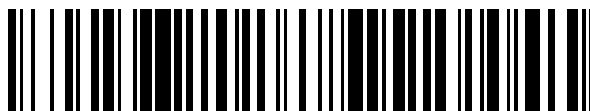


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 110**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2011** **E 11708742 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015** **EP 2547250**

54 Título: **Biodetector**

30 Prioridad:

16.03.2010 DE 102010011560

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

08.07.2015

73 Titular/es:

**GILUPI GMBH (100.0%)
Am Mühlenberg 11
14476 Potsdam - Golm, DE**

72 Inventor/es:

**WEBER, EKKEHARDT y
NIESTROJ, ROBERT**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 540 110 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

Biodetector

La invención se refiere a un biodetector con una superficie funcionalizada para el aislamiento de moléculas o células del cuerpo humano.

- 5 Un biodetector de este tipo se conoce, por ejemplo, por el documento WO 2006/131400 A1. Este biodetector se introduce en el cuerpo humano para el aislamiento y concentración de moléculas objetivo y células objetivo y después de un tiempo de permanencia corto se toma de nuevo del cuerpo humano. Durante la introducción del biodetector en el cuerpo o durante la toma del biodetector del cuerpo humano se fricciona ligeramente la superficie funcionalizada o el material concentrado en ella. Además, se debe garantizar que la superficie funcionalizada del biodetector sea biocompatible y no desencadene en lo posible reacciones de defensa.

La invención tiene el objetivo de mejorar un biodetector del tipo mencionado al inicio, de manera que la superficie funcionalizada del biodetector o las moléculas o células concentradas en ella estén expuestas a una fricción menor, y se mejore la biocompatibilidad del biodetector.

- 15 Para conseguir el objetivo que sirve de base a la invención, la invención proporciona el biodetector con una superficie funcionalizada para el aislamiento de moléculas o células del cuerpo humano según la reivindicación 1, que está configurado de tal manera para tomar un líquido del cuerpo humano y recibirlo en un espacio interior del biodetector, estando dirigida la superficie funcionalizada hacia el espacio interior del biodetector. Mediante el biodetector según la invención se puede tomar una cantidad determinada de un líquido corporal y recibirse en el biodetector, así como eventualmente analizarse. La superficie funcionalizada, así como las moléculas objetivo o células objetivos
- 20 concentradas en ella están protegidas frente a la fricción en el espacio interior del biodetector. Además, un líquido corporal que entra en contacto con la superficie funcionalizada no se reconduce de forma debida de nuevo al cuerpo y ya no es parte de una cantidad de líquido que recircula en el cuerpo. Por consiguiente ya no es necesario el uso de componentes humanos sobre la superficie funcionalizada y se pueden suprimir todas las pruebas de biocompatibilidad.

Perfeccionamientos preferidos de la invención son objetos de las reivindicaciones dependientes

- 25 Puede resultar como ventajoso que la superficie funcionalizada esté ocupada al menos por secciones con moléculas de detección o un receptor o ligando. De este modo se pueden concentrar de forma sencilla las moléculas objetivo o células objetivo seleccionadas.

- Además, se considera como ventajoso que como moléculas de detección se usen anticuerpos, preferentemente anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, fragmentos de anticuerpos o estructuras de aminoácidos o secuencias de aminoácidos, estructuras de ácidos nucleicos o secuencias de ácidos nucleicos, estructuras de hidratos de carbono o estructuras sintéticas.

- 30 Pero también puede ser útil que las moléculas de detección sean de origen no humano, preferentemente de origen animal, preferiblemente de origen murino. Las moléculas de detección de este tipo posibilitan un espectro mayor para la concentración de moléculas objetivo y células objetivo que sólo las moléculas de detección humanas.

- 35 Puede resultar como útil cuando las moléculas de detección están conectadas, preferentemente mediante la proteína G, de forma orientada a la superficie funcionalizada. La proteína G presenta una elevada afinidad para inmunoglobulinas determinadas.

Pero también se considera como práctico que las moléculas de detección estén enlazadas de forma covalente a la superficie funcionalizada.

- 40 En un perfeccionamiento ventajoso de la invención, el biodetector presenta una sección de toma de líquido que satisface al menos uno de los requisitos siguientes:

- La sección de toma de líquido comprende una abertura a través de la cual el líquido llega al espacio interior del biodetector. De este modo se puede controlar adecuadamente la recepción del líquido.
- Un espacio interior de la sección de toma de líquido se comunica con la abertura. De este modo ya la sección de toma de líquido misma puede recibir una cantidad de líquido determinada.
- La abertura está configurada en un extremo de la sección de toma de líquido. De este modo la cantidad de líquido recibida sólo se conduce en una dirección a través de la sección de toma de líquido. De este modo se puede reducir ampliamente el peligro de un reflujo incontrolado del líquido recibido.
- La sección de toma de líquido está configurada al menos por secciones de un material biocompatible. De este modo se puede impedir ampliamente una reacción de defensa del cuerpo humano.

