

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 944**

51 Int. Cl.:

G01N 27/416 (2006.01)

G01N 27/07 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2003 E 03784847 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 1546698**

54 Título: **Aparato y procedimiento de determinaciones analíticas**

30 Prioridad:

31.07.2002 US 210661

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

06.03.2014

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL TECHNIDYNE CORPORATION
(100.0%)
2658 PATTON ROAD
ROSEVILLE MN 55113, US**

72 Inventor/es:

**BLOMBERG, SCOTT EVERETT;
SIN, KEE VAN y
OTT, BRIAN ANTHONY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 445 944 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

Aparato y procedimiento de determinaciones analíticas

Campo técnico

5 La presente divulgación se refiere, en general, a técnicas y equipos de diagnóstico médico. Se refiere particularmente a técnicas y equipos para el análisis de sangre. La tecnología se refiere particularmente a mediciones de la conductancia, por ejemplo para realizar determinaciones del hematocrito.

Antecedentes

10 El hematocrito (Hct) es el porcentaje en volumen de eritrocitos en sangre completa. Aunque el término se aplicó originariamente al aparato o al procedimiento usado para evaluar este porcentaje, se usa ahora generalmente para designar el resultado de la determinación.

15 Más específicamente, el hematocrito se define mediante la relación del volumen de eritrocitos compactados con respecto al volumen de la sangre completa. Tradicionalmente se ha determinado por centrifugación. Según el procedimiento de centrifugación, se extrae una muestra de sangre en un tubo capilar que se hace girar después a una velocidad alta en una centrifugadora hasta que la porción sólida de las células sanguíneas se compacte conjuntamente en un extremo del tubo. La relación de volúmenes se mide midiendo únicamente la longitud de: (1) las células sanguíneas compactadas y (2) la longitud general de la muestra sanguínea en el tubo y dividiendo la longitud (1) entre la longitud (2). En este procedimiento, se anula la longitud (o volumen) y el resultado se comunica normalmente como un porcentaje, denominado comúnmente el porcentaje de volumen celular compactado o el % de PCV. Estas mediciones han demostrado ser útiles para el diagnóstico y la evaluación de una serie de afecciones y enfermedades, por ejemplo anemias.

20 Las mediciones del hematocrito se han dado también de forma aproximada en base a mediciones de la conductancia eléctrica. El enfoque de conductancia eléctrica ha implicado generalmente establecer una vía de circulación de muestra o configuración de células que incluye una disposición de electrodos que comprende normalmente dos electrodos separados por un material inerte frente a la sangre y las condiciones de medición de la conductancia, normalmente oro. Los electrodos están dispuestos con una relación, espaciada, definida con precisión para permitir la medición de la conductancia de un fluido introducido entre los mismos y en contacto con los mismos. En un enfoque típico, el tamaño y la posición de los electrodos y el tamaño y la forma de la vía de circulación (célula) están controlados con precisión. En dichas circunstancias, la conductancia puede medirse y el hematocrito puede calcularse después en base a una curva de calibración predeterminada (derivada empíricamente) (por ejemplo una línea de mínimos cuadrados) que relacione la conductancia con el hematocrito para la misma célula.

25 El enfoque descrito anteriormente para evaluar el hematocrito se ha basado en la observación de que, en general, las células sanguíneas no son muy conductoras. Por lo tanto, cuando mayor sea el volumen que se recoja de células sanguíneas dentro del espacio entre los electrodos, mayor será la resistencia (o menor será la conductancia) del sistema.

35 En la industria médica, es deseable realizar evaluaciones analíticas usando cartuchos de muestra de manejo sencillo. Dichos cartuchos se fabrican en lotes que comprenden una gran cantidad de cartuchos. Como consecuencia, se han desarrollado enfoques de evaluaciones del hematocrito que no dependen de un control y un modelo precisos del tamaño y la forma de la célula. Típicamente, para dichas circunstancias, se desarrolla una relación de conductancia basada en: (1) medir la conductancia de un material patrón (o de calibración) de conductancia conocida o predeterminada introducido en el volumen existente entre los dos electrodos, y (2) medir también la conductancia de una muestra de sangre dispuesta en la misma célula o ubicación. Para esto, se desarrolla y se calcula una relación de conductancia; por ejemplo dividiendo la conductancia de la muestra (2) entre la conductancia de la solución patrón (1). La división anula determinados factores de variaciones debido al tamaño específico y a la forma específica de la célula.

40 Después, la relación de conductancias se usa para determinar el hematocrito (Hct) a partir de una curva de calibración predeterminada (por ejemplo una línea) para la solución de calibración del patrón y la célula. Este enfoque reduce la necesidad de controlar con precisión el tamaño y la forma de los electrodos y la vía de circulación. Indicado como alternativa, el uso de una relación o razón entre una solución de sangre desconocida y un calibrador conocido o una solución de calibración conocida y la comparación posterior de la relación con una curva de calibración establecida previamente para el mismo calibrador, permite la medición del hematocrito mientras se anula la variabilidad del tamaño de célula, la forma del electrodo, etc., entre lotes de fabricación, etc.

45 Las sustancias presentes en el plasma sanguíneo o las variaciones de propiedades del plasma sanguíneo pueden influir en la conductividad. Es decir, existen variables de la sangre que pueden afectar a la conductividad diferentes a los eritrocitos. Por ejemplo, la concentración de electrolitos en el plasma sanguíneo puede variar ampliamente de muestra a muestra (de paciente a paciente). Esto puede afectar al resultado del hematocrito calculado cuando se usa el enfoque de relación de conductancia descrito, ya que esta variable no se controla ni se tiene en cuenta para el enfoque. Indicado como alternativa, la variabilidad electrolítica en la muestra de sangre, por ejemplo de paciente a

paciente, puede influir en las mediciones de conductancia. No obstante, en general no es posible el ajuste para esa variabilidad en la preparación de la solución de calibración. De este modo, la relación resultante abordada en el párrafo anterior no anulará esa variable y se acarreará en el cálculo del hematocrito final.

5 Se han realizado intentos para lidiar con esta variable. Por ejemplo, según la patente de Estados Unidos 4.686.479, se mide la concentración de electrolitos en la sangre y, para la medición de hematocrito, se usa la concentración de electrolito medida para llevar a cabo una corrección matemática sobre el resultado de las mediciones de conductancia para determinar la conductividad de la sangre. Los problemas con este enfoque incluyen: la posible variabilidad inherente de los sensores de electrolitos de la sangre adicionales que se necesiten y el hecho de que determinados electrolitos no pueden medirse y, por lo tanto, no se incluirían en el factor de corrección.

10 El documento US 4484135 describe un instrumento de medición del hematocrito capaz de determinar en continuo el hematocrito de sangre en circulación midiendo la resistividad eléctrica de la sangre mediante el uso de un primer dispositivo de medición de la resistividad en una vía circulatoria y midiendo la resistividad del filtrado de un ultrafiltro en un segundo dispositivo de medición de la resistividad.

15 Se desea la mejora en las mediciones del hematocrito. Lo que es particularmente deseado es un enfoque conveniente reproducible para proporcionar una evaluación razonablemente coherente de hematocrito, a partir de mediciones de tipo conductancia. Además, se necesita un aparato para aplicar el enfoque.

Sumario de la invención

20 La presente invención proporciona un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 1 y un procedimiento de evaluación del hematocrito según la reivindicación 16. La presente divulgación describe técnicas y equipos para realizar mediciones de la conductancia para evaluar, por ejemplo, una muestra de sangre completa desconocida. En general, el equipo puede aplicarse para proporcionar: una primera célula de medición de la conductancia, no filtrada, y una segunda célula de medición de la conductancia, filtrada. En una disposición típica, las dos células están ubicadas para que entren en contacto con una única muestra al mismo tiempo. Una disposición típica, tal como se describe, incluye usar una célula filtrada de eritrocitos como la segunda célula, filtrada, y ubicar la disposición como una disposición de medición del hematocrito en comunicación de flujo de fluido con una entrada de muestra líquida en el mismo cartucho.

25 En un cartucho de análisis de muestra típico (que incluye la disposición de medición del hematocrito tal como se caracteriza) la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada, comprende un par de electrodos separados ubicados en, o por debajo de, un filtro, seleccionándose el filtro, por ejemplo, para filtrar eritrocitos, impidiendo que alcancen la región entre los dos electrodos separados. En dicha realización, la segunda célula de medición de la conductancia comprenderá normalmente un par de electrodos de oro que tienen cada uno un área superficial de electrodo no superior a 0,04 pulgada² (25,8 mm cuadrados). En determinadas realizaciones descritas, el área superficial del electrodo sería normalmente de aproximadamente 0,01 pulgada² (6,4 mm cuadrados) a 0,02 pulgada² (12,9 mm cuadrados), ambos inclusive. También, en sistemas típicos los electrodos estarían separados uno de otro por una distancia no superior a 0,005 pulgadas (0,127 mm) y para determinadas realizaciones descritas estarían separados por una distancia dentro del intervalo de 0,0001 pulgadas (0,025 mm) a 0,002 pulgadas (0,051 mm), ambos inclusive. En algunas realizaciones los electrodos de la célula filtrada de eritrocitos están separados menos de 50 micrómetros.

30 Son posibles una diversidad de configuraciones para la primera célula de medición de la conductancia. En una realización, la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada, comprende un par de electrodos ubicados de forma separada uno de otro, siendo cada uno de los mismos preferentemente un electrodo de oro que tiene un área superficial de electrodo no superior a 0,5 pulgada² (322 mm cuadrados). En determinadas realizaciones descritas, el área estaría dentro del intervalo de 0,2 pulgada² (129 mm cuadrados) a 0,3 pulgada² (196 mm cuadrados), ambos inclusive. Para una disposición típica los dos electrodos de la primera célula de conductancia están separados uno de otro por una distancia no superior a 1,00 pulgada (25,4 mm), normalmente de 0,25 pulgadas (6,35 mm) a 0,5 pulgadas (12,7 mm), ambos inclusive. En una realización alternativa, puede estar ubicado un único electrodo en la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada.

35 La disposición de medición caracterizada puede estar ubicada de forma conveniente dentro de un cartucho de análisis de muestra desmontable y reemplazable, por ejemplo un cartucho (que tiene normalmente un tamaño no superior a aproximadamente 100 cm cuadrados, habitualmente no superior a 80 cm cuadrados y preferentemente de 50 cm cuadrados o inferior) que puede ubicarse de forma desmontable y reemplazable dentro de una estación de base analítica, para su uso.

40 El filtro para la célula filtrada puede comprender un hidrogel. En una forma alternativa, puede comprender, por ejemplo, una membrana microporosa. Además, el filtro puede ser el resultado de electrodos proporcionados dentro de la célula tan cercanos que el material tal como los eritrocitos que se van a filtrar no pueda disponerse entre los mismos y, por lo tanto, se retira por filtración. En esta última realización, los electrodos estarían normalmente cubiertos por un material dieléctrico, con un corte o hendidura, que opera como material de filtro.

45 En general, según la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para la evaluación de una muestra de

5 sangre completa desconocida. En general, el procedimiento incluye una etapa de medición de la conductancia de una muestra de sangre completa conocida en un sistema de medición del hematocrito tal como se ha caracterizado anteriormente. Un valor de la conductancia de la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada, y un valor de la conductancia de la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada, pueden correlacionarse para determinar un valor, por ejemplo el hematocrito, para la muestra de sangre completa desconocida. En un procedimiento preferente, la etapa de correlación incluye correlacionar con valores de conductancia determinados para un calibrador conocido en la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada, y la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada.

