

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 987**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08172121 .9**
96 Fecha de presentación: **18.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2199792**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Método para comprobar la calidad del acoplamiento térmico de una celda de medición**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**STEINBÖCK, WOLF-DIETRICH;
FELSBERGER, ROBERT;
KRAKER, MICHAEL;
SCHNEIDER, FRIEDRICH y
WALLA, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 390 987 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para comprobar la calidad del acoplamiento térmico de una celda de medición

5 La presente invención se refiere a un método para comprobar la calidad del acoplamiento térmico de una celda de medición a un elemento termostatizable de un analizador.

10 La celda de medición, o también cartucho sensor, - que dispone al menos de un elemento sensor en un canal de medición - es una pieza intercambiable que se puede insertar en el analizador provisto de una superficie de soporte termostatizable y ponerse en contacto con dicha superficie en al menos una zona de la misma. La calidad del acoplamiento térmico entre el elemento termostatizable y la pared de la celda de medición tiene una importancia decisiva para que la termostatación de los medios y elementos sensores existentes en la celda sea rápida y reproducible. Un espacio de aire entre el elemento termostatizable y la celda de medición o cartucho sensor es casi siempre inevitable y debe permanecer dentro de un estrecho margen de tolerancia.

15 Es sabido que los elementos sensores de muchos dispositivos medidores y analizadores registran señales cuyas características dependen de la temperatura. Esta dependencia de la temperatura se debe, según el tipo de sensor, a la influencia de procesos químicos condicionados por su estado de equilibrio y/o por su cinética o, en caso concreto de sensores electroquímicos, a la variación de propiedades químico-físicas.

20 Estos sensores se usan frecuentemente en sistemas de análisis médicos para determinar presiones las parciales de gas, el valor del pH o las concentraciones de iones y metabolitos en líquidos corporales. Estos sensores se usan sobre todo en analizadores de sangre, los cuales tienen un papel muy importante en el diagnóstico médico.

25 Mientras que los coeficientes térmicos de los sensores pueden determinarse con bastante facilidad por medio de mediciones de calibración adecuadas, el problema es, por ejemplo, que en la determinación de gases y pH en la sangre las magnitudes de medición (pO_2 , pCO_2 , pH) dependen de la temperatura y los coeficientes térmicos de la muestra, necesarios para el cálculo de conversión, no se conocen con suficiente exactitud. Por tanto un cálculo de conversión de los valores de una muestra de sangre, medidos por ejemplo a temperatura ambiente, a los valores existentes a la temperatura corporal ($37^\circ C$) es inexacto.

30 Para evitar las dependencias de la temperatura arriba mencionadas es conocido el empleo de celdas de medición con sensores, en condiciones de temperatura controlada - en termostatos. Cuando al cabo de cierto tiempo de uso hay que sustituir las celdas de medición, debe procurarse que la celda de medición sea fácilmente separable del termostato, que es una pieza fija del analizador.

35 En general las celdas de medición funcionan en una cámara termostatazada del analizador, que se mantiene a una temperatura constante y está formada mayormente por materiales sintéticos.

40 Para reproducir de la mejor manera posible la situación en el cuerpo del paciente, las muestras se miden a una temperatura de $37^\circ C$. Aunque transcurra poco tiempo entre la toma de muestra y el momento de la medición, la muestra de sangre se enfría claramente y debe calentarse de nuevo muy rápidamente hasta la temperatura corporal en la celda de medición, la cual se halla casi siempre en el analizador.

45 Para una termostatación rápida y reproducible es fundamental que, además de los medios incorporados en la celda de medición - como medios de calibración, medios de control o muestras líquidas, los sensores existentes en la celda de medición se lleven asimismo del modo más rápidamente posible y reproducible a la temperatura de operación requerida.

50 En este contexto, por la patente US 5,046,496 A se ha difundido un dispositivo sensor para medir los parámetros pH, pCO_2 y pO_2 de la sangre, en el cual cada uno de los electrodos va fijado mediante una técnica de film grueso sobre una plaquita rectangular soporte de cerámica no conductora. La plaquita soporte con los electrodos de medición se pega en la carcasa de una celda de flujo. Sobre la plaquita soporte hay además un sensor térmico y un elemento calefactor para proporcionar y regular la temperatura adecuada de medición.

55 A través de la patente US 6,890,757 B2 se conoce un sistema de diagnóstico portátil, donde el elemento calefactor también está integrado directamente en el chip sensor con cada uno de los electrodos. Para medir la temperatura el chip sensor es pulsado por un sensor IR sin establecer contacto.

60 Por último, a través de la patente US 2003/0057108 A1 se conoce un método para hidratar y calentar rápidamente sensores químicos, electroquímicos y bioquímicos. El cartucho sensor consta de una parte inferior de plástico, en la cual están colocados los sensores, y de una tapa metálica, que también se puede utilizar para transmitir calor al cartucho sensor. A tal fin la tapa va provista de contactos con los respectivos elementos calefactores o refrigerantes, por ejemplo un elemento Peltier.

65 La desventaja de dichos dispositivos es la complejidad adicional de integrar directamente un elemento calefactor y

un medidor de temperatura en la celda de medición.

De la patente EP 1 367 392 B1 se conoce un aparato analítico con una celda de medición termostatizable y provista de unos electrodos electroquímicos que no se describen con mayor detalle. La celda de medición se termostatiza con elementos Peltier, y entre éstos y la pared de la celda de medición hay un elemento distribuidor térmicamente conductor. Por consiguiente, debido al inevitable espacio de aire, la termostatización elegida de este modo equivale a un baño de aire y la transmisión de calor queda limitada principalmente por el grosor del material polimérico - que es un mal conductor térmico -alrededor del sensor electroquímico y por el espacio de aire restante hasta la superficie termostatizada.

Para mejorar la transmisión de calor a la celda de medición se conoce de la patente EP 1 674 866 una capa elástica o plástica térmicamente conductora, que se adhiere en la zona de contacto, al menos a una pared de la celda de medición o a la superficie soporte termostatizable del analizador, y que al reemplazar la celda de medición se puede retirar de la superficie soporte termostatizable opuesta o de la celda de medición, sin dejar prácticamente residuos. También se propone que la pared de la celda de medición, cuyo lado interno dirigido al canal de medición lleva uno o varios elementos sensores, sea de un metal térmicamente conductor o de una aleación metálica térmicamente conductora, al menos en la zona de contacto con la superficie soporte termostatizable del analizador.

