

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 862**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/20** (2006.01)

**B01J 47/00** (2007.01)

**B01J 47/04** (2006.01)

**B01J 47/012** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015 E 15158113 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2926794**

54 Título: **Dispositivo listo para usar y método para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico**

30 Prioridad:

**17.03.2014 IT VR20140062**

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

**11.12.2017**

73 Titular/es:

**AL.CHI.MI.A. S.R.L. (100.0%)  
Viale Austria 14  
35020 Ponte San Nicolò (PD), IT**

72 Inventor/es:

**BECCARO, MAURO;  
BETTINI, ENRICO y  
SIGNORI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 645 862 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**

Dispositivo listo para usar y método para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico

5 Esta invención está relacionada con un dispositivo y un método para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico.

En el contexto de esta invención, examen microbiológico significa cualquier examen pensado ya sea para verificar la negatividad microbiológica de una muestra o para medir su grado y tipo de contaminación microbiológica.

10 La negatividad microbiológica es uno de los parámetros usualmente necesarios para órganos, tejidos o células pensados para trasplante, cuya implantabilidad efectiva se deba comprobar, y para una medicina inyectable que se va a poner a la venta, o para una sustancia derivada de humanos que también está pensada para ser administrada en un paciente.. De hecho, en todos estos casos, la ausencia de negatividad microbiológica podría dar como resultado consecuencias graves para el paciente.

15 En contraste, la comprobación del grado y tipo de contaminación microbiológica usualmente se realiza en el caso de exámenes o ensayos en laboratorio de fluidos corporales tomados de una persona, donde la intención no es comprobar la existencia de un estado estéril, sino en cambio comprobar si hay o no una infección.

20 Los métodos usados actualmente para exámenes microbiológicos generalmente se basan en reproducción bacteriana. De hecho, la muestra a examinar se coloca en un ambiente de cultivo que puede promover la reproducción bacteriana que provoca la formación de sustancias que entonces se detectan mediante equipos adecuados (por ejemplo, en muchas aplicaciones lo que se detecta es un grado creciente de turbiedad del cultivo líquido o la producción de gas, en la mayoría de casos dióxido de carbono, por medio de detección de un cambio de color/luminiscencia debido a agentes cromogénicos que son sensibles al gas).

25 Es fácil inferir cómo se pueden distorsionar los resultados de dichos análisis si, a pesar de la presencia de contaminaciones microbianas, surgen condiciones que impiden una reproducción bacteriana normal. En particular, se sabe que una contaminación bacteriana presente puede no ser detectada si la muestra que se está examinando también está contaminada por una o más sustancias que actúan como factores interferentes. De hecho, el término "factor interferente" identifica a cualquier sustancia que pueda inhibir o ralentizar la reproducción bacteriana y se usará con ese significado en adelante en esta descripción. Por lo tanto, esa definición incluye agentes bactericidas tales como antibióticos y agentes bacteriostáticos tales como los desinfectantes, así como sustancias naturales tales como proteínas e inmunoglobulinas.

30 Sin embargo, en el contexto de las aplicaciones principales de esta invención, el factor interferente más común son los antibióticos.

35 Tales sustancias, por un lado, pueden estar presentes en un organismo del que se toma un órgano, un tejido, células o fluidos (por ejemplo debido a un tratamiento antibiótico al que estaba sometido previamente el sujeto), y por otro lado siempre están presentes en los líquidos usados para la descontaminación y conservación de tejidos, órganos y células pensados para trasplante.

El problema de los factores interferentes es incluso más evidente en el caso de comprobaciones de la esterilidad de medicinas inyectables, dado que la propia medicina actúa usualmente como factor interferente si es un antibiótico, un agente bacteriostático o una medicina derivada de humanos.

40 Por consiguiente, con el fin de poder considerar fiable el resultado de un examen microbiológico, se debe estar seguro de que la muestra examinada no está contaminada por factores interferentes, es decir, la muestra examinada se debe someter a un proceso para purificarla eliminando factores interferentes de ella.

45 Comprobaciones microbiológicas de fluidos corporales (incluidos sangre y orina) usualmente se llevan a cabo usando equipos automatizados en los que la muestra a examinar se inserta en una botella que contiene un caldo de cultivo adecuado. Los diversos equipos automatizados conocidos incluyen el BacT/ALERT® producido y comercializado por BioMérieux SA con oficina registrada en Marcy l'Etoile, Francia, y el BACTEC™ producido y comercializado por BD con oficina registrada en Franklin Lakes, NJ, EE. UU. Con el fin de tratar de vencer el problema de los factores interferentes, estos dos equipos requieren que la muestra a analizar sea insertada en una botella que al mismo tiempo contiene un líquido de cultivo para los microorganismos y resinas poliméricas para inhibir la acción de factores interferentes presentes, así como sustancias que inhiben la acción bacteriostática de las proteínas y la inmunoglobulinas. Cuando la muestra ha estado en la botella durante un periodo de tiempo predeterminado, el examen microbiológico se realiza comprobando cualquier aumento en la cantidad de gas (dióxido de carbono) presente comparada con el inicio del examen.

55 Ejemplos del uso de resinas para eliminar factores interferentes también se describen en las patentes US 4632902, US 5624814, EP 73089, US 4174277, US 4145304, US 5162229, US 2009/123960, US 2011/312021 y US 5314855. El problema principal de este tipo de examen/equipo es la baja sensibilidad. De hecho, se sabe que con el fin de

poder comprobar la presencia efectiva de contaminación, el número de bacterias (o en cambio de unidades formadoras de colonias - CFU) presente en la botella debe ser al menos igual a un valor mínimo predeterminado. Por debajo de ese umbral la detección es imposible y el resultado del ensayo es un falso negativo. Además, como ya se ha indicado, ensayos realizados en sangre y orina no pretenden comprobar la negatividad microbiológica, sino en cambio comprobar que el nivel de contaminación no sea mayor que un valor de umbral que se reconoce científicamente como discriminatorio con el fin de poder diagnosticar la existencia de una infección. Por consiguiente, en realidad, los equipos conocidos pueden proporcionar buenos resultados clínicos siempre que la muestra de sangre/orina disponible sea suficientemente grande.

Sin embargo, en relación a los ensayos en sangre, cabe señalar que la cantidad de sangre necesaria por el equipo puede ser insignificante si se toma de un adulto, pero puede ser significativa si se toma de un bebé recién nacido o en cualquier caso un niño (especialmente si se necesitan varias muestras para varios ensayos).

El asunto de comprobar la negatividad microbiológica es diferente y más crítico, especialmente con referencia al sector de trasplantes, al que se dedica especialmente esta invención (dado que esta invención está pensada preferiblemente para el sector de trasplantes, en adelante en esta memoria se hará referencia preferiblemente a ese sector, aunque, si son aplicables, todas las valoraciones expresadas todavía también se considerarán válidas para cualquier otra posible aplicación de esta invención).

En el sector de trasplantes, asegurar que un órgano, un tejido o células que se van a implantar a un paciente están libres de contaminantes es esencial con el fin de reducir los riesgos vinculados a este tipo de cirugía. Además de los posibles riesgos inmediatamente obvios, tales como el comienzo de infecciones en la zona de implantación (con el riesgo de fenómenos de rechazo), una contaminación de hecho también podría generar riesgos de desarrollo de infecciones en otros lugares no directamente vinculados con la cirugía. Una vez están en el sistema circulatorio las bacterias se dispersan por todo el cuerpo y por lo tanto pueden llegar a cualquier lugar adecuado para su proliferación (este fenómeno no se puede descartar como la base de muchas infecciones aparentemente no relacionadas con la cirugía que afectan a receptores de trasplantes).

Los responsables de garantizar la negatividad microbiológica de órganos, tejidos y células son en primer lugar los centros de trasplantes para órganos, y, para tejidos y células, los bancos relativos. Por lo tanto, tienen exámenes microbiológicos precisos para cada órgano, tejido o grupo de células a implantar. En particular, actualmente se pueden llevar a cabo exámenes microbiológicos en tejidos, órganos y células pensados para trasplante ya sea en una muestra de lo que se va a implantar (o que ha sido implantado en el caso de comprobaciones posoperativas) o en una muestra del líquido de conservación/descontaminación en el que se conserva el órgano, tejido o células antes de ser implantados (la mayoría de tejidos y células pensados para implantación se someten a un proceso de descontaminación por inmersión en un líquido de descontaminación que incluye una pluralidad de antibióticos de amplio espectro).

El problema principal de este sector es que actualmente no hay métodos o equipos conocidos pensados específicamente para este tipo de examen microbiológico (es decir, para que los exámenes comprueben la negatividad microbiológica). Bancos de tejidos y células actualmente incluso no tienen un único procedimiento para comprobar la negatividad microbiológica.

