

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 541**

51 Int. Cl.:

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09798718 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2313767**

54 Título: **Aparato a base de cubeta para medición y ensayo de la coagulación sanguínea**

30 Prioridad:

16.07.2008 US 81290 P

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

27.03.2014

73 Titular/es:

**INTERNATIONAL TECHNIDYNE CORPORATION
(100.0%)**

**20 Corporate Place South
Piscataway, NJ 08854, US**

72 Inventor/es:

**MAWHIRT, JAMES A.;
HUANG, HENRY D.;
KUKLO, ANTHONY F.;
SHISHKIN, DIMITRI V.;
FIGUEROA, MARIA L. y
MAWHIRT, JAMES A.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 451 541 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 a base de cubeta para medición y ensayo de la coagulación sanguínea

5 Campo

La invención se refiere a una cubeta para su uso con un instrumento de detección de coágulos sanguíneos.

10 Antecedentes

Muchas personas toman anticoagulantes para mantener el tiempo de coagulación terapéutico de su sangre. Dependiendo de la persona, el efecto anticoagulante máximo del anticoagulante puede retardarse muchas horas y/o días, y la duración del efecto puede persistir después del máximo durante otros cuatro o cinco días. Por consiguiente, es crítico que las personas que toman anticoagulantes vigilen estrechamente el tiempo de coagulación de su sangre, de modo que puedan vigilar y ajustar la cantidad del anticoagulante que están tomando.

Una manera habitual de determinar la cantidad efectiva de anticoagulante en la sangre de una persona es realizar un ensayo de tiempo de protrombina (PT). Un ensayo de PT mide cuanto tarda una muestra de sangre en coagularse. Como resultado, el nivel de anticoagulación o hemostasia en la sangre es directamente proporcional al periodo de tiempo requerido para formar coágulos.

Existen muchos dispositivos y aparatos para realizar mediciones y ensayos del tiempo de coagulación. Algunos de estos aparatos son portátiles y lo suficientemente sencillos de manejar por una persona en su casa. Un ejemplo de dicho aparato se describen en la Patente de Estados Unidos 5.534.226, titulada PORTABLE TEST APPARATUS AND ASSOCIATED METHOD OF PERFORMING A BLOOD COAGULATION TEST, expedida a Gavin et al., y asignada a International Technidyne Corporation, el cesionario en el presente documento. El aparato descrito en esta patente incluye una cubeta desechable y un dispositivo de ensayo. En funcionamiento, una muestra de sangre se coloca en un depósito de suministro similar a una copa de la cubeta, la muestra de sangre es aspirada al interior de la cubeta, y el tiempo de coagulación de la muestra de sangre es medido.

Una cubeta para realizar ensayos de coagulación también se conoce de los documentos US 5628961 y WO97/24604.

Un problema asociado con dicho aparato, es que el volumen de la muestra de sangre aspirado al interior de la cubeta para medición y ensayo está controlado tanto por el dispositivo de ensayo como por las técnicas de eliminación de la copa de la muestra. Además, el depósito de suministro similar a una copa puede ser complicado de usar.

Por consiguiente, existe una necesidad de un aparato mejorado para medir y ensayar la coagulación sanguínea.

40 Sumario

En el presente documento se describe una cubeta para su uso con un instrumento de detección de coágulos sanguíneos. La cubeta comprende una entrada del receptor de muestras de sangre y una disposición de canales que comprende: al menos un canal de ensayo para realizar una medición del tiempo de coagulación sanguínea; un canal de muestreo que comunica con la entrada del receptor de muestras de sangre y el al menos un canal de ensayo; un canal de desechos que comunica con el canal de muestreo; y una abertura de ventilación que comunica con el canal de muestreo. Al menos el canal de muestreo y el canal de desechos tienen, cada uno, al menos una parte superficial, un revestimiento, un inserto o forro, y cualquier combinación de los mismos, que es hidrófila. El canal de muestreo con su al menos una parte superficial que es hidrófila, la abertura de ventilación y el canal de desechos con su al menos una parte superficial que es hidrófila, cooperan para aspirar automáticamente un volumen requerido de una muestra de sangre depositada en la entrada del receptor de sangre, al interior del canal de muestreo. Más específicamente, aire comprimido dentro del instrumento de detección de coágulos sanguíneos, el al menos un canal de ensayo de la cubeta, y la sección del canal de muestreo que se extiende más allá de la abertura de ventilación de la cubeta, coopera con el canal de desechos para hacer que un borde frontal de la muestra de sangre aspirada al interior del canal de muestreo desde la entrada del receptor de sangre, sea arrastrado hacia atrás dentro del canal de muestreo y descubra a un sensor óptico del instrumento de detección de coágulos sanguíneos. El volumen de la muestra de sangre en el canal de muestreo en el momento en que la muestra de sangre es arrastrada hacia atrás para descubrir el sensor óptico, iguala el volumen requerido. El descubrimiento del sensor óptico activa un módulo de bomba del instrumento de detección de coágulos sanguíneos, que aspira el volumen requerido de la muestra de sangre a interior del al menos un canal de ensayo.

En el presente documento se describe un aparato para medir el tiempo de coagulación sanguínea. El aparato comprende: un instrumento de detección de coágulos sanguíneos y una cubeta de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso con el instrumento de detección de coágulos sanguíneos. El instrumento de detección de coágulos sanguíneos comprende: un módulo de bomba y al menos un sensor de presión. La cubeta comprende una entrada

del receptor de muestras de sangre; una disposición de canales que comprende: al menos un canal de ensayo para realizar una medición del tiempo de coagulación sanguínea; un canal de muestreo que comunica con la entrada del receptor de muestras de sangre y el al menos un canal de ensayo; y un canal de desechos que comunica con el canal de muestreo; y una abertura de ventilación que comunica con el canal de muestreo. Al menos el canal de muestreo tiene al menos una parte superficial, un revestimiento, un inserto o forro, y cualquier combinación de los mismos, que es hidrófila. El canal de muestreo con su al menos una parte superficial que es hidrófila, la abertura de ventilación y el canal de desechos cooperan para aspirar automáticamente un volumen requerido de una muestra de sangre depositada en la entrada del receptor de sangre, al interior del canal de muestreo, siendo el volumen requerido de muestra de sangre aspirado al interior del al menos un canal de ensayo cuando el módulo de bomba del instrumento de detección de coágulos sanguíneos es activado. El al menos un canal de ensayo de la cubeta, y el módulo de bomba y el al menos un sensor de presión del instrumento de detección de coágulos, cooperan para realizar una medición del tiempo de coagulación sanguínea en el volumen requerido de la muestra de sangre.

