

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 046**

51 Int. Cl.:

B04B 5/04 (2006.01)

B04B 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2016 PCT/IB2016/054244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17013560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2016 E 16741696 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3325168**

54 Título: **Método y aparato para la separación y recogida de muestras**

30 Prioridad:

17.07.2015 US 201562193954 P
14.07.2016 US 201615210689

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2020

73 Titular/es:

STAT-DIAGNOSTICA & INNOVATION, S.L.
(100.0%)
Baldiri Reixac 4
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

BRU GIBERT, RAFAEL;
KUPHAL, MATHIAS;
CARRERA FABRA, JORDI;
MARTIN BLANCO, RICARD y
RAMÍREZ, FRANCISCO JAVIER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 743 046 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

Método y aparato para la separación y recogida de muestras

Antecedentes

Campo

- 5 Las realizaciones de la presente invención se refieren al campo de las herramientas de diagnóstico clínico.

Antecedentes

10 La sangre total se usa ampliamente en la investigación diagnóstica *in vitro*. Los análisis de sangre pueden proporcionar información valiosa para el diagnóstico clínico y el desarrollo de fármacos. Sin embargo, la mayoría de la sangre se analiza utilizando el suero o plasma sanguíneo, porque los glóbulos rojos y sus sustancias constituyentes (células sanguíneas que contienen componentes) pueden interferir con la medición. Por lo tanto, la separación del suero o plasma de la sangre total es una etapa típica de preparación para el análisis de sangre.

15 Convencionalmente, la separación de suero o plasma se realiza mediante centrifugación utilizando dispositivos de sobremesa disponibles comercialmente. Este proceso es laborioso y requiere mucho tiempo, y la integración de los sistemas centrífugos en pequeños dispositivos de cabecera supone un desafío y está limitada en cuanto al tamaño. Por lo tanto, se están desarrollando otras técnicas de separación que permiten la integración en dispositivos de cabecera. Dichas técnicas se basan en los principios de flujo electroosmótico, separaciones hidrodinámicas, fuerzas acústicas, dielectroforesis y retención de partículas. Este último principio de separación normalmente se basa en membranas asimétricas, que impiden que los glóbulos rojos pasen por dicho filtro. La filtración de plasma es un método prometedor de separación de plasma, pero tiene muchos inconvenientes o desafíos que superar. Los inconvenientes están relacionados con la integración del filtro/membrana, la obstrucción, la recolección de plasma de la membrana y el filtrado no deseado de biomoléculas. Además, la filtración requiere mucho tiempo y la sangre con un hematocrito alto debe diluirse.

20 Los principios del flujo electroosmótico y de las separaciones hidrodinámicas se utilizan para dispositivos microfluídicos con volúmenes de analito en un intervalo de microlitros. Sin embargo, tales técnicas presentan menos eficiencia de separación de plasma que las técnicas basadas en centrifugación.

25 El documento WO 94/00169 A1 divulga un dispositivo de centrífuga para la separación de la sangre en el que se puede usar una aguja para perforar un tapón de goma y evacuar aire del interior del tubo de separación.

El documento US 2008/023380 A1 describe un aparato para la separación de partículas contenidas en una suspensión en función de sus pesos específicos.

- 30 El documento US 2.885.145 A está dirigido a un soporte de centrífuga para sujetar múltiples tubos de centrífuga.

El documento WO 91/18656 A1 está dirigido a un rotor analítico para separar componentes celulares de una muestra biológica que incluye una pluralidad de pasos y cámaras internos para combinar la muestra sin células con uno o más reactivos y distribuir la muestra a una pluralidad de pocillos de prueba individuales.

Breve compendio

35 Se presentan un método, un aparato y un sistema para la separación de muestras mediante centrifugación. La integración de la separación de plasma basada en centrifugación en dispositivos de diagnóstico *in vitro* es un desafío debido a las limitaciones de tamaño, los problemas de integración y la fabricación de bajo costo. El dispositivo de centrífuga presentado en la presente memoria permite una separación eficiente del plasma de la sangre total utilizando pequeños volúmenes de muestra. Por ejemplo, se pueden usar volúmenes de muestra de menos de 500 microlitros. 40 En otros ejemplos, se pueden usar volúmenes de muestra entre 500 microlitros y 1.000 microlitros, o entre 1.000 microlitros y 5.000 microlitros.

45 En una realización, un dispositivo de centrífuga incluye una carcasa, una cámara, un canal y una cubierta. La carcasa incluye un primer orificio y una abertura de ventilación y está diseñada para girar alrededor de un eje que pasa por un centro de la carcasa. La cámara está definida dentro de la carcasa y está acoplada al primer orificio. Una primera parte de la cámara tiene una anchura que disminuye entre una primera anchura en una primera posición y una segunda anchura en una segunda posición dentro de la cámara, siendo la primera anchura mayor que la segunda anchura y extendiéndose una segunda parte de la cámara radialmente desde el eje pasando por el centro de la carcasa. El canal está acoplado a la segunda posición de la cámara y dispuesto de tal manera que existe un trayecto para que el gas viaje desde el canal hasta la abertura de ventilación. La cubierta proporciona una pared que sella la cámara.

50 Se describe un método de ejemplo. El método incluye introducir una muestra en una cámara de centrífuga a través de un primer orificio, estando la cámara de centrífuga definida dentro de una carcasa cilíndrica. A continuación, el primer orificio se sella para evitar cualquier fuga de la muestra a través de la entrada. La cámara de centrífuga se hace girar alrededor de un eje que pasa por un centro de la carcasa cilíndrica. El giro provoca una separación de la muestra

dentro de la cámara, moviéndose una primera parte de la muestra a una primera parte de la cámara que se extiende a lo largo de una circunferencia de la carcasa cilíndrica y moviéndose una segunda parte de la muestra a una segunda parte de la cámara que se extiende radialmente desde el eje que pasa por el centro de la carcasa cilíndrica. El método incluye purgar el gas del interior de la cámara de centrifuga, a través de un canal de ventilación acoplado a la primera parte de la cámara, a una abertura de ventilación. El método continúa deteniendo el giro de la cámara de centrifuga y extrayendo la segunda parte de la muestra a través de un segundo orificio.

En otra realización, un sistema incluye un dispositivo de centrifuga, un accionador y un dispositivo de extracción. El dispositivo de centrifuga incluye una carcasa, una cámara, un canal y una cubierta. La carcasa incluye un primer orificio y una abertura de ventilación y está diseñada para girar alrededor de un eje que pasa por un centro de la carcasa. La cámara está definida dentro de la carcasa y está acoplada al primer orificio. Una primera parte de la cámara tiene una anchura que disminuye entre una primera anchura en una primera posición y una segunda anchura en una segunda posición dentro de la cámara, siendo la primera anchura mayor que la segunda anchura. El canal está acoplado a la segunda posición de la cámara y dispuesto de tal manera que existe un trayecto para que el gas viaje desde el canal hasta la abertura de ventilación. La cubierta tiene un segundo orificio y proporciona una pared que sella la cámara. El accionador está acoplado a la carcasa y hace girar la carcasa alrededor del eje. El dispositivo de extracción está acoplado a la cubierta y extrae una muestra del interior de la cámara a través del segundo orificio.

Breve descripción de los dibujos/figuras

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en la presente memoria y forman parte de la especificación, ilustran realizaciones de la presente invención y, junto con la descripción, sirven además para explicar los principios de la invención y para permitir que una persona experta en la técnica pertinente realice y utilice la invención.