- La sección de toma de líquido está configurada al menos por secciones de plástico, metal o vidrio, preferentemente acero inoxidable, titanio o fibras de vidrio, preferiblemente un plástico biocompatible o una combinación de estas sustancias. Los materiales de este tipo se puede conformar fácilmente.
- 5 - La sección de toma de líquido está configurada como cánula. Las cánulas son adquiribles de forma estandarizada en tamaños diferentes. Mediante el uso de componentes estandarizados se reducen los costes de fabricación del biodetector.
- La sección de toma de líquido comprende un diámetro exterior de 0,25 a 3,5 mm, preferentemente 0,5 a 3,0 mm, aun más preferentemente 0,75 a 2,5 mm, preferiblemente 1,0 mm a 2,0 mm. Los tamaños de cánulas de este tipo son especialmente usuales.
- 10 - La abertura comprende un diámetro de 0,2 a 3,0 mm, preferentemente 0,25 a 2,5 mm, aun más preferentemente 0,5 a 2,0 mm, preferiblemente 0,75 mm a 1,5 mm. Mediante una abertura de este tamaño se puede controlar adecuadamente la cantidad de líquido recibida.
- La superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior de la sección de toma de líquido. De este modo el espacio interior de la sección de toma de líquido ya se puede usar para la concentración de las moléculas objetivo o células objetivo. Como resultado se puede reducir una cantidad de líquido a tomar para el aislamiento de moléculas o células del cuerpo humano.
- 15 - La sección de toma de líquido se compone al menos por secciones de un material que contiene grupos funcionales para el enlace covalente de las moléculas de detección, y/o que contiene grupos disociables de forma química o enzimática, a fin de simplificar la obtención cuantitativa de moléculas objetivo o células objetivo unidas, y/o que forma una matriz que impide el enlace de células no específicas o interacciones con líquidos corporales. De este modo las moléculas de detección se pueden enlazar directamente o se puede simplificar la concentración así como desprendimiento de las moléculas objetivos o células objetivo de la superficie funcionalizada.
- 20 - La sección de toma de líquido se compone al menos por secciones de un material que contiene grupos funcionales para el enlace covalente de las moléculas de detección, y/o que contiene grupos disociables de forma química o enzimática, a fin de simplificar la obtención cuantitativa de moléculas objetivo o células objetivo unidas, y/o que forma una matriz que impide el enlace de células no específicas o interacciones con líquidos corporales. De este modo las moléculas de detección se pueden enlazar directamente o se puede simplificar la concentración así como desprendimiento de las moléculas objetivos o células objetivo de la superficie funcionalizada.
- 25 En un perfeccionamiento ventajoso de la invención, el biodetector presenta una sección de línea que satisface al menos uno de los requisitos siguientes:
 - Un espacio interior de la sección de línea se comunica con la abertura y/o con el espacio interior de la sección de toma de líquido. Por consiguiente el espacio interior de la sección de línea también puede recibir una cantidad de líquido.
 - 30 - La sección de línea está conectada, conectada preferentemente de forma separable, con la sección de toma de líquido. Debido a la estructura modular se pueden intercambiar fácilmente los componentes del biodetector. En particular se puede intercambiar fácilmente la sección de toma de líquido o sección de línea, lo que es ventajoso por motivos higiénicos. Preferentemente las partes a conectar comprenden piezas de conexión estandarizadas para aplicaciones médicas.
 - 35 - La sección de línea está configurada como manguera flexible. De este modo la sección de línea se puede doblar fácilmente, lo que es confortable para aplicaciones determinadas.
 - La sección de línea presenta un diámetro interior y/o diámetro exterior mayores que la sección de toma de líquido. De este modo la sección de línea y la sección de toma de líquido se pueden enchufar fácilmente una en otra, encajándose o empujándose la sección de línea preferentemente sobre la sección de toma de líquido y sosteniéndose por sí sola mediante fuerzas de fricción o fuerzas de retroceso elásticas sobre la sección de toma de líquido. Se pueden suprimir mecanismos de conexión complicados.
 - 40 - La sección de línea comprende un diámetro interior de 0,25 a 3,5 mm, preferentemente 0,5 a 3,0 mm, aun más preferentemente 0,75 a 2,5 mm, preferiblemente 1,0 mm a 2,0 mm. En el caso de este diámetro interior es especialmente ventajosa la relación de la cantidad de líquido que entra en contacto con la superficie funcionalizada respecto a la cantidad de líquido recibida en el espacio interior.
 - 45 - La sección de línea comprende al menos una ramificación. Mediante una ramificación se puede aumentar aun más la relación de la cantidad de líquido que entra en contacto con la superficie funcionalizada respecto a la cantidad de líquido recibida en el espacio interior.
 - 50 - La sección de línea comprende al menos un ramal abierto y/o al menos un ramal cortocircuitado y/o al menos un ramal ramificado. El ramal abierto dispone de un extremo muerto y apenas se atraviesa o sólo con velocidad baja. El ramal cortocircuitado está conectado en ambos extremos con otra línea y se atraviesa con velocidad mayor que el ramal abierto. Según la aplicación puede ser razonable un ramal abierto o cortocircuitado. Naturalmente un ramal también puede presentar de nuevo una o varias ramificaciones de