Una técnica particular de correlación descrita en el presente documento implica las etapas siguientes:

- 10 1. Medir un valor de la conductancia (C_B) en la primera célula, no filtrada, para una muestra de sangre completa desconocida;
2. Medir el valor de la conductancia (C_P) para la muestra de sangre completa desconocida, en la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada, de eritrocitos;
- 15 3. Medir un valor de la conductancia (C_C) para un calibrador de la conductancia conocido, en la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada; y
4. Medir un valor de la conductancia (C_{CF}) para un calibrador de la conductancia conocido, en la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada.
5. Determinar un valor R_B según la fórmula: $R_B = C_B/C_C$.
6. Determinar un valor R_P según la fórmula: $R_P = C_P/C_{CF}$.
- 20 7. Determinar un valor R_G según la fórmula: $R_G = R_B/R_P$.
8. Determinar un valor del hematocrito en base al valor calculado de R_G , mediante comparación con una curva derivada empíricamente.

Por ejemplo, una vez se ha determinado R_G , el valor del hematocrito puede basarse en una relación tal como sigue:

$$\text{Hematocrito} = R_G(C1) + C2$$

25 en la que C1 y C2 son constantes derivadas del sistema de medición del hematocrito usando un calibrador conocido.

Funciones alternativas que usan C_P , C_B , C_C , C_{CF} o incluso R_G son posibles para calcular el hematocrito. El enfoque particular descrito es un enfoque conveniente que es relativamente directamente proporcional al instrumento. El orden de las etapas, tal como se explica más adelante, no es normalmente crítico.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La Fig. 1 es un diagrama esquemático de un cartucho de análisis que puede usarse para evaluar características de conductancia de una muestra fluida, según la presente divulgación.
- La Fig. 2 es un diagrama esquemático de una disposición de análisis para evaluar características de conductancia según la presente divulgación.
- 35 La Fig. 3 es un diagrama esquemático de un circuito de medición de la conductancia que puede usarse en la disposición de análisis según la Figura 2.
- La Fig. 4 es un diagrama esquemático de la primera realización alternativa de un sistema de medición de la conductancia según la presente divulgación.
- La Fig. 5 es un diagrama esquemático de la segunda realización alternativa de un sistema de medición de la conductancia según la presente divulgación.
- 40 La Fig. 6 es un diagrama esquemática de un cartucho de análisis según la presente divulgación que se muestra estando insertado en una estación de base analítica, para su uso.
- La Fig. 7 es un diagrama esquemático de una tercera realización alternativa de un sistema de medición de la conductancia según la presente divulgación.
- 45 La Fig. 8 es un diagrama esquemático de una cuarta realización alternativa de un sistema de medición de la conductancia según la presente divulgación.

Descripción detallada.**1. Características estructurales generales de un sistema para medir el hematocrito mediante un enfoque de conductancia.**

5 En general, las técnicas y equipos descritos en el presente documento están adaptados para usar con una estación de base/un sistema de cartuchos en el que se usa un cartucho desmontable y reemplazable relativamente pequeño y en el que se dispone una muestra líquida (típicamente sangre) para analizarla, durante su uso. El cartucho se conecta después a, o se inserta en, una estación (o módulo) de base analítica, durante su uso, para realizar un análisis analítico. Dos tipos disponibles comercialmente de estaciones de base analítica o sistemas, que pueden adaptarse para la realización de las técnicas descritas en el presente documento, son los sistemas de análisis de sangre IRMA (IRMA) y el sistema Portal de análisis de sangre (PORTAL), ambos disponibles de Diametrics Medical, Inc. de Roseville, Minnesota 55113, titular de la presente solicitud.

15 Las características generales de sistemas analíticos tales como IRMA y PORTAL se caracterizan, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 6.066.243 ('243), trasferida a Diametrics Medical, Inc. Características mejoradas de cartuchos de muestra líquida que pueden usarse con dichas disposiciones se describen en: (a) la solicitud de patente de Estados Unidos en trámite presentada el 30 de mayo de 2002 titulada "Cartridge Arrangement, Fluid Analyzer Arrangement, and Methods;" habiéndose depositado en la Oficina Postal de Estados Unidos dirigida a la Oficina de Patentes de Estados Unidos con número de etiqueta de correo exprés EV 077889628 el 30 de mayo de 2002 con identificación de los siguientes inventores: John Herbert Thornberg; Kee Van Sin; Martin Gaines Hieb; Ronald William Sand y Scott Everett Blomberg, y un número de solicitud asignado 10/160,329; y (b) la solicitud de patente de Estados Unidos en trámite (solicitud de Estados Unidos N° 10/185.201) presentada el 28 de junio de 2002, titulada "Analytical Test Cartridge; and Methods." La solicitud en trámite identificada anteriormente en este párrafo en (a) se denominará en el presente documento "solicitud de Thornberg y col." La solicitud en trámite identificada anteriormente en este párrafo en (b) se denominará en el presente documento "solicitud de Kee Van Sin". La "solicitud de Thornberg y col." y la "solicitud de Kee Van Sin" pertenecen ambas a Diametrics Medical, Inc., el titular de la presente divulgación, y cada una de las mismas se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

30 Los cartuchos de muestras caracterizados en la solicitud de Thornberg y col. y la solicitud de Kee Van Sin tienen preferentemente un área perimetral no superior a 100 cm cuadrados, típicamente no superior a 80 cm cuadrados y son habitualmente de un tamaño de aproximadamente 50 cm cuadrados o inferior. Típicamente, dichos cartuchos no son superiores a 3 cm de altura (descontando cualquier jeringa unida). Generalmente, cada uno incluye: un puerto de inyección de fluido de muestra y un recipiente, diversos sensores para realizar análisis analíticos de una muestra líquida inyectada en el puerto de inyección; diversos cables eléctricos para la comunicación con el equipo electrónico dispuesto dentro de un módulo o estación de base analítica para el control de ensayos analíticos y datos de comunicación y/o resultados; y diversas estructuras mecánicas para facilitar el montaje o la desmontaje del cartucho con respecto al equipo analítico.

35 En general, dichos cartuchos analíticos tiene vidas útiles relativamente cortas, con respecto a la vida útil esperada del conjunto de los componentes analíticos con los que se usa. Como consecuencia, dichos cartuchos se denominan a veces "cartuchos desechables" o "cartuchos de ensayo desechables". De hecho, en muchos casos, los cartuchos son cartuchos de un solo uso.

40 Con referencia a la Fig. 1, se representa un cartucho analítico 10 (esquemáticamente). El cartucho 10 incluye una construcción o puerto de entrada de muestra 12 en el que puede insertarse la muestra líquida que se desea evaluar. Esta previsto que para muchos usos, la muestra estará inicialmente contenida en una jeringa, en cuyo caso el puerto de entrada 12 puede estar provisto de bien un cierre de Luer o bien otro cierre o estructura de ajuste para facilitar el ajuste con una jeringa, para transferir el fluido de la jeringa al cartucho 10 sin derramarlo.

45 El cartucho 10 incluye y define un canal o cámara de flujo 13. En este caso, la cámara de flujo 13 está en comunicación con, y se extiende entre, la entrada 12 y una estación terminal de fluido o depósito de fluido de fluido 15 opuesto.

50 Dentro del canal o la cámara de flujo de fluido 13 está ubicado un dispositivo o sistema de medición de la conductancia 17. En este caso un sistema de medición del hematocrito. El sistema de medición del hematocrito 17 se describe más adelante, con referencia a la descripción de las Figuras. 2-5, 7 y 8. Antes de tratar características adicionales relacionadas con el cartucho 10, Fig. 1, se describirá ahora en detalle el sistema de medición del hematocrito 17.

55 Con referencia aún a la Fig. 1, debe indicarse de nuevo que el sistema de medición del hematocrito 17 se muestra ubicado dentro del canal de flujo de fluido 13. En general, son posibles configuraciones alternativas. Lo que es preferente es que el sistema de medición del hematocrito 17 esté en comunicación mediante el flujo de fluido con el puerto de entrada 12, para recibir apropiadamente una muestra en el mismo, para la medición del hematocrito. Esto será evidente a partir de las descripciones siguientes.

Ahora se dirige la atención a la Fig. 2, en la que se representa (esquemáticamente) la disposición o sistema de

medición de la conductancia 17. Con referencia a la Fig. 2, la disposición 17 se representa en un canal de flujo de fluido 13 y comprende las células o regiones de medición de la conductancia (resistencia) primera y segunda 20 y 21, respectivamente. En la Fig. 2, también se muestra un sistema de circuitos 22 que comprende una primera porción 22a y una segunda porción 22b. El sistema de medición de la conductancia puede usarse para medir
5 diversas características, pero está especialmente bien adaptado para la evaluación del hematocrito.

En general, la primera célula de medición de la conductancia (o conductividad) 20 está en comunicación de flujo de fluido con el puerto de entrada de muestra 12, incluye una disposición de electrodos 24 en la misma y define un volumen de receptor de muestra 23. De manera similar, la segunda célula de medición de la conductancia (o conductividad) 21 incluye una disposición de electrodos 29 en la misma y define un volumen de receptor de muestra 28. Una diferencia importante entre la primera célula de medición de la conductancia 20 y la segunda célula de medición de la conductancia 21 es que la segunda célula de medición de la conductancia 21 es una célula filtrada, es decir, está construida y configurada de modo que una muestra fluida no pueda alcanzar la disposición de electrodos 29 de la misma sin que se haya filtrado, por ejemplo haciéndola pasar a través de un filtro 35. Los materiales y/o disposiciones preferentes para el filtro 35 se describirán a continuación. En general el filtro 35 está configurado para impedir o evitar que determinados tipos de materiales o componentes de la sangre (especialmente eritrocitos cuando se usan para evaluaciones del hematocrito), penetren en el volumen de receptor de muestra 28 y se adhieran a la disposición de electrodos 29. En la Fig. 2, el filtro 35 comprende material de carga 36, dispuesto de modo que cubra la disposición de electrodos 29.
10
15

En el presente documento, la primera célula de medición de la conductancia 20 se denominará a veces célula "no filtrada", ya que el líquido puede penetrar en la célula 20, desde el puerto de entrada 12, sin que se haya filtrado para eliminar eritrocitos. Por otra parte, la segunda célula de medición de la conductancia 21 se denominará a veces "célula filtrada" o "célula filtrada de eritrocitos" (o variantes de las mismas) para indicar que una muestra de sangre no puede penetrar en la célula 21, para mediciones de la conducción, sin que se haya filtrado para eliminar sustancialmente material seleccionado (por ejemplo, eritrocitos) de la misma. Las ventajas del uso de una célula filtrada 21 y una célula no filtrada 20 en el mismo sistema de medición del hematocrito 17, serán evidentes a partir de descripciones adicionales, a continuación.
20
25

Con referencia a las Figuras 1 y 2, se debe indicar de nuevo que la disposición o sistema de medición del hematocrito 17 se representa esquemáticamente. No se pretende implicar ninguna relación de distancia específica entre la primera célula de medición de la conductancia 20 y la segunda célula de medición de la conductancia 21 con los dibujos esquemáticos. En la Fig. 1, el sistema 17 está representado en una ubicación particular dentro de la cámara 13. No obstante, las dos células 20, 21 podrían estar dispuestas en ubicaciones diferentes dentro del canal 13 y no es necesario que sean adyacentes una a otra. Además, otros componentes, tales como sensores que se abordan más adelante, podrían estar ubicados entre las dos células 20, 21. Además, no debe implicarse un orden particular, con respecto al que las células 20, 21 se encuentren en primer lugar en el flujo de fluido a través del canal 13 desde el puerto de entrada 12. Por lo tanto, la célula 20 podría estar dispuesta en la vía de circulación antes del canal 21, o después de la célula 21.
30
35

