

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 082**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2003 E 10153678 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2182345**

54 Título: **Método de análisis de sangre**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CALATZIS, ANDREAS;
KRÜGER, BEN y
WITWERT, MARC

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 425 082 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 de análisis de sangre

5 La presente invención se refiere a un método para el análisis de sangre.

Aunque la presente invención puede utilizarse en muchos campos de medición de líquidos, a continuación se describirá en relación a la medición de la función plaquetaria de la sangre.

10 La sangre consiste de células suspendidas en la denominada plasma, un líquido rico en proteínas. Los grupos principales de células en la sangre son los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. Las plaquetas son responsables de taponar huecos u orificios en las paredes de los vasos sanguíneos. Lo anterior se consigue mediante un mecanismo denominado reacción de agregación-adhesión. Al agregarse las plaquetas, se vuelven pegajosas y, como resultado de ello, se enganchan entre sí y al tejido dañado. Habitualmente lo anterior ocurre al
15 entrar en contacto las plaquetas con determinados materiales y compuestos químicos, especialmente los relacionados con las células dañadas.

La adhesión plaquetaria a los vasos sanguíneos dañados es una propiedad esencial para cerrar heridas y de esta manera garantizar la supervivencia del organismo tras, por ejemplo, un traumatismo. Sin embargo, la adhesión y la agregación de las plaquetas también pueden resultar extremadamente peligrosas en el caso de que las plaquetas confundan un vaso envejecido o inflamado por una lesión vascular y de esta manera dificulten el flujo sanguíneo en tejidos de importancia vital. Dichos procesos tienen lugar durante un infarto de miocardio o un ictus, enfermedades que explican más muertes en las naciones industrializadas 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 con alto riesgo de dichos sucesos, es tratado para una tendencia reducida de sus plaquetas de agregarse 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 el sangrado. Sin embargo, un peligro mayor se debe al hecho de que en algunos de los pacientes los fármacos aparentemente no funcionan
30 correctamente. Algunos estudios actuales han demostrado que hasta 25% de los pacientes tratados no responden adecuadamente a este tratamiento.

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

Un desarrollo temprano y todavía ampliamente utilizado es el agregómetro de Born, que mide el cambio de la transmisión de luz del plasma rico en plaquetas (PRP) durante el proceso de agregación. El plasma rico en
40 plaquetas se obtiene mediante centrifugación de sangre anticoagulada a una velocidad relativamente baja, lo que elimina los glóbulos rojos pesados (llenos de hemoglobina) del plasma, pero deja las plaquetas, mucho más ligeras, en la solución. Debido al contenido de plaquetas, la transmisión de la luz del PRP es relativamente bajo. Al agregarse las plaquetas, se reduce la densidad óptica, debido a que las plaquetas forman pocos agregados de gran tamaño, que interfieren mucho menos con la luz transmitida a través de la muestra.

45 Una desventaja de esta técnica es la necesidad de producir PRP, cuya extracción es un procedimiento complicado, laborioso y, de esta manera, caro. Además, la agregación de las plaquetas no se mide en su entorno natural, la sangre; de esta manera, no se mide la influencia de los glóbulos rojos y blancos sobre las plaquetas.

50 Otros métodos dados a conocer en los documentos nº US 4.604.894, de Kratzer y Born, nº US 6.010.911, de Baugh et al., y nº US 5.922.511, de Durbin et al., requieren cartuchos relativamente complejos y caros, que interfieren con la utilización de dichas técnicas para ensayos rutinarios.

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

El documento nº DE 33 14 10, de Siemens AG, describe una celda con tres electrodos situados de manera coaxial

entre sí.

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

Sin embargo, dicho dispositivo resulta perjudicial debido al hecho de que las plaquetas presentan dificultades para adherirse a la superficie conductora expuesta del dispositivo de Freilich. En ocasiones las plaquetas agregadas se desprenden de la superficie, provocan un cambio súbito de impedancia. Por lo tanto, los resultados medidos por el dispositivo son inconsistentes y no reproducibles.

Un ensamblaje adicional de celdas 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 explosiva de una parte de un dispositivo de celda de medición que comprende un aislante 1, 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 de la misma, con un surco 5 que une la pestaña 3 y la punta 4, respectivamente. Tras unir los dos electrodos 2 y el aislante 1, se aplica un recubrimiento no conductor en el aislante 1 y en los surcos 5 del electrodo.

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 posicional 7. Antes y durante la medición, se activa una barra de agitación 8 para generar un flujo circular de muestra dentro de la cubeta 6.

Una desventaja del dispositivo de celda de medición anteriormente indicado es la utilización de lámina de metal perforada para los electrodos 2. La silueta de los electrodos puede producirse económicamente mediante el procedimiento de punzonado o métodos relacionados. Sin embargo, las calidades superficiales producidas mediante dichos métodos son relativamente pobres y varían durante la producción de grandes cantidades (debido al desgaste de las cuchillas punzonadoras utilizadas durante el procedimiento). De esta manera, la calidad de las superficies, las cuales afectan mucho a la medición, varían fuertemente, resultando en grandes variaciones entre diferentes electrodos desechables.

Una desventaja adicional se debe al hecho de que el dispositivo de celda de medición completo consiste de seis elementos diferentes: los dos electrodos 3, el aislante 1, el recubrimiento, una cubeta 6, un clip posicional 7 y una barra de agitación 8. Lo anterior resulta en un procedimiento de producción complejo y caro, que resulta laborioso o que requiere elevadas inversiones en una línea automatizada de ensamblaje.

Además, el dispositivo de celda de medición de Freilich no resuelve la variación relativamente elevada que se informa de la agregometría de sangre completa. En el documento nº US 6.004.818 se informa de una variación de aproximadamente 10% a 15% entre múltiples mediciones para dicho ensamblaje de celdas de medición.

Es un objetivo de la presente invención eliminar la limitada reproducibilidad de métodos anteriores según la técnica anterior para la medición de la agregación en sangre completa.

Descripción resumida de la invención

La presente invención proporciona un método para analizar la sangre, que comprende las características indicadas en la reivindicación 1.

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

Breve descripción de los dibujos

La invención podrá entenderse mejor en referencia a los dibujos, en los que:

la fig. 1 es una vista en perspectiva de una celda utilizada para la presente invención;

la fig. 2 es una vista en perspectiva de un soporte para electrodo según una primera realización de la presente invención (con técnica de doble determinación);

la fig. 3 es una vista lateral de un soporte para electrodo según realizaciones de la presente invención (técnica de detección doble, lineal triple o lineal cuádruple);

la fig. 4 es una vista lateral del cartucho según realizaciones de la presente invención (técnica de detección doble, lineal triple o lineal cuádruple);

5 la fig. 5 es una vista en planta superior de un cartucho según una primera realización de la presente invención (con técnica de doble determinación);

la fig. 6 es una vista en perspectiva del cartucho según la primera realización de la presente invención (con técnica de doble determinación);

10 la fig. 7 es una vista de una sección de un dispositivo de cartucho con enchufe y cable unidos;

la fig. 8 es una vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho según una segunda realización de la presente invención (con técnica de triple determinación);

15 la fig. 9 es una vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho según una tercera realización de la presente invención (con técnica de determinación lineal cuádruple);

20 la fig. 10 es una vista en planta superior de un dispositivo de cartucho según una cuarta realización de la presente invención (con técnica de determinación circular triple);

la fig. 11A es una vista de despiece de una parte de un dispositivo de cartucho según la técnica anterior, y

25 la fig. 11B es una vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho según la técnica anterior.

