

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 329**

51 Int. Cl.:
B01L 3/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10178801 .6**
96 Fecha de presentación: **19.09.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2253379**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2010**

54 Título: **Tubo de gel de alta fuerza de solitación y procedimiento para fabricarlo**

30 Prioridad:
23.09.2002 US 412824 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2012

73 Titular/es:
Becton Dickinson and Company
One Becton Drive
Franklin Lakes, New Jersey 07417-1880, US

72 Inventor/es:
Manoussakis, Dimirios;
Bradshaw, Allen y
Martin, Paul

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 329 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

Tubo de gel de alta fuerza de sollicitación y procedimiento para fabricarlo.

Campo de la invención

5 La invención se refiere a recipientes de recogida de fluidos corporales, en particular tubos de recogida de sangre, capaces de separar fases de diferente densidad utilizando un medio separador de gel.

Discusión de la técnica relacionada

10 Los tubos de recogida de fluido que contienen un gel tixotrópico para separar fases de densidades diferentes, por ejemplo en sangre, son bien conocidos. Véanse, por ejemplo, las patentes norteamericanas Nos. 3,997,442, 4,257,886, 4,426,290, 4,770,779 y 6,238,578, cuyas revelaciones se incorporan aquí por referencia. El gel se selecciona de modo que tenga una densidad entre la de las fases de la sangre que se han de separar. Tras la centrifugación de una muestra de sangre recogida, la fuerza de centrifugación obliga al gel a pasar de un estado sustancialmente no fluyente a un estado más fluido. En el estado fluido el gel migra hacia una posición entre las dos fases, por ejemplo entre porciones de suero y de coágulos. Y al cesar la centrifugación, el gel vuelve a ser sustancialmente no fluido, manteniendo así la separación entre fases. El movimiento del gel, es decir, la adquisición de un movimiento adecuado del gel tras la centrifugación, puede ser a veces un problema. La patente norteamericana No. 3,997,442 sugiere una solución, pero siempre se desean mejoras.

SUMARIO DE LA INVENCION

20 La presente invención se refiere a un recipiente de recogida de fluido mejorado que contiene un medio de separación de gel. Según la invención, el gel se dispone en el tubo de una manera y con una geometría que pueden producirse fácilmente y que superan potenciales problemas de movimiento del gel.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un tubo que contiene un material de gel separador según un aspecto de la invención.

La figura 2 muestra una vista en sección transversal de un tubo que contiene un material de gel separador según un aspecto de la invención.

25 La figura 3 muestra una vista en sección transversal de un tubo que contiene un material de gel separador según un aspecto de la invención.

La figura 4 muestra una vista en sección transversal de un tubo que contiene un material de gel separador según un aspecto de la invención.

30 La figura 5 muestra una vista en sección transversal de un tubo que contiene un material de gel separador según un aspecto de la invención.

Las figuras 6A-6C muestran perfiles de sección transversal para un tubo que contiene un material de gel separador según un aspecto de la invención.

Las figuras 7A-7G muestran perfiles de sección transversal para un tubo que contiene un material de gel separador según un aspecto de la invención.

35 La figura 8 muestra una vista en sección transversal de un tubo que contiene un material de gel separador según un aspecto de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

40 En la figura 1 se muestra un tubo típico de recogida de sangre según la invención. El tubo 10 contiene un extremo superior abierto 12, un extremo inferior cerrado 14 y unas paredes laterales 16 que constan de una pared interior 18 y una pared exterior 20. Un gel separador 22 está situado dentro del recipiente, en o junto al extremo cerrado 14.

El tubo 10 está provisto de una tapa perforable 24 que puede ser perforado por el extremo no paciente de una aguja de doble extremo para recogida de sangre. El tubo 10 se encuentra generalmente bajo vacío de tal manera, al ser perforado por tal aguja, se aspire sangre hacia dentro del tubo. Los detalles de tubos de recogida de sangre sometidos a vacío y de la recogida de la sangre son bien conocidos para los expertos en la materia.

45 Como se ha señalado más arriba, tras la recogida de la muestra, se centrifuga el tubo para separar dos fases de la muestra de sangre, por ejemplo suero y glóbulos rojos, o bien diferentes tipos de glóbulo, como es conocido en la materia.

La invención dispone el gel dentro del tubo de una manera ventajosa que evita o supera problemas relativos al movimiento del gel.