modo que se puede generar un sistema de líneas complejo cualesquiera.

- La sección de línea comprende al menos tres ramales que se extienden en planos diferentes. De este modo los ramales están dispuestos de forma especialmente compacta.
- 5 - La sección de línea comprende al menos un cambio de sección transversal, preferentemente al menos un ensanchamiento de sección transversal y/o al menos una reducción de sección transversal. En un cambio de sección transversal se cambian las relaciones de circulación, en particular la velocidad de circulación del líquido recibido en la sección de línea. Precisamente allí puede ser razonable prever una superficie funcionalizada.
- 10 - La superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior de la sección de línea. De este modo el espacio interior de la sección de línea se puede usar para la concentración de las moléculas objetivo o células objetivo.
- La sección de línea está configurada de plástico, preferentemente un polímero, preferiblemente poliestireno. Los materiales de este tipo presentan propiedades ventajosas para el enlace de moléculas de detección. En el poliestireno se pueden absorber anticuerpos como moléculas de detección. Existe una gran selección de polímeros para una química de enlace óptima.
- 15 - La sección de línea se compone al menos por secciones de un material que contiene grupos funcionales para el enlace covalente de las moléculas de detección, y/o que contiene grupos disociables de forma química o enzimática, a fin de simplificar la obtención cuantitativa de moléculas objetivo o células objetivo unidas, y/o que forma una matriz que impide el enlace de células no específicas o interacciones con líquidos corporales.
- 20 De este modo las moléculas de detección se pueden enlazar directamente o se puede simplificar la concentración así como desprendimiento de las moléculas objetivos o células objetivo.

En otro perfeccionamiento ventajoso de la invención, el biodetector presenta un dispositivo acumulador que satisface al menos uno de los requisitos siguientes:

- 25 - El dispositivo acumulador comprende un volumen variable. De este modo se puede ajustar de forma fina la cantidad de líquido recibido en el biodetector.
- El espacio interior del dispositivo acumulador se comunica con la abertura y/o con el espacio interior de la sección de toma de líquido y/o el espacio interior de la sección de línea. Mediante el aumento del volumen acumulador se puede llenar todo el espacio interior del biodetector con el líquido. Mediante la reducción del volumen acumulador se puede vaciar de nuevo al menos parcialmente el espacio interior del biodetector.
- 30 - El dispositivo acumulador está conectado, conectado preferentemente de forma separable, con la sección de línea. La estructura modular del biodetector según esta realización facilita el intercambio de los componentes individuales para distintas aplicaciones.
- El dispositivo acumulador está configurado como jeringuilla. El uso de componentes estandarizados según esta realización reduce los costes de fabricación del biodetector.
- 35 - La superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior del dispositivo acumulador. De este modo el espacio interior del dispositivo acumulador se puede usar para la concentración de las moléculas objetivo o células objetivo.
- El dispositivo acumulador se compone al menos por secciones de un material, que contiene grupos funcionales para el enlace covalente de las moléculas de detección, y/o que contiene grupos disociables de forma química o enzimática, a fin de simplificar la obtención cuantitativa de moléculas objetivo o células objetivo unidas, y/o que forma una matriz que impide el enlace de células no específicas o interacciones con líquidos corporales. De este modo las moléculas de detección se pueden enlazar directamente a la superficie funcionalizada del dispositivo acumulador o se puede simplificar la concentración así como desprendimiento de las moléculas objetivos o células objetivo.
- 40
- 45 En todavía otro perfeccionamiento ventajoso de la invención, el biodetector presenta un dispositivo de detección que satisface al menos uno de los requisitos siguientes:
- El dispositivo de detección está configurado como chip funcionalizado. De este modo puede tener lugar ya dentro del biosensor un análisis más exacto, en particular un reconocimiento asistido por ordenador y/o determinación de las moléculas objetivo o células objetivo concentradas, por ejemplo con vistas a la cantidad de las moléculas objetivo o células objetivo concentradas por cantidad de líquido recibido o similares. Preferentemente el dispositivo de detección presenta una interfaz para la transmisión de datos.
- 50