Por lo tanto, actualmente, los exámenes para comprobar la negatividad microbiológica usualmente se llevan a cabo usando el equipo creado para ensayos en sangre y orina (tales como el BacT/ALERT® y el BACTEC™ descritos anteriormente), insertando las botellas con las muestras a analizar en lugar de sangre u orina.

Sin embargo, como ya se ha indicado, tales sistemas no se diseñaron para comprobar la negatividad microbiológica, y sufren una sensibilidad limitada que les impide detectar contaminaciones bacterianas cuando la relación entre el número de bacterias (CFU) y la cantidad de factores interferentes presentes cae por debajo de un umbral mínimo predeterminado. De hecho, con los caldos de cultivo y los tiempos usados actualmente para exámenes usando los equipos conocidos, la contaminación únicamente es evidente cuando la relación entre CFU y factores interferentes supera ese umbral mínimo. Por debajo de dicho umbral, cualquier multiplicación bacteriana que pueda ocurrir es de hecho insuficiente para que sea detectada en los tiempos establecidos. Por consiguiente, un resultado negativo para un examen realizado usando tales equipos no necesariamente significa negatividad microbiológica. Es posible que el nivel de contaminación de la muestra sea de manera que no puede ser detectado y por tanto de un falso negativo. Aunque limitado, el riesgo relacionado incluso con ligera contaminación no se debe ignorar en el caso de trasplantes.

Un problema adicional relacionado con el uso de equipos diseñados para sangre y orina, para comprobar la contaminación bacteriana en el sector de trasplantes, está vinculado con el hecho de que, como ya se ha indicado, tejidos y células pensados para trasplante están sometidos a procesos de descontaminación importante con líquidos que tienen un alto contenido de factores interferentes. Como resultado, la muestra examinada (incluso si no es el mismo líquido de descontaminación) contiene una gran cantidad de factores interferentes, en muchos casos mucho más alta que la que incluso podría haber presente en un fluido biológico tal como la sangre o la orina.

El problema principal vinculado con esta situación es el hecho de que los métodos y equipos conocidos no pueden eliminar/inhibir suficientemente dichas grandes cantidades de factores interferentes, por consiguiente pueden

manifestar libremente su efecto en contaminación bacteriana presente, creando de nuevo falsos negativos, cuando la relación entre CFU y la cantidad de factores interferentes es inferior a dicho umbral mínimo.

5 En particular, los equipos conocidos no pueden eliminar/inhibir suficientemente los factores interferentes al menos con las cantidades de resinas y los tiempos de cultivo utilizables actualmente con dichos equipos. Por lo tanto, como se ve, los antecedentes de la técnica en el campo de exámenes microbiológicos tienen significativas desventajas.

10 En un intento por vencer estas desventajas, el solicitante desarrolló recientemente un dispositivo listo para usar para eliminar factores interferentes que es la tema de asunto de la solicitud de patente italiana n.º VR2012A000229 (todavía confidencial en la fecha que se presentó esta solicitud de patente), y que puede ser usado con diversos tipos de muestras que se van a someter a examen microbiológico, tales como un líquido para procesar un órgano, tejido o células pensados para trasplante, o una muestra de un órgano, tejido o células pensados para trasplante, o un fluido corporal tomado de una persona, o una medicina, o una sustancia derivada de humanos (donde la expresión líquido de procesamiento se refiere a un fluido previamente usado para tratar un órgano, tejido o células, tales como un fluido de conservación o un fluido de descontaminación).

15 Esa solicitud de patente en particular incluye una descripción de dos realizaciones preferidas del dispositivo que se asocian gracias al hecho de que comprenden un recipiente en el que se puede colocar la muestra a tratar, el recipiente también contiene un producto en forma granular (ventajosamente una o más resinas) para eliminar factores interferentes. Dicho producto a su vez es retenido por una pared porosa que permite el tránsito de líquido.

20 Según una primera realización descrita en dicha solicitud de patente, el dispositivo se constituye de una jeringa en la que se posiciona la sustancia granular entre el tapón móvil y un separador de sellado poroso ubicado cerca a la tobera de suministro.

Según una segunda realización, el dispositivo en contraste comprende un recipiente que se puede abrir en el que una bolsa porosa que se inserta contiene la sustancia granular.

25 Aunque ese dispositivo ya ha permitido obtener excelentes resultados experimentales, los ensayos realizados mostraron cómo todavía tiene algunas limitaciones. Primero, tener dispositivos que son estructuralmente diferentes dependiendo de la muestra a tratar (jeringa para muestras líquidas y recipiente que se puede abrir para muestras sólidas) significa que el usuario tiene que tener un suministro de dispositivos de cada tipo.

30 Segundo, como la eliminación de factores interferentes lleva tiempo (varios minutos o decenas de minutos), tras la inserción de la muestra los dispositivos deben ser apartados. Pero primero el operador debe asegurar que están apropiadamente cerrados y/o debe apartarlos cuidadosamente para evitar la pérdida de la muestra, lo que es relativamente complejo con el dispositivo en forma de jeringa.

Tercero, algunos ensayos realizados revelaron que en algunas circunstancias la pared porosa que retiene las resinas también puede retener los microorganismos, distorsionando los resultados de los ensayos subsiguientes.

35 Finalmente cabe señalar que el documento US 4.960.130, que no está relacionado con la eliminación de factores interferentes, describe un dispositivo para recoger fluidos biológicos y preparar muestras a analizar que tienen una forma de jeringa, donde el elemento correspondiente al tapón de jeringa es poroso y define internamente una primera cámara, mientras que el elemento correspondiente al émbolo de jeringa define internamente una segunda cámara. Entre el elemento correspondiente al tapón de jeringa y el correspondiente al cañón exterior de jeringa se define una tercera cámara.

40 Además, el elemento que actúa como tapón de jeringa es permeable a líquidos para permitir el vertido de un fluido biológico desde la tercera cámara a la segunda cámara, y viceversa, pasando a través de la primera cámara donde está presente un producto que puede recoger sustancias a analizar. El dispositivo entero puede entonces ser desensamblado para permitir acceso a sustancias a analizar contenidas en la primera cámara.

45 El documento US4960130 describe un aparato para recoger fluidos biológicos y manejar los mismos en una muestra para ensayos. Un aparato de este tipo comprende un recipiente tubular que tiene extremos abiertos, uno de los cuales se asegura de manera retirable a una unidad de almacenamiento de recogida. Un conjunto de lanzadera construido de un pistón hueco cilíndrico define una cámara, una cubierta superior que cubre un extremo de dicho pistón, una segunda cubierta con una abertura y un conector que cubre el segundo extremo de la pistón, se monta de manera deslizante en el recipiente tubular. Un anillo tórico se monta sobre la superficie exterior del pistón para formar una junta sellada hermética a fluidos entre el anillo tórico y la superficie interior del recipiente tubular con el conector asegurado de manera retirable a un recipiente de resina/muestra de modo que el movimiento del pistón en el recipiente tubular lleva el recipiente de resina/muestra a la unidad de almacenamiento de recogida y fuerza al fluido recogido en el recipiente tubular a fluir a través del recipiente de resina/muestra.

55 La patente europea EP 1484073 describe un instrumento sanitario de recuperación que puede recuperar positivamente, cuando el exceso de líquido químico y gas de interfusión se ha de descartar de un recipiente lleno de líquido con un líquido y sellado, a un espacio cerrado. El instrumento de recuperación comprende un cuerpo de recipiente, un tubo de aguja hueco, una empaquetadura, un miembro de cerramiento, un capuchón y un soporte.

Cuando se permite que el tubo de aguja puncione la membrana elástica del recipiente lleno de líquido, el exceso de líquido químico y aire de interfusión se introducen en un espacio de almacenamiento en el cuerpo de recipiente por medio del tubo aguja para mover de ese modo la empaquetadura de manera deslizante y aumentar el volumen del espacio según la cantidad introducida.

5 El documento US 2009/0123960 describe métodos para retirar inhibidores de crecimiento microbiano, incluidos antibióticos, de una muestra biológica sospechosa de contener uno o más microorganismos. Los métodos incluyen contactar en una muestra, o un medio de crecimiento de cultivo que contiene la muestra, con medios adsorbentes de fase invertida, que eliminan los inhibidores de crecimiento microbiano, pero permiten que los microorganismos de interés permanezcan en la muestra o medio de crecimiento de cultivo.