- Según la invención, se proporciona un tubo con un material separador de gel que tiene un estado inicial que refleja un estado transitorio intermedio (durante la centrifugación) de un gel típico. En particular, el gel muestra un estado anterior a cualquier centrifugación que se asemeja sustancialmente a un estado intermedio de un gel idéntico que sufre centrifugación en un recipiente idéntico, en donde el estado inicial del gel idéntico comprende un volumen idéntico del gel que muestra una superficie superior expuesta sustancialmente planar. Por ejemplo, cuando la superficie superior expuesta del gel idéntico ofrece un plano de ajuste óptimo que muestra un ángulo de 0 a 20° con un plano perpendicular al eje longitudinal del tubo, la configuración inicial del gel de la invención reflejaría un estado intermedio (durante la centrifugación) de ese gel idéntico.
- En las figuras 2 a 9 se muestran realizaciones de la localización/geometría del gel desde el exterior del tubo, así como algunas vistas en sección transversal. Es posible obtener las ventajas de la invención disponiendo el gel dentro del tubo mediante la utilización de una diversidad de principios y directrices. Las figuras muestran solamente un tipo de diseño que es representativo de las directrices de diseño presentadas en esta memoria. Se contemplan también variaciones basadas en los principios y la descripción de esta memoria.
- En una realización, reflejada en la figura 2, la distancia *a* entre el punto más superior 30, en el que el gel 21 hace contacto con la pared interior 18, y el punto más alto 32, en el que el gel hace contacto con la pared interior aproximadamente opuesta al punto más superior, es decir, de 90° a 270° en sentido circunferencial, típicamente de 120° a 240°, muy a menudo incluyendo al menos 180° en sentido circunferencial, es de al menos aproximadamente 8 mm típicamente alrededor de 8 a alrededor de 21 mm. Típicamente en esta realización el gel, a lo largo de un plano perpendicular al eje longitudinal del recipiente y situado a medio camino entre el punto más superior y el punto más alto, muestra menos de 180° de contacto circunferencial con la pared interior, típicamente menos de 120°. (El contacto circunferencial indica la extensión en que el gel hace contacto con la pared interior del tubo en un plano sustancialmente perpendicular al eje longitudinal del tubo.) Otro modo de describir esta realización es que se trata de una configuración en la que, sobre 140 a 220° de contacto circunferencial, el gel muestra una altura sustancialmente uniforme en el recipiente, con relación al extremo inferior, y en la que el punto más alto, en el que el gel hace contacto con la pared interior del recipiente, está aproximadamente 8 a aproximadamente 21 mm por encima de la altura media de la zona que tiene una altura sustancialmente uniforme.
- En otra realización, reflejada en la figura 3, el gel comprende regiones continuas primera 40 y segunda 42, estando la primera región situada en o junto al extremo inferior cerrado del tubo y extendiéndose la segunda región hacia arriba desde una porción de la primera región.
- Típicamente, la primera región comprende un límite superior imaginario 44 en el que la primera región muestra 360° de contacto circunferencial con la pared interior (típicamente 300 a 360°, ya que en este límite superior planar son posibles algunas interrupciones o regiones sin gel). El límite superior sustancialmente planar se define típicamente como la superficie que tiene un plano de ajuste óptimo dentro de 10° de un plano perpendicular al eje longitudinal del tubo.
- Típicamente, el punto más superior 46 de la segunda región está situado a una altura al menos aproximadamente 8 mm mayor que la del punto más superior 48 del límite superior 44, más típicamente alrededor de 8 a alrededor de 21 mm.
- Típicamente, la primera región contiene al menos aproximadamente 80% en volumen del gel total, más típicamente al menos alrededor de 90% en volumen, siendo un límite superior típico aproximadamente 95%.
- La superior interior del gel en la intersección 50 de las regiones primera y segunda es generalmente cóncava y muestra típicamente un radio de curvatura de aproximadamente 4 a aproximadamente a 8 mm. (El radio de curvatura se define como el radio de una esfera de ajuste óptimo a lo largo de esa intersección.)
- Típicamente, como se muestra refleja en la figura 4, un plano de ajuste óptimo 60 para la superficie expuesta de la primera región que mira hacia el interior del recipiente muestra un ángulo de 25° o menos, más típicamente 10° o menos, con un plano sustancialmente perpendicular al eje longitudinal del recipiente. La superficie expuesta de la segunda región que mira hacia el interior del recipiente define un plano de ajuste óptimo 60 que muestra un ángulo de 45 a 90° con un plano sustancialmente perpendicular al eje longitudinal del recipiente. (El plano de ajuste óptimo indica un plano que se ajusta matemáticamente de forma óptima al contorno de la superficie o perfil descrito.)
- Típicamente, el plano de ajuste óptimo para la superficie expuesta de la primera región que mira hacia el interior del recipiente muestra un ángulo θ de 90 a 140° con el plano de ajuste óptimo para la superficie de la segunda región que mira hacia el interior del recipiente.
- Típicamente, a lo largo de un plano perpendicular al eje longitudinal del recipiente situado a medio camino entre la altura media de la superficie expuesta de la primera región y el punto más superior de la segunda región, esta segunda región muestra un contacto circunferencial de 80 a 140° con la superficie interior.
- Típicamente, la totalidad de la segunda región muestra menos de 180° de contacto circunferencial con la pared interior, generalmente menos de 120°.

