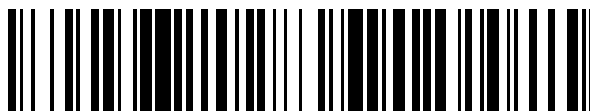


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 731**

51 Int. Cl.:

B01L 3/02 (2006.01)

A61B 5/151 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2010 PCT/EP2010/000908**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.08.2010 WO10094440**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2010 E 10704907 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2398591**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para la provisión de componentes sanguíneos**

30 Prioridad:

17.02.2009 EP 09152982

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

24.04.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BÜCHNER, KARL-HEINZ

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 609 731 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

Procedimiento y dispositivo para la provisión de componentes sanguíneos

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un procedimiento para la provisión de al menos un volumen definido de un componente objetivo de una muestra, en particular de una muestra de sangre. Además la invención se refiere a un capilar dosificador así como un dispositivo para la provisión de al menos un volumen definido de un componente objetivo de una muestra. Procedimientos de este tipo, capilares dosificadores y dispositivo pueden emplearse en particular para la obtención de cantidades de plasma definidas de sangre capilar.

Estado de la técnica

15 El examen de muestras de fluidos corporales, tales como por ejemplo sangre, constituye, con frecuencia, un componente esencial del diagnóstico en medicina. Los exámenes de este tipo pueden emplearse tanto en el ámbito clínico como en el ámbito del punto de atención o en el ámbito de la monitorización a domicilio. La invención que se describe a continuación se explica en particular con referencia a muestras de sangre, pudiendo examinarse sin embargo según el sentido también otros tipos de muestras, en particular muestras líquidas y preferentemente fluidos corporales. Sin limitación de otros tipos posibles de muestras, la invención se describe a continuación esencialmente con referencia a muestras de sangre.

25 Las muestras se suministran por regla general al menos a un uso en medicina y/o en diagnóstico. En el caso de un uso en diagnóstico, estas pueden examinarse por ejemplo en cuanto al menos una propiedad, por ejemplo al menos un parámetro medible física y/o química o bioquímicamente. Por ejemplo, las muestras pueden someterse a una detección cualitativa y/o cuantitativa de al menos un analito, en particular al menos un metabolito. Para este fin, se conocen por el estado de la técnica numerosos procedimientos de detección.

30 Por ejemplo, pueden detectarse glucosa, colesterol, triglicéridos, hemoglobina, urea, alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), gamma-glutamilttransferasa (GGT), creatinina (CREA) o lipoproteínas de alta densidad-colesterol (HDL-C) o combinaciones de los analitos mencionados u otros analitos. Además, pueden determinarse otras propiedades de la sangre, tal como por ejemplo un porcentaje de componentes corpusculares (valor de hematocrito).

35 Una problemática en el examen por ejemplo de muestras de sangre, pero también de otros tipos de muestras, consiste en que estas muestras de sangre, en muchos casos, deben tratarse antes del uso adicional. En particular, para numerosas aplicaciones es necesario descomponer las muestras de sangre en sus componentes y por ejemplo separar el plasma sanguíneo de componentes corpusculares de la muestra de sangre. Esta separación de la muestra de sangre en sus componentes debe llevarse a cabo por regla general de manera muy cuidadosa, dado que para muchas mediciones es necesaria una alta pureza, es decir un alto grado de separación con, al mismo tiempo, cantidades de muestra definidas de manera exacta. Estos altos requisitos en cuanto a la precisión del pretratamiento de las muestras dificultan o impiden en muchos casos una realización de análisis por profanos, dado que la preparación de las muestras para garantizar los requisitos mencionados debe llevarse a cabo por regla general por personal capacitado. Por ejemplo, hasta el momento no hay en el mercado ninguno o solo algunos pocos dispositivos por medio de los que pueda medirse el parámetro HDL-C (*High Density-Lipoprotein-Cholesterol*). Esto está justificado en particular porque este parámetro, debido a la coagulación que aparece durante la separación, puede medirse exclusivamente en plasma provisto de anticoagulantes a un volumen de muestra definido de manera exacta (por ejemplo $31 \pm 1,5 \mu\text{l}$), es decir, solo después de una preparación de muestras muy cuidadosa.

50 Un método conocido para la obtención de plasma a partir de muestras de sangre, por ejemplo plasma capilar, es una obtención de sangre capilar con centrifugación posterior. De este modo, de un pinchazo puede extraerse la sangre que sale en una superficie corporal por medio de un capilar, para someterla posteriormente a una centrifugación.

55 Se conocen en principio dispositivos para recoger y centrifugar sangre capilar por el estado de la técnica. De este modo, por ejemplo el documento US 5.456.885 describe un tubo para la recogida, la separación y la emisión de un líquido bifásico. Entretanto, se encuentran comercialmente disponibles también capilares que se rompen después del llenado en un punto de rotura teórico, para obtener un volumen de muestra exacto. Los capilares de este tipo se encuentran comercialmente disponibles por ejemplo por Dr. Müller Gerätebau GmbH en D-01705 Freital, Alemania o se describen por ejemplo en el documento DE 295 20 918 U1. Las partes de capilar rotas con la cantidad de sangre que se encuentra dentro del mismo se introducen a continuación en un recipiente de muestra, por ejemplo un recipiente de fondo en punta (Cup). Los recipientes de muestra de este tipo se centrifugan entonces en centrífugas correspondientes. Como alternativa, la obtención de una muestra de plasma capilar de sangre capilar también puede tener lugar mediante recogida directa de la sangre capilar en los recipientes de muestra. A continuación de la centrifugación, en la que se separa el porcentaje corpuscular de la muestra de sangre del plasma sanguíneo, se

separa mediante pipeteo entonces del sobrenadante de plasma sanguíneo el plasma sobrenadante en la cantidad deseada.

5 En esta separación por pipeteado existe sin embargo por regla general el problema de que este proceso ha de realizarse con extremo cuidado, puesto que existe el riesgo de que al pipetear se toque el coágulo sanguíneo en el fondo del recipiente y por lo tanto se pipeteen conjuntamente los componentes no de plasma. La fracción de plasma puede contaminarse de este modo, mediante lo cual pueden verse afectados considerablemente los valores de medición.

10 Este riesgo de una impurificación de la fracción de plasma puede reducirse únicamente mediante la obtención de cantidades de sangre o cantidades de plasma innecesariamente grandes. Por ejemplo, por regla general la cantidad de aproximadamente 5 a 7 veces de plasma necesario debe recogerse como sangre capilar, para poder extraer sin riesgo de una impurificación, la cantidad de plasma necesaria.

15 Esta extracción de mayores cantidades de sangre causa sin embargo, por su parte, dificultades considerables. Así, por ejemplo para pruebas habituales, por ejemplo para la detección cuantitativa de uno o varios de los analitos mencionados, son necesarias habitualmente cantidades de aproximadamente $31 \pm 1,5 \mu\text{l}$ de plasma sanguíneo limpio. De acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, esto requiere sin embargo una alta disponibilidad de volumen de una cantidad inicial de sangre capilar, que no siempre se da. Por ejemplo, según los
20 datos anteriores, para este fin serían necesarios aproximadamente 150 - 200 μl de sangre capilar, lo que sin embargo, con frecuencia, solo puede realizarse con dificultad en la práctica.

También por otros documentos del estado de la técnica se conocen capilares con puntos de rotura teóricos. De este modo, por ejemplo por el documento US 4.066.407 se conoce un dispositivo de mezclado para someter a prueba
25 sangre u otros fluidos. Entre otras cosas, se describe a este respecto una pipeta que está predividida por incisiones. Después de una centrifugación se subdivide la pipeta a lo largo de las incisiones.

Por el documento DE 1 598 501 se conocen un procedimiento y un dispositivo para la medición de una cantidad de muestra de sustancia precisa en un tubo capilar. Entre otras cosas, se describe a este respecto que el tubo capilar
30 tras cargarse la muestra, se cierra con una tapa y se centrifuga. A continuación puede llevarse a cabo un recuento de hematocrito. El tubo capilar presenta además muescas, que permite una rotura del tubo capilar para examinar una cantidad de plasma de un volumen definido con exactitud.

También en el documento DE 2 217 230 se usa un dispositivo desechable para separar una cantidad exacta de una muestra líquida. A este respecto se usa un tubo capilar de precisión con un punto de rotura teórico.
35

De manera similar, el documento DE 27 24 465 A1 describe una micropipeta para un solo uso para el pipeteo volumétrico de líquidos, en particular para la extracción de sangre capilar. Esta puede usarse por ejemplo para la obtención de microcantidades exactas de plasma sanguíneo. La micropipeta presenta una pluralidad de puntos de rotura teóricos. Estos puntos de rotura teóricos están dispuestos en el lado exterior de la micropipeta.
40

El documento DE 101 06 362 A1 describe un dispositivo y un procedimiento para recoger muestras de líquidos acuosos. A este respecto se usa un capilar y un elemento de cierre, pudiendo abrirse o romperse el elemento de cierre por medio de un punto de rotura teórico inclusive el segmento capilar circundante. Además, el capilar presenta
45 en su interior un elemento de mezclado de material ferromagnético, así como elementos de retención, que sirven para retener el elemento de mezclado. Estos elementos de retención provocan sin embargo, en combinación con el elemento de mezclado ferromagnético, que una centrifugación del capilar con altas velocidades de giro, pueda llevar a daños del canal capilar. Como posible configuración de un extremo de capilar se describe, entre otros, un cono Luer, es decir, una disminución en forma de cono de un diámetro exterior en la zona del extremo de capilar.

El documento WO 90/02516 describe la manipulación y el control de líquidos en tubos, en particular tubos con pequeño diámetro, con piezas de cierre nuevas y novedosas para el sellado al contacto con el líquido. Además este documento se refiere a la recogida de líquidos acuosos, tales como por ejemplo la sangre, en tubos de pequeño diámetro. Adicionalmente, este documento se refiere a un tubo que se sella por sí mismo automáticamente después
50 de la recogida del líquido, una pipeta dispensadora, que coopera con la pieza de cierre, para dispensar microvolúmenes precisos de un líquido a partir del tubo de recogida, y un tubo de recogida provisto de una tapa de ventilación penetrable de pequeño diámetro, que permite un drenaje para el traslado de los porcentajes de muestra recogidos a un recipiente de recogida.

El dispositivo y procedimiento conocidos por el estado de la técnica presentan sin embargo en la práctica numerosos requisitos técnicos y desventajas. Una desventaja esencial consiste en particular en la seguridad de manipulación del dispositivo conocido. De este modo, en particular los capilares con puntos de rotura teóricos deben manipularse varias veces manual o automáticamente, hasta que pueda proporcionarse un componente objetivo deseado de la muestra. Esta manipulación incluye naturalmente una pluralidad de sacudidas y posicionamientos del capilar en las
60 más diversas posiciones y orientaciones, que puede llevar a un falseamiento del resultado de medición. Estos
65

pueden llevar al escape de cantidades de muestra, a un mezclado indeseado de componentes de la muestra o a artefactos de dosificación.

Objetivo de la invención

5 Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar procedimientos y dispositivos que eviten al menos en su mayor parte las desventajas de los procedimientos y dispositivos conocidos para proporcionar un volumen definido de un componente objetivo de una muestra. En particular, los procedimientos y dispositivos propuestos permitirán una provisión segura en la manipulación, constante y precisa, de un volumen de un componente objetivo de una muestra, en particular de un componente de plasma de una muestra de sangre, con al mismo tiempo un alto grado de pureza y sin el riesgo de una impurificación del componente objetivo por otros componentes de la muestra.

