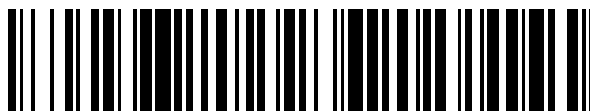


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 612**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

B01L 3/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2007 PCT/US2007/016005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2008 WO08013684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2007 E 07810450 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2046499**

54 Título: **Tubo de doble capa basado en membrana para recolecciones de muestras**

30 Prioridad:

21.07.2006 US 459076

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

19.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YI, JIZU;
LIN, FU CHUNG;
MANOUSSAKIS, DIMITRIOS y
GELFAND, CRAIG**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 650 612 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tubo de doble capa basado en membrana para recolecciones de muestras

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de recolección de muestras de fluido y, más en particular, a un dispositivo de recolección de muestras de fluido adaptado para separar plasma o el suero de una muestra de sangre. De forma más específica, la presente invención se refiere a un dispositivo de recolección de muestra de fluido evacuado capaz de separar plasma o el suero del material celular en una muestra de sangre a través de un filtro poroso también referido en el presente documento como una membrana.

Descripción de la técnica relacionada

10 El plasma es la porción líquida de sangre y está compuesta principalmente de agua, proteínas, glucosa, aminoácidos, vitaminas, sales inorgánicas, metabolitos, y productos de desecho metabólico. La porción generalmente sólida de la sangre de está compuesta de una variedad de células que incluyen glóbulos rojos, glóbulos blancos, y plaquetas. El plasma es transferible de forma libre con las células del cuerpo. En su conjunto, el plasma proporciona el medio para suspender los glóbulos blancos, los glóbulos rojos, y otros componentes celulares para el transporte a través del humano o el animal. Si se desea una muestra de plasma, sus separación de las células sanguíneas debe suceder antes de la coagulación de la sangre. Se puede añadir un reactivo anticoagulante a un dispositivo de recolección de sangre para evitar la población. Si se permite a la sangre coagular, la porción de líquido restante de la muestra de sangre recolectada es denominada suero, que está desprovisto de algunos componentes de proteína del plasma. La separación del plasma/suero de las células sanguíneas es normalmente lograda mediante centrifugación.

20 Debido a que el plasma contiene una fuente rica de componentes disponibles para análisis diagnósticos, los dispositivos médicos han sido diseñados para separar plasma de una muestra de sangre completa. Se proporcionan varios dispositivos de recolección de sangre conocidos como dispositivos de cámaras múltiples de evacuado que incorporan un filtro membrana que es utilizado para retirar o separar el plasma de una muestra de sangre recolectada. En algunos dispositivos, los dispositivos incluyen una cámara desmontable que permite al usuario acceder a un espécimen de plasma separado. Típicamente, en estos dispositivos de recolección y separación de muestras de sangre conocidos, el filtro o membrana de separación tiene un tamaño de poro lo suficientemente pequeño para evitar que los componentes celulares pasen a través del filtro o membrana mientras que permiten el paso de líquido. Sin embargo, dichos filtros o membranas a menudo se obstruyen durante un procedimiento de recolección de sangre y de separación de plasma por lo tanto provocando fuerzas de vacío típicas generadas por el dispositivo evacuado inadecuado para retirar el plasma de una muestra de sangre recolectada. Varios ejemplos de dispositivos de recolección y separación de sangre conocidos son discutidos a continuación.

35 La Patente US No. 6,506,167 (Ishimito y otros) da a conocer un tubo de separación de sangre que incluye un tubo aguas arriba separado mediante un filtro de un tubo aguas abajo. Los tubos son fijarles y desmontables entre sí y están previstos inicialmente en un estado evacuado. Durante la recolección de sangre, la sangre es retirada de un paciente a través de una punción intravenosa y transferida en el tubo aguas arriba a través de la presión de sangre y la presión negativa dentro del tubo. Durante el funcionamiento, se crea un diferencial de presión entre el tubo aguas arriba y el tubo aguas abajo a medida que la sangre hace contacto con el filtro entre los 2 tubos. Se divulgan varios tipos de filtro en esta referencia, incluyendo una membrana, una fibra de vidrio, un papel de filtro con poros grandes e impregnado con anticuerpos anti-hemocitos, un filtro impregnado con una sustancia macromolecular catiónica para agregar células, y un filtro multicapa laminado. Un problema asociado con el dispositivo descrito en esta patente es que las células sanguíneas a menudo obstruyen el filtro durante la separación de plasma resultando en que está presente una fuerza de vacío no adecuada entre el tubo aguas arriba y el tubo aguas abajo durante la recolección de sangre. Un problema adicional con el dispositivo descrito en esta patente es que el plasma recolectado en el tubo aguas abajo puede estar expuesto a contaminantes si el tubo aguas abajo es retirado del tubo aguas arriba.

45 La Patente US No. 6,471,069 (Lin y otros) da a conocer un dispositivo adaptado para separar plasma/suero de células sanguíneas e incluye un contenedor interior plegable flexible dispuesto dentro de un contenedor exterior sustancialmente rígido. Un cierre sella el extremo superior abierto del contenedor exterior. Un conjunto de filtro es montado en el extremo superior abierto del contenedor interior. El conjunto de filtro incluye un filtro que permite a fracciones más ligeras de una muestra de fluido recolectado pasar a través del mismo, mientras que bloquea las fracciones más pesadas. El conjunto de filtro además incluye un soporte de filtro que incluye una válvula de hendidura que se abre en respuesta a una presión de fluido creada por las fracciones más ligeras para permitir a las fracciones más ligeras fluir a través del mismo. Durante el uso, una muestra de fluido es suministrada al contenedor interior y el dispositivo es sujeto a centrifugación lo cual provoca que el conjunto de filtro se mueva hacia el extremo inferior del contenedor exterior y permita a la fracción más ligera de la muestra de fluido fluir a través de la válvula de hendidura y dentro del espacio entre los contenedores interior y exterior.

55 La Patente US No. 6,659,288 (Amano y otros) da a conocer un dispositivo de recolección de plasma/suero que incluye una unidad de filtrado. El dispositivo está construido con un espacio por encima de la unidad de filtrado para proteger

a las células sanguíneas, y define un espacio por debajo del filtro en el cual se conduce el plasma/suero bajo una presión negativa. La patente US 4,639,316 (Eldegheidy) da a conocer un separador de componente líquido automático que utiliza un área de filtración de flujo cruzado. Con una fuerza de vacío para provocar la separación de la fracción libre de células de una fracción de células en una muestra de fluido. Otra técnica anterior en la cual se logra una separación de plasma través de un filtro dentro de un contenedor mediante un diferencial de presión es divulgada en las Patentes US Nos. 3,682,596; 3,687,296; 3,701,434; 3,814,079; 4,131,549; y 4,639,316.

El documento JP 2002116201 A da a conocer un contenedor de medida de la función de célula que comprende un contenedor exterior y un contenedor interior. Los volúmenes del contenedor exterior e interior son separados mediante una partición capaz de separar sangre en un componente de corpúsculo y un componente de plasma durante la centrifugación. La sangre recolectada es insertada a través de un cierre perforable dentro del contenedor interior. La centrifugación del dispositivo conduce al plasma que es forzado a través de la partición dentro del contenedor exterior mientras que el componente de corpúsculo permanece en el contenedor interior.

Los dispositivos de recolección y de separación de sangre anteriores cada uno utiliza un diferencial de presión como fuerza de motivación para provocar la separación del plasma de una muestra de sangre completa. Sin embargo, están presentes ciertas desventajas en estos dispositivos, específicamente a menudo hay una presión diferencial insuficiente para una separación de plasma/suero completa, los filtros de separación se llegan a obstruir fácilmente con material celular, y el plasma/suero separado se contamina fácilmente durante la retirada del dispositivo. Por consiguiente, hay una necesidad general de un dispositivo y un método para permitir una separación rápida de plasma/suero de una muestra de sangre idealmente en la misma posición o en una proximidad cercana al lugar de la recolección de la muestra.

Resumen de la invención

La presente invención supera muchas de las diferencias presentes en la técnica anterior y permite a un facultativo médico tanto recolectar una muestra de fluido de forma corporal, típicamente sangre, como efectuar, por ejemplo, una separación de plasma/suero de la muestra en o cerca del sitio de recolección de la muestra. Un dispositivo para recolectar y separar una muestra del fluido de acuerdo con la presente invención es definido en la reivindicación 1, un método correspondiente en la reivindicación 23. Modos de realización preferidos son dados mediante las reivindicaciones dependientes.

En un modo de realización, se proporciona un dispositivo para recolectar y separar una muestra de fluido y en general comprende un contenedor exterior evacuado y un contenedor interior. El contenedor exterior tiene un primer extremo abierto y un segundo extremo cerrado. Un cierre perforable cierra el primer extremo abierto por lo tanto definiendo una primera cámara interior. El contenedor interior está contenido dentro del contenedor exterior y separa la primera cámara interior en una porción de cámara superior en comunicación fluida con una cámara inferior. El contenedor interior define una segunda cámara interior separada de la porción de Cámara inferior de la primera cámara interior a través de una membrana porosa. Se proporciona un puerto para colocar la segunda cámara interior en comunicación fluida con la primera cámara interior.

La muestra del fluido que se va a recolectar puede comprender sangre. El plasma o el suero de la sangre conducidos dentro de la primera cámara interior pasa a través de la membrana porosa y dentro de la segunda cámara interior del contenedor interior basándose en un diferencial de presión entre la primera cámara interior y la segunda cámara interior establecido por la sangre que contacta a la membrana porosa cerca de la porción de cámara inferior. La membrana porosa, de forma deseable, evita la transferencia de células sanguíneas a través de la misma.

En un modo de realización, la membrana porosa puede comprender un papel de filtro, por ejemplo, uno o más pedazos de papel de filtro. El tamaño de poro de la membrana porosa puede ser de un tamaño para controlar el pasaje de moléculas deseadas a través de la membrana. Por ejemplo, la membrana porosa puede evitar que moléculas de 60.000 Daltons o más pasen dentro del contenedor interior. De forma adicional, la membrana porosa puede ser capaz de retirar albúmina, inmunoglobulina, u otras moléculas grandes de la fracción de plasma o el suero de la muestra de sangre. En otro ejemplo, la membrana porosa puede evitar que moléculas de 10.000 Daltons o más pasen dentro del contenedor interior. Además, la membrana porosa puede tener un tamaño de poro para permitir la extracción de un péptido de la muestra de sangre. Por otro lado, la membrana porosa puede evitar que moléculas de 2.000 Daltons o más pasen dentro del contenedor interior. Además, la membrana porosa puede tener un tamaño de poro para permitir la separación de metabolitos y otras moléculas pequeñas de una muestra de sangre.

El tamaño de poro de la membrana porosa puede también estar entre 0,1 μm y 2 μm . Por ejemplo, la membrana porosa puede ser una membrana de 0,22 μm que se puede utilizar para retirar partículas de virus de una recolección de muestras de plasma o el suero bio-seguro, como ejemplos. En otro ejemplo, la membrana porosa puede ser una membrana de 0,45-1,0 μm que puede ser utilizada para una recolección de una muestra de plasma de suero libre de plaquetas, como ejemplos. Además, la membrana porosa puede permitir una recolección de una muestra de plasma o el suero libre de plaquetas.

5 En una variación, el contenedor interior puede estar suspendido dentro del contenedor exterior. En otra variación, el contenedor interior puede estar conectado de forma desmontable con el cierre perforable. Como resultado, la liberación del contenedor interior de la tapa perforable puede abrir el puerto del contenedor interior y coloca la segunda cámara interior del contenedor interior en comunicación fluida con la primera cámara interior. En una variación adicional más, el contenedor interior puede estar soportado de forma móvil dentro de la primera cámara interior del contenedor exterior. Como resultado, el movimiento del contenedor interior dentro de la primera cámara interior puede abrir el puerto del contenedor interior y colocar la segunda cámara interior del contenedor interior en comunicación fluida con la primera cámara interior. El contenedor exterior puede soportar el contenedor interior dentro de la primera cámara interior. Dicho soporte puede suceder después del movimiento del contenedor interior dentro de la primera cámara interior.

