

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 382 423**

(51) Int. Cl.:
G01N 27/07 (2006.01)
G01N 33/86 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Número de solicitud europea: **10153677 .9**
(96) Fecha de presentación: **16.12.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2187201**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

(54) Título: **Dispositivo de cartucho para el análisis sanguíneo**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2012

(73) Titular/es:
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2012

(72) Inventor/es:
Calatzis, Andreas;
Krüger, Ben y
Wittwer, Marc

(74) Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 382 423 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 cartucho para el análisis sanguíneo

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo de cartucho para el análisis sanguíneo y a un método para el ensayo de las funciones plaquetarias.

10 Aunque la presente invención puede utilizarse en muchos campos en los que se miden líquidos, a continuación se describe con referencia a la medición de la función plaquetaria de la sangre.

15 La sangre consiste de células suspendidas en el denominado plasma, un líquido rico en proteínas. Los grupos principales de células sanguíneas son los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. Las plaquetas son responsables de tapar los huecos u orificios en las paredes de los vasos sanguíneos. Esto se consigue mediante un mecanismo denominado reacción de agregación-adhesión. Al agregarse las plaquetas, se vuelven pegajosas y, como resultado de este proceso, se enganchan entre sí y al tejido dañado. Habitualmente esto se produce al entrar en contacto las plaquetas con determinados materiales y compuestos químicos, especialmente aquellos relacionados con las células dañadas.

20 La adhesión plaquetaria a vasos sanguíneos dañados es una propiedad esencial para cerrar heridas y garantizar de esta manera la supervivencia del organismo tras, por ejemplo, un traumatismo. Sin embargo, la adhesión y agregación de las plaquetas también puede resultar extremadamente peligrosa si las plaquetas confunden un vaso envejecido o inflamado con una lesión vascular y de esta manera alteran el flujo sanguíneo en tejidos de importancia vital. Dichos procesos tienen lugar durante un infarto de miocardio o un ictus, enfermedades que producen más muertes en los países industrializados que las enfermedades infecciosas o el cáncer.

25 Un número creciente de pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o un ictus, así como pacientes de riesgo de estos sucesos, se está tratando para reducir la tendencia de sus plaquetas a la agregación, utilizando sustancias denominadas "agentes antiplaquetarios". Aparte de su efecto beneficioso (reducir la incidencia de que las plaquetas cierren vasos vitalmente importantes), estos fármacos también pueden inducir hemorragias. Sin embargo, un peligro mayor se debe al hecho de que en algunos de los pacientes los fármacos aparentemente no funcionan correctamente. Los estudios actuales han demostrado que hasta el 25% de los pacientes tratados no responde adecuadamente a este tratamiento.

30 35 De esta manera no sólo resulta de interés científico, sino también de elevada importancia clínica poder analizar la función de las plaquetas y la respuesta individual de los fármacos que interfieren con la activación de las mismas. Se utilizan varias técnicas según la técnica anterior para analizar las funciones plaquetarias o la acción de los fármacos antiplaquetarios.

40 45 Un desarrollo temprano aunque todavía ampliamente utilizado es el agregómetro de Born, que mide el cambio de la transmisión lumínica del plasma rico en plaquetas (PRP) durante el proceso de agregación. Se obtiene plasma rico en plaquetas mediante centrifugación de sangre anticoagulada a una velocidad relativamente baja, lo que separa los glóbulos rojos, pesados (llenos de hemoglobina), del plasma, aunque dejando las plaquetas, mucho más ligeras, en la solución. Debido al contenido plaquetario, la transmisión lumínica del PRP es relativamente baja. Al agregarse las plaquetas, se reduce la densidad óptica debido a que las plaquetas forman un número pequeño de agregados de gran tamaño, interfiriendo mucho menos con la transmisión de la luz que pasa a través de la muestra.

50 Una desventaja de dicha técnica es la necesidad de producir PRP, la extracción del cual constituye un procedimiento complicado, laborioso y, por lo tanto, caro. Además, no se mide la agregación plaquetaria en su ambiente natural, la sangre, y de esta manera no se mide la influencia de los glóbulos rojos y blancos sobre las plaquetas.

55 Otros métodos dados a conocer en los documentos US nº 4.604.894 de Kratzer y Born, US nº 6.010.911 de Baugh *et al.* y nº 5.922.551 de Durbin *et al.* requieren cartuchos relativamente complejos y caros, lo que dificulta la utilización de estas técnicas para los análisis rutinarios.

60 El documento de patente US nº 4.319.194, de Cardinal *et al.*, da a conocer un análisis de agregación plaquetaria que típicamente se lleva a cabo con sangre completa mediante la medición de la impedancia eléctrica entre dos electrodos sumergidos en una muestra. Durante el contacto inicial con la sangre o PRP, los electrodos se recubren con una monocapa de plaquetas. Al añadir el agente agregante, las plaquetas se acumulan gradualmente sobre el recubrimiento de monocapa, incrementando la impedancia entre los electrodos. El cambio de impedancia se registra en función del tiempo. Resulta preferente que los electrodos comprendan metales preciosos, debido a que los metales básicos se desplazan en mezclas de sangre-solución salina.

65 Una desventaja de los electrodos de metal precioso es su elevado coste. Por lo tanto, resultan excesivamente caros

para ser desechables. Por lo tanto, el ensamblaje de electrodos debe limpiarse manualmente entre análisis, exponiendo al operador al contacto con la muestra, y de esta manera potencialmente exponiéndolo a enfermedades transmitidas por los líquidos contenidos en la muestra. Debido a que algunas enfermedades tales como la hepatitis y el SIDA pueden transmitirse a través de la manipulación de los productos sanguíneos, existe una comprensible reticencia por parte del profesional médico a la manipulación de sangre, productos sanguíneos y objetos contaminados con los mismos.

Una desventaja adicional de dicha estructura se debe al hecho de que los electrodos del agregómetro deben ser manipulados por el usuario durante el procedimiento de limpieza, potencialmente alterando el ajuste de la distancia entre los electrodos, causando resultados inconsistentes. Además, cada electrodo requiere una colocación exacta de los cables durante la fabricación, encareciendo el producto final.

El documento de patente US nº 4.591.793 de Freilich describe una sustitución de los electrodos de alambre por una tinta conductora impresa sobre una base no reactiva de plástico.

Sin embargo, dicho dispositivo resulta perjudicial debido a que las plaquetas se adhieren con dificultad a la superficie conductora expuesta del dispositivo de Freilich. En ocasiones, las plaquetas agregadas se desprenden de la superficie, causando un cambio súbito de la impedancia. Por lo tanto, los resultados medidos por el dispositivo son inconsistentes y no reproducibles.

Un ensamblaje adicional de celda de medición según la técnica anterior se da a conocer en el documento de patente US nº 6.004.818, de Freilich *et al.*, que se muestra en las figs. 11A y 11B.

La fig. 11A ilustra una vista de despiece de una parte de un dispositivo de celda de medición que comprende un aislante 1, que se encuentra interpuesto entre dos electrodos en forma de bandera 2. Cada electrodo 2 incluye una pestaña de conexión 3 en un extremo y una punta 4 en el otro extremo del mismo, uniendo un eje 5 la pestaña 3 y la punta 4, respectivamente. Tras unir los dos electrodos 2 al aislante 1, se aplica un recubrimiento no conductor al aislante y a los ejes 5 de los electrodos.

La fig. 11B ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo de celda de medición según la técnica anterior. Tal como se muestra en la fig. 11B, el ensamblaje de electrodos se fija dentro de una cubeta 56 utilizando un clip de posicionamiento. Antes de la medición y durante la misma, se activa una barra de agitación 8 para generar un flujo circular de la muestra dentro de la cubeta 6.

