

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 099**

51 Int. Cl.:

G01N 33/49 (2006.01)

G01N 21/17 (2006.01)

G01N 33/86 (2006.01)

G01N 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10838275 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2513647**

54 Título: **Dispositivo portátil de monitorización de coagulación y método para evaluar la respuesta de coagulación**

30 Prioridad:

18.12.2009 US 287780 P

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

14.08.2015

73 Titular/es:

**ENTEGRION, INC. (100.0%)
4401 Research Commons Suite 200
Research Triangle Park, North Carolina 27709, US**

72 Inventor/es:

**DENNIS, ROBERT GLENN;
FISCHER, THOMAS H. y
DACORTA, JOSEPH A.**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 543 099 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

Dispositivo portátil de monitorización de coagulación y método para evaluar la respuesta de coagulación

5 Campo de invención

La invención se relaciona con un dispositivo y método que permite la evaluación rápida de la respuesta de coagulación. Más particularmente, la invención se relaciona con dicho dispositivo y método que proporciona información extensa y compleja sobre la respuesta de coagulación, que incluye la función de plaquetas y polimerización de fibrina para permitir la selección de protocolos de tratamiento apropiados, en particular para coagulopatías inducidas por trauma, pero también para el diagnóstico de anomalías de coagulación hereditarias o adquiridas, tales como enfermedad de von Willebrand o hemofilias.

15 Antecedentes de la invención

El proceso por el cual el cuerpo evita la pérdida de sangre se conoce como coagulación. La coagulación implica la formación de un coágulo sanguíneo (trombo) que evita pérdida adicional de sangre de los tejidos, vasos sanguíneos u órganos lesionados. Este es un proceso complicado, con un sistema celular constituido por células denominadas plaquetas que circulan en la sangre y sirven para formar un tapón de plaquetas sobre los vasos lesionados y un segundo sistema con base en las acciones de múltiples proteínas (denominadas factores de coagulación) que actúan conjuntamente para producir un coágulo de fibrina. Estos dos sistemas trabajan conjuntamente para formar un coágulo y los trastornos en cualquier sistema pueden producir trastornos que provocan coagulación excesiva o muy poca coagulación.

25 Las plaquetas cumplen tres funciones principales: (1) pegado al vaso sanguíneo lesionado (un fenómeno denominado adherencia plaquetaria), (2) fijación a otras plaquetas para agrandar el tapón en formación (un fenómeno denominado agregación plaquetaria) y (3) suministro de un soporte para los procesos de cascada de coagulación (las moléculas en la superficie de plaquetas aceleran notablemente diversas reacciones fundamentales).

30 Cuando se produce una rotura en un vaso sanguíneo, se exponen sustancias que normalmente no están en contacto directo con el flujo sanguíneo. Estas sustancias (fundamentalmente colágeno y factor von Willebrand multimérico) permiten que las plaquetas se adhieran a la superficie rota. Una vez que una plaqueta se adhiere a la superficie, libera productos químicos que atraen plaquetas adicionales al área lesionada, a la que se denomina agregación plaquetaria. Estos dos procesos son las primeras respuestas para detener la hemorragia. El sistema con base en proteínas (cascada de coagulación) sirve para estabilizar el tapón que se ha formado y adicionalmente cerrar la herida.

35 La función de apoyo de las plaquetas a la cascada de coagulación, se proporciona en parte, por uno de los componentes en el exterior de una plaqueta, denominados fosfolípidos, que se requieren para muchas de las reacciones en la cascada de coagulación. El objetivo de la cascada es formar fibrina, que formará una malla dentro del agregado plaquetario para estabilizar el coágulo. Todos los factores tienen una forma inactiva y activa. Una vez activado, el factor servirá para activar el siguiente factor en la secuencia hasta que se forma la fibrina. La cascada de coagulación tiene lugar en el sitio de una rotura en un vaso sanguíneo que tiene el agregado de plaquetas. La fibrina forma una malla que, conjuntamente con las plaquetas, taponan la rotura en la pared del vaso. La malla de fibrina luego se estabiliza mediante factores adicionales que entrecruzan el coágulo (muy parecido a la formación de una red intrincada de hebras de fibrina reforzadas).

45 En el caso de hemorragia inducida por trauma, es importante entender muy rápidamente la respuesta de coagulación de un individuo particular con el fin de aplicar la terapia apropiada para tratar la hemorragia y asegurar que el trauma se trate adecuadamente. Las funciones plaquetarias deficientes, tanto primarias (adhesivas, interacción con el factor von Willebrand) como secundarias (organización y polimerización del polímero de fibrina, función de integrinas) se reconocen como un contribuyente particularmente importante en la hemorragia no compresible prolongada. El desarrollo de trastornos hemostáticos en pacientes con trauma, y la progresión asociada en los estados hemorrágicos y otros estados de choque, se pueden deber a diferentes factores y por lo tanto requieren diferentes terapias.