En una realización adicional, reflejada en la figura 5, en el punto más superior, en el que el gel hace contacto con la pared interior, el ángulo entre la pared interior y la tangente a la superficie del gel en el punto de contacto con la pared interior es de aproximadamente 100 a aproximadamente 180°, y en el punto más alto, en el que el gel hace contacto con la pared interior opuesta al punto más superior, el ángulo entre la pared interior y la tangente a la superficie del gel en el punto de contacto con la pared interior es de aproximadamente 70 a aproximadamente 100°.

En otra realización, reflejada en las figuras 6A a 6C, al superponer sobre el gel unos planos primero 80 y segundo 82 perpendiculares al eje longitudinal y espaciados a una distancia b uno de otro, la intersección entre el primer plano 80 y el gel define una forma llena sustancialmente circular o sustancialmente elíptica, y la intersección entre el gel y el segundo plano 82 define una forma llena sustancialmente de luna creciente o sustancialmente de media luna, tal como se muestra en la figura 6C, siendo b una distancia menor que la distancia entre el punto más superior de contacto del gel con la pared interior del tubo y el fondo del tubo y mayor que la distancia entre el punto más alto de contacto del gel opuesto al punto más superior y el fondo del tubo. Los valores típicos para b son mayores que 15 mm y menores que 26 mm. En las figuras 7A a 7G se muestra un ejemplo de la sección transversal de esta realización en numerosos lugares. En particular, las figuras 7A-7F muestran la geometría del gel en numerosas secciones transversales del tubo.

En otra realización, aproximadamente 5 a aproximadamente 20% en volumen, opcionalmente alrededor de 10 a alrededor de 10% en volumen del gel está situado dentro de 8 a 12 mm del punto más superior en el que el gel hace contacto con la pared interior.

En una realización adicional, reflejada en la figura 8, aproximadamente 10 a aproximadamente 40% en volumen, más típicamente alrededor de 20 a alrededor de 40% en volumen del gel 22 está situado por encima de un plano 100 perpendicular al eje longitudinal y situado a mitad de camino entre el punto más superior 102 del gel y el punto más inferior 104 del gel.

Común a todas estas realizaciones es la ventaja de que proporcionan tanto en movimiento del gel como en manufacturabilidad del mismo. El movimiento del gel es reforzado por la porción del gel que se extiende hacia el extremo abierto del tubo, es decir, la segunda región. Específicamente, se cree que la previsión de esta extensión del gel hacia el extremo abierto del tubo favorece la iniciación del movimiento del gel a velocidades de centrifugación más bajas que las que se requerirían en otros casos. Los parámetros para la geometría/ubicación del gel en esta memoria proporcionan una región de esta clase que refuerza el movimiento del gel tras la centrifugación. Además, la geometría del gel se puede alcanzar fácilmente durante la fabricación, tal como se describe seguidamente con más detalle.

En la invención se pueden utilizar ventajosamente una diversidad de geles separadores conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes norteamericanas Nos. 4,101,422, 4,148,764 y 4,350,593. En particular, se ha visto que los geles basados en acrílico, basados en poliéster y basados en hidrocarburos son todos ellos utilizables como materiales separadores cuando tales geles contienen típicamente una resina modificada con una partícula tal como sílice pirolizada para formar un gel reticulado.

