

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 524**

51 Int. Cl.:

A61B 5/15 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

G01N 1/40 (2006.01)

G01N 1/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2020 E 20158033 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021 EP 3705042**

54 Título: **Dispositivos y procedimientos de separación de muestras de sangre**

30 Prioridad:

08.03.2019 US 201916296918

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

22.03.2022

73 Titular/es:

**BIODESIX, INC. (100.0%)
2970 Wilderness Place, Suite 100
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**PESTANO, GARY;
MELLERT, HESTIA;
KAISER, NATHAN;
STEERS, MAXIMILIAN;
KOPITZKE, KEITH;
MCHUGH, SEAN y
RICHARD, LUKE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 901 524 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

Dispositivos y procedimientos de separación de muestras de sangre

5 I. Campo

La presente divulgación se refiere a los campos de la separación y el análisis de muestras de sangre. Más particularmente, la divulgación se refiere a dispositivos, procedimientos y kits que separan rápidamente una muestra de sangre en fases uniformes sólidas y líquidas en un entorno sellado.

10

II. Técnica relacionada

Las técnicas existentes para la separación de muestras de sangre pueden producir fases sólidas y líquidas que no son uniformes y, por lo tanto, dificultan el análisis consistente. Además, se ha observado que existe una mayor probabilidad de hemólisis de los glóbulos rojos y migración de hemoglobina cuanto más tiempo el medio de separación de muestras esté húmedo con la muestra. El aumento del contenido de hemoglobina en la fase líquida separada podría comprometer el análisis posterior y la detección de analitos.

El documento US6106732 describe un procedimiento para separar plasma o suero de sangre completa de mamífero que comprende aplicar una muestra de sangre a través de un orificio receptor de muestra con revestimiento hidrófobo en una primera capa superior de material hidrófobo, a una primera capa de material hidrófilo fibroso impregnado con un agente aglutinante o coagulante de la sangre para que actúe reteniendo glóbulos rojos, pero no plasma o suero, y permitiendo que la porción líquida de la muestra fluya hacia abajo a través de la primera capa de material hidrófilo hacia una segunda capa compuesta de un material hidrófilo fibroso diferente. Esta segunda capa está sellada en sus bordes inferiores a una segunda capa de material hidrófobo y la segunda capa de material hidrófilo actúa para retener el plasma o suero. La primera capa de material hidrófilo se sella en sus bordes superiores a la primera capa de material hidrófobo. El procedimiento es útil para analizar muestras de sangre tomadas de un sujeto humano a intervalos de tiempo definidos. La segunda capa hidrófila de cada conjunto separado captura un volumen definido de suero o plasma. El documento US6258045 describe la recolección, separación, estabilización, preservación, transporte, almacenamiento y elución de muestras biológicas para análisis de laboratorio. Esto se utiliza particularmente para aislar muestras de suero o plasma sanguíneo de sangre completa, para análisis de laboratorio posteriores de los componentes de la muestra. El dispositivo de recogida está adaptado para aislar un analito de una muestra de sangre (72), que comprende un separador (118) para recibir una porción de la muestra de sangre, que es nueva. El separador comprende un filtro que retiene selectivamente componentes celulares y entrega componentes no celulares que contienen analito presentes en la muestra de sangre. Un puente de mecha (120), que comprende una tira de material poroso, está conectado de forma fluida al separador. El mismo puede recibir y transportar los componentes no celulares de la muestra de sangre del separador. Un colector cuantitativo (119), que está conectado de forma fluida al puente de mecha, puede recibir los componentes no celulares de la muestra de sangre del puente de mecha. Está libre de reactivos y está adaptado para analizar el analito. Comprende una muestra de material que está adaptada para absorber y retener una cantidad específica de los componentes no celulares de la muestra de sangre que contiene el analito.

El documento US2016/313298 describe sistemas, dispositivos, kits y procedimientos para separar plasma sanguíneo o suero de sangre completa. El procedimiento implica proporcionar un módulo de filtro, es decir, un cartucho hermético a la humedad (110), que comprende un filtro, es decir, una membrana de muestreo en espiral de forma circular (130) configurada para permitir el paso de plasma o suero sanguíneo y una muestra de sangre. La muestra de sangre se aplica a la membrana del módulo de filtro. La muestra de sangre se filtra a través de la membrana mediante un flujo lateral, donde el módulo de filtro aloja un volumen fijo de la muestra de sangre. El agente secante está separado del filtro por una barrera en forma de malla, donde el módulo de filtro incluye una cámara interior que alberga el filtro.

50

Por estas razones, son deseables dispositivos y procedimientos de separación de muestras que proporcionen tiempos de secado de la muestra más cortos y fases sólidas y líquidas más uniformes.

RESUMEN

55

La divulgación describe dispositivos, procedimientos y kits de recolección que permiten la recolección de sangre completa en el campo y la separación del plasma de las células sanguíneas sin la necesidad de una etapa intermedia como la centrifugación del espécimen de sangre. Realizaciones ejemplares incluyen características y componentes diseñados para promover la distribución uniforme del plasma y el secado rápido de la muestra.

60

Realizaciones ejemplares incluyen un dispositivo para separar componentes de una muestra de sangre, donde el dispositivo comprende: una carcasa; una puerta acoplada a la carcasa; un medio de separación de muestras de sangre; un material de malla; y un desecante. En determinadas realizaciones, el medio de separación de muestras de sangre está dispuesto entre la carcasa y el material de malla; el desecante está acoplado a la puerta; el desecante está distal del material de malla cuando la puerta está en una primera posición abierta; y el desecante está proximal al material de malla cuando la puerta está en una segunda posición cerrada.

65

En realizaciones particulares, la puerta es una primera puerta; el dispositivo comprende una segunda puerta; y la segunda puerta está configurada para moverse desde una primera posición abierta para permitir la inserción del medio de separación de muestras de sangre en la carcasa a una segunda posición cerrada para restringir el acceso al medio de separación de muestras de sangre. En algunas realizaciones, la primera puerta está acoplada a la carcasa mediante una primera bisagra; y la segunda puerta está acoplada a la carcasa mediante una segunda bisagra. Realizaciones específicas comprenden además un sello configurado para bloquear la segunda puerta a la carcasa. En ciertas realizaciones, la segunda puerta comprende una extensión configurada para extenderse entre el medio de separación de muestras de sangre y la primera puerta cuando la segunda puerta está en la segunda posición cerrada.

En realizaciones particulares, el medio de separación de muestras de sangre comprende un primer extremo, un segundo extremo, un primer lado y un segundo lado; la carcasa comprende un primer lado proximal al primer lado del medio de separación de muestras de sangre; la carcasa comprende un segundo lado proximal al segundo lado del medio de separación de muestras de sangre; el primer lado de la carcasa no contacta con el primer lado del medio de separación de muestras de sangre; y el segundo lado de la carcasa no contacta con el segundo lado del medio de separación de muestras de sangre. En algunas realizaciones, el material de malla está proximal al primer extremo del medio de separación de muestras de sangre. En realizaciones específicas, el material de malla comprende cuadrados abiertos que tienen entre 2,54 mm (0,10 pulgadas) y 5,08 mm (0,20 pulgadas) cuadrados. En determinadas realizaciones, el material de malla comprende cuadrados abiertos que miden aproximadamente 3,81 mm (0,15 pulgadas) por aproximadamente 3,81 mm (0,15 pulgadas). En realizaciones particulares, el material de malla comprende un material inerte tal como una membrana de polietileno.

Realizaciones ejemplares incluyen un procedimiento para separar componentes de una muestra de sangre, donde el procedimiento comprende: obtener un dispositivo que comprende una carcasa; una puerta acoplada a la carcasa, un desecante acoplado a la puerta; un medio de separación de muestras de sangre y un material de malla; donde el medio de separación de muestras de sangre está dispuesto entre la carcasa y el material de malla. En ciertas realizaciones, el procedimiento también comprende: mover la puerta desde una posición cerrada a una posición abierta para permitir el acceso al material de malla, donde el desecante está proximal al material de malla cuando la puerta está en la posición cerrada y donde el desecante está distal al material de malla cuando la puerta está en la posición abierta; aplicar la muestra de sangre al material de malla; y mover la puerta desde la posición abierta de vuelta a la posición cerrada, donde el desecante está proximal al material de malla cuando la puerta está en la posición cerrada.

En realizaciones particulares, la muestra de sangre tiene un volumen entre 200 μL y 300 μL , y en realizaciones específicas, la muestra de sangre tiene un volumen de aproximadamente 250 μL . En algunas realizaciones, aplicar la muestra de sangre al material de malla comprende aplicar la muestra de sangre mediante una pipeta desechable. En determinadas realizaciones, la pipeta desechable es una pipeta de bulbo doble.

Realizaciones ejemplares también incluyen un kit que comprende: un dispositivo como se describe en esta invención (que incluye, por ejemplo, un dispositivo según la reivindicación 1); una pipeta y un recipiente que contiene el dispositivo según la reivindicación 1 y la pipeta. En determinadas realizaciones, el recipiente es una bolsa de barreras múltiples. En realizaciones particulares, la pipeta es una pipeta de bulbo doble. En algunas realizaciones, la pipeta está configurada para transferir un volumen entre 200 μL y 300 μL , y en realizaciones específicas, la pipeta del kit es una pipeta desechable.

