

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 535**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/56** (2006.01)  
**A61B 5/15** (2006.01)  
**B01L 3/02** (2006.01)  
**B01L 3/00** (2006.01)  
**B01L 9/00** (2006.01)  
**G01N 1/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2012 E 16181631 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3112473**

54 Título: **Dispositivo, procedimiento y estuche para muestreo de fluidos para el examen de la sangre**

30 Prioridad:

**04.11.2011 US 201161555956 P**  
**02.11.2012 US 201213668062**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.11.2018**

73 Titular/es:

**NEOTERYX, LLC (100.0%)**  
**421 Amapola Avenue**  
**Torrance, CA 90501, US**

72 Inventor/es:

**RUDGE, JAMES;**  
**RAHN, PETER;**  
**WELSH, EMMET;**  
**GUO, YIBO;**  
**BISCHOFBERGER, ALLEN A. y**  
**KUSHON, STUART A.**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia**

ES 2 691 535 T3

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

## DESCRIPCIÓN

**Dispositivo, procedimiento y estuche para muestreo de fluidos para el examen de la sangre**

5

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La presente solicitud de patente de invención se refiere a un dispositivo para el muestreo de fluidos biológicos para el examen de sangre y para su uso en ensayos, ya sea para la investigación o para diagnóstico, y un procedimiento para uso en el examen de una muestra de sangre y a un estuche para la recogida de fluidos corporales.

15 En los ensayos clínicos se utilizan múltiples muestras de sangre para los análisis farmacocinéticos. Estas muestras se recogen a menudo de muestras enteras de sangre, congelando la sangre y luego posteriormente procesando la sangre congelada. La sangre congelada requiere que se obtenga una muestra de 200-250 µl de sangre. Esta cantidad de la muestra limita el número de puntos de tiempo que se pueden tomar de un solo animal debido al volumen limitado de sangre en pequeños animales como en los  
20 ratones. Además que los volúmenes de muestras de sangre sean pequeñas cuando se trata de pacientes en estado crítico. Por otra parte, existen altos costos relacionados con el transporte de material congelado y en el procesamiento de sangre entera.

25 Las muestras de sangre también se recogen usando la técnica de gota de sangre que requiere volúmenes de muestra más pequeños, habitualmente de 45 a 60 µl para los seres humanos y de 15 µl para en los ratones, aunque con la evolución de las técnicas de análisis se están utilizando muestras de 10 a 15 µl e incluso más pequeñas de sangre humana. Haciendo referencia a la figura 1, se toman muestras del sujeto por lo general "pinchando el dedo" del individuo y luego se recoge la muestra de la sangre evolucionada utilizando un capilar de vidrio de 5. Una vez que se toma la cantidad de sangre deseada (45-60 µl) entonces  
30 la sangre del capilar 5 se transfiere cuidadosamente a una "tarjeta para la toma de sangre" 7 tales como las tarjetas *FTA Elute de Watman*, usando gotas alícuotas de 15 µl a través de cuatro puntos. Se debe tener cuidado de no contaminar la tarjeta y no tocar la tarjeta con el capilar a excepción de las porciones previamente designadas en que las que se va depositar la muestra. Después de que se toma la sangre y se impregna, una concentración conocida de un patrón interno se pulveriza sobre la tarjeta impregnada y  
35 después se troquelan con precisión discos (de 2 a 6 mm de diámetro) impregnados con la mancha de sangre o múltiples manchas de sangre. Una vez que el muestreo se completa, las tarjetas 7 se secan al aire antes de transferirlas o enviarlas por correo a los laboratorios para su procesamiento. Debido a que la sangre está seca, no sólo cesan algunos procesos enzimáticos que previenen la descomposición adicional antes del examen o durante el almacenamiento, además la sangre seca no se considera peligrosa y no  
40 requiere precauciones especiales para el manejo y traslado. Una vez en el lugar de análisis, los discos circulares que contienen la sangre seca se troquelan desde la tarjeta y el patrón interno y el fármaco (y/o metabolito) se extraen de los discos en un sobrenadante que se analiza a continuación, por lo general por espectrometría de masas de cromatografía líquida.

45 Cuando se utiliza una tarjeta para la recolección directa muestras de una herida (por ejemplo, la prueba del talón neonatal o un pinchazo en el dedo) existe el riesgo de que se acumule demasiada sangre en la tarjeta, lo que dará lugar a una superposición de gotas en las muestras. Además, si el flujo sanguíneo es insuficiente se podría recoger una muestra no homogénea (múltiples puntos pequeños o gotas en lugar de un solo punto grande). Lo anterior conducirá a la dificultad de obtener una sub-perforación de la tarjeta que sea representativa de toda la muestra. Además, los diversos tratamientos químicos de los materiales de la tarjeta pueden dar lugar a la separación del PCV (por sus siglas en inglés de *Packed Cell Volume* o  
50 empaquetado del volumen celular) y del suero durante el proceso de secado lo que da lugar a un muestreo no homogéneo.

55 Sin embargo, existen desventajas para el procesamiento adecuado de las gotas de sangre. Uno de ellos está en el área de la cuantificación de la muestra. Es difícil el muestreo de volúmenes precisos utilizando tubos capilares de vidrio tradicionales, en particular directamente de un animal o de un bolo de sangre de un paciente. Las burbujas de aire en los capilares pueden dar como resultado diferentes volúmenes de capilares que se depositan en las tarjetas, lo que da como resultado diferentes volúmenes cuando se perfora la tarjeta. Aunque el uso de micropipetas (15 µl de muestra) puede crear con éxito volúmenes  
60 precisos de muestras en entornos cuidadosamente controlados, en la práctica, estas han demostrado ser poco fiables.

65 Otro inconveniente de la técnica de perforación es que se basa en la viscosidad constante de la muestra con la expectativa de que la muestra se extienda uniformemente en la tarjeta de muestra. Una viscosidad constante da como resultado diámetros de los puntos de sangre que permanecen constantes cuando muestras de igual volumen se colocan en las tarjetas. Por desgracia, la viscosidad varía de manera

significativa debido a la diferencia de hematocrito (Ht o HCT) o a los niveles de empaquetado del volumen celular (PCV) en la sangre. Las muestras con altos niveles de hematocrito forman manchas de menor diámetro en las tarjetas para impregnar gotas de sangre, lo que lleva a diferentes concentraciones de la sangre dentro del diámetro fijo de los puntos muestreados. Se cree que los niveles de PCV se muestran  
 5 alrededor de una variación del 45% en diámetros de las gotas. Cuando se pulverizan los patrones internos en las gotas de sangre esto podría resultar en un error de 45% en la cuantificación. Un problema adicional es que la sangre se coloca en las zonas marcadas en las tarjetas, pero a menudo la persona a la que se le obtiene una muestra de sangre equivoca la zona de la marca y la sangre se sale de la zona de la tarjeta a marcar, por lo que es difícil localizar con precisión la perforación circular sobre la que está la gota de  
 10 sangre. Incluso si la gota de sangre se centra en la tarjeta, la persona que perfora la tarjeta no puede centrar la perforación, lo que resulta en un tamaño de muestra variable. Además, la perforación a menudo rasga la tarjeta y a menudo hace que cuando se sacude la tarjeta la sangre seca se pierda, y si la perforación corta a través de una parte de la gota o muestra de sangre ocasiona también que la sangre seca sea expulsada al aire o sobre zona de trabajo.

Además, las muestras de sangre se colocan en tarjetas rectangulares que son difíciles de manipular por medio de equipos automatizados, por lo que requiere una extensa y costosa manipulación manual que consume tiempo en su procesamiento. Se puede adquirir equipo de manipulación automatizado para las tarjetas con forma especial, pero estaría hecho a medida, y sería muy costoso y de aplicación limitada.

El documento WO 2009/079661 describe un sistema para analizar objetivos en muestras y para preparar muestras para el análisis con diversos procedimientos analíticos. La descripción comprende una sonda multifunción, configurada para pipetear líquidos directamente con la punta de una pipeta o con una unidad de ensayo. También se describe un aparato para realizar un inmunoensayo o una separación por adsorción selectiva que comprende una unidad de ensayo y una sonda multifunción. Además, se describe una unidad de ensayo y examen multifunción para usar con un robot cartesiano automatizado. Aún más se describen matrices de una o dos dimensiones que comprenden sondas multifunción conectadas a cápsulas de jeringa para su uso con unidades de ensayo.

El documento US 4 635 488 describe un dispositivo de toma de muestras de fluido corporal que incluye un tubo hueco con una punta no fibrosa sólida, porosa y humedecible con agua, montada en un extremo del tubo y que sobresale para recoger, por absorción, una muestra de un fluido corporal, tal como el sudor, las lágrimas, o la saliva. La muestra puede extraerse de la punta para su análisis mediante el suministro de un fluido de extracción al interior del tubo por gravedad o por medio del flujo asistido por vacío a través de la punta. Alternativamente, un elemento de análisis alargado, como por ejemplo como una tira de papel o una columna empaquetada que contiene un agente que cambia de apariencia para indicar la presencia de una sustancia a detectar, se puede disponer en el tubo para contacto final con la punta y recibir la muestra (o sus componentes) por absorción.

El documento US 2005/232813 describe un conjunto de artículos para la recogida, procesamiento y análisis de muestras, diseñado para el examen de pequeños volúmenes de fluidos corporales, sustancias y secreciones, que comprende un conjunto de cápsulas de una pieza con un tubo capilar graduado volumétricamente que tiene un extremo abierto, y opcionalmente recubierto internamente con un anticoagulante, un estabilizador o un preservante. El juego de piezas de la cápsula incluye una membrana de filtro colocada sobre el extremo capilar en la unión del juego de piezas de la cápsula y del tubo capilar, un medio de soporte en el segundo extremo abierto de la cápsula y un medio para el ensayo analítico dispuesto entre ellos. También se describe un vial sellado que contiene un reactivo analítico de ensayo, el vial está sustancialmente hermético y sellado con un material perforable, una primera tapa con punta que cierra el extremo abierto del tubo capilar, una segunda tapa que cierra herméticamente el segundo extremo abierto de la cápsula y una lanceta para inducir los pinchazos capilares en la piel. Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento mejorado y de un dispositivo para su uso en el muestreo de sangre que reduzca o elimine uno o más de los errores y las dificultades anteriores.

RESUMEN

Se proporciona un dispositivo para muestreo de fluidos biológicos, que comprende: una sonda absorbente; y un soporte conectado a la sonda; en el que el soporte se extiende a lo largo de un eje longitudinal, que tiene un primer extremo de menor diámetro que está cerrado y un segundo extremo de mayor diámetro que está abierto y dimensionado para encajar y anidar con la punta de una pipeta, además en donde la sonda absorbente se coloca en el primer extremo del soporte; en el que el soporte comprende además tres nervaduras (igualmente espaciadas alrededor del soporte, las nervaduras se extienden a lo largo de la longitud del soporte a lo largo del eje, entre el primer extremo y el segundo extremo del soporte; en donde cada una de las nervaduras comprende una muesca orientada hacia el primer extremo en la misma posición a lo largo del eje longitudinal, en donde la sonda absorbente comprende partículas cromatográficas.

Además, se proporciona un procedimiento para su uso en el análisis de una muestra de sangre, que

comprende: colocar una sonda absorbente en contacto físico con una muestra de sangre durante un tiempo predeterminado, la sonda está conectada a un soporte; en el que el soporte se extiende a lo largo de un eje longitudinal, que tiene un primer extremo de menor diámetro que está cerrado y un segundo extremo de mayor diámetro que está abierto y dimensionado para encajar y anidar con la punta de una pipeta, además en donde la sonda absorbente se coloca en el primer extremo del soporte; en el que el soporte comprende además tres nervaduras igualmente espaciadas alrededor del soporte, las nervaduras se extienden a lo largo de la longitud del soporte a lo largo del eje, entre el primer extremo y el segundo extremo del soporte, en donde se expone la mayor parte de la superficie exterior de la sonda que es accesible para la absorción de sangre desde una superficie; manteniéndose una parte de la superficie exterior de la sonda en contacto con la muestra de sangre hasta que la sonda absorba la cantidad predeterminada de sangre; retirándose la sonda del contacto con la sangre; y dejándose secar la sangre en la sonda sin contaminarla; y en el que la sonda absorbente comprende partículas cromatográficas.

También se proporciona un estuche para recoger fluidos corporales, que comprende: una pluralidad de soportes alargados, cada uno con un extremo de manipulación y una sonda absorbente opuesta a los mismos, con la mayoría de la superficie exterior de la sonda expuesta para su uso en la absorción del fluido y para el secado del fluido absorbido; en donde cada uno de los soportes alargados se extiende a lo largo de un eje longitudinal, teniendo un primer extremo de menor diámetro que está cerrado y un segundo extremo de mayor diámetro que está abierto y dimensionado para encajar y anidar con una punta de pipeta, además en donde la sonda absorbente está posicionada en el primer extremo de cada uno de los soportes; en donde cada uno de los soportes comprende además tres nervaduras igualmente espaciadas alrededor del soporte que se extienden a lo largo de la longitud del soporte a lo largo del eje, entre el primer extremo y el segundo extremo de cada uno de los soportes; un recipiente que tiene una pluralidad de compartimentos, cada uno configurado para recibir de manera que se puedan liberar, uno de los diferentes soportes alargados y su sonda, el recipiente y el soporte están configurados para evitar que las sondas se apoyen en el compartimiento dentro del cual se colocan el soporte y la sonda, el recipiente tiene aberturas en cada compartimiento para permitir que el aire entre en cada uno de los compartimientos y alcance la sonda dentro del compartimiento con el que están asociadas las aberturas; en el que la sonda absorbente comprende partículas cromatográficas.

Esta especificación también describe lo siguiente: Se proporciona un dispositivo adecuado como herramienta de muestreo cuantitativo para fluidos biológicos, preferiblemente sangre. El dispositivo está diseñado para las muestras que se secan fácilmente, se envían y después se analizan posteriormente. El dispositivo incluye una sonda absorbente, preferiblemente más pequeña en un extremo distal y más grande en un extremo de fijación, que tiene su extremo de fijación colocado fijo sobre un soporte y su otro extremo distal en contacto con un fluido para ser absorbido, como la sangre.

El soporte permite la fácil manipulación de la sonda absorbente. La sonda absorbente se coloca contra una muestra de sangre o gota(s) de sangre. La acción de absorción extrae la sangre en la sonda absorbente. Una barrera opcional entre la sonda absorbente y el soporte detiene la sangre que pasa al soporte o se absorbe al soporte. La sonda absorbente está hecha de un material que absorbe sustancialmente el mismo volumen de fluido, incluso cuando hay exceso de líquido disponible. El volumen de la sonda absorbente afecta al volumen de fluido absorbido. Para la sonda absorbente se considera adecuado un material polimérico hidrófilo, con poliolefina que se considera especialmente adecuado para su uso.

La sonda absorbente tiene una forma ventajosa con un exterior que se asemeja a un cono truncado con un extremo distal más estrecho y redondeado y el extremo más ancho sujeto al soporte. Ventajosamente, el soporte tiene una entrada cilíndrica que encaja en una cavidad dentro del centro de la sonda absorbente y que se extiende a lo largo del eje longitudinal de la sonda y del soporte. Así, la forma cónica truncada tiene paredes laterales gruesas que lindan con el poste en el soporte, con una punta distal que une las paredes laterales y forma la parte del extremo distal de la sonda.

El soporte está preferiblemente, pero opcionalmente adaptado para su uso con una pipeta porque hay una variedad de equipos automatizados que sujetan y manipulan pipetas. Por lo tanto, se prefiere un soporte tubular, especialmente uno que pueda ajustarse sobre el extremo o punta de una pipeta para su fácil manipulación. Se prefiere por tanto, un soporte tubular, de forma cónica, con la sonda absorbente en el extremo estrecho, de la punta del soporte. El extremo de soporte más ancho está abierto para que quepa en la punta de una pipeta. El soporte puede tener bridas que se extienden hacia afuera situadas para apoyarse en estructuras de acoplamiento en soportes, bastidores de secado o equipos de examen para ayudar a posicionar la sonda absorbente en los lugares deseados de dichos soportes, bastidores de secado y equipos de examen.

