

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 591**

51 Int. Cl.:

B01L 3/14 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 1/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2003 E 10178862 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2272589**

54 Título: **Tubo de gel de sesgo elevado y procedimiento para fabricar el tubo**

30 Prioridad:

23.09.2002 US 412824 P

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

14.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MANOUSSAKIS, DIMIRIOS;
BRADSHAW, ALLEN y
MARTIN, PAUL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 545 591 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 sesgo elevado y procedimiento para fabricar el tubo

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la Invención

La presente invención versa sobre recipientes de recogida de fluidos corporales, en particular tubos de muestra de sangre, capaces de separar fases de diferente densidad, usando un medio separador de gel.

10

Exposición de la técnica relacionada

Los tubos de recogida de fluidos que contienen un gel tixotrópico para separar fases de diferentes densidades, por ejemplo en la sangre, son bien conocidos. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n^{os} 3.997.442, 4.257.886, 4.426.290, 4.770.779 y 6.238.578, cuyas divulgaciones se incorporan a la presente memoria por referencia. Se selecciona el gel para que tenga una densidad entre la de las fases de sangre que hayan de ser separadas. Tras la centrifugación de una muestra sanguínea recogida, la fuerza de centrifugación obliga al gel a pasar de un estado sustancialmente no fluido a un estado más autosuspensible. En el estado autosuspensible, el gel migra a una posición entre las dos fases, por ejemplo entre las porciones de suero y coagulada. Y al cesar la centrifugación, el gel vuelve a hacerse sustancialmente no autosuspensible, manteniendo con ello la separación entre fases. A veces, el movimiento del gel, es decir, la obtención de un movimiento adecuado del gel tras la centrifugación, puede ser un problema. La patente estadounidense n^o. 3.997.442 sugiere una solución, pero las mejoras siempre son deseadas.

15

20

COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención versa sobre un recipiente mejorado para la recogida de fluidos 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 es fácil de fabricar, y que supera los problemas potenciales del movimiento del gel, que está definido en la materia objeto de la reivindicación 1.

25

30 **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.

35

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.

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.

40

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

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

45

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

En la Figura 1 se muestra un tubo típico de muestra de sangre según la invención. El tubo 10 contiene un extremo superior 12, un extremo inferior (14) y paredes laterales 16 que tienen una pared interna 18 y una pared externa 20. Un gel separador 22 está situado dentro del recipiente, en el extremo cerrado 14 o adyacente al mismo.

50

El tubo 10 está dotado de un tapón perforable 24, que puede ser perforado por el extremo no del paciente de una aguja de doble punta de toma de muestras de sangre. Generalmente, el tubo 10 está al vacío, de modo que, tras ser perforado por tal aguja, la sangre es aspirada al interior del tubo. Los expertos en la técnica conocen bien los detalles de la toma de muestras de sangre y de los tubos al vacío para muestras de sangre.

55

Según se ha hecho notar más arriba, tras la toma de la muestra, el tubo es centrifugado para separar dos fases de la muestra de sangre, por ejemplo suero y glóbulos rojos, o diferentes tipos de células, como es sabido en la técnica.

60

La invención proporciona el gel en el tubo de una manera ventajosa que evita o supera los 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 intermedio transitorio (durante la centrifugación) de un gel típico. En particular, el gel presenta un estado previo a cualquier centrifugación que se asemeja a un estado intermedio de un gel idéntico que sea sometido a

65

centrifugación en un recipiente idéntico, comprendiendo el estado inicial del gel idéntico un volumen idéntico del gel que muestra una superficie superior descubierta sustancialmente planaria. Por ejemplo, cuando la superficie superior descubierta del gel idéntico presenta un plano de mejor ajuste que presenta un ángulo de 0 a 20° con respecto a 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 ubicación/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 en el tubo usando diversos principios y directrices. Las Figuras muestran únicamente un tipo de diseño, que es representativo de las directrices de diseño presentadas en la presente memoria. También se contemplan las variaciones basadas en los principios y la descripción de la presente memoria.

