

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 182**

51 Int. Cl.:

G01N 1/28 (2006.01)

C12M 1/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2018 PCT/US2018/032447**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2018 WO18222376**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2018 E 18808817 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024 EP 3631407**

54 Título: **Dispositivos para disociar una muestra de tejido biológico y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

01.06.2017 US 201762513907 P

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

04.11.2024

73 Titular/es:

**BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive, MC 110
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US**

72 Inventor/es:

**ABBOTT, RICHARD;
LASTOVICH, ALEXANDER G.;
HAHN, FRIEDRICH G. y
JONES, JACOB**

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 985 182 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos para disociar una muestra de tejido biológico y procedimientos de uso de los mismos

5 Introducción

El procesamiento de una muestra de tejido biológico para lograr composiciones celulares a menudo es necesario en numerosas aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico e investigación. Para separar una célula de su unión a otras células y la matriz extracelular, la estructura tisular generalmente se disocia mediante ruptura mecánica y digestión enzimática. La ruptura mecánica puede incluir picar y cortar con tijeras o un bisturí o con un procesador de tejidos motorizado de mano o de mesa con el objetivo de preparar muestras de tejido de dimensiones más pequeñas. La disociación del tejido a menudo es laboriosa y requiere numerosas manipulaciones del tejido. La gran cantidad de etapas de procesamiento para separar la muestra de tejido deseada de otro material biológico puede resultar en un procesamiento excesivo y reducir la viabilidad de las células. Del mismo modo, el tiempo requerido para procesar ciertos tipos de muestras (por ejemplo, tejidos sanos) puede requerir un grado diferente de disociación que otros (por ejemplo, tejido canceroso o necrótico), lo que hace que la disociación de muestras biológicas complejas resulte difícil y e ineficiente.

El documento US 2016/024450 A1 previo describe un dispositivo y procedimiento para la suspensión de tejido vivo con fines de investigación de regeneración.

El documento US 2004/158226 A1 anterior describe un tamiz de jeringa de tejido para la producción de suspensiones de células individuales que son viables.

El documento US 3 298 411 A depositado anteriormente describe un aparato para la división de tejido molecular en componentes subcelulares sin ruptura.

El documento US 2016/069781 A1 anterior describe disociadores de tejido capaces de romper una muestra de tejido biológico.

30 RESUMEN

La invención proporciona un aparato según la reivindicación 1 y un procedimiento según la reivindicación 12. Los aspectos de la presente descripción incluyen disociadores de tejido configurados para romper una muestra de tejido biológico. Los disociadores de tejido según la invención incluyen un portacuchillas que tiene una cuchilla y un portamuestras que tiene un accionador de tejido que incluye un tope plegable de extremo distal donde el accionador de tejido está configurado para su desplazamiento a lo largo de un eje longitudinal dentro del portamuestras. El tope flexible está posicionado para ser cortado por al menos una de las cuchillas del portacuchillas cuando el accionador de tejido se desplaza hacia el extremo distal del portamuestras. El tope flexible está posicionado en el extremo distal del accionador de tejido y está configurado para ser presionado a través de las cuchillas del portacuchillas. Cuando el tope flexible se presiona a través de las cuchillas, entra en contacto con los bordes laterales de las cuchillas. El tope flexible está configurado para eliminar el tejido restante de las cuchillas durante la disociación de la muestra de tejido biológico.

En las realizaciones, el portacuchillas incluye un soporte que tiene un orificio y una o más cuchillas de corte que se extienden a través del orificio del soporte y una tapa que tiene un orificio y una o más cuchillas de corte que se extienden a través del orificio de tapa. En ciertos casos, el tope flexible está configurado de manera tal que resulte presionado a través de las cuchillas de corte de la tapa. En otros casos, el tope flexible está configurado para ser presionado a través de las cuchillas de corte de la tapa y las cuchillas de corte del soporte. El soporte se puede acoplar a la tapa, tal como con uno o más alineadores. Los alineadores están configurados para posicionar las cuchillas de corte del soporte y las cuchillas de corte de tapa en un ángulo entre sí, como en un ángulo de 1° a 90°. En ciertas realizaciones, las cuchillas de corte del soporte y las cuchillas de corte de tapa se posicionan ortogonales a las cuchillas de corte del soporte. Las cuchillas de corte se pueden acoplar al soporte y a la tapa con uno o más sujetadores. En ciertos casos, las cuchillas de corte se moldean conjuntamente con el soporte y la tapa. En algunos casos, el extremo distal del portamuestras está acoplado al extremo proximal de la tapa. En otras realizaciones, el portamuestras se moldea conjuntamente con la tapa. En incluso otras realizaciones, el portamuestras y la tapa forman un único portamuestras integrado que tiene una o más cuchillas. El disociador de tejidos, en ciertas realizaciones, está configurado para su acoplamiento a un recipiente. En algunos casos, el recipiente se sujeta al portacuchillas con uno o más sujetadores. En otros casos, el recipiente se sujeta al portamuestras con uno o más sujetadores. En estas realizaciones, los disociadores de tejido de interés incluyen un recipiente, un portacuchillas acoplado de forma liberable al recipiente y un portamuestras que tiene un accionador de tejido con un tope flexible de extremo distal.

En algunas realizaciones, el accionador de tejido y el portamuestras incluyen alineadores que proporcionan retroalimentación audible o táctil para indicar que el accionador de tejido se desplazó una distancia predeterminada dentro del portamuestras. En ciertas realizaciones, el accionador de tejido incluye una o más protuberancias para proporcionar retroalimentación audible o táctil. En ciertos casos, el accionador de tejido incluye uno o más alineadores.

En algunos casos, el accionador de tejido incluye uno o más indicadores (por ejemplo, protuberancias, marcas, muescas, muescas, etc.) que proporcionan retroalimentación, tal como retroalimentación visual, audible o táctil, que indica que el accionador de tejido se desplazó al extremo distal del portamuestras. En un ejemplo, el accionador de tejido incluye un indicador (por ejemplo, una marca, muesca, protuberancia, etc.) que proporciona retroalimentación visual de que el accionador de tejido se desplazó al extremo distal del portamuestras. En otros casos, el accionador de tejido incluye una o más protuberancias o hendiduras que proporcionan retroalimentación audible o táctil que indica que el movimiento de corte está completo y el tejido se disoció.

Los aspectos de la descripción también incluyen procedimientos para disociar una muestra de tejido biológico. Los procedimientos según la invención incluyen posicionar un tejido biológico en el portamuestras del disociador de tejido, presionar el tejido biológico contra las cuchillas de corte desplazando el accionador de tejido al extremo distal del portamuestras de una manera suficiente para disociar el tejido biológico. El tope flexible posicionado en el extremo distal del actuador de tejido se presiona a través de las cuchillas de corte. La presión que se ejerce sobre el tope flexible a través de las cuchillas de corte es suficiente para cortar el tope flexible. Dicha presión del tope flexible a través de las cuchillas de corte desplaza el tope flexible mientras entra en contacto con las paredes internas de las cuchillas de corte. Para disociar el tejido, el accionador de tejido se puede desplazar continuamente o en incrementos discretos a lo largo del eje longitudinal del portamuestras para presionar el tejido a través de las cuchillas de corte. El actuador de tejido se desplaza para que el tope flexible entre en contacto con las paredes internas de las cuchillas de corte y elimine cualquier tejido residual de las cuchillas de corte.

También se proporcionan kits que incluyen un portamuestras y un accionador de tejido con un tope flexible en el extremo distal, pero no forman parte de la invención reivindicada. En algunos ejemplos, los kits incluyen además un portacuchillas, como un soporte que tiene una o más cuchillas de corte y una tapa que tiene una o más cuchillas de corte. En ciertos casos, los kits incluyen además uno o más utensilios de biopsia de tejido, tales como pinzas, agujas, bisturíes y tijeras. En otros casos, los kits incluyen además enzimas digestivas y soluciones amortiguadoras. Los kits también pueden incluir uno o más reactivos de etiquetado, tales como reactivos para preparar una muestra de citometría de flujo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La invención se puede entender mejor a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lee junto con los dibujos adjuntos. En los dibujos se incluyen las siguientes figuras:

La FIG. 1 representa un disociador de tejidos según ciertas realizaciones de la presente descripción.

La FIG. 2 ilustra aspectos de un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 3 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 4 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 5 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 6 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 7 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 8 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 9 representa una vista superior de un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 10 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 11 representa una vista superior de un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 12 representa una vista inferior de un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción.

La FIG. 13A representa la viabilidad celular de las células obtenidas a partir de la disociación de tejido de riñón de cerdo manualmente con tijeras y con dispositivos disociadores de tejido según ciertas realizaciones.

La FIG. 13B representa el rendimiento de las células viables obtenidas a partir de la disociación de tejido de riñón de cerdo manualmente con tijeras y con dispositivos disociadores de tejido según ciertas realizaciones.

La FIG. 14A representa la viabilidad celular de las células obtenidas a partir de la disociación de tejido de riñón de cerdo manualmente con un bisturí y con dispositivos disociadores de tejido según ciertas realizaciones.

La FIG. 14B representa el rendimiento de las células viables obtenidas a partir de la disociación de tejido de riñón de cerdo manualmente con un bisturí y con dispositivos disociadores de tejido según ciertas realizaciones.

La FIG. 15A representa la viabilidad celular de las células obtenidas a partir de la disociación de tumores de ratón PDX (xenógrafos derivados del paciente) manualmente con tijeras y con dispositivos disociadores de tejido según ciertas realizaciones.

La FIG. 15B representa el rendimiento de las células viables obtenidas a partir de la disociación de tumores de ratón PDX manualmente con tijeras y con dispositivos disociadores de tejido según ciertas realizaciones.

La FIG. 16 representa una comparación entre la distribución de células tumorales que contienen fenotipos de marcadores de superficie para tumores de ratón PDX disociados manualmente por medio de tijeras y con dispositivos de disociación de tejidos según ciertas realizaciones.

La FIG. 17 representa una comparación entre la distribución de células tumorales que contienen fenotipos de marcadores de superficie para tumores de ratón PDX disociados manualmente por medio de tijeras y con

dispositivos de disociación de tejidos según ciertas realizaciones.

La FIG. 18 representa una comparación entre la distribución de células tumorales que contienen fenotipos de marcadores de superficie para tumores de ratón PDX disociados manualmente por medio de tijeras y con dispositivos de disociación de tejidos según ciertas realizaciones.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA

10 Se proporcionan disociadores de tejido configurados para romper una muestra de tejido biológico. Los aspectos de los disociadores de tejido según ciertas realizaciones incluyen un portacuchillas que tiene una cuchilla y un portamuestras que incluye un accionador de tejido que tiene un tope flexible de extremo distal, donde el accionador de tejido está configurado para su desplazamiento a lo largo de un eje longitudinal con el portamuestras. También se proporcionan procedimientos para disociar una muestra de tejido biológico con los disociadores de tejido, así como kits que incluyen los disociadores de tejido.

15 Antes de que la presente invención se describa con mayor detalle, se debe entender que esta invención no está limitada a realizaciones particulares descritas, ya que estas pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en esta invención solo tiene la finalidad de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención solo se verá limitado por las reivindicaciones adjuntas.

20 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se debe entender que todos los valores intermedios, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido quedan abarcados dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños se pueden incluir independientemente en los intervalos más pequeños y también están englobados dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen ambos o uno de esos límites incluidos también están incluidos en la invención.

30 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta invención tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Si bien en la práctica o prueba de la presente invención también se puede utilizar cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en esta invención, ahora se describirán los procedimientos y los materiales preferidos.

35 La cita de cualquier publicación es para su descripción antes de la fecha de presentación y no se debe interpretar como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que es posible que haya que confirmar de manera independiente.

40 Cabe señalar que, como se usa en esta invención y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un(a)", "el(los)" y "la(s)" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones se pueden redactar de modo tal que excluyan cualquier elemento opcional. Como tal, este enunciado pretende servir como base antecedente para el uso de una terminología exclusiva como "únicamente", "solo" y similares en relación con los elementos de las reivindicaciones, o el uso de una limitación "negativa".

45 Como será evidente para los expertos en la técnica tras leer esta descripción, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en esta invención tiene componentes y características distintos que se pueden separar fácilmente de, o combinar con, las características de cualquiera de las otras diversas realizaciones sin salir del alcance de la presente invención. Cualquier procedimiento mencionado se puede llevar a cabo en el orden de los eventos mencionados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible.

50 Como se resumió anteriormente, la presente descripción proporciona un disociador de tejido configurado para romper una muestra de tejido biológico. Al describir adicionalmente la invención de la descripción, los disociadores de tejido que incluyen un portacuchillas y un portamuestras que incluye un accionador de tejido con un tope plegable de extremo distal se describen primero con mayor detalle. A continuación, se describen procedimientos de preparación de una muestra de tejido biológico disociado con los disociadores de tejido de la invención. También se proporcionan kits para preparar una muestra de tejido biológico disociado.

DISPOSITIVOS PARA DISOCIAR UNA MUESTRA DE TEJIDO BIOLÓGICO

60 Como se resumió anteriormente, los aspectos de la presente descripción incluyen un disociador de tejido configurado para disociar una muestra de tejido biológico. El término "disociar" se usa en la presente en su sentido convencional para hacer referencia a romper y separar la muestra de tejido biológico en una pluralidad de fragmentos de tejido más pequeños, tal como en 2 o más fragmentos de tejido, tal como 5 o más, tal como 10 o más, tal como 25 o más, tal como 50 o más, tal como 100 o más, tal como 250 o más, tal como 500 o más, tal como 1000 o más, tal como 5000 o más e incluye romper y separar una muestra de tejido biológico en 10,000 o más fragmentos de tejido. En las

65

realizaciones, una muestra de tejido biológico dada se considera disociada, si después de la disociación, 2 o más, tal como 5 o más, tal como 10 o más, tal como 25 o más, tal como 50 o más, tal como 100 o más fragmentos de tejido que originalmente se asociaron de forma estable entre sí ya no se asocian de forma estable entre sí, es decir, se pueden mover libremente entre sí. En ciertas realizaciones, los procedimientos incluyen romper un órgano o tejido para recoger los componentes más pequeños que forman colectivamente el órgano o tejido.

En las realizaciones, los disociadores de tejido de la invención están configurados para disociar una muestra de tejido biológico de una manera suficiente para facilitar la preparación de una composición de células individuales a partir de los fragmentos de tejido disociados. La frase "célula única" se usa en la presente en su sentido convencional para hacer referencia a una composición que tiene células distintas y separadas del tejido que está disociado. En ciertas realizaciones, el disociador de tejidos está configurado para preparar fragmentos de tejido que son adecuados para un tratamiento adicional (por ejemplo, con una enzima digestiva) para preparar una composición de células individuales (por ejemplo, suspensión) de la muestra de tejido diana. Por ejemplo, el disociador de tejido de la presente invención se puede configurar para disociar la muestra de tejido biológico para producir fragmentos de tejido que tienen un área de superficie sustancialmente aumentada en comparación con el tejido no disociado, de tal manera que los fragmentos de tejido son adecuados para el tratamiento para producir una composición de células individuales de la muestra de tejido. En otros casos, el disociador de tejido produce fragmentos de tejido que tienen un área de superficie acumulativa total que es 2 veces mayor que la muestra de tejido no disociada, tal como 5 veces o más, tal como 10 veces o más, tal como 25 veces o más, tal como 50 veces o más, tal como 100 veces o más, tal como 1000 veces o más, tal como 5000 veces o más, tal como 10,000 carpetas o más, tal como 100,000 veces o más e incluye fragmentos de tejido que tienen un área de superficie acumulativa total que es 1,000,000 veces mayor que la muestra de tejido no disociada. En estas realizaciones, los fragmentos de tejido producidos son adecuados para el tratamiento para producir una composición de células individuales a partir de los fragmentos de tejido.

En las realizaciones, los disociadores de tejido de la presente están configurados para disociar una muestra de tejido de modo que los fragmentos de tejido disociados tengan una viabilidad celular del 50 % o superior, tal como del 60 % o superior, tal como del 70 % o superior, tal como del 75 % o superior, tal como del 80 % o superior, tal como del 85 % o superior, tal como del 90 % o superior, tal como del 95 % o superior, tal como del 97 % o superior, tal como del 99 % o superior e incluyen fragmentos de tejido que tienen una viabilidad celular del 99,9 % o superior. El término "viabilidad celular" se usa en este documento en su sentido convencional para hacer referencia al porcentaje de células que permanecen viables en la muestra de tejido después de la disociación en fragmentos con el disociador de tejido. En ciertas realizaciones, los disociadores de tejido de la invención están configurados para proporcionar fragmentos de tejido que retienen el 100 % de las células viables de la muestra de tejido. Se puede usar cualquier protocolo conveniente para determinar el porcentaje de viabilidad celular de la muestra, que incluye, de modo no taxativo, un analizador celular (por ejemplo, analizador celular ViCell) o citometría de flujo. En algunas realizaciones, los disociadores de tejido de la invención están configurados para disociar una muestra de tejido de modo que los fragmentos de tejido disociados tengan una viabilidad celular del 50 % o superior según lo que determine un analizador de células, tal como del 60 % o superior, tal como del 70 % o superior, tal como del 75 % o superior, tal como del 80 % o superior, tal como del 85 % o superior, tal como del 90 % o superior, tal como del 95 % o superior, tal como del 97 % o superior, tal como del 99 % o superior e incluso fragmentos de tejido que tienen una viabilidad celular del 99,9 % o superior según lo que determine un analizador de células. En otras realizaciones, los disociadores de tejido de la invención están configurados para disociar una muestra de tejido de modo que los fragmentos de tejido disociados tengan una viabilidad celular del 50 % o superior según lo determinado por citometría de flujo, tal como del 60 % o superior, tal como del 70 % o superior, tal como del 75 % o superior, tal como del 80 % o superior, tal como del 85 % o superior, tal como del 90 % o superior, tal como del 95 % o superior, tal como del 97 % o superior, tal como del 99 % o superior e incluso fragmentos de tejido que tienen una viabilidad celular del 99,9 % o superior según lo que determine una citometría de flujo.

Como se usa en esta invención, el término "muestra de tejido biológico" se usa en su sentido convencional para hacer referencia a un organismo completo, planta, hongo o un subconjunto de tejidos o partes componentes del organismo. Las muestras de tejido biológico se pueden obtener de una fuente *in vitro* (por ejemplo, tejido cultivado en cultivo de laboratorio) o de una fuente *in vivo* (por ejemplo, un sujeto mamífero, un sujeto humano, etc.). En algunas realizaciones, la muestra de tejido se obtiene de una fuente *in vitro*. En algunas realizaciones, la muestra de tejido biológico se obtiene de una fuente *in vivo*, donde en algunos casos, los tejidos derivados de un sujeto se cultivan, almacenan o manipulan antes de la evaluación. Las fuentes *in vivo* incluyen organismos multicelulares vivos y pueden producir muestras de tejido no diagnósticas o diagnósticas.

En ciertas realizaciones, la fuente de la muestra de tejido es un "mamífero" o "mamífero", donde estos términos se usan ampliamente para describir organismos que están dentro de la clase mamíferos, que incluyen los órdenes carnívoros (por ejemplo, perros y gatos), roedores (por ejemplo, ratones, cobayas y ratas) y primates (por ejemplo, humanos, chimpancés y monos). En algunos casos, los sujetos son humanos. Las muestras de tejido biológico pueden incluir tejido de sujetos humanos de ambos sexos y en cualquier etapa de desarrollo (es decir, neonatos, bebés, jóvenes, adolescentes, adultos), donde en ciertas realizaciones el sujeto humano es un joven, adolescente o adulto. Si bien la presente descripción se puede aplicar a muestras de un sujeto humano, se debe entender que los procedimientos también se pueden llevar a cabo en muestras de otros sujetos animales (es decir, en "sujetos no humanos") tales como, entre otros, aves, ratones, ratas, perros, gatos, ganado y caballos.

En algunas realizaciones, las muestras de tejido biológico incluyen tejido de una parte componente de un sujeto humano, como órganos, incluyendo, entre otros, tejido tegumentario (por ejemplo, secciones de la piel), tejido oral (por ejemplo, bucal, de la lengua, palatal, gomas), tejido respiratorio (por ejemplo, faringe, laringe, tráquea, bronquios, pulmones, diafragma) tejido gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas, intestinos, colon, recto y ano.), tejido cardiovascular (por ejemplo, corazón, vasos sanguíneos), tejido endocrino (por ejemplo, hipotálamo, glándula pituitaria, cuerpo pineal o glándula pineal, tiroides, paratiroides, glándulas suprarrenales) y tejido genitourinario (riñones, uréteres, vejiga, uretra, ovarios, trompas de Falopio, útero, vagina, glándulas mamarias, testículos, conducto deferente, vesículas seminales, próstata, pene), tejido muscular, tejido nervioso (por ejemplo, cerebro, médula espinal, nervios), así como tejido esquelético blando (cartílago, ligamentos, tendones). Las muestras biológicas pueden ser cualquier tipo de tejido del organismo, incluyendo tanto tejido sano como enfermo (por ejemplo, canceroso, maligno, necrótico, etc.)

Los dispositivos disociadores de tejido de la invención están configurados para disociar muestras de tejido biológico de cualquier tamaño, dependiendo del tipo de tejido y del tamaño del portamuestras, donde, en algunos casos, la longitud de las muestras de tejido biológico disociadas con los disociadores de tejido de la invención puede variar de 0,01 cm a 5 cm, tal como de 0,02 cm a 4,5 cm, tal como de 0,03 cm a 4 cm, tal como de 0,04 cm a 3,5 cm, tal como de 0,05 cm a 3 cm, tal como de 0,06 cm a 2,5 cm, tal como de 0,07 cm a 2 cm, tal como de 0,08 cm a 1,5 cm, tal como de 0,09 cm a 1 cm e incluso de 0,1 cm a 0,5 cm. La anchura de la muestra biológica puede variar de 0,01 cm a 5 cm, tal como de 0,02 cm a 4,5 cm, tal como de 0,03 cm a 4 cm, tal como de 0,04 cm a 3,5 cm, tal como de 0,05 cm a 3 cm, tal como de 0,06 cm a 2,5 cm, tal como de 0,07 cm a 2 cm, tal como de 0,08 cm a 1,5 cm, tal como de 0,09 cm a 1 cm e incluso de 0,1 cm a 0,5 cm. El espesor de las muestras de tejido biológico también puede variar de 0,001 mm a 50 mm, tal como de 0,002 mm a 25 mm, tal como de 0,003 mm a 22,5 mm, tal como de 0,004 mm a 20 mm, tal como de 0,005 mm a 15 mm, tal como de 0,005 mm a 12,5 mm e incluso de 0,01 mm a 10 mm tal como de 0,05 mm a 10 mm e incluso de 0,1 mm a 5 mm. Por ejemplo, los dispositivos disociadores de tejido de interés se pueden configurar para disociar muestras de tejidos biológicos que tienen un área de superficie que varía de 0,001 a 100 cm², tal como de 0,05 a 100 cm², de 0,01 a 100 cm², tal como de 0,05 a 50 cm², tal como de 0,1 a 25 cm², tal como de 0,5 a 15 cm², tal como de 0,75 a 10 cm², tal como de 1 a 7,5 cm², e incluso de 2 a 5 cm². Los disociadores de tejido de la presente invención se pueden configurar para disociar muestras de tejido biológico que tienen un volumen que varía de 0,001 a 10 cm³, tal como de 0,005 a 9 cm³, tal como de 0,0075 a 8 cm³, tal como de 0,01 a 7 cm³, tal como de 0,02 a 6 cm³, tal como de 0,05 a 5 cm³, tal como de 0,1 a 4 cm³, tal como de 0,5 a 3 cm³, e incluso de 0,75 a 2 cm³.

En ciertas realizaciones, la muestra de tejido biológico es una muestra que se precargó en un portamuestras de disociador y se almacena en el portamuestras durante un período de tiempo predeterminado antes de que la muestra de tejido biológico se disocie. Por ejemplo, la muestra de tejido biológico se puede cargar previamente en un portamuestras disociador y congelar en un congelador. La cantidad de tiempo que la muestra de tejido biológico se almacena antes de disociar la muestra de tejido biológico puede variar, tal como 0,1 horas o más, tal como 0,5 horas o más, tal como 1 hora o más, tal como 2 horas o más, tal como 4 horas o más, tal como 8 horas o más, tal como 16 horas o más, tal como 24 horas o más, tal como 48 horas o más, tal como 72 horas o más, tal como 96 horas o más, tal como 120 horas o más, tal como 144 horas o más, tal como 168 horas o más e incluso precargar la muestra de tejido biológico en el portamuestras disociador 240 horas o más antes de disociar la muestra de tejido biológico o puede variar tal como de 0,1 horas a 240 horas antes de disociar la muestra de tejido biológico, tal como de 0,5 horas a 216 horas, tal como de 1 hora a 192 horas e incluso de 5 horas a 168 horas antes de romper la muestra de tejido biológico. Por ejemplo, la muestra de tejido biológico se puede cargar previamente en un portamuestras de disociador en una ubicación remota (por ejemplo, en el consultorio de un médico) y enviar a un laboratorio para su procesamiento según los procedimientos en cuestión. Por "ubicación remota" se entiende una ubicación que no sea la ubicación en la que se obtiene la muestra de tejido y se carga previamente en el recipiente. Por ejemplo, una ubicación remota podría ser otra ubicación (por ejemplo, oficina, laboratorio, etc.) en la misma ciudad, otra ubicación en una ciudad diferente, otra ubicación en un estado diferente, otra ubicación en un país diferente, etc., en relación con la ubicación del dispositivo disociador de tejidos, por ejemplo, como se describe con mayor detalle a continuación. En algunos casos, dos ubicaciones están alejadas entre sí si están separadas entre sí por una distancia de 10 m o más, tal como 50 m o más, incluyendo 100 m o más, por ejemplo, 500 m o más, 1000 m o más, 10.000 m o más, etc.

Como se resumió anteriormente, los disociadores de tejido según ciertas realizaciones incluyen un portamuestras que tiene un accionador de tejido con un tope flexible del extremo distal donde el accionador de tejido está configurado para ser desplazado a lo largo de un eje longitudinal dentro del portamuestras. El portamuestras tiene un extremo distal y un extremo proximal con paredes entre el extremo distal y el extremo proximal que juntos forman una cámara interna dentro del portamuestras que está configurada para recibir una o más muestras de tejido biológico. En algunas realizaciones, las paredes externas del portamuestras y la cámara interna tienen la misma forma de sección transversal donde las formas de sección transversal de interés incluyen, entre otras, formas de sección transversal rectilíneas, por ejemplo, cuadrados, rectángulos, trapecios, triángulos, hexágonos, etc., formas de sección transversal curvilíneas, por ejemplo, círculos, óvalos, así como formas irregulares, por ejemplo, una porción inferior parabólica acoplada a una porción superior plana. Por ejemplo, tanto las paredes exteriores del portamuestras como la cámara interior pueden tener secciones transversales circulares u ovaladas o tanto las paredes exteriores del portamuestras como la cámara interior pueden tener secciones transversales poligonales (por ejemplo, octogonales). En otras realizaciones, las paredes exteriores del portamuestras y la cámara interior dentro del portamuestras tienen diferentes formas de sección

transversal (por ejemplo, la carcasa tiene una sección transversal circular y la cámara interior tiene una sección transversal cuadrada o poligonal)

5 Dependiendo de la cantidad y el tipo de muestra de tejido que se procesa, el tamaño de la cámara interna del portamuestras puede variar, donde, en algunos casos, la longitud de la cámara interna del portamuestras puede variar de 0,25 cm a 5 cm, tal como de 0,5 cm a 4,5 cm, tal como de 1 cm a 4 cm, tal como de 1,5 cm a 3 cm e incluso de 0,5 cm a 3 cm y el ancho de la cámara interna del portamuestras puede variar de 0,25 cm a 5 cm, tal como de 0,5 cm a 4,5 cm, tal como de 1 cm a 4 cm, tal como de 1,5 cm a 3,5 cm e incluso de 1 cm a 3 cm. Cuando la cámara interna del portamuestras tiene una sección transversal cilíndrica, el diámetro puede variar, en algunas realizaciones, de 0,1
10 cm a 10 cm, tal como de 0,5 cm a 9 cm, tal como de 0,75 cm a 8 cm e incluso de 1 cm a 7 cm. En consecuencia, el volumen de la cámara interna dentro del portamuestras puede variar de 0,001 a 10 cm³, tal como de 0,005 a 9 cm³, tal como de 0,0075 a 8 cm³, tal como de 0,01 a 7 cm³, tal como de 0,02 a 6 cm³, tal como de 0,05 a 5 cm³, tal como de 0,1 a 4 cm³, tal como de 0,5 a 3 cm³, e incluso de 0,75 a 2 cm³.