En el presente documento también se describe un instrumento de detección de coágulos sanguíneos para medir automáticamente el tiempo de coagulación sanguínea de una muestra de sangre contenida en un canal de ensayo de una cubeta de acuerdo con la reivindicación 1. El instrumento de detección de coágulos sanguíneos comprende un módulo de bomba para comunicar con el canal de ensayo de la cubeta; un sensor de presión; y una unidad central de procesamiento. La unidad central de procesamiento ejecuta instrucciones para accionar el módulo de bomba en un modo de presión alterna que bombea la muestra de sangre atrás y adelante en un canal de ensayo de una cubeta. Durante la formación de coágulos, la viscosidad de la muestra de sangre se incrementa y hace que una presión de bombeo del módulo de bomba se incremente a lo largo del tiempo. La unidad central de procesamiento ejecuta instrucciones adicionales para obtener una presión de bombeo de referencia del sensor de presión en el momento del accionamiento inicial del módulo de bomba en el modo de presión alterna; obtener presiones de bombeo adicionales a lo largo del tiempo del sensor de presión; determinar un valor de diferencia de presión de bombeo entre cada presión de bombeo adicional y la presión de bombeo de referencia; comparar cada valor de diferencia de presión de bombeo con un valor umbral predeterminado; e indicar el tiempo de coagulación sanguínea de la muestra de sangre cuando el valor de diferencia de presión de bombeo supera el valor umbral predeterminado, comprendiendo el tiempo de coagulación sanguínea indicado un periodo de tiempo que se extiende entre la medición de la presión de bombeo adicional usada para determinar el valor de diferencia de presión de bombeo que superaba el valor umbral predeterminado y la medición de la presión de bombeo de referencia.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista esquemática de una realización de un aparato a base de cubeta para medir el tiempo de coagulación sanguínea.
 La figura 2A es una vista en planta esquemática de una realización de la cubeta desechable.
 La figura 2B es una vista de sección a través de la línea 2B-2B de la figura 2A.
 La figura 2C es una vista de sección a través de la línea 2C-2C de la figura 2A.
 La figura 3A es una vista agrandada de una parte de análisis de muestras de sangre de la cubeta desechable mostrada en la figura 2A.
 La figura 3B es una vista de sección a través de la línea 3B-3B de la figura 3A.
 La figura 4 es una vista agrandada de una parte de muestreo de sangre volumétrica de la cubeta desechable mostrada en la figura 2A.
 La figura 5 es un gráfico del perfil de presión y de detección de coágulos.
 La figura 6A es una vista en planta esquemática de otra realización de la cubeta desechable.
 La figura 6B es una vista en planta esquemática de una realización adicional de la cubeta desechable.
 La figura 7A es una vista en perspectiva de una realización adicional de la cubeta desechable.
 La figura 7B es una vista agrandada del área rodeada por un círculo 7B en la figura 7A.
 La figura 7C es una vista de sección a través de la línea 7C-7C en la figura 7B.
 Números de referencia y designaciones similares en los diversos dibujos indican elementos similares.

Descripción detallada de la invención

Con referencia a la figura 1, se muestra una vista esquemática de una realización de un aparato a base de cubeta 10 para medir el tiempo de coagulación sanguínea. El aparato 10 generalmente comprende una cubeta desechable 100 y un instrumento de detección de coágulos sanguíneos 200. El aparato 10 puede usarse para medir el tiempo de coagulación sanguínea depositando una muestra de sangre (sangre completa o plasma) sobre una ubicación especificada de la cubeta desechable 100 y acoplado de forma operativa la cubeta desechable 100 al instrumento de detección de coágulos 200. La cubeta 100 selecciona o se llena a sí misma automáticamente con un volumen requerido de la muestra de sangre (a analizar) depositado en la ubicación especificada de la cubeta 100. El instrumento de detección de coágulos 200 facilita el mezclado automático de la muestra de sangre con un reactivo de coagulación dentro de la cubeta 100 y mide automáticamente el tiempo de coagulación del volumen seleccionado de la muestra de sangre mezclado con el reactivo de coagulación dentro de la cubeta desechable 100, sin contactar con la muestra de sangre. Una vez completada la medición, la cubeta 100 puede desacoplarse o retirarse del instrumento de detección de coágulos 200 y desecharse. Dado que el instrumento de detección de coágulos 200 no entra en contacto con la muestra de sangre, otra cubeta 100 puede acoplarse de forma operativa al instrumento de

detección de coágulos 200 para medir otra muestra de sangre sin esterilización u otra limpieza del instrumento de detección de coágulos 200.

5 Aún con referencia a la figura 1, el instrumento de detección de coágulos 200 comprende un módulo de bomba neumática 210, un motor 220 para accionar el módulo de bomba 210, una pluralidad de tubos 230 que se extienden desde el módulo de bomba 210 para acoplarse neumáticamente con la cubeta 100, un sensor de presión 240 asociado con cada tubo 230 para medir la presión neumática dentro del tubo 230, y un sensor óptico 250 para detectar ópticamente un canal de muestreo en la cubeta 100. En una realización, el sensor óptico 250 comprende, aunque sin limitarse a, un sensor LED/fotosensor. El instrumento de detección de coágulos 200 también comprende, 10 sin limitación, una unidad central de procesamiento 260 (CPU) que ejecuta instrucciones para controlar el funcionamiento del motor 220 y, por lo tanto, del módulo de bomba 220 mediante señales recibidas del sensor óptico 250, y determinar el tiempo de coagulación en base a las presiones detectadas por los sensores de presión 240, una pantalla (no se muestra) para presentar el tiempo de coagulación medido u otros datos relacionados con la medición, una memoria 270 para almacenar mediciones realizadas previamente, y botones, mandos y/o 15 conmutadores (no se muestran) para accionar el instrumento de detección de coágulos 200, controlar la pantalla y/o acceder a datos almacenados desde la memoria 270.

Con referencia ahora a las figuras 2A-2C, se muestra colectivamente una vista en planta esquemática de una realización de la cubeta desechable 100. La cubeta 100 comprende un cuerpo principal sustancialmente plano 110 20 que define superficies superior e inferior generalmente planas 111, 112. El cuerpo principal de la cubeta 110 está hecho típicamente de un material plástico rígido, transparente hidrófobo o hidrófilo, usando cualquier método de formación adecuado, tal como moldeo. Los materiales hidrófobos plásticos pueden incluir, sin limitación, poliestireno y politetrafluoroetileno y los materiales hidrófilos plásticos pueden incluir, sin limitación, estireno acrilonitrilo, acrilonitrilo estireno acrilato. El cuerpo principal de la cubeta 110 también puede estar hecho de otros tipos de 25 materiales rígidos, transparentes hidrófobos o hidrófilos. El cuerpo principal de la cubeta 110 incluye una disposición de canales abiertos formados en su superficie inferior 112. Los canales abiertos están cubiertos y sellados mediante un fino sustrato 120 que está unido de forma no desmontable a la superficie inferior 112 del cuerpo de la cubeta 110. Cuando el cuerpo principal de la cubeta 110 no está hecho de un material hidrófilo o está hecho de un material hidrófobo, los canales de la disposición de canales tienen, cada uno, al menos una superficie que es hidrófila, y/o 30 tiene un revestimiento hidrófilo, y/o tiene un inserto hidrófilo dispuesto en su interior (formado, por ejemplo, como un tubo o forro, forrando de este modo total o parcialmente el canal o canales), que facilita la función de llenado automático de la cubeta 100.