Se pueden usar realizaciones ejemplares en una variedad de entornos, incluido el consultorio de un médico o el hogar de un paciente. En realizaciones particulares, la extracción de sangre puede ser realizada por profesionales calificados en flebotomía, y la sangre puede extraerse en tubos de recogida que contienen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En realizaciones específicas, se pueden tomar aproximadamente 250 μL de sangre (aproximadamente 3 - 4 gotas) del tubo y a continuación aplicarla al dispositivo usando una pipeta de transferencia. Realizaciones específicas descritas en esta invención pueden separar el plasma y las fracciones celulares de la muestra de sangre completa en un período de cuatro horas. Realizaciones ejemplares del dispositivo no se inundan ni se saturan con sangre completa. Realizaciones particulares del dispositivo son autónomas para impedir el contacto con el espécimen biológico durante el envío y la manipulación.

Realizaciones específicas incluyen un kit en el que el dispositivo se empaquetará en un recipiente etiquetado como 'Peligro biológico', *p.ej.*, un paquete de tipo "zip-lock", que puede colocarse dentro de un sobre con barrera exterior para su envío a temperatura ambiente a un laboratorio de pruebas centralizado para su análisis (*p.ej.*, detección de proteínas y péptidos mediante espectrometría de masas, inmunoensayos y Western Blotting). En ciertas realizaciones, las muestras se enviarán típicamente a través de un servicio de correo a un laboratorio de pruebas, y los biomarcadores de proteínas dentro del plasma seco son estables hasta por 7 días desde que se detectan en el dispositivo. En realizaciones específicas, se logra una tolerancia del dispositivo y una estabilidad de la muestra dentro del dispositivo en un intervalo de temperatura de -20 °C a 49 °C (-4 °F a 120 °F).

A diferencia de los dispositivos y procedimientos existentes, realizaciones ejemplares de la presente divulgación aplican una cantidad significativa de desecante ubicado específicamente sobre el lugar donde se aplica la sangre para secar rápidamente la sangre. Se ha observado que existe un mayor riesgo de hemólisis de los glóbulos rojos y de

migración de hemoglobina cuanto más tiempo esté húmedo el medio de separación de muestras. En contraste con la presente divulgación, ciertos dispositivos existentes incorporan un desecante que cubre todo el medio de separación de muestras. En realizaciones ejemplares de la presente divulgación, el medio de separación de muestras (*p.ej.*, papel de filtro) está en un recinto hermético a la humedad. El papel de filtro también se coloca sobre una superficie plana sin entrar en contacto con los lados del dispositivo para mejorar la uniformidad de la separación del plasma.

Tal como se usa en esta invención, la especificación "un(una)" o "uno(una)" puede significar uno(a) o más. Tal como se usa en esta invención, en la(s) reivindicación(es), cuando se usa junto con el término "que comprende", la palabra "un(a)" pueden significar uno(a) o más de uno(a).

10

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "puerta" incluye cualquier miembro móvil que pueda moverse desde una posición cerrada a una posición abierta para permitir el acceso a una porción de un dispositivo o componente de un dispositivo.

15 El uso del término "o" en las reivindicaciones se usa para designar "y/o", a menos que se indique expresamente para referirse solo a alternativas o que las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la descripción admita una definición que se refiera solo a alternativas y a "y/o". Como se usa en esta invención, "otro" puede significar al menos un segundo o más.

20 A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente del error para el dispositivo, para el procedimiento que se emplea para determinar el valor, o que existe entre los sujetos de estudio. Tal variación inherente puede ser una variación de $\pm 10\%$ del valor establecido.

Otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debería entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y ejemplos específicos, a pesar de que indican realizaciones preferidas de la invención, se brindan a modo únicamente ilustrativo, ya que serán aparentes para los expertos en la técnica varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención a partir de esta descripción detallada.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente divulgación. La divulgación se puede comprender mejor haciendo referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en esta invención. El archivo de patente o de solicitud de patente contiene al menos un dibujo ejecutado en color. Si se solicitara, y luego de efectuado el pago de la tasa necesaria, la oficina entregará copias de esta publicación de patente o solicitud de patente con el o los dibujos en color.

La FIG. 1 es una vista en perspectiva desarrollada de un dispositivo según una realización ejemplar de la presente divulgación.

La FIG. 2 es una vista en perspectiva de la realización de la FIG. 1 en una posición abierta.

La FIG. 3 es una vista en perspectiva de la realización de la FIG. 1 en una posición parcialmente abierta.

La FIG. 4 es una vista en perspectiva de una realización de la FIG. 1 en una posición cerrada.

Las FIG. 5-7 son vistas esquemáticas en perspectiva de componentes de la realización de la FIG. 1 durante el uso.

La FIG. 8 es una vista frontal de un kit según una realización ejemplar de la presente divulgación.

La FIG. 9 es una fotografía de la realización de la FIG. 1 con ambas puertas en la posición abierta.

La FIG. 10 es una fotografía de la realización de la FIG. 1 con ambas puertas en la posición cerrada.

55

La FIG. 11 es una fotografía de la realización de la FIG. 1 con la primera puerta en la posición abierta antes de la aplicación de sangre.

La FIG. 12 es una fotografía de la realización de la FIG. 1 con la primera puerta en la posición abierta después de la aplicación de sangre.

La FIG. 13 es una fotografía de la realización de la FIG. 1 con ambas puertas en la posición abierta después de la aplicación de sangre.

65 La FIG. 14 es una fotografía del medio de separación de 3 donantes realizada por triplicado extraída de la realización de la FIG. 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Haciendo referencia inicialmente a las FIG. 1-4, se muestra un dispositivo 100 para separar componentes de una muestra de sangre. En esta realización, el dispositivo 100 comprende una carcasa 110, una primera puerta 120 y una segunda puerta 130. El dispositivo 100 comprende además un medio de separación de muestras de sangre 140 y un material de malla 150. En la realización mostrada, la primera puerta 120 está acoplada a la carcasa 110 mediante una bisagra 125 y la segunda puerta 130 está acoplada a la carcasa 110 mediante una bisagra 135. Si bien en las figuras se muestra una configuración con bisagras, se entiende que otras realizaciones pueden comprender una configuración diferente (*por ejemplo*, deslizante, pivotante, etc.) que permita que la puerta 120 se mueva para permitir el acceso al material de malla 150.

En la realización ilustrada, el medio de separación de muestras de sangre 140 está configurado como una tira con un primer lado 141, un segundo lado 142, un primer extremo 143 y un segundo extremo 144. En la realización mostrada, el medio de separación de muestras de sangre 140 está dispuesto entre la carcasa 110 y el material de malla 150, que está proximal al primer extremo 143. La carcasa 110 también puede comprender miembros de retención 115 (*por ejemplo*, lengüetas u otras características adecuadas) para retener el medio de separación de muestras de sangre 140 y el material de malla 150 dentro de la carcasa 110.

La FIG. 1 ilustra el dispositivo 100 en una vista desarrollada para fines de claridad en la visualización de los componentes individuales. La FIG. 2 muestra una vista en perspectiva del dispositivo 100 con la primera puerta 120 y la segunda puerta 130, ambas en una posición abierta. La FIG. 3 muestra una vista en perspectiva del dispositivo 100 con la primera puerta 120 en una posición abierta y la segunda puerta 130 en una posición cerrada, mientras que la FIG. 4 muestra una vista en perspectiva del dispositivo 100 con la primera puerta 120 y la segunda puerta en una posición cerrada. En la realización ilustrada, el dispositivo 100 comprende además un desecante 160 acoplado a la primera puerta 120. En la realización mostrada, el desecante 160 se acopla a la primera puerta 120 mediante un adhesivo 170, que puede ser una cinta adhesiva u otra forma adecuada de adhesivo.

Como se muestra en las figuras, cuando la puerta 120 está en una posición abierta mostrada en la FIG. 3, el desecante 160 está en una posición distal del material de malla 150. Cuando la puerta 120 está en una posición cerrada como se muestra en la FIG. 4, el desecante 160 se mueve a una posición proximal al material de malla 160.

Se entiende que el uso del término "abierto" con respecto a la posición de la primera puerta 120 se refiere a una posición en la que se puede acceder a los componentes (*p.ej.*, material de malla 150) dentro del dispositivo 100. A la inversa, el uso del término "cerrado" con respecto a la posición de la primera puerta 120 se refiere a una posición en la que los componentes dentro del dispositivo 100 no son accesibles.

En ciertas realizaciones, el dispositivo 100 también puede comprender un sello 190 configurado para mantener la segunda puerta 130 en una posición cerrada. En la realización mostrada, el sello 190 se coloca en la segunda puerta 130 y la carcasa 110 en una posición opuesta a la bisagra 135. Si se abre la segunda puerta 130 después de que se haya colocado el sello 190 en el dispositivo 100, el sello 190 se romperá y, por lo tanto, proporcionará una indicación de que la integridad del dispositivo 100 se ha visto comprometida.

