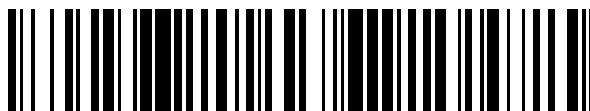


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 758**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2014** E 14190680 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017** EP 3015168

54 Título: **Sellantes compuestos y separadores de plasma para tubos de recogida de sangre**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2017

73 Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland CA 94607-5200, US

72 Inventor/es:

EMERSON, JANE F.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 643 758 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

Sellantes compuestos y separadores de plasma para tubos de recogida de sangre

Campo de la invención

El campo de la invención son tecnologías de separación de muestras.

5 Antecedentes

El análisis de muestras de sangre a menudo requiere la separación de sangre completa en una fracción de suero y una fracción que contiene células. En la técnica se sabe bien que la separación de sangre completa se puede realizar mediante centrifugación disponiendo sangre completa en un tubo de recogida de sangre, colocando el tubo en una centrifugadora, y haciendo girar la sangre.

10 Desafortunadamente, una vez se separa la sangre, las fracciones de la sangre completa se pueden remezclar provocando contaminación de las fracciones a través de difusión, agitación, extracción de muestra, u otra interacción no deseable. Idealmente, las dos fracciones deben permanecer aisladas para asegurar que no ocurre contaminación cuando se accede a la fracción deseada.

15 En un intento por vencer los problemas tratados anteriormente, se han realizado esfuerzos para proporcionar geles separadores dispuestos en una parte inferior de un tubo. Estos geles separadores están pensados para ayudar a conservar la estabilidad de analitos, disminuir la mano de obra manual (pipeteo a un tubo secundario), y permitir un procesamiento retrasado que puede ser el resultado de la necesidad de transportar muestras desde ubicaciones de extracción a instalaciones de ensayos. Algunas propiedades funcionales y de prestaciones de los geles típicamente incluyen las siguientes: (1) las propiedades de gel impiden el flujo antes del uso para eliminar el potencial de reflujo durante la extracción de sangre; (2) el gel tiene un valor de densidad entre células y suero/plasma (gravedad específica de aproximadamente 1,04); (3) el gel es tixotrópico (adelgazamientos por cizalladura en centrifugadora bajo protocolos ordinarios de laboratorios clínicos); (4) el gel se licua y fluye pasando células sanguíneas y proteínas durante la centrifugación; y (5) el gel licuado vuelve a gel en una capa entre células y suero después de la centrifugación y se adhiere a la pared de tubo. Además, los componentes del gel generalmente no deben interferir con componentes sanguíneos o análisis usados en un laboratorio clínico.

25 Desafortunadamente, geles separadores conocidos padecen una o más desventajas directas e indirectas, incluidas por ejemplo: interferencia (ciertos análisis se conocen por ser problemáticos); deriva de analito debido a permeabilidad, atrapamiento de células en o sobre la superficie del gel; contaminación física de sondas de analizador o con geles de electroforesis; imprecisiones provocadas por volver a girar; la necesidad de dividir en partes alicuotas (con costes de mano de obra manual presente y el potencial de errores de reetiquetado); aspiración incompleta que afecta negativamente a la estandarización y que da como resultado desechos; y asuntos de almacenamiento/envío tales como desprendimiento de gel, asuntos de congelación-descongelación, y la imposibilidad de remezclar una muestra con una barrera de gel blando.

35 En un intento por vencer algunos de los problemas asociados con geles separadores, se ha realizado un esfuerzo para tratar de proporcionar composiciones y métodos para separación de sangre completa que asegure que las fracciones separadas de sangre completa son protegidas eficazmente contra contaminación debido a interacciones no deseadas de muestras. Por ejemplo, el solicitante ha obtenido varias patentes por esfuerzos anteriores dirigidos hacia separadores y métodos de suero de fotopolímero (p. ej., patentes de EE. UU. n.ºs 7.674.388, 7.673.758, 7.775.962, 7.971.730, 7.780.861, 8.206.638, 8.282.540). Los separadores de suero de fotopolímero pueden ser ventajosos para proporcionar una interfaz sólida (cuando se polimeriza el gel de fotopolímero) entre células y suero o plasma, lo que permite una aspiración completa de la muestra. Adicionalmente, un tubo que comprende algunos geles separadores de fotopolímero (antes de la polimerización para formar un sólido) se pueden enviar, refrigerar o congelar con ciclos repetidos de congelación-descongelación. Todavía aún más, el tubo se puede mezclar sin perturbar la barrera para asegurar un muestreo uniforme de la fracción de prueba (p. ej., no se remezcla sangre cuando se agitan los tubos), el tubo está libre de material de gel blando (tras la polimerización) que puede obstruir puntas de pipetas o sondas de analizador, o entrar en contacto con fracción de prueba para interferir con métodos de análisis de laboratorio susceptibles (p. ej., electroforesis, etc.).

50 Desafortunadamente, algunas composiciones de separador y métodos conocidos han sido problemáticos por diversas razones, incluido el alto coste de composiciones fotocurables, la necesidad de formular una composición tixotrópica, el calor producido en reacciones exotérmicas de polimerización que puede afectar al analito, imposibilidad de esterilizar por medio de irradiación al tiempo que se mantiene la capacidad de fluidez de las composiciones de separador para el subsiguiente curado por UV (p. ej., tras el envío de la composición esterilizada en tubos de recogida de muestras), y requisitos de exposición a luz UV dependiente del volumen.

Así, todavía existe la necesidad de mejores tecnologías de separación.

55

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un tubo de recogida de muestras y un método para producir un tubo de recogida de muestras como se define en las reivindicaciones adjuntas. En esta memoria se describen generalmente aparatos, composiciones, sistemas y métodos que tratan de resolver problemas descritos anteriormente proporcionando un tubo de recogida de muestras según la invención. En algunos aspectos, cada uno del material de capa de componente de gel y el material de capa de componente de sellante fotocurable podría comprender capas separadas (p. ej., antes de esterilización por irradiación, antes de centrifugación, antes de curado, después de esterilización por irradiación, después de centrifugación, después de curado, antes y después de esterilización por irradiación, antes y después de centrifugación, antes y después de curado). Adicionalmente o como alternativa, el material de capa de componente de gel y el material de capa de componente de sellante fotocurable podrían comprender una mezcla.

En algunos aspectos, el componente de sellante fotocurable podría ser opcionalmente antitixotrópico. Adicionalmente o como alternativa, el componente de sellante fotocurable se podría formular para polimerizarse en menos de diez minutos a una dureza de al menos 1 en la escala de dureza Shore 00 cuando es activado por una fuente de energía adecuada (p. ej., luz UV, etc.). Visto desde otra perspectiva, el componente de sellante fotocurable podría comprender un promotor para permitir la polimerización en menos de diez minutos a al menos 1 en la escala de dureza Shore 00 cuando es activado por una fuente de energía adecuada. Adicionalmente o como alternativa, el componente de sellante fotocurable se podría formular para polimerizarse en menos de diez minutos a al menos 10 en al menos una de la escala de dureza Shore A y la escala de dureza Shore D cuando es activado por una fuente de energía adecuada. Visto desde incluso otra perspectiva, se contempla que el componente de sellante fotocurable, después de la polimerización activado por una fuente de energía adecuada, podría ser un sólido con respecto a una sonda.

