

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 492**

51 Int. Cl.:
B01L 99/00 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04752641 .3**
96 Fecha de presentación: **19.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1638691**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **MÉTODO Y APARATO PARA SEPARAR COMPONENTES DE FLUIDO.**

30 Prioridad:
19.05.2003 US 471352 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.01.2012

73 Titular/es:
**HARVEST TECHNOLOGIES CORPORATION
40 GRISSOM ROAD, SUITE, NO. 100
PLYMOUTH, MASSACHUSETTS 02360, US**

72 Inventor/es:
**ELLSWORTH, James R.;
MCGOVERN, Paul y
KIBBE, Mark**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

ES 2 372 492 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

Método y aparato para separar componentes de fluido

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a un elemento único que flota en un fluido fisiológico sometido a centrifugación y asume una ubicación que abarca la región límite entre dos componentes de diferentes densidades, y facilita el aislamiento de un componente deseado encontrado en la región límite. Específicamente, el elemento de flotación facilita en gran medida el aislamiento y separación de la capa leucocitaria del plasma y los glóbulos rojos.

10 Otro aspecto de la invención es la provisión de un dispositivo para uso tanto como una jeringa para extraer los fluidos fisiológicos, así como una cámara para separar los componentes de los fluidos. En sus realizaciones preferidas, la invención es una jeringa configurada para extraer los fluidos de un paciente en forma conocida y posteriormente ser colocada directamente en el rotor de una centrifugadora para separar los componentes de diferentes densidades. La jeringa emplea posteriormente para expulsar por presión los componentes en serie, por ejemplo, en cubetas separadas.

Antecedentes

15 Se conoce el procesamiento de los fluidos fisiológicos mediante la centrifugación para separar los fluidos en componentes de diferentes densidades. Los fluidos fisiológicos incluyen, por ejemplo, sangre periférica, sangre del cordón umbilical, y aspirado de médula ósea y normalmente incluye componentes celulares. Los fluidos fisiológicos sometidos a los procesos descritos aquí se pueden obtener directamente de un paciente que se va a tratar, en cuyo caso los fluidos son autólogos, obtenidos de un donante, u obtenidos de una pluralidad de donantes, en cuyo caso
20 los fluidos son homólogos. En tanto que los objetos de la invención se relacionan principalmente con el tratamiento de fluidos humanos, se apreciará que los métodos y el aparato descritos aquí se aplican igualmente a los fluidos de otras especies.

25 Un objetivo principal de la invención es aislar y obtener una capa de células que se forma durante centrifugación e incluye, entre otros componentes, plaquetas, glóbulos blancos, blastocitos, y células nucleadas. Esta capa se conoce como la capa leucocitaria, y su densidad está entre la de los glóbulos rojos (1.08-1.09) y la del plasma (1.017-1.026). El plasma con la mayor parte de los componentes celulares separados se conoce como plasma pobre en plaquetas (PPP), mientras que el plasma con sus componentes celulares se conoce como plasma rico en plaquetas (PRP). Se ha encontrado que el plasma rico en plaquetas produce diversos efectos beneficiosos, tal como una curación más rápida de las heridas. Así, otro objetivo de la invención es proporcionar plasma con un nivel
30 aumentado de plaquetas. Esto se conoce como un concentrado de plaquetas (PC) o más ampliamente como un concentrado de células (CC). Una concentración típica es cuatro o más veces la concentración natural, y una relación típica del volumen de entrada al volumen de concentrado celular es 6:1. Los concentrados de células o de plaquetas obtenidos por medio de la invención comprenden la capa leucocitaria y plasma y pueden incluir una cantidad pequeña de glóbulos rojos.

35 Uno de los problemas abordados por la presente invención es que la proporción específica de los diversos componentes y, además, la densidad de las propias células es única para el donante particular, lo que impide una determinación exacta a priori de la ubicación de cualquier componente dado en el fluido después de la centrifugación. Por ejemplo, la proporción de los glóbulos rojos en la sangre, el hematocrito, varía con cada paciente, y la densidad promedio del componente de glóbulos rojos varía con la proporción de los neocitos, glóbulos rojos
40 jóvenes, cuya densidad es menor de 1.08.

Adicionalmente, la técnica particular utilizada para extraer los fluidos afecta a la densidad de las células. Se agrega normalmente un anticoagulante a la sangre cuando se extrae, y la cantidad de anticoagulante y el anticoagulante particular utilizado afectan la densidad, particularmente, de los glóbulos rojos. Esto se denomina lesión de extracción y resulta del efecto del anticoagulante sobre la osmolaridad de las células. Por ejemplo, cuando el anticoagulante es
45 dextrosa de citrato ácido, ACD, los glóbulos rojos se vuelven hipoosmolares y las células extraen agua a través de la membrana celular, lo que reduce la densidad de las células. Otros anticoagulantes, tales como citrato trisódico en una concentración de 3.8%, son algo hiperosmolares, lo que resulta en la contracción de los glóbulos rojos y un aumento en su densidad. El CPD es isoosmolar y tiene menos efecto en la densidad de las células. Se prefieren el CPD y el fosfato trisódico y han producido resultados superiores en las separaciones del tipo contemplado aquí.

50 Un factor adicional es que las capas de componentes se forman a lo largo del radio de centrifugación y por lo tanto son cilíndricas, lo que complica el diseño de los elementos estructurales para separar o extraer las capas.

Un sistema para separar sangre en los componentes para producir un concentrado de plaquetas se describe en la Patente Estadounidense No. 6,398,972. El sistema descrito en esta patente utiliza una unidad de procesamiento

5 desechable que tiene dos cámaras. La sangre se extrae en una jeringa conocida y se expulsa por presión de la jeringa en una primera cámara de la unidad de procesamiento. La unidad de procesamiento luego se coloca en una centrifugadora diseñada para transferir automáticamente los fluidos sobrenadantes de una cámara a otra. Después de una primera centrifugación, el plasma rico en plaquetas se transfiere a la segunda cámara, y la centrifugadora se hace funcionar una segunda vez para separar las plaquetas del plasma pobre en plaquetas. Aunque que este sistema tiene muchas ventajas, tiene la desventaja que la sangre se debe transferir de la jeringa a la unidad de procesamiento, y la centrifugadora y la orientación de la unidad de procesamiento se deben controlar para decantar el plasma rico en plaquetas en la segunda cámara.

10 La primera cámara descrita en la patente 6,398,972 incluye un disco que se posiciona de manera general en la intersección de los glóbulos rojos y el plasma para evitar la decantación de los glóbulos rojos en la segunda cámara.

15 La Patente Estadounidense 5,456,885 muestra un sistema en donde se coloca un tubo de extracción directamente en la centrifugadora para permitir la separación de los componentes. Un elemento de flotación asume una posición entre el plasma y los glóbulos rojos y también actúa como una válvula antirretroceso cuando la fase más ligera se expulsa desde el tubo. Sin embargo, los sistemas de este tipo no son de manera general capaces de separar la capa leucocitaria del plasma pobre en plaquetas y de los glóbulos rojos.

20 La US 4,152,270 describe un sistema para separar fases de fluido, tal como sangre. El sistema tiene un dispositivo de partición de fases que tiene una gravedad específica intermedia entre la de las fases pesada y ligera de la sangre de manera que dicho dispositivo se mueve automáticamente durante la centrifugación a sustancialmente la interfase entre las fases para someterlas a partición con sellado entre sí. El sistema no comprende medios específicos para expulsar por presión ambos fluidos separados.

La US 4,088,582 describe un sistema para separar diferentes fases de un fluido, tal como sangre. En cuanto a la '270, el sistema no comprende medios específicos para expulsar por presión ambos fluidos separados.

25 La EP1106252 describe otro sistema que tiene un medio que parece ser un dispositivo de partición. Sin embargo, está diseñado para mezclar los reactivos de prueba con un fluido tal como sangre. En particular, cuando ocurre la centrifugación, un cuerpo elástico que pertenece a dicho dispositivo de partición se deforma de tal manera que aparece un pasaje circunferencial alrededor del cuerpo elástico para mezclar los reactivos. De acuerdo con lo anterior, este dispositivo no se puede utilizar para separar las fases de sangre.

30 Las centrifugadoras conocidas operan de acuerdo con un protocolo particular cuando se desea obtener un componente de densidad intermedia. Por ejemplo, cuando el objetivo es obtener plaquetas, es conocido someter la sangre a una primera centrifugación para separar los componentes más pesados, tales como glóbulos rojos del plasma, transferir el plasma a un segundo contenedor o cámara mediante decantación y luego someter el plasma a una segunda centrifugación para separar el plasma de las plaquetas. Las plaquetas luego se separan del plasma en una segunda etapa de decantación.

35 Las técnicas conocidas para obtener el componente deseado de densidad intermedia son complicadas debido a que requieren múltiples centrifugaciones y múltiples etapas de transferencia por centrifugación o por decantación. También, la separación de un único componente es complicada frecuentemente debido a que las propiedades físicas de fluido del componente deseado pueden tender a provocar la mezcla con los otros componentes.

40 La capa leucocitaria de la capa se perturba fácilmente, y cuando se intenta expulsar por presión el plasma pobre en plaquetas a través de la punta de una jeringa, la capa leucocitaria se mezcla frecuentemente con el plasma o con los glóbulos rojos. Esto impide efectivamente la expulsión por presión de la capa leucocitaria por sí misma o con solo una cantidad insignificante de los otros componentes.