En una realización, reflejada en la Figura 2, la distancia a entre el punto más alto 30, en el que el gel 22 hace contacto con la pared interna 18, y el punto 32 de mayor elevación, en el que el gel hace contacto con la pared interna, situado aproximadamente frente al punto más alto, es decir, de 90° a 270° circunferencialmente, normalmente de 120° a 240°, que lo más frecuente es que incluya al menos 180° circunferencialmente, es al menos aproximadamente 8 mm, normalmente de aproximadamente 8 a aproximadamente 21 mm. Normalmente, en esta realización, el gel, en un plano perpendicular al eje longitudinal del recipiente y situado a medio camino entre el punto más alto y el punto de mayor elevación, presenta un contacto circunferencial de menos de 180° con la pared interna, normalmente inferior a 120°. (El contacto circunferencial indica el grado en el que el gel hace contacto con la pared interna del tubo en un plano sustancialmente perpendicular al eje longitudinal del tubo). Otra manera de describir esta realización es que es una configuración en la que, en un contacto circunferencial entre 140 y 220°, el gel presenta una altura sustancialmente uniforme en el recipiente, con respecto al extremo inferior, y en la que el punto de mayor elevación en el que el gel hace contacto con la pared interna del recipiente está de aproximadamente 8 a aproximadamente 21 mm por encima de la altura media del área que tiene una altura sustancialmente uniforme.

En otra realización, reflejada en la Figura 3, el gel comprende unas regiones continuas primera 40 y segunda 42, estando situada la primera región en el extremo inferior cerrado del tubo o adyacente al mismo, y extendiéndose la segunda región hacia arriba desde una porción de la primera región.

Normalmente, la primera región comprende un límite superior imaginario 44 en el que la primera región presenta un contacto circunferencial de 360° con la pared interna (normalmente de 300 a 360°, dado que en este límite superior plano son posibles algunas interrupciones o regiones sin gel). Normalmente, se define el límite superior sustancialmente plano como la superficie que tiene un plano de mejor ajuste a menos de 10° de un plano perpendicular al eje longitudinal del tubo.

Normalmente, el punto más alto 46 de la segunda región está situado al menos aproximadamente 8 mm por encima del punto más alto 48 del límite superior 44, más normalmente de aproximadamente 8 a aproximadamente 21 mm.

Normalmente, la primera región contiene al menos aproximadamente un 80% en volumen del gel total, más normalmente al menos aproximadamente un 90% en volumen, siendo un límite superior típico de aproximadamente el 95%.

La superficie interior del gel en la intersección 50 de las regiones primera y segunda es generalmente cóncava, y normalmente presenta un radio de curvatura de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 mm. (Se define el radio de curvatura como el radio de una esfera de mejor ajuste a lo largo de esa intersección).

Normalmente, según se refleja en la Figura 4, un plano 60 de mejor ajuste a la superficie descubierta de la primera región orientada hacia el interior del recipiente presenta un ángulo de 25° o menor, más normalmente de 10° o menor, con un plano sustancialmente perpendicular al eje longitudinal del recipiente. La superficie descubierta de la segunda región orientada hacia el interior del recipiente define un plano 62 de mejor ajuste que presenta un ángulo de 45 a 90° con un plano sustancialmente perpendicular al eje longitudinal del recipiente. (El plano de mejor ajuste indica un plano que, matemáticamente, encaja de forma óptima en el contorno de la superficie o el perfil descritos).

Normalmente, el plano de mejor ajuste a la superficie descubierta de la primera región orientada hacia el interior del recipiente presenta un ángulo θ de 90 a 140° con el plano de mejor ajuste a la superficie de la segunda región orientada hacia el interior del recipiente.

Normalmente, en un plano perpendicular al eje longitudinal del recipiente situado a medio camino entre la altura media de la superficie descubierta de la primera región y el punto más alto de la segunda región, la segunda región presenta un contacto circunferencial entre 80 y 140° con la superficie interna.

Normalmente, la totalidad de la segunda región presenta un contacto circunferencial inferior a 180° con la pared interna, generalmente inferior a 120°.

5 En una realización adicional, reflejada en la Figura 5, en el punto más alto en el que el gel hace contacto con la pared interna, el ángulo entre la pared interna y la tangente a la superficie del gel en el punto de contacto con la pared interna está entre aproximadamente 100 y aproximadamente 180°, y estando el ángulo entre la pared interna y la tangente a la superficie del gel en el punto de contacto con la pared interna entre aproximadamente 70 y aproximadamente 100° en el punto de mayor elevación en el que el gel hace contacto con la pared interna frente al punto más alto.