En esta memoria se describen además aparatos, sistemas y métodos en los que un tubo de recogida incluye una sustancia separadora que podría mantener niveles de analito (p. ej., niveles de potasio y niveles de glucosa, etc.) dentro de umbrales aceptables durante periodos de tiempo prolongados. En un aspecto, los niveles de potasio son estables dentro del 10% de un nivel inicial antes de centrifugación y niveles de glucosa son estables dentro del 5%. Visto desde otra perspectiva, uno o ambos del componente de gel y el componente de sellante fotocurable (p. ej., la sustancia separadora entera) se podrían formular para mantener un nivel de potasio de una muestra dispuesta en el tubo dentro del 25%, dentro del 15%, dentro del 10%, o incluso dentro del 5% de un nivel inicial de potasio durante al menos cuatro días. También se contempla que uno o ambos del componente de gel y el componente de sellante fotocurable se podrían formular para mantener un nivel de glucosa de una muestra dispuesta en el tubo dentro del 25%, dentro del 15%, dentro del 10%, o incluso dentro del 5% de un nivel inicial de potasio durante al menos cuatro días, más preferiblemente durante al menos cinco días.

Adicionalmente o como alternativa, la sustancia separadora podría ser ventajosamente biocompatible con sangre completa, y formularse para tener una densidad entre una densidad media de una fracción suero / plasma de sangre completa y una fracción que contiene células de sangre completa (p. ej., aproximadamente $1,04 \text{ g/cm}^3$). El componente de sellante fotocurable típicamente tiene una densidad que es ligeramente inferior que el componente de gel de manera que, al curarse, el componente de sellante fotocurable se asienta en la parte superior del componente de gel y proporciona una barrera clara. Adicionalmente o como alternativa, la sustancia separadora podría ser fluible en sangre completa antes del curado, e inmovilizarse después del curado formando una capa sellante sólida.

Visto desde otra perspectiva, el tema de asunto inventivo incluye métodos según se define en las reivindicaciones adjuntas. Una etapa contemplada de los métodos descritos en esta memoria podría incluir disponer un material de capa de componente de sellante fotocurable en una luz del tubo. Una etapa adicional podría incluir disponer un material de capa de componente de gel separador en la luz del tubo. Las etapas mencionadas anteriormente podrían completarse en cualquier orden adecuado de manera que el componente de gel se podría disponer encima o debajo del componente de sellante fotocurable. En algunos métodos, el material de capa de componente de sellante fotocurable se deposita antes/debajo del material de capa de componente de gel, y se configura para formar una capa selladora sólida encima del material de capa de componente de gel al curarse. En algunos métodos contemplados, el componente de gel se coloca primero en un tubo, seguido por un componente de sellante fotocurable. Al centrifugar, el componente de sellante podría subir por encima del componente de gel para formar una capa selladora que actúa como barrera entre el componente de gel y una fracción de plasma, suero, u otra muestra. Se debe apreciar que el componente de gel y el componente de sellante fotocurable componen una sustancia separadora compuesta como se ha descrito anteriormente.

Algunos métodos contemplados podrían comprender adicionalmente disponer una muestra (p. ej., sangre, etc.) en la luz del tubo, y centrifugar el tubo de recogida de muestras con la sustancia separadora compuesta y la muestra dispuestas en el mismo. Adicionalmente o como alternativa, el tubo de recogida de muestra se podría exponer a luz UV (p. ej., durante o después de la centrifugación) para solidificar el componente de sellante fotocurable. Adicionalmente o como alternativa, cuando se dispone sangre completa en el tubo, un método del tema de asunto inventivo podría comprender separar una fracción que contiene células de la sangre completa de la fracción de suero (p. ej., retirando físicamente una fracción por medio de una pipeta, etc.) después de exponer el tubo a luz UV u otra

fuelle de energía adecuada para iniciar la polimerización del componente de sellante fotocurable.

5 Otras etapas opcionales de algunos métodos contemplados incluyen, entre otras cosas, esterilizar un tubo de recogida antes o después de disponer una sustancia separadora compuesta en el mismo, e introducir vacío en una luz del tubo. La etapa de esterilizar se podría realizar de cualquier manera adecuada, incluida por ejemplo, irradiación gamma o esterilizar los componentes exponiendo a calor (p. ej., a al menos 250 grados Celsius, etc.). La etapa de introducir vacío se podría realizar de cualquier manera adecuada, incluida por ejemplo, descomprimiendo el volumen de la luz usando cualquier bomba adecuada. La expresión "vacío" como se emplea en esta memoria significa un vacío parcial que tiene una presión inferior a la presión externa al tubo.

10 Se debe apreciar que un tubo de recogida de muestras del tema de asunto inventivo se podría usar para fraccionamiento de cualquier muestra adecuada, incluida por ejemplo, sangre completa. Sustancias separadoras adecuadas se formulan para tener una densidad adecuada intermedia a las fracciones del líquido que se está separando. Cuando el líquido que se está separando es sangre completa, por ejemplo, la sustancia separadora se podría formular para tener una densidad entre una densidad media de una fracción de suero de sangre completa y una fracción que contiene células de sangre completa, y para ser fluible en sangre completa. Una vez la sustancia
15 separadora separa fracciones del líquido que se está separando, la capa/componente de sellante fotocurable se puede endurecer a través de polimerización.

Ventajosamente se podrían incluir otros componentes en un tubo del tema de asunto inventivo, incluido por ejemplo, un anticoagulante (p. ej., cuando una muestra comprende plasma) o un coágulo activador (p. ej., cuando una muestra comprende suero).

20 Además en esta memoria se describen aparatos, composiciones, sistemas y métodos para proporcionar composiciones polimerizables que son esterilizables por medio de irradiación o aplicación de calor, mientras se mantiene una capacidad de fluidez predeterminada eficaz para permitir la sedimentación de la composición bajo una fuerza centrífuga a una posición entre una fase vacía de células de sangre completa y una fase enriquecida con células de sangre completa. En algunos aspectos, la composición polimerizable comprende un oligómero, un fotoiniciador, un estabilizador y un antioxidante, y se puede disponer dentro de una luz de un tubo de recogida de
25 muestras. Cuando el tubo y la composición polimerizable se esterilizan por medio de irradiación o calor, la capacidad de fluidez predeterminada de la composición se mantiene preferiblemente de una manera que permite la subsiguiente polimerización de la composición por medio de curado por UV. Diversos objetos, características, aspectos y ventajas del tema de asunto inventivo se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones preferidas, junto con los dibujos adjuntos en los que numerales semejantes representan componentes semejantes.
30

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un tubo separador de plasma disponible comercialmente (BD vacutainer) como control y con un sellante de fotopolímero.

35 La figura 2 es una vista en sección transversal de un tubo separador que comprende un separador de fotopolímero del tema de asunto inventivo.

Descripción detallada

La siguiente explicación proporciona muchos ejemplos de realizaciones del tema de asunto inventivo.

40 Sustancias separadoras del tema de asunto inventivo son ventajosas sobre sustancias separadoras existentes al menos por las siguientes razones:

- La posibilidad de separar atrapamientos de células que pueden ocurrir dentro del gel desde la fracción de prueba.
- Reducir la intensidad de luz UV y el tiempo de exposición requeridos para curar (solidificar) completamente la barrera, al menos porque se reduce el volumen del componente de sellante fotocurable requerido. Esta reducción
45 tiene los beneficios adicionales de disminuir el efecto de UV en pigmentos sensibles a la luz, mejorar el flujo de trabajo al disminuir el tiempo de procesamiento, y disminuir la producción de calor exotérmico durante el curado, lo que puede afectar a ciertos componentes sanguíneos tales como las enzimas.
- Permite una aspiración completa de una muestra sin substancial contaminación, si acaso, desde el componente de gel, al menos porque el componente de sellante fotocurable solidificado actúa como barrera contra el componente
50 de gel.
- Permite mezclar una fracción libre de células de sangre completa para asegurar un muestreo uniforme.
- Impide remezclar sangre que puede ocurrir cuando separadores de gel blandos son perturbados físicamente por agitación, por ejemplo, durante envío o mezcla.