La Figura 1 ilustra un cartucho de prueba, según una realización.

Las Figuras 2A - 2D proporcionan ilustraciones tridimensionales de un dispositivo de centrifugación, según algunas realizaciones.

La Figura 3 ilustra una vista frontal de un dispositivo de centrifugación, según una realización.

Las Figuras 4A-4C ilustran vistas de una cubierta para un dispositivo de centrifugación, según algunas realizaciones.

La Figura 5 ilustra un sistema de centrifugación, según una realización.

La Figura 6 ilustra un método ejemplar.

Se describirán realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos.

Descripción detallada

Aunque se tratan configuraciones y disposiciones específicas, debe entenderse que esto se hace solo con fines ilustrativos. Una persona experta en la técnica pertinente reconocerá que pueden usarse otras configuraciones y disposiciones sin apartarse del alcance de la presente invención. Será evidente para un experto en la técnica pertinente que esta invención también puede emplearse en otras diversas aplicaciones.

Hay que señalar que las referencias hechas en la especificación a "una realización", "una realización ejemplar", etc., indican que la realización descrita puede incluir un rasgo, estructura o característica particular, pero toda realización puede no incluir necesariamente el rasgo, la estructura o la característica particular. Además, tales frases no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, cuando se describe un rasgo, estructura o característica particular en relación con una realización, estaría dentro del conocimiento de un experto en la técnica efectuar dicho rasgo, estructura o característica en relación con otras realizaciones, ya sea que se describa explícitamente o no.

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a un dispositivo de centrifuga utilizado para separar pequeños volúmenes de muestra de menos de 500 μl , entre 500 μl y 1.000 μl , o entre 1.000 μl y 5.000 μl . El dispositivo de centrifuga puede estar orientado a lo largo de un eje horizontal de manera que gire alrededor del eje horizontal. En algunas realizaciones, el dispositivo de centrifuga está diseñado para integrarlo con un sistema de prueba de diagnóstico más grande, tal como un cartucho de prueba. El cartucho de prueba integra todos los componentes necesarios para realizar dichas pruebas en un solo paquete desechable. El cartucho de prueba puede configurarse para ser analizado por un sistema de medición externo que proporcione datos relacionados con las reacciones que tienen lugar dentro del cartucho de prueba. En una realización, el cartucho de prueba incluye una pluralidad de cámaras de prueba con una ventana transparente para realizar la detección óptica con cada cámara de prueba.

La Figura 1 ilustra un sistema 100 de cartucho de prueba ejemplar, según una realización. El sistema 100 de cartucho de prueba incluye una carcasa 102 de cartucho, que puede albergar diversas cámaras, canales y depósitos fluidicos. Las muestras pueden introducirse en la carcasa 102 de cartucho a través del orificio 104 para muestras, según una realización. El orificio 104 para muestras puede ser una abertura en una cámara de centrifugación integrada dentro de la carcasa 102 de cartucho. Por ejemplo, se puede introducir una muestra de sangre en el dispositivo de centrifuga a través del orificio 104 para muestras y se puede separar el plasma. Posteriormente, el plasma puede extraerse del

5 dispositivo de centrífuga e introducirse en otras cámaras del sistema 100 de cartucho de prueba para su posterior análisis y prueba. Se puede usar una tapa 106 para sellar el orificio 104 para muestras después de que la muestra haya sido introducida en el orificio 104 para muestras. Aunque la tapa 106 se ilustra como conectada a la carcasa 102, y girando hacia abajo para sellar el orificio 104 para muestras, esto es solo un ejemplo y se puede utilizar cualquier diseño de tapa, como entendería un experto en la técnica.

10 En un ejemplo, el orificio 104 para muestras recibe muestras líquidas, aunque también se pueden usar otros tipos de muestras. El orificio 104 para muestras también puede diseñarse para recibir una aguja de una jeringa para inyectar una muestra en una cámara o un canal fluido dentro de la carcasa 102 de cartucho. El orificio 104 para muestras también puede diseñarse para que sea compatible con dispositivos de extracción de sangre comerciales, tales como los de la familia VACUTAINER (TM).

El cartucho 100 de prueba también incluye otra entrada para muestras protegida por una cubierta 108. La cubierta 108 es removible para permitir el acceso a la entrada para muestras adicional. Esta entrada para muestras puede usarse para introducir muestras que no necesiten centrifugarse.

15 La descripción incluida en la presente memoria se centrará más en el diseño y la función del dispositivo de centrífuga. Se pueden encontrar más detalles sobre el sistema 100 de cartucho de prueba en la solicitud de EE.UU. nº 13/836,845 en tramitación con la presente, cuya descripción se incorpora por referencia en su totalidad en la presente memoria.

20 La Figura 2A ilustra una representación tridimensional de un dispositivo 200 de centrífuga, según una realización. El dispositivo 200 de centrífuga incluye una carcasa cilíndrica 202, acoplada a un brazo giratorio 220, y una cubierta 222. Aunque la carcasa 202 se describe en la presente memoria como cilíndrica, un experto en la técnica reconocerá que se pueden usar otras formas que mantengan la misma funcionalidad que la descrita en la presente memoria. La carcasa cilíndrica 202 gira alrededor de un eje que pasa a través del brazo giratorio 220 y sustancialmente por el centro de la carcasa cilíndrica 202. La cubierta 222 puede ser removible para acceder a las diversas cámaras y canales del interior de la carcasa cilíndrica 202 y proporciona una pared de sellado sobre las diferentes cámaras y canales cuando está unida a la carcasa cilíndrica 202. En otra realización, la cubierta 222 está fijada permanentemente a la carcasa cilíndrica 202 y puede ser una parte integrante de la carcasa cilíndrica 202.

25 Según una realización, la carcasa cilíndrica 202 incluye una parte giratoria 216 que gira alrededor de una conexión articulada 217. La parte giratoria 216 puede abrirse para dejar al descubierto un orificio 204 de entrada para introducir una muestra en el dispositivo 200 de centrífuga. La muestra puede introducirse a través del orificio 204 de entrada utilizando una jeringa o cualquier otro mecanismo de transferencia de fluidos adecuado. La parte giratoria 216 puede incluir una estructura elevada 218 que esté dimensionada para encajar en el orificio 204 de entrada cuando la parte giratoria 216 está cerrada. La estructura elevada 218 puede sellar el orificio 204 de entrada contra cualquier fuga. La estructura elevada 218 puede incluir, por ejemplo, un diseño de junta con una punta de polímero para sellar la abertura del orificio 204 de entrada.

30 Toda muestra introducida a través del orificio 204 de entrada entra en una cámara 206 de centrífuga. La cámara 206 de centrífuga incluye una geometría curvada diseñada para ayudar en la separación de la muestra durante la centrifugación, como se explica con más detalle con referencia a la Figura 3. Acoplado a un extremo de la cámara 206 de centrífuga hay un canal 208 de ventilación, según una realización. El canal 208 de ventilación proporciona un flujo sin obstrucciones para un gas, tal como el aire, desde la cámara 206 de centrífuga hasta una abertura 212 de ventilación. Durante la centrifugación y posterior extracción de la muestra separada, la capacidad de purgar gas, tal como el aire, a través de la abertura 212 de ventilación puede ayudar a reducir la formación de burbujas.