Una desventaja del dispositivo de celda de medición anteriormente indicado es la utilización de chapa perforada para los electrodos 2. La forma de los electrodos puede producirse económicamente mediante el procedimiento de punzonado o métodos relacionados. Sin embargo, las calidades de superficie producidas mediante estos métodos son relativamente pobres y varían durante la producción de grandes cantidades (debido al envejecimiento de las cuchillas de punzonado aplicadas durante el procedimiento). De esta manera, la calidad de las superficies, que afecta fuertemente a la medición, varía mucho, resultando en grandes variaciones entre diferentes electrodos desechables.

La utilización de microelectrodos de oro para medir los tiempos de coagulación sanguínea se describe en la patente US nº 3.840.806.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo de cartucho que resulte exacto y de producción suficientemente económica para que pueda desecharse después de cada análisis.

Descripción resumida de la invención

La presente invención proporciona un dispositivo de cartucho para analizar sangre, que comprende una celda que presenta una parte receptora para recibir una muestra de sangre, un dispositivo de agitación para hacer circular dicha muestra de sangre dentro de dicha parte receptora, y por lo menos dos electrodos para medir la impedancia eléctrica entre los dos o más electrodos dentro de la muestra de sangre, en el que los dos o más electrodos consisten de cobre o una aleación de cobre, que se recubre con plata, platino u oro.

Las reivindicaciones dependientes dan a conocer además características y ventajas de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá adicionalmente haciendo referencia a los dibujos, en los que:

La fig. 1 es una vista en perspectiva de una celda.

La fig. 2 es una vista en perspectiva de un soporte de electrodos (en una técnica de doble de determinación).

La fig. 3 es una vista lateral de un soporte de electrodos (técnica de detección doble, lineal triple o lineal cuádruple).

La fig. 4 es una vista lateral del cartucho (técnica de detección doble, lineal triple o lineal cuádruple).

- La fig. 5 es una vista en planta superior de un cartucho (en una técnica de doble determinación).
 La fig. 6 es una vista en perspectiva del cartucho (en una técnica de doble determinación).
 La fig. 7 es una vista en sección de un dispositivo de cartucho con conector macho y cable fijados.
 La fig. 8 es una vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho (en una técnica de triple determinación).
 5 La fig. 9 es una vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho (en una técnica de cuádruple determinación).
 La fig. 10 es una vista en planta superior de un dispositivo de cartucho (en una técnica de triple determinación circular).
 La fig. 11A es una vista de despiece de una parte de un dispositivo de cartucho según la técnica anterior, y
 10 la fig. 11B es una vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho según la técnica anterior.

10 Descripción detallada de las realizaciones preferentes

En todas las figuras, números de referencia similares se utilizan para referirse a elementos similares y/o funciones similares de los elementos respectivos, a menos que no se indique lo contrario. Debe indicarse que en lo sucesivo el término cartucho se refiere a la estructura desecharable (20) que consiste de una celda 9 y un soporte 14 de electrodos, y fabricado particularmente mediante moldeo por inyección. La parte única es un medio receptor de una sola pieza y en lo sucesivo se denomina celda 9.

20 La fig. 1 ilustra una celda 9 en una vista en perspectiva. La celda 9 comprende por lo menos una parte receptora preferentemente cilíndrica o parte de vaso 10, que se encuentra abierta en un lado, que contiene una muestra durante el análisis. La muestra se introduce en la parte de vaso 10 de la celda 9 mediante un tubo con embudo particularmente cónico.

25 La celda 9 comprende además una parte conectora 12 contigua a la parte de vaso 10 y separada de la misma por una pared divisoria 27. Conjuntamente con un soporte para electrodos 14, descrito posteriormente en mayor detalle (ver la fig. 2), la parte conectora 12 forma un conector hembra 18 (ver la fig. 3), en el que se acopla un conector macho 22 (descrito posteriormente en mayor detalle) y que permite la conexión eléctrica de la celda 9 a un instrumento, por ejemplo un analizador.

30 Un carril de guía 13 formado en ambos lados del tubo de embudo 11 de la celda 9, respectivamente, guía al soporte para electrodos 14 hasta una conexión segura y firme con la celda 9, tal como se muestra en la fig. 4.

35 Preferentemente y tal como se muestra en la fig. 1, la celda completa 9 está formada de manera que pueda sacarse con facilidad de un molde en dos partes de moldeo por inyección. Lo anterior requiere que el vaso 9 no forme ningún socavado y que las superficies externa e interna sean, por lo menos ligeramente, cónicas. Aunque la celda 9 presenta tres partes funcionales diferentes, puede producirse económicamente como una sola parte mediante moldeo por inyección. Lo anterior, minimiza, por una parte, los costes de producción y, por otra parte, la necesidad de manipulación manual durante la utilización.

40 La celda 9 se produce, en particular, a partir de material compatible con la sangre, tal como poliestireno. Otros materiales utilizables son el metacrilato de polimetilo (PMMA) o el polietileno. La importancia de utilizar un material compatible con la sangre es que las plaquetas sanguíneas no resultarán activadas por el contacto con el material de la celda. Esto permite activar específicamente las plaquetas, tal como se pretende para los diferentes métodos de ensayo que se llevan a cabo.

45 Dispositivo de cartucho de doble electrodo

50 La otra parte del dispositivo de cartucho 20 es el soporte para electrodos 14, ilustrado en la fig. 2 en una vista en perspectiva. El soporte para electrodos 14 consiste particularmente de una carcasa de plástico 15, en la que se incorporan dos minúsculos pares de alambres de electrodo 16, 24. Cada alambre de un par de alambres 16, 24 presenta preferentemente un diámetro de entre aproximadamente 0,1 y 0,5 mm, más preferentemente de 0,3 mm.

55 El soporte para electrodos 14 comprende especialmente una carcasa en forma de L 15 con una parte larga 15a y una parte corta 15b perpendicular a la parte larga 15a. En el lado frontal de la parte larga 15a del soporte para electrodos 14, cada alambre de electrodo de los pares de electrodos 16, 24 sobresale y forma una parte detectora 16a, 24a. Por ejemplo, dos partes detectoras 16a ó 24a forman conjuntamente una unidad detectora 17a ó 17b. Durante el análisis, las unidades detectoras 17a y 17b se encuentran completamente sumergidas en la muestra de sangre. Las plaquetas sanguíneas se adhieren a las partes detectoras 16a, 24a de los pares de alambres 16, 24 y modifican la impedancia eléctrica entre dichos dos alambres del par de alambres respectivo 16 ó 24. Dichos valores medidos de impedancia pueden compararse entre sí y/o con un umbral predeterminado.

60 En el lado frontal de la parte corta 15b del soporte para electrodos 14, cada alambre de electrodo de los pares de electrodos 16, 24 sobresale en un ángulo predeterminado, por ejemplo 50°, y forma una parte conectora 16b, 24b, respectivamente.

65 El soporte para electrodos 14 comprende dos unidades detectoras independientes lineales 17a, 17b, formada cada

una por un par de alambres de electrodo 16, 24. Las unidades detectoras 17a, 17b particularmente se disponen simétricamente entre sí en el lado frontal de la parte larga 15a de la carcasa 15 con el fin de garantizar condiciones de flujo idénticas en torno a cada par de alambres y resultados de medición aceptables. Preferentemente, los dos alambres de un par de electrodo 16 (24) se disponen en paralelo uno a otro, y en paralelo respecto a los alambres del otro par de electrodo 24 (16).

El soporte para electrodos preferentemente se produce de forma económica mediante moldeo por inyección. Lo anterior requiere insertar los alambres de los pares de electrodo 16, 24 en el molde y recubrirlos por extrusión con la resina. Esto plantea el problema de que no deben doblarse los delgados alambres debido a la elevada presión en el interior del molde de inyección. También resulta importante automatizar el procedimiento por el que se disponen los alambres en el interior del molde, lo que permite, de esta manera, llevar a cabo una producción totalmente automatizada y, de esta manera, la obtención de costes bajos. Preferentemente, los alambres se disponen automáticamente en el interior del molde desde una bobina, después se recubren por extrusión y seguidamente se sacan automáticamente del molde y se cortan con las dimensiones correctas. Lo anterior también proporciona la ventaja de que el cable en bobina resulta menos caro que las barras de cable precortadas. Resulta ventajoso mantener los alambres en tensión durante el procedimiento de inyección con el fin de evitar el doblado de los delgados alambres.