Además, los tubos o jeringas conocidos diseñados para ser suministradas directamente a una centrifugadora son difíciles de utilizar de forma efectiva.

Resumen de la invención

45 De acuerdo con la invención, se proporciona un dispositivo mejorado para separar componentes que tienen diferentes densidades en una centrifugadora y aislar y suministrar un componente deseado de estos componentes. El dispositivo puede tomar la forma de una jeringa en el sentido de que ésta se puede estar dotada de un émbolo y puede ser manejada para extraer un fluido, tal como sangre, aspirado de médula ósea, u otros fluidos fisiológicos, dentro de una cámara a través de un extremo y para expulsar por presión los componentes a través del extremo después de la separación. El dispositivo puede ser, sin embargo, un contenedor de otras configuraciones capaz de ser colocado en una centrifugadora y no necesariamente diseñado para funcionar como una jeringa.

Un objetivo particular de la invención es obtener un concentrado celular a partir de sangre completa (que incluye sangre de cordón umbilical), aspirado de médula ósea, u otro fluido fisiológico en una forma eficiente a través de centrifugación y expulsión por presión de los diversos componentes. El concentrado celular incluye preferiblemente la capa leucocitaria, algunos glóbulos rojos, y plasma en la relación deseada. La capa leucocitaria es una capa delgada que se forma durante la centrifugación e incluye la mayor parte de las células diferentes a glóbulos rojos. Se sabe que la capa leucocitaria incluye plaquetas, glóbulos blancos, células nucleadas, y blastocitos y puede incluir también otros componentes. Debido a que la capa leucocitaria es una capa algo difusa que se perturba fácilmente y se mezcla con los otros componentes, lo que reduce la efectividad del procedimiento, un objeto de la invención es proporcionar un contenedor que se pueda operar para suministrar el concentrado celular sin mezclar significativamente las células deseadas con el plasma o los glóbulos rojos. Esto se logra en las realizaciones preferidas principalmente al proporcionar una ruta de flujo para el concentrado celular que reduce la mezcla entre los componentes. En las realizaciones preferidas, un conjunto de disco flota en una región que contiene una interfaz entre el plasma y la capa leucocitaria y una interfaz difusa entre la capa leucocitaria y los glóbulos rojos, y ayuda en la separación de aquellos componentes. También, el conjunto de disco está conformado de tal manera que forma una ruta de flujo para los componentes y reduce la turbulencia durante la separación de los componentes para evitar la mezcla de dichos componentes durante su expulsión por presión.

Más precisamente, un objeto de la invención es proponer un sistema de acuerdo con la reivindicación 1.

En su realización preferida, un conjunto de disco al que se permite flotar en el fluido presenta un gradiente vertical en las fuerzas de flotación que hacen que adopte una posición en la región que tiene el componente deseado, por ejemplo, la capa leucocitaria. Este gradiente se proporciona mediante la forma del conjunto, mediante el uso de materiales de diferentes densidades, o mediante una combinación de ambos. En una realización preferida, el conjunto de disco dispone de una superficie superior cónica, y una superficie superior del conjunto se hace de un material que es menos denso que los glóbulos rojos pero más denso que el plasma. Una porción inferior del conjunto se hace de un material que es más denso que los glóbulos rojos. Debido a la forma cónica, la fuerza de flotación proporcionada por el elemento superior en el límite entre el plasma y los glóbulos rojos y en la región de la capa leucocitaria es una función no lineal de la distancia en la cual el elemento superior se extiende en el plasma. El gradiente de densidad de los fluidos en la región límite es grande, y también se encuentra que el uso de un elemento de flotación con un gradiente de densidad es beneficioso.

El conjunto de disco de acuerdo con la invención se diseña para abarcar tanto un componente deseado como un volumen predeterminado del fluido que rodea el componente deseado. En la realización preferida, el conjunto de disco comprende dos partes de flotación que son movibles relativamente entre sí con lo cual se hace que el conjunto completo asuma una posición deseada después de la centrifugación, y una parte se mueva hacia la otra durante la expulsión de los fluidos para expulsar por presión un componente o componentes deseados, por ejemplo, la capa leucocitaria y un volumen predeterminado de plasma. Esta estructura permite al usuario obtener un concentrado celular que comprende la capa leucocitaria mezclada con plasma en una concentración aumentada deseada.

La invención también se refiere al perfeccionamiento de características mecánicas, tales como un tirador para un émbolo que se dispone colocando la jeringa en una centrifugadora, y un soporte para sostener la jeringa después de la centrifugación para facilitar la expulsión por presión de los componentes. El tirador puede ser desmontable o flexible con lo cual se reduce en gran medida la distancia en la que se extiende desde el extremo del cuerpo cuando la jeringa está llena.

Es un objeto de esta invención proporcionar un dispositivo para uso en la separación de diversos componentes de un fluido al colocar el fluido en el dispositivo, someter el dispositivo y fluido a centrifugación, y luego expulsar los componentes por presión.

Es un objeto adicional de esta invención proporcionar una jeringa para extraer los fluidos de un contenedor o de un paciente, para ser puesta directamente en una centrifugadora, y para expulsar por presión los componentes separados en serie con mezcla mínima.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una sección transversal vertical de una primera realización de una jeringa de acuerdo con la invención.

La Figura 2 es una sección transversal vertical de una segunda realización de una jeringa de acuerdo con la invención.

Las Figuras 3a y 3b son secciones transversales verticales de una tercera realización de una jeringa de acuerdo con la invención.

Las Figuras 4a y 4b son secciones transversales verticales de una cuarta realización de una jeringa de acuerdo con la invención.

La Figura 5 es una vista lateral de un soporte, o un portador para enganchar una jeringa de la invención.

5 Las Figuras 6a y 6b son vistas laterales de una jeringa de acuerdo con la invención que muestran una primera realización de tirador de émbolos que se pueden desmontar.

Las Figuras 7a y 7b son vistas laterales de una jeringa de acuerdo con la invención que muestran una segunda realización de tiradores de émbolos que se pueden desmontar.

Las Figuras 8a y 8b ilustran una realización adicional de un émbolo desmontable.

La Figura 9 muestra aún otra realización de un tirador desmontable.

10 La Figura 10a ilustra una jeringa que tiene un anillo que retiene un pistón, y la Figura 10b ilustra un tirador de émbolo que se ha modificado para acomodar el anillo durante el ensamble.

Las Figuras 11a y 11b muestran secciones transversales verticales de un sello preferido para el émbolo de una jeringa.

15 La Figura 12 ilustra una jeringa de acuerdo con la invención que tiene un conjunto de tapa que se une durante la centrifugación.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

20 La invención se describirá a continuación en concordancia con su funcionamiento como una jeringa. El uso con una jeringa es ventajoso debido a que permite al usuario retirar el fluido fisiológico en la jeringa, poner la jeringa directamente en una centrifugadora para procesamiento por centrifugación, y luego expulsar por presión los diversos componentes de la jeringa en contenedores separados. Como tal, este procedimiento sólo requiere de un único contenedor sin etapas de decantación intermedias. Se entenderá, sin embargo, que muchas características de la invención no requieren operación con una jeringa o un único contenedor y que el conjunto de disco que se describe más adelante también se puede utilizar en combinación con otros contenedores.

25 En la WO 01/83068 se describe un elemento de flotación que adopta automáticamente una posición justo por debajo de la capa leucocitaria. El disco descrito aquí es útil para separar los componentes de fluidos fisiológicos mediante centrifugación y encuentra su utilidad principal en las estructuras que separan los componentes después de centrifugación mediante decantación. El disco mostrado es útil, sin embargo, para separar los componentes cuando se utilizan con una estructura tal como una jeringa, y diversos ejemplos de tal uso se describen en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense 60/471,352.

30 Un objetivo principal de la presente invención es facilitar la producción de un concentrado celular que tiene un volumen definido de plasma y por lo menos una porción principal de la capa leucocitaria. Con referencia a los dibujos, la Figura 1 muestra una realización preferida de un conjunto de disco en combinación con una jeringa conocida, que incluye una porción de cuerpo cilíndrico 2, una porción de extremo cónica 4, y una porción de punta 6. La jeringa también incluye un pistón o émbolo 8, que se fija herméticamente en el cuerpo cilíndrico y se mueve longitudinalmente para expulsar los fluidos dentro del cuerpo o expulsar por presión los fluidos del cuerpo. Un tirador 35 10 está adherido al émbolo y está configurado normalmente para que un operador pueda agarrarlo fácilmente para mover el émbolo dentro del cuerpo. Esta estructura se encuentra comúnmente en las jeringas que se pueden obtener a partir de muchas fuentes.

40 De acuerdo con la realización mostrada en la Figura 1, un conjunto de disco comprende un elemento superior 120 y un elemento inferior 122 que está montado deslizadamente sobre un pasador 124 para el movimiento relativo con respecto al elemento 120. Un tercer elemento 126 proporciona principalmente la estabilidad lateral al conjunto de disco y está montado en el pasador 124 en una posición fija. Así, en la realización de la Figura 1, se describirán adelante los tres elementos (120, 122, 124) que flotan en el fluido y adoptan una posición predeterminada. Se apreciará que, debido a que el elemento 122 se puede mover a lo largo del pasador, que la estabilidad lateral se 45 puede perder cuando la distancia entre el elemento superior 120 y el elemento móvil 122 es pequeña, y que la presencia del elemento lavador 126 mantiene la estabilidad. Se pueden utilizar otros medios para proporcionar tal estabilidad tal como faldas que se extienden longitudinalmente.