En una realización, al menos una superficie superior 121 del sustrato fino 120, es decir, la superficie en contacto con la superficie inferior 112 del cuerpo de la cubeta 110, es hidrófila o tiene propiedades hidrófilas. Las propiedades hidrófilas de la superficie superior 121 del sustrato 120, facilitan la selección volumétrica requerida de la muestra de sangre depositada sobre la cubeta 100, para medición del tiempo de coagulación mediante el instrumento de 35 detección de coágulos 200. En otras realizaciones, la selección volumétrica requerida de la muestra de sangre se consigue formando el cuerpo de la cubeta 110 a partir de un material hidrófilo.

El sustrato fino 120, en una realización, es una película transparente 122 aplicada sobre un lado con una capa 122a de adhesivo hidrófilo sensible a la presión transparente. La capa 122a de adhesivo hidrófilo forma la superficie superior 121 del sustrato 120 y fija, de forma que no pueda desmontarse, el sustrato 120 a la superficie inferior 112 del cuerpo de la cubeta 110. La película transparente 122 puede comprender, en una realización, un material de 40 poliéster transparente.

En una realización alternativa, la película transparente 122 está hecha de un material hidrófilo. Dicho sustrato puede estar unido a la superficie inferior 112 del cuerpo de la cubeta 110 (con la superficie superior 121 del sustrato 120 emparejada con la superficie inferior 112 del cuerpo de la cubeta 110) con una capa de adhesivo aplicada a la 45 superficie inferior 112 del cuerpo de la cubeta 110. Como alternativa, dicho sustrato puede unirse a la superficie inferior 112 del cuerpo de la cubeta 110 usando métodos de termosellado.

Aún con referencia a las figuras 2A-2C, la disposición de canales formada en la superficie inferior del cuerpo de la cubeta 110 generalmente comprende un canal de muestreo 130, uno o más canales de ensayo 140 y al menos un canal de desechos 150. Un primer extremo 131 del canal de muestreo 130 comunica con una zona de deposición de muestras 160 formada en un extremo primero o frontal 113 del cuerpo de la cubeta 110. La zona de deposición de muestras 160 en el extremo frontal 113 del cuerpo de la cubeta 110 y la parte subyacente expuesta del sustrato 120 forman un receptor y entrada de muestras de sangre 161 (entrada del receptor 161) sobre la que se deposita toda la muestra de sangre. El canal de muestreo 130 se extiende longitudinalmente en la superficie inferior del cuerpo de la cubeta 110, desde la entrada del receptor 161, y se funde en su segundo extremo con los uno o más canales de ensayo 140 formados en la superficie inferior del cuerpo de la cubeta 110. 55

La disposición de canales mostrada en las figuras 2A-2C incluye, además, un canal de puente 170 que se ramifica desde el canal de muestreo 130 justo aguas abajo de la entrada del receptor 161 y conecta de forma fluida el canal de desechos 150 con el canal de muestreo 130. El extremo terminal del canal de desechos 150 comunica con una 60 abertura de ventilación del canal de desechos 151 formada transversalmente a través del cuerpo de la cubeta 110,

lo que permite que el aire “viciado” desplazado desde dentro de los canales de desechos y de puente 150, 170 por la sangre entrante, sea ventilado al entorno externo. La abertura de ventilación del canal de desechos 151 está abierta al entorno externo en la superficie superior 111 del cuerpo de la cubeta 110 y cerrada por el sustrato 120 en la superficie inferior del cuerpo de la cubeta 110.

5 La disposición de canales mostrada en las figuras 2A-2C incluye, además, un canal de ventilación 180 que se ramifica desde el canal de muestreo 130 aguas abajo del canal de puente 170. El canal de ventilación 180 comunica con una abertura de ventilación 181 formada transversalmente a través del cuerpo de la cubeta 110 lo que permite que el aire “viciado” desplazado desde dentro de los canales de muestreo y ventilación 130, 180 mediante la sangre
10 entrante sea ventilado al entorno externo. La abertura de ventilación 181 está abierta al entorno externo en la superficie superior 111 del cuerpo de la cubeta 110 y cerrada por el sustrato 120 en la superficie inferior del cuerpo de la cubeta 110.

15 Tal como se muestra en la figura 2C, el canal de muestreo 130 (y los canales de puente, de desechos y de ventilación 170, 150, 180) formados en la superficie inferior 112 del cuerpo principal de la cubeta 110 tiene una superficie superior lisa T y superficies laterales lisas S. La superficie inferior B del canal de muestreo 130 (y los canales de puente, de desechos y de ventilación 170, 150, 180) está formada por la superficie superior 121 (por ejemplo, capa adhesiva hidrófila 122a o la superficie superior de la película hidrófila 122) del sustrato 120, que también es lisa.

20 El cuerpo principal de la cubeta 110, en algunas realizaciones, está hecho de un material hidrófobo. En dichas realizaciones, los canales de muestreo, ventilación, de puente y de desechos 130, 180, 170 y 150, respectivamente, incluyen, cada uno, al menos una superficie que es hidrófila, y/o tiene un revestimiento hidrófilo, y/o tiene un inserto hidrófilo dispuesto en su interior, que facilita la función de dimensionamiento de la muestra automático de la cubeta
25 100.

En otras realizaciones, el cuerpo principal de la cubeta 110 está hecho de un material hidrófilo. Los uno o más canales de ensayo 140 en dichas realizaciones, incluyen, cada uno, al menos una superficie que es hidrófoba, y/o tiene un revestimiento hidrófobo, y/o tiene un inserto hidrófobo dispuesto en su interior, donde no se requiere que
30 ninguna función de llenado o dimensionamiento de la muestra automático sea realizada por la cubeta 100.