35 En una realización, una cámara 210 de recogida está acoplada entre el canal 208 de ventilación y la abertura 212 de ventilación. La cámara 210 de recogida puede preverse para recibir la muestra a través del canal 208 de ventilación a medida que la muestra llena la cámara 206 de centrífuga. El proceso de centrifugación puede no funcionar correctamente si la muestra no llena, o no llena sustancialmente, la cámara 206 de centrífuga. Se pueden formar burbujas si hay demasiado aire atrapado dentro de la cámara 206 de centrífuga. Por lo tanto, la cámara 210 de recogida puede servir de salvaguarda para recoger la muestra antes de que pueda salir por la abertura 212 de ventilación.

40 En una realización, la carcasa cilíndrica 202 incluye un indicador 214 de muestra que está diseñado para indicar a un usuario cuándo la cámara 206 de centrífuga está llena o casi llena con una muestra. Por ejemplo, el indicador 214 de muestra puede ponerse de un color específico cuando la cámara 206 de centrífuga está llena. El indicador 214 de muestra se puede hacer transparente o semitransparente, lo que permite al usuario percibir cuándo la muestra ha llenado completamente la cámara 206 de centrífuga.

45 La cubierta 222 puede colocarse sobre un lado de la carcasa cilíndrica 202 para sellar una o más de las cámaras definidas en su interior. Según una realización, la cubierta 222 incluye una estructura 224 de acoplamiento para permitir una conexión a un dispositivo de extracción. La base de la estructura 224 de acoplamiento incluye un orificio (no mostrado en esta figura) para extraer la muestra separada dentro de la cámara 206 de centrífuga. El dispositivo de extracción puede ser una jeringa o una parte del cartucho de prueba descrito anteriormente con referencia a la Figura 1.

La Figura 2B ilustra el dispositivo 200 de centrífuga con la parte giratoria 216 de la carcasa cilíndrica 202 cerrada, según una realización. La carcasa cilíndrica 202 gira alrededor de un eje 226 para centrifugar una muestra colocada dentro. La parte giratoria 216 puede usar un mecanismo 228 de acción rápida para mantener la parte giratoria 216 en su posición después de haberla cerrado. El mecanismo 228 de acción rápida puede incluir un acoplamiento físico entre dos estructuras, o puede incluir imanes para mantener cerrada la parte giratoria 216.

La Figura 2C ilustra una vista ampliada de diversos componentes que pueden usarse con el dispositivo 200 de centrífuga. En una realización, el brazo giratorio 220 se puede estabilizar a través de unos casquillos 230a y 230b, que a su vez están conectados a una estructura 230. La estructura 230 puede ser cualquier estructura que proporcione soporte y estabilización para el brazo giratorio 220. Mientras que un extremo del brazo giratorio 220 está conectado al dispositivo 200 de centrífuga, el otro extremo está conectado a un elemento 232 de acoplamiento, según una realización. El elemento 232 de acoplamiento se puede usar para conectarlo directamente a un accionador para accionar el brazo giratorio 220.

La Figura 2D proporciona una ilustración del dispositivo 200 de centrífuga según otra realización. La estructura 230 no se muestra en esta figura para mayor claridad. La cubierta 222 se ilustra con una estructura 234 de acoplamiento diferente. La estructura 234 de acoplamiento puede ser un anillo de junta, o cualquier otra estructura utilizada para formar un sello fluídico cuando se extrae una muestra del dispositivo 200 de centrífuga por un orificio (no se muestra) a través de la cubierta 222. Un experto en la técnica entendería bien otros diseños de estructuras de acoplamiento.

La Figura 3 ilustra una vista frontal del dispositivo 200 de centrífuga, según una realización. El eje 226 de giro se ilustra pasando sustancialmente por el centro del dispositivo. La geometría de la cámara 206 de centrífuga puede observarse más fácilmente en esta vista. Según una realización, la cámara 206 de centrífuga incluye dos secciones: una zona 302 de recogida orientada perpendicularmente al eje 226 de giro y que se extiende radialmente; y una zona 304 de cola que se extiende alrededor de la circunferencia de la carcasa cilíndrica 202. La zona 302 de recogida puede incluir una pendiente creciente de la pared 303 desde una zona central de la zona 302 de recogida hacia una pared fronteriza de la zona 302 de recogida para ayudar a la acumulación de la muestra separada en la zona 302 de recogida. La zona 304 de cola se aleja de la zona 302 de recogida curvándose con una anchura decreciente y termina acoplándose al canal 208 de ventilación, según una realización. La forma curvada de la zona 304 de cola puede facilitar mantener el diámetro total del dispositivo 200 de centrífuga lo más pequeño posible, maximizando al mismo tiempo el volumen de la zona 302 de recogida y la zona 304 de cola. En otra realización, la zona 304 de cola no está curvada, sino que se extiende alejándose de la zona 302 de recogida en línea recta.

Durante el giro del dispositivo 200 actúa una fuerza centrífuga relativa (RCF, por sus siglas en inglés). De forma colineal con el centro de giro, RCF es cero, y en dirección perpendicular al eje de giro, RCF aumenta en un valor de:

$$RCF = \frac{r\omega^2}{g} \quad (1)$$

donde g es la aceleración gravitacional de la tierra, r es el radio de giro y ω es la velocidad angular en radianes por unidad de tiempo. RCF aumenta cuando r aumenta, y las partículas con una densidad alta se aceleran con una fuerza mayor que las partículas con una densidad más baja. Así, a lo largo del tiempo durante el giro, la muestra se separa en dos fases: una fase más densa se separa en la zona 304 de cola mientras que una fase menos densa se separa en la zona 302 de recogida. En el ejemplo de usar una muestra de sangre total, el plasma sanguíneo se separa en la zona 302 de recogida, mientras que los glóbulos rojos restantes y cualesquiera contaminantes se separan en la zona 304 de cola.

La anchura variable de la zona 304 de cola está diseñada para ayudar a drenar el material menos denso a la zona 302 de recogida durante el giro. La anchura en la ubicación 'A' de la zona 304 de cola puede ser mayor que la anchura en la ubicación 'B' de la zona 304 de cola, disminuyendo la anchura entre las ubicaciones 'A' y 'B'. En o cerca de la ubicación 'B' donde la anchura ha disminuido hasta su punto menor, la zona 304 de cola se acopla al canal 208 de ventilación según una realización. El canal de ventilación se dirige hacia el centro de la carcasa cilíndrica 202, de modo que la distancia más corta del eje 226 de giro al canal 208 de ventilación es más corta que de cualquier punto dentro de la cámara 206 de centrífuga al eje 226 de giro. Este diseño ayuda a garantizar una posición estable de la muestra durante la centrifugación y funciona de forma pasiva para evitar que entren burbujas de aire en la cámara 206 de centrífuga desde la abertura 212 de ventilación.

La cámara 206 de centrífuga puede tener un volumen inferior a 500 μ l, inferior a 400 μ l o inferior a 300 μ l. En un ejemplo, la cámara 206 de centrífuga contiene una muestra de 250 μ l de sangre total. Después de una centrifugación a una velocidad entre 5.000 y 20.000 r.p.m. durante aproximadamente 3 minutos, puede separarse un volumen de aproximadamente 60-70 μ l a aproximadamente 100-150 μ l de plasma en la zona 302 de recogida. La centrifugación se puede realizar, por ejemplo, a 10.000 r.p.m.