Divulgación de la invención

15 Este objetivo se consigue mediante los procedimientos y el dispositivo con las características de las reivindicaciones independientes. Perfeccionamientos ventajosos de la invención, que pueden realizarse individualmente o en combinación, se describen en las reivindicaciones dependientes. A este respecto, el procedimiento que se describe a continuación, puede llevarse a cabo en particular con el uso de uno o varios de los dispositivos descritos, y el dispositivo pueden estar configurados para llevar a cabo un procedimiento de acuerdo con la invención en una o varias de las variantes descritas. Por consiguiente, para las configuraciones posibles del procedimiento, puede remitirse a la descripción del dispositivo y a la inversa.

25 La invención se basa en el conocimiento de que los procedimientos conocidos por el estado de la técnica, en los que se extrae en primer lugar por medio de un capilar sangre capilar, entonces se rompe el capilar para generar un volumen definido de sangre y a continuación se centrifuga esta sangre (dado el caso después de un tratamiento adicional opcional), pueden simplificarse y mejorarse con ello considerablemente, de modo que la sangre no se extrae del capilar antes de la centrifugación. La invención se refiere por consiguiente a un procedimiento y dispositivo, que pueden emplearse en particular para la obtención y la aplicación de volúmenes de plasma sanguíneo definidos con exactitud. Se usa un capilar dosificador especialmente adaptado, que en al menos una de sus aberturas presenta una constricción. Por consiguiente, la invención puede incluir una combinación de una obtención de sangre en un capilar especial, una obtención de plasma por medio de centrifugación de la sangre dentro de este capilar y por último una aplicación de plasma dosificado en volumen mediante rotura de un extremo de este capilar con un volumen interior definido con exactitud y vaciado de este volumen de plasma definido para pruebas posteriores, por ejemplo mediante aplicación sobre una tira de ensayo. La invención minimiza considerablemente la cantidad de sangre necesaria y hace innecesaria la etapa de separación y pipeteado manual.

35 Al mismo tiempo la cantidad de plasma obtenida es de volumen constante y preciso.

En general, se propone un procedimiento para la provisión de al menos un volumen definido de un componente objetivo de una muestra. Tal como se expuso anteriormente, en el caso de esta muestra puede tratarse en particular de una muestra de sangre, por ejemplo sangre capilar, y/u otra muestra de un fluido corporal. En principio, sin embargo, pueden emplearse también otras muestras.

45 Por un componente objetivo puede entenderse a este respecto en general un componente de la muestra que es de interés para la provisión, por ejemplo para llevarlo a un uso adicional. El componente objetivo puede ser en particular, tal como se expuso anteriormente, plasma sanguíneo. Por una provisión se entiende a este respecto una obtención de este componente objetivo y/o la aplicación de este componente objetivo, en particular la aplicación en al menos un uso en medicina y/o en diagnóstico. Por un volumen "definido" se entiende un volumen que puede proporcionarse de manera reproducible en el marco de los límites de fallo predeterminados, por ejemplo en el marco de los límites de fallo de no más de $\pm 5\%$, preferentemente no más de $\pm 1\%$.

50 El procedimiento propuesto comprende las siguientes etapas de procedimiento, que preferentemente, sin embargo no necesariamente, se llevan a cabo en el orden descrito. Además pueden llevarse a cabo etapas de procedimiento adicionales, no descritas. Además pueden llevarse a cabo etapas de procedimiento individuales o varias etapas de procedimiento de forma repetida o paralelamente en el tiempo o solapando en el tiempo.

55 En una primera etapa de procedimiento se proporciona al menos un capilar dosificador que presenta al menos dos aberturas. Por un capilar dosificador se entiende a este respecto un capilar con un canal capilar cuyas dimensiones son esencialmente conocidas. Al menos las dimensiones serán tan conocidas o reproducibles que puedan mantenerse las tolerancias descritas anteriormente. El capilar dosificador o el canal dosificador pueden estar diseñados a este respecto preferentemente de forma esencialmente recta. Sin embargo también son posibles otras geometrías, por ejemplo un capilar dosificador curvado, tal como por ejemplo un capilar dosificador doblado en forma de U.

65 El capilar dosificador presenta al menos dos aberturas. Las aberturas están dispuestas en los extremos del capilar dosificador. Por ejemplo, el capilar dosificador puede presentar dos aberturas opuestas entre sí, por ejemplo en cada caso en el extremo opuesto del al menos un canal capilar del capilar dosificador. Es decir, el capilar dosificador está configurado preferentemente como capilar dosificador abierto a ambos lados, preferentemente lineal. Estas al menos

dos aberturas pueden comprender por ejemplo, tal como se explica en detalle a continuación, al menos una abertura distal y al menos una abertura proximal. Por una abertura proximal se entiende a este respecto una abertura, a través de la que tiene lugar un llenado, por el contrario por una abertura distal se entiende otra abertura, a través de la que no tiene lugar llenado alguno.

5 Al menos una de las aberturas del capilar dosificador presenta de acuerdo con la invención una constricción. Por una constricción se entiende en el contexto de la presente invención en general un estrechamiento del diámetro interior del capilar dosificador en comparación con el diámetro interior del capilar dosificador en el entorno de la constricción, por ejemplo observado en una dirección de extensión longitudinal del capilar dosificador delante y/o
10 detrás de la constricción. Por ejemplo, el canal capilar puede presentar fuera de la constricción un diámetro interior esencialmente constante. En principio, son también posibles sin embargo otras configuraciones, por ejemplo canales capilares cónicos. La constricción puede provocar en particular una reducción del diámetro interior del capilar dosificador hasta la mitad o menos, en particular hasta un cuarto o menos.

15 Preferentemente, la constricción presenta una longitud a lo largo de una extensión longitudinal del canal capilar, que no supera veinte veces el diámetro interior medio del canal capilar fuera de la constricción, de manera especialmente preferente el décuplo o incluso el quíntuple o el doble. Por consiguiente, la constricción puede estar configurada como contracción localizada del diámetro interior del canal capilar. Sin embargo, también son posibles
20 otras configuraciones.

Cuando una abertura presenta una constricción de este tipo, entonces la constricción está dispuesta directamente en la abertura. Dado que la abertura, tal como se expuso anteriormente, está dispuesta en un extremo del capilar dosificador, es decir, la constricción puede estar dispuesta en particular así mismo en el extremo o en las proximidades del extremo. Es decir, la constricción puede estar configurada en particular como constricción terminal.

25 La constricción comprende al menos un borde circunferencial, que sobresale hacia dentro del capilar. En general son fáciles de generar industrialmente constricciones por ejemplo mediante procedimientos de estiraje correspondiente para capilares.

30 La constricción puede estar dispuesta en particular en un extremo del capilar dosificador, que se denomina a continuación también como extremo de constricción. La constricción está diseñada de tal manera que un diámetro interior del capilar dosificador se estrecha mediante la constricción en la zona de esta constricción hasta un valor del 10 % al 80 %, en particular hasta un valor del 20 % al 60 %, y de manera especialmente preferente hasta un valor de aproximadamente el 40 %, por ejemplo el 42 %, del diámetro interior en la zona fuera de esta constricción. En la zona de la constricción, es decir, en el sitio más estrechado por la constricción del capilar dosificador, por ejemplo en el extremo de constricción, el diámetro interior del capilar dosificador asciende preferentemente a no más de 1,0 mm, de manera especialmente preferente no más de 0,8 mm, en particular no más de 0,6 mm, por ejemplo $0,5 \pm 0,2$ mm. Por ejemplo, el diámetro interior del capilar dosificador en la zona de la constricción puede encontrarse entre 0,2 mm y 0,8 mm, preferentemente entre 0,3 mm y 0,7 mm y de manera especialmente preferente en $0,5 \text{ mm} \pm 0,2$ mm. El capilar dosificador, en la zona fuera de la constricción, puede presentar por ejemplo un diámetro interior de 0,5 mm a 2,0 mm, en particular de 0,8 mm a 1,6 mm, preferentemente de 1,0 mm a 1,4 mm y de manera especialmente preferente en 1,2 mm, por ejemplo en $1,20 \pm 0,02$ mm. El capilar dosificador puede presentar por ejemplo un espesor de pared de 0,05 mm a 3,0 mm, por ejemplo de 0,07 mm a 0,5 mm y de manera especialmente preferente de 0,1 a 0,2 mm, por ejemplo de $0,175 \text{ mm} \pm 0,02$ mm. En el estado no dividido, el capilar dosificador puede presentar por ejemplo una longitud de 20 mm a 200 mm, preferentemente de 30 mm a 120 mm y de manera especialmente preferente entre 70 mm y 80 mm, por ejemplo en $75,0 \text{ mm} \pm 0,5$ mm. El capilar dosificador puede dividirse por ejemplo mediante el proceso de separación en dos partes, presentando la primera pieza parcial, que apunta preferentemente al extremo de constricción, por ejemplo una longitud entre 5 mm y 60 mm, en particular entre 20 mm y 40 mm, y de manera especialmente preferente entre 25 mm y 30 mm, por ejemplo en $28,0 \pm 0,9$ mm.
50 El volumen ocupado en la primera pieza parcial puede ser por ejemplo un porcentaje en el volumen total del capilar dosificador del 10 % al 70 %, preferentemente un porcentaje del 20 % al 60 % y de manera especialmente preferente un porcentaje del 30 % al 40 %, por ejemplo un porcentaje del $37 \% \pm 2 \%$.

Esta al menos una constricción representa una ventaja considerable del capilar dosificador de acuerdo con la invención con respecto al dispositivo conocido por el estado de la técnica. De este modo, por ejemplo el documento DE 2 217 230 ya citado anteriormente, describe que durante la manipulación del dispositivo propuesto en ese documento es necesaria una manipulación especial para evitar que se derrame sangre. También la manipulación del dispositivo divulgado, de acuerdo con el documento DE 2 217 230, ha de tener lugar muy cuidadosamente, y el tubo capilar debe mantenerse forzosamente en posición horizontal.

60 Con el capilar dosificador propuesto ahora de acuerdo con la invención y el procedimiento de acuerdo con la invención pueden evitarse casi por completo estas limitaciones en la manipulación. De este modo, ahora ya no es obligatoriamente necesario mantener el capilar dosificador en horizontal durante la toma de muestras y la realización de la separación de fases, sino que mediante la constricción también es posible, sin arriesgarse a derramar la muestra, adoptar posiciones y orientaciones inclinadas de almacenamiento, es decir, orientaciones en las que una dirección de extensión longitudinal del capilar dosificador adopta un ángulo distinto de 0° con respecto a un plano
65

horizontal, por ejemplo un ángulo de al menos 20° o incluso al menos 50°, hasta una orientación al menos aproximadamente vertical. Esto aumenta, por un lado, la facilidad de uso del procedimiento y del capilar dosificador. Por otro lado, se evita considerablemente también la tasa de errores, precisamente para aplicaciones médicas, dado que ahora errores inducidos por el usuario, que se provocan por ejemplo por mantener inclinado el capilar dosificador, ya no llevan obligatoriamente a artefactos de obtención de muestra y/o artefactos de dosificación, por ejemplo por líquido de muestra derramado y con ello un llenado incompleto provocado del capilar dosificador, y por consiguiente resultados de medición falseados.