En general, la disposición o el sistema de medición del hematocrito 17, en un cartucho típico 10 según la presente divulgación está configurado de modo que cuando se introduce una muestra de sangre en el puerto 12, la muestra de sangre entrará en contacto con la estructura de electrodos 24, 29 dispuesta dentro de ambas células 20 y 21. Preferentemente, el cartucho está configurado de modo que la inyección de una muestra total desconocida (por ejemplo sangre) que tiene un volumen de aproximadamente 3 mililitros (ml) o inferior, normalmente de 200 microlitros (μ l) o inferior, sea adecuada para su realizar esto. Normalmente y preferentemente, la disposición o el sistema de medición del hematocrito 17 estará dimensionada de modo que no sean necesarios más de 200 μ l, normalmente no más de 150 μ l de muestra, por ejemplo sangre, (por ejemplo de 30 a 100 μ l), dentro del canal 13 para facilitar la operación de las células 20, 21 tal como se describe más adelante. Esta última cantidad se denominará a veces volumen de muestra operativo. Con referencia a la Fig. 2, esto significa simplemente que para cubrir las células 20, 21, se necesitan normalmente no más de 200 μ l, preferentemente no más de 150 μ l (y más preferentemente no más de 30-100 μ l) de la muestra para que se extienda al menos entre los puntos 37a y 37b.
40
45

Aún con referencia a la Fig. 2, el número de referencia 38 representa generalmente regiones de material dieléctrico que pueden usarse para ayudar a definir las células 20, 21; y el número de referencia 39 representa un material estructural de base (por ejemplo, un sustrato cerámico) del cartucho 10.
50

Se considera ahora la región 40 del conducto de flujo 13, es decir, la porción que incluye el sistema 17, Fig. 2, cuando se rellena con una muestra de sangre, para la medición del hematocrito. Una porción de la muestra de sangre llenará, fluyendo en la región 23, la primera célula de medición de la conductancia 20. Algunos materiales dentro de la muestra de sangre también llenarán la segunda célula de medición de la conductancia 21, fluyendo en la región 28. Sin embargo, si se elige apropiadamente, el filtro 35 evitará que determinados componentes (especialmente eritrocitos) presentes en la muestra de sangre rellenen la célula 21 y se adhieran a la disposición de electrodos 29. En particular, lo que es preferente es seleccionar el filtro 35 de modo que se impida a los eritrocitos penetrar en la célula 21.
55

En general, los eritrocitos tienen un tamaño en el orden de aproximadamente 6-8 micrómetros y los leucocitos del
60

orden de 6-10 micrómetros. El filtro 35 debería estar compuesto de material 36 que impida el paso de eritrocitos (y normalmente también leucocitos) a través del mismo para alcanzar el electrodo. Por ejemplo, podría usarse un hidrogel o un medio de filtro poroso tal como policarbonato poroso. También se describen a continuación algunas configuraciones alternativas para el filtro 35. En general, un filtro 35 o material de filtro 36 apropiado para impedir que penetren eritrocitos en la célula 21, pero que, por el contrario, normalmente permitirá que penetren plasma sanguíneo, electrolitos inorgánicos, proteínas y materiales similares a la célula 21, se denominará en el presente documento "material de filtro de eritrocitos 36a."

Aún con referencia a la Fig. 2, se indica que el material de filtro de eritrocitos 36a está ubicado en una relación "que cubre" la disposición de electrodos 29 dentro de la célula 21. Es decir, la disposición de electrodos dentro de la célula 21 no puede entrar en contacto con el fluido que no pasa a través del filtro de eritrocitos 36a. En algunos casos, dicha disposición entre el material de filtro de eritrocitos 36a y la disposición de electrodos 29, se describirá en el presente documento mediante, por ejemplo, una caracterización tal como "la disposición de electrodos 29 está ubicada por debajo del material de filtro de eritrocitos 36a;" o "la disposición de electrodos 29 está ubicada cubierta por, protegida por o apantallada por, el material de filtro de eritrocitos 36a," o mediante variantes de las mismas.

Puede usarse una comparación de conductancia (para una muestra de sangre completa) entre la primera célula de medición de la conductancia 20 y la segunda célula de medición de la conductancia 21, para evaluar o correlacionarla con el hematocrito. Por ejemplo, una medición de la diferencia de conductancia entre la célula 20 y la célula 21, para una muestra de sangre completa, podría compararse directamente con mediciones derivadas empíricamente para las mismas células, usando patrones. Esta comparación podría usarse después para calcular o determinar el valor del hematocrito (% de PCV).

En general, se prevé que dicho enfoque no será típicamente preferente, ya que no considera la variabilidad introducida en los diferentes lotes o elaboraciones de los cartuchos 10. De este modo, se espera que para una puesta en práctica típica, las medidas de conductancia se realizarán con la disposición 17 para: (1) un calibrador o material de calibración y (2) una muestra de sangre desconocida para cualquier determinación del hematocrito dada.

El término "calibrador" o la expresión "material de calibración", tal como se usa en el presente contexto, pretende referirse a un material (normalmente una solución o un gel) que tiene una conductancia conocida. Dicho material, tal como se indica más adelante, puede usarse para ayudar a determinar el hematocrito para una muestra de sangre completa desconocida. Antes de presentar una descripción de esto, sin embargo, se presenta una discusión detallada adicional del sistema de medición de hematocrito 17 representado en la Fig. 2.

Aún con referencia a la Fig. 2, la disposición de electrodos 24 de la primera célula de medición de la conductancia 20 comprende unos electrodos primero y segundo 43 y 44. Para un sistema típico, los electrodos 43 y 44 se seleccionarán a partir de un material neutro respecto a las condiciones de operación de la célula 20. Un ejemplo sería usar un par de electrodos de oro 43 y 44. Para un sistema típico, cada uno de los electrodos 43 y 44 tendrían un área superficial de electrodos o tamaño no superior a aproximadamente 0,5 pulgada² (322 mm cuadrados). Para una realización tal como se muestra en la Fig. 2, el tamaño estaría típicamente dentro del intervalo de 0,2 pulgada² (129 mm cuadrados) a 0,3 pulgada² (196 mm cuadrados), ambos inclusive. Normalmente, los electrodos 43, 44 estarían separados uno de otro por una distancia no superior a 1 pulgada (25,4 mm). Para una realización tal como se muestra en la Fig. 2, normalmente esta distancia estaría dentro del intervalo de 0,25 pulgadas (6,35 mm) a 0,5 pulgadas (12,7 mm), ambos inclusive. (El término "ambos inclusive" en este contexto y en contextos similares significa que los puntos finales están incluidos en el intervalo típico o preferente establecido.) En este contexto, el tamaño de superficie del electrodo de un electrodo se refiere a un área de una superficie que está disponible para operar en contacto directo con la muestra de sangre.

De forma similar, la disposición de electrodos 29 de la segunda célula de medición de la conductancia 21, comprende dos electrodos 46 y 47. De nuevo, será preferente un material para los electrodos (por ejemplo, oro) neutro frente al ambiente de uso. Para una disposición típica, los electrodos 46, 47 tendrían un área superficial de electrodo o un tamaño no superior a aproximadamente 0,04 pulgada² (25,8 mm cuadrado). Para una realización tal como se muestra en la Fig. 2, estos electrodos 46, 47 tendrían cada uno un área superficial normalmente dentro del intervalo de 0,01 pulgada² (6,4 mm cuadrados) a 0,02 pulgada² (12,9 mm cuadrados), ambos inclusive. Normalmente, los electrodos 46, 47 estarían separados uno de otro por una distancia no superior a 0,005 pulgadas (0,127 mm). Para una realización tal como se muestra en la Fig. 2, estos electrodos 46, 47 estarían separados por una distancia dentro del intervalo de 0,0001 pulgadas (0,025 mm) a 0,002 pulgadas (0,051 mm), ambos inclusive.

En general, la conductancia se mide en unidades denominadas "mho" La unidad (mho) es la misma que ohm^{-1} , es decir, la contraria a la resistencia. Puede usarse un sistema de control eléctrico apropiado, que no se muestra en la Fig. 2, para medir la conductancia de una muestra ubicada entre los electrodos 43, 44 y/o para una muestra ubicada entre los electrodos 46, 47.

En la Fig. 3, se representa un diagrama esquemático de un circuito eléctrico 50, que puede usarse para proporcionar mediciones de la conductancia o la conductividad, para determinaciones según la descripción que se proporciona más adelante. En una disposición típica, el circuito eléctrico 50 estaría ubicado en una estación de base analítica usada con el cartucho 10, siendo la única porción del circuito 50 que se encuentra en el cartucho 10 porciones de

cables eléctricos que proporcionan comunicación eléctrica a las células 20, 21.

Con referencia a la Fig. 3, se indica una fuente de corriente alterna en 52 y puede ser un generador de señal convencional contenido en un dispositivo analítico de base, tal como se describe más adelante. La corriente alterna, denominada V_s , se muestra en línea 54 con una resistencia en serie 55 que tiene una resistencia R^1 . Los cables 56 y 58 proporcionan comunicación eléctrica a las células 20, 21; es decir, a disposiciones de electrodos 24 y 29, Fig. 2. Es decir, los conductores 56, 58 proporcionan comunicación eléctrica entre las células 20, 21 y el equipo analítico o la estación de base. En 60 se muestra una conexión de tierra. El circuito 50 representado incluye un convertidor de RMS a DC 62, siendo la salida del mismo un voltaje DC mostrado como V_z en línea 64. Por supuesto, el circuito 50, proporciona los circuitos 22, Fig. 2.

10 **II. Mediciones de la conductancia; determinaciones del hematocrito.**

Un ejemplo de una medición de la conductancia usando el circuito 50 de la Fig. 3 es tal como sigue. La corriente alterna (V_s), posiblemente 70 kilohercios, por ejemplo, se aplica secuencialmente a través de la disposición de electrodos 24 y también de la disposición de electrodos 29 (Fig. 1) usando conductores 56 y 58 en serie con la resistencia 54. El voltaje resultante entre la resistencia y las disposiciones de electrodos 24, 29, se medirá para el par de electrodos (43, 44 o 46, 47) para cada célula 20, 21 respectivamente. Cada uno se convertiría a una señal de voltaje DC (V_z) mediante el convertidor de RMS a DC 62.

La conductancia podría calcularse después usando la ecuación siguiente:

$$\text{Conductancia} = [(V_s/V_z) - 1]/R_1$$

En la que, R_1 es la resistencia del dispositivo de resistencia 55, Fig. 3, en ohm.

20 Se indica que la disposición de electrodos particular para la realización de la Fig. 2, es tal que, para una operación típica, los electrodos 43, 44 de la célula 20 se operan, para medir la conductancia, con un circuito 22a que está aislado del circuito 22b que se usa para evaluar la conductancia entre electrodos 46, 47. Dicha disposición usará, por lo tanto, cuatro electrodos (43, 44, 46, 47) y cuatro cables o trazados (es decir, canales tal como se abordan más adelante) en el cartucho 10.

25 En la descripción más adelante en III, con relación a las Fig. 4 y 5, se presentan algunas configuraciones alternativas que pueden usarse. Antes de la descripción de las mismas, sin embargo, se presentará una manera en la que pueden usarse mediciones de la conductancia (tomadas tal como se ha descrito anteriormente con respecto a las Fig. 2 y 3) para mediciones del hematocrito.

30 Tal como se ha indicado anteriormente, la disposición de medición del hematocrito 17 en la Fig. 2, incluye dos células de medición de la conductancia 20, 21 en la misma. La diferencia entre las dos células 20, 21 es que el filtro 35 es un filtro de eritrocitos y, por lo tanto, impide que la porción sólida o de eritrocitos de la sangre entre en la célula 21, mientras que no existe dicha filtración asociada con la célula 20.