50 En la actualidad, la tromboelastografía (TEG) es el estándar clínico aceptado para probar la eficiencia de la coagulación de la sangre entera. Para propósitos de esta descripción, se debe indicar que por "sangre entera" se entiende una mezcla de sangre entera con una o más sustancias, una fracción de sangre entera que contiene uno o más de los constituyentes de sangre entera, una fracción de sangre entera mezclada con una o más sustancias distintas a la sangre, o un constituyente de sangre purificado, tal como plaquetas o suero sanguíneo, una preparación de sangre reconstituida, una muestra sanguínea modificada, o un sustituto de la sangre.

Se desarrolló un sistema TEG por primera vez en Alemania en 1948 y se ha mejorado progresivamente desde entonces. Sin embargo, su principio de operación sigue siendo el mismo.

La TEG tradicional requiere una muestra sanguínea relativamente grande, es decir, aproximadamente 0,36 ml en una taza pequeña. Se inserta un husillo en la sangre y se hace girar en una oscilación sinusoidal a través de un ángulo pequeño a una baja frecuencia. El dispositivo mide el acoplamiento del movimiento a través de la rotación con el tiempo. No se mide la adhesión plaquetaria, sino solo la polimerización de la fibrina, y no se permite la activación mecánica de la respuesta de coagulación a través de fuerzas de corte. De esta manera, la información obtenida de un análisis TEG está muy lejos de nuestra comprensión actual de la respuesta de coagulación, y requiere cantidades de tiempo excesivas que podrían resultar en un tratamiento inadecuado que se aplica al trauma, lo que lleva a resultados adversos para un paciente, incluso posiblemente la muerte.

Otro dispositivo conocido generalmente como PEA-100 intenta imitar un vaso sanguíneo al forzar el flujo sanguíneo a través de un canal estrecho que conduce a un filtro que tiene una abertura allí. El dispositivo mide el tiempo para que la abertura se obstruya y es esencialmente indicador de respuesta de función plaquetaria lo que resulta en obstrucción. El tiempo de cierre de la abertura proporciona indirectamente una indicación de coagulación debido a la respuesta plaquetaria. El uso de dichos dispositivos como TEG y PFA-100 requiere entrenamiento y mantenimiento de laboratorio intensivo, y no se utilizan fácilmente en el campo.

C J Glover et al, "Medical Trauma Effect on Clot Structure Formation", Thrombosis nas Research, Tarrytown, NY, US, Vol. 10, No. 1, 1 enero 1977, páginas 1-25 han mostrado que la exposición de plasma rico en plaquetas para clasificar trauma mecánico para tiempos de cinco minutos tiene efectos marcados sobre la formación estructural del coágulo. Se encontró que la resistencia mecánica de los coágulos formados puede tener un factor de cinco más débil, tiempo de iniciación reducido y aumento del índice de polimerización inicial por un factor de dos y también muestra que el trauma mecánico puede provocar la formación de agregados de plaquetas.

De acuerdo con lo anterior, es deseable proporcionar un dispositivo portátil de monitorización de coagulación para diagnóstico de coagulopatías relacionadas con trauma en el campo, que proporcione resultados rápidos, incluyendo información extensa acerca de los mecanismos complejos implicados en la coagulación, a partir de una pequeña muestra sanguínea. Más específicamente, es importante proporcionar dicho dispositivo que se pueda utilizar por equipos de primera respuesta bajo condiciones encontradas en el campo, que proporcione información en tiempo real, que permita tratamiento inmediato de un evento hemorrágico, en comparación con los sistemas y dispositivos de la técnica anterior que podrían resultar en retardos de 45 minutos o más durante lo que se considera un periodo de tiempo inicial importante para ser aplicado en cuidados críticos y que utiliza muestras de sangre no anticoaguladas que no se han tratado con activadores e iniciadores como sustitutos para el proceso de coagulación real.

Resumen de la invención

En un aspecto, la invención se relaciona con un dispositivo para medir la respuesta de coagulación en una muestra sanguínea natural, no anticoagulada. El dispositivo incluye dos elementos o placas, cada una tiene superficies que se enfrentan entre sí, y se separan una cantidad suficiente para permitir que una muestra sanguínea relativamente pequeña entre en contacto con ambas superficies al mismo tiempo sin espacio de aire entre las mismas.