También resulta ventajoso que la carcasa 15 del soporte para electrodos 14 sea delgada, tal como se muestra en la fig. 2. Lo anterior conlleva la exigencia de mantener una presión reducida durante el procedimiento de inyección y, de esta manera, también una menor tendencia al doblado de los alambres de los pares de alambres de electrodo 16, 24. Un grosor de entre 1 y 5 mm de la carcasa 15 resulta más preferente. El material plástico utilizado para el soporte para electrodos preferentemente es un material compatible con la sangre, tal como poliestireno, PMMA o polietileno, más preferentemente poliestireno.

El material seleccionado para los electrodos o alambres debe satisfacer varios requisitos. Debe proporcionar una baja resistencia eléctrica. Esto proporciona una buena conexión eléctrica de los alambres en las partes conectadoras 16b, 24b a los conectores macho 22 ó dispositivos equivalentes y además proporciona una señal más fuerte del análisis. En las partes detectoras 16a, 24a, los alambres se encuentran recubiertos por las plaquetas activadas, lo que incrementa la resistencia eléctrica entre ellos. En el caso de que se utilicen alambres de una menor resistencia, se producirá un cambio de resistencia más elevado al resultar recubiertos los alambres por las plaquetas, comparado con la utilización de un material de menor conductividad. Entre los materiales de conductividad elevada se incluyen, según la presente invención, el cobre y las aleaciones del cobre (aleación de cobre-plata, aleación de cobre-magnesio).

Sin embargo, el material del alambre tampoco debe oxidarse en contacto con la sangre, ni siquiera en el caso de que se encuentren presentes diferentes fármacos oxidantes. Lo anterior requiere que la superficie de los alambres 15 presente una baja tendencia a la oxidación. Son materiales de este tipo, según la presente invención, los metales preciosos tales como el platino, el oro y la plata. Los materiales indicados con una elevada conductividad (el cobre y las aleaciones del cobre) presentan una tendencia elevada a la oxidación. Sin embargo, los metales preciosos son excesivamente caros para ser utilizados para la producción de un cartucho de un solo uso. Según la presente invención se ha encontrado que mediante el recubrimiento de un material de alambre de bajo coste de elevada conductividad (preferentemente una aleación de plata-cobre que comprenda entre 0,2% y 2% de plata, más preferentemente 0,9% de plata) utilizando un material precioso, tal como plata (preferentemente utilizando un recubrimiento de entre 0,5 y 20 g/kg, más preferentemente de 2 g/kg), se obtiene un alambre que resulta económico, proporciona una buena impedancia eléctrica y que también resulta suficientemente resistente a la oxidación durante los análisis. También pueden aplicarse otros recubrimientos de oro o de platino.

Los electrodos preferentemente son alambres que presentan una sección transversal circular. Los inventores han sometido a ensayo diámetros de entre 0,1 y 0,50 mm. Se observa que la señal se debilita crecientemente a mayor diámetro, de manera que los electrodos deberían ser delgados. El soporte para electrodos se fabrica mediante moldeo por inyección, lo que requiere barras resistentes a la rotura, es decir, las barras no deben ser excesivamente delgadas. El valor óptimo de diámetro de los electrodos que comprende dichos dos aspectos resulta ser de 0,3 mm.

La longitud de los extremos de los electrodos que sobresalen del soporte para electrodos 14 preferentemente es de 4 mm. Los inventores han sometido a ensayo longitudes de entre 2 y 6 mm. El resultado ha sido que, a mayor longitud de los extremos, más débil es la señal, de manera que resultan preferentes los extremos cortos. Sin embargo, con extremos excesivamente cortos, la producción del soporte para electrodos resulta más complicada, de manera que la longitud óptima es de aproximadamente 4 mm.

Se ha encontrado que un espaciado de entre 0,5 y 1 mm entre los alambres de electrodo proporciona una señal y una reproducibilidad óptimas.

Los alambres de electrodo preferentemente se doblan dos veces, tal como se observa mejor en las figs. 3 y 4. Este doblado garantiza que los extremos de los electrodos formen, conjuntamente con la parte conectora 12 de la celda 9 un conector. En el presente caso, los inventores preferentemente utilizan una geometría consistente con el conector

normalizado RJ12. Lo anterior permite utilizar el conector macho estándar RJ12 para conectar el dispositivo de cartucho 20 a un analizador simplemente introduciendo el conector macho en la parte conectora 18.

5 Tras el procedimiento de moldeo por inyección, los alambres 16, 24 se doblan en un ángulo de, por ejemplo, por lo menos 90°, tal como se muestra en la fig. 3.

A continuación, se conecta el soporte para electrodos 14 a la celda 9 guiando una parte de guía 28 del soporte 14 por dicho carril de guía 13 del tubo de embudo 11 de la celda 9 hasta que entra en contacto con el borde superior de la pared divisoria 27.

10 Las figs. 4 a 6 ilustran un dispositivo de cartucho 20 ensamblado, en una vista lateral en sección, una vista en planta superior y una vista en perspectiva.

15 Se introduce una barra agitadora magnética o paramagnética 19 para mezclar la muestra de sangre en la parte de vaso 10. A continuación, se empaqueta el dispositivo completo en un medio apropiado de almacenamiento y se envía al cliente.

20 Antes del análisis, el usuario extrae el dispositivo de cartucho 20 del paquete y lo introduce en un receptáculo apropiado del analizador. El receptáculo preferentemente se calienta hasta 37°C para garantizar que el análisis tiene lugar bajo condiciones estandarizadas y de temperatura fisiológica.

25 El llenado con muestra de sangre preferentemente es suficiente para garantizar que los extremos de los alambres de electrodo que se proyectan desde el lado frontal de la parte larga 15a de la carcasa 15 se encuentran completamente cubiertos.

30 Se incorpora un medio apropiado bajo el receptáculo que induce un movimiento de mezclado de la barra de agitación 19. El medio preferente para el mezclado de la muestra es la utilización de electroimanes que se activan y desactivan alternativamente y que, por lo tanto, inducen una rotación de la barra de agitación 19. La barra de agitación 19 puede comprender una barra de agitación recubierta de Teflón, acero o acero siliconado. El acero inoxidable siliconado es el material preferente, ya que es menos caro que las barras de agitación recubiertas de Teflón. Las barras de agitación no recubiertas pueden alterar la activación de las plaquetas debido al contacto y adhesión de las plaquetas al material de acero trombogénico. También pueden utilizarse imanes permanentes que se hagan girar por medios adecuados u otros medios de inducción de la rotación de la muestra (tales como los ultrasonidos o los movimientos orbitales del vaso) que resultarán evidentes para el experto en la materia.

35 35 A continuación, el usuario conecta el conector macho 22, preferentemente un conector macho estándar RJ12 al conector 18, tal como se ilustra en la fig. 7, que muestra una vista en sección de un dispositivo de cartucho ensamblado con un conector macho 22 conectado. El conector macho 22 preferentemente es un conector estándar, que comprende particularmente un elemento conductor 22 que entra en contacto con las regiones de contacto 16b, 24b, es decir, las partes de conector macho 21a y 21b de los pares de alambres de electrodo 16 y 24. El conector macho 22 se conecta a un analizador (no mostrado) por medio de un cable de conexión 23 y permite transferir la señal del análisis desde el dispositivo de cartucho 20 hasta el analizador.