10 El documento US 4145304 está relacionado con resinas microporosas adsorbentes y de intercambio iónico y su uso en la eliminación selectiva de antibióticos cargados y otros inhibidores bacterianos de muestras de fluidos corporales infectadas con bacterias. Las resinas son resinas microporosas adsorbentes y de intercambio iónico, que han sido revestidas con un detergente no iónico. También describe que una combinación de resina adsorbente polimérica de este tipo no funcional tratada con detergente con una resina catiónica elimina selectivamente otros inhibidores bacterianos así como antibióticos de muestras de fluido corporal infectadas con bacterias.

15 Finalmente, el documento US 2004/120942 describe un dispositivo para la preparación de trombina u otros productos sanguíneos a partir de sangre completa, plasma o una fracción de plasma. Un dispositivo de este tipo comprende una cámara de reacción que tiene una lumbrera de entrada y una lumbrera de salida, un filtro ubicado adyacente a la lumbrera de salida, un agente activador ubicado dentro de la cámara de reacción y un absorbente ubicado dentro de la cámara de reacción. El agente activador proporciona una superficie para reacción.

20 En este contexto, la finalidad técnica que forma la base de esta invención es proporcionar un dispositivo listo para usar y un método para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico que venzan las desventajas mencionadas anteriormente.

25 En particular, la finalidad técnica de esta invención es proporcionar un dispositivo listo para usar y un método para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico que permitan minimizar, y preferiblemente eliminar, el riesgo de falsos negativos en comprobaciones de la negatividad microbiológica relacionada con muestras pensadas para trasplante.

30 Una finalidad técnica adicional de esta invención es proporcionar un dispositivo listo para usar y un método para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico que permita un aumento en la sensibilidad de detección del equipo y los métodos actualmente conocidos.

Otra finalidad técnica de esta invención es proporcionar un dispositivo listo para usar para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico que se puede usar para cualquier tipo de muestra (sólida o líquida) y que no requiere atención particular del operador.

35 La finalidad técnica especificada y los objetivos indicados se logran sustancialmente mediante un dispositivo listo para usar y un método para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

Características adicionales y las ventajas de esta invención son más evidentes en la descripción detallada de una realización preferida, no limitativa, de un dispositivo listo para usar y un método para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

40 La figura 1 es una vista lateral esquemática en despiece ordenado de una primera parte del dispositivo según esta invención;

La figura 2 es una vista lateral esquemática en despiece ordenado de una segunda parte del dispositivo según esta invención, la segunda parte es conectable a la primera parte ilustrada en la figura 1;

La figura 3 es una vista lateral esquemática ensamblada de la parte del dispositivo de la figura 1;

45 La figura 4 muestra la parte del dispositivo de la figura 1 parcialmente llena con un producto granular para eliminar factores interferentes;

La figura 5 es una vista lateral esquemática del dispositivo de las figuras 1 y 3 en una configuración ensamblada; y

La figura 6 muestra un detalle ampliado del dispositivo de la figura 5 con algunas partes cortadas para ilustrar mejor otras.

50 Con referencia a los dibujos adjuntos, el numeral 1 denota en su totalidad un dispositivo listo para usar para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico, hecho según esta invención.

El dispositivo 1 en general comprende primero un cuerpo de contención alargado 2, que se extiende entre un primer

extremo abierto 3 y un segundo extremo 4 que ventajosamente también está abierto pero tiene una abertura de tránsito que es menor que la del primer extremo 3.

5 En el cuerpo de contención 2 se inserta un tapón 5 de manera deslizante y de una manera hermética a líquidos. Dependiendo de las realizaciones, el tapón 5 puede ser de diversas formas. Por ejemplo, en la realización ilustrada en los dibujos adjuntos se hace ventajosamente de material plástico y en forma de campana. Sin embargo, en otras realizaciones puede ser similar en forma a la de una jeringa común. En general, sin embargo, el tapón 5 es impermeable a líquidos y, durante el uso, mantiene el líquido confinado entre el propio tapón 5 y el primer extremo 3 del cuerpo de contención 2.

10 El tapón 5 es movable entre una primera posición en la que está más cerca del primer extremo 3 del cuerpo de contención 2 y una segunda posición en la que está más alejado del primer extremo 3 que cuando está en la primera posición. Al menos a lo largo de la longitud entera de la carrera del tapón 5 el cuerpo de contención 2 tiene una sección transversal interna constante. En el cuerpo de contención 2 se crea una cámara 6 con volumen variable entre el tapón 5 y el primer extremo 3. En dicha cámara se inserta al menos un producto 7 en forma de gránulos para eliminar factores interferentes. El volumen de la cámara 6 con volumen variable es determinado por la posición  
15 del tapón 5 en el cuerpo de contención 2.

Como cualquier sustancia en forma de gránulos, la medición de tamaño de partícula del producto 7 en forma de gránulos de esta invención siempre tendrá un cierto intervalo de variación, para su medición de tamaño de partícula siempre será posible identificar valores medios (aritméticos o armónicos) y, ventajosamente, un tamaño mínimo.

20 En consecuencia, en el contexto de esta invención se hará referencia a un tamaño nominal de los gránulos que se entenderá que es el tamaño medio y un tamaño mínimo que se desvía del tamaño medio una desviación  $\sigma$ .

El producto 7 en forma de gránulos presente en el dispositivo 1 según esta invención puede ser cualquier producto adecuado para la finalidad pretendida.

25 A pesar de esto, en la realización preferida (en la que el dispositivo 1 es particularmente idóneo para uso relacionado con el sector de trasplantes), el producto es una composición que comprende una mezcla de una primera sustancia y una segunda sustancia, ambas en forma de gránulos. La primera sustancia a su vez comprende una primera resina que pertenece a la familia de resinas de intercambio iónico, mientras que la segunda sustancia comprende una segunda resina que pertenece a la familia de resinas hidrófobas no iónicas.

30 La primera sustancia y la segunda sustancia están presentes en una relación en peso entre sí entre 0,5 y 2, y preferiblemente entre 0,8 y 1,25 (en una realización particularmente preferida las dos sustancias están presentes en una relación de 1:1).

Concerniente a las resinas presentes en las sustancias primera y segunda, en las realizaciones preferidas la primera resina se basa en metacrilato-divinilbenceno mientras que la segunda resina se basa en poliestireno-divinilbenceno.

35 Entre las pertenecientes a estas familias, se han obtenido buenos resultados en particular con resinas Amberlite™ CG50 y Amberlite™ FPC3500 producidas por Rohm and Haas del grupo de EE. UU. La Dow Chemical Company, como primera resina, y con las resinas C18 producidas y comercializadas por MACHEREY NAGEL, y Amberlite™ XAD™4, Amberlite™ XAD™16 y Amberlite™ XAD™18 de nuevo producidas por Rohm and Haas, como segundas resinas. Se han obtenido resultados particularmente buenos con una combinación de Amberlite™ FPC3500 y Amberlite™ XAD™ 18. Obviamente, todas las resinas utilizables deben ser activadas por adelantado mediante el lavado usualmente requerido para ellas.

40 Volviendo a la estructura del dispositivo 1, un émbolo de movimiento 8 se conecta o es conectable al tapón 5, y cuando se conecta se posiciona pasando a través del segundo extremo 4 del cuerpo de contención 2. Preferiblemente, la abertura de tránsito a través del segundo extremo 4 es de manera que permite el paso del émbolo de movimiento 8 y en contraste impide el paso del tapón 5.

45 Una tobera de suministro 9 se conecta al primer extremo 3 del cuerpo de contención 2 y está en comunicación de fluidos con la cámara 6 con volumen variable; durante uso normal, la tobera 9 constituye el único camino a través del que se puede insertar y retirar un líquido de la cámara 6 con volumen variable (según lo que se indica a continuación). En la realización preferida ilustrada en los dibujos adjuntos, el cuerpo de contención 2 comprende una parte de contención 10 que se extiende entre el primer extremo 3 y el segundo extremo 4 y un capuchón 11 montado de manera retirable sobre la parte de contención 10 para cerrarla (parcialmente, dado que, como se explica más adelante, todavía deja su comunicación de fluidos con la tobera 9) en el primer extremo 3. La tobera 9 se asocia con el capuchón 11, con el que ventajosamente forma una única pieza. La retirada del capuchón 11 permite acceso a la cámara 6 tanto para insertar el tapón 5 como el producto 7 en forma de gránulos durante la etapa de producción, y, como se explica más en detalle más adelante, para insertar durante el uso muestras sólidas de las que se van a eliminar factores interferentes. Para esa finalidad, el capuchón 11 se puede conectar ventajosamente al cuerpo de  
50 contención 2 enroscándolo de una manera hermética a líquidos.  
55

Un separador de sellado 12 se monta en la tobera 9 para cerrarla de modo que esté al menos sellada contra el paso

de líquido, y se hace de un material elastomérico que puede ser perforado por una aguja. En la realización preferida, el separador de sellado 12 es un disco de material elastomérico insertado/fijado en la tobera 9. Ventajosamente, dicho separador de sellado 12 es similar a los separadores comúnmente usados en botellas para goteos intravenosos, tales como botellas de solución salina fisiológica.