Son posibles tubos tanto de plástico como de vidrio. Es posible disponer el gel dentro de un tubo mediante una diversidad de técnicas. En general, se utiliza una boquilla apta para ser insertada en el interior del tubo, pudiendo moverse para ese propósito la boquilla, los tubos o bien ambos. La dispensación del gel a través de la boquilla se inicia normalmente con la boquilla cerca de la localización deseada para el gel (a fin de evitar que se ponga gel en regiones no deseadas del tubo), y a medida que continua la dispensación, se tira entonces lentamente de la boquilla hacia arriba del tubo para evitar su inmersión en el gel. El gel se dispensa típicamente utilizando presión u otras técnicas conocidas en el ramo. Además, se procesa generalmente una bandeja de tubos fila a fila para acelerar la fabricación.

La geometría deseada puede ser proporcionada por diversas técnicas. Por ejemplo, es posible disponer gel dentro de un tubo utilizando una boquilla y luego centrifugar los tubos a un ángulo y velocidad particulares para proporcionar la geometría deseada. Tal centrifugación puede hacerse con una bandeja completa de tubos.

Es también posible disponer el gel dentro de un tubo (o grupo de tubos) mientras se mantiene el tubo en ángulo, o bien inclinando los tubos durante o después de poner el gel en los tubos. Se controlan los pasos de inclinación y deposición del gel para proporcionar la geometría deseada. Se pueden dejar después los tubos a temperatura ambiente, bien en ángulo o en vertical. Puede producirse cierto desplome del gel, teniéndose en cuenta este desplome al determinar los pasos necesarios para alcanzar la geometría deseada.

Es posible también utilizar una boquilla con una abertura orientada en ángulo con respecto al eje del tubo. Por ejemplo, se posiciona la abertura de la boquilla de tal manera que se disponga gel en ángulo con el eje longitudinal, es decir, en ángulo con la vertical (es posible también más de una abertura de boquilla descentrada con respecto al eje). (Existen diversas técnicas para configurar una abertura de boquilla a fin de disponer gel de esta manera, incluyendo una abertura en ángulo con el eje de la boquilla o una punta de boquilla inclinada.) La abertura inclinada de la boquilla es apta para dispensar gel en una geometría asimétrica dentro del tubo. Ángulos útiles para tal

abertura inclinada o punta inclinada de la boquilla son 25 a 45° con el eje longitudinal del dispositivo de boquilla total, ventajosamente alrededor de 45°.

5 En algunos casos se ha visto que la dispensación del gel en condiciones (cizalladura, temperatura, viscosidad, etc.) que permitan que el gel se desplome desde su posición dispensada inicial hasta una posición final (antes de la recogida y centrifugado de la sangre) puede ser utilizada ventajosamente para proporcionar una geometría deseada, tal como la mostrada en las figuras. Tal desplome puede ocurrir en condiciones ambiente posteriores a la dispensación, permaneciendo el tubo en una posición vertical o inclinada; por ejemplo, el tubo o los tubos son simplemente movidos hasta una ubicación en la que se permita que se produzcan el desplome y el endurecimiento –
10 no se requieren más acciones (por ejemplo, centrifugación) para obtener la geometría ventajosa. Si se desea tal desplome, se puede dispensar el gel de una manera que proporcione una cizalladura significativa para que el gel muestre propiedades que permitan tal desplome. Convencionalmente, los expertos en la materia tratarán de evitar tal cizalladura para impedir tal desplome después de un paso de dispensación.

15 Las condiciones específicas para la dispensación del gel dependen, entre otras cosas, del tipo de gel, el tamaño del tubo, el aparato y las técnicas de dispensación del gel y el volumen del gel, tal como es conocido para los expertos en la materia.

Una vez que se permite que se desplome y se endurezca el gel, el tubo de la invención tiene que recorrer generalmente pasos de procesamiento adicionales. Por ejemplo, se pueden disponer en el tubo aditivos útiles en análisis de sangre o de orina, por ejemplo procoagulantes o anticoagulantes. Como es conocido en la técnica, el análisis de sangre se realiza a menudo sobre suero y se utilizan típicamente procoagulantes para incrementar la
20 tasa de coagulación. Tales procoagulantes incluyen partículas de sílice o activadores de coagulación enzimáticos tales como ácido elálgico, fibrinógeno y trombina. Si se desea plasma para análisis, se utiliza generalmente un anticoagulante para inhibir la coagulación de tal manera que se puedan separar los glóbulos sanguíneos por centrifugación. Tales anticoagulantes incluyen queladores tales como oxalatos, citrato y EDTA, y enzimas, tal como heparina. Se disponen adhesivos dentro de los recipientes de cualquier manera adecuada, en forma líquida o sólida,
25 incluyendo disolución en un disolvente o disposición en forma pulverizada, cristalizada o liofilizada.