15 En algunas realizaciones, el portamuestras es cilíndrico y tiene una porción proximal y una porción distal a lo largo de un eje longitudinal que termina en un orificio que es transversal al eje longitudinal del portamuestras. La longitud del portamuestras cilíndrico (tal como se mide a lo largo del eje longitudinal) puede variar en el intervalo de 0,25 cm a 5 cm, tal como de 0,5 cm a 4,5 cm, tal como de 1 cm a 4 cm, tal como de 1,5 cm a 3 cm e incluso de 0,5 cm a 3 cm. En las realizaciones, el orificio se puede extender a través de toda o parte de la cámara interior en el extremo distal del portamuestras (tal como se mide desde el eje central del portamuestras). En algunos casos, el orificio se extiende a través del 10 % o más de la cámara interna del portamuestras, tal como el 15 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 80 % o más, tal como el 85 % o más, tal como el 90 % o más, tal como el 95 % o más, tal como el 97 % o más e incluso el 99 % o más. En ciertos casos, el orificio en el extremo distal se extiende a través de toda la cámara interior (es decir, el 100 %) del portamuestras. Dependiendo de
25 la forma de la muestra de tejido biológico, el orificio puede tener cualquier forma adecuada, donde las formas de interés incluyen, entre otras, formas rectilíneas, por ejemplo, cuadrados, rectángulos, trapecios, triángulos, hexágonos, etc., formas de sección transversal curvilíneas, por ejemplo, círculos, óvalos, así como formas irregulares, por ejemplo, una porción inferior parabólica acoplada a una porción superior plana. En ciertas realizaciones, el orificio es circular. En otras realizaciones, el orificio es ovalado. En incluso otras realizaciones, el orificio es poligonal, tal como un cuadrado,
30 triangular o rectangular.

Como se analiza con mayor detalle a continuación, el accionador de tejido se desplaza a lo largo de un eje longitudinal dentro de la cámara interna de la muestra. En algunas realizaciones, el accionador de tejido se desplaza en incrementos discretos, donde, en ciertos casos, uno o más de la cámara interna del portamuestras y el accionador de
35 tejido pueden incluir una o más muescas o protuberancias que proporcionan incrementos predeterminados para desplazar el accionador de tejido dentro del portamuestras. Por ejemplo, en algunos casos, la cámara interna del portamuestras incluye 2 o más muescas, tal como 3 o más muescas, tal como 4 o más muescas, tal como 5 o más muescas e incluso 10 o más muescas. En otros casos, la cámara interna del portamuestras incluye 2 o más protuberancias, tales como 3 o más protuberancias, tales como 4 o más protuberancias e incluye 10 o más
40 protuberancias. En incluso otros casos, la cámara interna del portamuestras incluye 2 o más muescas y protuberancias, tales como 3 o más muescas y protuberancias, tales como 4 o más muescas y protuberancias e incluso 10 o más muescas y protuberancias.

En algunas realizaciones, la cámara interna del portamuestras tiene una o más ranuras (por ejemplo, complementarias a las protuberancias en el accionador de tejido, como se describe a continuación) que se extienden a lo largo de una longitud del portamuestras. Por ejemplo, el portamuestras puede incluir 2 o más ranuras, tal como 3 o más ranuras, tal como 4 o más ranuras, tal como 5 o más ranuras e incluso 6 o más ranuras. Cada ranura se puede extender por toda o parte de la longitud de la cámara de muestra, tal como un 10 % o más de la longitud de la cámara interna, tal como un 15 % o más, tal como un 20 % o más, tal como un 25 % o más, tal como un 30 % o más, tal como un 40 % o más, tal como un 50 % o más, tal como un 60 % o más, tal como un 75 % o más, tal como un 80 % o más, tal como un 90 % o más e incluso un 95 % o más. En algunas realizaciones, las ranuras se extienden por toda la longitud (es decir, el 100 %) de la cámara interna del portamuestras. Cada ranura puede ser de la misma longitud o diferente. En ciertas realizaciones, cada ranura tiene la misma longitud. En otras realizaciones, dos o más ranuras se extienden por la misma longitud del portamuestras y una o más ranuras se extienden por una longitud diferente. En otras
55 realizaciones más, cada una de las ranuras tiene una longitud diferente.

En algunas realizaciones, la cámara interior del portamuestras tiene paredes roscadas y está configurada para ser roscada con las paredes exteriores del accionador de tejido. Todas o parte de las paredes de la cámara interna pueden estar roscadas, tal como el 10 % o más de la longitud de la cámara interna, tal como el 15 % o más, tal como el 20 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 30 % o más, tal como el 40 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 60 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 80 % o más, tal como el 90 % o más e incluso el 95 % o más. En algunas realizaciones, toda la longitud (es decir, el 100 %) de la cámara interna del portamuestras está roscada.

El portamuestras se puede formar a partir de cualquier material adecuado incluyendo, entre otros, vidrio, metal o plástico, tal como un plástico flexible o rígido, materiales poliméricos o termoplásticos. Por ejemplo, los plásticos poliméricos adecuados pueden incluir acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), polipropileno, policarbonatos,

5 poliuretanos, poliéteres, poliamidas, poliimididas o copolímeros de estos termoplásticos entre otros materiales plásticos poliméricos. En ciertas realizaciones, la carcasa se forma a partir de un poliéster, donde los poliésteres de interés pueden incluir, entre otras, carcasas hechos de poli(2,6-naftaleno-dicarboxilatos de alquilenos) tales como 2,6-naftaleno-dicarboxilato de polietileno); poli(4,4'-dibenzoatos de alquilen sulfonilo) tales como 4,4'-dibenzoato de polietilén sulfonilo); poli(p-fenilén alquilen dicarboxilatos) tales como poli(p-fenilén etilén dicarboxilatos); poli(trans-1,4-ciclohexanodiol alquilen dicarboxilatos) tales como poli(trans-1,4-ciclohexanodiol etilén dicarboxilato); poli(1,4-ciclohexano-dimetilén alquilen dicarboxilatos) tales como poli(1,4-ciclohexanodimetilén etilén dicarboxilato); poli([2.2.2]-bicyclooctano-1,4-dimetileno

10 dicarboxilatos de alquilenos) tales como poli(dicarboxilato de etileno de [2.2.2]-bicyclooctano-1,4-dimetileno); polímeros y copolímeros de ácido láctico tales como (S)-polilactida, (R,S)-polilactida, poli(tetrametilglicolida) y poli(lactida-co-glicolida); combinaciones de los mismos y similares.

15 Como se resumió anteriormente, los disociadores de tejido de la presente incluyen un accionador de tejido configurado para su desplazamiento a lo largo de un eje longitudinal dentro del portamuestras. El término "desplazar" se refiere a mover el accionador de tejido dentro de la cámara interna del portamuestras de una manera suficiente para poner la muestra de tejido biológico en contacto con y presionar la muestra de tejido biológico contra las cuchillas de corte para disociar el tejido en una pluralidad de fragmentos de tejido. En las realizaciones, el disociador de tejido de la presente invención está configurado para su desplazamiento a lo largo del eje longitudinal dentro del portamuestras y se puede

20 desplazar a lo largo de toda o parte de la longitud de la cámara interior del portamuestras, tal como el 25 % o más de la longitud de la carcasa, tal como el 35 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 60 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 90 % o más, tal como el 95 % o más, tal como el 97 % o más e incluso el 99 % o más de la longitud de la carcasa. En ciertas realizaciones, el accionador de tejido se puede desplazar a lo largo de toda la longitud (es decir, 100 %) del portamuestras.

25 En algunas realizaciones, el accionador de tejido está configurado para su desplazamiento en un movimiento hacia adelante y hacia atrás dentro del portamuestras, tal como moverse desde el extremo proximal hasta el extremo distal dentro del portamuestras y hacia atrás desde el extremo distal hasta el extremo proximal. Por ejemplo, el accionador de tejido está configurado para su desplazamiento en un movimiento hacia adelante y hacia atrás a lo largo del 25 % o más de la longitud del portamuestras, tal como del 35 % o más, tal como del 50 % o más, tal como del 60 % o más, tal como del 75 % o más, tal como del 90 % o más, tal como del 95 % o más, tal como del 97 % o más e incluso del 99 % o más de la longitud del portamuestras. En ciertas realizaciones, el accionador de tejido se puede desplazar en un movimiento hacia adelante y hacia atrás a lo largo de toda la longitud (es decir, desde el extremo proximal hasta el

30 extremo distal) del portamuestras.

35 La forma de la sección transversal del accionador de tejido puede variar, dependiendo de la forma de la cámara interna dentro del portamuestras, donde las formas de sección transversal de interés incluyen, entre otras, formas de sección transversal rectilíneas, por ejemplo, cuadrados, rectángulos, trapecios, triángulos, hexágonos, etc., formas de sección transversal curvilíneas, por ejemplo, círculos, óvalos, así como también formas irregulares, por ejemplo, una porción inferior parabólica acoplada a una porción superior plana. En algunas realizaciones, el accionador de tejido y la cámara interna del portamuestras tienen la misma forma de sección transversal. Por ejemplo, tanto el accionador de tejido como la cámara interna de la muestra pueden tener secciones transversales circulares u ovaladas o tanto el accionador de tejido como la cámara interna de la muestra pueden tener una sección transversal poligonal (por ejemplo, octogonal). En otras realizaciones, el accionador de tejido y la cámara interna dentro del portamuestras tienen diferentes formas de sección transversal. Por ejemplo, el accionador de tejido puede tener una sección transversal curvilínea y la cámara interna del portamuestras puede tener una sección transversal poligonal o el accionador de tejido puede tener una sección transversal poligonal y la cámara interna del portamuestras puede tener una sección transversal curvilínea.

50 Dependiendo de la cantidad y el tipo de muestra de tejido que se procesa y del tamaño de la cámara interna del portamuestras, las dimensiones del accionador de tejido pueden variar cuando, en algunos casos, la longitud del accionador de tejido puede variar de 1 cm a 50 cm, tal como de 2,5 cm a 45 cm, tal como de 5 cm a 40 cm, tal como de 7,5 cm a 35 cm e incluso de 10 cm a 25 cm y el ancho del accionador de tejido puede variar de 1 cm a 50 cm, tal como de 2,5 cm a 45 cm, tal como de 5 cm a 40 cm, tal como de 7,5 cm a 35 cm e incluso de 10 cm a 25 cm. Cuando el accionador de tejido tiene una sección transversal cilíndrica, el diámetro del accionador de tejido puede variar, en algunas realizaciones, en el intervalo de 0,1 cm a 5 cm, tal como de 0,25 cm a 5 cm, tal como de 0,5 cm a 4,5 cm, tal como de 1 cm a 4 cm, tal como de 1,5 cm a 3,5 cm e incluso de 1 cm a 3 cm. Por ejemplo, el diámetro del accionador de tejido puede variar de 0,1 cm a 2 cm, tal como de 0,2 cm a 1,9 cm, tal como de 0,3 cm a 1,8 cm, tal como de 0,4 cm a 1,7 cm, tal como de 0,5 cm a 1,6 cm, tal como de 0,6 cm a 1,5 cm e incluso de 0,75 cm a 1,25 cm.

60 En algunas realizaciones, todo o parte del accionador de tejido tiene una sección transversal que es sustancialmente del mismo tamaño que la cámara interna del portamuestras. En otras palabras, las paredes externas del accionador de tejido están a ras con las paredes internas del portamuestras. Por ejemplo, el 5 % o más de la longitud del accionador de tejido puede tener una sección transversal que es sustancialmente del mismo tamaño que la cámara interna del portamuestras, tal como el 10 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 90 % o más e incluso el 95 % o más de la longitud del accionador de tejido puede tener una sección

65

transversal que es sustancialmente del mismo tamaño que la cámara interna del portamuestras. En ciertas realizaciones, toda la longitud del accionador de tejido tiene una sección transversal que es sustancialmente del mismo tamaño que la cámara interna del portamuestras. En algunas realizaciones, uno o más del extremo proximal y el extremo distal del accionador de tejido tienen una sección transversal que es sustancialmente del mismo tamaño que la cámara interior del portamuestras, teniendo la porción restante del accionador de tejido una sección transversal que es menor que la sección transversal de la cámara interior del portamuestras. Por ejemplo, en un ejemplo, el extremo distal del accionador de tejido tiene una sección transversal que es sustancialmente del mismo tamaño que la cámara interna del portamuestras, y la porción restante del accionador de tejido tiene una sección transversal que es menor que la sección transversal de la cámara interna del portamuestras. En otro ejemplo, el extremo proximal del accionador de tejido tiene una sección transversal que es sustancialmente del mismo tamaño que la cámara interna del portamuestras, teniendo la porción restante del accionador de tejido una sección transversal que es menor que la sección transversal de la cámara interna del portamuestras. En incluso otro ejemplo, tanto el extremo distal como el extremo proximal del accionador de tejido tienen una sección transversal que es sustancialmente del mismo tamaño que la cámara interna del portamuestras, y la porción restante del accionador de tejido tiene una sección transversal que es menor que la sección transversal de la cámara interna del portamuestras.

En algunos casos, las paredes externas del accionador de tejido forman un sello fluídico con la cámara interna del portamuestras. El término "sello fluídico" se usa en esta invención en su sentido convencional para hacer referencia a la ausencia de espacio suficiente para que el fluido fluya entre las paredes externas del accionador de tejido y la cámara interna del portamuestras. Por ejemplo, la porción distal del accionador de tejido puede formar un sello fluídico con la cámara interna del portamuestras. En otros casos, tanto la porción distal como la porción proximal del accionador de tejido forman un sello fluídico con la cámara interna del portamuestras. En otros casos, toda la longitud del accionador de tejido forma un sello fluídico con la cámara interna del portamuestras. En ciertas realizaciones, el accionador de tejido forma un sello fluídico con el portamuestras empleando una o más juntas o juntas tóricas.

Como se describe con mayor detalle a continuación, el tejido es presionado en contacto y a través de las cuchillas de corte por el extremo distal del actuador de tejido. Como tal, el extremo distal del accionador de tejido está configurado para entrar en contacto con la muestra de tejido biológico. En algunas realizaciones, el extremo distal del accionador es plano. En otras realizaciones, el extremo distal del accionador de tejido tiene una forma convexa. En las realizaciones, el extremo distal del accionador de tejido incluye un tope flexible. El término "flexible" se usa en su sentido convencional para indicar que el tope se puede comprimir, flexionar o doblar de otro modo sin romperse. En estas realizaciones, el tope flexible es flexible y no es rígido o rígido. Como se describe con mayor detalle a continuación, para disociar el tejido biológico según ciertas realizaciones, el accionador de tejido se desplaza a lo largo del eje longitudinal del portamuestras, presionando el tope flexible a través de al menos una de las cuchillas de corte, como las cuchillas de corte del soporte o las cuchillas de corte de tapa. En ciertas realizaciones, el tope flexible está configurado para ser cortado por las cuchillas de corte cuando el accionador de tejido se desplaza hacia el extremo distal del portamuestras. Dependiendo del espesor del tope flexible de extremo distal, las cuchillas se pueden presionar a través del 10 % o más del tope flexible de extremo distal cuando el accionador de tejido se desplaza al extremo distal del portamuestras, tal como el 15 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 90 % o más, tal como el 95 % o más, tal como el 97 % o más e incluso el 99 % o más del tope flexible de extremo distal. En ciertas realizaciones, cuando el accionador de tejido se desplaza al extremo distal del portamuestras, las cuchillas se presionan a través de todo el tope plegable del extremo distal (es decir, las cuchillas cortan completamente (100 %) a través del tope plegable) y entran en contacto con el accionador de tejido).

En algunas realizaciones, el tope flexible está configurado para entrar en contacto con los bordes laterales (es decir, están a nivel con los bordes laterales) de las cuchillas de corte cuando el accionador de tejido se desplaza a lo largo del eje longitudinal del portamuestras, tal como donde el tope flexible entra en contacto con los bordes de la cuchilla de corte a medida que el tope flexible se presiona a través de la cuchilla de corte. En ciertos casos, el tope flexible forma un sello fluídico con los bordes laterales de la cuchilla de corte a medida que el tope flexible se presiona a través de la cuchilla de corte. En estas realizaciones, el tope flexible está enrasado con el borde de la cuchilla de corte de tal manera que el tope flexible elimina el tejido o fluido restante de la muestra de tejido biológico disociado en las cuchillas de corte.

En las realizaciones, cuando el tope flexible se presiona a través de las cuchillas de corte, queda poco o nada de tejido o fluido de la muestra de tejido biológico disociado en las cuchillas de corte, tal como 50 % en peso o menos de la cantidad total de tejido biológico que se disocia, tal como 45 % en peso o menos, tal como 40 % en peso o menos, tal como 35 % en peso o menos, tal como 30 % en peso o menos, tal como 25 % en peso o menos, tal como 20 % en peso o menos, tal como 15 % en peso o menos, tal como 10 % en peso o menos, tal como 9 % en peso o menos, tal como 8 % en peso o menos, tal como 7 % en peso o menos, tal como 6 % en peso o menos, tal como 5 % en peso o menos, tal como 4 % en peso o menos, tal como 3 % en peso o menos, tal como 2 % en peso o menos, tal como 1 % en peso o menos, tal como 0,5 % en peso o menos, tal como 0.1 % en peso o menos, tal como 0,01 % en peso o menos, tal como 0,001 % en peso o menos e incluso 0,0001 % en peso o menos de la cantidad total de tejido biológico que se disocia permanece en las cuchillas de corte después de que el tope flexible se presiona a través de las cuchillas de corte. En ciertas realizaciones, cuando el tope flexible se presiona a través de las cuchillas de corte, no queda tejido biológico en las cuchillas de corte. Como tales, los disociadores de tejido de la presente descripción están configurados para disociar y recoger el tejido biológico disociado con poco o ningún exceso de tejido restante en las cuchillas de

corte o en el portamuestras.

Dependiendo de la constitución química de los topes flexibles específicos empleados, los topes flexibles de interés tienen una resistencia a la compresión que varía de 10 N a 100 N, tal como de 20 N a 95 N, tal como de 30 N a 90 N, tal como de 35 N a 85 N, tal como de 40 N a 80 N, tal como de 45 N a 75 N e incluso de 50 N a 70 N. En ciertas realizaciones, el tope flexible tiene una resistencia a la compresión de alrededor de 50 N a alrededor de 60 N, tal como de alrededor de 50 N a alrededor de 55 N. La dureza durométrica de los topes flexibles de interés puede variar. La dureza del durómetro de los topes flexibles puede variar de 10 Shore OO a 100 Shore OO, tal como 20 Shore OO a 90 Shore OO, tal como 30 Shore OO a 80 Shore OO e incluso 40 Shore OO a 70 Shore OO. En otras realizaciones, la dureza del durómetro de los topes flexibles de interés varía de 10 Shore A a 100 Shore A, tal como 20 Shore A a 90 Shore A, tal como 30 Shore A a 80 Shore A e incluso 40 Shore A a 70 Shore A.

El tope flexible se puede formar a partir de cualquier material flexible adecuado, que incluye, entre otros, materiales plásticos, poliméricos o termoplásticos flexibles y compresibles. Por ejemplo, los materiales flexibles adecuados pueden incluir polidimetilsiloxano, polibutadieno, cloroprenos, policloroprenos, caucho de butilo, caucho de butilo halogenado, caucho de estireno-butadieno, caucho de nitrilo, caucho de nitrilo hidrogenado, caucho de etileno propileno, caucho de etileno propileno dieno, caucho de epiclorhidrina, caucho poliacrílico, cauchos de silicona, caucho de fluorosilicona, fluoroelastómeros, perfluoroelastómeros, amidas de bloque de poliéter, polietileno clorosulfonado, acetato de etilenvinilo, caucho de polisulfuro, así como otros plásticos blandos tales como policarbonatos flexibles, poliuretanos, poliéteres, poliamidas, poliimididas o copolímeros de estos termoplásticos entre otros materiales plásticos poliméricos. En ciertas realizaciones, el tope flexible se forma a partir de polidimetilsiloxano.

La forma transversal del tope flexible del extremo distal puede variar, dependiendo de la forma del accionador de tejido y la cámara interna dentro del portamuestras, donde las formas transversales de interés incluyen, entre otras, formas transversales rectilíneas, por ejemplo, cuadrados, rectángulos, trapecios, triángulos, hexágonos, etc., formas transversales curvilíneas, por ejemplo, círculos, óvalos, así como formas irregulares, por ejemplo, una porción inferior parabólica acoplada a una porción superior plana. En algunas realizaciones, el tope plegable del extremo distal y el accionador de tejido tienen la misma forma de sección transversal. En otras realizaciones, el tope plegable del extremo distal y el accionador de tejido tienen diferentes formas de sección transversal. En algunos casos, el tope plegable del extremo distal tiene una forma de sección transversal que es la misma que el orificio del portamuestras. Por ejemplo, el tope plegable del extremo distal está al ras con el orificio del portamuestras cuando el accionador de tejido se desplaza hacia el extremo distal del portamuestras.

El tope flexible puede cubrir todo o parte del extremo distal del accionador de tejido, tal como un 10 % o más del extremo distal, tal como un 15 % o más, tal como un 20 % o más, tal como un 25 % o más, tal como un 50 % o más, tal como un 60 % o más, tal como un 75 % o más, tal como un 80 % o más, tal como un 90 % o más, tal como un 95 % o más, tal como un 97 % o más e incluso un 99 % o más del extremo distal del accionador de tejido. En ciertas realizaciones, el tope flexible cubre todo el extremo distal del accionador de tejido. Como tal, el ancho del tope flexible del extremo distal puede variar de 0,1 cm a 5 cm, tal como de 0,5 cm a 4,5 cm, tal como de 0,75 cm a 4 cm e incluso de 1 cm a 3,5 cm. Cuando el accionador de tejido tiene una sección transversal cilíndrica, el diámetro del tope flexible del extremo distal puede variar de 0,1 cm a 5 cm, tal como de 0,5 cm a 4,5 cm, tal como de 0,75 cm a 4 cm e incluso de 1 cm a 3,5 cm. Dependiendo del espesor de las cuchillas de corte, así como de la separación entre las cuchillas de corte (como se describe a continuación), el tope flexible puede tener un espesor (medido a lo largo del eje longitudinal del portamuestras) que es de 0,1 mm o superior, tal como 0,5 mm o superior, tal como 1 mm o superior, tal como 5 mm o superior, tal como 7,5 mm o superior, tal como 10 mm o superior, tal como 15 mm o superior, tal como 20 mm o superior e incluso 25 mm o superior. Por ejemplo, el espesor del tope flexible puede variar de 0,1 mm a 25 mm, tal como de 0,5 mm a 22,5 mm, tal como de 1 mm a 20 mm, tal como de 2 mm a 17,5 mm, tal como de 3 mm a 15 mm, tal como de 4 mm a 12,5 mm e incluso de 5 mm a 10 mm.

En algunas realizaciones, el tope flexible se fija al extremo distal del accionador de tejido, tal como con un sujetador donde los sujetadores adecuados pueden incluir, entre otros, sujetadores de gancho y bucle, pestillos, muescas, ranuras, pasadores, amarres, bisagras, así como adhesivos permanentes o no permanentes o una combinación de los mismos. En otras realizaciones, el tope flexible se añade al extremo distal del accionador de tejido mediante estereolitografía (impresión 3D). En otras realizaciones, el tope flexible se moldea conjuntamente con el accionador de tejido. En ciertas realizaciones, el tope flexible es una parte integrada del accionador de tejido. Por ejemplo, el extremo distal del accionador de tejido se puede formar a partir de un plástico flexible o compresible, polimérico o termoplástico como se describió anteriormente, tal como polidimetilsiloxano, poliisopreno (natural o sintético), polibutadieno, cloroprenos, policloroprenos, neoprenos, caucho de butilo, caucho de butilo halogenado, caucho de estireno-butadieno, caucho de nitrilo, caucho de nitrilo hidrogenado, caucho de etileno propileno, caucho de etileno propileno dieno, caucho de epiclorhidrina, caucho poliacrílico, caucho de silicona, caucho de fluorosilicona, fluoroelastómeros, perfluoroelastómeros, amidas de bloque de poliéter, polietileno clorosulfonado, acetato de etilenvinilo, caucho de polisulfuro, así como otros plásticos blandos tales como policarbonatos flexibles, poliuretanos, poliéteres, poliamidas, poliimididas o copolímeros de estos termoplásticos, tales como PETG (tereftalato de polietileno modificado con glicol), entre otros materiales plásticos poliméricos.

En algunas realizaciones, las paredes externas del accionador de tejido incluyen uno o más alineadores configurados

para orientar el accionador de tejido dentro de la cámara interna del portamuestras. Por ejemplo, las paredes externas del accionador de tejido pueden incluir una protuberancia de alineación, un riel de alineación, una muesca de alineación, una ranura de alineación, una ranura de alineación o una combinación de los mismos. Cuando las paredes exteriores del accionador de tejido incluyen uno o más alineadores, las paredes de la cámara interior del portamuestras también pueden incluir un alineador, tal como un alineador que es complementario al alineador en las paredes exteriores del accionador de tejido. Por ejemplo, cuando el accionador de tejido incluye una protuberancia de alineación, la cámara interna del portamuestras puede incluir una ranura de alineación. En otro ejemplo, donde el accionador de tejido incluye una ranura de alineación, la cámara interna del portamuestras puede incluir un riel de alineación.

En ciertas realizaciones, uno o más del accionador de tejido y el portamuestras incluyen un indicador que proporciona retroalimentación para indicar que se completó una carrera de corte. En estas realizaciones, cuando el accionador de tejido se desplaza a una ubicación predeterminada dentro del portamuestras, el indicador proporciona retroalimentación visual, audible o táctil al usuario de que el accionador de tejido se desplazó una distancia predeterminada. En algunos casos, el indicador proporciona retroalimentación al usuario de que el accionador de tejido se desplazó al extremo distal del portamuestras. En otros casos, el indicador proporciona retroalimentación al usuario de que el movimiento de corte está completo y que el tejido en el portamuestras se disoció.

En algunas realizaciones, el indicador de retroalimentación es una marca visual o un identificador de desplazamiento. La marca visual puede ser cualquier identificador conveniente, que incluye, entre otras, una línea coloreada, una muesca, una protuberancia o lengüeta que proporciona al usuario determinar visualmente la distancia de desplazamiento del accionador de tejido. En ciertos casos, el accionador de tejido puede incluir más de una marca visual, tal como 2 o más marcas visuales, tal como 3 o más, tal como 4 o más, tal como 5 o más e incluso 10 o más marcas visuales. Las marcas visuales, en ciertas realizaciones, se pueden posicionar en incrementos discretos a lo largo del accionador de tejido para proporcionar retroalimentación visual al usuario para una pluralidad de distancias de desplazamiento. Por ejemplo, las marcas visuales pueden estar separadas por 1 mm o más, tal como 2 mm o más, tal como 3 mm o más, tal como 4 mm o más, tal como 5 mm o más, tal como 10 mm o más, tal como 15 mm o más, tal como 25 mm o más e incluso 50 mm o más.

En otras realizaciones, el accionador de tejido puede incluir una o más lengüetas, protuberancias o algún otro alineador que emite un sonido o produce una vibración cuando alcanza una parte predeterminada del portamuestras. El portamuestras también puede incluir un alineador (por ejemplo, un orificio o ranura) que proporciona una vibración o indicación audible de que el alineador en el accionador de tejido alcanzó una posición predeterminada dentro del portamuestras. La posición en el portamuestras donde se proporciona la retroalimentación audible o táctil puede variar según se desee y puede estar a 1 mm o más del extremo proximal del portamuestras, tal como 2 mm o más, tal como 3 mm o más, tal como 4 mm o más, tal como 5 mm o más, tal como 10 mm o más, tal como 15 mm o más, tal como 25 mm o más e incluso 50 mm o más del extremo proximal del portamuestras. En algunos casos, los disociadores de tejido están configurados para proporcionar retroalimentación audible o táctil cuando el accionador de tejido alcanzó 25 mm o menos desde el extremo distal del portamuestras, tal como 20 mm o menos, tal como 15 mm o menos, tal como 10 mm o menos, tal como 5 mm o menos, tal como 2 mm o menos e incluso 1 mm o menos desde el extremo distal del portamuestras. En ciertas realizaciones, los disociadores de tejido están configurados para proporcionar retroalimentación audible o táctil cuando el accionador de tejido alcanzó el extremo distal del portamuestras.

Dependiendo del desplazamiento del actuador de tejido dentro de la cámara interna del portamuestras, el tamaño del alineador puede variar. Por ejemplo, el alineador se puede extender a lo largo de toda o parte de la longitud del accionador de tejido, tal como el 10 % o más de la longitud del accionador de tejido, tal como el 15 % o más, tal como el 20 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 30 % o más, tal como el 40 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 60 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 80 % o más, tal como el 90 % o más e incluso el 95 % o más. En algunas realizaciones, el alineador se extiende por toda la longitud (es decir, el 100 %) del accionador de tejido. En consecuencia, en realizaciones, la longitud del alineador puede variar de 0,1 cm a 25 cm, tal como de 0,5 cm a 22,5 cm, tal como de 1 cm a 20 cm, tal como de 2,5 cm a 15 cm e incluso de 5 cm a 10 cm y el ancho del alineador puede variar de 0,01 cm a 5 cm, tal como de 0,05 cm a 2,5 cm, tal como de 0,1 cm a 2 cm e incluso de 0,5 cm a 1,5 cm.