También se apreciará que la presencia del arandela 126 determina la distancia máxima mediante la cual el elemento inferior 122 se puede desplazar hacia abajo desde el elemento superior 120. Se puede determinar la distancia máxima mediante otros medios, tal como mediante un tope sobre el pasador 124.

5 En la realización preferida, el conjunto de disco que comprende los elementos 120, 122, y 126 se hace de materiales seleccionados y configurados de tal manera que la arandela 126 adopta una posición cercana a la parte superior de la capa de los glóbulos rojos. Preferiblemente, el conjunto se diseña de tal manera que la "capa leucocitaria," descansa justo en la superficie superior del elemento movable 122, posiblemente también con unos pocos glóbulos rojos. Esta disposición funciona particularmente bien cuando el objetivo es separar las plaquetas, blastocitos, glóbulos blancos, y otras células, de los glóbulos rojos y del plasma. El uso principal de las realizaciones preferidas de la invención es separar, glóbulos rojos, plasma, y la mezcla de células normalmente encontradas en la capa leucocitaria de la sangre completa, médula ósea, aspirado de médula ósea, o sangre de cordón umbilical, y en este contexto se describirán seguidamente las realizaciones de esta invención. Cabe notar que, sin embargo, los métodos y dispositivos de la invención se pueden utilizar para separar otros fluidos en los componentes que tienen diferentes densidades.

15 El operador primero extrae la sangre en la jeringa agarrando el pistón lejos del extremo cónico. La punta de la jeringa se puede conectar en uno cualquiera de los diversos tipos de fuentes, y en la realización preferida, la jeringa está fijada a la aguja de tal manera que la sangre se extrae en la jeringa directamente desde un paciente. La sangre se puede extraer desde otros sitios, tal como una bolsa de sangre obtenida del paciente. La jeringa que contiene sangre se pone luego en una centrifugadora y se somete a centrifugación para provocar que los componentes de diferentes densidades se separen en las capas a lo largo del cuerpo. Aunque la estructura preferida mediante la cual se pone la jeringa en la centrifugadora se describirá en detalle más adelante, es evidente que se puede utilizar una variedad de estructuras para fijar la jeringa al rotor de una centrifugadora.

25 De acuerdo con una realización preferida, durante la centrifugación el conjunto de disco eventualmente adopta una posición entre los glóbulos rojos y el plasma pobre en plaquetas, en donde la capa leucocitaria 14 descansa en la superficie superior 123 del elemento 122. Cuando se detiene la centrifugación, el plasma pobre en plaquetas 12 será la capa superior (siendo la orientación con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba), los glóbulos rojos 13 serán la capa inferior, y la capa leucocitaria 14 será la capa intermedia. Se entenderá que las capas tal como se ilustra en la Figura 1 no son exactas, particularmente debido a que el límite entre los glóbulos rojos y la capa leucocitaria es difuso.

30 También se apreciará que la distancia entre el elemento superior 120 y el elemento movable 122 determina el volumen del plasma 12 capturado entre estos elementos. Así, después de la centrifugación, el plasma rodeará el elemento superior 120, y los glóbulos rojos rodearán la arandela 126 y se extiende en una parte pequeña de la superficie superior del elemento movable 122. Después de la centrifugación, el usuario empuja el tirador 10 para expulsar por presión los componentes en serie.

35 La capa leucocitaria es muy delgada, y un problema común enfrentado cuando se expulsan por presión los componentes es que la turbulencia que se presenta durante la expulsión por presión, provoca que la capa leucocitaria se mezcle con las capas de plasma y los glóbulos rojos. Esto reduce significativamente la capacidad de expulsar por presión la capa leucocitaria como un componente o capa separada. De acuerdo con un aspecto principal de la invención, la estructura interna de la jeringa se diseña para proporcionar una ruta para los fluidos que se expulsan por presión que evita la mezcla de los componentes. Debido a que la capa leucocitaria descansa sobre la superficie superior del disco en las realizaciones preferidas, la configuración del disco se diseña preferiblemente para cooperar con las superficies internas de la jeringa para proporcionar la ruta deseada.

45 La superficie superior 121 del elemento superior 120 es preferiblemente cónica para conformar la forma del extremo cónico 4 de una jeringa, mediante la cual enganchará el extremo de la jeringa durante la expulsión por presión de los fluidos. Por supuesto son posibles otras formas. El elemento superior 120 incluye un sello flexible 128, que es preferiblemente un anillo delgado hecho de plástico que es suficientemente flexible para permitir que las células pasen durante la centrifugación pero se resistan en la manipulación normal de la jeringa. En la realización preferida mostrada en la Figura 1, el elemento superior está fabricado en dos partes, y el sello se monta libremente en la ranura 130 formada entre las dos partes. El elemento movable 122 también se hace de dos partes e incluye un sello 50 132 que se monta en las ranuras 134.

Los sellos flexibles 128 y 132 reducen el mezclado de los componentes durante la expulsión por presión y manipulación, cuando la jeringa puede colocarse en diferentes orientaciones, por ejemplo, cuando el usuario reposa horizontalmente en una mesa. Así, el sello evita el flujo de los glóbulos rojos por debajo del sello 132 en el área predefinida entre los elementos movibles y superiores, que reducirían la efectividad de la separación de los componentes. La disposición de los sellos también aumenta las tolerancias de fabricación permisibles y reduce en gran medida la posibilidad de que las deformaciones en el cuerpo de la jeringa durante funcionamiento de la jeringa afecten adversamente el funcionamiento del dispositivo.

El elemento 122 incluye diversas características que permiten ayudar en el autopoicionamiento del conjunto de disco de tal manera que una capa pequeña de los glóbulos rojos 13 descansa justo por encima de la superficie superior 123 del elemento 122 y por debajo de la capa leucocitaria 14. Esto asegura que se obtiene la capa leucocitaria completa y facilita la expulsión por presión de la capa leucocitaria debido a que los glóbulos rojos tienden a evitar la atracción entre la capa leucocitaria y la superficie superior del elemento movable. También, debido a que el límite entre la capa leucocitaria y los glóbulos rojos es difuso, no es posible de manera general obtener la capa leucocitaria completa sin incluir una cantidad pequeña de glóbulos rojos.

El elemento movable 122 incluye preferiblemente un gradiente vertical de densidad proporcionado por una parte superior 136 que tiene una densidad de aproximadamente 1.04 y una parte inferior 138 que tiene una densidad de aproximadamente 1.08. Mediante esta construcción, las dos partes de la parte movable tienden a hundirse en el plasma, la parte superior, sin embargo, flota en los glóbulos rojos, y la parte inferior se hunde en los glóbulos rojos. Además del gradiente de densidad presentado mediante el uso de los dos materiales, se apreciará que la forma cónica del elemento 136 provoca que el gradiente de las fuerzas de flotación no sea lineal en el límite entre el plasma y los glóbulos rojos. Se ha encontrado que esto aumenta la capacidad del elemento de flotación de autopoicionarse de tal manera que la capa leucocitaria descansa sobre la superficie cónica 123 o justo por encima de esta.

Durante el manejo, los fluidos se extraen en la jeringa, y también se extrae algo de aire. Después de la centrifugación, el aire formará una burbuja en la parte superior de la jeringa. Si la jeringa luego se invierte para expulsar por presión el plasma pobre en plaquetas entre el elemento 120 y el extremo de la jeringa, la burbuja se moverá a una posición entre el elemento 120 y el plasma. En este punto, el usuario puede expulsar por presión el plasma pobre en plaquetas en una cubeta. El usuario sabrá que el plasma pobre en plaquetas se ha expulsado por presión cuando la burbuja de aire 15 alcanza la punta de la jeringa. En este punto el usuario puede expulsar por presión el aire hasta que el extremo superior del elemento 120 se ponga en contacto con el extremo cónico de la jeringa. En este punto, el movimiento adicional del émbolo provocará que los glóbulos rojos por debajo del elemento 122 muevan el elemento 122 hacia arriba para expulsar por presión el plasma y la capa leucocitaria que descansa entre los elementos 120 y 122. Estos materiales fluirán a través de un canal 146 entre el pasador 124 y la parte inferior del elemento 120 y luego a través de un agujero 148 en la parte superior. Cuando un émbolo avanza, el elemento 122 se moverá hacia arriba hasta que se haya expulsado por presión todo el material entre los elementos 120 y 122, a saber el plasma y la capa leucocitaria, y unos pocos glóbulos rojos en la realización preferida. En este punto, la fuerza requerida para avanzar el émbolo aumentará significativamente debido a que los glóbulos rojos se habrán movido para pasar los sellos 132 y 128. El usuario se dará cuenta de este aumento en la fuerza y lo reconocerá como indicador de que se han expulsado por presión todos los materiales.

Aunque la jeringa es usualmente cilíndrica, puede tener otras formas. Por ejemplo la sección transversal ovalada puede ser útil para evitar la rotación de las partes.

La Figura 2 ilustra una realización en donde el conjunto de disco comprende la parte superior 68 y la parte inferior 70. Los discos superior e inferior forman una cavidad 72 entre ellos, y las densidades de las partes superior e inferior se seleccionan de tal manera que la capa leucocitaria 14 descansa en el espacio 72. Las partes superior e inferior se pueden unir mediante bandas circunferencialmente separadas 74 que permiten el paso de los fluidos entre la periferia de la parte inferior 70 y la pared 2 de la porción de cuerpo, para fluir dentro de la cavidad 72.