Durante el uso, el dispositivo 100 lo obtendrá típicamente un usuario en la posición mostrada en la FIG. 4 (*p.ej.*, con la primera puerta 120 y la segunda puerta 130 en una posición cerrada). El usuario puede abrir la primera puerta 120 para exponer el material de malla 150 al entorno exterior y permitir el acceso al material de malla 150. A continuación, el usuario puede colocar una muestra de sangre sobre el material de malla 150 y cerrar la puerta 120. A continuación, el material de malla 150 (y la muestra de sangre depositada recientemente) se sellan del entorno exterior. Por consiguiente, con la primera puerta 120 en la posición cerrada, el material de malla 150, la muestra de sangre y el medio de separación de muestras de sangre 140 están protegidos por la carcasa 110, la primera puerta 120 y la segunda puerta 130. En realizaciones ejemplares, el dispositivo 100 proporciona un recinto hermético a la humedad para el medio de separación de muestras de sangre 140. El sello 190 impide que un usuario abra la segunda puerta 130. Debido a que el usuario no abre la segunda puerta 130, el medio de separación de muestras de sangre 140 se protege del entorno exterior y se mantiene seco y limpio durante el transporte.

En determinadas realizaciones, el dispositivo 100 comprende características adicionales para proporcionar un entorno sellado para minimizar el riesgo de contaminación durante el transporte. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la segunda puerta 130 puede comprender una extensión 137 configurada para extenderse entre el medio de separación de muestras de sangre 140 y la primera puerta 120 para proporcionar una capacidad de sellado adicional del dispositivo 100. Cuando el laboratorio u otra instalación de análisis recibe el dispositivo 100, se puede abrir la primera puerta 120 y se puede romper el sello 190 para abrir la segunda puerta 130. El medio de separación de muestras de sangre 140 se puede retirar a continuación del dispositivo 100 para realizar más pruebas y análisis. Como se explica con más detalle a continuación, la muestra de sangre se puede separar en fases sólida/celular y líquido/plasma mientras el dispositivo 100 se transporta para su análisis.

Las FIG. 5-7 ilustran vistas esquemáticas del material de malla 150 y el medio de separación de muestras de sangre

140 durante el uso. Aunque las vistas esquemáticas de las FIG. 5-7 ilustran el material de malla 150 separado del medio de separación de muestras de sangre 140 por motivos de claridad, se entiende que las realizaciones de la presente divulgación incluyen una configuración en la que el material de malla 150 está proximal al medio de separación de muestras de sangre 140. En realizaciones específicas, el material de malla 150 puede estar en contacto
 5 directo con el medio de separación de muestras de sangre 140. Como se muestra en la FIG. 5, se aplica una muestra de sangre 180 a la malla 150 próxima al primer extremo 143 del medio de separación de muestras de sangre 140. En realizaciones ejemplares, la muestra de sangre 180 es una muestra de sangre completa con un volumen entre 200 μL y 300 μL . En una realización específica, la muestra de sangre 180 es una muestra de sangre completa con un volumen de 250 μL . Cuando la muestra de sangre 180 entra en contacto con la malla 150, la muestra de sangre 180 se extiende
 10 a través de la superficie de la malla 150 (*por ejemplo*, por capilaridad o acción de la mecha) y entra en contacto con el medio de separación de muestras de sangre 140 proximal al primer extremo 143, como se indica mediante las flechas 155. En determinadas realizaciones, el material de malla 150 comprende cuadrados 151 que tienen entre 2,54 mm (0,10 pulgadas) y 5,08 mm (0,20 pulgadas) cuadrados. En realizaciones específicas, el material de malla 150 puede configurarse como un material inerte, tal como una membrana de polietileno que comprende cuadrados abiertos
 15 que miden aproximadamente 3,81 mm (0,15 pulgadas) por aproximadamente 3,81 mm (0,15 pulgadas).

Cuando la primera puerta 120 se mueve a la posición cerrada, el desecante 160 se coloca muy cerca del material de malla 150 y la muestra recientemente depositada. En ciertas realizaciones, el desecante 160 puede estar en contacto directo con el material de malla 150 cuando la primera puerta 120 está en la posición cerrada. Por consiguiente, el
 20 desecante 160 puede secar rápidamente la muestra y reducir la probabilidad de hemólisis de glóbulos rojos y migración de hemoglobina.

El uso de la malla 150 como superficie de contacto inicial para la muestra de sangre 180 aumenta el área de superficie del medio de separación de muestras de sangre 140 a través del cual se distribuye la muestra de sangre 180 (en
 25 comparación con una aplicación directa de la muestra de sangre 180 al medio de separación de muestras de sangre 140 sin malla 150). El uso de la malla 150 produce una capa de muestra distribuida 185 a través del medio de separación de muestras de sangre 140, como se muestra en la FIG. 6.

Volviendo ahora a la FIG. 2, el medio de separación de muestras de sangre 140 es más estrecho que la carcasa
 30 en la realización ilustrada. Por consiguiente, el primer lado 141 y el segundo lado 142 del medio de separación de muestras de sangre 140 están proximales al primer lado 111 y al segundo lado 112 de la carcasa 110, pero no están en contacto. La falta de contacto entre los lados primero y segundo 141 y 142 con los lados primero y segundo 111 y 112 reduce el efecto de "arrastre" de la fricción cuando la sangre se separa por el flujo lateral (indicado por las flechas 147 mostradas en la FIG. 6). Tal fricción puede resultar en patrones de migración desiguales con una acumulación de
 35 glóbulos rojos (RBC - Red Blood Cells) a lo largo de los bordes de la zona de migración del fluido. Con la configuración del dispositivo 100, la reducción del arrastre permite aún más la interfaz de migración uniforme y consistente a través de la zona de migración del fluido. El resultado es una fase sólida uniforme (*p.ej.*, celular) 186 y una fase fluida (*p.ej.*, plasma) 187 en el medio de separación de muestras de sangre 140 como se muestra en la FIG. 7. En la realización ilustrada, la fase fluida 187 no se extiende hasta el segundo extremo 142 del medio de separación de muestras de
 40 sangre 140. Además, la capacidad de colocar el desecante 160 proximal a la malla 150 después de que se haya aplicado la muestra 180 (*p.ej.*, moviendo la primera puerta 120 a la posición cerrada) puede reducir la cantidad de tiempo necesario para secar la muestra 180.

Una vez recibidos en un laboratorio central, se pueden tomar pequeñas punciones (de 3 a 6 mm de diámetro) de la
 45 porción de la fase fluida 187 del medio de separación de muestras de sangre 140. En realizaciones específicas, las punciones se pueden sumergir en agua para eluir las proteínas del plasma. Las proteínas eluidas se pueden analizar a continuación en un espectrómetro de masas sin más fraccionamiento o limpieza de la muestra. Las proteínas eluidas se pueden resuspender en agua, mezclar de 1 a 1 en volumen en una solución de matriz MALDI (50% de agua / 50% de acetonitrilo / 0,1% de TFA saturado con ácido sinapínico), colocarlas en un objetivo metálico y a continuación
 50 registrar sus abundancias relativas. Después de la excitación a láser en el espectrómetro de masas. La espectrometría de masas es una técnica sensible diseñada para medir una amplia distribución de proteínas en un amplio intervalo dinámico de intensidades. Por lo tanto, se desearán interferencias o contribuciones mínimas a los espectros de masas del medio de recolección/separación en el dispositivo.

55 Ciertas realizaciones incluyen un kit que comprende el dispositivo 100. Refiriéndonos ahora a la FIG. 8, un kit 500 comprende un recipiente sellado 300 que contiene el dispositivo 100 y una pipeta 200. En realizaciones particulares, el recipiente sellado 300 es una bolsa de barreras múltiples con una etiqueta de riesgo biológico. En realizaciones específicas, la pipeta 200 es una pipeta de transferencia de bulbo doble desechable configurada para transferir un volumen específico de sangre al dispositivo 100 de la manera anteriormente descrita en esta invención. En una
 60 realización particular, la pipeta 200 está configurada para transferir 250 μL de sangre al dispositivo 100.

Refiriéndonos ahora a las FIG. 9 a 13, se muestran fotografías de una realización ejemplar del dispositivo 100 durante el montaje y uso. En la FIG. 9, el dispositivo 100 se muestra parcialmente montado con la primera puerta 120 y la segunda puerta 130 en una posición abierta. Esta configuración sería antes de que la segunda puerta 130 se cierre y
 65 selle antes de enviarla a un usuario. En la FIG. 10, el dispositivo 100 se muestra con la primera puerta 120 y la segunda puerta 130 en una posición cerrada, con la segunda puerta 130 sellada mediante el sello 190. Esta es la configuración

en la que un usuario recibiría el dispositivo 100. Refiriéndonos ahora a la FIG. 11, el dispositivo 100 se muestra con la primera puerta 120 abierta antes de que un usuario deposite una muestra sobre el material de malla 150. Refiriéndonos ahora a la FIG. 12, el dispositivo 100 se muestra después de que se haya depositado una muestra sobre el material de malla 150, con la primera puerta 120 abierta. Refiriéndonos ahora a la FIG. 13, el dispositivo 100 se muestra con la primera puerta 120 abierta y la segunda puerta 130 abierta (después de que se haya roto el sello 190). Esta es la configuración para el dispositivo 100 cuando un laboratorio u otro analista se está preparando para retirar el medio de separación de muestras de sangre 140 del dispositivo 100 para su análisis.