- 5 - El dispositivo de detección sirve para el reconocimiento óptico, preferentemente asistido por microscopio, y/o determinación de las moléculas objetivo o células objetivo. En este caso preferentemente al menos una parte del dispositivo de detección, que está provista de una superficie funcionalizada, está configurada de forma transparente o translúcida. Esta parte del dispositivo de detección se puede insertar preferentemente en un dispositivo de reconocimiento óptico, por ejemplo un microscopio, de manera que las moléculas objetivo o células objetivo, que están dispuestas eventualmente en el dispositivo de detección en la superficie funcionalizada, se pueden reconocer mediante el dispositivo de reconocimiento óptico.
- 10 - El dispositivo de detección sirve para la investigación asistida por ordenador y/o determinación de las moléculas objetivo o células objetivo. De este modo se puede reducir considerablemente el coste para la investigación y/o determinación de las moléculas objetivo o células objetivo (por ejemplo número de las moléculas objetivo o células objetivo por cantidad de líquido).
- 15 - El dispositivo de detección está integrado en la sección de toma de líquido y/o en la sección de línea y/o en el dispositivo acumulador. Preferentemente el dispositivo de detección está integrado en la sección de línea. De este modo el dispositivo de detección se puede acoplar fácilmente con componentes estandarizados como cánulas y jeringuillas.
- 20 - El espacio interior del dispositivo de detección se comunica con la abertura y/o con el espacio interior de la sección de toma de líquido y/o con el espacio interior de la sección de línea y/o con el espacio interior del dispositivo acumulador. De este modo el dispositivo de detección se puede llenar directamente y sin trasvase con el líquido tomado del cuerpo.
- 25 - El dispositivo de detección está conectado, conectado preferentemente de forma separable, con la sección de toma de líquido y/o con la sección de línea y/o con el dispositivo acumulador. La estructura modular del biodetector según esta realización facilita el intercambio de componentes individuales para distintas aplicaciones. Además, el dispositivo de detección para el reconocimiento y/o determinación de las moléculas objetivo o células objetivo se puede soltar de forma sencilla de los otros componentes del biodetector.
- 30 - La superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior del dispositivo de detección. De este modo las moléculas objetivo o células objetivo se pueden concentrar y analizar al mismo tiempo en el dispositivo de detección. Por consiguiente no es necesaria una separación de las moléculas objetivo o células objetivo de las moléculas de detección con la finalidad de los análisis.
- 35 - El dispositivo de detección se compone al menos por secciones de un material que contiene grupos funcionales para el enlace covalente de las moléculas de detección, y/o que contiene grupos disociables de forma química o enzimática, a fin de simplificar la obtención cuantitativa de moléculas objetivo o células objetivo unidas, y/o que forma una matriz que impide el enlace de células no específicas o interacciones con líquidos corporales. De este modo las moléculas de detección se pueden enlazar directamente a la superficie funcionalizada del dispositivo de detección o se puede simplificar la concentración así como desprendimiento de las moléculas objetivos o células objetivo.

En todavía otro perfeccionamiento ventajoso de la invención, el biodetector presenta una capa secundaria que satisface al menos uno de los requisitos siguientes:

- 40 - La capa secundaria está configurada como capa polimérica, preferentemente como capa de hidrogel. La capa polimérica facilita el enlace de las moléculas de detección. Mediante una capa de hidrogel se puede aumentar considerablemente una superficie funcionalizada para la concentración de las moléculas objetivo o células objetivo.
- La capa secundaria contiene grupos funcionales para el enlace covalente de las moléculas de detección.
- La capa secundaria contiene grupos disociables de forma química o enzimática, a fin de simplificar la obtención cuantitativa de moléculas objetivo o células objetivo unidas.
- 45 - La capa secundaria forma una matriz que impide el enlace de células no específicas o interacciones con líquidos corporales.
- Con la capa secundaria están enlazadas de forma covalente las moléculas de detección.

50 Para la mejora del efecto del biodetector y para el aumento de la superficie funcionalizada, la superficie funcionalizada misma y/o el sustrato en el que se debe prever la superficie funcionalizada presentan una estructuración. La estructuración puede comprender salientes y/o depresiones, que pueden estar configurados preferiblemente de forma cilíndrica, en forma de sección esférica, de forma cónica o en forma de cono truncado, de forma piramidal o en forma de pirámide truncada. Sin embargo, también es posible una estructuración en forma de surcos, en particular surcos

longitudinales y/o transversales. Preferentemente al menos una de las paredes interiores de la sección de toma de líquido y/o de la sección de línea y/o del dispositivo acumulador y/o del dispositivo de detección presenta una estructuración semejante.