10 El contenedor exterior puede comprender un aditivo tal como agentes aglutinantes o anticoagulantes. La membrana porosa puede estar hecha de un polietileno de alta densidad, un polipropileno de alta densidad, cerámica, un metal poroso, un vidrio poroso, fibras de vidrio, polímeros de polivinilo, papel, fibras naturales, y combinaciones de las anteriores.

15 En otro modo de realización, el dispositivo está previsto para separar plasma o el suero de una muestra de sangre y en general comprende un conjunto de recolección evacuado que comprende un contenedor exterior y un contenedor interior. El contenedor exterior comprende un cierre perforable en un extremo. El contenedor interior está contenido dentro del contenedor exterior y el interior del contenedor interior está separado del contenedor exterior mediante una membrana porosa en la parte inferior del contenedor interior. El contenedor interior comprende un puerto en comunicación fluida con el contenedor interior. El puerto de forma deseable está conectado de forma desmontable al cierre perforable.

20 El contenedor interior puede ser acomodado completamente dentro del contenedor exterior. El puerto puede estar en comunicación fluida con el contenedor exterior, por ejemplo, cuando se desconecta del cierre perforable. La liberación del puerto del cierre perforable puede permitir la apertura del puerto a una comunicación fluida no restringida con el contenedor exterior. La superficie interior del contenedor exterior puede mantener una posición del contenedor interior con respecto al contenedor exterior. Durante el funcionamiento, un diferencial de presión establecido entre el contenedor exterior y el contenedor interior tras la entrada de la muestra de sangre en el contenedor exterior puede utilizarse para facilitar el transporte del plasma o el suero a través de la membrana porosa dentro del contenedor interior, a la vez que se evita la transferencia de células de sangre a través del mismo.

25 En otro aspecto se proporciona un método para separar plasma o el suero de una muestra de sangre. El método puede comprender una etapa de proporcionar un conjunto de recolección evacuado que comprende un contenedor exterior que tiene un cierre perforable en un extremo, y un contenedor interior contenido dentro del contenedor exterior y que define una cámara interior en el mismo, y una membrana porosa que separa la cámara interior del contenedor interior del contenedor exterior. El método puede además comprender una etapa de recolectar una muestra de sangre dentro del contenedor exterior del conjunto, por lo tanto creando un diferencial de presión entre el contenedor exterior y el contenedor interior. El diferencial de presión, en general, provoca que el plasma o el suero de la muestra de sangre fluyan dentro de la cámara interior del contenedor interior a través de la membrana porosa. El plasma o el suero fluye dentro del contenedor interior en una dirección generalmente opuesta a la dirección de flujo de partículas de la sangre en el contenedor exterior durante la recolección de la muestra de sangre. Una vez recolectado, el plasma o el suero pueden ser retirados del contenedor interior después de que se completa la recolección de la muestra. El contenedor interior puede comprender un puerto, y el método puede además comprender una etapa de colocar el puerto en comunicación fluida con la cámara interior del contenedor exterior.

30 Detalles y ventajas adicionales de la invención serán más claras tras la lectura de la siguiente descripción detallada en conjunción con las figuras de dibujos que acompañan, en donde se designan partes similares con números de referencia similares a través de toda ella.

45 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de un dispositivo de recolección de una muestra de fluido conforme a un modo de realización.

La figura 2 es una vista en sección transversal en despiece ordenado del dispositivo mostrado en la figura 1.

50 La figura 3 es una vista en perspectiva de un cierre y un contenedor interior del dispositivo mostrado en la figura 1.

La figura 4 es una vista en sección transversal montada del dispositivo mostrado en la figura 1.

La figura 5 es una vista en sección transversal montada del dispositivo mostrado en la figura 1, que muestra el dispositivo en uso durante un procedimiento de recolección de muestra de fluido.

La figura 6 es una vista en sección transversal montada del dispositivo mostrada en la figura 1, que muestra una separación de muestra de fluido inicial que sucede dentro del dispositivo.

5 La figura 7 es una vista en sección trasversal montada del dispositivo mostrado en la figura 1, mostrando el desmontaje del contenedor interior del cierre y la finalización resultante de la separación de la muestra de fluido dentro del dispositivo.

La figura 8 es una vista en perspectiva en despiece ordenado del dispositivo de recolección de muestra de fluido conforme a otro modo de realización.

La figura 9 es una vista en perspectiva del cierre y el contenedor interior del dispositivo mostrado en la figura 8.

10 La figura 10 es una vista en sección transversal montada del dispositivo mostrado en la figura 8, que muestra el dispositivo accedido para aceptar una muestra de fluido para la separación.

La figura 11 es una vista extrema superior del dispositivo mostrado en la figura 8.

La figura 12 es una vista montada en el dispositivo de recolección de muestra de fluido conforme a un modo de realización adicional que muestra el dispositivo accedido para aceptar una muestra del fluido para la separación.

15 La figura 13 es una vista en sección trasversal montada del dispositivo mostrado en la figura 1, con un cierre alternativo para el dispositivo.

La figura 14 es una vista en sección trasversal montada del dispositivo mostrado en la figura 1, con otro cierre alternativo para el dispositivo.

Descripción de los modos de realización preferidos

20 Para propósitos de la descripción de aquí en adelante, los términos de orientación espacial, si se utilizan, se referirán al modo de realización referido tal y como está orientado en las figuras de los dibujos que acompañan o de otro modo descrito en la siguiente descripción detallada. Sin embargo, se ha de entender que los modos de realización descritos de aquí en adelante pueden adoptar muchas variaciones y modos de realización alternativos. También se ha de entender que los dispositivos específicos ilustrados en las figuras de dibujos que acompañan y descritos en el presente documento son simplemente a modo de ejemplo y no deberían considerarse como limitativos.

25 En un modo de realización, se divulga un dispositivo de recolección de muestra de fluido adecuado para recolección de una muestra de sangre y la separación de plasma, suero, u otros especímenes fluidos del material celular (es decir, células sanguíneas) de la muestra de sangre. Sin embargo, el dispositivo descrito en el presente documento es, en general, aplicable para una solución de separación (es decir, líquidos) de sólidos como un dispositivo de filtración. En particular, en una forma, el dispositivo está adaptado para la recolección de una muestra de sangre a través de técnicas de muestreo convencionales y una separación subsiguiente de la misma mediante el uso de un conjunto de componentes, en general, que incluyen un contenedor interior, un contenedor exterior, y un miembro de cierre. El contenedor interior, en general, conduce plasma, suero, u otros especímenes líquidos a través de una membrana porosa, filtro, o miembro de separación similar del contenedor evacuado exterior para separar el plasma, suero, y otros especímenes líquidos de la muestra.

30 Con referencia inicialmente a las figuras 1-4, se muestra de forma general un dispositivo 10 para recolectar y separar una muestra de fluido. El dispositivo 10 es un conjunto de componentes, específicamente, un primer contenedor o tubo 12 exterior, un segundo contenedor o tubo 14 interior, y un cierre 16 para sellar los contenedores 12, 14 exterior e interior. Los contenedores 12, 14 exterior e interior forman juntos, conforme un modo de realización, un conjunto de recolección evacuado. En general, el contenedor 12 exterior engloba al contenedor 14 interior, típicamente acomodando completamente el contenedor 14 interior en el mismo. El contenedor 12 exterior puede ser cualquier contenedor o depósito capaz de contener una muestra de fluido, típicamente una muestra de sangre, en el mismo, y tiene de forma deseable la forma de un tubo o depósito de recolección de sangre convencional que puede ser adecuado por medios convencionales. El contenedor 12 exterior puede estar construido de cualquier material conocido, tal como vidrio o material plástico moldeado y, en un modo de realización particular, está construido de polietileno tereftalato (PET). El cierre 16 está previsto para hacer un sellado estanco con el contenedor 12 exterior y para encerrar al contenedor 14 interior dentro del contenedor 12 exterior. El cierre 16 es también utilizado para soportar el contenedor 14 interior dentro del contenedor 12 exterior, por ejemplo, de una manera suspendida dentro del contenedor 12 exterior.

50 El contenedor 12 exterior es una estructura con forma generalmente cilíndrica que comprende una pared 18 lateral tubular que define un primer extremo 20 abierto o superior y además que forma un segundo extremo 22 cerrado o inferior del contenedor 12 exterior. El extremo 22 cerrado puede tener una forma redondeada o arqueada tal y como un tubo de recolección de sangre convencional. El contenedor 12 exterior está sellado en el extremo 20 abierto mediante el cierre 16 que es un componente perforable formado de una goma o material plástico moldeado pero que

5 puede ser cualquier material elastomérico perforable. Aunque el cierre 16 es en general similar a tapones de tubo de goma de plástico conocidos en la técnica médica, el cierre 16 posee varias características novedosas en sí mismo que se discuten justo en el presente documento. El cierre 16 está rodeado, al menos en parte, mediante un miembro o estructura 24 de tapa que está incluido para proteger el cierre 16 cuando se asienta dentro del extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior. El miembro 24 de tapa está formado con una pared 26 extrema anular y una pared lateral o faldón 28 independiente que está configurado para extenderse hacia abajo a lo largo de la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior cuando el cierre 16 está asentado dentro del extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior. Tal y como se ha discutido en el presente documento, el cierre 16 incluye una porción insalvable, que está asentada dentro del extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior y que se mantiene en el mismo mediante un acoplamiento por fricción con la superficie interior o lateral de la pared 18 lateral y/o con un adhesivo. La pared 28 lateral del miembro 24 de tapa se extiende hacia abajo a lo largo de la superficie o lado exterior de la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior para proteger la porción expuesta del cierre 16 que se extiende hacia fuera desde el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior. La pared 26 extrema anular define una abertura 30 central para exponer una porción del cierre 16 para permitir el acceso al interior del contenedor 12 exterior, que se accede de forma típica mediante un elemento de perforación, tal como una cánula de aguja, la cual es insertada a través del cierre 16 perforable tal y como se describe con mayor detalle en el presente documento.

20 El cierre 16 es típicamente una estructura o cuerpo unitario formado de goma, plástico, u otro material polimérico similar, tal y como se describió previamente, y es generalmente un elemento de cierre elastomérico que está formado de un material adecuado capaz de formar sustancialmente un sello hermético a gas y a líquido con el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior. De forma adicional, el cuerpo del cierre 16 es, de forma deseable, capaz de ser perforado con un dispositivo de perforación, tal como una cánula de aguja, tal y como se describió previamente. Dicha cánula de aguja puede ser parte de un dispositivo de recolección de sangre utilizado para transferir sangre dentro del contenedor 12 exterior. El cierre 16 está formado con un cabezal con reborde o una porción 32 de tapa y una porción 34 de tapón dependiente y moldeada integralmente. La porción 32 de tapa está adaptada para sentarse o descansar en un borde 36 definido por la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior en el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior. La porción 34 de tapón está adaptada generalmente para ser insertada en el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior y se extiende dentro del contenedor 12 exterior y forma un sello estanco a gas y a líquido con la superficie o lateral interior de la pared 18 lateral. Por tanto, con la porción 34 de tapón del cierre 16 asentada dentro del extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior, se define o se forma una primera cámara 38 interior dentro del contenedor 12 exterior. La primera cámara 38 interior puede ser colocada bajo presión negativa (es decir, vacío) con respecto a la presión atmosférica externa antes de sellar el cierre 16 en el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior, de tal manera que el interior del contenedor 12 exterior está bajo una presión negativa (es decir, vacío). Por ejemplo, después del montaje del dispositivo 10 en donde el contenedor 14 interior es insertado en el contenedor 12 exterior, el contenedor 12 exterior puede ser evacuado y posteriormente sellado con el cierre 16 por lo tanto colocando la primera cámara 38 interior bajo una presión negativa (es decir, vacío) y colocando de forma simultánea el interior del contenedor 14 interior bajo una presión negativa (es decir, vacío).