La forma cónica de la sonda absorbente ayuda a absorber la muestra de forma rápida y uniforme. El tiempo de muestreo preferido se desea que sea lo más corto posible siendo más preferido alrededor de 2 segundos (menos si fuera posible), y siendo aceptables hasta 15 segundos para algunas aplicaciones. Se cree que es por tanto suficiente mantener la sonda en contacto con las gotas de la sangre de muestra durante entre aproximadamente 2 a 10 segundos, preferiblemente con un tiempo de contacto de

- aproximadamente 2 a 5 segundos, y un tiempo de contacto de aproximadamente 2 segundos (preferiblemente menos) siendo lo más preferido, y un tiempo de contacto de entre 5 y 10 segundos en menos preferido. Los tiempos de contacto de forma deseables serán los más cortos posibles. La sonda absorbe un volumen predeterminado de la sangre durante ese tiempo, y una vez saturada no absorbe más sangre. El tamaño y forma de la sonda pueden variar para ajustar el volumen de la sangre absorbida y la velocidad de absorción. Los volúmenes de sangre adecuados son de alrededor de 7 a 15  $\mu\text{L}$ ., pero volúmenes de aproximadamente 20  $\mu\text{L}$ ., y hasta de cerca de 30  $\mu\text{L}$ ., se creen deseables para algunas aplicaciones.
- Después de la absorción de una muestra, a continuación la sonda absorbente se seca, preferiblemente alrededor de 2 a 3 horas, lo ideal sería alrededor de 2 horas o menos. Pero el tiempo variará según la humedad, la temperatura, el volumen a secar y la forma y configuración de la sonda absorbente. El secado se puede realizar en un bastidor o soporte adecuado, o, preferiblemente, la sonda absorbente y el soporte se pueden transferir a un recipiente especial de secado configurado para ayudar a secar y reducir al mínimo el contacto entre la sonda y las paredes del recipiente de secado u otras superficies potencialmente contaminantes. Como se desee, el recipiente de secado puede tener un desecante para facilitar el secado. El recipiente de secado también puede proporcionar una cubierta protectora o estuche que se puede sellar para su transporte y evitar la contaminación. La cubierta ventajosamente tiene una superficie sobre la que imprimen indicaciones o se puede escribir para identificar la muestra de sangre y proporcionar información relacionada o cualquier otra información que se desee. Ventajosamente, las dimensiones preferidas del recipiente y las posiciones relativas de los soportes dentro del recipiente, se ajustarán a las especificaciones de la placa de Micropocillos SBS.
- Tras la recepción en el lugar donde el examen se va a producir, la sonda absorbente se coloca en un volumen predeterminado de disolvente líquido, a mano o con robot de manejo de líquidos, para extraer los analitos de interés a partir de la sangre seca. Técnicas de agitación física tales como sonicación o agitación con vórtex del fluido y/o la sonda absorbente, pueden acelerar la extracción de los analitos de interés de la sangre seca en una matriz de muestra líquida. El fluido se separa de la sonda absorbente para su posterior procesamiento (por ejemplo, para concentración), o para el análisis (por ejemplo, análisis HPLC o de GC), mientras que la sonda absorbente puede ser desechada. Técnicas de separación física tales como centrifugación, evaporación y/o reconstitución, concentración, precipitación, extracción líquido a líquido, y extracción en fase sólida se pueden utilizar para simplificar aún más la muestra matriz para un análisis adicional (por ejemplo, análisis HPLC o GC).
- Así se proporciona ventajosamente un dispositivo de muestreo de sangre que incluye una sonda absorbente hecha de un material polimérico hidrófilo de tamaño suficiente para absorber un máximo de aproximadamente 20  $\mu\text{L}$  de sangre en aproximadamente de 2 a 5 segundos y que tiene una longitud aproximadamente menor a 5 mm (0,2 pulgadas) y un área de sección transversal aproximadamente menor de 20  $\text{mm}^2$  y una densidad aproximadamente menor de 4 g/cc. La sonda se conecta a un soporte que tiene un extremo de manipulación opuesto a la sonda.
- En una realización, el soporte puede incluir una punta de pipeta o una estructura cónica, tubular configurada para anidar con la punta de una pipeta. La sonda se hace preferiblemente de polietileno, y tanto la sonda como el soporte se realizan bajo condiciones asépticas, o de esterilización final. Las sondas no esterilizadas también se consideran adecuadas para algunas aplicaciones. La sonda puede contener anticoagulante seco, y después de su uso contener sangre seca. El soporte tiene preferiblemente una pluralidad de nervaduras que se extienden a lo largo de una longitud del soporte. Las nervaduras pueden tener una altura y longitud seleccionada para evitar que la sonda entre en contacto con las paredes de una cavidad en la que se colocan el soporte y la sonda para su traslado o para la extracción de la sangre seca en la sonda.
- El soporte tiene preferiblemente un extremo hueco opuesto a la sonda y el recipiente puede tener una primera porción con una parte del montaje saliente dimensionado para encajar y desencajar en el extremo hueco del soporte. El recipiente tiene preferiblemente una segunda porción fijada de forma desprendible a la primera porción y que tiene configurada una cavidad para encerrar una parte del soporte para el transporte del soporte. El recipiente ventajosamente tiene una pluralidad de aberturas que permiten que el aire acceda a la sonda. Además, la primera porción puede tener un lado con un puerto de entrada de un tamaño suficiente y situado de manera que se puedan colocar indicaciones a través del puerto y sobre el soporte cuando el soporte está en proyección de montaje.
- Ventajosamente hay una pluralidad de soportes, cada uno con una sonda, con cada uno de la pluralidad de soportes que tienen un extremo hueco opuesto a su sonda. El recipiente tiene igualmente una pluralidad de montajes salientes alargados cada uno dimensionado para encajar y desencajar en uno de los extremos huecos de la pluralidad de soportes. La segunda parte del recipiente tiene cavidades configuradas para encerrar por separado cada una de las pluralidades de soportes en un recinto separado dentro del recipiente. Preferiblemente, la pluralidad de los soportes tiene cada uno una pluralidad de nervaduras que se extienden a lo largo de una longitud del soporte con las nervaduras configuradas para evitar que la sonda entre en contacto con las paredes del recipiente. Según se desee, se puede colocar un desecante en

el interior del recipiente para ayudar a secar la sangre en la sonda o mantenerla seca. Cada soporte puede tener indicaciones visibles para asociar el soporte con el recipiente y con al menos otro soporte, tales como números de serie con varias porciones del número que indica los soportes y/o sondas relacionados y el recipiente en el que se envían los soportes.

5

También se proporciona un estuche para obtener muestras de sangre. El estuche incluye una pluralidad de soportes alargados que tienen cada uno un extremo opuesto para su manipulación de una sonda absorbente hecha de un material hidrófilo, polimérico configurada para absorber 30 microlitros o menos de sangre en aproximadamente 5 segundos o menos sin embargo el volumen y el tiempo pueden variar. El estuche también incluye un recipiente que tiene una pluralidad de compartimentos. Cada compartimento está configurado para recibir de forma desmontable uno de los soportes alargados y su sonda asociada. El recipiente y el soporte están configurados para evitar que las sondas topen con el compartimento dentro del cual se colocan el soporte y la sonda. El recipiente tiene aberturas en cada compartimento para permitir que el aire entre en cada uno de los compartimentos y llegue a la sonda dentro del compartimento con el que se colocan las aberturas.

10

15

En variaciones adicionales el estuche puede incluir una pluralidad de puertos de acceso con cada puerto asociado a un compartimento diferente. Cada puerto está colocado para permitir la impresión en el extremo de manipulación del soporte en el compartimento con el que está asociado el puerto. Al menos algunos de los soportes tienen preferiblemente una pluralidad de nervaduras que se extienden a lo largo de la longitud del soporte con las nervaduras situados entre el extremo de manipulación y la sonda. Las nervaduras cooperan con el recipiente para evitar que la sonda se apoye en el compartimento en el que se coloca el soporte nervado. El recipiente preferiblemente tiene dos partes que cooperan para formar compartimentos de forma tubular. Los recipientes pueden tener una primera parte con una pluralidad de salientes de montaje alargadas que se extienden cada una a lo largo de una parte de un compartimento diferente. El extremo de manipulación del soporte es hueco con su extremo hueco que ajusta sobre el saliente de montaje para sujetar de manera desmontable los soportes en los salientes de montaje.

20

25

El estuche puede incluir indicaciones visibles en una pluralidad de soportes y el recipiente con las indicaciones que asocian los soportes con al menos uno de los recipientes u otro soporte dentro del recipiente. Preferiblemente las sondas están hechas de polietileno y configuradas para absorber aproximadamente de 1 a 7 microlitros de sangre, preferiblemente entre 1 a 7 segundos, y más preferiblemente en aproximadamente 1 a 5 segundos. Ventajosamente, al menos un soporte es tubular en toda su longitud y la sonda del soporte se mantiene dentro de un extremo del soporte tubular. La sonda puede contener uno o más muestras de sangre seca, anticoagulante o un patrón interno. Para ayudar con el secado y mantener la sonda seca, al menos uno de los compartimentos puede contener un desecante.

30

35

También se proporciona un procedimiento o método para utilizar en el examen de muestras de sangre según la reivindicación 5. El procedimiento incluye la colocación de una sonda absorbente en contacto físico con muestras de sangre. La sonda está hecha de un material polimérico hidrófilo y conectado a un soporte. El procedimiento también incluye mantener la sonda en contacto con la muestra de sangre hasta que una cantidad predeterminada de sangre sea absorbida por la sonda. La sonda se retira del contacto con la sangre y la sonda y la sangre se secan, sin contaminar la sangre.

40

45

En otras variaciones, la sonda está configurada para absorber una cantidad predeterminada de sangre de aproximadamente 5 a 15 microlitros y la sonda absorbe cada volumen dentro de ese rango de volúmenes de sangre en menos de siete segundos y preferiblemente en menos de aproximadamente cinco segundos. Ventajosamente, la muestra de sangre está en un animal vivo cuando entra en contacto con la sonda y se obtiene directamente de una herida reciente. Una sonda absorbente preferida tiene un volumen de aproximadamente 35 mm<sup>3</sup>, y absorbe aproximadamente de 13 a 14 microlitros de sangre en aproximadamente 3 segundos, y absorberá de 9 a 10 microlitros de sangre en alrededor de 2,5 segundos. El volumen de poros de la sonda es de aproximadamente 38%. Otra sonda preferida tiene un volumen de aproximadamente 24 microlitros, una densidad de aproximadamente 0,6 g/cc y absorberá aproximadamente 10 microlitros de sangre en aproximadamente 2,5 segundos. Esta sonda tiene un volumen de poros de aproximadamente 40%.

50

55

El procedimiento también puede incluir la colocación de la sonda con la sangre seca en un compartimento dentro de un recipiente, o la colocación de la sonda con la sangre húmeda en el recipiente en el que se seca la sangre. El procedimiento incluye también la colocación de la sonda absorbente con sangre seca en la punta de una pipeta. La sonda con sangre seca finalmente se coloca en un recipiente junto con el líquido seleccionado para reconstituir la sangre seca en la sonda. Preferiblemente, el procedimiento utiliza una pluralidad de sondas, cada una realizada en la punta de una pipeta y cada una contiene sangre seca, con las puntas de pipeta se coloca en una bandeja para la extracción de la sangre seca.

60

65

El soporte puede incluir una pluralidad de nervaduras configurados para evitar que la sonda entre en contacto con ninguna de las paredes del recipiente de transporte en el que se coloca el soporte o las paredes de una cavidad en la que se coloca la sonda para extraer la sangre seca. El procedimiento puede

proporcionar el soporte con un tope de posición situado para posicionar la sonda dentro de al menos un recipiente o una placa de pocillos con el fin de evitar que la sonda entre en contacto con el recipiente o la placa.

5 La invención se define por medio de las reivindicaciones adjuntas.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 Estas y otras ventajas y características de la invención se apreciarán mejor a la vista de los siguientes dibujos y descripciones en las que números iguales se refieren a partes similares, y en los que:

La figura 1 muestra una tarjeta para impregnar muestras de sangre de la técnica anterior con una parte alicuota que se aplica a la tarjeta a partir de un tubo capilar.

15 Las figuras 2 y 2b muestran una sonda absorbente antes y después de entrar en contacto directamente con un fluido, tal como sangre, siendo su fuente un animal, como un dedo humano.

20 Las figuras 3a y 3b muestran una sonda absorbente y una muestra ya absorbida antes y durante su colocación en un recipiente que contiene fluido de extracción.

Las figuras 4a y 4b muestran la sonda absorbente de las figuras 3a, 3b antes y después de que la muestra de fluido se extrae de la sonda absorbente.

25 La figura 5 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de una sonda absorbente, de una bandeja para contener una pluralidad de sondas absorbentes y un estuche con una cubierta para contener la bandeja.

30 Las figuras 6a y 6b son vistas en perspectiva de la bandeja de la figura 5 inserta en el recipiente con la tapa del recipiente abierta y cerrada.

La figura 7 es una vista en sección de un soporte que contiene una sonda absorbente con una funda de protección conectada a un soporte hueco y que cubre sólo a la sonda y a una parte del extremo adyacente del soporte.

35 La figura 8 es una vista lateral de un soporte que tiene nervaduras que se extienden hacia el exterior para su manipulación y una sonda absorbente de forma cónica truncada.

La figura 9 es una vista en sección transversal de la sonda de la figura 8.

40 La figura 10 es una vista ilustrativa del soporte y la sonda de la figura 8 lista para entrar en contacto y absorber una muestra de un sujeto.

45 La figura 11 es una vista en perspectiva despiezada que muestra el soporte de la figura 8 en un recipiente de transporte que tiene compartimentos separados para cada uno de una pluralidad de soportes y las sondas asociadas con los soportes.

La figura 12 es una vista en sección transversal de una parte de una placa de pocillos que tiene el soporte de la figura 8, junto con un fluido de extracción.

50 La figura 13a es una vista en alzado inferior de una realización adicional de un soporte que tiene una funda para su protección opcional.

55 La figura 13b es una vista en sección del soporte de la figura 13a, tomada a lo largo de la sección 13b-13b de la figura 13d.

La figura 13c es una vista en alzado superior del soporte de la figura 13a.

La figura 13d es una vista en alzado lateral izquierdo del soporte de la figura 13c.

60 La figura 14a es una vista en perspectiva desde arriba de una realización adicional de un soporte y de la sonda.

La figura 14b es una vista en alzado superior del soporte de la figura 14a.

65 La figura 14C es una vista en sección del soporte y de la sonda de la figura 14a, tomada a lo largo de la sección 14c-14c de la figura 15a en una vista en perspectiva superior de un recipiente para tres soportes.

## ES 2 691 535 T3

- La figura 15b es una vista en perspectiva desde abajo del recipiente de la figura 15a.
- La figura 15c es una vista en alzado lateral del lado opuesto del recipiente mostrado en las figura 15a.
- 5 La figura 16a es una vista en sección de la parte superior del recipiente de la figura 15a y 16f, tomada a lo largo de la sección 16a-16a de la figura 16b.
- La figura 16b es una vista en alzado superior de la parte superior del recipiente de la figura 15b y 16f.
- 10 La figura 16c es una vista en alzado lateral de la parte superior del recipiente de las figuras 16b y 16f.
- La figura 16d es una vista en alzado inferior de la parte superior del recipiente de la figura 16f.
- La figura 16e es una vista en alzado lateral de la parte superior del recipiente de la figura 16b y 16f, con el lado opuesto que es una imagen especular del mismo.
- 15 La figura 16f es una vista en perspectiva de la parte superior del recipiente de la figura 15a.
- La figura 17a es una vista en perspectiva inferior de la porción inferior del recipiente de la figura 15b.
- 20 La figura 17b es una vista en perspectiva desde arriba de la parte inferior del recipiente de la figura 17a.
- La figura 17c es una vista en alzado lateral de la parte inferior del recipiente de la figura 17a.
- 25 La figura 17d es una vista en alzado inferior de la parte inferior del recipiente de la figura 17c.
- La figura 17e es una vista en sección de la parte inferior del recipiente tomada a lo largo la sección 17e-17e de la figura 17d.
- 30 La figura 17F es una vista en alzado superior de la parte inferior del recipiente de la figura 17 d.
- La figura 17g es una vista en alzado lateral de la parte inferior del recipiente de la figura 17d, con el lado opuesto que es una imagen especular del mismo.
- 35 La figura 18a es una vista en sección del recipiente de la figura 15a con sus soportes, tomada a lo largo de 18a-18a de la figura 18b.
- La figura 18b es una vista en alzado superior del recipiente de la figura 18a.
- 40 La figura 18c es una vista en alzado inferior del recipiente de la figura 18a.
- La figura 19 es una vista en perspectiva de un estuche con una pluralidad de recipientes y sus soportes.
- La figura 20a es una vista en sección de una placa de pocillos con un soporte posicionado de modo que su sonda absorbente está con fluido de extracción.
- 45 La figura 20b es una vista en sección de la placa de pocillos de la figura 20a con el soporte posicionado de modo que su absorbente está cerca pero no con el fluido de extracción.
- 50 DESCRIPCIÓN DETALLADA
- Haciendo referencia a las figuras 2 a 3 y 8, se proporciona un dispositivo de recogida 10 para recoger diversos fluidos, especialmente fluidos biológicos y preferentemente sangre. El dispositivo 10 tiene un extremo de muestreo 12 y un soporte 14 unido en un punto de unión 16. El extremo de muestreo 12 comprende ventajosamente una sonda absorbente 18 hecha de un material que absorbe o de otro modo que absorbe una muestra 20 de una fuente de fluido 22, que comprende preferiblemente fluidos corporales y más preferiblemente sangre de un pinchazo en un dedo o corte 23. El soporte 14 puede tener material absorbente 18, colocado en un extremo, con un extremo opuesto, ya sea cerrado o preferiblemente abierto y hueco y opcionalmente configurado para permitir que se una con la punta de una pipeta. Se pueden usar adhesivos desprendibles para sujetar de forma más segura las piezas, pero se considera que es preferible para forzar la sonda absorbente 18 hacia una abertura ligeramente más pequeña en el (punta de la pipeta) soporte 14 de manera que el ajuste de interferencia entre la abertura y la sonda absorbente 18 mantengas las partes juntas. El dispositivo 10 es adecuado como una herramienta de muestreo cuantitativo para fluidos biológicos, preferiblemente sangre. Está diseñado para muestras que se secan fácilmente, se transportan y después se analizan posteriormente.
- 55
- 60
- 65
- El punto de unión 16 está configurado opcionalmente para detener el efecto de absorción de la muestra de

5 sangre 20 al pasar el punto de unión 16, o al menos detener la absorción adyacente a la superficie de la sonda absorbente 18 en el punto de unión 16. La sonda absorbente 18 de este modo termina en el punto de unión 16. La preocupación es que la muestra 20 (por ejemplo, de sangre) se agrupe dentro del soporte 14 y no se seque con la muestra 20 contenida en el resto de la sonda absorbente 18. El punto de unión 16  
 10 comprende preferiblemente una barrera no porosa. Se considera comprimir la superficie exterior de la sonda absorbente 18 en el punto de unión 16 restringirá el efecto de mecha absorbente mediante la compresión del material de la sonda y de este modo detener o suficientemente para el efecto de absorción la muestra de fluido 20 al pasar el punto de unión o al menos restringir que absorba lo suficiente para evitar su agrupación. El punto de unión 16 se puede proporcionar mediante la colocación de una barrera física como la cera o el plástico entre la sonda absorbente 18 y extremo del resto de la muestra 12 y el soporte 14. El punto de unión 16 podría estar formado al unir la sonda absorbente 18 a un soporte 14 hecho de material que resista el efecto absorbente, como la punta de una pipeta de plástico. En vista de la presente descripción, para un experto en la materia serán evidentes otros diversos mecanismos para fijar el extremo absorbente 18 al soporte 14.

