

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 509**

51 Int. Cl.:

A61B 5/15 (2006.01)
A61B 5/151 (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)
B01L 3/02 (2006.01)
A61B 10/00 (2006.01)
A61J 1/06 (2006.01)
A61J 1/14 (2006.01)
G01N 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2015** **E 17162602 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019** **EP 3228249**

54 Título: **Dispositivo de mezcla y transferencia de sangre**

30 Prioridad:

14.10.2014 US 201462063536 P
20.08.2015 US 201562207618 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
01.08.2019

73 Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive, Mail Code 110
Franklin Lakes, NJ 07417-1880

72 Inventor/es:

IVOSEVIC, MILAN;
BLAKE, ALEXANDER JAMES y
MUTHARD, RYAN W.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 721 509 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 de mezcla y transferencia de sangre

5 REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de los Estados Unidos con el número de serie 62/063.536, titulada «Gestión de muestras de sangre utilizando espuma de célula abierta» presentada el 14 de octubre de 2014, y la solicitud provisional de los Estados Unidos con el número de serie 62/207.618, titulada «Gestión de muestras de sangre utilizando espuma de célula abierta» presentada el 20 de agosto de 2015.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la descripción

La presente descripción se refiere generalmente a un dispositivo de transferencia de sangre. Más concretamente, la presente descripción se refiere a un dispositivo de transferencia de sangre, un sistema de transferencia y análisis de sangre, una lanceta y un dispositivo de transferencia de sangre, y un procedimiento de carga de un anticoagulante.

2. Descripción de la técnica relacionada

La toma de muestras de sangre es un procedimiento común de asistencia sanitaria que implica la extracción de al menos una gota de sangre de un paciente. Las muestras de sangre se toman comúnmente de pacientes hospitalizados, de atención domiciliar y de la sala de urgencias, ya sea por pinchazo en el dedo, en el talón o por venopunción. Una vez recolectadas, las muestras de sangre pueden ser analizadas para obtener información médicamente útil, incluyendo, por ejemplo, la composición química, la hematología y la coagulación.

Los análisis de sangre determinan los estados fisiológicos y bioquímicos del paciente, como la enfermedad, el contenido de minerales, la eficacia del fármaco y la función de los órganos. Los análisis de sangre pueden realizarse en un laboratorio clínico o en el punto de atención cercano al paciente.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente descripción proporciona un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras adaptado para recibir una muestra. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras incluye una carcasa, un material con poros que se dispone dentro de la carcasa y un polvo anticoagulante seco dentro de los poros del material. En una realización, el material es un material de esponja. En otras realizaciones, el material es una espuma de célula abierta. En una realización, la espuma de célula abierta es tratada con un anticoagulante para formar un polvo anticoagulante seco que se distribuye finamente a través de los poros del material. Se puede recibir una muestra de sangre dentro del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras. La muestra de sangre se expone y se mezcla con el polvo anticoagulante mientras pasa a través del material.

Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción ofrece una mezcla uniforme y pasiva de sangre con un anticoagulante en condiciones de flujo continuo. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción podría atrapar coágulos de sangre u otros contaminantes dentro de la microestructura del material e impedir que se dispensen en un puerto de muestras de diagnóstico. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción permite un diseño simple y de bajo costo para la estabilización pasiva de la sangre en flujo continuo. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción permite la carga controlada y precisa de un anticoagulante en el material empapándolo con una solución de anticoagulante y agua y a continuación secándolo para formar un polvo anticoagulante seco y finamente distribuido a través de los poros del material.

Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción puede proporcionar una solución pasiva de mezcla de sangre eficaz para aplicaciones en donde la sangre fluye a través de una línea. Tal dispositivo de mezcla y transferencia de muestras es útil para pequeños volúmenes de sangre, por ejemplo, menos de 50 μ l o menos de 500 μ l, y/o donde las fuerzas inerciales, por ejemplo, basadas en la gravedad, son ineficaces para la mezcla manual a granel al voltear hacia adelante y hacia atrás un recipiente de recolección de sangre como el que se requiere para los tubos de vacío.

Según una realización de la presente invención, un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras adaptado para recibir una muestra incluye una carcasa que tiene un primer extremo, un segundo extremo y una pared lateral que se extiende entre ellos; un material que incluye poros y dispuesto dentro de la carcasa; y un polvo anticoagulante seco dentro de los poros del material.

En una configuración, la muestra es una muestra de sangre. En otra configuración, la carcasa está adaptada para recibir la muestra de sangre a través del primer extremo. En otra configuración más, con la muestra de sangre recibida dentro de la carcasa, la muestra de sangre pasa a través del material, mezclando así efectivamente la muestra de sangre con el polvo anticoagulante seco. En una configuración, la muestra de sangre se disuelve y se mezcla con el polvo anticoagulante seco mientras pasa a través del material. En otra configuración, el material es una espuma de célula abierta. En otra configuración más, el material es una esponja. En una configuración, el primer

extremo incluye una entrada. En otra configuración, el segundo extremo incluye una salida. En otra configuración más, la carcasa define una cámara de mezcla con un material que incluye poros dispuestos dentro de la cámara de mezcla. En una configuración, la carcasa incluye un canal de entrada en comunicación fluida con la entrada y la cámara de mezcla y un canal de salida en comunicación fluida con la cámara de mezcla y la salida. En otra configuración, la carcasa incluye una cámara de dispensación entre la cámara de mezcla y la salida.

Según otra realización de la presente invención, un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras adaptado para recibir una muestra incluye una carcasa que tiene un primer extremo, un segundo extremo y una pared lateral que se extiende entre ellos; un polvo anticoagulante seco dispuesto dentro de la carcasa; y un elemento de mezcla dispuesto dentro de la carcasa, el elemento de mezcla comprende una pluralidad de postes.

En una configuración, la muestra es una muestra de sangre. En otra configuración, la carcasa está adaptada para recibir la muestra de sangre a través del primer extremo. En otra configuración, con la muestra de sangre recibida dentro de la carcasa, el elemento mezclador interfiere con el flujo de la muestra de sangre para promover la mezcla de la muestra de sangre con el polvo anticoagulante seco. En una configuración, el primer extremo incluye una entrada. En otra configuración, el segundo extremo incluye una salida. En otra configuración, la carcasa define una cámara de mezcla con un polvo anticoagulante seco dispuesto dentro de la cámara de mezcla. En una configuración, la carcasa incluye un canal de entrada en comunicación fluida con la entrada y la cámara de mezcla y un canal de salida en comunicación fluida con la cámara de mezcla y la salida. En otra configuración, la carcasa incluye una cámara de dispensación entre la cámara de mezcla y la salida. En otra configuración adicional, la carcasa incluye dos canales de flujo desviados entre el canal de entrada y el canal de salida.

Según otra realización más de la presente invención, un procedimiento de carga de un anticoagulante en un material que tiene poros incluye remojar el material en una solución líquida del anticoagulante y agua; evaporar el agua de la solución líquida; y formar un polvo anticoagulante seco dentro de los poros del material.

En una configuración, el material es una esponja. En otra configuración, el material es una espuma de célula abierta.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características y ventajas mencionadas anteriormente y otras de esta descripción, y la manera de alcanzarlas, se harán más evidentes y la descripción en sí se entenderá mejor por referencia a las siguientes descripciones de las realizaciones de la descripción tomadas junto con los dibujos adjuntos, en donde:

La figura 1 es una vista parcial en sección transversal de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras según una realización de la presente invención.

La figura 2 es una vista microscópica de la microestructura de un material de espuma de célula abierta que tiene un polvo anticoagulante seco distribuido en toda su microestructura según una realización de la presente invención.

La figura 3 es una vista parcial en sección transversal de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras según otra realización de la presente invención.

La figura 4 es una vista en perspectiva de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras según una realización de la presente invención.

La figura 5 es una vista parcial en sección transversal de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras según una realización de la presente invención.

La figura 6 es una vista parcial en sección transversal tomada a lo largo de la línea 6-6 de la figura 5 según una realización de la presente invención.

La figura 7 es una vista en perspectiva de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras según otra realización de la presente invención.

La figura 8 es una vista parcial en sección transversal de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras según otra realización de la presente invención.

La figura 9 es una vista parcial en sección transversal tomada a lo largo de la línea 9-9 de la figura 8 según una realización de la presente invención.

La figura 10 es una vista en perspectiva de realizaciones alternativas de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras según otra realización de la presente invención.

La figura 11A es una vista en perspectiva de un conjunto de jeringa según una realización de la presente invención.

La figura 11B es una vista en perspectiva parcial en primer plano del conjunto de jeringa de la figura 11A según una realización de la presente invención.

La figura 11C es una vista en perspectiva de un conjunto de jeringa según una realización de la presente invención.

La figura 12 es una vista en perspectiva de un material de espuma de célula abierta según una realización de la presente invención.

La figura 13 es una vista microscópica de la microestructura de un material de espuma de célula abierta que tiene un polvo anticoagulante seco distribuido en toda su microestructura según una realización de la presente invención.

La figura 14 es una vista microscópica de la microestructura de un material de espuma sin tratar.

La figura 15 es una vista en perspectiva de un conjunto de jeringa según una realización de la presente invención.

La figura 16 es un gráfico que muestra la captación de anticoagulantes por una muestra de sangre que fluye a través de un material de espuma de célula abierta que tiene un polvo anticoagulante seco distribuido a lo largo de su microestructura según una realización de la presente invención.

La figura 17 es una vista en perspectiva de un sistema de transferencia de sangre según una realización de la presente invención.

La figura 18 es una vista en perspectiva de un sistema de transferencia de sangre según una realización de la presente invención.

5 La figura 19 es una vista en perspectiva de un sistema de transferencia de sangre según una realización de la presente invención.

La figura 20 es una vista en perspectiva de un sistema de transferencia de sangre según una realización de la presente invención.

10 Los caracteres de referencia correspondientes indican partes correspondientes en las distintas vistas. Las ejemplificaciones expuestas en el presente documento ilustran realizaciones ejemplares de la descripción, y tales ejemplificaciones no deben interpretarse como limitantes del alcance de la descripción de ninguna manera.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 La siguiente descripción se proporciona para permitir a los expertos en la técnica hacer y usar las realizaciones descritas contempladas para llevar a cabo la invención. Sin embargo, varias modificaciones, equivalentes, variaciones y alternativas seguirán siendo evidentes para los expertos en la técnica.

20 Para los fines de la descripción que sigue, los términos «superior», «inferior», «derecha», «izquierda», «vertical», «horizontal», «superior», «inferior», «lateral», «longitudinal», y sus derivados se referirán a la invención como está orientada en las figuras de los dibujos. Sin embargo, debe entenderse que la invención puede asumir diversas variaciones alternativas, excepto cuando se especifique expresamente lo contrario. También debe entenderse que los dispositivos específicos ilustrados en los dibujos adjuntos, y descritos en la siguiente especificación, son simplemente realizaciones ejemplares de la invención. Por lo tanto, las dimensiones específicas y otras
25 características físicas relacionadas con las realizaciones descritas en este documento no deben considerarse como limitantes.

30 Las figuras 1-3 ilustran realizaciones ejemplares de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 está adaptado para recibir una muestra 12. En una realización, el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 incluye una carcasa 14, un material 16 que incluye poros 18 que está dispuesto dentro de la carcasa 14, y un polvo anticoagulante seco 20 dentro de los poros 18 del material 16.

35 Con una muestra 12 recibida dentro del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10, una parte del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 actúa como una cámara de flujo continuo para la mezcla eficaz de una muestra 12 con el polvo anticoagulante seco 20 dentro del material 16. En otras realizaciones, el material 16 puede contener otras sustancias secas. La mezcla eficaz se logra al pasar la muestra 12 a través del material 16 que tiene el polvo anticoagulante seco 20 distribuido en toda su microestructura.