Otro aspecto del dispositivo 10 se refiere a un contenedor 14 interior que es móvil dentro del contenedor 12 exterior para lograr una separación total de la muestra de fluido recolectada. Tal y como se muestra en la figura 2, una estructura 40 de limitación interna está prevista dentro de la primera cámara 38 interior que es utilizada para limitar el movimiento interno del contenedor 14 interior dentro del contenedor 12 exterior, tal y como se discutió adicionalmente en el presente documento. En el modo de realización ilustrado, la estructura 40 de limitación tiene la forma de un reborde o lengüeta circunferencial que se extiende hacia adentro desde la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior y, por tanto, está formada típicamente de forma integral con el cuerpo del contenedor 12 exterior. Sin embargo, la estructura limitativa del movimiento específica ilustrada en la figura 2 como la estructura 40 de limitación no debería considerarse como que limita el rango posible de variaciones para la estructura 40 de limitación. Dichas variaciones pueden tomar muchas formas, tal como una restricción circunferencial (es decir, un estrechamiento) formada en la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior, una estructura de manguito dispuesto dentro del contenedor 12 exterior y que se extiende hacia arriba desde el extremo 22 cerrado del mismo, una plataforma que se extiende hacia arriba desde el extremo 22 cerrado del contenedor 12 exterior, uno o más postes o lengüetas que se extienden radialmente hacia dentro desde la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior, y estructuras similares.

La porción 32 de tapa del cierre 16 define una superficie 42 superior que está típicamente encerrada de forma parcial por la pared 26 extrema anular del miembro 24 de tapa. La superficie 42 superior está expuesta en el área abierta definida por la abertura 30 central en el miembro 24 de tapa, y está área expuesta de la superficie 42 con anterosuperior es donde un usuario del dispositivo 10 inserta una cánula de aguja o un elemento de perforación similar para acceder al interior del contenedor 12 exterior y a la primera cámara 38 interior en particular. Por consiguiente, para proporcionar una muestra de sangre a la primera cámara 38 interior, una cánula de aguja o un elemento de perforación similar de un dispositivo de recolección de sangre es utilizado para penetrar la porción expuesta de la superficie 42 superior de la porción 32 de tapa del cierre 16 que coloca la primera cámara 38 interior en comunicación fluida con una aguja insertada en una vena del paciente para propósitos de recolección de sangre. Dado que la primera cámara 38 interior está sellada y bajo una presión negativa (es decir, vacío), la sangre fluye desde la vena, a través del dispositivo de recolección de sangre, y dentro de la primera cámara 38 interior a través de la cánula de aguja insertada a través del cierre 16. Si se desea, la superficie 42 superior de la porción 32 de tapa del cierre 16 puede ser rebajada o de otro modo conformada para proporcionar una indicación visual o sugerencia de donde insertar una cánula de aguja para penetrar

de forma apropiada el cierre 16 y acceder al interior del contenedor 12 exterior sin impactar el contenedor 14 interior. Este área rebajada o conformada es designada por la referencia numérica 44 en las figuras 1-7 y es de forma deseable parte del área de la superficie 42 anterior superior que se deja expuesta por la abertura 30 central definida en la pared 26 extrema anular del miembro 24 de tapa. Además, la porción 34 de tapón define un orificio o rebaje 46 en forma tubular que está previsto para soportar el contenedor 14 interior dentro del contenedor 12 exterior, con el contenedor 14 interior dependiendo o estando suspendido de la porción 34 de tapón y extendiéndose dentro de la primera cámara 38 interior definida por el contenedor 12 exterior y el cierre 16.

El segundo contenedor 14 o interior es una estructura generalmente tubular o cilíndrica de una manera análoga al contenedor 12 exterior pero puede tomar otras formas. El contenedor 14 interior está contenido de forma deseable completamente dentro del contenedor 12 exterior y está inicialmente asociado con y soportado por el cierre 16 para extenderse dentro del contenedor 12 exterior. En un modo de realización, el contenedor 14 interior es una estructura generalmente en forma de campana o un cuerpo unitario que incluye un primer extremo 50 o distal y un segundo extremo 52 o proximal. El contenedor 14 interior está generalmente comprendido por una porción 54 de contención en forma de campana que define o forma el extremo 50 distal y una estructura o conducto 56 tubular que se extiende hacia arriba desde la porción 54 de contención y que define o deforma el extremo 52 proximal del contenedor 14 interior. El conducto 56 tubular que forma el extremo 52 proximal del contenedor 14 interior está adaptado para acoplarse al orificio 46 definido en la porción 34 de tapón del cierre 16 con lo que el contenedor 14 interior puede estar suspendido dentro del contenedor 12 exterior. La porción 54 de contención es hueca y define una segunda cámara 58 interior que está en comunicación fluida con el conducto 56 tubular que se extiende hacia arriba.

En el modo de realización ilustrado en las figuras 1-4, el conducto 56 tubular está alineado coaxialmente y se extiende hacia arriba desde la porción 54 de contención para acoplarse al orificio 46 que además está alineado, de forma deseable, coaxialmente con la abertura 30 central en el miembro 24 de tapa. Sin embargo, el diámetro del conducto 56 tubular y, por tanto, del orificio 46 es, de forma deseable, más pequeño que la abertura 30 central para permitir a un usuario insertar una cánula de aguja a través del cierre 16 en un área radialmente hacia fuera desde el extremo anterior proximal 52 del contenedor 14 interior y, por tanto, radialmente hacia fuera desde el conducto 56 tubular. Como resultado, la cánula de aguja insertada es insertada, en general, paralela al conductor 56 tubular, y no es insertada directamente dentro del conducto 56 tubular. La inserción apropiada de una cánula de aguja a través del cierre 16 se muestra en la figura 5, discutida en el presente documento. Se apreciará a partir de lo anterior que el contenedor 14 interior y el contenedor 12 exterior también están alineados de forma coaxial mediante el acoplamiento coaxial del conducto 56 tubular en el orificio 46 en la porción 34 de tapón del cierre 16. En otros modos de realización discutidos en el presente documento, el contenedor 14 interior y el cierre 16 pueden estar configurados de tal manera que el contenedor 14 interior está desfasado radialmente desde el eje L central del contenedor 12 exterior, tal y como se muestra en las figuras 8-12 discutidas en el presente documento.

Tal y como se describió previamente, en un modo de realización, el contenedor 14 interior depende (es decir, está suspendido) del cierre 16 y está soportado en el cierre 16 mediante un acoplamiento por fricción y/o adhesivo del conducto 56 tubular en el orificio 46 definido en la porción 34 de tapón del cierre 16. Por tanto, con el acoplamiento anterior, el extremo final 52 de los proximal del contenedor 14 interior está fijado al cierre 16 con el extremo 50 distal sobresaliendo dentro de la primera cámara 38 interior cuando el cierre 16 es insertado dentro y fijado en el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior. Tal y como se muestra en la figura 4, por ejemplo, el extremo 50 distal del contenedor 14 interior está separado una distancia "a" de la estructura 40 de limitación que se extiende radialmente hacia dentro desde la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior. El posicionamiento del contenedor 14 interior dentro del contenedor 12 exterior además separa o segrega la primera cámara 38 interior en una porción 60 de cámara superior y una porción 62 de cámara inferior. La porción 60 de cámara superior está generalmente definida por el área de la porción 54 de contención en forma de campana anterior y la porción 62 de cámara inferior está generalmente definida por el área por debajo de la porción 54 de contención (es decir, el área por debajo del extremo 50 distal). La porción 54 de contención tiene un diámetro exterior que es menor que el diámetro interior del contenedor 12 exterior para permitir al flujo fluir hacia abajo hasta la porción 62 de cámara inferior desde la porción 60 de cámara superior a lo largo de la superficie interior de la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior una vez sea introducido dentro de la porción 60 de cámara superior a través, por ejemplo, de una cánula de aguja. Por lo tanto, el espacio "S" anular entre el diámetro exterior de la porción 54 de contención y el diámetro interior del contenedor 12 exterior es suficiente para permitir el flujo libre de líquido tal como sangre desde la porción 60 de cámara superior a la porción 62 de cámara inferior.

El conducto 56 tubular del contenedor 14 interior además actúa como un puerto el cual, durante el uso del dispositivo 10, está adaptado para colocar de forma selectiva la segunda cámara 58 interior definida por la porción 54 de contención del contenedor 14 interior en comunicación fluida con la primera cámara 38 interior definida por los confines definidos por el contenedor 12 exterior y el cierre 16. Dicho puerto es generalmente definido mediante una abertura o puerto 64 en el extremo del conducto 56 tubular y, por tanto, en el extremo 52 proximal del contenedor 14 interior. Para permitir al puerto o abertura 64 de "salida" estar en comunicación fluida con el interior del contenedor 12 exterior, el conducto 56 tubular está, de forma deseable, dispuesto de forma desmontable en el orificio 46 en la porción 34 de tapón del cierre 16 y por lo tanto conectado de forma desmontable al cierre 16. Por tanto, con el fin de que el puerto o abertura 64 de salida esté en comunicación fluida con la primera cámara 38 interior, el conducto 56 tubular debe ser retirado primero del acoplamiento con el cierre 16. Una vez que se haya retirado del acoplamiento, el contenedor 14