Después de la centrifugación, o durante la centrifugación después de que haya transcurrido un período de tiempo determinado, la muestra se ha separado en una fase menos densa en la zona 302 de recogida y en una fase más

densa en la zona 304 de cola. En este momento, se puede realizar la extracción de las fases separadas a través de un orificio de salida (no se muestra, pero se describe en la presente memoria con referencia a las Figuras 4A-4C.) Un diámetro hidráulico de la cámara 206 de centrífuga puede diseñarse de manera tal que las fuerzas capilares eviten que las fases separadas se mezclen durante la extracción de cada fase de la muestra de la cámara 206 de centrífuga. Por ejemplo, una capa de separación existente entre las dos fases separadas debería permanecer sin que la rompan las burbujas durante el proceso de extracción. Sobre la base de las dimensiones ejemplares de la cámara 206 de centrífuga indicadas anteriormente, el diámetro hidráulico de la cámara 206 de centrífuga puede ser inferior a aproximadamente 5 o 6 milímetros para mantener la separación de las fases durante la extracción.

Las Figuras 4A y 4B ilustran dimensiones ejemplares de la cubierta 222. La Figura 4A ilustra una vista frontal de la cubierta 222 que muestra el orificio 402 de salida a través de la base de la estructura 234 de acoplamiento. La cubierta 222 puede tener un diámetro inferior a 20 mm, tal como un diámetro de 15 mm como se ilustra. De manera similar, la carcasa cilíndrica 202 puede tener sustancialmente el mismo diámetro que la cubierta 222. La estructura 234 de acoplamiento puede tener un diámetro inferior a 5 mm, tal como un diámetro de 2,5 mm como se ilustra. El orificio 402 de salida se ilustra con un diámetro de aproximadamente 200 micrómetros, pero este diámetro puede ser cualquier diámetro en un intervalo de 100 a 500 micrómetros. En otro ejemplo, el diámetro del orificio 402 de salida está en un intervalo de 150 a 350 micrómetros. El diámetro del orificio 402 de salida puede ser cualquier diámetro que sea lo suficientemente pequeño como para asegurar que la muestra líquida no pueda escapar por el orificio 402 de salida durante la introducción de la muestra en la cámara 206 de centrífuga o durante el giro del dispositivo de centrífuga. En una realización, un área de una sección transversal del orificio 402 de salida es menor que un cuarto de un área de una sección transversal del canal 208 de ventilación.

Según una realización, durante el proceso de extracción de la muestra, la muestra se extrae de la cámara 206 de centrífuga a través del orificio 402 de salida y el aire entra en la cámara 206 de centrífuga a través del canal 208 de ventilación. Durante esta operación, la sección transversal creciente de la zona 304 de cola ayuda a evitar que las burbujas fluyan a la zona 303 de recogida y desplacen el líquido dentro de la zona 303 de recogida.

La Figura 4B ilustra una vista lateral de la cubierta 222 que también muestra el orificio 402 de salida que se extiende a través del espesor de la cubierta 222. Cuando la cubierta 222 se coloca sobre la carcasa cilíndrica 202, el orificio 402 de salida se alinea sobre la zona 302 de recogida de la cámara 206 de centrífuga, según una realización. Después de que el giro haya cesado, o mientras el dispositivo de centrífuga aún está girando, la muestra separada en la zona 302 de recogida puede extraerse a través del orificio 402 de salida. La estructura 234 de acoplamiento se puede usar para formar un sello a prueba de fugas con otra estructura utilizada para extraer la muestra a través del orificio 402 de salida mediante la aplicación de una presión diferencial.

La Figura 4C ilustra una vista lateral de la cubierta 222, según otra realización que incluye una estructura 224 de acoplamiento diferente. Puede acoplarse físicamente un dispositivo de extracción a la estructura 224 de acoplamiento para extraer la muestra, mediante la aplicación de una presión diferencial.

La Figura 5 ilustra un sistema 500 ejemplar que incluye un dispositivo 200 de centrífuga acoplado a un accionador 502. El accionador 502 puede ser cualquier tipo de motor (motor de inducción, motor paso a paso, etc.) que haga que el dispositivo 200 de centrífuga gire a una velocidad alta de varios miles de r.p.m. También se ilustra en el sistema 500 el dispositivo 504 de extracción. En una realización, el dispositivo 504 de extracción también incluye una estructura 506 utilizada para formar un sello sustancialmente a prueba de fugas entre la estructura 234 de acoplamiento y el dispositivo 504 de extracción. Hay que señalar que la estructura 506 puede diseñarse para acoplarla a cualquier tipo de estructura de acoplamiento en el dispositivo 200 de centrífuga. En una realización, el dispositivo 504 de extracción incluye una cámara de transferencia móvil que forma parte de un sistema de cartucho de prueba como el descrito con referencia a la Figura 1.

La Figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra un método 600 para usar un dispositivo de centrífuga para separar una muestra, según una realización. Debe entenderse que las etapas mostradas en el método 600 no son exhaustivas y que pueden realizarse también otras etapas sin desviarse del alcance de la invención. Muchas de las etapas del método 600 se pueden realizar, por ejemplo, mediante el dispositivo 200 de centrífuga.

En el bloque 602, se introduce una muestra en una cámara a través de un primer orificio (por ejemplo, un orificio de entrada). La muestra puede ser una mezcla de componentes de densidad variable, tal como una muestra de sangre que incluya glóbulos rojos y otras partículas y plasma menos denso. La muestra se puede introducir en una entrada a través de una jeringa u otro sistema de administración fluidica más integrado (por ejemplo, canales microfluídicos). La entrada conduce a una cámara de centrífuga definida dentro de una carcasa cilíndrica, según una realización.

En el bloque 604, se sella la entrada para evitar la fuga de la muestra durante la centrifugación. El sellado de la entrada se puede realizar mediante un cierre de acción rápida de otra parte del dispositivo de centrífuga, de manera que el orificio de entrada quede tapado. Se puede usar cualquier otro mecanismo de sellado bien conocido.

En el bloque 606, se hace girar la cámara alrededor de un eje que pasa por el centro de la carcasa cilíndrica para centrifugar la muestra dentro de la cámara. En un ejemplo, la cámara se hace girar a una velocidad de aproximadamente 5.000 a 20.000 r.p.m. En un ejemplo concreto, la cámara se hace girar a una velocidad de 10.000

r.p.m. La cámara puede diseñarse de manera que esté enrollada alrededor de un borde exterior del dispositivo de centrífuga como se ilustra, por ejemplo, en la Figura 3. Esta geometría ayuda a separar la muestra en función de la densidad en diferentes secciones de la cámara.

5 En el bloque 608, la muestra se separa en función de la fuerza centrífuga aplicada dentro de la cámara durante el giro. Como se señaló anteriormente, la geometría de la cámara también ayuda a mantener el material más denso de la muestra dentro de una primera sección de la cámara y un material menos denso dentro de una segunda sección de la cámara. En una realización, la primera sección de la cámara se extiende a lo largo de una circunferencia de la carcasa cilíndrica, mientras que la segunda sección de la cámara se extiende radialmente hacia fuera desde el eje de giro que pasa por el centro de la carcasa cilíndrica.

10 En el bloque 610, se detiene el giro de la cámara. En un ejemplo, el giro de la cámara a 10.000 r.p.m. se detiene después de unos 3 minutos. Una detención brusca también obliga a que el material más denso se acumule en la primera sección de la cámara, lejos del material menos denso que se acumula en la segunda sección de la cámara.