Al mismo tiempo, el capilar dosificador propuesto sin embargo, en contraposición por ejemplo a la construcción descrita en el documento DE 101 06 362 A1 mencionado anteriormente, es adecuado para el procedimiento descrito en más detalle a continuación incluyendo la separación de componentes dentro del capilar dosificador y con la división posterior del capilar dosificador en piezas parciales. De este modo, el capilar dosificador propuesto puede en particular, sin que a este respecto se perturbara un elemento de mezclado y elementos de retención, someterse a una centrifugación, sin el riesgo de un daño o mezcla de los componentes de la mezcla. También un procedimiento de rotura puede llevarse a cabo para la separación de los componentes, por ejemplo en puntos de rotura teóricos, sin que un elemento de mezclado y/o elementos de retención puedan influir en este proceso. Otros detalles de estas etapas de procedimiento se explican en mayor detalle a continuación.

En una etapa de procedimiento adicional, el capilar dosificador se llena al menos en parte con la muestra. El llenado tiene lugar a este respecto por ejemplo mediante una o varias de las al menos dos aberturas, es decir, la abertura proximal. El llenado tiene lugar preferentemente al menos esencialmente por completo, de modo que el canal capilar está preferentemente lleno por completo con la muestra. Para este fin, puede salir una pequeña cantidad de la muestra por una abertura no usada para el llenado, por ejemplo la abertura distal mencionada anteriormente. Porcentajes excesivos, que han salido por la abertura distal, pueden retirarse después del llenado, por ejemplo limpiando simplemente con un paño. En principio, puede tener lugar sin embargo también un llenado no completo del capilar dosificador, siempre que las partes relevantes del canal capilar, que proporcionan posteriormente el volumen definido, estén esencialmente llenas por completo.

Además, el procedimiento comprende la realización de una etapa de procedimiento, en la que tiene lugar una separación de componentes para la separación al menos parcial de al menos dos componentes de la muestra dentro del capilar dosificador. En particular estos al menos dos componentes, en el caso de una muestra de sangre pueden comprender el plasma sanguíneo ya mencionado así como partes corpusculares de la muestra de sangre (coágulos sanguíneos). Como alternativa es posible sin embargo también otro tipo de separación, por ejemplo una separación en más de dos componentes. La separación de componentes tiene lugar a este respecto, a diferencia de los procedimientos conocidos por el estado de la técnica, dentro del propio capilar, sin que la muestra se retire del capilar dosificador. Con ello se diferencia el procedimiento propuesto por ejemplo de los procedimientos conocidos, en los que una parte rota de un capilar se introduce en un recipiente de centrífuga, para allí emitir su contenido al recipiente de centrífuga, para a continuación someterse a una centrifugación.

La separación de componentes puede tener lugar en particular mediante acción de fuerzas sobre el capilar dosificador y/o sobre la muestra contenida en el capilar dosificador. En particular, puede tratarse a este respecto de pesos y/o fuerzas de inercia. Los pesos pueden emplearse por ejemplo en el contexto de una separación estática o sedimentación para la separación de componentes. Las fuerzas de inercia pueden comprender por ejemplo una fuerza centrífuga, que se ejerce por ejemplo por medio de una centrífuga, en particular una centrífuga de hematocrito o similar, sobre el capilar dosificador y/o la muestra dentro del capilar dosificador.

En otra etapa de procedimiento se divide el capilar dosificador en al menos dos piezas parciales, conteniendo al menos una de las piezas parciales el volumen definido del componente objetivo.

Esta división del capilar dosificador en las al menos dos piezas parciales puede tener lugar de distintas maneras, que están adaptadas preferentemente a la separación de componentes. De este modo, pueden estar previstas por ejemplo dos piezas parciales, de modo que por ejemplo el capilar dosificador puede dividirse en exactamente dos piezas parciales, que corresponden en cada caso a los extremos del capilar dosificador. Una de estas piezas parciales puede usarse entonces por ejemplo como pieza parcial objetivo y puede contener el volumen definido del componente objetivo. Como alternativa es posible sin embargo también una subdivisión en varias piezas parciales, de modo que por ejemplo se rompen dos extremos del capilar dosificador y únicamente se usa una pieza parcial media como pieza parcial objetivo, que contiene el volumen definido del componente objetivo. Son posibles distintas configuraciones.

Tal como se describió anteriormente, el procedimiento puede incluir además una provisión del volumen definido del componente objetivo en al menos un uso en medicina y/o en diagnóstico. Esta provisión puede incluir por ejemplo una provisión en un procedimiento de análisis para detectar al menos un analito en el componente objetivo y/u otro procedimiento para la determinación de al menos otra propiedad del componente objetivo. Para la provisión, el volumen definido del componente objetivo puede emitirse por ejemplo a partir de la pieza parcial objetivo. En este sentido, pueden usarse a su vez por ejemplo fuerzas capilares, por ejemplo aproximándose una abertura de pieza parcial de al menos una de las piezas parciales, en concreto la pieza parcial objetivo con el volumen definido

ocupado en la misma del componente objetivo, a un elemento de prueba y/o un portamuestras. Esta aproximación puede tener lugar por ejemplo colocando la abertura de pieza parcial sobre el portamuestras. El elemento de prueba y/o el portamuestras pueden estar configurados por ejemplo de forma plana, por ejemplo como tiras de ensayo o portaobjetos de microscopio plano. La abertura de pieza parcial, a partir de la tiene lugar la emisión, es decir la provisión del volumen definido del componente objetivo, puede comprender por ejemplo una abertura ya previamente presente en el capilar dosificador, preferentemente la abertura distal o la abertura proximal. Como alternativa, la abertura de pieza parcial puede comprender sin embargo también al menos una abertura, que solo se crea al dividirse el capilar dosificador en las al menos dos piezas parciales, por ejemplo una abertura en un canto de rotura. Se prefiere sin embargo la emisión a través de una abertura ya previamente presente, dado que esta abertura también permanece siempre definida en diferentes procesos de división.

En el caso de la separación de componentes pueden separarse por medio de la acción de fuerzas centrífugas y/o fuerzas gravitacionales en particular en el caso de una muestra de sangre componentes corpusculares de la muestra de sangre al menos en parte del plasma sanguíneo. La división del capilar dosificador tiene lugar entonces preferentemente de tal manera que el volumen definido del componente objetivo contenga en la medida de lo posible exclusivamente plasma sanguíneo. Impurezas por otros componentes sanguíneos dentro de los límites de tolerancia predefinidos pueden tenerse en cuenta a este respecto sin embargo opcionalmente. Como alternativa o adicionalmente, pueden seleccionarse naturalmente también otros componentes objetivo. Por ejemplo pueden seleccionarse de manera dirigida componentes corpusculares como componente objetivo. A continuación se parte sin embargo, sin limitación de otras realizaciones posibles, de la elección de un componente objetivo del plasma sanguíneo.

La elección del al menos un componente objetivo tiene lugar, tal como se describió anteriormente, porque el capilar dosificador se divide de forma controlada, para seleccionar el componente objetivo después de la separación de componentes del capilar dosificador. Esto puede tener lugar en particular mediante separación del capilar dosificador en al menos dos piezas parciales. Tal como se expone en detalle a modo de ejemplo a continuación, para dividir el capilar dosificador puede usarse por ejemplo al menos un procedimiento de rotura mecánico. El capilar dosificador presenta al menos un punto de rotura teórico, por ejemplo en forma de un rayado circunferencial completamente o en parte. El término de un rayado ha de entenderse a este respecto ampliamente y abarca en principio una reducción del espesor de pared localizada. De este modo pueden abarcarse por ejemplo también rectificadas. En particular el rayado puede estar configurado de tal manera que este, en el caso de una rotura, lleva a sitios de rotura lisos. También pueden estar previstos varios puntos de rotura teóricos. El punto de rotura teórico puede presentar por ejemplo un rayado con una profundidad de rayado que se encuentra entre 10 μm y 100 μm , en particular entre 35 μm y 50 μm , con un espesor de pared entre 150 μm y 300 μm , en particular en 175 μm o 200 μm . La relación de las profundidades de rayado con respecto al espesor de pared puede encontrarse por ejemplo entre 1/4 y 1/6.

El capilar dosificador puede comprender además una o varias marcas visualmente apreciables. El punto de rotura teórico puede estar marcado en particular con color, por ejemplo estando previsto en el lado exterior del capilar dosificador en la zona del punto de rotura teórico una o varias marcas apreciables para un usuario. Por ejemplo, en cada caso pueden estar previstas una o varias marcas anulares sobre uno o los dos lados del punto de rotura teórico, por ejemplo simétricamente al punto de rotura teórico. Esta marca de color puede facilitar la manipulación del capilar dosificador y en particular la separación de las piezas parciales.

La división del capilar dosificador, por ejemplo mediante rotura correspondiente, puede tener lugar por ejemplo de tal manera que el volumen objetivo abarca menos del 50 % del volumen de capilar del capilar dosificador, preferentemente como máximo el 45 % y de manera especialmente preferente el 37 %. Por ejemplo, puede usarse un capilar con un diámetro de capilar constante. Por ejemplo, el capilar dosificador puede presentar un volumen de capilar que se encuentra entre 70 μl y 150 μl , preferentemente entre 80 μl y 90 μl y de manera especialmente preferente en 84 μl . En el caso de la división mencionada, el volumen del componente objetivo puede ascender por ejemplo a 31 μl , cuando el volumen total de capilar asciende aproximadamente a 84 μl .

En particular cuando se usa un capilar con un diámetro de capilar constante como capilar dosificador, el capilar dosificador puede subdividirse por ejemplo en dos o más piezas parciales, por ejemplo mediante el procedimiento de rotura descrito anteriormente. De este modo, el capilar dosificador puede dividirse por ejemplo en una relación x. Esta relación x corresponde entonces por ejemplo a la longitud parcial del capilar en la pieza parcial, que contiene el volumen definido del componente objetivo, con respecto a la longitud total del capilar dosificador y/o la longitud total del capilar dosificador llenado originalmente. Esta relación preferida resulta de valores de hematocrito típicos que aparecen en la práctica que, en la mayoría de los casos, no superan el 60 %. De esta manera, por ejemplo mediante una relación x del 37 %, por ejemplo mediante la elección correspondiente de la posición del punto de rotura teórico, puede garantizarse que con el uso de muestras de sangre, la división tiene lugar siempre dentro de una zona del capilar dosificador llenada exclusivamente con plasma sanguíneo. El volumen definido del componente objetivo puede extraerse entonces en particular a la más pequeña de las dos piezas parciales, es decir, a la pieza parcial con la longitud de menos del 50 % de la longitud total del capilar dosificador o preferentemente como máximo el 45 % y en particular el 37 % de la longitud total del capilar dosificador.

Después de llevarse a cabo la separación de componentes y antes de dividir el capilar dosificador pueden llevarse a cabo etapas adicionales, por ejemplo para determinar propiedades adicionales de la muestra. De este modo puede llevarse a cabo por ejemplo después de realizar la separación de componentes y antes de dividir el capilar dosificador al menos una etapa de análisis intermedia. En esta al menos una etapa de análisis intermedia puede concluirse al menos una propiedad de la muestra por ejemplo a partir de la separación al menos parcial de los al menos dos componentes de la muestra, por ejemplo en el caso de una muestra de sangre del plasma sanguíneo y de los componentes corpusculares de la muestra de sangre, dentro del capilar dosificador. Por ejemplo puede concluirse un porcentaje de componentes corpusculares de la muestra de sangre, en particular un valor de hematocrito.