- interior se mueve hacia abajo dentro del contenedor 12 exterior bajo la fuerza de la gravedad y/o por la fuerza ejercida por un usuario del dispositivo 10 tal y como se describe en el presente documento. Sin embargo, la longitud del movimiento descendente es limitada por la estructura 40 de limitación dispuesta dentro del contenedor 12 exterior. En particular, el acoplamiento por interferencia entre el extremo 50 distal del contenedor 14 interior y la estructura 40 de limitación limita el movimiento hacia abajo del contenedor 14 interior dentro del contenedor 12 exterior a una distancia a. El extremo 50 distal del contenedor 14 interior está, de forma deseable, abierto totalmente de manera que la porción 54 de contención define una abertura 66 extrema para la admisión de fluido dentro de la porción 54 de contención. La abertura 66 extrema puede ser el diámetro de la porción 54 de contención o puede tener un diámetro menor que la porción 54 de contención.
- La segunda cámara 58 interior definida por el contenedor 14 interior y, en particular, por la porción 54 de contención está separada de la primera cámara 38 interior definida por el contenedor 12 exterior y por el cierre 16 mediante una membrana o elemento 70 de filtrado poroso. Típicamente, la membrana 70 porosa está adaptada para separar plasma o el suero de una muestra de sangre completa, tal y como se discutirá con más detalle en el presente documento. La membrana 70 porosa está dispuesta en o sobre la abertura 66 extrema en la porción 54 de contención y cubre totalmente la abertura 66 extrema en un lado opuesto del extremo o lado 72 superior de la porción 54 de contención. De forma adicional, la membrana 70 porosa puede estar formada como una estructura en forma de disco con un área central filtrante que está fijada al extremo 50 distal del contenedor 14 interior y que cubre totalmente la abertura 66 extrema en la porción 54 de contención, por lo tanto también formando el extremo distal de la porción 54 de contención. La membrana 70 porosa puede estar constituida de cualquier material adecuado incluyendo los poros que son lo suficientemente largos para conducir el plasma o el suero a través de los mismos bajo una presión negativa normal (es decir, vacío) de un tubo de recolección de sangre evacuado convencional, pero lo suficientemente pequeña para evitar que las células sanguíneas, incluyendo los glóbulos rojos, glóbulos blancos, las plaquetas, etc., y agregados tales como los coágulos sanguíneos que pasen a través de la misma. Como ejemplos, la membrana 70 porosa puede estar comprendida de un polietileno de alta densidad, un polipropileno de alta densidad, cerámica, un metal poroso, un vidrio poroso, fibras de vidrio, un polímero de polivinilo, papel, fibras naturales, y combinaciones de los mismos. Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "membrana porosa" y "filtro" o "elemento de filtro" son utilizados de forma intercambiable y pueden referirse además a un filtro a modo de columna, a papel de filtro (es decir, un papel Whateman), a 2 o más papeles de filtro apilados, a una membrana única o múltiples membranas. Las variaciones de la forma estructural o de la estructura de soporte de la membrana 70 porosa son por tanto contempladas y están dentro de la habilidad de los expertos en la materia. En general, el papel de filtro un estado para la membrana 70 porosa es adecuado para separar células del plasma/suero y se puede utilizar una membrana 70 con un tamaño de poro seleccionado de acuerdo a los pesos moleculares de las proteínas para separar proteínas que son más pequeñas que el tamaño de poro seleccionado de una muestra de sangre recolectada.
- El tamaño de poro de la membrana 70 porosa puede variarse de acuerdo con la necesidad de selectividad requerida por el usuario cuando separa la muestra de fluido. Por ejemplo, el tamaño de poro de la membrana 70 porosa puede seleccionarse para lograr una selectividad de acuerdo con el peso molecular de las moléculas que se desea que pasen a través de la membrana. Un tamaño de poro de 60.000 Daltons es utilizado para evitar que las proteínas u otras macromoléculas con un peso molecular de 60.000 o más pasen a la segunda cámara 58 interior. De forma alternativa, la membrana 70 porosa puede adaptarse para retirar albúmina, inmunoglobulina, y/u otras moléculas grandes del plasma o el suero recolectado. Además, la membrana 70 porosa puede ser una membrana de corte de peso molecular de 10.000 Daltons o menos para la extracción de péptidos de la muestra de sangre, o una membrana de corte de peso molecular de 2.000 Daltons o menos para separar metabolitos u otras moléculas pequeñas para un análisis bioquímico.
- Una membrana 70 porosa que tiene un tamaño de poro más pequeño de 50.000 Daltons permite que sólo moléculas más pequeñas de 50.000 Daltons pasen a través de la membrana 70 porosa de manera que adicionalmente a las células y coágulos, la albúmina, los anticuerpos, y otras moléculas grandes permanezcan en el contenedor 12 exterior y no pasen al contenedor 14 interior. Esto es importante en el contexto de un descubrimiento de biomarcadores, ya que la albúmina y muchas otras moléculas grandes en alta abundancia en la sangre a menudo no son significativas y por tanto pueden ser retiradas de forma fácil. Una membrana 70 porosa de 3.000-10.000 en tamaño de poro permite que sólo péptidos menores de aproximadamente 3.000-10.000 Daltons pasen a través. Estos péptidos están listos para un análisis proteómico y diagnóstico. Para la recolección de plasma o el suero general, se puede utilizar un papel de filtro regular o una membrana porosa con un tamaño de poro de 0,45-1,0 μm para la membrana 70 porosa. Esta membrana 70 porosa puede retirar todas las células sanguíneas incluyendo las plaquetas y, por lo tanto, el plasma o el suero recolectado en el contenedor 14 interior es una muestra libre de plaquetas. Como un ejemplo adicional, cuando se utiliza una membrana 70 porosa con un tamaño de poro de aproximadamente 0,22 μm , las células de bacterias y las partículas virales, tales como el VIH, adicionalmente a las células sanguíneas, no pasarán al contenedor 14 interior y serán retenidas en la porción 62 de cámara inferior. Como resultado, el plasma o el suero recolectado en el contenedor 14 interior estará libre de infección, proporcionando muestras de plasma o de suero bio-seguras para análisis de laboratorio aguas abajo. Un rango de tamaño de poro deseable para la retirada de células de bacteria y partículas virales es de aproximadamente 0,1 μm a 2 μm . Membranas con tamaños de poro de 3.000, 10.000, 30.000, 50.000, 100.000, y 200.000 Daltons están disponibles comercialmente.

Se contempla que el contenedor 12 exterior puede incluir reguladores de metabolismo de células, un agente aglutinante, y/o un anticoagulante en el mismo. Los agentes aglutinantes son utilizados para crear agregados grandes de células, lo que facilita el proceso de filtrado. Agentes aglutinantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, lecitinas tal como, lecitinas de patata o de trigo. Agentes aglutinantes alternativos pueden incluir anticuerpos con una afinidad por las células sanguíneas fijados a microesferas. El agente aglutinante puede también estar en forma de una solución, una bolita, una píldora, un espécimen liofilizado, tal como gránulos, recubiertos en una estructura separada o recubiertos en una superficie interior del contenedor 12 exterior, y/o tanto en las superficies exterior como interior del contenedor 14 interior. También se puede utilizar un anticoagulante tal como la heparina, EDTA, el citrato de sodio, otro compuesto conocido para evitar la coagulación de la sangre. El término "agente aglutinante" es utilizado para remarcar el uso de un agente aglutinante sólo para formar agregados de celda, o el uso de un agente aglutinante en combinación con una estructura que puede conferir propiedades deseadas a los agregados celulares. Por ejemplo, la estructura puede ser una microesfera de una densidad particular, recubierta con un agente aglutinante. En otro ejemplo, la estructura puede tener una geometría específica tal como una cadena o cilindro, para conferir una forma deseada a los agregados, tal como una forma que esté empaquetada de forma menos densa que los agregados celulares sin la estructura, y que permita al plasma pasar a través de los agregados. Los ejemplos anteriores no pretenden ser limitativos, y se puede utilizar cualquier estructura que tenga las propiedades deseadas como partículas de comienzo para formar los agregados celulares. En todos los modos de realización descritos en el presente documento, el término "agente aglutinante" se referirá al uso de un agente aglutinante sólo, o en combinación con una estructura tal y como ser escrito en el presente documento anteriormente, que ha sido recubierto con un agente aglutinante.

El contenedor 14 interior también puede incluir de forma opcional un aditivo o aditivos similares a aquellos en el contenedor 12 exterior pero que pueden interactuar sólo con el líquido separado, típicamente plasma o el suero. Se han encontrado muchos aditivos para provocar una hemólisis y otro daño a las células de sangre. Por consiguiente, un beneficio de la estructura de contenedores 12, 14 exterior e interior dual proporcionada descrita en la descripción anterior es la habilidad para colocar aditivos distintos en el contenedor 14 interior donde no entrarán en contacto con las células sanguíneas presentes en la muestra completa (es decir, en la primera cámara 38 interior), por lo tanto reduciendo cualquier efecto adverso a las células sanguíneas. Ejemplos de aditivos incluyen anticoagulantes, detergentes, preservativos, e inhibidores enzimáticos tales como inhibidores de proteasa tales como 4-(2-Aminoetil)-Benceno sulfonilo fluoruro clorhidrato (AEBSF).

El tamaño global de los contenedores 12, 14 exterior e interior se varía para proporcionar diferencias relativas predeterminadas en el volumen entre los contenedores 12, 14 exterior e interior y, por consiguiente, diferencias relativas predeterminadas entre las porciones 60, 62 de cámara superior e inferior. Estas diferencias relativas predeterminadas pueden elegirse de acuerdo con características conocidas de la muestra del fluido recolectada, típicamente sangre. Por ejemplo, el volumen de la porción 62 de cámara inferior puede ser designada para ser aproximadamente 5X ml de una muestra del fluido (es decir, sangre) mientras que el volumen del contenedor 14 interior (incluyendo la porción 54 de contención y el conducto 56 tubular) es de aproximadamente 3X ml, resultando en una relación de volúmenes de aproximadamente 5:3 que corresponde a la relación de volumen de las gotitas de células a plasma en la sangre completa. "X" en lo anterior puede ser cualquier número entero o fracción (es decir, 0,05-10) y puede cambiarse de acuerdo al volumen total de la primera cámara 38 interior en el contenedor 12 exterior. El volumen total de la porción 60 de cámara superior es de aproximadamente 6X ml y el volumen de muestra total disponible en el dispositivo 10 es de aproximadamente 8X ml en el ejemplo anterior.

Para montar el dispositivo 10, el contenedor 14 es fijado al cierre 16 insertando el conducto 56 tubular en el orificio 46 en la porción 34 de tapón del cierre 16 formando una estructura de montaje que comprende el contenedor 14 interior y el cierre 16, con el contenedor 14 interior suspendido o dependiendo del cierre 16. El contenedor 12 exterior y el conjunto del contenedor 14 interior y del cierre 16 son colocados en un evacuador y, cuando se alcanza un nivel de vacío deseado, el contenedor 14 interior y el cierre 16 son insertados en el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior. Una vez que este conjunto es dispuesto en el contenedor 12 exterior, la porción 34 de tapón del cierre 16 es insertada en el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior, que se acopla con la superficie interior de la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior y forma un sello estanco a gas y a líquido con la superficie interior de la pared 18 lateral. La porción 32 de tapa del cierre 16 permanece sobre el borde 36 del contenedor 12 exterior. Típicamente, el miembro 24 de tapa se monta previamente en el cierre 16, con la pared 26 extrema anular acoplada a la superficie 42 superior de la porción 32 de tapa del cierre 16 y la pared 28 lateral de la porción 32 de tapa extendiéndose alrededor de la circunferencia del cierre 16. Con el cierre 16 sellado en el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior, tanto la primera cámara 38 interior definida por el contenedor 12 exterior como la segunda cámara 58 interior definida por el contenedor 14 interior están a una presión negativa (es decir, vacío). El dispositivo 10 está ahora listo para un procedimiento de recolección y separación de fluido.

Con referencia de masa las figuras 5-7, junto con las figuras 1-4, se describirá ahora el uso de funcionamiento el dispositivo 10 en la recolección y separación de la muestra de sangre completa. Tal y como se indicó inmediatamente antes, el dispositivo 10 está inicialmente provisto en un estado evacuado con el contenedor 14 interior dependiendo del cierre 16 y extendiéndose dentro del contenedor 12 exterior y ambos contenedores 12, 14 en un estado evacuado. La primera cámara 38 interior está en comunicación fluida con la segunda cámara 58 interior a través de la membrana 70 porosa que está adaptada para separar el plasma y el suero de los componentes celulares de una muestra de

5 sangre completa. Una muestra B de sangre es introducida en el contenedor 12 exterior a través de una cánula N de
 10 aguja que es insertada través del cierre 16 y dentro de la primera cámara 38 lenta e interior en el contenedor 12
 exterior. La cánula N de aguja puede estar asociada con un dispositivo de recolección de sangre convencional o
 configurarse como se describió anteriormente. La cánula N de aguja es insertada dentro de la superficie dentro de la
 15 superficie 42 del cierre 16 en el área que se deja expuesta por la abertura 30 central en el miembro 24 de tapa, con el
 área 44 rebajada en la superficie 42 superior proporcionando un indicador visual o sugerencia de donde se ha de
 insertar la cánula N de aguja para penetrar de forma apropiada el cierre 16 y acceder al interior del contenedor 12
 exterior sin impactar o entrar en el contenedor 14 interior. La muestra B de sangre es conducida dentro de la cámara
 20 38 interior en el contenedor 12 exterior basándose en la presión negativa (es decir, vacío) en la misma, y fluye hacia
 abajo desde la porción 60 de cámara superior a la porción 62 de cámara inferior de la primera cámara 38 interior a
 través del hueco o espacio S circunferencial entre el contenedor 14 interior y el contenedor 12 exterior. La muestra B
 de sangre llena la porción 62 de cámara inferior a un nivel en el que alcanza a la membrana 70 porosa. Cuando la
 25 muestra B de sangre alcanza a la membrana 70 porosa, la presión en el contenedor 14 interior es aproximadamente
 igual a la del contenedor 12 exterior. A medida que la muestra B de sangre adicional llena el contenedor 12 exterior,
 cubre el exterior o la superficie expuesta a la membrana 70 porosa hasta que el contenedor 12 exterior (es decir,
 dentro de la porción 60 de cámara superior) es llenado con el volumen total de la muestra que se va a tomar,
 basándose en la presión de vacío disponible dentro del contenedor 12 exterior. En este punto, ninguna muestra
 30 adicional se puede conducir ya que la presión negativa (es decir, vacío) dentro de la primera cámara 38 interior es
 expulsada o es insuficiente para continuar la recolección de la muestra y cesa la recolección de la muestra B de
 sangre. De forma adicional, el nivel de muestra B de sangre en el contenedor 12 exterior está por encima de la entrada
 al contenedor 14 interior (es decir, por encima de la membrana 70 porosa) y se produce un diferencial de presión entre
 los contenedores 12, 14 exterior e interior. Una presión negativa residual (es decir, vacío) está presente dentro del
 contenedor 14 interior después de la recolección de muestra B de sangre que se añade al diferencial de presión
 presente entre los contenedores 12, 14 exterior e interior debido al diferencial de peso líquido entre los contenedores
 12, 14 exterior e interior.

