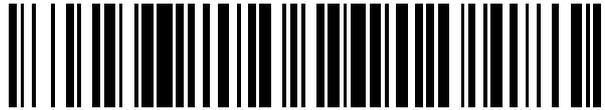


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 441**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| A61J 3/00 | (2006.01) |
| A61K 35/14 | (2015.01) |
| A61M 37/00 | (2006.01) |
| C12N 13/00 | (2006.01) |
| A61M 5/14 | (2006.01) |
| A61M 1/36 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2012 PCT/US2012/057997**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13049623**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12835543 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2760413**

54 Título: **Métodos y dispositivos de intercambio de fluido**

30 Prioridad:

30.09.2011 US 201161541870 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WARNER, BRIAN DAVID y
DUNNE, JOHN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 656 441 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

Métodos y dispositivos de intercambio de fluido

INTRODUCCIÓN

5 La quimioterapia de dosis alta seguida de un trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (PBSC) se utiliza para muchas neoplasias malignas hematológicas. Las PBSC se movilizan a menudo desde la médula ósea con citoquinas tales como G-CSF recombinante (rhuG-CSF) y luego se crioconservan. Este proceso requiere la adición de crioconservantes tales como dimetilsulfóxido (DMSO) para evitar la lisis celular durante la congelación. La aparición de eventos adversos durante la infusión de PBSC autólogo previamente crioconservado es conocida, y se ha atribuido tradicionalmente a la presencia de DMSO en la suspensión celular descongelada.

10 Las preparaciones de células crioconservadas que contienen DMSO pueden lavarse antes de la infusión. Típicamente, tales preparaciones celulares se lavan por métodos basados en la centrifugación. Los métodos basados en la centrifugación tienen desventajas relacionadas con el procesamiento discontinuo con etapas manuales que son propensos a errores, un intercambio de fluidos incompleto, hipoxia en la granulación de células vivas y re-suspensión incompleta de las partículas granuladas. Tales procesos requieren típicamente dispositivos mecánicos con requisitos de energía inconvenientes para el uso rutinario de lecho en un entorno clínico.

15 Alternativamente, las preparaciones celulares se pueden lavar mediante filtración llevada a cabo utilizando una membrana porosa para separar el fluido y las partículas pequeñas de las partículas más grandes, p. ej., las células que se van a trasplantar. Las limitaciones de los métodos de filtración son bien conocidas e incluyen la obstrucción de la membrana a medida que se acumulan partículas grandes, lo que puede cambiar la dinámica del fluido de una manera mal controlada, limitando la pureza de las partículas deseadas atrapando partículas indeseadas a medida que el tamaño de los poros de la membrana cambia de manera efectiva por la acumulación de partículas grandes, y daña las partículas grandes al agregarlas al aumentar la presión del fluido y el cizallamiento y la hipoxia asociados con la aglutinación de las células vivas. Las partículas grandes pueden ser difíciles de recuperar y el proceso se restringe habitualmente al procesamiento discontinuo con transferencia de fluido incompleta.

SUMARIO

La invención está definida por las reivindicaciones anexas

Se proporcionan métodos y dispositivos para intercambiar agentes terapéuticos, tales como células, de un medio líquido a otro medio líquido. Aspectos de las realizaciones de los métodos incluyen la transferencia de un agente terapéutico desde un primer medio, tal como un tampón de congelación, almacenamiento o transporte, a un segundo medio, tal como un tampón fisiológicamente compatible estéril. En determinados aspectos, la transferencia del agente terapéutico de un primer medio a un segundo medio implica el uso de enfoque acústico o acustoforesis. Las realizaciones de los métodos objeto facilitan la transferencia de un agente terapéutico desde un medio de almacenamiento a un medio de infusión. Determinados aspectos describen administrar el agente terapéutico contenido en el medio de infusión a un sujeto. También se proporcionan dispositivos y kits que encuentran uso en la práctica de las realizaciones de los métodos, p. ej., tal como se describe más adelante.

En determinadas realizaciones, los métodos de la presente divulgación implican el uso de una acustoforesis para transferir un agente terapéutico desde un primer medio, tal como un tampón de congelación, almacenamiento o transporte, a un segundo medio. Una acustoforesis de este tipo puede incluir el uso de uno o más dispositivos de acustoforesis, tal como 2 o más, incluidos 5 o más, 10 o más, o 20 o más. Se puede utilizar una gama de dispositivos de acustoforesis en la práctica de los métodos objeto, variando en algunas realizaciones en términos de escala (p. ej., acustoforesis a macroescala o microescala); material del chip (p. ej., silicio, vidrio, etc.); dimensiones del chip; número de canales de separación (p. ej., 1 o más, 2 o más, 5 o más, 10 o más, 20 o más, etc.); orientación de los canales de separación (p. ej., serie, paralelo y/o ambos); dimensiones del o de los canales de separación; número de entradas y salidas; tipo de generador de vibración (p. ej., un transductor piezocerámico tal como zirconato-titanato de plomo (PZT)); número de generadores de vibraciones; frecuencia y/o tensión aplicada al generador de vibraciones; caudal (p. ej., aproximadamente 1 µl/min, aproximadamente 100 µl/min, aproximadamente 1 ml/min o aproximadamente 100 ml/min o más); presencia o ausencia de bombas o válvulas (p. ej., una o más bombas de jeringa, bombas elastoméricas y/o bombas peristálticas); y similares, como se describirá más detalladamente en esta memoria. En determinados aspectos, la acustoforesis incluye el flujo de fluido gravimétrico y/o el flujo de fluido asistido mecánicamente (p. ej., utilizando una bomba tal como una bomba de jeringa o una bomba peristáltica).

Se puede transferir una amplia gama de agentes terapéuticos de un medio fluido a otro utilizando los métodos de la presente divulgación. En determinados aspectos, un agente terapéutico es una célula, tal como una célula madre de la sangre periférica (PBSC), un glóbulo rojo del cordón umbilical, una célula madre hematopoyética o una célula

madre pluripotente inducida. Agentes terapéuticos de interés incluyen, además, pero no limitados a fármacos, ácidos nucleicos, productos terapéuticos de proteínas (p. ej., anticuerpos tales como anticuerpos monoclonales; y péptidos), sangre y productos de la sangre, y agentes de quimioterapia. En determinadas realizaciones, un agente terapéutico está contenido dentro o acoplado a una partícula, soporte, vesícula u otro dispositivo de administración, tal como una perla o un liposoma. Agentes terapéuticos de interés incluyen agentes de origen biológico, incluidos agentes obtenidos de una fuente *in vivo* (p. ej., un sujeto mamífero, un sujeto humano, etc.), así como agentes de origen no biológico (p. ej., origen químico o sintético).

En determinados aspectos, un agente terapéutico se transfiere desde un medio a un tipo diferente de medio, tal como desde un tampón de congelación, almacenamiento o transporte, a un tampón fisiológicamente compatible estéril. Aspectos también pueden, o en su lugar, incluir la transferencia de un agente terapéutico de un medio al mismo tipo de medio. En determinados aspectos, la transferencia del agente terapéutico a un medio diferente puede tener el efecto de separar uno o más componentes del entorno en el que está presente el agente terapéutico tal como crioprotectores (p. ej., DMSO, glicerol), reactivos de gradiente de densidad (p. ej., Ficoll), enzimas (p. ej., colagenasa), reactivos de lisis (p. ej., reactivos de lisis de glóbulos rojos), anticuerpos, lípidos, etc.

Determinados aspectos describen la administración del agente terapéutico a un sujeto, tal como por infusión. La administración de un agente terapéutico a un sujeto se puede lograr de diversas maneras, que incluyen, pero no se limitan a administración oral, parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa e intratecal), intraperitoneal, intravesicular, etc. Sujetos adecuados para los métodos de la presente divulgación incluyen mamíferos (p. ej., seres humanos). Aspectos de los métodos incluyen alotrasplante, xenotrasplante o autotrasplante. En determinados aspectos, los métodos se realizan en condiciones estériles y/o son estériles.

También se proporcionan en la presente divulgación dispositivos para poner en práctica los presentes métodos. En determinados aspectos, los dispositivos pueden incluir un primer recipiente que proporcione un agente terapéutico suspendido en un primer medio, un segundo recipiente que proporcione un segundo medio y un dispositivo de acustoforesis en comunicación de fluido con el primer y segundo recipientes y configurado para transferir el agente terapéutico del primer medio al segundo medio.

Dispositivos de la presente divulgación pueden incluir uno o más procesadores configurados para controlar el dispositivo. En determinados aspectos, un procesador puede configurarse para controlar un dispositivo de acustoforesis, tal como alterando uno o más de los caudales (p. ej., controlando una o más bombas), la forma, frecuencia y/o potencia de la energía eléctrica suministrada al generador de vibraciones. Aspectos de la presente divulgación incluyen, además, dispositivos de bucle cerrado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lea junto con los dibujos que se acompañan. Incluidos en los dibujos están las siguientes figuras:

La **FIG. 1** proporciona una representación esquemática de un dispositivo de acustoforesis microfluidica que permite la transferencia de un agente terapéutico (p. ej., células) desde un primer medio a un segundo medio mediante enfoque acústico.

La **FIG. 2, Paneles A-C** proporcionan ilustraciones en sección transversal de un canal de separación de un dispositivo de acustoforesis. Las partículas comienzan a fluir a lo largo de los lados del canal (Panel A). Una onda estacionaria acústica puede ser inducida en el canal (p. ej., utilizando un generador de vibraciones tal como un transductor piezoeléctrico, colocado junto al canal), tal como se indica por las líneas discontinuas (Paneles B-C). La onda estacionaria acústica crea un nodo de presión en el centro del canal (Panel B). Las partículas presentes en el canal pueden moverse hacia el nodo de presión (Panel C).

La **FIG. 3** proporciona una sección transversal esquemática de un chip separador de acustoforesis. En esta realización, el chip separador 100 incluye un chip 12 en el que se ha formado un canal 10, tal como por ataque químico. Una membrana 14 (p. ej., una membrana de vidrio, tal como vidrio de boro y sílice) está unida a la parte superior del chip 12. Un transductor de vibraciones 20 está fijado al fondo del chip 12, utilizando medios de fijación 18 (p. ej., adhesivos, geles y similares).