Esta etapa de análisis intermedia puede llevarse a cabo en particular de manera relativamente sencilla, por ejemplo mediante una medición óptica y/o una observación visual. Esto puede tener lugar de manera totalmente automática o también manualmente. De este modo puede usarse por ejemplo un capilar dosificador de vidrio u otro material transparente al menos en parte, de modo que la separación de los componentes dentro del capilar dosificador puede observarse visualmente. De esta manera puede concluirse, mediante el establecimiento de la posición de la al menos una línea de separación entre los al menos dos componentes, por ejemplo la al menos una propiedad, por ejemplo el valor de hematocrito. En el caso de un diámetro de capilar constante del capilar dosificador puede medirse por ejemplo la longitud del porcentaje llenado con componentes corpusculares del capilar dosificador, por ejemplo con una simple regla u otra escala, y esta longitud puede relacionarse con la longitud total del capilar dosificador o con la longitud llenada total del capilar dosificador, para calcular el valor de hematocrito.

El al menos un capilar dosificador proporcionado puede estar diseñado por ejemplo, tal como se explica anteriormente, como capilar dosificador lineal, también son posibles otras configuraciones. El capilar dosificador puede presentar por ejemplo un extremo distal y un extremo proximal, estando dispuesta una abertura distal en el extremo distal y una abertura proximal en el extremo proximal. Las aberturas distal y proximal están dispuestas preferentemente en extremos opuestos entre sí del capilar dosificador.

Al menos una de las aberturas del capilar dosificador presenta de acuerdo con la invención una constricción. Con respecto a las posibles configuraciones de la constricción, puede remitirse a la descripción anterior. En particular, puede estar configurada al menos una abertura distal con una constricción de este tipo. Al menos una abertura proximal, es decir, una abertura a través de la que tiene lugar un llenado del capilar dosificador, puede estar configurada sin un estrechamiento de este tipo. Como alternativa o adicionalmente a una constricción en la abertura distal, pueden preverse naturalmente también otras aberturas con constricciones de este tipo, por ejemplo la abertura proximal.

Es decir, el llenado del capilar dosificador puede tener lugar, tal como se describe anteriormente, en particular desde la abertura proximal. A este respecto puede salir, tal como se describe anteriormente, una cantidad de la muestra al llenarse en la abertura distal. De esta manera se garantiza que capilar dosificador se llene por completo. Antes de llevarse a cabo la separación de componentes y/o en otros momentos del procedimiento, puede retirarse entonces por ejemplo la cantidad que sale de la muestra, por ejemplo limpiando con un paño el capilar dosificador o mediante otras etapas de limpieza. Si, tal como se propone de acuerdo con la invención, se usa un capilar dosificador con una constricción, entonces esta salida de la muestra en el extremo distal del capilar dosificador puede evitarse por regla general o al menos reducirse.

Tal como se describe anteriormente, tras dividir el capilar dosificador y por lo tanto tras la obtención del volumen definido del componente objetivo de este volumen definido del componente objetivo puede tener lugar en particular en al menos un uso en medicina y/o en diagnóstico. Esta provisión puede tener lugar por ejemplo mediante al menos una de las aberturas. De este modo puede usarse por ejemplo una abertura dirigida a la línea de separación, por ejemplo una abertura en un sitio de rotura tras romperse el capilar dosificador. Dado que los cantos de rotura sin embargo pueden ser indefinidos en determinadas circunstancias, se prefiere especialmente cuando la provisión del volumen definido del componente objetivo en el al menos un uso en medicina y/o en diagnóstico tiene lugar a través de la abertura originalmente presente, por ejemplo la abertura distal.

El llenado del capilar dosificador tiene lugar, tal como se describe anteriormente, preferentemente de tal manera que este se llene esencialmente por completo mediante la muestra. Esto puede tener lugar por ejemplo mediante la mencionada salida de una cantidad insignificante de la muestra por la abertura distal. Antes de realizarse la separación de componentes, en particular mediante un procedimiento de centrifugación, se cerrará al menos una de las aberturas. En particular puede cerrarse la abertura proximal. Como alternativa o adicionalmente puede cerrarse sin embargo también otra abertura, por ejemplo en cada caso aquella abertura hacia la que se presiona la muestra con la separación de componentes. Esta puede ser a su vez en particular la abertura proximal. Sin embargo, en principio son también posibles otras configuraciones.

El cierre de la al menos una abertura puede tener lugar de distintas maneras. En particular pueden usarse uno o varios de los siguientes cierres: una masilla; una tapa, en particular una tapa de plástico, preferentemente una tapa de silicona; una cera, en particular una cera para hematocrito; una resina; un adhesivo.

5 Para el al menos un capilar dosificador pueden usarse en principio materiales conocidos por el estado de la técnica. Por ejemplo, el al menos un capilar dosificador puede comprender al menos un material de vidrio y/o puede estar producido por completo de vidrio. También son en principio, sin embargo, posibles otros materiales, por ejemplo cuarzos, cerámicas, plásticos o similar. En particular el material usado puede estar adaptado al procedimiento de separación usado en cada caso. Si se usan procedimientos de rotura, entonces se usan preferentemente materiales duros, frágiles. Si se usan otros procedimientos de separación, tal como por ejemplo procedimientos de corte, entonces se usan preferentemente materiales que se cortan fácilmente, tales como por ejemplo plásticos. En particular pueden usarse materiales transparentes o al menos en parte transparentes.

10 El capilar dosificador puede presentar en particular un diámetro interno de capilar entre 0,5 mm y 4 mm, en particular entre 1,0 y 1,2 mm. Estos diámetros de capilar han resultado adecuados en la práctica para alojar en particular una muestra de sangre. También son posibles, sin embargo, en principio, otros diámetros de capilar.

15 El capilar dosificador puede comprender además también uno o varios materiales. En particular, el capilar dosificador puede presentar al menos un principio activo anticoagulante, es decir, un principio activo que impide una coagulación de una muestra de sangre al menos en parte. Este material puede introducirse por ejemplo en el material del capilar dosificador. Se prefiere especialmente, sin embargo, cuando como alternativa o adicionalmente, el principio activo se aplica como recubrimiento sobre el lado interno del capilar dosificador, en particular en forma de un recubrimiento anticoagulante. En este sentido pueden usarse anticoagulantes comunes, por ejemplo un recubrimiento de EDTA (tetraacetato de etilendiamina) y/o un recubrimiento de heparina, por ejemplo heparina de Na y/o heparina de Li y/o heparina de amonio. También son conocidos sin embargo otros anticoagulantes y pueden emplearse como alternativa o adicionalmente.

25 En una configuración preferida adicional de los capilares dosificadores, el capilar dosificador está diseñado con forma lisa y/o plana en la abertura dotada de la constricción, es decir, en el extremo de constricción. En particular, el capilar dosificador puede estar configurado en este extremo de constricción con forma bidimensional o plana. En particular, pueden evitarse de esta manera cantos de rotura afilados. La configuración lisa y/o plana puede producirse por ejemplo mediante un pulimento y/o una exposición a calor, por ejemplo un redondeo al fuego. Por ejemplo, la superficie exterior en la abertura provista con la constricción puede discurrir esencialmente en perpendicular a un eje de extensión longitudinal de los capilares dosificadores, por ejemplo con una desviación de no más de 5° de 90° con respecto a un eje de extensión longitudinal de los capilares dosificadores. Por ejemplo, "liso" puede significar a este respecto que pueden registrarse rugosidades medias (rugosidades RMS) inferiores a 100 µm, preferentemente inferiores a 50 µm y de manera especialmente preferente incluso inferiores a 20 µm o incluso inferiores a 10 µm, inferiores a 5 µm, o incluso inferiores a 2 µm.

35 De esta manera, por ejemplo el extremo de constricción puede ser parte componente de una primera pieza parcial, que se genera por ejemplo de acuerdo con un procedimiento de rotura y a partir de la cual tras la separación de componentes y la posterior división de los capilares dosificadores en al menos dos piezas parciales contiene el volumen definido del componente objetivo.

40 La primera pieza parcial puede ponerse en contacto por ejemplo con el extremo de constricción, tal como se expone en más detalle más adelante, con al menos un elemento de prueba, por ejemplo con un campo de prueba y/o una zona objetivo del elemento de prueba. A este respecto pueden tener lugar también movimientos del extremo de constricción sobre el elemento de prueba, tales como por ejemplo movimientos en forma de círculo, que favorecen una distribución de la muestra desde la primera pieza parcial sobre el elemento de prueba. Debido a la propiedad preferentemente lisa del extremo de constricción se evita a este respecto un daño del elemento de prueba.

50 Además del procedimiento descrito en una de las variantes de procedimiento descritas, se propone además un capilar dosificador que puede ser adecuado en particular para su uso en un procedimiento de acuerdo con una de las realizaciones anteriores. Este capilar dosificador comprende al menos dos aberturas. Al menos una de las aberturas presenta al menos una constricción. El capilar dosificador presenta además entre las aberturas al menos una línea de separación con al menos un punto de rotura teórico. Por una línea de separación puede entenderse a este respecto en general una línea, en particular una línea que discurre en perpendicular a una extensión longitudinal del capilar, a lo largo de la cual, en particular visualmente apreciable para un usuario, puede efectuarse una separación. Para otros detalles posibles puede remitirse a la descripción anterior.

60 Además del procedimiento y del capilar dosificador en una o varias de las variantes de realización descritas anteriormente, se propone además un dispositivo para proporcionar al menos un volumen definido de un componente objetivo de una muestra, en particular de una muestra de sangre, en particular para la provisión de un volumen definido de plasma sanguíneo. El dispositivo puede estar diseñado en particular para llevar a cabo un procedimiento de acuerdo con una o varias de las variantes de realización descritas anteriormente. El dispositivo comprende al menos un capilar dosificador, en particular un capilar dosificador del tipo descrito anteriormente. El capilar dosificador comprende al menos dos aberturas y al menos una línea de separación con al menos un punto de rotura teórico. Además, el dispositivo comprende al menos un dispositivo de separación para llevar a cabo una separación de componentes para la separación al menos parcial de al menos dos componentes de la muestra de sangre dentro del capilar dosificador. Este dispositivo de separación puede comprender en particular una centrifuga,

por ejemplo una centrifuga de hematocrito. Para configuraciones opcionales adicionales del dispositivo puede remitirse por ejemplo a la descripción anterior.

5 El dispositivo puede comprender además al menos un dispositivo de sujeción, que está configurado para fijar el capilar dosificador en una posición definida para llenar al menos parcialmente el capilar dosificador con la muestra. En particular, en el caso de esta posición definida, pudiendo subsumirse bajo este término tanto posiciones espaciales como también orientaciones, puede tratarse de una posición esencialmente horizontal. Por una posición esencialmente horizontal se entiende a este respecto una posición en la que el capilar dosificador adopta con la horizontal un ángulo de 0°, pudiendo tolerarse sin embargo también ligeras desviaciones, por ejemplo desviaciones de no más de 20°, preferentemente de no más de 5°. También son sin embargo posibles en principio otras orientaciones. El dispositivo de sujeción puede comprender por ejemplo un soporte de capilar, por ejemplo en forma de una simple brida de capilar. Como alternativa o adicionalmente, el dispositivo de sujeción puede ser por ejemplo también parte componente del dispositivo de separación para llevar a cabo la separación de componentes, de modo que por ejemplo en el dispositivo de sujeción también puede llevarse a cabo a continuación la separación de componentes descrita anteriormente.

