

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 839**

51 Int. Cl.:

**B01L 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2011 E 11811299 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2658653**

54 Título: **Cartucho de análisis de fluido biológico con porción de manipulación de muestra y porción de cámara de análisis**

30 Prioridad:

**30.12.2010 US 201061428659 P**  
**31.03.2011 US 201161470142 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.04.2015**

73 Titular/es:

**ABBOTT POINT OF CARE, INC. (100.0%)**  
**400 College Road East**  
**Princeton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**VERRANT, JOHN;**  
**LALPURIA, NITEN y**  
**WARDLAW, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 533 839 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

Cartucho de análisis de fluido biológico con porción de manipulación de muestra y porción de cámara de análisis

### Antecedentes de la invención

#### 1. Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a un aparato para análisis de fluidos biológicos en general, y a cartuchos para extraer, procesar y contener muestras de fluido biológico para su análisis, en particular.

#### 2. Información antecedente

10 Históricamente, las muestras de fluido biológico tales como sangre entera, orina, fluido cerebroespinal, fluidos de cavidades del cuerpo, etc. se han evaluado en su contenido de partículas o células extendiendo una pequeña cantidad no diluida del fluido sobre un portaobjetos y evaluando dicho extendido bajo un microscopio. Pueden obtenerse resultados razonables a partir de un extendido como tal, pero la integridad de la célula, la precisión y fiabilidad de los datos dependen en gran medida de la experiencia y técnica del técnico.

15 En algunos casos, pueden analizarse constituyentes del interior de una muestra de fluido biológico utilizando una citometría de flujo por impedancia u óptico. Estas técnicas evalúan un flujo de muestra de fluido diluida pasando el flujo diluido a través de uno o más orificios ubicados de forma relativa a un dispositivo de medición de impedancia o a un dispositivo de formación de imágenes óptico. Una desventaja de estas técnicas es que requieren dilución de la muestra y un aparato para manipular el flujo de fluido.

20 Lo que se necesita es un aparato para evaluar una muestra de un fluido biológico sustancialmente no diluido, capaz de proporcionar resultados precisos, que no requiera un flujo de fluido de muestra durante la evaluación, que pueda llevar a cabo análisis de componentes particulados y que sea económico.

### Descripción de la invención

Según la presente invención, se proporciona un cartucho de análisis de una muestra de fluido biológico, como se reivindica en la reivindicación 1.

25 Según una realización, el cartucho incluye una antecámara dispuesta entre, y en comunicación fluida con, el canal secundario y la cámara de análisis.

Las características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a la luz de la descripción detallada de la invención proporcionada a continuación, y como se ilustra en los dibujos adjuntos.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un sistema de análisis de fluido biológico.

30 La Figura 2 es un diagrama esquemático de un dispositivo de análisis de fluidos.

La Figura 3 es una vista superior esquemática de una realización de un cartucho.

La Figura 4 es una vista lateral parcialmente cortada de la realización de cartucho mostrada en la Figura 3.

La Figura 5 es una vista superior esquemática de una realización de un cartucho.

La Figura 6 es una vista lateral de la realización del cartucho mostrado en la Figura 5.

35 La Figura 7 es una vista en corte esquemática de una realización de un canal inicial.

La Figura 8 es una vista en corte esquemática de una realización de un canal inicial.

La Figura 9 es una vista esquemática superior de un cartucho, que ilustra una realización de la interfaz canal secundario / cámara de análisis.

40 La Figura 10 es una vista esquemática superior de un cartucho, que ilustra una realización de la interfaz canal secundario / cámara de análisis.

La Figura 11 es una vista esquemática superior de un cartucho, que ilustra una realización de la interfaz canal secundario / cámara de análisis.

La Figura 12 es una vista esquemática superior de un cartucho, que ilustra una realización de la interfaz canal secundario / cámara de análisis.

La Figura 13 es una vista esquemática superior de un cartucho, que ilustra una realización de la interfaz canal secundario / cámara de análisis.

La Figura 14 es una vista parcial de un cartucho, que ilustra una realización de un extremo terminal de un canal secundario.

- 5 Las Figuras 15 a 17 son ilustraciones esquemáticas de configuraciones del canal secundario con canales de medición.

La Figura 18 es una vista en corte parcial esquemática de un cartucho, que ilustra una puerta del actuador.

La Figura 19 es una vista superior esquemática de un cartucho, que ilustra una realización de una porción de cámara de análisis.

- 10 La Figura 20 es una vista en corte parcial esquemática de una cámara de análisis y una antecámara.

La Figura 21 es una vista superior esquemática de un cartucho, que ilustra una realización de una interfaz canal secundario / cámara de análisis.

La Figura 22 es una vista superior esquemática de una realización de una interfaz canal secundario / cámara de análisis.

15 **Descripción detallada**

Con referencia a la Figura 1, el presente cartucho 20 de muestra de fluido biológico es operable para recibir una muestra de fluido biológico tal como una muestra de sangre entera, u otro espécimen de fluido biológico. En la mayoría de los casos, el cartucho 20 es una parte de un sistema de análisis automatizado 22 que incluye el cartucho 20 y un dispositivo de análisis automatizado 24. En la Figura 2 se muestra esquemáticamente un ejemplo de un dispositivo de análisis 24, que ilustra su hardware de formación de imágenes 26, un dispositivo de sujeción y manipulación del cartucho 28, una lente objetivo 30 para la muestra, una pluralidad de iluminadores de la muestra 32, un disecador de imagen 34 y un analizador programable 36. Uno o ambos de la lente objetivo 30 y el dispositivo de sujeción del cartucho 28 son móviles acercándose y alejándose uno del otro, para cambiar la posición focal relativa. Los iluminadores de muestra 32 iluminan la muestra utilizando luz de longitudes de onda predeterminadas. La luz transmitida a través de la muestra, o fluorescente desde la muestra, es capturada utilizando el disecador de imágenes 34, y se envía una señal representativa de la luz capturada al analizador programable 36, donde se procesa para generar una imagen. El hardware de formación de imágenes descrito en la Patente U.S. N° 6.866.823 y en la Solicitud de Patente N° 61/371.020 son tipos aceptables de hardware de formación de imágenes 26 para el presente dispositivo de análisis 24. No obstante, la presente invención no está limitada a usarse con el hardware de formación de imágenes 26 mencionado anteriormente.

El analizador programable 36 incluye una unidad procesadora central (CPU) y está en comunicación con el dispositivo de sujeción y manipulación del cartucho 28, los iluminadores de la muestra 32, el disecador de imagen 34, y un sistema de movimiento de muestra 38. La CPU está adaptada (por ejemplo, programada) para recibir las señales y llevar a cabo de forma selectiva las funciones necesarias para operar el dispositivo de sujeción y manipulación del cartucho 28, el iluminador de muestras 32, el disecador de imágenes 34 y el sistema de movimiento de la muestra 38. El sistema de movimiento de la muestra 38 incluye un actuador de fluido bidireccional 40 y una interfaz de cartucho 42 (véase la Figura 18). El actuador de fluido bidireccional 40 es operable para producir fuerzas motrices del fluido que pueden mover la muestra de fluido en el interior de los canales del cartucho 62, 64 (por ejemplo, véase la Figura 3) tanto en ambas direcciones axiales (es decir, hacia atrás y hacia delante). El actuador bidireccional 40 puede ser controlado para llevar a cabo uno más de: a) el movimiento del bolo de muestra en una distancia dada en el interior de los canales (por ejemplo, entre los puntos "A" y "B"); b) el movimiento cíclico de un bolo de muestra alrededor de un punto particular en una amplitud predeterminada (por ejemplo, una carrera de desplazamiento) y frecuencia (es decir, ciclos por segundo); y c) el movimiento (por ejemplo, un ciclo) de un bolo de muestra durante un período predeterminado de tiempo. El término "bolo de muestra" se utiliza en este documento para referirse a un cuerpo continuo de muestra de fluido dispuesto en el interior del cartucho 20; por ejemplo, un cuerpo continuo de muestra de fluido dispuesto en el interior del canal inicial o el canal secundario, 62, 64, que llena una sección transversal del canal, siendo dicha sección transversal perpendicular a la longitud axial del canal. Un ejemplo de un actuador 40 de fluido bidireccional aceptable es una bomba tipo disco piezoeléctrico de flexión, utilizado con un controlador para controlar el actuador de fluido.

En una primera realización mostrada en las Figuras 3 y 4, el cartucho 20 incluye una placa de base 44 sustancialmente rígida que se extiende entre una porción de manipulación de la muestra 46 y una porción de cámara de análisis 48. Un panel superior de manipulación 50 está unido a la placa de base 44 en la porción de manipulación de la muestra 46, y un panel superior de la cámara 52 está unido a la placa de base 44 en la porción de cámara de análisis 48. Puede disponerse un material de sello entre la placa de base 44 y el panel superior de manipulación 50 respectivo y el panel superior de la cámara 52. La realización del cartucho 20 mostrada en las Figuras 3 y 4 está representada como una estructura unitaria en la cual la porción de manipulación de la muestra 46 y la porción de la

cámara de análisis 48 están unidas de forma permanente una a la otra. En realizaciones alternativas, la porción de manipulación de la muestra 46 y la porción de la cámara de análisis 48 pueden unirse o separarse de forma selectiva una de la otra. Por ejemplo, puede ser deseable tener una porción de manipulación de la muestra 46 que puede ser utilizada en el sitio de recolección, pudiendo dicha porción de manipulación de la muestra 46 estar unida, consecuentemente, a una porción de cámara de análisis 48 (o diferentes tipos de porciones de cámaras de análisis 48). En las Figuras 5 y 6 se muestra otra realización del presente cartucho 20, en las cuales la realización incluye una placa de base 44, un panel superior 54 y un panel de cubierta de la cámara 56. Los canales inicial y secundario 62, 64 (descritos a continuación) están sustancialmente dispuestos en el panel superior 54, y unas cámaras de análisis 72 están formadas sustancialmente en la placa de base 44. Unos canales de medición 80 se extienden entre el canal secundario 64 y cada cámara. El panel de cubierta de la cámara 56 proporciona el panel inferior para las cámaras.