La disposición 17, entonces, permite la medición (por ejemplo simultánea) de: (1) la conductancia (C_B) de una muestra de sangre completa desconocida dentro de la célula 20 definida, para determinar la conductancia de sangre completa y (2) la conductancia (C_P), dentro de una célula 21 definida, del plasma y de la fracción de electrolitos soluble (y cualquiera no filtrada) de la muestra de sangre completa desconocida (es decir, la sangre filtrada). Una comparación directa de los dos valores (es decir, C_B y C_P), permite la comparación de conductancia entre dos células definidas, y el efecto de la presencia de eritrocitos (y leucocitos u otro componente grande) sobre la medición de la conductancia. (Por supuesto, el filtro 35 ocupa espacio. Por lo tanto, las células 20 y 21 también difieren debido al hecho de que la membrana ocupa volumen. Además, las células y los electrodos no son necesariamente del mismo tamaño. Como será evidente de las descripciones siguientes, el procedimiento preferente caracterizado en el presente documento, cuenta con estos tipos de diferencias.)

Para facilitar la determinación del hematocrito, tal como se ha indicado anteriormente, se prevé que en una aplicación típica también se usará el calibrador de la conductancia. Es decir, se ubicará un calibrador dentro de la región 40, para llenar volúmenes de muestra 23 y 28. Las mediciones de la conductancia del calibrador por medio de la disposición de medición de la conductancia 24 y la segunda disposición de medición de la conductancia 29 pueden usarse después para evaluar el hematocrito de una muestra de sangre completa.

En general, en el presente documento, la conductancia (C) medida mediante una disposición de electrodos 24 (de la célula no filtrada 20) de sangre completa se denominará C_B ; y la medición de la conductancia (sangre completa menos eritrocitos y cualquier otro material filtrado) medida mediante la disposición de electrodos 29 de la célula filtrada 21 se caracterizará como C_P . De forma similar, en el presente documento, la conductancia de un calibrador medida en la primera célula de medición de la conductancia (la célula no filtrada) 20 mediante la disposición de electrodos 24 se denominará en el presente documento C_C ; y la conductancia medida en la segunda célula (filtrada) de medición de la conductancia 21 mediante la disposición de electrodos 29 se denominará C_{CF} (conductancia de calibrador filtrado).

El modo en que se usan los valores C_B , C_P , C_C y C_{CF} para proporcionar el cálculo del hematocrito, es una cuestión optativa que pueden variarse de sistema a sistema. En el presente documento se proporciona una función particular, $f(C_B, C_P, C_C, C_{CF})$, que puede usarse para llevar a un valor del hematocrito para la muestra de sangre completa usando las cuatro mediciones de conductancia. El enfoque descrito, se pretende que sea un ejemplo de dicha función y no pretende ser exclusivo de cálculos o enfoques alternativos.

En particular, en un enfoque preferente pueden determinarse dos relaciones iniciales de conductancia de sangre completa/calibrador. La primera es una relación de conductancia de sangre completa (C_B) con respecto a la conductancia del calibrador (C_C), medida cada una dentro de la célula 24 no filtrada (o electrodo expuesto). Esta relación sería típicamente la relación C_B/C_C , y se caracteriza en el presente documento como R_B . La segunda relación es la relación de la conductancia de sangre completa de la muestra desconocida (en la célula filtrada, protegida o apantallada C_P) con respecto a la conductancia del calibrador en la célula filtrada, protegida o apantallada 21 (C_{CF}). Esta es la relación C_P/C_{CF} y se denomina en el presente documento R_P .

Las dos relaciones R_B y R_P pueden relacionarse, por ejemplo, para producir una relación básica R_G , por ejemplo mediante la relación siguiente: $R_G = R_B/R_P$.

La relación básica R_G puede usarse para determinar el hematocrito real según una función definida, es decir, hematocrito = $f(R_G)$. La función, $f(R_G)$, puede seleccionarse a partir de una diversidad de funciones derivadas bien teóricamente o bien empíricamente. Se prevé que en una aplicación típica, podría usarse una curva (o línea) que relaciona R_G con el % de PCV basada en evaluaciones derivadas empíricamente para el sistema y el calibrador. El valor medido R_G , se compararía después con esta curva (o línea) para determinar el % de PCV. Cuando se dice que el valor de R_G se compara con una curva (o línea) no se pretende que se realice necesariamente una comparación física. Se usaría típicamente una comparación computerizada con una función definida matemáticamente. En el presente documento, el término "curva" cuando se usa para referirse a una función o resultado de una función, se pretende que incluya dentro de su alcance funciones o resultados "lineales".

Por ejemplo, puede usarse la ecuación siguiente para relacionar R_G y el hematocrito.

$$\text{Hematocrito} = R_G(C1) + C2 \quad \text{Ecuación I}$$

En la que, $C1$ y $C2$ son constantes predeterminadas mediante pruebas analíticas. Más adelante se proporciona un enfoque para calcularlas.

Más específicamente, para la Ecuación I definida anteriormente, las constantes $C1$ y $C2$ representan pendiente e interceptación de una relación que puede determinarse (definirse) experimentalmente (empíricamente) analizando muestras de sangre u otras composiciones de hematocrito conocido (muestras de ensayo conocidas) en el intervalo comunicable del sistema de medición del hematocrito 17, y comparando esos resultados con datos calculados usando una técnica estándar (por ejemplo, un procedimiento de centrifugación).

En un enfoque típico para determinar las constantes $C1$ y $C2$, una serie de muestras de ensayo, normalmente 3-5, de sangre o un material similar se prepararían a niveles diferentes definidos de hematocrito (que varían generalmente entre el 10 % y el 80 % de PCV.) Un cartucho de medición de hematocrito 10 a partir de un lote de producción de cartuchos, por ejemplo que tenga una definición de vía de circulación y de célula para la disposición 17 según las Fig. 1 y 2, se calibraría midiendo la conductancia de ambas disposiciones de electrodos (24, 29) disponiendo una de las muestras de sangre de ensayo o de los patrones (y también en algún punto un calibrador) sobre los electrodos apropiados. Secuencialmente, cada muestra de sangre individual se introduciría sobre los mismos electrodos y se mediría la conductividad de la muestra mediante ambas disposiciones de electrodos (24, 29). Se calcularía para cada muestra una relación básica (R_G), basada en la comparación con un patrón definido. Las etapas de calibración y de medición de la muestra podrían repetirse para cada muestra. (Si los electrodos de hematocrito están contenidos en un cartucho desechable de un solo uso, podría usarse un nuevo cartucho del mismo lote de fabricación para cada muestra de ensayo o calibrador analizados). Además, el hematocrito de cada muestra de sangre de ensayo (% de PCV) se mediría usando la técnica de la centrifugación.

Después de recoger los datos, los valores del hematocrito de la muestra a partir de la técnica de centrifugación (% de PCV) se representarían frente a los valores de la relación básica (R_G). Podría producirse una curva o relación a partir de los datos usando un ajuste aproximado por mínimos cuadrados y podrían determinarse la constante $C1$ (pendiente) y la constante $C2$ (interceptación) para cartuchos del mismo lote y un calibrador seleccionado (definido). Por supuesto, la relación básica R_G no tendría unidades. La pendiente ($C1$) podría seleccionarse para que tuviera unidades de % de PCV; y la interceptación ($C2$) podría seleccionarse para que tuviera unidades de % de PCV.

En un "mejor" enfoque, el mismo calibrador se usaría para el experimento para definir $C1$ y $C2$, como se usaría más tarde para evaluar una muestra de sangre completa desconocida. En el caso en que esto no sea posible, puede ser necesario determinar las constantes ($C1$ y $C2$) con producciones subsiguientes de calibrador y/o cartuchos de medición. Sin embargo, en algunos casos puede ser posible confirmar meramente los valores de constantes (los valores de $C1$ y $C2$) cuando se realizan nuevos lotes de producción, bien de calibrador o bien de cartuchos.

Para una muestra de sangre desconocida, entonces, podría usarse un cartucho del mismo lote y un calibrador de la

ES 2 445 944 T3

misma producción de calibrador, junto con los valores definidos de C1 y C2 (normalmente proporcionados programando la estación de base analítica), para determinar el hematocrito, por ejemplo, según la Ecuación I anterior. Esto podría realizarse midiendo los valores C_B , C_P , C_C y C_{CF} para la muestra de sangre desconocida y el calibrador, en el mismo cartucho. Después del cálculo de R_G , podría usarse la línea (curva) de calibración o de patrón definidas a partir del experimento de calibración para definir C1 y C2, para calcular el % de PCV.

Será evidente de lo anterior que también pueden usarse funciones alternativas, por ejemplo que incluyan relaciones lineales, para representar o calcular el hematocrito. Por ejemplo, pueden usarse otras relaciones o razones a partir de los datos de conductancia. Además, pueden usarse relaciones no lineales.

El procedimiento caracterizado anteriormente puede describirse, en general, en los términos siguientes:

- 10 1. El procedimiento incluye generalmente las etapas de:
 - (a) medir la conductancia de una muestra de sangre completa desconocida en un sistema de medición del hematocrito tal como se ha caracterizado, incluida la medición en una primera célula de medición de la conductancia, no filtrada, para obtener una medición de la conductancia C_B y la medición en una segunda célula de conductancia, filtrada, para obtener una medición de la conductancia C_P ; y
 - 15 (b) correlacionar los valores de conductancia C_B y C_P para determinar un valor del hematocrito para una muestra de sangre completa desconocida.
2. En el procedimiento particularmente preferente caracterizado, la etapa de correlacionar incluye correlacionar con valores de conductancia para una solución de calibrador conocida también determinada en el sistema de medición del hematocrito tal como sigue:
 - 20 (a) medir una conductancia de calibrador en la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada, para determinar un valor C_C ; y
 - (b) medir una conductancia de la solución de calibrador en la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada, para obtener un valor C_{CF} .
 - 25 (c) En general, los valores de C_B , C_P , C_C y C_{CF} medidos se correlacionarían para determinar un valor del hematocrito para la muestra de sangre completa desconocida.
3. En una etapa preferente de correlación de C_B , C_P , C_C y C_{CF} :
 - (a) se calcula un valor de R_B según la fórmula $R_B = C_B/C_C$;
 - (b) se calcula un valor de R_P según la fórmula $R_P = C_P/C_{CF}$; y
 - 30 (c) se relacionan los valores R_B y R_P uno con otro para determinar el valor de hematocrito para la muestra de sangre completa desconocida.
4. Un procedimiento particular caracterizado en el presente documento se refiere a:
 - (a) relacionar R_P y R_B para obtener un valor de R_G tal como sigue: $R_G = R_B/R_P$; y
 - (b) correlacionar después R_G con el hematocrito.
5. Un procedimiento particular caracterizado en el presente documento para correlacionar R_G con el hematocrito, es determinar el hematocrito según la fórmula:

$$\text{Hematocrito} = R_G(C1) + C2$$

en la que C1 y C2 son constantes derivadas empíricamente para el sistema implicado, derivadas normalmente de evaluaciones experimentales usando el mismo calibrador o uno similar y patrones de hematocrito seleccionados.

40 En esta sección, los procedimientos y aparatos se han abordado para la operación y el uso para determinar el hematocrito, basado en la medición de la "conductancia" o la "conductividad". Como se ha indicado previamente, la conductancia es, en general, lo contrario a la resistencia. Por lo tanto, puede realizarse el mismo enfoque y los mismos cálculos, basados en la medición de la "resistencia". En el presente documento, cuando se indica que puede medirse un valor de la "conductancia" o "conductividad", el término se pretende que incluya la medición de la "resistencia" y su uso en funciones para correlacionar los tipos de valores discutidos.