Con estas medidas (capa térmicamente conductora o bien pared metálica de la celda de medición), que también se pueden combinar, se minimiza sustancialmente la resistencia a la transmisión del calor desde la fuente térmica y de la superficie soporte termostatizada del analizador, hasta el sensor o el plano de la muestra.

Cuando la celda de medición está dañada o las superficies de contacto tienen mucha suciedad, el contacto con la superficie termostatizada solo existe en algunos puntos y no es reproducible, de lo cual se resiente la calidad del acoplamiento térmico, sin que este funcionamiento defectuoso pueda detectarse al momento.

Un acoplamiento insuficiente produce una adaptación térmica retardada del sensor y de la muestra. Entonces se retrasa la disponibilidad de la medición a la debida temperatura o podría tener lugar una medición demasiado pronto, antes de alcanzar dicha temperatura, p.ej. 37°C.

Partiendo del estado técnico descrito, la presente invención tiene por objeto proponer un método para controlar el acoplamiento térmico de una celda de medición utilizable en un analizador, prescindiendo en lo posible de un elemento calefactor y de un sensor de temperatura en la celda de medición, de modo que un fallo del acoplamiento térmico al cambiar la celda de medición, en caso de funcionamiento defectuoso o durante el uso de la celda de medición pueda ser detectado claramente al momento.

La solución aportada por la presente invención consta de los siguientes pasos:

- a) colocar la celda de medición en el analizador, estableciendo contacto mecánico con el elemento termostatizable;
- b) llenar el canal de medición con un líquido interno proporcionado por el analizador, como líquido calibrador, solución de limpieza, etc., o con un líquido externo, como muestra líquida, líquido de control de calidad, etc.;
- c) esperar un equilibrio térmico entre el líquido interno o externo y el canal de medición;
- d) efectuar una variación rápida de temperatura mediante el elemento termostatizable;
- e) medir la secuencia temporal de una señal en al menos un elemento sensor de la celda de medición, después de efectuar la variación rápida de temperatura; y
- f) determinar la calidad del acoplamiento térmico a partir de un análisis de la secuencia temporal de la señal medida en el paso e).

Según la presente invención, ahora puede medirse en el punto e) la secuencia temporal de la señal de una magnitud del líquido interno o externo, dependiente de la temperatura, o la secuencia temporal de la señal de un elemento sensor electroquímico u óptico, dependiente de la temperatura.

La espera del equilibrio térmico entre el líquido interno o externo y el canal de medición en la etapa c) del proceso puede consistir, por ejemplo, en aguardar un tiempo prefijado durante el cual pueda tener lugar esta compensación de temperatura. En una forma de ejecución alternativa, durante la etapa c) del proceso también se puede medir y analizar la secuencia temporal de la señal de una magnitud del líquido interno o externo, dependiente de la temperatura, o la secuencia temporal de la señal de un elemento sensor electroquímico u óptico, dependiente de la temperatura, con el fin de determinar a partir de su desarrollo la consecución del equilibrio térmico entre el líquido interno o externo y el canal de medición en la etapa c) del proceso. Esto puede efectuarse, por ejemplo, esperando el tiempo que transcurre hasta que la secuencia temporal de esta señal ya no varíe sustancialmente.

En el caso de los analizadores de la sangre, la conductividad eléctrica de los líquidos de servicio (líquidos de calibración, soluciones de limpieza, líquidos de control de calidad) y de la muestra (sangre), por ejemplo, depende de la temperatura. Las presiones parciales de los gases (PO₂ y PCO₂) y el pH también dependen de la temperatura. Las concentraciones a medir, sobre todo de iones y metabolitos, no dependen generalmente de la temperatura. Al menos en amplias áreas la dependencia de la temperatura es tan baja que no debe tenerse en cuenta. En estos casos se puede usar la dependencia de la temperatura del elemento sensor electroquímico u óptico.

Para medir la secuencia temporal de la señal resulta especialmente ventajoso el uso de los elementos sensores ya existentes en la celda para la medición de las muestras. Así tiene lugar una comprobación totalmente automática y económica del acoplamiento térmico del cartucho sensor mediante el sistema existente.

5 En una forma de ejecución preferida la comprobación del acoplamiento térmico tiene lugar, por ejemplo, midiendo la secuencia temporal de la señal de conductividad, resistencia o impedancia (o de un parámetro derivado de ellas) del líquido de servicio.

10 Un método de medición preferido, el de la conductividad, es muy fácil de realizar. En el caso de la medición de la conductividad los "elementos sensores" constan en principio de contactos eléctricos sencillos en el canal de medición. En el caso de la medición de la conductividad los propios elementos sensores (en una primera aproximación) no presentan ninguna dependencia apreciable de la temperatura. La magnitud en sí, es decir la conductancia eléctrica del líquido en el canal de medición, varía de manera esencialmente proporcional a su temperatura, por lo cual la secuencia temporal de la señal tiene una correlación directa (es decir, sin retraso) con esta temperatura.

15 En el caso de los sensores químicos la secuencia temporal de la señal puede estar solapada por la variación de los valores de concentración de la sustancia analizada que dependen de la temperatura. Por ejemplo, cuando a una temperatura determinada el sensor no está en equilibrio con la sustancia analizada hay que esperar un cierto tiempo de respuesta.

20 Según otra forma de ejecución, la secuencia temporal de la señal de medición de un elemento sensor electroquímico u óptico, que se halla en la celda para determinar una sustancia presente en la muestra líquida y está en contacto con el líquido interno o externo, también se puede medir después de efectuar un salto de temperatura.

25 Como elementos sensores se prefieren especialmente los de tipo electroquímico u óptico para determinar iones, por ejemplo cationes como Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} o aniones como Cl^- . En los líquidos empleados, p.ej. en los líquidos de calibración o de control de calidad, estas sustancias están, por ejemplo, en forma de sales disueltas (LiCl , NaCl , KCl , MgCl_2 , CaCl_2).