- Disminuye la interferencia del componente de gel o fracción celular de sangre completa.
- Permite repetidos ciclos de congelación/descongelación del tubo. La congelación de suero o plasma es una práctica común, por ejemplo, para futuros ensayos o para cumplimiento de ciertos requisitos reguladores. Cuando se usa un gel separador para separar fracciones de una muestra, la fracción por debajo del separador típicamente se congelará antes que el gel, expandiendo y distorsionando de ese modo la forma de la barrera de gel separador. Como una sustancia separadora del tema de asunto inventivo incluye un componente de sellante fotocurable que se formula para solidificarse al exponerse a una fuente de energía adecuada, algunos o todos los problemas típicamente asociados con congelación y descongelación de tubos separadores se reducen significativamente o incluso se eliminan.
- La capa fotocurable se puede minimizar en volumen reduciendo de ese modo el coste.
- No es necesario que la capa fotocurable sea tixotrópica dado que se carga gel blando tixotrópico en el tubo por encima de la capa fotocurable y no dará como resultado flujo antes del uso. Esto permite composiciones simples con menos atrapamiento de células, y elimina la necesidad de aditivos que puedan contribuir a degradar células sanguíneas o interferencia con análisis de laboratorio.
- Disminuye los costes de mano de obra asociados con retirar suero o plasma a un tubo secundario.
- Disminuye el potencial de errores de reetiquetado asociados con retirar suero o plasma a un tubo secundario.

Se ha demostrado factibilidad usando un sellante fotocurable que comprende: (1) al menos uno de un monómero, y un oligómero (p. ej., una combinación (p. ej., Ebecryl, Cytec) de los mismos), con (2) un fotoiniciador (p. ej., Additol® BDK, Additol® TPO) y (3) un estabilizador (fenotiazina). Se debe apreciar que se puede usar cualquier componente de sellante fotocurable comercialmente adecuado. Componentes sellantes fotocurables adecuados son típicamente al menos uno de un gel (p. ej., cuando se añade un agente gelificante (p. ej., DBS o sílice, etc.)) y fluible (con sangre completa) antes de la polimerización, y se puede solidificar cuando se expone a una fuente de energía adecuada (p. ej., luz UV, etc.). Ejemplos de sellantes fotocurables adecuados pueden incluir, entre otras cosas, MLA (p. ej., M1L1A1), MLAI (p. ej., M1L1A1 y fenotiazina), MAI (p. ej., M1A1 y fenotiazina), LAI (p. ej., L1A1 y fenotiazina), y LMA (p. ej., L1M1A1). Tal como se emplea en esta memoria, M = un monómero (p. ej., M1, que es un monómero trimetilolpropano propoxilato triacrilato de Sigma-Aldrich Cat. n.º 407577, etc.); L = un oligómero (p. ej., L1 = Ebecryl 230 de Allnex, anteriormente de Cytec Industries, Inc., etc.); A = a fotoiniciador (p. ej., A1 = Additol BDK); I = a estabilizador (p. ej., fenotiazina, etc.). Véase la Tabla 1 a continuación. Se puede incluir LAI (p. ej., L1, A1 y fenotiazina) en algunos componentes sellantes fotocurables especialmente preferidos, ya que puede tener el intervalo de densidad deseado de 1,00-1,09 g/cm³.

Otros ejemplos de sellantes fotocurables incluyen LAIR, LAIE (p. ej., L1, A1, fenotiazina y tocoferol), y LAIER, en donde R = un agente gelificante (p. ej., DBS, sílice, etc.), y E = al menos uno de un antioxidante y un neutralizante de radicales (p. ej., Vitamina E, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), caroteno, bilirrubina, ácido ascórbico, etc.) Si bien R y E generalmente no son necesarios, cada uno puede proporcionar características ventajosas al sellante fotocurable. Más específicamente, un agente gelificante generalmente no es un componente necesario del sellante fotocurable porque se puede cargar un gel tixotrópico blando en el tubo encima de la capa fotocurable de manera que no haya como resultado flujo antes del uso. No obstante, puede ser deseable tener un sellante tixotrópico, por ejemplo, cuando es deseable tener el sellante dispuesto en el tubo en parte superior del componente de gel blando. Adicionalmente, un neutralizante de radicales tal como compuestos que tienen actividad de Vitamina E (p. ej., tocoferol), si bien no es necesario, puede permitir al sellante fotocurable ser esterilizado por medio de irradiación sin curado (p. ej., cambiando las propiedades de densidad), en lugar de requerir esterilización por calor para mantener una capacidad de fluidez eficaz para permitir la sedimentación entre dos fracciones de una muestra.

Tabla 1

| ABREVIATURA | NOMBRE |
|-------------|--|
| R | Agente gelificante (p. ej., DBS, sílice, etc.) |
| M | Monómero |
| M1 | Trimetilolpropano propoxilato triacrilato |
| L | Oligómero |
| L1 | Ebecryl 230 de Allnex |
| A | Fotoiniciador |
| A1 | Additol BDK |
| I | Estabilizador |

| ABREVIATURA | NOMBRE |
|-------------|--|
| I1 | Fenotiazina |
| E | Antioxidante / neutralizante de radicales (p. ej., Vitamina E, BHT, BHA, carotona, bilirrubina, ácido ascórbico, etc.) |
| D | Ajustador de densidad (p. ej., Ebecryl 113 de Cytec, etc.) |

5 Se contempla que separadores compuestos del tema de asunto inventivo, en uno o ambos componentes fotocurable y de gel, podrían incluir un polímero tal como aceite de silicio, poliamidas, polímeros olefínicos, poliácridatos, poliésteres y copolímeros del mismo, polisilanos y poliisoprenos. Adicionalmente o como alternativa, separadores compuestos podrían incluir un relleno (p. ej., sílice, látex u otro material inerte) para ajustar una densidad del separador o componente del mismo. Adicionalmente o como alternativa, separadores compuestos podrían incluir materiales o reactivos adicionales para lograr una finalidad deseada (p. ej., EDTA (agente quelante), o heparina, citrato, dextrosa (anticoagulantes)).

10 De manera similar, se debe apreciar que cualquier componente de gel adecuado se puede disponer en un tubo del tema de asunto inventivo. Componentes de gel adecuados incluyen los que se licuan durante la centrifugación y se vuelven gel después de eso, y pueden incluir, por ejemplo, geles comerciales (p. ej., tubos de recogida de sangre BD Vacutainer® SST™, BD Vacutainer® PST™, Vacuette® con geles separadores, tubos de gel separador de suero de PPMA, tubos de gel separador de suero de polipropileno, etc.), o cualquier otro gel comercialmente adecuado que se formule, al centrifugar, para ubicarse entre dos fracciones de una muestra (p. ej., entre un suero y un coágulo de sangre, entre suero y fracción que contiene células de sangre completa, etc.).

15 La figura 1 muestra un tubo separador de plasma disponible comercialmente (BD vacutainer) como control 110A y con un sellante de fotopolímero 110B. El fotosellante 120 sin agentes gelificantes o constituyentes que modifican la tixotropía es claro y está libre de atrapamiento de células antes y después de la centrifugación y curado con UV. El atrapamiento de células no es deseable debido a lixiviación de analito en la fracción de ensayo. Las células frecuentemente se adhieren a la capa superior de geles blandos 110 como se muestra en la figura 1. Sin embargo, pueden ser separados del plasma por el fotosellante 120.