5 El dispositivo 1 según esta invención también comprende una unidad de succión e inyección 13 acoplable a la tobera 9 y al cuerpo de contención 2, para permitir tanto succión de un líquido a la cámara 6 con volumen variable, y entonces su expulsión desde la cámara 6 con volumen variable. Como se puede ver en las figuras 2, 5 y 6, la unidad de succión e inyección 13 comprende un elemento de conexión 14 conectable a la tobera 9, una primera aguja 15 fijada al elemento de conexión 14 y que se extiende hacia fuera desde el elemento de conexión 14 cuando el  
10 elemento de conexión 14 se conecta a la tobera 9, y una segunda aguja 16 fijada al elemento de conexión 14 y que se extiende dentro de la tobera 9 cuando el elemento de conexión 14 se conecta a la tobera 9. La primera aguja 15 y la segunda aguja 16 están en comunicación de fluidos entre sí y al menos para impedir que los gránulos salgan de la cámara 6 a través de ella. De hecho, la unidad de succión e inyección 13 se hace de tal manera que, cuando el  
15 elemento de conexión 14 se conecta a la tobera 9 (figura 6), la segunda aguja 16 perfora el separador de sellado 12, pasa a través de él y pone en comunicación de fluidos la cámara 6 y la primera aguja 15 y por lo tanto la cámara y el exterior del dispositivo 1. Además, gracias a las propiedades elásticas del material del que se constituye el separador de sellado 12, tras una subsiguiente extracción de la segunda aguja 16 del separador de sellado 12 el material del que se constituye el separador de sellado 12 cierra elásticamente el orificio previamente creado por la  
20 segunda aguja 16, impidiendo que el contenido de la cámara 6 salga a través del orificio (al menos en ausencia de esfuerzos externos sobre el tapón 5, lo que aumenta la presión dentro de la cámara 6. De hecho, siempre será posible tener una presión límite más allá de la cual el corte hecho en el separador de sellado 12 se deforma hasta que permite el paso, por ejemplo, de un líquido).

En la realización preferida, la primera aguja 15 y la segunda aguja 16 forman una única pieza, y el elemento de  
25 conexión 14 se fija (ventajosamente sobremoldeado) a una parte intermedia de dicha única pieza.

Además, en la realización preferida, antes del uso, la primera aguja 15 y la segunda aguja 16 son cubiertas ambas por un elemento protector, por ejemplo para mantenerlas estériles hasta el momento en que se usan (incluso si, obviamente, el dispositivo entero 1 es empaquetado ventajosamente en un envase estéril). Para la primera aguja 15, el elemento protector es una primera cubierta rígida 17 fijada sobre el elemento de conexión 14, mientras que para la  
30 segunda aguja 16 hay una funda 18 que la cubre y que es perforable por la segunda aguja 16 cuando la unidad de succión e inyección 13 se conecta a la tobera 9 (véase la figura 6, en la que la funda 18, tras interacción con el separador de sellado 12, ha sido perforada y apretujada a estilo de concertina).

Además, en la realización ilustrada, la conexión entre la tobera 9 y el elemento de conexión 14 no es directa, sino que la unidad de succión e inyección 13 también comprende un conector 19 fijable a la tobera 9 (por ejemplo enroscando o con un acople de bayoneta) y al que se puede conectar el elemento de conexión 14 (de manera retirable o no). Además, en la realización ilustrada, la unidad de succión e inyección 13 también comprende una  
35 segunda cubierta 20 que puede estar presente ya sea como alternativa al primera cubierta 17 o además de ella. Esta segunda cubierta sirve únicamente para proteger el usuario y se puede posicionar sobre la primera aguja 15 encajando al menos parcialmente de manera lateral.

40 En relación al funcionamiento del dispositivo 1 según esta invención, su funcionamiento preferido varía dependiendo de la muestra que se va a someter a eliminación de factores interferentes antes de un subsiguiente examen microbiológico es una muestra exclusivamente líquida o una muestra que es al menos parcialmente sólida. Sin embargo, cabe señalar que en ambos casos las etapas descritas más adelante se realizan en condiciones asépticas.

En el caso de una muestra que es exclusivamente líquida, primero la unidad de succión e inyección 13 se conecta al  
45 cuerpo de contención 2 y a la tobera 9. Durante esta etapa la segunda aguja 16 perfora el separador de sellado 12 y entra en comunicación de fluidos con la cámara 6 con volumen variable. La primera aguja 15 se libera si es necesario, y se inserta en el líquido a tratar. En ese punto el operador actúa sobre el tapón 5 usando el émbolo 8 para aumentar el volumen de la cámara 6 y succiona la muestra líquida adentro de ella. La muestra por lo tanto entra a la cámara y hace contacto con el producto 7 en forma de gránulos.

50 En contraste, si la muestra es sólida, puede ser insertada ventajosamente abriendo la cámara 6 con volumen variable (en la realización preferida esto se hace retirando el capuchón 11) e insertando al menos las partes sólidas de la muestra en ella directamente. Sin embargo, antes o después de esa operación, como el dispositivo 1 según esta invención siempre requiere la presencia de una fase líquida para la correcta eliminación de los factores interferentes, si la muestra no tiene uno, se debe añadir un líquido (ventajosamente libre de factores interferentes) a la muestra.  
55

La fase líquida puede ser añadida antes, después o simultáneamente con la etapa de insertar la muestra sólida. Además, en los primeros dos casos, la inserción de la fase líquida se puede realizar ventajosamente usando la unidad de succión e inyección 13 de manera similar a lo que se describe respecto a las muestras exclusivamente líquidas.

Una vez la muestra, ya sea sólida o líquida, ha sido insertada correctamente en la cámara 6 con volumen variable usando los métodos indicados anteriormente, el dispositivo 1 preferiblemente es agitado, o al menos posicionado, de tal manera que tanto el producto 7 en forma de gránulos como cualquier muestra sólida presente hacen contacto o se sumergen en el líquido presente en la cámara 6 con volumen variable. Esa configuración es mantenida durante un periodo de tiempo predeterminado (usualmente varias decenas de minutos). Además, ventajosamente, estas etapas se realizan tras haber retirado la unidad de succión e inyección 13 de la tobera 9, de tal manera que sin importar la posición del cuerpo de contención 2, se inhibe el flujo saliente espontáneo de líquido de la cámara 6 con volumen variable. Cabe señalar que si la muestra es sólida, el periodo de tiempo predeterminado normalmente es más largo que el necesario para una muestra líquida, dado que, siendo iguales las otras condiciones, para la muestra sólida los factores interferentes también tienen que poder salir de la muestra.

Cuando ha transcurrido el periodo de tiempo predeterminado, la muestra que se va a someter a examen microbiológico se puede extraer del dispositivo 1 ya sea volviendo a encajar la unidad de succión e inyección 13 y presionando el tapón 5, o abriendo el capuchón 11.

Esta invención también está relacionada con el método para eliminar factores interferentes de una muestra que se va a someter a examen microbiológico que usa al menos un dispositivo 1 según lo que se describe anteriormente, así como un método en el que se usa una pluralidad de dichos dispositivos para eliminar factores interferentes uno tras otro en dos o más etapas una tras otra.

De hecho, dependiendo de requisitos, el método puede requerir el uso de un único dispositivo 1 para el tratamiento, con un tiempo de tratamiento predeterminado relativamente largo, o el uso de varios dispositivos uno tras otro, cada uno durante un tiempo más corto. Además, en el último caso, en general el tiempo de tratamiento total es menor o igual al del primer caso, siendo iguales los resultados.

En general, cada etapa de usar el dispositivo 1 comprende las etapas operativas de:

conectar el elemento de conexión 14 a la tobera 9 de tal manera que la segunda aguja 16 perfora el separador de sellado 12, pasa a través de ella y, a través de la primera aguja 15 y la segunda aguja 16, pone la cámara 6 en comunicación de fluidos con el exterior;

mover el tapón 5 desde la primera posición a la segunda posición y, a través de la primera aguja 15 y la segunda aguja 16, succionando adentro de la cámara 6 un líquido que se va a someter a eliminación de factores interferentes;

dejar el líquido en contacto con el al menos un producto 7 en forma de gránulos durante un periodo de tiempo predeterminado; y

posteriormente mover el tapón 5 a la primera posición y, a través de la primera aguja 15 y la segunda aguja 16, expulsar el líquido desde la cámara 6.