Las paredes exteriores del accionador de tejido pueden incluir 1 o más alineadores, tales como 2 o más alineadores, tales como 3 o más alineadores, tales como 4 o más alineadores e incluir 5 o más alineadores. Cuando el actuador tisular incluye más de un alineador, cada alineador se puede posicionar en cualquier parte del actuador tisular según se desee. Por ejemplo, un alineador se puede posicionar en un extremo distal, un extremo proximal, entre el extremo proximal y el extremo distal o una combinación de los mismos. Los alineadores se pueden posicionar en lados opuestos del accionador de tejido, como dos alineadores en lados opuestos en el extremo distal del accionador de tejido o dos alineadores en lados opuestos en el extremo proximal del accionador de tejido. En algunas realizaciones, el accionador de tejido incluye un primer alineador en el extremo distal y un segundo alineador en el extremo proximal. En ciertas realizaciones, los alineadores están posicionados a la misma distancia entre sí. En algunos casos, cada alineador está separado de manera equidistante del extremo distal del actuador tisular o del extremo proximal del actuador tisular.

En las realizaciones de la presente descripción, los disociadores de tejido incluyen un portacuchillas que tiene un soporte con una o más cuchillas de corte y una tapa con una o más cuchillas de corte. La tapa tiene un extremo proximal y un extremo distal con paredes entre el extremo distal y el extremo proximal que juntos forman una cámara interior donde el extremo proximal está acoplado al extremo distal del portamuestras. Como se describió anteriormente, en algunos casos el portamuestras está acoplado a la tapa mediante un sujetador, tal como un pestillo, una muesca, una ranura, un pasador, una correa, una bisagra, un adhesivo no permanente. En otros casos, el portamuestras se acopla a la tapa enroscando la tapa al portamuestras. En incluso otros casos, el portamuestras se comoldea a la tapa. En incluso otros casos, el portamuestras y la tapa forman un único portamuestras integrado que tiene una o más cuchillas de corte.

La tapa puede tener cualquier forma de sección transversal donde las formas de sección transversal adecuadas incluyen, entre otras, formas de sección transversal rectilíneas, por ejemplo, cuadrados, rectángulos, trapecios, triángulos, hexágonos, etc., formas de sección transversal curvilíneas, por ejemplo, círculos, óvalos, así como formas irregulares, por ejemplo, una porción inferior parabólica acoplada a una porción superior plana. En ciertas realizaciones, la tapa tiene una forma de sección transversal poligonal tal como un cuadrado o un polígono. En otras realizaciones, el soporte tiene una forma transversal circular. La forma de la sección transversal de la tapa puede ser igual o diferente del soporte (como se describe a continuación). En algunos casos, la forma de la sección transversal de la tapa es la misma que la del soporte. En otros casos, la forma de la sección transversal de la tapa es diferente del soporte.

Dependiendo del tamaño de las cuchillas de corte (como se describe a continuación), la tapa puede tener una longitud que varía de 0,1 cm a 10 cm, tal como de 0,5 cm a 9,5 cm, tal como de 1 cm a 9 cm, tal como de 1,5 cm a 8,5 cm, tal como de 2 cm a 8 cm, tal como de 2,5 cm a 7,5 cm, tal como de 3 cm a 7 cm, tal como de 3,5 cm a 6,5 cm e incluso de 4 cm a 6 cm. El ancho transversal de la tapa puede variar de 0,5 cm a 15 cm, tal como de 1 cm a 14 cm, tal como de 2 cm a 13 cm, tal como de 3 cm a 12 cm, tal como de 4 cm a 11 cm e incluso de 5 cm a 10 cm.

La tapa tiene un orificio que se extiende a través del ancho de la sección transversal de la tapa. El orificio puede ser coaxial con el eje longitudinal de la tapa (es decir, compartir un centro con la sección transversal de la tapa) o puede estar descentrado. En algunas realizaciones, el orificio está posicionado en el extremo proximal de la tapa (es decir, en el extremo distal del portamuestras). En otras realizaciones, el orificio se posiciona en el extremo distal de la tapa. El orificio se puede extender a través del 10 % o más del ancho de la sección transversal de la tapa, tal como el 15 % o más, tal como el 20 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 30 % o más, tal como el 35 % o más, tal como el 40 % o más, tal como el 45 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 90 % o más, tal como el 95 % o más e incluye un orificio que se extiende el 99 % de la sección transversal de la tapa. En consecuencia, el orificio del soporte puede variar de 0,5 cm a 15 cm, tal como de 1 cm a 14 cm, tal como de 2 cm a 13 cm, tal como de 3 cm a 12 cm, tal como de 4 cm a 11 cm e incluso de 5 cm a 10 cm.

En las realizaciones, la tapa y el soporte incluyen 1 o más cuchillas de corte, tales como 2 o más cuchillas de corte, tales como 3 o más cuchillas de corte, tales como 5 o más cuchillas de corte, tales como 10 o más cuchillas de corte e incluso 25 o más cuchillas de corte. El término "cuchilla de corte" se usa en esta invención en su sentido convencional para hacer referencia a cualquier superficie que tenga un borde que sea suficientemente estrecho para perforar, rebanar o cortar de otra manera a través de una muestra de tejido biológico. Las cuchillas de corte según las realizaciones se pueden formar a partir de cualquier material de corte adecuado, que incluye, pero no se limita a, metal, vidrio, cerámica o plástico. En algunas realizaciones, las cuchillas de corte se forman a partir de un metal, tal como aluminio, oro, indio, hierro, níquel, estaño, acero (por ejemplo, acero inoxidable), plata y combinaciones y aleaciones de los mismos. En otras realizaciones, las cuchillas de corte se forman a partir de una aleación de metal, tal como una aleación de aluminio, aleación de aluminio-litio, una aleación de aluminio-níquel-cobre, una aleación de aluminio-cobre, una aleación de aluminio-magnesio, una aleación de óxido de aluminio-magnesio, una aleación de aluminio-silicio, una aleación de aluminio-magnesio-manganeso-platino, una aleación de cobre-oro, una aleación de oro, una aleación de oro-plata, una aleación de indio, una aleación de indio-estaño, una aleación de óxido de indio-estaño, una aleación de hierro, una aleación de hierro-cromo (por ejemplo, acero), una aleación de hierro-cromo-níquel (por ejemplo, acero inoxidable), una aleación de hierro-silicio, una aleación de hierro-cromo-molibdeno, una aleación de hierro-carbono, una aleación de hierro-boro, una aleación de hierro-magnesio aleación de hierro-manganeso, una aleación de hierro-molibdeno, una aleación de hierro-níquel, una aleación de hierro-fósforo, una aleación de hierro-titanio, una aleación de hierro-vanadio, una aleación de níquel, una aleación de níquel-manganeso-aluminio-silicio, una aleación de níquel-cromo, una aleación de níquel, molibdeno-cromo-tungsteno, una aleación de níquel-cobre-hierro-manganeso, una aleación de níquel-carbono, una aleación de níquel-cromo-hierro, una aleación de níquel-silicio, una aleación de níquel-titanio, una aleación de plata, una aleación de plata-cobre (por ejemplo, plata estéril) una aleación de plata-cobre-germanio (por ejemplo, plata estéril de argéntio), una aleación de plata-oro, una aleación de plata-cobre-oro, una aleación de plata-platino, una aleación de estaño, una aleación de estaño-cobre-antimonio, aleación de titanio, una aleación de titanio-vanadio-cromo, una aleación de titanio-aluminio, una aleación de titanio-aluminio-vanadio, una aleación de circonio, una aleación de circonio-estaño o una combinación de las mismas.

En ciertas realizaciones, las cuchillas de corte se forman a partir de un plástico, tal como un plástico rígido, material polimérico o termoplástico. Por ejemplo, los plásticos adecuados pueden incluir policarbonatos, poliuretanos, poliéteres, poliamidas, poliimididas o copolímeros de estos termoplásticos, entre otros materiales plásticos poliméricos.

En ciertas realizaciones, las cuchillas de corte se forman a partir de un poliéster, donde los poliésteres de interés pueden incluir, entre otros, poli(adipatos de alquileno) tales como adipato de polietileno), poli(adipato de 1,4-butileno) y poli(adipato de hexametileno); poli(suberatos de alquileno) tales como poli(suberato de etileno); poli(sebacatos de alquileno) tales como poli(sebacato de etileno); poli(ϵ -caprolactona) y poli(β -propiolactona); poli(2,6-naftaleno-dicarboxilatos de alquileno) tales como poli(2,6-naftaleno-dicarboxilato de etileno); poli(alquilen sulfonil-4,4'-dibenzoatos) tales como poli(etilen sulfonil-4,4'-dibenzoato); poli(p-fenileno alquilen dicarboxilatos) tales como poli(p-fenileno etilen dicarboxilatos); poli(trans-1,4-ciclohexanodil alquilen dicarboxilatos) tales como poli(trans-1,4-ciclohexanedil etilen dicarboxilato); poli(1,4-ciclohexanodimetilen alquilen dicarboxilatos) tales como poli(1,4-ciclohexano-dimetilen etilen dicarboxilato); poli([2.2.2]-bicyclooctano-1,4-dimetilen alquilen dicarboxilatos) tales como poli([2.2.2]-bicyclooctano-1,4-dimetilen etilen dicarboxilato); polímeros de ácido láctico y copolímeros tales como (S)-polilactida, (R,S)-polilactida, poli(tetrametilglicolida), y poli(lactidacoglicolida), combinaciones de los mismos y similares.

En las realizaciones, los disociadores de tejido incluyen una tapa que tiene una o más cuchillas de corte. Dependiendo de la forma de los fragmentos de tejido disociados deseados, la configuración de las cuchillas de corte de la tapa puede variar. En algunos casos, la cuchilla de corte incluye una sola cuchilla que atraviesa el orificio de la tapa. Por ejemplo, en un ejemplo, la única cuchilla se posiciona a través de la línea media del orificio de la tapa. En otro ejemplo, la única cuchilla se posiciona a una distancia predeterminada de la línea media del extremo distal de la tapa, tal como 1 mm o más de la línea media de la tapa, tal como 2 mm o más, tal como 3 mm o más, tal como 5 mm o más, tal como 7 mm o más e incluso 10 mm o más de la línea media del extremo distal de la tapa.

En algunas realizaciones, la cuchilla de corte de la tapa está configurada como una matriz de cuchillas, tal como una pluralidad de cuchillas dispuestas en filas paralelas que se extienden a través del orificio de la tapa. Por ejemplo, la cuchilla de corte de la tapa se puede disponer en 2 filas paralelas o más, tal como 3 filas paralelas o más, tal como 4 o filas paralelas o más, tal como 5 filas paralelas o más, tal como 10 filas paralelas o más, tal como 15 filas paralelas o más, tal como 25 filas paralelas o más e incluso 50 filas paralelas o más. La distancia entre cada cuchilla puede variar, dependiendo del tamaño de los fragmentos de tejido disociados deseados y puede ser de 0,01 mm o mayor, tal como 0,05 mm o mayor, tal como 0,1 mm o mayor, tal como 0,5 mm o mayor, tal como 1 mm o mayor, tal como 1,5 mm o mayor, tal como 2 mm o mayor, tal como 3 mm o mayor, tal como 5 mm o mayor e incluso una distancia entre cuchillas de 10 mm o mayor. La distancia entre cada fila puede ser la misma, diferente o alguna combinación de las mismas. En algunos casos, la distancia entre cada fila de cuchillas es la misma. En otros casos, la distancia entre cada fila de cuchillas es diferente. En otras circunstancias, una primera porción de las filas de cuchillas se posiciona a la misma distancia entre sí, mientras que una segunda porción de las filas de cuchillas se posiciona a distancias variables entre sí.

La una o más cuchillas de corte de tapa se pueden acoplar a la tapa mediante cualquier protocolo conveniente. En algunas realizaciones, las una o más cuchillas de corte de tapa son una parte integrada del soporte, incluso donde la cuchilla de corte se suelda, suelda o fija a la tapa usando un adhesivo permanente. En ciertas realizaciones, la cuchilla de corte se moldea conjuntamente con el soporte. En otras realizaciones, la una o más cuchillas de corte de tapa están unidas de forma liberable a la tapa. Por "de forma liberable" se entiende que una o más de las cuchillas de corte de la tapa se pueden separar libremente y volver a unir a la tapa. Cuando la cuchilla de corte está unida de forma liberable a la tapa, la cuchilla de corte puede estar sujeta de forma no permanente a la tapa mediante cualquier protocolo de unión conveniente, que incluye, pero no se limita a, un pestillo, una muesca, una ranura, un pasador, una correa, una bisagra, un adhesivo no permanente, un tornillo roscado o una combinación de los mismos. En ciertos casos, la cuchilla de corte incluye una pared exterior roscada y está enroscada con las paredes internas de la tapa.

En las realizaciones, el portacuchillass objeto también incluye un soporte que tiene una o más cuchillas de corte que está configurado para su acoplamiento a la tapa. El soporte puede tener cualquier forma de sección transversal donde las formas de sección transversal adecuadas incluyen, entre otras, formas de sección transversal rectilíneas, por ejemplo, cuadrados, rectángulos, trapecios, triángulos, hexágonos, etc., formas de sección transversal curvilíneas, por ejemplo, círculos, óvalos, así como formas irregulares, por ejemplo, una porción inferior parabólica acoplada a una porción superior plana. En ciertas realizaciones, el soporte tiene una forma de sección transversal poligonal, como un cuadrado o un polígono. En otras realizaciones, el soporte tiene una forma transversal circular. Dependiendo del tamaño de las cuchillas de corte (como se describe a continuación), el soporte puede tener una longitud que varía de 0,1 cm a 10 cm, tal como de 0,5 cm a 9,5 cm, tal como de 1 cm a 9 cm, tal como de 1,5 cm a 8,5 cm, tal como de 2 cm a 8 cm, tal como de 2,5 cm a 7,5 cm, tal como de 3 cm a 7 cm, tal como de 3,5 cm a 6,5 cm e incluso de 4 cm a 6 cm. El ancho de la sección transversal del soporte puede variar de 0,5 cm a 15 cm, tal como de 1 cm a 14 cm, tal como de 2 cm a 13 cm, tal como de 3 cm a 12 cm, tal como de 4 cm a 11 cm e incluso de 5 cm a 10 cm.

El soporte tiene un orificio que se extiende a lo ancho del soporte. El orificio puede ser coaxial con el eje longitudinal del soporte (es decir, compartir un centro con la sección transversal del soporte) o puede estar descentrado. El orificio se puede extender a través del 10 % o más del ancho de la sección transversal del soporte, tal como el 15 % o más, tal como el 20 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 30 % o más, tal como el 35 % o más, tal como el 40 % o más, tal como el 45 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 90 % o más, tal como el 95 % o más e incluye un orificio que se extiende el 99 % de la sección transversal del soporte. En consecuencia, el orificio del soporte puede variar de 0,5 cm a 15 cm, tal como de 1 cm a 14 cm, tal como de 2 cm a 13 cm, tal como de

3 cm a 12 cm, tal como de 4 cm a 11 cm e incluso de 5 cm a 10 cm.

En las realizaciones, el soporte incluye 1 o más cuchillas de corte, tales como 2 o más cuchillas de corte, tales como 3 o más cuchillas de corte, tales como 5 o más cuchillas de corte, tales como 10 o más cuchillas de corte e incluso 25 o más cuchillas de corte. Dependiendo de la forma de los fragmentos de tejido disociados deseados, la configuración de las cuchillas de corte del soporte puede variar. En algunos casos, la cuchilla de corte incluye una sola cuchilla que atraviesa el orificio del soporte. Por ejemplo, en un ejemplo, la única cuchilla se posiciona a través de la línea media del orificio del soporte. En otro ejemplo, la única cuchilla se posiciona a una distancia predeterminada de la línea media del extremo distal del soporte, tal como 1 mm o más de la línea media del soporte, tal como 2 mm o más, tal como 3 mm o más, tal como 5 mm o más, tal como 7 mm o más e incluso 10 mm o más de la línea media del extremo distal del soporte.

En algunas realizaciones, la cuchilla de corte del soporte está configurada como una matriz de cuchillas, tal como una pluralidad de cuchillas dispuestas en filas paralelas que se extienden a través del orificio del soporte. Por ejemplo, la cuchilla de corte del soporte se puede disponer en 2 filas paralelas o más, tal como 3 filas paralelas o más, tal como 4 o filas paralelas o más, tal como 5 filas paralelas o más, tal como 10 filas paralelas o más, tal como 15 filas paralelas o más, tal como 25 filas paralelas o más e incluso 50 filas paralelas o más. La distancia entre cada cuchilla puede variar, dependiendo del tamaño de los fragmentos de tejido disociados deseados y puede ser de 0,01 mm o mayor, tal como 0,05 mm o mayor, tal como 0,1 mm o mayor, tal como 0,5 mm o mayor, tal como 1 mm o mayor, tal como 1,5 mm o mayor, tal como 2 mm o mayor, tal como 3 mm o mayor, tal como 5 mm o mayor e incluso una distancia entre cuchillas de 10 mm o mayor. La distancia entre cada fila puede ser la misma, diferente o alguna combinación de las mismas. En algunos casos, la distancia entre cada fila de cuchillas es la misma. En otros casos, la distancia entre cada fila de cuchillas es diferente. En incluso otros casos, una primera porción de las filas de cuchillas se posiciona a la misma distancia entre sí mientras que una segunda porción de las filas de cuchillas se posiciona a distancias variables entre sí.

La una o más cuchillas de corte se pueden acoplar al soporte mediante cualquier protocolo conveniente. En algunas realizaciones, las una o más cuchillas de corte del soporte son una parte integrada del soporte, incluso donde la cuchilla de corte se suelda, suelda o fija al soporte usando un adhesivo permanente. En otras realizaciones, la una o más cuchillas de corte del soporte están unidas de forma liberable al soporte. En estas realizaciones, la una o más de las cuchillas de corte del soporte se pueden separar libremente y volver a unir al soporte. Cuando la cuchilla de corte está unida de forma liberable al soporte, la cuchilla de corte puede estar sujeta de forma no permanente al soporte mediante cualquier protocolo de unión conveniente, que incluye, entre otros, un pestillo, una muesca, una ranura, un pasador, una correa, una bisagra, un adhesivo no permanente, un tornillo roscado o una combinación de los mismos. En ciertos casos, la cuchilla de corte incluye una pared exterior roscada y que se enrosca con las paredes internas del soporte.

En las realizaciones, el soporte y las cuchillas de corte de tapa están orientados en un ángulo entre sí, por ejemplo, un ángulo de 1° a 90° entre sí, tal como donde las cuchillas de corte del soporte están orientadas en un ángulo de 5° a 85° con respecto a las cuchillas de corte de tapa, tal como de 10° a 80°, tal como de 15° a 75°, tal como de 20° a 70°, tal como de 25° a 65° e incluso donde las cuchillas de corte del soporte están orientadas en un ángulo de 30° a 60° con respecto a las cuchillas de corte de tapa. En ciertas realizaciones, las cuchillas de corte del soporte se posicionan de manera ortogonal (90°) con respecto a las cuchillas de corte de tapa. En las realizaciones, las cuchillas de corte del soporte y las cuchillas de corte de tapa se combinan para formar una superficie de corte en forma de rejilla (es decir, las superficies de corte de las cuchillas de corte del soporte y las cuchillas de corte de tapa forman superficies de corte de intersección rectilíneas, tales como, por ejemplo, superficies de corte en forma de cuadrados, rectángulos o formas curvilíneas). Cada conjunto (por ejemplo, cuadrado, rectangular) de las cuchillas de corte en forma de rejilla de interés puede ser congruente o incongruente o una combinación de las mismas. Dependiendo del tamaño de la cuchilla de corte y del tamaño del tejido disociado deseado, el área de cada conjunto puede variar, oscilando entre 0,01 mm² y 100 mm², tal como entre 0,1 mm² y 90 mm², tal como entre 0,5 mm² y 80 mm², tal como entre 0,75 mm² y 70 mm², tal como entre 1 mm² y 60 mm², e incluso entre 2 mm² y 50 mm².

Cuando las cuchillas de corte del soporte se posicionan de manera ortogonal con respecto a las cuchillas de corte de tapa, las cuchillas de corte del soporte y las cuchillas de corte de tapa se combinan para formar una superficie de corte en forma de rejilla que está configurada para disociar una muestra de tejido biológico en una pluralidad de componentes que tienen sustancialmente el mismo tamaño y forma. Por sustancialmente el mismo tamaño y forma se entiende que los disociadores de tejido de la invención están configurados para disociar una muestra de tejido biológico en fragmentos de tejido que varían en forma o tamaño en un 5 % o menos, tal como en un 4,5 % o menos, tal como en un 4 % o menos, tal como en un 3,5 % o menos, tal como en un 3 % o menos, tal como en un 2,5 % o menos, tal como en un 2 % o menos, tal como en un 1,5 % o menos, tal como en un 1 % o menos, tal como en un 0,5 % o menos, tal como en un 0,1 % o menos e incluso estar configurados para disociar una muestra de tejido biológico en fragmentos de tejido que varían en forma o tamaño que varían en un 0,01 % o menos.

Por ejemplo, los disociadores de tejido se pueden configurar para disociar la muestra de tejido biológico en una pluralidad de fragmentos de tejido que varían en tamaño en un 5 % o menos, tal como en un 4,5 % o menos, tal como en un 4 % o menos, tal como en un 3,5 % o menos, tal como en un 3 % o menos, tal como en un 2,5 % o menos, tal

como en un 2 % o menos, tal como en un 1,5 % o menos, tal como en un 1 % o menos, tal como en un 0,5 % o menos, tal como en un 0,1 % o menos e incluso configurar para disociar una muestra de tejido biológico en una pluralidad de fragmentos de tejido que varían en tamaño en un 0,01 % o menos. En ciertos casos, el disociador de tejido está configurado para disociar una muestra de tejido biológico en una pluralidad de fragmentos de tejido que tienen tamaños idénticos. Por ejemplo, el disociador de tejido se puede configurar para disociar la muestra de tejido biológico en una pluralidad de fragmentos de tejido que tienen una sección transversal que varía en un 5 % o menos, tal como en un 4,5 % o menos, tal como en un 4 % o menos, tal como en un 3,5 % o menos, tal como en un 3 % o menos, tal como en un 2,5 % o menos, tal como en un 2 % o menos, tal como en un 1,5 % o menos, tal como en un 1 % o menos, tal como en un 0,5 % o menos, tal como en un 0,1 % o menos y que incluye una configuración para disociar una muestra de tejido biológico en una pluralidad de fragmentos de tejido que tienen una sección transversal que varía en un 0,01 % o menos.

En algunas realizaciones, el disociador de tejido está configurado para disociar una muestra de tejido biológico en fragmentos de tejido que varían en forma en 5 % o menos, tal como en 4.5 % o menos, tal como en 4 % o menos, tal como en 3.5 % o menos, tal como en 3 % o menos, tal como en 2.5 % o menos, tal como en 2 % o menos, tal como en 1.5 % o menos, tal como en 1 % o menos, tal como en 0.5 % o menos, tal como en 0.1 % o menos e incluso estar configurado para disociar una muestra de tejido biológico en fragmentos de tejido que varían en forma en 0.01 % o menos. En ciertos casos, el disociador de tejido está configurado para disociar una muestra de tejido biológico en una pluralidad de fragmentos de tejido que tienen una forma idéntica.

En algunas realizaciones, las cuchillas de corte del soporte y la tapa son reutilizables. Por "reutilizable" se entiende que la cuchilla de corte es capaz de más de un solo uso donde hay poca o ninguna degradación o reducción en el rendimiento de la cuchilla de corte después de cada uso. Como tal, las cuchillas de corte en los disociadores de tejido de la invención se pueden reutilizar 1 o más veces, tal como 2 o más veces, tal como 3 o más veces, tal como 5 o más veces, tal como 10 o más veces, tal como 25 o más veces, tal como 50 o más veces e incluso 100 o más veces.

En las realizaciones, las cuchillas de corte muestran poca o ninguna degradación o reducción en el rendimiento después de cada uso. Las cuchillas de corte en cuestión se degradan en un 5 % o menos durante cada uso, tal como en un 4,5 % o menos, tal como en un 4 % o menos, tal como en un 3,5 % o menos, tal como en un 3 % o menos, tal como en un 2,5 % o menos, tal como en un 2 % o menos, tal como en un 1,5 % o menos, tal como en un 1 % o menos, tal como en un 0,5 % o menos e incluso la degradación en un 0,1 % o menos durante cada uso. En ciertas realizaciones, no hay degradación (es decir, 0 %) de las cuchillas de corte después de cada uso. En consecuencia, el rendimiento de las cuchillas de corte se reduce en un 5 % o menos después de cada uso, tal como en un 4,5 % o menos, tal como en un 4 % o menos, tal como en un 3,5 % o menos, tal como en un 3 % o menos, tal como en un 2,5 % o menos, tal como en un 2 % o menos, tal como en un 1,5 % o menos, tal como en un 1 % o menos, tal como en un 0,5 % o menos e incluso una reducción en el rendimiento en un 0,1 % o menos después de cada uso. En ciertas realizaciones, el rendimiento de las cuchillas de corte no se ve afectado en absoluto por cada uso.

Cuando se reutilizan las cuchillas de corte, los procedimientos pueden incluir además lavar las cuchillas de corte después del uso o antes del uso posterior, como se describe con mayor detalle a continuación. Las cuchillas de corte se pueden lavar mediante cualquier protocolo conveniente, tal como mediante lavado con un disolvente, usando calor, radiación electromagnética (por ejemplo, luz ultravioleta) o mediante ultrasonido, entre otros protocolos de lavado.

En ciertas realizaciones, el portacuchillas incluye uno o más alineadores para mantener la alineación entre las cuchillas de corte del soporte y las cuchillas de corte de tapa. En algunos casos, mantener la alineación entre las cuchillas de corte del soporte y las cuchillas de corte de la tapa incluye alinear el orificio del soporte y el orificio de la tapa. El soporte y la tapa pueden incluir cualquier número de alineadores, siempre que el acoplamiento de los alineadores en el soporte a los alineadores en la tapa sea suficiente para posicionar y mantener la alineación entre el soporte y la tapa. Por ejemplo, el soporte y la tapa pueden incluir cada uno 2 o más alineadores, tales como 3 o más alineadores, tales como 4 o más alineadores, tales como 5 o más alineadores, tales como 7 o más alineadores e incluso 10 o más alineadores. Se puede emplear cualquier tipo adecuado de alineador, tal como orificios de alineación, protuberancias, ranuras, pasadores, muescas, avellanados, escariados, pasadores, imanes o cualquier combinación de los mismos. En un ejemplo, la tapa incluye uno o más orificios o perforaciones de alineación y está acoplada a un soporte que tiene uno o más pasadores o protuberancias de alineación. En otro ejemplo, la tapa incluye uno o más pasadores o protuberancias de alineación y el soporte incluye uno o más orificios u orificios de alineación. En otro ejemplo más, la tapa incluye una o más ranuras de alineación y el soporte incluye una o más muescas de alineación. En otro ejemplo más, la tapa incluye una o más muescas de alineación y el soporte incluye una o más ranuras de alineación. En incluso otro ejemplo, la tapa incluye uno o más pasadores de ajuste a presión y el soporte incluye uno o más orificios para recibir el pasador de ajuste a presión. En otro ejemplo más, el soporte incluye uno o más pasadores de ajuste a presión y la tapa incluye uno o más orificios para recibir el pasador de ajuste a presión. En otro ejemplo más, tanto la tapa como el soporte incluyen uno o más imanes de alineación que se acoplan entre sí para alinear la tapa con el soporte.

La forma de los alineadores en el soporte y la tapa puede variar, donde las formas de sección transversal de interés incluyen, entre otras, formas de sección transversal rectilíneas, por ejemplo, cuadrados, rectángulos, trapecios, triángulos, hexágonos, etc., formas de sección transversal curvilíneas, por ejemplo, círculos, óvalos, así como formas irregulares, por ejemplo, una porción inferior parabólica acoplada a una porción superior plana. En algunas

ES 2 985 182 T3

realizaciones, los alineadores tienen forma cilíndrica. En otras realizaciones, los alineadores son esféricos. En otras realizaciones más, los alineadores tienen forma poligonal, tal como una forma cuadrada o rectangular.

5 El ancho de cada alineador puede variar, en algunos casos, de 1 mm a 25 mm, tal como de 2 mm a 22 mm, tal como de 3 mm a 20 mm, tal como de 4 mm a 17 mm e incluso de 5 mm a 15 mm. La longitud de cada alineador en el soporte o tapa varía de 1 mm a 50 mm, tal como de 2 mm a 45 mm, tal como de 3 mm a 40 mm, tal como de 4 mm a 35 mm, tal como de 5 mm a 30 mm e incluso de 10 mm a 20 mm. Cuando el alineador en el soporte o la tapa es un rebaje de alineación, tal como una muesca, un avellanado, un escariado, una ranura, una ranura o un orificio, la profundidad del
10 alineador puede variar de 1 mm a 50 mm, tal como de 2 mm a 45 mm, tal como de 3 mm a 40 mm, tal como de 4 mm a 35 mm, tal como de 5 mm a 30 mm e incluso de 10 mm a 20 mm.