La **FIG. 4** proporciona una representación esquemática de una realización de la presente divulgación. En esta realización, se utiliza un flujo de fluido gravimétrico para hacer pasar células a través del dispositivo de acustoforesis, en donde las células se transfieren desde un primer medio de almacenamiento a un segundo medio fisiológico estéril, marcado como un tampón de lavado. Alternativamente, se puede utilizar un mecanismo de bomba, tal como una bomba peristáltica, para controlar el flujo del fluido a través del chip de enfoque acústico y dentro del paciente. Todos los tubos y el chip de acustoforesis se pueden conectar y mantener en un sistema completamente cerrado y aséptico, utilizando conectores y métodos conocidos en la técnica.

La FIG. 5 proporciona una representación esquemática de una realización de la presente divulgación. Esta realización es una variante de la realización presentada en la FIG. 4, en donde las células se hacen pasar a través de una pluralidad de dispositivos de acustoforesis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 Se proporcionan métodos y dispositivos para intercambiar agentes terapéuticos, tales como células, de un medio líquido a otro medio líquido. Aspectos de las realizaciones de los métodos incluyen transferir un agente terapéutico desde un primer medio, tal como un tampón de congelación, almacenamiento o transporte, a un segundo medio, tal como un tampón estéril fisiológicamente compatible. En determinados aspectos, la transferencia del agente terapéutico desde un primer medio a un segundo medio implica el uso de una acustoforesis. Realizaciones de los
10 métodos objeto facilitan la transferencia de un agente terapéutico desde un medio de almacenamiento a un medio de infusión, y en determinadas realizaciones incluyen administrar al sujeto el agente terapéutico contenido en el medio de infusión. También se proporcionan en la presente divulgación dispositivos para poner en práctica los métodos objeto.

15 Antes de describir con mayor detalle la presente invención, debe entenderse que esta invención no está limitada a realizaciones particulares descritas, ya que pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en esta memoria tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención estará limitado sólo por las reivindicaciones adjuntas.

20 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada uno de los valores intermedios, hasta el décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro establecido o valor intermedio en ese intervalo indicado, está abarcado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y también están comprendidos dentro de la invención, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. En los casos en los que el intervalo indicado
25 incluya uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de los límites incluidos también se incluyen en la invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta memoria también se pueden utilizar en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen métodos y
30 materiales ilustrativos representativos.

La cita de cualquier publicación es para su divulgación antes de la fecha de presentación y no debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a anteceder a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar confirmación independiente.

35 Se observa que, tal como se utiliza en esta memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se observa, además, que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base de antecedentes para el uso de terminología exclusiva, tal como "únicamente", "solamente" y similares en relación con la recitación de elementos de las reivindicaciones, o el uso de una limitación "negativa".
40

Como resultará evidente para los expertos en la técnica tras la lectura de esta divulgación, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en esta memoria tiene componentes y características discretos que pueden separarse o combinarse fácilmente con las características de cualquiera de las otras varias realizaciones sin apartarse del alcance de la presente invención. Cualquier método recitado puede llevarse a cabo en el orden de los
45 eventos recitados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible.

MÉTODOS

Tal como se describió anteriormente, la presente divulgación proporciona métodos para intercambiar agentes terapéuticos, tales como células, de un medio líquido a otro medio líquido. Aspectos de las realizaciones de los métodos incluyen transferir un agente terapéutico desde un primer medio a un segundo medio. En determinados
50 aspectos, la transferencia del agente terapéutico desde un primer medio a un segundo medio implica el uso de una acustoforesis. Realizaciones de los presentes métodos facilitan la transferencia de un agente terapéutico desde un medio de almacenamiento a un medio de infusión, y en determinadas realizaciones incluyen administrar al sujeto el agente terapéutico contenido en el medio de infusión.

Diversas etapas y aspectos de los métodos se describirán ahora con mayor detalle a continuación.

Agentes Terapéuticos

5 Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "agente terapéutico" significa cualquier agente que pueda tener una función biológica y/o un efecto terapéutico en un sujeto. P. ej., un agente terapéutico puede ser una o más células (p. ej., células madre, tales como PBSCs, células de la sangre del cordón umbilical, células madre hematopoyéticas, células madre pluripotentes inducidas, y similares). Ejemplos de tales agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a productos de terapia celular aprobados (p. ej., productos de terapia celular aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.) que incluyen HemaCord (células progenitoras hematopoyéticas, sangre del cordón umbilical; distribuidas por New York Blood Center Inc., New York, NY); Provenge (Sipuleucel-T; distribuido por Dendreon Corporation, Seattle, WA); y Laviv (Azcicel-T; distribuido por Fibrocell Technologies, Exton, PA). Agentes terapéuticos de interés incluyen además, pero no se limitan a agentes terapéuticos proteicos (p. ej., anticuerpos tales como anticuerpos monoclonales; y péptidos), sangre y productos de la sangre, y agentes de quimioterapia.

15 En algunos casos, un agente terapéutico a transferir tiene un diámetro de aproximadamente 0,25 micras o más, tal como 1 micra o más, que incluye aproximadamente 1 a 10 micras, aproximadamente 10 a 20 micras, aproximadamente 20 a 30 micras, aproximadamente 30 a 40 micras, aproximadamente 40 a 50 micras, aproximadamente 50 a 60 micras, aproximadamente 60 a 70 micras, aproximadamente 70 a 80 micras, aproximadamente 80 a 90 micras, aproximadamente 90 a 100 micras, aproximadamente 100 a 125 micras, aproximadamente 125 a 150 micras, o aproximadamente 150 micras o más.

20 Además, en algunos casos, el agente terapéutico a transferir tiene una densidad mayor que al menos uno del medio en el que está contenido y el medio al que se transfiere. En determinados aspectos, el agente terapéutico a transferir tiene una compresibilidad mayor que al menos uno del medio en el que está contenido y el medio al que se transfiere.

25 En determinados aspectos, un agente terapéutico aislado tiene un tamaño, una densidad y/o compresibilidad que no es susceptible de transferencia por acustoforesis y, en cambio, está contenido dentro de, asociado con, o acoplado a una partícula para facilitar la acustoforesis del agente terapéutico. En determinados aspectos, la partícula tiene un tamaño, una densidad y/o compresibilidad susceptibles de acustoforesis. Aspectos de los métodos objeto incluyen preparar un agente terapéutico de modo que esté contenido dentro de, asociado con, o acoplado a una partícula para facilitar la acustoforesis del agente terapéutico. Se puede emplear cualquier partícula conveniente susceptible a la acustoforesis a la que pueda asociarse un agente terapéutico (p. ej., de modo covalente y/o no covalente, directa y/o indirectamente, etc.) en la puesta en práctica de los presentes métodos.

30 Partículas de interés incluyen vesículas tales como liposomas. Liposomas susceptibles de transferencia por acustoforesis y que comprenden un agente terapéutico pueden prepararse utilizando cualquier método y material conveniente. El agente terapéutico puede estar contenido en el interior acuoso del liposoma y/o asociado con una superficie, p. ej., interior o exterior, del liposoma. Como tal, en determinados aspectos, el agente terapéutico también está, o en su lugar está contenido en la superficie exterior del liposoma o dentro de la bicapa lipídica del liposoma.

35 En algunas realizaciones, la partícula es una perla (p. ej., una perla polimérica) a la que está unido el agente terapéutico. Un agente terapéutico puede unirse a una perla directamente (p. ej., de modo covalente o no covalente) o indirectamente (p. ej., con uno o más intermedios de unión, a los que el agente terapéutico se une de modo covalente o no covalente). Métodos para fabricar perlas y unir agentes terapéuticos son conocidos en la técnica.

40 Por consiguiente, se puede utilizar una amplia gama de agentes terapéuticos en la práctica de los métodos objeto, que incluyen fármacos, ácidos nucleicos, etc. En determinados aspectos, un agente terapéutico es una proteína terapéutica tal como una proteína terapéutica contenida dentro de un liposoma. Proteínas terapéuticas de interés incluyen, pero no se limitan a proteasas, inhibidores de proteasa, citoquinas, quimioquinas, gonatotrofinas, quimioactinas, proteínas de unión a lípidos, hormonas pituitarias, factores de crecimiento, somatomedinas, inmunoglobulinas, interleuquinas, globulina fijadora de hormonas sexuales, interferones, hormona liberadora de la hormona del crecimiento, hormona paratiroidea, calcitonina, leuprolida, factor de crecimiento tipo insulina-1 y proteínas de armadura tales como DARPINS, nudostinas, dominios FN3, dominios CH, polipéptidos similares a elastina y polipéptidos cíclicos, tales como CYCLOTIDES. Proteínas terapéuticas de interés incluyen anticuerpos (p. ej., un anticuerpo humanizado) y fragmentos de antígenos de los mismos.

45 Agentes terapéuticos de interés incluyen agentes obtenidos a partir de una fuente *in vitro* (p. ej., células de laboratorio cultivadas en cultivo), de una fuente *in vivo* (p. ej., un sujeto mamífero, un sujeto humano, etc.), o de un no fuente biológica (p. ej., fuente sintética y/o química). En algunas realizaciones, un agente terapéutico se obtiene a partir de una fuente *in vitro*. Fuentes *in vitro* incluyen, pero no se limitan a cultivos de células procariontas (p. ej., bacterianas, arqueas), muestras ambientales que contienen células procariontas y/o eucariotas (p. ej., mamíferos,

protista, fúngicas, etc.), cultivos de células eucarióticas (p. ej., cultivos de líneas celulares establecidas, cultivos de líneas celulares conocidas o adquiridas, cultivos de líneas celulares inmortalizadas, cultivos de células primarias, cultivos de levadura de laboratorio, etc.), cultivos de tejidos y similares.

5 En algunas realizaciones, el agente terapéutico se obtiene a partir de una fuente *in vivo*, que incluye agentes obtenidos a partir de tejidos (p. ej., una biopsia de tejido, suspensión celular de una muestra de tejido, etc.) y/o fluidos corporales (p. ej., sangre completa, sangre fraccionada, plasma, suero, saliva, fluido linfático, fluido intersticial, etc.). En algunos casos, un agente terapéutico derivado de un sujeto se cultiva, se almacena (p. ej., se crioconserva) o se manipula antes de poner en práctica los métodos objeto.