La FIG. 14 ilustra la separación consistente y uniforme de la fase sólida/celular de la fase líquida/plasma de una muestra para tres donantes de sangre diferentes realizada por triplicado.

Todas las composiciones y/o procedimientos descritos y reivindicados en esta invención pueden hacerse y ejecutarse sin experimentación indebida a la luz de la presente descripción. Mientras que las composiciones y procedimientos de esta invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas de la invención, será evidente para los expertos en la materia que variaciones pueden aplicarse a las composiciones y/o procedimientos en las etapas o en la secuencia de etapas del procedimiento descrito en esta invención sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que determinados agentes que se relacionan tanto químicamente como fisiológicamente pueden sustituirse por los agentes descritos en esta invención de manera que podrían alcanzarse los mismos resultados o similares. Todas las modificaciones y sustitutos similares evidentes para el experto en la técnica se consideran dentro del espíritu, alcance y concepto de la presente descripción, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

VII. Bibliografía

La siguiente bibliografía, en la medida en que proporcionen un procedimiento ejemplar u otros detalles complementarios a los expuestos en esta invención, se mencionan específicamente en esta invención.

Patente EE. UU. 6106732.

Patente EE. UU. 6231815.

Patente EE. UU. 6258045.

Patente EE. UU. 6539817.

Patente EE. UU. 7618591.

Patente EE. UU. 7736907.

Patente EE. UU. 8252139.

Patente EE. UU. 8435461.

Patente EE. UU. 8916110.

Patente EE. UU. 9040236.

Patente EE. UU. 9186097.

Patente EE. UU. 9539572.

Patente EE. UU. 10048251.

Publicación de Patente EE. UU. 20160313298

Publicación de Patente PCT WO2017210218

CN105865873

CN202166647

<https://www.spotonsciences.com/products/hemaspot-hf/>

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (100) para separar componentes de una muestra de sangre, el dispositivo (100) comprendiendo:
- 5 una carcasa (110);
una puerta acoplada a la carcasa (110);
un medio de separación de muestras de sangre (140);
un material de malla (150); y
- 10 un desecante (160),
donde el dispositivo se **caracteriza porque**:
- el medio de separación de muestras de sangre (140) está dispuesto entre la carcasa (110) y el material de malla (150);
- 15 el desecante (160) está acoplado a la puerta;
el desecante (160) está distal del material de malla (150) cuando la puerta está en una primera posición abierta;
y
el desecante está proximal al material de malla cuando la puerta está en una segunda posición cerrada.
- 20 2. El dispositivo (100) de la reivindicación 1, donde:
- la puerta es una primera puerta (120);
el dispositivo comprende una segunda puerta (130); y
la segunda puerta (130) está configurada para moverse desde una primera posición abierta para permitir la
- 25 inserción del medio de separación de muestras de sangre (140) en la carcasa (110) a una segunda posición cerrada para restringir el acceso al medio de separación de muestras de sangre (140).
3. El dispositivo de la reivindicación 2, donde:
- 30 i) la primera puerta (120) está acoplada a la carcasa (110) mediante una primera bisagra (125); y la segunda puerta (130) está acoplada a la carcasa (110) mediante una segunda bisagra (135); o
ii) donde el dispositivo (100) comprende además un sello (190) configurado para bloquear la segunda puerta (130) a la carcasa (110).
- 35 4. El dispositivo (100) de la reivindicación 2, donde la segunda puerta (130) comprende una extensión (137) configurada para extenderse entre el medio de separación de muestras de sangre (140) y la primera puerta (120) cuando la segunda puerta (130) está en la segunda posición cerrada.
5. El dispositivo (100) de la reivindicación 1, donde:
- 40 el medio de separación de muestras de sangre (140) comprende un primer extremo (143), un segundo extremo (144), un primer lado (141) y un segundo lado (142);
la carcasa (110) comprende un primer lado (111) proximal al primer lado del medio de separación de muestras de sangre (140);
- 45 la carcasa comprende un segundo lado (112) proximal al segundo lado del medio de separación de muestras de sangre (140);
el primer lado (111) de la carcasa (110) no contacta con el primer lado (141) del medio de separación de muestras de sangre; y
el segundo lado (112) de la carcasa (110) no contacta con el segundo lado (142) del medio de separación de
- 50 muestras de sangre (140).
6. El dispositivo (100) de la reivindicación 1, donde el material de malla está proximal al primer extremo del medio de separación de muestras de sangre (140).
- 55 7. El dispositivo (100) de la reivindicación 1, donde el material de malla (150) comprende cuadrados abiertos (151) que están entre 2,54 mm (0,10 pulgadas) y 5,08 mm (0,20 pulgadas) cuadrados, en particular donde el material de malla (150) comprende cuadrados abiertos (151) de aproximadamente 3,81 mm (0,15 pulgadas) por aproximadamente 3,81 mm (0,15 pulgadas).
- 60 8. El dispositivo (100) de la reivindicación 1, donde el material de malla (150) comprende un material inerte tal como una membrana de polietileno.
9. Un procedimiento para separar componentes de una muestra de sangre (180), comprendiendo el
- 65 procedimiento:

obtener un dispositivo (100) que comprende:

- una carcasa (110);
- una puerta acoplada a la carcasa (110);
- un desecante (160) acoplado a la puerta;
- 5 un medio de separación de muestras de sangre (140); y
- un material de malla (150);

mover la puerta de una posición cerrada a una posición abierta para permitir el acceso al material de malla (150); aplicar la muestra de sangre (180) al material de malla (150); y

10 mover la puerta de la posición abierta de vuelta a la posición cerrada,

caracterizados porque:

- el medio de separación de muestras de sangre (140) está dispuesto entre la carcasa (110) y el material de malla (150);
- 15 el desecante (160) está proximal al material de malla (150) cuando la puerta está en la posición cerrada; y distal al material de malla (150) cuando la puerta está en la posición abierta.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, donde la muestra de sangre (180) tiene un volumen entre 200 μL y 300 μL , en particular donde la muestra de sangre (180) tiene un volumen de aproximadamente 250 μL .

20 11. El procedimiento de la reivindicación 9, donde aplicar la muestra de sangre (180) al material de malla (150) comprende aplicar la muestra de sangre (180) mediante una pipeta desechable.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, donde la pipeta desechable es una pipeta de bulbo doble.

25 13. Un kit (500) que comprende:

- un dispositivo (100) según la reivindicación 1;
- una pipeta (200); y
- 30 un recipiente (300) que contiene el dispositivo (100) según la reivindicación 1 y la pipeta (200).

14. El kit (500) de la reivindicación 13, donde el recipiente (300) es una bolsa de barreras múltiples.

15. El kit (500) de la reivindicación 13, donde la pipeta (200) es una pipeta de bulbo doble, donde la pipeta

35 (200) está configurada para transferir un volumen entre 200 μL y 300 μL , o donde la pipeta (200) es una pipeta desechable.