Además, dependiendo de los requisitos, durante la etapa en la que el líquido se deja en contacto con el producto 7 en forma de gránulos, también es posible que el elemento de conexión 14 sea desconectado de la tobera 9 para conectarse de nuevo justo antes de la etapa de expulsión de líquido. En este caso, cuando el elemento de conexión 14 no está presente, el líquido es mantenido dentro del dispositivo por el separador de sellado 12.

Tanto el dispositivo 1 como el método según esta invención pueden usarse ventajosamente para todos los casos en los que la muestra es un líquido de procesamiento para un órgano, tejido o células pensados para trasplante, o una muestra de un órgano, tejido o células pensados para trasplante, o un fluido corporal, o una medicina, o una sustancia derivada de humanos que está pensada también para ser administrada a un paciente.

Como ya se ha indicado, el método para eliminar factores interferentes según esta invención está pensado para uso como proceso preliminar relativo a un examen microbiológico, por ejemplo realizado usando los equipos mencionados anteriormente de la técnica anterior. De hecho, gracias a esta invención, lo que se somete al examen microbiológico no es la muestra (líquida o sólida) como tal, como era el caso hasta ahora, sino la muestra purificada eliminando los factores interferentes de ella. Considerando esto, en el momento de ser insertada la muestra también puede estar en botellas sin resinas que por lo tanto tiene un líquido de cultivo mucho más limpio (las resinas usadas en las botellas actuales de hecho tienden a provocar turbiedad). Gracias a esta invención por lo tanto es posible aumentar significativamente la sensibilidad incluso de equipos de la técnica anterior. Con referencia al sector de trasplantes, también se han proporcionado varios métodos preferidos para eliminar factores interferentes.

Un primer ejemplo está relacionado con córneas pensadas para trasplante. En este caso el método comprende la succión entre 1 y 8 ml de líquido a analizar por cada gramo de producto 7 en forma de gránulos para eliminar factores interferentes presentes en el dispositivo 1, agitar el cuerpo de contención 2 (preferiblemente invirtiéndolo varias veces) a temperatura ambiente durante 15/20 minutos para promover la eliminación de factores interferentes y expulsar directamente el líquido a través de la primera aguja 15 a la botella para análisis microbiológico (tal como un botella BACTEC).

Un segundo ejemplo está relacionado con el sector de tejidos pensados para trasplante. En este caso el método

comprende la inserción entre 1 y 8 ml de líquido a analizar por cada gramo de producto 7 en forma de gránulos para eliminar factores interferentes presentes en el dispositivo 1, agitar el cuerpo de contención 2 (preferiblemente invirtiéndolo varias veces) a temperatura ambiente durante 15/20 minutos para promover la eliminación de factores interferentes y directamente expulsar el líquido a la botella para análisis microbiológico (tal como una botella BACTALERT, una botella con caldo de cultivo).

En ambos de estos ejemplos el líquido a examinar puede ser el líquido de transporte, el líquido de descontaminación, el líquido de lavado, un líquido de conservación o de crioconservación.

Finalmente, cabe señalar que el contexto inventivo también abarca casos en los que la eliminación se aplica a la mayoría pero no a todos los interferentes factores, dependiendo obviamente de las intenciones de la eliminación.

## 10 **Resultados experimentales**

A continuación hay una descripción de algunos resultados experimentales para eliminación de factores interferentes que se obtuvieron usando un dispositivo 1 hecho según esta invención, que en la cámara 6 con volumen variable contenía 0,5 g de una primera resina constituida de Amberlite™ FPC3500, y 0,5 g de una segunda resina constituida de Amberlite™ XAD™ 18. Ambas resinas se habían activado de antemano usando las operaciones de lavado normales requeridas para tales resinas.

Se llevaron a cabo una serie de ensayos de validación en dicho dispositivo 1.

### **Valoración de las prestaciones del dispositivo 1 en líquidos de conservación de córnea**

La eficacia del dispositivo 1 según esta invención también se ensayó inicialmente con relación a dos líquidos para la conservación de córneas llamados CARRY-C™ y TISSUE-C™, producidos y comercializados por Al.Chi.Mi.A. S.r.l. con oficina registrada en Ponte S.Nicolo (provincia de Padua), Italia.

En términos de composición, TISSUE-C™, que es un líquido exclusivamente para conservación de córnea, comprende agua purificada, penicilina, estreptomina, anfotericina B, MEM (polvo), NEW BORN CALF SERUM, piruvato sódico y bicarbonato sódico, mientras que CARRY-C™, que también es un líquido exclusivamente para deturgencia de córnea, comprende los mismos ingredientes más dextran T500.

Los ensayos realizados permitieron demostrar que el dispositivo 1 según esta invención permite la eliminación rápida y fácil de factores interferentes (en particular antibióticos) de muestras líquidas antes del ensayo de negatividad microbiológica. El uso del dispositivo 1 según esta invención fue validado en particular para medios de conservación de córnea humana (TISSUE-C y CARRY-C) y su uso probó ser compatible con métodos de ensayo estándar de negatividad microbiológica.

Sin embargo, valoraciones adicionales todavía están en curso.

### **Ensayo 1: Eliminación de antibióticos de medio de conservación corneal a 31 °C (TEJIDO-C)**

Datos HPLC muestran (Tabla 1) que el dispositivo 1 según esta invención permitió la retirada del 100 % de Estreptomina, Penicilina G y Anfotericina B que inicialmente estaban presentes en 3 ml y 6 ml de TISSUE-C. La eliminación de los antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención también se ensayó en TISSUE-C tras conservación de la córnea humana, un proceso durante el que el tejido se libera en los metabolitos de medio de cultivo y residuos celulares que podrían interferir con las prestaciones del dispositivo 1 según esta invención. El dispositivo 1 según esta invención logró una eliminación total de antibióticos del TISSUE-C incluso tras conservación de la córnea humana (Tabla 1).

		Concentración (µg/ml)		
		Estreptomicina	Penicilina G	Anfotericina B
TISSUE-C tras conservación corneal (n=10)	Sin eliminación antibiótica	116,6	0,6	0,5
	3 ml con eliminación de antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención	0,00	0,00	0,00
	6 ml con eliminación de antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención	0,00	0,00	0,00
TISSUE-C antes de conservación corneal (n=5)	Sin eliminación antibiótica	126,2	2,45	1,00
	3 ml con eliminación de antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención	0,00	0,00	0,00
	6 ml con eliminación de antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención	0,00	0,00	0,00

Tabla 1

5 **Ensayo 2: Eliminación de antibióticos de medio de conservación corneal y deturgescencia a 31 °C (CARRY-C)**

10 Datos HPLC muestran (Tabla 2) que el dispositivo 1 según esta invención permitió la retirada del 100 % de Estreptomicina, Penicilina G y Anfotericina B que inicialmente estaban presentes en 3 ml y 6 ml de CARRY-C. La eliminación de los antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención se ensayó también tras conservación de la córnea humana y de nuevo en este caso el dispositivo 1 según esta invención logró una eliminación total de los antibióticos.

		Concentración (µg/ml)		
		Estreptomina	Penicilina G	Anfotericina B
CARRY-C tras conservación corneal (n=10)	Sin eliminación antibiótica	121,8	0,9	0,5
	3 ml con eliminación de antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención	0,00	0,00	0,00
	6 ml con eliminación de antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención	0,00	0,00	0,00
CARRY-C antes de conservación corneal (n=5)	Sin eliminación antibiótica	130,0	4,82	1,00
	3 ml con eliminación de antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención	0,00	0,00	0,00
	6 ml con eliminación de antibióticos con el dispositivo 1 según esta invención	0,00	0,00	0,00

Tabla 2

#### Validación del dispositivo 1 con Monza Eye Bank (BOM)

- 5 La validación del dispositivo 1 según esta invención está en curso en los líquidos usados para conservar y descontaminar tejidos corneales en Monza Eye Bank (BOM) (líquidos de conservación usados: Tissue-C, CARRY-C™ y Eusol-C que también es producido y comercializado por Al.Chi.Mi.A. S.r.l.). Estos ensayos implican una comparación del resultado del ensayo para comprobar la negatividad microbiológica para muestras sometidas a tratamiento usando el dispositivo 1 según esta invención, con el resultado para muestras sometidas al procedimiento estándar de BOM.

10 Los ensayos todavía están en curso. Sin embargo, hasta ahora, usando el dispositivo 1 según la invención, ya ha sido posible para identificar falsos negativos.

#### Evaluación de interacciones entre el dispositivo 1 según esta invención y cepas de bacterias

- 15 El tratamiento usando el dispositivo 1 según esta invención debe garantizar el mantenimiento de la concentración bacteriana y la vitalidad de los microorganismos inicialmente presentes en las muestras tratadas.