15 En el bloque 612, la parte menos densa de la muestra se extrae a través de un segundo orificio (por ejemplo, un orificio de salida). El orificio de salida puede colocarse sustancialmente encima de la segunda sección de la cámara, de modo que la extracción a través del orificio de salida sólo extraiga el material menos denso de la segunda sección de la cámara después de la centrifugación. La extracción puede ocurrir debido a la aplicación de una presión diferencial (por ejemplo, una presión de vacío), aplicada en el orificio de salida. También se puede usar una jeringa para extraer el material menos denso después de la centrifugación.

20 Según una realización, el método 600 se realiza sin detener el giro de la cámara para extraer la muestra (es decir, saltándose el bloque 610). El orificio de salida puede estar sustancialmente centrado sobre el eje de giro.

25 Se pueden realizar otras etapas además de parte del método 600. Por ejemplo, si el dispositivo de centrífuga está integrado en un cartucho de prueba, algunas etapas pueden implicar desacoplar el dispositivo de centrífuga de un mecanismo de acoplamiento fluido para permitir que el dispositivo de centrífuga gire libremente. El dispositivo de centrífuga se puede entonces volver a conectar, después de la centrifugación, al mecanismo de acoplamiento fluido dentro del cartucho de prueba para extraer la muestra.

30 La descripción anterior de las realizaciones específicas revelará de manera tan completa la naturaleza general de la invención que otros pueden, mediante la aplicación de conocimientos dentro de la técnica, modificar y/o adaptar fácilmente para diversas aplicaciones tales realizaciones específicas, sin experimentación excesiva, sin alejarse del concepto general de la presente invención. Por lo tanto, se pretende que tales adaptaciones y modificaciones estén dentro del significado y el alcance de equivalentes de las realizaciones descritas, sobre la base de la enseñanza y la guía presentadas en la presente memoria. Debe entenderse que la fraseología o terminología utilizada en la presente memoria tiene fines de descripción y no de limitación, de manera que la terminología o fraseología de la presente memoria descriptiva debe ser interpretada por el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas y guías.

35 Anteriormente se han descrito realizaciones de la presente invención con la ayuda de bloques de construcción funcionales que ilustran la implementación de funciones específicas y sus relaciones. Los límites de estos bloques de construcción funcionales se han definido arbitrariamente en la presente memoria para la conveniencia de la descripción. Se pueden definir límites alternativos siempre que las funciones especificadas y sus relaciones se realicen adecuadamente.

40 Las secciones de Compendio y Resumen pueden establecer una o más, pero no todas las realizaciones ejemplares de la presente invención según lo contemplado por el o los inventores, y por lo tanto no están destinadas a limitar la presente invención y las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera.

La amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones ejemplares descritas anteriormente, sino que deberían definirse sólo según las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de centrifuga, que comprende:
una carcasa (202) que tiene un primer orificio (204) y una abertura (212) de ventilación, en donde la carcasa está configurada para girar alrededor de un eje (226) que pasa por un centro de la carcasa, comprendiendo la carcasa:
 - 5 una cámara (206) acoplada al primer orificio (204), en donde una primera parte de la cámara (206) tiene una anchura que disminuye entre una primera anchura en una primera posición y una segunda anchura en una segunda posición dentro de la cámara (206), siendo la primera anchura mayor que la segunda anchura, y en donde una segunda parte de la cámara se extiende radialmente desde el eje que pasa por el centro de la carcasa, y
 - 10 un canal (208) acoplado a la segunda posición de la cámara y dispuesto de tal manera que existe un trayecto para que el gas viaje desde el canal (208) hasta la abertura (212) de ventilación; y
 - una cubierta (222) que tiene un segundo orificio (402) y está configurada para proporcionar una pared para sellar la cámara (206).
2. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, que comprende además una segunda cámara (210) acoplada entre el canal y la abertura de ventilación.
- 15 3. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, en donde el segundo orificio tiene un diámetro entre 100 y 500 micrómetros.
4. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 3, en donde el segundo orificio tiene un diámetro entre 150 y 350 micrómetros.
- 20 5. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, en donde la cubierta incluye una estructura (224; 234) de acoplamiento configurada para acoplarse a un dispositivo de extracción.
6. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, en donde la cámara contiene un volumen de fluido de aproximadamente 250 microlitros.
7. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, en donde la primera parte de la cámara se extiende a lo largo de una circunferencia de la carcasa o se extiende alejándose de la segunda parte de la cámara en línea recta.
- 25 8. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, en donde la carcasa tiene una forma cilíndrica.
9. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 8, en donde el diámetro de la carcasa cilíndrica es inferior a 20 mm.
10. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 8, en donde la primera parte de la cámara se extiende a lo largo de una circunferencia de la carcasa.
11. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 9, en donde el segundo orificio está colocado sustancialmente encima de la segunda parte de la cámara.
- 30 12. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 9, en donde la segunda parte de la cámara tiene un diámetro hidráulico inferior a 5 milímetros.
13. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, en donde la carcasa incluye una parte articulada (216), estando la parte articulada configurada para abrirse girando para dejar al descubierto el primer orificio.
- 35 14. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 13, en donde la parte articulada incluye una estructura elevada (218) configurada para sellar el primer orificio cuando la parte articulada está cerrada.
15. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, que comprende además un indicador (214) de muestra configurado para indicar cuándo la cámara se ha llenado hasta un nivel máximo.
- 40 16. El dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1, en donde la distancia más corta entre el canal y el eje de giro es más corta que la distancia entre cualquier punto de la cámara y el eje de giro.
17. Un método que comprende:
introducir una muestra en una cámara (206) de centrifuga a través de un primer orificio (204), estando la cámara (206) de centrifuga definida dentro de una carcasa cilíndrica (202);
sellar el primer orificio (204) para evitar la fuga de la muestra a través de la entrada;
45 hacer girar la cámara (206) de centrifuga alrededor de un eje (226) que pasa por un centro de la carcasa cilíndrica (202);

- 5 separar la muestra dentro de la cámara (206) debido al giro, en donde una primera parte de la muestra se mueve a una primera parte (304) de la cámara que se extiende a lo largo de una circunferencia de la carcasa cilíndrica (202), teniendo la primera parte (304) de la cámara una anchura que disminuye a medida que se extiende a lo largo de la circunferencia de la carcasa cilíndrica (202), y una segunda parte de la muestra se mueve a una segunda parte (302) de la cámara que se extiende radialmente desde el eje (226) que pasa por el centro de la carcasa cilíndrica (202);
- purgar gas del interior de la cámara de centrifuga, a través de un canal (208) de ventilación acoplado a la primera parte (304) de la cámara, a una abertura (212) de ventilación; y
- extraer la segunda parte de la muestra a través de un segundo orificio (402).
- 10 18. El método de la reivindicación 17, en donde el segundo orificio está colocado sustancialmente encima de la segunda parte de la cámara.
19. El método de la reivindicación 17, en donde el giro comprende hacer girar la cámara de centrifuga a una velocidad entre 5.000 y 20.000 r.p.m.
20. El método de la reivindicación 17, en donde la extracción comprende extraer la segunda parte de la muestra a través de la aplicación de una presión diferencial en el orificio.
- 15 21. El método de la reivindicación 17, en donde la primera parte de la muestra tiene una densidad mayor que la segunda parte de la muestra.
22. El método de la reivindicación 17, que comprende además detener el giro de la cámara antes de la extracción.
23. Un sistema que comprende:
- el dispositivo de centrifuga de la reivindicación 1;
- 20 un accionador (502) acoplado a la carcasa (202) del dispositivo de centrifuga y configurado para hacer girar la carcasa (502) alrededor del eje (226) del dispositivo de centrifuga; y
- un dispositivo (504) de extracción acoplado a la cubierta (222) del dispositivo de centrifuga y configurado para extraer una muestra del interior de la cámara (206) del dispositivo de centrifuga a través del segundo orificio (402) del dispositivo de centrifuga.