30 Otros elementos sensores preferidos son los de tipo electroquímico u óptico para determinar sustancias bioquímicas existentes en una muestra, p.ej. glucosa, lactato, urea, creatinina. Estos elementos sensores se pueden usar, por ejemplo, cuando en la celda de medición no hay ninguno de los elementos sensores arriba citados.

35 Asimismo se pueden usar elementos sensores electroquímicos y ópticos para determinar gases disueltos en una muestra, p.ej. oxígeno y dióxido de carbono, o elementos sensores electroquímicos y ópticos para determinar el pH. Estos elementos sensores se distinguen en general de los mencionados al comienzo, porque tanto ellos como los valores de las sustancias disueltas en el líquido, p.ej. su presión parcial o la concentración de iones H^+ , dependen de la temperatura.

40 Resulta especialmente útil comparar la secuencia temporal de la magnitud dependiente de la temperatura del líquido interno o externo con la secuencia temporal de la temperatura del elemento termostatizable. Se pueden normalizar las correspondientes curvas, por ejemplo, y calcular la secuencia temporal de un valor diferencial o su cociente (véase fig. 3 hasta fig. 6). Asimismo pueden emplearse otros métodos de evaluación de la secuencia temporal, por ejemplo determinando las derivadas.

45 Al realizar el método de la presente invención, después de llenar la celda de medición con un medio líquido (medio de calibración, medio de control, líquido de limpieza o muestra líquida) la temperatura de la superficie soporte de la celda de medición, del lado del aparato, se calienta lo más repentinamente posible mediante un elemento calefactor incluido en el aparato. En este caso – en ciertas áreas – ni la amplitud ni la dirección (calentamiento o enfriamiento) del salto de temperatura juega un papel fundamental. Paralelamente se mide p.ej. la conductividad a lo largo del tiempo con los electrodos existentes en la celda de medición.

50 Mediante la cinética de variación de la conductividad como respuesta al salto de temperatura realizado en el aparato (p.ej. determinando la pendiente de las curvas de medición o valorando un parámetro análogo a la histéresis entre la secuencia de temperatura de la superficie soporte y la variación de conductividad) se pueden sacar conclusiones sobre la calidad del acoplamiento térmico.

55 Como en la mayoría de los casos no hay que registrar realmente la temperatura, sino solo un parámetro relacionado con ella, se puede usar el sistema de sensores ya existente (p.ej. electrodos para determinar el valor hematocrítico mediante la medición de la conductividad eléctrica de la muestra de sangre) y ahorrarse los costes de un sensor adicional de temperatura integrado en la celda de medición.

60 Además de los electrodos para determinar la conductividad, según la presente invención se pueden utilizar otros elementos sensores en celda de medición, por ejemplo sensores electroquímicos u ópticos, para determinar las presiones parciales de los gases (p.ej. PO_2 , PCO_2), el valor pH, los electrolitos (Li^+ , K^+ , Na^+ , Mg^{++} , Ca^{++} , Cl^-) y los

metabolitos (p.ej. glucosa, lactato, urea, creatinina) en líquidos corporales, sobre todo en muestras de sangre.

Como elementos sensores se prefieren especialmente los de tipo electroquímico y óptico para la determinación de los valores electrolíticos. Los sensores ópticos trabajan con colorantes cuyas propiedades ópticas (p.ej. absorción, luminiscencia) dependen de la temperatura.

Los sensores electroquímicos para la determinación de los valores electrolíticos son en su mayoría electrodos potenciométricos. Miden la diferencia de potencial FEM (fuerza electromotriz) entre un electrodo de referencia y un electrodo de medición selectiva de iones. La FEM en función de la concentración [c] o de la actividad [a] del ion medido se calcula según la ecuación de Nernst:

$$FEM = E_0 + 2,303 RT / (zF) \log [a]$$

R es la constante de los gases, T la temperatura absoluta, F la constante de Faraday y z el índice de carga del ion medido. De la ecuación de Nernst se desprende que la señal de la medición depende de la temperatura. En los intervalos de concentraciones fisiológicas, especialmente de los cationes metálicos alcalinos disueltos en líquidos acuosos, los valores no varían con la temperatura, pero sí la señal potenciométrica.

Lo mismo sucede análogamente para los valores de concentración de algunos metabolitos, como p.ej. glucosa y lactato. La señal medida depende más o menos de la temperatura según el principio de medición del elemento sensor.

En los elementos sensores para la determinación de gases, especialmente de los gases en la sangre o del pH, la señal de la medición depende en general de una serie magnitudes que también dependen de la temperatura, por ejemplo tanto de los procesos que se desarrollan en el elemento sensor como del valor del analito en el líquido.

La presente invención se explica seguidamente con mayor detalle por medio de representaciones esquemáticas y diagramas, que muestran:

- Fig. 1 un dispositivo para termostatar una celda de medición que puede utilizarse en un analizador para realizar el método de la presente invención, representado esquemáticamente por un corte perpendicular a la dirección de flujo de la muestra;
- Fig. 2 representación esquemática de un corte de una celda de medición por la zona del canal de medición, con pistas conductoras y elementos sensores;
- Fig. 3 secuencias normalizadas de la señal de la temperatura T_n del elemento termostatable del analizador y de la señal de la conductividad L_n del líquido en el canal de medición durante un salto de temperatura, en tanto por ciento, cuando el acoplamiento térmico es bueno;
- Fig. 4 secuencias normalizadas de las señales T_n y L_n según la fig. 3, en caso de mal acoplamiento térmico;
- Fig. 5 secuencias normalizadas de la señal de la temperatura T_n del elemento termostatable y de la señal de medición S_n de un sensor electroquímico (potenciométrico) de potasio (formado por un electrodo de medición y un electrodo de referencia) en contacto con un líquido interno o externo que lleva potasio, durante un salto de temperatura, en tanto por ciento, cuando el acoplamiento térmico es bueno; y
- Fig. 6 secuencias normalizadas de las señales T_n y S_n según la fig. 5, en caso de mal acoplamiento térmico.

El dispositivo representado en la fig. 1 para termostatar una celda de medición 1 utilizable en un analizador (aquí no mostrado) presenta al menos una pared plana 2 de la celda de medición, que se puede poner en contacto con una superficie soporte termostatable 3 del analizador. La superficie soporte 3 sirve para transmitir uniformemente la energía térmica aportada por un elemento termostatable 4 (elemento calefactor o refrigerador; p.ej. un elemento de Peltier).