15 El soporte 14 es lo suficientemente grande para que un técnico de laboratorio pueda sostener y manipular el dispositivo 10 manualmente. El soporte puede adoptar diversas formas y está configurado preferentemente para trabajar con herramientas diseñadas para manipular puntas de pipeta. Al localizar el extremo de muestreo 12 y su sonda absorbente 18 en un extremo del soporte 14, el usuario puede más  
 20 fácilmente agarrar el soporte con mucho menos riesgo de tocar inadvertidamente la muestra de sangre en la sonda absorbente 18. Además, todas las porciones del soporte 14 pueden ser sujetadas por el usuario o el equipo automatizado, en contraste con los dispositivos de la técnica anterior que se sujetan por los bordes para evitar la contaminación. Ventajosamente, el soporte 14 es lo suficientemente grande para la enseñanza o para informar sobre advertencias que se mostrarán en el soporte, como precaución al usuario de no tocar la sonda 18 absorbente.

30 En uso, el técnico de laboratorio sujeta el soporte 14 y coloca el material absorbente 18 en contacto con una fuente de fluido 22 como se muestra en las figuras 2a, 2b y 10. La sonda absorbente 18 absorbe una muestra de fluido 20 desde la fuente de fluido 22 y absorbe la muestra en la sonda absorbente 18. La sonda absorbente 18 está dimensionada o configurada para absorber un volumen predeterminado de sangre antes de su saturación. La sonda absorbente 18 está expuesta en todos sus lados situados fuera del soporte 14 de forma que cualquier superficie expuesta de la sonda 18 se puede usar para absorber fluido. El exceso de volúmenes de sangre de muestra 22 no serán absorbidos y se caerán o se pueden sacudir suavemente de la sonda 18 absorbente. Cuando la muestra de fluido 20 se absorbe en el extremo de la muestra 12, entonces el usuario coloca preferiblemente el dispositivo 10 en un bastidor para el secado. Si  
 35 se utiliza un único dispositivo 10, el soporte 14 se puede colocar en un libro o borde de una mesa con el extremo de la muestra 12 suspendido en el aire para el secado. Si se utilizan varios dispositivos 10, un bastidor con un número de estantes en general horizontales o pares de postes se pueden utilizar para sostener una pluralidad de soportes para su secado horizontal, al igual que los bastidores actuales utilizados con los dispositivos de la figura 1. Como alternativa, también existen bandejas para la colocar múltiples puntas de pipeta que también se podrían usar.

45 La orientación de los soportes de 14 y sonda absorbente 18 se pueden alternar de manera que uno de por medio de cada extremo de muestra 12 se extienda desde un lado del estante para ayudar a evitar el contacto. Alternativamente, los soportes 14 podrían estar provistos de aberturas 24 para permitir que los soportes 14 cuelguen en vertical, con el extremo de la muestra 12 que cuelga hacia abajo desde perchas configuradas de diversas maneras. La muestra de líquido 20 en la sonda absorbente 18 preferiblemente se seca a fondo con el fin de evitar los problemas que surgen al transportar materiales biológicos húmedos. Un tiempo de secado de alrededor de dos horas o más en un entorno de laboratorio a temperatura ambiente, se considera adecuado para un volumen de muestra de alrededor de 10 a 15  $\mu$ L de sangre. Tiempos de secado de 2 a 3 horas se consideran adecuados. Tiempos de secado más cortos son deseables, pero se debe tener cuidado para evitar la contaminación, como puede ocurrir al soplar aire de ambiente sobre las muestras para que se sequen más rápido. La sonda absorbente 18 se coloca de modo que no tenga contacto con otros artículos, o que se contamine, con especial cuidado para evitar la contaminación por  
 55 materiales que podrían afectar los resultados del análisis de la muestra 20. Como se desee, el soporte y la sonda 18 se pueden colocar en un recipiente para su secado tal como se describe más adelante. Las sondas 18 y el recipiente se pueden colocar en una bolsa de plástico junto con un desecante para ayudar a su secado y, o bien ser enviadas de esa manera, o enviarlas después de retirar el desecante.

60 Haciendo referencia a las figuras 7 y 13a-13c, una funda protectora opcional 26 se puede colocar de forma desmontable sobre la sonda absorbente 18 (118) y fija de manera desmontable al soporte 14 (114). Por ejemplo, una funda tubular 26 con un extremo abierto y cerrado que puede tener el extremo abierto colocado sobre la sonda absorbente en el extremo de la muestra 20. Una brida 28a que orientada hacia adentro o adyacente al extremo abierto puede encajar de manera desmontable una brida 28b se extiende hacia fuera en el soporte 14 para formar un ajuste a presión. Una conexión roscada también podría ser  
 65 utilizada en lugar de las bridas con ajuste a presión 28a, 28b. Cualquier configuración funciona bien con los soportes que comprenden 14 pipetas tubulares o puntas de pipeta cónicas. Otros medios de fijación de

forma desmontable de una funda protectora en el soporte 18 se podrían utilizar, incluyendo una bandeja cubierta configurada para contener una pluralidad de soportes 14.

5 Haciendo referencia a las figuras 5 y 6, el dispositivo 10 está contenido preferiblemente dentro de un  
 10 estuche 30 para su transporte. El estuche 30 puede ser un recipiente expandible o un sobre que sea más grande que el dispositivo 10 y que se abre para permitir el acceso y la retirada del dispositivo 10 para su uso, y después de que la muestra de fluido se seca 20 permita que el dispositivo 10 sea colocado dentro de la carcasa 30 que se vuelve a cerrar, sellar y enviar a un laboratorio para su análisis. El recipiente o estuche 30 y los soportes 14 dentro del recipiente tendrán típicamente una etiqueta legible para las personas que indica el recipiente al que pertenece cada soporte. Ventajosamente, la superficie interior del estuche 30 o la superficie exterior del estuche 30 tienen una superficie para escribir en la que la información relacionada con la muestra se puede colocar. Dicha información puede incluir información para un ensayo clínico, tales como nombres de códigos, números, códigos de barras y etiquetas RF. El nombre y otra información sobre el sujeto del que se toma la muestra de sangre, información de la fecha, la naturaleza del examen que se realizó, y el proyecto para el que se realiza el examen. Opcionalmente, un material desecante o de absorción de humedad (no mostrado) se puede colocar dentro del estuche 30 para el su envío o para el almacenamiento con el fin de reducir el contenido de humedad y reducir el crecimiento de bacterias.

20 Idealmente, al estuche 30 y a cada dispositivo 10 dentro del estuche 30 se le asignan números de serie al que corresponden. Así, por ejemplo, si el estuche 30 contiene tres dispositivos 10 con la sangre de un solo paciente, cada dispositivo 10 tendrá una serie de números o letras comunes o ambos que indiquen que son del mismo estuche y del mismo paciente. Este etiquetado ayuda a asociar el dispositivo 10 con el estuche apropiado 30 y sus soportes individuales si se separan en el laboratorio o durante el análisis. Tres dispositivos en un estuche 30 se creen que son ventajosos ya que uno se puede analizar, otro puede ser usado como una copia de seguridad si hay errores o incoherencias en los exámenes iniciales, y el otro se puede utilizar para la verificación o la repetición de pruebas futuras, con una serie de números comunes, letras, etc., haciendo más fácil confirmar que los dispositivos corresponden al mismo sujeto o paciente.

30 Haciendo referencia a las figuras 3a, 3b, 4a, 4b, los dispositivos 10 son enviados a laboratorios de examen, donde, con su recepción, las sondas absorbentes 18 son evaluadas o analizadas, mientras están en el soporte 14, o cuando las sondas 18 se retiran de los soportes 14 y reconstituídas para el examen o análisis. Las sondas absorbentes 18 que contienen 20 muestras secas se colocan en recipientes de 40, como tubos de ensayo en los que se coloca un líquido reconstituyente 42. Una pluralidad de recipientes 40 se pueden proporcionar en diferentes bastidores (figura 5) configurados para sostener los recipientes. El fluido de reconstitución es preferiblemente un fluido de extracción o disolvente seleccionado para eliminar el analito desde la punta de sorbente seco 18. El fluido 42 varía con la naturaleza de la muestra 20 y la naturaleza del examen a realizar. Las sondas absorbentes 18 se pueden eliminar por diversos medios manuales y automatizados, incluyendo tirar con una pinza la sonda absorbente desde el soporte, o mediante la aplicación de presión de aire en el interior de un soporte tubular 14. También se conocen varios medios para aplicar presión de aire a una pipeta con el fin de expulsar el contenido de la pipeta, y esas formas son igualmente aplicables para soplar la sonda absorbente 18 hacia afuera de la abertura en una punta de pipeta u otro recipiente tubular. El recipiente 40, la sonda absorbente 18 y su muestra de 20 típicamente se agitan para reconstituir la muestra (seca) 20 y la transferirla al líquido de reconstitución 42 y fuera de la sonda absorbente 18. La sonicación o agitación con vórtex se pueden utilizar para agitar el líquido de reconstitución 42 y acelerar la transferencia de la muestra 20 de la sonda 18 hacia el fluido 42, con periodos de remojo no agitados utilizados como se deseen. Después de que la muestra 20 se retire de la sonda absorbente 18, la sonda 18 se retira del recipiente 40 y se puede desechar. La mezcla de la muestra 20 y el líquido de reconstitución 42 están entonces disponibles para su posterior procesamiento (tales como para la extracción del líquido 42 para concentrar la muestra 20), o para exámenes adicionales (tales como análisis HPLC o GC o de espectrometría de masas).

55 Alternativamente, el soporte 14 puede ser manipulado por un usuario o por un equipo automatizado para que el extremo de muestreo 12 quede en el extremo abierto del recipiente 40 con la sonda absorbente 18 posicionada en el líquido de reconstitución 42. El recipiente 40 y el líquido de reconstitución a continuación se pueden agitar, o no, con el soporte 14 que se utiliza para mantener la muestra 20 en el fluido 42 hasta que una cantidad deseada de la muestra se transfiera al líquido de reconstitución 42. El soporte y su sonda absorbente 18 pueden entonces ser retirados y descartados si queda una muestra insuficiente 20 en la sonda 18. El extremo sin muestreo del soporte 14 (frente a la sonda absorbente) preferiblemente está dimensionalmente en coincidencia con la punta de una pipeta. El cuerpo del soporte también está diseñado preferiblemente para encajar en placas de recolección para una fácil extracción, y configurado para encajar en un bastidor para facilitar su uso (sobre un bastidor para punta de pipeta bastidor o similares). El uso de pipetas y puntas de pipeta para los soportes 14 permite la automatización de los distintos pasos que se describen en el presente documento, así como que los soportes 14 se pueden configurar para trabajar con pipetas existentes o sistemas robóticos para pipetas.

65 Haciendo referencia a las figuras 5 a 6, la sonda absorbente 18 se mantiene en un soporte 14 que comprende una punta de pipeta. La punta de la pipeta 14 se puede colocar en una bandeja de 32 adaptada

para contener una pluralidad de soportes de puntas de pipeta 14 y la sonda 18 absorbente. Las fundas 26 se colocan preferiblemente sobre estos soportes de puntas de pipeta 14 cuando se encuentran en la bandeja 32 a una mayor protección contra la contaminación, pero que es opcional. Los soportes 14 y las fundas 26 se colocan en una de una pluralidad de orificios o aberturas 34 en la bandeja 32, en la que las aberturas están configuradas para sujetar los soportes de puntas de pipeta. Los soportes 14 pueden tener extremos agrandados o tapas protectoras desmontables 36 para ayudar a reducir la posible contaminación del interior del soporte 14 y su sonda conectada 18. La bandeja 32 puede a su vez colocarse en un estuche para su envío 30, que se muestra en estas figuras tal como comprende una caja rectangular configurada para mantener la bandeja, con una solapa plegable 38 para cubrir las tapas 36 y asegurar los soportes de la punta de las pipetas 14 en el estuche de envío 30. Se pueden utilizar varias otras configuraciones de bandejas 32 y estuches de envío 30.

Haciendo referencia a las figuras 2a, 2b y 10, el procedimiento preferido coloca la sonda absorbente 18 en contacto con el fluido, tal como sangre 22 en un animal vivo. En su sentido más amplio, animales vivos incluyen seres humanos, así como otros animales. Ese contacto directo con la sangre, mientras que la sangre está en el animal elimina la necesidad de recoger la sangre en tubos capilares y la transferencia de la sangre para un material absorbente. No obstante, si el líquido 22 se encuentra en un recipiente, un tubo capilar o cualquier otro lugar, la sonda absorbente 18 se puede colocar en contacto con el fluido para transferir una muestra 20 (figura 2b) del fluido 22 a la sonda absorbente.

Haciendo referencia adicionalmente a las figuras 7 a 9, las sondas absorbentes 18 pueden tener diversas formas, pero preferiblemente circular, rectangular, cuadrada o triangular en la sección transversal ortogonal al eje longitudinal 115. Las formas cilíndricas cortas o formas tronco cónicas se consideran preferibles para su uso con soportes para pipetas 14, pero la forma puede variar para facilitar el montaje y/o retirada del soporte 14. Las sondas absorbentes 18 se hacen preferiblemente de un material que absorba un volumen predeterminado de muestra 20 desde una fuente de fluido más abundante 22, independientemente del tiempo que la sonda absorbente está en contacto con la fuente de fluido - por lo menos durante un corto período de tiempo medido en varios segundos. La sonda absorbente 18 por lo tanto tiene un rango de respuesta dinámica que se mide en segundos en lugar de fracciones de segundo. Varas hechas de un material polimérico poroso, hidrófilo se consideran adecuadas, con poliolefina hidrófila siendo preferido el poliéster hidrófilo que se considera adecuado, pero más lento en tasas de absorción. Si el material polimérico no es inicialmente hidrófila entonces existen numerosos procedimientos para la conversión de las superficies del material (tanto externa como interna) en un estado hidrófilo. Los procedimientos para la creación de superficies hidrófilas incluyen el tratamiento de adsorción con tensioactivos tales como Tween-40 o Tween-80 para crear superficies hidrófilas. Tween 40 está hecho de monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán. El tratamiento también puede ocurrir con otras moléculas que contienen tantos elementos hidrófilos e hidrófobos. Los elementos hidrófobos van a interactuar fuertemente con el material polimérico hidrófobo de la sonda y exponer los elementos hidrófilos que crean superficies hidrófilas. Además el tratamiento con plasma (Corona, Aire, Llama, o Química) es otro procedimiento bien conocido para la adición de grupos polares a las superficies de tales materiales, incluyendo tratamientos de plasma de oxígeno. Del mismo modo, el injerto de polímeros hidrófilos a la superficie y la funcionalización química de grupos activos en la superficie con moléculas polares o hidrófilos tales como azúcares se pueden usar para lograr una superficie hidrófila para la sonda 18. La modificación covalente también se podría utilizar para añadir grupos funcionales polares o hidrófilos a la superficie de la sonda 18, 118. Por lo tanto hay numerosas formas de lograr una superficie polar o hidrófila para las sondas 18, 118.

El material de la sonda 18 debe ser poroso con el fin de absorber fluido. Se prefiere que el volumen interno del material de sonda absorbente (volumen de poros) esté aproximadamente entre 30% y 50% del volumen total del material. Además, la naturaleza de la absorción requiere poros pequeños (preferiblemente tubos cilíndricos, aunque también son suficientes las formas irregulares) que sean nominalmente entre 20 a 50 micras de diámetro o de dimensión mayor que la sección transversal.

La poliolefina hidrófila con una densidad de aproximadamente 0,1 a 1 g/cc se cree conveniente, con densidades de aproximadamente de 0,2 a 0,7 g/cc preferidas, y densidades de aproximadamente 0,5 a 0,7 g/cc que se consideran son más preferibles. Un polietileno hidrófobo con una densidad no poroso de aproximadamente 0,92 g/cc que se fabrica como un material poroso con una densidad de aproximadamente 0,6 g/cc y que entonces se trata con plasma para que sea hidrófilo también se cree adecuado. Los materiales absorbentes más fácilmente fabricados se cree que tienen una densidad de aproximadamente 0,4 a 0,8 g/cc. A medida que la densidad aumenta el tiempo para absorber la muestra de fluido 20 aumenta. Para la absorción de sangre un tiempo más corto se cree preferible cuando la muestra 40 se toma de un sujeto vivo que proporciona una fuente en directo de fluido 22, tal como poniendo en contacto la sonda 18 con un corte 23 en el dedo de una persona. Los tiempos de absorción de alrededor de dos segundos se creen adecuados para la sangre de un sujeto vivo. Los tiempos pueden variar con el volumen de muestra de fluido 20 deseado y su fuente de fluido 22. Materiales distintos de poliolefina se pueden usar, incluyendo plásticos sinterizados que pueden proporcionar más rigidez pero mantener alta la tasa de absorbencia.