10 En determinadas realizaciones, la fuente del agente terapéutico es un "mamífero", en donde este término se utiliza en sentido amplio para describir organismos que están dentro de la clase *mammalia*, incluyendo las órdenes carnívoros (p. ej., perros y gatos), roedores (p. ej., ratones, cobayas y ratas) y primates (p. ej., seres humanos, chimpancés y monos). En algunos casos, la fuente del agente terapéutico es humana.

Medios

15 Un agente terapéutico puede estar contenido en un medio. P. ej., un agente terapéutico puede estar contenido en suspensión a cualquier concentración deseada. P. ej., en los casos en los que el agente terapéutico es una célula, el medio puede contener 10^{11} o menos, 10^{10} o menos, 10^9 o menos, 10^8 o menos, 10^7 o menos, 10^6 o menos, 10^5 o menos, 10^4 o menos, 10^3 o menos, 500 o menos, 100 o menos, 10 o menos, o una célula por mililitro. Se puede utilizar cualquier medio conveniente en la puesta en práctica de los métodos objeto, que incluyen, pero no se limitan a, tampones de congelación, tampones de almacenamiento, tampones de transporte, tampones fisiológicamente
20 compatibles, tampones estériles y similares. En algunos casos, el medio al que se transfiere un agente terapéutico tiene una densidad más alta que el medio en el que está contenido el agente terapéutico.

25 En determinados aspectos, un medio puede incluir uno o más solutos, además del agente terapéutico. P. ej., un medio también puede incluir uno o más crioconservantes (p. ej., DMSO, glicerol, propilenglicol, hidroxietil almidón), reactivos de gradiente de densidad (p. ej., Ficoll), enzimas (p. ej., colagenasa), reactivos de lisis (p. ej., lisis de glóbulos rojos reactivos), anticuerpos, lípidos, etc. En otros aspectos, el medio puede no contener solutos distintos del agente terapéutico.

30 Realizaciones de los métodos objeto incluyen medios que contienen dos o más agentes terapéuticos diferentes, que incluyen 3 o más tal como 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más o 10 o más. Los diferentes agentes terapéuticos pueden diferir en cualquier aspecto entre sí, tal como el tipo (p. ej., célula frente a agente terapéutico proteico), sub-tipo (p. ej., PBMCs frente a células de la sangre del cordón umbilical), etc.

35 Aspectos de realizaciones de los métodos objeto incluyen transferir un agente terapéutico de un medio (p. ej., un primer medio) a otro medio (p. ej., un segundo medio). En determinados aspectos, un agente terapéutico puede transferirse posteriormente desde el segundo medio a un tercer, cuarto, quinto, etc., medio. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, un agente terapéutico puede transferirse desde un primer medio a un segundo medio, y posteriormente transferirse desde el segundo medio a un tercer medio, y posteriormente transferirse desde el tercer medio a un cuarto medio, etc.

40 El medio al que se transfiere un agente terapéutico puede ser del mismo tipo o de un tipo diferente de medio en comparación con el medio desde el cual se transfiere el agente terapéutico. En determinados aspectos que no son parte de la invención, el medio es del mismo tipo (p. ej., tanto el primer medio como el segundo medio son tampones fisiológicamente compatibles). En otros aspectos, los medios son de diferentes tipos, tales como el primer medio es un tampón de congelación y el segundo (o el tercero, el cuarto, etc.) es un tampón fisiológicamente compatible. Se puede utilizar cualquier medio conveniente en el que se pueda transferir un agente terapéutico.

45 En determinados aspectos, el primer medio es un tampón de congelación. En determinados aspectos, un tampón de congelación es un medio que contiene uno o más agentes crioprotectores tales como DMSO, glicerol, propilenglicol, etc. El tampón de congelación puede facilitar la congelación (p. ej., crioconservación) de un agente terapéutico, tal como células. En determinados aspectos, el tampón de congelación se puede descongelar antes o junto con la puesta en práctica de los métodos objeto, utilizando cualquier método de descongelación conveniente conocido en la técnica. Ejemplos de tampones de congelación de interés incluyen, pero no se limitan a medio de congelación de cultivo celular Recovery™ (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA); medio de crioconservación Synth-a-Freeze® (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA); medios de crioconservación CPZ™ (INCELL Corporation, San Antonio, TX); medios de crioconservación EZ-CPZ™ (INCELL Corporation, San Antonio, TX); tampón de congelación de Medio de Congelación de Células I (Atlanta Biologicals, Lawrenceville, GA); tampón de congelación de Medio de Congelación de Células II (Atlanta Biologicals, Lawrenceville, GA); y medios de crioconservación celular CryoStor® (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO).

Realizaciones incluyen un primer medio que tiene una concentración de crioprotector de 1% (v/v) o más, incluyendo aproximadamente 2% (v/v) a aproximadamente 5% (v/v), aproximadamente 2% (v/v) a aproximadamente 5% (v/v), aproximadamente 5% (v/v) a aproximadamente 7,5% (v/v), aproximadamente 7,5% (v/v) a aproximadamente 10% (v/v), aproximadamente 10% (v/v) a aproximadamente 15% (v/v), aproximadamente 20% (v/v) a aproximadamente 25% (v/v) o aproximadamente 25% (v/v) a aproximadamente 30% (v/v). Dos o más crioprotectores, tales como 3 o más, incluyendo 4 o más, 5 o más, 6 o más o 7 a 10, pueden estar presentes en un primer medio. En los casos en los que dos o más crioprotectores están presentes en un medio, los crioprotectores pueden estar presentes a la misma concentración (p. ej., 5% de DMSO y 5% de HES) o diferentes concentraciones (p. ej., 5% de DMSO y 6% de HES).

En determinadas realizaciones, un tampón puede estar contenido dentro de un recipiente tal como un recipiente criogénico. Recipientes de interés incluyen recipientes basados en acetato de etilen-vinilo (EVA por sus siglas en inglés) y recipientes que no están basados en EVA (p. ej., Teflon, Kaplon, FEP/Políimida, acero inoxidable y similares). En determinados aspectos, el recipiente es una bolsa de congelación de EVA tal como una bolsa de congelación Cryocyte™ (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL), una bolsa de congelación criogénica Cell-Freeze® (Charter Medical, Winston-Salem, NC), una bolsa de congelación OriGen Cryostore™ (OriGen BioMedical, Austin, TX), y similares.

Realizaciones de los métodos objeto incluyen transferir un agente terapéutico a un tampón fisiológicamente compatible. Ejemplos de tampones fisiológicamente compatibles de interés incluyen, pero no se limitan a soluciones de electrolitos aprobadas para infusión y/o inyección en sujetos humanos (p. ej., soluciones de inyección de electrolitos aprobadas por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU.). En determinados aspectos, el tampón fisiológicamente compatible es estéril. Ejemplos de tampones de interés fisiológicamente compatibles incluyen, pero no se limitan a solución de inyección de dextrosa monohidrato (p. ej., inyección de dextrosa al 5%, tal como la distribuida por Hospira Inc., Lake Forest, IL), solución de inyección de Ringer lactada (Hospira Inc., Lake Forest, IL), soluciones PLASMA-LYTE (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL); y soluciones de Isolyte® S (B. Braun Medical Inc., Ontario, Canadá).

Dispositivos de Acustoforesis

La transferencia de un agente terapéutico de un medio a otro medio puede incluir el uso de un dispositivo de acustoforesis. Tal como se utiliza en esta memoria, las expresiones "dispositivo de enfoque acústico" y "dispositivo de acustoforesis" se utilizan amplia y genéricamente para referirse a un dispositivo en el que materia en partículas en un fluido puede controlarse o manipularse mediante ondas ultrasónicas estacionarias, y las expresiones pueden utilizarse indistintamente. Ejemplos de dispositivos de acustoforesis de interés incluyen, pero no se limitan a los descritos en la Patente de EE.UU. Nº 6.929.750; Laurell, *et al.* (2007) Chem. Soc. Rev., 2007, 36, 492-506; Petersson, *et al.* (2005) Analytical Chemistry 77: 1216 - 1221; y Augustsson, *et al.* (2009) Lab on a Chip 9: 810-818.

La FIG. 1 es una representación esquemática de un dispositivo de acustoforesis microfluídica que permite la transferencia de un agente terapéutico de un primer medio a un segundo medio mediante enfoque acústico. En este ejemplo, la dirección del flujo de fluido es desde la parte superior hasta la parte inferior de la figura. El dispositivo de acustoforesis incluye dos entradas de muestra y una entrada de tampón. Con las entradas dispuestas tal como se ilustra, el fluido de muestra (gris oscuro, que corresponde a un primer medio que comprende un agente terapéutico) fluye a lo largo de los lados del canal, fluyendo entremedias el tampón (gris claro, correspondiente a un segundo medio), operando los fluidos bajo flujo laminar. Como tal, el primer medio líquido y el segundo medio líquido se combinan de una manera suficiente para producir un flujo laminar del primer y segundo medios, es decir, un flujo en el que los dos medios están fluyendo en trayectorias de flujo distintas pero adyacentes y en contacto. Las densidades del primer y segundo medios difieren en algunos casos para garantizar la producción del flujo laminar tras la combinación, en que en algunos casos la diferencia de densidad entre el primer y el segundo medio es 1% o mayor, tal como 5% o mayor, incluido 10% o mayor. Un transductor piezoeléctrico está ubicado debajo del canal que, cuando se activa, crea una onda acústica estacionaria en el canal. La onda acústica permanente hace que determinadas partículas contenidas en las muestras se muevan desde los lados del canal en el primer medio hacia el nodo de presión formado en el centro del canal (tal como se indica por la zona de enfoque, inserción superior) en el segundo medio. Estas partículas (p. ej., el agente terapéutico), ahora contenidas en el tampón (es decir, el segundo medio), son recogidas por la salida de muestra lavada. Dos salidas colocadas a los lados del canal recogen residuos.

Los principios generales de determinados aspectos de dispositivos de acustoforesis se ilustran en la FIG. 2, Paneles A-C, que proporcionan ilustraciones en sección transversal de un canal separador de acustoforesis. Tal como se representa en estos paneles, las partículas comienzan fluyendo a lo largo de los lados del canal (FIG. 2, Panel A). Se puede inducir una onda acústica estacionaria en el canal (p. ej., utilizando un generador de vibraciones tal como un transductor piezoeléctrico, colocado junto al canal) tal como se indica por las líneas discontinuas (FIG. 2, Paneles B-C). La onda estacionaria acústica crea un nodo de presión en el centro del canal (FIG. 2, Panel B). Determinadas partículas presentes en el canal pueden moverse hacia el nodo de presión (FIG. 2, Panel C), dependiendo de sus

propiedades físicas. En general, moléculas y partículas menores que aproximadamente 1 micra de diámetro no se ven afectadas por la o las ondas acústicas estacionarias.