En el ejemplo representado, la celda de medición 1 está diseñada como una celda de flujo de dos piezas, que es atravesada por el flujo de la muestra en una dirección perpendicular al plano de la figura. La pared plana 2 de la celda de medición está diseñada como la parte inferior de una carcasa, es de un material de buena conductividad térmica y delimita el canal de medición 7 con una parte superior 5 térmicamente aislante de la carcasa y las juntas 6. Las dos partes de la carcasa 2, 5 están unidas por los pestillos 8, 9. En el canal de medición 7 hay al menos un elemento sensor 10, por ejemplo un sensor electroquímico. En el ejemplo representado la pared plana 2 de la celda de medición es de metal o aleación metálica, lo cual garantiza una buena transmisión térmica a los elementos sensores 10 y a la muestra en el canal de medición 7. Cuando se usan sensores electroquímicos, éstos y sus pistas conductoras 12, que sirven para derivar las señales de los sensores, están colocados sobre la pared 2 de la celda de medición, con un aislamiento eléctrico 13 intercalado.

Para llevar a cabo el método de la presente invención, la superficie soporte 3 se calienta o enfría repentinamente mediante un elemento calefactor o refrigerador.

El método de registro de la conductividad eléctrica para determinar el hematocrito de las muestras de sangre y calcularlo mediante la conductividad medida en las muestras de sangre es conocido, por ejemplo, a través de la patente US 4,686,479 A.

Un dispositivo de tal tipo para la medición de la conductividad (véase fig. 2) se emplea según la presente invención para registrar la variación, debida a la temperatura, de la conductividad del líquido (p.ej. muestra líquida, líquido de calibración, líquido de control o líquido de limpieza) en el canal de medición 7. También están representadas las pistas conductoras 12 aplicadas sobre la pared 2 de la celda de medición, si es preciso con un aislamiento eléctrico intercalado, que sirven para medir la conductividad, así como las pistas conductoras 14, 14', 15, 15' y 16 para la medición del O₂, del CO₂ y del pH.

La calidad del acoplamiento térmico de la pared 2 de la celda de medición con la superficie soporte 3 del elemento termostatizable 4 del analizador se puede ver en la representación gráfica de la cinética de la temperatura, p.ej. calculando la diferencia máxima D entre la secuencia normalizada de la temperatura T_n del elemento termostatizable y la secuencia normalizada de la conductividad L_n, de la resistencia o de la impedancia, y valorando la calidad del acoplamiento térmico en función de un valor umbral prefijado (por ejemplo 45%) de la diferencia máxima D. La señal diferencial se designa como D_s en las figs. 3 hasta 6.

La secuencia normalizada de la temperatura T_n de la superficie soporte (figs. 3 hasta 6) y la secuencia normalizada de la señal L_n de los electrodos de medición de la conductividad (figs. 3 y 4), así como la secuencia normalizada de la señal S_n del electrodo de potasio (figs. 5 y 6), se determinaron como sigue:

En un primer paso se recalcularon todos los valores W_t de las curvas de medición según la fórmula $W_t = (W_t/W_{t=0}) - 1$. W representa el valor medido y t representa el instante t. Luego en un segundo paso se normalizaron todos los valores W_t según la fórmula $W_t'' = (W_t/W_{t=120'}) \times 100$ y se representaron en forma de curvas en los diagramas de las figuras 3 hasta 6.

Las curvas diferenciales D_s representadas en los diagramas se obtuvieron respectivamente de las diferencias entre los valores de ambas curvas normalizadas.

La fig. 3 muestra la cinética de un acoplamiento térmico de calidad suficiente, la cual se puede reconocer en que el máximo de la curva diferencial D_s queda por debajo de un valor prefijado, en este caso de un valor del 45%.

La fig. 4 muestra la cinética de un acoplamiento perturbado por un pelo sobre la superficie soporte, lo cual se puede reconocer en que el máximo de la curva diferencial D_s supera el valor prefijado, en este caso un valor del 45%.

Ejemplo 1 (medición de la conductividad):

Determinación de la diferencia máxima D entre la secuencia de la temperatura T(t) de la superficie soporte y la secuencia de la conductividad L(t) del líquido presente en la celda de medición (véanse las figs. 3 y 4):

$$(1) \quad D = \max [(T(t) - T_s)/(T_e - T_s) - (L(t) - L_s)/(L_e - L_s)] < 0,45$$

- T(t) temperatura en función del tiempo
- T_s temperatura inicial antes del salto de T
- T_e temperatura final tras el salto de T
- L(t) valor de la conductividad en función del tiempo
- L_s valor de la conductividad antes del salto de T
- L_e valor de la conductividad tras el salto de T

“max” significa que para calcular D según la ecuación (1) se emplea el valor de la temperatura T(t) y el valor de la conductividad L(t) elevados en un instante en que la señal diferencial D presenta un máximo en las figs. 3 y 4. Este instante se puede determinar directamente p.ej., analizando la secuencia de la señal diferencial representada en los diagramas de las figs. 3 y 4.

Como alternativa, D se puede determinar calculando con la ecuación (1) una serie de valores experimentales para D mediante unos pares de valores T(t) y L(t) respectivamente distintos y elevados a lo largo del tiempo, siendo luego D el mayor valor de la serie de valores experimentales.

El máximo de la curva diferencial según la fig. 3 se halla a 10,5 segundos. De los datos brutos para T y L registrados en la tabla 1 resulta según la ecuación 1 un valor de 0,31 para D. Este valor es inferior al valor umbral prefijado de 0,45 (o 45%). Por tanto en este ejemplo el acoplamiento térmico de la celda de medición es correcto.

Tabla 1:

| T (t = 10,5 s) | T _s | T _e | L(t) | L _s | L _e | D |
|----------------|----------------|----------------|------|----------------|----------------|------|
| 36,3 | 30,0 | 37,0 | 823 | 763 | 865 | 0,31 |

El máximo de la curva diferencial según la fig. 4 se halla a 11,0 segundos. De los datos brutos para T y L registrados

ES 2 390 987 T3

en la tabla 2 resulta según la ecuación 1 un valor de 0,61 para D. Este valor es superior al valor umbral prefijado de 0,45 (o 45%). Por tanto en este ejemplo el acoplamiento térmico de la celda de medición no es correcto.