La densidad afecta el tiempo para que la muestra de fluido seco 20 sea reconstituido. La sangre absorbida

- por el material de menor densidad reconstituye más rápido que el material de mayor densidad. Alrededor del 88% de la sangre absorbida por poliolefina hidrófila que tiene una densidad de aproximadamente 0,18 g/cc se recupera en aproximadamente cinco minutos usando vórtice, con agitación de vórtice seguida de dos horas de remojo sin agitación que proporcionan ligeras ganancias adicionales hasta aproximadamente 90%. Si se utilizan materiales más densos en la sonda absorbente 18, los tiempos de reconstitución aumentan si más del 90% de la muestra 20 se ha de recuperar. Tiempos de reconstitución de 5 a 20 minutos, con agitación o agitación con vórtex, combinado con remojo no agitado, se creen adecuados para recuperar cantidades adecuadas de muestra seca 20 de la sonda 18 absorbente.
- 10 A medida que el área de contacto de la sonda hidrófila 18 aumenta el tiempo para absorber la muestra de fluido 20 disminuye. Por lo tanto, para una absorción más rápida se usan grandes áreas de contacto en la sonda 18 absorbente. Sin embargo, un área más grande en la sonda 18 no maximiza la tasa de absorción si el área de la fuente de fluido 18 es mucho menor que el área de contacto de la sonda absorbente 18. Así, el tamaño esperado de la fuente 18 se considera ventajosa en la configuración de la sonda absorbente 18.
- 15 Una sonda cilíndrica 18 con un diámetro (u otra forma que tenga un tamaño que proporcione un área equivalente) de alrededor de 2 a 6 mm se cree adecuada para su uso con sangre, con diámetros de aproximadamente 3 a 4 mm siendo preferidas para muestras de aproximadamente 10 a 14 mg de sangre, absorbida en aproximadamente dos segundos, para la poliolefina más preferida con la densidad más preferida. Una longitud de la sonda de alrededor de 1 a 5 mm se cree adecuada cuando la muestra 20 y el líquido 22 son sangre, con longitudes preferidas de aproximadamente 2 a 3 mm. Las áreas de aproximadamente 6 a 20 mm<sup>2</sup> se creen especialmente adecuadas para las puntas de sonda absorbente 18 cuando la fuente de fluido 22 comprende sangre formada de un pinchazo en un dedo, con áreas de unos 10 mm<sup>2</sup> se cree que son aún más adecuadas. Formas que maximizan el área de superficie de la porción de contacto de la sonda absorbente 18 al tiempo que reducen el goteo se consideran deseables. Se consideran deseables cilindros con extremo plano o extremos semicirculares en sondas cilíndricas 18, pero se pueden usar distintas configuraciones.
- 25 El volumen de la sonda absorbente 18 se selecciona para absorber un volumen predeterminado de muestra 20 desde la fuente 22. Cuando la muestra 20 es sangre, un volumen de muestra de alrededor de 18 a 21 µL se cree adecuado, y las sondas absorbentes 18 de cerca de 3 mm a 3,5 mm de diámetro y de aproximadamente 2 mm de largo, con una densidad de aproximadamente 0,1 a 1,3 g/cc se consideran adecuadas para absorber el volumen de sangre en unos dos segundos. Del mismo modo, las sondas 18 de alrededor de 4 mm de largo que absorben un volumen de aproximadamente 8 a 12 µL, y preferiblemente de aproximadamente 10 µL, en 2 a 4 segundos se consideran deseables. Con estas sondas, se tarda alrededor de dos horas a temperatura ambiente en secar la muestra 20 absorbida en la sonda 18 absorbente.
- 30 El dispositivo 10 se fabrica bajo condiciones estériles o asépticas de acuerdo con las normas internacionales de seguridad para toma de muestras directas de los sujetos. Alternativamente, el dispositivo 10 puede ser esterilizado en su acabado final después de la fabricación y antes del envasado. El dispositivo 10 es, preferiblemente, un dispositivo de un sólo uso para que sea desechado después de que la sonda absorbente 18 se use una vez.
- 40 El tiempo en que la muestra 20 preferiblemente se seca, la sonda absorbente 18 se puede cubrir con una funda de protección adecuada 26 (figuras 7, 13) o se puede colocar en un recipiente sellado para que el dispositivo pueda ser transportado a un lugar para su análisis. El envío de fluidos biológicos húmedos requiere etapas especiales, pero se pueden realizar.
- 45 Haciendo referencia a las figuras 8, 13 y 14, se muestran varias configuraciones de los soportes 114. En las figuras 8 y 13, el soporte 114 tiene una proyección sobre el que se monta la sonda 118 y en la figura 14, el soporte 114 tiene un soporte tubular con una abertura en la que la sonda 118 se ajusta. A excepción de la forma en que se llevó a cabo la sonda absorbente 118 los soportes son generalmente los mismos. Haciendo referencia primero a las figuras 8 y 13, el soporte 114 se extiende a lo largo de un eje longitudinal 115, que tiene un diámetro mayor de extremo abierto 116 dimensionado para ajustarse por encima y anidarse con una punta de pipeta, y una punta de diámetro más pequeño que se cierra. Ventajosamente, la punta tiene un poste 120 que se extiende desde ella. Esta forma de realización no tiene bridas circulares que se extiendan perpendiculares al eje longitudinal 115. La brida 123 (figura 8) de la sonda adyacente 118 se omite preferentemente en esta forma de realización para evitar el mantenimiento de cualquier fluido en la brida durante la extracción. Una pluralidad de nervaduras longitudinales 124 se extienden a lo largo de una porción de la longitud del soporte y preferiblemente se extienden entre las bridas adyacentes.
- 50 Se utilizan tres nervaduras 124, igualmente espaciadas alrededor del exterior del soporte 114, para permitir una fácil sujeción y su manipulación con los dedos de una persona. Las nervaduras se extienden a lo largo de la longitud del soporte a lo largo del eje 115, entre el extremo para manipulación y el extremo de la sonda del soporte. En la realización ilustrada de la figura 8, la curvatura de las nervaduras 124 es hacia adentro, hacia el soporte 114 entre las nervaduras 124 para ajustarse mejor a la punta de los dedos de una persona, mientras que las nervaduras 124 en la figura 1 tienen una curvatura diferente.
- 65

## ES 2 691 535 T3

5 Se considera adecuado un soporte de alrededor de 2 a 4 pulgadas (5,08 a 10,16 cm) de largo, con rebordes 122 espaciados cada uno de aproximadamente una o dos pulgadas (2,54 ó 5,08 cm). Las nervaduras 124 pueden servir para varias funciones además de hacer que sea más fácil de agarrar y manipular el dispositivo 10. Las nervaduras 124 pueden ayudar a alinear el dispositivo 10 con las porciones del estuche 30 configuradas para recibir cada dispositivo 10.

10 El estuche 30 puede tener cavidades configuradas para recibir uno o más nervaduras 124, o una abertura en el estuche puede tener cavidades configuradas para recibir uno o más nervaduras y guiar la nervadura a su posición dentro del estuche. Las nervaduras 124 también podrán mantener o posicionar la sonda 18, 118 en relación espaciada con la pared adyacente del estuche 30. Las nervaduras 124 también pueden estar configuradas para permitir sujeción para la manipulación robótica y posicionar el dispositivo 10 y su sonda asociada 18, 118.

15 Haciendo referencia a las figuras 8 a 9, el poste es ventajosamente de forma cilíndrica y se extiende a lo largo del eje longitudinal 115. La sonda absorbente 118 tiene una cavidad 126 conformada para adaptarse al poste 120, y preferiblemente un poco más pequeña para que la sonda 118 elásticamente sujete el poste 120 y la mantenga adherida al poste. Un adhesivo opcional podría utilizarse como se desee para mantener aún más unidos a la sonda y al poste. La sonda se asemeja a un tronco cónico con una base de mayor diámetro 128 y un diámetro más estrecho en el extremo distal 130 que se redondea preferentemente. El extremo de la base 128 puede tener una sección cilíndrica 132 de diámetro uniforme antes que se estreche hacia el extremo distal 130. La cavidad 126 se extiende alrededor de 2/3 de la longitud de la sonda absorbente 118 medida a lo largo del eje 115. El extremo interior de la cavidad 126 forma gruesas paredes laterales en la sonda absorbente 118. El espesor de la pared lateral aumenta hacia la base 132 y la distancia desde el extremo de la cavidad 126 a la parte más externa de extremo distal 130 a lo largo de eje 115 es, preferiblemente, dos o más veces mayor que el espesor de las paredes laterales. Ventajosamente, la sonda 118 está configurada para que el extremo distal 130 absorba rápidamente la sangre, y rápidamente absorba la sangre a través del cuerpo de la sonda 118 absorbente.

30 La sonda absorbente 118 es de un material poroso hidrófilo con un volumen poroso controlado. Un polímero hidrófilo con un volumen de poro de aproximadamente 40% está actualmente disponible y se considera adecuada. Un patrón interno puede opcionalmente ser pre-adsorbido y secado sobre la sonda 118. La sonda 118 y el soporte 114 se colocan en un envase estéril o aséptico y proporcionado al usuario en unidades individuales o paquetes de unidades plurales, tales como cuatro unidades, tal como se muestra en la figura 11, o de tres como se muestra y describe más adelante.

40 Haciendo referencia a las figuras 2 y 10, el soporte 114 se sujeta con la mano y un usuario coloca la sonda absorbente 118 en contacto con la sangre, como por ejemplo, la que surge de un pinchazo en un dedo. La sonda 118 se puede colocar en contacto con la sangre en diversas formas, incluyendo la inmersión en una muestra en un recipiente, limpiando un corte, al contacto con un charco de sangre, u otros medios. La sangre es absorbida por la sonda 118 en los tiempos descritos en este documento. Ventajosamente, la sonda 118 está dimensionada y configurada para absorber un volumen predeterminado de sangre en una cantidad predeterminada de tiempo, tal como 10 a 15  $\mu\text{L}$  en aproximadamente de 1 a 4 segundos y preferiblemente en menos.

45 Haciendo referencia a la figura 11, el soporte 114 se puede colocar en un recipiente 134 que tiene una tapa extraíble 136 y uno o más bastidores o los compartimentos 138 o bastidores configurados para recibir uno o más soportes 114. Ventajosamente, los compartimentos 138 pueden comprender compartimentos tubulares, compartimentos preferiblemente cilíndricos, con un diámetro interior ligeramente mayor que el diámetro de la brida 122 y ligeramente más pequeño que la brida 123 así la brida 123 se apoya contra la pared en el recipiente 134 para limitar la distancia del soporte 114 que se inserta en el recipiente 134. La brida 123 y las paredes adyacentes del compartimento tubular 138 ayudan a sujetar el soporte 114 para que no se mueva lateralmente. Agujeros 140 en las paredes del recipiente 134 se pueden proporcionar para permitir que el aire circule a través del recipiente 134 en la ubicación de la sonda absorbente 118 y son preferiblemente lo suficientemente grandes para suficientemente secar la sonda en 2-3 horas en un salón de laboratorio a temperatura y humedad ambiente. La realización ilustrada coloca agujeros circulares en las paredes opuestas del recipiente 134 que se encuentran en la sonda absorbente 118 para que así pueda pasar aire a través del recipiente en la ubicación de las sondas para secarlas. Una parte inferior 142 del recipiente puede encajar en la porción superior 136 para cubrir los orificios para su transporte. La tapa 134 se coloca en la parte superior del recipiente 134 y se configura para proporcionar una pared, cerca del tope con la brida 125 de manera que los soportes 114 no se mueven mucho durante el transporte. En lugar de o además de la brida 125, las nervaduras 124 se puede extender a lo largo de una longitud suficiente del soporte 114 y en forma lo suficientemente cerca de las paredes de la cavidad 154 en la placa de pocillos o recipiente 150 (figura 12) de manera que posicionan la sonda 18, 118 con relación a la cavidad en la que se coloca la sonda. Como se desee, un material de espuma u otro material elástico se puede proporcionar para hacer tope con porciones del soporte 114 y mantenerlo en su posición durante el envío. Una superficie en el recipiente 134, en la tapa 136 o en la base 142 se proporciona preferiblemente para añadir

información sobre los soportes 114 y las sondas 118, tales como el nombre o número de identificación de la persona asociada con la sangre en una determinada sonda 118. Por lo tanto, un usuario puede sujetar el extremo de un soporte 114, absorber una muestra de sangre en la sonda 118, colocar el soporte y la muestra absorbida en el recipiente 134 y permitir que la muestra se seque. Cuando se seca, la tapa y la parte inferior se pueden poner en el recipiente 134 para su envío.

Haciendo referencia a las figuras 15 a 18, un recipiente adicional para su transporte o envío 164 se muestra y tiene una parte extraíble superior 166 e inferior 168 y sujetas de manera desmontable para mantenerse unidas con un cierre a presión 170a, 170b opcional en al menos uno y preferiblemente en dos lados opuestos del recipiente 164. La parte superior 166 puede ser articulada, pero se prefieren partes separables. La parte superior 166 es preferiblemente rectangular en sección transversal con una parte superior exterior que es plana y que puede descansar firmemente sobre una superficie plana tal como una mesa durante su uso. La parte superior 166 tiene una pluralidad de cavidades 172 (figura 16), preferentemente cilíndricas, configuradas para recibir el extremo de soporte 114 durante el uso del recipiente y que tiene una pared de extremo 173. Tres cavidades 172 son preferidas, pero el número puede variar. Un saliente de montaje 174 se extiende desde el centro de cada cavidad 172. Cada proyección de montaje 174 tiene, ventajosamente, una serie de nervaduras 176 que se extienden hacia fuera desde la saliente y a lo largo de una longitud de la saliente. Un orificio 175 se extiende a través de la pared de extremo 173 entre cada nervadura para que el aire pueda circular a través de los orificios o aberturas 175. Ventajosamente hay varias aberturas para el flujo de aire 175. Como se ve mejor en la figura 16a, la parte inferior de la cavidad circular 172 es ligeramente cónica de modo que se inclina ligeramente hacia dentro, hacia la proyección de montaje 174 y las salientes de montaje son ligeramente cónicas de modo que la parte inferior de la saliente de montaje 174 se estrecha ligeramente ahusada hacia el exterior. El extremo para la manipulación del soporte 114 con la brida (opcional) 125 se coloca entre estas dos partes cónicas.

Tal y como puede verse mejor en las figuras 18a, el extremo del extremo de manipulación del soporte 114 adyacente a la brida 125 (figura 13) es hueco y ese extremo y las nervaduras 176 están dimensionadas para anidarse juntas por lo que el soporte 114 se ajusta sobre la saliente de montaje 174 con un ligero ajuste de interferencia. Ventajosamente, el soporte 114 tiene un pasaje interior, ligeramente cónico que se acopla con una forma exterior ligeramente cónica sobre la proyección de montaje 174 y sus nervaduras 176 de manera que las dos partes se acúan juntas con las nervaduras 176 apoyadas en el interior del extremo de manipulación del soporte 114. Si se desea, el diámetro exterior del extremo del soporte 114 puede apoyarse en las paredes de la cavidad 172 en la parte inferior cónica de la cavidad con el fin de formar un ligero ajuste de interferencia, pero que no se considera necesario.

El soporte 114 y las porciones del recipiente 166, 168 están hechas preferiblemente de plástico moldeado y teniendo en cuenta las tolerancias de moldeo por interferencia vistas que encaja entre el soporte 114 y uno o ambas proyecciones de montaje 174 o cavidad 172 son posibles. La pared de extremo 173 puede apoyarse en el extremo del soporte 114 o de la brida de extremo 125 en el soporte 114 para limitar el movimiento relativo máximo entre la proyección de montaje 174 y el extremo para la manipulación del soporte 114. La longitud de la proyección 174 es lo suficientemente larga para asegurar la alineación del soporte 114 fijado de manera desprendible a la proyección. Las proyecciones 174 son paralelas, y coinciden con el eje longitudinal 115 de los soportes y el eje de una cavidad 173 en la parte inferior 168 durante el envío o transporte de los soportes.

Haciendo referencia a las figuras 15, 17 y 18, la parte inferior 168 del recipiente 164 tiene cavidades 178 (figuras 17e, 17b), cada una con una parte inferior 179. Las cavidades 178 están situadas para que coincidan con las cavidades 172 en la parte superior 166 para formar compartimentos dentro de los cuales los soportes de las sondas 114 y 118 se colocan de manera desmontable para su transporte. Las cavidades 172, 178 en las porciones superior e inferior 166, 168, respectivamente, son preferiblemente cavidades cilíndricas para formar compartimentos cilíndricos. La parte inferior 179 tiene aberturas para el paso del aire 180. Cinco aberturas 180 se muestran pero el número puede variar. Como se ve mejor en la figura 118a, el soporte 114 tiene nervaduras 124 con un tamaño para caber dentro de las cavidades 178, preferiblemente con una pequeña holgura entre la parte más exterior de las nervaduras 124 y las paredes adyacentes que forman cavidades cilíndricas 178. Las nervaduras 128 y las cavidades 178 cooperan para evitar que la sonda 18, 118 golpee las paredes que forman las cavidades 178.

El extremo del soporte 114 adyacente a la brida 125, o la brida 125 en el extremo manipulación de soporte 114 hace tope con el extremo cerrado 173 de la pared que forma la cavidad 178 para limitar el movimiento del soporte 114 en relación con la cavidad 172 y la porción superior 166 del recipiente 164. Que se produce cuando el soporte 114 se acuña en la saliente de montaje 174 con un ligero ajuste de interferencia. Los soportes pueden ser empujados afuera de la proyección de montaje 174 insertando puntas o dedos a través de aberturas 175 en las partes inferiores 173 de los orificios 172. Si los soportes 114 no se acúan en las proyecciones 174 entonces la parte superior 166 que está verticalmente por encima de la parte inferior 168 de los soportes 114 caerá hacia el extremo 179 de la cavidad 178. Las muescas 123 en las nervaduras 124 o un reborde situado de manera similar u otro saliente en el soporte 114 se topan con el borde abierto formando cavidad 178 para limitar la posición relativa del soporte y su sonda 118 dentro de la cavidad 178.

Por lo tanto, el compartimento tubular formado por la alineación cilíndrica de las cavidades 172, 178 contienen el soporte 114 y su sonda asociada 118, con la forma del soporte 114 y el montaje de proyección 174 limita el movimiento dentro de la parte superior 166 del recipiente 164, y con la muesca 123 en el soporte 114 y las nervaduras 124 limitando el movimiento dentro de la porción inferior 168 del recipiente.