Después de que se pongan algunos de estos aditivos adicionales en el tubo, este tubo (o un grupo de tubos) es sometido entonces a una cámara puesta bajo vacío con una presión inferior a la presión atmosférica. Se aplica un cierre de sellado tal como un tapón elastómero o una membrana perforable, y se esteriliza el tubo por medio de un proceso tal como irradiación (por ejemplo, radiación con cobalto 60), exposición a óxido de etileno gaseoso o
30 exposición a haces electrónicos. (Obsérvese que se pueden realizar varias de estas operaciones en un orden distinto del presentado anteriormente.)

Los recipientes de la invención pueden ser formados en cualquier tamaño deseado. Por ejemplo, se contemplan tubos estándar de recogida de sangre con diámetros exteriores de 13 x 75 mm o 16 x 100 mm.

35 Otras realizaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia por la consideración de la memoria y la práctica de la invención aquí descrita. Por ejemplo, aunque la geometría del gel de las realizaciones anteriores refleja una sola región que se arrastra hacia arriba desde una región de gel más grande, es posible tener más de una región que se arrastre hacia arriba o bien hacer que una o más regiones delgadas del gel (por ejemplo, perlas de gel) se arrastren hacia arriba.

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente (10) que comprende:
un extremo superior (12), un extremo inferior (14) y una pared lateral (16) entre los extremos superior e inferior (12, 14), que tiene paredes interior y exterior (18, 20); y
- 5 un gel (22) situado en el recipiente (10) en contacto con una porción de la pared interior (18), **caracterizado** porque el punto más alto (30), en el que el gel (22) hace contacto con la pared interior (18) del recipiente (10), está 8 a 21 mm por encima de la altura media de la zona que tiene una altura sustancialmente uniforme (32), en donde sobre 140 a 220° de contacto circunferencial, el gel (22) muestra una altura sustancialmente uniforme en el recipiente (10) con relación al extremo inferior (14).
- 10 2. El recipiente (10) de la reivindicación 1, en el que el gel (22) es un gel tixotrópico.
3. El recipiente (10) de la reivindicación 1, en el que el recipiente (10) es un tubo.
4. El recipiente (10) de la reivindicación 3, en el que tubo comprende un cierre perforable (24) dispuesto en el mismo.
- 15 5. El recipiente (10) de la reivindicación 1, en el que el extremo inferior (14) está cerrado y en el que el gel (22) está dispuesto en el extremo inferior cerrado (14).