Con referencia, de nuevo, a las Figuras 3 y 4, la porción de manipulación de muestras 46 del cartucho 20, que consiste en la sección de manipulación de la placa de base 58 y el panel superior de la sección de manipulación 50, incluye una puerta de recolección 60, un canal inicial 62, un canal secundario 64, y una puerta del actuador de fluido 66. La puerta de recolección 60, los canales 62, 64, y la puerta del actuador del fluido 66 están formados ya sea en la placa de base 44 o en el panel superior de manipulación 50, o están formados de forma colectiva entre éstos. En aquéllas realizaciones en las cuales un elemento está formado de forma colectiva entre la placa de base 44 y el panel superior de manipulación 50, puede variar el grado en el cual está formado el elemento ya sea en la placa de base 44 o en el panel superior de manipulación 50; por ejemplo, el 50% del área en sección transversal (normal a la axial) puede estar formada ya sea en la placa de base 44 o en el panel superior 50, y el otro 50% en el otro, o el 70% en uno de los dos y el 30% en el otro, etc. La Figura 7 ilustra de forma esquemática una vista en corte de la porción de manipulación de muestra 46 del cartucho 20, seccionada a través del canal inicial 62 para mostrar aproximadamente la mitad de un canal 62 formado en la placa de base 44 y la otra mitad formada en el panel superior de manipulación 50. La Figura 8 ilustra de forma esquemática otra realización del canal en la cual el panel superior de manipulación 50 recubre un canal dispuesto en el interior de la placa de base 44, pero no añade volumen al canal. Las realizaciones descritas a continuación proporcionan ejemplos del cartucho 20 presente, pero el cartucho 20 presente no está limitado a esas realizaciones.

En la realización mostrada en la Figura 3, el panel superior de manipulación 50 incluye una puerta de recolección 60 para recibir una muestra de fluido. La puerta de recolección 60 está configurada para aceptar una muestra de fluido desde un envase (por ejemplo, depositado mediante una aguja, etc.) y también puede estar configurado para aceptar una muestra desde una fuente superficial (por ejemplo, un pinchazo en el dedo). La puerta de recolección 60 tiene una forma de cubeta parcialmente esférica, en la que la forma de cubeta facilita la recolección por gravedad de la muestra. Pueden utilizarse de forma alternativa otras geometrías de cubeta cóncava. La cubeta soporta suficiente volumen de muestra para la aplicación en cuestión; por ejemplo, para un análisis de muestra de sangre, un volumen de cubeta de aproximadamente 50  $\mu$ l, será típicamente adecuado.

El canal inicial 62 está en comunicación fluida con la puerta de recolección 60 y está dimensionada para extraer la muestra hacia afuera de la puerta de recolección 60 mediante fuerza de capilaridad. El término "comunicación fluida" se utiliza en este documento para expresar que existe un pasaje de líquido entre las estructuras (por ejemplo, entre la puerta de recolección y el canal inicial), o hacia afuera de una estructura particular. El término "comunicación fluida" incluye aquéllas configuraciones en las cuales se puede utilizar de forma selectiva una válvula para cerrar el pasaje o se puede utilizar de forma selectiva una fuerza motriz para mover la muestra de fluido entre estructuras. En algunas realizaciones, el cartucho 20 puede incluir un canal de desbordamiento 68 configurado para aceptar y almacenar muestra en exceso de aquélla extraída hacia el canal inicial 62. Es deseable un canal de desbordamiento 68 que tenga una geometría en sección transversal que permita la formación de fuerzas de capilaridad, porque se extraerá automáticamente la muestra de fluido hacia el canal de desbordamiento mediante las fuerzas de capilaridad. Un canal de desbordamiento 68 dimensionado para producir una fuerza de capilaridad ligeramente inferior que la que se produce en el canal inicial 62 (por ejemplo, que tenga un diámetro hidráulico ligeramente mayor) es particularmente útil porque se llenará primero el canal inicial 62 y después se extraerá la muestra restante hacia el canal de desbordamiento 68. El canal secundario 64 está en comunicación fluida con el canal inicial 62, aguas abajo del canal inicial 62. La intersección 70 entre el canal inicial 62 y el canal secundario 64 está configurada (por ejemplo, con el área expandida) para detener el desplazamiento del fluido mediante fuerza de capilaridad y, de este modo, impedir que la muestra de fluido salga del canal inicial 62 y entre en el canal secundario 64, no estando presente una fuerza motriz externa.

El canal secundario 64 está en comunicación fluida con la cámara de análisis 72 mediante una interfaz 73. En algunas realizaciones, el canal secundario 64 puede terminar en la cámara de análisis 72, y en otras realizaciones, el canal secundario 64 puede extenderse en una distancia hasta más allá de la interfaz 73 con la cámara de análisis 72. En los casos como el último, puede estar dispuesta una puerta de evacuación 74 (por ejemplo, véase la Figura 12) próxima al extremo del canal secundario 64 para permitir que un gas pase hacia afuera del canal secundario 64. Una membrana 76 permeable al gas e impermeable al líquido dispuesta con respecto a la puerta de evacuación 74 puede utilizarse para permitir el paso del aire, mientras que, al mismo tiempo, se impide que la muestra de líquido salga del canal secundario 64.

La interfaz 73 entre el canal secundario 64 y la cámara de análisis 72 puede asumir varias configuraciones diferentes. En una primera configuración, y no de acuerdo con la invención, una porción del canal secundario 64 es contiguo a, y por lo tanto, está en comunicación fluida con, la cámara de análisis 72 (véase la Figura 3). En una segunda configuración, y no de acuerdo con la invención, una abertura 78 se extiende entre el canal secundario 64 y la cámara de análisis 72 (véase la Figura 9). En esta configuración, la abertura 78 puede estar diseñada más grande que el máximo utilizado para la atracción por capilaridad, pero menor que el borde de llenado completo de la cámara de análisis 72. La abertura 78 más grande puede ser útil para promover una distribución uniforme en el interior de la muestra, en la región próxima a la abertura 78 (en algunos casos denominada "configuración de llenado hasta el borde"). En una tercera configuración, y no de acuerdo con la invención, un canal de medición 80 dimensionado para extraer un volumen de muestra de fluido hacia afuera del canal secundario 64 mediante la fuerza de capilaridad (véase la Figura 10) está en comunicación fluida con el canal secundario 64 y la cámara de análisis 72. El canal de medición no está limitado a una geometría particular; por ejemplo, éste puede ser redondeado u oval y constante en toda su longitud, o ser un cono truncado que varía en su longitud, combinaciones de los mismos, etc. En una cuarta configuración, y no de acuerdo con la invención, está dispuesta una antecámara 82 entre, y en comunicación fluida con, tanto el canal secundario 64 como un borde de la cámara de análisis 72 (véase la Figura 11). La muestra de fluido en el interior del canal secundario 64 pasará hacia la antecámara 82, por ejemplo, mediante presión desde el actuador de fluido bidireccional, o por gravedad, o por acción de la capilaridad, etc. En una quinta configuración (véase la Figura 21), y de acuerdo con la invención, la cámara de análisis 72 está separada de la abertura 78 que se extiende desde el canal secundario 64, mediante un espacio de aire 79. El espacio 79 está dimensionado de forma tal que un bolo de muestra 77 dispuesto en el interior de la abertura 78 no puede desplazarse desde la abertura 78 hasta la cámara de análisis 72 mediante la fuerza de capilaridad debido al espacio de aire 79. El espacio 79 es suficientemente pequeño, de forma tal que una protuberancia 81 del bolo de muestra 77 que se extiende hacia afuera de la abertura, puede extenderse a través del espacio de aire 79 y hacer contacto con la cámara de análisis 72, y después desplazarse dentro de ésta mediante la acción de la capilaridad. En aquéllas realizaciones que no incluyen una abertura 78, el espacio de aire 79 puede estar dispuesto entre el canal secundario 64 y la cámara de análisis 72, o entre la antecámara 82 y la cámara de análisis 72, etc. La posición del espacio de aire 79 no está limitada a uno único entre la abertura 78 y la cámara de análisis 72. Las configuraciones de la interfaz 73 mostradas en las Figuras 3, 9 a 15, 19 y 21 a 22, incluyen una interfaz que se extiende hacia afuera desde una parte lateral del canal secundario 64. La presente invención no está limitada a interfaces posicionadas lateralmente; por ejemplo, una interfaz puede estar posicionada en el extremo terminal del canal secundario.

Las porciones de la interfaz 73 entre el canal secundario 64 y la cámara de análisis 72 puede estar formada por una o más de las siguientes opciones: a) una línea de puntos de un material conformable (por ejemplo, adhesivo); b) un recubrimiento hidrófobo; o c) una configuración física que detenga el flujo por capilaridad, ejemplos de los cuales se proporcionan a continuación. La interfaz 73 entre el canal secundario 64 y la cámara de análisis 72 puede estar dispuesta en el interior de, o bien, la porción de manipulación de la muestra 46, o la porción de cámara de análisis 48, o alguna combinación de las dos.