15 Los alineadores se pueden posicionar en cualquier ubicación del soporte. Por ejemplo, en algunas realizaciones, uno o más alineadores se posicionan adyacentes al borde periférico exterior del soporte, tal como a 1 mm o más del borde del soporte, tal como a 2 mm o más, tal como a 3 mm o más, tal como a 4 mm o más e incluso a 5 mm o más del borde exterior del soporte. Cuando la forma transversal del soporte es poligonal, uno o más alineadores se pueden posicionar en las esquinas del soporte. Por ejemplo, cuando el soporte tiene una sección transversal cuadrada o rectangular, los alineadores se pueden posicionar en una o más de las cuatro esquinas del extremo distal cuadrado o rectangular del soporte.

20 Cuando el soporte incluye más de un alineador, la distancia entre cada alineador puede variar, estando separada por 2 mm o más, tal como por 3 mm o más, tal como por 5 mm o más, tal como por 7 mm o más, tal como por 10 mm o más e incluso por 25 mm o más. Cuando el soporte incluye tres o más alineadores, la distancia entre cada alineador puede ser igual o diferente o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la distancia entre cada alineador es diferente. En otras realizaciones, cada alineador está separado a la misma distancia entre sí. En ciertas realizaciones, el soporte incluye 4 alineadores que están posicionados a la misma distancia, separados a lo largo del
25 borde exterior del soporte. Por ejemplo, el soporte puede incluir 4 rebajes de forma poligonal (por ejemplo, cuadrados o rectangulares) posicionados en las cuatro esquinas del soporte.

30 Los alineadores también se pueden posicionar en cualquier ubicación de la tapa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, uno o más alineadores se posicionan adyacentes al borde periférico exterior de la tapa, tal como a 1 mm o más del borde de la tapa, tal como a 2 mm o más, tal como a 3 mm o más, tal como a 4 mm o más e incluso a 5 mm o más del borde exterior de la tapa. Cuando la forma transversal de la tapa es poligonal, uno o más alineadores se pueden posicionar en las esquinas de la tapa. Por ejemplo, cuando la tapa tiene una sección transversal cuadrada o rectangular, los alineadores se pueden posicionar en una o más de las cuatro esquinas de la tapa cuadrada o
35 rectangular.

40 Cuando la tapa incluye más de un alineador, la distancia entre cada alineador puede variar, con una separación de 2 mm o más, tal como 3 mm o más, tal como 5 mm o más, tal como 7 mm o más, tal como 10 mm o más e incluso 25 mm o más. Cuando la tapa incluye tres o más alineadores, la distancia entre cada alineador puede ser igual o diferente o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la distancia entre cada alineador es diferente. En otras realizaciones, cada alineador está separado a la misma distancia entre sí. En ciertas realizaciones, la tapa incluye 4 alineadores que están posicionados a la misma distancia de separación a lo largo del borde exterior de la tapa. Por ejemplo, la tapa puede incluir 4 rebajes de forma poligonal (por ejemplo, cuadrados o rectangulares) posicionados en
45 las cuatro esquinas de la tapa.

50 El soporte y la tapa también pueden incluir uno o más sujetadores para acoplar el soporte a la tapa. En algunos casos, el soporte está configurado para su unión de forma liberable a la tapa. En estas realizaciones, el soporte se puede separar libremente y volver a unir a la tapa. Los sujetadores adecuados para unir de forma liberable el soporte a la tapa pueden incluir, entre otros, pestillos, muescas, avellanados, orificios escariados, ranuras, pasadores, amarres, bisagras, adhesivos no permanentes o una combinación de los mismos. En ciertos casos, el soporte incluye una o más roscas de tornillo para su acoplamiento a la tapa. En ciertas realizaciones, el soporte se fija permanentemente a la tapa, tal como mediante soldadura, soldadura o fijación al soporte a la tapa usando un adhesivo permanente.

55 En algunas realizaciones, los disociadores de tejido de interés están configurados para su unión liberable a un recipiente. En estas realizaciones, el disociador de tejido se puede separar libremente y volver a unir al recipiente. En algunas realizaciones, el disociador de tejido está configurado para su colocación dentro y su unión al recipiente. Toda o parte de la carcasa de disociador de tejido se puede configurar para encajar dentro del recipiente, tal como el 10 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 90 % o más e incluso el 95 % o más de la carcasa de disociador de tejido se puede configurar para encajar dentro del recipiente.

60 En ciertas realizaciones, el recipiente está configurado para su unión al portacuchillas del disociador de tejidos. Por ejemplo, el recipiente se puede acoplar al componente de tapa del portacuchillas. En otras realizaciones, el recipiente está acoplado al componente del soporte del portacuchillas. El portacuchillas puede incluir uno o más sujetadores para unir el disociador al recipiente. Los sujetadores adecuados pueden incluir, entre otros, pestillos, muescas, ranuras, pasadores, amarres, bisagras, adhesivos no permanentes o una combinación de los mismos.
65

En ciertos casos, la pared interior de la tapa está roscada y está configurada para enroscarse con la pared exterior del recipiente. Dependiendo del tipo de recipiente empleado, toda o parte de la pared interna de la tapa puede estar roscada, tal como el 10 % o más de la longitud de la pared interna de la tapa, tal como el 15 % o más, tal como el 20 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 30 % o más, tal como el 40 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 60 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 80 % o más, tal como el 90 % o más e incluso el 95 % o más. En algunas realizaciones, toda la longitud (es decir, el 100 %) de la pared interna de la tapa está roscada.

Los recipientes de interés pueden variar y pueden incluir, entre otros, un tubo de recolección de sangre, un tubo de ensayo, un tubo de centrifuga, un tubo de cultivo, un tubo Falcon, un microtubo, un tubo Eppendorf, un recipiente de recolección de muestras, un recipiente de transporte de muestras, una placa de Petri y una jeringa.

La FIG. 1 representa un disociador de tejidos **100** según ciertas realizaciones de la presente descripción. Cada componente del disociador de tejido **100** presenta una sección transversal circular que incluye un portamuestras **101**, una tapa **102**, unas cuchillas de corte de tapa **102a**, un soporte **103**, unas cuchillas de corte de soporte **103a** y un accionador de tejido **104** que presenta un tope flexible de extremo distal **105**. El tope flexible del extremo distal está unido al accionador de tejido con un adhesivo, en algunos casos con una junta tórica (por ejemplo, para proporcionar un sello fluido). El accionador de tejido **104** incluye protuberancias **104a** para mantener la alineación durante el desplazamiento en el portamuestras **101**. Dos lengüetas más pequeñas también están presentes en el accionador de tejido para proporcionar retroalimentación audible o táctil que indica que el accionador de tejido **104** alcanzó una distancia predeterminada dentro del portamuestras **101** o que la carrera de corte se completó. Estas lengüetas están ubicadas justo debajo del botón pulsador del accionador de tejido y están posicionadas en un ángulo (por ejemplo, un ángulo de 90°) con respecto a las protuberancias de alineación **104a**. El portamuestras **101** incluye ranuras **101a** que se alinean con las protuberancias **104a**. El soporte **103** también incluye la protuberancia de alineación **103b** para mantener el posicionamiento con respecto a la tapa **102** mediante el ajuste en el orificio de alineación **102b** en la tapa **102**. El portamuestras **104** también incluye características de pared en la pared interior que están configuradas para su acoplamiento con las lengüetas de retroalimentación del accionador de tejido, proporcionando una o más de retroalimentación audible o táctil de que el accionador de tejido **104** alcanzó una distancia predeterminada dentro del portamuestras **101**. La tapa **102** también incluye una rosca **102c** a lo largo de las paredes internas de modo que el disociador de tejido **100** esté configurado para su unión de manera liberable a un recipiente, tal como un tubo de ensayo (por ejemplo, tubo cónico, tubo de cultivo, tubo Falcon, tubo de recolección de sangre, etc.)

La FIG. 2 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. Cada componente del disociador de tejido **200** tiene una sección transversal circular e incluye el portamuestras **201**, la tapa **202**, las cuchillas de corte de tapa **202a**, el soporte **203**, las cuchillas de corte del soporte **203a** y el accionador de tejido **204** que tiene un tope plegable de extremo distal **205**. El soporte **203** también incluye la protuberancia de alineación **203b** para mantener el posicionamiento con respecto a la tapa **202** mediante el ajuste en la ranura de alineación **202b** en la tapa **202**. La tapa **202** también incluye una rosca **202c** a lo largo de las paredes internas de modo que el disociador de tejido **200** esté configurado para su unión de manera liberable a un recipiente, tal como un tubo de ensayo (por ejemplo, tubo cónico, tubo de cultivo, tubo Falcon, tubo de recolección de sangre, etc.)

La FIG. 3 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. Cada componente del disociador de tejido **300** tiene una sección transversal cuadrada e incluye un portamuestras **301**, una tapa **302** con cuchillas de corte de tapa **302a**, un soporte **303** con cuchillas de corte del soporte **303a** y un accionador de tejido **304** que tiene un tope flexible de extremo distal **305**. El soporte **303** también incluye dos protuberancias de alineación **303b** para mantener el posicionamiento con respecto a la tapa **302** mediante el ajuste en los orificios de alineación **302b** en la tapa **302**. El accionador de tejido **304** también incluye cuatro recortes de alineación **304a** en cada esquina que proporcionan alineación con cuatro nervaduras de alineación **301a** en las esquinas del portamuestras **301**.

La FIG. 4 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **400** incluye un portamuestras y una tapa **401**, una junta flexible **402** con cuchillas de corte de tapa **402a**, un soporte **403** con cuchillas de corte del soporte **403a** y un accionador de tejido **404** con un tope flexible de extremo distal **405**. El extremo distal del accionador de tejido **404**, el tope flexible **405**, el mismo soporte y tapa **401**, la junta **402** y el soporte **403** tienen cada uno una sección transversal cuadrada. El extremo proximal del accionador de tejido **404** tiene un mango circular. El soporte **403** incluye un portacuchillas para posicionar la cuchilla de corte del soporte **403a**, así como el conector **406** configurado para acoplar el disociador de tejido **400** a un recipiente. La junta flexible **402** está sujeta al portamuestras y a la tapa **401** y al soporte **403** con tornillos **407** a través de los orificios **408** en cada componente.

La FIG. 5 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **500** incluye un portamuestras y una tapa **501**, un portacuchillas de corte **502** con cuchillas de corte de la tapa **502a**, un soporte **503** con cuchillas de corte del soporte **503a** y un accionador de tejido **504** con un tope flexible de extremo distal **505**. El tope flexible del extremo distal está unido al accionador de tejido con un adhesivo, en algunos casos con una junta tórica (por ejemplo, para proporcionar un sello fluido). El accionador de tejido **504** incluye protuberancias **504a** para alinear el accionador de tejido durante el desplazamiento en el portamuestras y la tapa **501**. El extremo distal del accionador de tejido **504** tiene una sección transversal circular. El soporte **503** incluye un portacuchillas de modo que la cuchilla de corte del soporte **503a** se posicione en un rebaje en el soporte **503**. El portacuchillas de corte

502 está empotrado en el soporte **503**. El soporte **503** está configurado con el conector **506** para acoplar el disociador de tejido **500** a un recipiente. El conector **506** tiene una pared roscada interna **506a** y está configurado para su conexión mediante el soporte de rosca **503** a un recipiente (por ejemplo, tubo cónico, tubo Falcon, etc.). El soporte **503** incluye protuberancias de alineación **509** que se acoplan con orificios (no se muestran) en el portamuestras **501** para mantener la alineación del portamuestras y la tapa **501**, el portacuchillas de corte **502** y el soporte **503**. El portamuestras y la tapa **501** están sujetos al portacuchillas de corte **502** y al soporte **503** con tornillos **507** a través de los orificios **508** en cada componente.

La FIG. 6 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **600** incluye un portamuestras y una tapa **601**, un portacuchillas de corte **602** con cuchillas de corte de la tapa **602a**, un soporte **603** con cuchillas de corte del soporte **603a** y un accionador de tejido **604** con un tope flexible de extremo distal **605**. El tope flexible del extremo distal está unido al accionador de tejido con un adhesivo, en algunos casos con una junta tórica (por ejemplo, para proporcionar un sello fluídico). El accionador de tejido **604** incluye protuberancias **604a** para mantener la alineación durante el desplazamiento en el portamuestras y la tapa **601**. El portacuchillas de corte **602** está empotrado en el soporte **603**. El soporte **603** incluye un portacuchillas para posicionar la cuchilla de corte del soporte **603a**, así como el conector **606** configurado para acoplar el disociador de tejido **600** a un recipiente. El conector **606** está configurado para conectar el soporte **603** a un recipiente (por ejemplo, tubo cónico, tubo Falcon, etc.). El soporte **603** incluye protuberancias de alineación **609** que se acoplan con orificios (no se muestran) en el portamuestras **601** para mantener la alineación del portamuestras y la tapa **601**, el portacuchillas de corte **602** y el soporte **603**. El portamuestras y la tapa **601** están sujetos al portacuchillas de corte **602** y al soporte **603** con tornillos **607** a través de los orificios **608** en cada componente.

La FIG. 7 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **700** incluye un portamuestras y una tapa **701**, un portacuchillas de corte **702** con cuchillas de corte de la tapa **702a**, un soporte **703** con cuchillas de corte del soporte **703a** y un accionador de tejido **704** con un tope flexible de extremo distal **705**. El tope flexible del extremo distal está unido al accionador de tejido con un adhesivo, en algunos casos con una junta tórica (por ejemplo, para proporcionar un sello fluídico). El soporte **703** incluye un portacuchillas para posicionar la cuchilla de corte del soporte **703a** y el orificio de inserción **703b** para fijar y formar un sello fluídico tanto para la cuchilla de corte **702**, las cuchillas de corte **702a** como para las cuchillas de corte del soporte **703a** con el soporte **703**. El soporte **703** está configurado con el conector **706** para acoplar el disociador de tejido **700** a un recipiente. El conector **706** está configurado para conectar el soporte **703** a un recipiente (por ejemplo, tubo cónico, tubo Falcon, etc.). El portamuestras y la tapa **701** se sujetan a las cuchillas de corte **702** y el soporte **703** con los tornillos **707** a través de los orificios **708** en cada componente. Para mantener la alineación, el soporte **703** incluye protuberancias de alineación **709** que son complementarias a los orificios (no se muestran) en el portamuestras **701**. El accionador de tejido **704** incluye protuberancias **704a** para mantener la alineación durante el desplazamiento en el portamuestras **701**. El extremo distal del accionador de tejido **704** tiene una sección transversal circular que es más pequeña que la sección transversal del extremo distal del accionador de tejido **604** en la FIG. 6. Además, el tope flexible de la FIG. 7 es más grueso que el de la FIG. 6.

La FIG. 8 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **800** incluye un portamuestras y una tapa **801**, un portacuchillas de corte **802** con cuchillas de corte de la tapa **802a**, un soporte **803** con cuchillas de corte del soporte **803a** y un accionador de tejido **804** con un tope flexible de extremo distal **805**. El tope flexible del extremo distal está unido al accionador de tejido con un adhesivo, en algunos casos con una junta tórica (por ejemplo, para proporcionar un sello fluídico). El soporte **803** incluye un portacuchillas para posicionar la cuchilla de corte del soporte **803a** y el inserto **803b** para asegurar tanto el portacuchillas de corte **802**, las cuchillas de corte de tapa **802a** y las cuchillas de corte del soporte **803a** con el soporte **803**. El soporte **803** está configurado con el conector **806** para acoplar el disociador de tejido **800** a un recipiente. El conector **806** está configurado para conectar el soporte **803** a un recipiente (por ejemplo, tubo cónico, tubo Falcon, etc.). El portamuestras y la tapa **801** se sujetan al portacuchillas de corte **802** y al soporte **803** con los tornillos **807** a través de los orificios **808** en cada componente. Para mantener la alineación, el soporte **803** incluye protuberancias de alineación **809** que son complementarias a los orificios (no se muestran) en el portamuestras **801**. El accionador de tejido **804** incluye protuberancias **804a** para mantener la alineación durante el desplazamiento en el portamuestras **801**. El portamuestras **801** incluye ranuras **804b** que mantienen la alineación con las protuberancias **804a** en el accionador de tejido **804** durante el desplazamiento. En esta realización, el accionador de tejido **804** tiene una longitud longitudinal más corta y un extremo distal que tiene un diámetro mayor que el accionador de tejido **704** en la FIG. 7.

La FIG. 9 representa una vista superior de un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **900** incluye un portamuestras y una tapa **901**, un portacuchillas de corte **902** con cuchillas de corte de la tapa **902a**, un soporte **903** con cuchillas de corte del soporte **903a** y un accionador de tejido **904** con un tope flexible de extremo distal **905**. El soporte **903** incluye un portacuchillas para posicionar la cuchilla de corte del soporte **903a** y el inserto **903b** para asegurar tanto el portacuchillas de corte **902**, las cuchillas de corte de tapa **902a** y las cuchillas de corte del soporte **903a** con el soporte **903**. El soporte **903** está configurado con el conector **906** para acoplar el disociador de tejido **900** a un recipiente. El portamuestras y la tapa **901** están sujetos al portacuchillas de corte **902** y al soporte **903** con tornillos **907** a través de los orificios **908** en cada componente. Para mantener la alineación, el soporte **903** incluye protuberancias de alineación **909** que son complementarias a los orificios (no se muestran) en el portamuestras y la tapa **901**. El portamuestras y la tapa **901** incluyen ranuras **904a** que mantienen la

alineación con las protuberancias (no se muestran) en el accionador de tejido **904** durante el desplazamiento. Las protuberancias en el accionador de tejido **904** también incluyen lengüetas que proporcionan retroalimentación en el extremo distal de las ranuras **904a** que indican que el accionador de tejido alcanzó el extremo distal del portamuestras y la tapa **901** o que la carrera de corte está completa. En esta realización, las cuchillas de corte de tapa **902a** y las cuchillas de corte del soporte **903a** son más cortas que las cuchillas **702a** y **703a** en el accionador de tejido **704a** en la FIG. 7 y las cuchillas **802a** y **803a** en el accionador de tejido **804a** en la FIG. 8.

La FIG. 10 representa un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **1000** incluye un portamuestras y una tapa **1001**, un portacuchillas de corte **1002** con cuchillas de corte de la tapa **1002a**, un soporte **1003** con cuchillas de corte del soporte **1003a** y un accionador de tejido **1004** con un tope flexible de extremo distal **1005**. El soporte **1003** incluye un portacuchillas para posicionar la cuchilla de corte del soporte **1003a** y el inserto **1003b** para asegurar tanto el portacuchillas de corte **1002**, las cuchillas de corte de tapa **1002a** y las cuchillas de corte del soporte **1003a** con el soporte **1003**. El soporte **1003** está configurado con el conector **1006** para acoplar el disociador de tejido **1000** a un recipiente. El portamuestras y la tapa **1001** están sujetos al portacuchillas de corte **1002** y al soporte **1003** con tornillos **1007** a través de los orificios **1008** en cada componente. El accionador de tejido **1004** incluye protuberancias **1004a** que se acoplan con ranuras **1001a** en el portamuestras **1001** para mantener la alineación durante la disociación del tejido. Las protuberancias **1004a** proporcionan retroalimentación audible o táctil cuando el accionador de tejido **1004** alcanzó una distancia predeterminada a lo largo del eje longitudinal del portamuestras y la tapa **1001** en las ranuras **1001a**. Esta retroalimentación audible o táctil también puede indicar que el movimiento de corte está completo y que el tejido se disocia a través de una o más de las cuchillas de corte **1002a** y **1003a**. Para mantener la alineación, el soporte **1003** incluye protuberancias de alineación **1009** que son complementarias a los orificios (no se muestran) en el portamuestras y la tapa **1001**.

La FIG. 11 representa una vista superior de un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **1100** incluye un portamuestras y una tapa **1101**, un portacuchillas de corte **1102** con cuchillas de corte de la tapa **1102a**, un soporte **1103** con cuchillas de corte del soporte **1103a** y un accionador de tejido **1104** con un tope flexible de extremo distal **1105**. El accionador de tejido **1104** incluye protuberancias **1104a** que se acoplan con ranuras **1101a** en el portamuestras y la tapa **1101** para mantener la alineación durante la disociación del tejido. Las protuberancias **1104a** proporcionan retroalimentación audible o táctil cuando el accionador de tejido **1104** alcanzó una distancia predeterminada a lo largo del eje longitudinal del portamuestras y la tapa **1101** en las ranuras **1101a** o para indicar que se completó un movimiento de corte. El soporte **1103** incluye un portacuchillas para posicionar la cuchilla de corte del soporte **1103a** y el inserto **1103b** para asegurar tanto el portacuchillas de corte **1102**, las cuchillas de corte de tapa **1102a** y las cuchillas de corte del soporte **1103a** con el soporte **1103**. El soporte **1103** está configurado con el conector **1106** para acoplar el disociador de tejido **1100** a un recipiente. El portamuestras y la tapa **1101** están sujetos al portacuchillas de corte **1102** y al soporte **1103** con tornillos **1107** a través de los orificios **1108** en cada componente. Para mantener la alineación, el soporte **1103** incluye protuberancias de alineación **1109** que son complementarias a los orificios (no se muestran) en el portamuestras y la tapa **1101**.

La FIG. 12 representa una vista inferior de un disociador de tejidos según otra realización de la presente descripción. El disociador de tejido **1200** incluye un portamuestras y una tapa **1201**, un portacuchillas de corte **1202** con cuchillas de corte de la tapa **1202a**, un soporte **1203** con cuchillas de corte del soporte **1203a** y un accionador de tejido **1204** con un tope flexible de extremo distal **1205**. El tope flexible del extremo distal está unido al accionador de tejido con un adhesivo, en algunos casos con una junta tórica (por ejemplo, para proporcionar un sello fluidico). El accionador de tejido **1204** incluye protuberancias **1204a** que se acoplan con ranuras **1201a** en el portamuestras y la tapa **1201** para mantener la alineación durante la disociación del tejido. Dos lengüetas **1204a** también están presentes en el accionador de tejido **1204** para proporcionar retroalimentación audible o táctil que indica que el accionador de tejido **1204** alcanzó una distancia predeterminada a lo largo del eje longitudinal del portamuestras y la tapa **1201** o para indicar que se completó un movimiento de corte. El portamuestras y la tapa **1201** incluyen orificios **1201b** para mantener la alineación entre el portamuestras **1201**, el portacuchillas de corte **1202** y el soporte **1203**. Los orificios **1201b** son complementarios a las protuberancias (no se muestran) en el soporte **1203**. El portamuestras y la tapa **1201** también incluyen protuberancias **1201c** que entran en contacto con el portacuchillas del soporte **1203** y se ajustan a presión con el portacuchillas de corte **1202** para fijar cada componente entre sí. El portamuestras y **1201** están sujetos al portacuchillas de corte **1202** y al soporte **1203** con tornillos **1207** a través de los orificios **1208** en el soporte **1203**. El soporte **1203** incluye un portacuchillas para posicionar la cuchilla de corte del soporte **1203a** y el inserto **1203b** para asegurar tanto el portacuchillas de corte **1202**, las cuchillas de corte de tapa **1202a** y las cuchillas de corte del soporte **1203a** con el soporte **1203**. El soporte **1203** está configurado con el conector **1206** para acoplar el disociador de tejido **1200** a un recipiente. El conector **1206** incluye una rosca de tornillo interna **1206a** para conectar el soporte **1203** a un recipiente mediante rosca de tornillo con la parte superior del recipiente (por ejemplo, tubo de Falcon roscado).

PROCEDIMIENTOS PARA DISOCIAR UNA MUESTRA DE TEJIDO BIOLÓGICO

Los aspectos de la descripción también incluyen procedimientos para disociar una muestra de tejido biológico. Los procedimientos según ciertas realizaciones incluyen: 1) insertar un tejido biológico en el portamuestras de un disociador de tejido donde el disociador de tejido incluye un portacuchillas que tiene una cuchilla y un portamuestras que tiene un accionador de tejido con un tope flexible de extremo distal donde el accionador de tejido está configurado

para su desplazamiento a lo largo de un eje longitudinal dentro del portamuestras; y 2) presionar el tejido biológico contra las cuchillas de corte desplazando el accionador de tejido desde el extremo proximal del portamuestras hasta el extremo distal del portamuestras de una manera que disocie suficientemente el tejido biológico y corte el tope flexible con al menos una de las cuchillas de corte.

En las realizaciones de la presente descripción, la muestra de tejido biológico puede ser un organismo completo, planta, hongo o un subconjunto de tejidos o partes componentes del organismo. Las muestras de tejido biológico se pueden obtener de una fuente *in vitro* (por ejemplo, tejido cultivado en cultivo de laboratorio) o de una fuente *in vivo* (por ejemplo, un sujeto mamífero, un sujeto humano, etc.). En algunas realizaciones, la muestra de tejido se obtiene de una fuente *in vitro*. En algunas realizaciones, la muestra de tejido se obtiene de una fuente *in vivo*, donde en algunos casos, los tejidos derivados de un sujeto se cultivan, almacenan o manipulan antes de la evaluación. Las fuentes *in vivo* incluyen organismos multicelulares vivos y pueden producir muestras de tejido no diagnósticas o diagnósticas. En otras realizaciones más, la muestra de tejido es un xenógrafo derivado de un paciente, tal como un tejido humano (por ejemplo, tejido tumoral) cultivado en un animal huésped diferente (por ejemplo, ratón, rata, conejo, etc.)

En ciertas realizaciones, la fuente de la muestra de tejido es un "mamífero" o "mamífero", donde estos términos se usan ampliamente para describir organismos que están dentro de la clase mamíferos, que incluyen los órdenes carnívoros (por ejemplo, perros y gatos), roedores (por ejemplo, ratones, cobayas y ratas) y primates (por ejemplo, humanos, chimpancés y monos). En algunos casos, los sujetos son humanos. Las muestras de tejido biológico pueden incluir tejido de sujetos humanos de ambos sexos y en cualquier etapa de desarrollo (es decir, neonatos, bebés, jóvenes, adolescentes, adultos), donde en ciertas realizaciones el sujeto humano es un joven, adolescente o adulto. Si bien la presente descripción se puede aplicar a muestras de un sujeto humano, se debe entender que los procedimientos también se pueden llevar a cabo en muestras de otros sujetos animales (es decir, en "sujetos no humanos") tales como, entre otros, aves, ratones, ratas, perros, gatos, ganado y caballos.

En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen disociar tejido de una parte componente de un sujeto humano, tales como órganos que incluyen, entre otros, tejido tegumentario (por ejemplo, secciones de la piel), tejido oral (por ejemplo, bucal, de la lengua, palatal, de las encías), tejido respiratorio (por ejemplo, faringe, laringe, tráquea, bronquios, pulmones, diafragma) tejido gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, hígado, vesícula biliar, páncreas, intestinos, colon, recto y ano), tejido cardiovascular (por ejemplo, corazón, vasos sanguíneos), tejido endocrino (por ejemplo, hipotálamo, glándula pituitaria, cuerpo pineal o glándula pineal, tiroides, paratiroides, glándulas suprarrenales) y tejido genitourinario (riñones, uréteres, vejiga, uretra, ovarios, trompas de Falopio, útero, vagina, glándulas mamarias, testículos, conducto deferente, vesículas seminales, próstata, pene), tejido muscular, tejido nervioso (por ejemplo, cerebro, médula espinal, nervios), así como tejido esquelético blando (cartílago, ligamentos, tendones). Las muestras biológicas pueden ser cualquier tipo de tejido del organismo, incluyendo tanto tejido sano como enfermo (por ejemplo, canceroso, maligno, necrótico, etc.)

El tamaño del tejido disociado por los procedimientos en cuestión puede variar, dependiendo del tipo y fuente de tejido, así como del disociador de tejido empleado. Por ejemplo, la longitud de las muestras de tejido biológico puede variar de 0,01 cm a 5 cm, tal como de 0,02 cm a 4,5 cm, tal como de 0,03 cm a 4 cm, tal como de 0,04 cm a 3,5 cm, tal como de 0,05 cm a 3 cm, tal como de 0,06 cm a 2,5 cm, tal como de 0,07 cm a 2 cm, tal como de 0,08 cm a 1,5 cm, tal como de 0,09 cm a 1 cm e incluso de 0,1 cm a 0,5 cm. La anchura de la muestra biológica puede variar de 0,01 cm a 5 cm, tal como de 0,02 cm a 4,5 cm, tal como de 0,03 cm a 4 cm, tal como de 0,04 cm a 3,5 cm, tal como de 0,05 cm a 3 cm, tal como de 0,06 cm a 2,5 cm, tal como de 0,07 cm a 2 cm, tal como de 0,08 cm a 1,5 cm, tal como de 0,09 cm a 1 cm e incluso de 0,1 cm a 0,5 cm. El espesor de las muestras de tejido biológico también puede variar de 0,001 mm a 50 mm, tal como de 0,002 mm a 25 mm, tal como de 0,003 mm a 22,5 mm, tal como de 0,004 mm a 20 mm, tal como de 0,005 mm a 15 mm, tal como de 0,005 mm a 12,5 mm e incluso de 0,01 mm a 10 mm tal como de 0,05 mm a 10 mm e incluso de 0,1 mm a 5 mm. Por ejemplo, los dispositivos disociadores de tejido de interés se pueden configurar para disociar muestras de tejidos biológicos que tienen un área de superficie que varía de 0,001 a 100 cm², tal como de 0,05 a 100 cm², de 0,01 a 100 cm², tal como de 0,05 a 50 cm², tal como de 0,1 a 25 cm², tal como de 0,5 a 15 cm², tal como de 0,75 a 10 cm², tal como de 1 a 7,5 cm², e incluso de 2 a 5 cm². En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen disociar muestras de tejido biológico que tienen un volumen que varía de 0,001 a 10 cm³, tal como de 0,005 a 9 cm³, tal como de 0,0075 a 8 cm³, tal como de 0,01 a 7 cm³, tal como de 0,02 a 6 cm³, tal como de 0,05 a 5 cm³, tal como de 0,1 a 4 cm³, tal como de 0,5 a 3 cm³, e incluso de 0,75 a 2 cm³.