Descripción detallada de realizaciones preferentes

30 En todas las figuras, los números de referencia iguales se utilizan para referirse a elementos iguales y/o funciones iguales de elementos respectivos, a menos que no se indique lo contrario. Debe observarse que posteriormente el término cartucho describe la estructura desechable aplicada en realizaciones preferentes de la invención. Consiste de una celda 9 y un soporte para electrodo 14.

35 En una realización preferente, el dispositivo de cartucho 20 consiste de dos partes principales 9 y 14 fabricadas particularmente mediante moldeo por inyección. Una parte son medios receptores de una sola pieza y en lo sucesivo se denominan celda 9.

40 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, la cual se encuentra abierta en una carta, conteniendo una muestra durante el análisis. La muestra se introduce en la parte de vaso 10 de la celda 9 mediante un tubo de embudo particularmente cónico 11.

45 La celda 9 comprende además una parte conectora 12 contigua a la parte de vaso 10 y separada de ella mediante una pared divisora 27. Conjuntamente con un soporte para electrodo 14, descrito posteriormente en mayor detalle (ver la fig. 2), la parte conectora 12 forma un conector 18 (ver la fig. 3), en el que se dispone un enchufe 22 (descrito posteriormente en mayor detalle) y que permite la conexión eléctrica de la celda 9 con un instrumento, por ejemplo un analizador.

50 Un raíl de guía 13 se forma en ambos lados del tubo de embudo 11 de la celda 9, respectivamente, para guiar el soporte de electrodo 14 a una conexión segura y firme con la celda 9, tal como se muestra en la fig. 4.

55 Preferentemente, y tal como se muestra en la fig. 1, la celda completa 9 se forma de manera que pueda sacarse del molde fácilmente con un molde de moldeo por inyección de dos partes. Lo anterior requiere que el vaso 9 no forme ninguna socavadura 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 en una pieza utilizando el 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.

60 La celda 9 en particular se produce 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. Lo anterior permite activar específicamente las plaquetas según se desea para los diferentes métodos de ensayo llevados a cabo.

Dispositivo de cartucho de doble electrodo

- 5 La otra parte del dispositivo de cartucho 20 es el soporte para electrodo 14, ilustrado en la fig. 2 en una vista en perspectiva según una primera realización de la presente invención. El soporte para electrodo 14 consiste particularmente de un cuerpo de plástico 15, en el que se incorporan dos minúsculos pares de electrodos de hilo 16, 24. Cada hilo de un par de hilos 16, 24 preferentemente presenta un diámetro de aproximadamente 0,1 a 0,5 mm, más preferentemente de 0,3 mm.
- 10 El soporte de electrodo 14 comprende especialmente un cuerpo en forma de L 15 con una parte alargada 15a y una parte corta 15b perpendicular a la parte alargada 15a. En la cara frontal de la parte alargada 15a del soporte de electrodo 14 cada hilo de electrodo de los pares de electrodos 16, 24 sobresale y forma una parte sensora 16a, 24a. Por ejemplo, las dos partes sensoras 16a ó 24a forman conjuntamente una unidad sensora 17a ó 17b. Durante el análisis, las unidades sensoras 17a y 17b se encuentran completamente sumergidas en la muestra de sangre. Las
- 15 plaquetas sanguíneas se adhieren a las partes sensoras 16a, 24a de los pares de hilos 16, 24 y modifican la impedancia eléctrica entre dichos dos hilos de un par de hilos respectivo 16 ó 24. Estos valores medidos de impedancia pueden compararse entre sí y/o con un umbral predeterminado.
- 20 En la cara frontal de la parte corta 15b del soporte de electrodo 14, cada hilo de electrodo de los pares de electrodos 16, 24 sobresale bajo un ángulo predeterminado, por ejemplo 50°, y forma una parte conectora 16b, 24b, respectivamente.
- 25 El soporte de electrodo 14 de dicha realización preferente comprende dos unidades sensoras independientes lineales 17a, 17b, cada una de las cuales está formada por un par de hilos de electrodo 16, 24. Las unidades sensoras 17a, 17b se sitúan particularmente de manera simétrica uno respecto al otro en la cara frontal de la parte alargada 15a del cuerpo 15 con el fin de garantizar condiciones de flujo idénticas en torno a cada par de hilos y resultados de medición aceptables. Preferentemente, los dos hilos de un par de electrodos 16 (24) se sitúan en paralelo uno respecto al otro y en paralelo a los hilos de otro par de electrodos 24 (16).
- 30 El soporte de electrodo preferentemente se produce económicamente mediante moldeo por inyección. Lo anterior requiere insertar los hilos de los pares de electrodo 16, 24 en el molde y recubrirlos por extrusión con la resina. Esto supone el problema no de doblar los delgados hilos debido a la elevada presión en el molde de inyección. También resulta importante automatizar el procedimiento de introducción de los hilos en el molde, permitiendo de esta manera una producción totalmente automatizada y de esta manera, costes bajos. Preferentemente, los hilos se introducen
- 35 automáticamente en el molde desde una bobina, después se recubren por extrusión y posteriormente se sacan automáticamente del molde y después se cortan con las dimensiones correctas. Lo anterior también proporciona la ventaja de que el cable en una bobina es menos caro que las barras de cable precortadas. Resulta ventajoso mantener los hilos en tensión durante el procedimiento de inyección con el fin de evitar el doblado de los delgados hilos.
- 40 También resulta ventajoso mantener un cuerpo 15 del soporte de electrodo 14 delgado, tal como se muestra en la fig. 2. Ello conduce a menores exigencias de presión durante el procedimiento de inyección y de esta manera también a una menor tendencia a que se doblen los hilos de los pares de hilos de electrodo 16, 24. Resulta más preferente un grosor de 1 a 5 mm del cuerpo 15. El material plástico utilizado para el soporte de electrodo
- 45 preferentemente es un material compatible con la sangre, tal como poliestireno, PMMA o polietileno, más preferentemente poliestireno.
- 50 El material seleccionado para los electrodos o hilos debe satisfacer varios requisitos. Debe proporcionar una baja resistencia eléctrica. Esto proporciona una buena conexión eléctrica de los hilos en las partes de conexión 16b, 24b con los enchufes 22 ó dispositivos equivalentes y además proporciona una señal más fuerte del análisis. En las partes sensoras 16a, 24a, los hilos resultan recubiertos por las plaquetas activadas, lo que incrementa la resistencia eléctrica entre dichas partes. Al aplicar hilos de una resistencia más baja, se produce un cambio de resistencia más fuerte al resultar recubiertos los hilos por plaquetas en comparación con un material de conductividad más baja. Entre los materiales de conductividad alta se incluyen, por ejemplo, el cobre y las aleaciones de cobre (aleación de
- 55 cobre-plata, aleación de cobre-magnesio).
- 60 Sin embargo, el material del hilo tampoco debe oxidarse al entrar en contacto con la sangre, aunque se encuentren presentes diferentes fármacos oxidantes. Lo anterior requiere que la superficie de los hilos 15 presente una baja tendencia a la oxidación. Dichos materiales son, por ejemplo, metales preciosos tales como platino, oro y plata. Los materiales indicados de elevada conductividad (el cobre y las aleaciones del cobre) presentan una elevada tendencia a oxidarse. Sin embargo, los metales preciosos son excesivamente caros para su utilización en la producción de un cartucho de un solo uso. Según la presente invención, se ha encontrado que mediante el