En las realizaciones de la interfaz canal secundario / cámara de análisis que incluyen un canal de medición 80, el canal de medición 80 puede estar dimensionado (por ejemplo, un diámetro hidráulico de aproximadamente 0,3 mm a 0,9 mm) para "medir" a la salida una porción de muestra de análisis a partir del bolo de muestra para su examen en el interior de la cámara de análisis 72. Con esas dimensiones, hay una resistencia al flujo de líquido que es inversamente proporcional al diámetro del canal 80. Si la superficie del canal es hidrófoba, la resistencia al flujo de fluido puede ser mayor. Para vencer la resistencia, algunas realizaciones del presente cartucho 20 incluyen una o más características que facilitan la transferencia de la muestra hacia el canal de medición 80. Por ejemplo, en algunos casos, el extremo terminal 83 del canal secundario 64 puede incluir una abertura que permite, de forma restrictiva, que el aire escape (por ejemplo, una puerta de evacuación 74 dimensionada de forma restrictiva – véase la Figura 10), o un depósito cerrado 84 (por ejemplo, véase la Figura 14). A medida que se empuja el bolo de muestra a través del canal secundario 64, el aire aguas abajo del bolo puede, o no escapar del todo, o no muy rápidamente. La consecuente presión que se genera en el interior del canal secundario 64 proporciona el ímpetu para impulsar a la muestra hacia el canal de medición 80. La Figura 14 ilustra esquemáticamente una diferencia en la presión (por ejemplo, un gradiente de presión  $P - P_o$ , en el que  $P > P_o$ ) entre el borde de ataque del bolo de muestra 77 y el borde trasero del bolo de muestra 77. En algunas realizaciones, el cartucho está diseñado de forma tal que el bolo de muestra 77 sometido al gradiente de presión se alinearán con el canal de medición 80 para facilitar el paso de la muestra hacia afuera del canal secundario 64 y hacia el canal de medición 80. Las características del cartucho que pueden ser utilizadas para alinear el bolo de muestra 77 con el canal de medición 80 incluyen, pero no están limitadas a, el volumen del canal secundario 64 aguas abajo del canal de medición 80, el tamaño (o ausencia) de una puerta de evacuación 74, el diámetro del canal secundario (que puede ser utilizado para alterar la longitud de un bolo de muestra 77 de un volumen dado en el interior del canal secundario), etc. En una realización alternativa, puede incluirse un impedimento de flujo 86 (por ejemplo, un estrangulamiento del canal, véanse las Figuras 15 y 22) en el canal secundario 64 y el canal de medición 80 dispuesto próximo al impedimento 86 (por ejemplo, véase la Figura 22), o sobre el lado aguas arriba del impedimento 86 (por ejemplo, véase la Figura 15). El impedimento 86 puede crear una diferencia de presión (por ejemplo, un gradiente de presión) a través del bolo de muestra 77, facilitando dicha diferencia de presión el movimiento de la muestra hacia el canal de medición 80. La Figura 22 ilustra de forma esquemática un gradiente de presión entre los bordes de ataque y trasero del bolo de muestra 77 (por

ejemplo, un gradiente de presión  $P - P_0$ , en el que  $P > P_0$ ), próximo al impedimento de flujo 86 en el interior del canal secundario, facilitando dicho impedimento 86 el paso de la muestra hacia afuera del canal secundario 64 y hacia el canal de medición 80. Además del gradiente de presión, el impedimento produce también la elongación del bolo de muestra 77 y, por lo tanto, facilita la alineación del bolo 77 con el canal de medición 80. De hecho, el bolo 77 elongado tiene un gradiente de presión elongado a través del mismo, y consecuentemente el bolo 77 es menos sensible al posicionamiento relativo del canal de medición 80. Como otra alternativa, el canal de medición 80 puede estar dispuesto con respecto al canal secundario 64 para tomar ventaja del momento lineal generado en el bolo durante el movimiento en el canal axial. La Figura 16, por ejemplo, ilustra un canal de medición 80 dispuesto en un ángulo agudo "□" con respecto a la línea central axial del canal secundario 64. La Figura 17 ilustra una realización en la cual el canal de medición 80 está dispuesto en la superficie exterior de una sección curvada 87 del canal secundario 64, en la cual las fuerzas centrípetas que actúan sobre el bolo de muestra impulsan al bolo radialmente hacia afuera y hacia el canal de medición 80.

Algunas realizaciones del presente cartucho 20 que incluyen un canal de medición 80 también incluyen una puerta de alivio de presión 89 dispuesta en la misma posición axial sobre el canal secundario, opuesto al canal de medición 80. La puerta de alivio de presión 89 está diseñada para romperse a una presión igual a, o por debajo de, la presión que ocasionaría la expulsión de la muestra hacia afuera del canal de medición 80, impidiendo de este modo un lanzamiento excesivo de la muestra hacia la cámara de análisis. En la realización mostrada en la Figura 15, la puerta de alivio tiene forma de una canal que tiene un diámetro hidráulico mayor que el del canal de medición 80. El diámetro hidráulico mayor asegura que la puerta de alivio de presión 89 se llenará con muestra antes de que se llene el canal de medición 80 con muestra. Si la puerta de alivio de presión 89 se rompe y dispersa la muestra, el fluido de muestra está contenido en el interior del cartucho 20. A medida que la puerta de alivio 89 se rompe, se alivia la presión excesiva. Consecuentemente, o al mismo tiempo, la muestra en el interior del canal de medición 80 puede ser extraído hacia afuera del canal de medición 80 y hacia la cámara de análisis 72 mediante acción de la capilaridad. La puerta de alivio 89 puede estar dimensionada para reducir la presión generada en el interior del canal 64 y, por lo tanto, reducir la posibilidad de una rápida expulsión de la muestra desde el canal de medición 80. Específicamente, la puerta de alivio 89 puede estar dimensionada de forma tal que el alivio de presión proporcionado por la puerta de alivio 89 sería justamente suficiente para transferir la muestra lentamente a la cámara de análisis 72 desde el canal de medición 80.

En una primera realización de la antecámara 82 mostrada en la Figura 11, la antecámara 82 tiene un volumen que es menor que el de la cámara de análisis 72. Durante el funcionamiento, sustancialmente todo el volumen de muestra que pasa hacia la antecámara 82 se desplaza aún más, hacia la cámara de análisis 72 (por ejemplo, sólo trazas insignificantes de la muestra pueden permanecer en la antecámara). En esta realización, debido a que el volumen sustancialmente entero de muestra procedente de la antecámara 82 reside de forma eventual en el interior de la cámara de análisis 72, las fuerzas de capilaridad desarrolladas en el interior de la cámara de análisis 72 actúan sobre el panel superior de la cámara 52. En una segunda realización de la antecámara 82 mostrada en la Figura 12, la antecámara 82 tiene un volumen que es mayor que la cámara de análisis 72. Durante el funcionamiento de esta realización, cierta cantidad del volumen de muestra permanece en el interior de la antecámara 82 después de que la cámara de análisis 72 se haya llenado completamente. En esta realización, las fuerzas de capilaridad desarrolladas en el interior, tanto de la antecámara 82 como de la cámara de análisis 72, actúan sobre el panel superior de la cámara 52. Una ventaja de la segunda realización de la antecámara 82 es que el volumen de la muestra que pasa hacia la cámara de análisis 72 es sustancialmente uniforme en el cartucho 20.

En ambas de dichas realizaciones de antecámara: a) por lo menos una porción sustancial de los márgenes laterales 108 de la cámara de análisis 72 permite la descarga de aire desde el interior de la cámara de análisis 72 (por ejemplo, un recubrimiento hidrófobo 109 forma uno o más de los márgenes laterales 108 de la cámara de análisis 72); b) la altura 90 de la antecámara 82 es mayor que la altura 106 de la cámara de análisis 72 (véase la Figura 20), y c) la anchura lateral 116 del pasaje entre el canal secundario 64 y la antecámara 82 está dimensionada preferiblemente (véase la Figura 12) para permitir el paso de la muestra entre éstos durante un período de tiempo que es suficientemente corto para evitar el desarrollo de cualquier heterogeneidad apreciable en la distribución de los constituyentes (por ejemplo, sedimentación) en el interior del bolo de muestra bajo condiciones normales de operación. En una realización del cartucho 20 mostrada en la Figura 13, el cartucho es similar al mostrado en la Figura 12, excepto porque hay una descarga de aire 95 relativamente pequeña dispuesta en los márgenes laterales 108 de la cámara de análisis 72. La descarga 95 está situada en una posición sustancialmente opuesta a la entrada de la muestra para permitir que la cámara de análisis 72 se llene completamente con muestra. En esta realización, el exceso de muestra de fluido que reside en el interior de la antecámara 82 y el orificio de descarga de aire relativamente pequeño minimizan sustancialmente el potencial de evaporación de la muestra durante un período de tiempo clínicamente razonable. La realización de la antecámara 82 mostrada en la Figura 13 también incluye un compartimento lateral 97 opcional que puede ser utilizado para análisis adicionales; por ejemplo, utilizando reactivos dispuestos en el interior del compartimento lateral 97 que se mezclan con una porción de la muestra que pasa hacia la antecámara 82 desde el canal secundario 64. Un ejemplo de un análisis adicional como tal es una medición de cianometahemoglobina de referencia que puede hacerse sobre sangre disuelta utilizando luz de aproximadamente 540 nm.

La configuración de interfaz de antecámara proporciona varias ventajas. Por ejemplo, la antecámara 82 proporciona un medio rápido (con respecto a otras configuraciones) para extraer una cantidad sustancial de bolo de muestra desde el canal secundario 64. El movimiento de muestra relativamente rápido contrarresta la probabilidad de sedimentación y adsorción de la muestra (por ejemplo, sobre superficies) que aumenta en función del tiempo para un bolo de muestra que reside en reposo. Otra ventaja es que la anchura lateral 118 de la antecámara 82 (véase la Figura 12), que es por lo menos sustancialmente la misma que la anchura lateral 120 de la cámara de análisis 72, facilita la distribución lateral de la muestra en el interior de la cámara de análisis 72. Las anchuras sustancialmente laterales 118, 120 también evitan problemas asociados con una fuente "puntual". Por ejemplo, una pipeta convencional que expulsa una muestra de fluido dentro de la cámara de análisis 72 aumenta la posibilidad de que los separadores 88 dispuestos próximos al área de descarga sean impulsados adicionalmente hacia la cámara 72 con la muestra de fluido. Como consecuencia, puede crearse un área en el interior de la cámara 72 sin los separadores 88 necesarios para la separación. Todavía otra ventaja de la antecámara 82 es que el tiempo en el cual ésta toma una muestra de fluido (por ejemplo, sangre entera) para pasar desde el canal secundario 64 hacia la antecámara 82 es relativamente consistente. Como consecuencia, el proceso de llenado de la antecámara 82, y por lo tanto, de la cámara de análisis 72, puede controlarse como una función del tiempo, simplificándose de este modo los controles para el sistema de análisis 22; por ejemplo, elimina la necesidad de sensores.