20 Los siguientes datos muestran una mejor estabilidad de analitos usando un separador compuesto del tema de asunto inventivo (tubo separador de plasma de fotogel) cuando se compara con usar un gel blando solo.

| Panel metabólico completo | Tubo separador de plasma de BD | | | | Tubo separador de plasma de fotogel | | | |
|---------------------------|--------------------------------|----------|--------|------------------------|-------------------------------------|----------|--------|------------------------|
| | Giro inmediato | 24 Horas | 5 días | Congelar / Descongelar | Giro inmediato | 24 Horas | 5 días | Congelar / Descongelar |
| sodio mEq/L | 142 | 139 | 140 | 143 | 140 | 140 | 142 | 143 |
| potasio mEq/L | 3,7 | 3,7 | 4,1 | 4,5 | 3,6 | 3,6 | 3,7 | 3,8 |
| cloruros mEq/L | 106 | 104 | 105 | 108 | 106 | 105 | 107 | 108 |
| CO2 mEq/L | 29 | 27 | 26 | 22 | 27 | 25 | 25 | 22 |
| glucosa mg/dL | 102 | 100 | 93 | 91 | 104 | 105 | 102 | 106 |
| nitrógeno de urea mg/dL | 16 | 15 | 16 | 16 | 17 | 16 | 16 | 16 |
| creatinina mg/dL | 0,6 | 0,8 | 0,8 | 0,8 | 0,7 | 0,8 | 0,8 | 0,5 |
| calcio mg/dL | 9,4 | 9,3 | 9,5 | 9,7 | 9,2 | 9,4 | 9,5 | 9,6 |
| proteína total g/dL | 6,8 | 6,8 | 6,4 | 7 | 6,8 | 7 | 6,7 | 7 |
| albúmina g/dL | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4,1 | 4,1 | 4 |
| fosfatasa alcalina IU/L | 37 | 39 | 36 | 38 | 36 | 38 | 39 | 37 |
| AST IU/L | 17 | 15 | 19 | 26 | 17 | 17 | 18 | 16 |
| ALT IU/L | 15 | 16 | 19 | 16 | 16 | 17 | 17 | 13 |

| Panel metabólico completo | Tubo separador de plasma de BD | | | | Tubo separador de plasma de fotogel | | | |
|---------------------------|--------------------------------|----------|--------|------------------------|-------------------------------------|----------|--------|------------------------|
| | Giro inmediato | 24 Horas | 5 días | Congelar / Descongelar | Giro inmediato | 24 Horas | 5 días | Congelar / Descongelar |
| bilirrubina mg/dL | 0,6 | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,6 | 0,4 |

5 Un tubo de recogida de muestras del tema de asunto inventivo generalmente comprende un tubo, un tapón y una sustancia separadora que tiene un capa/componente de gel y un capa/componente de sellante fotocurable dispuestos en una luz del tubo. El tubo de recogida preferiblemente se puede fabricar de un material adecuadamente rígido para soportar un vacío dentro de la luz. Ejemplos de materiales incluyen plásticos duros, vidrio, u otros materiales similares. La luz es preferiblemente de suficiente volumen para sostener una muestra deseable de sangre completa u otro líquido. Volúmenes típicos van de unos pocos ml a 10 ml o mayores. El tapón podría encajar suficientemente ajustado en el tubo para mantener el vacío dentro de la luz. Un ejemplo de un tubo aceptable que se puede usar para producir un tubo de recogida del tema de asunto inventivo incluye los productos de recogida de muestras Vacutainer® desarrollados por Becton, Dickenson y Company (Franklin Lakes, NJ USA 07417).

10 El término “tubo” se usa eufemísticamente para referirse a envases que tienen una cavidad. Aunque una realización preferida incluye un tubo, se debe apreciar que también se pueden usar otros envases que tienen una cavidad mientras todavía se está dentro del alcance del tema de asunto inventivo. Por ejemplo, se contempla que el tubo de recogida pueda ser sustituido por otros envases que pueden contener un líquido u opcionalmente soportar el vacío. Ejemplos alternativos de vasos incluyen frascos, jarras, vasos de precipitado, botellas, bolsas de recogida de sangre, o botellas pequeñas. Envases más allá de meros tubos también tienen utilidad cuando el tema de asunto inventivo se aplica a mercados alternativos más allá recogida de sangre.

20 En una realización preferida, se produce un tubo de recogida disponiendo un separador compuesto dentro de una luz del tubo, e introduciendo un vacío dentro de luz en preparación para la venta. Generalmente se prefiere no disponer más de aproximadamente 1 ml, o aproximadamente 1 gramo, de la sustancia separadora en la luz para un tubo de recogida típico de 10 ml. Adicionalmente o como alternativa, generalmente se prefiere que no más del 50%, más preferiblemente no más del 25%, e incluso más preferiblemente no más del 10% de la sustancia separadora comprenda la capa de sellante fotocurable. Se contempla que en algunas realizaciones se puedan usar otras cantidades de la sustancia separadora (o capa del mismo) para encajar en un caso de uso específico. Por ejemplo, una versión más pequeña de un tubo que requeriría menos de una sustancia separadora, mientras que una versión más grande podría requerir más para hacer una barrera sellada adecuada.

25 En algunas realizaciones, los tubos de recogida se esterilizan antes de ser vendidos. Por ejemplo, se pueden esterilizar tubos (preferiblemente sin polimerización de la sustancia separadora o parte del mismo) usando radiación gamma o un calor entre 100 a 250 grados Celsius o incluso más. Se puede introducir un vacío opcional simplemente descomprimiendo el volumen de la luz del tubo usando una bomba adecuada.

30 También se contempla que un usuario pueda añadir una o más sustancias separadoras a un tubo de recogida tras la adquisición, a diferencia de tener una sustancia separadora predispuesta dentro del tubo.

35 Cuando se añade una muestra (p. ej., sangre completa) a un tubo de recogida del tema de asunto inventivo, centrifugación podría separar la sangre completa en una fracción de suero y una fracción que contiene células. Cuando cada capa (gel/sellante fotocurable) de la sustancia separadora tiene una densidad que es intermedia a la de la fracción de suero y la fracción que contiene células, migra entre las dos fracciones durante la centrifugación, aislando de ese modo las fracciones entre sí. La sustancia separadora puede ser endurecida rápidamente a través de polimerización cuando es activada por una fuente de energía adecuada para proporcionar una barrera sólida entre las dos fracciones.

40 En algunos aspectos del tema de asunto inventivo, un tubo separador puede estar provisto de (1) una composición polimerizable y un gel tixotrópico, como se muestra en la figura 1, o (2) una composición polimerizable sola, como se muestra en la figura 2. Como se ilustra, el tubo de recogida 200 de muestras comprende una composición polimerizable 210 del tema de asunto inventivo (p. ej., LAIE) dispuesta en el mismo y curada tras centrifugación a una posición entre una fase vacía de células 220 y una fase enriquecida con células 230 de sangre completa.

45 La composición polimerizable preferiblemente comprende al menos tres de los siguientes componentes: un oligómero (L) (p. ej., un acrilato que contiene oligómero y un metacrilato que contiene oligómero, etc.), un fotoiniciador (A), un estabilizador (I) y al menos uno de un neutralizante de radicales y un antioxidante (E).