Con el nivel de muestra B de sangre en el contenedor 12 exterior estando por encima de la membrana 70 porosa y
 estando presente un vacío residual dentro del contenedor 14 interior, se produce un diferencial de presión entre el
 contenedor 12 exterior y el contenedor 14 interior, con la primera cámara 38 interior en la cámara 12 exterior estando
 30 a una presión más alta que la segunda cámara 58 interior en el contenedor 14 interior. Este diferencial de presión
 empuja a la porción de líquido de la muestra B de sangre recolectada, que es plasma o el suero (de aquí en adelante
 "P/S"), a través de la membrana 70 porosa de filtrado. En particular, el plasma o el suero P/S pasa a través del filtro
 70 poroso en la dirección de la flecha A₁ y entra en la segunda cámara 58 interior definida por el contenedor 14 interior
 y la porción 54 de contención del contenedor 14 interior en particular, mientras que la muestra B de sangre se mueve
 35 en la dirección opuesta de la flecha A₁ (es decir, hacia abajo) en el contenedor 12 exterior. La membrana 70 porosa
 evita que el material celular y las plaquetas (de aquí en adelante "C/P") entren en la segunda cámara 58 interior
 definida por la cámara 14 interior y la porción 54 de contención en particular. En este punto, tal y como se ha ilustrado
 en la figura 6, sólo una porción de la muestra B de sangre es filtrada con una porción parcialmente recuperada o
 separada del plasma o el suero P/S presente dentro de la segunda cámara 58 interior definida por la cámara 14 interior
 40 y la porción 54 de contención de la misma, a medida que el vacío residual en el contenedor 14 interior es
 sustancialmente expulsado ahora. De forma adicional el plasma o el suero P/S está presente en la muestra B de
 sangre pero el diferencial de presión restante presente entre el nivel de altura de la muestra B de sangre en la primera
 cámara 38 interior (es decir, en la porción 60 de cámara superior), en el contenedor 12 exterior y el nivel de altura del
 plasma o el suero P/S en la segunda cámara 58 interior en el contenedor 14 interior (es decir, en la porción de 54 de
 contención) es suficiente para provocar una separación adicional.

45 Con referencia ahora en particular a la figura 7, se puede efectuar una separación adicional de la muestra B de sangre
 incrementando el diferencial de presión entre el nivel de la muestra B de sangre en la primera cámara 38 interior en el
 contenedor 12 exterior y el nivel de plasma o de suero P/S en la segunda cámara 58 interior en el contenedor 14
 interior. Esto se logra mediante un usuario del dispositivo 10 presionando hacia abajo sobre la superficie 42 superior
 50 del cierre 16 en el área abierta definida por la pared 26 extrema solar que tiene el efecto de liberar el contenedor 14
 interior del cierre 16. En particular, el usuario presiona hacia abajo sobre el cierre 16 en la dirección de la flecha A₂
 que provoca que se libere el conducto 56 tubular del orificio 46 definido en la porción 34 de tapón del cierre 16. Una
 vez se ha liberado el acoplamiento con la porción 34 del tapón del cierre 16, el puerto 64 en el conducto 56 tubular
 coloca la segunda cámara 58 del interior en el contenedor 14 interior en comunicación fluida con la porción 60 de
 55 cámara superior de la primera cámara 38 interior en el contenedor 12 exterior. Adicionalmente, sustancialmente de
 forma simultánea, el contenedor 14 interior se mueve hacia abajo en el contenedor 12 exterior bajo la fuerza aplicada
 en la dirección de la flecha A₂ y/o por la fuerza de la gravedad. Este movimiento descendente es interrumpido cuando
 el extremo 50 distal del contenedor 14 interior entra en contacto por interferencia con la estructura 40 de limitación en
 el contenedor 12 exterior. Por tanto, el contenedor 14 interior está soportado de forma móvil dentro del contenedor 12
 exterior.

60 Con el desacoplamiento del contenedor 14 interior del cierre 16 tal y como se acaba de describir, una ecualización de
 la presión de aire está presente ahora entre la porción 60 de cámara superior de la primera cámara 38 interior en el
 contenedor 12 exterior y la segunda cámara 58 interior en el contenedor 14 interior. Sin embargo, con el movimiento
 descendente del contenedor 14 interior dentro del contenedor 12 exterior, se produce un diferencial de altura adicional

entre el nivel de la muestra B de sangre en la porción 60 de cámara superior de la primera cámara 38 interior y el nivel de plasma o el suero P/S separado en la segunda cámara 58 interior. El diferencial de altura proporciona un diferencial de presión adicional que "presiona" plasma o el suero adicional a través de la membrana 70 porosa. La separación del plasma del suero P/S continúa hasta que el nivel de plasma o de suero P/S en la segunda cámara 58 interior en el contenedor 14 interior se iguala de forma sustancial con el nivel del material celular/plaquetas C/P en la primera cámara 38 interior en el contenedor 12 exterior, tal y como se ha mostrado de forma sustancial en la figura 7. En este punto, la primera cámara 38 interior y, principalmente, la porción 62 de cámara inferior de la misma contiene material celular/plaquetas C/P mientras que la segunda cámara 58 interior contiene plasma o el suero P/S. La separación también se puede lograr desconectando el contenedor 14 interior del contenedor 12 exterior en la manera justo descrita y después colocar el dispositivo 10 en un centrifugado y girado a una fuerza G apropiada durante 10-30 minutos. Se apreciará el cierre 16 está hecho de forma deseable de material elastomérico con suficiente elasticidad para permitir al usuario el dispositivo 10 presionar hacia abajo sobre el cierre 16 y provocar una expansión suficiente del orificio 46 en la porción 34 de tapón del cierre 16 con sólo la presión del dedo para provocar el conducto 56 tubular se llegue a desacoplar del orificio 46. Por otro lado, esta presión del dedo sola puede ser suficiente para expulsar de forma simple el conducto 56 tubular del orificio 46 en la porción 34 de tapón del cierre 16.

Tal y como se apreciará a partir del ejemplo de recolección y separación de sangre anterior, el cierre 16 puede ser retirado y el contenedor 14 interior retirado del contenedor 12 exterior. El plasma o el suero P/S presente en la segunda cámara 58 interior del contenedor 14 interior puede entonces accederse para ensayos aguas abajo. Adicionalmente, la primera cámara 38 interior en el contenedor 12 exterior contiene principalmente material celular y plaquetas C/P los cuales de nuevo pueden retirarse para un ensayo aguas abajo.

Con referencia las figuras 8-11, se muestra otro modo de realización del dispositivo 10a. El dispositivo 10a es similar en su mayoría con respecto al dispositivo 10 discutido previamente pero incluye ciertas modificaciones en el contenedor 14a interior y en el cierre 16a. En el dispositivo 10a, el conducto 56a tubular que se extiende desde la porción 54a de contención del contenedor 14a interior está desfasado radialmente del eje central de la porción 54a de contención. Como resultado, el extremo superior o lado 72a de la porción 54a de contención está estrechado o angulado para formar la transición con el conducto 56a tubular. Como el conducto 56a tubular no está alineado coaxialmente nunca más con la porción 54a de contención, el propio contenedor 14a interior no puede montarse en el cierre 16a de la manera descrita anteriormente. El cierre 16a está ahora formado para acomodar la configuración del eje desfasado del conducto 56a tubular del contenedor 14a interior. En particular, el orificio 46a en la porción 34a de tapón del cierre 16a está desfasado radialmente del eje central del cierre 16a y, por tanto, del eje L central del contenedor 12a exterior cuando el cierre 16a es asentado en el extremo 20a abierto del contenedor 12a exterior. Por consiguiente, el conducto 56a tubular se dispone a lo largo de un eje desfasado radialmente y generalmente paralelo al eje L central del contenedor 12a exterior cuando el conducto 56a tubular se ha unido al cierre 16a y el cierre 16a está asentado en el extremo 20a abierto del contenedor 12a exterior. Tal y como se apreciará a partir de la figura 10, la porción 54a de contención del contenedor 14a interior se dispone generalmente de forma coaxial alineada con el eje L central del contenedor 12a exterior, sólo el conducto 56a tubular está desfasado radialmente del eje L central.

La configuración desfasada radialmente del conducto 56a tubular proporciona una holgura adicional a un lado del conducto 56a tubular para la inserción de la cánula N de aguja dentro del contenedor 12a exterior, tal y como se muestra en la figura 10. Esta holgura adicional proporciona al usuario del dispositivo 10a un espacio adicional para insertar la cánula N de aguja dentro del contenedor 12a exterior y ayuda a minimizar la posibilidad de insertar la cánula N de aguja directamente dentro del conducto 56a tubular por error. Para ayudar adicionalmente al usuario al insertar la cánula N de aguja correctamente dentro del contenedor 12a exterior, el cierre 16a es modificado ligeramente tal y como se muestra en la figura 10 y 11, y en particular se modifica ligeramente con respecto al cierre 16 discutido previamente. El cierre 16a modificado incluye una superficie 42a superior generalmente plana que cuenta con dos marcas. Una o una primera marca 74 indica la localización apropiada para el usuario el dispositivo 10a para insertar o perforar el cierre 16a con la cánula N de aguja mientras que la segunda marca 76 indica la localización del extremo del conducto 56a tubular, el cual es también el extremo 52 proximal del contenedor 14a interior. Como resultado, el usuario es avisado de la localización del conducto 56a tubular y, además, la localización apropiada para perforar el cierre 16a con la cánula N de aguja. Si se desea, la abertura 30a central en la pared 26a extrema anular del miembro 24a de tapa puede realizarse más grande para proporcionar un grado mayor de separación entre la primera marca 74 que indica la localización para la inserción de la cánula N de aguja y la segunda marca 76 que indica la localización del conducto 56a tubular. La segunda marca 76 también ayuda al usuario para localizar su dedo(s) para aplicar la fuerza necesaria para desenclavar el conducto 56a tubular del orificio 46a durante un procedimiento de recolección y separación de muestra de fluido. Al margen de las diferencias anteriores, el dispositivo 10a es similar en todos los sentidos al dispositivo 10 y funciona de una manera análoga al dispositivo 10 tal y como se detalló previamente.