La altura 90 de la antecámara 82 puede establecerse, por ejemplo, mediante la disposición de separadores 88 que tienen una altura (por ejemplo, un diámetro) mayor que el de los separadores 88 utilizados en el interior de la cámara de análisis 72. El uso de separadores 88 se describe con mayor detalle a continuación. Por ejemplo, si se disponen unos separadores 88 de diámetro 4,0 mm, en el interior de la cámara de análisis 72, la antecámara 82 puede incluir una pluralidad de separadores 88 (por ejemplo, cada uno del mismo diámetro en un rango de 20 mm – 50 mm) para lograr la mayor altura de la antecámara.

En algunas realizaciones del presente cartucho 20, se depositan uno o más reactivos (por ejemplo, heparina, EDTA, etc.) en el interior del canal inicial 62. Los reactivos también pueden ser depositados en las otras áreas (por ejemplo, la puerta de recolección 60, el canal secundario 64, las cámaras de análisis 72, etc.).

En algunas realizaciones, una válvula 92 (véase la Figura 3) está dispuesta en el interior del cartucho 20 en una posición (por ejemplo, en el interior del canal inicial 62) para impedir el flujo de fluido entre una porción del canal inicial 62 y la puerta de recolección 60. Se puede accionar de forma selectiva la válvula 92 entre una posición abierta y una posición cerrada. En la posición abierta, la válvula 92 permite el flujo de fluido entre la puerta de recolección 60 y el canal inicial entero 62. En la posición cerrada, la válvula 92 impide el flujo de fluido entre por lo menos una porción del canal inicial 62 y la puerta de recolección 60.

La puerta 66 del actuador de fluido está configurada para acoplarse a un sistema de movimiento de la muestra 38 (véase la Figura 2) incorporado en el dispositivo de análisis 24 y para permitir que una fuerza motriz del fluido (por ejemplo, una presión de aire positiva y / o succión) acceda al cartucho 20 para generar el movimiento de la muestra de fluido en el interior del cartucho 20. La puerta 66 del actuador de fluido está en comunicación fluida con el canal inicial 62; por ejemplo, mediante un canal 94 que se extiende entre la puerta 66 del actuador de fluido y el canal inicial 62. Un ejemplo de una puerta 66 del actuador de fluido es una cavidad en el interior del cartucho 20 cubierta por una tapa que incluye una membrana rompible 96 (por ejemplo, véase la Figura 18). En esta realización, el sistema de movimiento de la muestra 38 puede estar configurado para incluir una sonda 98 operable para agujerear la membrana rompible 96 y, de este modo, crear una comunicación fluida entre el sistema de movimiento del fluido 38 y los canales inicial y secundario 62, 64. La presente invención no está limitada a esta realización particular de puerta del actuador de fluido.

Con referencia a las Figuras 3, 4, y 20, la porción de cámara de análisis 48 del cartucho 20, formada por la sección de cámara 100 de la placa de base y el panel superior de la cámara 52, incluye por lo menos una cámara de análisis 72 en comunicación fluida con el canal secundario 64. La cámara de análisis 72 está formada entre las superficies opuestas 102, 104, respectivamente (es decir, las "superficies interiores") de la sección de cámara 100 de la placa de base y el panel superior de la cámara 52, siendo por lo menos uno de ambos transparente. Para los fines de esta descripción, tanto el panel superior de la cámara 52 como por lo menos una porción de la sección de cámara 100 de la placa de base se describirán como si fueran transparentes a la luz, pero la invención no está limitada a ello. La sección de cámara 100 de la placa de base puede ser plana o puede tener una o más cavidades dispuestas en la misma. En aquellos casos en los que la cámara de análisis 72 está alineada con una cavidad, la superficie interior 102 de la sección de cámara de la placa de base es la superficie inferior de la cavidad. En el interior de la cámara de análisis 72, las superficies interiores 102, 104 de la sección de cámara 100 de la placa de base y el panel superior de la cámara 52 están separados uno del otro y están configurados para recibir una muestra de fluido entre ellos para el análisis por formación de imágenes; por ejemplo, la muestra puede residir en reposo en el interior de la cámara 72 entre las superficies interiores 102, 104 durante la formación de imágenes. La distancia 106 entre las superficies interiores opuestas de los dos paneles (es decir, la "altura de la cámara 106") es tal que una muestra de fluido biológico dispuesta entre las dos superficies hará contacto con ambas superficies. La cámara de análisis 72 está definida además por los márgenes laterales que contienen el extendido lateral de la muestra entre las superficies interiores 102, 104; por ejemplo, un margen lateral 109 puede estar formado por un recubrimiento hidrófobo aplicado a una o ambas superficies interiores 102, 104, o mediante un cordón de material adhesivo 108 (u otro material

conformable) que se extiende entre las superficies interiores 102, 104, o mediante una configuración física que detiene el flujo por capilaridad lateral de la muestra. Un cordón de material adhesivo 108 proporciona la ventaja de unir también el panel superior de la cámara 52 a la sección de cámara 100 de la placa de base. Una o ambas de las superficies interiores 102, 104 en el interior de la cámara de análisis 72 pueden estar recubiertas con un material hidrófobo para facilitar el desplazamiento de la muestra en el interior de la cámara. La superficie exterior 105 del panel superior de la cámara puede estar recubierta con un material hidrófobo para inhibir a la muestra de trasladarse sobre la superficie exterior 105 durante la transferencia a la cámara 72 y, posiblemente, oscurecer el pasaje de la luz a través del panel. Puede añadirse un material hidrófobo a otras superficies para impedir que la muestra (u otros líquidos) se acumulen sobre la superficie y posiblemente oscurezcan el pasaje de la luz a través de la superficie.

En el interior de la porción de la cámara de análisis 72 en la cual se forman las imágenes de la muestra, las superficies interiores 102, 104 son típicamente, pero no necesariamente, sustancialmente paralelas una a la otra. La alineación entre la sección de cámara 100 de la placa de base y el panel superior de la cámara 52 define un área en la cual puede transmitirse la luz perpendicular a un panel y ésta pasará a través de ese panel, la muestra, y el otro panel también, si el otro panel es asimismo transparente.

En algunas realizaciones del presente cartucho 20, la porción de cámara de análisis 48 incluye una pluralidad de cámaras de análisis 72. Como ejemplo, la Figura 19 ilustra una realización en la cual la porción de cámara de análisis 48 incluye tres cámaras de análisis 72, cada una en comunicación fluida con el canal secundario 64. Cada cámara de análisis 72 puede estar configurada para un análisis diferente, sobre partes diferentes de la misma muestra de fluido. Por ejemplo, si la muestra de fluido consiste en sangre entera, una primera cámara podría estar configurada (por ejemplo, recubierta con Zwittergent) para facilitar el análisis de glóbulos rojos de la sangre (RCB) (por ejemplo, recuento, volumen de células, evaluación morfológica, etc.). Una segunda cámara podría estar configurada para facilitar el análisis de la hemoglobina que requiere una dilución de los glóbulos rojos. Una tercera cámara podría estar configurada para facilitar el análisis de los glóbulos blancos (por ejemplo, teñido de los glóbulos). En cada uno de estos casos, las características que facilitan un tipo de análisis (teñido, dilución, etc.) estarían presentes en la cámara 72 en la que éstas se necesitan, y ausentes en las otras cámaras 72 en las que éstas interferirían o, de otro modo, dificultarían el análisis. Además de la presencia / ausencia de reactivos y colorantes, las cámaras 72 también pueden tener diferentes características físicas operables para facilitar el análisis en cuestión. Por ejemplo, una cámara 72 designada para mediciones volumétricas de glóbulos rojos o glóbulos blancos no diluidos que tiene una altura de cámara de aproximadamente 4,0  $\mu\text{m}$  es particularmente útil. En contraste, una cámara 72 configurada para una medición de hemoglobina colorimétrica en solución puede tener una altura de aproximadamente 50,0  $\mu\text{m}$ . Además, las cámaras 72 pueden incluir características geométricas (por ejemplo, escalones, cavidades, objetos, etc.) para facilitar los análisis. Las ventajas de incluir múltiples cámaras de análisis 72 incluyen, por ejemplo, un aumento en el número de análisis que pueden llevarse a cabo sobre una muestra de fluido individual, una disminución en la cantidad de tiempo requerido para llevar a cabo los análisis, y la capacidad de llevar a cabo una pluralidad de diferentes análisis (por ejemplo, CD4 / CD8 y otras detecciones de anticuerpos por fluorescencia y formación de imágenes, determinaciones de glóbulos blancos y del fenotipo de plaquetas, etc.), incluyendo aquéllos que no pueden llevarse a cabo sobre el mismo volumen de muestra.

Además, la inclusión de múltiples cámaras de análisis 72 en el interior de un cartucho 20 proporciona un mecanismo de aseguramiento de la calidad. Por ejemplo, un cartucho 20 puede estar diseñado para incluir una pluralidad de cámaras de análisis 72, estando fabricada cada cámara 72 para tener las mismas características. En el caso en que se determina que las características de una de las cámaras 72 fue fabricada fuera de las especificaciones aceptables (por ejemplo, densidad de la distancia entre separadores) puede utilizarse otra de las cámaras 72 y el cartucho 20 es recuperado.

Con referencia a la Figura 20, por lo menos tres separadores 88 están dispuestos en el interior de la cámara de análisis 72, en contacto con la sección de cámara 100 de la placa de base y el panel superior de la cámara 52. En una realización preferida, los separadores 88 son estructuras independientes tanto de la placa de base 44 como del panel superior de la cámara 52. Los separadores 88 están dispuestos en el interior de la cámara en distribución aleatoria con una densidad espacial entre separadores suficiente para asegurar una separación uniforme aceptable entre las superficies interiores de la sección de la cámara 100 de la placa de base y el panel superior de la cámara 52.