- 5 Otras realizaciones ventajosas de la invención se deducen mediante combinaciones de las características o características parciales mencionadas en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

- Fig. 1 muestra una revelación, estando configurado el biodetector como jeringuilla con cánula.
- Fig. 2 muestra una revelación, estando configurado el biodetector como jeringuilla con cánula y manguera intercalada.
- 10 Fig. 3 muestra un ejemplo de realización de la invención, estando configurado el biodetector como jeringuilla con cánula y manguera intercalada con chip funcionalizado.

Descripción detallada

El biodetector 1 y sus componentes individuales se describen en detalle a continuación en referencia a los dibujos adjuntos.

15 Biodetector

- El biodetector 1 sirve para la concentración y aislamiento de moléculas o células del cuerpo humano. Para ello el biodetector 1 está configurado de manera que se puede tomar un líquido, en particular sangre, del cuerpo humano y recibir en un espacio interior 20, 30, 40, 50 del biodetector 1. Una superficie 21, 31, 41 funcionalizada, que está ocupada al menos por secciones con moléculas de detección, está dirigida hacia el espacio interior 20, 30, 40, 50 del biodetector 1. Esto significa que el líquido recibido en el espacio interior 20, 30, 40, 50 del biodetector 1 puede entrar en contacto directamente con las moléculas de detección a fin de aislarse o concentrarse allí. Preferentemente están previstas distintas superficies funcionalizadas 21, 31, 41, 51, dado el caso para distintas moléculas objetivo o células objetivo, en distintas secciones 2, 3, 4, 5 del biodetector 1.
- 20

Superficie funcionalizada

- 25 Las moléculas de detección o receptores o ligandos preferidos sobre la superficie funcionalizada son, por ejemplo, anticuerpos monoclonales de origen murino, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, fragmentos de anticuerpos o estructuras de aminoácidos o secuencias de aminoácidos, estructuras de ácidos nucleicos o secuencias de ácidos nucleicos, estructuras de hidratos de carbono o estructuras sintéticas con afinidad específica a las superficies de células o a moléculas. Las moléculas de detección pueden ser de origen no humano, en particular origen animal. Naturalmente la superficie funcionalizada también se puede ocupar con moléculas de detección de distinto tipo.
- 30

Enlace de las moléculas de detección

- Según el material base de la sección 2, 3, 4, 5 correspondiente del biodetector 1, las moléculas de detección se pueden enlazar directamente o indirectamente (a través de una o varias capas intermedias) a la superficie funcionalizada 21, 31, 41, 51 (por sencillez no se diferencia entre una "superficie funcionalizada" que ya presenta las moléculas de detección y una "superficie a funcionalizar" que se funcionaliza mediante el enlace de las moléculas de detección). La superficie funcionalizada 21, 31, 41, 51 se sitúa a elección en la zona de la sección de toma de líquido 2 y/o de la sección de línea 3 y/o del dispositivo acumulador 4 y/o del dispositivo de detección 5.
- 35

- Para el enlace indirecto de las moléculas de detección se puede aplicar sobre el sustrato una capa secundaria covalente, compuesta de un polímero funcional, preferentemente biocompatible, por ejemplo hidrogel, a través de procedimientos químicos en húmedo. Este polímero funcional puede presentar grupos funcionales orgánicos que son capaces de unir los ligandos o receptores de forma covalente. El tipo de los grupos funcionales de la capa secundaria se ajusta a las propiedades moleculares de los ligandos y receptores específicos. Adicionalmente en este polímero pueden estar contenidos grupos disociables de forma química o enzimática, a fin de simplificar la obtención cuantitativa de moléculas objetivo o células objetivo unidas. Si es necesario la capa secundaria puede formar una matriz que impida el enlace de células no específicas o interacciones con líquidos corporales.
- 40
- 45

- Para el enlace directo de las moléculas de detección en una de las secciones 2, 3, 4, 5 del biodetector 1, el sustrato (al menos la parte en la que se debe prever la superficie funcionalizada) debería comprender al menos una de las características arriba mencionadas de la capa secundaria. Para el aumento de la superficie funcionalizada, la superficie funcionalizada misma y/o el sustrato en el que se debe prever la superficie funcionalizada presentan una estructuración.
- 50

En un ejemplo se enlazan anticuerpos monoclonales de origen murino como moléculas de detección mediante la proteína G de forma covalente y orientada en la pared interior de la sección de toma de líquido 2 y/o de la sección de línea 3 y/o del dispositivo acumulador 4 y/o del dispositivo de detección 5.