40 45 Durante el análisis, el analizador registra continuamente el cambio de impedancia en ambas unidades detectoras, 17a y 17b. Bajo condiciones óptimas, el cambio de impedancia de ambas unidades detectoras 17a y 17b será idéntico o prácticamente idéntico. Sin embargo, en el caso de que, debido a variaciones del material, suciedad, daños en los alambres 16, 24 durante el transporte, u otros errores, se encuentre defectuosa una unidad detectora, se determina una fuerte variación entre las dos unidades detectoras, 17a y 17b, y se descarta la medición. Un algoritmo automático en el software distingue las variaciones entre resultados de las unidades detectoras 17a y 17b que se consideran aceptables de las inaceptables y detiene automáticamente el análisis si resulta necesario. En el caso de que se registre una variación aceptable, se informa al usuario de, por ejemplo, el valor promedio de las dos determinaciones. Lo anterior conduce a una mejora significativa de la precisión. Se reduce significativamente la tasa de diagnóstico erróneo en comparación con unidades de análisis individuales.

50 55 Tras el análisis, el usuario desconecta el conector macho 22 del dispositivo de cartucho 20 y lo desecha.

Dispositivo de triple cartucho en línea

60 En la fig. 8 se muestra un segundo dispositivo de cartucho 20, en una vista en perspectiva. La celda 9 es idéntica al ejemplo anterior y por lo tanto se hace referencia a las evaluaciones anteriormente proporcionadas.

65 Sin embargo, el soporte para electrodos 14 comprende tres unidades detectoras, 17a, 17b y 17c, las cuales se encuentran dispuestas en línea. Cada unidad detectora consiste de un par de alambres de electrodo, 16, 24 y 25, respectivamente. Debido a la disposición lineal, el par de alambres de electrodo 24 se encuentra en posición intermedia respecto a los otros dos pares de alambres de electrodo, 16 y 25, y expuesto a un flujo de sangre significativamente inferior en comparación con los pares de alambres de electrodo externos 16 y 25. Por lo tanto,

resulta posible comparar la adhesión y agregación plaquetarias bajo condiciones de flujo variables. Resultará evidente para el experto en la materia que, a partir de variaciones del número y disposición geométrica de las unidades de ensayo, pueden modificarse las condiciones de flujo bajo las que se analizan las plaquetas, y también pueden aplicarse algoritmos de software diferenciados.

- 5 Dispositivo de cuádruple cartucho en línea
En la fig. 9, la celda 9 es idéntica a los ejemplos anteriores y, por lo tanto, se hace referencia a las evaluaciones anteriormente proporcionadas.
- 10 Sin embargo, el soporte para electrodos 14 comprende cuatro unidades detectoras 17a, 17b, 17c y 17d. Estas unidades detectoras se encuentran dispuestas en línea. Cada unidad detectora 17a, 17b, 17c y 17d consiste de un par de alambres de electrodo 16, 24, 25 y 26, respectivamente. Debido a la disposición en línea, los pares de alambres de electrodo en posición intermedia 24 y 25 se encuentran expuestos a un menor flujo de sangre que los alambres de electrodo externos 16 y 26. Por lo tanto, resulta posible realizar una doble determinación de la agregación plaquetaria bajo condiciones de flujo de sangre reducido y elevado, lo que se relaciona con las condiciones de flujo de sangre en vasos de pequeño y gran diámetro, respectivamente.
- 15 Dispositivo circular de triple cartucho
La fig. 10 ilustra una vista en sección en planta superior de un dispositivo de cartucho 20. La celda 9 es idéntica a los ejemplos anteriormente indicados y, por lo tanto, se hace referencia a las evaluaciones anteriormente proporcionadas.
- 20 Sin embargo, el soporte para electrodos 14 se forma de manera que permita una disposición circular (fig. 8) de varias unidades detectoras. Según la presente disposición, mostrada en la fig. 10, se disponen tres unidades detectoras, 17a, 17b y 17c, en la misma situación radial en la muestra de sangre, es decir, en la parte receptora 10, y se exponen a un flujo de sangre idéntico o prácticamente idéntico, que permite comparar directamente las señales.
- 25 El analizador registra independientemente los cambios de conductividad entre los pares de alambres de las tres unidades detectoras 17a, 17b y 17c. De esta manera, se obtienen tres resultados independientes. Por ejemplo, se informa al usuario del valor del promedio o de la mediana, resultando en una mayor precisión del análisis que en la técnica anterior y que en realizaciones de la invención que contienen únicamente dos unidades detectoras independientes.
- 30 Electrodos perforados de superficie recubierta
Según otra realización preferente, se proporciona un dispositivo de cartucho en el que los electrodos se forman a partir de metal perforado (tal como se muestra en la fig. 11A), mediante la utilización de cobre o de aleaciones de cobre. La superficie se recubre con plata, oro o platino. Esto permite corregir la pobre calidad superficial anteriormente indicada del material perforado mediante el recubrimiento con el material precioso. Además, la elevada conductividad del material metálico utilizado (por ejemplo cobre) mejora la señal del análisis debido a la mayor reducción de conductividad al resultar recubierta la superficie del electrodo por las plaquetas activadas.
- 35 Múltiples electrodos perforados
Un dispositivo de cartucho puede presentar por lo menos tres electrodos realizados en metal perforado en contacto con la sangre. La forma de los electrodos puede ser similar a la forma de los electrodos mostrados en la fig. 11A. Se llevan a cabo en paralelo por lo menos dos mediciones separadas de la conductividad. En el caso de que se utilicen tres electrodos, se mide la conductividad entre el electrodo 1 y el electrodo 2 como señal 1. Se utiliza la conductividad entre los electrodos 2 y 3 como señal 2, y la conductividad entre los electrodos 3 y 1 se utiliza como la señal 3. En el caso de que la variación de una señal de conductividad determinada sea superior a un umbral aceptado (preferentemente 20%) del valor medio de las tres señales, se rechaza esta señal y únicamente se analizan las otras dos señales. En el caso de que también la conductividad de las dos señales restantes muestre una variación excesivamente elevada, se descarta el análisis completo y se indica al usuario que debe repetir el análisis. En el caso de que la variación de la señal sea aceptable, se informa al usuario del valor del promedio o de la mediana de las señales. Esto permite reducir significativamente la probabilidad de determinaciones erróneas y también una variación reducida de los resultados.
- 40 Por lo tanto, la presente invención proporciona un dispositivo de cartucho que resulta preciso y de producción suficientemente económica para que pueda ser desecharo tras cada análisis.
- 45 Aunque la descripción y ejemplos anteriores proporcionan ilustraciones específicas de la práctica de la presente invención, dichas ilustraciones pretender ser meramente representativas. De esta manera, resultará evidente para el experto en la materia que pueden realizarse numerosas modificaciones y variaciones de los diseños y procedimientos descritos particularmente en la presente memoria dentro del alcance de las reivindicaciones

adjuntas.

Por ejemplo, en lugar de los pares de alambres de electrodo, pueden utilizarse varios electrodos o alambres de electrodo individuales para recibir varios resultados de medición independientes y separados.

5

Resultará evidente para el experto en la materia que las secciones de alambre 16b, 24b, 25b y 26b pueden servir de conector macho o hembra que permita una conexión al analizador.