Con referencia a la Figura 20, por lo menos uno entre el panel superior de la cámara 52 y los separadores 88 es suficientemente flexible para permitir que la altura de la cámara se aproxime a la altura media de los separadores 88. La flexibilidad relativa proporciona una cámara de análisis 72 que tiene una altura sustancialmente uniforme a pesar de la posibilidad de variaciones geométricas menores en los separadores 88 debidos a las tolerancias de fabricación. Por ejemplo, en aquellas realizaciones en las que los separadores 88 son relativamente flexibles, los separadores 88 más grandes se comprimen para permitir que la mayoría de los separadores 88 hagan contacto con las superficies interiores 102, 104 de ambos paneles, haciendo de este modo que la altura de la cámara 90, 106 sea sustancialmente igual al diámetro medio del separador. En contraste, si el panel superior de la cámara 52 está formado de un material más flexible que los separadores 88, el panel superior de la cámara 52 se superpondrá a los separadores 88 y en la medida en que un separador particular sea mayor que los separadores circundantes 88, el panel superior de la cámara se flexionará alrededor del separador más grande 88 de una manera similar a una carpa.



De esta manera, aunque las áreas locales pequeñas de la cámara 72 se desvíen de la altura media de la cámara, la altura media de todas las subáreas de la cámara (incluyendo las áreas en forma de tienda) estará muy cercana al diámetro medio del separador 88. Las fuerzas de capilaridad que actúan sobre la muestra proporcionan la fuerza necesaria para comprimir los separadores 88 o flexionar el panel superior de la cámara 52. Ejemplos de separadores aceptables 88 incluyen bolitas esféricas de poliestireno que están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Thermo Scientific of Fremont, California, USA, catálogo N° 4204 A, en un diámetro de cuatro micrómetros (4  $\mu$ m). Un ejemplo de una configuración de cámara de análisis 72 aceptable está descrito en la Publicación de Patente US N° 2007/0243117.

En aquellas realizaciones en las que el panel superior de la cámara 52 está sostenido contra los separadores 88 tanto en la antecámara 82 como en la cámara de análisis 72 mediante fuerzas de capilaridad ejercidas por la muestra de líquido en el interior de la cámara, el panel superior de la cámara 52 es suficientemente flexible como para hacer contacto con sustancialmente todos los separadores 88 en el interior tanto de la antecámara 82 como de la cámara de análisis 72.

Con referencia a la Figura 9, en algunas aplicaciones es posible que el panel superior de la cámara 52 pueda flexionarse hacia afuera desde la sección de cámara 100 de la placa de base por razones que incluyen, pero no están limitadas a, tensión superficial excesiva del fluido, excesiva flexibilidad del panel superior de la cámara 52, y tensión insuficiente ejercida por la muestra de fluido entre el panel superior de la cámara 52 y la sección de cámara 100 de la placa de base. Debido a que tal flexión puede impactar negativamente en una determinación de volumen de un campo dado de la cámara de análisis 72, algunas realizaciones del presente cartucho 20 incluyen uno o más pequeños cuerpos 110 (denominados "puntos", véanse las Figuras 10 y 21) de adhesivo que se extienden entre las superficies interiores 102, 104 de la cámara 72, utilizándose el término "pequeño" para describir un área en sección transversal que es individual y colectivamente insignificante en relación con el área de sección transversal de la cámara de análisis 72 y, por lo tanto, no afecta al análisis en cuestión. La cantidad de puntos de adhesivo 110 es por lo menos el mínimo número requerido para eliminar cualquier elevación apreciable del panel superior de la cámara 52. Los puntos de adhesivo 110 pueden incluir un colorante que facilite uno o más de: la identificación de los puntos, la determinación de altura entre las superficies interiores y la determinación de la densidad óptica a los fines de calibración; el colorante puede volver a los puntos "incoloros" con las longitudes de onda utilizadas en el análisis, pero visibles con otras longitudes de onda.

Ejemplos de materiales aceptables para el panel superior de la cámara 52 incluyen película de plástico transparente, tal como acrílico, poliestireno, tereftalato de polietileno (PET), polímero de olefina cíclica (COP), copolímero de olefina cíclica (COC), o similares, teniendo el panel superior de la cámara 52 un espesor de aproximadamente veintitrés micrómetros (23  $\mu$ m).

La cámara de análisis 72 está dimensionada típicamente para alojar aproximadamente 0,2 a 1,0  $\mu$ l de muestra, pero la cámara 72 no está limitada a ninguna capacidad de volumen particular, y la capacidad puede variar para ajustarse a la aplicación de análisis en cuestión. La cámara 72 es operable para alojar manteniendo en reposo a una muestra de líquido. El término "en reposo" se utiliza para describir que la muestra es depositada en el interior de la cámara 72 para su análisis y no se mueve intencionadamente durante el análisis. En la medida en que el movimiento está presente en el interior de la muestra de sangre, éste se deberá de forma predominante al movimiento Browniano de las muestras de sangre, constituyentes formados, cuyo movimiento no es inhabilitante del uso de esta invención.

Con referencia a las Figuras 2 y 3, en la operación del cartucho 20, una muestra de fluido (por ejemplo, una muestra de sangre entera sustancialmente no diluida) es depositada en la puerta de recolección 60. La muestra es extraída hacia el canal inicial 62 mediante la acción de la capilaridad. La muestra se desplaza en el interior del canal inicial 62 hasta que el borde de ataque de la muestra encuentra la intersección 70 entre el canal inicial 62 y el canal secundario 64, estando configurada dicha intersección 70 para impedir que las fuerzas de capilaridad extraigan la muestra de fluido hacia el canal secundario 64. En aquellas realizaciones que incluyen un canal de desbordamiento 68, si el canal inicial 62 se llena con muestra y cierta cantidad de muestra todavía reside en la puerta de recolección 60, entonces la cantidad en exceso es extraída hacia el canal de desbordamiento 68.

Como se indicó anteriormente, en ciertas realizaciones del presente cartucho 20, uno o más reactivos (por ejemplo, heparina o EDTA en un análisis de sangre entera) pueden estar depositados en el interior del canal inicial 62 y / o en la puerta de recolección 60. A medida que la muestra pasa a través del canal inicial 62, los reactivos se mezclan hasta cierto punto con la muestra a medida que ésta se traslada a través de los mismos.

Después de que el usuario final inserta el cartucho 20 dentro del dispositivo de análisis 24, el dispositivo de análisis 24 localiza y posiciona el cartucho 20. En el caso de una muestra de sangre entera que fue recolectada y no analizada inmediatamente, los constituyentes en el interior del bolo de muestra (por ejemplo, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma) pueden sedimentarse y estratificarse (o, de cualquier manera, distribuirse no uniformemente) a lo largo del tiempo. En casos como tales, existe una ventaja considerable en manipular el bolo de muestra antes de analizarla, de forma tal que los constituyentes vuelvan a distribuirse de forma sustancialmente uniforme dentro de la muestra. Además, en muchas aplicaciones hay también una considerable ventaja en mezclar los reactivos con el bolo de muestra. Para crear una distribución sustancialmente uniforme de constituyentes y / o

reactivos en el interior del bolo de mezcla, el dispositivo de análisis 24 proporciona una señal al actuador de fluido bidireccional 40 para proporcionar una fuerza motriz para el fluido adecuada para actuar sobre el bolo de muestra que reside en el interior del canal inicial 62; por ejemplo, para mover el bolo de muestra hacia adelante, hacia atrás, o cíclicamente en el interior del canal inicial 62, o combinaciones de los mismos.

5 Una vez que la muestra residente dentro del canal inicial 62 se mezcla suficientemente para crear una muestra con una distribución de constituyentes sustancialmente uniforme, el actuador de fluido bidireccional 40 puede ser operado para mover el bolo de fluido desde el canal inicial 62 hacia el canal secundario 64. Una vez que el bolo de muestra está localizado en el interior del canal secundario 64, la muestra puede ser accionada según los requerimientos del análisis en cuestión. Por ejemplo, en aquéllos análisis en los que es deseable tener una mezcla de la muestra con un reactivo "A" antes de mezclarse con un tinte "B", una cantidad apropiada de reactivo "A" (por ejemplo, un anticoagulante – EDTA) puede estar posicionada aguas arriba de una cantidad apropiada de tinte "B" en el interior del canal. Para facilitar la mezcla en ambas ubicaciones, el bolo de muestra puede ser movido cíclicamente en la ubicación del reactivo "A" y posteriormente movido cíclicamente en la posición en la que está ubicado el tinte "B". Pueden utilizarse unos controles de posicionamiento 112 con retroalimentación para detectar y controlar el posicionamiento del bolo de muestra. Además, en algunos casos, el bolo puede accionarse con una combinación de movimiento cíclico y axial en el interior del canal 64. El algoritmo específico de movimiento axial y cíclico es elegido con relación al análisis en cuestión, los reactivos a ser mezclados, etc. La presente invención no está limitada a ningún algoritmo particular de resuspensión / mezclado.

20 Posteriormente, el sistema de movimiento de la muestra 38 es operado para mover el bolo de muestra hacia adelante en el canal secundario 64 para transferirlo hacia la cámara de análisis 72. El posicionamiento del bolo de muestra es elegido en base a la configuración de la interfaz 73 entre el canal secundario 64 y la cámara de análisis 72 utilizada en el interior del cartucho 20. Por ejemplo, si la interfaz 73 es un pasaje o abertura contigua que se extiende entre el canal secundario 64 y un borde de la cámara de análisis 72, o un pasaje que se extiende entre el canal secundario 64 y un borde de una antecámara 82, entonces el posicionamiento del bolo para alinearse con la región contigua dará como resultado la transferencia de la muestra hacia la cámara de análisis 72 en virtud de la diferencia de presión, la gravedad, la acción de la capilaridad, etc. Como se indicó anteriormente, el movimiento de la muestra de fluido hacia la antecámara 82 puede ser controlado en función del tiempo. En algunos casos, el bolo de muestra puede ser manipulado específicamente para producir un gradiente de presión en el interior del bolo entre los bordes de ataque y trasero del bolo.