45 Anteriormente en el presente documento se han descrito etapas del procedimiento general para realizar la medición del hematocrito. No hay ningún intento de indicar el orden preciso de etapas en las indicaciones proporcionadas. De hecho, en el presente documento no se pretende ningún orden específico de etapas en las indicaciones generales de experimentos de medición del hematocrito, a menos que se indique específicamente y expresamente. En general, si las mediciones del calibrador se toman en primer lugar, o las mediciones de la sangre completa

desconocida se toman en primer lugar, será una cuestión optativa, basada en la conveniencia de operación del equipo. Algunos equipos pueden configurarse de modo que uno de los dos conjuntos de mediciones definidos se tomaría ordinariamente o incluso necesariamente en primer lugar.

Además, se hizo una referencia anterior a diversas relaciones por ejemplo $R_B = C_B/C_C$. Por supuesto, podría usarse alternativamente la inversa de estas relaciones, siempre que el sistema esté establecido apropiadamente. Esto debería ser evidente a partir de las discusiones y técnicas indicadas anteriormente.

III. Configuraciones alternativas para la disposición de medición del hematocrito

A. Fig. 4 y 5; Configuración de uso de pocos canales.

Como se ha indicado anteriormente, la disposición de la Fig. 2 usa un total de cuatro electrodos en la disposición 17, dos en cada célula; y cuatro trazados, cables o canales para accionar esos electrodos, indicados generalmente en 22a y 22b. En algunos casos, puede ser deseable usar pocos trazados, cables o canales para controlar el experimento de conductancia, mediante un equipo analítico remoto. Para realizar esto se proporcionan enfoques en las realizaciones alternativas de las Fig. 4 y 5.

En primer lugar, la atención se dirige a la Fig. 4, que representa un sistema de medición del hematocrito 17a, que podría usarse en lugar de la disposición 17, Fig. 1. El sistema de medición del hematocrito alternativo 17a comprende generalmente, dentro de la sección 40 del canal de flujo del fluido 13, una primera célula de medición de la conductancia no filtrada 20a y una segunda célula de medición del hematocrito filtrada 21 a. Debido a que la segunda célula de medición de la conductancia 21a es una célula filtrada, incluye un filtro 36a en la misma y puede ser análoga, en general, a (o incluso la misma que) la célula 21, descrita anteriormente. La primera célula 20a también puede ser similar a (o incluso la misma que) la célula 20, Fig. 2.

La diferencia entre la realización de la Fig. 2 y la realización de la Fig. 4, se refiere a la naturaleza de la disposición de control 22c (Fig. 4) frente a 22a y 22b (Fig. 2). De nuevo, para la operación de la disposición Fig. 2, la disposición de control 22 usa un sistema de cuatro electrodos que implica realizar mediciones en cuatro canales separados, es decir, usando cuatro cables eléctricos separados para controlar el equipo.

La disposición de la Fig. 4 indica cómo pueden realizarse mediciones de la conductancia usando cuatro electrodos 43, 44, 46, 47 (en dos células) con solo un enfoque de tres canales o cables; es decir, usando una configuración de cuatro electrodos/tres canales (o cables). Este enfoque puede ser útil si el cartucho 10 o el equipo analítico tiene canales o cables limitados disponibles para la evaluación del hematocrito.

En la disposición 17a, de la Fig. 4, los electrodos 44, 46 de las dos células 20a, 21a se cortocircuitan conjuntamente sobre el chip sensor y, por lo tanto, comparten un canal de medición 65. Las mediciones de la conductividad se realizarían exactamente como se describe para la disposición de la Fig. 2. Las diferencias serían que: (1) en el diseño de la Fig. 4, la conductancia entre el electrodo 44 y el par de electrodos 46 y 47 (debajo del filtro 36a) se seleccionaría normalmente para que sea muy inferior a la conductancia entre los electrodos 43 y 44; y (2) la conductancia entre el electrodo 43 y el par de electrodos 46 y 47 (debajo del filtro 35a) sería típicamente muy inferior a la conductancia entre los electrodos 43 y 44.

Una segunda realización alternativa se indica en la Fig. 5, en la que también se muestra un sistema de medición del hematocrito alternativa 17b. Este sistema de medición 17b podría usarse en lugar de la disposición 17, Fig. 1. Como resultado, el sistema de hematocrito alternativo 17b comprendería generalmente dentro de la sección 40 del canal del flujo de fluido 13 una primera célula de medición de la conductancia 20b y una segunda célula de medición de la conductancia 21b. La segunda célula de medición de la conductancia 21b sería una célula filtrada que tiene un filtro 36a en la misma y puede ser, en general, análoga a la célula 21, descrita anteriormente. La primera célula de medición de la conductancia 20b, por otra parte, diferiría de la célula 20 de la Fig. 2 en que incluye una disposición de electrodos 24b que incluye solo un único electrodo 66 (al contrario que el par de electrodos 43, 44, Fig. 2). Naturalmente, de hecho, la primera célula de medición de la conductancia 20b usa como segundo electrodo la segunda célula 21b. Esto significa que en la segunda realización, la célula "no filtrada" real se extiende sobre la región 67. También significa que uno de los electrodos de la primera célula no filtrada 20b es de hecho un electrodo ubicado debajo de un filtro 36a. Sin embargo, la longitud de la célula 67 es tan larga, con respecto a la profundidad del filtro 36a, que para todos los fines prácticos en la medición del hematocrito, el efecto de la filtración del filtro 36a en una medición de la conductancia para la célula 20b es despreciable. Esto significa que, para fines prácticos, la primera célula 20b es, de hecho, una célula no filtrada.

Esta alternativa podría describirse como una configuración de tres electrodos/tres canales (o cables). En esta configuración, la conductancia entre los electrodos 43 y 44 (Fig. 2) se reemplazaría por la medición de la conductancia entre los electrodos 66 y 46 (o 47). En este caso, la medición y los cálculos serían los mismos que se han discutido anteriormente para la Fig. 2. La única diferencia sería que con este diseño, la conductancia entre el electrodo 46 y la sangre y el calibrador (a través del filtro 36a) debe ser muy superior a la conductancia entre el electrodo 66 y una superficie exterior del filtro 36a.

En la Fig. 5, el circuito de control se indica en 22d.

B. Fig. 7 y 8; Configuraciones de célula filtrada alternativas.

La atención se dirige ahora a la Fig. 7. En la Fig. 7 se representa un sistema de medición del hematocrito 17c. El sistema 17c comprende generalmente un sustrato 39c que tiene una primera célula de medición de la conductancia no filtrada 20c y una segunda célula de medición de la conductancia filtrada 21c en el mismo. En general, la primera célula de medición de la conductancia no filtrada 20c comprende electrodos los 43c y 44c, con un hueco 23c entre los mismos; y la segunda célula de medición de la conductancia filtrada 21c comprende los electrodos 46c y 47c, con un hueco 28c entre los mismos.

En general, el sistema 17c estaría construido de forma similar a la disposición 17, Fig. 2, excepto por lo siguiente:

Un conductor, que formará eventualmente los electrodos 46c, 47c, estaría normalmente impreso en el sustrato cerámico 39c, como una única pieza continua. El conductor estaría cubierto, completamente, por un dieléctrico 38c. Después se dirigiría un láser para cortar a través del dieléctrico 38c y el conductor, para crear los dos electrodos opuestos 46c, 47c, separados por un hueco 28c y también un hueco o hendidura 28d en el dieléctrico 38c. Como ejemplo, cada uno de los electrodos 46c, 47c podrían fabricarse para que fueran de aproximadamente 25 micrómetros de alto y de aproximadamente 125-500 micrómetros de largo. Los materiales podrían dimensionarse de modo que el corte del láser deje un hueco no superior a 50 micrómetros, por ejemplo un hueco 28c de 10-25 micrómetros entre los electrodos. Por lo tanto, cada electrodo tendría un área superficial expuesta de aproximadamente 3125 a 12500 micrómetros cuadrados.

Si el hueco del electrodo 28c (y el hueco dieléctrico 28d) está limitado a aproximadamente 10 micrómetros, es posible que los eritrocitos (que tienen un diámetro de 6-8 micrómetros) tuvieran un periodo difícil de difusión en el hueco 28c, y, por lo tanto, no se necesitaría ningún filtro adicional. Alternativamente, en algunos casos puede ser posible hacer el hueco 28c incluso inferior a 10 micrómetros a través. En esta realización, el dieléctrico 38c es el material de filtro. Dicho filtro se denominará a veces en el presente documento como un filtro dieléctrico de corte o hendidura o mediante variantes del filtro.

La atención se dirige a la Fig. 8, que representa un sistema de medición del hematocrito 17c según la Fig. 7, excepto por un material de filtro 36c ubicado sobre el mismo y un hueco de llenado 28c y una hendidura 28d. Por ejemplo, para el filtro 36c podría usarse un hidrogel o membrana microporosa.

Debe indicarse que las disposiciones de las Fig. 7 y 8 se representan usando un canal separado para cada electrodo, de forma similar a la disposición de la Fig. 2. Por supuesto, podrían aplicarse las variaciones de las Fig. 4 y 5, discutidas anteriormente con respecto a las realizaciones de las Fig. 7 y 8.

IV. Discusión adicional con respecto al cartucho 10.

Un sistema de medición del hematocrito 17 (o 17a, 17b, 17c) tal como se ha discutido en general anteriormente con respecto a las Fig. 1-7 puede incorporarse al cartucho 10 que está dedicado a la medición del hematocrito, es decir, que no permite la medición de ningún otro parámetro líquido (es decir, característica de la sangre). Por otra parte, el sistema de medición del hematocrito 17 (o 17a, 17b, 17c) puede estar ubicado dentro de un cartucho 10 que está configurado para medir otras características del líquido o de la muestra. Dicha disposición se representa en la Fig. 1.

Con referencia de nuevo a la Fig. 1, el cartucho 10 incluye generalmente una estructura de base 72 que incluye estructura de montaje o bridas 72a para facilitar el montaje de un equipo analítico, para su uso.

El cartucho 10 incluye además una primera disposición de sensores analíticos 77, que comprende sensores 77a y un electrodo contador o de referencia 84. El número y tipo de sensores 77a puede variarse y es una cuestión optativa, dependiendo del tipo y el número de análisis que se van a realizar. En términos generales, los sensores se seleccionarían de entre sensores eléctricos, electroquímicos, enzimáticos, ópticos y mecánicos. Las descripciones con respecto a esto se proporcionan, por ejemplo, en la solicitud de Thornberg y col. y la solicitud de Kee Van Sin, mencionadas anteriormente.

Como ejemplo, los sensores 77a pueden seleccionarse para determinar: contenido de oxígeno (pO_2), contenido de creatinina, contenido de nitrógeno de urea en sangre (BUN), contenido de glucosa, contenido de sodio (Na^+), acidez (pH), contenido de dióxido de carbono (pCO_2), contenido de calcio (Ca^{+2}), contenido de potasio (K^+), contenido de cloruro (Cl^-), contenido de lactato, evaluaciones de coagulación u otra información deseada.

El cartucho 10 incluye una pluralidad de terminos eléctricos 86 algunos de los cuales están en comunicación eléctrica con trazados, no mostrados, que comunican con la disposición de medición del hematocrito 17 (o 17a, 17b) para controlar el análisis del hematocrito. En general, unos seleccionados de entre estaciones terminales eléctricas 86 y cualquier trazado eléctricamente conductor que proporcione dicha comunicación, se denominará generalmente en el presente documento la disposición, cables o canales eléctricamente conductores de hematocrito.

Otros de las estaciones terminales eléctricas 86 se seleccionan para proporcionar con trazados, no mostrados, que

comunican con la disposición de sensores analíticos 77, para controlar los sensores (de no hematocrito) 77a. En general, unos seleccionados de entre estaciones terminales eléctricas 86 y cualquier trazado eléctricamente conductor que proporcione dicha comunicación, se denominará generalmente en el presente documento la disposición, cables o canales eléctricamente conductores de sensores de no hematocrito.