La figura 12 muestra un modo de realización adicional del dispositivo 10b que es similar en la mayoría de los aspectos a los dispositivos 10a que se acaban de discutir e incluye las mismas modificaciones al contenedor 14b interior y al cierre 16b cómo se encuentran en el contenedor 14a y el cierre 16a. El dispositivo 10b difiere del dispositivo 10a en que la estructura 40a de limitación que se encuentra en la pared 18a lateral del contenedor 12a exterior del dispositivo 10a no está presente en el contenedor 12b exterior. En el dispositivo 10b, el extremo 22b cerrado del contenedor 12b exterior forma la estructura de limitación para el movimiento descendente de limitación del contenedor 14b interior en el contenedor 12b exterior durante el procedimiento de recolección y separación de muestra del fluido que incluye el

dispositivo 10b. Como el extremo 22b cerrado forma la estructura de limitación del movimiento para contenedor 14b interior, será evidente a partir de la figura 12 que el conducto 56b tubular es alargado sobre el conducto 56a detallado previamente. Al margen de las dos diferencias anteriores, el dispositivo 10b es similar en todos los aspectos al dispositivo 10a y funciona de una manera análoga al dispositivo 10b con unas pocas diferencias mínimas tal y como se detalla en el presente documento.

Durante el uso, el dispositivo 10b recolecta una muestra de fluido en la manera descrita previamente. Dicho procedimiento de recolección comienza con la inserción de la cánula N de aguja a través del cierre 16b y la deposición de la muestra de fluido en la primera cámara 38b en el contenedor 12b exterior. La separación de la muestra de fluido comienza como se describió previamente en conexión con el dispositivo 10. Tal y como se muestra en la figura 12, el extremo 50b distal del contenedor 14b interior está separado una distancia "b" desde el extremo 22b cerrado del contenedor 12b exterior. La distancia b es aproximadamente la misma distancia que la distancia o longitud a descrita previamente en conexión con el dispositivo 10. Cuando se desea "completar" la separación de la muestra del fluido, el usuario del dispositivo 10b inicia el desmontaje o desacoplamiento del conducto 56b del cierre 16b en la manera descrita previamente, pero el contenedor 14b interior está limitado en su movimiento descendente por un contacto de interferencia entre el extremo 50b distal del contenedor 14b interior y el extremo 22b cerrado del contenedor 12b exterior. La separación de muestra de fluido final sucede cuando el extremo 50b distal del contenedor 14b interior hace tope contra el extremo 22b cerrado del contenedor 12b exterior que forma la estructura de limitación del movimiento de limitación del contenedor 14b interior dentro del contenedor 12b exterior en este modo de realización. Este procedimiento de separación final es similar a la separación de la muestra del fluido final que sucede cuando el contenedor 14 interior es liberado de acoplamiento con el cierre 16 y se mueve hacia abajo para hacer contacto con la estructura 40 de limitación dentro del contenedor 12 exterior en el dispositivo 10.

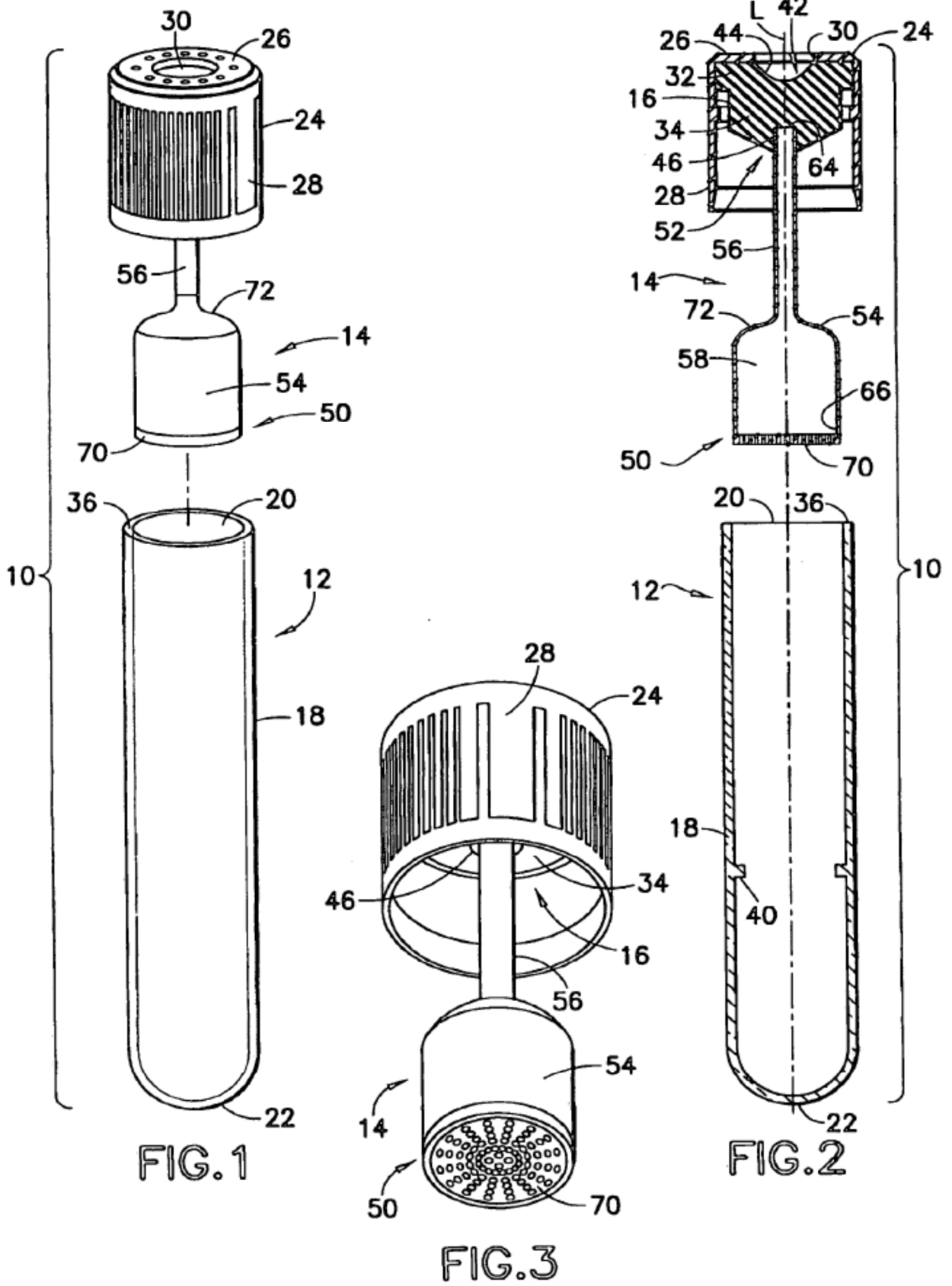
Las figuras 13-14 muestran dos modificaciones al cierre 16 que se pueden usar en cualquiera de los modos de realización del dispositivo 10, 10a, 10b descritos en el presente documento anteriormente. En la figura 13, el cierre 16 incluye una porción 78 dependiente que depende de la porción 34 de tapón y que está destinada a reemplazar el orificio 46 como la estructura portante para el conducto 56 tubular del contenedor 14 interior. Por consiguiente, la porción 78 dependientes extiende dentro de la abertura 66 extrema en el conducto 56 tubular y se acopla por fricción a la superficie o lado interior de la pared lateral del conducto 56 tubular para suspender el contenedor 14 interior del cierre 16. Tal y como se muestra adicionalmente en la figura 13, una ranura 80 de guiado de aguja se puede definir en el cierre 16 y la cual se extiende a través de la porción 32 de etapa y parcialmente a través de la porción 34 de tapón para ayudar en el guiado a un usuario al localizar la perforación o punzado del cierre 16 para admitir una muestra del fluido dentro de la primera cámara 38 interior en el contenedor 12 exterior. Dicha ranura 80 de guiado de aguja es aplicable a todos los cierres 16, 16a, 16b descritos previamente. La abertura 30 central definida por la pared 26 extrema anular del miembro 24 de tapa puede estar dimensionada (es decir, agrandada) de una manera similar a la abertura 30a central definida por la pared 26a extrema anular del miembro 24a de etapa de manera que se proporcione una holgura radial adicional entre la ranuras 80 de guiado de aguja y el extremo 52 proximal del contenedor 14 interior.

En la figura 14 el cierre 16 incluye un borde 82 circunferencial que está formado como una parte de la porción 32 de etapa y está configurado para solaparse y extenderse hacia abajo a lo largo de la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior. El borde 82 se extiende hacia abajo a lo largo de la pared 18 lateral del contenedor 12 exterior de una manera similar a la pared 28 lateral del miembro 24 de tapa. La pared 28 lateral del miembro 24 de tapa es ahora en general coextensiva con la porción 32 de tapa y el borde 82 del cierre 16. El borde 82 proporciona un sellado adicional en el exterior del contenedor 12 exterior por lo tanto proporcionando un sellado más robusto entre el cierre 16 y el extremo 20 abierto del contenedor 12 exterior.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10) para recolectar y separar una muestra de fluido que comprende:
 - 5 un contenedor (12) exterior evacuado que tiene un primer extremo (20) abierto y un segundo extremo (22) o con un cierre (16) perforable que encierra el primer extremo cerrado y que define una primera cámara (38) interior en el mismo; y
 - 10 un contenedor (14) interior contenido dentro del contenedor exterior y que define una segunda cámara (58) interior, en donde el contenedor interior tiene una porción (54) de contención que tiene un extremo distal y un estado proximal y un conducto (56) que conecta el extremo proximal de la porción (54) de contención al cierre (16) perforable, la porción (54) de contención del contenedor (14) interior que separa la primera cámara (38) interior en una porción (60) de cámara superior y una porción (62) inferior en comunicación fluida con la porción (60) de cámara superior, estando separada la segunda cámara (58) interior de la porción (62) de cámara inferior de la primera cámara (38) interior a través de una membrana (70) porosa y
 - 15 el conducto (56) del contenedor (14) incluye un puerto (64) adaptado para colocar la segunda cámara (58) interior en comunicación fluida con la primera cámara (38) interior, caracterizado porque el extremo distal de la porción (54) de contención tiene un diámetro más grande que el conducto (56).
2. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde la membrana porosa comprende un papel de filtro.
3. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde la membrana porosa tiene un tamaño de poro que controla el paso de las moléculas deseadas.
- 20 4. Un dispositivo según la reivindicación 3, en donde la membrana porosa evita que moléculas de 60.000 Daltons o más, preferiblemente moléculas de 10.000 Daltons o más y de forma más preferible moléculas de 2.000 Daltons o más pasen dentro del contenedor interior.
5. Dispositivo según la reivindicación 3, en donde la membrana porosa es capaz de retirar albúmina, inmunoglobulina u otras moléculas grandes de una muestra de sangre.
- 25 6. Un dispositivo según la reivindicación 3, en donde la membrana porosa tiene un tamaño de poro para permitir la extracción de péptido de una muestra de sangre y/o la separación de metabolitos u otras moléculas pequeñas de una muestra de sangre.
7. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde el tamaño de poro de la membrana porosa está o bien entre 0,1 μm a 2 μm , 0,22 μm o entre 0,45-1,0 μm .
- 30 8. Un dispositivo según la reivindicación 7, en donde la membrana porosa permite la retirada de partículas de virus para una recolección de muestra de plasma de suero bio-seguro o una recolección de plasma o de suero libre de plaquetas.
9. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde el contenedor interior está suspendido dentro del contenedor exterior.
- 35 10. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde el contenedor está conectado de forma desmontable con un cierre perforable.
11. Un dispositivo según la reivindicación 10, en donde la liberación del contenedor interior del cierre perforable abre el puerto del contenedor interior y coloca la segunda cámara interior del contenedor interior en comunicación fluida con la primera cámara interior.
- 40 12. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde el contenedor interior está soportado de forma móvil dentro de la primera cámara del contenedor exterior.
13. Un dispositivo según la reivindicación 12, en donde el movimiento del contenedor interior dentro de la primera cámara interior abre el puerto del contenedor interior y coloca la segunda cámara interior del contenedor interior en comunicación fluida con la primera cámara interior.
- 45 14. Un dispositivo según la reivindicación 13, donde el contenedor exterior comprende una estructura en el mismo para soportar el contenedor interior dentro de la primera cámara interior después del movimiento del contenedor interior dentro de la primera cámara interior.
15. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde el contenedor exterior soporta al contenedor interior dentro de la primera cámara interior.

16. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde el contenedor exterior comprende un aditivo seleccionado del grupo que consiste en agentes aglutinantes y anticoagulantes.
- 5 17. Un dispositivo según la reivindicación 1, en donde la membrana comprende un material seleccionado del grupo que consiste en polietileno de alta densidad, polipropileno de alta densidad, cerámica, material poroso, vidrio poroso, fibras de vidrio, polímeros de polivinilo, papel, fibras naturales o más y combinaciones de los mismos.
18. El dispositivo según la reivindicación 1, que además comprende una estructura en la superficie interior del contenedor exterior para mantener una posición del contenedor interior con respecto al contenedor exterior.
- 10 19. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde un diferencial de presión establecido entre el contenedor exterior y el contenedor interior tras la entrada de la muestra de sangre en el contenedor exterior facilita el transporte del plasma o el suero a través de la membrana porosa dentro del contenedor interior, a la vez que previene la transferencia de células sanguíneas a través de la misma.
20. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la porción (54) de contención tiene forma de campana.
- 15 21. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la porción (54) de contención comprende un extremo (72) proximal opuesto a la membrana (70) porosa, y en donde el extremo proximal está estrechado o angulado para formar una transición al conducto (56).
22. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la relación del volumen de la porción (62) de cámara inferior al volumen del contenedor (14) interior es de aproximadamente 5:3.
23. Método para separar plasma o el suero de una muestra de sangre que comprende las etapas de:
- 20 proporcionar un conjunto de recolección evacuado de acuerdo con una de las reivindicaciones previas; y recolectar una muestra (B) de sangre dentro del contenedor exterior del conjunto, por lo tanto creando un diferencial de presión entre el contenedor exterior y el contenedor interior, provocando la presión diferencial que el plasma (P) o el suero (S) de la muestra de sangre fluyan dentro de la cámara interior del contenedor interior a través de la membrana porosa.
- 25 24. El método de la reivindicación 23, en donde el plasma o el suero fluyendo dentro del contenedor interior en una dirección generalmente opuesta a la dirección del flujo de partículas de sangre dentro del contenedor interior durante la recolección.
- 25 25. El método de la reivindicación 23, en donde el plasma o el suero es retirable del contenedor interior después de que se ha completado la recolección de muestra de sangre.
- 30 26. El método de la reivindicación 23, en donde el contenedor interior comprende un puerto, y el método además comprende colocar el puerto en comunicación fluida con la cámara interior del contenedor exterior.