40 Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 de la presente descripción ofrece una mezcla uniforme y pasiva de sangre con un anticoagulante en condiciones de flujo continuo. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 de la presente descripción puede atrapar coágulos de sangre u otros contaminantes dentro de la microestructura del material 16 e impedir que se dispensen en un puerto de muestras de diagnóstico. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 de la presente descripción permite un diseño simple y de bajo costo para
45 la estabilización pasiva de la sangre en flujo continuo. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 de la presente descripción permite la carga controlada y precisa de un anticoagulante en el material 16 empapándolo con una solución de anticoagulante y agua y a continuación secando el material 16 para formar un polvo anticoagulante seco 20 y finamente distribuido a través de los poros 18 del material 16.

50 Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 de la presente descripción puede proporcionar una solución pasiva de mezcla de sangre eficaz para aplicaciones en donde la sangre fluye a través de una línea. Tal dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 es útil para pequeños volúmenes de sangre, por ejemplo, menos de 50 μ l o menos de 500 μ l, y/o donde las fuerzas inerciales, por ejemplo, basadas en la gravedad, son ineficaces para la mezcla manual a granel al voltear hacia adelante y hacia atrás un recipiente de recolección de sangre como el que
55 se requiere para los tubos de vacío.

La figura 1 ilustra una realización ejemplar de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 de la presente descripción. Con referencia a la figura 1, en una realización, un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 incluye una carcasa 14, un material 16 que incluye poros 18 que están dispuestos dentro de la carcasa
60 14, y un polvo anticoagulante seco 20 dentro de los poros 18 del material 16. La carcasa 14 incluye un primer extremo 22, un segundo extremo 24 y una pared lateral 26 que se extiende entre el primer extremo 22 y el segundo extremo 24. En una realización, el primer extremo 22 incluye una entrada 28 y el segundo extremo 24 incluye una salida 30.

65 Con referencia a la figura 1, en una realización, la carcasa 14 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 incluye un canal de entrada 32 y un canal de salida 34. El canal de entrada 32 y el canal de salida 34 están en

comunicación fluida a través de un canal de flujo o cámara de mezcla 36. Por ejemplo, el canal de entrada 32 está en comunicación fluida con la entrada 28 y la cámara de mezcla 36; y el canal de salida 34 está en comunicación fluida con la cámara de mezcla 36 y la salida 30. En una realización, el material 16 está dispuesto dentro de la cámara de mezcla 36 de la carcasa 14.

5

En una realización, el material 16 es un material de esponja. En otras realizaciones, el material 16 es una espuma de célula abierta. En una realización, la espuma de célula abierta se trata con un anticoagulante, como se describe en detalle a continuación, para formar un polvo anticoagulante seco 20 finamente distribuido a lo largo de los poros 18 del material 16. Se puede recibir una muestra 12 dentro del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10.

10 En algunas realizaciones, la muestra 12 se sumerge en el material 16 con base en principios capilares. En algunas realizaciones, la muestra 12 puede ser una muestra de sangre. La muestra de sangre se expone y se mezcla con el polvo anticoagulante 20 mientras pasa a través de la intrincada microestructura del material 16. De esta manera, el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 produce una muestra estabilizada. En algunas realizaciones, la muestra estabilizada puede transferirse a un instrumento de diagnóstico tal como un dispositivo de análisis de sangre, un dispositivo de análisis en el punto de atención o un dispositivo analítico similar.

15

En una realización, el material 16 es una espuma de célula abierta. Por ejemplo, el material 16 es una espuma de célula abierta suave y deformable que es inerte a la sangre. En una realización, la espuma de célula abierta puede ser una espuma de melamina, tal como la espuma Basotect® comercialmente disponible de BASF. En otra realización, la espuma de célula abierta puede consistir en un copolímero de formaldehído-melamina-bisulfito de sodio. La espuma de célula abierta puede ser una espuma de célula abierta hidrófila flexible que es resistente al calor y a muchos solventes orgánicos. En una realización, la espuma de célula abierta puede ser un material de esponja.

20

Ahora se analizará un procedimiento de carga de un anticoagulante en un material 16 que tiene poros 18. En una realización, el procedimiento incluye remojar el material 16 en una solución líquida del anticoagulante y agua; evaporar el agua de la solución líquida; y formar un polvo anticoagulante seco 20 dentro de los poros 18 del material 16.

25

El procedimiento de la presente descripción permite la carga controlada y precisa de un anticoagulante en el material 16 empapándolo con una solución de anticoagulante y agua y a continuación secando el material 16 para formar un polvo anticoagulante seco 20 y finamente distribuido a través de los poros 18 del material 16 como se muestra en la figura 2.

30

Anticoagulantes como la heparina o EDTA (ácido etilendiamina tetra acético), así como otros agentes de estabilización de la sangre, podrían introducirse en el material 16 como una solución líquida empapando el material 16 en la solución líquida de una concentración deseada. Después de evaporar la fase líquida, por ejemplo, evaporando el agua de una solución de agua y heparina, se forma un polvo anticoagulante seco 20 y se distribuye finamente por toda la estructura interna del material 16, como se muestra en la figura 2. Por ejemplo, el polvo anticoagulante seco 20 se forma y se distribuye finamente a lo largo de los poros 18 del material 16. De manera similar, el material 16 podría tratarse para proporcionar una superficie de poro interno hidrófobo, hidrófilo o reactivo.

35

40

En una configuración, una ventaja clave de proporcionar una espuma de célula abierta como material 16 es que se puede cargar una cantidad conocida de anticoagulante en los poros 18 del material de espuma. Una concentración deseada de un anticoagulante puede disolverse en agua u otro disolvente adecuado y a continuación introducirse en los poros 18 del material de espuma de célula abierta 16 en forma líquida. En una realización, el anticoagulante se puede cargar en los poros 18 sumergiendo el material de espuma de célula abierta 16 en una solución de anticoagulante y agua o disolvente y permitiendo posteriormente que el material de espuma de célula abierta 16 se seque. El material de espuma de célula abierta 16 puede dejarse secar en aire ambiente o en un horno calentado. Después del secado, el anticoagulante puede distribuirse a través de la microestructura interna del material de espuma de célula abierta 16 en forma de polvo seco.

45

50

Se observa que el material de espuma hidrófila adecuado que tiene poros celulares interconectados puede cargarse con anticoagulante, como se describe anteriormente, y usarse como se describe en la presente memoria para la estabilización de la sangre en flujo continuo.

55

Una ventaja clave de usar un material de espuma de célula abierta a base de melamina es que las espumas de melamina tienen un sesgo de analito generalmente bajo. Como se analiza en este documento, el sesgo de analito es la diferencia en un valor medido de un analito en comparación con un valor de control de sangre. En general, el sesgo de analito se produce cuando los analitos se adhieren a la superficie de un material, cuando los analitos se lixivian de un material, a través de la introducción de otros componentes que pueden interferir con una medición, o al activar un proceso biológico. Los materiales adicionales de espuma de célula abierta que son adecuados para su uso como se describe en el presente documento incluyen polímeros termoplásticos y termoestables orgánicos y copolímeros, que incluyen, entre otros, poliolefinas, poliimidas, poliamidas, tales como tereftalato de polietileno (PET), polipropileno (PP), polietileno (PE), y similares. El material puede tener una estructura fibrosa, como una forma de fibra tejida o aleatoria, o una estructura 3D irregular.

60

65

Con el fin de evitar o minimizar el sesgo de analito potencial asociado con la carcasa 14 del dispositivo de transferencia 10, el material de la carcasa 14 puede tratarse. En una realización, la carcasa 14 puede tratarse con un recubrimiento aditivo que actúa para bloquear los analitos para que no se adhieran a una superficie. Los recubrimientos aditivos pueden incluir, pero no se limitan a, 1.) proteínas, como la albúmina de suero bovino (BSA), caseína o leche sin grasa, 2.) surfactantes como el polisorbato 20 (Tween 20) y organosilicona (L- 720), 3.) polímeros y copolímeros tales como polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP), 4.) carbohidratos tales como destrán y glucosaminoglicanos, como heparina, y 5.) membrana celular que simula polímeros como Lipidure.

Alternativamente, la carcasa 14 puede tratarse con una modificación química de la superficie. Las modificaciones químicas de la superficie pueden incluir, pero no están limitadas a, 1.) tratamiento con plasma de gas, 2.) enlace químico o polietilenglicol (PEG) u otros polímeros para lograr una hidrofobicidad o hidrofilia deseadas, 3.) modificación química de la superficie para incluir composiciones hidrófilas tales como etilenglicol, o grupos hidrófobos, tales como largas cadenas de carbono, y 4.) deposición de vapor de una sustancia, tal como parileno. Se aprecia aquí que pueden usarse combinaciones de cualquiera de los materiales anteriores para lograr las propiedades deseadas para minimizar el sesgo de analito para un analito específico o grupo de analitos.

En una realización, la cámara de mezcla 36 incluye el material 16 que tiene un polvo anticoagulante seco 20 en su interior. Por ejemplo, refiriéndose a las figuras 1 y 3, el material 16 está dispuesto dentro de la cámara de mezcla 36 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10. El anticoagulante se puede cargar en el material 16 que tiene poros 18 como se describe anteriormente.

Con referencia a la figura 1, la carcasa 14 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 está adaptado para recibir una muestra 12 a través del primer extremo 22. Por ejemplo, la carcasa 14 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 está adaptado para recibir una muestra 12 a través de la entrada 28. Después de que la muestra 12 entre en el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 a través de la entrada 28, la muestra 12 fluye a través del canal de entrada 32 a la cámara de mezcla 36.

Con la muestra 12 recibida dentro de la cámara de mezcla 36, la cámara de mezcla 36 actúa como una cámara de flujo continuo para la mezcla eficaz de una muestra 12 con el polvo anticoagulante seco 20 dentro del material 16. En otras realizaciones, el material 16 puede contener otras sustancias secas. La mezcla eficaz se logra al pasar la muestra 12 a través del material 16 que tiene el polvo anticoagulante seco 20 distribuido en toda su microestructura. La muestra 12 se disuelve y se mezcla con el polvo anticoagulante seco 20 mientras pasa a través del material 16.

Con referencia a la figura 2, se ilustra una vista de la microestructura del material 16 que tiene un polvo anticoagulante seco 20 distribuido en toda su microestructura, por ejemplo, sus poros 18.

Con referencia a la figura 3, en una realización, la carcasa 14 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10 incluye una cámara de dispensación o una cámara de retención 38. La cámara de dispensación 38 puede estar adyacente a la salida 30 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10. Por ejemplo, la cámara de dispensación 38 puede estar dispuesta entre la cámara de mezcla 36 y la salida 30.

Una vez que la muestra de sangre se expone y se mezcla con el polvo anticoagulante 20 mientras pasa a través de la intrincada microestructura del material 16, una muestra estabilizada fluye desde el material 16 a la cámara de dispensación 38 a través del canal de salida 34. La muestra estabilizada puede permanecer dentro de la cámara de dispensación 38 hasta que se desee transferir la muestra estabilizada desde el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 10. Por ejemplo, la muestra estabilizada puede transferirse a un instrumento de diagnóstico tal como un dispositivo de análisis de sangre, un dispositivo de análisis en el punto de atención o un dispositivo analítico similar.

Las figuras 4-10 ilustran otras realizaciones ejemplares de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción. Haciendo referencia a las figuras. 4-10, un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción también puede ser efectivo con pequeños volúmenes de sangre que generalmente están asociados con condiciones de flujo laminar que requieren obstáculos de flujo para promover la mezcla con un anticoagulante seco depositado en las paredes de la estructura de flujo continuo.

Las figuras 4-6 ilustran otra realización ejemplar de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100 está adaptado para recibir una muestra 112. En algunas realizaciones, la muestra 112 puede ser una muestra de sangre. En una realización, el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100 incluye una carcasa 114, un polvo anticoagulante seco 120 dispuesto dentro de la carcasa 114, y un elemento de mezcla 115 dispuesto dentro de la carcasa 114.

La carcasa 114 incluye un primer extremo 122, un segundo extremo 124 y una pared lateral 126 que se extiende entre el primer extremo 122 y el segundo extremo 124. En una realización, el primer extremo 122 incluye una entrada 128 y el segundo extremo 124 incluye una salida 130.