10 En otra realización, reflejada en las Figuras 6A a 6C, tras superponer sobre el gel los planos primero 80 y segundo 82 perpendiculares al eje longitudinal y separados entre sí una distancia b , la intersección entre el primer plano 80 y el gel define una forma rellena sustancialmente circular o sustancialmente elíptica, y la intersección entre el gel y el segundo plano 82 define una forma rellena sustancialmente en 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 alto de contacto del gel con la pared interna del tubo y el fondo del tubo, y mayor que la distancia entre el punto de mayor elevación de contacto del gel frente al punto más alto y el fondo del tubo. Los valores típicos de b son superiores a 15 mm e inferiores a 26 mm. Las Figuras 7A a 7G muestran un ejemplo de la sección transversal de esta realización en numerosas ubicaciones. En particular, las Figuras 7A-7F muestran la geometría del gel en numerosas secciones transversales del tubo.

20 Entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 20% en volumen, opcionalmente entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 20% en volumen, del gel está situado dentro de 8 a 12 mm del punto más alto en el que el gel hace contacto con la pared interna.

25 En una realización adicional, reflejada en la Figura 8, entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 40% en volumen, más normalmente entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 40% en volumen, del gel 22 está situado por encima de un plano 100 perpendicular al eje longitudinal y ubicado a medio camino entre el punto más alto 102 del gel y el punto más bajo 104 del gel.

30 Común a todas estas realizaciones es la ventaja que proporcionan, tanto en el movimiento del gel como en la viabilidad de su fabricación. El movimiento del gel es potenciado por la porción del gel que se extiende hacia el extremo abierto del tubo, por ejemplo la segunda región. Específicamente, se cree que proporcionar tal extensión de gel hacia el extremo abierto del tubo promueve el inicio del movimiento del gel a velocidades de centrifugación menores de las que se requerirían en otro caso. Los parámetros para la geometría/ubicación del gel en la presente memoria prevén tal región, que mejora el movimiento del gel tras la centrifugación. Además, la geometría del gel es fácilmente obtenible en la fabricación, según se expone con más detalle más abajo.

35 Diversos geles separadores, conocidos en la técnica, son susceptibles de ser usados ventajosamente en la invención. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n^{os} 4.101.422, 4.148.764 and 4.350.593. En particular, se ha descubierto que todos los geles a base de sustancias acrílicas, a base de poliéster y a base de hidrocarburos son de utilidad como materiales separadores, cuando tales geles normalmente contienen una resina modificada con una partícula tal como la sílice ahumada para formar un gel reticulado.

40 Son posibles tubos tanto de plástico como de vidrio. Es posible disponer el gel en un tubo mediante técnicas diversas. Generalmente, se usa una boquilla capaz de ser insertada en el interior del tubo, siendo amovibles para ese fin ya sean la boquilla, los tubos o ambos. La distribución del gel a través de la boquilla se inicia normalmente con la boquilla cerca de la ubicación deseada para el gel (para evitar poner gel en regiones no deseadas del tubo) y, a medida que continúa la distribución, la boquilla es movida entonces lentamente tubo arriba para evitar su inmersión en el gel. Normalmente, el gel es distribuido usando presión u otras metodologías conocidas en la técnica. Además, una bandeja de tubos es generalmente procesada fila por fila para acelerar la fabricación.

45 La geometría deseada puede ser proporcionada mediante técnicas diversas. Por ejemplo, es posible disponer el gel en un tubo usando una boquilla y luego centrifugar los tubos con un ángulo y una velocidad particulares para proporcionar la geometría deseada. Tal centrifugación puede realizarse con una bandeja completa de tubos.

50 También es posible disponer el gel en un tubo (o un grupo de tubos) mientras se mantiene el tubo con un ángulo, o inclinando los tubos durante o después de la colocación del gel en los tubos. El ángulo y las etapas de deposición del gel son controlados para proporcionar la geometría deseada. Los tubos pueden ser dejados entonces a temperatura ambiente, ya sea con un ángulo o verticales. Puede ocurrir cierta merma del gel, teniéndose en cuenta tal merma cuando se determinan las etapas necesarias para alcanzar la geometría deseada.