5 recubrimiento de un material de hilo de bajo coste con una elevada conductividad (preferentemente una aleación de plata-cobre que comprenda 0,2% a 2% de plata, más preferentemente 0,9% de plata) con un material precioso tal como la plata (preferentemente utilizando un recubrimiento de 0,5 a 20 g/kg, más preferentemente de 2 g/kg), se obtiene un hilo que resulta económico, que proporciona una buena impedancia eléctrica y que también resulta suficientemente resistente a la oxidación durante el análisis. También pueden aplicarse otros recubrimientos realizados en oro, platino u otros metales preciosos.

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

15 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 es que, a mayor longitud de los extremos, más débil resulta la señal, de manera que resultan preferentes los extremos cortos. Sin embargo, en el caso de que los extremos sean excesivamente cortos, la producción del soporte para electrodos resulta más complicada, de manera que una longitud óptima es de aproximadamente 4 mm.

20 Se ha encontrado que una espaciado de entre 0,5 y 1 mm entre hilos de electrodo proporciona la señal y reproducibilidad óptimas.

25 Los hilos de electrodo preferentemente se doblan dos veces, tal como se aprecia 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 han utilizado preferentemente una geometría consistente con el conector normalizado RJ12. Lo anterior permite utilizar el enchufe RJ12 estándar para conectar el dispositivo de cartucho 20 a un analizador simplemente introduciendo el enchufe en la parte conectora 18.

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

35 A continuación, el soporte para electrodos 14 se conecta a la celda 9 guiando una parte guía 28 del soporte 14 en dichos raíles de guía respectivos 13 del tubo de embudo 11 de la celda 9 hasta que entra en contacto el borde superior de la pared divisora 27.

Las figs. 4 a 6 ilustran un dispositivo de cartucho ensamblado 20 en una vista de sección lateral, una vista de planta superior y una vista en perspectiva según una primera realización preferente de la presente invención.

40 Una barra de agitación magnética o paramagnética 19 para agitar la muestra de sangre se introduce en la parte de vaso 10. A continuación, el dispositivo entero se empaqueta en medios apropiados para el almacenamiento y transporte hasta el cliente.

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

50 La cantidad rellena de muestra de sangre preferentemente es suficientemente grande para garantizar que los extremos de los hilos de electrodo que sobresalen de la cara frontal de la parte alargada 15a del cuerpo 15 se encuentren completamente cubiertos.

55 Se introducen medios apropiados bajo el receptáculo que inducen un movimiento de agitación de la barra de agitación 19. Los medios preferentes para agitar la muestra son la utilización de electroimanes que se activa 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 con Teflón, de acero o de 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 con el material de acero, que es trombogénico. También pueden utilizarse imanes permanentes que se hacen girar por medios adecuados u otros medios de inducción de rotación de la muestra (tales como ultrasonidos, movimientos orbitales del vaso), tal como resultará evidente para el experto en la materia.

60 A continuación, el usuario conecta un enchufe 22, preferentemente un enchufe RJ12 estándar, al conector 18, tal como se ilustra en la fig. 7, que muestra una vista de una sección de un dispositivo de cartucho ensamblado con un

enchufe conectado 22 según una realización preferente de la presente invención. El enchufe 22 preferentemente es un enchufe estándar, que comprende particularmente un elemento conductor 22 que entra en contacto con las regiones de contacto 16b, 24a, es decir, las partes de enchufe 21a y 21b de los pares de hilos de electrodo 16 y 24. El enchufe 22 se conecta a un analizador (no mostrado) mediante un cable de conexión 23 y permite que la señal del análisis sea transferida desde el dispositivo de cartucho 20 hasta el analizador.

Durante el análisis, el analizador registra continuamente el cambio de la impedancia en ambas unidades sensoras 17a y 17b. Bajo condiciones óptimas, el cambio de impedancia de ambas unidades sensoras 17a y 17b será idéntico o prácticamente idéntico. Sin embargo, cuando debido a variaciones del material, suciedad, daños a los hilos 16, 24 durante el transporte u otros errores una unidad sensora resulta defectuosa, se determina una fuerte variación entre las dos unidades sensoras 17a y 17b y se descarta la medición. Un algoritmo automático en el software distingue la variación aceptable de la no aceptable entre los resultados de las unidades sensoras 17a y 17b y detiene automáticamente el análisis en caso necesario. En el caso de que se registre una variación aceptable, por ejemplo se informa al usuario del valor medio de las dos determinaciones. Lo anterior conduce a una precisión significativamente mejorada. La tasa de diagnóstico erróneo se reduce significativamente en comparación con unidades de análisis único.

Tras el análisis, el usuario desconecta el enchufe 22 del dispositivo de cartucho 20 y lo descarta.

Dispositivo lineal de triple cartucho

Una segunda realización preferente del dispositivo de cartucho 20 se muestra en la fig. 8, que es una vista en perspectiva. La celda 9 según la segunda realización es idéntica a la realización anterior y, por lo tanto, se hace referencia a las evaluaciones anteriores.

Sin embargo, al contrario que en la primera realización, el soporte de electrodo 14 según la segunda realización comprende tres unidades sensoras 17a, 17b y 17c, que se encuentran dispuestas linealmente. Cada unidad sensora consiste de un par de hilos de electrodo 16, 24 y 25, respectivamente. Debido a la disposición lineal, el par de hilos de electrodo 24 se encuentra interpuesto entre los dos pares de hilos de electrodo restantes 16 y 25, y se encuentra expuesto a un flujo de sangre significativamente menor en comparación con los pares de hilos de electrodo externos 16 y 25. Por lo tanto, según la segunda realización, resulta posible comparar la adhesión y agregación de las plaquetas bajo condiciones de flujo variables. Resultará evidente para el experto en la materia que mediante variaciones del número y disposición geométrica de las unidades de ensayo, las condiciones de flujo bajo la que se analizan las plaquetas pueden modificarse y también que pueden aplicarse algoritmos de software diferenciados.