20 Por lo tanto, para evaluar las interacciones entre el dispositivo 1 y potenciales contaminantes presentes en las muestras a tratar, se llevaron a cabo ensayos con las cepas de las bacterias indicadas por la farmacopea (S. aureus ATCC6538, P. aeruginosa ATCC9027, C. albicans ATCC10231, B. subtilis ATCC6633, A. brasiliensis ATCC16404, C. sporogenes ATCC19404) para comprobar la posibilidad de recuperar completamente lo que se inoculó previamente. Para cada cepa de bacterias se inocularon entre 1 y 10 CFU en muestras de líquido que consistían entre 1,5 y 3 ml.

25 Estudios de recuperación realizados demostraron que todas las cepas indicadas fueron recuperadas vivas y con la misma concentración del medio TISSUE-C sin antibióticos y del medio TISSUE-C con antibióticos, tras el tratamiento con el dispositivo 1 según esta invención (20 minutos mientras se agitaban a temperatura ambiente). También se observó recuperación total tras inoculación inicial de 1-10 CFU. Los datos de recuperación se resumen en la Tabla 3.

La recuperación de microorganismos de referencia (1-10 CFU, 10-100 CFU) tras tratamiento usando el dispositivo 1 según esta invención				
	Medio de conservación (TISSUE-C) sin antibióticos		Medio de conservación (TISSUE-C) con antibióticos	
	1-10 CFU	10-100 CFU	1-10 CFU	10-100 CFU
Bacillus subtilis	++	++	++	++
Pseudomonas aeruginosa	++	++	++	++
Clostridium sporogenes	++	++	++	++
Staphylococcus aureus	++	++	++	+
Candida albicans	++	++	++	++
Aspergillus Niger	++	++	++	++

Leyenda: ++ recuperación total; + recuperación parcial en el intervalo 10-100 CFU.

Tabla 3

5 Por lo tanto se podría decir que no hay interacción entre los componentes del dispositivo 1 y las cepas de bacterias ensayadas. Por lo tanto el dispositivo 1 según esta invención no interfiere con la recuperación de contaminantes presentes en las muestras.

Esta invención supone ventajas importantes.

10 De hecho, el dispositivo y el método desarrollados permiten que la muestra que debe ser sometida a exámenes microbiológicos sea tratada de tal manera que los exámenes subsiguientes se puedan llevar a cabo con resultados que son mucho más fiables que actualmente.

En segundo lugar, con referencia al sector de trasplantes, esta invención hace posible también detectar contaminaciones bacterianas que hasta ahora habrían dado falsos negativos.

15 Además, si se aplica a exámenes de fluidos biológicos, además de garantizar mayor sensibilidad esta invención puede permitir una reducción significativa de la cantidad de muestras necesarias con el fin de llevar a cabo el análisis, con beneficios particulares en el campo pediátrico.

Además, en general, todos los demás aspectos son iguales, la aplicación preliminar de esta invención permite una reducción en los tiempos necesarios por los equipos de la técnica anterior para detectar una contaminación microbiológica.

20 Además, gracias a esta invención, fue posible desarrollar un dispositivo que por un lado requiere menos manipulación por parte del usuario y se puede dejar cerrado fácilmente durante el tiempo de tratamiento, y por otro lado se puede usar rápida y fácilmente ya sea para muestras sólidas o para muestras líquidas.

Finalmente, cabe señalar que esta invención es relativamente fácil de producir y que incluso el coste vinculado a la implementación de la invención no es muy alto.

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo listo para usar para eliminar factores interferentes de muestras que se van a someter a examen microbiológico, dichos factores interferentes son cualquier sustancia que pueda inhibir o ralentizar la reproducción bacteriana en la que se basa el examen microbiológico de las muestras, que comprende
- 5 un cuerpo de contención alargado (2) que se extiende entre un primer extremo abierto (3) y un segundo extremo (4);
- un tapón (5) impermeable a líquidos, insertado de manera deslizante y de una manera hermética a líquidos en el cuerpo de contención (2) y movable entre una primera posición en la que está cerca del primer extremo (3) y una segunda posición en la que está distanciado del primer extremo (3), creándose una cámara (6) con volumen variable en el cuerpo de contención (2) entre el tapón (5) y el primer extremo (3);
- 10 un émbolo de movimiento (8) conectado o conectable al tapón (5) a través del segundo extremo (4) del cuerpo de contención (2);
- en dicha cámara (6) se inserta al menos un producto (7) en forma de gránulos para eliminar factores interferentes,
- una tobera de suministro (9) conectada al primer extremo (3) del cuerpo de contención (2);
- 15 un separador de sellado (12) montado en dicha tobera (9) para cerrarla de una manera hermética a líquidos, el separador de sellado (12) hecho de material elastomérico;
- una unidad de succión e inyección (13) que comprende un elemento de conexión (14) conectable a dicha tobera (9), una primera aguja (15) fijada al elemento de conexión (14) y que se extiende hacia fuera desde el elemento de conexión (14) cuando el elemento de conexión (14) se conecta a la tobera (9), y una segunda aguja (16) fijada al
- 20 elemento de conexión (14) y que se extiende dentro de la tobera (9) cuando el elemento de conexión (14) se conecta a la tobera (9), la segunda aguja (16) comprende una abertura de tránsito interior que es menor que el tamaño nominal de los gránulos para impedir que los gránulos salgan de la cámara (6) a través de ella;
- en donde cuando el elemento de conexión (14) se conecta a la tobera (9) la segunda aguja (16) perfora el separador de sellado (12), pasa a través de él y pone en comunicación de fluidos la cámara (6) y la primera aguja (15), y en donde tras una subsiguiente extracción de la segunda aguja (16) del separador de sellado (12) el material del que
- 25 está hecho el separador de sellado (12) cierra elásticamente el orificio previamente hecho por la segunda aguja (16).
2. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde el cuerpo de contención (2) comprende una parte de contención (10) que se extiende entre el primer extremo (3) y el segundo extremo (4) y un capuchón (11) montado de manera retirable sobre la parte de contención (10) para cerrarlo parcialmente en el primer extremo (3), la tobera (9) asociada con dicho capuchón (11), y la retirada del capuchón (11) permite acceso a dicha cámara (6).
- 30 3. El dispositivo según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la primera aguja (15) y la segunda aguja (16) forman una única pieza, el elemento de conexión (14) se fija a una parte intermedia de ella.
4. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de succión e inyección (13) también comprende una funda (18) que cubre la segunda aguja (16) y que es perforable por la segunda aguja (16) cuando la unidad de succión e inyección (13) se conecta a la tobera (9).
- 35 5. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de succión e inyección (13) también comprende un conector (19) fijable a la tobera (9) y al que se puede conectar de manera retirable el elemento de conexión (14).
6. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el producto es una composición que comprende una mezcla de al menos una primera sustancia y una segunda sustancia, ambas
- 40 en forma de gránulos, la primera sustancia a su vez comprende una primera resina que pertenece a la familia de resinas de intercambio iónico, y la segunda sustancia a su vez comprende una segunda resina que pertenece a la familia de resinas hidrófobas no iónicas, la primera sustancia y la segunda sustancia están presentes en una relación en peso entre 0,5 y 2.
7. El dispositivo según la reivindicación 6, caracterizado por que la primera sustancia y la segunda sustancia están presentes en una relación en peso entre 0,8 y 1,25.
8. El dispositivo según la reivindicación 6 a 7, caracterizado por que la primera resina es a base de metacrilato-divinilbenceno y/o la segunda resina es a base de poliestireno-divinilbenceno.
9. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde durante el uso se puede insertar un líquido y retirarse de la cámara con volumen variable únicamente a través de la tobera de suministro (9).
- 50 10. El dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el dispositivo está pensado para llevar a cabo un proceso preliminar antes de un examen microbiológico que está pensado para verificar ya sea la

negatividad microbiológica de una muestra o para medir un grado y tipo de contaminación microbiológica de la muestra, dicho proceso preliminar permite proporcionar al examen microbiológico una muestra purificada de factores interferentes.

5 11. Un método para eliminar factores interferentes de una muestra que se va a someter a examen microbiológico, caracterizado por que usa al menos un dispositivo (1) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

12. El método según la reivindicación 11, en donde una pluralidad de dichos dispositivos para eliminar factores interferentes se usan uno tras otro en dos o más etapas una tras otra.

10 13. El método según la reivindicación 11 o 12, en donde la muestra es un líquido de procesamiento para un órgano, tejido o células pensados para trasplante, o una muestra de un órgano, tejido o células pensados para trasplante, o un fluido corporal tomado de un sujeto vivo, o un fluido corporal tomado de un sujeto muerto, o una medicina, o una sustancia derivada de humanos que está pensada para ser administrada a un paciente.