Con referencia a la figura 5, en una realización, la carcasa 114 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100 incluye un canal de entrada 132 y un canal de salida 134. El canal de entrada 132 y el canal de salida 134 están en comunicación fluida a través de un canal de flujo o cámara de mezcla 136. Por ejemplo, el canal de entrada 132 está en comunicación fluida con la entrada 128 y la cámara de mezcla 136; y el canal de salida 134 está en comunicación fluida con la cámara de mezcla 136 y la salida 130. En una realización, el polvo anticoagulante seco 120 está dispuesto dentro de la cámara de mezcla 136 de la carcasa 114.

En una realización, el canal de entrada 132 y el canal de salida 134 están en comunicación fluida a través de un primer canal de flujo 140 y un segundo canal de flujo 142. Por ejemplo, el canal de entrada 132 puede bifurcarse en dos canales de flujo separados, por ejemplo, el primer canal de flujo 140 y el segundo canal de flujo 142. Los dos canales de flujo separados, por ejemplo, el primer canal de flujo 140 y el segundo canal de flujo 142, pueden fluir hacia el canal de salida 134 como se muestra en la figura 5.

El primer canal de flujo 140 incluye paredes 144 y el segundo canal de flujo 142 incluye paredes 146. En una realización, una primera porción del polvo anticoagulante seco 120 se deposita en las paredes 144 y una segunda porción del polvo anticoagulante seco 120 se deposita en las paredes 146. Por ejemplo, en una realización, una primera porción del polvo anticoagulante seco 120 se deposita sobre una superficie interior 148 de la carcasa 114, por ejemplo, una superficie interior de la pared 144, y una segunda porción del polvo anticoagulante seco 120 se deposita sobre una superficie interior 148 de la carcasa 114, por ejemplo, una superficie interior de la pared 146.

Con referencia a la figura 5, en una realización, la carcasa 114 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100 incluye una cámara de dispensación o una cámara de retención 138. La cámara de dispensación 138 puede estar adyacente a la salida 130 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100. Por ejemplo, la cámara de dispensación 138 puede estar dispuesta entre la cámara de mezcla 136 y la salida 130. En una realización, la cámara de dispensación 138 se puede colocar entre los canales de flujo 140, 142 y la salida 130.

En una realización, el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100 incluye un elemento de mezcla 115 dispuesto dentro de la carcasa 114. Por ejemplo, una parte de la cámara de mezcla 136 también puede incluir obstáculos o promotores de mezclado 150 que interfieren con la trayectoria de flujo de la muestra de sangre, promoviendo así la mezcla entre la muestra de sangre y el polvo anticoagulante seco 120. En algunas realizaciones, una parte del primer canal de flujo 140 y una parte del segundo canal de flujo 142 pueden incluir obstáculos o promotores de mezclado 150 que interfieren con la trayectoria de flujo de la muestra de sangre, promoviendo así la mezcla entre la muestra de sangre y el polvo anticoagulante seco 120.

Haciendo referencia a las figuras 4-6, el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100 está adaptado para recibir una muestra 112 a través del primer extremo 122. Por ejemplo, la carcasa 114 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100 está adaptado para recibir una muestra 112 a través de la entrada 128. La muestra 112 fluye hacia la entrada 128 y hacia el canal de entrada 132. En algunas realizaciones, la muestra 112 puede ser una muestra de sangre.

Con la muestra de sangre recibida dentro del canal de entrada 132, una primera parte 152 de la muestra de sangre fluye hacia el primer canal de flujo 140 y una segunda parte 154 de la muestra de sangre fluye hacia el segundo canal de flujo 142. El primer canal de flujo 140 proporciona una primera trayectoria de flujo para la primera parte 152 de la muestra de sangre y el segundo canal de flujo 142 proporciona una segunda trayectoria de flujo para la segunda porción 154 de la muestra de sangre.

Con la primera parte 152 de la muestra de sangre recibida dentro del primer canal de flujo 140, la primera parte 152 de la muestra de sangre se mezcla con una primera parte del polvo anticoagulante seco 120 depositado en las paredes 144 del primer canal de flujo 140. El primer canal de flujo 140 también puede incluir obstáculos o promotores de mezclado 150 que interfieren con la trayectoria de flujo de la muestra de sangre, promoviendo así la mezcla entre la muestra de sangre y la primera porción del polvo anticoagulante seco 120. Después de mezclar, la primera porción 152 de la muestra de sangre y la primera porción del polvo anticoagulante seco 120, es decir, una muestra de sangre estabilizada, viajan al canal de salida 134.

Con la segunda parte 154 de la muestra de sangre recibida dentro del segundo canal de flujo 142, la segunda parte 154 de la muestra de sangre se mezcla con una segunda parte del polvo anticoagulante seco 120 depositado en las paredes 146 del segundo canal de flujo 142. El segundo canal de flujo 142 también puede incluir obstáculos o promotores de mezclado 150 que interfieren con la trayectoria de flujo de la muestra de sangre, promoviendo así la mezcla entre la muestra de sangre y la segunda porción del polvo anticoagulante seco 120. Después de mezclar, la segunda porción 154 de la muestra de sangre y la segunda porción del polvo anticoagulante seco 120, es decir, una muestra de sangre estabilizada, viajan al canal de salida 134.

En otras realizaciones, otras porciones del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 100 también pueden incluir obstáculos o mezcladores 150 que interfieren con la trayectoria de flujo de la muestra de sangre, promoviendo así la mezcla entre la muestra de sangre y el polvo anticoagulante seco 120.

Las figuras 7-10 ilustran otras realizaciones ejemplares de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción. Haciendo referencia a las figuras. 7 y 8, el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200 está adaptado para recibir una muestra 212. En algunas realizaciones, la muestra 212 puede ser una muestra de sangre. En una realización, el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200 incluye una carcasa 214, un polvo anticoagulante seco 220 dispuesto dentro de la carcasa 214, y un elemento de mezcla 215 dispuesto dentro de la carcasa 214.

La carcasa 214 incluye un primer extremo 222, un segundo extremo 224 y una pared lateral 226 que se extiende entre el primer extremo 222 y el segundo extremo 224. En una realización, el primer extremo 222 incluye una entrada 228 y el segundo extremo 224 incluye una salida 230.

Con referencia a la figura 8, en una realización, la carcasa 214 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200 incluye un canal de entrada 232 y un canal de salida 234. El canal de entrada 232 y el canal de salida 234 están en comunicación fluida a través de un canal de flujo o cámara de mezcla 236. Por ejemplo, el canal de entrada 232 está en comunicación fluida con la entrada 228 y la cámara de mezcla 236; y el canal de salida 234 está en comunicación fluida con la cámara de mezcla 236 y la salida 230. En una realización, el polvo anticoagulante seco 220 está dispuesto dentro de la cámara de mezcla 236 de la carcasa 214. En una realización, el polvo anticoagulante seco 220 se deposita en una superficie interior 260 de la carcasa 214.

Con referencia a la figura 8, en una realización, la carcasa 214 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200 incluye una cámara de dispensación o una cámara de retención 238. La cámara de dispensación 238 puede estar adyacente a la salida 230 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200. Por ejemplo, la cámara de dispensación 238 puede estar dispuesta entre la cámara de mezcla 236 y la salida 230.

El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200 incluye un elemento de mezcla 215 dispuesto dentro de la carcasa 214. El elemento de mezcla 215 incluye una pluralidad de postes 270. Por ejemplo, la cámara de mezcla 236 puede incluir una pluralidad de postes 270 que interfieren con la trayectoria de flujo de la muestra de sangre, promoviendo así la mezcla entre la muestra de sangre y el polvo anticoagulante seco 220.

Haciendo referencia a las figuras 7 y 8, el dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200 está adaptado para recibir una muestra 212 a través del primer extremo 222. Por ejemplo, la carcasa 214 del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200 está adaptado para recibir una muestra 212 a través de la entrada 228. La muestra 212 fluye hacia la entrada 228 y hacia el canal de entrada 232. En algunas realizaciones, la muestra 212 puede ser una muestra de sangre.

Con la muestra de sangre recibida dentro del canal de entrada 232, la muestra de sangre fluye hacia la cámara de mezcla 236. A medida que la muestra de sangre fluye hacia la cámara de mezcla 236, la muestra de sangre se mezcla con el polvo anticoagulante seco 220 depositado en una superficie interior 260 de la carcasa 214. La cámara de mezcla 236 puede incluir la pluralidad de postes 270 que interfieren con la trayectoria de flujo de la muestra de sangre, promoviendo así la mezcla entre la muestra de sangre y el polvo anticoagulante seco 220. Después de mezclar, la muestra de sangre y el polvo anticoagulante seco 220, es decir, una muestra de sangre estabilizada, viajan al canal de salida 234.

En otras realizaciones, otras porciones del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras 200 también pueden incluir elementos mezcladores 215 que interfieren con la trayectoria de flujo de la muestra de sangre, promoviendo así la mezcla entre la muestra de sangre y el polvo anticoagulante seco 220.

Con referencia a la figura 10, se ilustran realizaciones alternativas de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción.

Las figuras 11A-16 ilustran otra realización ejemplar de un material de la presente descripción. El material 502 incluye poros 505 y tiene un polvo anticoagulante seco 504 dentro de los poros 505 del material 502, como se describe anteriormente. En una realización, el material 502 es un material de esponja. En otras realizaciones, el material 502 es una espuma de célula abierta. En una realización, la espuma de célula abierta se trata con un anticoagulante, como se describe en detalle anteriormente, para formar un polvo anticoagulante seco 504 finamente distribuido a lo largo de los poros 505 del material 502.

En una realización, el material 502 es una espuma de célula abierta. Por ejemplo, el material 502 es una espuma de célula abierta suave y deformable que es inerte a la sangre. En una realización, la espuma de célula abierta puede ser una espuma de melamina, tal como la espuma Basotect® comercialmente disponible de BASF. En otra realización, la espuma de célula abierta puede consistir en un copolímero de formaldehído-melamina-bisulfato de sodio. La espuma de célula abierta puede ser una espuma de célula abierta hidrófila flexible que es resistente al calor y a muchos solventes orgánicos. En una realización, la espuma de célula abierta puede ser un material de esponja.

Haciendo referencia a las figuras 11A-16, el material 502 se puede utilizar con un conjunto de jeringa 500. El

conjunto de jeringa 500 puede incluir un material de espuma de célula abierta 502 que tiene un polvo anticoagulante seco 504 en su interior. El material de espuma de célula abierta 502 está dispuesto dentro del conjunto de jeringa 500. El anticoagulante se puede cargar en el material de espuma de célula abierta 502 que tiene poros 505 como se describe anteriormente.

En una realización, el conjunto de jeringa 500 incluye un cilindro de jeringa 506 que tiene un primer extremo 508, un segundo extremo 510 y una pared lateral 512 que se extiende entre ellos y que define un interior 514. Haciendo referencia a las figuras. 11A-11C y 15, el material de espuma de célula abierta 502 está dispuesto dentro del interior 514 del cilindro de jeringa 506.

En una realización, el conjunto de jeringa 500 incluye un vástago de émbolo 516 y un tapón 518. El vástago de émbolo 516 incluye un primer extremo 520 y un segundo extremo 522. El tapón 518 está enganchado con el segundo extremo 522 del vástago de émbolo 516 y está dispuesto de manera deslizante dentro del interior 514 del cilindro de jeringa 506. El tapón 518 está dimensionado en relación con el interior 514 del cilindro de jeringa 506 para proporcionar un acoplamiento de sellado con la pared lateral 512 del cilindro de jeringa 506.

El material de espuma de célula abierta 502 se coloca en el cilindro de la jeringa 506 para mezclar y estabilizar la sangre. La sangre se recoge en el cilindro de la jeringa 506 con el material de espuma de célula abierta 502 incrustado dentro del cilindro de la jeringa 506. La sangre estabilizada puede ser dispensada para su análisis. En una realización, el conjunto de jeringa 500 es una jeringa de gas de sangre arterial y la sangre estabilizada puede dispensarse para el análisis de gas de sangre.