Dispositivo lineal de cuádruple cartucho

Según una tercera realización preferente, tal como se muestra en la vista en perspectiva en la fig. 9, la celda 9 es idéntica a las realizaciones anteriores y, por lo tanto, se hace referencia a ella en las evaluaciones anteriores.

Sin embargo, el soporte de electrodo 14 según la tercera realización comprende cuatro unidades sensoras 17a, 17b, 17c y 17d. Estas unidades sensoras se encuentran linealmente dispuestas. Cada unidad sensora 17a, 17b, 17c y 17d consiste de un par de hilos de electrodo 16, 24, 25 y 26, respectivamente. Debido a la disposición lineal, los dos pares de hilos de electrodo intermedios 24 y 25 se encuentran expuestos a un flujo de sangre más bajo que los hilos de electrodo externos 16 y 26. Por lo tanto, según la tercera realización resulta posible realizar una doble determinación de la agregación de las plaquetas bajo condiciones de flujo de sangre bajo y alto, haciendo referencia a las condiciones de flujo de sangre en vasos de diámetro pequeño y grande.

Dispositivo circular de triple cartucho

La fig. 10 ilustra una vista de una sección en planta superior de un dispositivo de cartucho 20 según una cuarta realización de la presente invención. La celda 9 es idéntica a las realizaciones anteriormente indicadas y, por lo tanto, se hace referencia a las evaluaciones anteriores.

Sin embargo, el soporte de electrodo 14 se forma para permitir una disposición circular (fig. 8) de varias unidades sensoras. Según la presente disposición, mostrada en la fig. 10, las tres unidades sensoras 17a, 17b y 17c se encuentran dispuestas en la misma localización radial en la muestra de sangre, es decir, en la parte receptora 10, y expuestas a un flujo de sangre idéntico o prácticamente idéntico, lo que permite comparar directamente las señales.

Según una cuarta realización, el analizador registra independientemente los cambios de conductividad entre los pares de hilos de las tres unidades sensoras 17a, 17b y 17c. De esta manera, se obtienen tres resultados independientes. Por ejemplo, se informa al usuario del valor medio o de la mediana, resultando en una mejor precisión del análisis

que en la técnica anterior y que en realizaciones de la invención que contienen únicamente dos unidades sensoras independientes.

5 Por lo tanto, la presente invención proporciona un dispositivo de cartucho que resuelve varios problemas. Por una parte, se elimina la limitada reproducibilidad de los métodos anteriores según la técnica anterior para la medición de la agregación en sangre completa. Por otra parte, se proporciona un cartucho que es preciso y, de esta manera, que es económico de producir, el cual puede descartarse después de cada ensayo.

10 Otra ventaja de la presente invención se debe al hecho de que se proporciona un cartucho que puede fabricarse listo para la utilización, de manera que la aplicación de la técnica resulta simple y contiene sólo unas cuantas fuentes de error y variación relacionadas con el usuario.

15 Aunque la descripción y ejemplos anteriores proporcionan ilustraciones específicas de la práctica de la presente invención, dichas ilustraciones pretenden ser sólo representativas. De esta manera, resultará evidente que el experto en la materia podrá recurrir a numerosas modificaciones y variaciones de los diseños y procedimientos particularmente descritos en la presente memoria sin apartarse del alcance según las reivindicaciones adjuntas.

20 Resultará evidente para el experto en la materia que las secciones de hilo 16b, 24b, 25b y 26b podrán servir como enchufe o un conector que permita una conexión con un analizador.

Lista de números de referencia

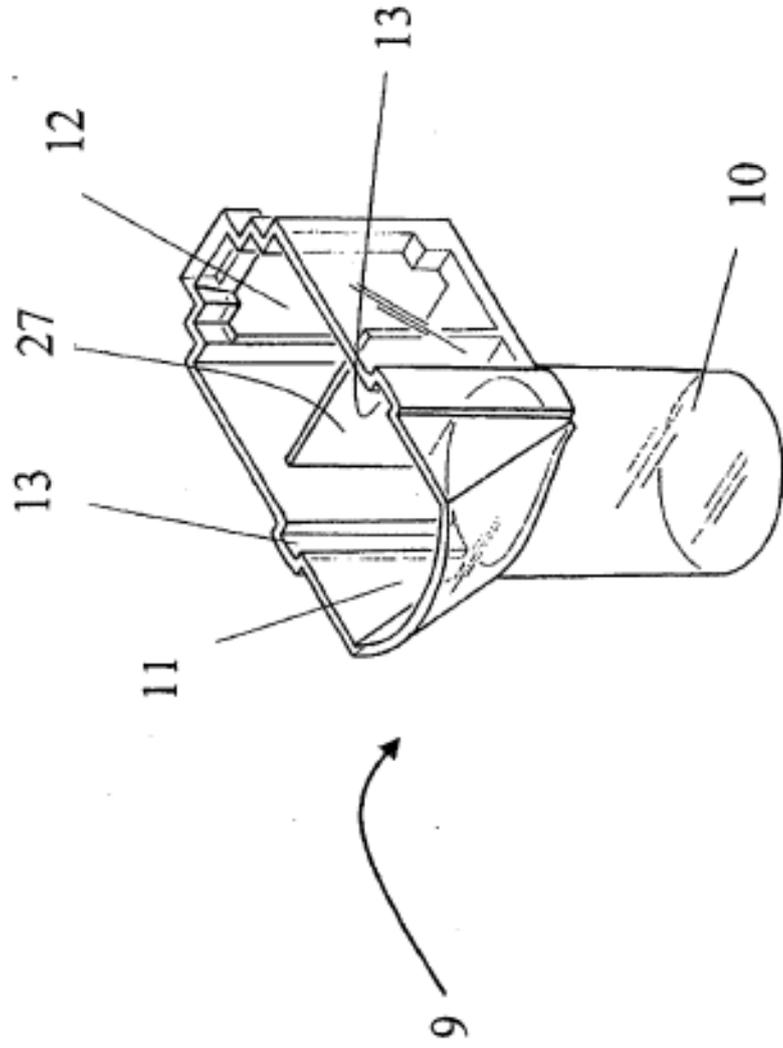
1	aislante
2	electrodo
3	pestaña de conexión
4	punta
5	surco
6	cubeta
7	clip
8	barra de agitación
9	celda
10	parte receptora/parte de vaso
11	tubo túnel
12	parte conectora
13	raíl de guía
14	soporte de electrodo
15	cuerpo de plástico
15a	parte alargada de cuerpo
15b	parte corta de cuerpo
16	primer par de hilos de electrodo
16a	parte sensora
16b	parte de conexión
17a	primera unidad sensora
17b	segunda unidad sensora
17c	tercera unidad sensora
17d	cuarta unidad sensora
18	conector
19	barra de agitación
20	dispositivo de cartucho
21a	parte de enchufe
21b	parte de enchufe
21c	parte de enchufe
21d	parte de enchufe
22	enchufe
23	cable de conexión
24	segundo par de hilos de electrodo
24a	parte sensora
24b	parte de conexión
25	tercer par de hilos de electrodo
25a	parte sensora
25b	parte de conexión
26	cuarto par de hilos de electrodo