- 5 Aún con referencia a la Fig. 1, el cartucho 10 representado también incluye, como parte de la disposición de sensores 77, una disposición de operación analítica 93, que comprende la pluralidad (mostrándose ocho) de células analíticas 96, configuradas para realizar, si se desea, un experimento de valoración tal como se describe en la solicitud de Kee Van Sin, incorporada previamente al presente documento por referencia. Naturalmente, unas apropiadas de las estaciones terminales 86 estarían en comunicación eléctrica con trazados (no mostrados) y la
10 disposición de operación analítica 93, para realizar dichos ensayos. Dichos estaciones terminales eléctricas 86 y trazados eléctricamente conductores asociados se denominarán, en general, en el presente documento la disposición, cables o canales eléctricamente conductores de células de valoración.

- Por supuesto, las diversas estaciones terminales 86 están ubicadas para ponerse en contacto con equipos o módulos analíticos, para la operación. Dicha disposición se indica esquemáticamente en la Fig. 6. Con referencia a
15 la Fig. 6, el cartucho 10 se representa estando insertado en la base del equipo analítico 90, en el receptor 91. Cuando tiene lugar dicha inserción, los terminos 86 entrarían en conexión eléctrica con porciones apropiadas del equipo de base analítica 90, para operación.

- A partir de la descripción anterior, la importancia potencial de reducción del número de canales necesario para la operación de la disposición de hematocrito 17, tal como se ha discutido anteriormente con respecto a las Fig. 4 y 5,
20 será más evidente. Es posible, por ejemplo, que el equipo analítico de base que puede preexistir a este desarrollo esté ya configurado para operar con un número limitado de canales programables (es decir, menos de 4) aún disponibles para la operación de la disposición de hematocrito 17 (17a, 17b, 17c). La opción proporcionada por las realizaciones 4 y 5 permite la puesta en práctica de las técnicas descritas en el presente documento, incluso en dichas circunstancias.

- 25 Se debe indicar que el orden particular y la distancia de separación de las células 20, 21 en la Fig. 1, es un asunto opcional. Son posibles muchas variaciones del ejemplo mostrado, usando los principios descritos en el presente documento. Son posibles, por ejemplo, formas alternativas de los canales 13. Además, algunos de los sensores 77a podrían estar dispuestos en un orden diferente y, de hecho, algunos podrían estar ubicados entre las células 20, 21.

V. Materiales típicos y procedimientos de montaje.

- 30 En las secciones I-IV, se proporcionan detalles y técnicas relacionados directamente con la configuración y operación (realización) de una determinación del hematocrito. En esta sección se proporcionan otras descripciones generales relativas al cartucho 10. La información se pretende que sea de naturaleza general y alguna es análoga a la encontrada en la solicitud de Thornberg y col. y la solicitud de Kee Van Sin, que se incorporan de nuevo al presente documento por referencia.

- 35 En general, los sensores y electrodos (77, 84) pueden ser de una diversidad de tipos. Se pueden usar, por ejemplo, sensores convencionales seleccionados de entre: sensores de electrodos selectivos de iones (potenciométricos); sensores amperométricos; sensores conductimétricos y sensores enzimáticos.

- Si la muestra fluida es sangre, para los sensores 77 en el canal de flujo 13 (es decir, para sensores de no hematocrito que no sean parte de la disposición de medición de hematocrito 70) las construcciones que puede usarse típicamente incluyen sensores de electrodos selectivos de iones para medir el pH y pCO₂. Con la tecnología actual, un sensor de pO₂ sería típicamente un sensor amperométrico. Para electrolitos de la sangre, por ejemplo, sensores de sodio (Na⁺), sensores de calcio (Ca⁺²) y sensores de potasio (K⁺), se usan típicamente sensores de electrodos selectivos de iones. Puede medirse cloruro (Cl⁻), en implementaciones típicas, con un sensor de electrodos selectivos. La glucosa, el nitrógeno de urea en sangre (BUN) y la creatinina se han medido normalmente
45 usando sensores enzimáticos. Las mediciones de coagulación de la sangre se realizan normalmente usando sensores conductimétricos.

- Un experimento de valoración proporcionado en las células analíticas 96 podría ser, por ejemplo, una valoración de heparina, en la que cada célula, por ejemplo, incluye un sensor de heparina y una cantidad seleccionada de agente de valoración o heparina. Como se describe en la solicitud de Kee Van Sin, podría realizarse una valoración usando
50 un sensor selectivo de iones para heparina y un agente de valoración tal como protomina.

- En algunos casos puede ser deseable almacenar determinados tipos de sensores en contacto con solución ("almacenados en húmedo") o separados de la solución ("almacenados en seco"). Además, puede ser deseable inyectar tanto una muestra de sangre como una muestra de calibradores, en momentos diferentes, a través del canal 13. Técnicas para crear un flujo de fluido o ubicación seleccionado, y un control de válvula sobre el flujo de fluido se describen en la solicitud de Thornberg y col. En esa solicitud se describe el uso de la región 97, Fig. 1 en el presente documento, como depósito para el calibrador.
55

Un cartucho 10 típico comprende una estructura de varios componentes que incluye: una estructura de base o

- carcasa y un sustrato analítico encerrado. La carcasa comprendería normalmente componentes plásticos moldeados, por ejemplo componentes de policarbonato. El sustrato analítico comprendería normalmente un sustrato cerámico que se ha depositado sobre el mismo: materiales eléctricamente conductores apropiados para la formación de los sensores y trazados eléctricos; cualesquiera dieléctricos requeridos; cualesquiera materiales químicos o enzimáticos que se necesiten, para la operación de los diversos sensores y células. El cartucho típico comprendería componentes de desconexión conjunta, o componentes asegurados de forma adhesiva. Las dimensiones de un cartucho serían normalmente no superiores a 100 cm cuadrados y, habitualmente, no superiores a 80 cm cuadrados, por ejemplo 50 cm cuadrados o menos, como perímetro o área de impresión de pie del cartucho, con una altura total (no incluida una jeringa de inyección) de típicamente no superior a aproximadamente 3 cm.
- 5 Los componentes plásticos moldeados incluirían pasos o láminas moldeados apropiados para definir las diversas estructuras internas tales como canales de flujo, aletas y células.
- Un cartucho típico estaría configurado para mantener, durante la operación, una muestra de fluido desconocida que tuviera un volumen no superior a 3 mililitros (ml), normalmente no superior a 200 microlitros (μl).
- 15 Como se ha indicado anteriormente, el material para el material de filtro 36 puede comprender un hidrogel. En general un hidrogel es un material estructurado poliméricamente reticulado hinchado con agua, tal como un poli(alcohol vinílico) (PVA). Un hidrogel se fabrica típicamente disolviéndolo en un disolvente, dispensándolo sobre los electrodos y después secándolo. Después, el gel puede rehidratarse en húmedo o en un ambiente húmedo si es necesario, para lograr las prestaciones deseadas. Aunque dicho hidrogel es permeable a los eritrocitos, la difusión de los eritrocitos a través del material del hidrogel sería relativamente lenta, en comparación con la difusión de plasma y electrolitos del plasma. De este modo, podría usarse un hidrogel, tomándose las mediciones de conductancia en un momento seleccionado para que tenga lugar después de que haya habido una difusión sustancial de material de eritrocitos en la región entre los electrodos.
- 20 En la alternativa, puede usarse una membrana microporosa para el material de filtro 36, tal como se ha indicado anteriormente. Por ejemplo, pueden usarse membranas de policarbonato, como las disponibles en Osmonics of Minnetonka, Minnesota 55343. Dicha membrana de policarbonato tiene normalmente un tamaño de poro del orden de aproximadamente 5,0 micrómetros. Pueden usarse tamaños de poro alternativos, siempre que se logre un efecto de filtrado apropiado con respecto a los eritrocitos.
- 25 Por supuesto, incluso la disposición mostrada en la Fig. 7 es una célula filtrada con un material de filtro que comprende material dieléctrico ubicado con un hueco 28d en la misma. En dicha realización, el material dieléctrico se consideraría el material de filtro 36.
- 30 Se prevé que en dichos casos podría proporcionarse un cartucho fabricado con datos sobre el mismo que se refieran a su calibrador y patrones apropiados C1 y C2, para comunicarlo a una estación de base analítica cuando el cartucho se inserte en la misma para su uso. La programación dentro de la estación de base analítica podría ser apropiada para usar esta información, durante la realización de un evaluación de medición del hematocrito.
- 35 En una operación preferente como se ha discutido anteriormente, el cartucho 10 se usa con una evaluación de una solución de calibrador y también con una evaluación de una muestra de sangre completa. En la solicitud de Thornberg y col. se describen diversas disposiciones de vía de circulación y disposiciones de válvulas para controlar el flujo de solución de calibrador y de muestra de sangre, dentro de un único cartucho, y pueden adaptarse al cartucho 10 para los fines descritos en el presente documento. En general, se prevé que la solución de calibrador se evaluaría en la disposición de medición del hematocrito antes de que la muestra de sangre completa se introduzca en la misma, aunque son posibles alternativas.
- 40 En general, un cartucho (10) de análisis de muestra que comprende una entrada de muestra líquida (12) se caracteriza por: (a) una disposición de medición de la conductancia (17, 17a, 17b, 17c) que incluye: (i) una primera célula de medición de la conducción, no filtrada (20, 20a, 20b, 20c), en comunicación de flujo del fluido con la entrada de muestra líquida; y (ii) una segunda célula de medición de la conductancia, filtrada (21, 21a, 21b, 21c), en comunicación de flujo del fluido con la entrada de muestra líquida.
- 45 Preferentemente, la disposición de medición de la conductancia (17, 17a, 17b, 17c) es una disposición de medición del hematocrito; y la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada (21, 21a, 21b, 21c), es una célula de medición de la conductancia filtrada de eritrocitos.
- 50 Preferentemente, la segunda célula de medición de la conductancia (21, 21a, 21b, 21c) filtrada de eritrocitos comprende dos electrodos separados (46, 47) protegidos por material de filtro (36).
- En algunas realizaciones, el material de filtro (36) comprende un hidrogel.
- En algunas realizaciones, el material de filtro (36) comprende un hidrogel PVA.
- En algunas realizaciones, el material de filtro (36) comprende una membrana microporosa.