En una realización, el conjunto de jeringa 500 actúa como una cámara de flujo continuo para la mezcla eficaz de una muestra de sangre con el polvo anticoagulante seco 504 dentro del material de espuma de célula abierta 502. En otras realizaciones, el material de espuma de célula abierta 502 puede contener otras sustancias secas. La mezcla eficaz se logra al pasar la muestra de sangre a través del material de espuma de célula abierta 502 que tiene el polvo anticoagulante seco 504 distribuido en toda su microestructura.

Con referencia a la figura 13, se ilustra una vista de la microestructura del material de espuma de célula abierta 502 que tiene un polvo anticoagulante seco 504 distribuido en toda su microestructura. Con referencia a la figura 14, se ilustra una vista de la microestructura de un material de espuma no tratado 502. Con referencia a la figura 16, se ilustra un gráfico que muestra la captación de anticoagulantes por una muestra de sangre que fluye a través de un material de espuma de célula abierta que tiene un polvo anticoagulante seco distribuido a lo largo de su microestructura.

Las figuras 17-20 ilustran una realización ejemplar de un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción. Haciendo referencia a las figuras. 17-20, en una realización, un sistema de transferencia de sangre 600 incluye un conjunto de jeringa 602, una línea 604 y un recipiente 606. En una realización, el recipiente 606 contiene sangre 608.

En una realización, la línea 604 incluye un material de espuma de célula abierta 612 que tiene un polvo anticoagulante seco 614 en su interior. El anticoagulante se puede cargar en el material de espuma de célula abierta 612 que tiene poros como se describe anteriormente. El material de espuma de célula abierta 612 está dispuesto dentro del conjunto de jeringa 604. La línea 604 incluye un primer extremo 616 y un segundo extremo 618.

En una realización, el conjunto de jeringa 602 incluye un cilindro de jeringa 620 y una pared lateral 622 que define un interior 624. Haciendo referencia a las figuras. 17-20, la línea 604 está adaptada para colocar el conjunto de jeringa 602 y el recipiente 606 en comunicación fluida. Por ejemplo, el primer extremo 616 de la línea 604 puede estar en comunicación fluida con el contenido del recipiente 606, y el segundo extremo 618 de la línea 604 puede estar en comunicación fluida con el conjunto de jeringa 602.

El material de espuma de célula abierta 612 se coloca en la línea 604 para mezclar y estabilizar la sangre. En una realización, la sangre 608 se transfiere desde el recipiente 606 al cilindro de jeringa 620 a través de la línea 604. Por ejemplo, una muestra de sangre, por ejemplo, sangre 608, pasa a través de la línea 604 con el material de espuma de célula abierta 612 incrustado dentro de la línea 604 a medida que la sangre se recoge en el cilindro de la jeringa 620. De esta manera, la sangre 608 se estabiliza antes de entrar en el cilindro de la jeringa 620. Después de que la sangre estabilizada 608 esté contenida dentro del cilindro de la jeringa 620, la sangre estabilizada 608 se puede dispensar para su análisis.

En una realización, la línea 604 actúa como una cámara de flujo continuo para la mezcla eficaz de una muestra de sangre con el polvo anticoagulante seco 614 dentro del material de espuma de célula abierta 612. En otras realizaciones, el material de espuma de célula abierta 612 puede contener otras sustancias secas. La mezcla eficaz se logra al pasar la muestra de sangre a través del material de espuma de célula abierta 612 que tiene el polvo anticoagulante seco 614 distribuido en toda su microestructura.

La presente descripción proporciona un material que incluye poros y tiene un polvo anticoagulante seco dentro de

los poros del material, como se describió anteriormente. En una realización, el material es un material de esponja. En otras realizaciones, el material es una espuma de célula abierta. En una realización, la espuma de célula abierta se trata con un anticoagulante, como se describe en detalle anteriormente, para formar un polvo anticoagulante seco finamente distribuido a lo largo de los poros del material.

5 La presente descripción proporciona diferentes aplicaciones y realizaciones del material. Por ejemplo, en una realización, un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción está adaptado para recibir una muestra. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras incluye una carcasa, un material con poros que se elimina dentro de la carcasa y un polvo anticoagulante seco dentro de los poros del material. En una
10 realización, el material es un material de esponja. En otras realizaciones, el material es una espuma de célula abierta. En una realización, la espuma de célula abierta se trata con un anticoagulante para formar un polvo anticoagulante seco finamente distribuido por los poros del material. Se puede recibir una muestra de sangre dentro del dispositivo de mezcla y transferencia de muestras. La muestra de sangre se expone y se mezcla con el polvo anticoagulante mientras pasa a través del material.

15 Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción ofrece una mezcla uniforme y pasiva de sangre con un anticoagulante en condiciones de flujo continuo. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción podría atrapar coágulos de sangre u otros contaminantes dentro de la microestructura del material e impedir que se dispensen en un puerto de muestras de diagnóstico. Un dispositivo de
20 mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción permite un diseño simple y de bajo costo para la estabilización de la sangre a través del flujo directo pasivo. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción permite la carga controlada y precisa de un anticoagulante en el material empapándolo con una solución de anticoagulante y agua y a continuación secándolo para formar un polvo anticoagulante seco y finamente distribuido a través de los poros del material.

25 Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras de la presente descripción puede proporcionar una solución pasiva de mezcla de sangre eficaz para aplicaciones en donde la sangre fluye a través de una línea. Tal dispositivo de mezcla y transferencia de muestras es útil para pequeños volúmenes de sangre, por ejemplo, menos de 50 μ l o menos de 500 μ l, y/o donde las fuerzas inerciales, por ejemplo, basadas en la gravedad, son ineficaces para la
30 mezcla manual a granel al voltear hacia adelante y hacia atrás un recipiente de recolección de sangre como el que se requiere para los tubos de vacío.

En otras realizaciones de la presente descripción, el material se puede utilizar con un sistema de mezcla y transferencia de muestras o un conjunto de jeringa, como se describe anteriormente.

35

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) adaptado para recibir una muestra (112, 212), que comprende:
5 una carcasa (114, 214) que tiene un primer extremo (122, 222), un segundo extremo (124, 224) y una pared lateral (126, 226) que se extiende entre ellos;
un polvo anticoagulante seco (120, 220) dispuesto dentro de la carcasa (114, 214); y
10 un elemento de mezcla (115, 215) dispuesto dentro de la carcasa (114, 214), **caracterizado porque** el elemento de mezcla (215) comprende una pluralidad de postes (270).
2. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 1, en donde la muestra (112, 212) es una muestra de sangre.
- 15 3. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 2, en donde la carcasa (114, 214) está adaptada para recibir la muestra de sangre dentro a través del primer extremo (122, 222).
4. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 3, en donde, con la muestra de sangre recibida dentro de la carcasa (114, 214), el elemento de mezcla (115, 215) interfiere con un flujo de la muestra de sangre para promover la mezcla de la muestra de sangre con el polvo anticoagulante seco (120, 220).
20
5. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 1, en donde el polvo anticoagulante seco (120, 220) se deposita sobre una superficie interior (148, 260) de la carcasa (114, 214).
- 25 6. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 1, en donde el primer extremo (122, 222) incluye una entrada (128, 228).
7. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 6, en donde el segundo extremo (124, 224) incluye una salida (130, 230).
30
8. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 7, en donde la carcasa (114, 214) comprende además una cámara de mezcla (136, 236), el polvo anticoagulante seco (120, 220) dispuesto dentro de la cámara de mezcla (136, 236).
- 35 9. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 8, en donde la carcasa (114, 214) comprende además un canal de entrada (132, 232) en comunicación fluida con la entrada (128, 228) y la cámara de mezcla (136, 236) y un canal de salida (134, 234) en comunicación fluida con la cámara de mezcla (136, 236) y la salida (130, 230).
- 40 10. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100, 200) de la reivindicación 8, en donde la carcasa (114, 214) comprende además una cámara de dispensación (138, 238) entre la cámara de mezcla (136, 236) y la salida (130, 230).
- 45 11. El dispositivo de mezcla y transferencia de muestras (100) de la reivindicación 10, en donde la carcasa (114) comprende además dos canales de flujo desviados (140, 142) entre el canal de entrada (132) y el canal de salida (134).