20 El procedimiento propuesto, el capilar dosificador propuesto y el dispositivo propuesto presentan numerosas ventajas con respecto a los procedimientos y dispositivo conocidos de este tipo. De este modo, el procedimiento propuesto permite por ejemplo la obtención de una muestra definida de manera exacta de plasma capilar, por ejemplo exactamente 31 µl de 84 µl de sangre capilar, de manera muy sencilla e independientemente del valor de hematocrito actual. En particular el capilar dosificador con la al menos una constricción, preferentemente en el extremo distal, ha resultado ventajoso. La constricción puede evitar en particular, por un lado, que se derrame el plasma durante y después de la separación del capilar dosificador, por ejemplo la rotura del capilar dosificador y, por otro lado, también el sobrellenado del capilar dosificador con el proceso de llenado mediante rotura del transporte de capilares. En principio ha resultado ventajosa una constricción de este tipo, por ejemplo también en el caso de un almacenamiento inclinado de los capilares dosificadores.

30 El llenado del capilar dosificador es posible en principio desde una o varias aberturas. El cierre de los capilares dosificadores puede tener lugar por ejemplo en el extremo proximal. Como alternativa es también posible un cierre del extremo distal. En este caso resulta la ventaja de que el cierre, por ejemplo un bloque de masilla, para cerrar el extremo distal del capilar dosificador se contamina menos con la muestra. De este modo el extremo distal puede cerrarse con la masilla que no estaba en contacto en su lado exterior con el sitio de extracción de sangre, por ejemplo sobre un dedo.

35 Breve descripción de las Figuras

Otros detalles y características de la invención resultan de la siguiente descripción de ejemplos de realización preferidos, en particular en relación con las reivindicaciones dependientes. En este sentido las características respectivas pueden realizarse por sí solas o varias en combinación entre sí. La invención no está limitada a los ejemplos de realización. Los ejemplos de realización están representados esquemáticamente en las Figuras. Números de referencia iguales en las Figuras individuales designan a este respecto elementos iguales o de igual función o correspondientes entre sí en cuanto a su función.

45 En detalle muestra:

la Figura 1 un ejemplo de realización de un capilar dosificador de acuerdo con la invención; y
las Figuras 2A a 2F etapas de procedimiento de un ejemplos de realización de un procedimiento de acuerdo con la invención.

50 Ejemplos de realización

En la Figura 1 está representado un ejemplo de realización sencillo de un capilar dosificador de acuerdo con la invención 110. El capilar dosificador 110 está configurado por ejemplo como capilar de vidrio y presenta por ejemplo un espesor de pared entre 0,05 y 5 mm, en particular en aproximadamente 0,2 mm. El capilar dosificador presenta una longitud 1 de preferentemente entre 50 y 150 mm, en particular de aproximadamente 75 mm. El diámetro interior del capilar dosificador se encuentra por ejemplo entre 1,1 y 1,2 mm, mientras que el diámetro exterior puede ascender por ejemplo a 1,6 mm. El diámetro exterior está designado a este respecto en la Figura 1 con \varnothing_A , mientras que el diámetro interior está designado con \varnothing_i .

60 El capilar dosificador presenta en el ejemplo de realización representado preferentemente un diámetro interior \varnothing_i esencialmente constante, de modo que el volumen interno del capilar dosificador 110 se distribuye de manera uniforme a lo largo de la longitud del capilar dosificador 110.

65 El capilar dosificador 110 está configurado en el ejemplo de realización representado como capilar dosificador 110 recto, abierto por ambos lados, con dos aberturas opuestas 112, 114. La primera de estas dos aberturas 112, 114 se designa a este respecto a continuación abertura distal 116, mientras que la segunda de estas aberturas 112, 114 se

designa abertura proximal 118. Tal se aprecia en la Figura 1, en el ejemplo de realización representado, la abertura distal 116 presenta una constricción 120. En esta constricción 120 el diámetro interior \varnothing_i del capilar dosificador 110 está reducido por ejemplo a la mitad, en particular a un cuarto o menos.

Además, el capilar dosificador 110 presenta una línea de separación 122. Esta línea de separación 122 comprende, tal como se representa en la Figura 1, un punto de rotura teórico 124, en el que el capilar dosificador 110 está rayado. La profundidad de rayado de este rayado puede ascender por ejemplo a de 1/20 a 1/2, en particular de 1/4 a 1/6 del espesor de pared del capilar dosificador 110. Por ejemplo, con un espesor de pared de aproximadamente 0,2 mm se prefiere una profundidad de rayado, por ejemplo una profundidad de ranura, de 35 μm a 50 μm .

La línea de separación 122 está dispuesta a una distancia l' desde una de las dos aberturas 112, 114, preferentemente desde la abertura distal 116. La relación l' con respecto a l se denomina en adelante también con x . Preferentemente $x < 50\%$ y asciende en particular como máximo al 45 % o menos, en particular al 37 %. Por consiguiente, en el interior del capilar dosificador 110 entre un extremo distal 126, en el que se encuentra la abertura distal 116 y la línea de separación 122 está alojado un volumen V' , que se comporta como x (teniendo en cuenta una ligera desviación eventual por la constricción 120 en el extremo distal 126) con respecto al volumen total V entre el extremo distal 126 y un extremo proximal 128. Por ejemplo, el volumen total V puede abarcar aproximadamente 84 μl , mientras que el volumen definido V' , que en adelante se designa también con el número de referencia 130, se encuentra preferentemente en 31 $\mu\text{l} \pm 1,5 \mu\text{l}$. También son sin embargo posibles en principio otros volúmenes o divisiones. El volumen definido 130 aloja en el procedimiento descrito a continuación el componente objetivo.

El capilar dosificador 110 puede perfeccionarse opcionalmente de maneras conocidas. De este modo, el capilar dosificador 110 puede presentar, por ejemplo tal como se indica así mismo en la Figura 1, en su lado interior, un recubrimiento anticoagulante 132, por ejemplo un recubrimiento de EDTA.

En las Figuras 2A a 2F están representadas etapas de procedimiento de un ejemplo de realización de un procedimiento de acuerdo con la invención para proporcionar un volumen definido de un componente objetivo de una muestra 134. Como muestra 134 sirve a este respecto en el presente ejemplo una muestra de sangre, que se descompone por ejemplo en plasma sanguíneo y componentes corpusculares. Entre la muestra 134 antes y después del procedimiento, no se diferencia a este respecto conceptualmente, de modo que esta se designa de manera uniforme con el número de referencia 134. Al mismo tiempo, estas Figuras muestran el uso de un capilar dosificador 110 así como por partes de un dispositivo de acuerdo con la invención 136 para la provisión de un volumen definido de un componente objetivo de la muestra 134.

En la Figura 2A se proporciona en primer lugar un capilar dosificador 110, que es parte componente del dispositivo 136. Por ejemplo, puede tratarse a este respecto de un capilar dosificador 110 de acuerdo con el tipo descrito en la Figura 1. Por ejemplo, puede usarse un capilar dosificador 110 que abarca aproximadamente 84 μl , recubierto con EDTA con una longitud l de 75 mm y con un diámetro interior \varnothing_i de 1,2 mm, que presenta en su extremo distal 126 una ligera constricción 120. Además, el capilar dosificador 110 presenta en un sitio adecuado, por ejemplo a una distancia l' desde el extremo distal 126 de aproximadamente 27 mm, una línea de separación 122 con un punto de rotura teórico 124.

En la Figura 2A está representado además un proceso en el que el capilar dosificador 110 se llena desde una de sus aberturas 112, 114 en este caso con la muestra 134, por ejemplo en forma de sangre capilar. En el ejemplo de realización representado este llenado tiene lugar desde la abertura 112 que por definición es con respecto a la abertura proximal 118. Como alternativa podría tener lugar sin embargo también un llenado desde la otra abertura 114. El llenado tiene lugar preferentemente al menos casi por completo.

Durante el llenado, el capilar dosificador 110 puede estar alojado por ejemplo en un dispositivo de sujeción 138. Este dispositivo de sujeción 138 puede estar configurado por ejemplo como dispositivo de fijación. Este dispositivo de sujeción 138 puede ser también, tal como se indica en la Figura 2A por el número de referencia 140, parte componente de un dispositivo de separación, por ejemplo de una centrífuga, en particular una centrífuga de hematocrito. También puede concebirse sin embargo en principio un dispositivo de sujeción separado 138. El dispositivo de sujeción 138 puede estar diseñado en particular para sujetar el capilar dosificador 110 en posición horizontal. Con ello puede permitirse un llenado del capilar dosificador 110 de una gota de sangre 142 en una punción digital 144 de un paciente. Como alternativa o adicionalmente pueden proporcionarse sin embargo también otros tipos de muestras, por ejemplo muestras de un recipiente separado, que se llena previamente con sangre. El llenado propuesto directamente a partir de una gota de sangre 142 presenta sin embargo numerosas ventajas.

Después del llenado representado en la Figura 2A del capilar dosificador 110 tiene lugar en una etapa de procedimiento representada en la Figura 2B, un cierre de al menos una abertura 112, 114 del capilar dosificador 110. A este respecto, el capilar dosificador 110 puede estar alojado aún, lo que no está representado en la Figura 2B, en el dispositivo de sujeción 138. En el ejemplo de realización representado en la Figura 2B se cierra a este respecto la abertura proximal 118. En general, pueden cerrarse en particular aquellas de las aberturas 112, 114 que se encuentran en una etapa de separación que se describe más adelante con el uso de una centrífuga como dispositivo de separación 140, se encuentra más alejado del eje de rotación de la centrífuga, de modo que la

muestra 134 se presiona hacia esta abertura cerrada 112, 114. En el presente Ejemplo esta es la abertura proximal 118.

5 El cierre de la abertura 112, 114 puede tener lugar por ejemplo con un cierre 146, que puede comprender por ejemplo una tapa de silicona, una cera para hematocrito, una resina o un adhesivo adecuado.

10 Ya con el llenado representado en la Figura 2A del capilar dosificador 110, sin embargo también al cerrarse la abertura proximal 118 con el cierre 146 se aprecia positivamente en particular la constricción 120 en el extremo distal opuesto 126 del capilar dosificador 110. De este modo, esta constricción 120 por ejemplo al llenarse o también al colocarse el cierre 146 puede impedirse que se derrame la muestra 134 desde la abertura distal 116 a gran escala. Tal como se representa en la Figura 2B, puede salir sin embargo una menor cantidad de la muestra 134 por la abertura distal 116 y a continuación retirarse por ejemplo pasando simplemente un paño. Este sobrenadante que sale por la abertura distal 116, está designado en la Figura 2B con el número de referencia 148.

15 En la Figura 2C está representado por último el capilar dosificador 110 cerrado con el cierre 146, llenado acabado. Este puede estar alojado también en el dispositivo de sujeción 138, lo que no está representado a su vez en la Figura 2C. También es posible sin embargo en principio otro almacenamiento, y como alternativa o adicionalmente un transporte del capilar dosificador 110. Para este fin puede cerrarse opcionalmente por ejemplo también la abertura distal 116, por ejemplo mediante una tapa y/o mediante un pegado o mediante un cierre similar.