55 También es posible usar una boquilla que tenga una abertura orientada con un ángulo con respecto al eje del tubo. Por ejemplo, la abertura de la boquilla está situada de modo que el gel se disponga con un ángulo con respecto al eje longitudinal, es decir, con un ángulo con respecto a la vertical (también es posible más de una abertura de boquilla de ese tipo que tiene un ángulo con el eje). (Hay diversas técnicas para configurar una abertura de boquilla para disponer gel de esta manera, incluyendo una abertura con un ángulo con respecto al eje de la boquilla, o una

punta inclinada de la boquilla). La abertura inclinada de la boquilla es capaz de distribuir gel con una geometría asimétrica en el tubo. Los ángulos útiles para tal abertura inclinada de la boquilla o de la punta inclinada de la boquilla están entre 25 y 45° con respecto al eje longitudinal del dispositivo de boquilla en su conjunto, ventajosamente de aproximadamente 45°.

5 En algunos casos, se ha descubierto que distribuir el gel en condiciones (cizallamiento, temperatura, viscosidad, etc.) que permiten que el gel merme con respecto a su posición distribuida inicial hasta una posición final (previa a la toma de la muestra de sangre y a la centrifugación) puede usarse ventajosamente para proporcionar una geometría deseada tal como las mostradas en las Figuras. Tal merma puede ocurrir en condiciones ambiente tras la
10 distribución, permaneciendo el tubo en una posición vertical o inclinada; por ejemplo, simplemente moviendo el tubo o los tubos a una ubicación en la que se permita que ocurran la merma y el endurecimiento, no se requieren acciones ulteriores (por ejemplo, centrifugar) para obtener la geometría ventajosa. Si se desea tal merma, el gel puede ser distribuido de una manera que proporcione un cizallamiento significativo, de modo que el gel presente propiedades que permitan tal merma. Convencionalmente, los expertos en la técnica procurarían evitar tal
15 cizallamiento, para evitar tal merma después de una etapa de distribución.

Las condiciones específicas para la distribución del gel dependen, entre otras cosas, del tipo de gel, del tamaño del tubo, del aparato y las técnicas de distribución del gel y del volumen del gel, según es sabido por los expertos en la técnica.

20 Una vez que se deja que el gel merme y se endurezca, el tubo de la invención generalmente debe atravesar etapas adicionales de procesamiento. Por ejemplo, pueden disponerse en el tubo aditivos útiles en los análisis de sangre u orina, por ejemplo procoagulantes o anticoagulantes. Según se sabe en la técnica, el análisis sanguíneo se realiza a menudo sobre el suero, y normalmente se usan procoagulantes para mejorar la tasa de coagulación. Tales
25 procoagulantes incluyen partículas de sílice o activadores enzimáticos de la coagulación tales como el ácido eláxico, el fibrinógeno y la trombina. Si se desea plasma para el análisis, generalmente se usa un anticoagulante para inhibir la coagulación, de modo que los glóbulos rojos puedan separarse por centrifugación. Tales anticoagulantes incluyen quelantes tales como los oxalatos, el citrato y EDTA, y enzimas tales como la heparina. Los aditivos se disponen en los recipientes de cualquier manera adecuada, líquida o sólida, incluyendo su disolución en un disolvente, o su
30 disposición en forma cristalizada, liofilizada o en polvo.

A continuación, una vez que tales aditivos adicionales sean puestos en el tubo, el tubo (o el grupo de tubos) es sometido a una cámara de vacío con una presión por debajo de la presión atmosférica. Se aplica un sello tal como un tope elastomérico o una membrana perforable, y el tubo es esterilizado mediante un procedimiento tal como la
35 irradiación (por ejemplo, con radiación de cobalto 60), exposición a gas de óxido de etileno o exposición a un haz de electrones. (Obsérvese que varias de estas etapas pueden llevarse a cabo en un orden distinto del presentado anteriormente).

Los recipientes de la invención son susceptibles de ser formados en cualquier tamaño deseado. Se usan tubos estándar de muestra de sangre con diámetros exteriores de 13 × 75 mm o 16 × 100 mm.

Otras realizaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria y la práctica de la invención dada a conocer en el presente documento. Por ejemplo, aunque la geometría del gel de las realizaciones anteriores refleja una única región que avanza hacia arriba desde una región mayor del gel, es posible tener más de una región que avance hacia arriba, o tener una o más regiones delgadas de
45 gel (por ejemplo, cordones de gel) que avancen hacia arriba.