26a	parte sensora
26b	parte de conexión
27	pared divisora
28	parte de guía

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para analizar sangre mediante un dispositivo de cartucho (20), que comprende las etapas siguientes:
- proporcionar un soporte de electrodo (14) que presenta dos pares de hilos de electrodo o electrodos (16, 24) incorporados simétricamente para dos resultados de medición separados independientes;
 medir la impedancia eléctrica entre por lo menos dos pares diferentes de hilos de electrodo o electrodos (16, 24, 25, 26);
- 10 comparar los valores medidos de impedancia eléctrica;
 descartar y repetir las mediciones en el caso de variación fuera de un intervalo umbral predeterminado; o
 indicar los valores medidos de impedancia eléctrica y/o el valor medio o de la mediana de los mismos en el caso de que la variación se encuentre comprendida dentro del intervalo umbral predeterminado.
- 15 2. Método para analizar sangre mediante un dispositivo de cartucho (20), que comprende las etapas siguientes:
- proporcionar un soporte de electrodo (14) que presenta tres o cuatro pares de electrodo (16, 24, 25) incorporados linealmente para tres resultados de medición separados;
 medir la impedancia eléctrica entre por lo menos dos pares de hilos de electrodo o electrodos diferentes (16, 24, 25, 26);
- 20 comparar los valores medidos de impedancia eléctrica;
 descartar y repetir las mediciones en el caso de que la variación se encuentre fuera de un intervalo umbral predeterminado; o
 indicar los valores medidos de impedancia eléctrica y/o el valor medio o de la media de los mismos en el caso de que la variación se encuentre comprendida dentro del intervalo umbral predeterminado.
- 25 3. Método para analizar sangre mediante un dispositivo de cartucho (20), que comprende las etapas siguientes:
- proporcionar una celda (9) que presenta una parte receptora (10) para recibir una muestra de sangre, en la que se disponen simétricamente en la misma posición radial en la parte receptora (10) por lo menos tres pares de electrodo (16, 24, 25);
- 30 medir la impedancia eléctrica entre por lo menos dos pares de hilos de electrodo o electrodos diferentes (16, 24, 25, 26);
 comparar los valores medidos de impedancia eléctrica;
 descartar y repetir las mediciones en el caso de que la variación se encuentre fuera de un intervalo umbral predeterminado; o
- 35 indicar los valores medidos de impedancia eléctrica y/o el valor medio o de la mediana de los mismos en el caso de que la variación se encuentre comprendida dentro del intervalo umbral predeterminado.
- 40 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque sólo se rechazan aquellos valores medidos que se encuentren fuera de un intervalo umbral predeterminado, en el que se indican los valores medidos restantes y/o los valores medios de los mismos.
- 45 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los hilos de electrodo presentan un diámetro de entre aproximadamente 0,1 mm y 0,5 mm, preferentemente de 0,3 mm.
- 50 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, caracterizado porque cada hilo de electrodo sobresale del soporte de electrodo (14) mediante la formación de una parte de sensor, en el que la longitud de los extremos de los hilos de electrodo que sobresalen del soporte de electrodo (14) se encuentra comprendida entre 2 y 6 mm, preferentemente es de 4 mm.