La realización de la Figura 2 es ventajosa debido a que captura la capa leucocitaria en el espacio relativamente pequeño 72 entre las partes superior 68 e inferior 70. Este espacio se hace preferiblemente para que sea suficientemente pequeño, ya que la capa leucocitaria no se mezclará con el plasma incluso aunque la jeringa no se mantenga en una orientación estrictamente vertical o si, de otra manera, la jeringa se inclina o se traslada una forma que provocaría el mezclado en las realizaciones descritas anteriormente. Se apreciará que generalmente es necesario mantener la jeringa vertical de tal manera que los componentes que se van a suministrar en forma separada no se mezclen entre sí. Así, la realización de la Figura 2 está dirigida a reducir el requisito de manipular la jeringa con cuidado extremo para no mezclar los componentes.

La capa leucocitaria es expulsada por presión en la realización de la Figura 2 lo mismo que en las otras realizaciones. Cuando el pistón o émbolo de la jeringa avanza, el plasma es expulsado por presión primero hasta que la porción de falda 44 engancha la jeringa, y los glóbulos rojos luego fluyen dentro de la cavidad 72 como se muestra en 76 y fluye la capa leucocitaria hacia arriba a través de la abertura 20 y a través de la punta 6. Se apreciará que la parte superior 68 del disco mostrado en la Figura 2 incluye una falda 44 que engancha en la porción anular 48. Además, el extremo superior de la jeringa es plano, y la superficie superior del elemento superior 68 es también de manera general plana para reducir el volumen entre estos dos cuando el disco está en la posición más superior. Se entenderá, sin embargo, que la superficie superior del disco 68 puede ser cónica si el extremo superior de la jeringa fuera cónico.

También, la superficie superior del disco puede entrar en contacto y sellar contra la superficie interna de la jeringa.

5 Las Figuras 3a y 3b ilustran otra realización que tiene un disco de dos partes. En esta realización, la parte superior 78 del disco se puede mover con respecto a la parte inferior 80. Así, la parte inferior 80 se provee con una falda 44 y aberturas 82 para permitir que el fluido fluya radialmente hacia adentro durante la expulsión por presión de la capa leucocitaria. La parte superior 78 se hace de material menos denso que el plasma (por ejemplo, LDPE) y está soportado en la falda mediante los elementos 84 que permiten el movimiento vertical del elemento superior a lo largo de la falda. Por supuesto se pueden darse otras disposiciones para proporcionar este movimiento. El resultado es que la capa leucocitaria estará contenida en la cavidad 72 entre los dos elementos. Debido a que el elemento superior flota en el plasma, el espacio 72 será inicialmente más grande que el requerido para contener solo la capa leucocitaria. Ambas partes del disco se moverán hacia arriba durante la expulsión por presión del plasma, y la parte superior enganchará eventualmente el extremo de la jeringa. Cuando el émbolo se sigue moviendo hacia arriba, la parte inferior se seguirá moviendo hacia arriba como se ilustra en la Figura 3b mientras que la parte superior está restringida frente a movimiento adicional. Esto reducirá el tamaño del espacio 72 y expulsará por presión el plasma y luego la capa leucocitaria de la jeringa.

15 Las Figuras 4a y 4b muestran aún otra modificación en donde una parte superior 86 y una parte inferior 88 del disco están configuradas para proporcionar un canal anular para recibir la capa leucocitaria. Estas dos partes pueden estar configuradas para moverse una con respecto a otra como en la realización de la Figura 3. En la realización de la Figura 4a la parte superior 86 tiene una porción anular saliente 90, y la parte inferior tiene un canal anular 92 que coincide con la porción 90. El canal 92 recibe la capa leucocitaria, y cuando los fluidos fluyen radialmente hacia adentro durante la expulsión por presión la capa leucocitaria se expulsa por presión como se ilustra por las flechas.

20 La Figura 4b muestra un concepto similar en donde las superficies 90 y 92 son serpenteantes.

25 La discusión previa no ha asumido un mecanismo particular para avanzar el pistón o émbolo. La Figura 5 muestra un soporte opcional diseñado para sostener una jeringa y facilitar la expulsión por presión de los componentes. El soporte incluye una base 94 que incluye un rodillo vertical 96 en el que la jeringa está dispuesta de tal manera que el rodillo entra en contacto con el pistón o émbolo. La jeringa está conectada mediante un carro movable 98, que está fijado a la base por la acción conjugada de los elementos para correr verticalmente sobre la base. Los dedos del usuario pueden asir un tirador 100, y el pulgar del usuario puede enganchar la parte superior del carro 98. Así, el usuario puede empujar la jeringa hacia abajo contra el rodillo para mover el pistón hacia arriba y expulsar por presión los componentes. Un tubo 102 está conectado a la punta de la jeringa para dirigir los componentes al contenedor deseado, tal como cubetas pequeñas para recibir, por ejemplo, plasma pobre en plaquetas y la capa leucocitaria. Un elemento óptico puede estar montado en un saliente 104 para proporcionar señales audibles u otras señales con respecto a los límites de los componentes que se van a expulsar por presión.

35 Las Figuras 6 y 7 ilustran diseños alternos para la jeringa donde los tiradores se retiran fácilmente. Por ejemplo, los tiradores se deben retirar antes de poner la jeringa en una centrifugadora. Después de la centrifugación, la jeringa se puede poner en un soporte de la manera que se muestra en la Figura 5, reinstalada la empuñadura, o similares. Como se muestra en la Figura 6a, el émbolo 8 puede incluir una lengüeta 106 que comprende un gancho 108 o elemento similar en el extremo del tirador 10. El gancho se puede desenganchar cuando el pistón se retira completamente como se muestra en la Figura 6b. Las Figuras 7a y 7b muestran una disposición similar excepto que la superficie inferior 110 del gancho está en ángulo por lo cual éste se desengancha automáticamente. Así, cuando el tirador no se retira completamente, el lado del tirador engancha la porción de cuerpo de la jeringa y evita el desenganche. Cuando el tirador se retira completamente, el tirador luego es capaz de moverse transversalmente con respecto al cuerpo, y la aplicación de una fuerza longitudinal al tirador, como es normal cuando se retira el pistón, aplica automáticamente una fuerza transversal al gancho, provocando que se desenganche como se muestra en la Figura 6b.

45 Las Figuras 8a y 8b muestran detalles adicionales de la estructura del gancho 108. El gancho mostrado en las Figuras es reforzado por un reborde 118, que lo hace rígido contra el doblamiento.

La Figura 9 ilustra un gancho que tiene un nervio de refuerzo 119 que se recibe en una ranura 121 en el émbolo.

Alternativamente, el tirador se puede configurar de tal manera que su forma se pueda cambiar de tal manera que la jeringa se pueda poner en la centrifugadora. Como un ejemplo, el tirador se puede configurar de tal manera que se pueda doblar a una posición que permita poner la jeringa en la centrifugadora.

50 La Figura 10a ilustra la estructura que facilita la construcción de una jeringa de acuerdo con la invención. Para ensamblar la jeringa, el conjunto de disco y el émbolo 8 se pueden insertar en el cuerpo 2. Se puede disponer un tope para evitar la retirada del émbolo cuando la jeringa se ha llenado con sangre. Así, como se muestra en la Figura 10a, se dispone un anillo 112 que se adhiere al extremo del cuerpo. Preferiblemente, se aplica soldadura rotativa el anillo 112 y al cuerpo durante la fabricación. La Figura 10b muestra un tirador 10 con una depresión 114 que proporciona espacio a la maquinaria de soldadura rotativa que se va a unir al anillo 112 durante la fabricación.

5 Las Figuras 11a y 11b son secciones transversales verticales de una forma preferida de sello para el sello del
10 émbolo 140. El sello está fabricado de material elástico y está enganchado a la pared superior del émbolo. Una
sección vertical se extiende sobre el borde de la pared superior y hacia abajo hacia la pared inferior. Cuando la
jeringa no experimenta centrifugación, la superficie superior del sello es de manera general cóncava hacia arriba, y
las porciones de borde 142 se enganchan a la superficie interior del cuerpo de la jeringa 2. También, la parte inferior
del sello está desplazado desde la pared inferior mediante un espacio 144. Esto proporciona un sello adecuado para
evitar escapes cuando los contenidos de la jeringa se someten a presiones cercanas a la atmosférica. Cuando la
jeringa se somete a centrifugación, sin embargo, la presión aplicada por el fluido en el sello 140 se aumenta en gran
medida, y se requiere capacidad de sellado adicional. Así, el sello 140 se diseña para deformarse como se muestra
en la Figura 11b mediante la aplicación de presión aumentada por los fluidos por lo cual se hace el borde inferior
menos cóncavo, lo que presiona el borde 142 hacia afuera contra la pared 2 de la jeringa con la fuerza incrementada
que aumenta la capacidad de sellado. El aumento en el diámetro del sello debido a su aplanamiento se adecúa
mediante una reducción en el tamaño del espacio 144.

15 La Figura 12 ilustra una mejora adicional. Durante la centrifugación, las fuerzas centrifugas en los fluidos, el émbolo,
y el cuerpo de jeringa son tan fuertes que el émbolo se moverá de forma natural y ligeramente hacia afuera. Esto
provocará que entre algo de aire en la cavidad del cuerpo. Cuando termina la centrifugación, los elementos pueden
recuperar sus posiciones iniciales, lo que causa la expulsión por presión del aire. Para permitir que esto ocurra sin
comprometer la esterilidad, se pone un espacio 116 de material hidrófobo sobre el extremo de la punta 6 después de
20 que la sangre se ha extraído en la jeringa. Esto proporciona una barrera en la entrada de bacterias después de que
la sangre se ha extraído en la jeringa y evita la descarga de la sangre de la jeringa durante la manipulación y la
centrifugación.