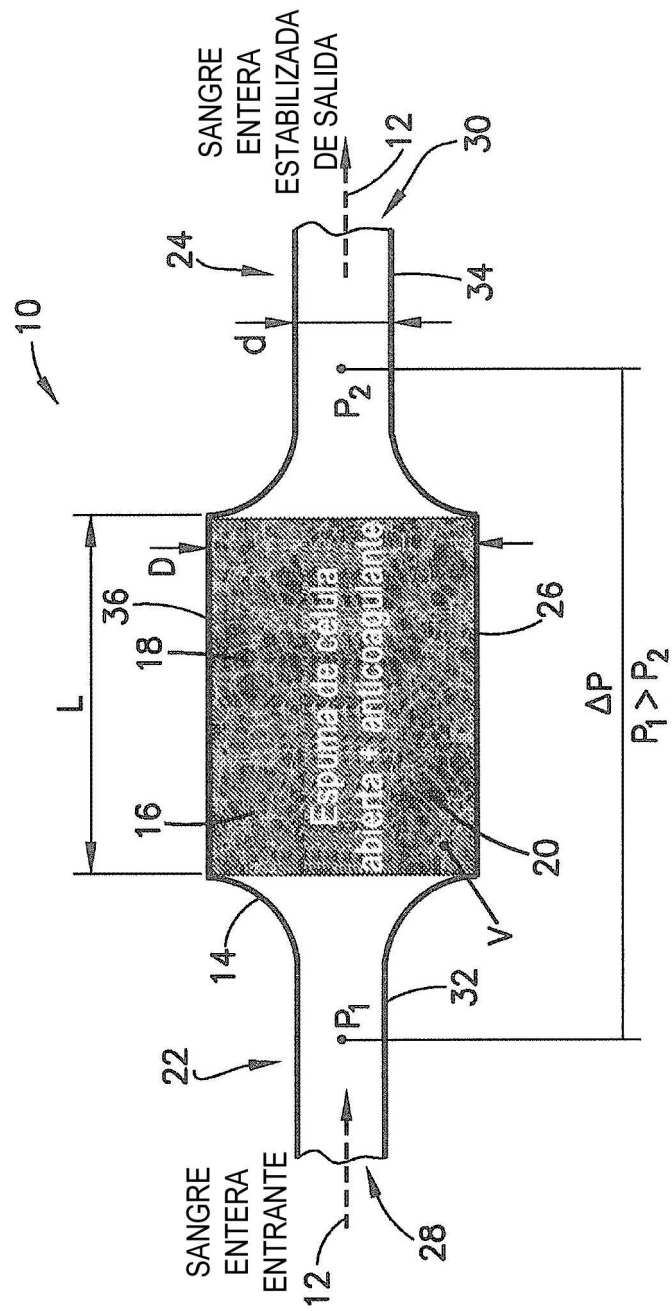


FIG.1

MICROESTRUCTURA DE ESPUMA DE CÉLULA ABIERTA CARGADA CON ANTICOAGULANTE

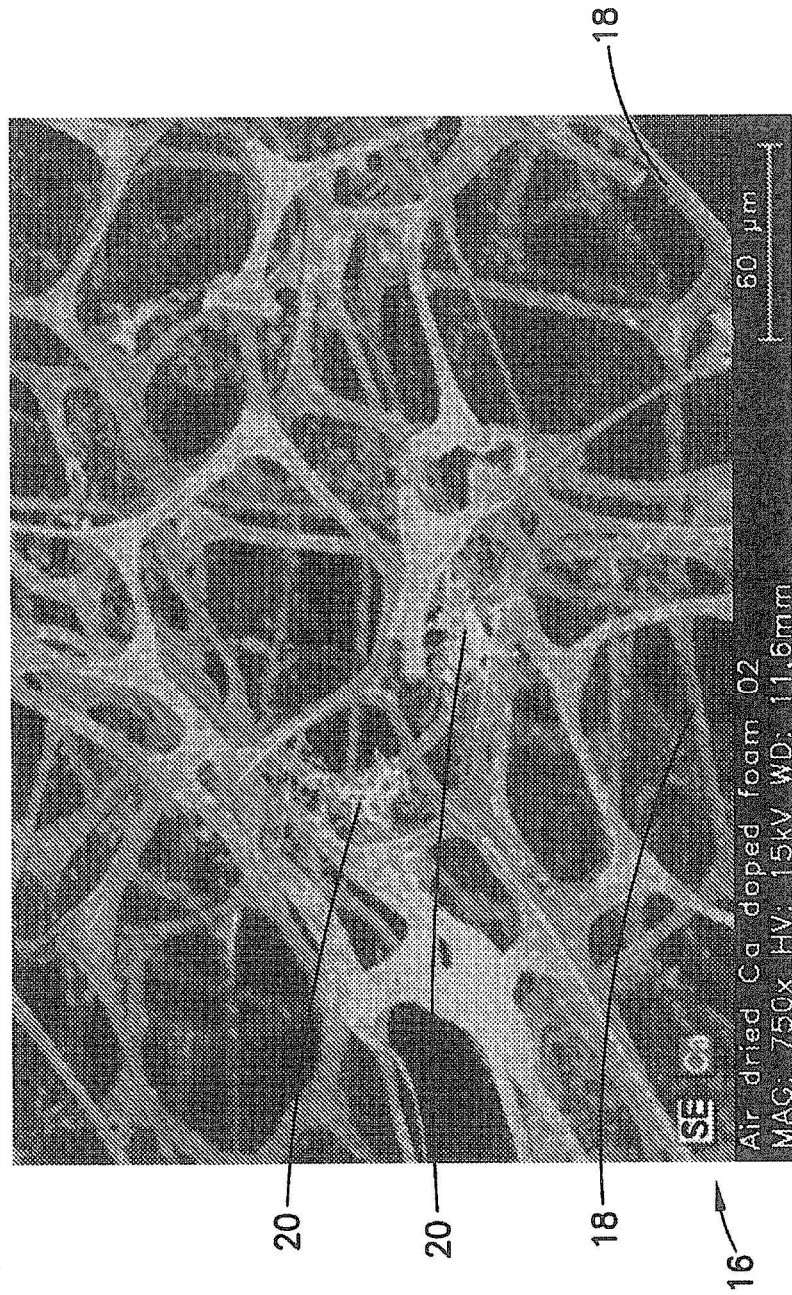


FIG.2

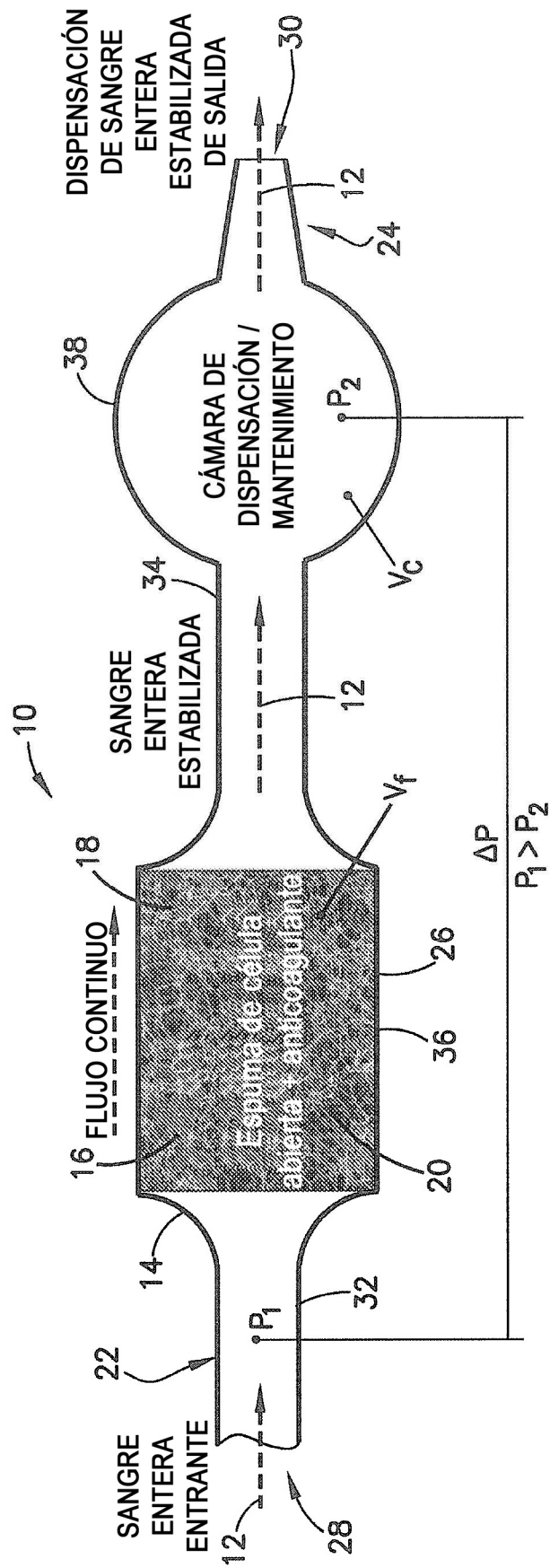


FIG.3

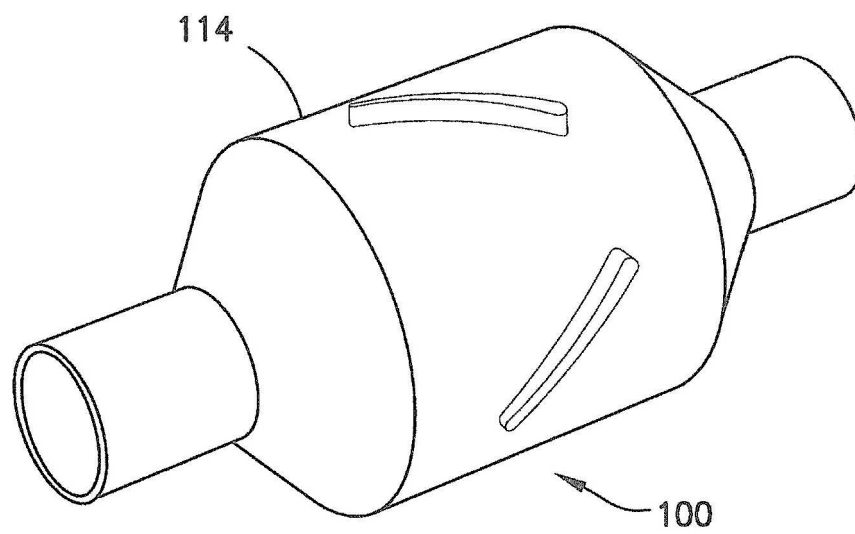


FIG. 4

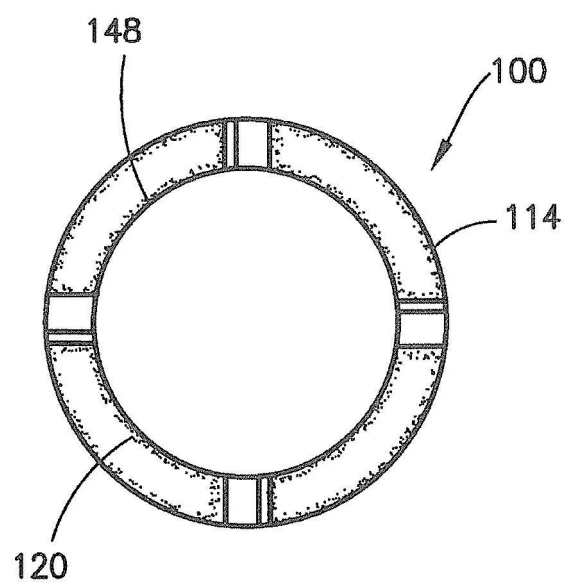