Fig. 1



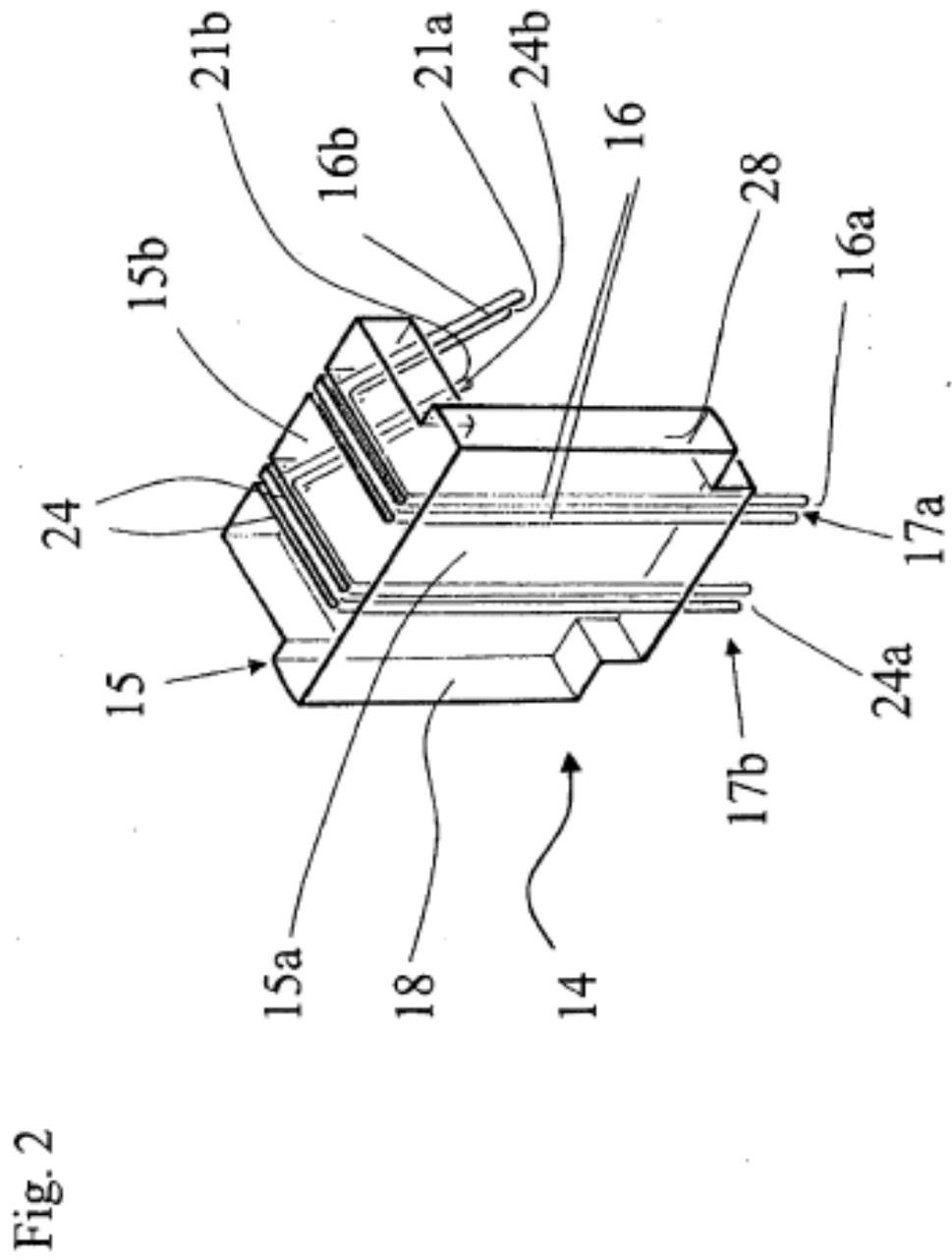


Fig. 3

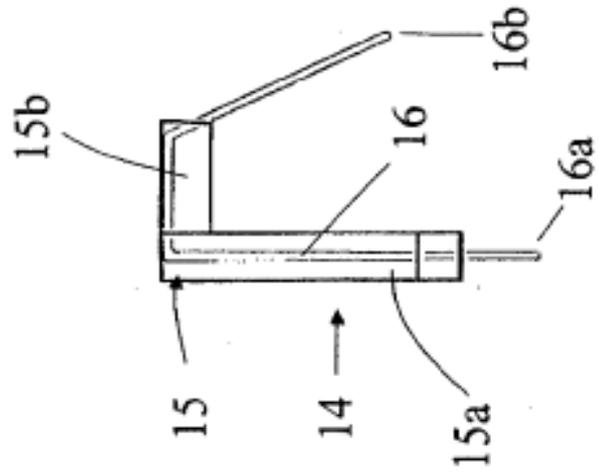
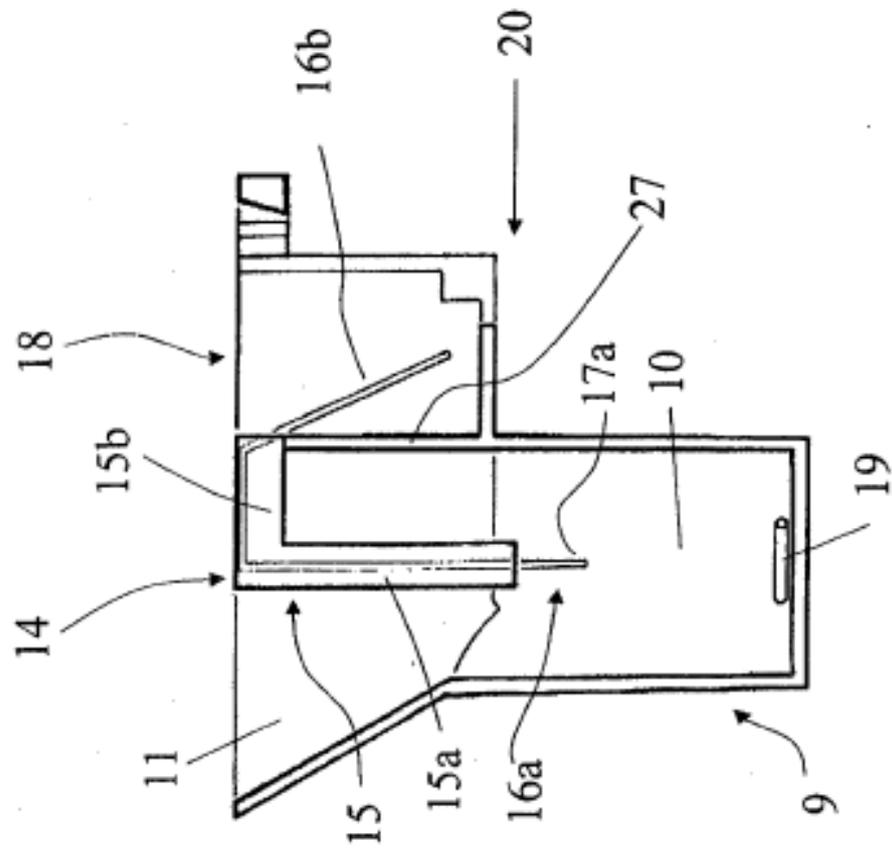