Tabla 2:

5

| | | | | | | |
|--------------|------|------|------|-----|-----|------|
| T (t = 11 s) | Ts | Te | L(t) | Ls | Le | D |
| 36,9 | 30,0 | 37,0 | 782 | 746 | 843 | 0,61 |

Ejemplo 2 (medición de la conductividad):

10

La calidad del acoplamiento también se puede valorar calculando las diferencias de curvatura del incremento de la curva de temperatura de la superficie soporte del elemento termostatizable y del incremento de la secuencia de la conductividad, de la resistencia o de la impedancia del líquido de servicio, en forma del cociente Q y evaluando la calidad del acoplamiento térmico en función de un valor umbral elegible del cociente Q.

15

El cociente Q puede calcularse, por ejemplo, según la ecuación (2)

$$(2) \quad Q = \frac{(T_2 - T_1)/(T_3 - T_2)}{(L_2 - L_1)/(L_3 - L_2)}$$

20

donde T₁, T₂ y T₃ es la temperatura de la superficie soporte del elemento termostatizable en los instantes prefijados t₁, t₂ y t₃, y L₁, L₂ y L₃ la conductividad, la resistencia o la impedancia del líquido interno o externo en los instantes prefijados t₁, t₂ y t₃.

25

De los datos brutos para T y L registrados en la tabla 3, medidos en los tiempos determinados t₁ = 0,5 s, t₂ = 4,5 s y t₃ = 8,5 s, resulta según la ecuación 2 un valor Q de 1,26. Este valor es menor que el valor umbral prefijado de 1,5 y por tanto el acoplamiento térmico de la celda de medición es correcto.

Tabla 3:

30

| | | | | | | |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| T ₁ | T ₂ | T ₃ | L ₁ | L ₂ | L ₃ | Q |
| 30,3 | 32,6 | 35,3 | 764 | 783 | 811 | 1,26 |

De los datos brutos para T y L registrados en la tabla 4, medidos en los tiempos determinados t₁ = 0,5 s, t₂ = 4,5 s y t₃ = 8,5 s, resulta según la ecuación 2 un valor Q de 1,79. Este valor es mayor que el valor umbral prefijado de 1,5 y por tanto el acoplamiento térmico de la celda de medición no es correcto.

35

Tabla 4:

| | | | | | | |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| T ₁ | T ₂ | T ₃ | L ₁ | L ₂ | L ₃ | Q |
| 30,3 | 32,9 | 35,8 | 747 | 755 | 771 | 1,79 |

40

En otra forma de ejecución, la calidad del acoplamiento térmico de la pared 2 de la celda de medición a la superficie soporte 3 del elemento termostatizable 4 del analizador se valora analizando la cinética térmica, p.ej. calculando la diferencia máxima D entre la secuencia térmica normalizada del elemento termostatizable y el valor normalizado de la señal de medición de un electrodo ion-selectivo, p.ej. de un electrodo selectivo de potasio, y valorando la calidad del acoplamiento térmico en función de un valor umbral elegible (por ejemplo 20%) de la diferencia máxima D.

45

Ejemplo 3 (medición potenciométrica):

Determinación de la diferencia máxima D entre la secuencia térmica T(t) de la superficie soporte y la secuencia de la señal de medición S(t) de un elemento sensor presente en la celda de medición (véanse figs. 5 y 6):

50

$$(3) \quad D = \max [(T(t) - T_s)/(T_e - T_s) - (S(t) - S_s)/(S_e - S_s)] < 0,45$$

55

- T(t) temperatura en función del tiempo
- Ts temperatura inicial antes del salto de T
- Te temperatura final tras el salto de T
- S(t) señal de medición del electrodo de potasio en función del tiempo
- Ss señal de medición del electrodo de potasio antes del salto de T
- Se señal de medición del electrodo de potasio tras el salto de T

“max” significa que para calcular D según la ecuación (3) se usan los valores de temperatura T(t) y de la señal de medición S(t) del electrodo elevados en un instante en que la señal diferencial presenta un máximo en los diagramas

ES 2 390 987 T3

de las figs. 5 y 6. Este instante se puede determinar directamente, p.ej. analizando la secuencia de la señal diferencial representada en los diagramas de las figs. 5 y 6.

5 Como alternativa, D se puede determinar calculando con la ecuación (3) una serie de valores experimentales para D mediante unos pares de valores T(t) y S(t) respectivamente distintos y elevados a lo largo del tiempo, siendo luego D el mayor valor de la serie de valores experimentales.

10 El máximo de la curva diferencial según la fig. 5 se halla a 14,5 segundos. De los datos brutos para T y S registrados en la tabla 5 resulta según la ecuación 3 un valor de 0,12 para D. Este valor es inferior al valor umbral prefijado de 0,25 (o 25%). Por tanto el acoplamiento térmico de la celda de medición es correcto.

Tabla 5:

| T (t = 14,5 s) | Ts | Te | S(t) | Ss | Se | D |
|----------------|------|------|------|------|-----|------|
| 36,3 | 30,1 | 37,0 | 987 | 1076 | 962 | 0,12 |

15 El máximo de la curva diferencial según la fig. 6 se halla a 17,0 segundos. De los datos brutos para T y S registrados en la tabla 6 resulta según la ecuación 3 un valor de 0,36 para D. Este valor es superior al valor umbral prefijado de 0,25 (o 25%). Por tanto en este ejemplo el acoplamiento térmico de la celda de medición no es correcto.

Tabla 6:

20

| T (t = 17 s) | Ts | Te | S(t) | Ss | Se | D |
|--------------|------|------|------|------|-----|------|
| 36,9 | 30,1 | 37,0 | 1007 | 1076 | 965 | 0,36 |

Ejemplo 4 (medición potenciométrica):

25 La calidad del acoplamiento también se puede valorar calculando las diferencias de curvatura del incremento de la curva de temperatura de la superficie soporte del elemento termostatzable y del incremento de la secuencia de la señal de medición del sensor potenciométrico, en forma del cociente Q, y evaluando la calidad del acoplamiento térmico en función de un valor umbral elegible del cociente Q.