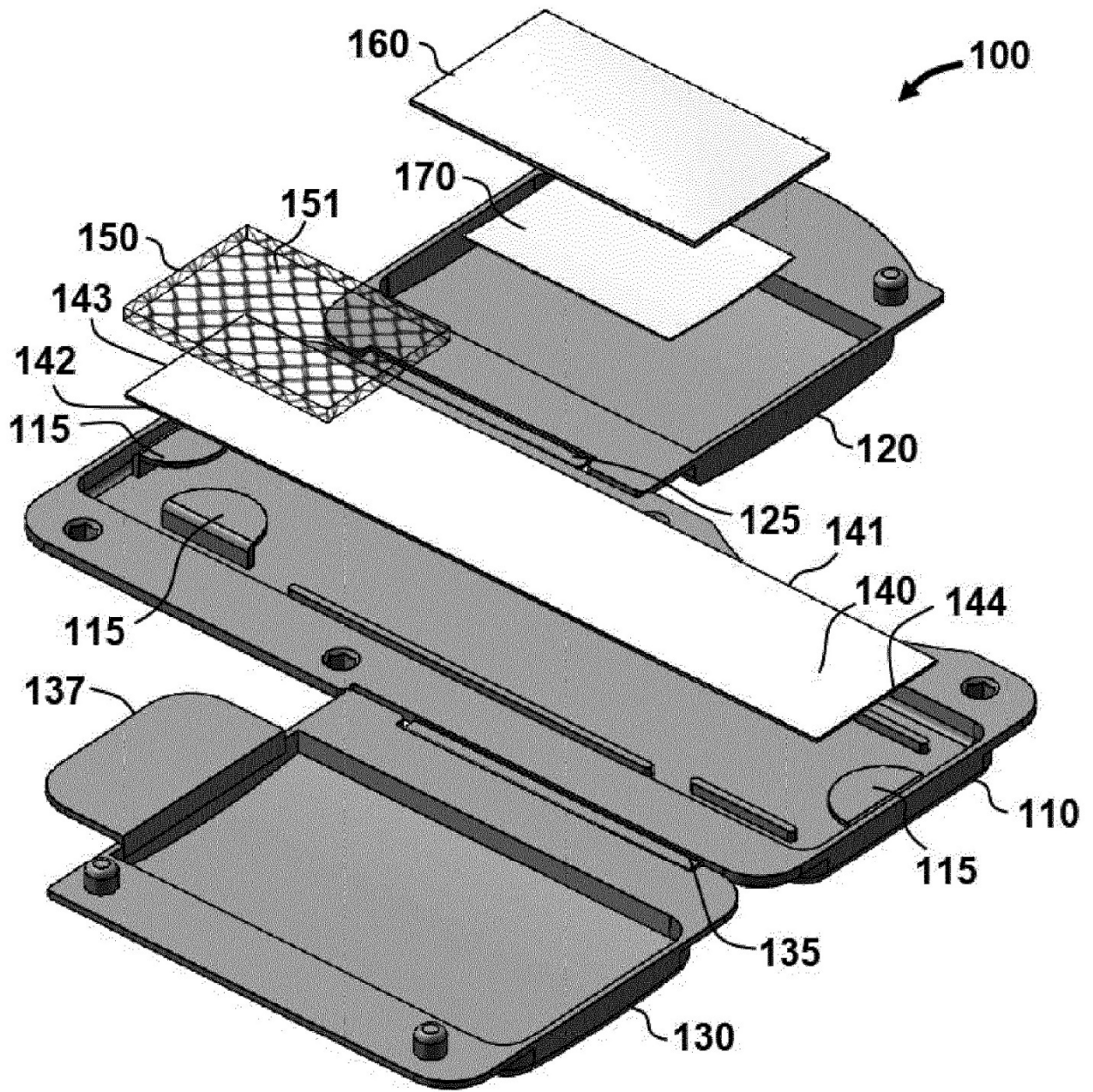


FIG. 1

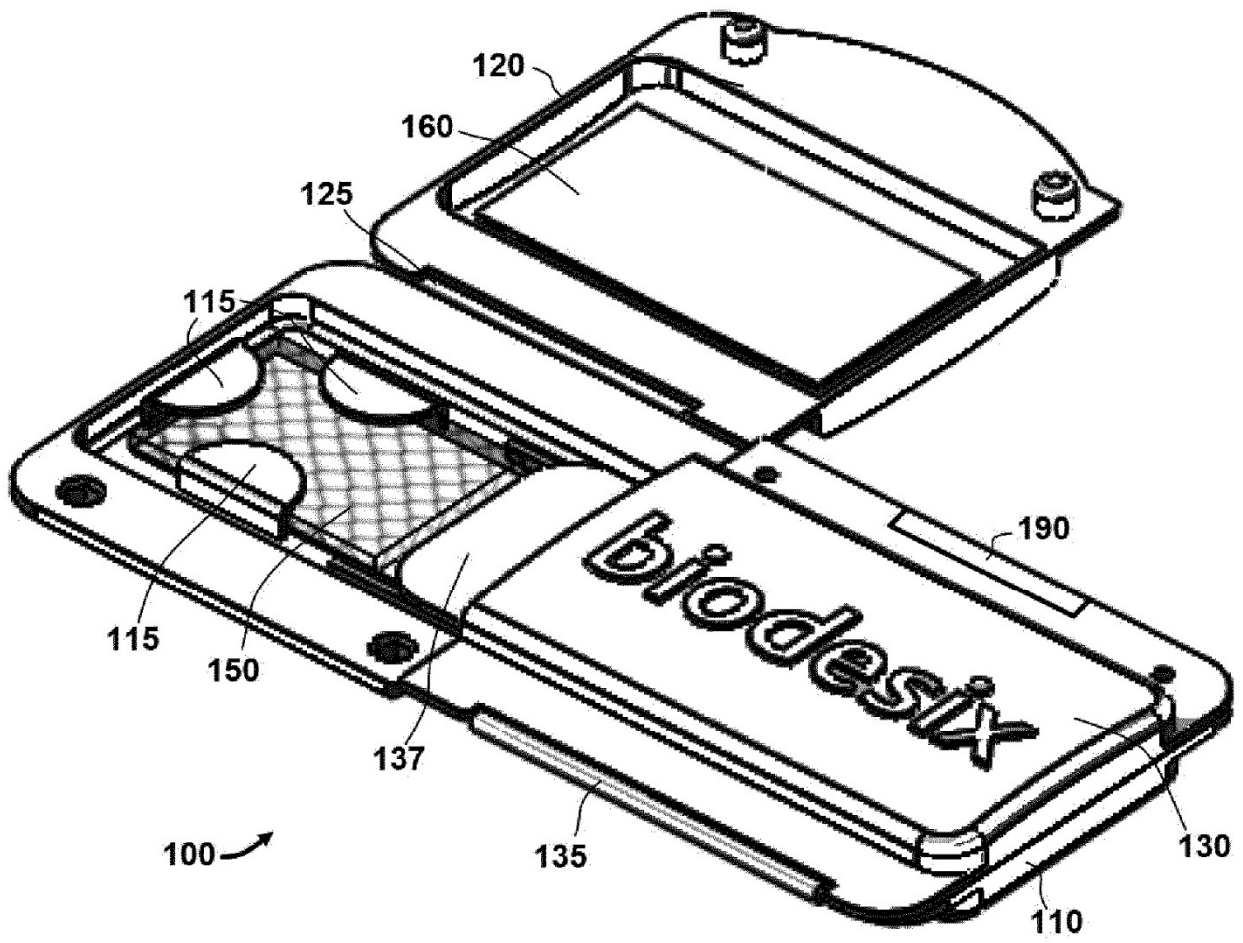


FIG. 3

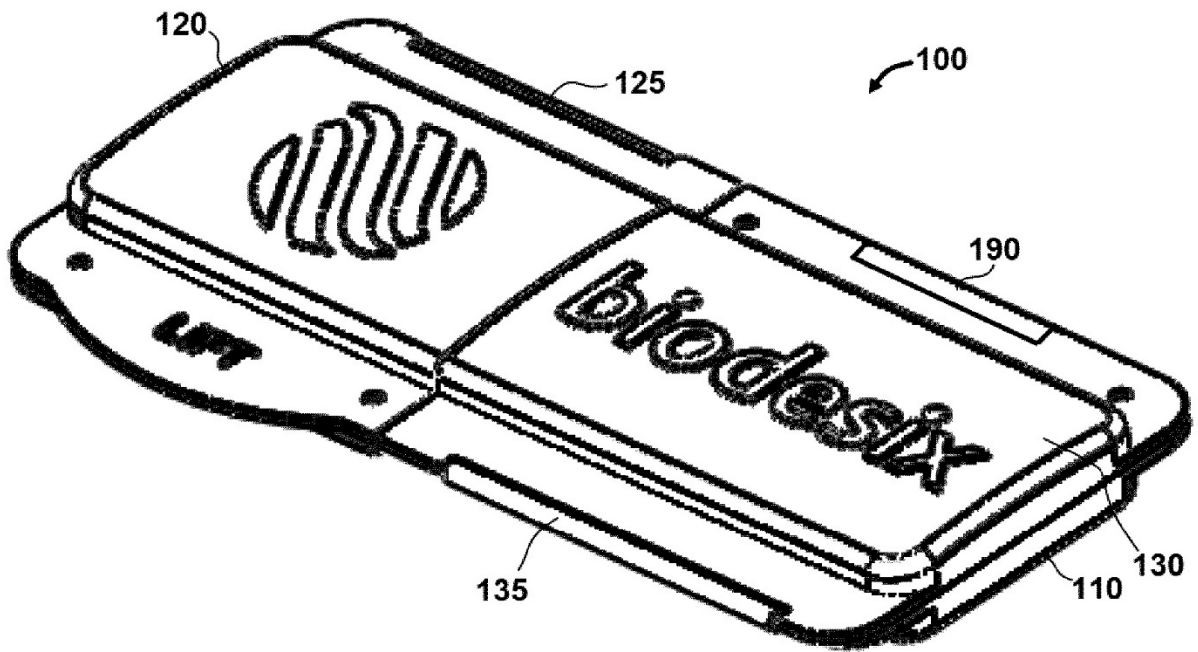


FIG. 4