El volumen requerido de muestra de sangre seleccionado por la cubeta 100 para medición por el instrumento de detección de coágulos 200, se obtiene de la muestra de sangre depositada en la entrada del receptor 161. El tamaño de este volumen es determinado por el volumen efectivo del canal de muestreo 130. El volumen efectivo del canal de muestreo 130 es determinado por la anchura del canal de muestreo 130, la altura del canal de muestreo
35 130 y la longitud del canal de muestreo 130, tal como se mide desde el punto A, que es adyacente a la entrada del receptor 161, hasta el punto B, que es adyacente al canal de ventilación 180. El canal de puente 170, que conecta el canal de muestreo 130 al canal de desechos 150, retarda el llenado del canal de desechos 150 hasta que el canal de muestreo 130 está completamente lleno. La duración del retardo está controlada por una intersección I del canal de puente 170 y el canal de desechos 150 y la longitud y el área de sección transversal (AST) del canal de puente 170 con respecto al AST del canal de desechos 150, lo que garantiza que la sangre procedente de la muestra de sangre depositada en la entrada del receptor 161, sea aspirada al interior del canal de muestreo 130 antes de ser aspirada al interior del canal de desechos 150. El tiempo de retardo es determinado por el área de sección transversal y la longitud del canal de puente 70. La duración del retardo puede incrementarse alargando el canal de puente 170, y/o reduciendo el área de sección transversal (anchura y longitud) del canal de puente 170 con respecto al AST del canal de desechos para incrementar la resistencia al flujo a través del canal de puente 170. Por lo tanto, durante el dimensionamiento automático del volumen de la muestra de sangre, la intersección I del canal de puente 170 y el canal de desechos 150 actúa como una resistencia. Una vez que una muestra de sangre se aplica o se deposita en la entrada del receptor de la cubeta 161, la muestra de sangre entra en el canal de muestreo 130 y el canal de puente 170 de forma sustancialmente simultánea. Mientras la muestra de sangre se mueve hacia delante en el canal de muestreo 130, también labra el canal de puente 170, a continuación se detiene en la intersección I del canal de puente 170 y el canal de desechos 150. El canal de muestreo 130 sigue llenándose hasta que se alcanza un estado de equilibrio. La muestra restante en la entrada del receptor 161 empuja a continuación a la muestra de sangre al interior del canal de desechos 150 desde el canal de puente 170. La fuerza hidrófila del canal de desechos
55 150 recoge y elimina por arrastre la muestra de sangre restante en la entrada del receptor 161.

En una realización donde la cubeta comprende tres canales de ensayo 140, el canal de muestreo 130 tiene una anchura de aproximadamente 0,055 pulgadas (0,14 cm), una altura de aproximadamente 0,014 pulgadas (0,035 cm), y una longitud de aproximadamente 0,9 pulgadas (2,28 cm); los canales de ventilación 180 tienen una anchura de aproximadamente 0,010 pulgadas (0,025 cm), una altura de aproximadamente 0,012 pulgadas (0,03 cm), y una longitud de aproximadamente 0,140 pulgadas (0,35); el canal de puente 170 tiene una anchura de aproximadamente 0,010 pulgadas (0,025 cm), una altura de aproximadamente 0,012 pulgadas (0,03 cm), y una longitud de aproximadamente 0,25 pulgadas (0,63 cm); y el canal de desechos 150 tiene una anchura de aproximadamente 0,066 pulgadas (0,16 cm), una altura de aproximadamente 0,014 pulgadas (0,035 cm), y una longitud de aproximadamente 2,24 pulgadas (5,69 cm). Los tres canales de ensayo 140 de dicha cubeta tienen, cada uno, una anchura de aproximadamente 0,030 pulgadas (0,075 cm) y una altura de aproximadamente 0,010 pulgadas (0,025
65

cm). La longitud de cada uno de los dos canales de ensayo externos es de aproximadamente 1,69 pulgadas (4,29 cm) y el canal de ensayo interno es de aproximadamente 1,634 pulgadas (4,15 cm). El canal o canales de muestreo, de puente, de desechos y de ensayo en otras realizaciones de la cubeta pueden tener otras dimensiones adecuadas.

5 La figura 6A muestra otra realización de la cubeta, indicada por el número de referencia 300. La cubeta 300 es sustancialmente idéntica a la cubeta 100 mostrada en la figura 2A, excepto que el canal de ventilación que se extiende entre el canal de muestreo y la abertura de ventilación es sustituido por una abertura de ventilación 381 que se abre directamente al interior del canal de muestreo 130.

10 La figura 6B muestra una realización adicional de la cubeta, indicada por el número de referencia 400. La cubeta 400 es sustancialmente idéntica a la cubeta 100 mostrada en la figura 2A, excepto que el canal de desechos 450 comunica directamente con el canal de muestreo 130 omitiendo de este modo el canal de puente. Además, el canal de desechos 450 incluye una o más restricciones 452 ubicadas justo después de la entrada al canal de desechos 450 que funcionan para retardar el llenado del canal de desechos 450.

15 Las figuras 7A-7C muestran colectivamente una realización adicional de una cubeta, indicada mediante el número de referencia 500. La cubeta 500 es sustancialmente idéntica a la cubeta 100 mostrada en la figura 2A, excepto que los uno o más canales de ensayo abiertos 140 están formados en la superficie superior 111 del cuerpo principal 110 en lugar de en la superficie inferior 112 del cuerpo principal 110 donde están formados los canales de muestreo, ventilación, de puente y de desechos abiertos 130, 180, 170, 150. Además, los uno o más canales de ensayo abiertos 140 en la superficie superior 111 del cuerpo principal de la cubeta 110 están cubiertos y sellados por un sustrato fino 530 con propiedades hidrófobas (por ejemplo, el sustrato 530 incluye un revestimiento adhesivo hidrófobo o es una película hidrófoba) que está fijado de forma que no pueda desprenderse a la superficie superior 111 del cuerpo principal de la cubeta 110, y los canales de muestreo, ventilación, de puente y de desechos abiertos 130, 180, 170, 150 en la superficie inferior 112 del cuerpo principal de la cubeta 110 están cubiertos y sellados por un sustrato fino 520 con propiedades hidrófilas (por ejemplo, el sustrato 520 incluye un revestimiento adhesivo hidrófilo o es una película hidrófila) que está fijada de forma que no pueda desprenderse a la superficie inferior 112 del cuerpo de la cubeta 110. Tal como puede verse en las figuras 7B y 7C, el canal de muestreo 103 y una entrada 20 540 a los uno o más canales de ensayo 140 están desviados lateralmente uno con respecto a la otra. Un canal de conexión 550 formado en la superficie superior 111 del cuerpo principal de la cubeta 110, tiene un primer extremo 550a que comunica con un extremo terminal del canal de muestreo 103 y un segundo extremo 550b que comunica con una entrada 540 a los uno o más canales de ensayo 140. El primer extremo 550a del canal de conexión 550 está cubierto y sellado por el sustrato hidrófilo 520. El resto del canal de conexión 550 incluyendo el segundo extremo 550b del mismo, está cubierto y sellado por el sustrato hidrófobo 530. El canal de conexión 550 transfiere el volumen de la muestra de sangre recogido de forma precisa por el canal de muestreo 130, a los uno o más canales de ensayo 140.