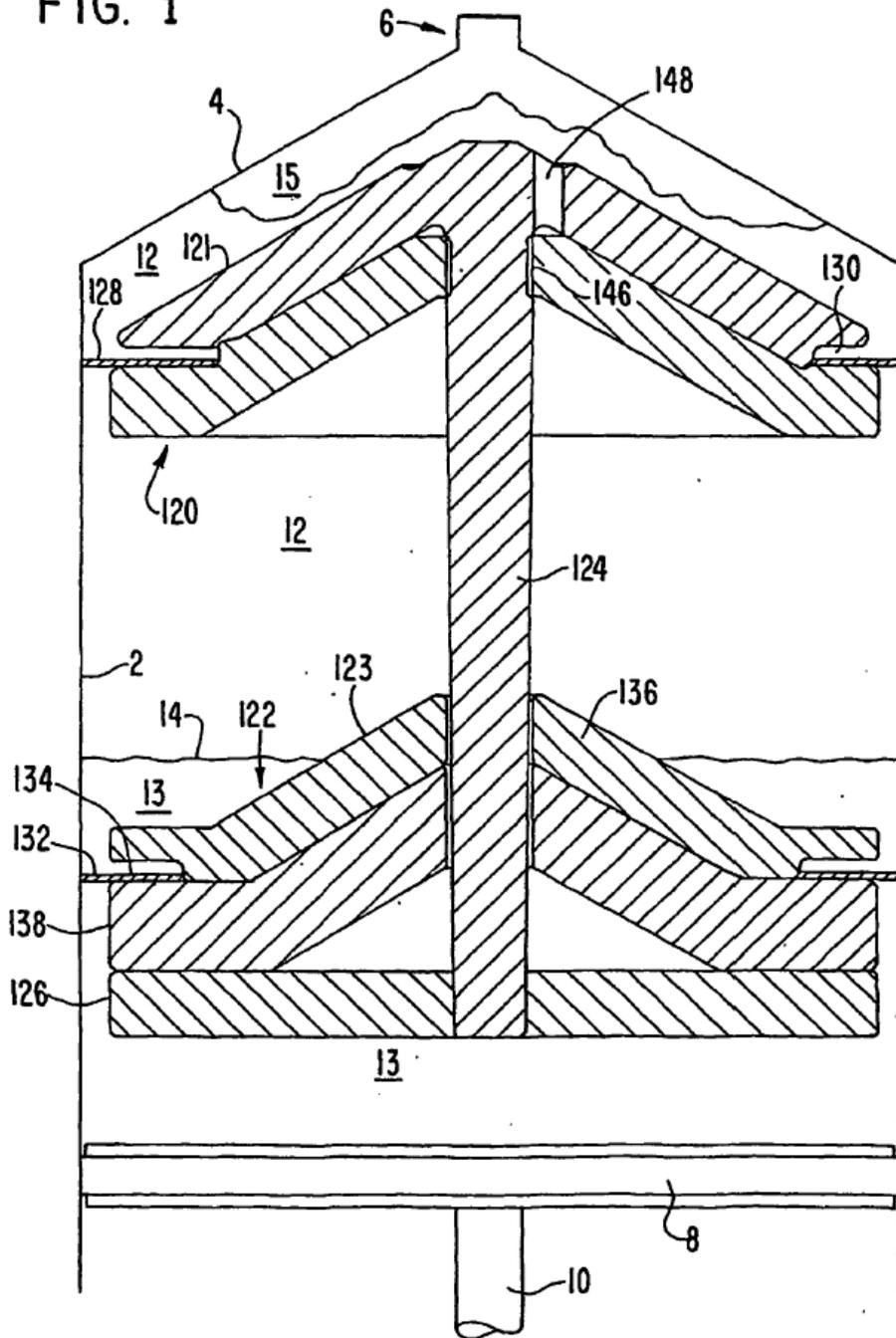
Las modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas serán evidentes para los expertos en la
técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un conjunto para uso en la separación centrífuga de un fluido en componentes, que comprende un cuerpo (2) configurado para contener dicho fluido y que tiene una porción de extremo (4, 44) a través de la cual se pueden expulsar por presión componentes de fluido de dicho cuerpo caracterizado porque dicho conjunto tiene la forma de una jeringa en el sentido en que está provista de un émbolo (8) y comprende elementos separados superiores (120, 68, 78, 86) e inferiores (122, 70, 80, 88) dispuestos en dicho cuerpo para movimiento en dicho fluido, estando hechos dichos elementos superiores e inferiores de materiales con densidades respectivas de tal manera que dicho elemento superior (120, 68, 78, 86) flota por encima de dicho elemento inferior (122, 70, 80, 88) en dicho fluido después de centrifugación, y en donde la configuración de la superficie interior de dicha porción de extremo (4, 44) de dicho cuerpo (2) se ajusta a la configuración de una superficie superior de dicho elemento superior, por lo cual un primer componente de dicho fluido por encima de dicho elemento superior (120, 68, 78, 86) se puede expulsar por presión mediante el movimiento longitudinal del émbolo (8) en el cuerpo (2), y dicho elemento superior (120, 68, 80, 88) tiene un canal fluido (146) para pasar fluido por debajo de dicho elemento superior por lo cual un segundo componente de dicho fluido entre dichos elementos superiores e inferiores se expulsa por presión posteriormente con dicho elemento superior en contacto con dicha porción de extremo (4, 44).
2. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 1 que incluye adicionalmente un pasador (124) que se extiende desde dicho primer elemento y lleva dicho segundo elemento.
3. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 2 que comprende adicionalmente un tercer elemento (126) por debajo del segundo elemento para proporcionar estabilidad a dicho conjunto.
4. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el elemento inferior (122) está fabricado de un material que tiene un gradiente de densidad en la dirección definida por dichos elementos superior e inferior.
5. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho uno de dichos elementos (120, 122) es cónico.
6. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un sello periférico (128, 132) en por lo menos uno de dichos elementos.
7. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente bandas (74) circunferencialmente adheridas al elemento superior e inferior para permitir que un fluido por debajo de dicho elemento inferior fluya dentro de una cavidad (72) entre dichos elementos y expulsa por presión los fluidos en dicha cavidad (72) a través de dicho canal de fluido.
8. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dichos elementos superior (78, 86) e inferior (80, 88) se pueden mover entre sí y están configurados para proporcionar una cavidad (72) entre ellos para recibir un segundo componente de dicho fluido y expulsar por presión dicho segundo componente de dicho fluido cuando dichos elementos superior e inferior se mueven uno hacia el otro.
9. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde una periferia de dicho elemento superior (78) se configura para deslizarse sobre una periferia de dicho elemento inferior (80) por lo cual dicho elemento superior (78) se puede mover con respecto a dicho elemento inferior.
10. Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde una superficie inferior (90) de dicho elemento superior (86) y una superficie superior (92) de dicho elemento inferior (88) tienen canales de acoplamiento.
11. Un método para separar componentes de un fluido mediante centrifugación que comprende las etapas de proporcionar una jeringa que tiene un cuerpo con una porción de extremo, un émbolo y los elementos de flotación separados superior e inferior en dicho cuerpo, teniendo dichos elementos superior e inferior densidades respectivas de tal manera que dicho elemento superior flota por encima de dicho elemento inferior en dicho fluido después de la centrifugación, y la configuración de una superficie interior de dicha porción de extremo se ajusta a la configuración de una superficie superior de dicho elemento superior, extrayendo dicho fluido en dicha jeringa; colocar dicha jeringa y el fluido en una centrifugadora y someterlos a centrifugación; y expulsar por presión un primer componente separado por encima de dicho elemento superior de dicha jeringa a través de dicha porción de extremo; y posteriormente expulsar por presión un segundo componente separado entre dichos elementos superior e inferior desde dicha porción de extremo.
12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dicha etapa de expulsar por presión comprende expulsar por presión un primer componente hasta dicha superficie superior de dicho elemento superior que engancha dicha superficie interior.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dichos elementos superior e inferior están conectados entre sí para definir su separación máxima.
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dichos elementos superior e inferior son móviles con respecto uno al otro.
- 5 15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 en donde dicha etapa de expulsar por presión comprende la etapa de provocar que dicho elemento inferior se mueva hacia dicho elemento superior.
16. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dichos elementos superior e inferior (68, 70) están unidos mediante bandas circunferencialmente separadas (74).
- 10 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 en donde dicha etapa de expulsar por presión comprende provocar que un componente fluido por debajo de dicho elemento inferior fluya dentro de una cavidad entre dichos elementos superior e inferior (68, 70) para expedir un componente fluido previamente en dicha cavidad.