Primer ejemplo

- 5 En el primer ejemplo que está representado esquemáticamente en la fig. 1, el biodetector 1 comprende una sección de toma de líquido 2 que está conectada de forma separable con un dispositivo acumulador 4. La superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior 21 de la sección de toma de líquido 2 y/o en la pared interior 41 del dispositivo acumulador 4.
- 10 La sección de toma de líquido 2 está configurada como cánula o aguja hueca de un material biocompatible, en particular acero inoxidable, titanio, fibras de vidrio, un plástico biocompatible o una combinación de estas sustancias. El aspecto o la forma de la sección de toma de líquido 2 puede ser variable y depende de la aplicación. La sección de toma de líquido 2 está prevista de forma debida para cortar o perforar la piel y el tejido de un cuerpo humano. A través de una abertura 10 en el extremo frontal puede llegar un líquido de cuerpo humano al espacio interior 20, 40 del biodetector 1.
- 15 El dispositivo acumulador 4 está configurado como jeringuilla y está conectado de forma separable con la sección de toma de líquido 2, de manera que el espacio interior 40 del dispositivo acumulador 4 se comunica con la abertura 10 y con el espacio interior 20 de la sección de toma de líquido 2. El espacio interior 40 del dispositivo acumulador 4 presenta un volumen variable. Mediante el aumento del espacio interior 40 del dispositivo acumulador 4 se genera una depresión a través de los espacios interiores 20, 40 comunicantes, de modo que un líquido del cuerpo humano llega a través de una abertura 10 al espacio interior 20, 40 del biodetector 1. Mediante la disminución del espacio interior 40 del dispositivo acumulador 4 se puede expulsar el líquido de nuevo del espacio interior 20, 40 del biodetector 1.
- 20

Segundo ejemplo

- 25 El segundo ejemplo que está representado esquemáticamente en la fig. 2 se corresponde ampliamente con el primer ejemplo. De forma diferente del primer ejemplo, una sección de línea 3 está dispuesta entre la sección de toma de líquido 2 y el dispositivo acumulador 4. La superficie funcionalizada se sitúa en la pared interior 21 de la sección de toma de líquido 2 y/o en la pared interior 31 de la sección de línea 3 y/o en la pared interior 41 del dispositivo acumulador 4.
- 30 La sección de línea 3 está configurada como manguera polimérica flexible, en particular como manguera de poliestireno, y está conectada de forma separable con la sección de toma de líquido y el dispositivo acumulador 4, de modo que un espacio interior 30 de la sección de línea 3 se comunica con la abertura 10, así como con los espacios interiores 20, 40 de la sección de toma de líquido 2 y del dispositivo acumulador 4. De forma diferente de la representación en la fig. 2, la sección de línea 3 puede presentar un cambio de sección transversal y/o al menos una ramificación con ramales abiertos, cortocircuitados y/o ramificados.

Ejemplo de realización

- 35 El ejemplo de realización que está representado esquemáticamente en la fig. 3 se corresponde ampliamente con el segundo ejemplo. De forma diferente del segundo ejemplo, un dispositivo de detección 5 está integrado en la sección de línea 3, de manera que un espacio interior 50 del dispositivo de detección 5 se comunica con la abertura 10 y con los espacios interiores 20, 30, 40 de la sección de toma de líquido 2, de la sección de línea 3 y del dispositivo acumulador 4. La superficie funcionalizada se sitúa en la pared interior 21 de la sección de toma de líquido 2 y/o en la pared interior 31 de la sección de línea 3 y/o en la pared interior 41 del dispositivo acumulador 4 y/o en la pared interior 51 del dispositivo de detección 5. El dispositivo de detección 5 está configurado como un chip funcionalizado para el reconocimiento óptico o asistido por ordenador y la determinación de las moléculas objetivo y células objetivo.
- 40

Aplicación del biodetector

- 45 La sección de toma de líquido 2 se introduce de forma debida a través de la piel en un cuerpo humano, de manera que la abertura 10 se sitúa dentro del cuerpo y el otro extremo de la sección de toma de líquido 2 fuera del cuerpo. Preferentemente la abertura 10 se sitúa dentro de un vaso sanguíneo V.