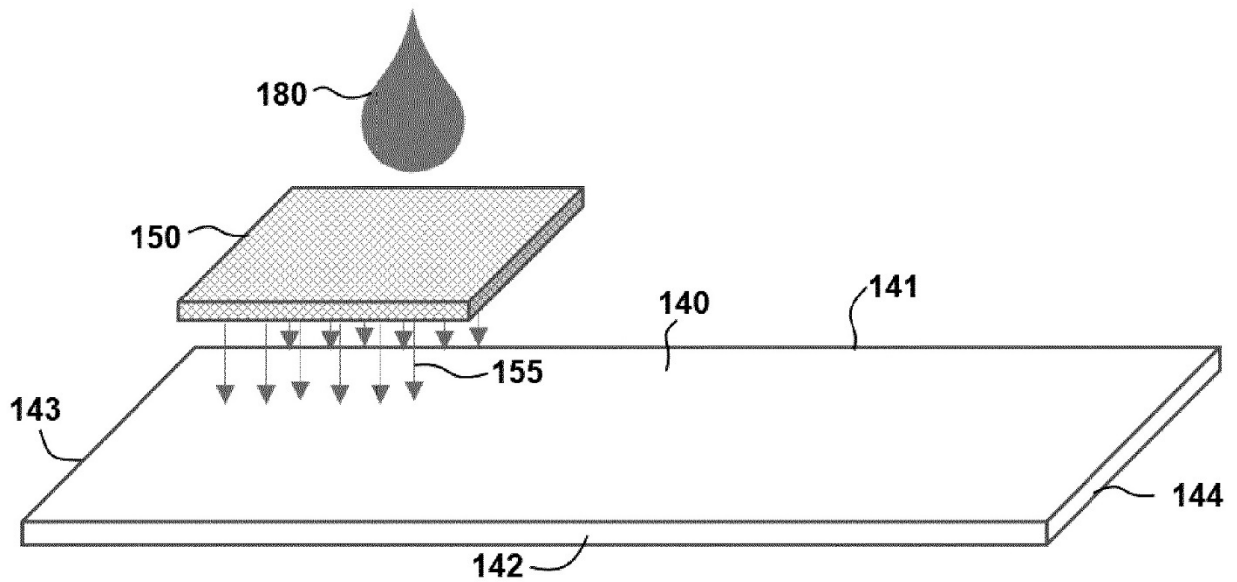


FIG. 5

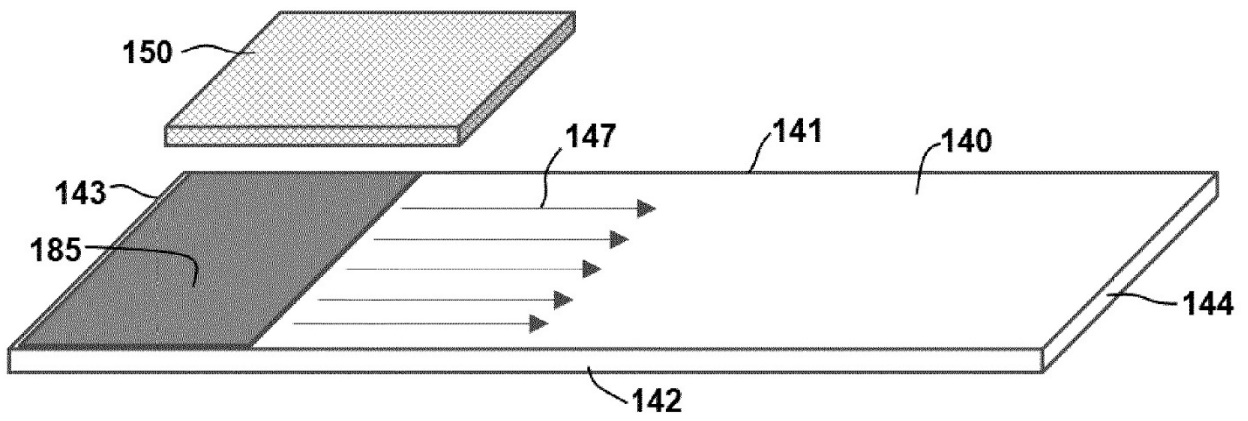


FIG. 6

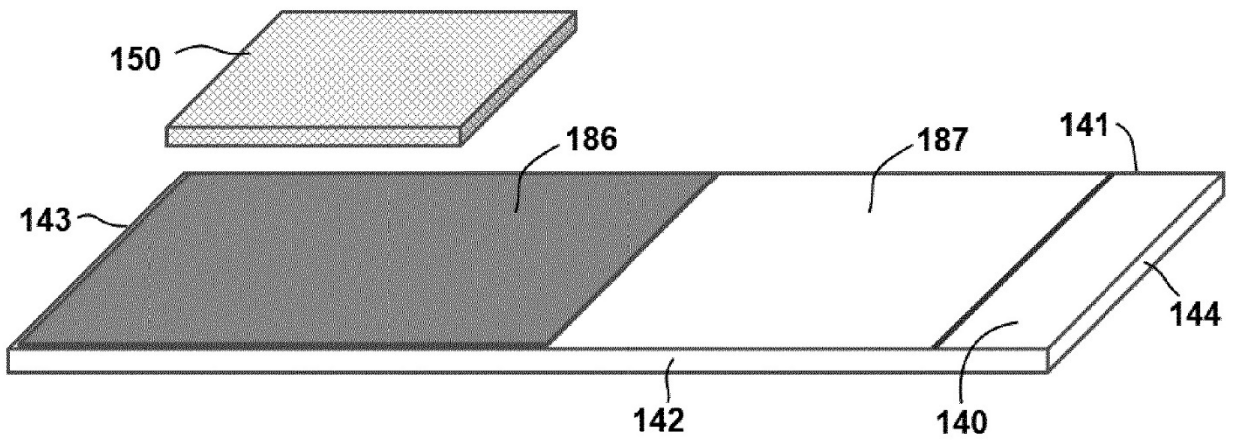


FIG. 7

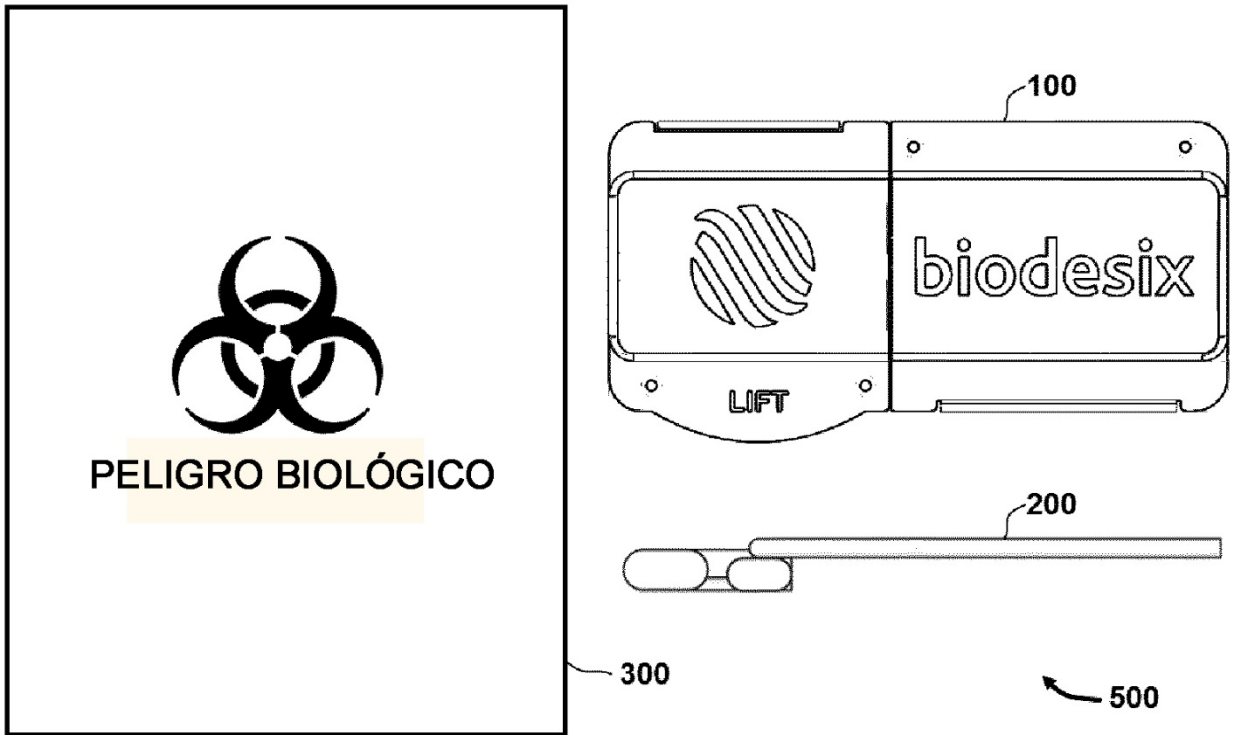