FIG. 6

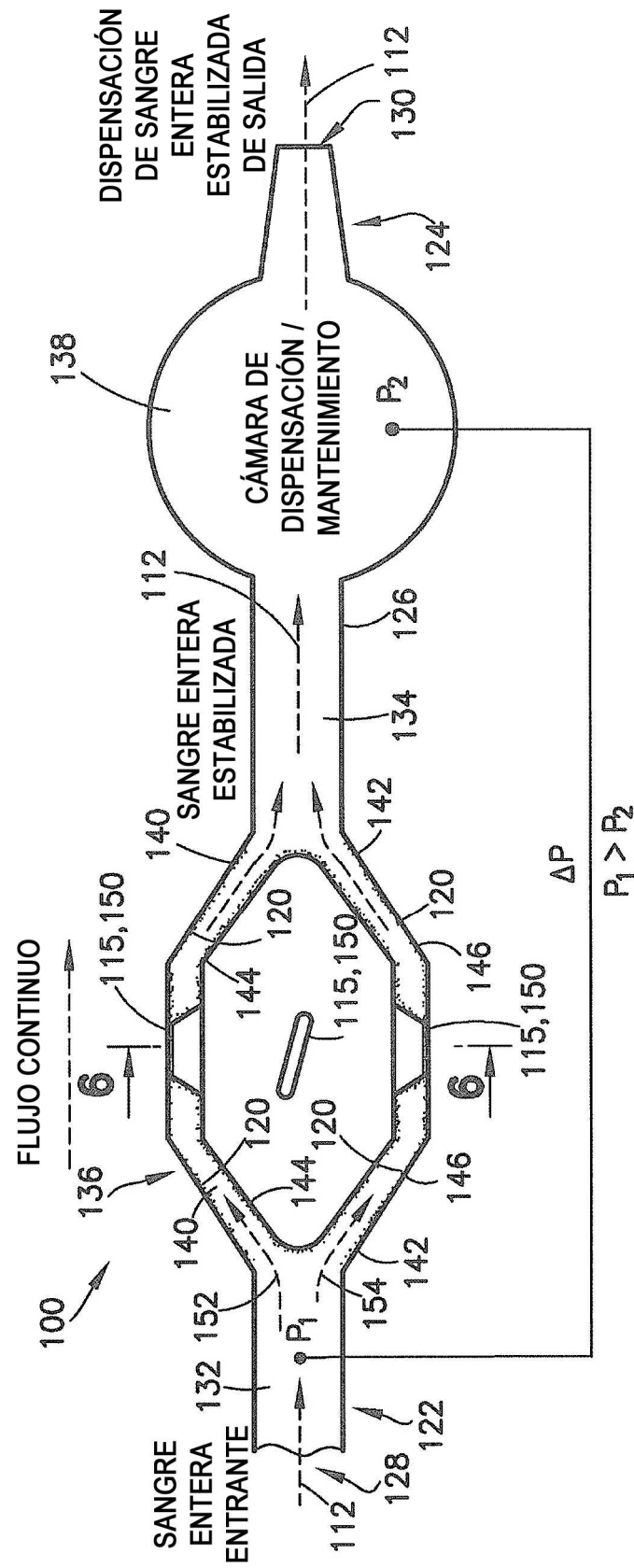


FIG.5

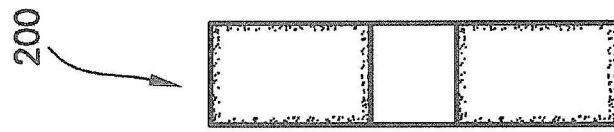


FIG. 9

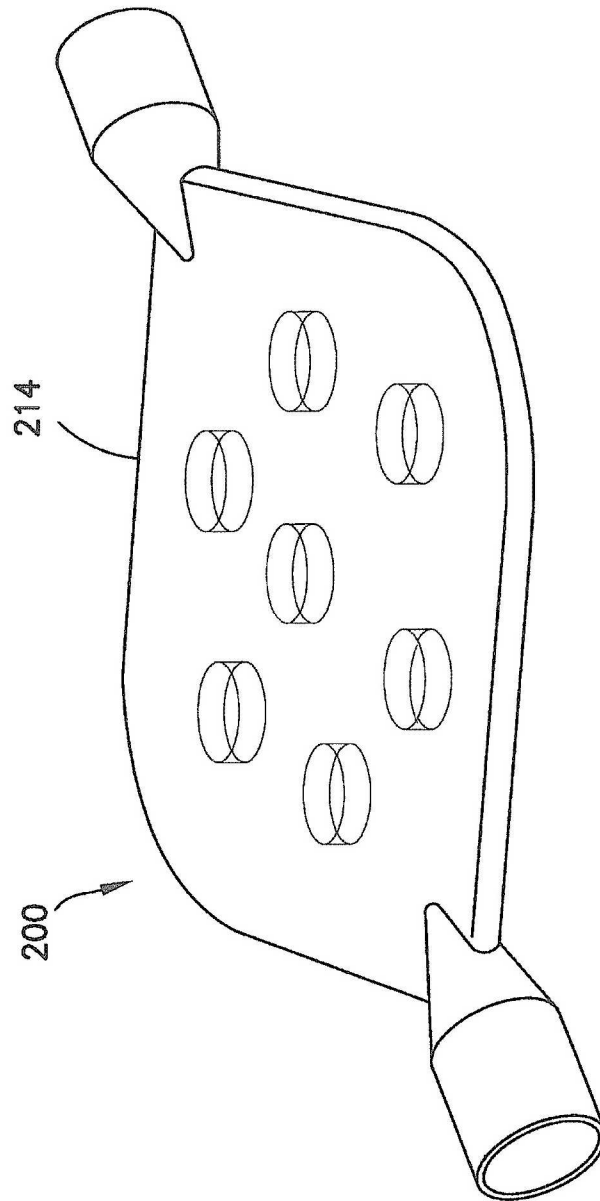


FIG. 7

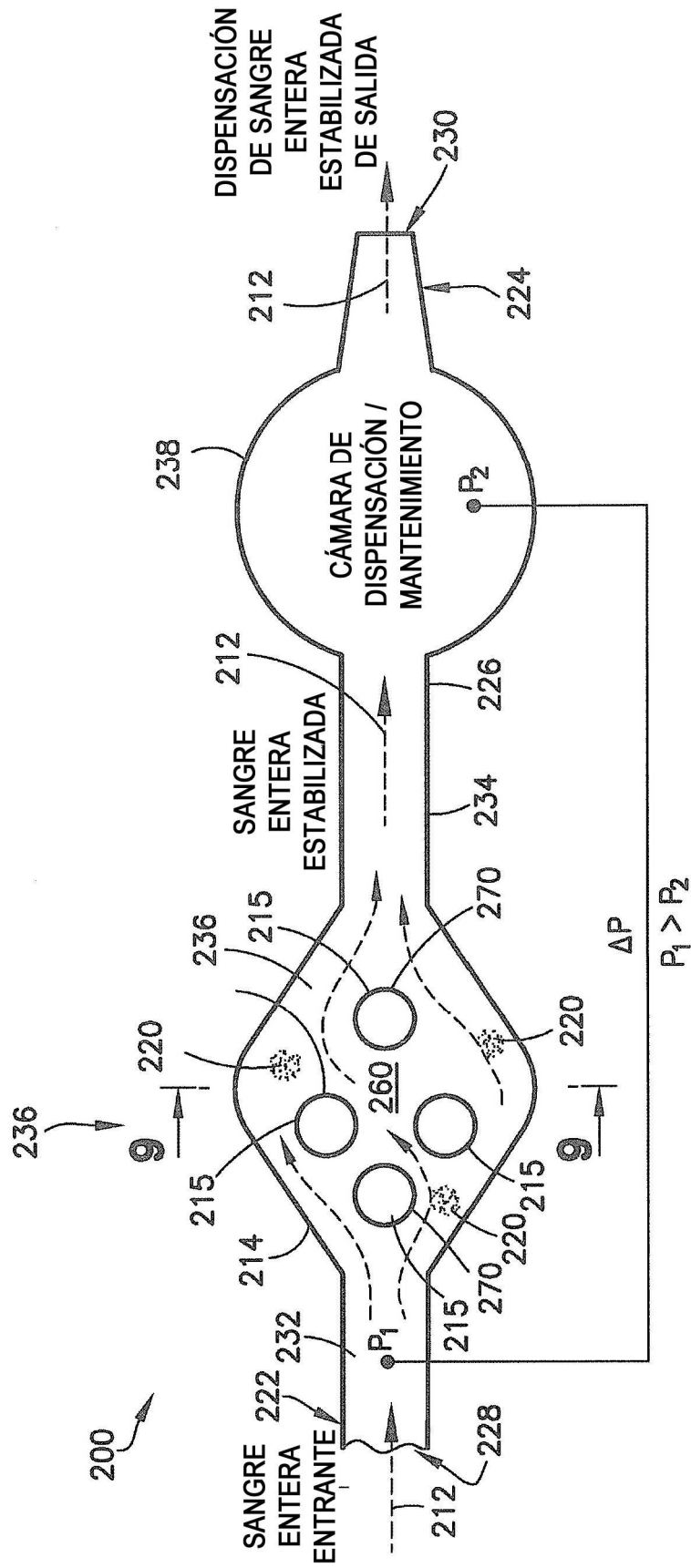


FIG.8

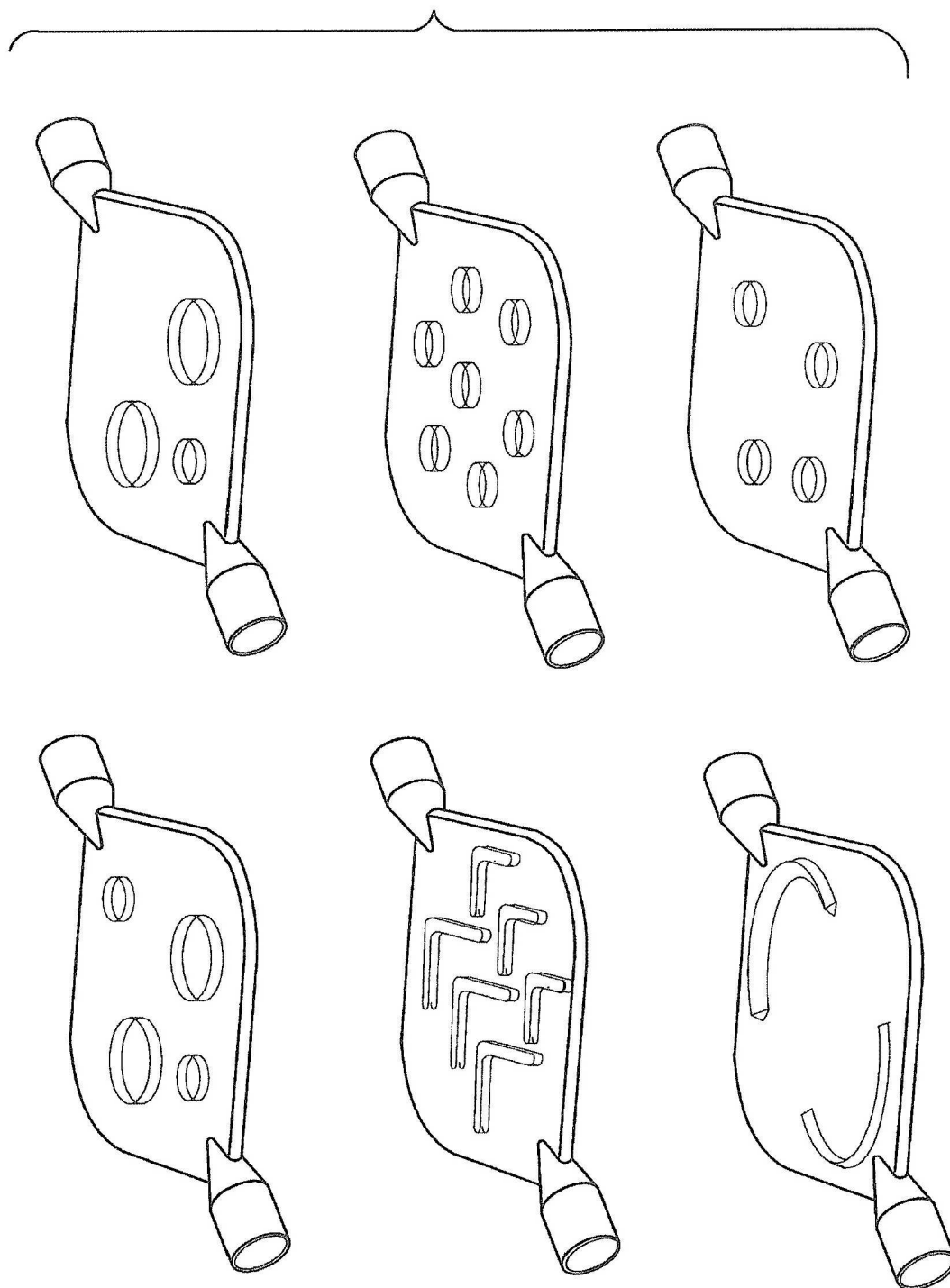


FIG.10