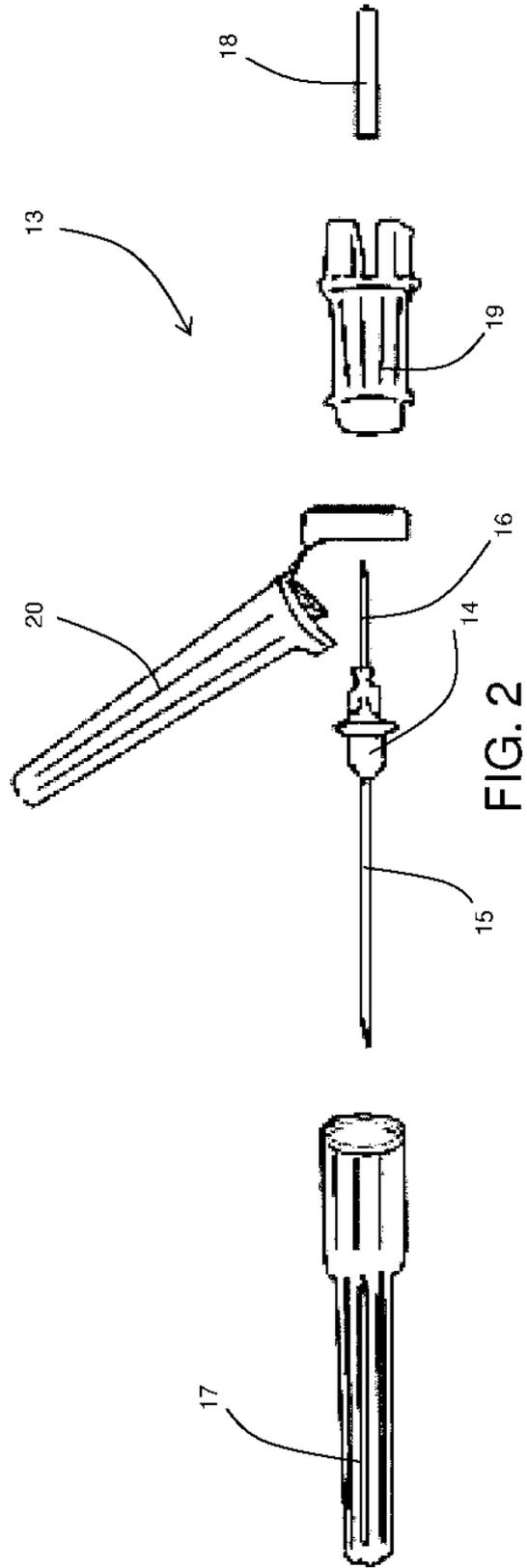
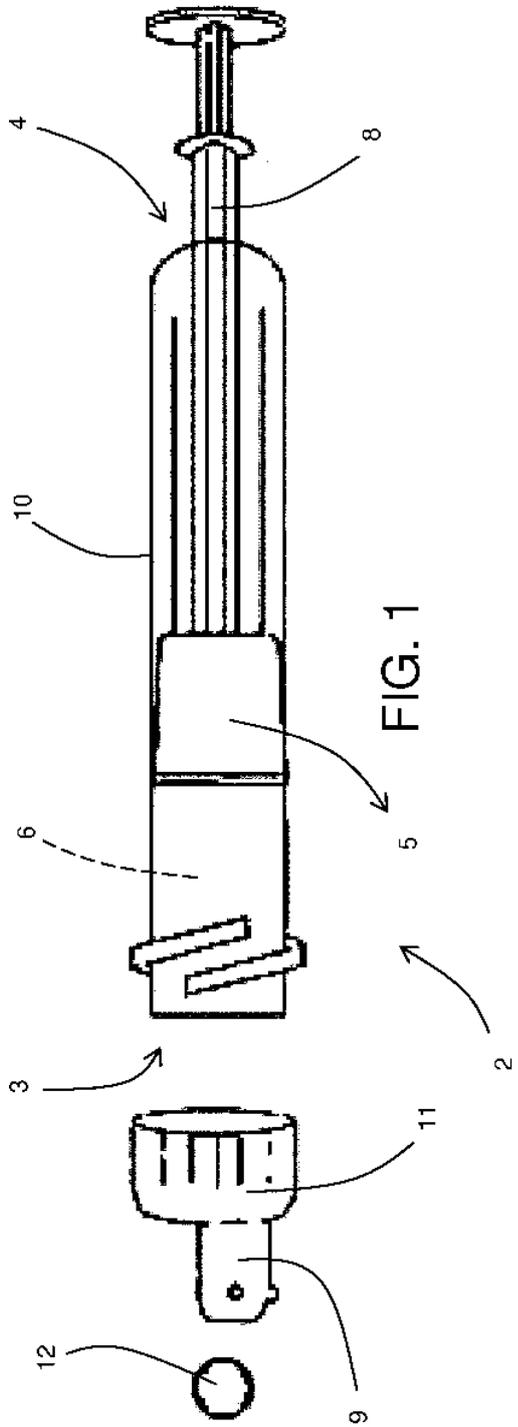
14. El método según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde la etapa de usar el dispositivo (1) comprende las etapas operativas de:

15 - conectar el elemento de conexión (14) a la tobera (9) de tal manera que la segunda aguja (16) perfora el separador de sellado (12), pasa a través de ella y, a través de la primera aguja (15) y la segunda aguja (16), poner la cámara (6) en comunicación de fluidos con el exterior;

20 - mover el tapón (5) desde la primera posición a la segunda posición y, a través de la primera aguja (15) y la segunda aguja (16), succionar adentro de la cámara un líquido que se va a someter a eliminación de factores interferentes;

- dejar el líquido en contacto con el al menos un producto (7) en forma de gránulos durante un periodo de tiempo predeterminado;

- posteriormente mover el tapón (5) a la primera posición y, a través de la primera aguja (15) y la segunda aguja (16), expulsar el líquido desde la cámara (6).