FIG. 8

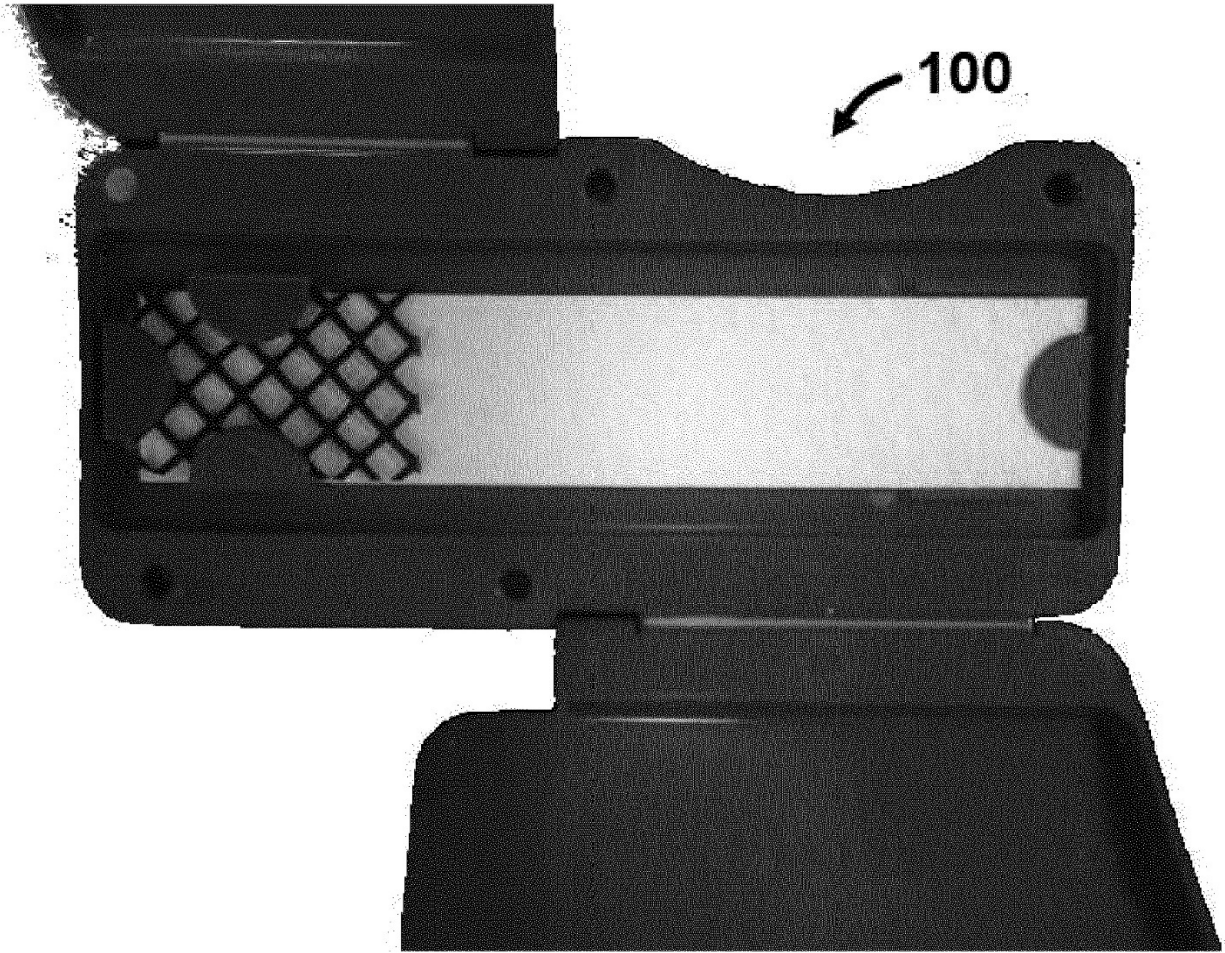


FIG. 9

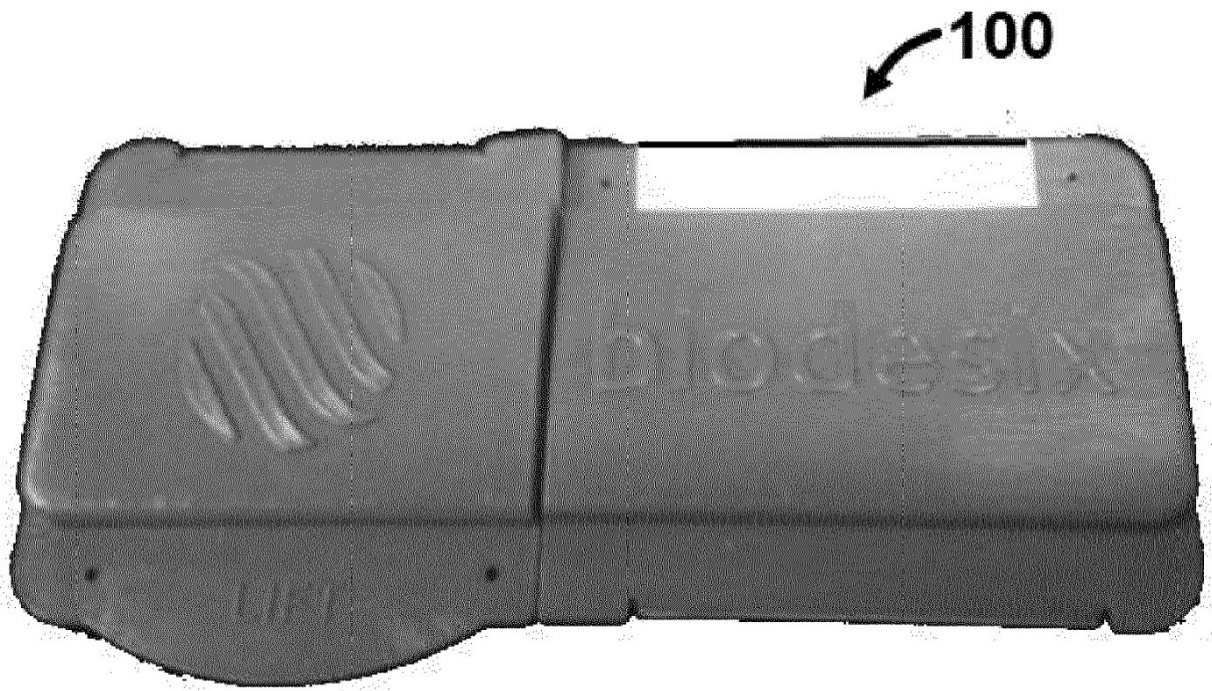


FIG. 10

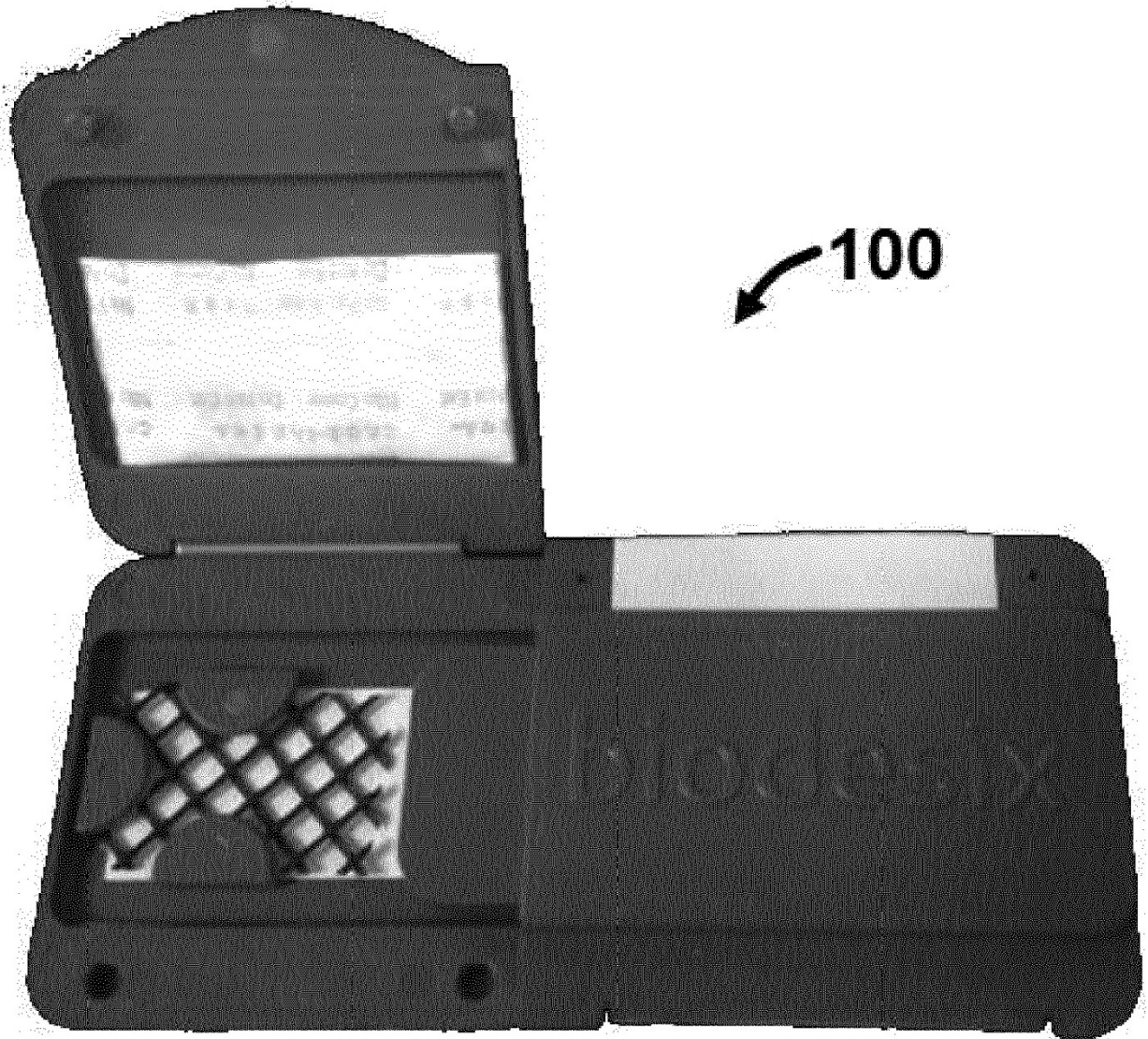