FIG. 1



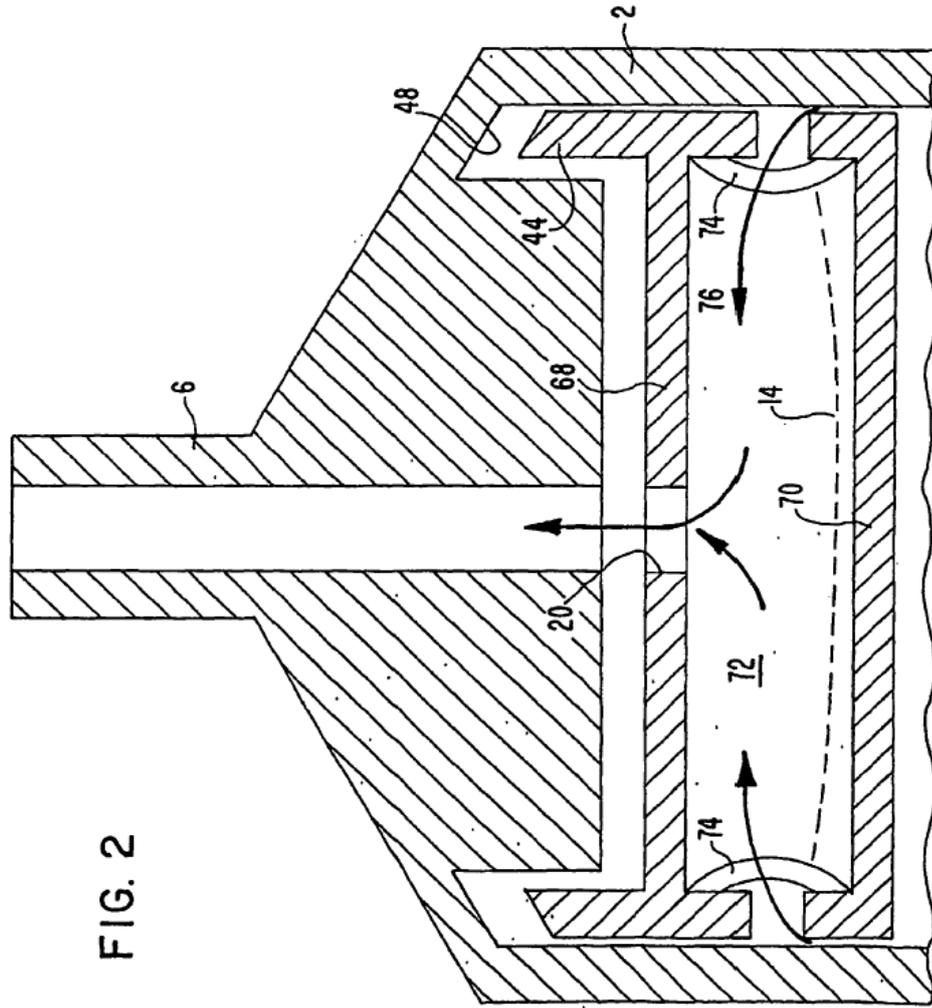


FIG. 2

FIG. 3a

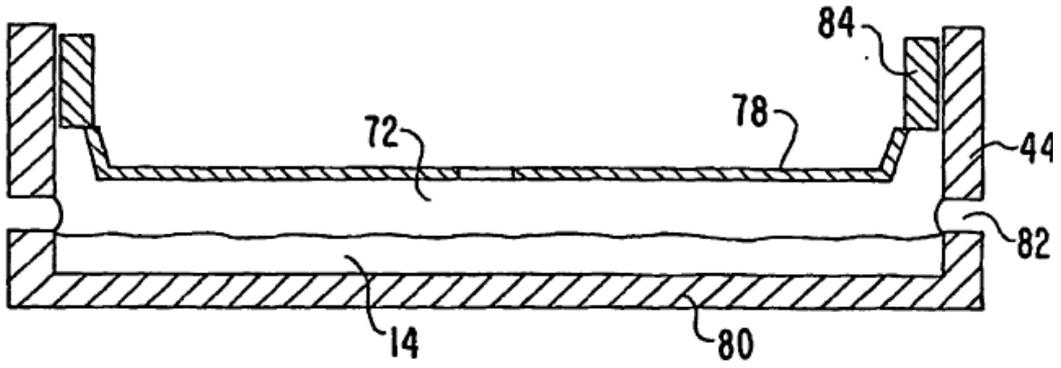


FIG. 3b

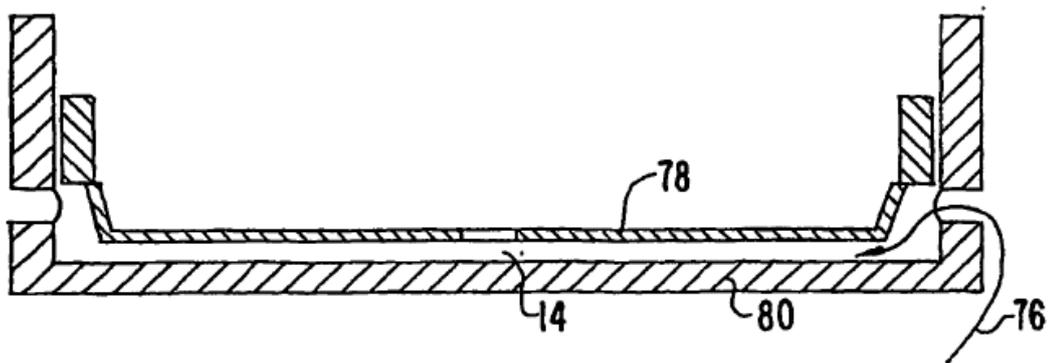


FIG. 4a

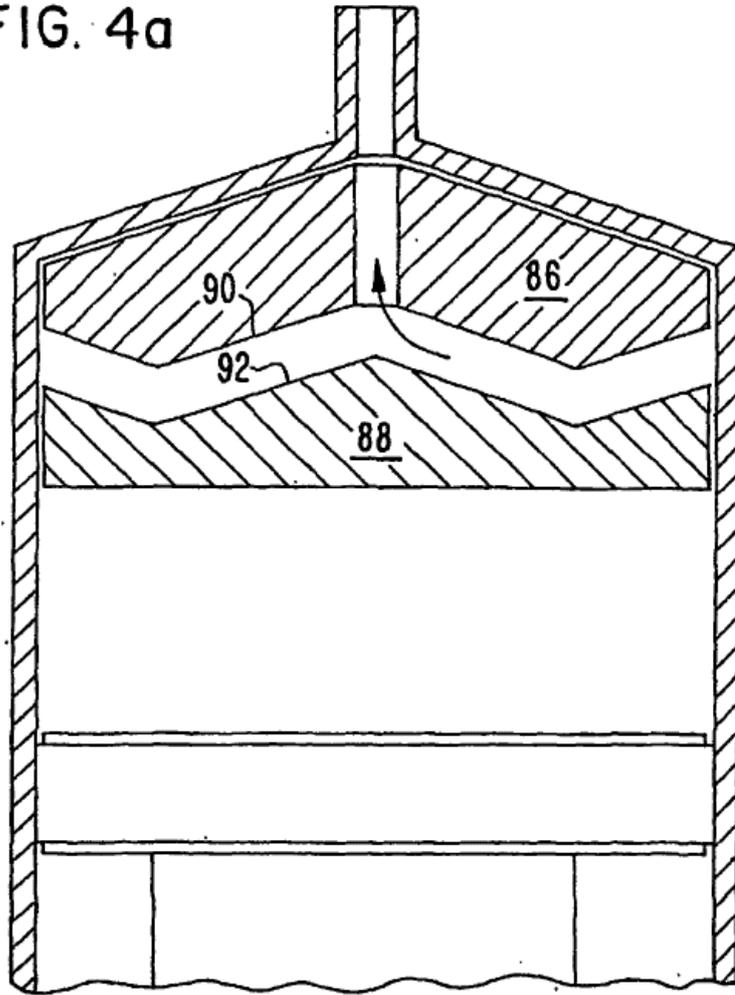


FIG. 4b

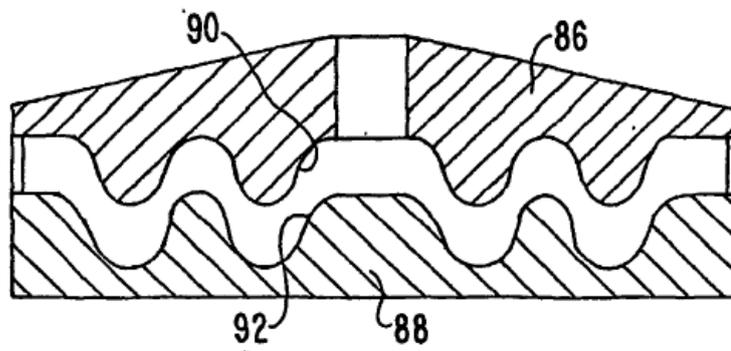
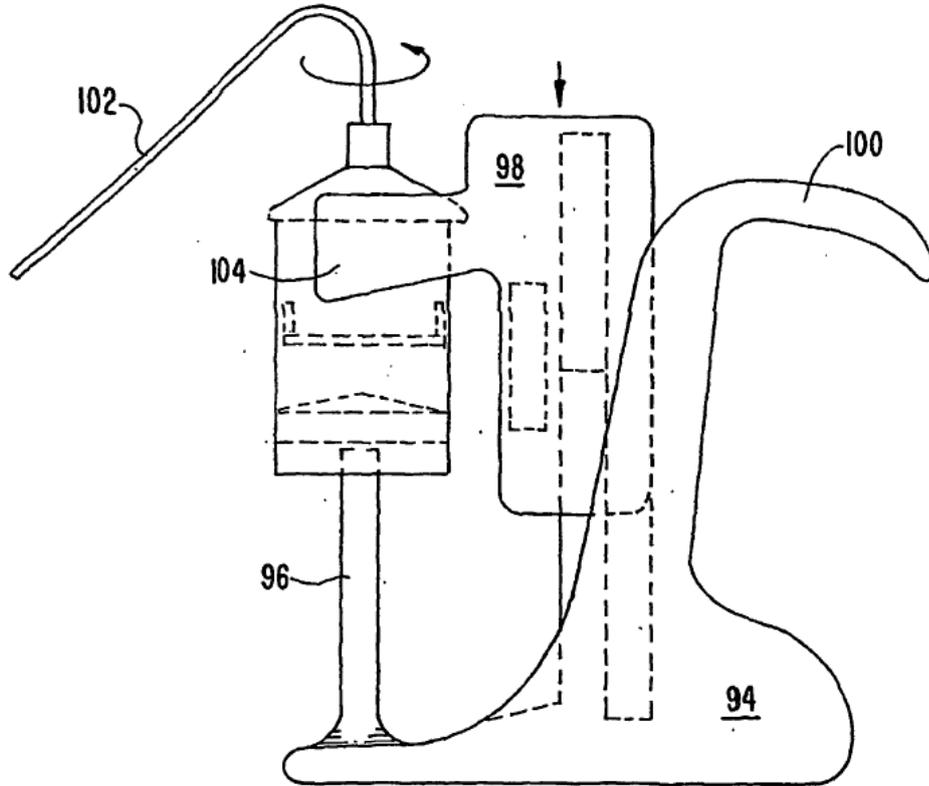