5

En uso, la tapa o la parte superior 166 del recipiente 164 tiene un soporte 114 que se inserta en cada cavidad 172 de la parte superior 166 y, preferentemente, en poder de un ligero ajuste de interferencia con la cavidad o el saliente de montaje 174. Las proyecciones de montaje 174 y los soportes 114 se colocan llevan a de forma desmontable entre sí mediante un ligero ajuste de interferencia por lo que la manipulación de la parte superior 166 mueve y coloca los tres soportes juntos. Las porciones superior e inferior 166, 168 se colocan junto con los soportes 114 que encajan en las cavidades 178 del recipiente 164. La línea central de las cavidades 172, 178 coinciden con la línea central 115 del soporte 114. Los orificios 172, 178 se unen para formar compartimentos y dentro de cada compartimento un soporte 114 y su sonda asociada 118 se colocan. El aire puede fluir a través de aberturas 175, 179 para secar la sonda absorbente 18, 118 en el soporte 114 mantenido dentro del recipiente 164. Las nervaduras 124 se extienden suficientemente a lo largo de la longitud del soporte 114 de modo que colocan el soporte en el interior de la cavidad 178 y ayudan a evitar que la sonda 118 golpee los lados del compartimento que incluye la cavidad 178. Las partes del cierre a presión 170a, 170b en la parte superior 166 e inferior 168 se acoplan para a mantener juntas de manera liberable las partes superior e inferior del recipiente 164 juntos.

10

15

20

Ventajosamente, en condiciones asépticas los soportes 114 (con sus sondas 118) se colocan inicialmente por medio de máquinas (por ejemplo, manipuladores robóticos) sobre los salientes de montaje 174. Un ligero ajuste de interferencia se usa para fijar con seguridad pero de forma desmontable los soportes 114 a los salientes 174. La parte superior (con los soportes 114) y las partes inferiores 166, 168 se hacen a continuación encajar entre sí de forma manual o por medio de máquinas, tales como robots manipuladores. A partir de entonces, una serie de eyectores, uno para cada cavidad 172, con uno o más dedos alineados con las aberturas 175, se hacen pasar a través de las aberturas 175 para empujar el soporte 114 fuera de la proyección de montaje 174 de modo que la brida 125 se apoya en la parte superior de la pared que forma una cavidad 178 en la porción inferior 168. Esto se realiza en condiciones asépticas. Si algún producto químico debe añadirse a la sonda absorbente 114, tal como un tensioactivo, un patrón de referencia, un anticoagulante, un estabilizador (por ejemplo, un inhibidor de enzimas), un modificador (por ejemplo, betaglucuronidasa), etc., se añade preferiblemente antes de que el soporte 114 sea colocado en el saliente de montaje, pero podría ser añadido antes de que las partes superior e inferior 166, 168 se acoplen. Tal adición química se realiza preferiblemente en condiciones asépticas. El recipiente ensamblado 164 con soportes 114 en cada compartimento se puede colocar entonces en una bolsa estéril para su envío al usuario. La bolsa es opcional.

25

30

35

40

45

50

55

En uso, el usuario desabrocha el cierre de bloqueo 170 y quita la parte superior 166 del recipiente 164. Dado que el extremo de manipulación del soporte 114 ha sido empujado hacia afuera de la interferencia del acoplamiento con la saliente de montaje 174 la tapa o la parte superior 166 puede ser retirada fácilmente sin la eliminación de los soportes 114. El usuario puede retirar cada soporte 114 separadamente para obtener directamente una muestra usando la sonda 18, 118. Dado que el extremo de manipulación del soporte 114 fue empujado hacia afuera de la interferencia del acoplamiento con la saliente de montaje 174 los soportes descansan en la porción inferior 168 del recipiente por gravedad y pueden retirarse fácilmente por el usuario con una mano. Después del muestreo, el soporte 114 y la sonda pueden ser colocados en una rejilla de secado, o ventajosamente colocarse de nuevo en la cavidad 178 del recipiente 164. Una porción del soporte 114 se apoya en el recipiente 164 para posicionar la sonda absorbente 18, 118 adyacente a, pero no en contacto con la parte inferior 179 y sus aberturas de aire 180. La porción o el posicionamiento de tope límite pueden ser bridas 125 (figura 18a), o pueden ser una muesca 123 en una de las nervaduras 124 (figura 18a), o puede ser otra superficie en la superficie exterior del soporte 114. Tres soportes 114 se prefieren con el fin de proporcionar una muestra para el análisis, otro como respaldo de seguridad por si el examen inicial va mal, y otro se puede utilizar para la verificación o la repetición de exámenes a futuro. Sin embargo, diferentes combinaciones de los soportes pueden proporcionarse en estuches o envases de diferentes cantidades.

60

65

Haciendo referencia a las figuras 19 a 20, para las operaciones de toma de muestras a gran escala, puede ser deseable tener una pluralidad de recipientes 164 y sus soportes 114 disponibles. Una base 192 puede estar provisto de una pluralidad de cavidades 194 configuradas para recibir la porción de fondo 168 del recipiente 164. Esta base 192 se puede usar durante el muestreo, o después de la toma de muestras en el laboratorio de procesamiento, o para el secado. Si se utiliza para el secado, la base 192 se puede calentar, como por ejemplo, serpentines de calefacción en la parte inferior de la base o paredes laterales de la cavidad 194 sondas absorbentes adyacentes 118. La base 192 y los recipientes 164 están configuradas ventajosamente para localizar a los titulares en lugares predeterminados adecuados para la manipulación robótica. Espacio entre las líneas centrales de los titulares de 114 a alrededor de 18 mm aparte se cree adecuado para este propósito.

Una serie de números comunes, letras, etc., se colocan sobre el recipiente 164 y cada soporte 114 dentro

del recipiente para identificarlos como correspondientes al mismo sujeto o paciente y para que sea más fácil coordinar resultados si los soportes individuales 114 se separan durante el muestreo o análisis. Como se ve mejor en las figuras 15a, 15b, 16c y 16f, la 166 superior del recipiente 164 tiene un puerto de acceso 182 en al menos un lado de la parte superior 166, con un solo puerto de acceso alineado con cada cavidad 172.

5 Puertos de acceso de forma rectangular 182 se muestran, pero la forma puede variar. Los puertos de acceso 182 están dimensionados y configurados para permitir indicaciones visibles que se aplicará a los soportes a través de los puertos 182.

10 Cuando los soportes 114 se colocan en las sondas de montaje 174 y la parte superior e inferior 166, 168 del recipiente 164 se ensamblan para guardar los soportes y las sondas 18, 118, el puerto de acceso 182 permite el acceso a la parte exterior del soporte a través del puerto. Por lo tanto, cuando los soportes 114 y las sondas de 18, 118 se envasan para su envío en el recipiente 164, la identificación de las indicaciones 181 (figuras 13a, 15a, 15b) pueden fijarse a cada soporte de 114 y al recipiente 164 o la parte superior 166. Las marcas de identificación pueden ser ventajosamente un número de serie asociando a cada soporte 114 en el recipiente 164 con los otros soportes en el recipiente 164 con ese recipiente. Mientras que las indicaciones impresas en el soporte 114 se prefieren para indicaciones 181, las etiquetas adhesivas también se consideran adecuadas como otros mecanismos para proporcionar indicaciones visibles a los soportes. Ventajosamente, las nervaduras 124 en el soporte 114 no se extienden hasta el extremo del soporte adyacente a la brida 125 que está enfrente de la sonda 18, 118 y por tanto el extremo del soporte tiene una superficie exterior generalmente lisa y preferiblemente cilíndrica que fácilmente puede acomodar de manera impresa indicaciones o etiquetas 181 tal como se aplica a través de los puertos de acceso 182. Los puertos de acceso 182 así se extienden a lo largo de una longitud de suficiente de la parte superior 166 para permitir que se coloquen indicaciones visibles a través de cada puerto alineado al soporte 114 con los correspondientes a cada puerto de acceso. El puerto de acceso 182 permite el paso de aire en la cavidad 172, 173 del recipiente 164 y ayuda a secar las sondas absorbentes 18, 118 cuando el recipiente está cerrado. La parte inferior 168 del recipiente preferiblemente no tiene ninguna abertura, pero podría tener alguna si cree deseable, por ejemplo, para el secado de las sondas 118.

30 Como se ve mejor en las figuras 16c y 16f, la parte superior 166 tiene una porción rebajada que se extiende alrededor de su periferia para formar una proyección macho de compensación 184. La parte inferior 168 tiene una cavidad correspondientemente configurada 186 (figuras 17b, 17f) en su periferia interior con forma para acoplarse con la proyección 184 en la parte superior 166 para mantener de mejor forma unidas las partes. La proyección macho y la hembra 184 y la cavidad 186 podrían estar en partes opuestas. En una porción que mira hacia fuera de la inserción, en la proyección macho 184 hay preferiblemente indicaciones visibles 188 que identifican las cavidades 172 y sus soportes de 114. Las indicaciones 188 comprenden preferiblemente números, como los números 1, 2 y 3, o letras u otras designaciones simples asociadas con cada uno de las diferentes cavidades secuenciales 172 y las salientes de montaje correspondientes 174. Las indicaciones 188 se pueden moldear con la formación de la parte superior 166, o puede ser impresas o aplicadas de otra manera. Las indicaciones 188 ayudan al usuario a asociar un soporte concreto 114 con su proyección de montaje 174 y 172 cavidad. Las indicaciones 188 en la parte superior 166 están asociadas preferiblemente con indicaciones visibles 181 en los soportes 114 por lo que un usuario puede retirar más fácilmente un soporte 114 de su cavidad asociada 172 y del montaje de proyección 174, utilizando su sonda asociada 18, 118 y luego devolver el soporte a la misma cavidad 172 y proyección de montaje 174. Ventajosamente, una parte o la totalidad de indicaciones 181 está contenida en indicaciones 188, o viceversa.

50 Al empujar el soporte hacia abajo en la cavidad 172 y a lo largo de la longitud de la proyección de montaje 174 el usuario puede calzar el soporte en su lugar en la parte superior 166, preferiblemente mediante un ajuste de interferencia con las nervaduras 176 en la proyección de montaje 174, pero, alternativamente, por una interferencia encajar con las paredes que forman la cavidad 172 en la parte superior 166. Acuñar el soporte 114 en su lugar no sólo ayuda a sujetar de manera liberable el soporte a la parte superior 166, sino que ayuda a alinear el soporte con las proyecciones 174 y hace que sea más fácil insertar los soportes en la parte inferior 168 del recipiente 164.

55 Haciendo referencia a las figuras 12 y 20a - 20b, cuando el recipiente 134, 164 es recibido en un laboratorio o lugar de procesamiento, el soporte 114 y su sonda absorbente 118 asociada se retira del recipiente y se coloca en una placa de pocillos 150 agarrando manualmente o robóticamente el extremo del soporte frente a la sonda 118 o mediante la inserción de equipos de manipulación de pipeta en el extremo abierto del soporte, o por medio del equipo de manipulación robótica. La placa de pocillos 150 también se ajusta a las especificaciones de la placa de Micropocillos SBS y tiene una pared superior 152 con una pluralidad de cavidades tubulares 154 que se abren a la pared superior. Las cavidades 154 tienen típicamente forma cilíndrica, a menudo con extremos cónicos cerrados. Ventajosamente, la brida 125 o muesca 123 en el soporte 114 está dimensionada de manera que hace tope con la pared superior 152 para posicionar la sonda absorbente 118 adyacente a la parte inferior de las cavidades 154, con la brida 123 y las nervaduras 124 estando dimensionadas con relación al diámetro de la cavidad 154 para limitar el movimiento lateral del soporte 114 en la cavidad. Por lo tanto, el soporte 114 se inserta en una cavidad 154 de la placa de pocillos 150 así. La longitud del soporte 114 y la ubicación de la pestaña o muesca 123 se pueden seleccionar para

colocar la sonda absorbente 118 en una posición deseada dentro de la cavidad 154 de la placa 150. La brida 123 se puede omitir, en cuyo caso las nervaduras 124 cooperan con las paredes que forman las cavidades 154 para mantener la sonda absorbente seca 118 centrada en la cavidad y lejos de las paredes de la cavidad durante el procesamiento. En lugar de una placa de pocillos de 150, el soporte 114 y la sonda 118 podrían ser colocados en un solo recipiente tubular.

Una vez que el soporte 118 y la sonda absorbente 118 se colocan en la cavidad 154 de la placa de pocillos 150, los fluidos de extracción adecuados 156 se añaden a la cavidad 154. Los fluidos 156 pueden estar en la cavidad 154 antes de que el soporte y la sonda se coloquen en la cavidad. Típicamente, la placa de pocillos se agita con vórtex, se somete a ultrasonidos o agitado de otro modo para entremezclar los fluidos 156 y la sangre (seca) sobre la sonda 118 para extraer la sangre de la sonda. Si una brida 123 (figura 8) se utiliza en el soporte 114 la brida puede actuar como una tapa y/o protector contra salpicaduras durante la extracción por vórtex, sonicación o agitación. Dado que la agitación puede causar que el disolvente suba a las paredes de la cavidad 154 la brida 122 puede estar opcionalmente proporcionada por encima de la altura máxima del fluido agitado por vórtex con el fin de evitar que el lado posterior de la brida recoja fluidos entremezclados y obstaculice la recuperación completa de la muestra. Alternativamente, la brida 123 puede colocarse lo suficientemente cerca de la pared de la cavidad 154 para interrumpir que el fluido agitado vorticialmente escale la pared.

Alternativamente, tal y como se ve en la figura 21a y 21b, el soporte 114 puede tener las nervaduras 124 que se extienden hacia la sonda 118 a una distancia suficiente de modo que los extremos de las nervaduras están dentro del cono del vórtice del fluido de extracción 156 formado durante la agitación a fin de impedir que el fluido agitado vorticialmente suba por las paredes de la cavidad 154. Ventajosamente, los extremos de las nervaduras 124 están dimensionados para estar espaciados ligeramente separados de la pared de la cavidad 154 con el fin de ayudar a colocar la sonda 18, 118, pero suficientemente cerca de la pared de la cavidad 154 para interrumpir el vórtice y hacer que más líquido de extracción 156 se acople a la sonda en lugar de subir la pared de la cavidad debido a la rotación. Se considera adecuado un espacio libre de aproximadamente 0,001 pulgadas (aproximadamente 0,03 mm) entre la periferia exterior de las nervaduras y las paredes adyacentes de la cavidad 154.

Después de que la sangre seca u otro fluido de muestra en la sonda 118 se extrae con el fluido de extracción 156, el líquido se elimina por diversos medios a través de la parte superior o inferior de la cavidad 154. El soporte 114 y la sonda 118 se retiran típicamente de la placa de pocillos 150 y la cavidad 154 para permitir el acceso al fluido para una extracción más fácil, o en algunos casos para el procesamiento adicional del fluido dentro de las cavidades 154. El soporte y la sonda pueden entonces ser desechados, o conservarse de acuerdo con las necesidades específicas. El fluido 156 con la muestra extraída de la sonda absorbente 118 se elabora luego de analizar más a fondo la muestra.

Este procedimiento y dispositivo anterior son especialmente útiles para el examen de fluidos biológicos, especialmente para el muestreo de sangre para su uso en ensayos, ya sea para la investigación o para uso diagnóstico. La muestra de fluido no tiene que estar libre de o separada de los glóbulos rojos (plasma o suero). En efecto, la sonda absorbente 18, 118 se usa preferiblemente para absorber el líquido directamente de la muestra, y se considera particularmente útil para la absorción de sangre entera desde un dedo pinchado. Por lo tanto, la sonda 18, 118 absorbe ventajosamente tanto la porción líquida de la sangre (plasma), así como las células rojas de la sangre.

La sonda 18, 118 se utiliza para contactar directamente con la fuente de fluido a muestrear. Esto difiere de los dispositivos de la técnica anterior que utilizan capilares o pasajes de filtrado estrechos que contactan una fuente de fluido y conectan una matriz de retención de fluido o cavidad. Contactando directamente a la fuente de fluido con la sonda sorbente 18, 118 la toma o absorción de fluido se incrementa y el tiempo para hacerlo se reduce. Por lo tanto, ventajosamente una mayoría (más del 50%) de la superficie de la sonda absorbente 18, 118 está expuesta y disponible tanto para la absorción de fluido como para permitir el acceso al aire y a los gases para secar previamente el fluido absorbido. El material seleccionado para la sonda 18, 118 es, por tanto no solo permeable a los fluidos para aumentar las tasas de absorción, sino también permeable a los gases para aumentar la velocidad de secado y acortar los tiempos de secado. Preferiblemente, una mayoría sustancial (más del 80% y preferiblemente más del 90%) de la superficie de la sonda 18, 118 está disponible para el contacto con la fuente de fluido y disponible para el secado de fluido absorbido. Al tener un área de superficie tan grande disponible para la absorción y secado, la facilidad de manipulación de la sonda absorbente 118, el posicionamiento de la sonda en relación con el fluido 22, y la facilidad de contacto el fluido con la sonda se incrementan en gran medida. La gran parte de la superficie expuesta también ayuda a reducir el tiempo de secado.

Haciendo referencia a la figura 9, la sonda tiene una longitud L que se extiende a lo largo de un primer eje, longitudinal 115, y lados que rodean dicho eje con los lados que tienen varias formas, incluyendo curvas, planos o combinaciones de los mismos y son de diversos números. Preferiblemente, la forma se selecciona o la sonda se configura para que los fluidos absorbidos 22 se desplacen la misma distancia que en la sonda, independientemente de donde contacte el fluidos con la superficie de la sonda 18, 118. Por lo tanto,

las superficies exteriores de la sonda 18, 118 ortogonales al eje longitudinal L son preferiblemente de aproximadamente iguales, por ejemplo de aproximadamente 20% al eje 115.