25 En una realización, los uno o más canales de ensayo 140 comprenden una serie ramificada de tres canales de ensayo 140 en una configuración en forma de Menorah 140_m (visible en las figuras 2A, 3A, 4, 6A y 6B). La serie en forma de Menorah de canales de ensayo 140_m divide uniformemente el volumen seleccionado de sangre en tres muestras de sangre diferentes, permitiendo de este modo que la cubeta 100 se use para realizar hasta tres análisis de sangre diferentes. Para ejemplos de los análisis de sangre que pueden realizarse en la cubeta, véase la Patente de Estados Unidos 5.534.226, titulada, PORTABLE TEST APPARATUS AND ASSOCIATED METHOD OF PERFORMING A BLOOD COAGULATION TEST, asignada a la International Technidyne Corporation, el cesionario en el presente documento. La serie ramificada en otras realizaciones de la cubeta 100 puede incluir dos canales de ensayo 140 o más de tres canales de ensayo 140.

30 Aún con referencia a las figuras 2A, 3A, 4, 6A y 6B, el extremo terminal o marginal terminal de cada canal de ensayo 140 comunica con una abertura impulsora 141 formada a través del cuerpo de la cubeta 110. La abertura impulsora 141 se abre al entorno externo en la superficie superior 112 del cuerpo de la cubeta 110 y es cerrada por el sustrato 120 en la superficie inferior del cuerpo de la cubeta 110. Cuando la cubeta 100 está acoplada de forma operativa al instrumento de detección de coágulos 200, tal como se muestra en la figura 1, la pluralidad de tubos 230 que se extienden desde el módulo de bomba 210 acoplan de forma sellada las una o más aberturas impulsoras 141 del cuerpo de la cubeta 110, de modo que la disposición de canales y el módulo de bomba neumática 210 del instrumento de detección de coágulos 200 forman un sistema neumático cuando la cubeta 100 está acoplada de forma operativa al instrumento de detección de coágulos 200.

35 Con referencia ahora a las figuras 3A y 3B, cada uno de los canales de ensayo 140 formados en la superficie inferior del cuerpo de la cubeta 110 incluye secciones del extremo 142a con paredes superior, lateral e inferior lisas (estando la pared inferior de cada canal de ensayo 140 formada por la superficie superior lisa 121 del sustrato 120) similar a las paredes superior, lateral e inferior de los canales de muestreo, de puente y de desechos 130, 170, y 150, y una sección intermedia 142b donde la pared superior T₁ y paredes laterales S₁ están texturadas. En una realización no limitante, la texturación puede comprender una trama de moleta plana. En otras realizaciones, la texturación en la sección intermedia 142b de uno o más de canales de ensayo 140 puede estar solamente en la pared superior o en una o ambas de las paredes laterales. La longitud de la sección texturada se selecciona de

modo que la muestra de sangre BLD siempre se quede dentro de esta sección del canal de ensayo 140 durante el ensayo. Un reactivo promotor de coágulos deshidratado (no se muestra) para desencadenar y acelerar la coagulación sanguínea, se dispone en cada canal de ensayo 140 donde está ubicada la texturación. El reactivo en cada canal de ensayo 140 puede ser igual o diferente. Por lo tanto, en una realización, el reactivo A puede estar en cada uno de los canales de ensayo. En otra realización, el reactivo A puede estar en dos de los canales de ensayo y el reactivo B puede estar en uno de los canales de ensayo. En otra realización más, el reactivo A puede estar en uno de los canales de ensayo, el reactivo B puede estar en uno de los canales de ensayo y el reactivo C puede estar en uno de los canales de ensayo. Cuando la muestra de sangre es aspirada al interior de los canales de ensayo 140, el reactivo se rehidrata y se mezcla con la sangre. La pared o paredes texturadas de cada canal de ensayo 140 mejoran la deposición del reactivo sobre ellas durante la fabricación de la cubeta, e incrementan la sensibilidad de medición de la coagulación, a medida que se mueve o se hace oscilar de forma recíproca a la muestra de sangre en su interior cuando se mide el tiempo de coagulación de la muestra de sangre, tal como se explicará adicionalmente. En una realización alternativa, la sección intermedia texturada de uno o más de los canales de ensayo 140 puede sustituirse por una zona restringida (no se muestra) donde el canal de ensayo 140 se estrecha.

La función de llenado volumétrico automático de la cubeta 100 se describirá a continuación en más detalle con referencia a la figura 4. Antes del llenado volumétrico, la cubeta 100 debe acoplarse de forma operativa al instrumento de detección de coágulos 200 de modo que la pluralidad de tubos 230 que se extienden desde el módulo de bomba 210 del instrumento de detección de coágulos 200 se acoplen de forma hermética a las una o más aberturas impulsoras 141 del cuerpo de la cubeta 110, creando de este modo un sistema neumático formado por la disposición de canales de la cubeta 100 y el módulo de bomba neumática 210 del instrumento de detección de coágulos 200, tal como se muestra en la figura 1. La función de llenado volumétrico automático comienza cuando una muestra de sangre se deposita sobre la entrada del receptor 161 de la cubeta 100. La muestra de sangre puede depositarse en la entrada del receptor 161 con el dedo después de una punción capilar, una aguja, un gotero, una pipeta, un tubo capilar o cualquier otro dispositivo de deposición adecuado. Dado que al menos una parte del canal de muestreo 130 es hidrófila, una fuerza F_s es generada por la hidrofilia de esta parte, que aspira inicialmente la muestra de sangre depositada sobre la entrada del receptor 161 al interior del canal de muestreo 130 hasta que todo el canal de ventilación 180 se llena. El aire viciado en el canal de ventilación 180 y la sección del canal de muestreo 130 que se extiende entre la entrada del receptor 161 y el canal de ventilación 180, es ventilado a través de la abertura de ventilación 181 del canal de ventilación 180 a medida que la sangre BLD llena esta sección del canal de muestreo 130, y el canal de ventilación 180. La sangre aspirada al interior del canal de ventilación 180 sella la abertura de ventilación 181. Al mismo tiempo la fuerza de hidrofilia del canal de puente F_j aspira la sangre al interior del canal de puente. Una vez que el canal de ventilación 180 se ha llenado, la fuerza F_s sigue aspirando más sangre desde la muestra de sangre depositada en la entrada del receptor 161 al interior del canal de muestreo 130 de modo que la sangre BLD en el canal de muestreo 130 pasa de largo del canal de ventilación 180 y cubre el sensor óptico 250 del instrumento de detección de coágulos 200, que yace debajo o sobre la sección o área 131 del canal de muestreo 130. La sangre BLD que pasa de largo del canal de ventilación 180 comprime el volumen de aire viciado contenido dentro de la sección del canal de muestreo 130 que se extiende más allá del canal de ventilación 180, los canales de ensayo 140 y los tubos 230 del instrumento de detección de coágulos 200, y el módulo de bomba 210, dado que $F_s > F_p$ y $F_w \ll F_s$, donde F_p es la presión del volumen de aire viciado comprimido, y F_w es la fuerza de hidrofilia generada por al menos una parte del canal de desechos 150 que es hidrófila. La sangre deja de fluir en el canal de muestreo 130 hacia los canales de ensayo 140 cuando se alcanza un estado de equilibrio $F_s = F_p + F_w$ en su interior.