25

100

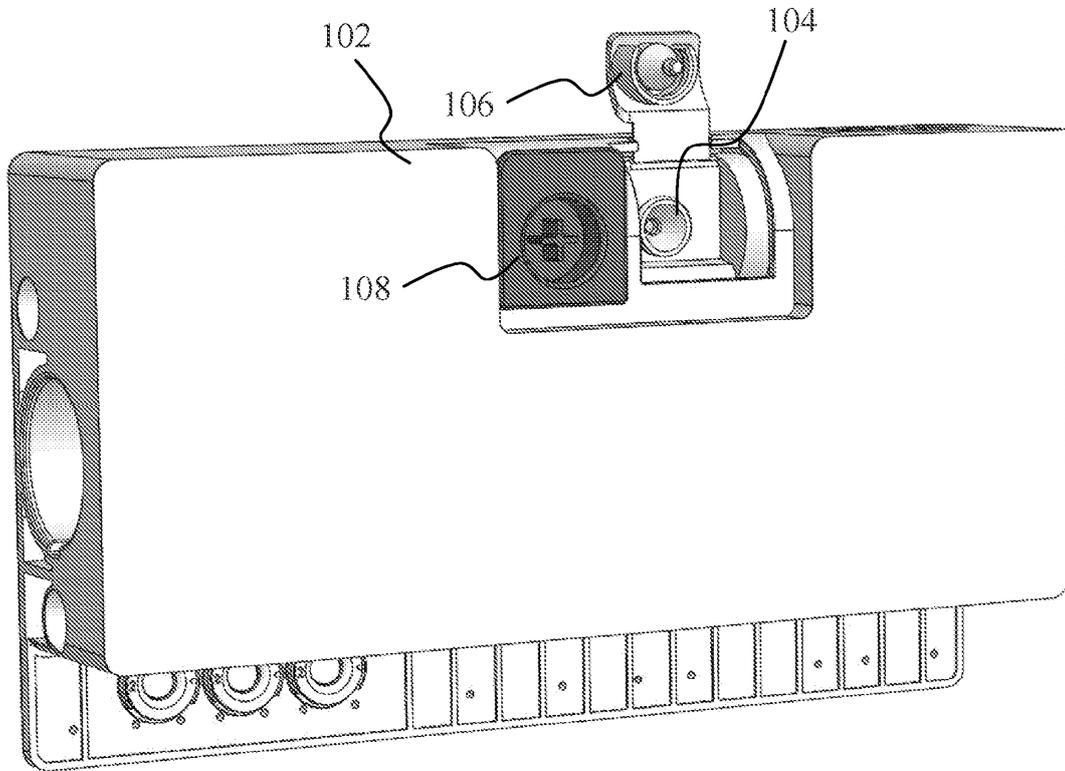


FIG. 1

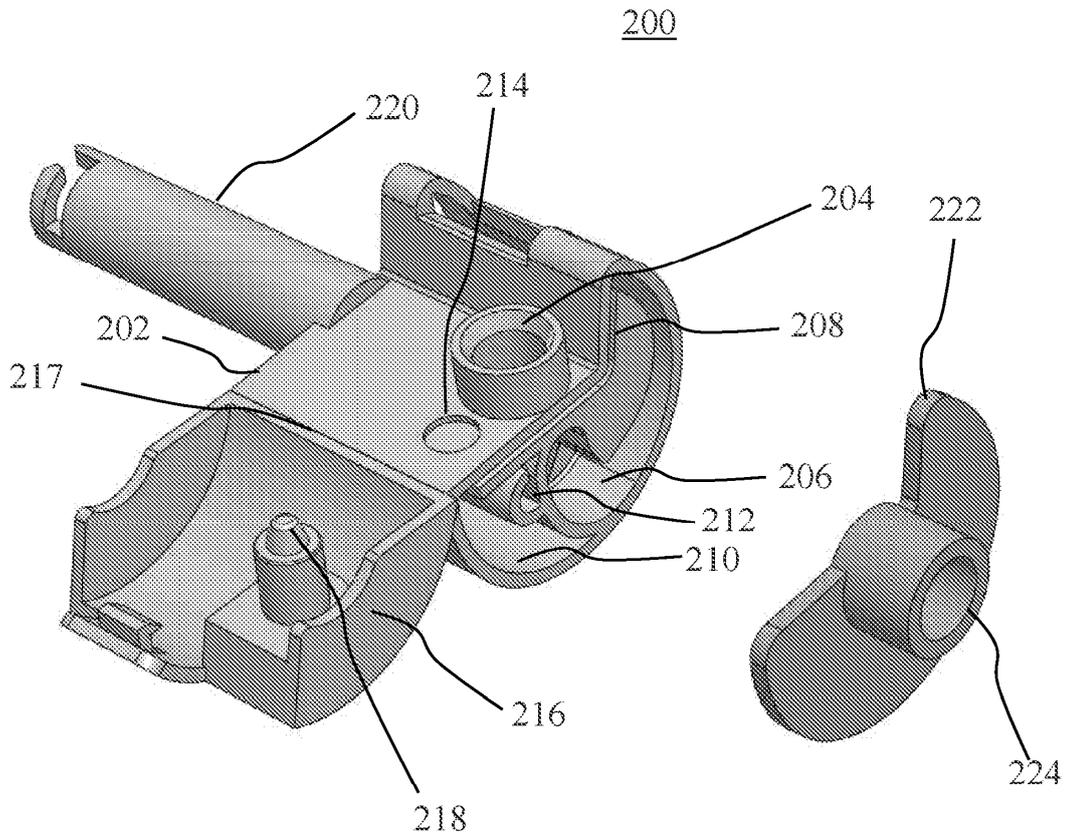


FIG. 2A

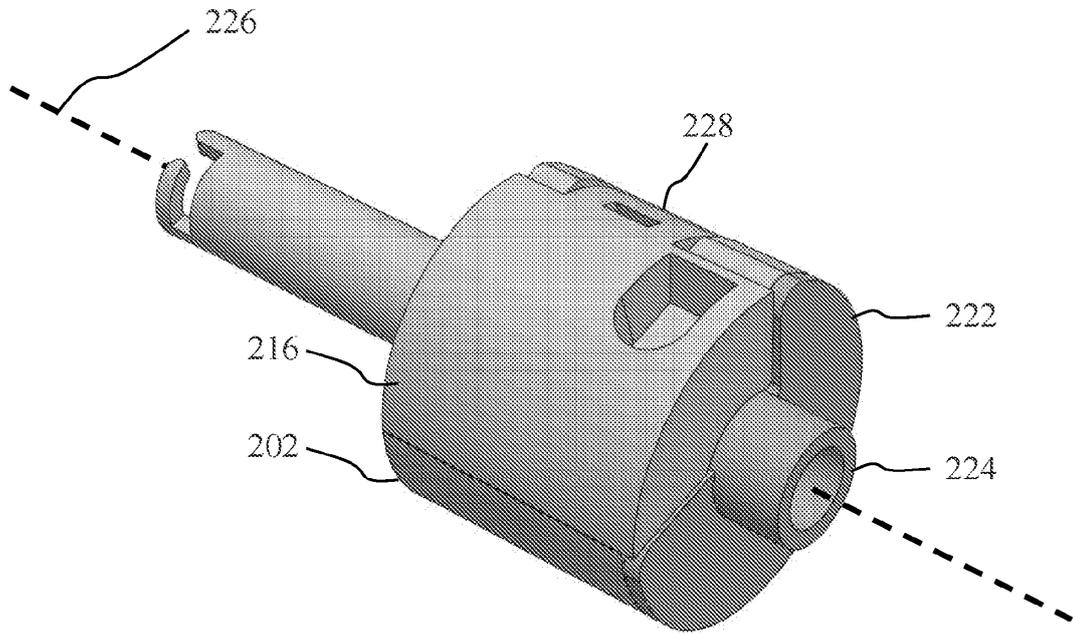


FIG. 2B

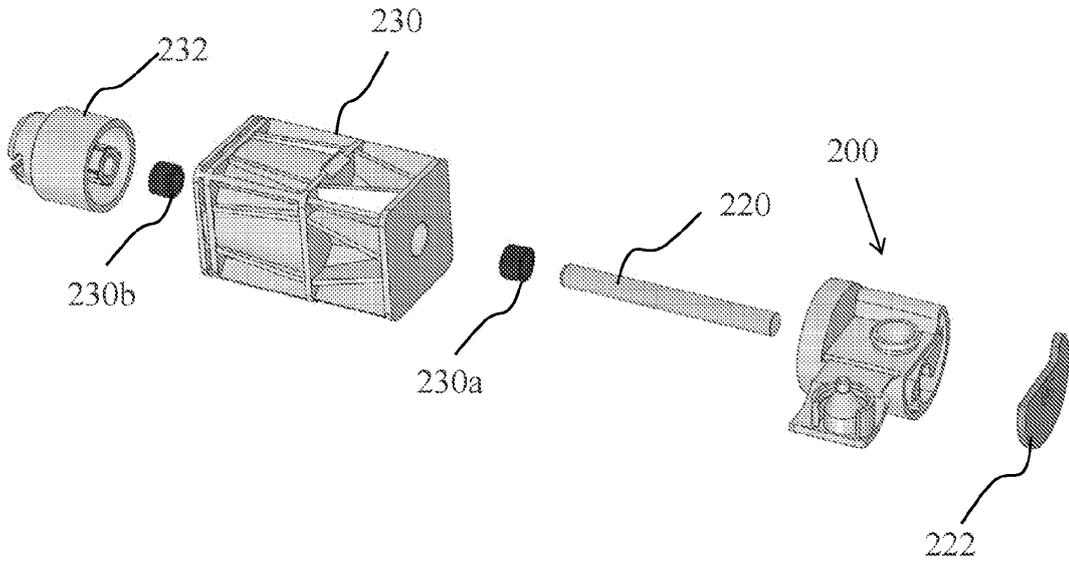