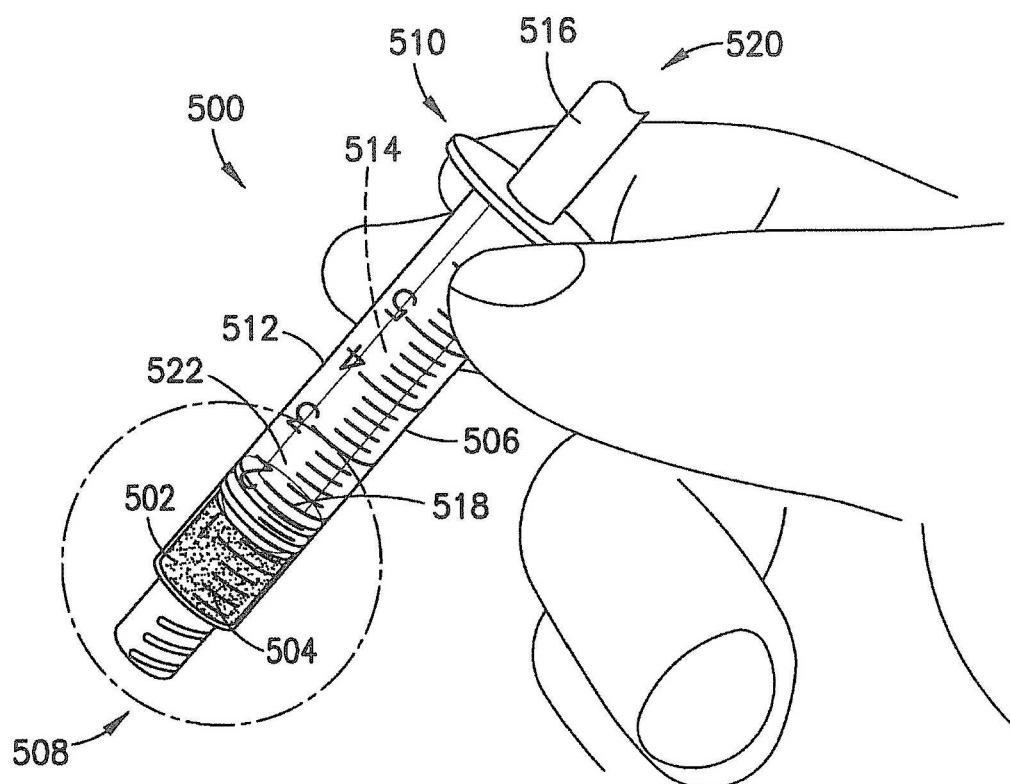


FIG.1 1A

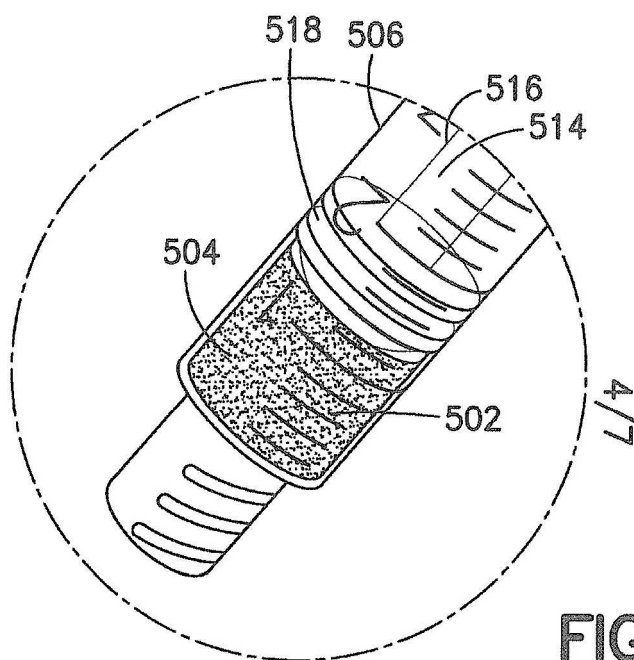


FIG. 11B

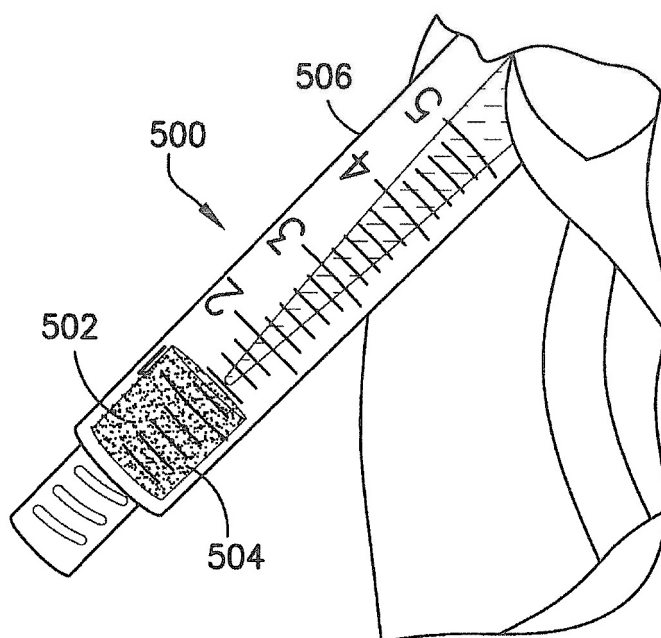


FIG. 11C

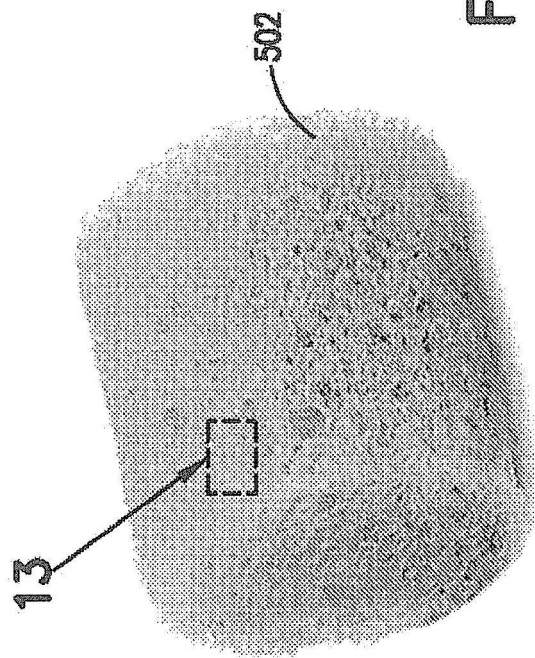


FIG. 12

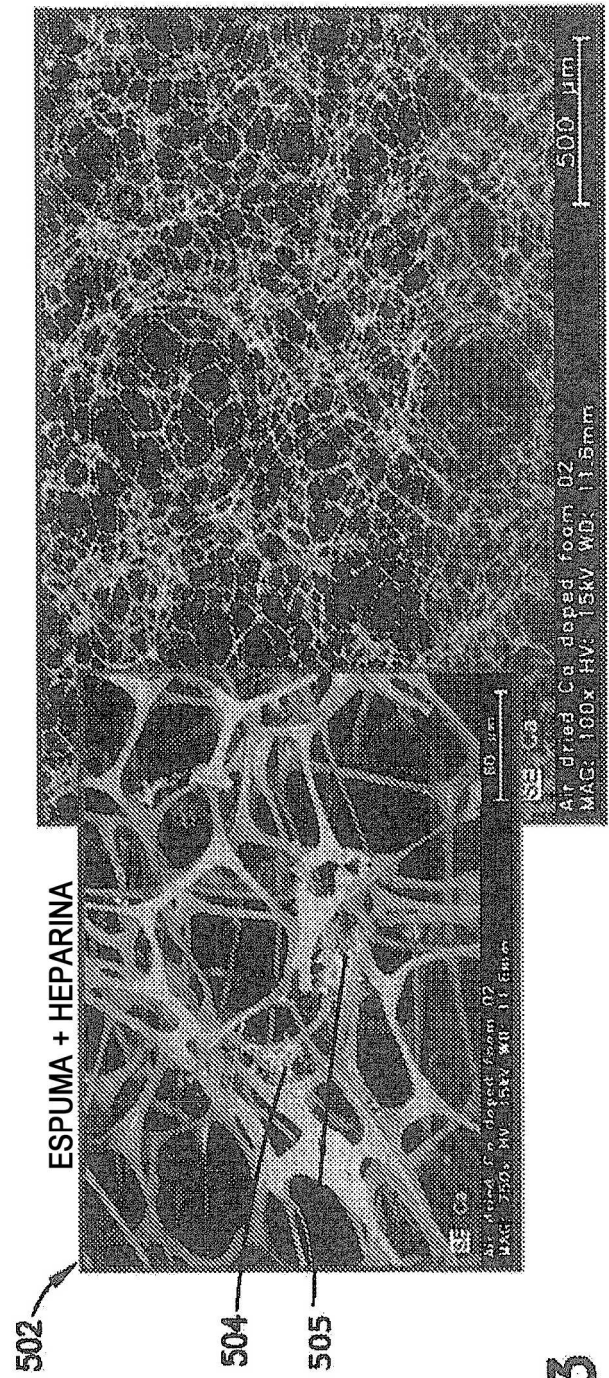


FIG. 13

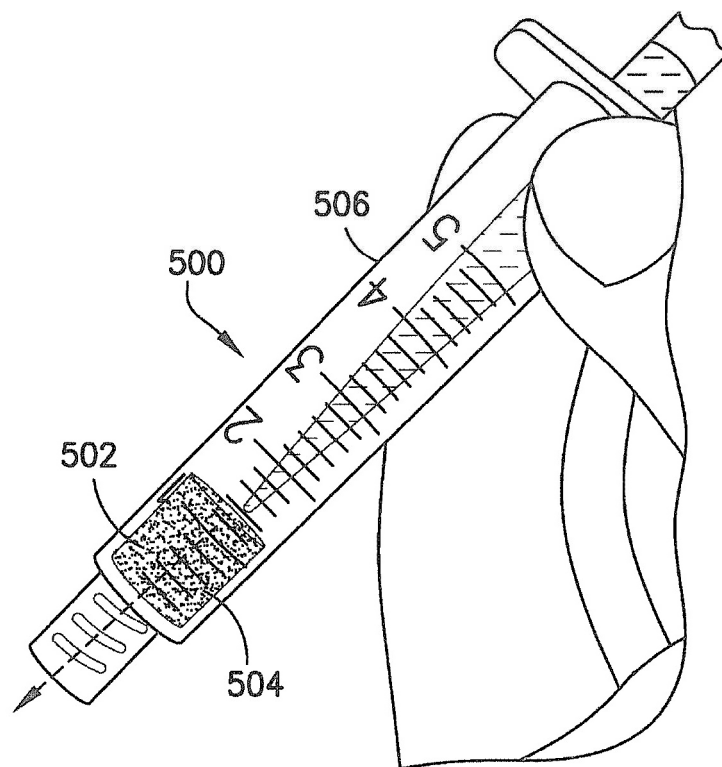


FIG.15