50 La composición polimerizable puede tener ventajosamente una composición eficaz para permitir la esterilización por irradiación sin pérdida de una capacidad de fluidez predeterminada (p. ej., eficaz para permitir la sedimentación de la composición bajo una fuerza centrífuga a una posición entre dos fases de una muestra (p. ej., una fase vacía de células y una fase enriquecida con células de sangre completa, etc.)). Visto desde otra perspectiva, la composición

5 puede ser eficaz para permitir irradiación o esterilización por calor sin curar la composición más del 40%, más preferiblemente sin curar la composición más del 30%, y para permitir subsiguiente polimerización por medio de UV u otro curado. La subsiguiente polimerización por medio de curado por UV podría ocurrir minutos (p. ej., más de 30 minutos), horas (p. ej., más de 1 hora, más de 2 horas, más de 5 horas, más de 10 horas), días (más de 1 día, más de 5 días, más de 10 días, más de 15 días, más de 20 días, más de 25 días), meses (más de 1 mes, más de 2 meses, más de 6 meses, más de 9 meses) o incluso años (más de 1 año, más de 2 años, más de 3 años, más de 5 años o incluso más tiempo) tras ocurrir la esterilización por irradiación. En algunas realizaciones, la composición polimerizable se puede someter a una dosis de radiación entre 5 y 35 kGy, inclusive, más preferiblemente una dosis de radiación entre 10 y 30 kGy, inclusive, e incluso más preferiblemente una dosis de radiación entre 10 y 20 kGy, inclusive, sin pérdida de la capacidad de fluidez predeterminada. Visto desde una perspectiva diferente, la composición polimerizable se puede someter a una dosis de radiación de menos de 30 kGy, más preferiblemente menos de 20 kGy, e incluso más preferiblemente menos de 17 kGy para (1) permitir la esterilización por irradiación sin pérdida de la capacidad de fluidez predeterminada, y (2) permitir la subsiguiente polimerización por medio de curado por UV.

15 Se contempla que pueda estar presente un fotoiniciador (p. ej., Azobisisobutironitrilo, peróxido de benzoilo, canforquinona, un fotoiniciador de óxido de fosfina, un fotoiniciador con base de cetona, un fotoiniciador de éter benzoina, etc.) en la composición polimerizable en cualquier concentración. En algunas realizaciones preferidas, el fotoiniciador está presente en la composición en una concentración de menos del 5% en peso, más preferiblemente en una concentración de menos del 2% en peso, e incluso más preferiblemente en una concentración de menos del 1,5% en peso. Adicionalmente o como alternativa, una composición polimerizable del tema de asunto inventivo podría comprender un fotoinhibidor.

25 Cabe señalar que un neutralizante de radicales o antioxidante no es necesario en todas composiciones polimerizables contempladas. Sin embargo, cuando se incluye (p. ej., para facilitar mantener la capacidad de fluidez a través de esterilización por irradiación por medio de haz gamma o haz de electrones), se contempla que el al menos uno del neutralizante de radicales y el antioxidante (p. ej., tocoferol, etc.) puede estar presente en la composición polimerizable en cualquier concentración molar adecuada. El solicitante encontró sorprendentemente que cuando se incluye un neutralizante de radicales tal como tocoferol, algunas composiciones del tema de asunto inventivo (p. ej., LAIE) mantienen la capacidad de fluidez durante la esterilización por irradiación para una dosificación de radiación de más de 3kG, mientras algunas otras composiciones (p. ej., LAI) no mantienen la capacidad de fluidez bajo la misma dosificación de radiación. Visto desde otra perspectiva, se encontró que LAI únicamente mantiene la capacidad de fluidez durante la esterilización por irradiación hasta una dosificación de radiación de aproximadamente 3 kG. En algunas realizaciones preferidas, el al menos uno del neutralizante de radicales y el antioxidante comprende tocoferol y está presente en la composición en una concentración molar de al menos 75 mM, más preferiblemente al menos 100 mM, e incluso más preferiblemente al menos 135 mM.

35 Adicionalmente o como alternativa, la composición polimerizable podría ser polimerizable por curado por UV (p. ej., tras esterilización por irradiación (gamma, e-beam (haz de electrones), etc.)) a cualquier polímero adecuado, incluido por ejemplo, un polímero de acrilato, un polímero de metacrilato, un polímero de epoxi, un poliuretano, o un polímero tiol-eno.

40 Visto desde una perspectiva diferente, una composición polimerizable del tema de asunto inventivo podría comprender uno o más de un polímero que contiene un terminal grupo epoxi, un polímero que contiene un radical pendiente epoxi, un resina epoxi-siloxano, un epoxi-poliuretano, un epoxi-poliéster, epiclorohidrina, un diol polihídrico, un poliol polihídrico, un polímero que comprende un terminal o radical pendiente isocyanato, un polímero que comprende al menos dos grupos hidroxilo, un diol polihídrico, un poliol polihídrico, un politiol monomérico alifático, un ditiol alifático, un ditiol aromático, un politiol polimérico, un acrilato, un metacrilato, un alqueno y un cicloalqueno. Cuando una composición polimerizable del tema de asunto inventivo se somete a una fuente de energía adecuada (p. ej., una fuente de energía UV, etc.), se contempla que la composición se pueda curar hasta una dureza de al menos 1 (p. ej., una dureza de al menos 10, etc.) en una escala de dureza Shore A en un periodo de menos de diez minutos, más preferiblemente un periodo de menos de 5 minutos, más preferiblemente un periodo de menos de 60 segundos, e incluso más preferiblemente, un periodo de menos de 20 segundos. Visto desde otra perspectiva, se contempla que la composición se pueda curar hasta una dureza de al menos 1 (p. ej., una dureza de al menos 10, etc.) en la escala de dureza Shore 00 en menos de al menos 10 minutos, más preferiblemente un periodo de menos de 5 minutos, más preferiblemente un periodo de menos de 60 segundos, e incluso más preferiblemente, un periodo de menos de 20 segundos. Visto desde incluso otra perspectiva, se contempla que la composición se puede curar hasta una dureza de al menos 1 (p. ej., una dureza de al menos 10, etc.) en una escala de dureza Shore D en un periodo de menos de diez minutos, más preferiblemente un periodo de menos de 5 minutos, más preferiblemente un periodo de menos de 60 segundos, e incluso más preferiblemente, un periodo de menos de 20 segundos.

Experimentos

60 Se ensayaron diversas composiciones candidatas que comprendían variablemente un oligómero o un monómero (o ambos), un fotoiniciador, un estabilizador, un antioxidante, un ajustador de densidad o agente gelificante (o ambos) para determinar, entre otras cosas, si se podría mantener una capacidad de fluidez predeterminada durante

esterilización por irradiación (e-beam o gamma) con diversas dosis de radiación y durante diversos periodos de tiempo. Más específicamente, las composiciones se ensayaron con respecto a lo siguiente:

- a. Densidad Final - ensayada por picnometría y prestaciones en sangre completa durante la centrifugación.
- 5 b. Interferencia con ensayos de laboratorio - ensayo comparando resultados con los obtenidos en sangre recogida en tubos de BD. No se infirió interferencia cuando las medias de las mediciones estaban dentro de CV (coeficientes de variabilidad) de análisis. La comparación de ensayos de laboratorio incluía el proceso completo de usar el separador en la centrifugadora y curado con UV. También se ensayaron monómeros y oligómeros con respecto a dejar la sangre en contacto con el fotopolímero de curado hasta 8 días en busca de interferencia retrasada.
- 10 i. Panel metabólico completo (sodio, potasio, cloruro, CO₂, creatina, bilirrubina, proteína total, AST, ALT, fosfatasa alcalina, glucosa, nitrógeno de urea, albumina)
- ii. Inmunoensayos (PSA, testosterona, estradiol, TSH, T4 libre, ferritina,
- iii. Electroforesis (electroforesis de proteína de suero, paneles lípidos por electroforesis)
- iv. Lípidos (colesterol total, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, Lp(a), triglicéridos)
- v. Ensayos moleculares (ADN, ARN exosoma)
- 15 c. Hemólisis - medida por indización en analizadores automatizados, evaluación visual y niveles elevados de potasio.
- d. Tiempos de curado lámparas UV (lámparas de arco, bombillas de energía de microondas, ledes)
 - i. El aumento de concentración de antioxidante más allá (por ejemplo sobre 500 mM de tocoferol) afecta negativamente a los tiempos de curado (prolonga). El aumento de concentración de fotoiniciador más allá de aproximadamente el 3% para compensar este efecto afecta negativamente a la función del antioxidante para
 - 20 conservar el compuesto a través de la irradiación de esterilización.
- e. Producción de calor cuando se cura.
- f. Contracción cuando se cura.
- g. Capacidad a esterilizarse por calor o irradiación (e-beam y gamma para diversas dosis y esquemas de administración de dosis).
 - 25 i. Para esterilización por calor, no se requirieron antioxidantes y varias combinaciones de L1 y M1 satisfacen los requisitos de prestaciones.
 - ii. Para esterilización por irradiación, una composición dada es más propensa a funcionar si la dosis se administra rápidamente (por ejemplo por e-beam en lugar de por gamma).
 - 1. LAI se puede esterilizar con hasta a 3 kGy sin un antioxidante.
- 30 Los monómeros ensayados (algunos en combinación para ajuste de densidad) incluyeron M1, 1,6 hexanediol etoxilato diacrilato, Poli(etilenglicol) metacrilato de metiléter, Poli(etilenglicol) diacrilato (Cat. n.º 437441), poli(etilenglicol) diacrilato (Cat. n.º 475629), Trimetilolpropano propoxilato triacrilato, y 1,6-Hexanediol etoxilato diacrilato (Cat. n.º 497134). De los monómeros ensayados, M1 funcionó mejor. Desafortunadamente, composiciones que incluyen M1 dieron como resultado contracción tras curado y por lo tanto no se consideraron óptimas para uso
- 35 en composiciones de sellante.
- Los oligómeros ensayados fueron todos de la serie Ebecryl, e incluyeron L1-L10 (diversos oligómeros obtenidos de Cytec). De los oligómeros ensayados, L1, L2, L6, L8, L9 y L10 fueron más adecuados para mantener la capacidad de fluidez comparados con L3-L5 y L7. L1 se comportó el que mejor con respecto a, por ejemplo, menos generación de calor durante el curado, menos contracción (si la hay), densidad, viscosidad, menos atrapamiento de burbujas, y
- 40 menos interferencia exhibida usando ensayos de suero estándar, y los otros oligómeros se abandonaron rápidamente por no cumplir los criterios. L8 y L9 dieron como resultado la mayor interferencia con enzimas que L1, mientras L10 dio como resultado una interacción visible con materiales curados. El plasma visiblemente diseccionado en la capa superior de la barrera.
- Los fotoiniciadores ensayados con 1% en peso de concentración en M1, incluyeron (Azobisisobutilonitrilo): 254 nm; Benzofenona: 254 nm; 4-(Dimetilamino)benzofenona: 356 nm; 4,4'-Bis(dimetilamino)benzofenona: 370 nm; 4,4'-Bis(dietilamino)benzofenona: 379 nm; and A1: 365nm. La longitud de onda del fotoiniciador se eligió por transmisión a través de tubos de PET que se usarían. Que encontró que A1 tenía prestaciones superiores, usando criterios que incluyen, compatibilidad con sangre, tiempos de curado, generación de calor, y miscibilidad con oligómeros y monómeros. Se encontró que A1 tenía las mejores prestaciones.
- 45
- 50 Se ensayó A1 en diversas concentraciones en L1 (entre el 1-8% en peso, inclusive). Se encontró que el 1% ± 0,5%

era el óptimo cuando había presentes antioxidantes. También se ensayó Additol TPO, que como absorción de longitudes de onda mayores para coincidir con UV fuentes seleccionadas, en diversas concentraciones en L1. Cuando se ensayó Additol TPO en concentración del 1% con L1, I1 y vitamina E en concentración de 200-300 mM, el tiempo de curado era en cierto modo mejor que cuando se ensayó A1 en concentración del 1% con L1, I1 y vitamina E en concentración de 200-300 mM. Además, no se observó interferencia usando un panel metabólico completo.

El estabilizador ensayado es fenotiazina en concentración del 0,1% en peso. Este estabilizador estaba presente en todas las muestras. Sin embargo, se contempla que se pueda usar cualquier estabilizador adecuado, incluido por ejemplo, estabilizadores adecuados que funcionarían en una atmósfera vaciada (bajo O₂).

Loa antioxidantes ensayados incluyeron alfa-tocoferol - 2 mM-500 mM, caroteno, bilirrubina, BHT, BHA, tempo, y 4-OH-tempo. Si bien el tocoferol, el tempo y el 4-OH-tempo mantuvieron la capacidad de fluidez durante la irradiación en dosis superiores a 15 kGy (caroteno, bilirrubina, BHT y BHA no lo hicieron), Tempo y 4-OH-tempo provocaron hemólisis e interferencia de laboratorio. Se encontró que el tocoferol tenía las mejores prestaciones.

Los ajustadores de densidad ensayados incluyeron Ebecryl 113 de CYTEC. Se ensayó una formulación de gel física denotada LARID (D = Ebecryl 113 de Cytec) y demostró tener un buen tiempo de curado y poca o nada interferencia con la mayoría de ensayos de laboratorio. LARID comprende:

a. 30% L= EBECRYL 230 y 70% D

b. en donde:

i. 1% (de L+D) A1 (Additol BDK);

ii. 8,19% (de L+D) R, sílice ahumado R1 (AEROSIL R805 de Degussa); y

iii. 0,1% (de L+D) I (fenotiazina de Sigma).

Se encontró que la formulación LARID no era esterilizable por irradiación (manteniendo la capacidad de fluidez) porque no estaba presente antioxidante.

Los agentes gelificantes ensayados incluyeron sílice y DBS (1,3:2,4-dibenziliden sorbitol) y cosolvente NMP (N-Metilpirrolidona). DBS se comportó peor que la sílice desde el punto de vista de esterilización por irradiación manteniendo la capacidad de fluidez. Con 0,6% DBS y 1,8% NMP, los geles de sistema L1A111. Diluye por esfuerzo cortante y tiene una densidad inferior a un gel BD. El tiempo de curado con UV fue aproximadamente el mismo que L1A111R1 y el gel curado pudo sobrevivir una ronda con un ensayo en nitrógeno líquido-agua caliente, lo que significa que el gel curado podría sobrevivir muchas rondas de ciclos de congelación-descongelación.