Fig. 4



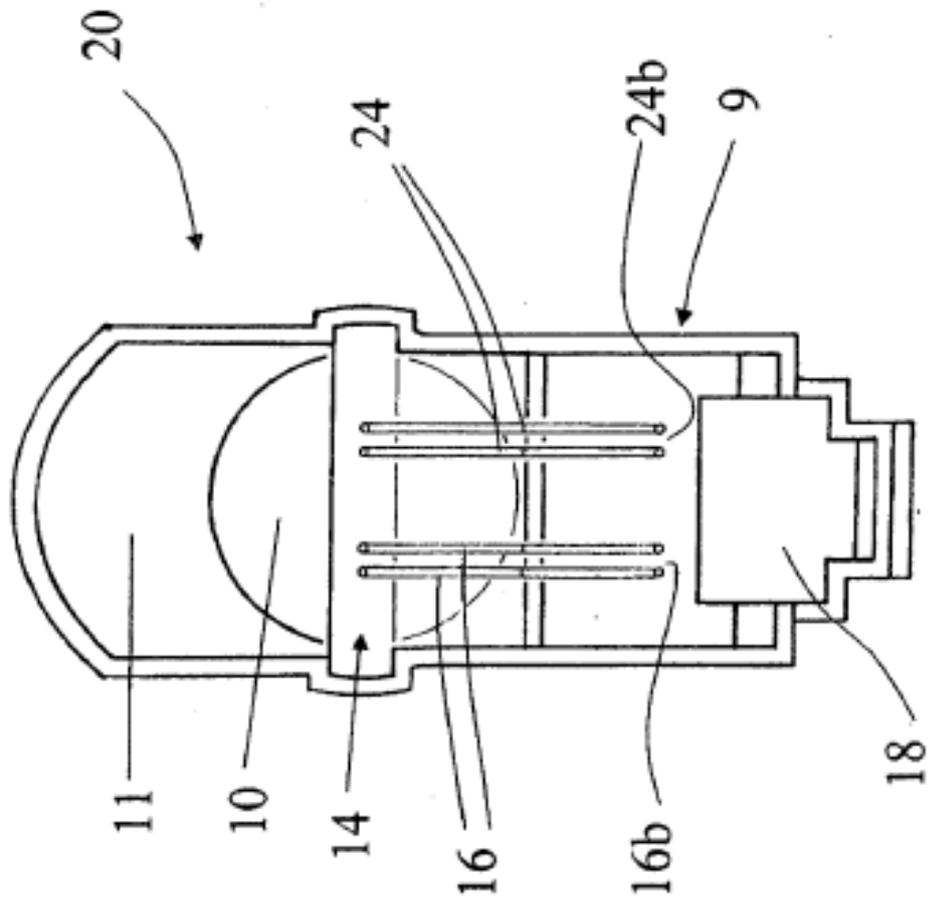


Fig. 5

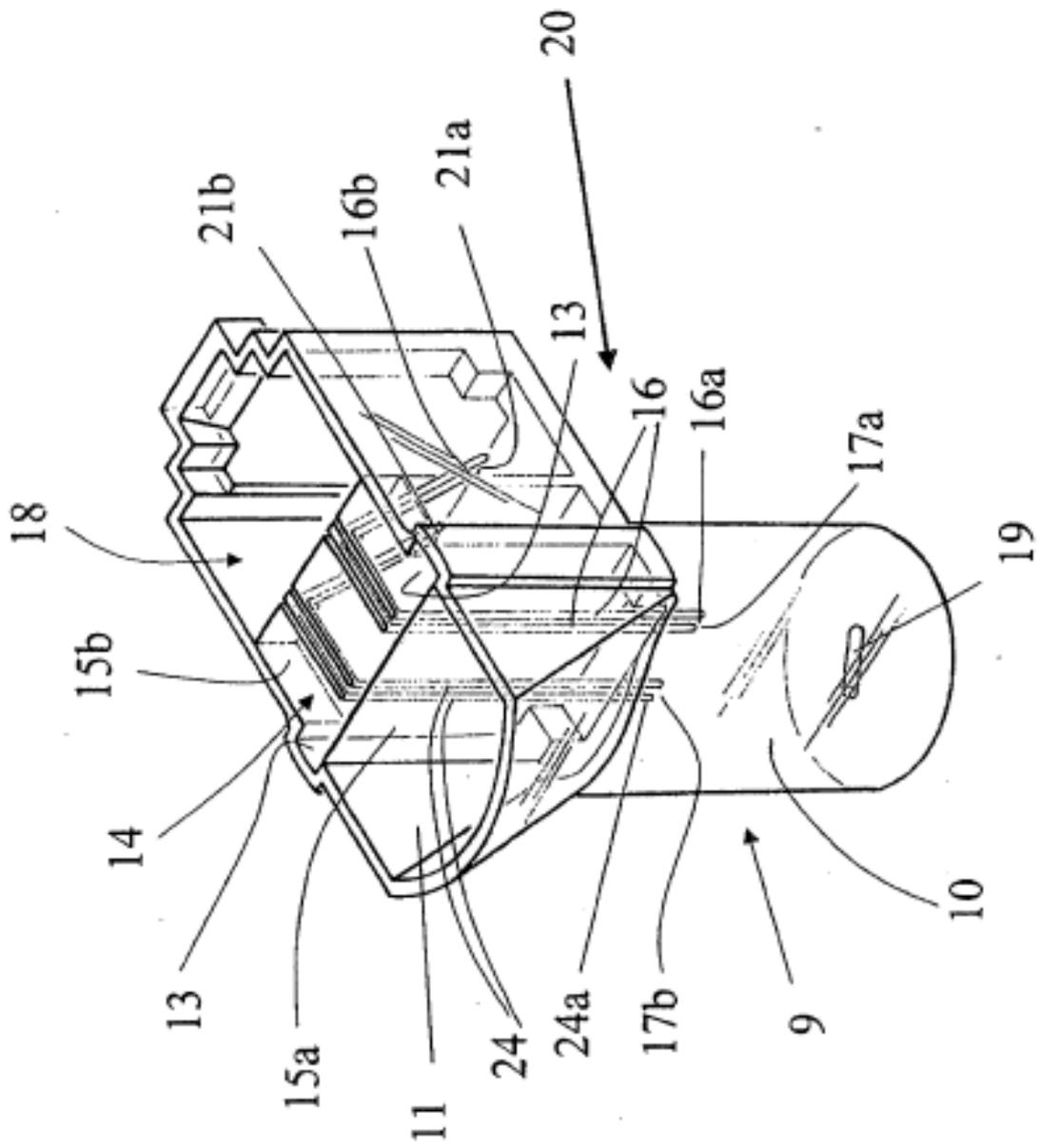


Fig. 6

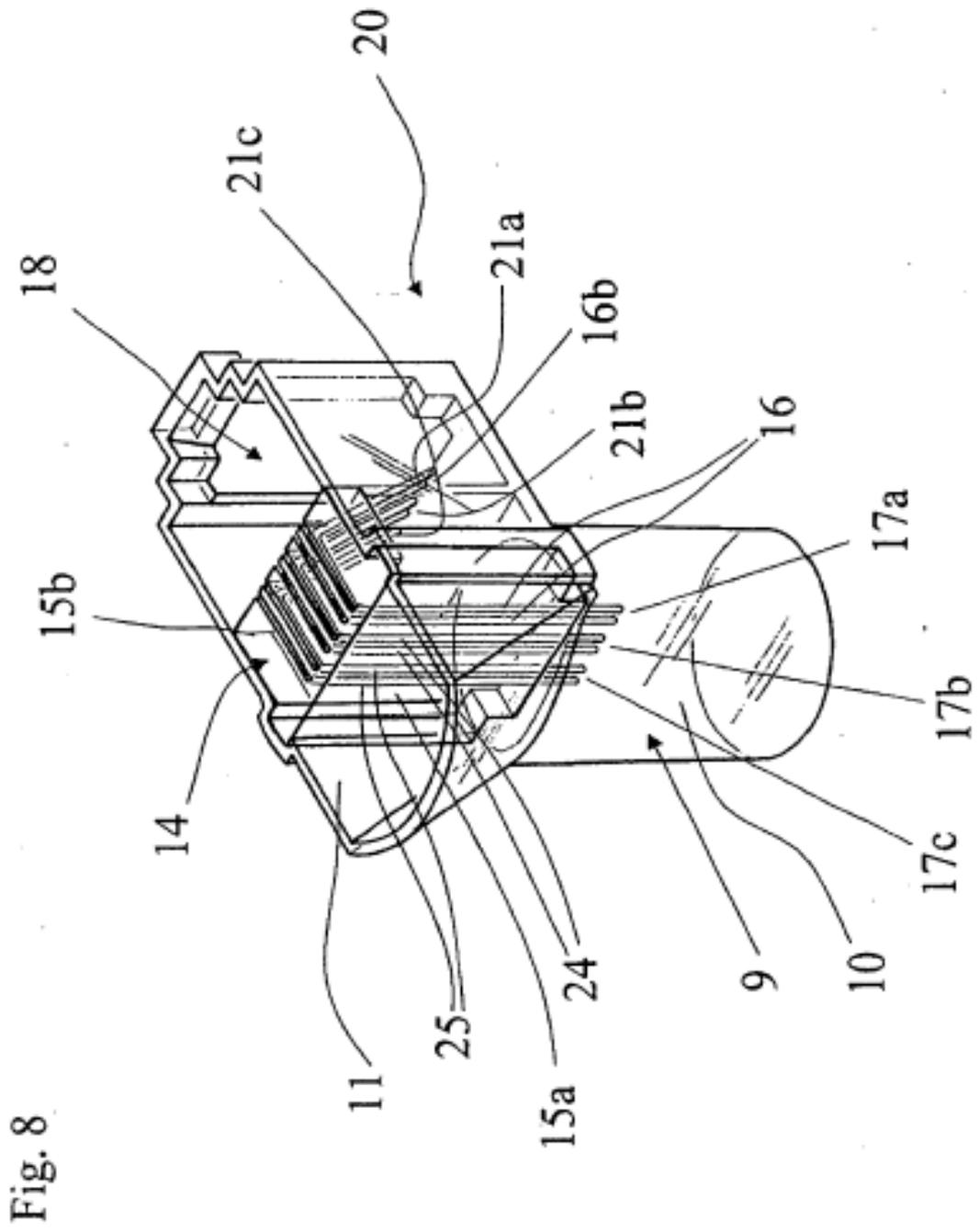