10 Lista de números de referencia

10

1	aislante
2	electrodo
3	pestaña de conexión
4	punta
5	eje
6	cubeta
7	clip
8	barra de agitación
9	celda
10	parte receptora/parte de vaso
11	tubo de embudo
12	parte conectora
13	carril de guía
14	soporte para electrodos
15	carcasa de plástico
15a	parte larga de la carcasa
15b	parte corta de la carcasa
16	primer electrodo del par de alambres
16a	parte detectora
16b	parte conectora
17a	primera unidad detectora
17b	segunda unidad detectora
17c	tercera unidad detectora
17d	cuarta unidad detectora
18	conector hembra
19	barra de agitación
20	dispositivo de cartucho
21a	parte conectora
21b	parte conectora
21c	parte conectora
21d	parte conectora
22	conector macho
23	cable de conexión
24	segundo par de alambres de electrodo
24a	parte detectora
24b	parte conectora
25	tercer par de alambres de electrodo
25a	parte detectora
25b	parte conectora
26	cuarto par de alambres de electrodo
26a	parte detectora
26b	parte conectora
27	pared divisoria
28	parte de guía

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de cartucho (20) para el análisis de sangre, que comprende:
 - 5 una celda (9) que presenta una parte receptora de sangre (10) para contener una muestra de sangre, un dispositivo de agitación (19) para hacer circular dicha muestra de sangre dentro de dicha parte receptora de sangre (10), y
 - 10 un soporte para electrodos (14) que presenta por lo menos dos electrodos (16, 24, 25, 26) para medir la impedancia eléctrica entre los dos o más electrodos (16, 24, 25, 26) en el interior de la muestra de sangre, en el que el soporte para electrodos (14) se encuentra unido a la celda (9) de manera que un extremo (16a, 24a, 25a, 26a) de los dos o más electrodos (16, 24, 25, 26) forma una unidad detectora (17a, 17b, 17c, 17d) para medir la impedancia eléctrica entre los dos o más electrodos (16, 24, 25, 26) en el interior de la muestra de sangre, y de manera que el extremo opuesto (16b, 24b, 25b, 26b) de los dos o más electrodos (16, 24, 25, 26) forma una parte conectora macho o hembra (21a, 21b, 21c, 21d) que puede conectarse directamente con un conector macho o hembra (22) a fin de establecer una conexión eléctrica entre la unidad detectora (17a, 17b, 17c, 17d) y un analizador, y
 - 15 en el que los dos o más electrodos (16, 24, 25, 26) consisten de un metal que comprende un primer material que es cobre o una aleación de cobre que se recubre con un segundo material que es plata, platino u oro.
- 20 2. Dispositivo de cartucho según la reivindicación 1, caracterizado porque el primer material es aleación de cobre-plata, aleación de cobre-magnesio o similar, preferentemente una aleación de plata-cobre que comprende entre 0,2 y 2% de plata, más preferentemente 0,9% de plata.
- 25 3. Dispositivo de cartucho según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el segundo material es un recubrimiento de plata en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,5 y 20 g/kg, más preferentemente de 2 g/kg.

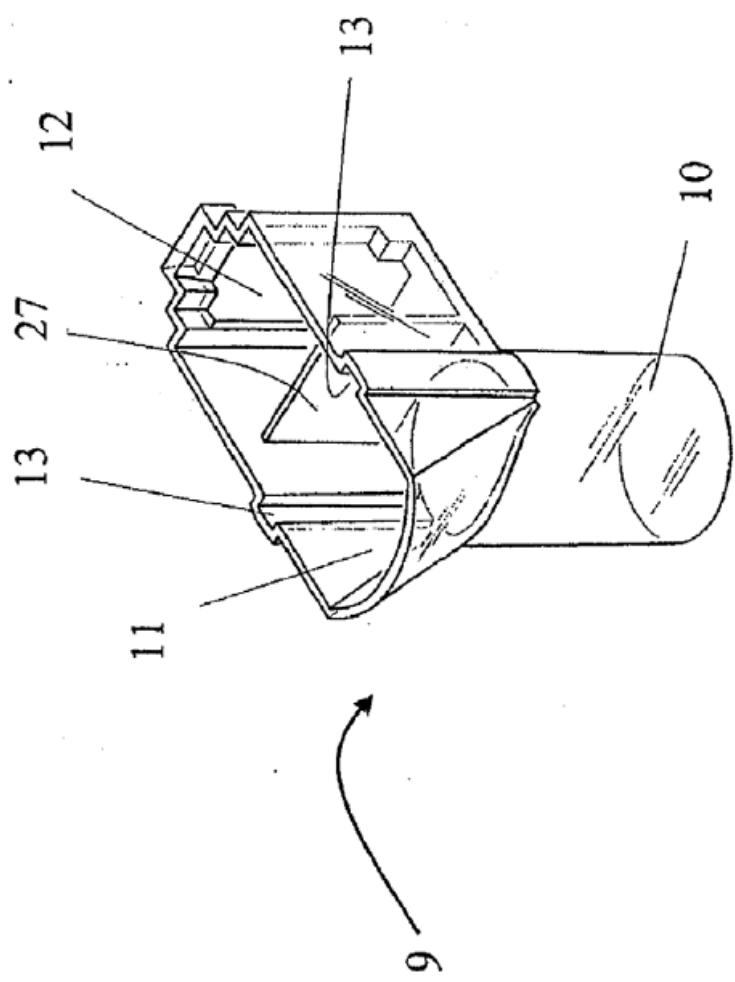


Fig. 1

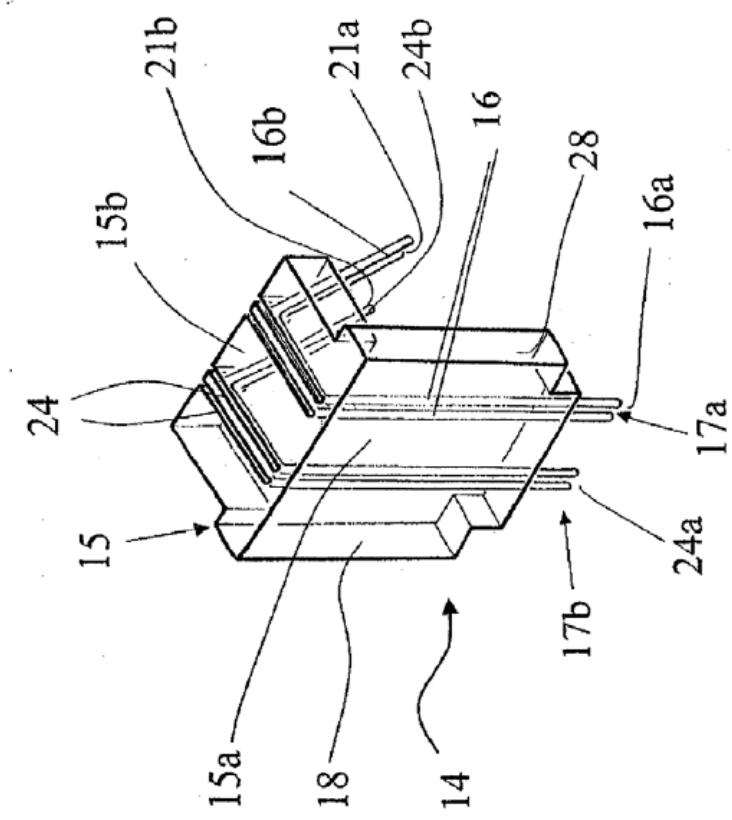
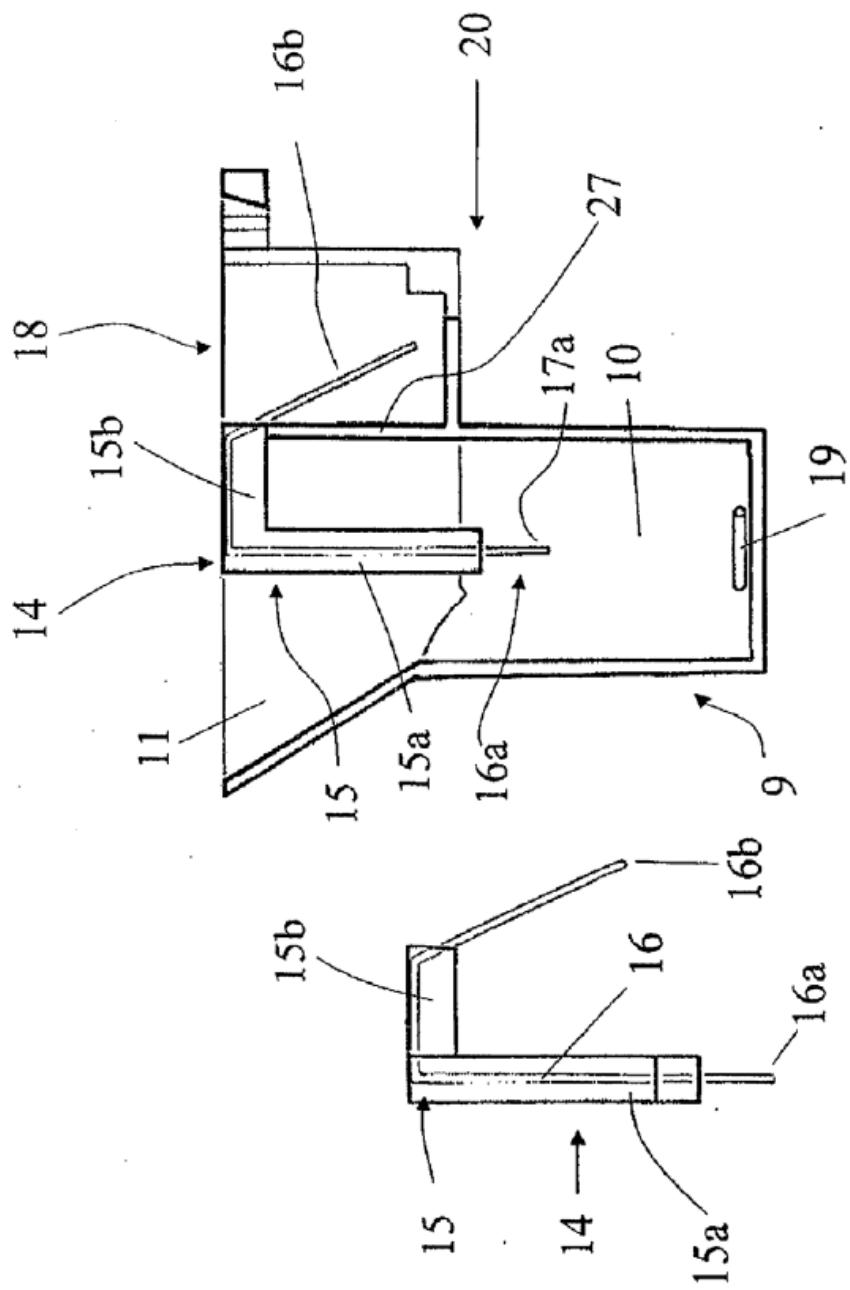


Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4



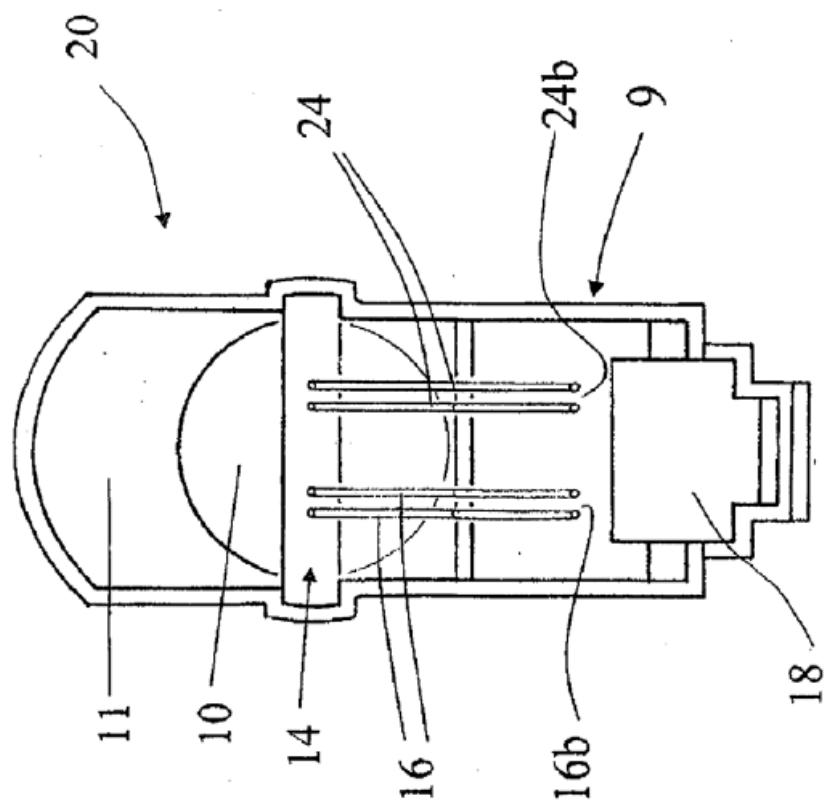


Fig. 5