En la práctica de los procedimientos en cuestión, el tejido se presiona en contacto y a través de las cuchillas de corte en el extremo distal del actuador de tejido. En ciertas realizaciones, el accionador de tejido se desplaza de una manera suficiente para presionar el tope flexible a través de una o más de las cuchillas de corte. Por ejemplo, en un caso, los procedimientos incluyen desplazar el accionador de tejido para disociar la muestra de tejido y presionar el tope flexible a través de las cuchillas de corte de la tapa. En otros casos, los procedimientos incluyen desplazar el accionador de tejido para disociar la muestra de tejido y presionar el tope flexible a través de las cuchillas de corte de la tapa y las cuchillas de corte del soporte. En algunos casos, presionar el tope flexible a través de las cuchillas de corte es suficiente para cortar el tope flexible. Dependiendo del espesor del tope flexible del extremo distal, el accionador de tejido se puede desplazar de tal manera que el 10 % o más del tope flexible del extremo distal se presione a través de las cuchillas de corte, tal como el 15 % o más, tal como el 25 % o más, tal como el 50 % o más, tal como el 75 % o más, tal como el 90 % o más, tal como el 95 % o más, tal como el 97 % o más e incluso el 99 % o más del tope flexible

del extremo distal. En ciertas realizaciones, el accionador de tejido se desplaza de tal manera que todo el tope plegable del extremo distal se presiona a través de las cuchillas de corte (es decir, las cuchillas cortan completamente (100 %) a través del tope plegable) y entran en contacto con el accionador de tejido.

5 En algunas realizaciones, el tope flexible entra en contacto con los bordes laterales (es decir, están al ras) de las cuchillas de corte cuando se desplaza el accionador de tejido y se presiona el tope flexible a través de las cuchillas de corte. En ciertos casos, el tope flexible forma un sello fluido con los bordes laterales de la cuchilla de corte a medida que el tope flexible se presiona a través de la cuchilla de corte. En estas realizaciones, los procedimientos incluyen eliminar (es decir, presionar a través de las cuchillas de corte) el tejido o fluido restante de la muestra de tejido biológico disociado en las cuchillas de corte.

10 En las realizaciones, los procedimientos incluyen presionar el tope flexible a través de las cuchillas de corte de una manera tal que quede poco o nada de tejido o fluido de la muestra de tejido biológico disociado en las cuchillas de corte, tal como 50 % en peso o menos de la cantidad total de tejido biológico que se disocia, tal como 45 % en peso o menos, tal como 40 % en peso o menos, tal como 35 % en peso o menos, tal como 30 % en peso o menos, tal como 25 % en peso o menos, tal como 20 % en peso o menos, tal como 15 % en peso o menos, tal como 10 % en peso o menos, tal como 9 % en peso o menos, tal como 8 % en peso o menos, tal como 7 % en peso o menos, tal como 6 % en peso o menos, tal como 5 % en peso o menos, tal como 4 % en peso o menos, tal como 3 % en peso o menos, tal como 2 % en peso o menos, tal como 1 % en peso o menos, tal como 0.5 % en peso o menos, tal como 0.1 % en peso o menos, tal como 0.01 % en peso o menos, tal como 0.001 % en peso o menos e incluso 0.0001 % en peso o menos de la cantidad total de tejido biológico que se disocia permanece en las cuchillas de corte después de que el tope flexible se presiona a través de las cuchillas de corte. En ciertas realizaciones, los procedimientos incluyen presionar el tope flexible a través de las cuchillas de corte sin dejar tejido biológico en las cuchillas de corte.

25 Como se describió anteriormente, se inserta una muestra de tejido biológico en el portamuestras del disociador de tejido y la muestra de tejido biológico se desplaza a lo largo de un eje longitudinal dentro de la cámara interna de la carcasa con un accionador de tejido y se pone en contacto con las cuchillas de corte del portacuchillas. El accionador de tejido se puede desplazar a lo largo de toda o parte de la cámara interna de longitud de la muestra para disociar la muestra de tejido biológico. Por ejemplo, el accionador de tejido se puede desplazar a lo largo del 25 % o más de la longitud de la carcasa para disociar la muestra de tejido biológico, tal como del 35 % o más, tal como del 50 % o más, tal como del 60 % o más, tal como del 75 % o más, tal como del 90 % o más, tal como del 95 % o más, tal como del 97 % o más e incluso del 99 % o más de la longitud de la carcasa. En ciertas realizaciones, el accionador de tejido se desplaza a lo largo de toda la longitud (es decir, el 100 %) del portamuestras para disociar la muestra de tejido biológico.

35 El actuador de tejido se puede desplazar de forma continua o en incrementos discretos. En algunas realizaciones, el accionador de tejido se desplaza continuamente. En otras realizaciones, el accionador de tejido se desplaza en uno o más incrementos discretos, tal como en 2 o más incrementos discretos, tal como 3 o más, tal como 4 o más, tal como 5 o más, tal como 10 o más e incluso en 25 o más incrementos discretos. Dependiendo del tamaño del portamuestras del disociador de tejido, así como del tipo de muestra de tejido biológico, cada incremento discreto puede variar en longitud. Por ejemplo, cada incremento discreto puede ser de 1 mm o más, tal como 2 mm o más, tal como 5 mm o más, tal como 10 mm o más, tal como 25 mm o más e incluso 50 mm o más.

45 En ciertas realizaciones, el accionador de tejido se desplaza en un movimiento de vaivén a lo largo de un eje longitudinal dentro del portamuestras, tal como en un movimiento desde una parte distal a una parte proximal de la carcasa y de vuelta desde la parte proximal a la parte distal del portamuestras. En algunos casos, el accionador de tejido se desplaza en un movimiento hacia adelante y hacia atrás a lo largo de solo una porción de la cámara interior de la muestra. Por ejemplo, el accionador de tejido se desplaza en un movimiento hacia adelante y hacia atrás a lo largo del 99 % o menos de la longitud de la cámara interna del portamuestras, tal como del 95 % o menos, tal como del 90 % o menos, tal como del 85 % o menos, tal como del 80 % o menos, tal como del 75 % o menos, tal como del 70 % o menos, tal como del 65 % o más, que incluye desplazar el accionador de tejido en un movimiento hacia adelante y hacia atrás a lo largo del 50 % o menos de la longitud de la cámara interna del portamuestras. Cuando el accionador de tejido se mueve en un movimiento hacia adelante y hacia atrás, el movimiento del accionador de tejido se puede repetir una o más veces para disociar la muestra de tejido biológico según se desee, tal como 2 o más veces, tal como 5 o más veces, tal como 10 o más veces, tal como 15 o más veces e incluso 25 o más veces.

55 Dependiendo del tipo de muestra de tejido biológico y del tamaño del disociador de tejido empleado, la velocidad a la que se desplaza el accionador de tejido puede variar. Por ejemplo, el accionador de tejido se puede desplazar dentro de la carcasa a una velocidad de 1 mm/segundo o más, tal como 2 mm/segundo o más, tal como 3 mm/segundo o más, tal como 5 mm/segundo o más, tal como 10 mm/segundo o más e incluso el desplazamiento del accionador de tejido a una velocidad de 25 mm/segundo o más.

65 En las realizaciones, la disociación del tejido se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada siempre que la viabilidad de la muestra de tejido biológico y los fragmentos de tejido disociados se conserven según se desee. Como tal, la temperatura según las realizaciones de la descripción puede variar, tal como de 0 °C a 100 °C, tal como de 0 °C a 75 °C, tal como de 0 °C a 50 °C, tal como de -0 °C a 25 °C, tal como de 0 °C a 10 °C, e incluso de 0 °C a

37 °C, tal como de 18 °C a 25 °C.

En ciertas realizaciones, los procedimientos incluyen además acoplar el disociador de tejido de esta invención a un recipiente y disociar la muestra de tejido biológico en el recipiente acoplado. En algunos casos, los procedimientos incluyen conectar el recipiente al portacuchillas. En otros casos, los procedimientos incluyen conectar el recipiente al portamuestras. En incluso otros casos, el portamuestras y el componente de tapa del portacuchillas son un solo conjunto integrado y los procedimientos incluyen conectar el recipiente al componente de tapa del portamuestras integrado. El recipiente se puede acoplar al disociador de tejido mediante cualquier sujetador conveniente, tal como con un pestillo, muesca, ranura, pasador, atadura, bisagra, adhesivo no permanente o una combinación de los mismos. En ciertos casos, la pared interna de la tapa está roscada y los procedimientos incluyen enroscar el recipiente a la tapa. Como se describió anteriormente, los recipientes de interés pueden variar, incluidos, entre otros, un tubo de ensayo, un tubo de centrifuga, un tubo de cultivo, un tubo Falcon, un microtubo, un tubo Eppendorf, un recipiente de recolección de muestras, un recipiente de transporte de muestras y una placa de Petri.

En algunas realizaciones, el recipiente contiene una cantidad de una composición fluida y la muestra de tejido biológico se disocia en la composición fluida. En ciertas realizaciones, la composición fluida es un amortiguador. Los ejemplos de amortiguadores pueden incluir, entre otros, amortiguador de PBS (fosfato), amortiguador de acetato, amortiguador de N,N-bis(2-hidroxiethyl)glicina (Bicina), amortiguador de ácido 3-[[tris(hidroxiethyl) metil]amino]propanosulfónico (TAPS), amortiguador de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), amortiguador de citrato, amortiguador de tris(hidroxiethyl)metilamina (Tris), amortiguador de N- tris(hidroxiethyl)metilglicina (Tricina), amortiguador de ácido 3-[N-Tris(hidroxiethyl)metilamino]-2-hidroxiopropanosulfónico (TAPSO), amortiguador de ácido 4-2-hidroxiethyl-1-piperazinetanosulfónico (HEPES), amortiguador de ácido 2-[[tris(hidroxiethyl)metil]amino]etanosulfónico (TES), amortiguador de ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico) (PIPES), amortiguador de ácido dimetilarsínico (Cacodilato), amortiguador de citrato de sodio salino (SSC), amortiguador de ácido 2(R)-2-(metilamino)succínico (ácido succínico), amortiguador de fosfato de potasio, amortiguador de ácido N-Ciclohexil-2-aminoetanosulfónico (CHES), entre otros tipos de soluciones amortiguadoras. Dependiendo del tamaño del recipiente y del tejido biológico disociado, la cantidad de composición fluida (por ejemplo, amortiguador) en el recipiente puede variar de 1 ml a 500 ml, tal como de 2 ml a 450 ml, tal como de 3 ml a 400 ml, tal como de 4 ml a 350 ml, tal como de 5 ml a 300 ml, tal como de 6 ml a 250 ml, tal como de 7 ml a 200 ml, tal como de 8 ml a 150 ml e incluso de 9 ml a 100 ml.

En algunas realizaciones, la composición fluida incluye una enzima digestiva. El término "enzima digestiva" se usa en esta invención en su sentido convencional para hacer referencia a enzimas que descomponen macromoléculas (por ejemplo, biomoléculas) tales como proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y polisacáridos. Como tal, las enzimas digestivas de interés incluyen enzimas proteolíticas, enzimas lipolíticas, enzimas amilolíticas y enzimas nucleolíticas. Los ejemplos de enzimas digestivas pueden incluir, entre otros, ptalina, amilasa, betaína, bromelina, pepsina, amilasa gástrica, gelatinasa, renina, lipasa gástrica, lipasa pancreática, fosfolipasa, tripsina, esteapsina, quimotripsina, colagenasa, hialuroidasa, carboxipeptidasa, amilasa pancreática, elastasas, nucleasas, DNasa I, sacarasa, maltasa, lactasa, isomaltasa, papina, dispasa y desoxirribonucleasa, proteasa neutra, pronasa, entre otras enzimas digestivas. La cantidad de enzima digestiva presente en las composiciones de la invención puede variar dependiendo del tipo de tejido biológico disociado y la descomposición de macromoléculas deseada y puede ser de 10² unidades enzimáticas o más, tal como 10³ unidades enzimáticas o más, tal como 10⁴ unidades enzimáticas o más, tal como 10⁵ unidades enzimáticas o más, tal como 10⁶ unidades enzimáticas o más, tal como 10⁷ unidades enzimáticas o más, tal como 10⁸ unidades enzimáticas o más, tal como 10⁹ unidades enzimáticas o más e incluso 10¹⁰ unidades enzimáticas o más. En estas realizaciones, la cantidad de composición fluida que contiene enzima digestiva en el recipiente puede variar de 1 ml a 500 ml, tal como de 2 ml a 450 ml, tal como de 3 ml a 400 ml, tal como de 4 ml a 350 ml, tal como de 5 ml a 300 ml, tal como de 6 ml a 250 ml, tal como de 7 ml a 200 ml, tal como de 8 ml a 150 ml e incluso de 9 ml a 100 ml.

En ciertas realizaciones, los procedimientos incluyen disociar una muestra de tejido biológico desplazando el accionador de tejido para presionar el tejido a través de las cuchillas de corte y agitando (por ejemplo, balanceando, agitando, agitando en vórtice, etc.) el recipiente para enjuagar las cuchillas de corte con una composición fluida, tal como una solución amortiguadora. Al agitar el recipiente, la composición fluida (por ejemplo, solución amortiguadora) enjuaga las cuchillas de corte y puede eliminar cualquier muestra de tejido restante de las cuchillas de corte. En ciertas realizaciones, el tope flexible se puede presionar a través de las cuchillas de corte y agitar el recipiente con la composición fluida es suficiente para enjuagar el tope flexible de la muestra de tejido restante de las cuchillas de corte y el tope flexible.

El recipiente se agita durante una cantidad de tiempo suficiente para enjuagar las cuchillas de corte y el tope flexible, tal como a partir de 3 segundos o más, tal como 5 segundos o más, tal como 10 segundos o más, tal como 15 segundos o más, tal como 30 segundos o más, tal como 45 segundos o más, tal como 60 segundos o más, tal como 2 minutos o más, tal como 3 minutos o más, tal como 5 minutos o más e incluso agitar el recipiente durante 10 minutos o más. El recipiente se puede agitar una o más veces según sea necesario, tal como dos o más veces, tal como tres o más veces, tal como cinco o más veces e incluso diez o más veces.

En ciertas realizaciones, los procedimientos también incluyen monitorizar la pluralidad de fragmentos de tejido producidos mientras se disocia la muestra de tejido biológico. La monitorización de la disociación de la muestra de tejido biológico puede incluir evaluar la pluralidad producida de fragmentos de tejido. Por ejemplo, monitorizar la

5 disociación de la muestra de tejido biológico puede incluir evaluar la homogeneidad de los tamaños de los fragmentos de tejido producidos. La monitorización de la disociación de la muestra de tejido biológico también puede incluir evaluar la homogeneidad de la forma de los fragmentos de tejido producidos. Se puede emplear cualquier protocolo conveniente para monitorizar la disociación de la muestra de tejido biológico, tal como mediante inspección visual (ya sea a simple vista, un protocolo de aumento (por ejemplo, evaluación al microscopio) o con la ayuda de una computadora que utilice protocolos fotográficos o de video)

10 En algunos casos, la monitorización incluye inspeccionar visualmente los fragmentos de tejido disociados en tiempo real. En otros casos, la monitorización incluye evaluar los fragmentos de tejido disociados a intervalos regulares, como cada 0.01 minutos, cada 0.05 minutos, cada 0.1 minutos, cada 0.5 minutos, cada 1 minuto, cada 5 minutos o algún otro intervalo.

15 Los procedimientos de la presente descripción también pueden incluir una etapa de evaluar los fragmentos de tejido disociados para identificar cualquier ajuste deseado al protocolo de la presente. En otras palabras, los procedimientos en estas realizaciones incluyen proporcionar retroalimentación basada en la evaluación de los fragmentos de tejido, donde los ajustes al protocolo pueden variar en términos de objetivo, donde en algunos casos los ajustes deseados son ajustes que finalmente dan como resultado una homogeneidad de tamaño mejorada de la homogeneidad de forma de los fragmentos de tejido disociados.

20 Como se describió anteriormente, los disociadores de tejido de la invención están configurados para disociar una muestra de tejido biológico de una manera suficiente para facilitar la preparación de una composición de células individuales a partir de los fragmentos de tejido disociados. En ciertas realizaciones, los procedimientos incluyen evaluar los fragmentos de tejido disociados para determinar que los fragmentos de tejido son adecuados para un tratamiento adicional (por ejemplo, con una enzima digestiva) para preparar una composición de células individuales (por ejemplo, suspensión) de la muestra de tejido diana. En algunos casos, los procedimientos incluyen determinar que los fragmentos de tejido producidos son adecuados para un tratamiento adicional para preparar una composición de células individuales a partir de los fragmentos de tejido cuando la muestra de tejido disociado tiene un área de superficie acumulada total que es 2 veces mayor que la muestra de tejido no disociado, tal como 5 veces o mayor, tal como 10 veces o mayor, tal como 25 veces o mayor, tal como 50 veces o mayor, tal como 100 veces o mayor, tal como 1000 veces o mayor, tal como 5000 veces o mayor, tal como 10.000 veces o mayor, tal como 100.000 veces o mayor e incluso fragmentos de tejido que tienen un área de superficie acumulada total que es 1.000.000 veces mayor que la muestra de tejido no disociado. En otros casos, los procedimientos incluyen determinar que la muestra de tejido disociado no contiene componentes del tejido que serían perjudiciales o prohibirían la preparación de una composición de células individuales a partir de los fragmentos de tejido, tales como tejido conectivo no deseado, tejido adiposo u otros fragmentos de tejido que tienen un tamaño no deseado.

40 En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen además preparar una composición de células individuales (por ejemplo, una suspensión de células individuales) a partir de los fragmentos de tejido. En algunos casos, la preparación de una composición de células individuales incluye disociar una muestra de tejido como se describió anteriormente y poner en contacto los fragmentos de tejido disociados con una composición de enzimas digestivas. En ciertos casos, los fragmentos de tejido disociados en contacto con la composición de enzimas digestivas tienen una viabilidad celular del 75 % o superior, tal como del 80 % o superior, tal como del 85 % o superior, tal como del 90 % o superior, tal como del 95 % o superior, tal como del 97 % o superior, tal como del 99 % o superior e incluyen fragmentos de tejido que tienen una viabilidad celular del 99,9 % o superior. Cuando la retroalimentación proporcionada indica que un protocolo particular es menos que óptimo, como cuando los fragmentos de tejido disociados tienen homogeneidad de tamaño, homogeneidad de forma o área de superficie insatisfactorias, los procedimientos pueden incluir cambiar una o más partes de los protocolos del sujeto. Por ejemplo, se pueden ajustar uno o más parámetros para presionar la muestra de tejido biológico a través de la cuchilla de corte. En un ejemplo, los procedimientos incluyen ajustar la velocidad a la que la muestra de tejido biológico se presiona a través de las cuchillas de corte. En algunos casos, se aumenta la velocidad, tal como aumentando la velocidad de desplazamiento del accionador de tejido en 1 mm/segundo o mayor, tal como 2 mm/segundo o mayor, tal como en 5 mm/segundo o mayor, tal como en 10 mm/segundo o mayor y aumentando la velocidad de desplazamiento del accionador de tejido en 25 mm/segundo o mayor. En otros casos, la velocidad disminuye, tal como con la reducción de la velocidad de desplazamiento del accionador de tejido en 1 mm/segundo o mayor, tal como 2 mm/segundo o mayor, tal como en 5 mm/segundo o mayor, tal como en 10 mm/segundo o mayor y disminuyendo la velocidad de desplazamiento del accionador de tejido en 25 mm/segundo o mayor. En otras realizaciones, los procedimientos incluyen ajustar la configuración de una o más de las cuchillas de corte del soporte y las cuchillas de corte de tapa. Por ejemplo, los procedimientos pueden incluir ajustar el ángulo de las cuchillas de corte del soporte con respecto a las cuchillas de corte de tapa, tal como para cambiar (por ejemplo, aumentar o disminuir) el ángulo en 1° o más, tal como en 3° o más, tal como en 5° o más, tal como en 10° o más e incluso en 15° o más.

65 En otro ejemplo, se puede ajustar la temperatura mientras se disocia la muestra de tejido biológico. Por ejemplo, la temperatura se puede disminuir, tal como en 1 °C o más, tal como en 2 °C o más, tal como en 3 °C o más, tal como en 5 °C o más, tal como en 10 °C o más e incluso disminuir la temperatura en 15 °C o más. En otras realizaciones, la temperatura se aumenta en 1 °C o más, tal como en 2 °C o más, tal como en 3 °C o más, tal como en 5 °C o más, tal como en 10 °C o más e incluye aumentar la temperatura en 15 °C o más.

En algunas realizaciones, cuando un solo intervalo no es suficiente para proporcionar los fragmentos de tejido disociados deseados, los procedimientos pueden incluir realizar uno o más intervalos adicionales. En estas realizaciones, los protocolos descritos en esta invención para disociar una muestra de tejido biológico en una pluralidad de fragmentos de tejido se repiten una o más veces de manera secuencial. En la práctica de los procedimientos de esta invención, los protocolos de múltiples intervalos pueden incluir dos o más intervalos, tales como tres o más intervalos, tales como cuatro o más intervalos, tales como cinco o más intervalos, incluyendo diez o más intervalos.

KITS

Los aspectos que no forman parte de la presente invención incluyen además kits, donde los kits incluyen uno o más portamuestras, portacuchillas, cuchillas de corte, accionadores de tejido, topes flexibles como se describe en este documento. En algunos casos, los kits pueden incluir uno o más componentes adicionales. En algunos casos, los kits pueden incluir además un dispositivo de recolección de muestras de tejido biológico, por ejemplo, una lanza, aguja o bisturí configurado para una muestra de tejido tegumentario, tejido oral, tejido respiratorio, tejido gastrointestinal, tejido cardiovascular, tejido endocrino, tejido genitourinario, tejido muscular, tejido nervioso o tejido esquelético blando, como se describió anteriormente. En algunos casos, los kits de interés incluyen componentes para realizar una biopsia de tejido tal como una pinza, aguja, bisturí o tijera. En otros casos, los kits incluyen un portaobjetos de microscopio. En algunas realizaciones, los kits incluyen una composición fluida, tal como una composición de enzima digestiva o solución amortiguadora. Los ejemplos de amortiguadores pueden incluir, entre otros, amortiguador de PBS (fosfato), amortiguador de acetato, amortiguador de N,N-bis(2-hidroxietil)glicina (Bicina), amortiguador de ácido 3-[[tris(hidroximetil)metil]amino]propanosulfónico (TAPS), amortiguador de ácido 2- (N-morfolino)etanosulfónico (MES), amortiguador de citrato, amortiguador de tris(hidroximetil)metilamina (Tris), amortiguador de N-tris(hidroximetil)metilglicina (Tricina), amortiguador de ácido 3-[N-Tris(hidroximetil)metilamino] -2-hidroxipropanesulfónico (TAPSO), amortiguador de ácido 4-2-hidroxietil-1-piperazinetanosulfónico (HEPES), amortiguador de ácido 2-[[tris(hidroximetil)metil]amino]etanosulfónico (TES), amortiguador de ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico) (PIPES), amortiguador de ácido dimetilarsínico (Cacodilato), amortiguador de citrato de sodio salino (SSC), amortiguador de ácido 2 (R)-2-(metilamino) succínico (ácido succínico), amortiguador de fosfato de potasio, ácido N-Ciclohexil-2-aminoetanosulfónico (CHES), entre otros tipos de soluciones amortiguadoras. En ciertos casos, la composición fluida es una solución de grado citométrico.

En incluso otros ejemplos, los kits incluyen una composición de reactivo de etiquetado. Por ejemplo, la composición de reactivo de etiquetado puede ser un fluoróforo, cromóforo, enzima, marcador redox, radiomarcadores, marcador acústico, etiqueta Raman (SERS), etiqueta de masa, etiqueta de isótopo, partícula magnética, micropartícula o nanopartícula o una combinación de los mismos. En algunos casos, el reactivo de marcado incluye una biomolécula marcada, tal como un polipéptido, un ácido nucleico y un polisacárido que está marcado con un fluoróforo, cromóforo, enzima, marcador redox, radiomarcadores, marcador acústico, etiqueta Raman (SERS), etiqueta de masa, etiqueta de isótopo, partícula magnética, micropartícula o nanopartícula o una combinación de los mismos.

Los kits también pueden incluir uno o más recipientes para su acoplamiento a los disociadores de tejido de esta invención. Los recipientes de ejemplo incluyen, entre otros, tubos de ensayo, tubos de centrífuga, tubos de cultivo, tubos Falcon, microtubos, tubos Eppendorf, recipientes de recolección de muestras, recipientes de transporte de muestras y placas de Petri.

Los diversos componentes de los kits pueden estar presentes en recipientes separados, o algunos o todos ellos se pueden combinar previamente. Por ejemplo, en algunos casos, uno o más componentes del kit, por ejemplo, carcasas, cuchillas de corte y accionadores de tejido, están presentes en una bolsa sellada, por ejemplo, una bolsa o sobre de aluminio estéril.

Además de los componentes anteriores, los kits de la invención pueden incluir además (en ciertos ejemplos) instrucciones para ensamblar los componentes del kit de la invención, así como para practicar los procedimientos para disociar una muestra de tejido biológico como se describe en esta invención. Estas instrucciones pueden estar presentes en los kits en cuestión en una variedad de formas, una o más de las cuales pueden estar presentes en el kit. Una forma en la que estas instrucciones pueden estar presentes es como información impresa en un medio o sustrato adecuado, por ejemplo, una pieza o piezas de papel en las que se imprime la información, en el embalaje del kit, en un prospecto y similares. Otra forma más de estas instrucciones es un medio legible por ordenador, por ejemplo, disquete, disco compacto (CD), unidad flash portátil y similares, en el que se grabó la información. Otra forma de estas instrucciones que puede estar presente es una dirección de sitio web que se puede usar a través de Internet para acceder a la información en un sitio eliminado.

UTILIDAD

Los dispositivos, procedimientos y kits objeto encuentran uso en aplicaciones donde los fragmentos de tejido preparados a partir de una muestra biológica pueden ser deseables para una investigación, pruebas de laboratorio o para su uso en terapia. La presente descripción también encuentra uso en una variedad de aplicaciones diferentes donde es deseable obtener fragmentos de tejido biológico que tengan un alto tamaño y homogeneidad de forma a

partir de una muestra de tejido biológico. En algunas realizaciones, los presentes procedimientos y dispositivos pueden facilitar la obtención de una gran cantidad de fragmentos de tejido para ser utilizados como una muestra de investigación o diagnóstico para enfermedades tales como el cáncer. Los procedimientos y dispositivos de la presente descripción permiten preparar una pluralidad de fragmentos de tejido a partir de muestras de tejido biológico que son altamente homogéneas en tamaño, forma con poco desperdicio y a un bajo costo.

EXPERIMENTAL

Los siguientes ejemplos experimentales se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación: Se realizaron esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados, pero, por supuesto, se deben permitir algunos errores y desviaciones experimentales.

Ejemplo 1

Se vierte una solución enzimática en un tubo de centrifuga Falcon de 50 ml y se enrosca un disociador de tejidos de forma segura en el tubo de centrifuga. Se disoció un tumor en trozos y se enjuagó directamente en una solución enzimática sin manipulación manual adicional del tumor. La manipulación adicional que se observó en algunos procedimientos, como los que requieren picar el tumor en una placa de Petri antes de la introducción en la solución enzimática, tiene tendencia a dejar células en la placa de Petri o experimentar pérdida de células en el procedimiento de transferencia, lo que da como resultado menos células disponibles para el análisis posterior. El tope flexible del extremo distal forzó todas las piezas de tumor cortadas completamente a través de las cuchillas de corte. Después de agitar y realizar un procedimiento de enjuague de 30 segundos, quedan pocas o ninguna célula en el dispositivo de disociación de tejidos. Se realizó un estudio utilizando una muestra de tumor de ratón PDX (modelo de cáncer de mama BRC-15, ID de tumor T302) cortada en seis piezas con tres piezas picadas en tres dispositivos de disociación de tejidos. A continuación, las muestras picadas se procesaron a través del procedimiento estándar de digestión enzimática, inactivación de la actividad y lavado, mientras que los tres dispositivos se enjuagaron con un tampón (DPBS) y el efluente se capturó en un tubo de centrifuga. Se leyó una pequeña muestra de cada una de las tres suspensiones celulares, así como una pequeña muestra del efluente del tope en un contador de células Beckman Coulter Vi-CELL. Solo se encontró 1 célula en el efluente del tope, mientras que se encontraron casi 800 células en las suspensiones celulares.