El mecanismo por el que operan los dispositivos de acustoforesis se describe, p. ej., en Laurell, *et al.* (2007) Chem. Soc. Rev., 2007, 36, 492-506. En síntesis, un factor de contraste acústico (también denominado factor Φ) depende tanto de la densidad de una partícula (p. ej., una célula) (ρ_c) como de su compresibilidad (β_c) en relación con las propiedades correspondientes del medio circundante (ρ_w , β_w). Un factor de contraste acústico puede ser positivo o negativo, lo que determina la dirección de la fuerza acústica y si una partícula particular se moverá hacia un nodo de onda de presión estacionaria (es decir, el centro de la imagen en la FIG. 2, Panel B) o hacia el antinodo de presión (es decir, los lados del canal en la FIG. 2, Panel B). Generalmente, las partículas sólidas en medios acuosos se mueven hacia un nodo de presión. Por consiguiente, dependiendo de la aplicación, la forma y las dimensiones del o de los canales, los materiales a partir de los cuales se hace el canal del dispositivo de acustoforesis, el número de entradas y salidas empleadas, el caudal en el canal, la frecuencia del ultrasonido aplicado, y otros parámetros de un dispositivo de acustoforesis pueden variar.

En determinados aspectos, un dispositivo de acustoforesis puede basarse en el método de Lund, en el que la concentración acústica o la separación de partículas suspendidas se basa en un microcanal de flujo laminar que se acciona ultrasónicamente desde abajo utilizando un generador de vibraciones, tal como un dispositivo cerámico piezoeléctrico. La anchura del canal puede elegirse para que corresponda a la mitad de la longitud de onda ultrasónica deseada, creando con ello un resonador entre las paredes laterales del canal de flujo en el que se puede formar una onda estacionaria. La onda estacionaria inducida se puede generar por tanto ortogonal al frente de onda ultrasónica incidente. Cuando las partículas suspendidas con un factor Φ positivo perfunden el canal se mueven, por medio de la fuerza de radiación primaria axial (PRF por sus siglas en inglés), hacia el plano nodal de presión a lo largo del centro del canal, mientras que aquellas con un factor Φ negativo se mueven hacia los planos anti-nodales próximos a las paredes laterales (FIG. 2, Panel C). El extremo del canal de separación se divide en tres o más canales de salida, permitiendo así que las partículas con un factor Φ positivo salgan a través de una salida central y que las partículas con un factor Φ negativo salgan a través de salidas laterales (FIG. 1).

Un ejemplo de una realización en la que un dispositivo de acustoforesis de la presente divulgación se basa en el método de Lund se muestra en la FIG. 3, que proporciona una sección transversal esquemática de un chip separador de acustoforesis. En esta realización, el chip separador 100 incluye un chip 12 en el que se ha formado un canal 10, tal como por ataque químico. Una membrana 14 (p. ej., una membrana de vidrio, tal como vidrio de boro y sílice) está unida a la parte superior del chip 12. Un transductor de vibraciones 20 está fijado al fondo del chip 12, utilizando medios de fijación 18 (p. ej., adhesivos, geles y similares). En algunas realizaciones, los medios de fijación 18 pueden implicar pegar el transductor de vibraciones 20 al chip 12, o utilizar un fluido tal como glicerol para acoplar la energía acústica del transductor de vibraciones 20 al canal 10 contenido dentro del chip 12.

Dispositivos de acustoforesis, tales como el chip separador 100 representado en la FIG. 3, se pueden fabricar a partir de cualquier material conveniente. En determinadas realizaciones, el material tiene un material de alto valor Q (es decir, transmite ondas sonoras a bajas pérdidas) que muestra buenas propiedades de reflexión acústica cuando la onda sonora transita desde el medio fluido a la pared límite, y/o el material puede ofrecer un aumento de baja temperatura (p. ej., silicio). En determinados aspectos, uno o más canales de flujo 10 se preparan mediante grabado (p. ej., grabado anisotrópico) de un canal en silicio, vidrio (p. ej., vidrio Pyrex), acero, poli(metacrilato de metilo), policarbonato o cualquier otro material conveniente. El o los canales pueden sellarse utilizando una membrana 14 sellada sobre el canal. Se puede utilizar cualquier tipo de membrana conveniente tal como vidrio (p. ej., vidrio de boro y sílice). En determinados aspectos, un generador de vibraciones 20 está unido al fondo del canal. Generadores de vibraciones de interés incluyen, pero no se limitan a transductores piezoeléctricos tales como PZT. En determinados aspectos, el transductor piezoeléctrico es del tipo multicapa, pero también se puede utilizar un elemento piezoeléctrico bimorfo, así como cualquier otro tipo de elemento generador de ultrasonidos con dimensiones adecuadas.

En determinados aspectos, las dimensiones para un canal en el que realizar un enfoque acústico son aproximadamente 375 μm x aproximadamente 150 μm x aproximadamente 30-70 mm. En otros aspectos, el canal puede variar, p. ej. de aproximadamente 100-550 μm x aproximadamente 50-250 μm x aproximadamente 20-100 mm. En determinados aspectos, la anchura del canal puede elegirse para que corresponda a la mitad de la longitud de onda ultrasónica deseada, creando así un resonador entre las paredes laterales del canal de flujo en el que se puede formar una onda estacionaria. La frecuencia resonante del canal puede, en determinadas realizaciones, depender de la anchura del canal, la velocidad del sonido en el medio líquido o de los medios que pasan a través del chip, y/u otros factores conocidos en la técnica.

En determinadas realizaciones, la frecuencia de la onda acústica que se aplica corresponde al modo de resonancia fundamental del transductor de vibraciones (p. ej., aproximadamente 2 MHz para muchas placas PZT) y/o depende de la frecuencia resonante del canal (p. ej., tal como se describió arriba). En algunas realizaciones, la frecuencia puede corresponder a un armónico del transductor de vibraciones, tal como un primer armónico, un segundo

armónico, y similares. En diversos aspectos, la frecuencia aplicada puede ser de aproximadamente 1,5 MHz o más, incluyendo aproximadamente 1,9 MHz o más, p. ej., de aproximadamente 2,0 MHz a aproximadamente 2,15 MHz o más, tal como de aproximadamente 2,0 MHz a aproximadamente 2,1 MHz, aproximadamente 2,1 a aproximadamente 2,2 MHz, aproximadamente 2,2 MHz a aproximadamente 2,3 MHz, aproximadamente 2,3 a aproximadamente 2,4 MHz, aproximadamente 2,5 MHz a aproximadamente 3,0 MHz, aproximadamente 3,0 MHz a aproximadamente 3,5 MHz, aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,0 MHz, aproximadamente 4,0 MHz a aproximadamente 5,0 MHz, o aproximadamente 5,0 a aproximadamente 10,0 MHz.

La tensión de activación que se aplica también puede variar. Por ejemplo, en determinados aspectos, una tensión de activación es de aproximadamente $0,1 V_{pp}$ a aproximadamente $100 V_{pp}$, tal como aproximadamente $0,1 V_{pp}$ a aproximadamente $1 V_{pp}$, aproximadamente $1 V_{pp}$ a aproximadamente $10 V_{pp}$, aproximadamente $10 V_{pp}$ a aproximadamente $20 V_{pp}$, aproximadamente $20 V_{pp}$ a aproximadamente $30 V_{pp}$, aproximadamente $30 V_{pp}$ a aproximadamente $40 V_{pp}$, aproximadamente $40 V_{pp}$ a aproximadamente $50 V_{pp}$, aproximadamente $50 V_{pp}$ a aproximadamente $75 V_{pp}$, aproximadamente $75 V_{pp}$ a aproximadamente $100 V_{pp}$.

En determinadas realizaciones, el dispositivo de acustoforesis puede incluir uno o más elementos de enfriamiento (p. ej., un elemento Peltier, disipador de calor, tubo de calor, ventilador de enfriamiento y similares) para enfriar el transductor de vibraciones y/o para evitar un calentamiento excesivo de los agentes terapéuticos o medios. Por ejemplo, en determinados aspectos, la tensión de activación es de aproximadamente 25-30 V_{pp} o superior, y el dispositivo de acustoforesis contiene uno o más elementos de refrigeración configurados para mantener la temperatura del transductor de vibraciones por debajo de un valor determinado (p. ej., aproximadamente 40°C o menos, tal como aproximadamente 37°C).

En determinados aspectos, un dispositivo de acustoforesis puede controlarse mediante un procesador configurado para controlar el generador de vibraciones. El procesador puede estar contenido dentro de una unidad de control o caja de control. En determinados aspectos, el procesador está configurado para controlar el generador de vibraciones alterando una o más de la forma, frecuencia y potencia de la energía eléctrica suministrada al generador de vibraciones.

El caudal de un dispositivo de acustoforesis puede variar. En determinadas realizaciones, el caudal del dispositivo de acustoforesis se ajusta de manera que la salida del dispositivo de acustoforesis sea óptima para el análisis posterior, tal como clasificando en un citómetro de flujo. En otros aspectos, el caudal del dispositivo de acustoforesis se ajusta de modo que la salida del dispositivo de acustoforesis facilita la administración del agente terapéutico a un sujeto.

En determinados aspectos, la velocidad a la que uno o más dispositivos de acustoforesis intercambian un agente terapéutico contenido en un primer medio a un segundo medio es de aproximadamente $1 \mu\text{l}/\text{min}$ o más. Por ejemplo, en determinados aspectos, la velocidad es de aproximadamente $10 \mu\text{l}/\text{min}$ a $1 \text{ L}/\text{min}$, incluyendo aproximadamente $10 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $50 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $50 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $100 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $100 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $200 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $200 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $300 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $300 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $400 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $400 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $500 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $500 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $600 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $600 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $700 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $700 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $800 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $800 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $900 \mu\text{l}/\text{min}$, aproximadamente $900 \mu\text{l}/\text{min}$ a aproximadamente $1 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $1 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $10 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $10 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $20 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $20 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $30 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $30 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $40 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $40 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $50 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $50 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $60 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $60 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $70 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $70 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $80 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $80 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $90 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $90 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $100 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $100 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $150 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $150 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $200 \text{ ml}/\text{min}$, aproximadamente $200 \text{ ml}/\text{min}$ a aproximadamente $500 \text{ ml}/\text{min}$ o aproximadamente $500 \text{ ml}/\text{min}$ a $1 \text{ L}/\text{min}$.