10

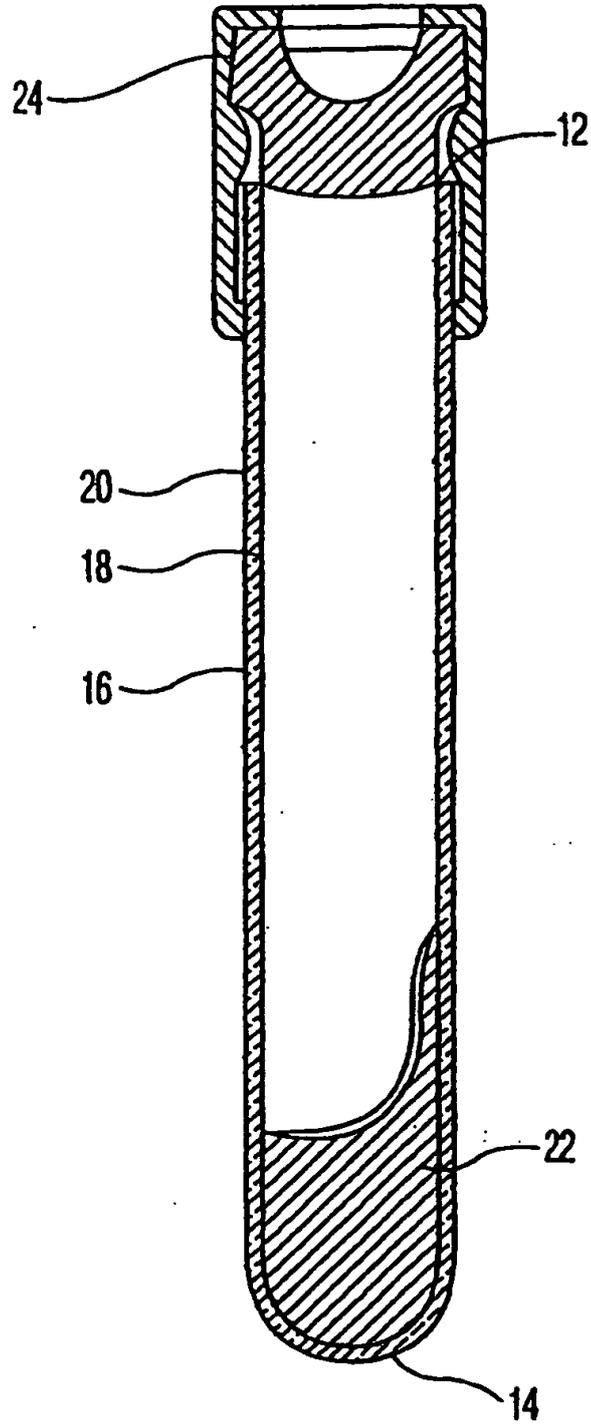


FIG. 1

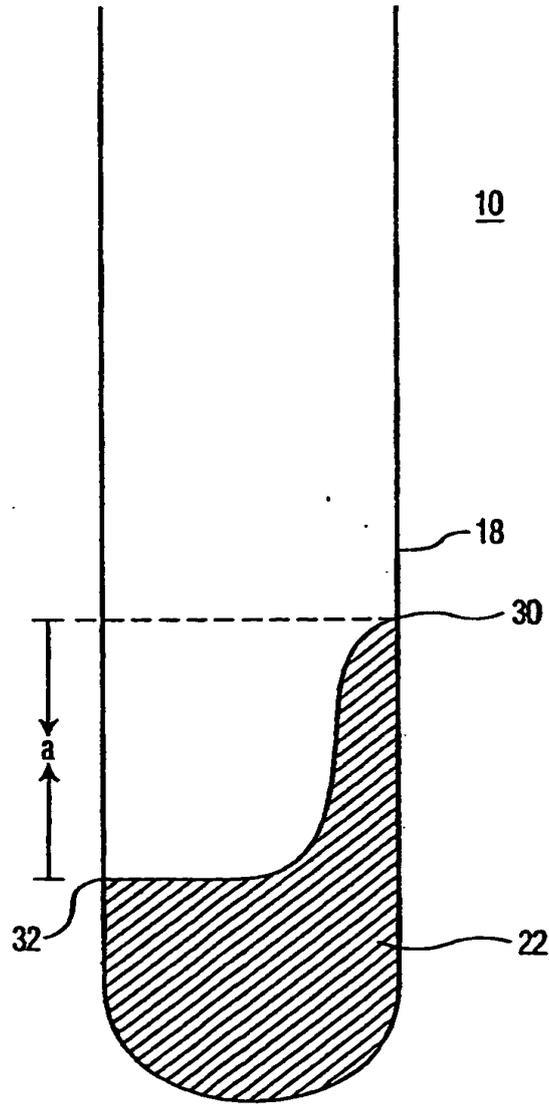


FIG. 2

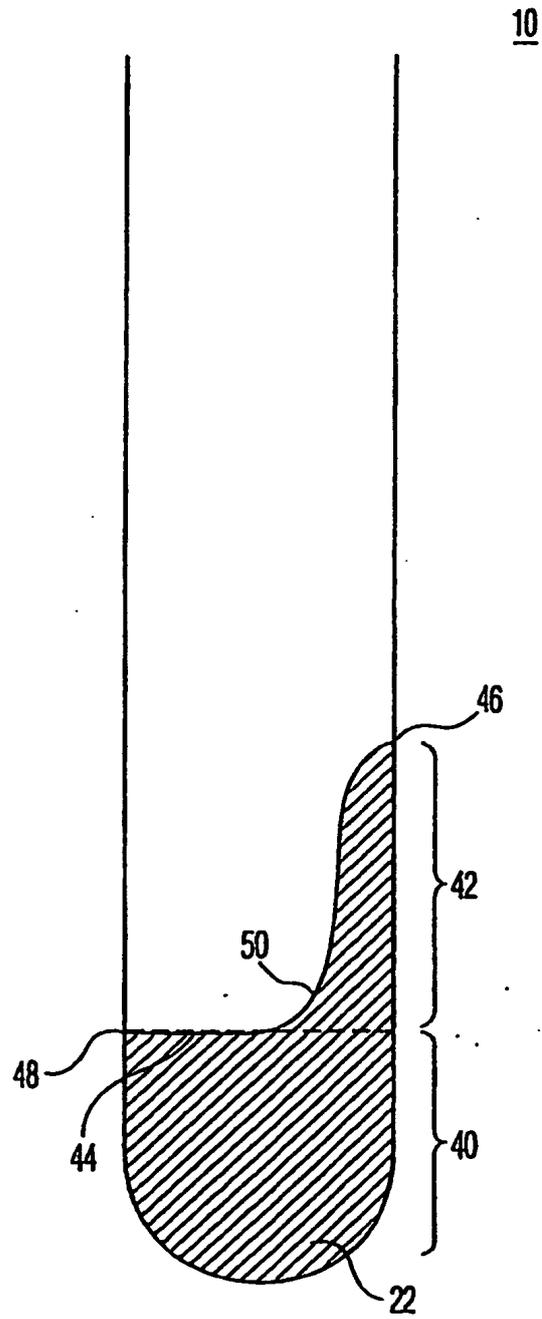


FIG. 3

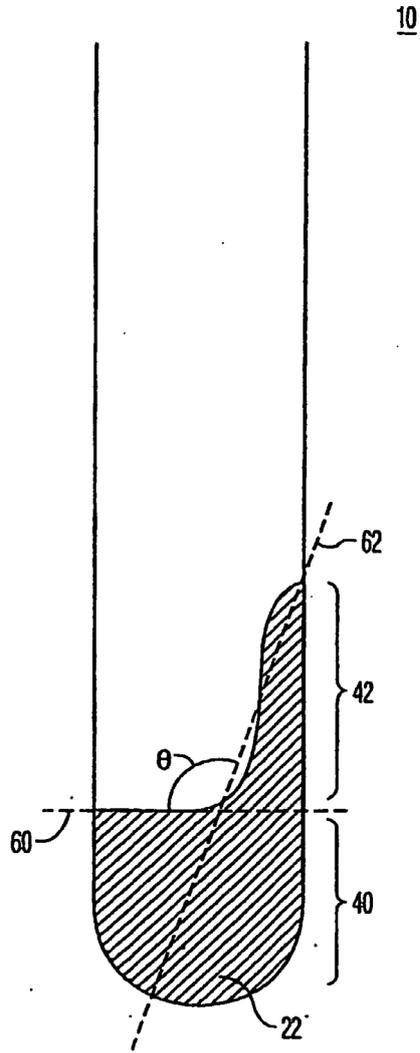


FIG. 4