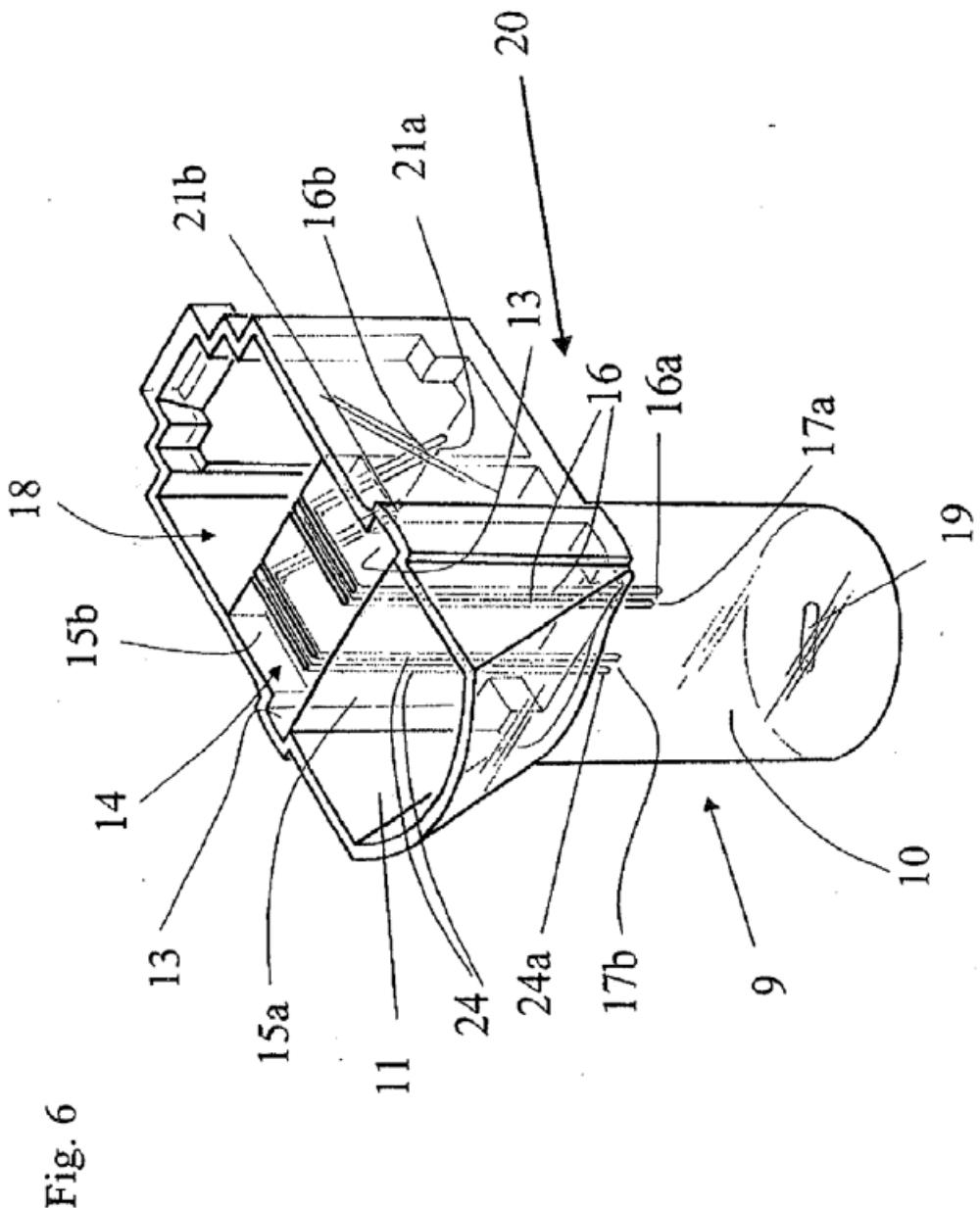


Fig. 6

23

Fig. 7

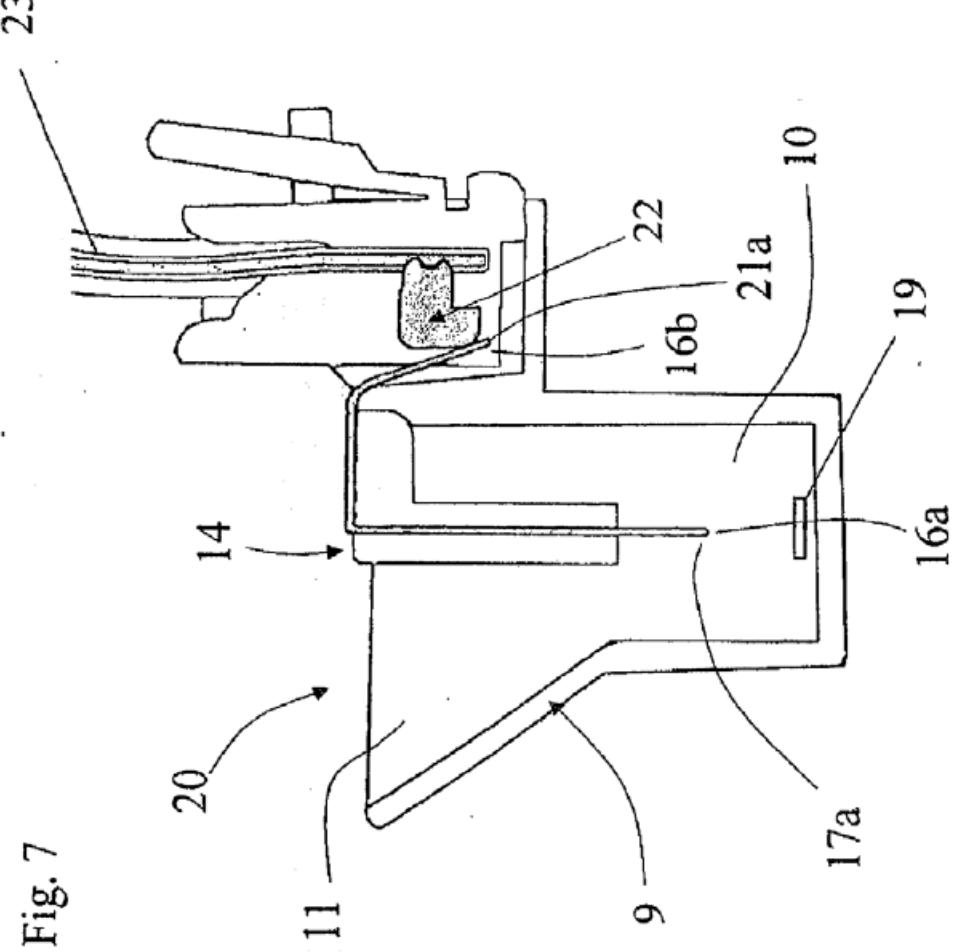
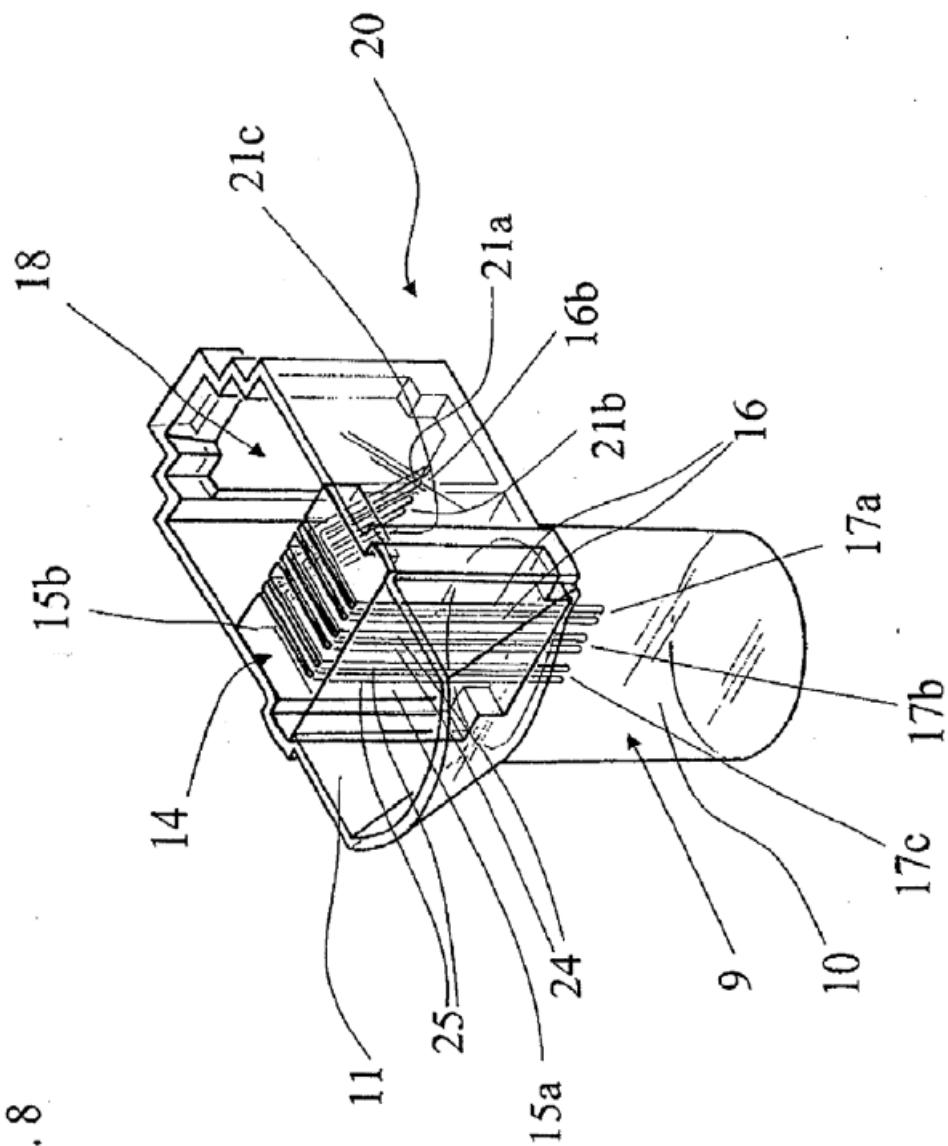