En determinados aspectos, el caudal puede controlarse modulando una o más bombas (p. ej., una bomba de jeringa, tal como un WPI sp210iwz distribuida por World Precision Instruments Inc., Sarasota, FL; bombas elastoméricas y/o bombas peristálticas) o válvulas (p. ej., válvulas de pinza). En determinadas realizaciones, el caudal puede ser controlado por un procesador, tal como un procesador arriba descrito. En otros aspectos, el caudal puede determinarse por el flujo de fluido gravimétrico.

En determinados aspectos, para lograr un caudal deseado, se puede utilizar una pluralidad de canales de separación paralelos en uno o más dispositivos de acustoforesis. Por ejemplo, en determinados aspectos se utilizan dos o más canales de separación paralelos, incluyendo 3 o más, tal como 5 o más, 8 o más, 15 o más, 25 o más, 40 o más, 60 o más, 80 o más, 100 o más, 125 o más, 150 o más, 200 o más, 300 o más, 400 o más, 500 o más, o aproximadamente 500 a 1000. Los canales de separación pueden estar contenidos en uno o más chips tal como 2 o

más, 5 o más, 10 o más, 20 o más, 50 o más, o aproximadamente 50 a 100. Además de ello, se puede utilizar una pluralidad de transductores de vibraciones tales como 2 o más, 5 o más, o aproximadamente 10 a 50.

5 En determinados aspectos, dos o más canales de separación están dispuestos en serie. Por ejemplo, la FIG. 5 presenta una realización en la que la salida de un dispositivo de acustoforesis se utiliza como una entrada a un segundo dispositivo de acustoforesis. Se puede disponer cualquier número conveniente de dispositivos de acustoforesis y/o canales de separación en serie y/o en paralelo para facilitar la transferencia de un agente terapéutico desde un primer medio a un segundo medio.

10 Por consiguiente, en algunas realizaciones, los métodos objeto pueden implicar el uso de dos o más dispositivos de acustoforesis tal como 3 o más, incluyendo 4 o más, 5 o más, 6 o más, o 7 a 10. Dispositivos de acustoforesis de este tipo pueden disponerse en cualquier configuración conveniente tal como en una configuración en serie, configuración en paralelo o una combinación de las dos. Además, los dispositivos de acustoforesis pueden ser sustancialmente idénticos, idénticos o heterogéneos (p. ej., difieren en una o más formas tal como en las dimensiones del canal de flujo, la tensión aplicada, la frecuencia de oscilación, etc.).

15 Además de ello, los dispositivos de acustoforesis utilizados en la puesta en práctica de los métodos objeto pueden en algunos aspectos contener uno o más componentes adicionales. Ejemplos de tales componentes incluyen, pero no se limitan a una o más válvulas (p. ej., válvulas de pinza, y similares), depósitos (p. ej., depósitos de muestras, depósitos de lavado, depósitos de residuos, y similares), bombas (p. ej., bombas de jeringa, bombas peristálticas, y similares), tubos de conexión (p. ej., tubos de silicona), carcasas, procesadores y similares.

Administración de un Agente Terapéutico a un Sujeto

20 En determinados aspectos, que no son parte de la invención, los métodos objeto incluyen administrar el agente terapéutico suspendido en el segundo (o tercero, cuarto, quinto, etc.) medio a un sujeto. Los métodos pueden implicar la administración de un agente terapéutico a una diversidad de sujetos. En muchas realizaciones, los sujetos son "mamíferos", en donde este término se utiliza ampliamente para describir organismos que están dentro de la clase mammalia, incluidos los órdenes carnívoros (p. ej., perros y gatos), roedores (p. ej., ratones, cobayas y ratas) y primates (p. ej., seres humanos, chimpancés y monos). En muchas realizaciones, los sujetos son seres humanos. Los métodos objeto pueden aplicarse a sujetos humanos de ambos sexos y en cualquier fase de desarrollo (es decir, recién nacidos, bebés, jóvenes, adolescentes, adultos), en donde en determinadas realizaciones el sujeto humano es un joven, adolescente o adulto. Aunque los métodos objeto se pueden aplicar a un sujeto humano, debe entenderse que los métodos objeto también se pueden llevar a cabo en otros sujetos animales (es decir, en "sujetos no humanos") tales como, pero no limitados a: aves, ratones, ratas, perros, gatos, ganado y caballos.

35 La FIG. 4 proporciona una representación esquemática de un aspecto de este tipo. En este aspecto, se utiliza un flujo de fluido gravimétrico para hacer pasar células a través del dispositivo de acustoforesis, en donde las células se transfieren desde un primer medio de almacenamiento a un segundo medio fisiológico estéril, marcado como un tampón de lavado. Alternativamente, se puede utilizar un mecanismo de bombeo, tal como una bomba peristáltica, para controlar el flujo del fluido a través del dispositivo de acustoforesis y dentro de un paciente. Todos los tubos y el chip de acustoforesis se pueden conectar y mantener en un sistema aséptico completamente cerrado, utilizando conectores y métodos conocidos en la técnica.

40 Se puede utilizar cualquier medio de administración conveniente en la puesta en práctica de los métodos objeto. Ejemplos de vías de administración incluyen, pero no se limitan a administración parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa e intratecal), intraperitoneal, intravesicular, oral, etc. En determinados aspectos, los métodos objeto pueden realizarse en el lecho de un sujeto.

45 En determinados aspectos, los métodos objeto pueden implicar alotrasplante y/o xenotrasplante. Aspectos incluyen, además, agentes terapéuticos que se obtienen de un sujeto, manipulados y/o procesados de una o más formas, y se vuelven a administrar al sujeto.

Por consiguiente, en determinados aspectos, los métodos objeto se realizan en condiciones estériles y/o son estériles. Por "estéril" se entiende una muestra que está libre o sustancialmente libre de bacterias vivas u otros microorganismos.

DISPOSITIVOS

50 También se proporcionan dispositivos para poner en práctica los métodos objeto. En determinados aspectos, los dispositivos pueden incluir uno o más dispositivos de acustoforesis configurados para conectarse con uno o más recipientes. Realizaciones de los dispositivos pueden incluir conectores configurados para conectarse con uno o más recipientes con el fin de mantener un sistema aséptico completamente cerrado. En determinados aspectos, el

dispositivo puede configurarse para conectarse a un recipiente que contiene un tampón fisiológicamente compatible estéril y un recipiente que contiene un agente terapéutico en, p. ej., tampón de almacenamiento o tampón de congelación.

5 Realizaciones incluyen, además, uno o más dispositivos de acustoforesis en comunicación fluidica con un recipiente que contiene un tampón fisiológicamente compatible estéril, y configurados para conectarse con un recipiente que contiene un agente terapéutico (p. ej., en tampón de almacenamiento, tampón de congelación, etc.). Tales dispositivos pueden ser estériles. Los dispositivos pueden incluir conectores configurados para conectarse con el recipiente que contiene un agente terapéutico con el fin de mantener un sistema aséptico completamente cerrado.

10 En determinados aspectos, los dispositivos incluyen un primer recipiente que proporciona el agente terapéutico suspendido en un primer medio; un segundo recipiente que proporciona un segundo medio; un dispositivo de acustoforesis (p. ej., como se describe arriba) en comunicación fluidica con el primer y segundo recipientes y configurado para intercambiar el segundo medio para el primer medio, para producir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio.

15 En determinados aspectos, los dispositivos pueden incluir más de dos recipientes, tales como 3 o más, 4 o más, o 5 o más. Los recipientes pueden contener un tercer medio, un cuarto medio, un quinto medio, etc. Además de ello, los dispositivos pueden contener 2 o más dispositivos de acustoforesis tal como 3 o más, incluyendo 4 o más, 5 o más, 6 o más, p. ej., 7 a 10. Dispositivos de acustofóresis de este tipo pueden disponerse en cualquier configuración conveniente tal como en una configuración en serie, configuración en paralelo o una combinación de las dos. Además de ello, los dispositivos de acustoforesis pueden ser sustancialmente idénticos, idénticos o heterogéneos (p. ej., difieren en una o más formas tal como en las dimensiones del canal de flujo, la tensión aplicada, la frecuencia de oscilación, etc.). Los recipientes y los dispositivos de acustoforesis pueden ser acoplados de manera fluida utilizando tubos, conectores y métodos conocidos en la técnica. Los dispositivos pueden estar integrados en el mismo artículo de manufactura como una sola unidad, o pueden estar distribuidos entre dos o más unidades diferentes (p. ej., como un sistema), en que dos o más unidades diferentes están en comunicación una con otra, p. ej., a través de un protocolo de comunicación con cable o sin cable.

25 Por consiguiente, aspectos de la presente divulgación incluyen, además, sistemas, p. ej., sistemas basados en ordenador, que están configurados para transferir agentes terapéuticos tal como se describe arriba. Un "sistema basado en ordenador" se refiere al hardware, software y dispositivos de almacenamiento de datos utilizados para analizar la información de la presente invención. El hardware mínimo de realizaciones de los sistemas basados en ordenador incluye una unidad de procesamiento central (CPU) (p. ej., un procesador), un dispositivo de entrada, un dispositivo de salida y un dispositivo de almacenamiento de datos. Uno cualquiera de los sistemas basados en ordenador actualmente disponibles puede ser adecuado para su uso en las realizaciones descritas en esta memoria. El dispositivo de almacenamiento de datos puede incluir cualquier manufactura que incluya una grabación de la presente información tal como se describe arriba, o un medio de acceso a la memoria que pueda acceder a dicha manufactura. Por ejemplo, realizaciones de los sistemas objeto pueden incluir los siguientes componentes: (a) un módulo de comunicaciones para facilitar la transferencia de información entre el sistema y uno o más usuarios, p. ej., a través de un ordenador de usuario o estación de trabajo; y (b) un módulo de procesamiento para realizar una o más tareas implicadas en el análisis de las fracciones marcadas magnéticamente.