FIG. 5



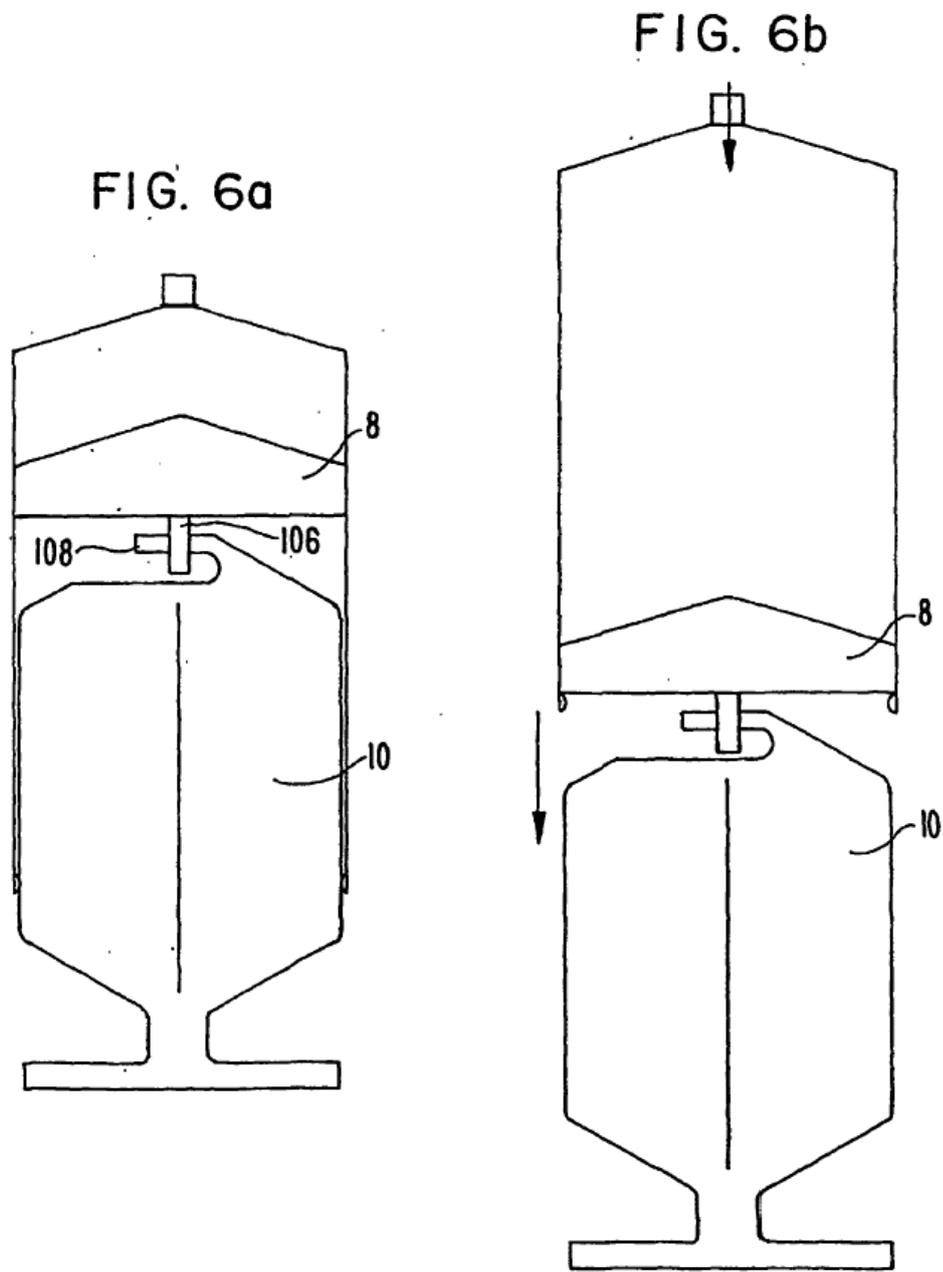


FIG. 7a

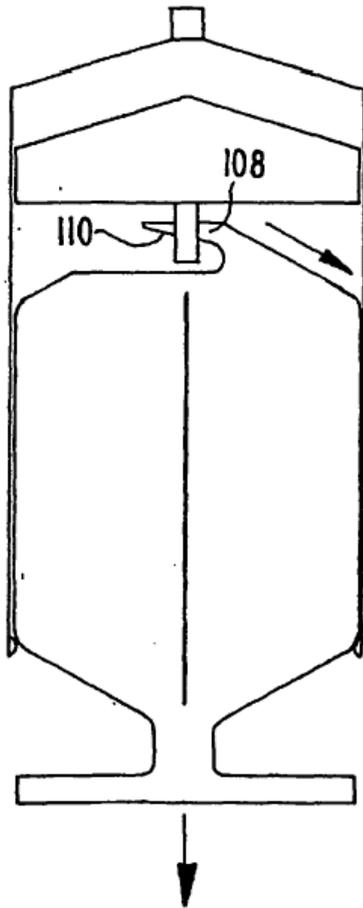
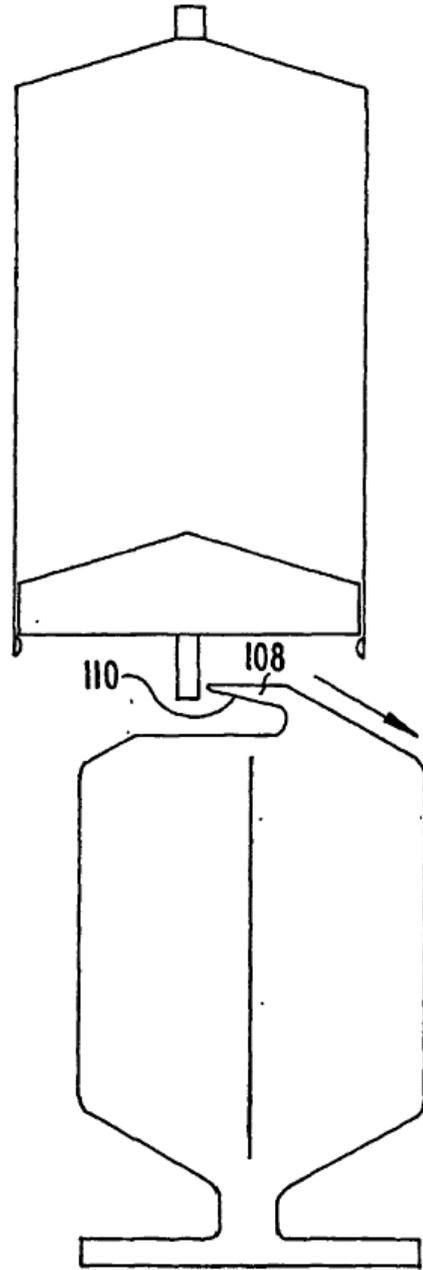
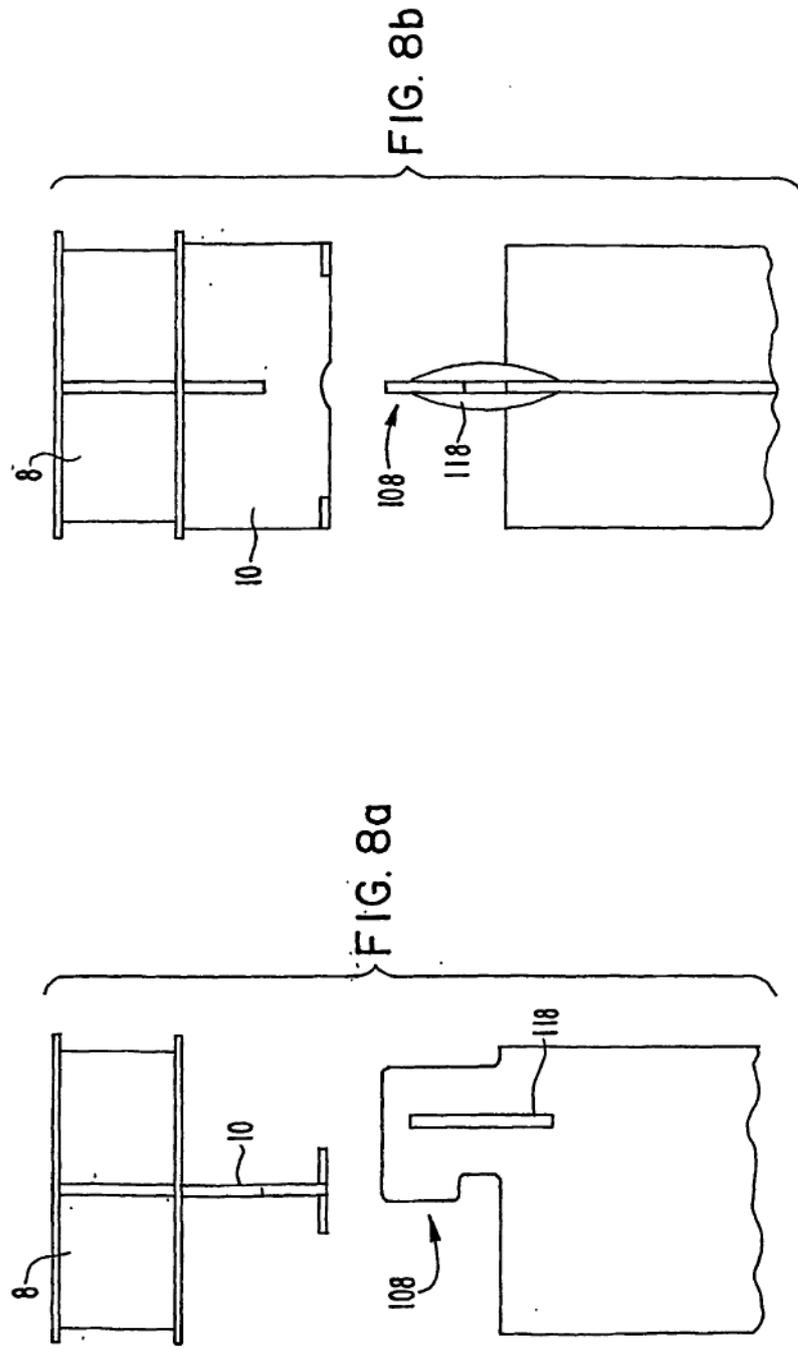