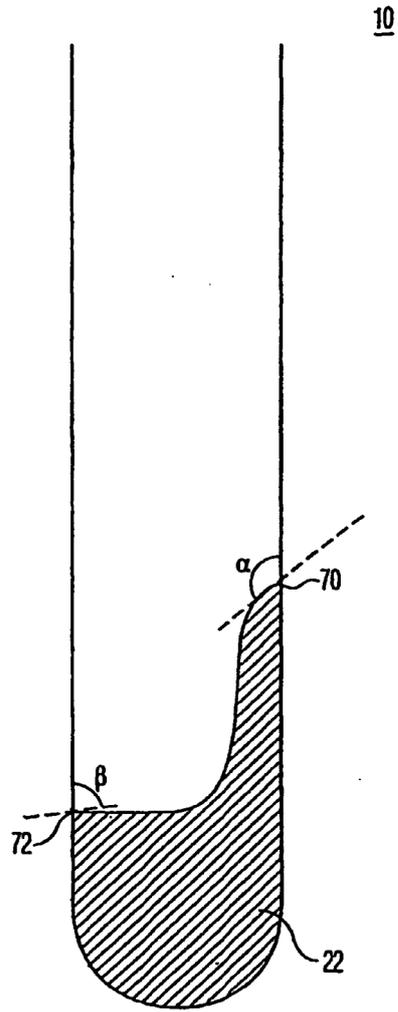


FIG. 5

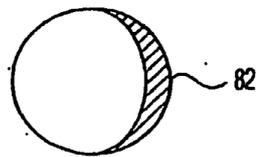
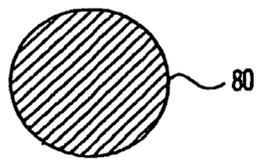
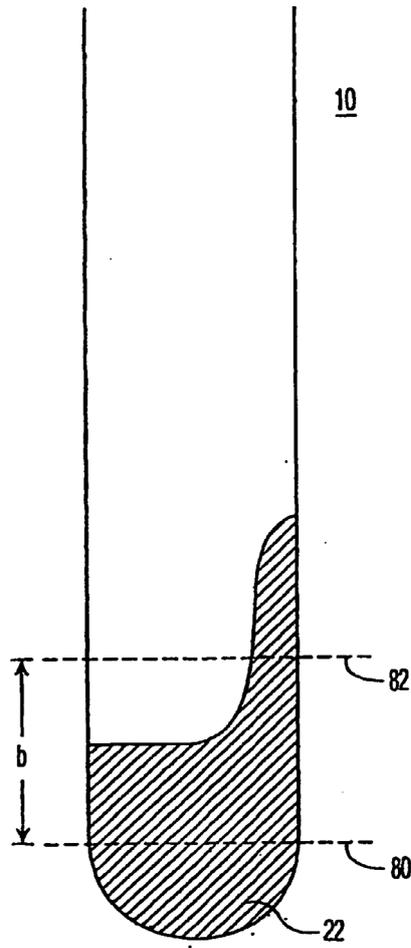




FIG. 7A

SECCIÓN G-G



FIG. 7B

SECCIÓN F-F