30 El cociente Q puede calcularse, por ejemplo, según la ecuación (4)

$$(4) \quad Q = \frac{(T_2 - T_1)/(T_3 - T_2)}{(S_2 - S_1)/(S_3 - S_2)}$$

35 donde T₁, T₂ y T₃ es la temperatura de la superficie soporte del elemento termostatzable en los instantes prefijados t₁, t₂ y t₃, y S₁, S₂ y S₃ la señal de medición de un sensor potenciométrico en los instantes prefijados t₁, t₂ y t₃.

40 De los datos brutos para T y L registrados en la tabla 7, medidos en los tiempos determinados t₁ = 0,5 s, t₂ = 4,5 s y t₃ = 8,5 s, resulta según la ecuación 4 un valor Q de 1,14. Este valor es menor que el valor umbral prefijado de 1,20 y por tanto el acoplamiento térmico es correcto.

Tabla 7:

| T ₁ | T ₂ | T ₃ | S ₁ | S ₂ | S ₃ | Q |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| 30,1 | 31,4 | 32,9 | 1074 | 1058 | 1037 | 1,14 |

45 De los datos brutos para T y L registrados en la tabla 8, medidos en los tiempos determinados t₁ = 0,5 s, t₂ = 4,5 s y t₃ = 8,5 s, resulta según la ecuación 4 un valor Q de 1,34. Este valor es mayor que el valor umbral prefijado de 1,20 y por tanto el acoplamiento térmico no es correcto.

Tabla 8:

50

| T ₁ | T ₂ | T ₃ | S ₁ | S ₂ | S ₃ | Q |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| 30,1 | 31,4 | 33,1 | 1076 | 1068 | 1054 | 1,34 |

REIVINDICACIONES

1. Método para comprobar la calidad del acoplamiento térmico de una celda de medición (1) a un elemento termostatizable (4) de un analizador, donde la celda de medición, que sirve para medir al menos un parámetro de una muestra, se puede insertar como pieza intercambiable en el analizador y presenta al menos un elemento sensor (10) en el canal de medición (7), caracterizado por los siguientes pasos:
 - a) insertar la celda de medición (1) en el analizador, estableciendo un contacto mecánico con el elemento termostatizable (4);
 - b) llenar el canal de medición (7) con un líquido interno proporcionado por el analizador, como líquido calibrador, solución de limpieza, etc., o con un líquido externo, como muestra líquida, líquido de control de calidad, etc.;
 - c) esperar un equilibrio térmico entre el líquido interno o externo y el canal de medición;
 - d) efectuar una variación rápida de temperatura mediante el elemento termostatizable (4);
 - e) medir una secuencia temporal de una señal en al menos un elemento sensor (10), después de efectuar la variación rápida de temperatura, de modo que con el elemento sensor (10) no se mide realmente la temperatura, sino la secuencia temporal de una señal de una magnitud dependiente de la temperatura del líquido interno o externo o la secuencia temporal de una señal de un elemento sensor (10) electroquímico u óptico dependiente de la temperatura; y
 - f) determinar la calidad del acoplamiento térmico a partir de un análisis de la secuencia temporal de la señal medida en el paso e).
2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque, para medir la secuencia temporal de la señal según el paso e) se usan los elementos sensores (10) ya existentes en la celda (1) para la medición de la muestra.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque en el paso e) se mide la secuencia temporal de la señal de una magnitud del líquido interno o externo, dependiente de la temperatura.
4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se mide la secuencia temporal de la señal de la conductividad, de la resistencia o de la impedancia del líquido interno o externo.
5. Método según la reivindicación 4, caracterizado porque se mide la máxima diferencia D entre la secuencia normalizada de temperatura del elemento termostatizable (4) y la secuencia normalizada de la conductividad, de la resistencia o de la impedancia, valorando la calidad del acoplamiento térmico en función de un valor umbral elegible de la diferencia máxima D.
6. Método según la reivindicación 4, caracterizado porque se calcula el cociente Q entre la subida de la curva de temperatura del elemento termostatizable (4) y la subida de la secuencia temporal de la conductividad, de la resistencia o de la impedancia del líquido de servicio, y la calidad del acoplamiento térmico se valora en función de un valor umbral elegible del cociente Q.
7. Método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque en el paso e) se mide la secuencia temporal de la señal de un elemento sensor (10) electroquímico u óptico dependiente de la temperatura.
8. Método según la reivindicación 7, caracterizado porque se mide la secuencia temporal de la señal de al menos un elemento sensor (10) electroquímico u óptico para determinar iones, por ejemplo Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} o aniones como Cl^- .
9. Método según la reivindicación 7, caracterizado porque se mide la secuencia temporal de la señal de al menos un elemento sensor (10) electroquímico u óptico para determinar sustancias bioquímicas como p.ej. glucosa, lactato, urea, creatinina.
10. Método según la reivindicación 7, caracterizado porque se mide la secuencia temporal de la señal de al menos un elemento sensor (10) electroquímico u óptico para determinar gases disueltos, como p.ej. oxígeno y dióxido de carbono, o el valor pH.
11. Método según una de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado porque se calcula la diferencia máxima D entre la secuencia normalizada de temperatura del elemento termostatizable (4) y la secuencia normalizada de la señal del elemento sensor (10) electroquímico u óptico, valorando la calidad del acoplamiento térmico en función de un valor umbral elegible de la diferencia máxima D.
12. Método según una de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado porque se calcula el cociente Q entre la subida de la curva de temperatura del elemento termostatizable (4) y la subida de la secuencia temporal de la señal de medición del sensor (10) electroquímico u óptico, valorando la calidad del acoplamiento térmico en función de un valor umbral elegible del cociente Q.