30 En determinados aspectos, un sistema puede operar en forma de bucle cerrado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un sistema puede medir uno o más parámetros del intercambio del agente terapéutico tal como el caudal o la velocidad de administración del agente terapéutico a un sujeto, y similares. El sistema puede cambiar uno o más parámetros de los dispositivos de acustoforesis objeto sobre una base sustancialmente en tiempo real para obtener automáticamente los resultados deseados. Por ejemplo, el sistema puede alterar uno o más del caudal de un dispositivo de acustoforesis, la frecuencia del generador de vibraciones de un dispositivo de acustoforesis, la potencia aplicada al generador de vibraciones, etc. En determinados aspectos, un sistema de bucle cerrado de este tipo puede implicar la aplicación de uno o más algoritmos estadísticos o de aprendizaje de la máquina tal como algoritmos genéticos, redes neuronales, modelos de Markov ocultos, redes bayesianas, y similares.

35 Adicionalmente, sistemas de la presente divulgación pueden incluir un cierto número de componentes adicionales, tales como dispositivos de salida de datos, p. ej., monitores, impresoras y/o altavoces, dispositivos de entrada de datos, p. ej., puertos de interfaz, un teclado, un ratón, etc., componentes de manipulación de fluidos (p. ej., bombas, válvulas, y similares), fuentes de energía, etc.

KITS

50 También se proporcionan kits para poner en práctica una o más realizaciones de los métodos arriba descritos. Los kits objeto pueden incluir diversos componentes y reactivos.

5 En algunos casos, los kits incluyen uno o más dispositivos de acustoforesis configurados para conectarse con uno o más recipientes. Los kits pueden incluir un recipiente que contiene un tampón fisiológicamente compatible estéril, y el o los dispositivos de acustoforesis se pueden configurar para administrar el agente terapéutico transferido al tampón fisiológicamente compatible en un sujeto. En algunas realizaciones, los kits están configurados para utilizarse en el lecho de un sujeto, p. ej., utilizando flujo gravimétrico y/o flujo de fluido asistido mecánicamente (p. ej., tal como se describe arriba).

10 En algunos casos, los kits incluyen al menos reactivos que encuentran uso en los métodos (p. ej., tal como se describe arriba); y un medio legible por ordenador que tiene un programa de ordenador almacenado en el mismo, en donde el programa de ordenador, cuando se carga en un ordenador, hace funcionar el ordenador para realizar la acustoforesis tal como se describe en esta memoria; y un sustrato físico que tiene una dirección desde la cual se obtiene el programa informático.

15 Además de los componentes anteriores, los kits objeto pueden incluir instrucciones para poner en práctica los métodos. Estas instrucciones pueden estar presentes en los kits objeto en una diversidad de formas, una o más de las cuales pueden estar presentes en el kit. Una forma en la que estas instrucciones pueden estar presentes es como información impresa en un medio o sustrato adecuado, p. ej., un trozo o trozos de papel en los que se imprime la información, en el envase del kit, en un prospecto, etc. Aún otro medio sería un medio legible por ordenador, p. ej., CD, DVD, Blu-Ray, memoria flash, etc., en el que se ha grabado la información. Aún otro medio que puede estar presente es la dirección de un sitio web que puede utilizarse a través de Internet para acceder a la información en un sitio eliminado. Cualquier medio conveniente puede estar presente en los kits.

20 **UTILIDAD**

Los métodos, dispositivos y kits objeto encuentran uso en una diversidad de aplicaciones diferentes en donde es deseable intercambiar partículas (p. ej., agentes terapéuticos tales como células) de un medio líquido a otro medio líquido.

25 Por ejemplo, realizaciones de los métodos objeto pueden facilitar la transferencia de un agente terapéutico desde un medio de almacenamiento (p. ej., un medio que contiene un crioprotector) a un medio de infusión que puede administrarse a un sujeto. El intercambio del agente terapéutico desde el medio de almacenamiento al medio de infusión puede así evitar complicaciones o reacciones adversas en el sujeto por la exposición a uno o más componentes del medio de almacenamiento (p. ej., el crioprotector). Los dispositivos y métodos objeto pueden utilizarse en el lecho de un sujeto y, en determinadas realizaciones, pueden realizarse en condiciones estériles.

30 Debido a que los métodos y dispositivos objeto pueden basarse en algunas realizaciones únicamente en el flujo de fluido gravimétrico, los métodos y dispositivos pueden ser menos costosos y/o más fáciles de administrar que las tecnologías existentes.

REALIZACIONES NO LIMITANTES

Realizaciones a modo de ejemplo no limitantes de la presente divulgación se proporcionan como sigue:

- 35 1. Un método para preparar una composición de infusión en partículas, comprendiendo el método:
 combinar un primer líquido que comprende un agente terapéutico en un medio de almacenamiento y un segundo medio de infusión líquido de una manera suficiente para producir un flujo laminar del primer y segundo medio; y
 mover acustofóricamente el agente terapéutico desde un primer medio líquido al segundo medio líquido.
- 40 2. El método de acuerdo con 1, en el que el método comprende, además, infundir el segundo medio líquido en un sujeto.
3. El método de acuerdo con cualquiera de 1-2, en el que el medio de almacenamiento comprende un crioprotector.
4. El método de acuerdo con 3, en el que el crioprotector es DMSO o glicerol.
5. El método de acuerdo con cualquiera de 2-4, en el que el método se realiza en el lecho del sujeto.
- 45 6. El método de cualquiera de 2-5, en el que el agente terapéutico se obtuvo del sujeto.
7. El método de cualquiera de 1-6, en el que el agente terapéutico está contenido en, asociado con o acoplado a una partícula para facilitar la acustoforesis del agente terapéutico.
8. El método de 7, en el que la partícula es un liposoma.

9. El método de 7, en el que la partícula es una perla polimérica.
10. El método de cualquiera de 7-9, en el que el agente terapéutico es un fármaco.
11. El método de cualquiera de 7-9, en el que el agente terapéutico es una proteína terapéutica.
12. El método de cualquiera de 7-9, en el que el agente terapéutico es un ácido nucleico.
- 5 13. El método de cualquiera de 1-7, en el que el agente terapéutico comprende células.
14. El método de 13, en el que las células son células madre de sangre periférica (PBSC), células de la sangre del cordón umbilical, células madre hematopoyéticas o células madre pluripotentes inducidas.
15. El método de cualquiera de 1 -14, en el que la combinación del primer y del segundo medio comprende flujo de fluido gravimétrico.
- 10 16. El método de cualquiera de 1 -15, en el que la combinación del primer y del segundo medio comprende flujo de fluido asistido mecánicamente.
17. El método de cualquiera de 1 -16, que comprende, además, combinar el segundo medio líquido con un tercer medio líquido de una manera suficiente para producir un flujo laminar del segundo y tercer medio; y mover acustofóreticamente el agente terapéutico desde el segundo medio líquido al tercer medio líquido.
- 15 18. El método de 17, que comprende administrar el agente terapéutico suspendido en el tercer medio a un sujeto.
19. El método de 18, en el que dicha administración comprende la administración parenteral, intraperitoneal o intravesicular.
20. El método de cualquiera de 18-19, en el que el sujeto es mamífero.
21. El método de 20, en el que el sujeto es humano.
- 20 22. El método de cualquiera de 1 -21, en el que el método es estéril.
23. Un dispositivo para transferir un agente terapéutico, comprendiendo el dispositivo:
un primer recipiente que proporciona el agente terapéutico suspendido en un primer medio;
un segundo recipiente que proporciona un segundo medio;
un dispositivo de acustoforesis en comunicación fluídica con los recipientes primero y segundo y
25 configurado para intercambiar el segundo medio por el primer medio, para producir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio.
24. El dispositivo de 23, que comprende, además, un canal en comunicación fluídica con el dispositivo de acustoforesis y configurado para recibir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio y administrar el agente terapéutico suspendido en el segundo medio a un paciente.
- 30 25. El dispositivo de 23 o 24, que comprende al menos una bomba para controlar un caudal del primer medio o del segundo medio a través del dispositivo de acustoforesis.
26. El dispositivo de cualquiera de 23-25, en donde el dispositivo de acustoforesis comprende 2 o más canales de separación.
- 35 27. El dispositivo de cualquiera de 23-26, en donde el dispositivo de acustoforesis comprende 5 o más canales de separación.
28. El dispositivo de cualquiera de 23-27, en donde el dispositivo de acustoforesis comprende 10 o más canales de separación.
29. El dispositivo de cualquiera de 23-28, en donde el dispositivo de acustoforesis intercambia el segundo medio por el primer medio, para producir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio a una velocidad de aproximadamente 1 µl/min o más.
- 40 30. El dispositivo de cualquiera de 23-29, en donde el dispositivo de acustoforesis intercambia el segundo medio por el primer medio, para producir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio, a una velocidad de aproximadamente 100 µl/min o más.

31. El dispositivo de cualquiera de 23-30, en donde el dispositivo de acustoforesis intercambia el segundo medio por el primer medio, para producir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio, a una velocidad de aproximadamente 1 ml/min o más.
- 5 32. El dispositivo de cualquiera de 23-31, en donde el dispositivo de acustoforesis intercambia el segundo medio por el primer medio, para producir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio, a una velocidad de aproximadamente 100 ml/min o más.
33. El dispositivo de cualquiera de 23-32, en donde el dispositivo de acustoforesis comprende un chip de separación hecho de silicio, acero, vidrio, poli(metacrilato de metilo) o policarbonato.
- 10 34. El dispositivo de cualquiera de 23-33, en donde el dispositivo de acustoforesis comprende un transductor piezocerámico.
35. El dispositivo de cualquiera de 23-34, en donde el dispositivo es estéril.
36. El dispositivo de cualquiera de 23-35, en donde el agente terapéutico se obtuvo del sujeto.
37. El dispositivo de cualquiera de 23-36, en donde el agente terapéutico comprende células.
- 15 38. El dispositivo de 37, en donde las células son células madre de sangre periférica (PBSC), células de la sangre del cordón umbilical, células madre hematopoyéticas o células madre pluripotentes inducidas.
39. El dispositivo de cualquiera de 23-38, en donde el dispositivo comprende un procesador configurado para controlar el intercambio del segundo medio para el primer medio en el dispositivo de acustoforesis.
40. El dispositivo de 39, en donde el procesador está configurado para controlar el dispositivo bajo un mecanismo de retroalimentación de bucle cerrado.
- 20 41. Un kit que comprende:
un dispositivo de acustoforesis configurado para conectarse con dos o más recipientes; y
un recipiente que proporciona un tampón estéril fisiológicamente compatible.
42. El kit de 41, en donde el kit está configurado para utilizarse en el lecho de un sujeto.
- 25 43. Un dispositivo de acustoforesis configurado para conectarse con un primer recipiente que comprende un agente terapéutico en un medio de almacenamiento y un segundo recipiente que comprende medio de infusión; y configurado para mover acustofóricamente el agente terapéutico desde el medio al medio de infusión.