- Mediante la colocación de la jeringuilla 4 y el efecto de atracción ligado a ello se toma un líquido del cuerpo humano y se transporta al espacio interior 20, 30, 40, 50 del biodetector a través de la abertura 10, de modo que el líquido entra en contacto con la superficie funcionalizada 21, 31, 41, 51 y las moléculas objetivo y células objetivo contenidas en el líquido se pueden concentrar en la superficie funcionalizada 21, 31, 41, 51. En las fig. 1, 2 y 3 el espacio interior 40 del dispositivo acumulador 4 está lleno respectivamente parcialmente con el líquido tomado del cuerpo humano.
- 50

Ejemplos de aplicación

El biodetector 1 es apropiado para la obtención de células infrecuentes de líquidos corporales, en particular de la circulación sanguínea. Entre ello se cuentan los ejemplos de aplicación siguientes:

- 5 - Obtención de células embrionarias de la circulación sanguínea materna con, por ejemplo, fragmentos de anticuerpos específicos (fragmentos Fab, *fragmentos de unión al antígeno*) y anticuerpos monoclonales murinos (IgG) que pueden reconocer proteínas típicas de la superficie celular de células embrionarias como por ejemplo HLA-G.
- Obtención de células tumorales diseminadas, en particular de tumores hematógenos metastático, por ejemplo con el anticuerpo humanizado Anti-EpCAM que reconoce la proteína típica de la superficie celular para muchas células cancerosas.

10 Pero el biodetector 1 también es apropiado para la obtención de moléculas infrecuentes de la circulación sanguínea, en particular marcadores tumorales o biomarcadores.

Además, el biodetector 1 también es apropiado para la eliminación de medicamentos de la circulación sanguínea. Entre ello se cuentan los siguientes ejemplos de realización:

- Eliminación de trazadores radioactivos para el diagnóstico y terapia.
- 15 - Eliminación de perlas magnéticas o partículas supraparamagnéticas con medicamentos acoplados.
- Eliminación de toxinas.

Estos ejemplos de aplicación sólo se mencionan a modo de ejemplo y no se deben entender de forma concluyente.

Ventajas de la invención

20 Mediante el biodetector 1 se puede tomar una cantidad determinada de un líquido corporal, en particular sangre, del cuerpo humano y se puede recibir y analizar en el espacio interior del biodetector. La sangre que entra en contacto con la superficie funcionalizada no se reconduce al cuerpo del sujeto y ya no es componente de la circulación sanguínea. Por consiguiente ya no es necesario el uso de moléculas de detección humanas y todos los test de biocompatibilidad se pueden suprimir. Por ejemplo se pueden usar moléculas de detección de origen animal, en particular anticuerpos monoclonales de origen murino, que se enlazan de forma orientada mediante la proteína G. La sangre se puede tomar

25 de forma lenta a través de la cánula 2, de modo que ya no se deben esperar problemas con los efectos negativos de *shear forces* (fuerzas de cizallamiento) que pueden impedir la unión celular en la sangre que circula. Además, la sangre se puede empujar varias veces a través de la cánula 2 después de la toma, de modo que la cantidad de sangre tomada se usa por consiguiente dos veces para en enlace de las moléculas objetivo o células objetivo. Mediante la estructura modular del biodetector 1 según la invención se puede configurar de cualquier tamaño la superficie funcionalizada. Se

30 pueden tomar medidas correspondientes para el aumento de la superficie funcionalizada, de modo que en el caso de un volumen de líquido proporcionalmente pequeño entren en contacto más células del líquido corporal con la superficie funcionalizada. Con esta finalidad se pueden prever ramales, ramificaciones finas (compárese pulmón humano) y/o cambios de sección transversal. En el interior del biodetector están protegidas adecuadamente la superficie funcionalizada y las moléculas objetivo y células objetivo concentradas, pudiéndose impedir una fricción debida a la

35 introducción del biodetector 1 en el cuerpo, así como por la extracción siguiente. De este modo se producen ventajas adicionales en la manipulación siguiente. Las células y moléculas detectadas o aisladas se pueden enjuagar y lisar de forma relativamente sencilla. Al contrario de procedimientos alternativos (*Cell Search*, búsqueda de células), el líquido corporal no se debe enviar a laboratorios correspondientes para aislar las células y moléculas. No son necesarios la experiencia y equipamientos para el trato con *magnetic beads* (perlas magnéticas). Los aparatos o utensilios utilizados

40 se pueden manipular sin problemas y no están fijos y se pueden usar en todas partes.