Una vez que se ha alcanzado el estado de equilibrio, la sangre que ha sido retardada por la intersección canal de puente/canal de desechos I y el canal de puente 170, alcanza el canal de desechos 150. El canal de desechos 150 genera una fuerza F_w , que se incrementa a un valor proporcional a la línea de contacto entre la sangre y la superficie hidrófila, que primero arrastra la sangre adicional restante en la entrada del receptor 161 al interior del canal de desechos 150. A medida que el canal de desechos 150 se llena con la muestra de sangre en exceso BLD, el aire viciado dispuesto en su interior y desplazado por la sangre entrante BLD es ventilado al entorno externo a través de la abertura de ventilación del canal de desechos 151. Una vez que la muestras de sangre restante es retirada por aspiración de la entrada del receptor 161, la fuerza $F_w + F_p$ se vuelve mayor que F_s y, por lo tanto, el borde frontal E de la sangre BLD en el canal de muestreo 130 empieza a arrastrar hacia atrás hacia el canal de ventilación 180.

El borde frontal E de la sangre BLD en el canal de muestreo 130 sigue siendo arrastrado hacia atrás por la fuerza $F_w + F_p$ y descubre el sensor óptico 250. El volumen de la muestra de sangre BLD dispuesto en el canal de muestreo 130 en el momento en que el sensor óptico 250 es descubierto, es el volumen requerido. Por consiguiente, el módulo de bomba 210 del instrumento de detección de coágulos 200 es activado inmediatamente por el sensor óptico descubierto 250 y aspira este volumen requerido de la muestra de sangre BLD al interior de los canales de ensayo 140 de modo que la muestra de sangre BLD está dispuesta en las secciones de los canales de ensayo 140 que están texturadas. La relación de la fuerza F_w con respecto a la fuerza F_s determina la velocidad de arrastre hacia atrás de la muestra. Generalmente, un canal de desechos más ancho 150 tiene un arrastre hacia atrás más fuerte. En una realización no limitante, la relación de la fuerza F_w con respecto a la fuerza F_s es igual a 1,2. Un experto en la materia reconocerá que las fuerzas descritas anteriormente pueden ajustarse mediante las propiedades materiales del cuerpo de la cubeta 110, el sustrato 120, tamaño y/o geometría de la pluralidad de canales. Las funciones de paso de largo y arrastre hacia atrás de la muestra de sangre del canal de muestreo 130 también pueden ajustarse y

controlarse mediante el volumen de aire viciado en los tubos 230 y el módulo de bomba 210 del instrumento de detección de coágulos 200.

5 La función de ensayo de coágulos sanguíneos automática de la cubeta 100 se describirá a continuación con más detalle con referencia a las figuras 3A y 5. Después de que el módulo de bomba 210 ha aspirado a la muestra de sangre al interior de uno o más canales de ensayo 140 de la cubeta 100, el módulo de bomba 210 cambia automáticamente a un modo de bombeo donde crea de forma alterna presiones positiva y negativa en los canales de ensayo 140 de la cubeta 100. Las presiones positiva y negativa alternas (presión de bombeo) mueven de forma recíproca las muestras de sangre BLD atrás y adelante por las secciones texturadas (o zonas restringidas) de los uno o más canales de ensayo 140, mezclando de este modo la muestra de sangre con el reactivo deshidratado, tal como se muestra en la figura 3A. A medida que el reactivo se rehidrata y se mezcla con la muestra de sangre BLD, desencadena y acelera la cascada de coagulación sanguínea. La formación de fibrina dentro de la muestra de sangre BLD hace que la viscosidad de la muestra de sangre BLD se incremente con el tiempo. El incremento de la viscosidad puede detectarse, en una realización, midiendo la presión de bombeo dentro de cada canal de ensayo 140 a lo largo del tiempo. Tal como se muestra en el gráfico de la figura 5, la presión de bombeo comienza a un valor de presión de bombeo inicial (presión de bombeo inicial $\Delta P_{\text{de referencia}}$) y se incrementa con el tiempo, a medida que la viscosidad de la sangre se incrementa durante la coagulación. Los sensores de presión 240 del instrumento de detección de coágulos sanguíneos 200, miden la presión de la bomba a lo largo del tiempo y la CPU 260 del instrumento de detección de coágulos 200 compara estos datos con la presión inicial de referencia $\Delta P_{\text{de referencia}}$. El tiempo de coagulación de la muestra de sangre puede determinarse cuando el valor de presión es mayor que o igual a un umbral preestablecido. En una realización, el tiempo de coagulación es,

$$\Delta P_{\text{criterio de valoración}} - \Delta P_{\text{de referencia}} \geq \text{umbral}$$

donde $\Delta P_{\text{criterio de valoración}}$ es el criterio de valoración de coagulación máxima con respecto a presión máxima.

25 El umbral preestablecido puede ser fijo o dinámico. En una realización, un umbral dinámico puede ser, $\Delta P_{\text{de referencia}} + (0,3 \times \Delta P_{\text{de referencia}})$

30 En general, la hidrofilia de los uno o más canales de ensayo 140 ayudará la función de llenado de muestra de sangre volumétrica automática robusta de la cubeta 100, mientras se impide el rendimiento de coagulación de la cubeta 100. El equilibrado de forma apropiada de las dimensiones, geometría, grado de texturación/tamaño de restricción del canal de ensayo 140 y las propiedades hidrófilas del cuerpo de la cubeta 110 y el sustrato 120, proporcionará a la cubeta 100 un rendimiento de coagulación sanguínea requerido.

35 El perfil de bombeo del módulo de bomba 210, es decir, la velocidad y pulsación de bombeo, también pueden afectar al rendimiento de coagulación. Por ejemplo, una velocidad de bomba mayor de 20 milisegundos (ms) por etapa de bombeo, equivalente a 20 μl por segundo en el canal de ensayo o una pulsación de bomba mayor de 55 etapas, equivalente a 0,044, puede incrementar la probabilidad de deformar un coágulo débil (Relación Normalizada Internacional > 4,0), que puede, a su vez, dar como resultado una menor precisión de detección de coágulos. En una realización, el perfil de bombeo es de 40 ms por etapa de bombeo y 36 etapas por dirección de la bomba (genera presiones positiva y negativa).