5 Haciendo referencia a las figuras 14C, el soporte 114 es preferiblemente tubular adyacente al extremo opuesto del soporte de la sonda 118. La cavidad 190 que configura la forma tubular puede extenderse completamente a través del soporte 114. Esa construcción permite que el disolvente se vierte en la cavidad 120 y pase desde el interior del soporte a través de la sonda 118 y hacia afuera de la superficie exterior de la sonda a fin de eliminar previamente el fluido absorbido y seco 22 de la sonda. Una vía de paso con una sección transversal circular que es constante, o, preferiblemente, que se estrecha ligeramente a lo largo de 10 la longitud L del soporte 114 se considera preferible. En la configuración de la figura 14C, la periferia exterior de la sonda 118 se coloca en la abertura en el extremo de la vía de paso o cavidad 190 y, preferiblemente, ajusta a presión en su posición la abertura para mantener la sonda absorbente 118 bloqueada. Alternativamente, los adhesivos adecuados pueden conectar las partes, o medios de sujeción mecánica tales como pequeños ganchos o deformaciones del soporte 114 que se extienden hacia adentro, 15 hacia el eje 115 y se colocan alrededor de la abertura en el extremo de la sonda del soporte 114 podrían ser utilizados para crear un ajuste de interferencia entre la punta tubular del soporte y la periferia de tope de la sonda 118.

20 Tal y como mejor se ve en las figuras 12, 13b, 14c y 18a, la sonda absorbente 18, 118 tiene una superficie exterior que está preferiblemente y totalmente expuesta de modo que, excepto por la conexión con el soporte 14, 114 de la superficie de la sonda está expuesta y disponible para entrar en contacto con el fluido a muestrear. Se considera que hace que la sonda 18, 118 sea alargada con una conexión con el soporte 4, 114 en un extremo de la sonda. Ventajosamente, la conexión de la sonda 18, 118 en el soporte 4 es tal que 25 menos de aproximadamente 25% y preferiblemente menos de aproximadamente 15% y más preferiblemente menos de aproximadamente 10% de la superficie que está bloqueada por la conexión y no expuesta para contacto directamente con el líquido a ser absorbido. Del mismo modo, la superficie de la sonda absorbente 118 no está recubierta o protegida por ningún material que impida la absorción de fluido 22 durante el uso, o que impida el acceso de aire u otro gas para secar el fluido absorbido en la sonda absorbente 114.

30 La sonda absorbente comprende partículas cromatográficas. El material utilizado para la sonda absorbente 18, 118 debería ser hidrófilo. El material inicialmente puede ser hidrófobo o hidrófilo y tratado para que sea hidrófilo. Matrices hidrófobas se pueden hacer hidrófilas con una variedad de procedimientos conocidos. Entre los procedimientos disponibles están el tratamiento de plasma o tratamiento con agente tensioactivo de la matriz. Preferiblemente, el tratamiento de plasma se utiliza para representar un material hidrófobo tal como poliolefina, preferiblemente polietileno, y hacer que el material hidrófilo. Además, dada la descripción anterior se cree que un experto en la técnica entiende que hay una variedad de tratamientos de plasma u otros procedimientos para impartir carácter hidrófilo a un material hidrófobo de la sonda y crear un material estable ya sea si ese material es hidrófobo o hidrófilo, para empezar.

40 El tratamiento con surfactante implica la inmersión de la matriz hidrófoba en un surfactante y dejar que se seque. Este tratamiento con agente tensioactivo ayuda a humedecer la superficie y el interior de la matriz y resulta en la promoción de flujo de líquido acuoso a través de la matriz. Se contempla que una amplia variedad de materiales tensioactivos disponibles comercialmente serían apropiados para su uso con la presente invención. El tratamiento con agente tensioactivo tiene la desventaja de que puede afectar 45 negativamente el posterior procesamiento del sorbente 18, 118 y los fluidos retenidos en el mismo, en función del analito particular, los disolventes y el análisis en cuestión. El tensioactivo es pues, preferible y químicamente estable con relación al fluido que está siendo muestreado. Si el fluido es sangre, el tratamiento de dicho material hidrófilo para que sea químicamente estable (por ejemplo, pre-adsorción de un tensioactivo tal como Triton X) puede conducir a interferencias en el análisis de la muestra o del fluido absorbido, por lo que el agente tensioactivo específico utilizado pueden limitar el uso de las sondas 18, 118. Hay que tener en cuenta que los tensioactivos son adsorbidos preferentemente en las superficies de la sonda en lugar de dentro de la sonda.

55 En general, los tensioactivos deben ser seleccionados para que sea compatibles con los reactivos o reactivos colocados dentro de la matriz a fin de no interferir con la actividad preferida. Además, hay que señalar que ningún agente tensioactivo debe estar presente en concentraciones tales que causen la hemólisis de los glóbulos rojos. Además, se debe tener cuidado para evitar la hemodilución de la muestra de plasma. La hemodilución es la extracción en el plasma del fluido interno de los glóbulos rojos debido a 60 condiciones hipertónicas.

El material utilizado para la sonda 18, 118 tiene ventajosamente una porosidad predeterminada y espacio vacío. Los materiales porosos retienen líquido en sus intersticios en proporción al volumen de la matriz porosa. Los materiales adecuados para la sonda 18, 118 incluyen vidrio sinterizado, acero sinterizado, 65 cerámica sinterizada, y polímeros sinterizados de plástico, el polietileno sinterizado se cree que es especialmente útil. El polietileno sinterizado con un tamaño de poro de aproximadamente 10 micras a aproximadamente 80 micras se cree especialmente útil. Tal tamaño de poro permite que células

individuales de sangre roja pasen fácilmente al material de la sonda. Si los tamaños de los poros son demasiado pequeños, entonces el tiempo para absorber un volumen de muestra predeterminado se incrementará. El material y su porosidad y el tamaño de poro deben ser reproducibles con el fin de proporcionar una capacidad reproducible de absorción de fluido de la sonda 18, 118.

5

El tratamiento del material utilizado para la sonda 18, 118 también puede impartir un carácter iónico al material de sonda (o la sonda), que podría ser ventajoso en la adsorción selectiva y el enriquecimiento de las moléculas de analito. Este carácter iónico añadido podría ser de carga positiva o negativa, o restos químicos específicos, tales como fenilo, hidroxilo, u otros grupos que se consideran que mejoran la selectividad o la retención de molécula(s) de analito utilizadas en el análisis y en el examen de sangre.

10

La sonda 18, 118 también podría fabricarse para atrapar partículas cromatográficas con diferentes propiedades químicas deseadas con el fin de permitir la retención selectiva o enriquecimiento del analito(s). Las partículas cromatográficas se añadirían al molde durante la fabricación de la sonda en una concentración deseada y serán atrapadas dentro de la red porosa del material de la sonda, en este caso - de plástico poroso sinterizado.

15

El volumen de la sonda 18, 118, ventajosamente, se mantiene pequeño, lo suficientemente grande como para absorber unos 30 microlitros de una muestra de fluido 20, ventajosamente justo lo suficientemente grande como para absorber unos 20 microlitros de muestra de fluido 20 y, preferiblemente, lo suficientemente grande como para absorber unos 10 microlitros. Dispositivos 10 con tamaño en consecuencia se consideran preferibles, con un dispositivo multi-volumen 10 que tenga una sonda 18, 118 dimensionada para absorber alrededor de 5 a 20 microlitros se cree deseable para uso multifuncional. Al mantener la sonda 18, 118 y la muestra absorbida 20 pequeñas, se pueden conseguir varias ventajas.

20

25

En primer lugar, el tiempo de absorción es corto ya que el volumen a ser absorbido es pequeña y ya que el material de la sonda 18, 118 se selecciona para absorber el líquido rápidamente. La absorción se incrementa aún más cuando la mayoría (más del 50%) o la mayoría sustancial (más del 80%) de toda la superficie de la sonda 18, 118 está expuesta para el contacto potencial con la muestra de fluido 20.

30

En segundo lugar, el pequeño volumen de la muestra de fluido absorbido 20 permite que la muestra se seque más rápidamente. Dado que las muestras biológicas degradan analitos, y puesto que la deshidratación de la muestra y el analito retardan la degradación, el secado rápido ayuda a ralentizar la degradación de la muestra. Por ejemplo, si el analito deseado es un medicamento específico, las enzimas en la sangre puede degradar uno o más fármacos o analitos buscados para ser detectados por el examen. El secado de la sangre rápidamente ayuda a ralentizar la degradación. El secado de una pequeña muestra de la sonda 18, 118 es más rápido que el secado de una muestra grande. Para reducir el tiempo de secado, el material utilizado para la sonda 18, 118 se selecciona preferiblemente para que sea permeable al aire o al gas y para que el aire puede entrar en la sonda 18, 118 y se secarla más rápido.

35

40

En tercer lugar, las muestras biológicas secas generalmente no se clasifican como materiales biológicos peligrosos y pueden ser transportados a través del correo, etc. Eso hace que sea más fácil para los gastos de envío, y cuesta menos que el envío de muestras de fluidos. Un tiempo de secado más corto también permite que puedan tomarse más muestras, secarse, empaquetarse y enviarse por unidad de tiempo, lo que aumenta la eficiencia y reduce los costos. En quinto lugar, las muestras pequeñas se pueden extraer más rápido de la sonda 18, 118. El uso de dispositivos 10 para permitir y facilitar la manipulación robótica también reduce el tiempo y los costes de los análisis. El uso de sondas de 18, 118 configuradas para facilitar su colocación en tubos de análisis, o que tengas pasajes internos para que los disolventes pasen a través de las sondas para extraer las muestras secas reduce aún más el tiempo de extracción. En sexto lugar, las pequeñas sondas 18, 118 dejan menos material para su eliminación. Esto es especialmente útil si las sondas 18, 118 de los que se extraen las muestras todavía se consideran materiales biológicos peligrosos. En séptimo lugar, las sondas 18, 118 de las que se extraen muestras se pueden disolventes, se pueden secar más rápidamente, lo que las hace más fácil de manejar, descartar o destruir que los materiales absorbentes húmedos.

45

50

55

La forma de la sonda absorbente 18, 118 variará y está optimizada preferentemente para mejorar la velocidad de absorción de humedad. Sin embargo, el diámetro de la punta de la sonda no necesita ser ninguno mayor que el diámetro de un punto de 30 µL de sangre. Una sonda 18, 118 con un diámetro de punta circular de aproximadamente 0,1 pulgadas (0,25 mm) se cree adecuada. Una sonda de cono truncado 18, 118 que tenga una longitud de más de aproximadamente 0,16 pulgadas (de 4 mm) y un diámetro de base de aproximadamente 0,14 pulgadas (aproximadamente 3,5 mm) se cree adecuada. El área de superficie de la sonda en contacto con la sangre se maximiza preferentemente y por lo tanto los lados y la punta de la sonda 18, 118 presentan ventajosamente un área de superficie exterior de aproximadamente 59 mm (0,1 pulgadas cuadradas). La zona es preferiblemente suficiente para ponerse en contacto con toda la zona ocupada por una muestra de 30 microlitros de sangre en la superficie sobre la que se encuentra la herida 23 que produce la sangre.

60

65

Además, el uso de anticoagulantes durante la recogida de la sangre puede ser útil en el mantenimiento de la homogeneidad de la sangre, así como la prevención de degradación no deseada. La adición de los anticoagulantes secos a la sonda 18, 118 puede ayudar a prevenir estos efectos no deseados. Un anticoagulante se puede aplicar seco a la sonda 18, 118 pero se aplica preferiblemente en húmedo o en forma líquida y se deja secar antes de su uso. Cualquier anticoagulante aplicado a la sonda 18, 118 se selecciona preferiblemente para su uso con cualquier anticoagulantes en la matriz de cualquier norma de referencia que se utilice, y se selecciona para que sea compatible con cualquier fluido utilizado en la extracción de los analitos de la sangre seca o de la muestra en la sonda 18, 118. Los anticoagulantes más comunes se dividen en dos categorías polianiones (por ejemplo, heparina) o quelantes de metales (por ejemplo, EDTA, citrato). Como anticoagulantes adecuados se consideran que se incluyen citrato ácido dextrosa, citrato fosfato dextrosa, citrato fosfato dextrosa adenina, citrato de sodio, EDTA K2, EDTA K3, EDTA de sodio, heparina de litio, heparina de sodio, potasio y oxalato. Cualquier anticoagulante seco aplicado a la sonda 18, 118 debe ser adecuadamente emparejado con los fluidos de extracción y con análisis descendente a fin de no afectar negativamente a la exactitud del análisis.

El uso de estándares internos y externos durante el análisis es una práctica común y un estándar de referencia (húmeda o seca) puede ser aplicado a la sonda absorbente 18, 118 durante la fabricación o el muestreo del fluido, o se puede añadir al fluido de reconstitución cuando la sangre seca u otro fluido se extrae de la sonda absorbente 18, 118. Muchos materiales no volátiles que no afectan el análisis de la sangre o el líquido pueden ser utilizados como patrones de referencia. Se pueden usar marcadores radiactivos, marcadores fluorescentes, y marcadores deuterados. Por ejemplo, durante la extracción de la sonda un analista puede añadir un patrón para el analito de interés para el disolvente de extracción. Para facilidad de uso, los patrones también se pueden secar sobre la superficie de la sonda antes de su uso o después de que una muestra ha sido recogida y secada en la sonda, lo que elimina la necesidad de añadir patrones internos para el disolvente de extracción. Además, un conjunto de sondas 18, 118 puede estar hecho con los patrones de referencia de sangre seca que se van a procesar junto con los patrones recogidos a fin de comprobar los procesos analíticos extracción y/o para proporcionar una referencia para la extracción y/o el análisis.

Los tratamientos adicionales de la sonda absorbente 18, 118 pueden ser útiles para el análisis de los tipos específicos de moléculas biológicas tales como proteínas y ácidos nucleicos. Para cada análisis, la mejora de la estabilidad de las moléculas a analizar o la preparación de la molécula para el análisis durante el secado y de almacenamiento puede mejorar el análisis posterior. Como un ejemplo de mejoras en la estabilidad, en el caso de proteínas y análisis de péptidos es útil para desactivar otras proteínas tales como proteasas que degradan químicamente ambas proteínas y péptidos. Las mezclas de inhibidores de proteasa (y moléculas inhibitoras tales como la urea y las sales) se pueden secar sobre la superficie o el interior de la sonda 18, 118 de modo que las proteínas y péptidos se estabilizan durante el secado y el almacenamiento. Del mismo modo, en el caso de análisis de ácidos nucleicos pueden ser aditivos secos de valor, tales como sales, quelantes, enzimas que degradan las nucleasas (por ejemplo, proteinasa K) para evitar que la actividad de las moléculas degraden los ácidos nucleicos. En el caso de fármacos y moléculas pequeñas, se metabolizan comúnmente en glucuronidos durante la conjugación para su excreción. En el ejemplo de análisis de orina que puede ser útil para su posterior análisis para incorporar beta glucuronidasas enzimas en la sonda 18, 118, que convertirá el fármaco para el análisis de nuevo en su forma original.

No sólo es la sonda absorbente 18, 118 útil para la absorción rápida de fluidos tales como sangre, sino que el material de la sonda también disminuye el tiempo de secado. Puesto que las enzimas en fluidos corporales tales como la sangre deterioran las muestras y el secado, hace que las enzimas sean inactivas. Además, la sonda puede ser pre-tratada con un material para retardar la acción de la enzima en la sangre absorbida. La aplicación de urea a la sonda y al secado se cree útil para la inhibición de la enzima. La aplicación de un ácido débil también se cree adecuada si se selecciona el ácido de modo que no se degrade la muestra absorbida. Varios inhibidores de la proteasa y cócteles inhibidores están disponibles y se podrían aplicar y secar en la sonda 18, 118. Por ejemplo, un inhibidor de la proteasa proporcionada por Sigma Aldrich utiliza una combinación de AEBSF (2 mM), aprotinina (0,3 µM), bestatina (130 mM), EDTA (1 mM), E-64 (14 µM) y leupeptina (1 µM).

Uno de los propósitos de estos tratamientos es para preparar la muestra para el análisis, o para eliminar pasos previos al análisis. Otro procedimiento común de preparación de la muestra es la extracción en fase sólida. La estructura de la sonda y los procedimientos utilizados en la formación de la sonda 18, 118 permiten la incorporación de partículas de sorbente (tanto de sílice y poliméricos) que pueden capturar los analitos de interés, durante la etapa de secado y luego liberarlos sólo bajo condiciones de extracción específicos. Debido a la naturaleza específica de las condiciones de extracción, la sonda se puede lavar con una variedad de disolventes que eliminen los componentes de interferencia del fluido biológico en la sonda 18, 118. Luego, cuando el analito de interés se extrae de la sonda la muestra que se extrae estará libre de componentes de interferencia de matriz biológica.

Como un ejemplo, microesferas en el intervalo de tamaño de 20 a 50 micras pueden ser incorporados en la

sonda 18, 118 durante la formulación de la sonda o mediante el tratamiento después de la formación. Otros tamaños de partículas se pueden utilizar dependiendo de la aplicación, con micro esferas de alrededor de 120 micras de diámetro que se creen adecuadas. Estas microesferas pueden contener una alta densidad de ligandos hidrófobos en su superficie, y van a interactuar fuertemente con analitos hidrófobos tales como vitamina-D y sus metabolitos. Cuando la sangre se recoge en una sonda tratada 18, 118, el analito libre se repartirá en la superficie hidrófoba. Durante la extracción, el analito sólo puede ser extraído de la sonda con disolventes no polares. Por lo tanto, la sonda se puede lavar con disolventes acuosos o mezclas de disolventes acuosos y orgánicos sin quitar el analito hidrófobo. Cuando el lavado se haya completado el analito hidrofóbico se puede eluir con un fuerte disolvente de extracción orgánico.