FIG. 2C

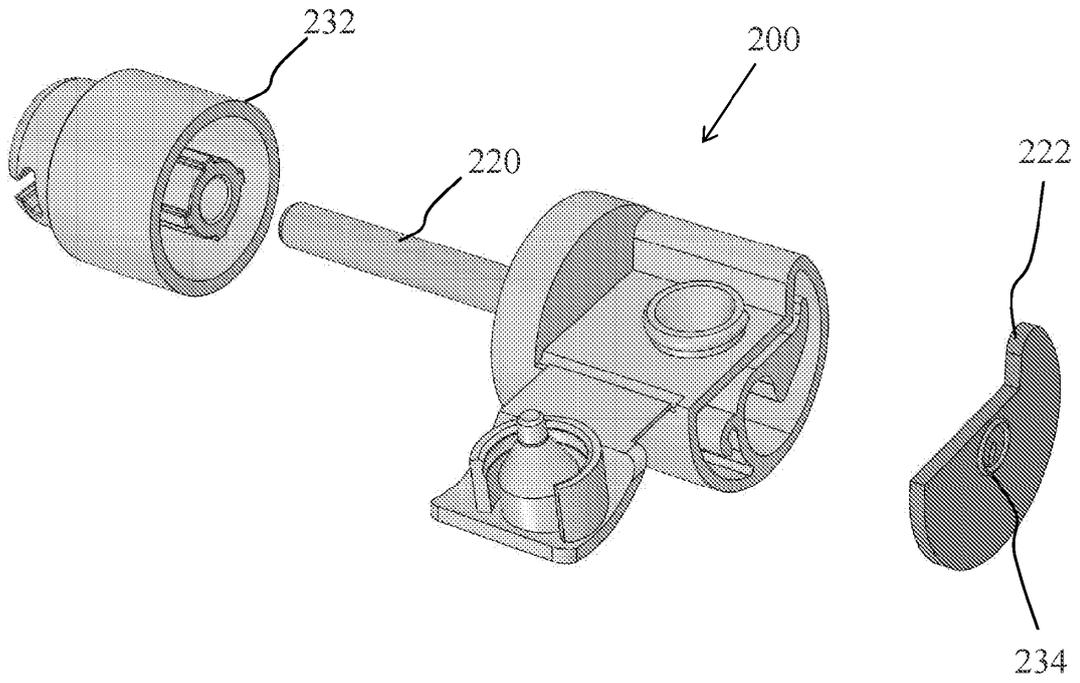


FIG. 2D

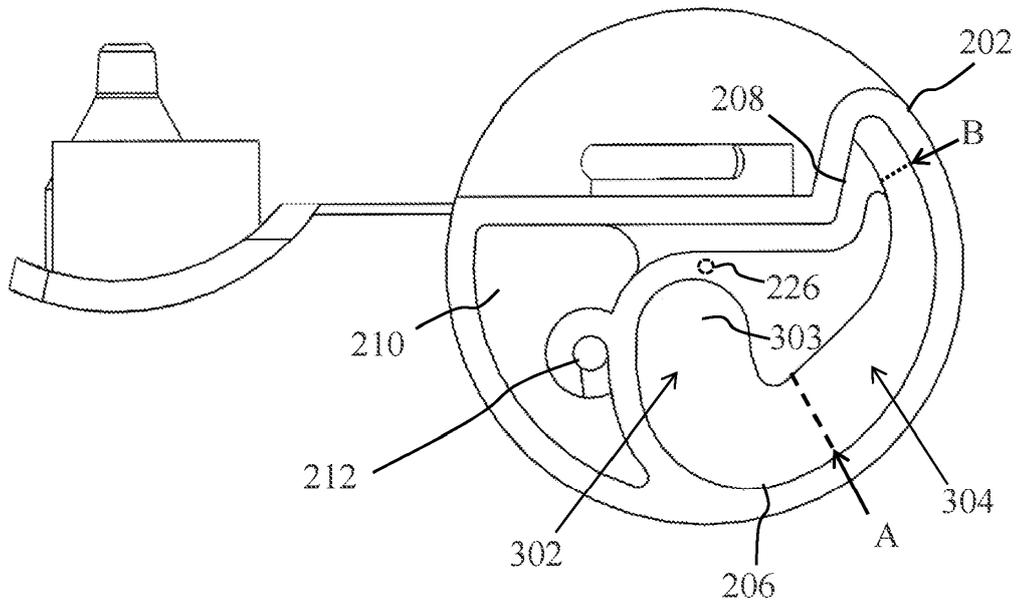
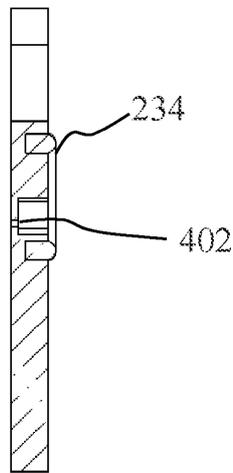
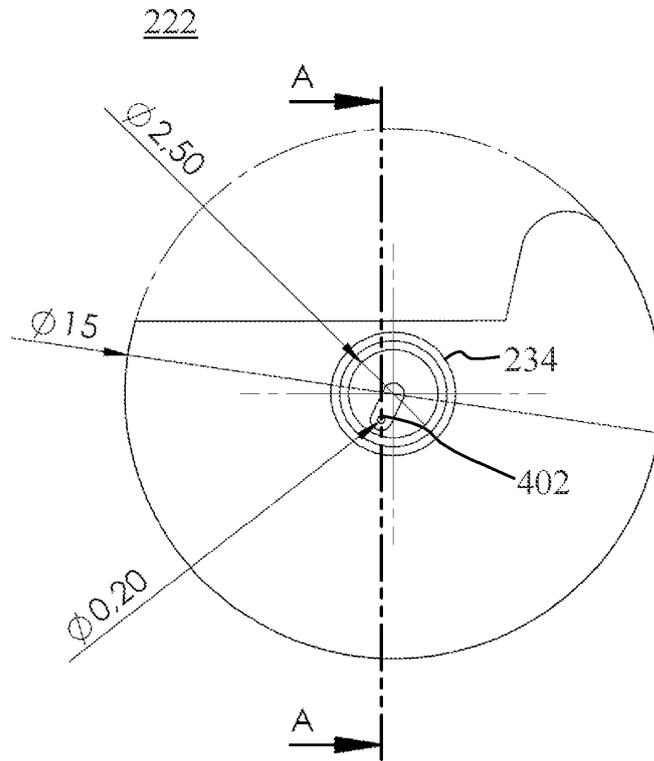