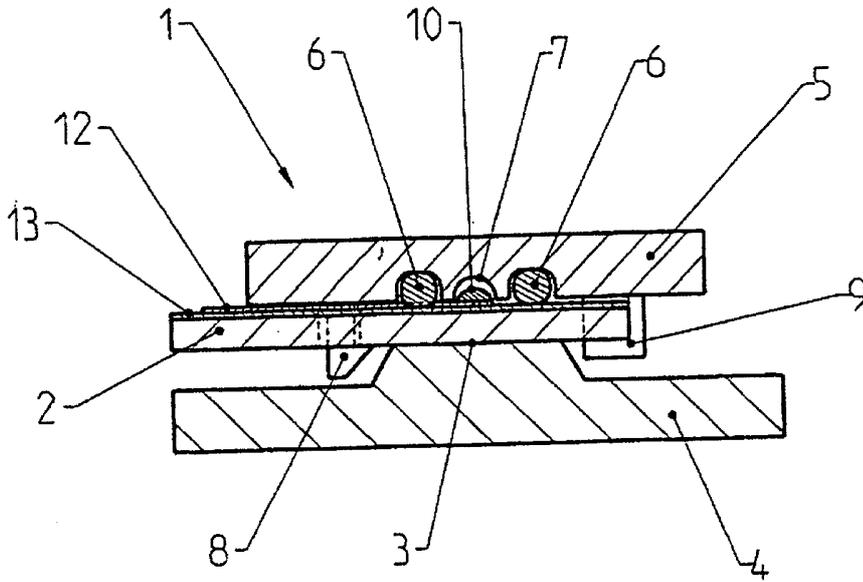


Fig. 1

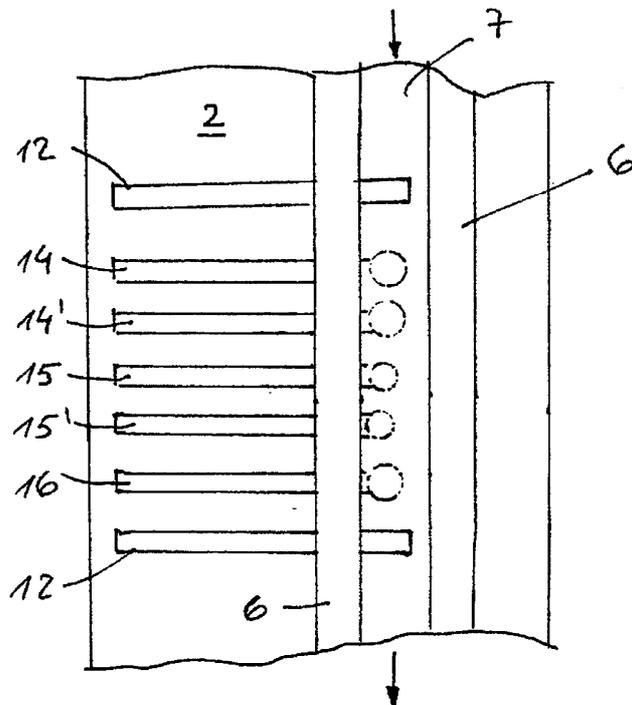


Fig. 2

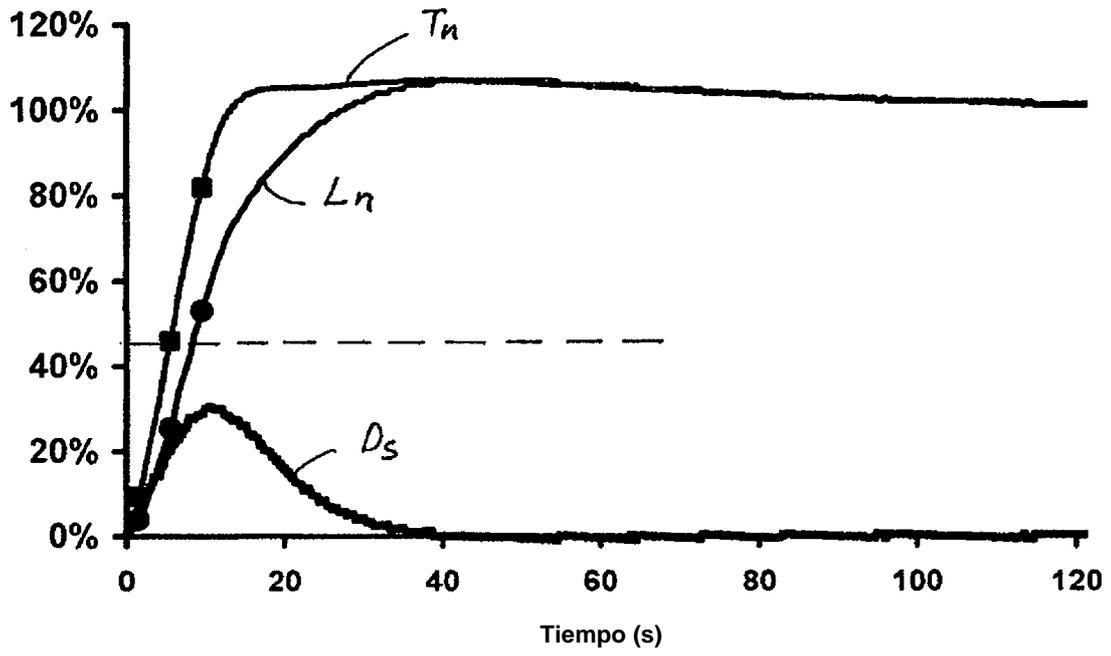


Fig. 3