30 Ejemplos

Se proporcionan los siguientes datos experimentales para ilustrar ejemplarmente diversos aspectos del tema de asunto inventivo presentado en esta memoria. Más específicamente, los datos ilustran los sorprendentes efectos del tocoferol y Additol BDK en concentraciones especificadas para mantener la capacidad de fluidez de una composición (para permitir la sedimentación entre dos fases de sangre completa al centrifugar) tras esterilización por irradiación con dosis de radiación especificadas. Como se muestra, composiciones que comprenden un oligómero (EBECRYL 230), un fotoiniciador, Additol BDK, en una concentración de menos del 2% en peso, y un neutralizante de radicales, tocoferol, en una concentración de al menos 100 mM mantuvieron sorprendentemente la capacidad de fluidez tras esterilización por irradiación (gamma o e-beam) con una dosificación de menos de 20 kGy. En contraste, composiciones carentes de un neutralizante de radicales y composiciones que tienen una concentración de fotoiniciador superior al 5% en peso no pudieron mantener la capacidad de fluidez tras esterilización por irradiación.

| Composición | Conc. de tocoferol (mM) | Conc. de fotoiniciador (% en peso) | Dosis (kGy) | Método de esterilización | Calor posesterilización | Pasa (mantiene la capacidad de fluidez) o falla |
|---|-------------------------|------------------------------------|-------------|--------------------------|-------------------------|---|
| L1A111-DBS (L1A111 = Ebecryl 230, Additol BDK, fenotiazina) (DBS = dibenciliden sorbitol) | 0 | 1 | 0 | Gamma | Ninguno | Fallo (Falló peor con mayor DBS) |

| Composición | Conc. de tocoferol (mM) | Conc. de fotoiniciador (% en peso) | Dosis (kGy) | Método de esterilización | Calor posesterilización | Pasa (mantiene la capacidad de fluidez) o falla |
|---|--------------------------------|---|-------------|--------------------------|-------------------------|---|
| L1A111 | 0 | 1 | 17 | Haz de electrones | Ninguno | Fallo |
| L1A111 | 0 | 1 | 15 | Gamma | Ninguno | Fallo |
| L1A111 | 0 | 1 | 10 | Gamma | Ninguno | Fallo |
| (LAIE = Ebecryl 230, Additol BDk, fenotiazina, tocoferol) | 0,1-2,0 | 1 | 25 | Gamma | Ninguno | Fallo |
| LAIE | 10, 20 | 1 | 25 | Gamma | Ninguno | Fallo |
| LAIE | 100, 120, 140 | 1 | 16,1 | e-beam | Ninguno | Casi |
| LAIE | 120 | 1 | 16,1 | Gamma | 70 C 60 min | Fallo |
| LAIE | 140 | 1 | 16,1 | e-beam | 70 C 60 min | Pasa |
| LAIE | 145 | 1 | 16 | e-beam | 50 C 2 horas | Fallo |
| LAIE | 145 | 1 | 12 | e-beam o Gamma | 70 C 60 min | Pasa |
| LAIE | 145 | 1 | 16 | e-beam o Gamma | 70 C 60 min | Pasa |
| LAIE | 200 | 5 | 15-20 | e-beam o Gamma | Ninguno | Fallo |
| LAIE | 140-200 | 2-5 | 15-20 | e-beam o Gamma | Ninguno | Fallo |
| LAIE | 140 | 2-3 | 17 | e-beam | Ninguno | Fallo |
| LAIE | 140 | 1 | 16 | e-beam | Ninguno | Cerca |
| LAIE | 140, 200 | 1 | 16 | e-beam | 60-70 C 60 min | Pasa |
| LARID | 140 | 1 | 16 | e-beam | Ninguno | Fallo |
| LAIE | 140 | 1,5 | 12 | e-beam | 50 C 60 min | |

5 Como se ilustra en esta memoria, un efecto técnico de algunos aspectos del tema de asunto inventivo es que el tocoferol incluido en una composición de sellante en un intervalo de concentración adecuado (p. ej., entre 100 - 200 mM) puede (1) neutralizar o interferir con radicales producidos durante la esterilización por irradiación (p. ej., e-beam o gamma), y (2) no neutralizar ni interferir con radicales producidos durante polimerización inducida por UV. Visto desde una perspectiva diferente, el tocoferol puede estar presente en una cantidad que sea eficaz para impedir autoaceleración de polimerización cuando se producen radicales durante esterilización con e-beam o gamma, pero no es eficaz para impedir la polimerización en presencia de UV u otra fuente de energía adecuada.

10 En algunas realizaciones del tema de asunto inventivo, en una composición de separador se incluyen dos tipos de neutralizantes de radicales. Un primer neutralizante de radicales (p. ej., E) puede ser sensible a radicales que activan la polimerización que se producen por irradiación con e-beam o gamma. Un segundo neutralizante de radicales (p. ej., I) puede ser sensible a radicales que activan la polimerización que son producidos por un fotoiniciador. Por lo tanto, si bien no se desea quedar limitado a ninguna teoría o límite particulares del alcance del tema de asunto inventivo, un efecto técnico de algunos aspectos del tema de asunto inventivo es que se puede usar E (p. ej., tocoferol) para mantener un balance apropiado entre A (fotoiniciador) e I (estabilizador) requeridos para endurecer L (oligómero) en presencia de formación de radicales inducida por irradiación. En otras palabras, si
15 hubiera un aumento en I en una cantidad apropiada para neutralizar radicales durante la esterilización por irradiación (superior a 3 kG), I en la composición superaría a A, y la composición no se curaría con exposición a una fuente de

energía UV. Composiciones del tema de asunto inventivo podría comprender I en una cantidad inferior que permite curar/endurecer la composición por exposición a una fuente de energía UV debido a la presencia de E. Visto desde otra perspectiva, E se puede considerar un antioxidante a sacrificar que se puede dispensar y que no interfiere con una reacción de polimerización inducida por A.

- 5 Si bien los datos anteriores se basan en que L es L1, se debe apreciar que se espera que otros oligómeros (p. ej., un acrilato que contiene oligómero y un metacrilato que contiene oligómero) funcionen en lugar de L1 debido a su composición química similar y se usen en polimerización de radicales libres. De manera similar, si bien los datos anteriores se basan en que A es A1 (Additol BDK), se espera que otros fotoiniciadores funcionen en lugar de A1 (p. ej., un fotoiniciador de óxido de fosfina, un fotoiniciador con base de cetona, y un fotoiniciador de éter benzoina)
- 10 debido a su capacidad de descomponerse en radicales libres cuando se exponen a luz, y la capacidad de promover reacciones de polimerización.

- Adicionalmente o como alternativa, se podrían usar otros estabilizadores en lugar de fenotiazina (p. ej., hidroquinona) ya que se esperaría que prolonguen de manera similar la vida en almacenamiento y estante de la composición. También se espera que otros neutralizantes de radicales funcionen en lugar del tocoferol; sin embargo,
- 15 otros neutralizantes de radicales ensayados (p. ej., BHA, BHT, caroteno, ácido ascórbico, bilirrubina, ácido gálico, y nitróxido de tempo) demostraron que interferían con algunos ensayos de laboratorio. No obstante, estos neutralizantes se pueden usar si los tipos de ensayos usados se limitan a ensayos de laboratorio clínico específico. Por ejemplo, se encontró que ciertos antioxidantes interfirieran con la medición de algunos inmunoensayos pero no con ensayo molecular.