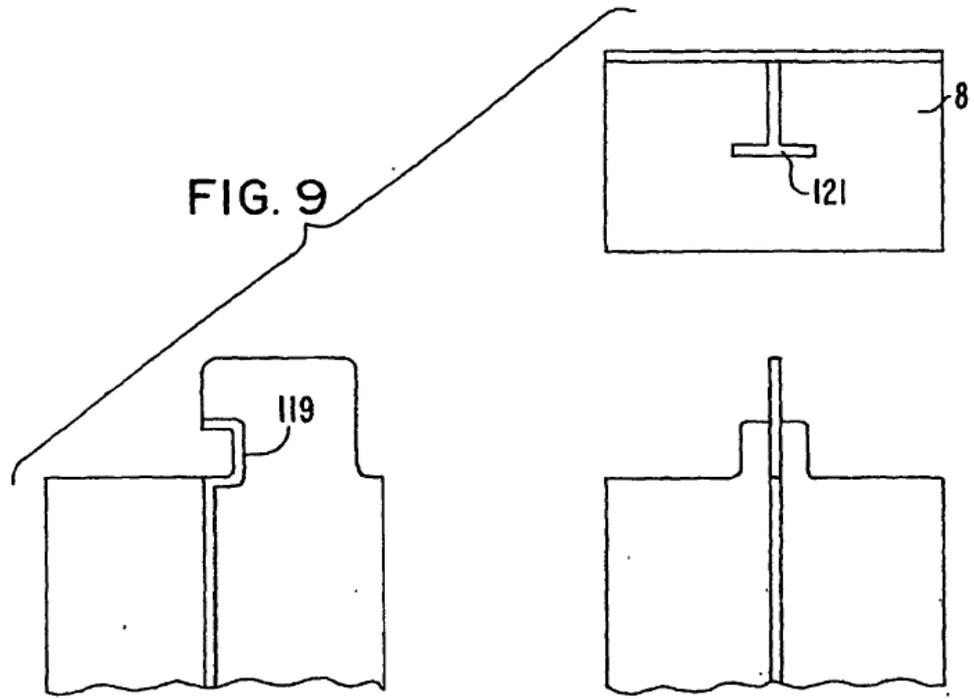


FIG. 7b







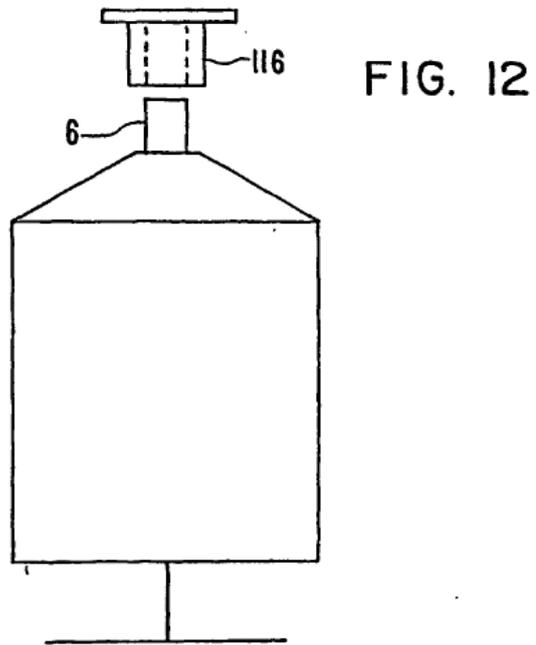
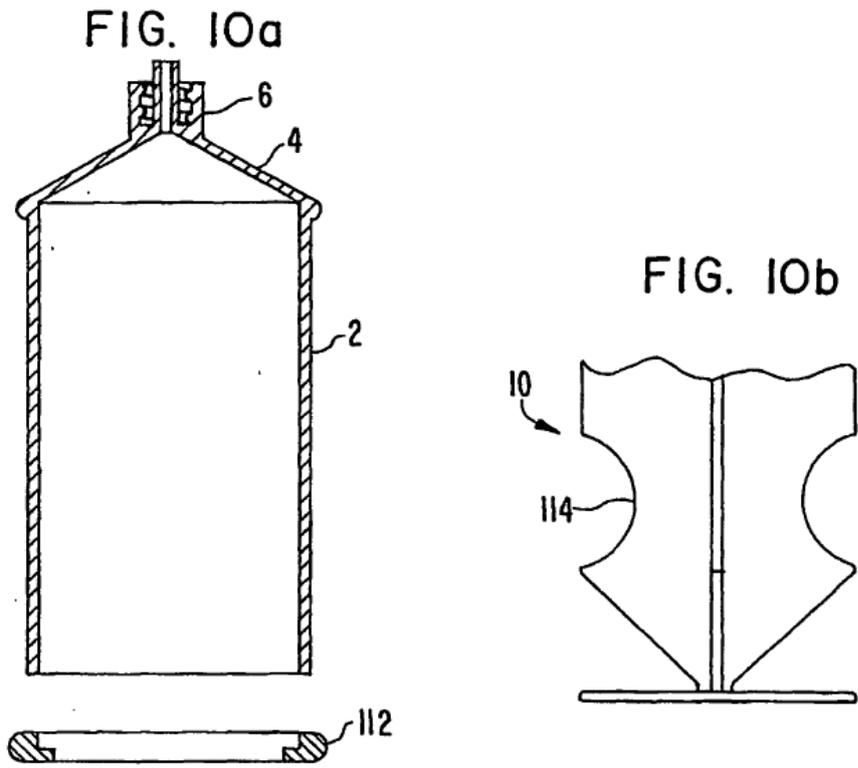


FIG. IIa

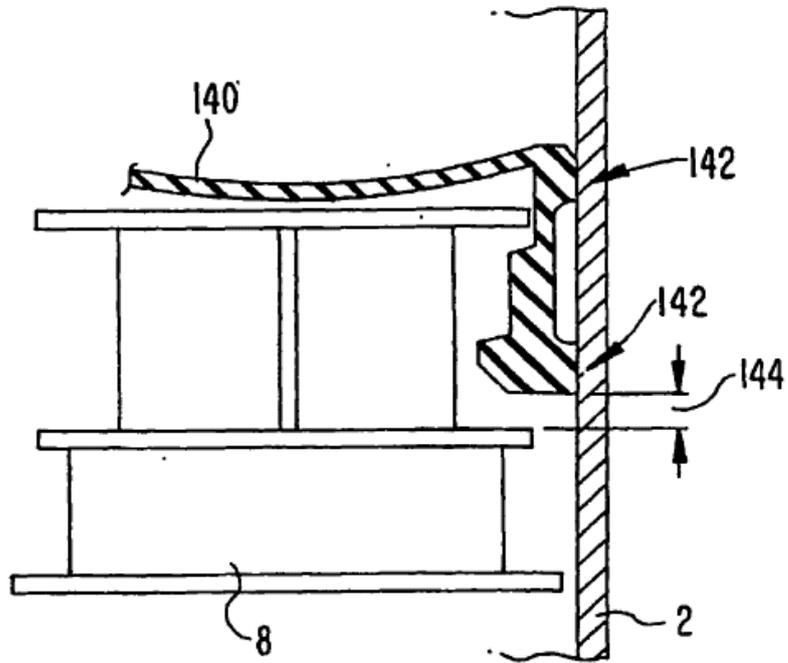


FIG. IIb