FIG. 7C

SECCIÓN E-E



FIG. 7D

SECCIÓN D-D



FIG. 7E

SECCIÓN C-C



FIG. 7F

SECCIÓN B-B

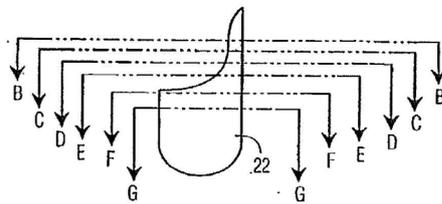


FIG. 7G

ESCALA 2:1

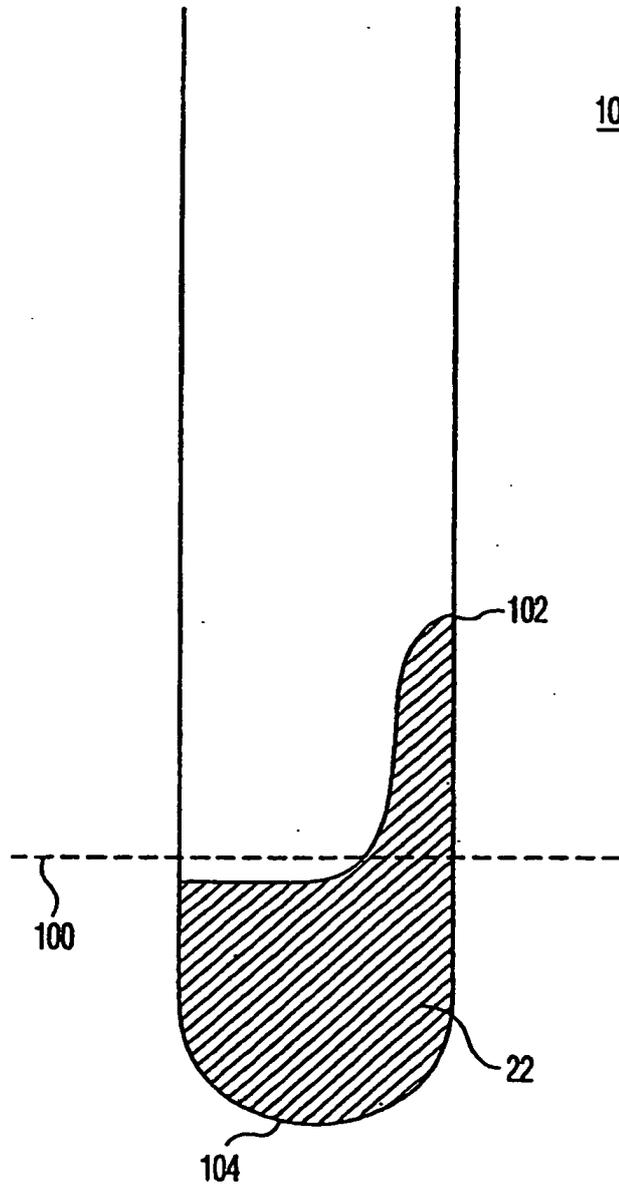


FIG. 8