REIVINDICACIONES

1. Un tubo (10) al vacío que tiene unas dimensiones exteriores de 13 × 75 mm o 16 × 100 mm que comprende:
 - 5 un extremo superior (12), un extremo inferior (14), una pared lateral (16) entre los extremos superior e inferior (12, 14) que tiene paredes interna y externa (18, 20) y un cierre perforable (24); y
 - 10 un gel (22) situado en el recipiente (10) en contacto con una porción de la pared interna (18), **caracterizado por que** del 5 al 20% en volumen del gel (22) está situado dentro de 8 a 12 mm del punto más alto en el que el gel (22) hace contacto con la pared interna (18).
2. El tubo (10) de la reivindicación 1 en el que del 10 al 20% en volumen del gel (22) está situado dentro de 8 a 12 mm del punto más alto en el que el gel (22) hace contacto con la pared interna (18).
- 15 3. El tubo (10) de la reivindicación 1 en el que el gel (22) es un gel tixotrópico.
4. El tubo (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

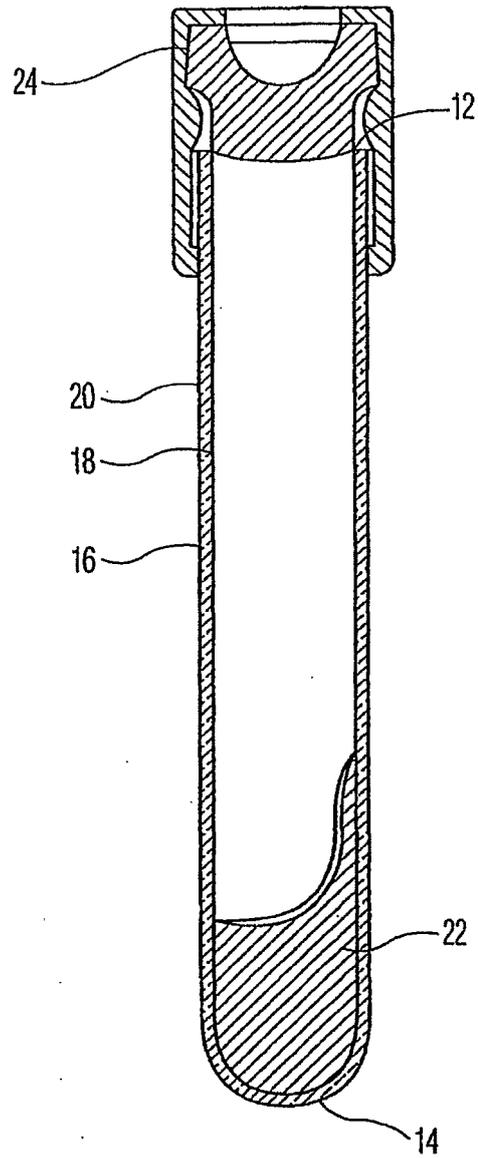


FIG. 1

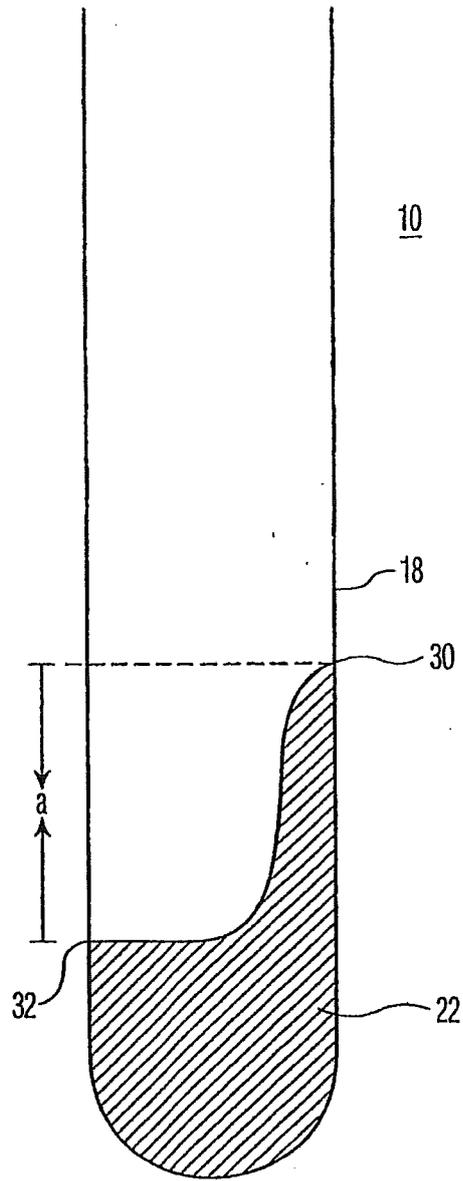


FIG. 2

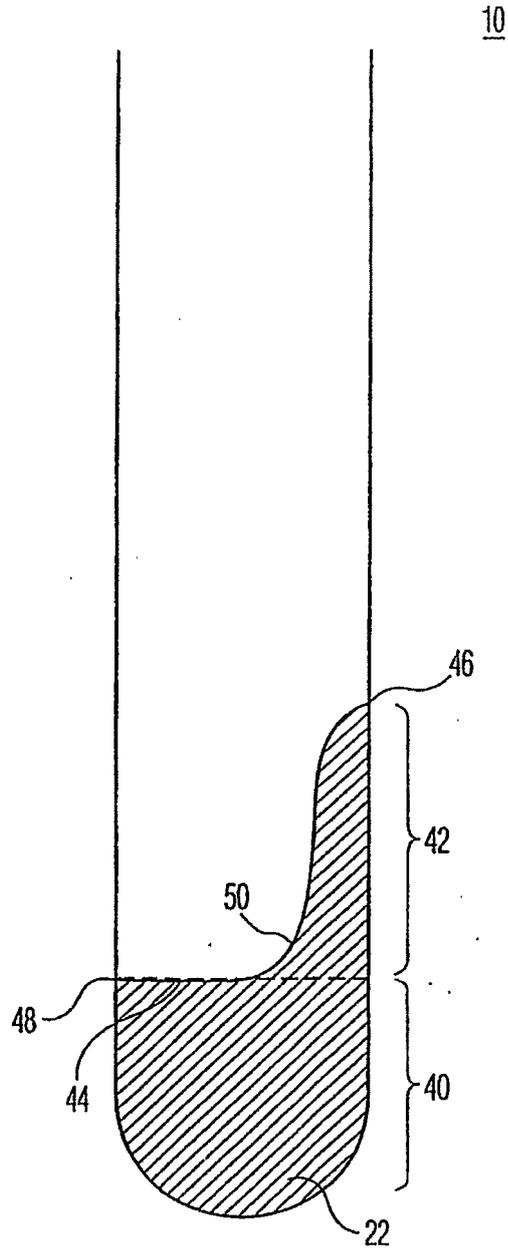


FIG. 3

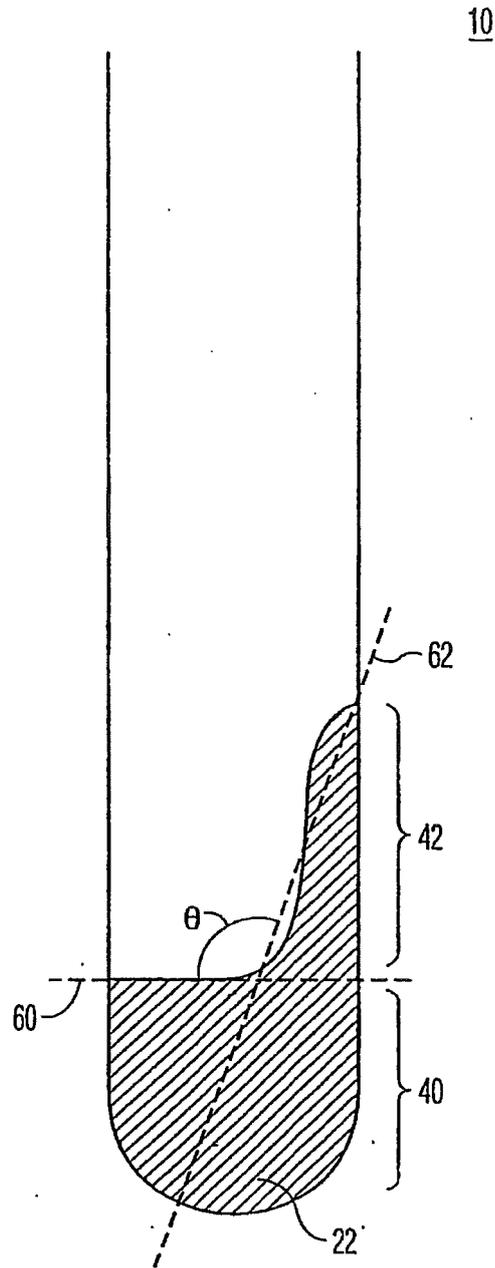


FIG. 4

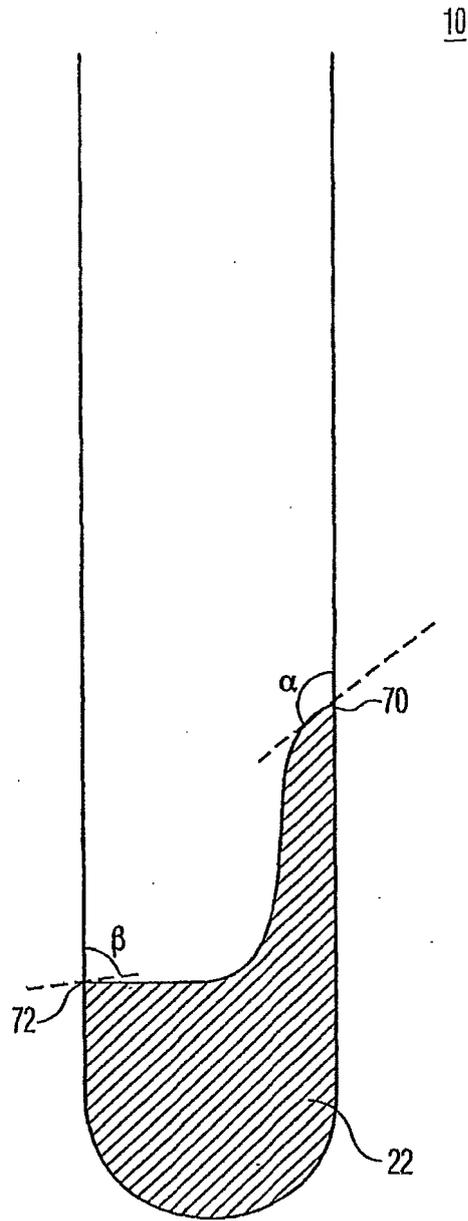