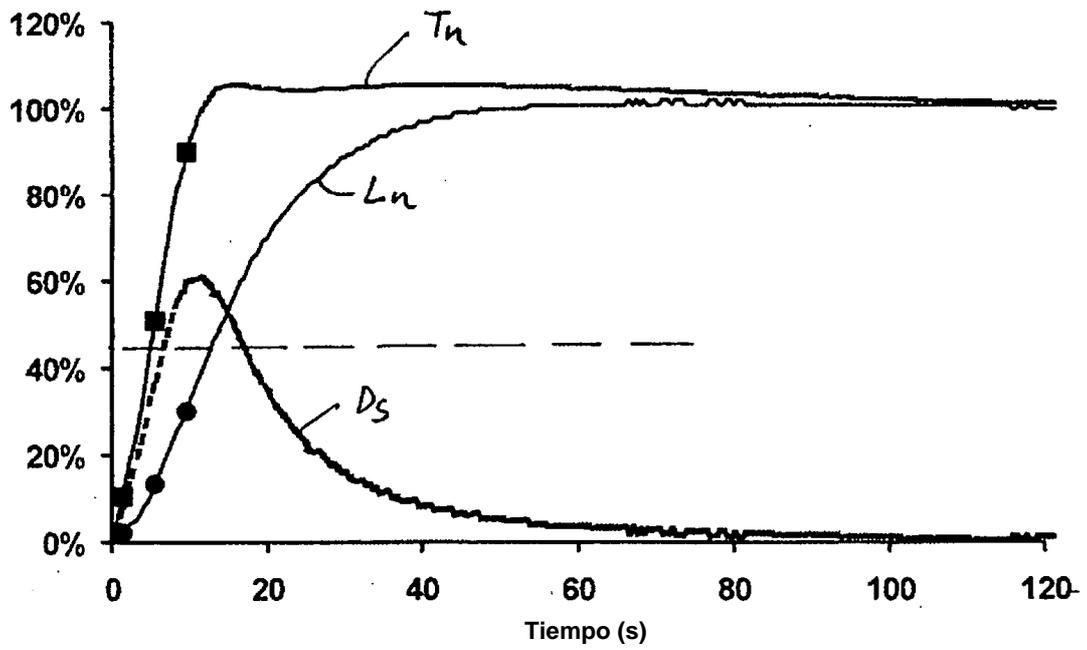


Fig. 4

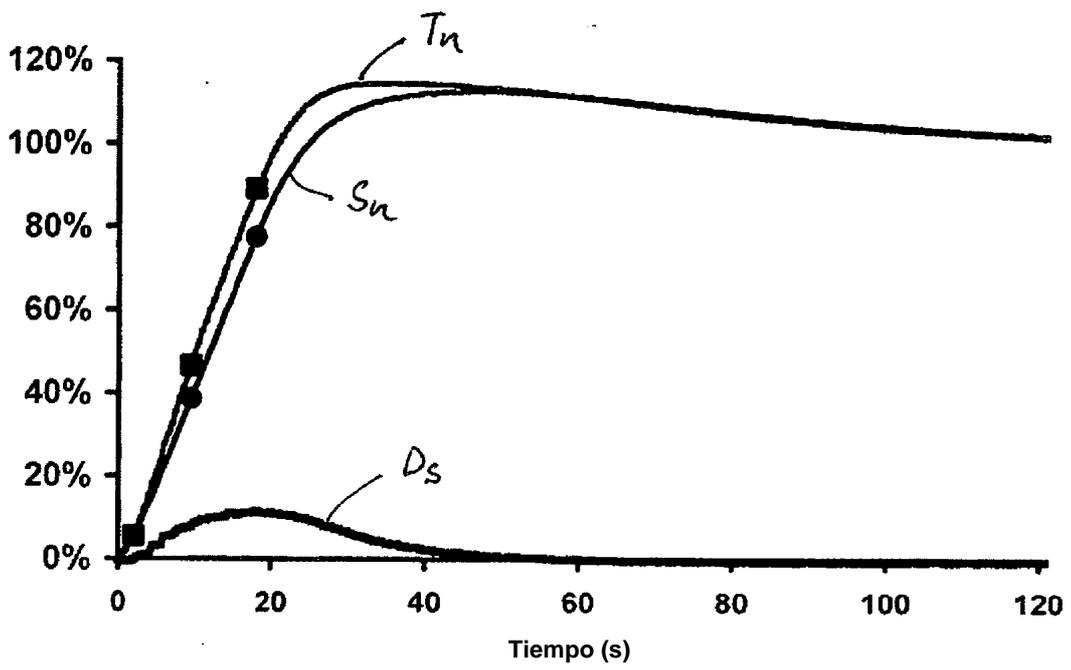


Fig. 5

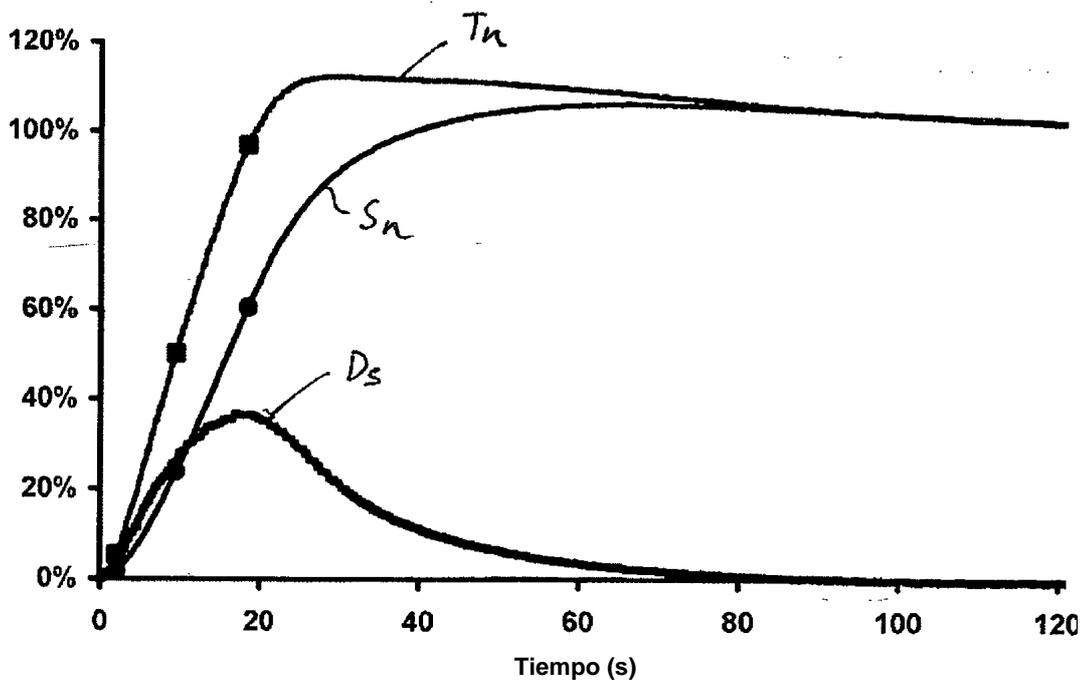


Fig. 6