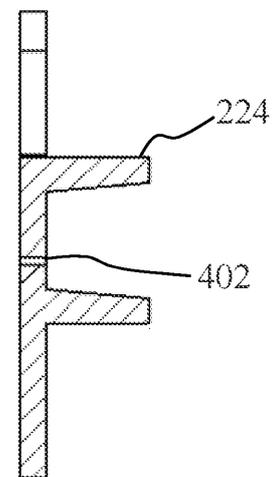
FIG. 3

FIG. 4A



SECCIÓN A-A

FIG. 4B



SECCIÓN A-A

FIG. 4C

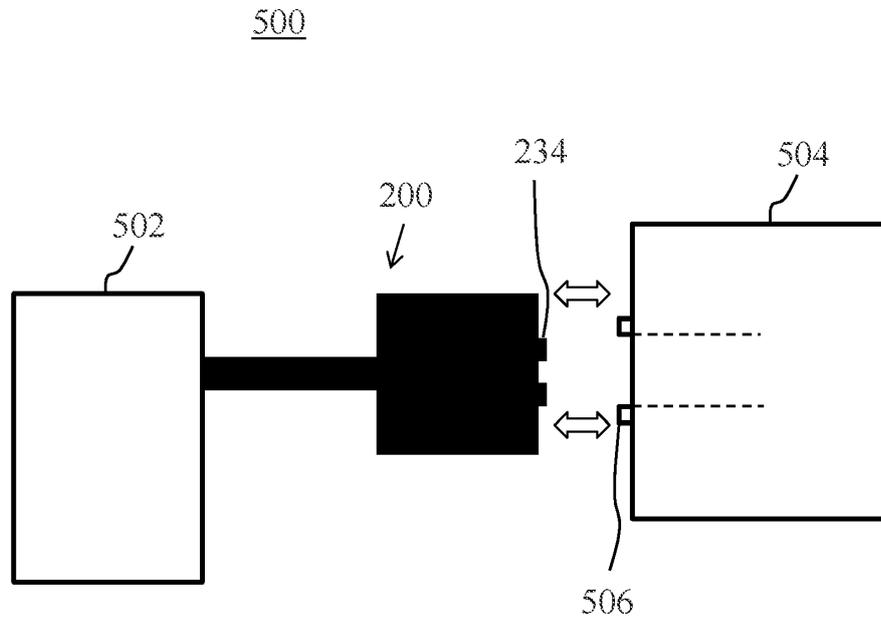


FIG. 5

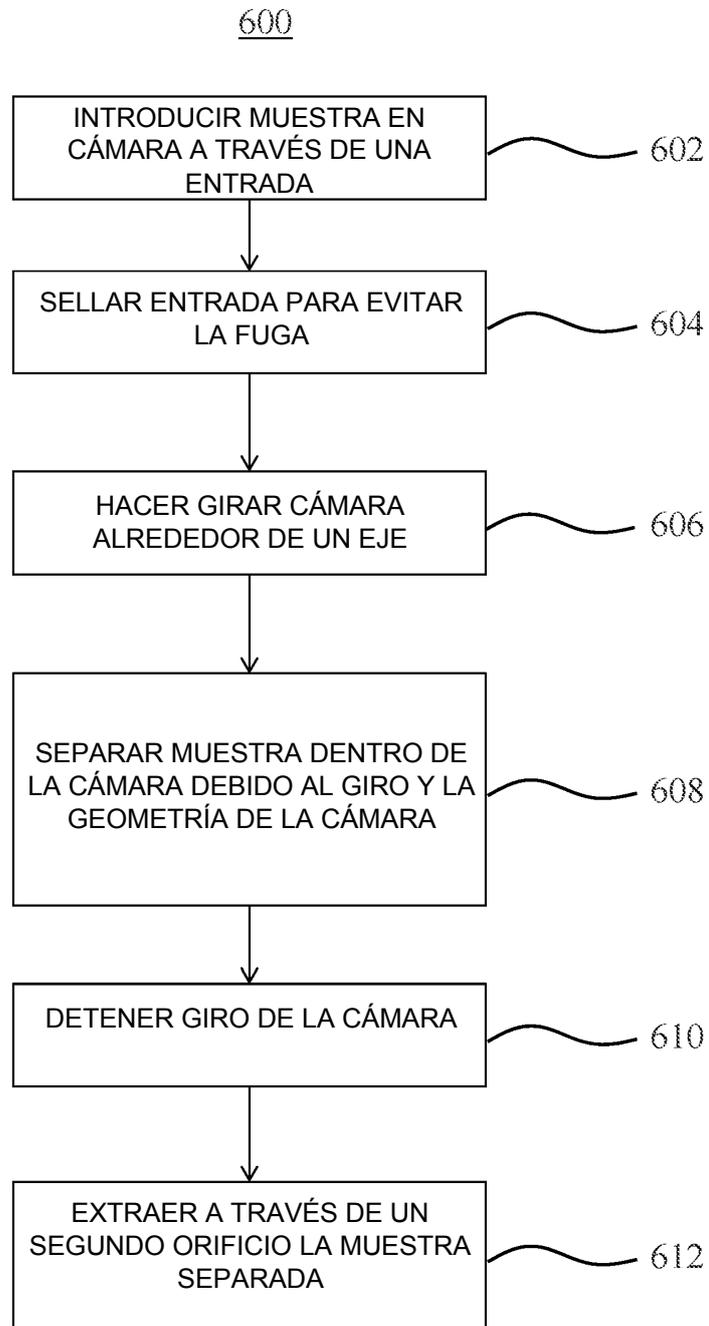


FIG. 6