EJEMPLOS

30 Como puede apreciarse a partir de la divulgación arriba proporcionada, la presente divulgación tiene una amplia diversidad de aplicaciones. Por consiguiente, los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos ordinarios en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo hacer y utilizar la presente invención, y no están destinados a limitar el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas y no pretende representar que los experimentos que figuran más adelante son todos o los únicos experimentos realizados. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente que podría cambiarse o modificarse una diversidad de parámetros no críticos para proporcionar resultados esencialmente similares. Por lo tanto, se presentan los siguientes ejemplos para proporcionar a los expertos ordinarios en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo hacer y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, y no pretende representar que los experimentos que figuran más adelante son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (p. ej., cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales.

40

Se fabricaron chips de acustoforesis tal como se describe en la Patente de EE.UU. N° 6.929.750; Laurell, *et al.* (2007) Chem. Soc. Rev., 2007, 36, 492-506; Petersson, *et al.* (2005) Analytical Chemistry 77: 1216 - 1221; y Augustsson, *et al.* (2009) Lab on a Chip 9: 810-818.

45 El tamaño inicial del chip se redujo aproximadamente 10 veces (de aproximadamente 15 x 75 mm a 3 x 35 mm) con las consiguientes reducciones de 10 veces en el consumo de energía y el costo, al tiempo que se realiza de manera equivalente a los precursores más grandes. Es decir, FACS lisó sangre entera, cloruro de amonio lisó sangre entera y PBMC de Tubos de Preparación de Células BD Vacutainer® CPT™ se pudo lavar con > 90% de recuperación de linfocitos y 95% de rechazo de desechos y contaminación de moléculas pequeñas.

El chip de acustoforesis se integró en un soporte con conexiones fluidicas estandarizadas y se demostró que funciona correctamente a 35 psi sin fugas. La configuración y la conexión del controlador PZT también se investigaron y optimizaron para que el chip y el controlador se pudieran integrar como un ensamblaje terminado en la trayectoria del flujo de un citómetro de una manera simple y reproducible.

5 Este conjunto se conectó a un citómetro analítico BD FACSCanto™ modificado. Los fluidos impulsados por presión se desarrollaron para suministrar tampón de lavado al chip. El uso del lavador en sangre lisada por FACS se investigó en detalle en el citómetro analítico BD FACSCanto™ al analizar muestras múltiples en días múltiples. Las muestras se procesaron en formatos de lisado-no-lavado (LNW), lisado-lavado (LW) y lavado de chip (CW). La recuperación de la perla de control BD TruCount™ se utilizó para normalizar los resultados.

10 La recuperación de WBC fue $104 \pm 5\%$ para LW y $98 \pm 6\%$ para CW con relación al control de LNW. Las sub-poblaciones de WBC aparecieron sin cambios en relación con el control de LNW. La eliminación de desechos para los métodos LW y CW fue de $99,6 \pm 0,2\%$ y $98,5 \pm 0,9\%$, respectivamente. Los formatos CW y LW resolvieron por completo la población de células B débilmente marcada del fondo.

15 El chip de acustoforesis también se interconectó con el citómetro de flujo BD Influx™ y se utilizó con éxito para lavar muestras de PBMC de Tubos de Preparación de Células BD Vacutainer® CPT™. El clasificador se programó y se mostró para recuperar solo linfocitos y separar todos los demás monocitos y perlas de control BD TruCount™.

20 Aunque la invención anterior se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, resulta fácilmente evidente para los expertos en la técnica a la vista de las enseñanzas de esta divulgación que se pueden hacer determinados cambios y modificaciones en la misma sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

25 Por consiguiente, lo anterior simplemente ilustra los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la técnica podrán diseñar diversas disposiciones que, aunque no se describen explícitamente ni se muestran en esta memoria, incorporan los principios de la invención y se incluyen dentro de su alcance. Además, todos los ejemplos y el lenguaje condicional enumerados en esta memoria están destinados principalmente a ayudar al lector a comprender los principios de la invención sin limitación a dichos ejemplos y condiciones específicamente citados. Además de ello, todas las declaraciones que aquí se mencionan, principios, aspectos y realizaciones de la invención, así como sus ejemplos específicos, pretenden abarcar sus equivalentes tanto estructurales como funcionales. Adicionalmente, se pretende que tales equivalentes incluyan tanto equivalentes actualmente conocidos como equivalentes desarrollados en el futuro, es decir, cualesquiera elementos desarrollado que realicen la misma función, independientemente de la estructura. El alcance de la presente invención, por lo tanto, no está destinado a limitarse a las realizaciones a modo de ejemplo que se muestran y describen en esta memoria. Más bien, el alcance de la presente invención está incorporado en las reivindicaciones adjuntas.

30

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición de infusión en partículas, comprendiendo el método:
combinar un primer líquido que comprende un agente terapéutico en un medio de almacenamiento que comprende un crioprotector y un segundo medio de infusión líquido de una manera suficiente para producir un flujo laminar del primer medio líquido y del segundo medio de infusión líquido y mover acustofóricamente el agente terapéutico desde el primer medio líquido al segundo medio líquido.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico comprende células.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la diferencia de densidad entre el primer y el segundo medio líquido es 1% o mayor, tal como 5% o mayor, incluido 10% o mayor.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la combinación del primer y segundo medios comprende un flujo de fluido gravimétrico.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el método se realiza en condiciones estériles.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el primer líquido está presente en un recipiente.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el recipiente comprende una bolsa de congelación de etileno-acetato de vinilo (EVA).
8. Un dispositivo para transferir un agente terapéutico, comprendiendo el dispositivo:
un primer recipiente que comprende un primer líquido que comprende el agente terapéutico suspendido en un medio de almacenamiento que comprende un crioprotector;
un segundo recipiente que comprende un segundo medio, en que el segundo medio es un tampón fisiológicamente compatible;
un dispositivo de acustoforesis en comunicación fluidica con los recipientes primero y segundo y configurado para mover acustofóricamente el agente terapéutico desde el primer medio líquido al segundo medio líquido, para producir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio.
9. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende, además, un canal en comunicación fluidica con el dispositivo de acustoforesis y configurado para recibir el agente terapéutico suspendido en el segundo medio y administrar el agente terapéutico suspendido en el segundo medio a un paciente.
10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, que comprende al menos una bomba para controlar un caudal del primer medio o del segundo medio a través del dispositivo de acustoforesis.
11. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde el dispositivo de acustoforesis comprende 2 o más canales de separación.
12. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde el dispositivo es estéril.
13. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el recipiente comprende una bolsa de congelación de etileno-acetato de vinilo (EVA).
14. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde el dispositivo de acustoforesis comprende un canal que tiene una entrada central configurada para recibir un segundo medio de infusión líquido, dos entradas laterales configuradas para recibir un primer líquido que comprende un agente terapéutico, una salida central configurada para la salida de un líquido que comprende un agente terapéutico en un segundo medio de infusión líquido y una salida de líquido residual.
15. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en donde el dispositivo de acustoforesis comprende 2 o más canales de separación.