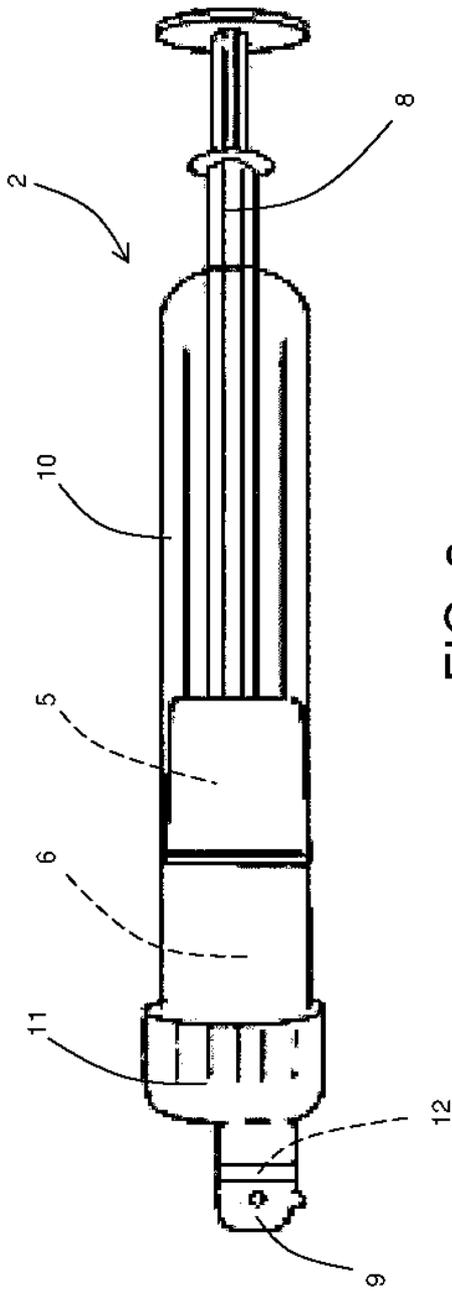


FIG. 3

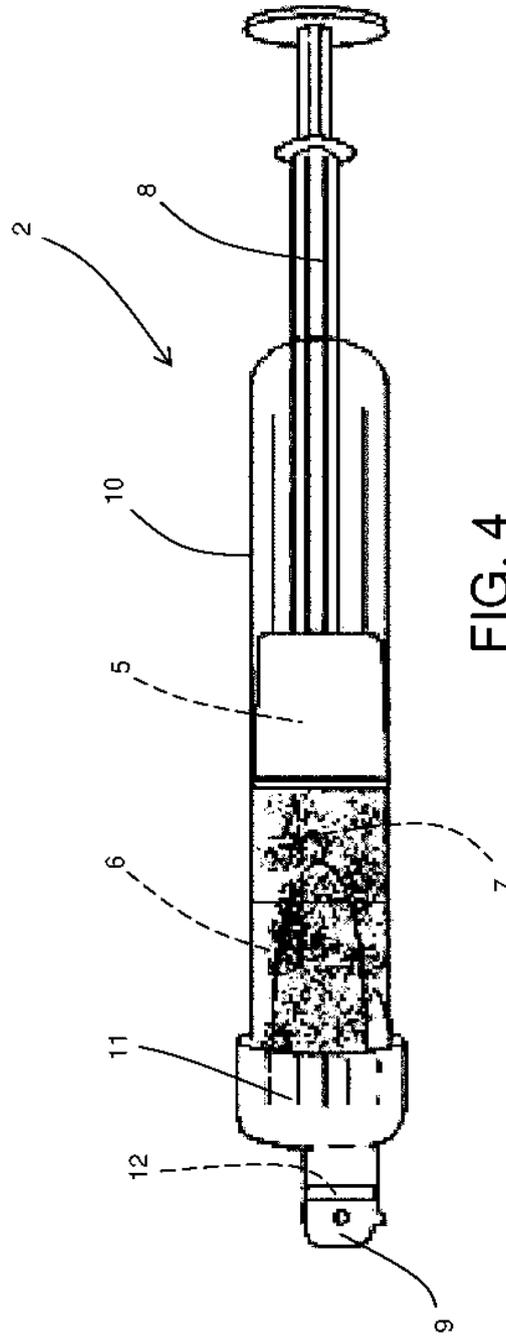


FIG. 4

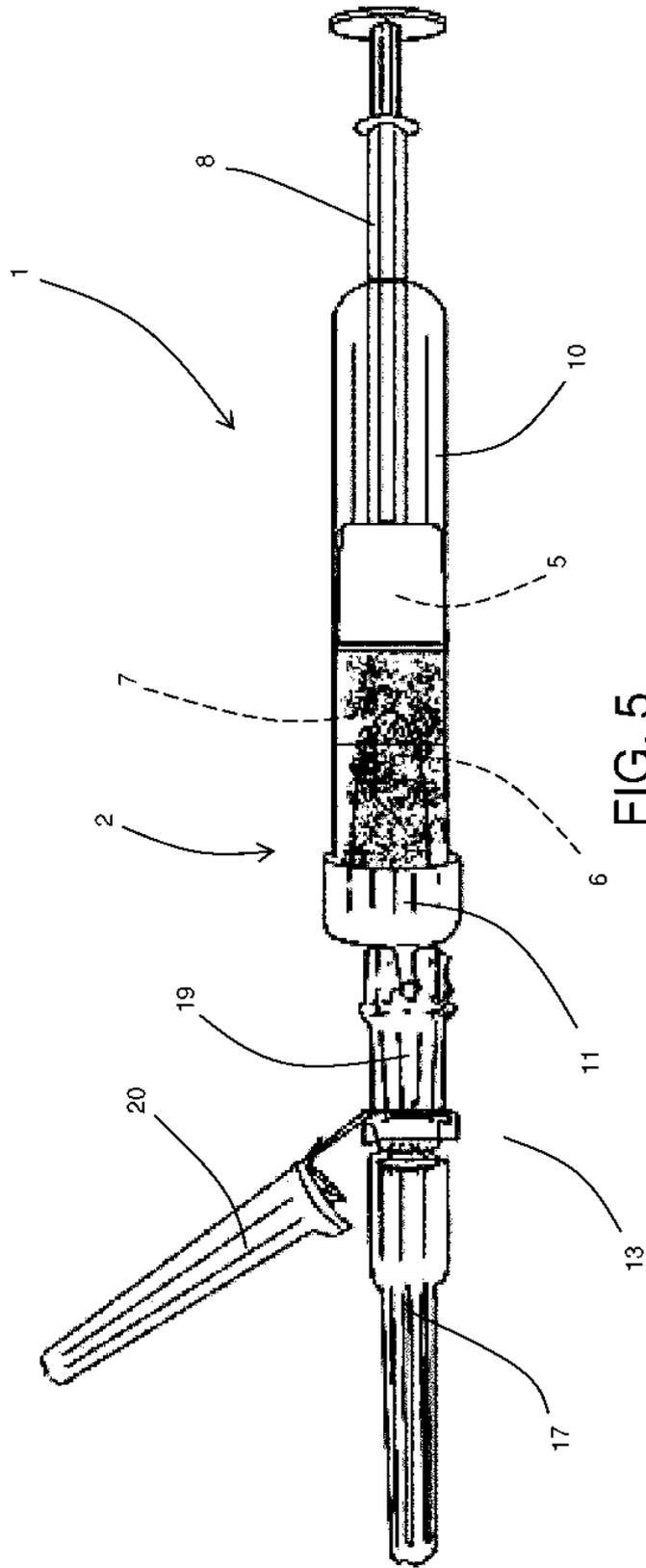


FIG. 5

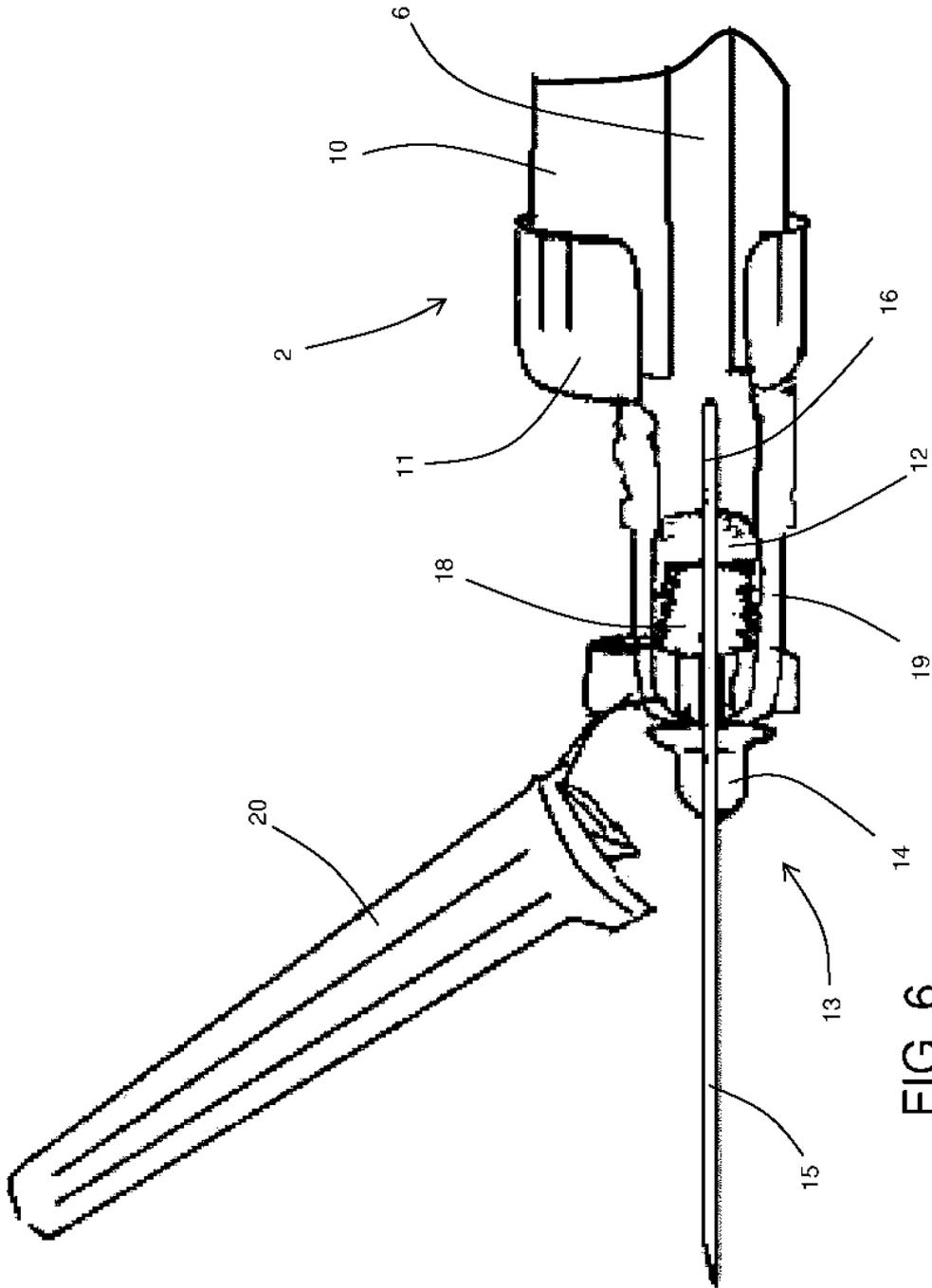


FIG. 6