REIVINDICACIONES

1. Una cubeta (100) para su uso con un instrumento de detección de coágulos sanguíneos (200), comprendiendo la cubeta:
- 5 un cuerpo principal (110) que incluye:
una entrada del receptor de muestras de sangre (161);
una disposición de canales que comprende:
al menos un canal de ensayo (140) para realizar una medición del tiempo de coagulación sanguínea;
un canal de muestreo (130) que comunica con la entrada del receptor de muestras de sangre y el al menos
10 un canal de ensayo, teniendo al menos el canal de muestreo al menos una parte superficial, un
revestimiento, un inserto o forro, y cualquier combinación de los mismos, que es hidrófila; y
un canal de desechos (150) que comunica con el canal de muestreo; y
una abertura de ventilación (181) que comunica con el canal de muestreo,
15 donde el canal de muestreo, la abertura de ventilación y el canal de desechos cooperan para aspirar
automáticamente un volumen requerido de una muestra de sangre depositado en la entrada del receptor de
sangre, al interior del canal de muestreo.
2. La cubeta de la reivindicación 1, donde la cooperación entre el canal de muestreo (130) y la abertura de
ventilación (171) incluye una fuerza generada por la al menos una parte superficial del canal de muestreo que es
20 hidrófila y que aspira la sangre desde la muestra de sangre depositada en la entrada del receptor de muestras de
sangre al interior del canal de muestreo (130) y la ventilación de aire a través de la abertura de ventilación (181)
(130) que es desplazado desde el canal de muestreo (130) por la sangre entrante.
3. La cubeta de la reivindicación 1, donde la disposición de canales comprende, además, un miembro asociado con
25 el canal de desechos (150) para retardar el llenado del canal de desechos (150) hasta que el canal de muestreo
(130) esté lleno.
4. La cubeta (100) de la reivindicación 1, donde la disposición de canales está formada en una superficie del cuerpo
30 principal.
5. La cubeta (100) de la reivindicación 4, que comprende, además, un sustrato (120) para cerrar y sellar al menos
una parte de la disposición de canales formada en la superficie del cuerpo principal.
6. La cubeta (100) de la reivindicación 5, donde el sustrato forma la al menos una parte superficial del canal de
35 muestreo (130) que es hidrófila.
7. La cubeta (100) de la reivindicación 5, donde el sustrato comprende una película con una superficie hidrófila,
formando la superficie hidrófila del sustrato la al menos una parte superficial del canal de muestreo que es hidrófila,
o donde el sustrato comprende una película y una capa de material hidrófilo dispuesta sobre la película, formando el
40 material hidrófilo la al menos una parte superficial del canal de muestreo (130) que es hidrófila.
8. La cubeta de la reivindicación 7, donde el material hidrófilo es un adhesivo que fija el sustrato al cuerpo principal.
9. La cubeta (100) de la reivindicación 1, que comprende, además, un reactivo de coagulación sanguínea dispuesto
45 en el al menos un canal de ensayo (140).
10. La cubeta de la reivindicación 1, donde el al menos un canal de ensayo (140) incluye una sección que tiene al
menos una superficie texturada, o incluye una restricción.
- 50 11. La cubeta de la reivindicación 1, donde el cuerpo principal (110) está hecho de uno de un material hidrófobo, un
material hidrófilo o una combinación de un material hidrófobo y un material hidrófilo.
12. La cubeta de la reivindicación 1, donde la disposición de canales comprende, además, un canal de ventilación
(180) que conecta la abertura de ventilación (181) con el canal (130), al menos uno de un grupo que comprende el
55 canal de desechos (150), y el canal de ventilación (180) tiene al menos una parte superficial, un revestimiento, un
inserto o forro, y cualquier combinación de los mismos, que es hidrófila.
13. La cubeta de la reivindicación 1, donde el al menos un canal de ensayo (140) tiene al menos una parte
60 superficial, un revestimiento, un inserto o forro, y cualquier combinación de los mismos, que es hidrófila o hidrófoba.
14. La cubeta (100) de la reivindicación 3, donde el miembro asociado con el canal de desechos (150) comprende
un canal de puente (170) o una restricción.
- 65 15. La cubeta (100) de la reivindicación 14, donde el canal de puente (170) o la restricción tiene al menos una parte
superficial, un revestimiento, un inserto o forro, y cualquier combinación de los mismos, que es hidrófila.

16. La cubeta (100) de la reivindicación 1, donde la disposición de canales comprende, además, un canal de puente (170) que conecta el canal de desechos (150) con el canal de muestreo (130), siendo el canal de puente (170) para retardar el llenado del canal de desechos (150) hasta que el canal de muestreo (130) esté lleno.
- 5 17. La cubeta (100) de la reivindicación 1, donde el canal de desechos (150) comunica con el canal de muestreo (130) a través de una restricción, teniendo la restricción un área de sección transversal más pequeña que el canal de muestreo (130) y el canal de desechos (150).
- 10 18. La cubeta (100) de la reivindicación 17, donde la abertura de ventilación (181, 381) está ubicada entre el al menos un canal de ensayo y la restricción.
19. Un aparato para medir el tiempo de coagulación sanguínea, comprendiendo el aparato:
 A) un instrumento de detección de coágulos sanguíneos (200), comprendiendo el instrumento de detección de coágulos sanguíneos:
 15 un módulo de bomba (210); y
 al menos un sensor de presión (240); y
 B) una cubeta (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18
 donde el al menos un canal de ensayo (140) de la cubeta (100), y el módulo de bomba (210) y el al menos un sensor de presión (240) del instrumento de detección de coágulos, cooperan para realizar una medición del
 20 tiempo de coagulación sanguínea en el volumen requerido de la muestra de sangre.
20. La cubeta (100) de la reivindicación 1, que comprende además:
 un primer sustrato (520) con propiedades hidrófilas para cerrar y sellar el canal de muestreo (130) y el canal de desechos (150); y
 25 un segundo sustrato (530) con propiedades hidrófobas para cerrar y sellar el al menos un canal de ensayo (140).
21. La cubeta (100) de la reivindicación 20, donde el canal de muestreo (130) y el canal de desechos (150) están formados en una primera superficie de la cubeta (100) y el primer sustrato está fijado a la primera superficie, y el al menos un canal de ensayo (140) está formado en una segunda superficie de la cubeta y el segundo sustrato está fijado a la segunda superficie.
- 30 22. La cubeta (100) de la reivindicación 21, donde las primera y segunda superficies son opuestas entre sí.
- 35 23. La cubeta (100) de la reivindicación 20, donde la disposición de canales comprende además:
 un canal de ventilación (180) que conecta la abertura de ventilación (181) con el canal de muestreo (130); y
 un canal de puente (170) que conecta el canal de desechos (150) al canal de muestreo (130), para retardar el llenado del canal de desechos (150) hasta que el canal de muestreo (130) esté lleno,
 40 donde el primer sustrato cierra y sella el canal de ventilación (180) y el canal de puente (170).
24. Un sistema que comprende la cubeta (100) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un instrumento de detección de coágulos sanguíneos (200) para medir automáticamente el tiempo de coagulación sanguínea de una muestra de sangre contenida en un canal de ensayo de la cubeta, comprendiendo el instrumento de detección de coágulos sanguíneos:
 45 un módulo de bomba (210) para comunicar con el canal de ensayo de la cubeta;
 un sensor de presión (240); y
 una unidad central de procesamiento que ejecuta instrucciones para:
 50 accionar el módulo de bomba en un modo de presión alterna que hace que una viscosidad de la muestra de sangre se incremente a lo largo del tiempo, haciendo el incremento de la viscosidad de la sangre que una presión de bombeo del módulo de bomba se incremente a lo largo del tiempo;
 obtener una presión de bombeo de referencia desde el sensor de presión en el momento del accionamiento inicial del módulo de bomba en el modo de presión alterna;
 55 obtener presiones de bombeo adicionales a lo largo del tiempo del sensor de presión; determinar un valor de diferencia de presión de bombeo entre cada presión de bombeo adicional y la presión de bombeo de referencia;
 comparar el valor de diferencia de presión de bombeo con un valor umbral predeterminado; e
 indicar el tiempo de coagulación sanguínea de la muestra de sangre cuando el valor de diferencia de presión de bombeo iguala o supera el valor umbral predeterminado, comprendiendo el tiempo de
 60 coagulación sanguínea indicado un periodo de tiempo que se extiende entre la medición de la presión de bombeo adicional usada para determinar el valor de diferencia de presión de bombeo que superaba el valor umbral predeterminado y la medición de la presión de bombeo de referencia.
- 65 25. El sistema de la reivindicación 24, donde el módulo de bomba (210), en el modo de presión alterna (140), crea presiones positiva y negativa en el canal de ensayo (140) de la cubeta (100).