20 A continuación tiene lugar una etapa representada simbólicamente en la Figura 2D de una separación de componentes (en este caso representado en perspectiva desde arriba). En esta separación de componentes tiene lugar una separación al menos en su mayor parte de un primer componente de la muestra 134, que comprende partes corpusculares 152 de la muestra 134, de un segundo componente 154, que comprende en el ejemplo representado plasma sanguíneo 156. Esto tiene lugar por ejemplo por medio del dispositivo de separación 140 descrito anteriormente, en particular de un centrífuga. La centrífuga puede estar configurada por ejemplo como centrífuga de hematocrito o similar. En particular puede usarse una centrífuga sencilla, sin posibilidades de ajuste, por ejemplo con una velocidad de giro y/o un tiempo de recorrido predeterminados de manera fija. La separación de los dos componentes 150, 154 tiene lugar en este caso mediante fuerzas centrífugas, impulsándose las partes corpusculares 152 hacia el extremo proximal 128 del capilar dosificador 110. Los componentes más ligeros del plasma sanguíneo 156 se acumulan por el contrario hacia el extremo distal 126. Entre los dos componentes 150, 154, se forma, tal como se indica en la Figura 2D, un límite de fase 158. La posición de este límite de fase 158 se selecciona mediante el valor de hematocrito actual. La línea de separación 122 con el punto de rotura teórico 124 se selecciona en su posición de tal manera que esta se encuentra en valores de hematocrito que aparecen habitualmente dentro del intervalo del segundo componente 154, sin embargo lo más cerca posible al límite de fase 158. En particular este puede estar dispuesto, tal como se describe anteriormente, distanciado 30 mm desde el extremo distal 126.

40 En la etapa de separación pueden incorporarse opcionalmente burbujitas de aire en el capilar dosificador 110 en el extremo distal 126. Si este fuera el caso, entonces estas pueden presionarse por ejemplo en una etapa de procedimiento adicional, opcional, hacia la abertura distal 116 hacia fuera, por ejemplo empujándose en la abertura proximal 118 de nuevo masilla del cierre 146. Por ejemplo, el extremo proximal 128 puede presionarse de nuevo tras la etapa de separación a una estera de masilla. De este modo puede garantizarse que el volumen definido 130 ya no contenga ninguna burbujita de aire.

45 Después de la etapa de separación, el capilar dosificador 110 del dispositivo de separación 140 puede extraerse y subdividirse en al menos dos piezas parciales 160, 162. Esto está indicado en la Figura 2E mediante una simple rotura del capilar dosificador 110 a lo largo del punto de rotura teórico 124. Como alternativa puede tener lugar sin embargo también una subdivisión del capilar dosificador 110 en más de dos piezas parciales.

50 Mediante la separación del capilar dosificador 110 en las piezas parciales 160, 162 se selecciona un componente objetivo 164. En este ejemplo de realización representado, este componente objetivo 164 es un porcentaje lo más grande posible del plasma sanguíneo 156, que forma el segundo componente 154 de la muestra 134. El componente objetivo 164 presenta a este respecto, tal como se describe ya por medio de la Figura 1, el volumen V' exactamente definido.

55 El plasma sanguíneo 156 obtenido de esta manera en el componente objetivo 164 puede estar sustituido, por ejemplo en función del recubrimiento 132 del capilar dosificador 110, con distintos anticoagulantes. Sin embargo también puede producirse plasma sanguíneo 156 a partir de sangre no anticoagulada, por ejemplo trabajándose rápidamente de manera correspondiente.

60 El volumen objetivo separado por centrifugación del componente objetivo 164 puede ascender por ejemplo, tal como se describió anteriormente, exactamente a 31 μl . Este componente objetivo 164 puede aplicarse por ejemplo sobre un elemento de prueba 166. Este está representado a modo de ejemplo en la Figura 2F. En este sentido se muestra a modo de ejemplo un elemento de prueba 166 en forma de una tira de prueba, que presenta al menos un campo de prueba 168. Por ejemplo, este campo de prueba 168 puede comprender una química de prueba correspondiente.

Como ejemplo puede usarse un portarreactivos de HDL-C para un aparato de análisis del tipo Reflotron®. La aplicación del componente objetivo 164 en la primera pieza parcial 160 puede tener lugar por ejemplo por que la abertura distal 116 con la constricción 120 se pone en contacto con una red de soporte del campo de prueba 168. Como alternativa puede aplicarse sobre la red de soporte sin embargo también una abertura 170 que apunta al punto de rotura teórico 124, que se genera en la etapa de separación representada en la Figura 2E de las dos piezas parciales 160, 162. Se prefiere sin embargo la variante representada, en la que una de las aberturas 112, 114 ya originalmente presentes, preferentemente una abertura 114 con una constricción 120, se aplica sobre el campo de prueba 168, dado que esta abertura proporciona una superficie límite definida, por una superficie límite lisa, alisada o pulida. A continuación de la aplicación sobre el elemento de prueba 166 puede tener lugar por ejemplo una medición de una propiedad de la muestra 134 que es ahora una muestra de plasma, por ejemplo una detección cualitativa y/o cuantitativa de al menos un analito en la muestra de plasma. Por ejemplo puede detectarse lipoproteínas de alta densidad-colesterol.

El procedimiento descrito y el dispositivo 136 representado permiten además también una determinación de otras propiedades de la muestra sangre capilar. De este modo pueden llevarse a cabo también uno o varios análisis intermedios, por ejemplo después de la etapa de separación representada en la Figura 2D, sin embargo antes de la etapa de separación de las dos piezas parciales 162, 164 representada en la Figura 2E. De este modo puede determinarse por ejemplo la posición del límite de fase 158, por ejemplo por medio de un dispositivo de medición correspondiente. De esta manera puede concluirse por ejemplo directamente un porcentaje de las partes corpusculares 152 y por tanto el valor de hematocrito de la muestra 134. Esto puede tener lugar por ejemplo determinándose con ayuda de una regla calibrada, la longitud de la columna de eritrocitos, es decir, la longitud de las partes corpusculares 152 del primer componente. Dado que el capilar dosificador 110 se llena siempre de manera uniforme y preferentemente por completo, por regla general no es necesario un nomograma, de manera similar al de la determinación de hematocrito.

Después de la medición pueden desecharse ambas piezas parciales 160, 162 del capilar dosificador 110 o suministrarse a mediciones adicionales. Las técnicas necesarias para la producción del capilar dosificador con marcas y/o puntos de rotura teóricos 124 adecuados son en principio conocidos por el experto. La precisión necesaria para la cantidad que va a obtenerse de componente objetivo 164, por ejemplo plasma sanguíneo, no es un problema desde el punto de vista de la técnica de fabricación.

También el dispositivo de separación 140, por ejemplo la centrífuga, no plantea por regla general ningún requisito en cuanto a la precisión del número de revoluciones y/o tiempo de recorrido. Las fuerzas centrífugas que se generan se seleccionarán tan bajas como sea posible para no cargar excesivamente los sitios de unión en el cierre 146 en el extremo proximal 128 del capilar dosificador 110. Por ejemplo, pueden usarse fuerzas centrífugas relativas (*relative centrifugal force*, rcf) de 5.000 g a 10.000 g, en particular de 7.000 a 9.000 g y de manera especialmente preferente 8.000 g, siendo g la aceleración de la gravedad. Las medidas capilares propuestas son suficientes por ejemplo para un valor de hematocrito hasta el 60 %, para poder obtener 31 µl de plasma sanguíneo.

Mediante la colocación adecuada del punto de rotura teórico 124 en el extremo distal 126 del capilar dosificador 110 o mediante aproximación en el diámetro interior de los capilares dosificadores 110 pueden obtenerse también otras cantidades de plasma definidas u otras cantidades de componente objetivo 164. El modo de proceder principal no se modifica con ello.

Se remite a que el capilar dosificador 110 descrito también puede emplearse sin que se lleve a cabo una etapa de separación. De este modo puede aplicarse por ejemplo sin una etapa de centrifugación por medio del capilar dosificador 110 una cantidad de sangre predeterminada.

Además se remite a que el procedimiento en las Figuras 2A - 2F está representado únicamente de forma simbólica y puede modificarse aleatoriamente en el contexto de la presente invención. De este modo puede estar prevista por ejemplo la constricción 120 también, como alternativa o adicionalmente, en otra abertura 112, 114. Además el llenado puede tener lugar también desde otra abertura 112, 114. Son concebibles distintas variaciones del procedimiento descrito.

Tal como se describe anteriormente, la constricción 120 provoca, entre otras cosas, una mejora y una facilitación notables de una manipulación de los capilares dosificadores 110. En particular resulta una seguridad de manipulación elevada debido a una protección frente a un derrame indeseado. Para probar esto se llevaron a cabo distintos ensayos.

En estos ensayos se usó un capilar dosificador 110 en relación con muestras en forma de sangre capilar nueva (a continuación designada también con "K") o sangre venosa (a continuación designada también con "V"). El capilar dosificador 110 estaba recubierto con EDTA y presentaba una constricción 120. El capilar dosificador 110 presentaba una longitud de 75,00 mm ± 0,50 mm, un diámetro interior de 1,20 mm ± ,02 mm, un diámetro exterior de 1,55 mm ± 0,02 mm y una longitud de la primera pieza parcial 160 de 28,00 mm ± 0,90 mm. En la zona de la constricción 120, el capilar dosificador 110 presentaba un diámetro interior de 0,50 mm ± 0,20 mm. El punto de

rotura teórico 124 estaba marcado a ambos lados por marcas anulares negras con una anchura de 0,80 mm ± 0,10 mm, que estaban dispuestas separadas en cada caso 1,0 mm ± 0,20 mm del punto de rotura teórico 124.

El capilar dosificador 110 se llenó por completo con la muestra 134 y se mantuvo inclinado en cada caso durante 5 s con un ángulo de inclinación con respecto a la horizontal. A este respecto se llevaron a cabo mediciones separadas para ambas dirección de inclinación, es decir, en cada caso una vez para una inclinación, en la que la abertura 114 dotada de la constricción 120 apuntaba hacia abajo (a continuación designado también con "extremo de constricción hacia abajo" o "KU"), así como en cada caso una vez para una inclinación, en la que la abertura 112 sin constricción 120 apuntaba hacia abajo (a continuación designado también con "extremo abierto hacia abajo" o "OU").

Los resultados de estas mediciones están representados en la Tabla 1. Las abreviaturas usadas en esta Tabla 1 "K", "V", "KU" y "OU" se explicaron ya anteriormente. Además, en las columnas designadas con los ángulos de inclinación de la Tabla 1 indican en cada caso para cada ensayo, si la muestra 134 se mantuvo durante el ensayo en los capilares dosificadores 110 (designado con "+") o se derramó (designado con "-").

Tal como muestran los resultados en la Tabla 1, ambos tipos de sangre (capilar y venosa) cumplen con una excepción (la serie número 6), las condiciones de ensayo hasta un ángulo de 30°. Esto proporciona una seguridad frente a derrame suficiente durante la manipulación con los capilares dosificadores 110, por ejemplo al retirarse de un soporte, un cierre con cera para hematocrito o procesos de manipulación similares. Los capilares dosificadores 110 totalmente llenos con estas dimensiones sin constricción 120 se derraman ya en el caso de un soporte inclinado de aproximadamente 5°, lo que puede suceder también de forma involuntaria durante la manipulación. Además, la constricción 120 permite el giro rápido del capilar dosificador 110 en un movimiento de 180°, lo que no es posible así mismo sin constricción 120. Por lo tanto, la constricción 120 representa una característica de seguridad esencial durante la manipulación con el capilar dosificador 110.

Tabla 1: Resultados de ensayo para el derrame de muestra a partir de capilares dosificadores con constricción a distintos ángulos de inclinación.