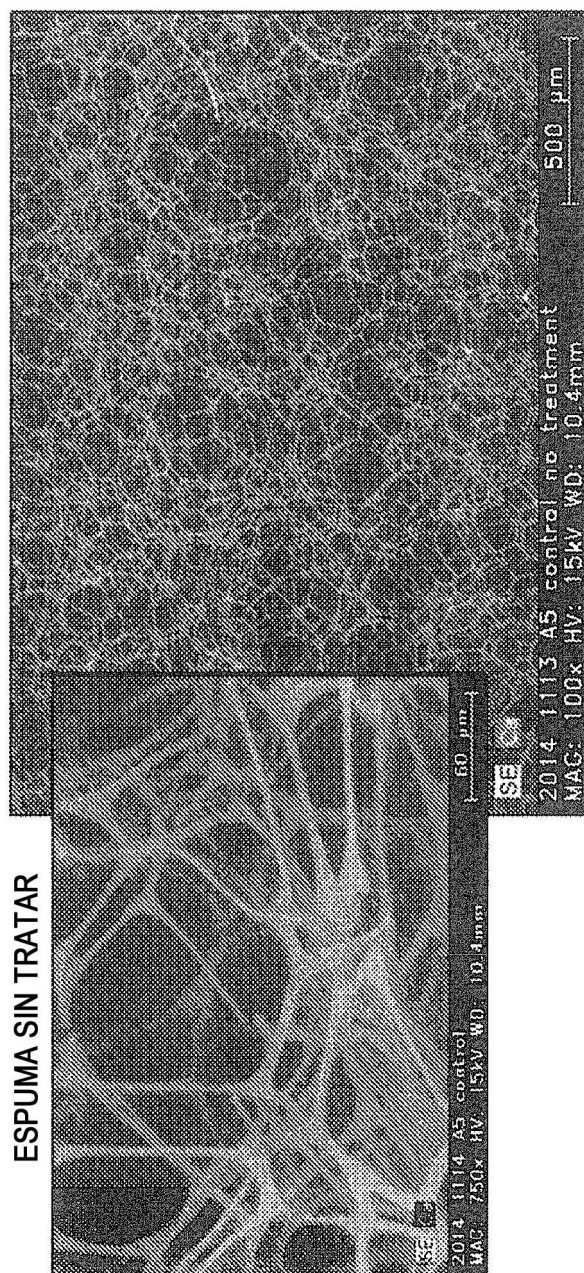


FIG.14

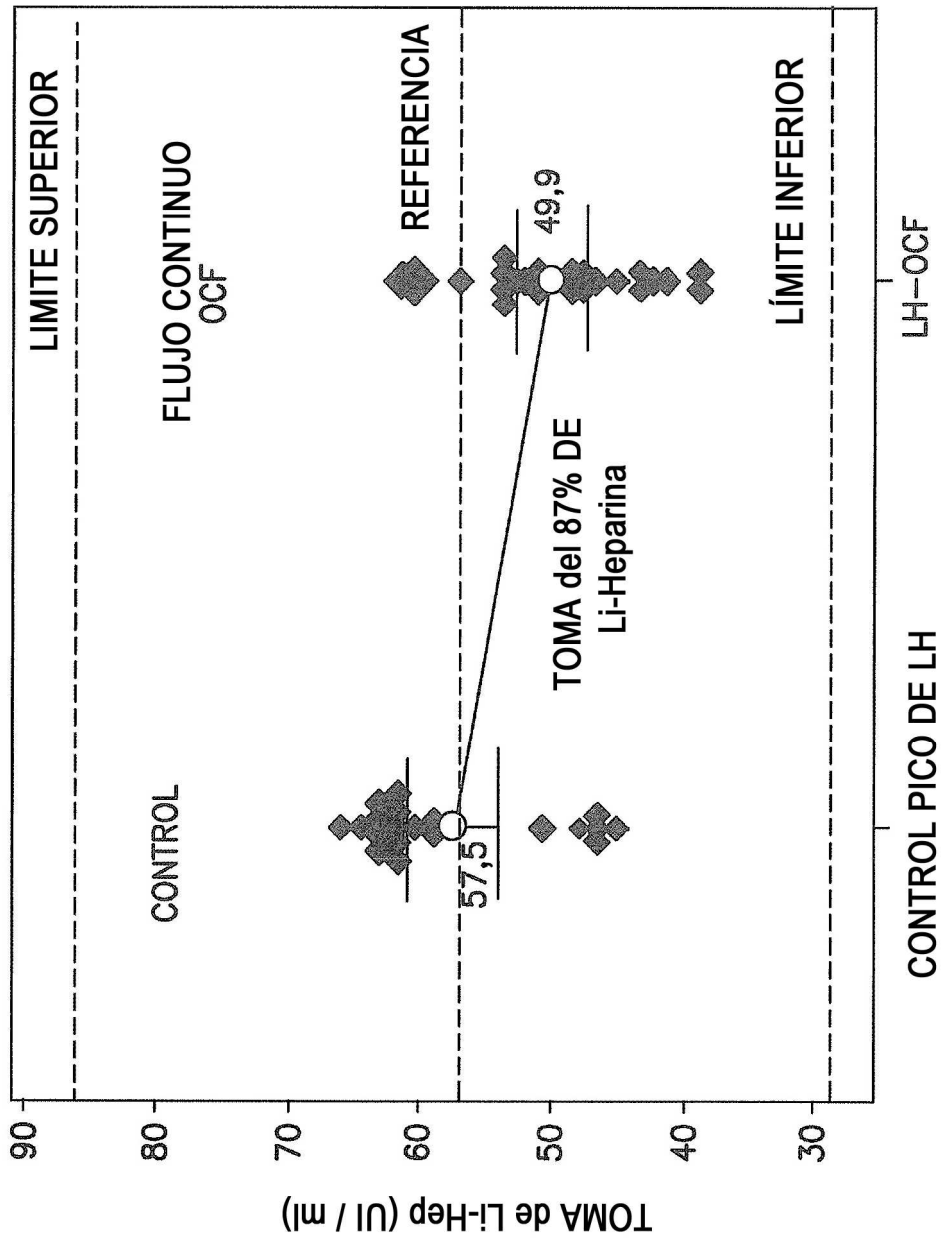


FIG.16

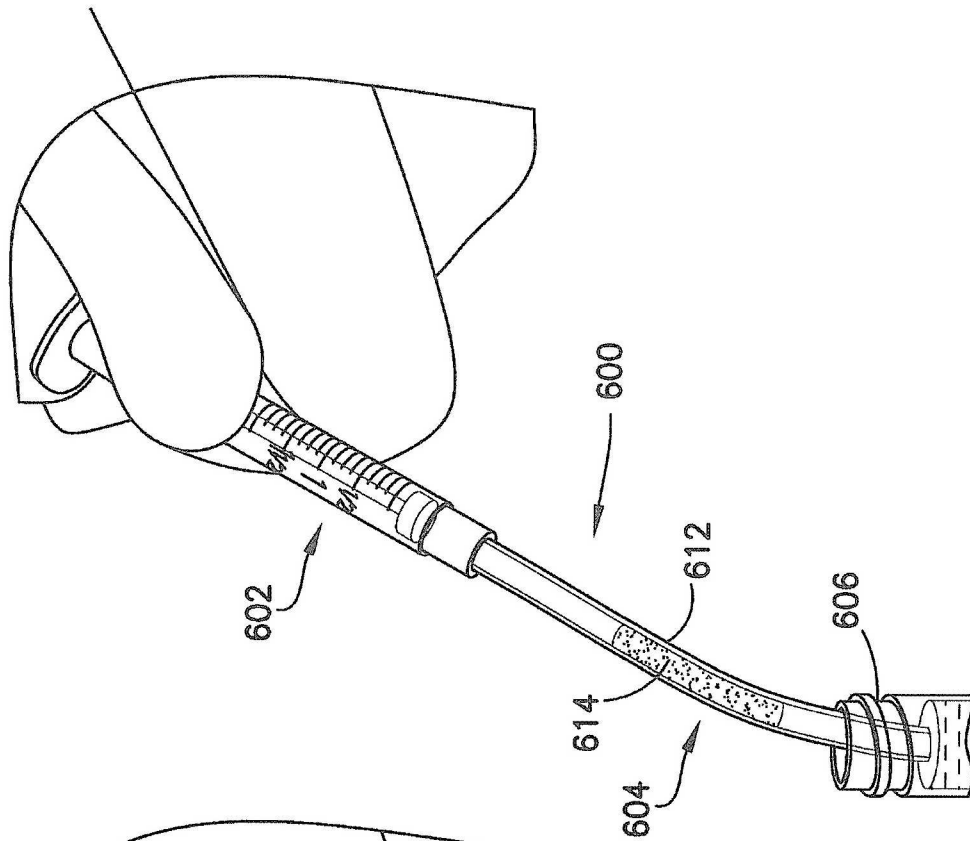


FIG.18

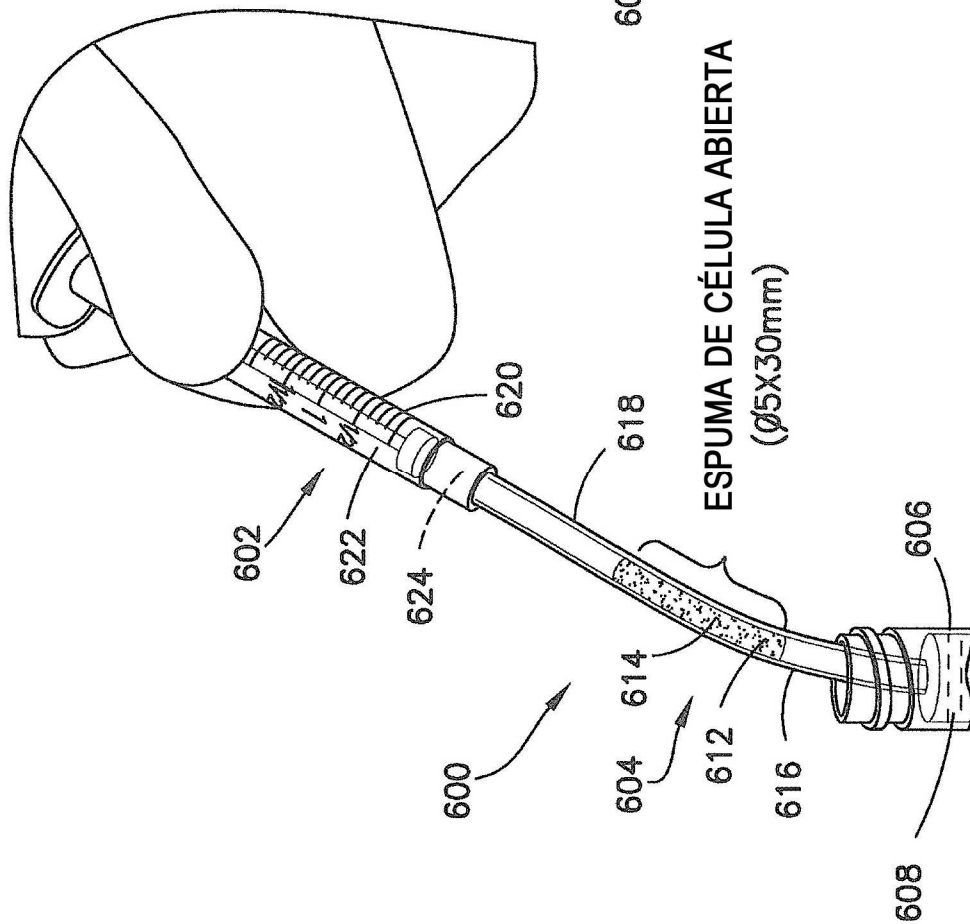


FIG.17

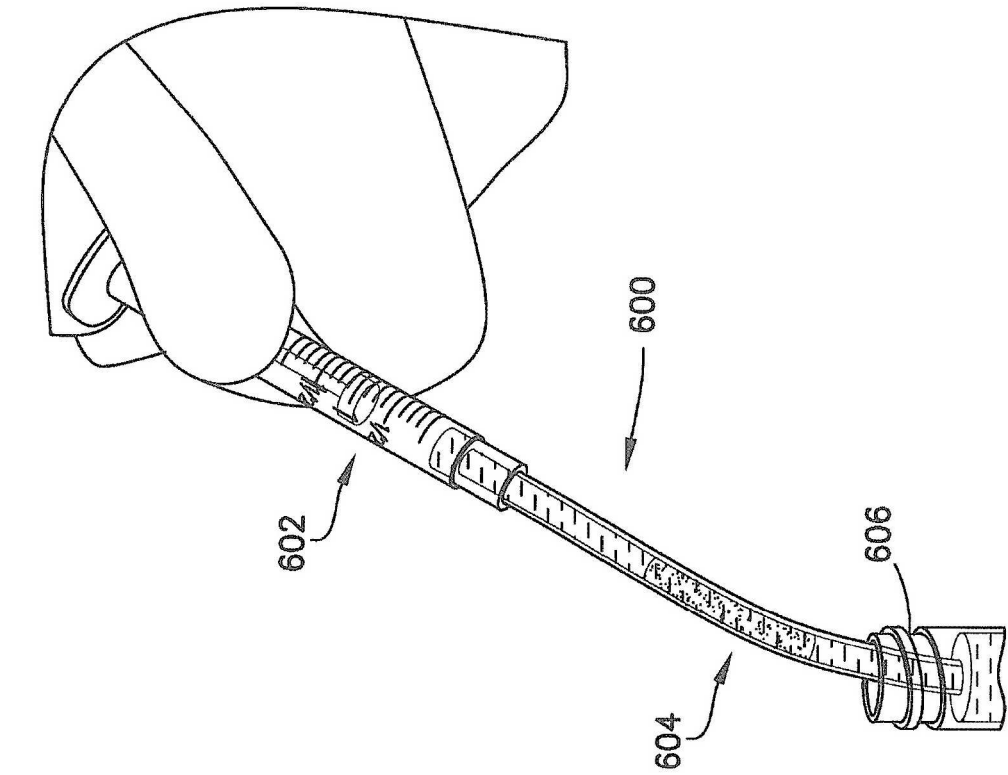


FIG.20

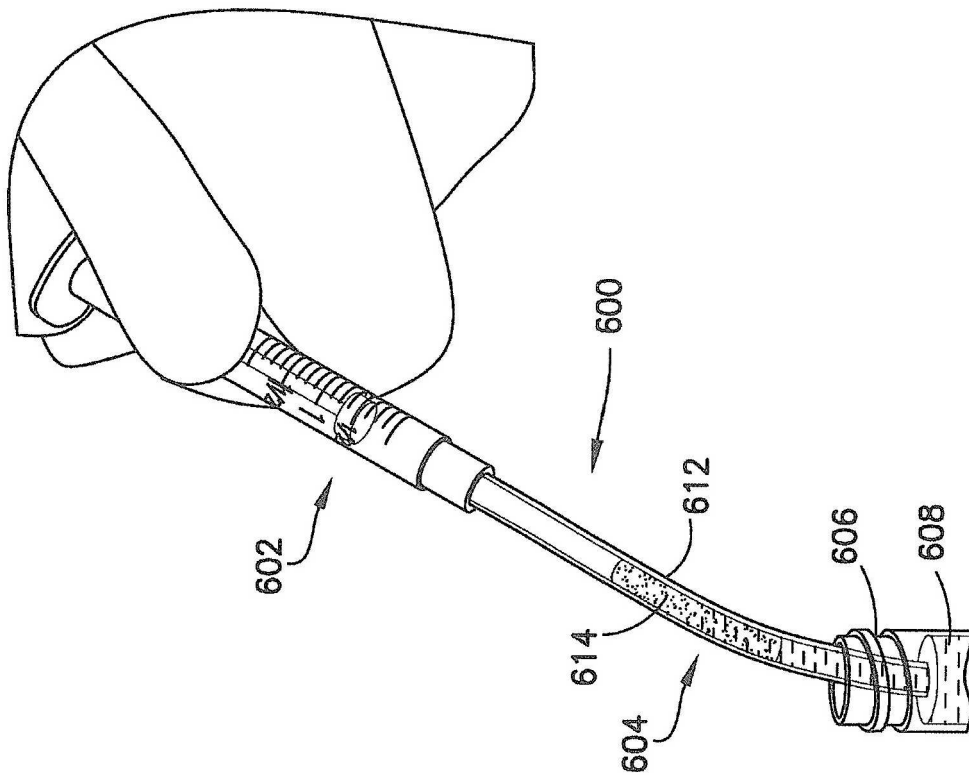


FIG.19