26. El sistema de la reivindicación 24, donde el módulo de bomba (210), en el modo de presión alterna, mueve de forma recíproca la muestra de sangre atrás y adelante a través de una sección texturada o zona restringida del canal de ensayo (140), mezclando de este modo la muestra de sangre con un reactivo dispuesto en el canal de ensayo (140) que desencadena y acelera la coagulación de la muestra de sangre.

5

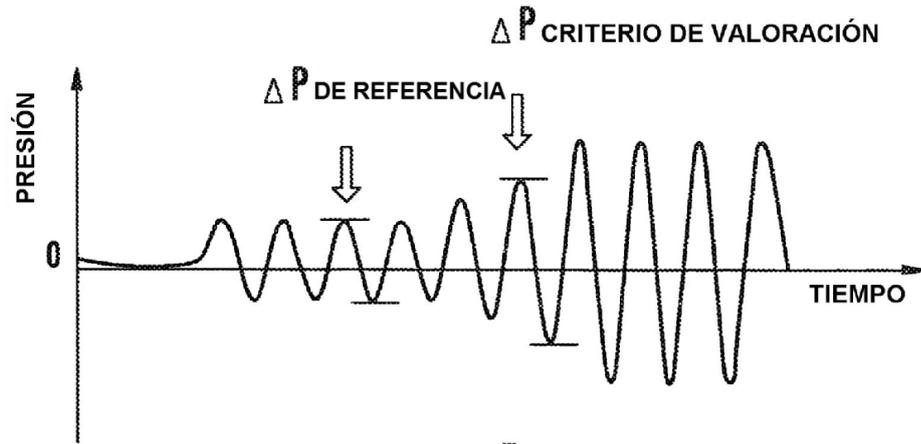


FIG. 5

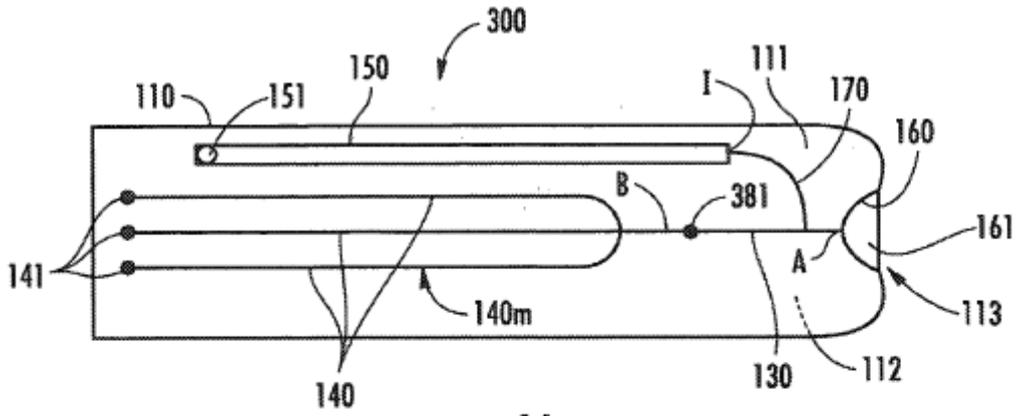


FIG. 6A

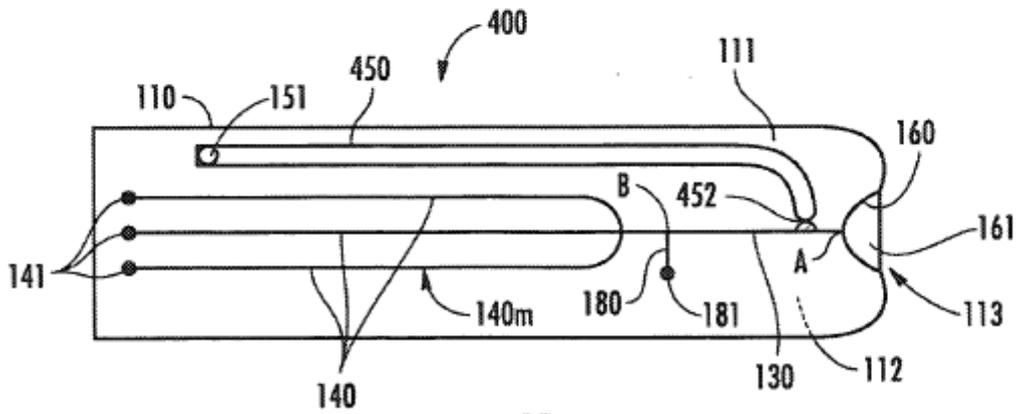


FIG. 6B