30 El extremo terminal 83 del canal secundario 64 está configurado para completar la interfaz 73 entre el canal secundario 64 y la cámara de análisis 72. Por ejemplo, en la realización de un pasaje o abertura contiguo que se extiende entre el canal secundario 64 y un borde de la cámara de análisis 72, el canal secundario 64 puede terminar en proximidad cercana a, y aguas arriba de, el pasaje o abertura mencionado anteriormente. En estas realizaciones, la fuerza motriz contra el bolo de muestra o en el interior del canal secundario 64 puede crear la diferencia en la presión que facilita el movimiento de la muestra hacia la cámara de análisis 72. En algunas realizaciones, una membrana permeable al gas e impermeable al líquido 76 dispuesta en el extremo terminal 83 del canal secundario 64 permite que el aire en el interior del canal 64 escape a través de una puerta de evacuación 74, pero impide que escape la muestra de líquido.

40 En aquellas realizaciones de cartuchos 20 que incluyen un canal de medición 80 o una antecámara 82 dimensionada para recibir un volumen de muestra que es menor que el volumen de la cámara de análisis 72 (por ejemplo, véase la Figura 12), sustancialmente toda la muestra pasará hacia la cámara de análisis 72 y se distribuirá en ésta mediante las fuerzas de capilaridad. En aquellas realizaciones del cartucho 20 que incluyen una antecámara 82 dimensionada para recibir un volumen de muestra que es mayor que el volumen de la cámara de análisis 72 (por ejemplo, véanse las Figuras 13 y 14), entonces una porción de la muestra pasará hacia la cámara de análisis 72 mediante las fuerzas de capilaridad y una porción permanecerá en la antecámara 82. Una vez que la muestra está depositada en reposo en el interior de la cámara de análisis 72, la muestra puede ser procesada para la formación de imágenes con los fines del análisis.

50 Aunque se ha descrito la invención con referencia a una realización ejemplar, aquéllos expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse diversos cambios y pueden sustituirse equivalentes por elementos de la misma sin apartarse del alcance de la invención. Además, pueden hacerse cualesquiera modificaciones para adaptar una situación particular o material a las enseñanzas de la invención sin apartarse del alcance esencial de la misma. Por lo tanto, se pretende que la invención no esté limitada a las realizaciones particulares divulgadas en este documento como el mejor modo contemplado para llevar a cabo esta invención.

55

**REIVINDICACIONES**

1. Un cartucho para el análisis de muestras de fluido biológico, que comprende:

una porción de manipulación de la muestra (46) que tiene una puerta de recolección (60), un canal inicial (62) y un canal secundario (64), y la puerta de recolección (60), el canal inicial (62) y el canal secundario (64) están en comunicación fluida de forma selectiva uno con otro; y

una porción de cámara de análisis (48) que incluye por lo menos una cámara de análisis (72) definida por un panel superior (54) y un panel de base (44), y en el cual la cámara de análisis (72) está separada del canal secundario (64), o de un pasaje de fluido que se extiende desde el canal secundario (64), mediante un espacio de aire (79) que está dimensionado para impedir el flujo por capilaridad de la muestra de fluido hacia la cámara (72) en ausencia de una protuberancia de muestra de fluido, que se extiende a través del espacio de aire (79) y hasta hacer contacto con la cámara de análisis (72).

2. El cartucho de la reivindicación 1, en el cual está dispuesta una antecámara (82) entre, y está en comunicación fluida con, el canal secundario (64) y la cámara de análisis (72).

3. El cartucho de la reivindicación 2, en el cual la antecámara (82) tiene un volumen y la cámara de análisis (72) tiene un volumen, y en el cual el volumen de la cámara de análisis (72) es mayor que el volumen de la antecámara (82).

4. El cartucho de la reivindicación 3, en el cual el volumen de la antecámara está entre 0,2 □L y 1.0 □L.

5. El cartucho de la reivindicación 3, en el cual la cámara de análisis (72) tiene una anchura lateral, y la antecámara (82) tiene una anchura lateral que es sustancialmente igual a la anchura lateral de la cámara de análisis (72).

6. El cartucho de la reivindicación 2, en el cual la antecámara (82) tiene un volumen y la cámara de análisis (72) tiene un volumen, y en el cual el volumen de la cámara de análisis (72) es menor que el volumen de la antecámara (82).

7. El cartucho de la reivindicación 6, en el cual la cámara de análisis (72) tiene una anchura lateral, y la antecámara (82) tiene una anchura lateral que es sustancialmente igual a la anchura lateral de la cámara de análisis (72).

8. El cartucho de la reivindicación 7, en el cual un pasaje entre el canal secundario (64) y la antecámara (82) tiene una anchura lateral, y la antecámara (82) tiene una anchura lateral que es sustancialmente igual a la anchura lateral del pasaje.

9. El cartucho de la reivindicación 2, en el cual la cámara de análisis (72) tiene una altura, y la antecámara (82) tiene una altura que es mayor que la altura de la cámara de análisis (72).

10. El cartucho de la reivindicación 1, en el cual la porción de manipulación de la muestra (44) y la porción de cámara de análisis (46) se pueden acoplar y desacoplar selectivamente uno al otro.

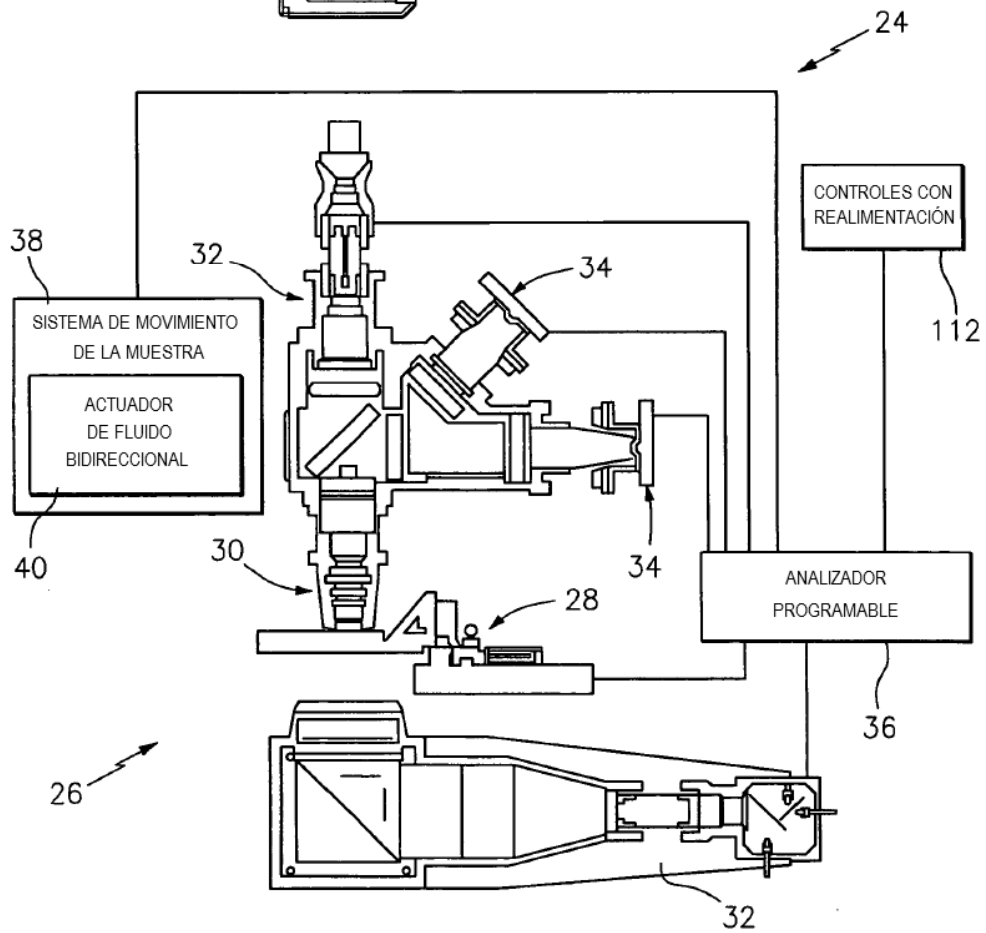
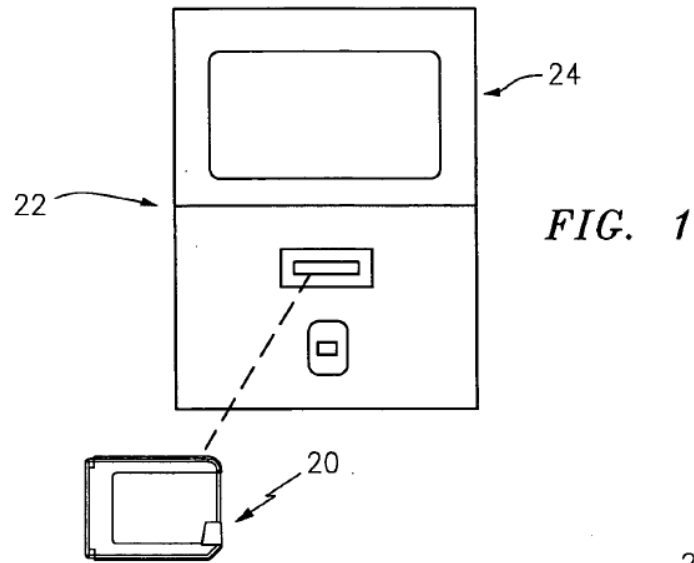