- En algunas realizaciones, el material de filtro (36) comprende una membrana microporosa de policarbonato.
- En algunas realizaciones, el material de filtro (36) comprende un material dieléctrico de hendidura.
- Preferentemente, los electrodos separados (46, 47) dentro de la segunda célula de medición de la conductancia (21, 21a, 21b, 21c) comprenden cada uno un electrodo de oro; estando los electrodos separados de la segunda célula de medición de la conductancia separados uno de otro por una distancia no superior a 0,127 mm.
- Preferentemente, el cartucho define un área perimetral no superior a 80 cm cuadrados.
- Preferentemente, la disposición de medición del hematocrito está configurada para un volumen de muestra de operación no superior a 200 μ l.
- En algunas realizaciones, la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada (20, 20a, 20c), comprende dos electrodos (43, 44) separados.
- En algunas realizaciones, los dos electrodos (43, 44) separados dentro de la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada (20, 20a, 20c), comprenden cada uno un electrodo de oro.
- En algunas realizaciones, la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada (20b), incluye un único electrodo (66), que se opera para medir un valor de la conductancia no filtrada usando un electrodo (46 o 47) de la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada (21 b).
- En algunas realizaciones, hay al menos un sensor analítico de no hematocrito (77a) en comunicación de flujo del fluido con la entrada de muestra líquida.
- En general, un procedimiento de evaluación del hematocrito incluye (a) medir la conductancia de una muestra de sangre completa en un sistema de medición del hematocrito que incluye (i) una primera célula de medición de la conductancia no filtrada para proporcionar un valor de medición de sangre completa C_B ; y (ii) una segunda célula de medición de la conductancia filtrada para obtener un valor de medición de eritrocitos C_P ; y (b) correlacionar las mediciones de la conductancia C_B y C_P para determinar un valor del hematocrito para la muestra de sangre completa desconocida.
- Preferentemente, el procedimiento incluye (a) medir la conductancia de un calibrador conocido en: (i) la primera célula de medición de la conductancia no filtrada para obtener un valor de medición de la conductancia C_C ; y (ii) la segunda célula de medición de la conductancia filtrada de eritrocitos para obtener un valor de medición de la conductancia C_{CF} ; (b) en el que la etapa de correlación comprende correlacionar las mediciones de la conductancia C_B , C_P , C_C y C_{CF} conjuntamente, para determinar un valor del hematocrito para la muestra de sangre completa desconocida.
- Preferentemente, la etapa de correlación comprende: (i) calcular un valor de R_B a partir de la fórmula: $R_B = C_B/C_C$; (ii) calcular el valor de R_P a partir de la fórmula: $R_P = C_P/C_{CF}$; y (iii) relacionar R_B con R_P para determinar un valor del hematocrito para la muestra de sangre completa desconocida.
- Preferentemente, la etapa de relacionar R_B con R_P comprende: (i) calcular R_G según la fórmula: $R_G = R_B/R_P$; y (ii) determinar el hematocrito comparando R_G con una función R_G establecida previamente usando patrones.
- Preferentemente, la etapa de determinar el hematocrito por comparación con R_G comprende determinar el hematocrito según la fórmula: $\text{Hematocrito} = R_G(C1) + C2$; en la que $C1$ y $C2$ son constantes derivadas empíricamente del sistema de medición del hematocrito.
- La memoria descriptiva anterior, los ejemplos y los datos proporcionan una descripción completa del uso y los principios de la invención. Pueden realizarse muchas realizaciones alternativas de la invención sin desviarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un cartucho (10) de análisis de muestra que define un canal de flujo (13) que tiene un sustrato (39, 39c), teniendo el canal de flujo
- (a) una entrada de muestra líquida (12) y
- 5 (b) una disposición de medición de la conductancia (17, 17a, 17b, 17c) montada sobre el sustrato que incluye:
- (i) una primera célula de medición de la conducción, no filtrada (20, 20a, 20b, 20c), en comunicación de flujo fluido con la entrada de muestra líquida y
 - (ii) una segunda célula de medición de la conductancia, filtrada (21, 21 a, 21 b, 21 c), en comunicación de flujo fluido con la entrada de muestra líquida.
- 10 2. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 1 en el que:
- (a) la disposición de medición de la conductancia (17, 17a, 17b, 17c) es una disposición de medición del hematocrito y
 - (b) la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada (21, 21a, 21b, 21c), es una célula de medición de la conductancia filtrada de eritrocitos.
- 15 3. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 2 en el que la segunda célula de medición de la conductancia filtrada de eritrocitos (21, 21a, 21b, 21c) comprende dos electrodos separados (46, 47) protegidos por un material de filtro (36).
4. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 3 en el que el material de filtro (36) comprende un hidrogel.
- 20 5. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 4 en el que el material de filtro (36) comprende un hidrogel de PVA.
6. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 3 en el que el material de filtro (36) comprende una membrana microporosa.
- 25 7. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 6 en el que el material de filtro (36) comprende una membrana microporosa de policarbonato.
8. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 3 en el que el material de filtro (36) comprende un material dieléctrico ranurado.
9. Un cartucho de análisis de muestra según una cualquiera de las reivindicaciones 3-8 en el que los electrodos separados (46, 47) dentro de la segunda célula de medición de la conductancia (21, 21a, 21b, 21c) comprende cada uno un electrodo de oro; estando los electrodos separados de la segunda célula de medición de la conductancia separados uno de otro por una distancia no superior a 0,127 mm.
- 30 10. Un cartucho de análisis de muestra según una cualquiera de las reivindicaciones 2-9 en el que el cartucho define un área perimetral no superior a 80 centímetros cuadrados.
- 35 11. Un cartucho de análisis de muestra según una cualquiera de las reivindicaciones 2-10 en el que la disposición de medición del hematocrito está configurada para un volumen de muestra operativo no superior a 200 microlitros.
12. Un cartucho de análisis de muestra según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 9-11 en el que la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada (20, 20a, 20c), comprende dos electrodos separados (43, 44).
- 40 13. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 12 en el que los dos electrodos separados (43, 44) dentro de la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada (20, 20a, 20c), comprenden cada uno un electrodo de oro.
14. Un cartucho de análisis de muestra según la reivindicación 10 en el que la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada (20b), incluye un único electrodo (66), que es operado para medir un valor de la conductancia no filtrado usando un electrodo (46 o 47) de la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada (21 b).
- 45 15. Un cartucho de análisis de muestra según una cualquiera de las reivindicaciones 2-14 que incluye al menos un sensor analítico, no de hematocrito (77a), en comunicación de flujo de fluido con la entrada de muestra líquida.
16. Un procedimiento de evaluación del hematocrito; incluyendo dicho procedimiento las etapas de:

(a) medir la conductancia de una muestra de sangre completa en un sistema de medición del hematocrito según la reivindicación 1 usando la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada, para proporcionar un valor de medición de sangre completa C_B ; y usar la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada, para obtener un valor de medición filtrado de eritrocitos C_P y

5 (b) correlacionar las mediciones de la conductancia C_B y C_P para determinar un valor del hematocrito para la muestra de sangre completa desconocida.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16 que incluye las etapas de:

(a) medir la conductancia de un calibrador conocido en:

10 (i) la primera célula de medición de la conductancia, no filtrada, para obtener un valor de medición de la conductancia C_C y

(ii) la segunda célula de medición de la conductancia, filtrada, de eritrocitos para obtener un valor de medición de la conductancia C_{CF} ;

(b) en el que dicha etapa de correlación comprende correlacionar las mediciones de la conductancia C_B , C_P , C_C y C_{CF} conjuntamente, para determinar un valor del hematocrito para la muestra de sangre completa desconocida.

15 18. Un procedimiento según la reivindicación 17 en el que dicha etapa de correlación comprende:

(i) calcular un valor de R_B mediante la fórmula: $R_B = C_B/C_C$;

(ii) calcular el valor de R_P mediante la fórmula: $R_P = C_P/C_{CF}$ y

(iii) relacionar R_B con R_P para determinar un valor del hematocrito para la muestra de sangre completa desconocida.

20 19. Un procedimiento según la reivindicación 18 en el que dicha etapa de relacionar R_B con R_P comprende:

(i) calcular R_G según la fórmula: $R_G = R_B/R_P$ y

(ii) determinar el hematocrito comparando R_G con una función R_G establecida previamente usando patrones.

20 20. Un procedimiento según la reivindicación 19 en el que dicha etapa de determinación del hematocrito comparando R_G comprende determinar el hematocrito según la fórmula:

25 **Hematocrito = $R_G(C1) + C2$**

en la que $C1$ y $C2$ son constantes derivadas empíricamente para el sistema de medición del hematocrito.

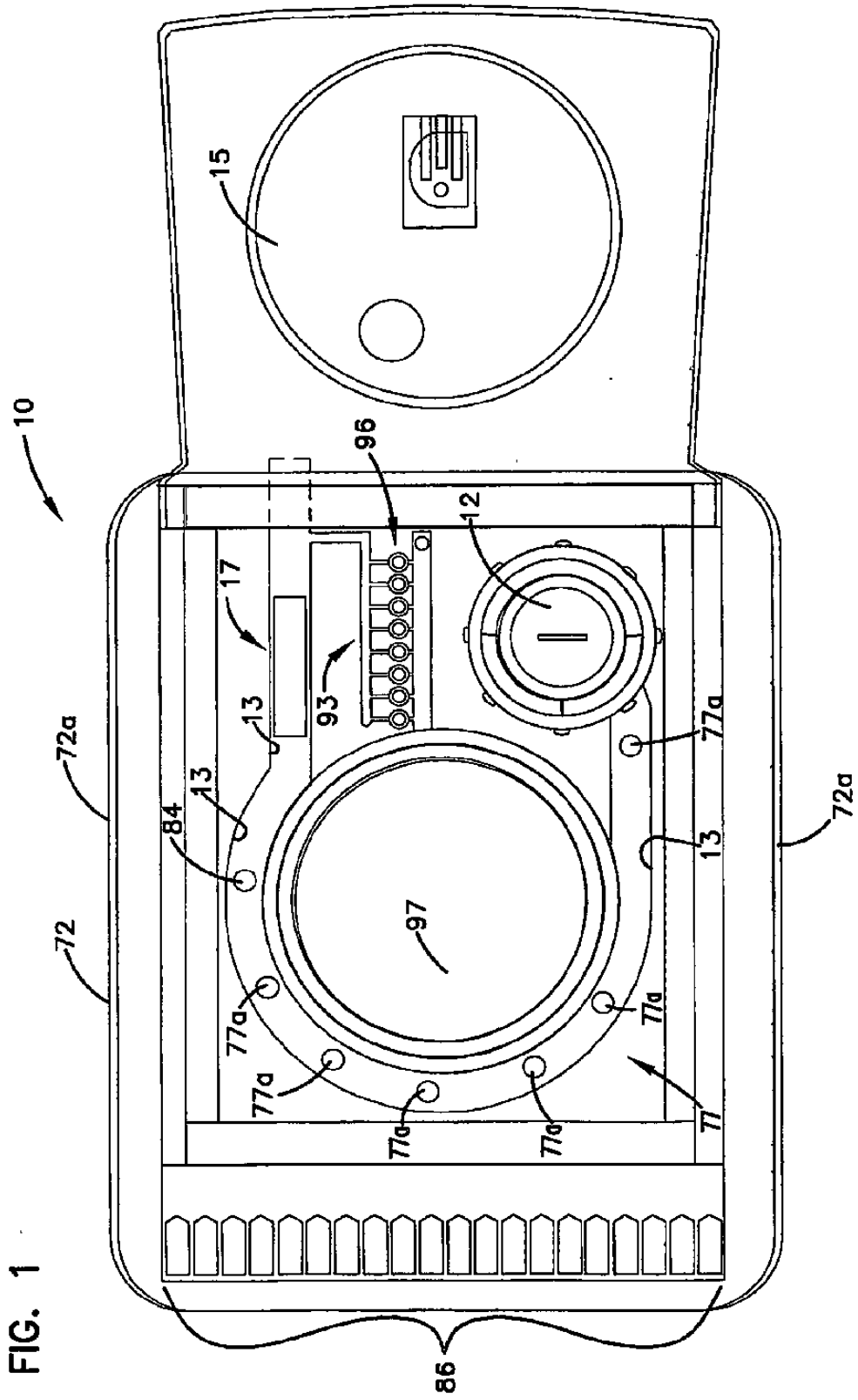
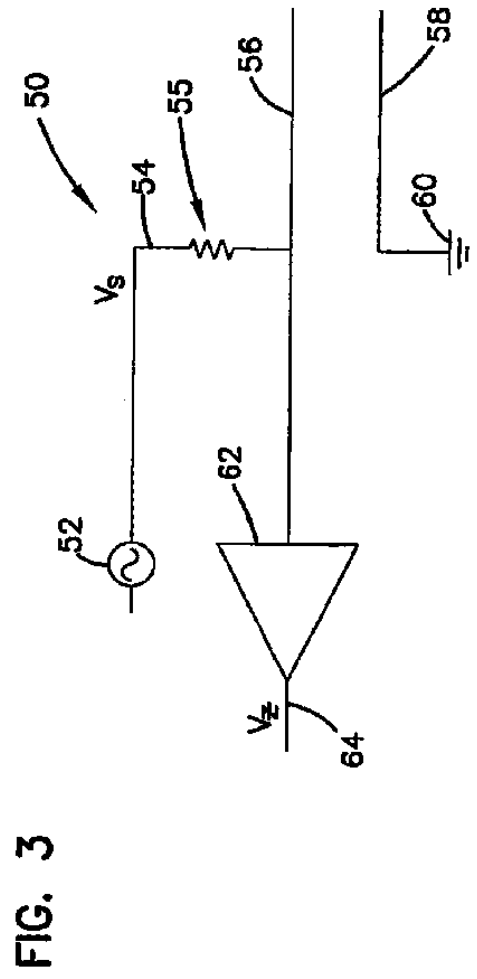
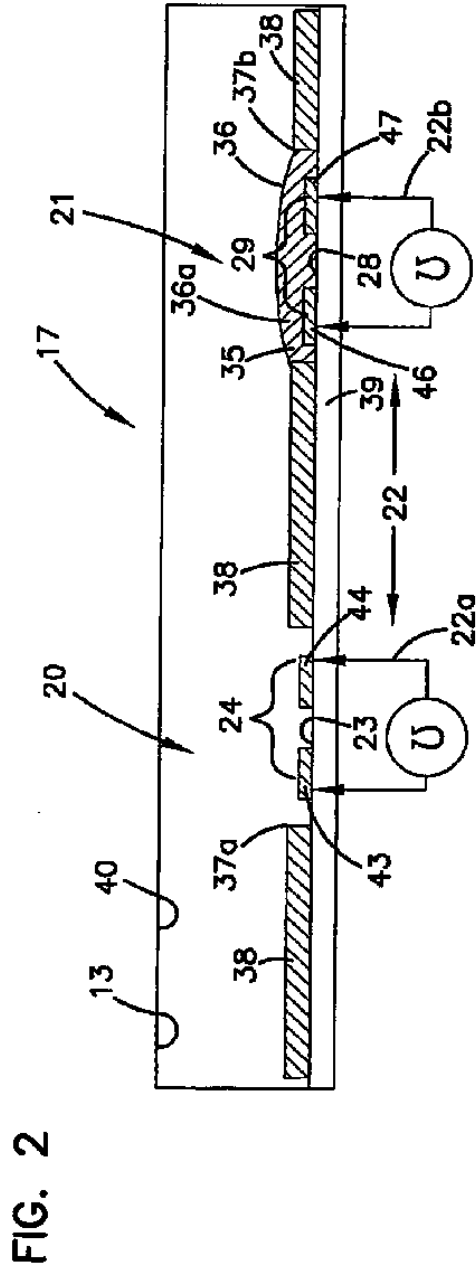