Ejemplo 2

Se realizaron estudios para demostrar que picar un tumor en una solución enzimática con tijeras y un bisturí en una placa de Petri produce piezas tumorales que proporcionan un menor rendimiento celular en comparación con el rendimiento celular tisular de los dispositivos de disociación tisular de la presente descripción. Se realizaron dos estudios de disociación de tejidos diferentes comparando los resultados de rendimiento de células de tejido de riñón de cerdo obtenidos utilizando los dispositivos de disociación de tejidos de la presente invención con los resultados de rendimiento de células obtenidos cortando el tejido con tijeras y picando el tejido con un bisturí. Después de la disociación, todas las piezas de tejido se procesaron a través del procedimiento estándar de digestión enzimática, inactivación de la actividad y lavado descrito anteriormente.

En el primer estudio, los rendimientos celulares de dos matrices de cuchillas de corte diferentes (0,75 mm x 0,75 mm y 1 mm x 1 mm) en los dispositivos de disociación de tejido en cuestión se compararon con el procedimiento de corte con tijeras. Las viabilidades celulares fueron aproximadamente las mismas para los tres procedimientos (FIG. 13A). Sin embargo, los rendimientos celulares obtenidos de los disociadores de tejido de la presente fueron significativamente mayores que los obtenidos por disociación manual con tijeras (FIG. 13B). La FIG. 13B también demuestra que los disociadores de tejido de esta invención proporcionan rendimientos celulares consistentes, que exhiben rendimientos celulares que son casi equivalentes.

En el segundo estudio, los rendimientos de células de un disociador de tejidos que emplea cuchillas de corte de tapa y soporte en forma de una matriz de 1 mm x 1 mm se compararon con un procedimiento de picado de bisturí. Las viabilidades celulares fueron aproximadamente las mismas para ambos procedimientos (FIG. 14A). Sin embargo, los rendimientos celulares para los disociadores de tejido de la invención fueron significativamente mayores que los obtenidos por disociación manual con un bisturí (FIG. 14B).

En un tercer estudio, se compararon los rendimientos de células tumorales de ratón PDX (modelo de cáncer de mama) entre el uso de los dispositivos de disociación de tejidos en cuestión y los resultados de rendimiento de células obtenidos cortando el tumor con tijeras. Después de picar, todas las piezas tumorales se procesaron a través del procedimiento estándar de inactivación enzimática y se lavaron como se describió anteriormente. La viabilidad celular entre los dos procedimientos (FIG. 15A) fue casi equivalente. Sin embargo, los rendimientos celulares para los disociadores de tejido de la presente fueron significativamente mayores que los obtenidos por disociación manual con unas tijeras (FIG. 15B).

Ejemplo 3

También se realizaron estudios para demostrar que la disociación tisular con los disociadores tisulares en cuestión conservaba importantes marcadores de superficie celular, tales como los utilizados en la clasificación y el análisis de células. Se disociaron tres tumores de ratón PDX (T274, T279 y T280) con los disociadores de tejido en cuestión, así como manualmente con tijeras. Las células de ambas muestras se analizaron en un citómetro de flujo BD LSR II para evaluar el efecto de la disociación tisular sobre los fenotipos de marcadores de superficie celular. Aproximadamente del 95 % al 97 % por ciento de las células identificadas como células tumorales humanas dentro de las poblaciones de células viables se analizaron para determinar la integridad del marcador de superficie (FIG. 16-18). El valor en los cortes de tarta de marcador de superficie (CD24, CD44, etc.) es el porcentaje de células tumorales que contienen ese fenotipo de marcador de superficie particular. La FIG. 16 representa una comparación entre la distribución de células tumorales que contienen fenotipos de marcadores de superficie para tumores de ratón T274 PDX disociados manualmente por tijeras y con los dispositivos de disociación de tejido de la invención. La FIG. 17 representa una comparación entre la distribución de células tumorales que contienen fenotipos de marcadores de superficie para tumores de ratón T279 PDX disociados manualmente por tijeras y con los dispositivos de disociación de tejido de la invención. La FIG. 18 representa una comparación entre la distribución de células tumorales que contienen fenotipos de marcadores de superficie para tumores de ratón T280 PDX disociados manualmente por tijeras y con los dispositivos de disociación de tejido de la invención. Los resultados del marcador de superficie en los tres tipos de tumores no mostraron efectos adversos sobre la integridad del marcador de superficie celular.

Aunque la invención anterior se describió con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, resulta fácilmente evidente para los expertos en la materia a la luz de las enseñanzas de esta descripción que se pueden hacer ciertos cambios y modificaciones a la misma sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

En consecuencia, lo anterior simplemente ilustra los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la materia podrán idear diversas disposiciones que, aunque no se describen o muestran explícitamente en esta invención, incorporan los principios de la invención y están incluidas dentro de su alcance. Además, todos los ejemplos y el lenguaje condicional mencionados en esta invención están destinados principalmente a ayudar al lector a comprender los principios de la invención sin limitación a tales ejemplos y condiciones específicamente mencionados. Además, todas las declaraciones en la presente que mencionan principios, aspectos y realizaciones de la invención, así como ejemplos específicos de la misma, pretenden abarcar equivalentes tanto estructurales como funcionales de la misma. Además, se pretende que dichos equivalentes incluyan tanto equivalentes conocidos actualmente como equivalentes desarrollados en el futuro, es decir, cualquier elemento desarrollado que realice la misma función, independientemente de la estructura. Por lo tanto, el alcance de la presente invención no pretende limitarse a las realizaciones ejemplares mostradas y descritas en este documento. En lugar de eso, el alcance de la presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) que comprende:
- 5 un portacuchillas (502, 602, 702, 802, 902, 1002, 1102, 1202) que comprende una o más cuchillas (182, 183, 282, 283, 382, 383, 482, 483, 582, 583, 682, 683, 782, 783, 882, 783, 982, 983, 1082, 1083, 1182, 1183, 1282, 1283); y
- 10 un portamuestras (101, 201, 301,401,501,601,701,801,901,1001) que comprende un accionador de tejido (104, 204, 304, 404, 504, 604, 704, 804, 904, 1004, 1104, 1204) que tiene un tope flexible en el extremo distal (105, 205, 305, 405, 505, 605, 705, 805, 905, 1005, 1105, 1205), el actuador de tejido (104, 204, 304, 404, 504, 604, 704, 804, 904, 1004, 1104, 1204) que se configura para su desplazamiento a lo largo de un eje longitudinal dentro del portamuestras (101, 201, 301.401.501.601.701.801.901.1001.1101.1201),
- 15 **caracterizado porque** el disociador de tejidos está configurado de tal manera que el tope flexible (105, 205, 305, 405, 505, 605, 705, 805, 905, 1005, 1105, 1205) se corta por al menos una de las cuchillas (182, 183, 282, 283, 382, 383, 482, 483, 582, 583, 682, 683, 782, 783, 882, 783, 982, 983, 1082, 1083, 1182, 1183, 1282, 1283) del portacuchillas (502, 602, 702, 802, 902, 1002, 1102, 1202) cuando el actuador de tejido (104, 204, 304, 404, 504, 604, 704, 804, 904, 1004, 1104, 1204) se desplaza hacia el extremo distal del portamuestras (101, 201, 301.401.501.601.701.801.901.100).
- 20
2. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según la reivindicación 1, donde el portacuchillas (502, 602, 702, 802, 902, 1002, 1102, 1202) comprende:
- 25 un soporte (103, 203, 303, 403, 503, 603, 703, 803, 903, 1003, 1103, 1203) que comprende una primera cuchilla de corte; y una tapa que comprende una segunda cuchilla de corte.
3. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según la reivindicación 2, donde el tope flexible (105, 205, 305, 405, 505, 605, 705, 805, 905, 1005, 1105, 1205) está configurado para ser cortado por la primera cuchilla de corte y la segunda cuchilla de corte cuando el accionador de tejidos (104, 204, 304, 404, 504, 604, 704, 804, 904, 1004, 1104, 1204) se desplaza al extremo distal del portamuestras (101, 201, 301,401,501,601,701,801,901,100).
- 30
4. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, donde el soporte (103, 203, 303, 403, 503, 603, 703, 803, 903, 1003, 1103, 1203) está configurado para su acoplamiento a la tapa.
- 35
5. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según la reivindicación 4, donde el soporte (103, 203, 303, 403, 503, 603, 703, 803, 903, 1003, 1103, 1203) comprende uno o más alineadores que están configurados para su acoplamiento a uno o más alineadores en la tapa.
- 40
6. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según la reivindicación 5, donde los alineadores están configurados para posicionar la cuchilla de corte del soporte en un ángulo de 1° a 90° con respecto a la cuchilla de corte de tapa.
- 45
7. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según cualquiera de las reivindicaciones 2-6, donde el soporte (103, 203, 303, 403, 503, 603, 703, 803, 903, 1003, 1103, 1203) comprende un orificio y la primera cuchilla de corte se extiende a través del orificio del soporte (103, 203, 303, 403, 503, 603, 703, 803, 903, 1003, 1103, 1203).
- 50
8. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según la reivindicación 7, donde el soporte (103, 203, 303, 403, 503, 603, 703, 803, 903, 1003, 1103, 1203) comprende dos o más cuchillas de corte paralelas (182, 183, 282, 283, 382, 383, 482, 483, 582, 583, 682, 683, 782, 783, 882, 783, 982, 983, 1082, 1083, 1182, 1183, 1282, 1283) que se extienden a través del orificio del soporte (103, 203, 303, 403, 503, 603, 703, 803, 903, 1003, 1103, 1203).
- 55
9. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según cualquiera de las reivindicaciones 2-8, donde la tapa comprende un orificio y la segunda cuchilla de corte se extiende a través del orificio de la tapa.
- 60
10. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según la reivindicación 9, donde la tapa comprende dos o más cuchillas de corte paralelas (182, 183, 282, 283, 382, 383, 482, 483, 582, 583, 682, 683, 782, 783, 882, 783, 982, 983, 1082, 1083, 1182, 1183, 1282, 1283) que se extienden a través del orificio de la tapa.
- 65
11. El disociador de tejidos (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200) según

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además un recipiente acoplado de forma liberable al portacuchillas (502, 602, 702, 802, 902, 1002, 1102, 1202).

12. Un procedimiento de disociación de tejido biológico, donde el procedimiento comprende:

- 5 posicionar un tejido biológico en un portamuestras (101, 201, 301,401,501,601,701,801,901,1001) de un disociador de tejido (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200), según cualquiera de las reivindicaciones 2-11; y
- 10 presionar el tejido biológico contra las cuchillas de corte (182, 183, 282, 283, 382, 383, 482, 483, 582, 583, 682, 683, 782, 783, 882, 783, 982, 983, 1082, 1083, 1182, 1183, 1282, 1283) desplazando el accionador de tejido (104, 204, 304, 404, 504, 604, 704, 804, 904, 1004, 1104, 1204) desde el extremo proximal del portamuestras (101, 201, 301,401,501,601,701,801,901,1001) al extremo distal del portamuestras (101, 201, 301,401,501,601,701,801,901,1001) de una manera suficiente para disociar el tejido biológico y cortar el tope flexible (105, 205, 305, 405, 505, 605, 705, 805, 905, 1005, 1105, 1205) con al menos una de las cuchillas de corte
- 15 (182, 183, 282, 283, 382, 383, 482, 483, 582, 583, 682, 683, 782, 783, 882, 783, 982, 983, 1082, 1083, 1182, 1183, 1282, 1283).

100

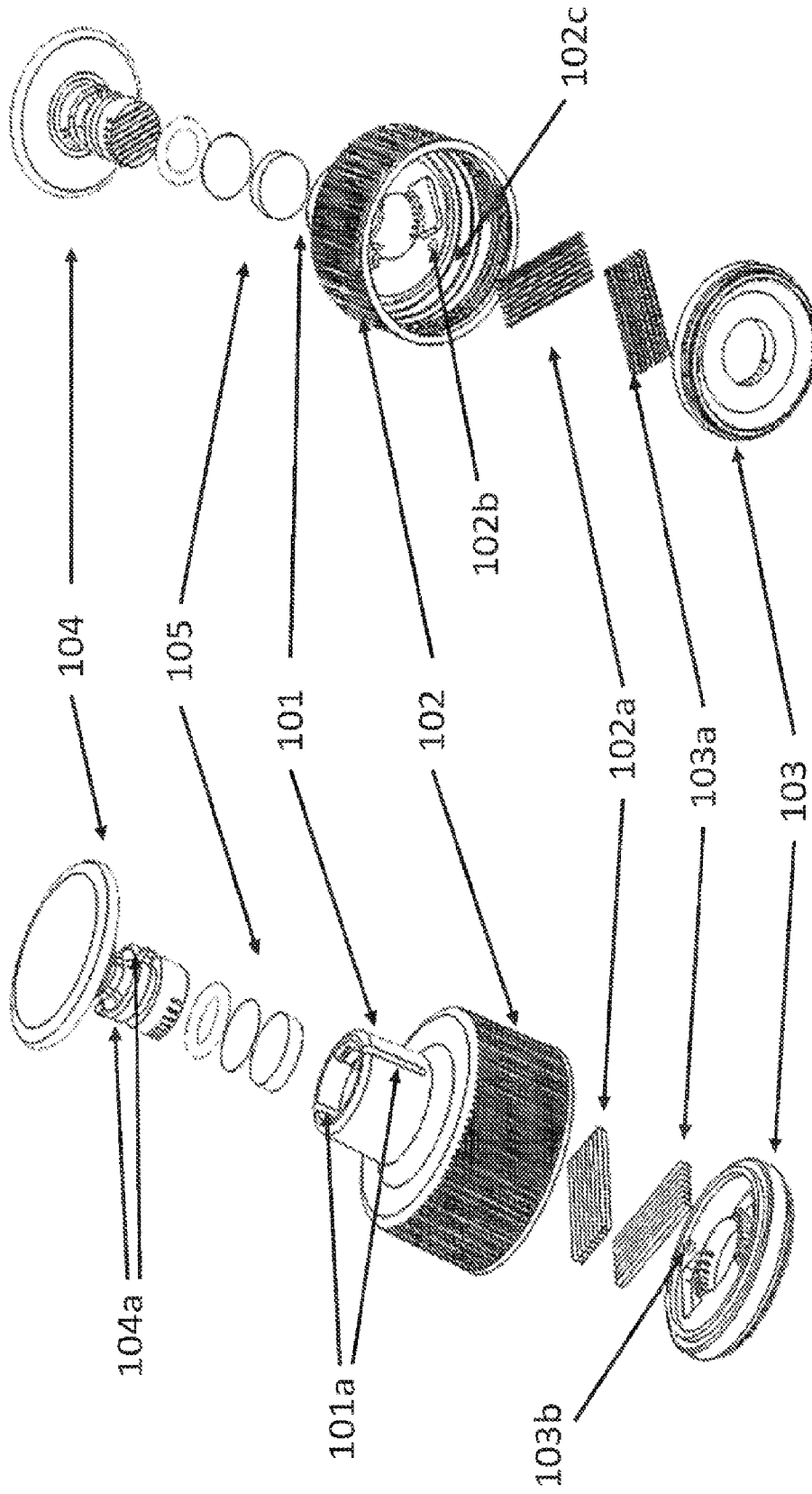
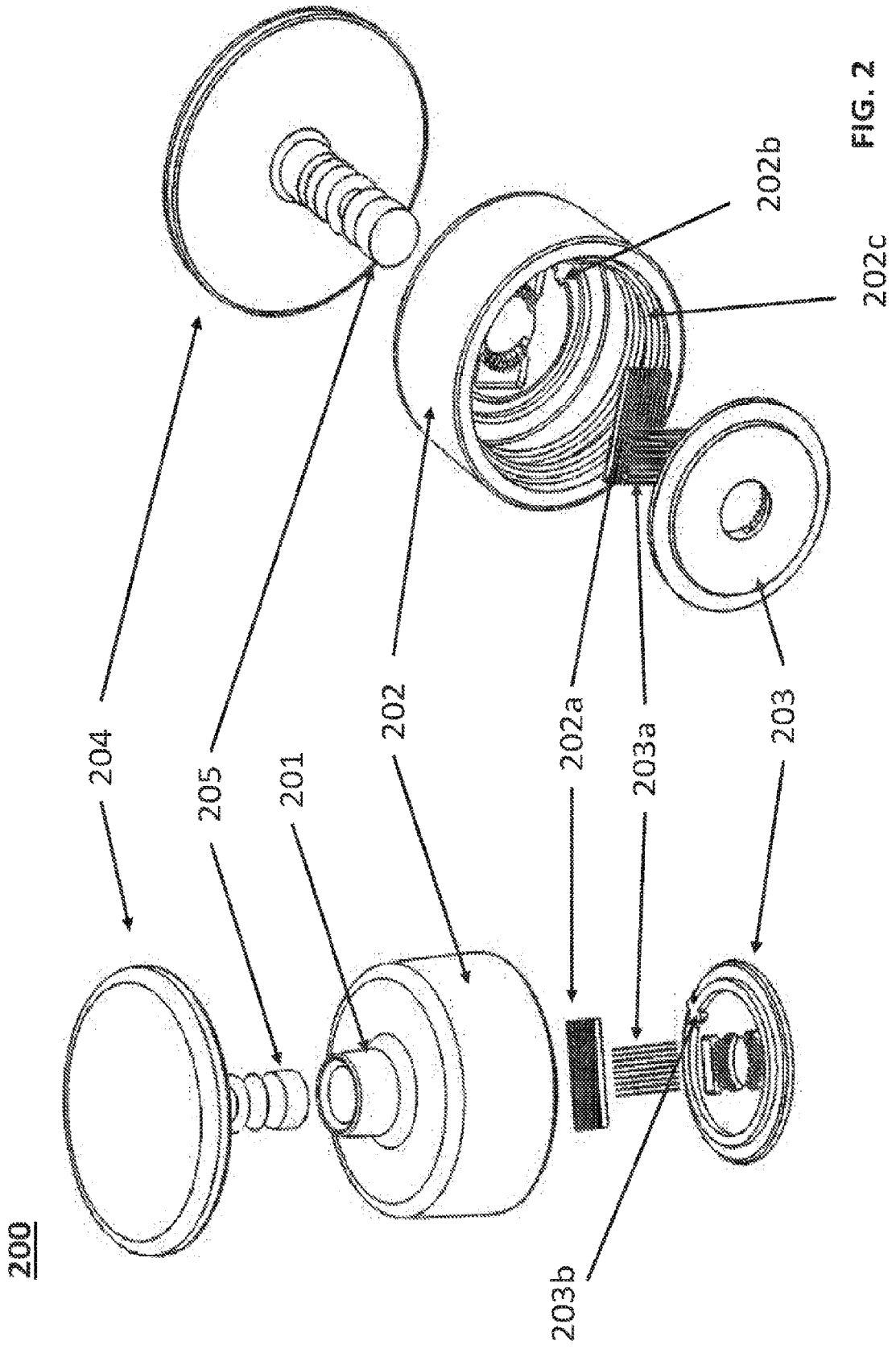