FIG. 2

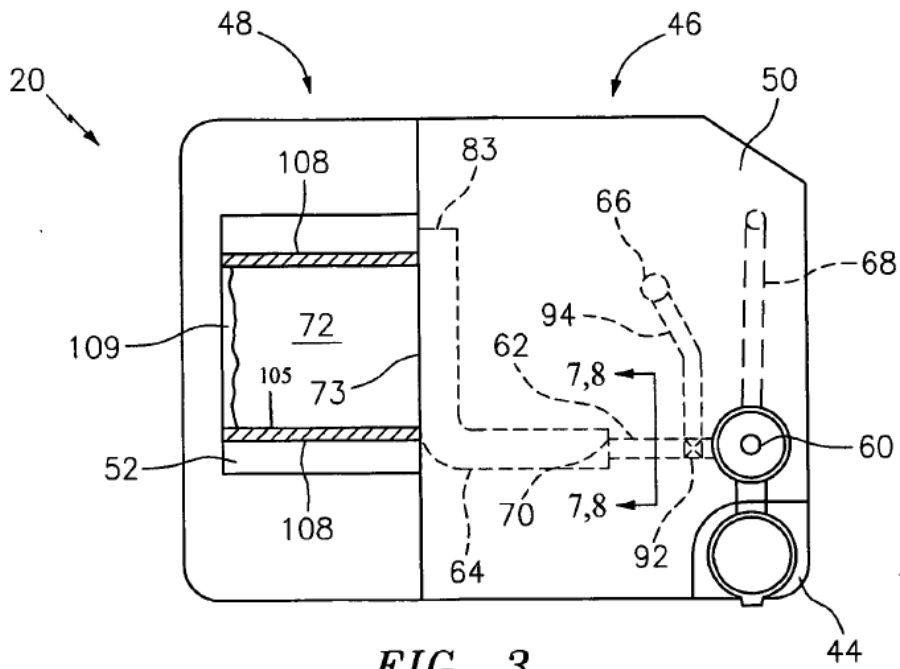


FIG. 3

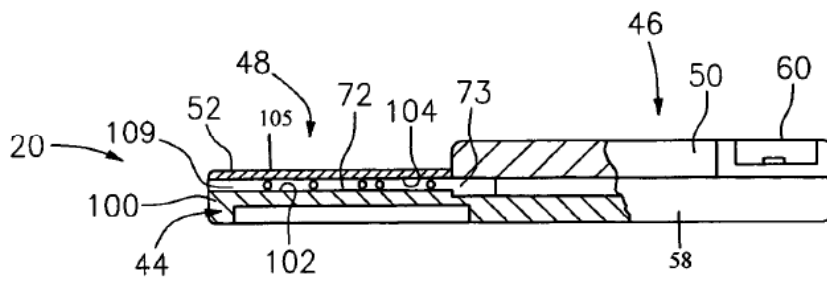


FIG. 4

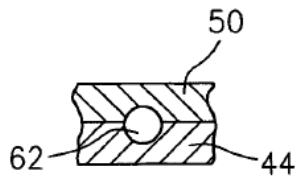


FIG. 7

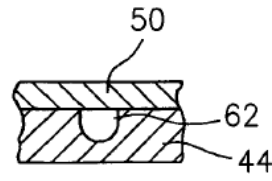


FIG. 8

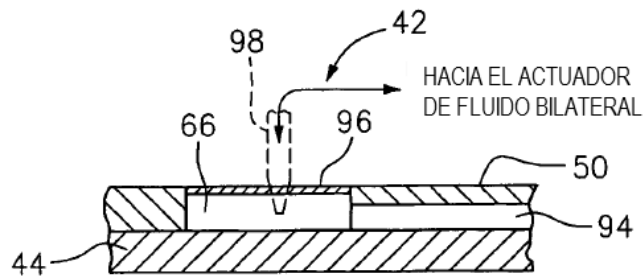


FIG. 18

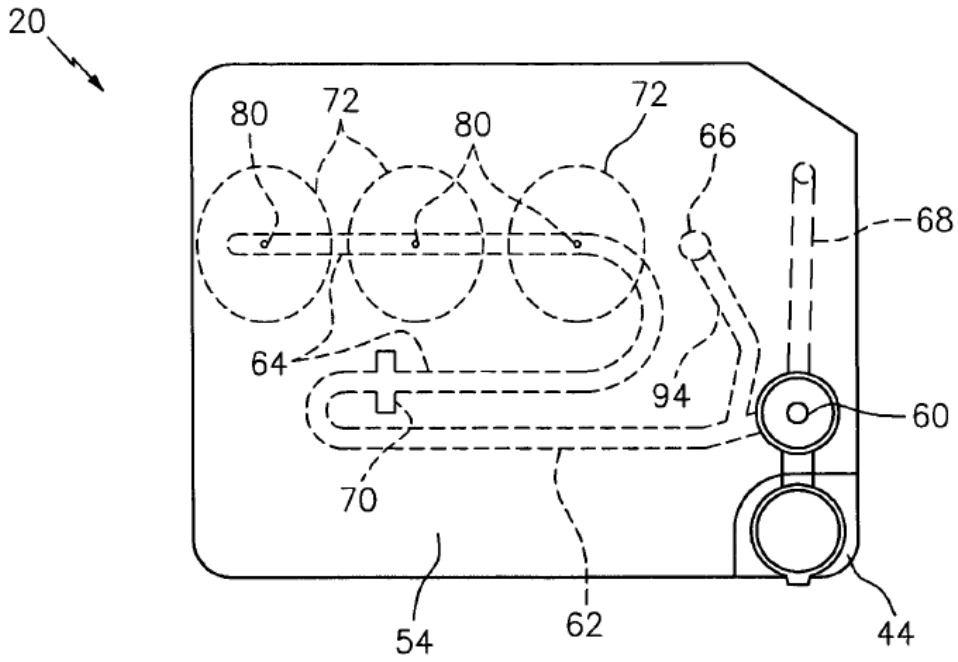


FIG. 5

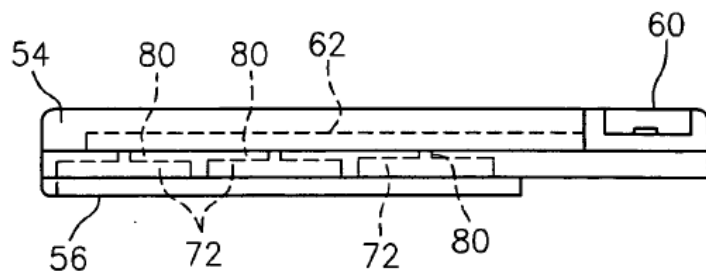


FIG. 6

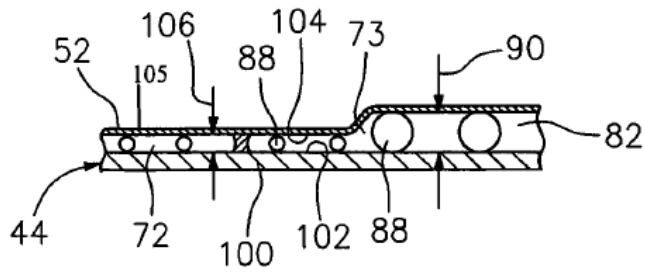