FIG. 5

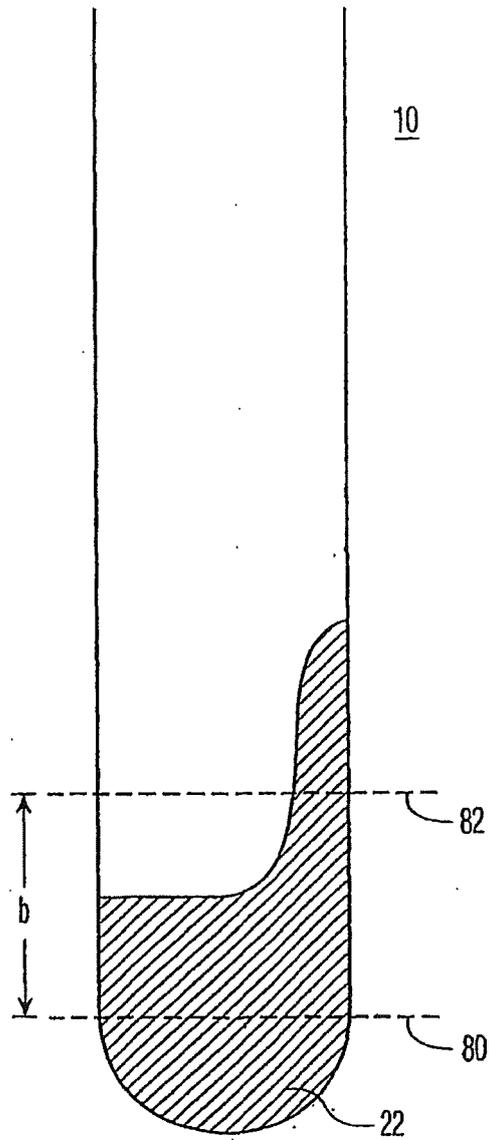


FIG. 6A

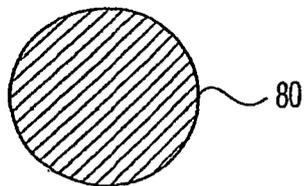


FIG. 6B

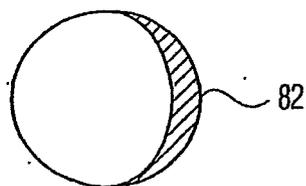
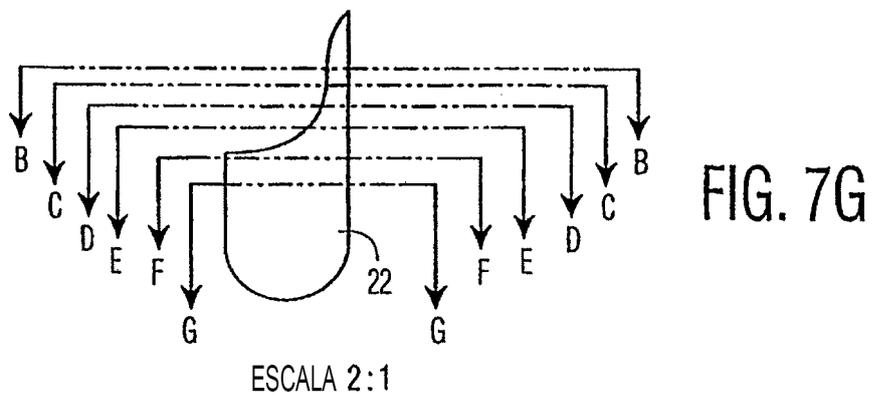
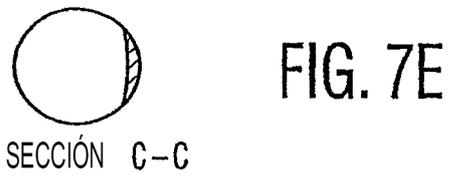
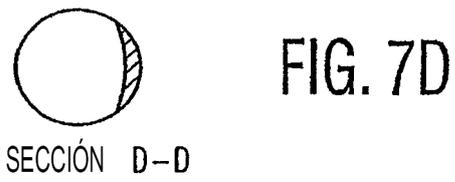
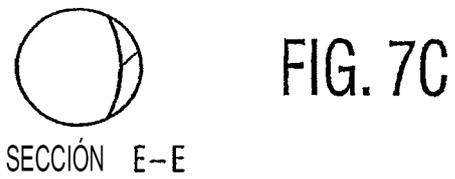


FIG. 6C



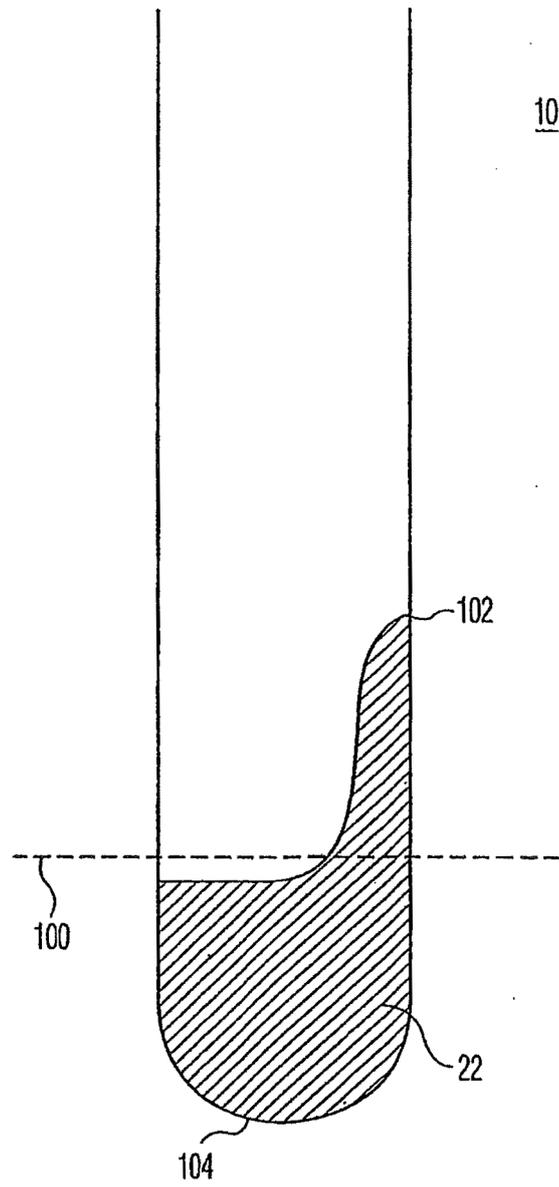


FIG. 8