FIG. 1



300

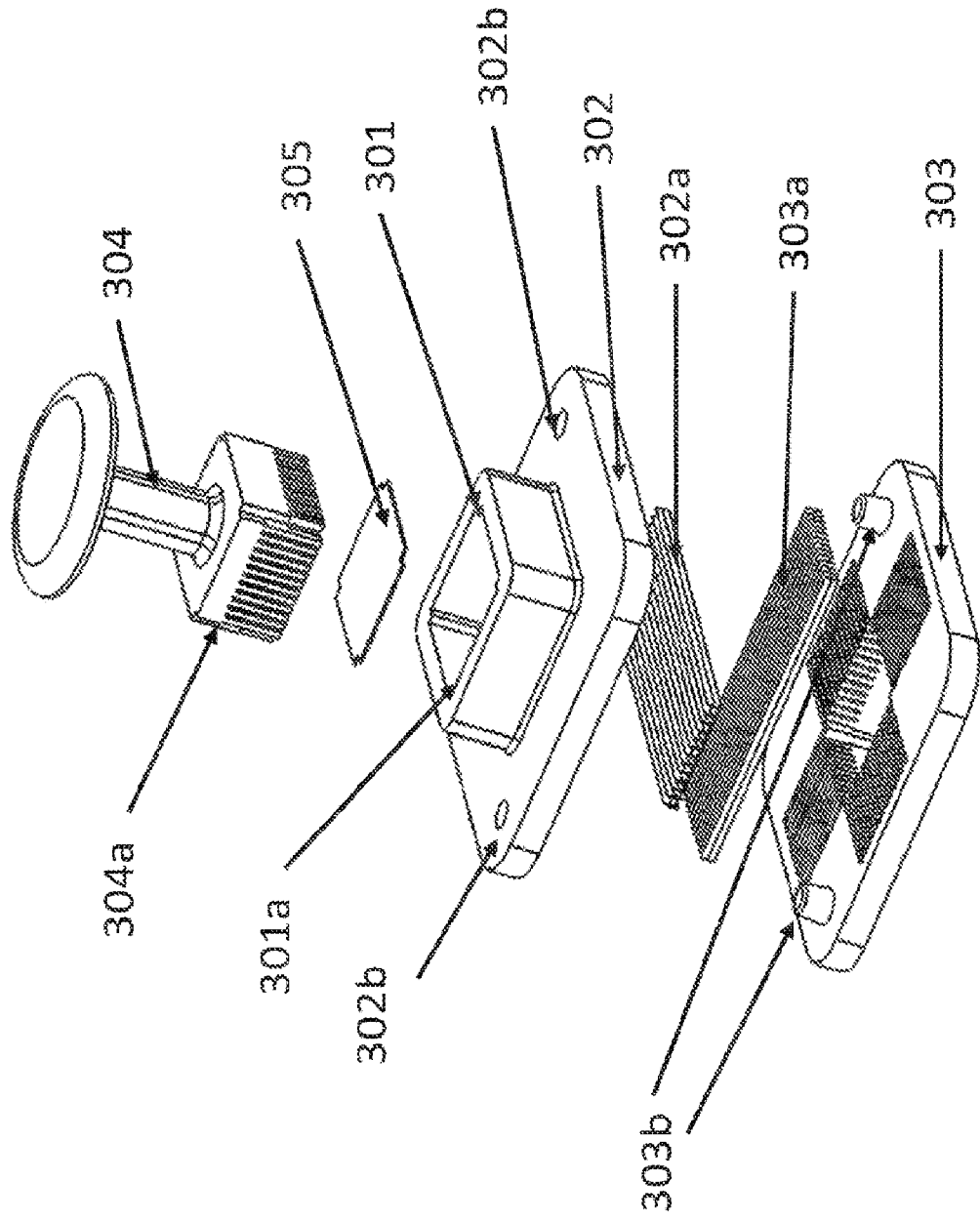


FIG. 3

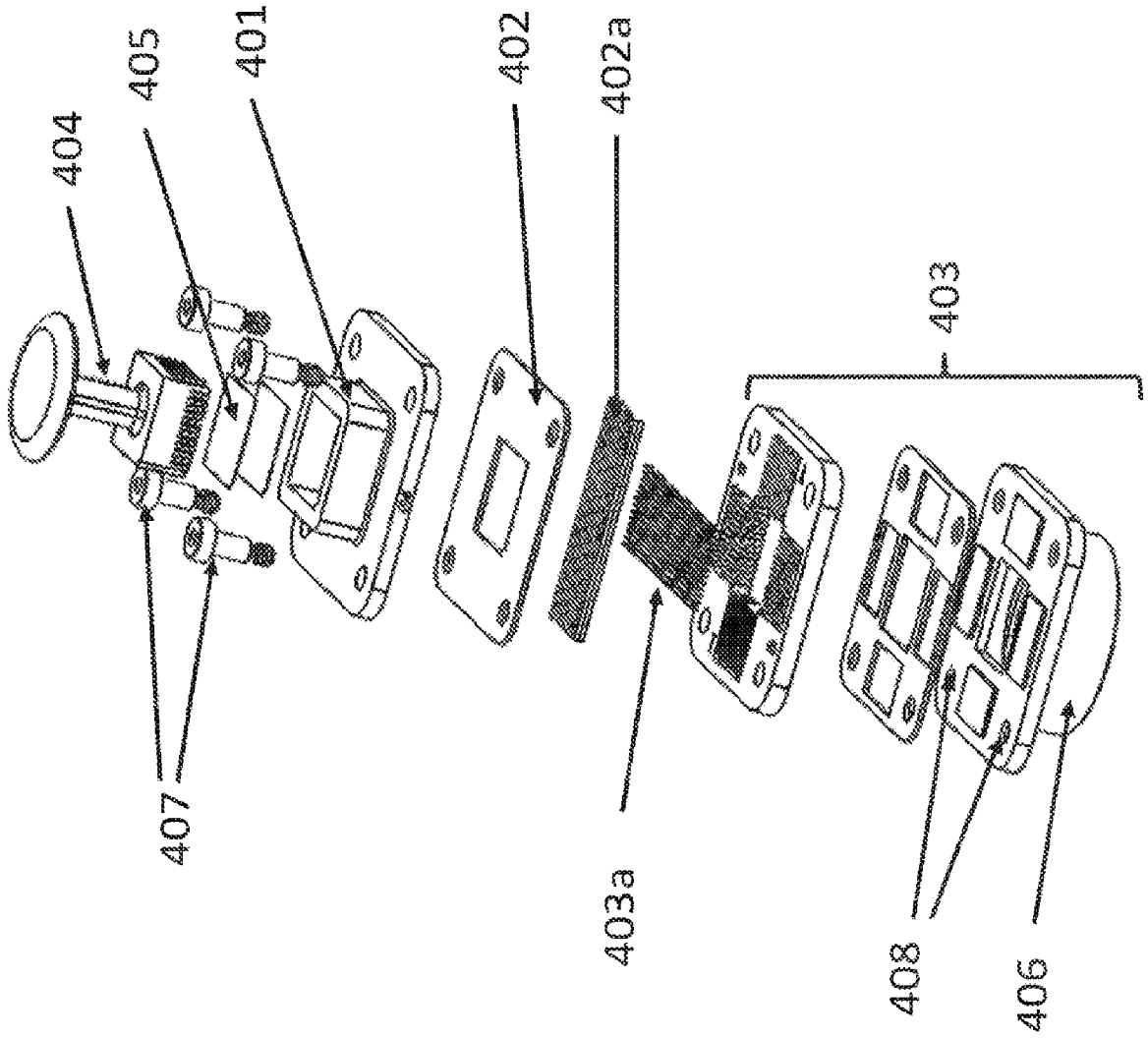


FIG. 4

400

500

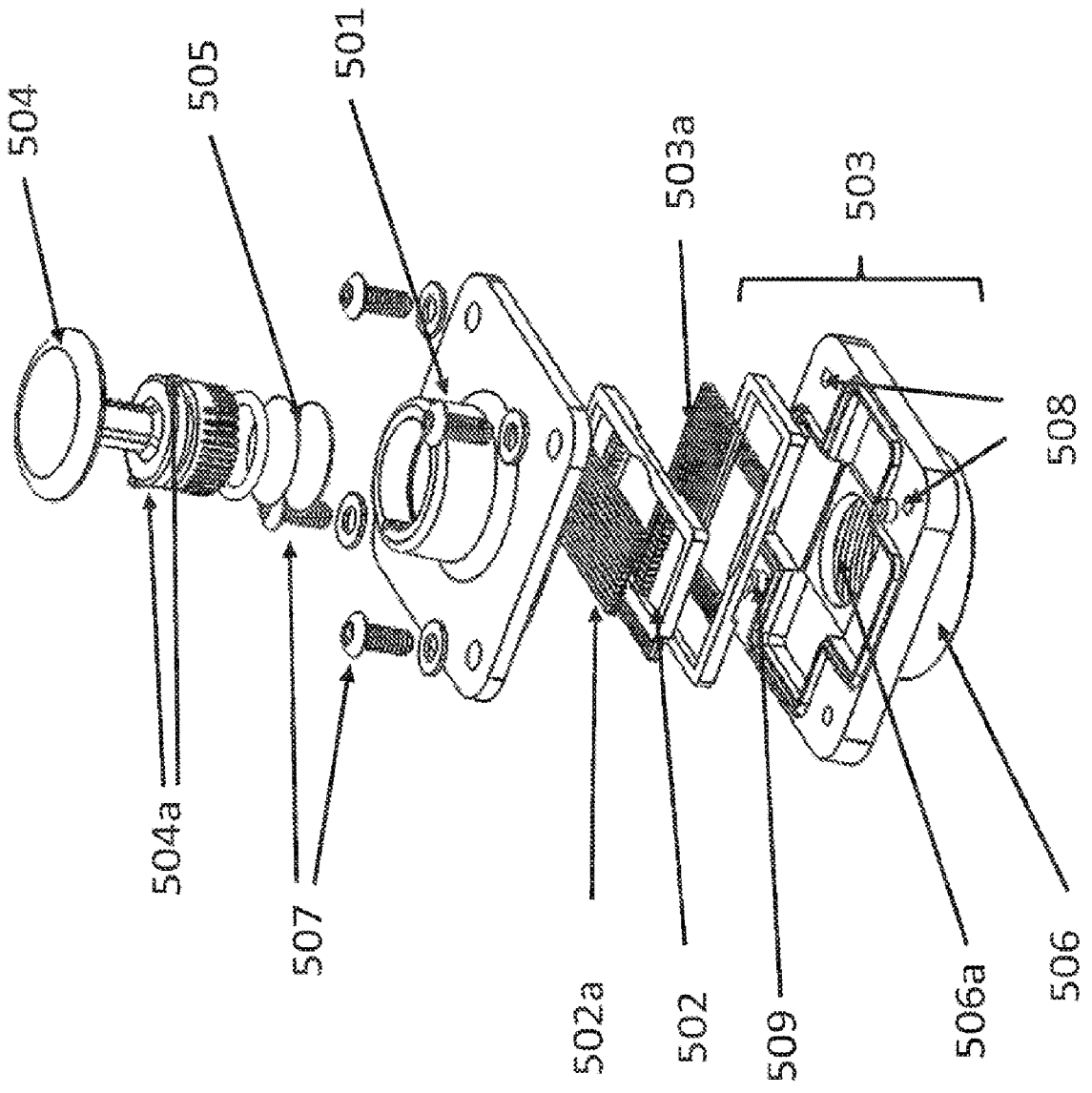


FIG. 5

600

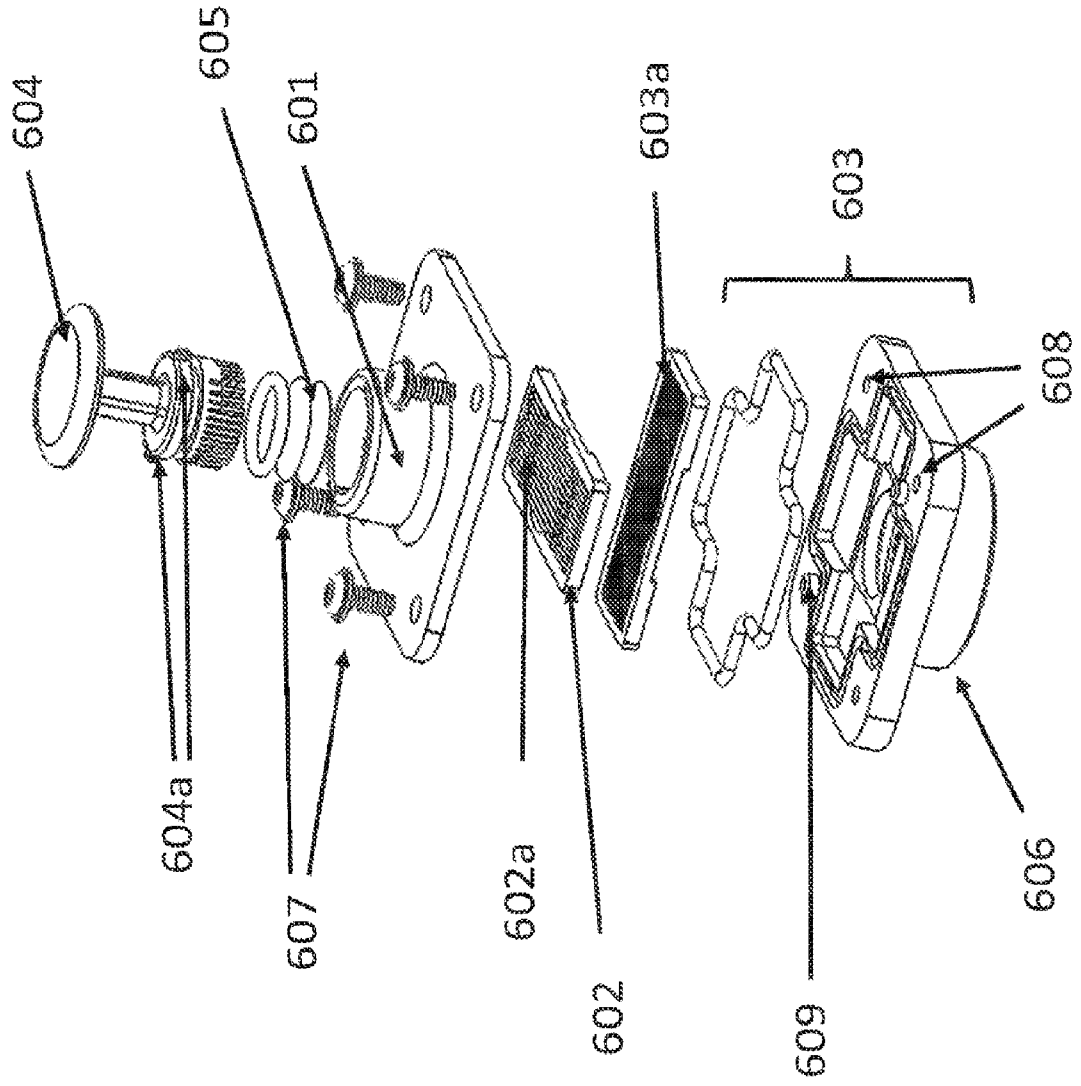
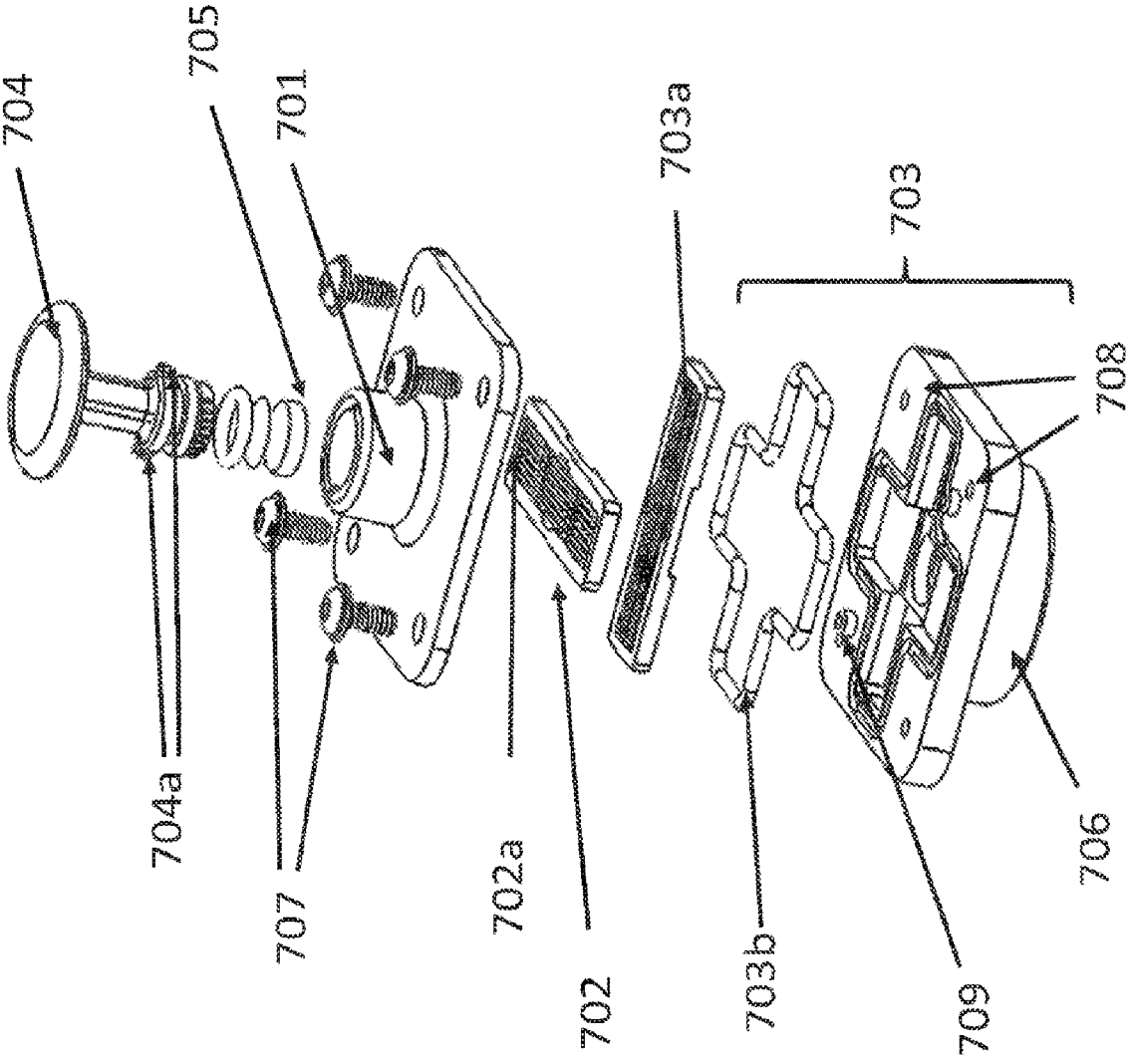