N.º actual:	Muestra	Dirección de inclinación	5°	10°	15°	20°	25°	30°	35°	40°
1	K	KU	+	+	+	+	+	+	-	-
2	K	OU	+	+	+	+	+	+	-	-
3	K	KU	+	+	+	+	+	+	+	-
4	K	OU	+	+	+	+	+	+	-	-
5	K	KU	+	+	+	+	+	+	+	-
6	K	OU	+	+	+	+	+	-	-	-
7	V	KU	+	+	+	+	+	+	+	-
8	V	OU	+	+	+	+	+	+	-	-
9	V	KU	+	+	+	+	+	+	+	-
10	V	OU	+	+	+	+	+	+	-	-
11	V	KU	+	+	+	+	+	+	+	-
12	V	OU	+	+	+	+	+	+	-	-
13	K	KU	+	+	+	+	+	+	-	-
14	K	OU	+	+	+	+	+	+	-	-
15	K	KU	+	+	+	+	+	+	-	-
16	K	OU	+	+	+	+	+	+	-	-
17	V	KU	+	+	+	+	+	+	+	-
18	V	OU	+	+	+	+	+	+	-	-
19	V	KU	+	+	+	+	+	+	+	-
20	V	OU	+	+	+	+	+	+	-	-

El tiempo de espera usado en los ensayos descritos de 5 s ofrece en la práctica un tiempo suficiente para una manipulación de los capilares dosificadores 110 con plena libertad. Los ensayos dieron como resultado además que ninguno de los usuarios que manipulaban los capilares dosificadores 110 burló el contratiempo de que el capilar dosificador 110 se derramara en los ensayos. En el caso de capilares de hematocrito abiertos, que están totalmente llenos, aparecen contratiempos de este tipo sin embargo con frecuencia en la práctica. Además, los ensayos han dado como resultado que el capilar dosificador 110 con la constricción 120 tras un cierre por un lado opcional, por ejemplo con cera para hematocrito, estaba incluso totalmente protegido frente a un derrame, al menos hasta que se llevó a cabo el proceso de separación.

La constricción 120 está prevista preferentemente, tal como también en los ensayos descritos, únicamente por un lado. Un motivo importante adicional para esta colocación por un lado de la constricción 120 es el comportamiento de derrame de una parte de rotura de los capilares dosificadores 110, por ejemplo la primera pieza parcial 160 en la Figura 2E. El contenido de esta primera pieza parcial 160, por ejemplo su contenido de plasma, se aplicará por ejemplo tras una centrifugación, por completo sobre el elemento de prueba 166, por ejemplo un soporte de prueba Reflotron HDL C. Esto funciona sin embargo en muchos casos solo cuando la primera pieza parcial 160 se expone sin presión al campo de prueba 168 y/o una zona objetivo, por ejemplo en el caso del soporte de prueba Reflotron HDL C el campo de aplicación amarillo y se mezcla en un movimiento ligeramente circular hasta que este está totalmente vacío. El extremo de constricción con la constricción 120 está en muchos casos rectificado de forma lisa o está redondeado, por ejemplo redondeado al fuego. Si, por el contrario, el otro extremo de la primera pieza parcial 160 se usara para el movimiento durante la aplicación, el campo de prueba 168 podría dañarse y volverse inutilizable mediante la fricción del extremo de capilar de canto afilado de esta primera pieza parcial 160, por ejemplo sobre un tejido de cubierta de este campo de prueba 168. De manera especialmente preferente, el extremo de constricción está concluido por lo tanto de forma plana.

El capilar dosificador 110 se llena además preferentemente a través del extremo de constricción con la muestra 134. Por consiguiente, el capilar dosificador 110 está contaminado después del llenado por regla general exclusivamente en el lado del extremo de constricción en su lado exterior con muestra 134, por ejemplo con sangre. La limpieza del capilar dosificador 110 desde fuera es relativamente difícil sin embargo en la práctica y requiere habilidad. De este modo, por ejemplo limpiar con un paño los capilares dosificadores 110 con los capilares abiertos requiere habilidad y rapidez, para no arrastrar por ejemplo mediante una fuerza de succión de un paño de celulosa usado para limpiar, una parte de la muestra 134, por ejemplo de la sangre, a partir del capilar dosificador 110. Si, por el contrario, se usa una constricción 120, entonces el proceso de limpieza es por regla general totalmente no crítico debido a esta constricción 120 y puede llevarse también sin problema por un profano. La fuerza capilar elevada en la constricción 120 impide de forma fiable un arrastre de muestra 134, por ejemplo sangre, por el paño para limpiar.

Lista de números de referencia

110	capilar dosificador
30 112	abertura
114	abertura
116	abertura distal
118	abertura proximal
120	constricción
35 122	línea de separación
124	punto de rotura teórico
126	extremo distal
128	extremo proximal
130	volumen definido
40 132	recubrimiento anticoagulante
134	muestra
136	dispositivo para la provisión de un componente objetivo de una muestra de sangre
138	dispositivo de sujeción
140	dispositivo de separación
45 142	gota de sangre
144	punción digital
146	cierre
148	sobrenadante
150	primer componente
50 152	partes corpusculares
154	segundo componente
156	plasma sanguíneo
158	límite de fase
160	primera pieza parcial
55 162	segunda pieza parcial
164	componente objetivo
166	elemento de prueba
168	campo de prueba
170	abertura
60	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la provisión de al menos un volumen definido de un componente objetivo (164) de una muestra (134), que comprende las siguientes etapas:
 - proporcionar al menos un capilar dosificador (110) con al menos dos aberturas (112, 114), estando dispuestas las aberturas (112, 114) en extremos del capilar dosificador (110), en el que al menos una de las aberturas (112, 114), en particular una abertura distal (116), presenta una constricción (120), estando dispuesta la constricción (120) directamente en la abertura (112, 114), comprendiendo la constricción (120) al menos un borde circunferencial, que sobresale hacia dentro, del capilar dosificador (110), estando diseñada la constricción (120) de tal manera que un diámetro interior del capilar dosificador (110) se estrecha mediante la constricción (120) en la zona de la constricción (120) hasta un valor del 10 % al 80 % del diámetro interior en la zona fuera de la constricción (120), en el que el capilar dosificador (110) además entre las aberturas (112, 114) presenta al menos una línea de separación (122) con al menos un punto de rotura teórico (124);
 - 10 - llenar al menos parcialmente el capilar dosificador (110) con la muestra (134);
 - 15 - llevar a cabo una separación de componentes para la separación al menos parcial de al menos dos componentes (150, 154) de la muestra (134) dentro del capilar dosificador (110); y
 - 20 - dividir el capilar dosificador (110) en al menos dos piezas parciales (160, 162), conteniendo al menos una de las piezas parciales (160) el volumen definido del componente objetivo (164).
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, que comprende además una provisión del volumen definido del componente objetivo (164) en al menos un uso en medicina y/o en diagnóstico, en particular un procedimiento de análisis para detectar al menos un analito en el componente objetivo (164).
- 25 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que la provisión del volumen definido del componente objetivo (164) tiene lugar mediante aproximación de una abertura de pieza parcial (114, 118, 170) de al menos una de las piezas parciales (160) a un elemento de prueba (166) y/o un portamuestras.
- 30 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la muestra (134) comprende una muestra de sangre, en el que con la separación de componentes por medio de la acción de fuerzas centrífugas y/o fuerzas gravitacionales se separan componentes corpusculares (152) de la muestra (134) al menos en parte del plasma sanguíneo (156), teniendo lugar la división del capilar dosificador (110) de tal manera que el volumen definido del componente objetivo (164) contiene exclusivamente plasma sanguíneo (156).
- 35 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que el capilar dosificador (110) presenta un volumen de capilar, comprendiendo el volumen definido del componente objetivo (164) menos del 50 % del volumen de capilar.
- 40 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos una etapa de análisis intermedia realizada después de realizar la separación de componentes y antes de dividir el capilar dosificador (110), en el que a partir de la separación al menos parcial de los al menos dos componentes de la muestra (134) dentro del capilar dosificador (110) se deduce al menos una propiedad de la muestra (134), en particular un porcentaje de componentes corpusculares en la muestra (134).
- 45 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos una de las aberturas (112, 114), en particular una abertura proximal (118), se cierra antes de realizar la separación de componentes, teniendo lugar el cierre preferentemente mediante al menos uno de los siguientes cierres (146): una masilla; una tapa, en particular una tapa de plástico, preferentemente una tapa de silicona; una cera, en particular una cera para hematocrito; una resina; un adhesivo.
- 50 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que para dividir el capilar dosificador (110) se usa al menos un procedimiento de rotura mecánico, presentando el capilar dosificador (110) preferentemente al menos un punto de rotura teórico (124).
- 55 9. Capilar dosificador (110) para la provisión de al menos un volumen definido de un componente objetivo (164) de una muestra (134) con el uso de un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos dos aberturas (112, 114), estando dispuestas las aberturas (112, 114) en extremos del capilar dosificador (110), en el que al menos una de las aberturas (112, 114) presenta al menos una constricción (120), estando dispuesta la constricción (120) directamente en la abertura (112, 114), comprendiendo la constricción (120) al menos un borde circunferencial, que sobresale hacia dentro, del capilar dosificador (110), estando diseñada la constricción (120) de tal manera que un diámetro interior del capilar dosificador (110) se estrecha mediante la constricción (120) en la zona de la constricción (120) hasta un valor del 10 % al 80 % del diámetro interior en la zona fuera de la constricción (120), presentando el capilar dosificador (110) además entre las aberturas (112, 114) al menos una línea de separación (122) con al menos un punto de rotura teórico (124).
- 60
- 65

10. Capilar dosificador (110) de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que el capilar dosificador (110) presenta un volumen de capilar, comprendiendo el volumen definido del componente objetivo (164) menos del 50 % del volumen de capilar.
- 5 11. Capilar dosificador (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, referentes a un capilar dosificador (110), presentando el capilar dosificador (110) al menos un principio activo anticoagulante, en particular un recubrimiento anticoagulante (132), en particular un recubrimiento de EDTA.
- 10 12. Capilar dosificador (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, referentes a un capilar dosificador (110), estando diseñado el capilar dosificador (110) en la abertura (112, 114) provista de la constricción (120) de forma lisa y/o plana, en particular pulido y/o redondeado mediante exposición a calor.
- 15 13. Dispositivo para la provisión de al menos un volumen definido de un componente objetivo (164) de una muestra (134), que comprende al menos un capilar dosificador (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, referentes a un capilar dosificador (110), que comprende además al menos un dispositivo de separación (140) para llevar a cabo una separación de componentes para la separación al menos parcial de al menos dos componentes (150, 154) de la muestra (134) dentro del capilar dosificador (110).
- 20 14. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación anterior, que comprende además un dispositivo de sujeción (138), que está configurado para fijar el capilar dosificador (110) en una posición definida para llenar al menos parcialmente el capilar dosificador (110) con la muestra (134), en particular en una posición esencialmente horizontal.