FIG. 11

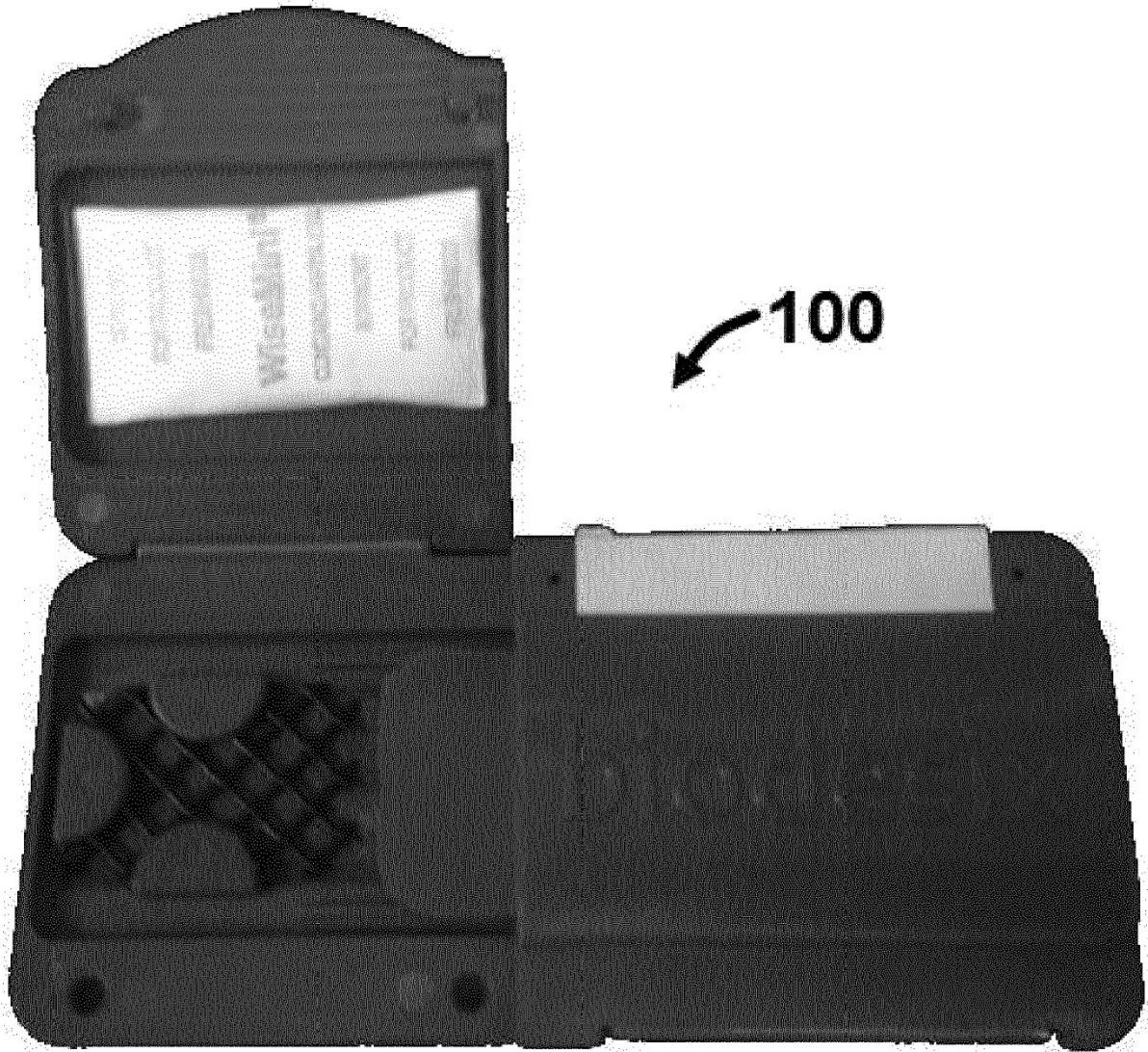


FIG. 12

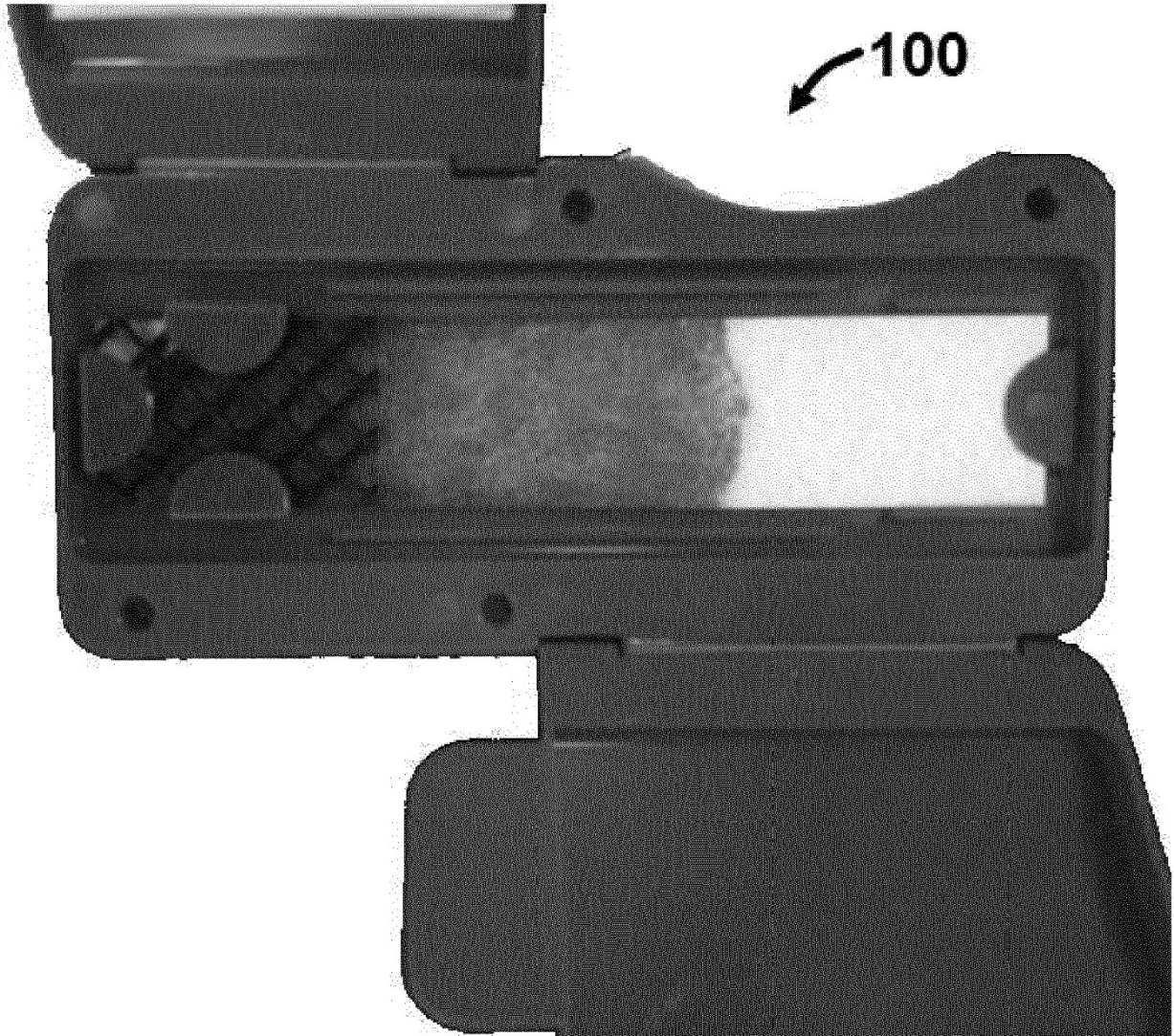


FIG. 13

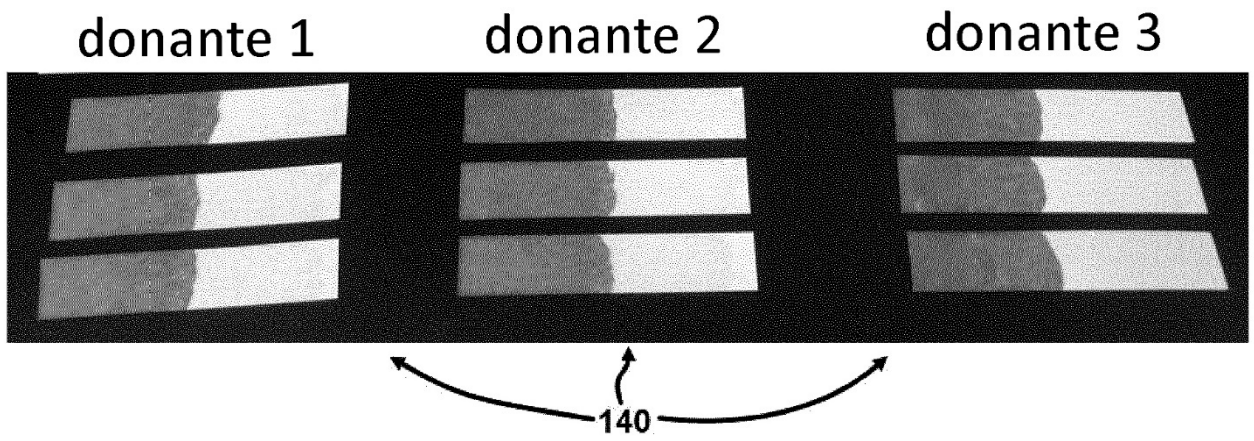


FIG. 14