FIG. 6



700

FIG. 7

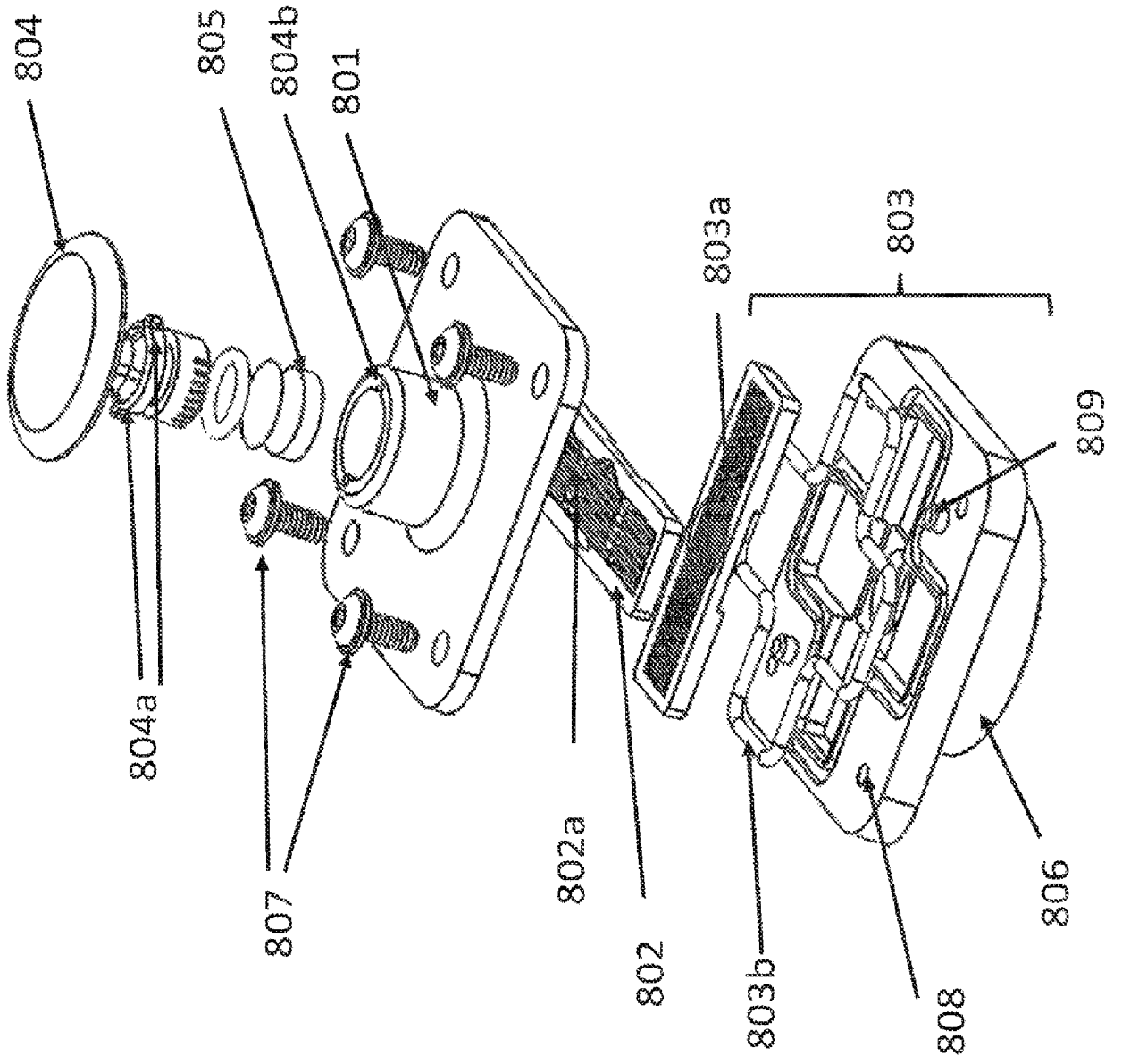


FIG. 8

800

900

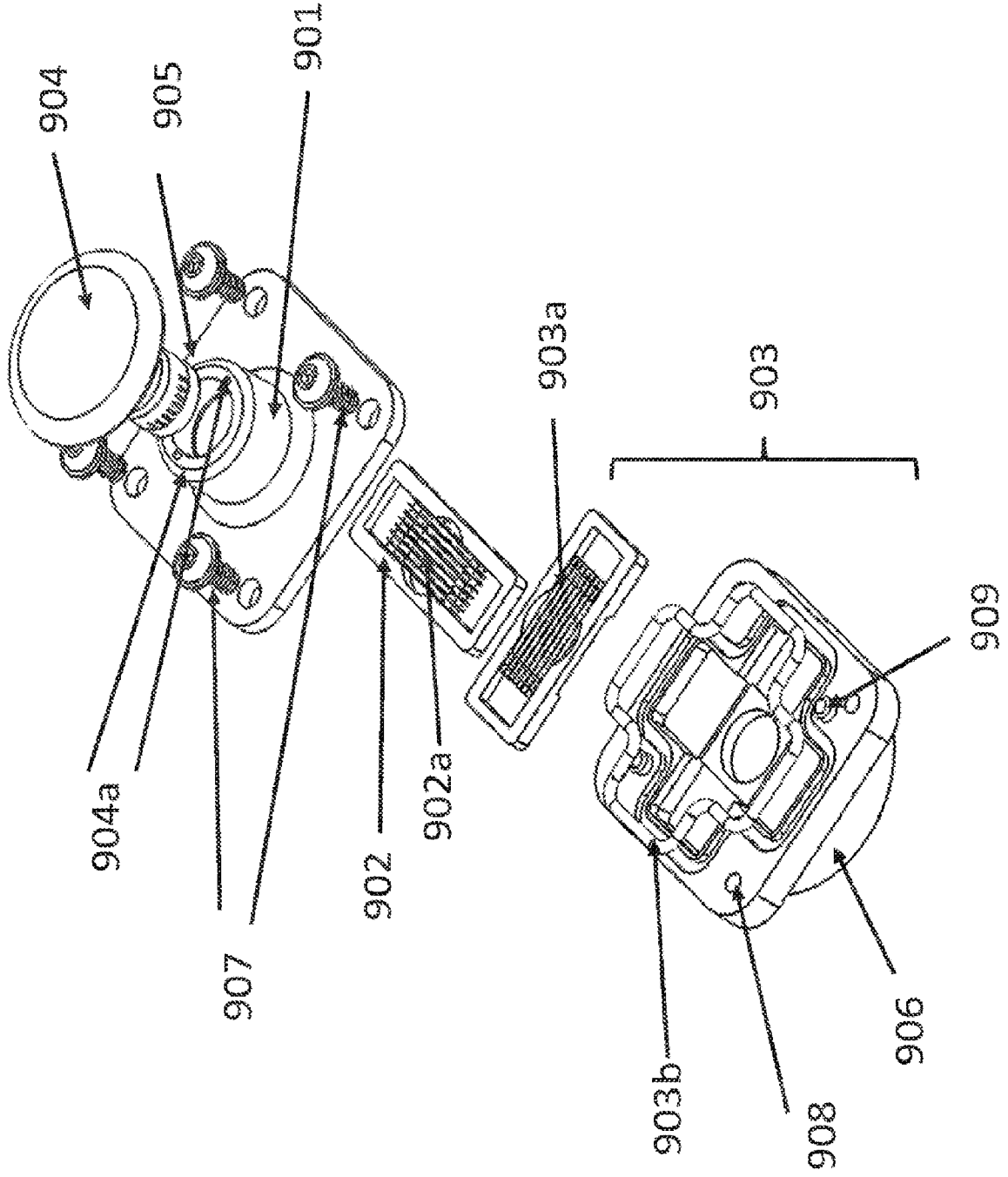


FIG. 9

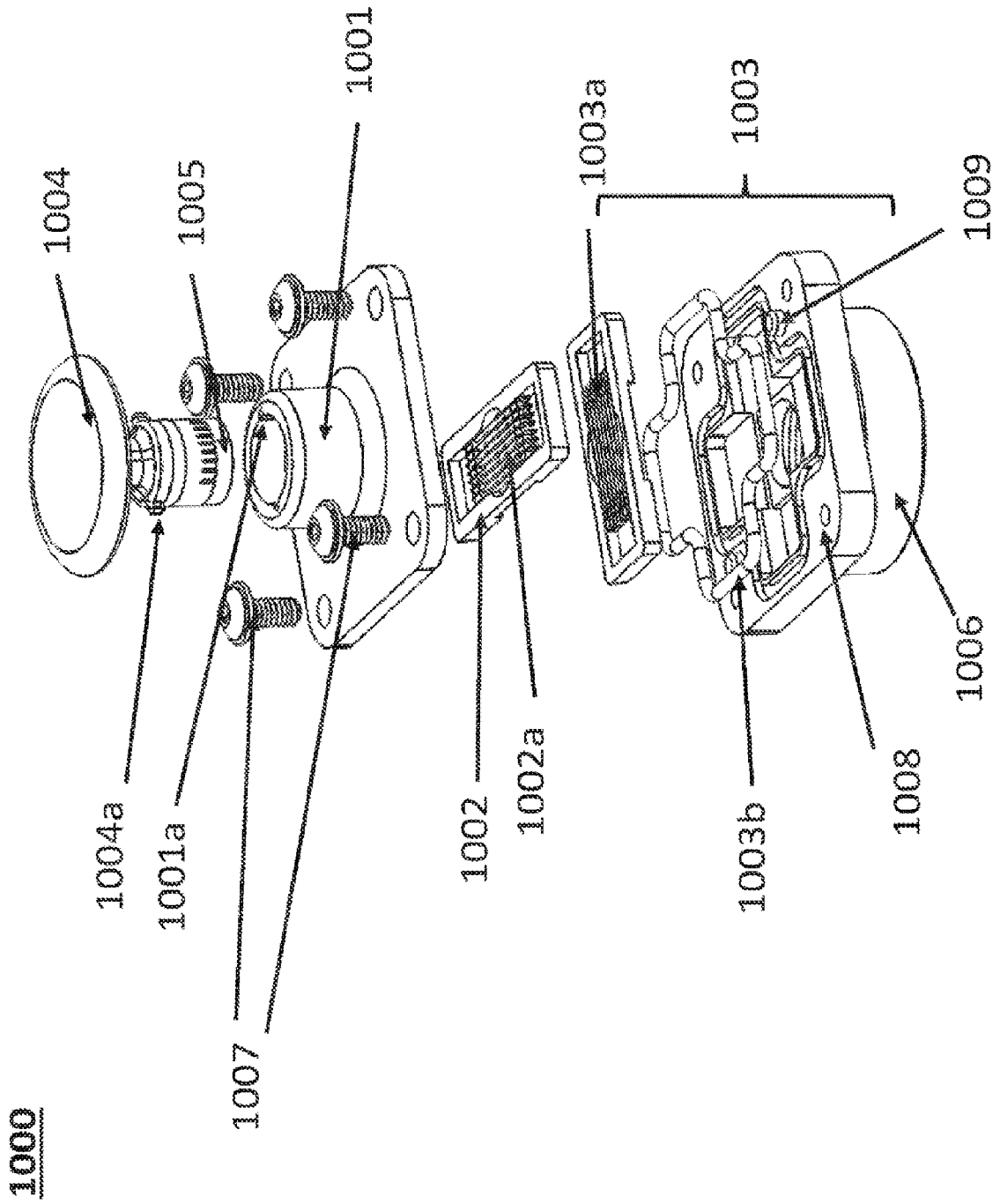


FIG. 10

1100

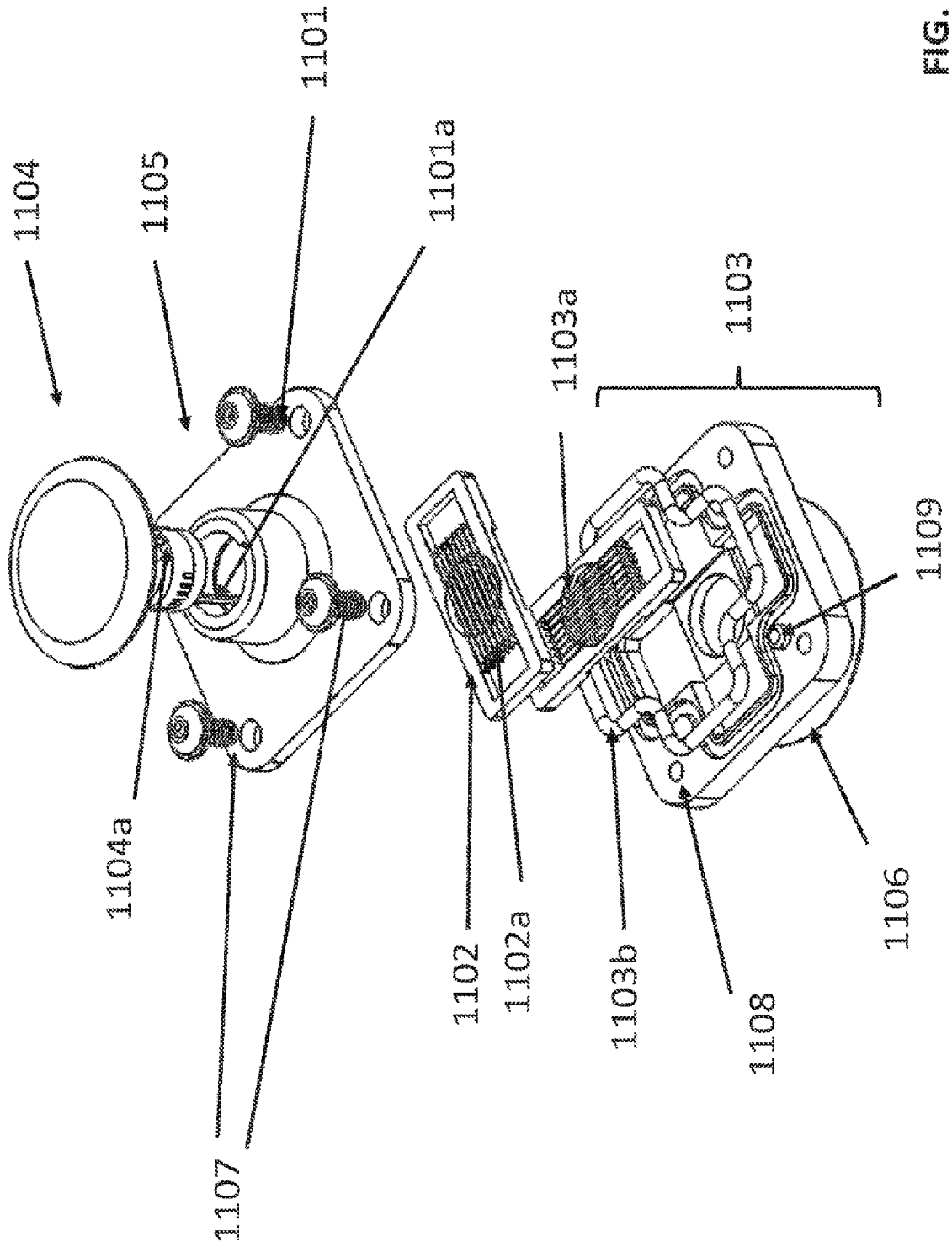


FIG. 11

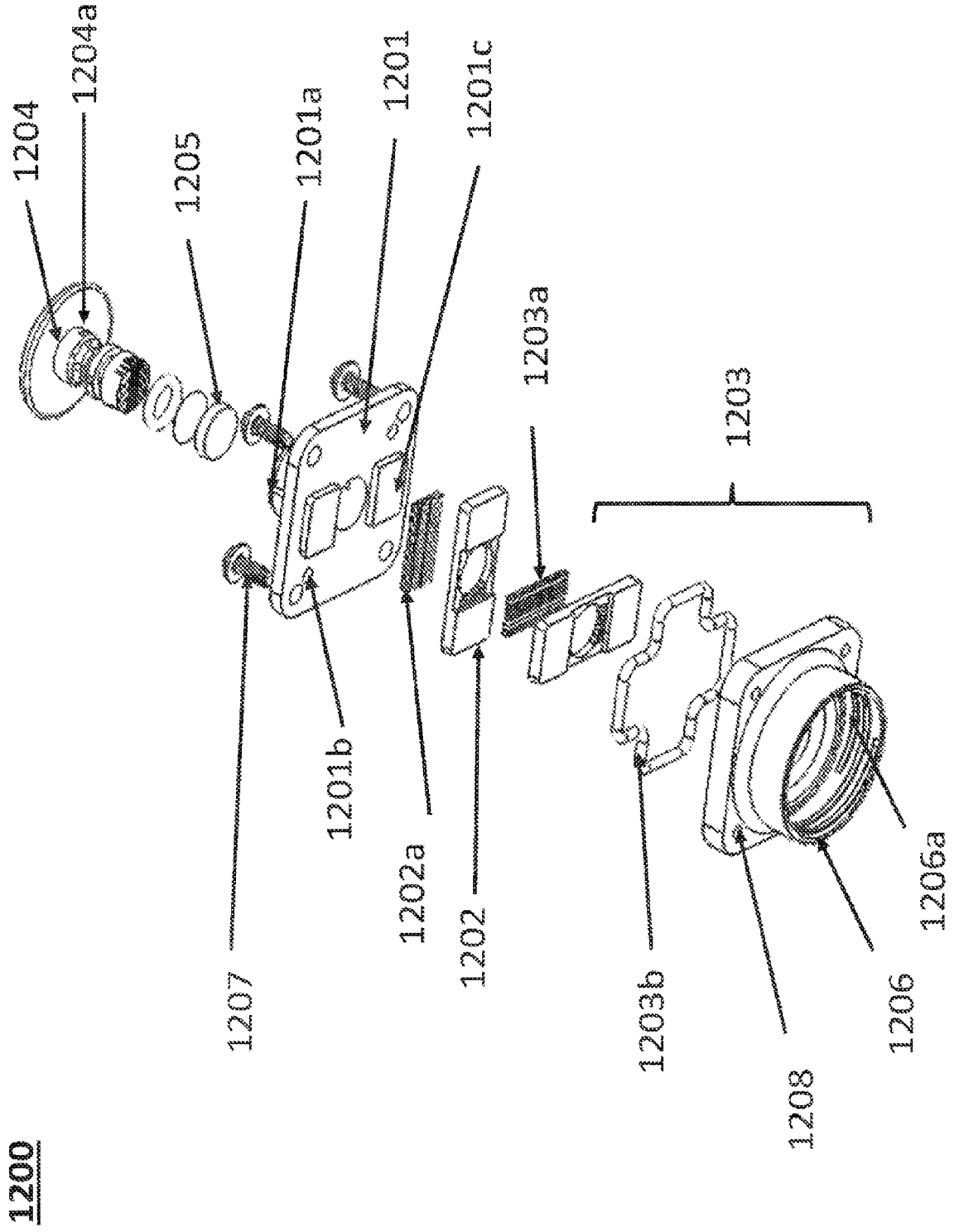


FIG. 12

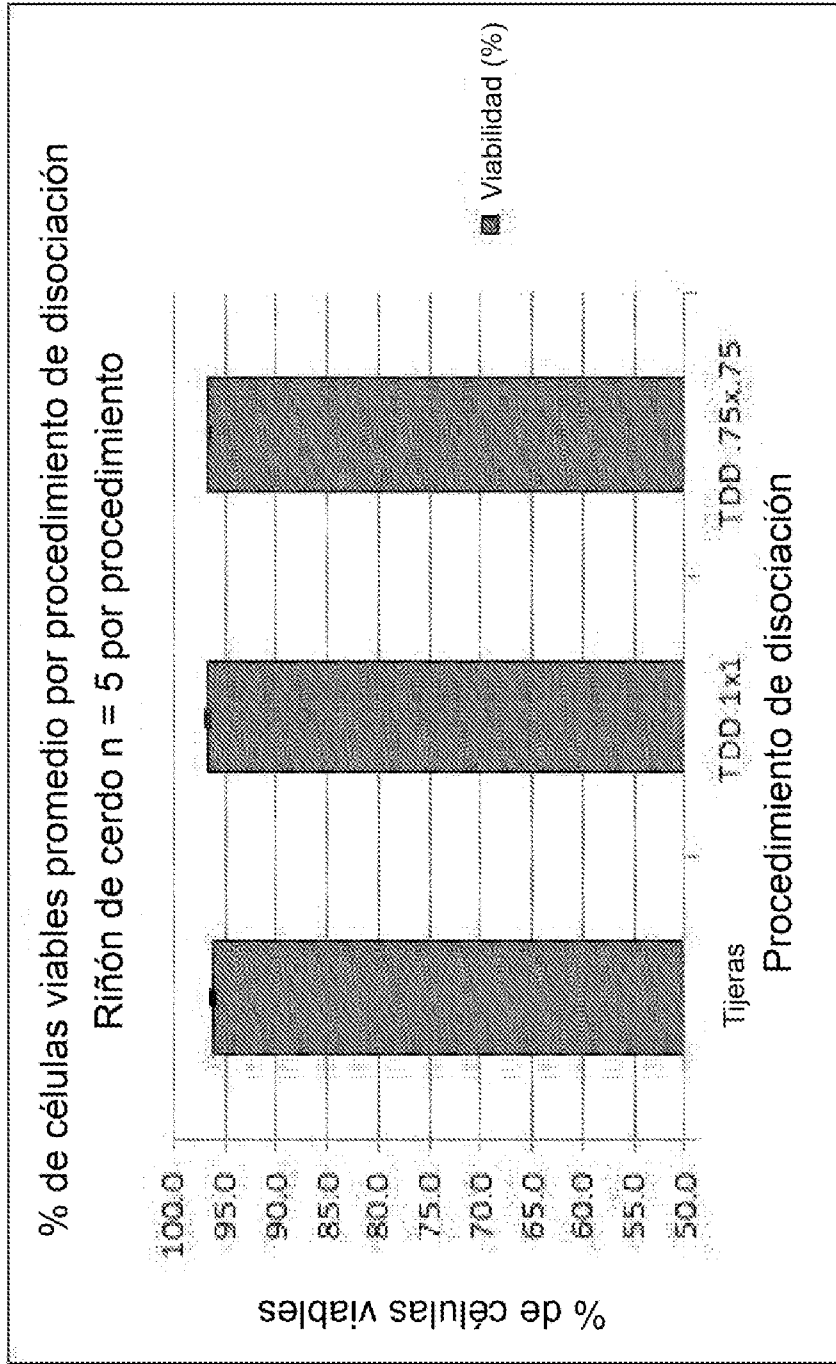


FIG. 13A

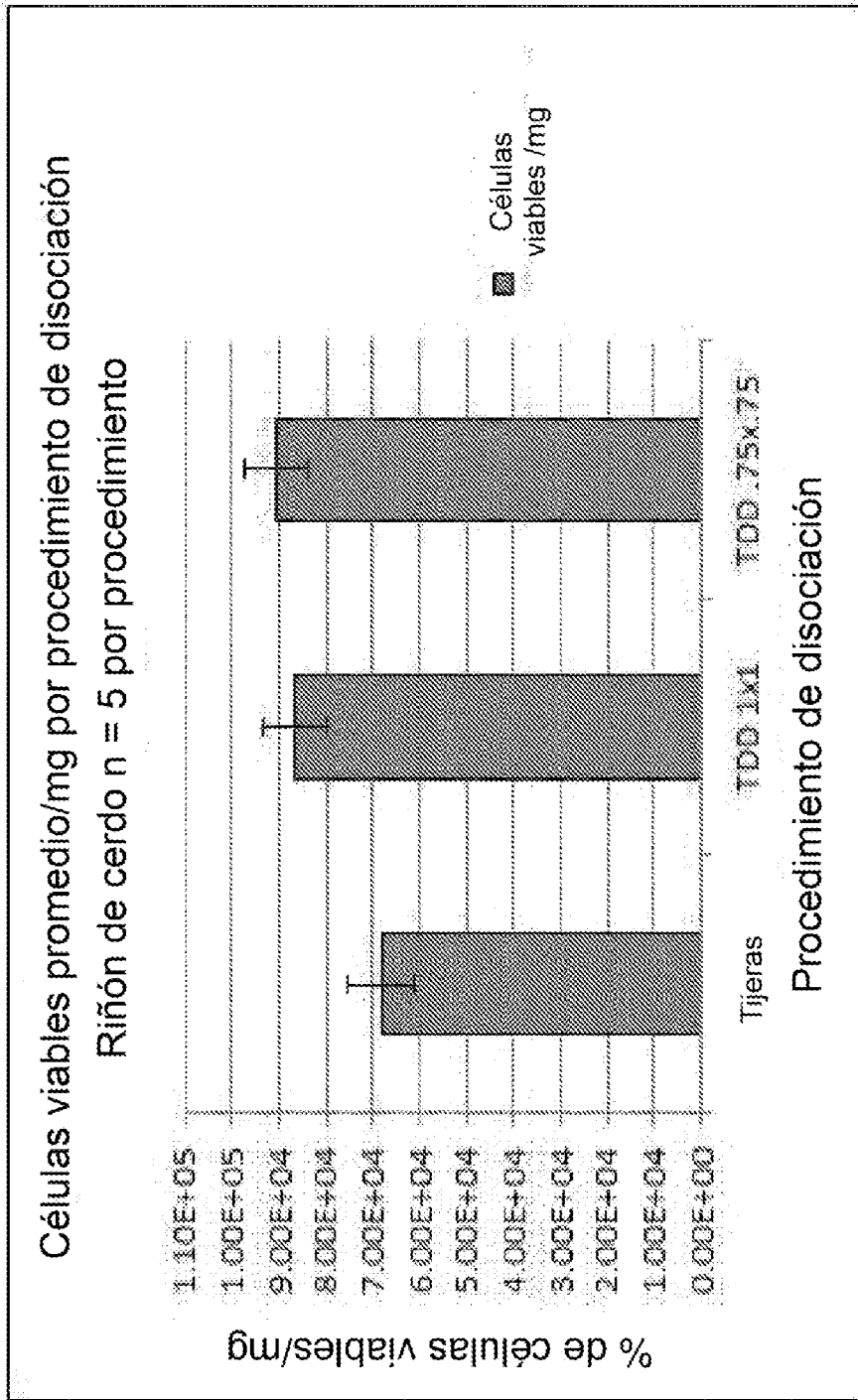


FIG. 13B

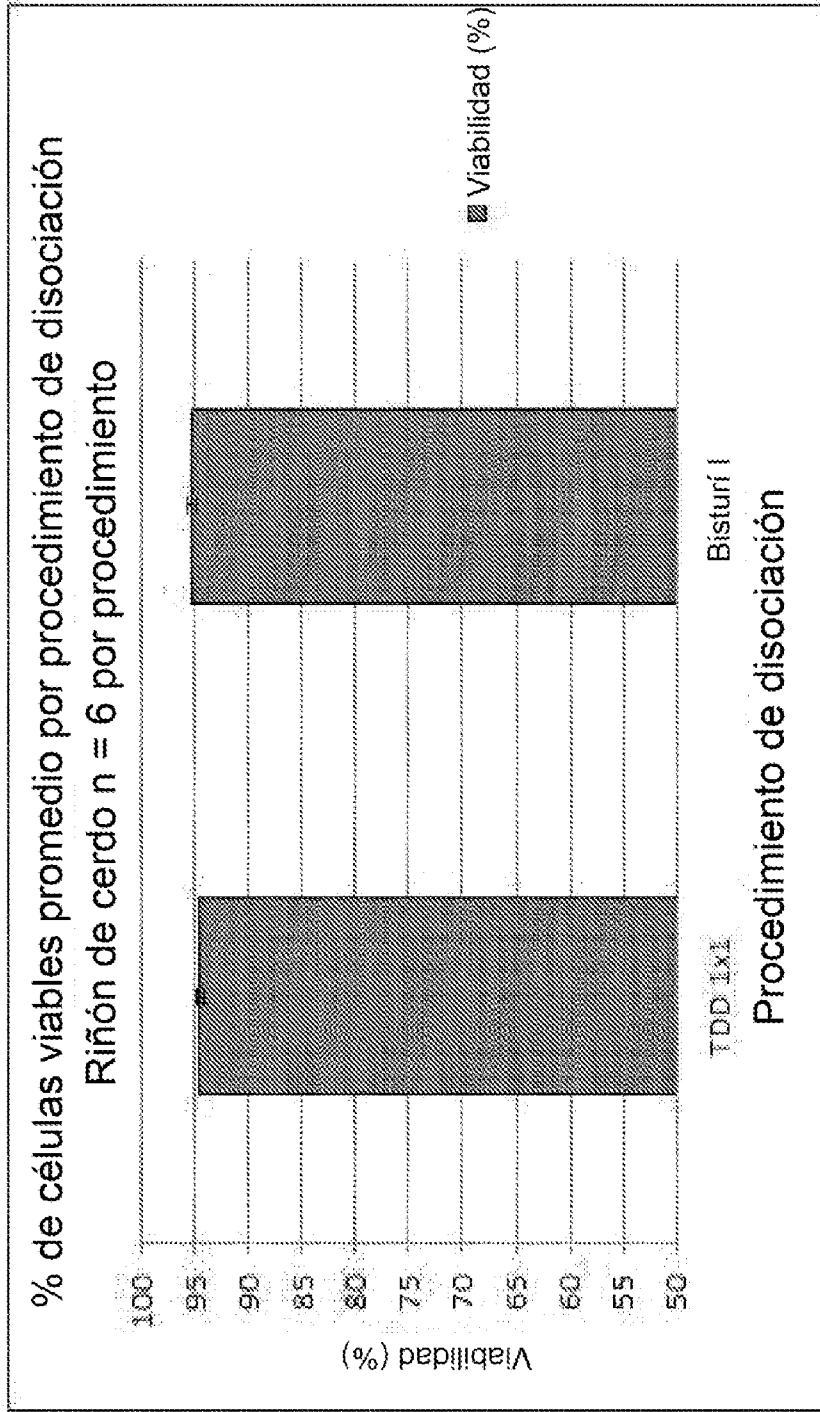


FIG. 14A

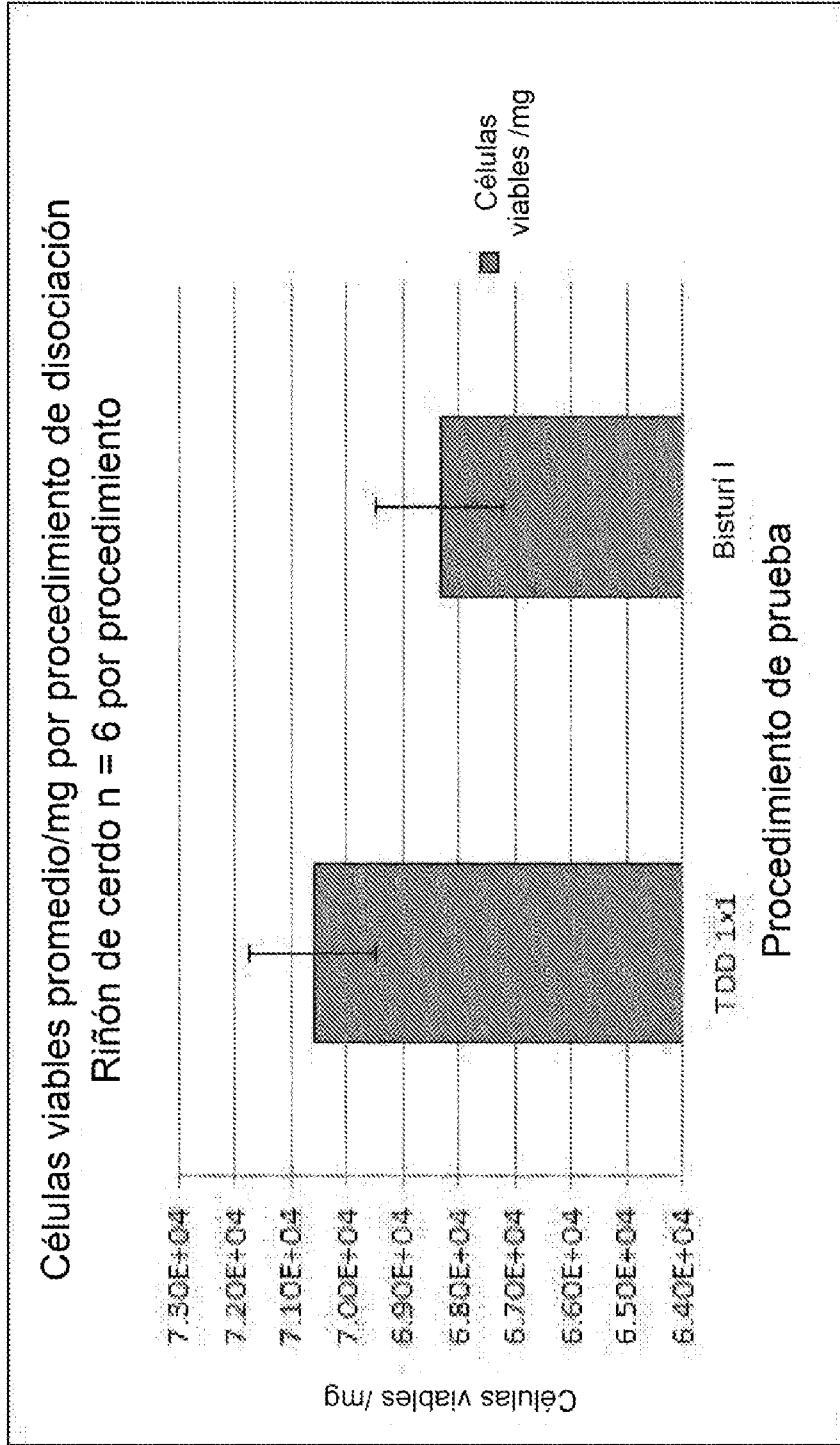


FIG. 14B

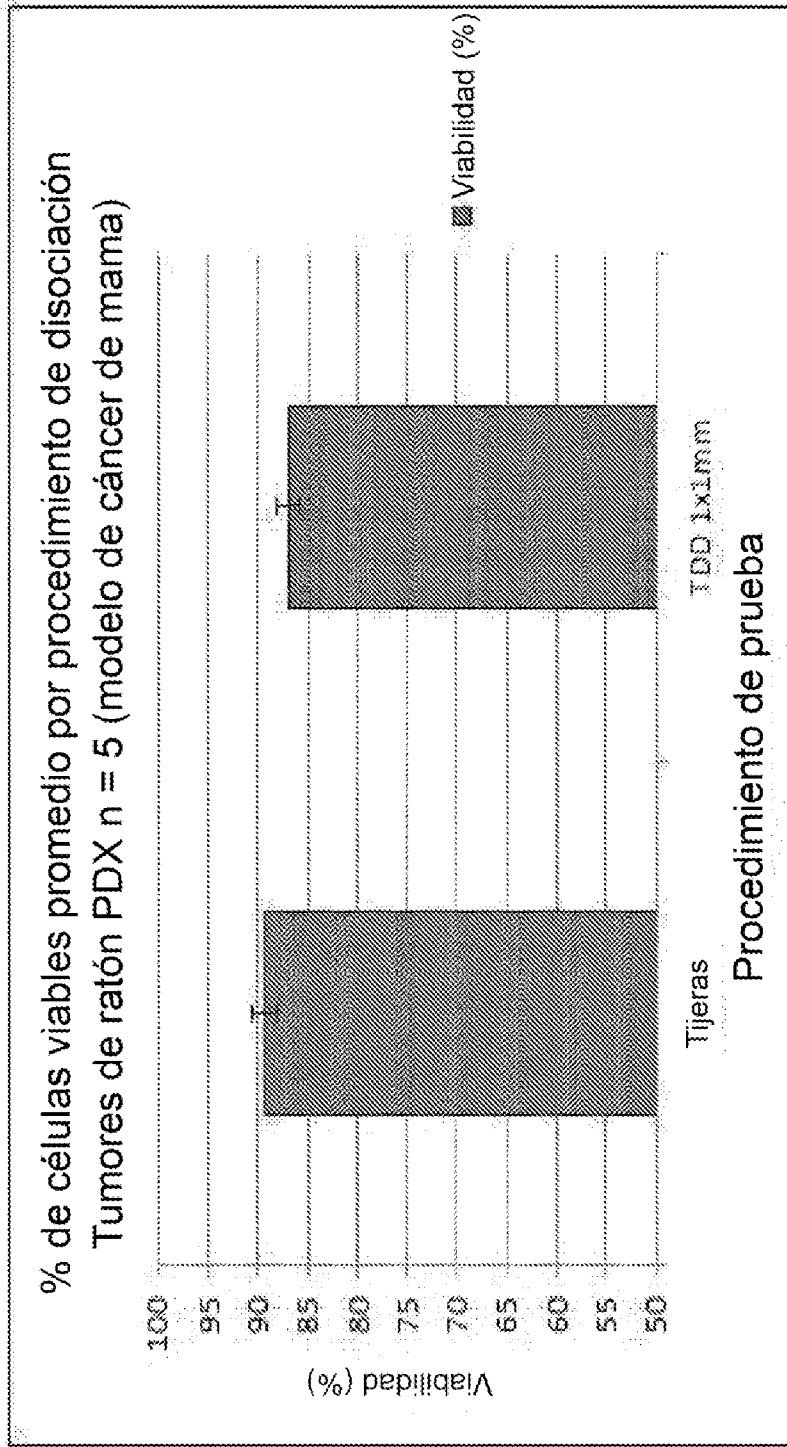


FIG. 15A

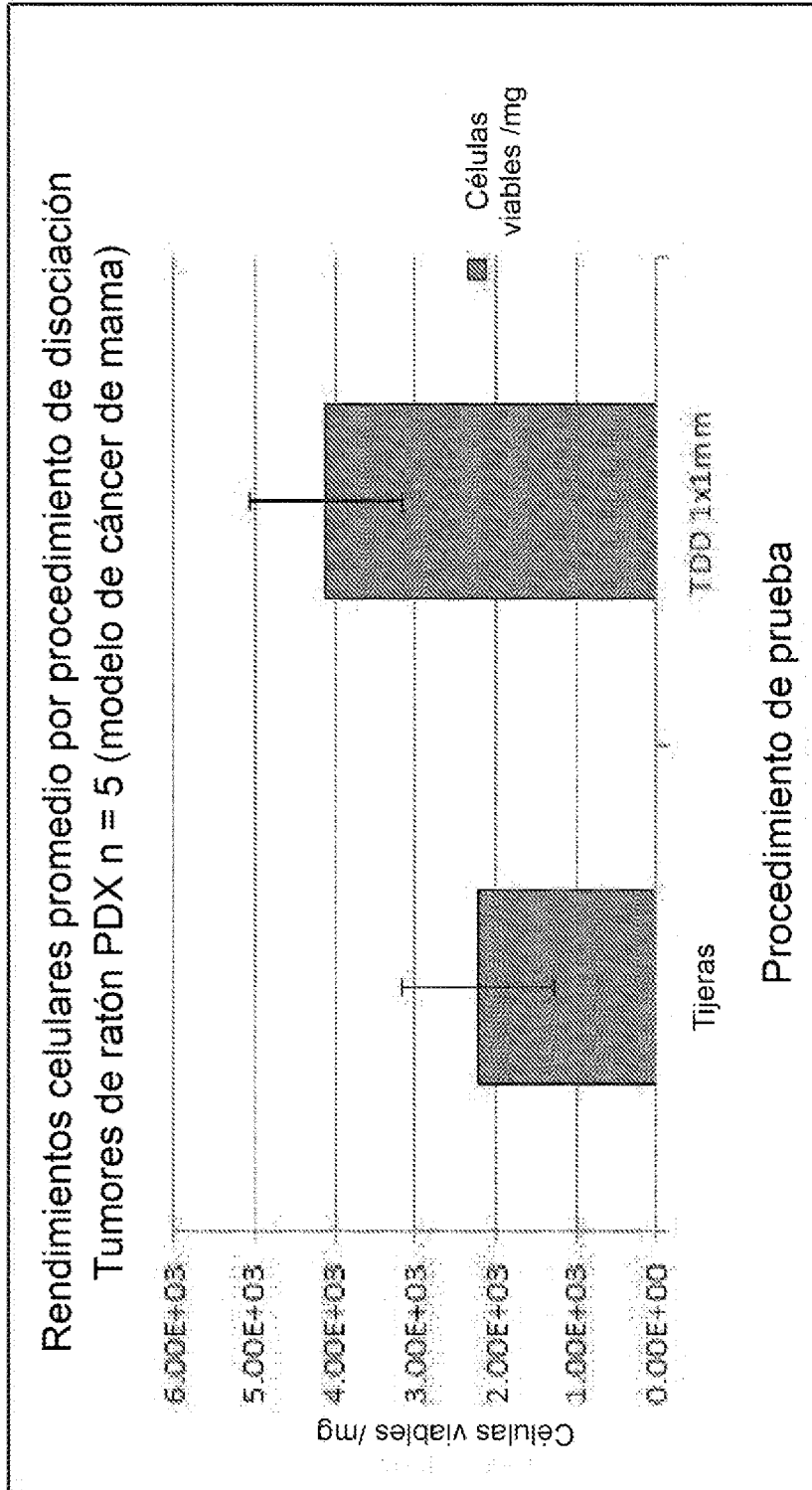
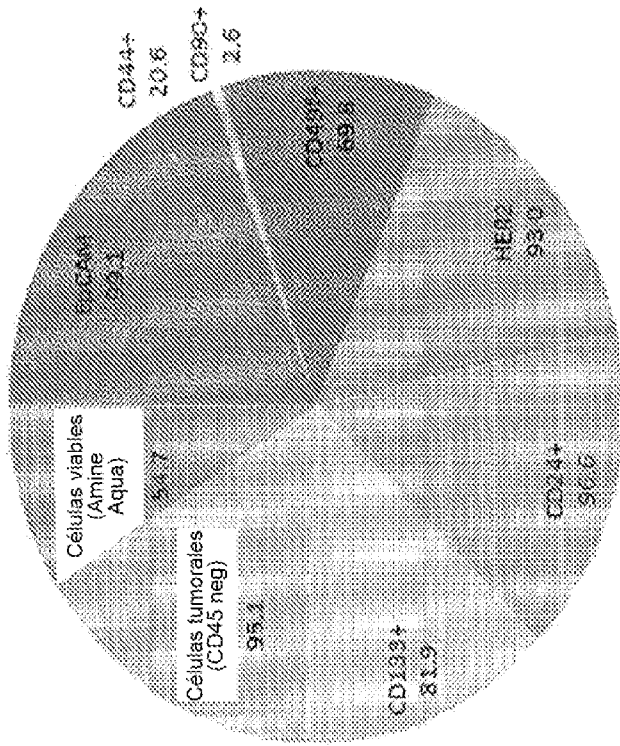


FIG. 15B

T274: Tijeras



T274: Dispositivo de disociación de tejidos

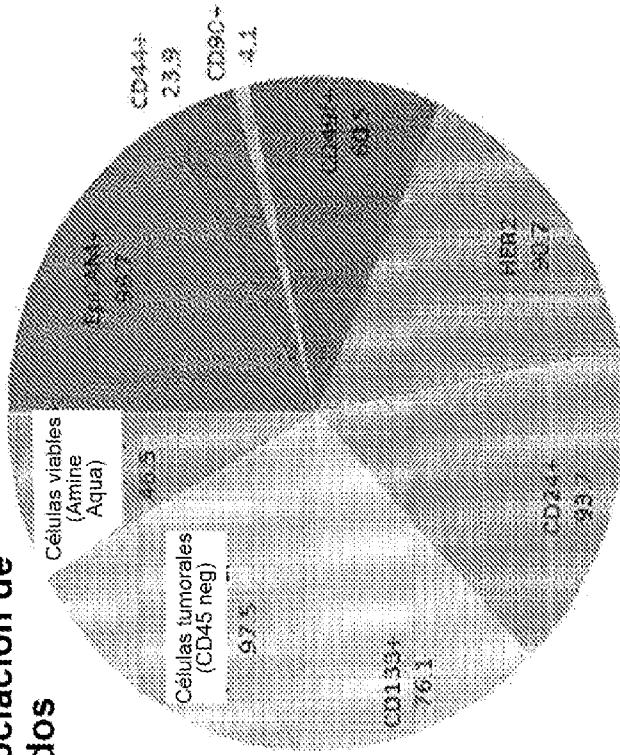


FIG. 16

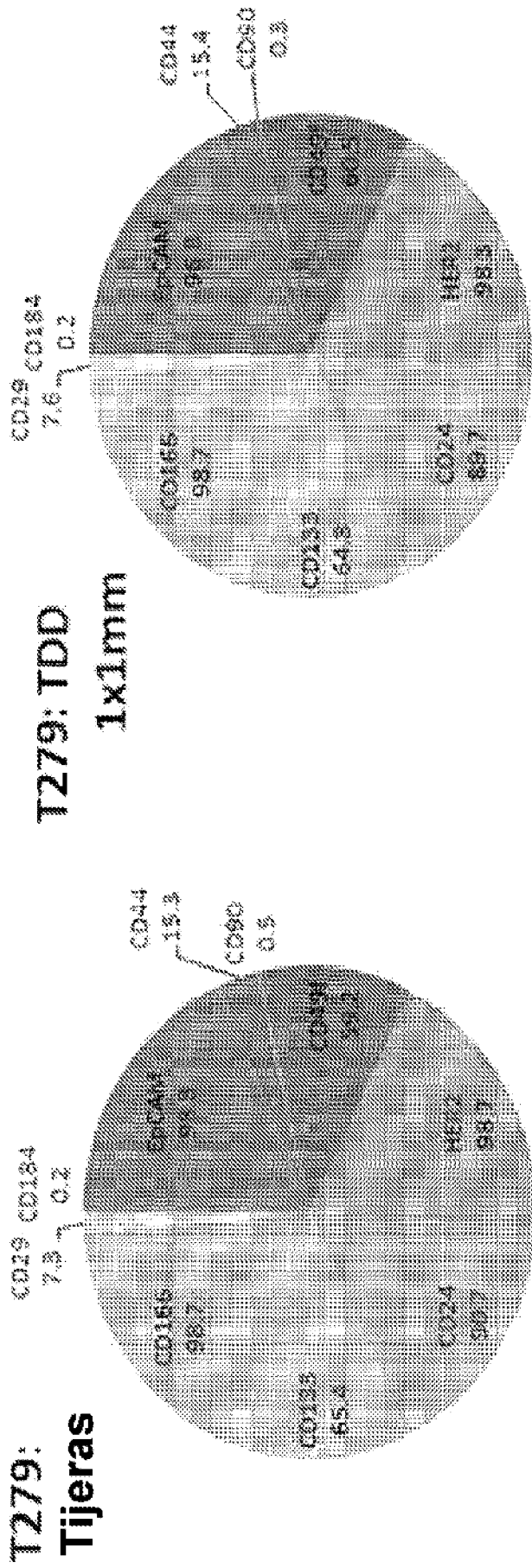


FIG. 17

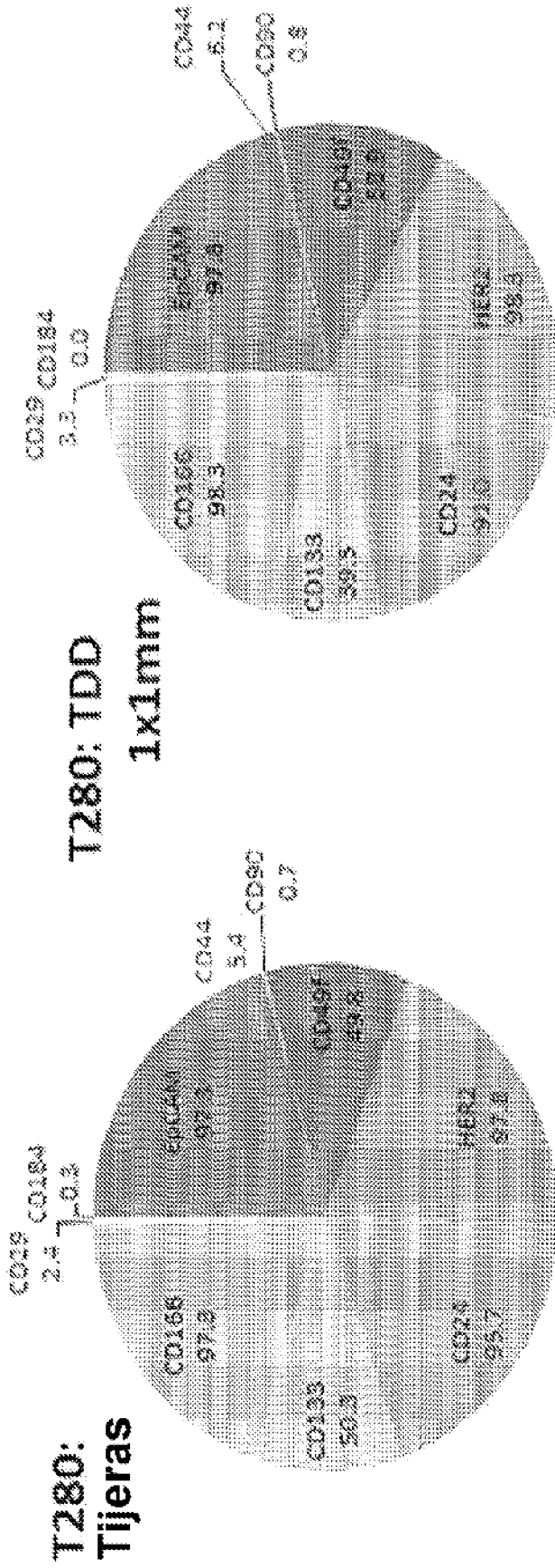


FIG. 18