REIVINDICACIONES

- 1.- Biodetector con una superficie funcionalizada para el aislamiento de moléculas o células del cuerpo humano, en el que el biodetector está configurado de tal manera para tomar un líquido del cuerpo humano y recibirlo en un espacio interior del biodetector, en el que la superficie funcionalizada está dirigida hacia el espacio interior del biodetector, en el que el biodetector presenta una sección de línea, así como un dispositivo acumulador configurado como jeringuilla con volumen variable, en el que el espacio interior del dispositivo acumulador se puede comunicar con el espacio interior de la sección de línea, en el que la superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior de la sección de línea, en el que la sección de línea comprende al menos un cambio de sección transversal y la superficie funcionalizada está prevista en el cambio de sección transversal, en el que el espacio interior del dispositivo acumulador se puede llenar con el líquido tomado del cuerpo humano mediante el aumento del volumen del acumulador.
- 2.- Biodetector según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el Biodetector presenta una sección de toma de líquido que satisface al menos uno de los requisitos siguientes:
 - a. La sección de toma de líquido comprende una abertura, a través de la cual llega el líquido al espacio interior del biodetector.
 - b. Un espacio interior de la sección de toma de líquido se comunica con la abertura.
 - c. La abertura está configurada en un extremo de la sección de toma de líquido.
 - d. La sección de toma de líquido está configurada de plástico, metal o vidrio, preferentemente de acero inoxidable, titano o fibras de vidrio, preferiblemente de una combinación de estas sustancias.
 - e. La sección de toma de líquido está configurada como cánula.
 - f. La sección de toma de líquido comprende un diámetro exterior de 0,25 a 3,5 mm, preferentemente 0,5 a 3,0 mm, aun más preferentemente 0,75 a 2,5 mm, preferiblemente 1,0 a 2,0 mm.
 - g. La abertura comprende un diámetro de 0,2 a 3,0 mm, preferentemente 0,25 a 2,5 mm, aun más preferentemente 0,5 a 2,0 mm, preferiblemente 0,75 a 1,5 mm.
 - h. La superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior de la sección de toma de líquido.
- 3.- Biodetector según al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la sección de línea satisface al menos uno de los requisitos siguientes:
 - a. El espacio interior de la sección de línea se comunica con la abertura y/o con el espacio interior de la sección de toma de líquido.
 - b. La sección de línea está conectada, conectada preferentemente de forma separable, con la sección de toma de líquido.
 - c. La sección de línea está configurada como manguera flexible.
 - d. La sección de línea presenta un diámetro interior y/o diámetro exterior mayor que la sección de toma de líquido.
 - e. La sección de línea comprende un diámetro interior de 0,25 a 3,5 mm, preferentemente 0,5 a 3,0 mm, aun más preferentemente 0,75 a 2,5 mm, preferiblemente 1,0 a 2,0 mm.
 - f. La sección de línea comprende al menos una ramificación.
 - g. La sección de línea comprende al menos un ramal abierto y/o al menos un ramal cortocircuitado y/o al menos un ramal ramificado.
 - h. La sección de línea comprende al menos tres ramales que se extienden en planos diferentes.
 - i. La sección de línea comprende al menos un ensanchamiento de sección transversal y/o al menos una disminución de sección transversal.
 - j. La sección de línea está configurada de plástico, preferentemente un polímero, preferiblemente poliestireno.
- 4.- Biodetector según al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el dispositivo acumulador satisface al menos uno de los requisitos siguientes:

a. El espacio interior del dispositivo acumulador se comunica con la abertura y/o con el espacio interior de la sección de toma de líquido.

b. El dispositivo acumulador está conectado, preferentemente de forma separable, con la sección de línea y/o con la sección de toma de líquido.

5 c. La superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior del dispositivo acumulador.

5.- Biodetector según al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el biodetector presenta un dispositivo de detección que satisface al menos uno de los requisitos siguientes:

a. El dispositivo de detección sirve para el reconocimiento óptico, preferentemente asistido por microscopio, y/o determinación de las moléculas objetivo o células objetivo.

10 b. El dispositivo de detección sirve para el reconocimiento asistido por ordenador y/o determinación de las moléculas objetivo o células objetivo.

c. El dispositivo de detección está integrado en la sección de toma de líquido y/o en la sección de línea y/o en el dispositivo acumulador.

15 d. El espacio interior del dispositivo de detección se comunica con la abertura y/o con el espacio interior de la sección de toma de líquido y/o el espacio interior de la sección de línea y/o con el espacio interior del dispositivo acumulador.

e. El dispositivo de detección está conectado, conectado preferentemente de forma separable, con la sección de toma de líquido y/o con la sección de línea y/o con el dispositivo acumulador.

f. La superficie funcionalizada se sitúa en una pared interior del dispositivo de detección.

20 6.- Biodetector según al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el biodetector presenta una capa secundaria que satisface al menos uno de los requisitos siguientes:

a. La capa secundaria está configurada como capa polimérica, preferentemente como capa de hidrogel.

25 7.- Biodetector según al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la superficie funcionalizada presenta una estructuración, comprendiendo la estructuración preferentemente salientes y/o depresiones que están configurados preferiblemente de forma cilíndrica, en forma de sección esférica, de forma cónica o en forma de cono truncado, de forma piramidal o en forma de pirámide truncada, o como nervios o surcos.