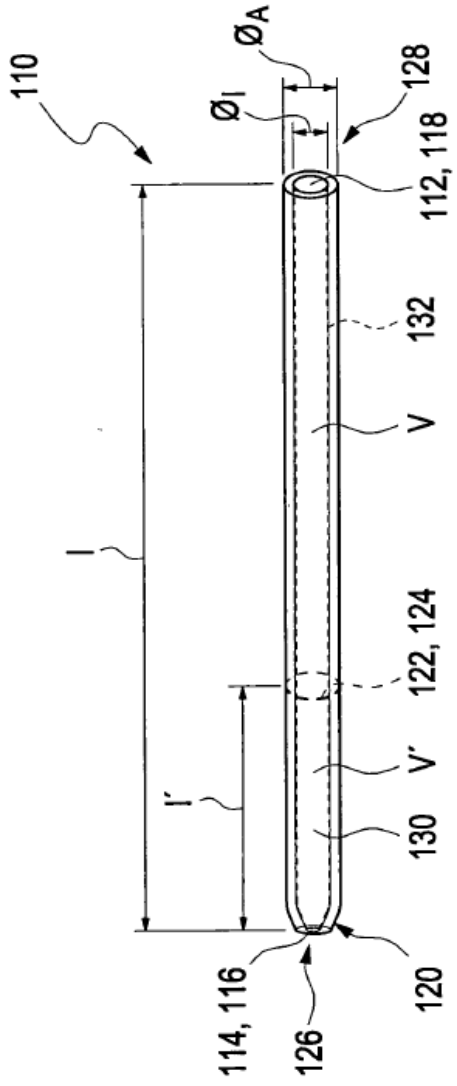


Fig. 1

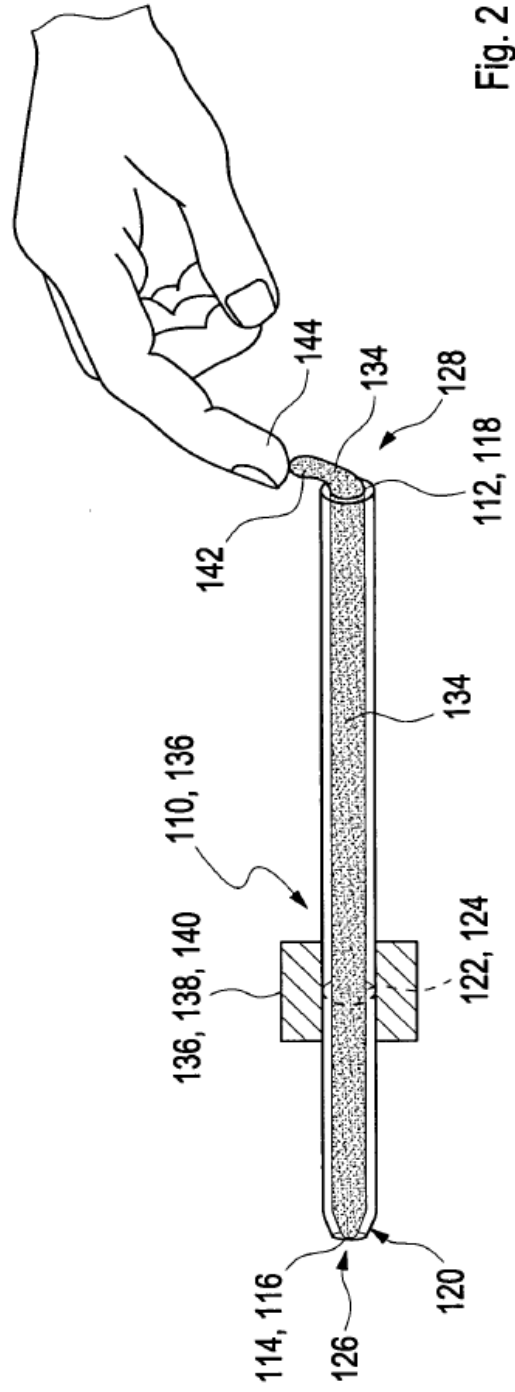


Fig. 2 A

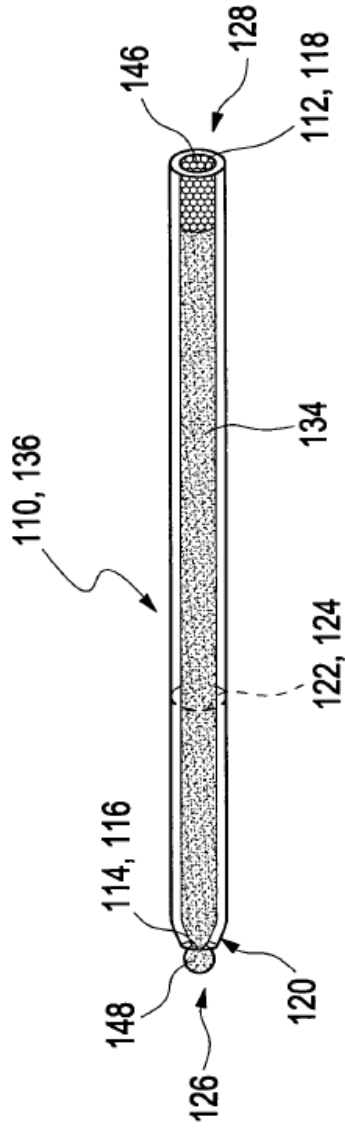


Fig. 2 B

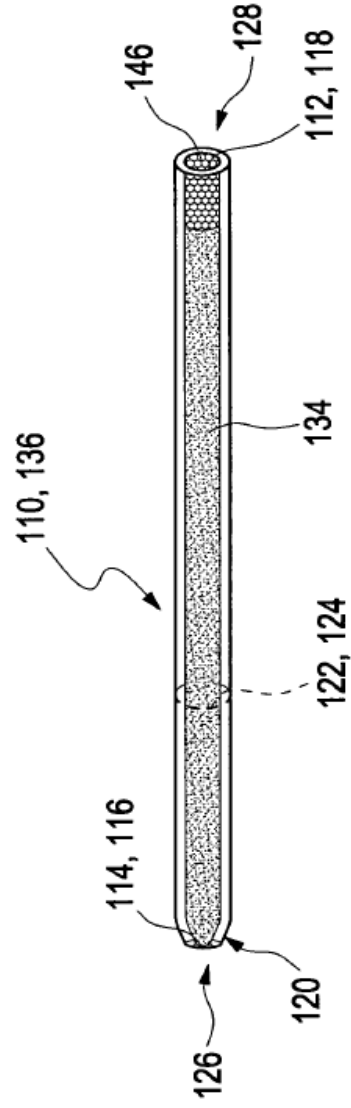


Fig. 2 C

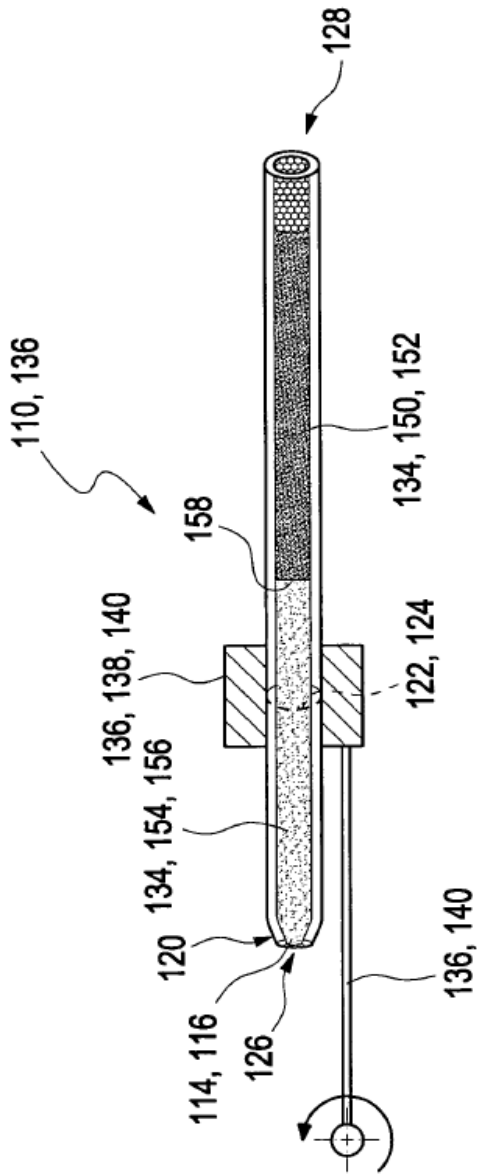


Fig. 2 D

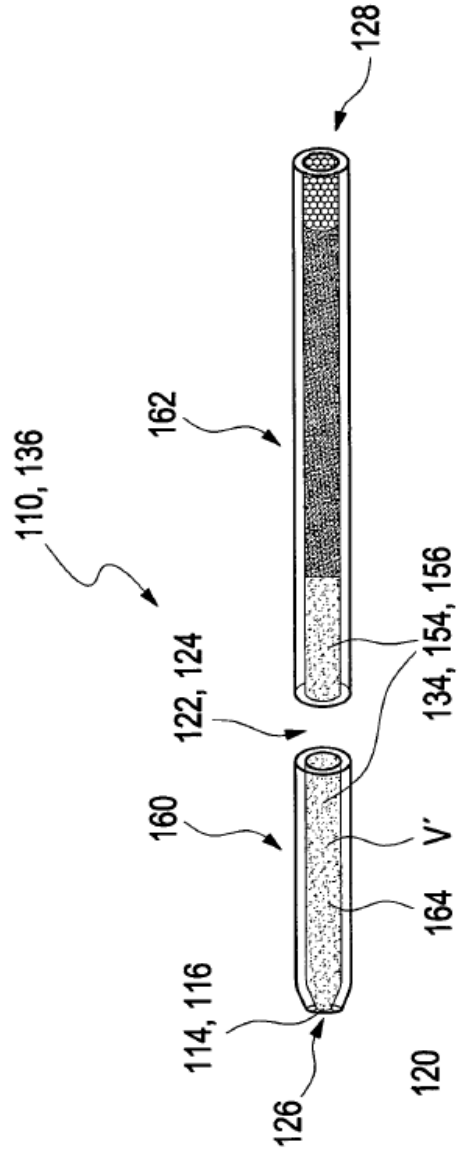


Fig. 2 E

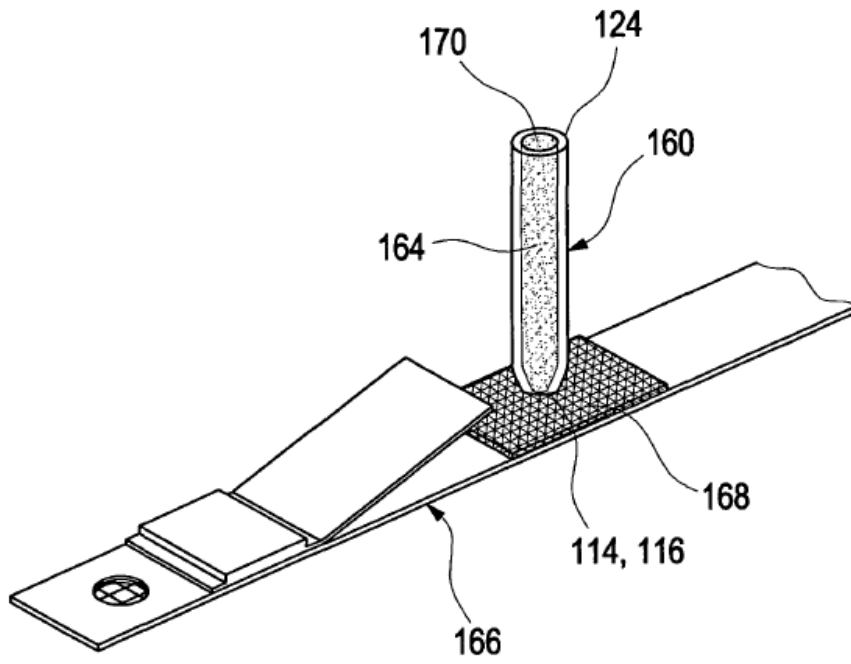


Fig. 2 F