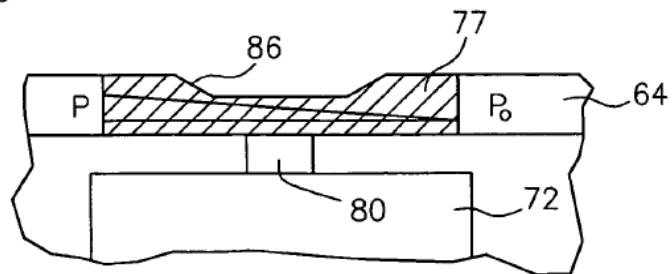
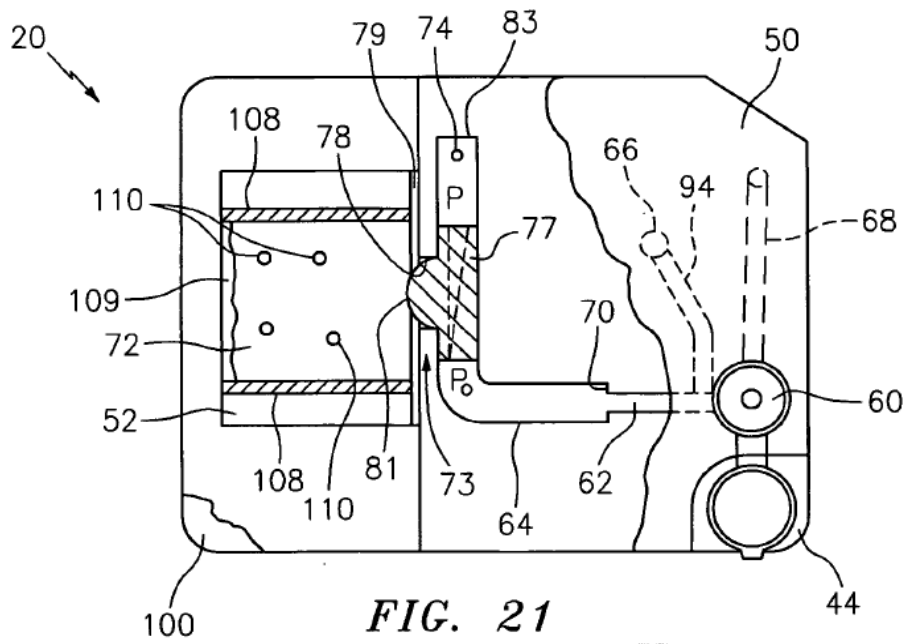
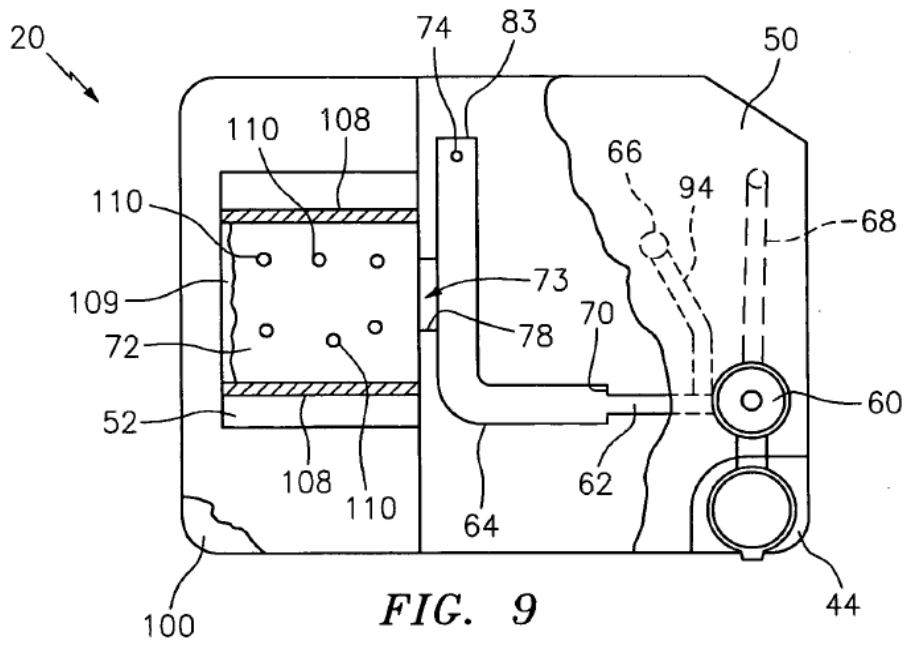
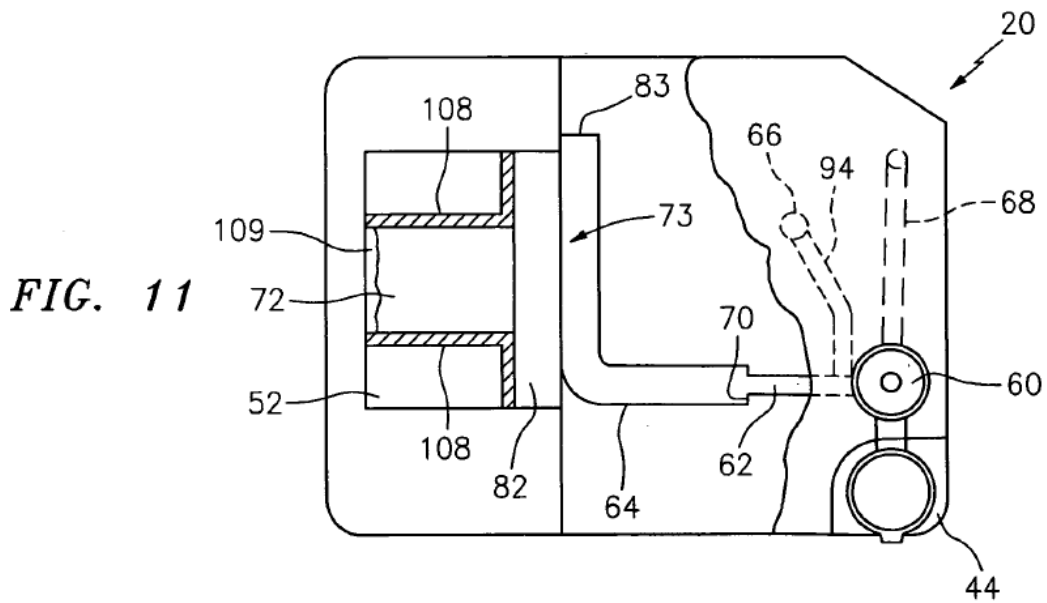
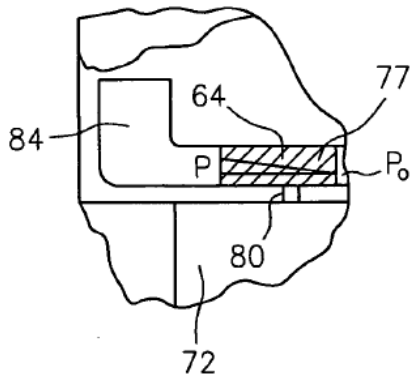
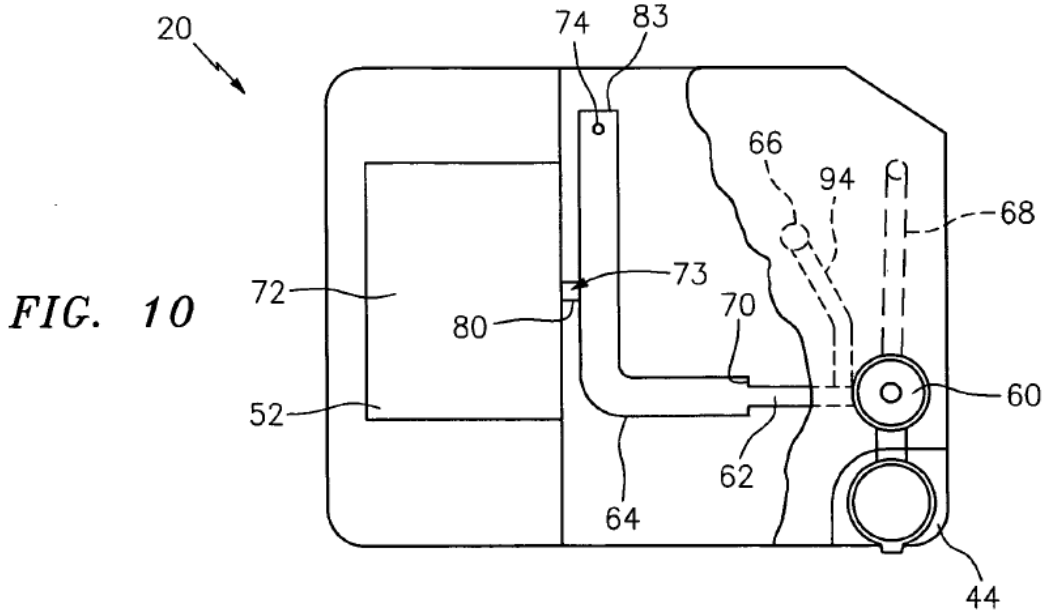


FIG. 20







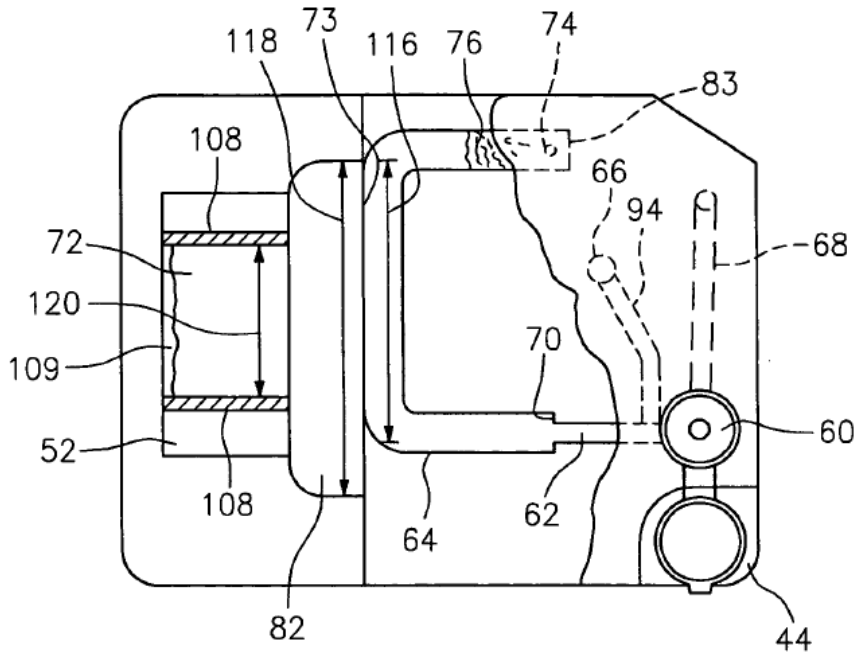


FIG. 12

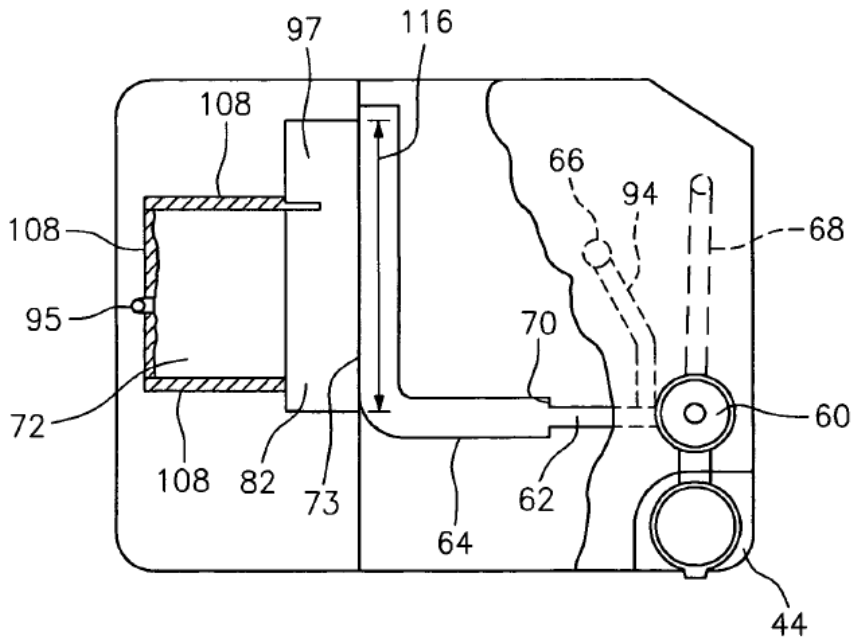


FIG. 13