FIG. 1



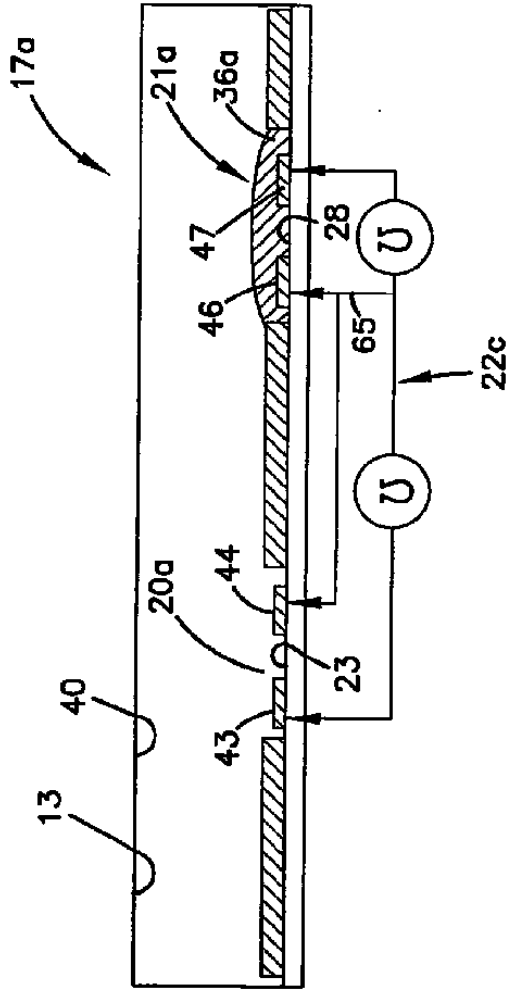


FIG. 4

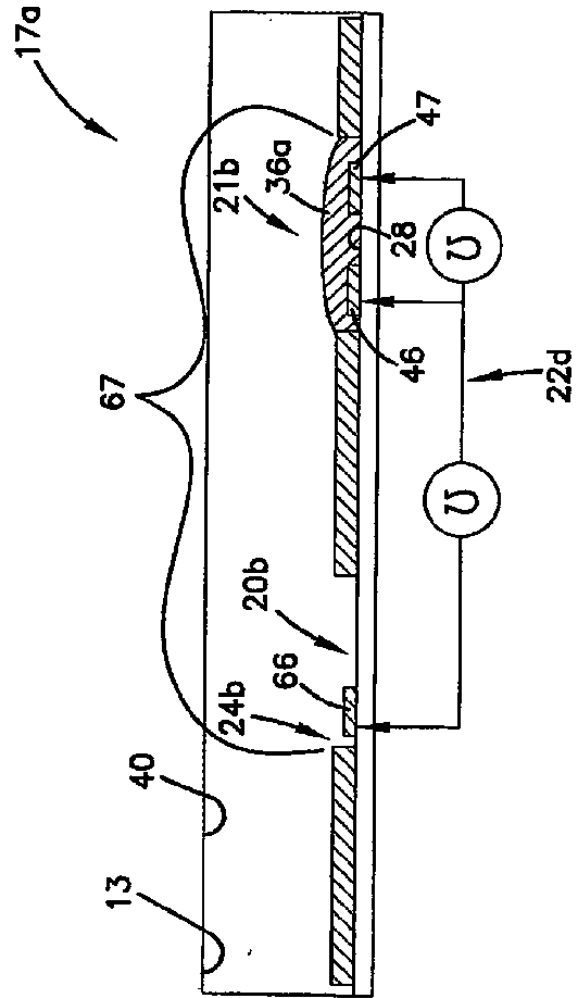


FIG. 5

FIG. 6

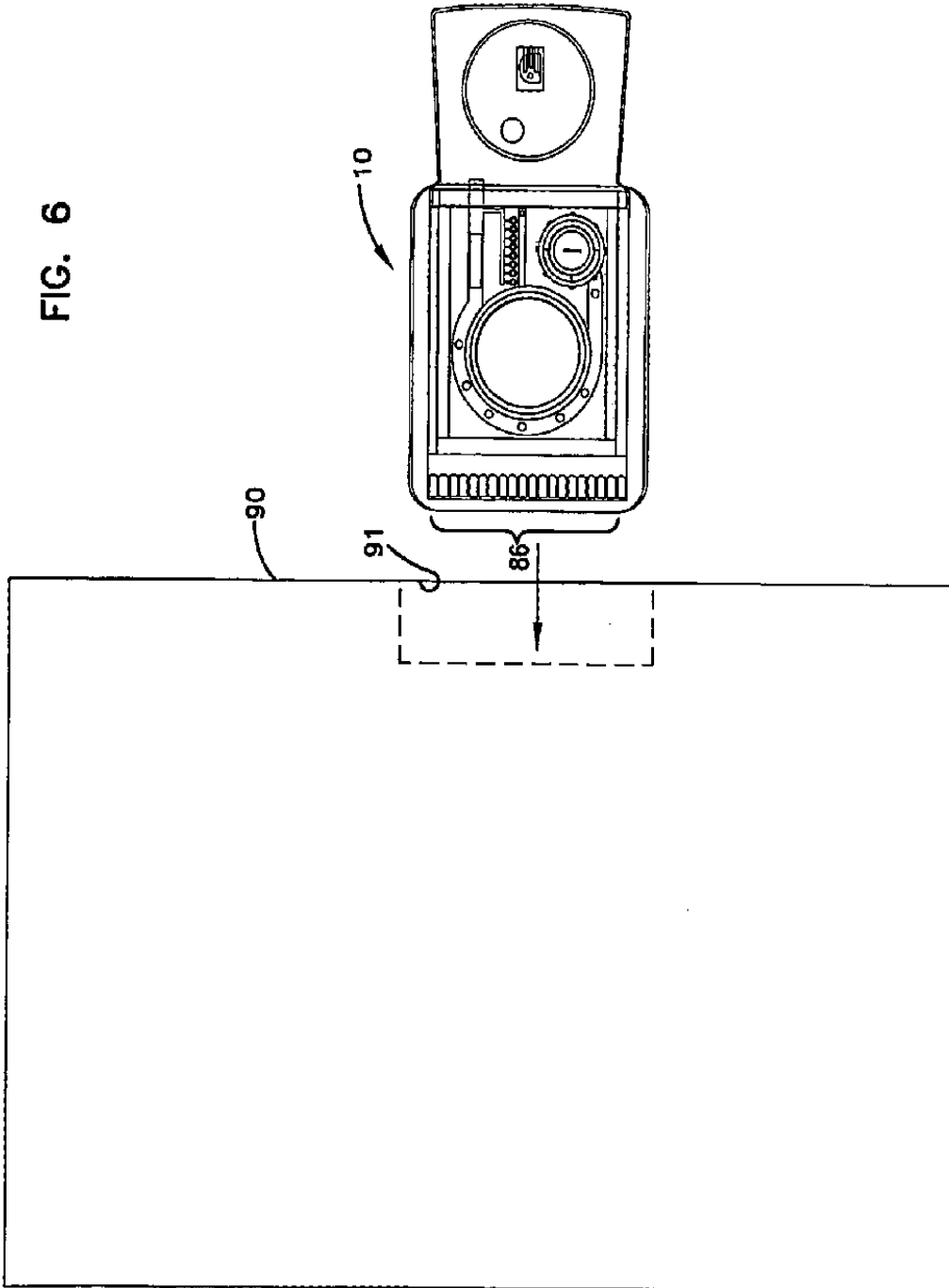


FIG. 7

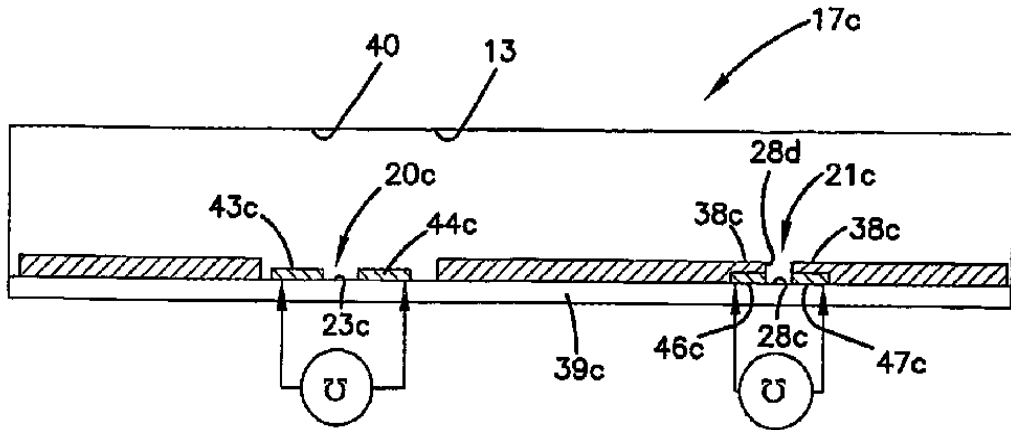


FIG. 8