- 20 Todos los métodos descritos en esta memoria se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en esta memoria o sea contradicho de otro modo claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (p. ej. "tales como") proporcionados con respecto a ciertas realizaciones en esta memoria está pensado para ilustrar mejor la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un tubo de recogida de muestras, que comprende:
un tubo que tiene un luz; y
una sustancia separadora dispuesta dentro de la luz que tiene:
- 5 un material de capa de componente de gel, en donde el componente de gel comprende un gel tixotrópico; y
adicionalmente un material de capa de componente de sellante fotocurable que es distinto de la capa de componente de gel y comprende (1) un oligómero, con (2) un fotoiniciador y (3) un estabilizador.
2. El tubo de la reivindicación 1, en donde el material de capa de componente de gel y el material de capa de componente de sellante fotocurable tienen cada uno una densidad entre 1,00 y 1,09 g/cm³, inclusive.
- 10 3. El tubo de la reivindicación 1 o 2, en donde la sustancia separadora tiene una densidad entre una densidad media de sangre completa vacía de células y una fracción enriquecida con células de sangre completa, y es fluible en sangre completa.
4. El tubo de la reivindicación 3, en donde el material de capa de componente de sellante fotocurable comprende un antioxidante y es esterilizable por irradiación sin pérdida de capacidad de fluidez para sedimentación de la
15 sustancia separadora bajo una fuerza centrífuga a una posición entre la fase vacía de células de sangre completa y la fase enriquecida con células de sangre completa, y para subsiguiente polimerización por medio de curado por UV.
5. El tubo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el material de capa de componente de sellante fotocurable mantiene al menos uno de un nivel de potasio de la muestra dentro de 10% de un nivel inicial de potasio y un nivel de glucosa de la muestra dentro del 5% de un nivel de glucosa inicial durante al menos cuatro
20 días.
6. El tubo de la reivindicación 1, en donde el material de capa de componente de sellante fotocurable es antitixotrópico.
7. Un método para producir un tubo de recogida de muestras, que comprende:
25 disponer un material de capa de componente de gel separador, en donde el componente de gel comprende un gel tixotrópico en la luz de un tubo; y
disponer un material de capa de componente de sellante fotocurable que comprende (1) un oligómero, con (2) un fotoiniciador y (3) un estabilizador en la luz del tubo; y
30 exponer el componente fotocurable a una fuente de energía adecuada, en donde la fuente de energía es luz UV, de manera que el componente fotocurable se polimeriza en menos de 10 minutos a al menos 1 en la escala de dureza Shore 00.
8. El método de la reivindicación 7, que comprende además disponer una muestra en la luz del tubo, y centrifugar el tubo de recogida de muestras con la muestra, el material de capa de componente de gel separador y el material de capa de componente de sellante fotocurable.
9. El método de la reivindicación 7 u 8, que comprende además esterilizar el tubo de recogida de muestras con el
35 material de capa de componente de gel separador y el material de capa de componente de sellante fotocurable dispuesto en el mismo por medio de esterilización por irradiación.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el material de capa de componente de sellante fotocurable comprende un promotor.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el material de capa de componente de sellante fotocurable y el material de capa de componente de gel separador tienen cada uno una densidad entre una
40 densidad media de una fracción de suero de sangre completa y una fracción que contiene células de sangre completa, y además es fluible en sangre completa.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que comprende además calentar el tubo de recogida de muestras a al menos 250 grados Celsius para esterilizar el tubo de recogida de muestras.
- 45 13. El método de la reivindicación 7, en donde el material de capa de componente de sellante fotocurable es antitixotrópico.

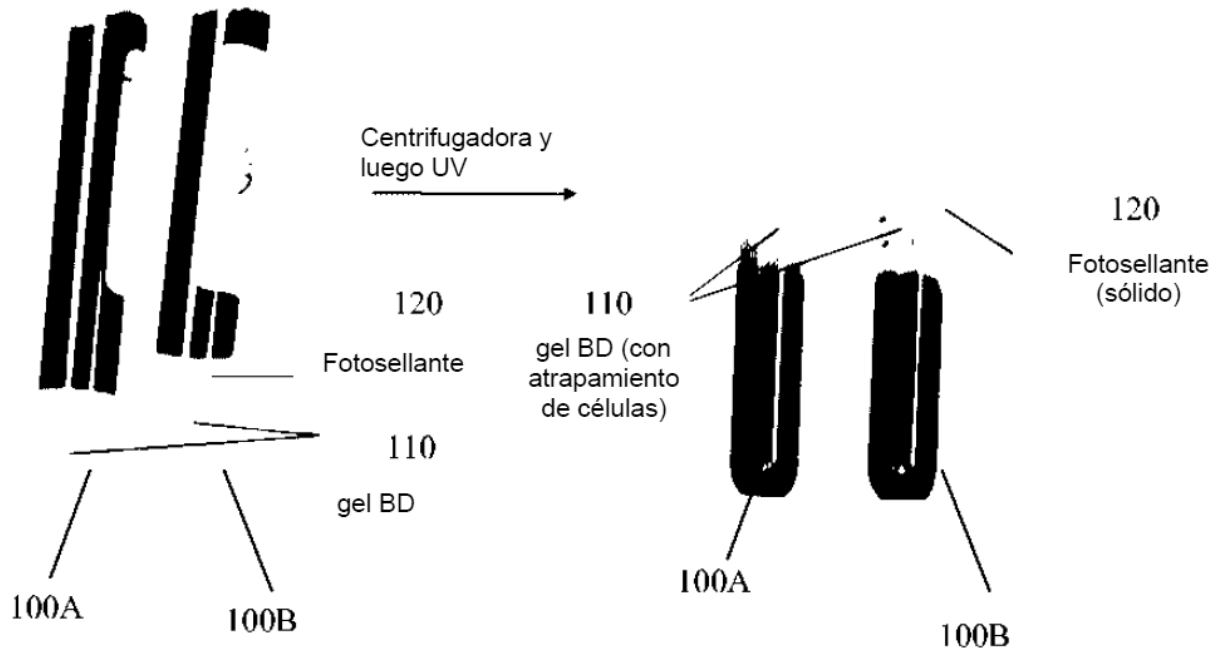


Figura 1

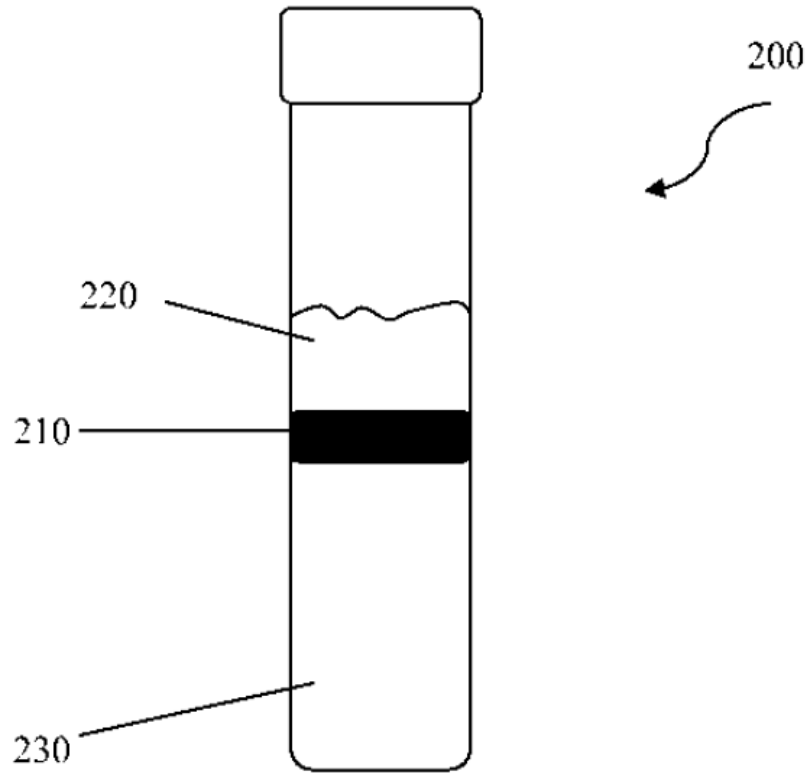


Figura 2