Fig. 8



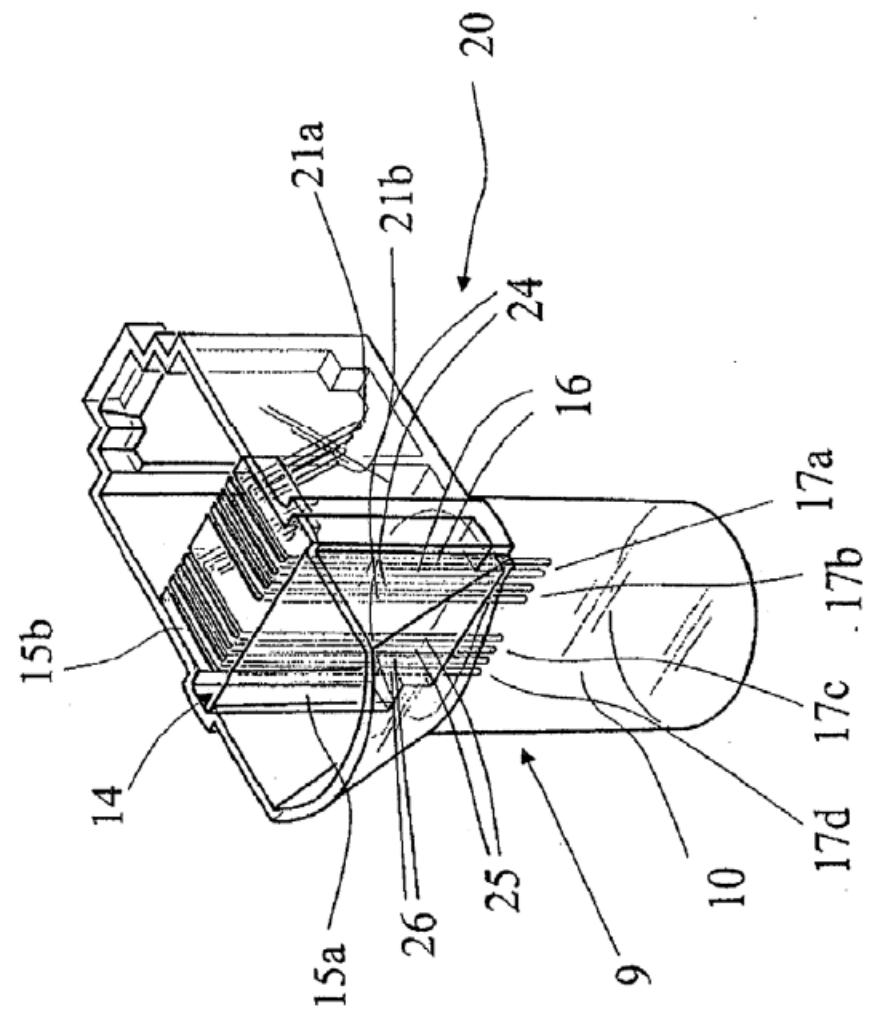


Fig. 9

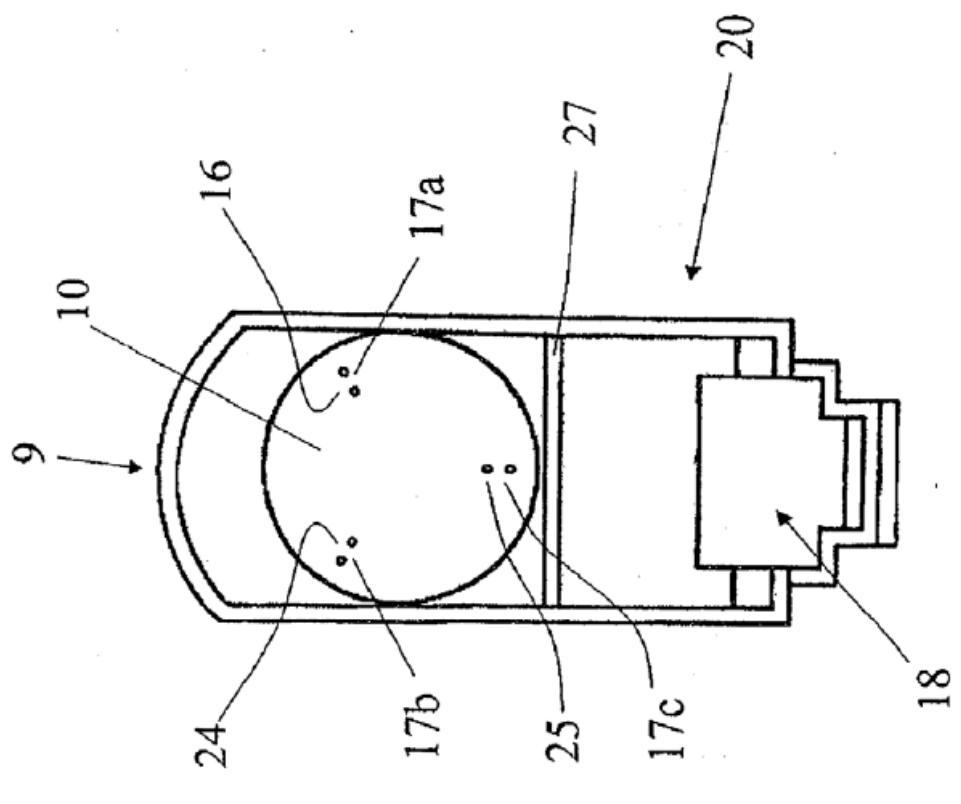


Fig. 10

Fig. 11A

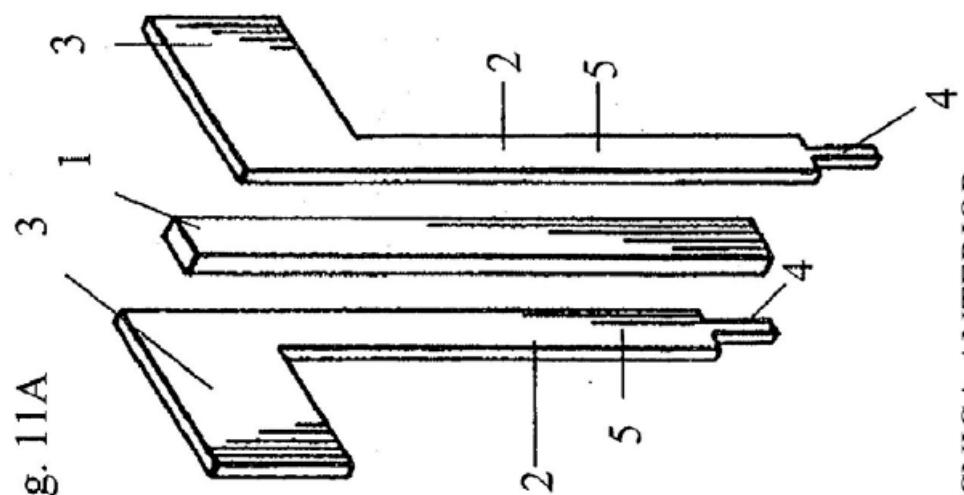
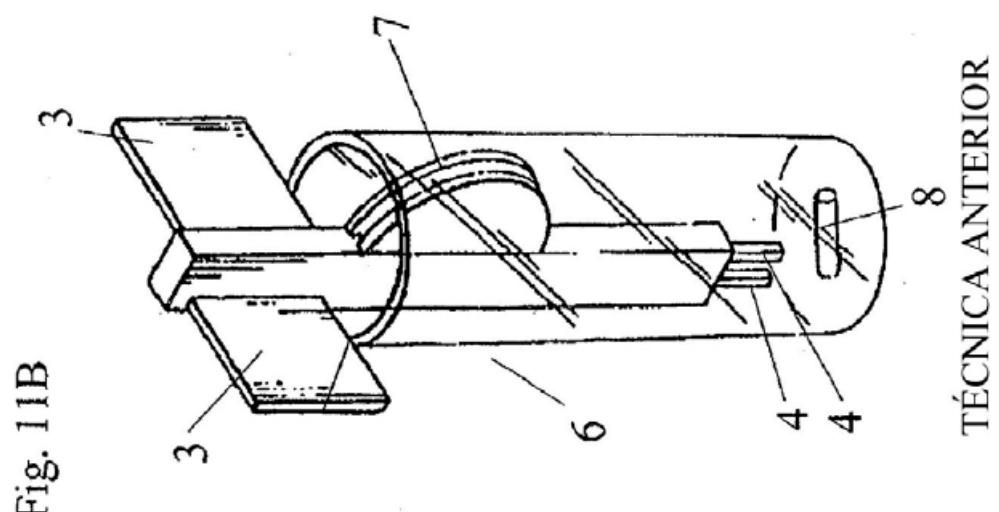


Fig. 11B



TÉCNICA ANTERIOR

TÉCNICA ANTERIOR