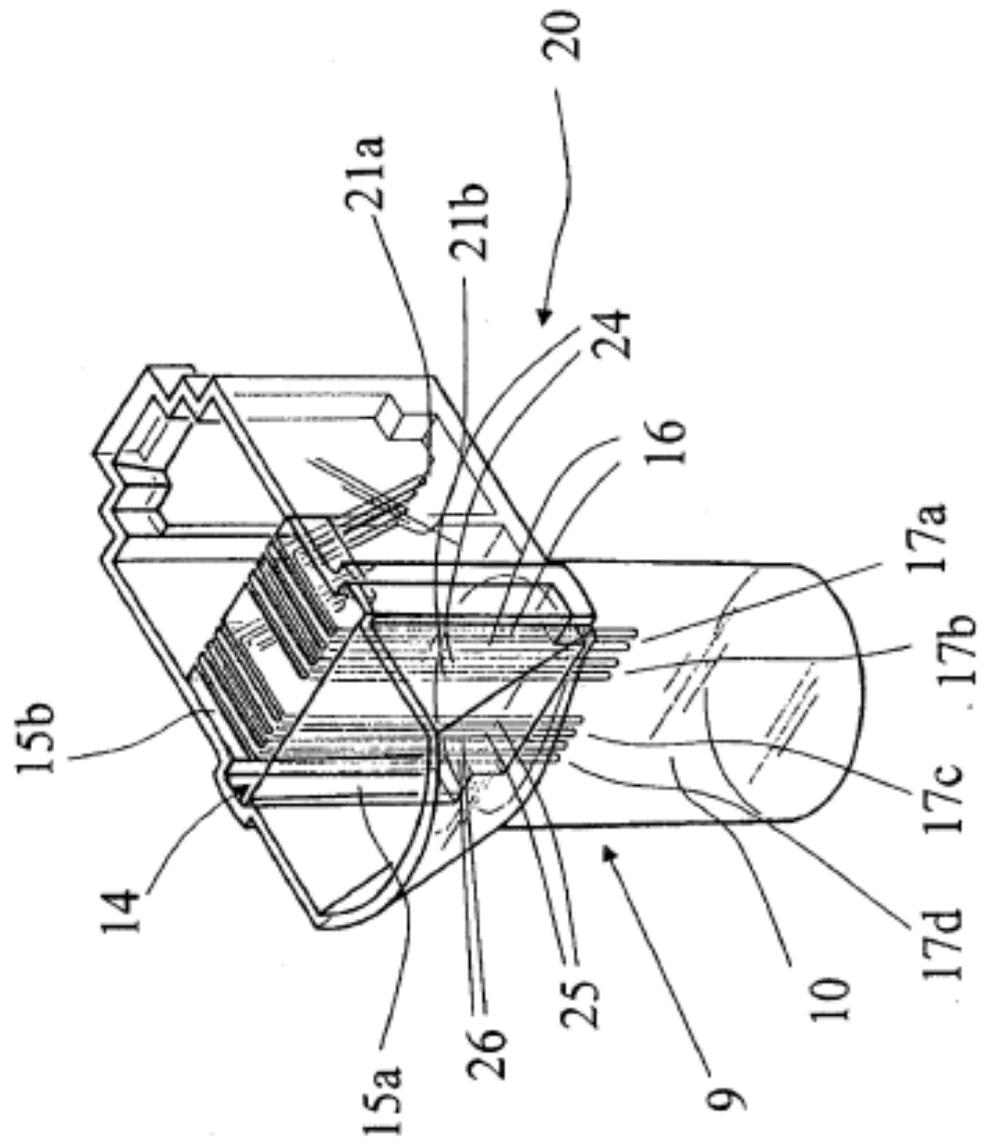


Fig. 8

Fig. 9



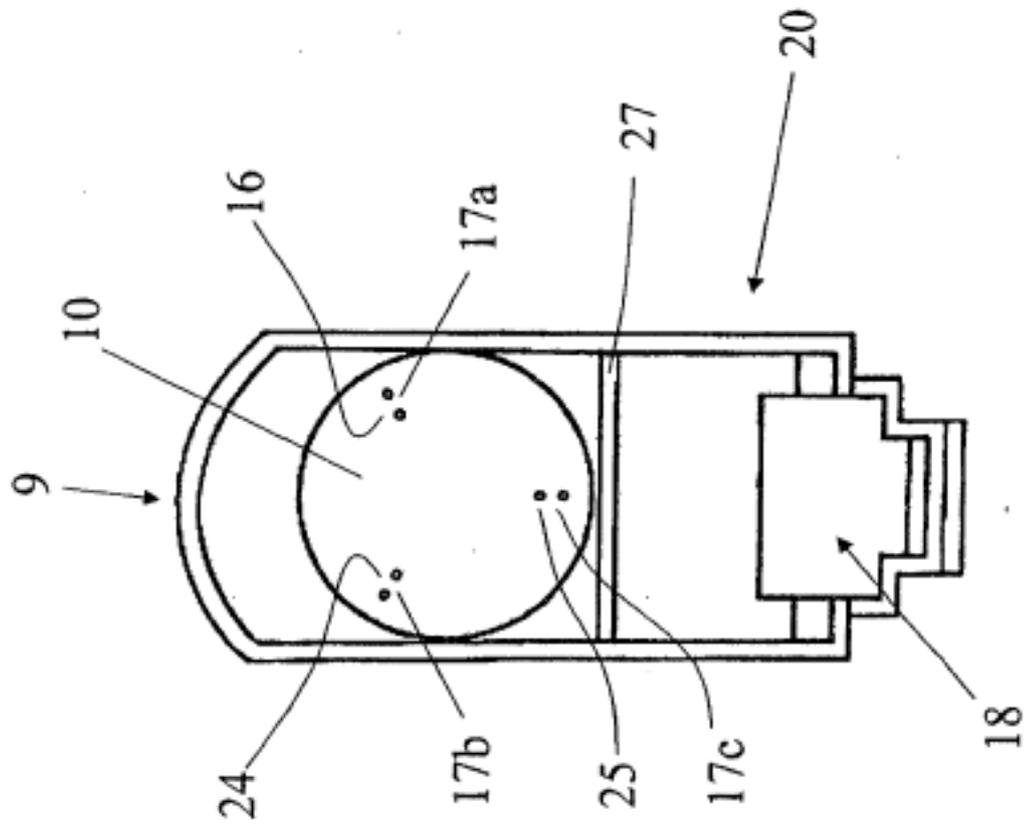


Fig. 10