La descripción anterior mantiene la sonda 18, 118 en el soporte 114 durante el uso. Se cree posible eliminar la sonda absorbente 18, 118 del soporte para la extracción de la muestra y análisis, pero que no se considera lo más eficiente desde el punto de vista del tiempo. El soporte 114 y la sonda son una sola unidad manejada por el usuario, y no tienen funda de protección individual que encierre la totalidad o una parte sustancial de su portador, y no tienen el soporte 114 haciendo vaivén dentro de una cubierta protectora que lo encierra durante el uso.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" abarca una variación de más o menos 10%. Si bien la descripción anterior se refiere a la absorción de diversos volúmenes de fluidos dentro de los tiempos especificados, o menos, un experto en la técnica entenderá que el extremo más grande del intervalo de volumen no puede ser absorbido dentro del extremo mínimo del intervalo de tiempo. Por lo tanto, las descripciones tales como la absorción de un rango especificado de sangre en cinco segundos o menos ha de interpretarse de manera racional para abarcar lo que puede ser prácticamente conseguido mediante los materiales ahora disponibles, y en la medida permitida por la ley, mientras que no invalide las reivindicaciones, interpretadas para abarcar lo que puede ser alcanzable con los materiales desarrollados en el futuro.

Tal como se requiere, realizaciones detalladas de la presente invención se describen en el presente documento; sin embargo, ha de entenderse que las realizaciones descritas son meramente ejemplos de la invención, que se pueden realizar de varias formas. Por lo tanto, los detalles estructurales y funcionales específicos descritos en este documento no se han de interpretar como limitativos, sino meramente como una base para las reivindicaciones y como una base representativa para enseñar a un experto en la técnica a emplear de diversas maneras la presente invención en virtualmente cualquier estructura apropiadamente detallada.

La descripción anterior se proporciona a modo de ejemplo, y no de limitación. Dada la descripción anterior, un experto en la técnica podría idear variaciones que estén dentro del alcance de la invención, incluyendo varias formas de contener el dispositivo 10 ó el soporte 114 en un estuche protector 10, y varias formas de configurar el extremo de la muestra 12 o la sonda 114. Además, aunque el uso preferido del soporte 114 y de la sonda 18, 118 es para absorber sangre, su uso no está tan limitado al procedimiento y al aparato aquí descritos ya que pueden usarse para absorber, secar y transportar otros fluidos. Además, las diversas características de esta invención pueden usarse solas, o en combinaciones variables entre sí y no pretenden limitarse a la combinación específica descrita en este documento. Además, aunque el procedimiento y el aparato descritos anteriormente se usan preferiblemente para tomar muestras y analizar sangre humana, se pueden usar para tomar muestras y examinar sangre de cualquier animal. Además, el procedimiento y el aparato pueden usarse para muestrear y analizar fluidos corporales humanos y animales distintos de la sangre, y pueden usarse además para muestrear y analizar cualquier fluido. Por lo tanto, la invención no está limitada por las realizaciones ilustradas.

## REIVINDICACIONES

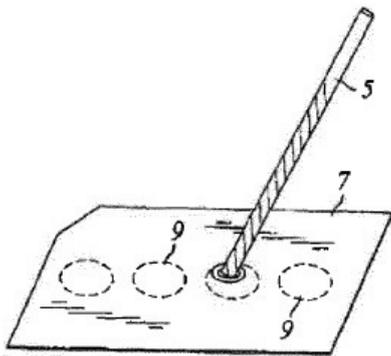
- 5 1. Dispositivo para el muestreo de fluido biológico, que comprende:
- una sonda absorbente; y
- 10 un soporte (114) conectado a la sonda; en el que el soporte (114) se extiende a lo largo de un eje longitudinal (115), que tiene un primer extremo de menor diámetro que está cerrado y un segundo extremo de mayor diámetro (116) que está abierto y dimensionado para encajar y anidar con la punta de una pipeta, además en el que la sonda absorbente se coloca en el primer extremo del soporte (114);
- 15 en el que el soporte (114) comprende además tres nervaduras (124) separadas por espacios iguales alrededor del soporte (114), las nervaduras (124) se extienden a lo largo de la longitud del soporte a lo largo del eje 115, entre el primer extremo y el segundo extremo del soporte (114); en donde cada una de las nervaduras comprende una muesca (123) orientada hacia el primer extremo en la misma posición a lo largo del eje longitudinal (115);
- 20 en el que la sonda absorbente comprende partículas cromatográficas.
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la sonda absorbente comprende partículas sorbentes seleccionadas para capturar al menos un analito.
- 25 3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que las partículas sorbentes están en forma de microesferas, que preferiblemente tienen un tamaño que varía de 20 micrones a 50 micrones.
4. El dispositivo de la reivindicación 2 ó 3, en el que las partículas sorbentes se seleccionan para capturar al menos un analito, y además en el que las partículas sorbentes comprenden microesferas que tienen al menos una superficie con ligandos hidrófobos sobre ellas.
- 30 5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sonda absorbente está hecha de un material adecuado para absorber un volumen predeterminado de una muestra desde una fuente de fluido.
- 35 6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la sonda absorbente está hecha de material polimérico.
7. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sonda absorbente está hecha de material hidrófilo.
- 40 8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que las nervaduras tienen una altura y longitud seleccionadas para evitar que la sonda entre en contacto con las paredes de una cavidad en la que se colocan el soporte y la sonda para su envío o para la extracción de la sangre seca, el soporte tiene un extremo hueco opuesto a la sonda, el dispositivo comprende además un recipiente que tiene una primera parte con una saliente para el montaje y dimensionada para encajar y engancharse de manera desmontable en el extremo hueco del soporte, el recipiente tiene una segunda parte sujeta de forma desmontable a la primera parte y que tiene una cavidad configurada para contener una parte del soporte para su transporte, y en el que el recipiente tiene una pluralidad de aberturas que permiten que el aire acceda a la sonda.
- 45 9. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en el que la sonda absorbente comprende:
- una cantidad de material polimérico poroso funcional para absorber un máximo de 30 microlitros del fluido biológico cuando está completamente saturado; y
- 55 un tratamiento aplicado al material polimérico, el tratamiento facilita la absorción de la muestra de fluido y evita la degradación de los analitos de interés presentes en la muestra de fluidos.
10. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el tratamiento comprende injertar polímeros hidrófilos en la superficie del material polimérico.
- 60 11. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el tratamiento comprende una modificación covalente de la superficie del material polimérico.
12. El dispositivo de la reivindicación 11, en el que la modificación covalente comprende unir grupos funcionales hidrófilos al material polimérico.
- 65 13. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que los analitos de interés comprenden proteínas y el

tratamiento comprende al menos un inhibidor de proteasa.

- 5 14. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el analito comprende un ácido nucleico y el tratamiento comprende un agente para retardar la degradación del ácido nucleico.
- 15 15. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que el analito comprende una composición sujeta a metabolización dentro de un organismo vivo en un glucurónido y el tratamiento comprende una enzima betaglucuronidasa.
- 10 16. Procedimiento para su uso en el examen de una muestra de sangre, que comprende:
- colocar una sonda absorbente en contacto físico con una muestra de sangre durante un tiempo predeterminado, conectando la sonda a un soporte; en el que el soporte (114) se extiende a lo largo de un eje longitudinal (115), que tiene un primer extremo de menor diámetro que está cerrado y un segundo extremo de mayor diámetro (116) que está abierto y dimensionado para encajar y anidar con una punta de pipeta, además en el que la sonda absorbente se coloca en el primer extremo del soporte (114); en el que el soporte (114) comprende además tres nervaduras (124) separadas por espacios iguales alrededor del soporte (114), las nervaduras (124) se extienden a lo largo de la longitud del soporte a lo largo del eje 115, entre el primer extremo y el segundo extremo del soporte (114); en donde la mayoría de la superficie exterior de la sonda está expuesta y es accesible para la absorción de sangre desde una superficie;
- mantener una porción de la superficie exterior de la sonda en contacto con la muestra de sangre hasta que la sonda absorba la cantidad predeterminada de sangre;
- retirar la sonda del contacto con la sangre;
- secar la sangre en la sonda sin contaminar la sangre;
- 30 y en el que la sonda absorbente comprende partículas cromatográficas.
17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la sonda absorbente comprende partículas sorbentes seleccionadas para capturar al menos un analito, preferiblemente en el que las partículas sorbentes se encuentran en forma de microesferas, más preferiblemente que tienen un tamaño que varía de 20 micrómetros a 50 micrómetros.
18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que las partículas sorbentes se seleccionan para capturar al menos un analito, y además en el que las partículas sorbentes comprenden microesferas que tienen al menos una superficie con ligandos hidrófobos sobre ellas.
19. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, que comprende además la etapa de enriquecer selectivamente o retener al menos un analito de la sangre mediante el uso de partículas cromatográficas en la sonda absorbente.
- 45 20. Un estuche para la recogida de fluidos corporales, que comprende:
- una pluralidad de soportes alargados, cada uno con un extremo para su manipulación y opuestos sobre el mismo en una sonda absorbente, con la mayoría de la superficie exterior de la sonda expuesta para su uso en la absorción del fluido y en el secado del fluido absorbido; en donde cada uno de los soportes alargados se extiende a lo largo de un eje longitudinal (115), que tiene un primer extremo de diámetro más pequeño que está cerrado y un segundo extremo (116) de mayor diámetro que está abierto y dimensionado para encajar y anidar con una punta de pipeta, además en donde la sonda absorbente se coloca en el primer extremo de cada uno de los soportes; en donde cada uno de los soportes comprende además tres nervaduras (124) separadas por espacios iguales alrededor del soporte (114), las nervaduras (124) se extienden a lo largo de la longitud del soporte a lo largo del eje 115, entre el primer extremo y el segundo extremo de cada uno de los soportes (114);
- un recipiente que tiene una pluralidad de compartimentos, cada uno configurado para recibir de manera desmontable uno de los diferentes soportes alargados y su sonda, el recipiente y el soporte están configurados para evitar que las sondas se apoyen sobre el compartimento dentro del cual se colocan el soporte y la sonda, el recipiente tiene aberturas en cada compartimento para permitir que el aire entre en cada uno de los compartimentos y alcance la sonda dentro del compartimento con el que están asociadas las aberturas; en el que la sonda absorbente comprende partículas cromatográficas.
21. El estuche de la reivindicación 20, en el que la sonda absorbente comprende partículas sorbentes

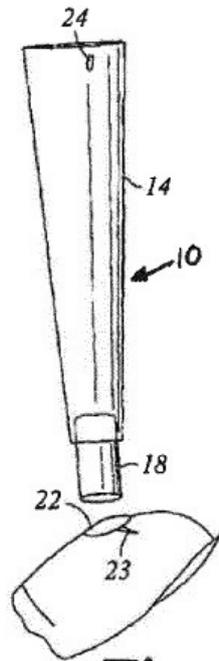
5 seleccionadas para capturar al menos un analito; preferiblemente en el que las partículas sorbentes se encuentran en forma de microesferas que tienen un tamaño que varía de 20 micrómetros a 50 micrómetros; y opcionalmente en el que las partículas sorbentes se seleccionan para capturar al menos un analito, y además en el que las partículas sorbentes comprenden microesferas que tienen al menos una superficie con ligandos hidrófobos sobre las mismas.

10 22. El estuche de la reivindicación 20, que comprende además una pluralidad de puertos de acceso con cada puerto asociado con uno de los diferentes compartimentos, cada puerto está ubicado de forma que permite imprimir sobre el extremo de manipulación del soporte en el compartimento con el que está asociado el puerto, y en donde al menos algunos de los soportes tienen una pluralidad de nervaduras que se extienden a lo largo de la longitud del soporte y ubicadas entre el extremo de manipulación y la sonda, las nervaduras cooperan con el recipiente para evitar que la sonda se apoye sobre el compartimento dentro del cual se coloca el soporte nervado, al menos uno de los compartimentos contiene un desecante.

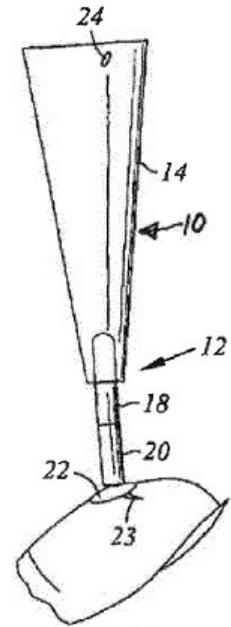


(TÉCNICA ANTERIOR)