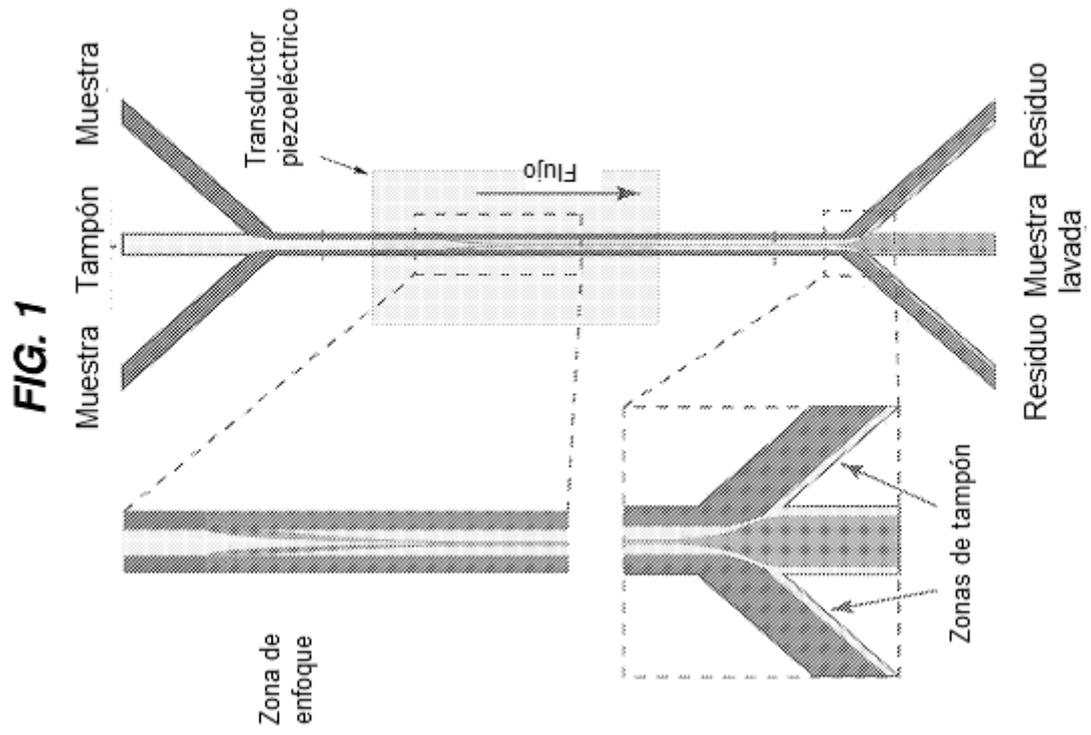


FIG. 2

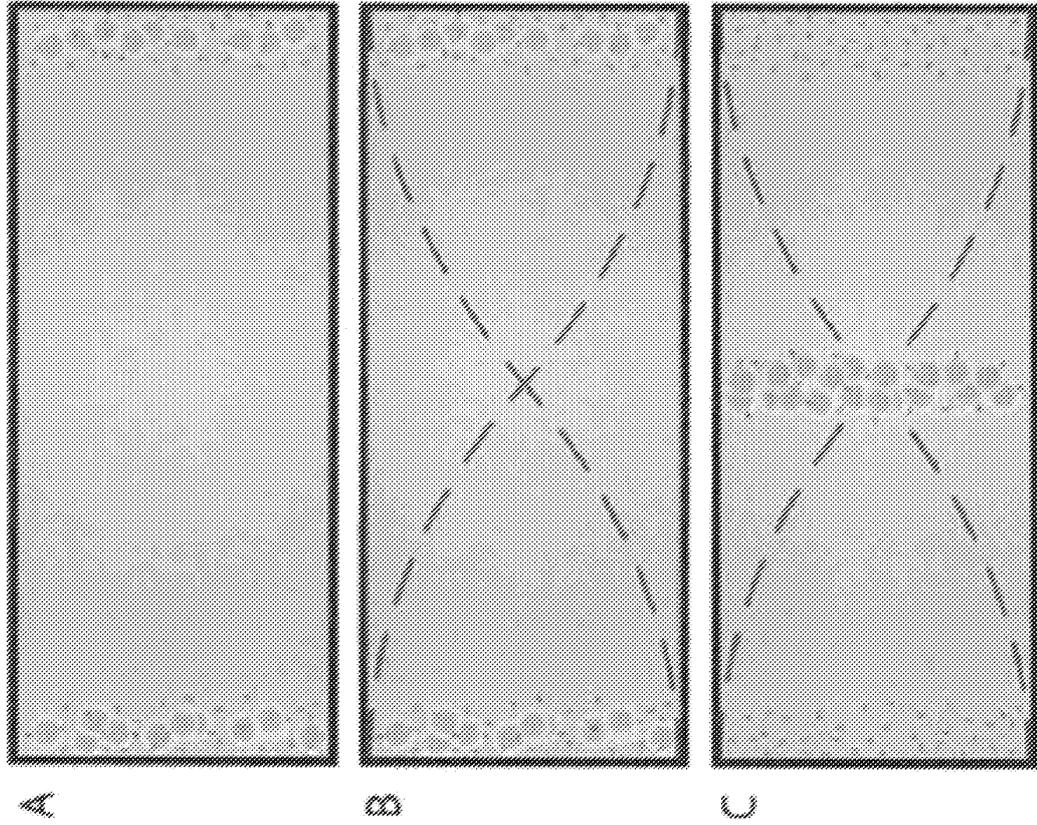


FIG. 3

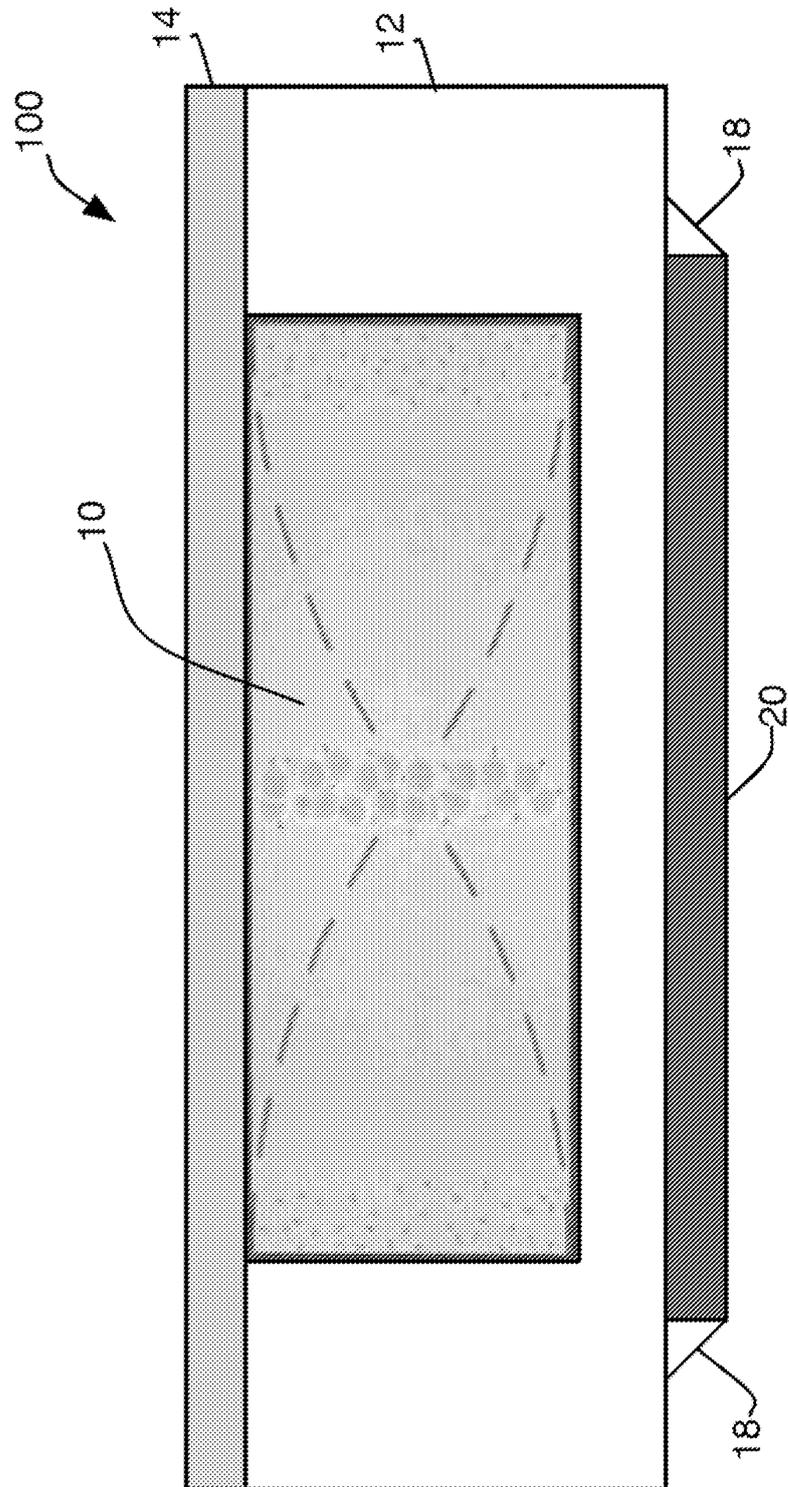


FIG. 4

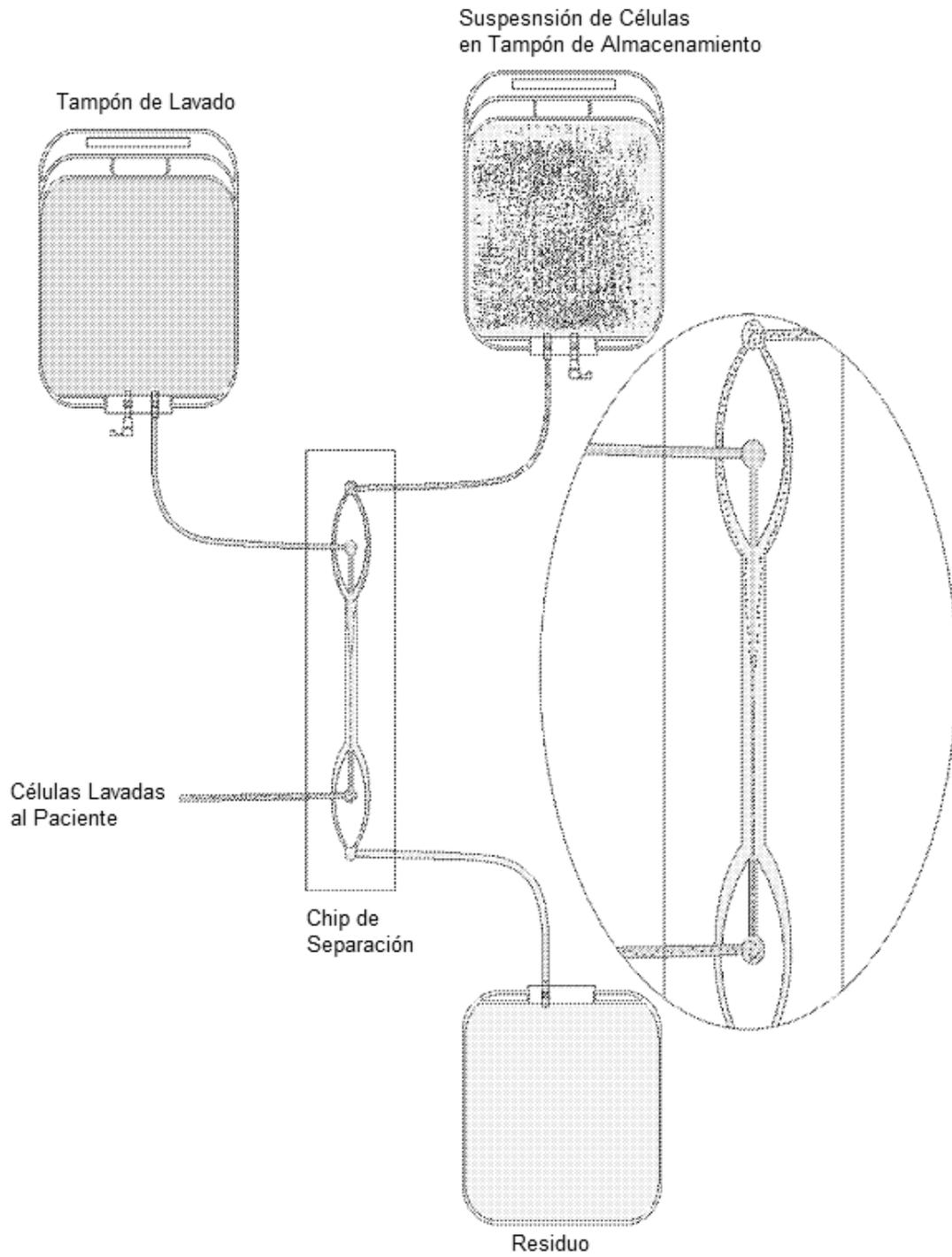


FIG. 5