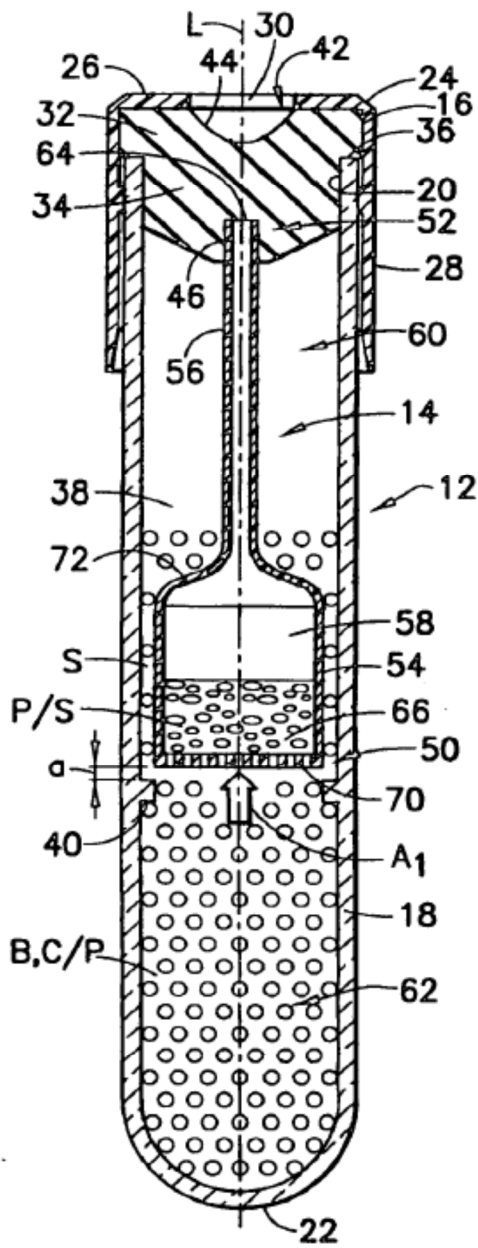


FIG. 6

10
10

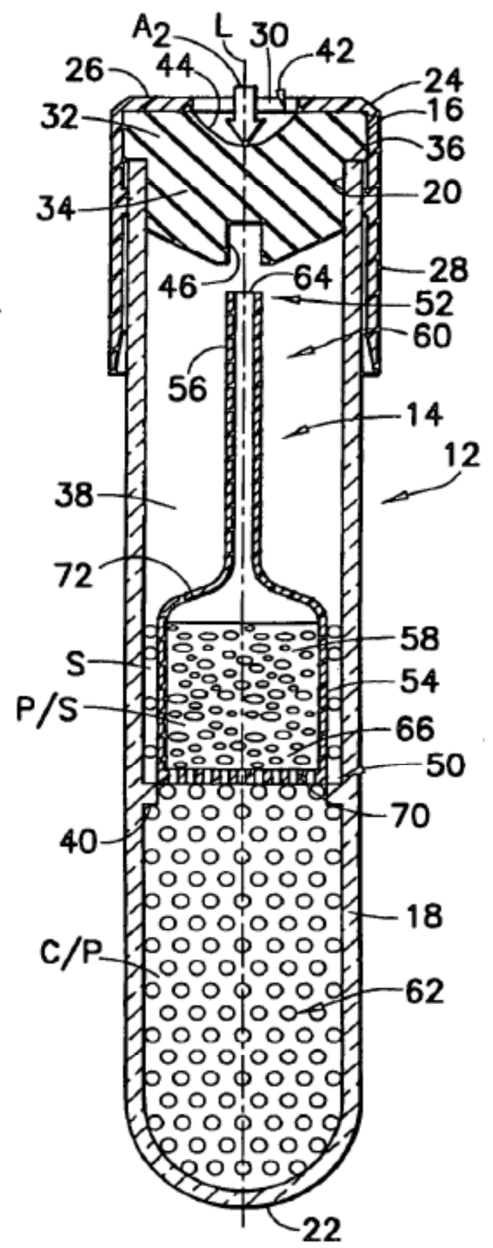


FIG. 7

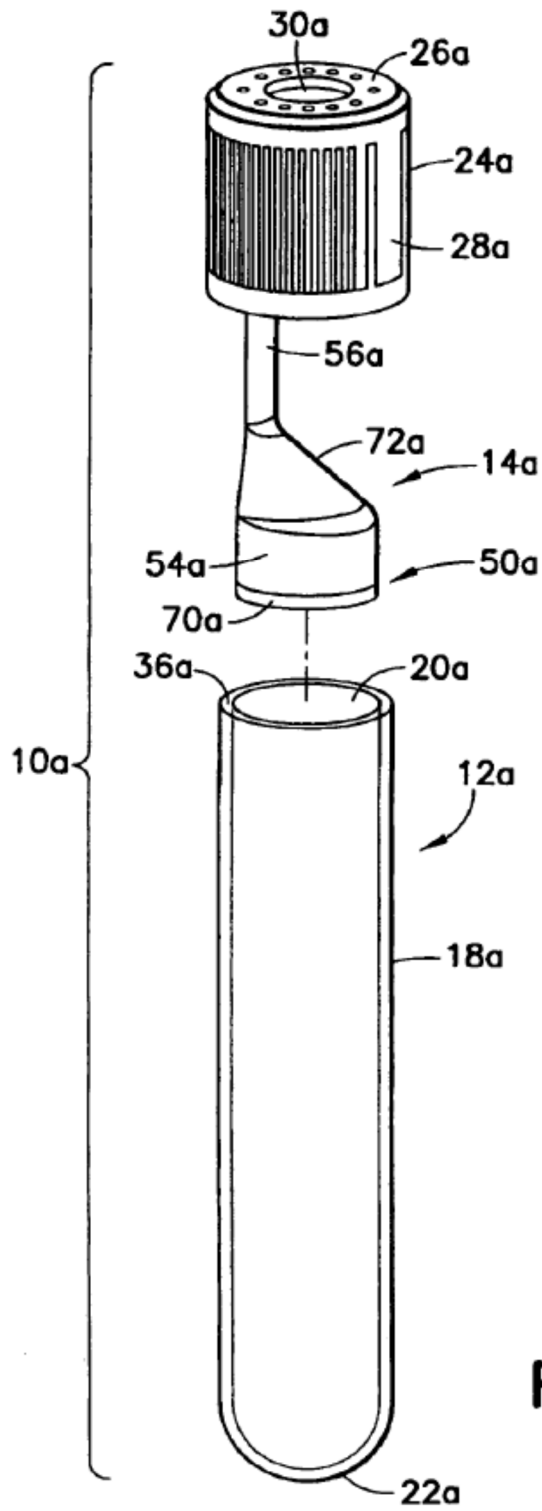


FIG.8

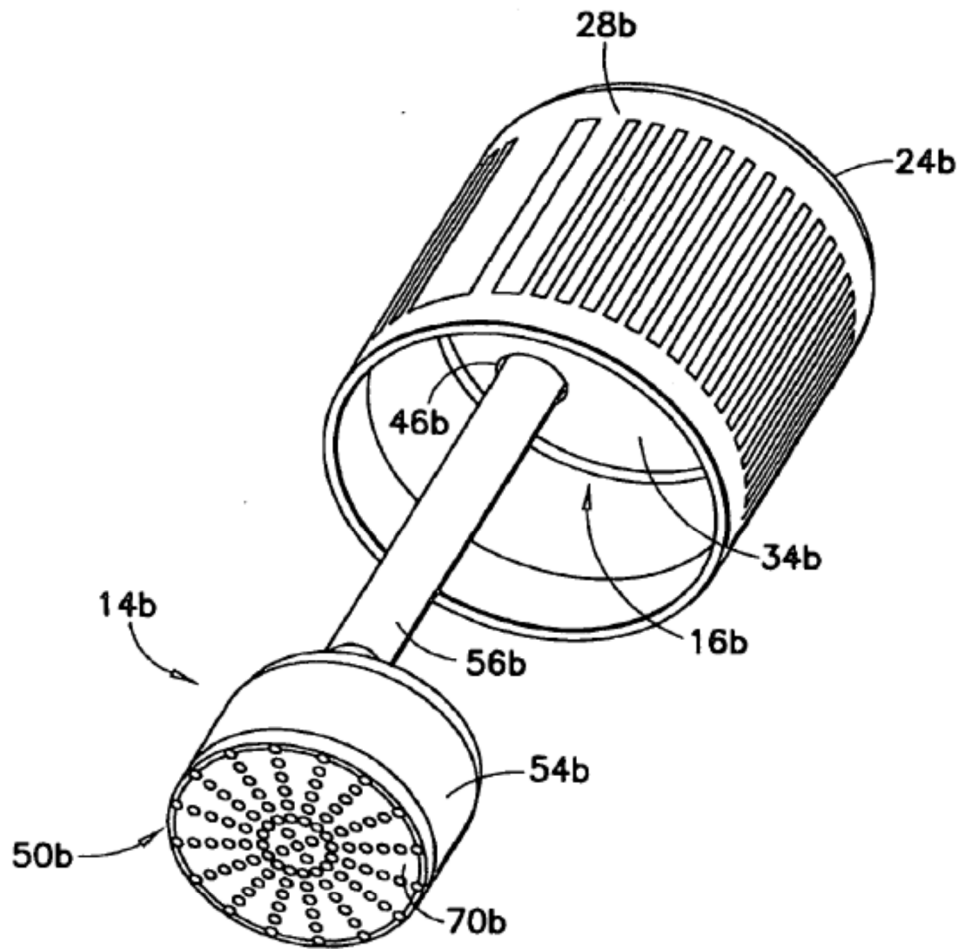


FIG.9

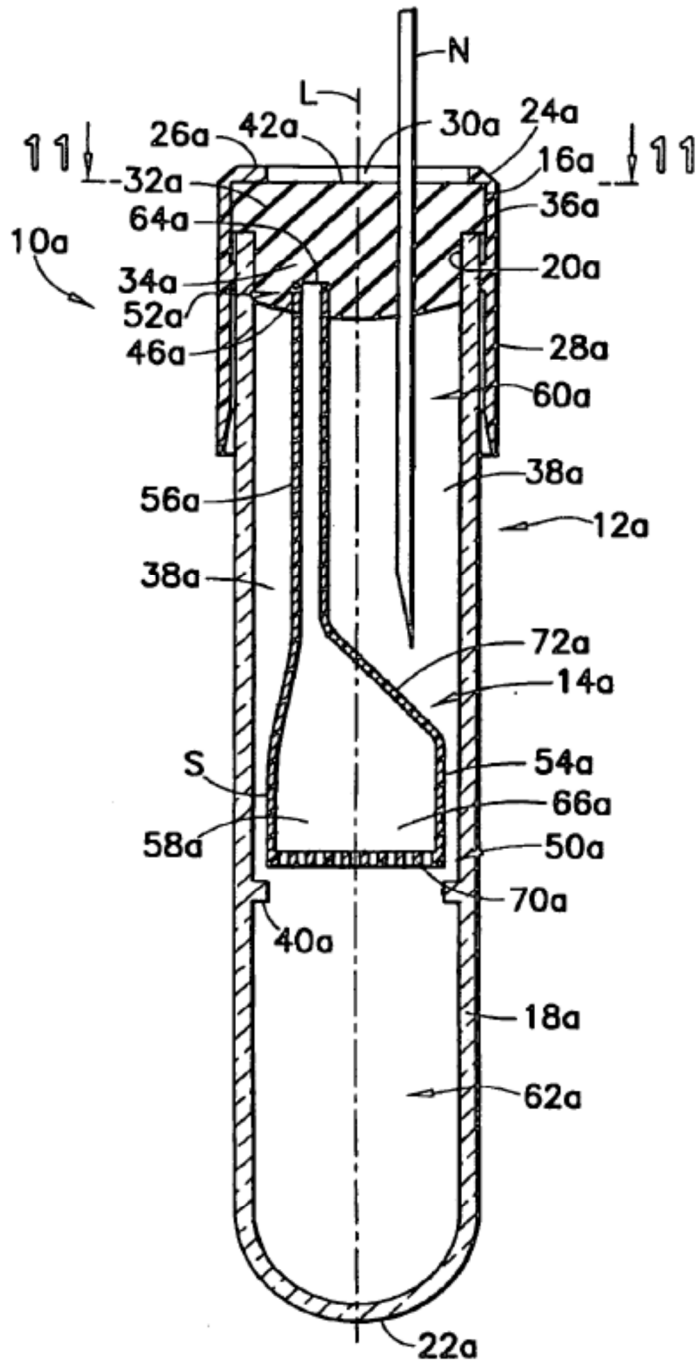


FIG. 10

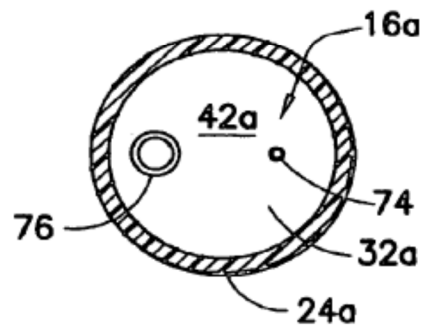
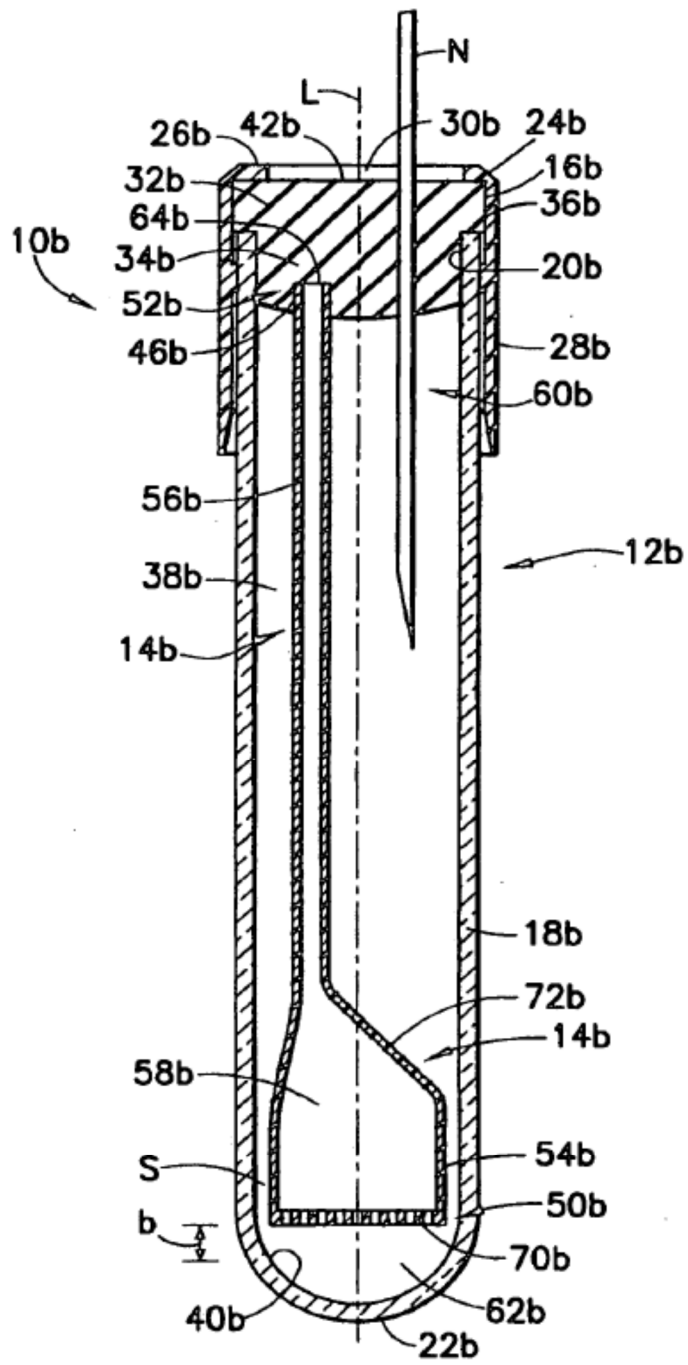


FIG. 11



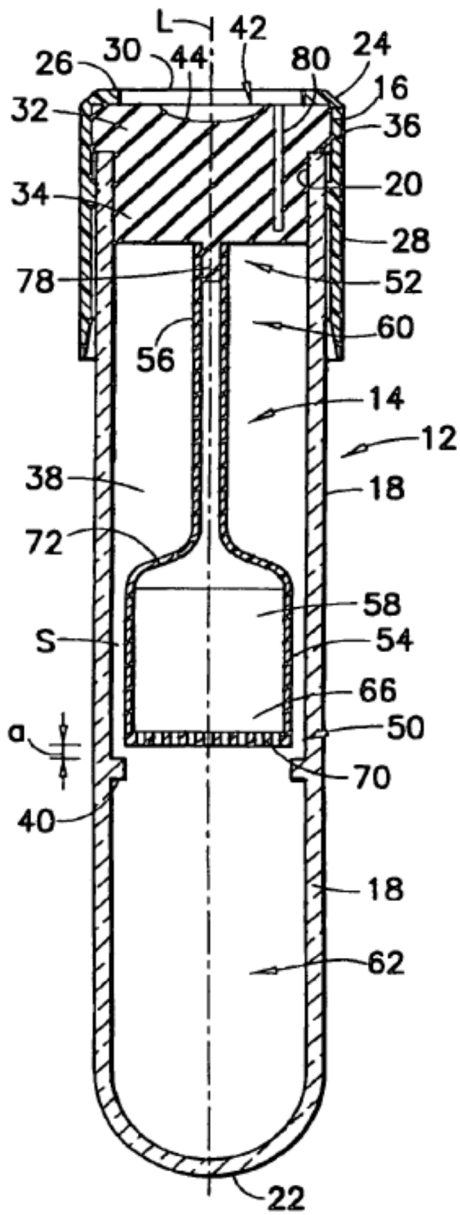


FIG. 13

10

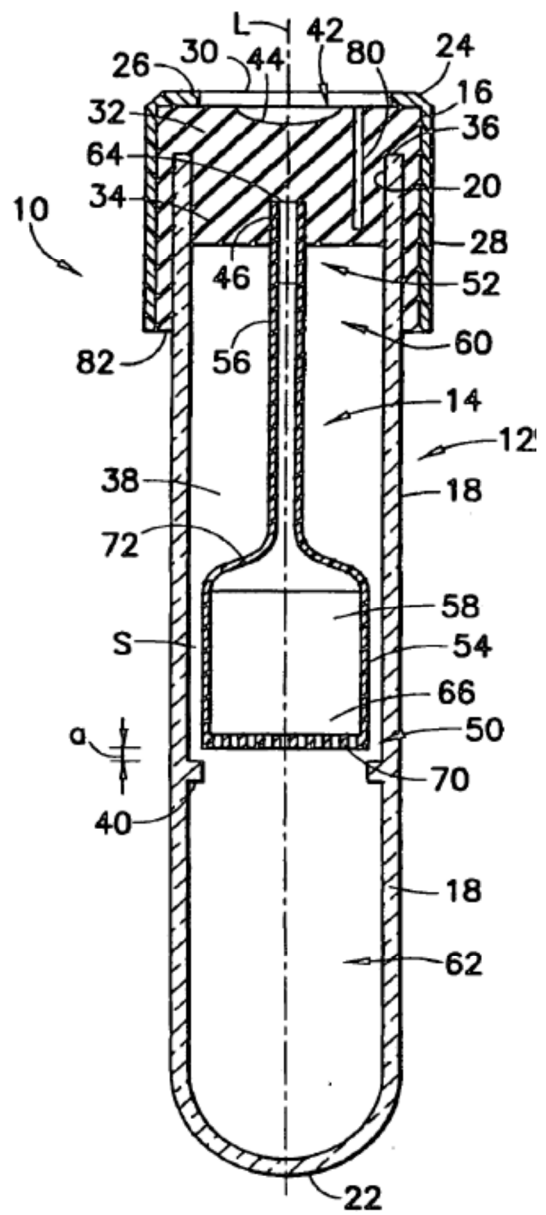


FIG. 14