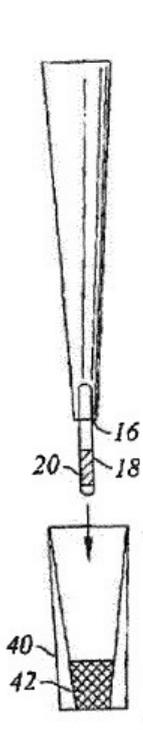
**Fig. 1**



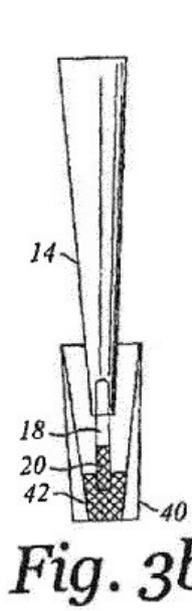
**Fig. 2a**



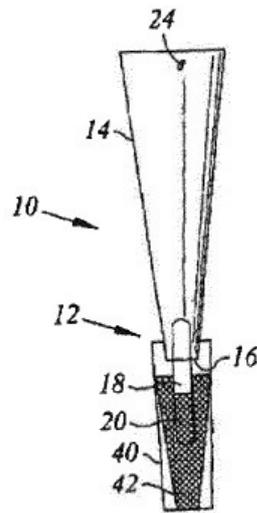
**Fig. 2b**



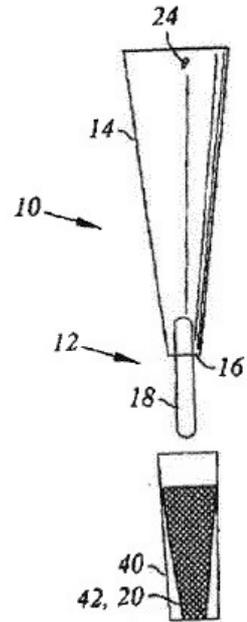
**Fig. 3a**



**Fig. 3b**



**Fig. 4a**



**Fig. 4b**

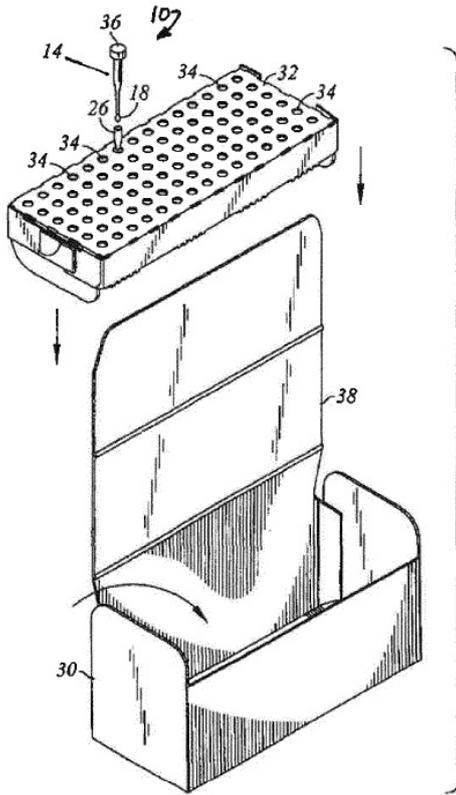


Fig. 5

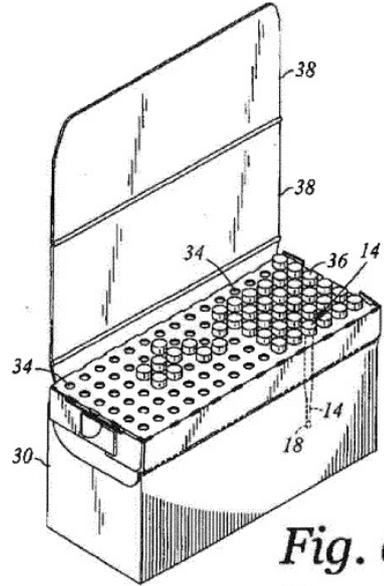


Fig. 6a

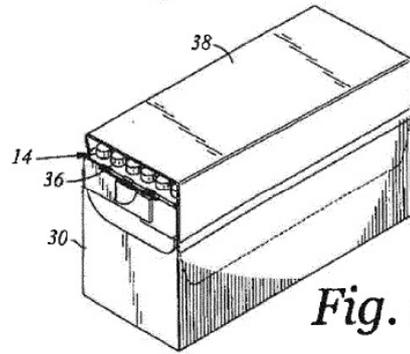


Fig. 6b

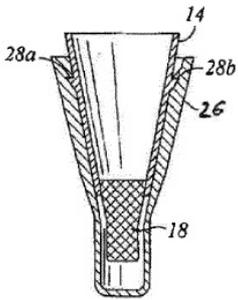


Fig. 7

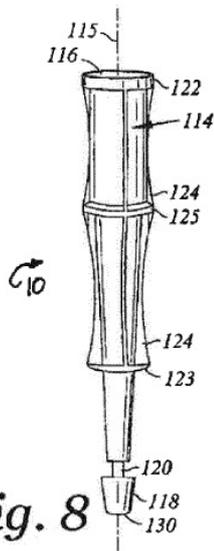


Fig. 8

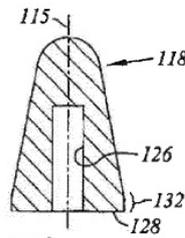


Fig. 9

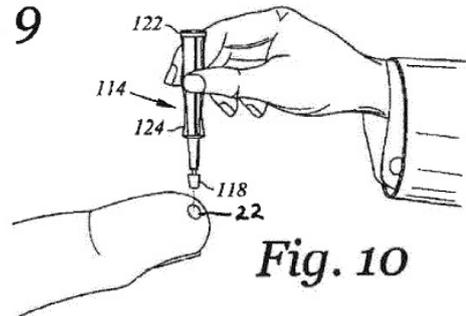


Fig. 10

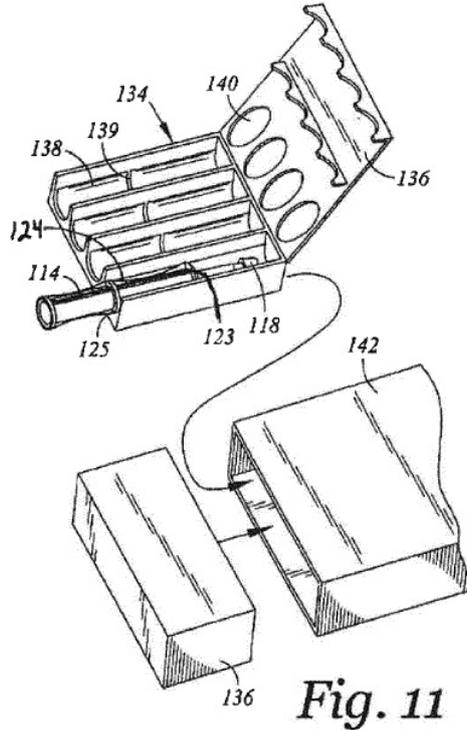


Fig. 11

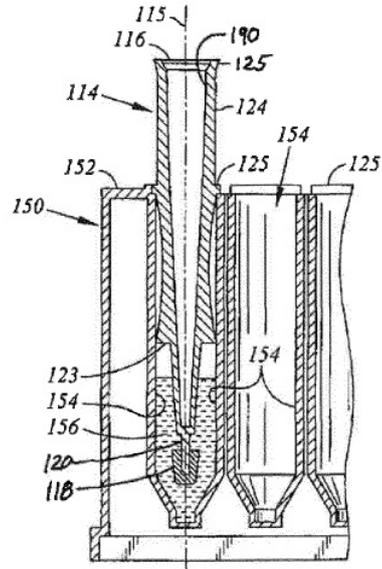
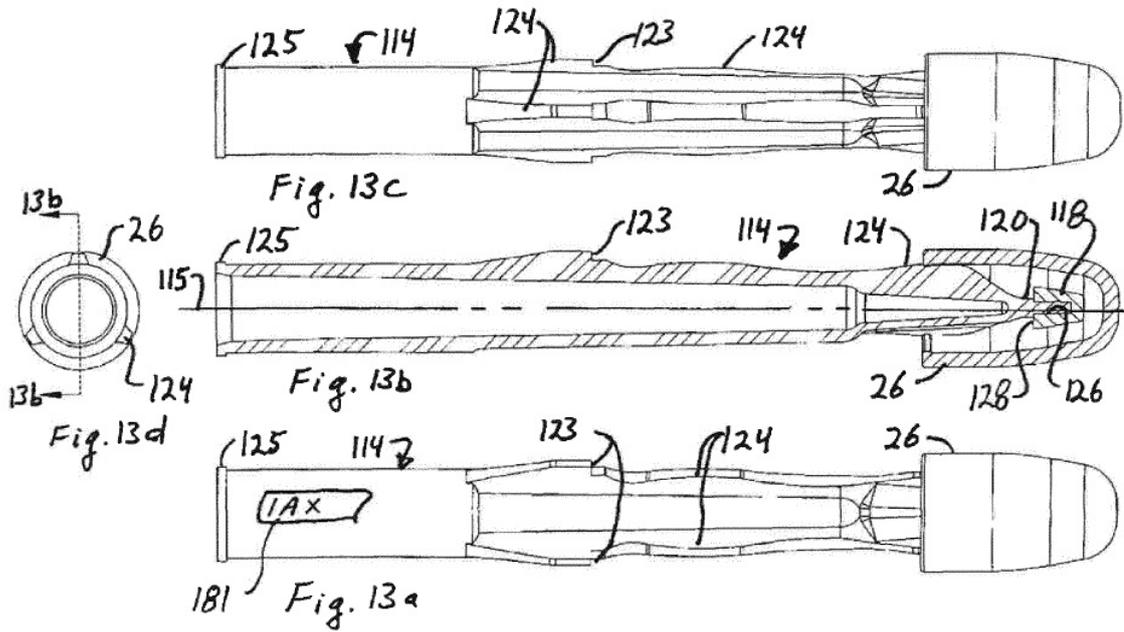
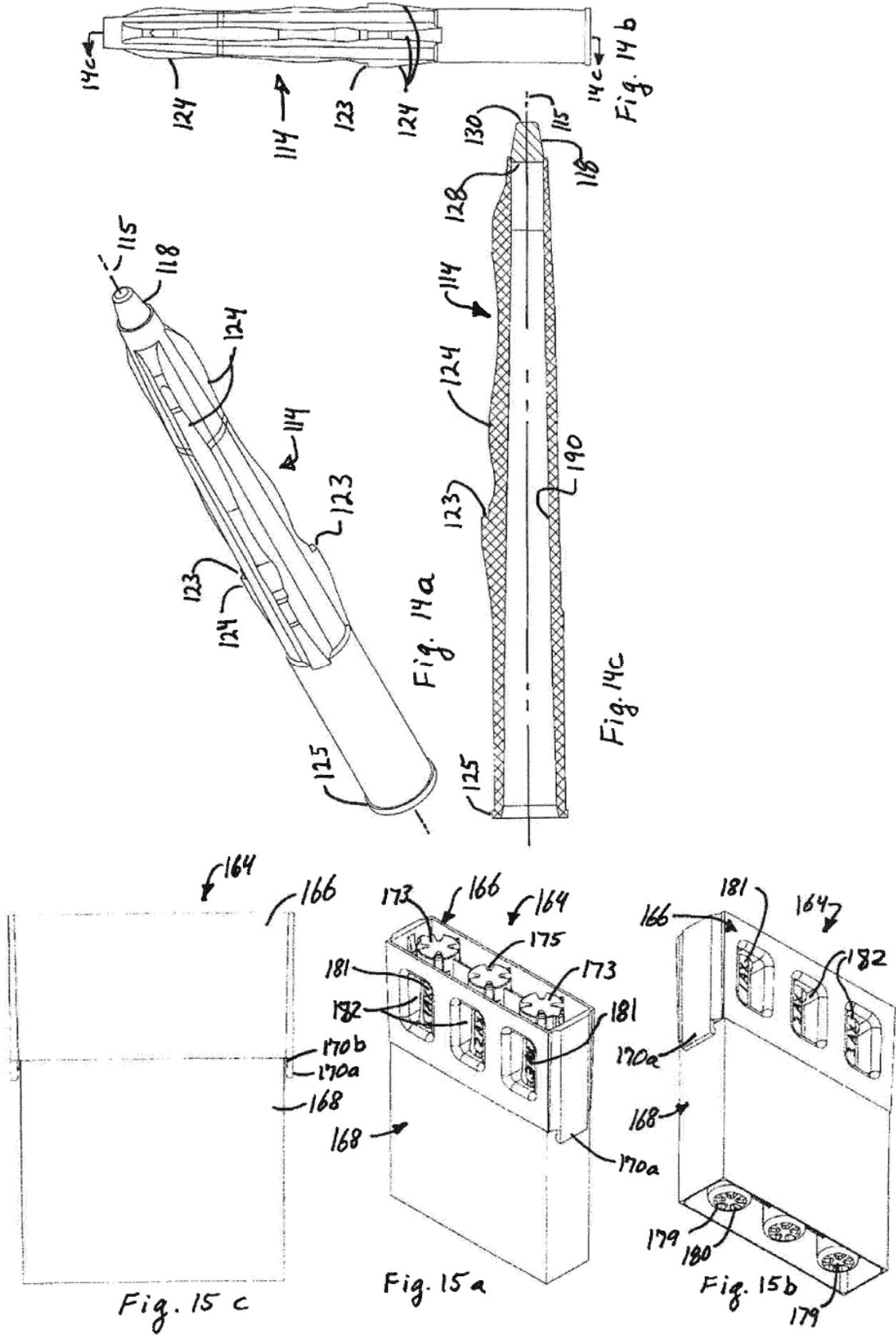
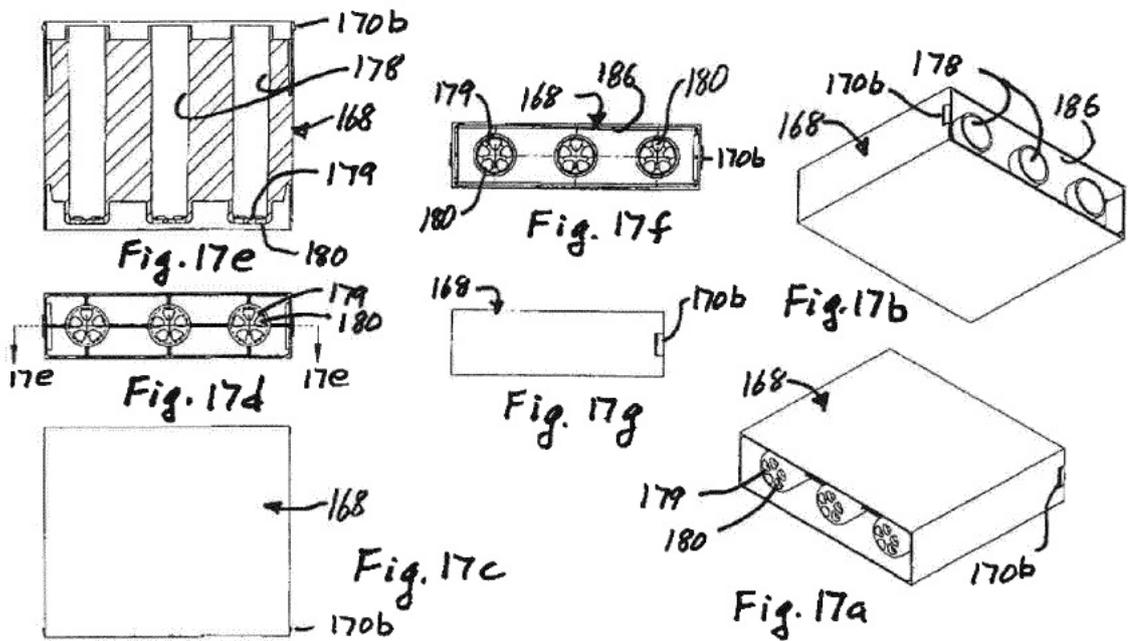
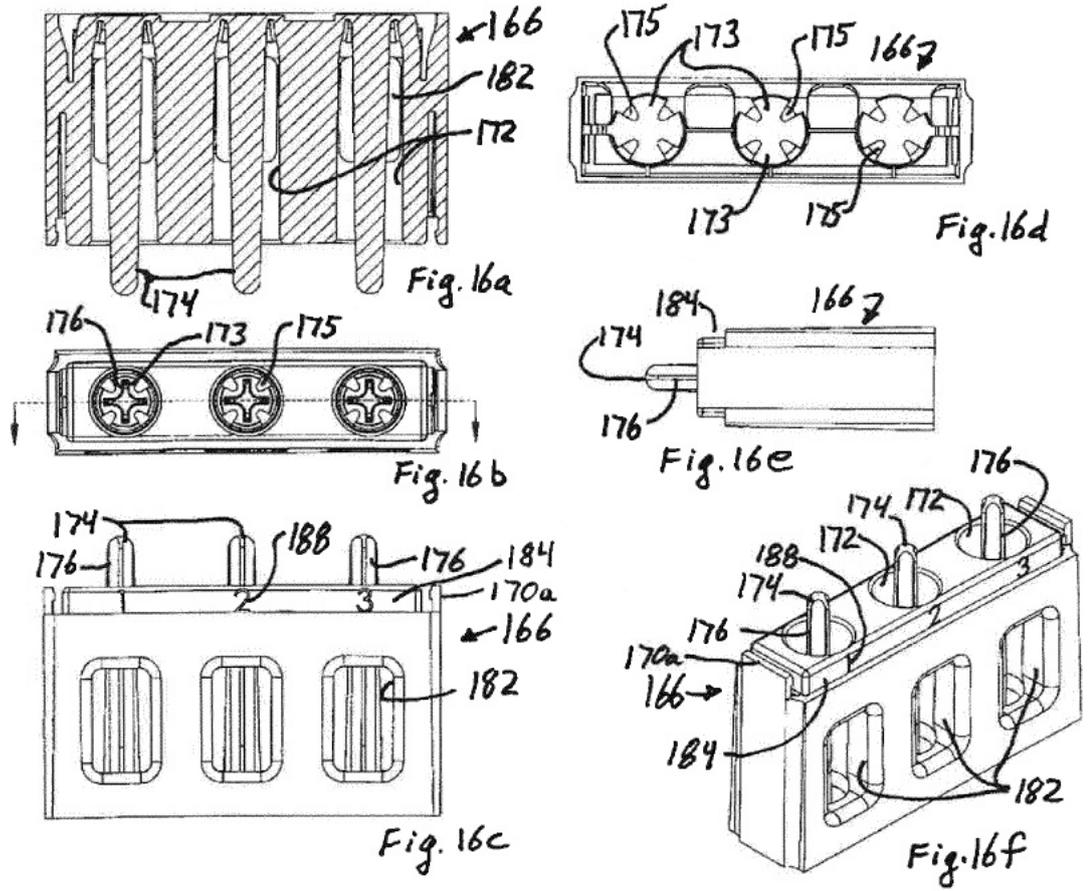


Fig. 12







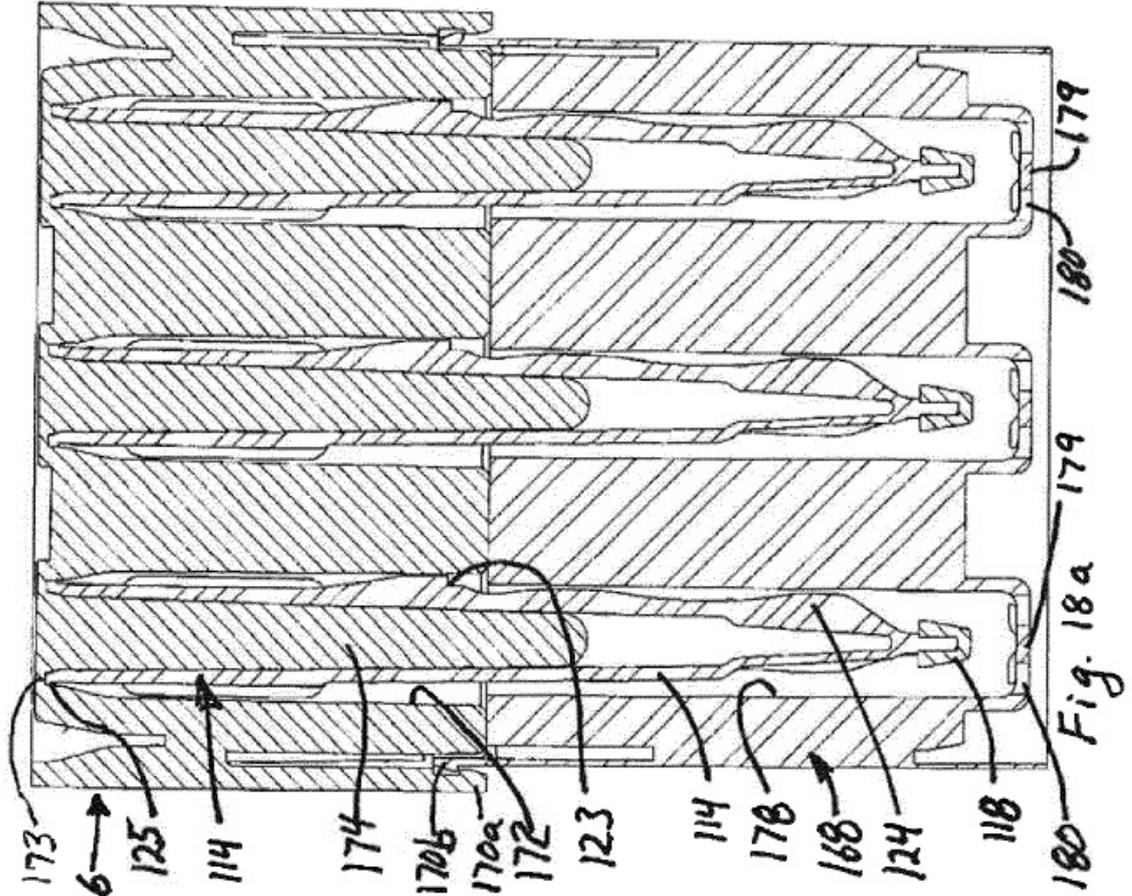


Fig. 18a

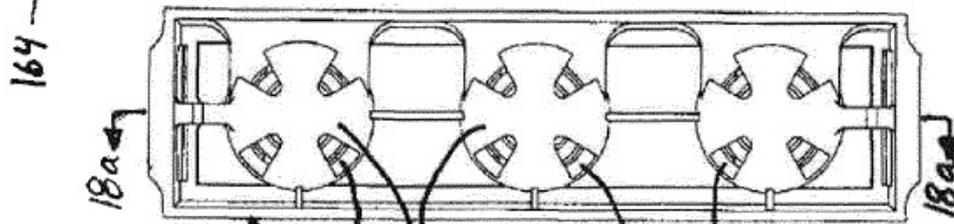


Fig. 18b

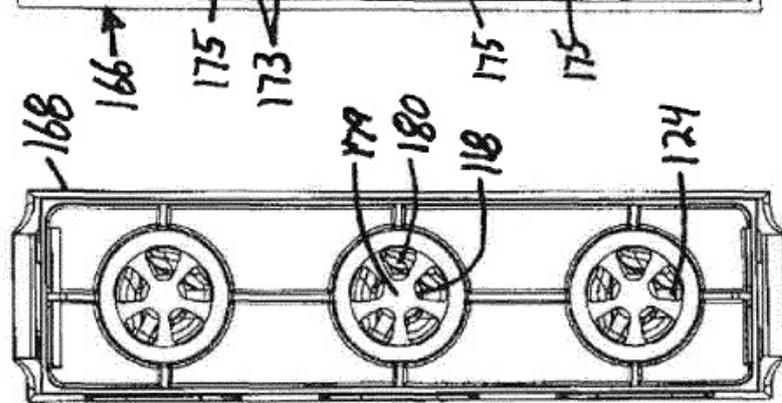


Fig. 18c