Las placas se pueden mover una con relación a la otra en dirección paralela y lineal, y la separación es tal que los componentes de sangre pueden iniciar la coagulación o adherencia en cada una de las superficies. Se conecta un mecanismo de impulsión a uno o ambos los elementos para moverse linealmente o con relación a otro cuando una muestra sanguínea se pone en contacto con sus superficies. Se proporciona un sistema de sensores de detección óptica para detectar la interacción de la luz con una muestra sanguínea ubicada entre los dos elementos, con interacción de luz y detección de la misma lo que proporciona una indicación de la respuesta de coagulación de la muestra sanguínea. Mas específicamente, con el posicionamiento apropiado de los detectores y la fuente de luz y, con el tiempo y de acuerdo con la variación del movimiento de los elementos genera una tasa de corte particular, se puede obtener información acerca de la respuesta plaquetaria, respuesta de fibrina y otras respuestas de los componentes sanguíneos durante la coagulación.

Más específicamente, el dispositivo permite la medición de la respuesta de coagulación con base en el conocimiento de que la respuesta biofísica de la sangre depende en parte de la tasa de corte relativa entre la sangre y las superficies con las cuales está en contacto. Mas específicamente, a mayor tasa de corte, mayor es la respuesta plaquetaria, de tal manera que las plaquetas luego se pegan a las superficies de las placas, y de esta manera activan la polimerización de fibrina y acoplan el movimiento de las dos placas cuando solo una de ellas es impulsada por los motores. Más específicamente, se reconoce que en los eventos hemorrágicos las plaquetas necesitan reaccionar inmediatamente de tal manera que el uso de una alta tasa de corte durante un periodo de tiempo breve puede permitir la evaluación exacta de la respuesta plaquetaria a estas

condiciones. Después de eso, se pueden emplear tasas de corte menores en términos de movimientos relativos de las placas o elementos con respecto uno al otro, para obtener una evaluación exacta de la respuesta de fibrina, o a una tasa de corte intermedia, la respuesta plaquetaria y de fibrina.

5 “Corte” se define aquí como la fuerza de aceleración experimentada por una partícula en el flujo de fluido (sangre) que se mueve en masa en la interfaz con el sólido estacionario (cara de las placas de vidrio). La “tasa” de corte es el diferencial de las velocidades experimentadas sobre diferentes aspectos del área de sección transversal de la partícula y depende de la distancia de la partícula desde la superficie estacionaria.

10 En un aspecto preferido, el primer elemento y los segundos elementos son placas que forman un cartucho de recolección de muestra sanguínea que se puede retirar del dispositivo. En el caso de que una o ambas placas se muevan con respecto una a la otra, el dispositivo está programado para mover las placas a diferentes velocidades relativas entre sí con el fin de detectar los diferentes mecanismos implicados en una respuesta de coagulación de una muestra sanguínea, como se discutió previamente con respecto al corte.

15 El sistema de detección óptico se adapta para detectar la fijación de la muestra sanguínea a las superficies con el fin de acoplar el movimiento de las placas relativas entre sí como una indicación de la respuesta plaquetaria durante la coagulación. Adicionalmente, el sistema también puede sondear la respuesta de fibrina.

20 Otras características y detalles del dispositivo se describen en la descripción detallada que sigue, en los Anexos a la misma, y en las reivindicaciones adjuntas en las cuales se describe la invención de una forma no limitante.

25 En un aspecto alternativo, se proporciona un método para medir la respuesta de coagulación en una muestra sanguínea. Se coloca una gotita de muestra sanguínea entre y en contacto con las superficies que se enfrentan de placas dispuestas opuestamente. Por lo menos una o ambas placas se mueven linealmente con respecto a la otra a una tasa predeterminada. La respuesta de coagulación de la gotita se detecta ópticamente.

30 Para detectar dos tipos diferentes de respuesta de coagulación, las placas se pueden mover en relación una con la otra a una primera velocidad y se puede detectar ópticamente una respuesta, y después de ello se mueven a una segunda tasa que es menor que la primera tasa y se detecta ópticamente una segunda respuesta, normalmente polimerización de fibrina. Adicionalmente, en el caso en que se mueva solo una de las placas, se debe apreciar que la respuesta viscoelástica de la muestra sanguínea sobre las superficies de ambas placas puede provocar que el movimiento de la primera placa induzca el movimiento de la segunda placa (“movimiento acoplado”), lo que se puede medir como indicador de la respuesta viscoelástica de la sangre, llevando finalmente a conclusiones que se pueden inferir con relación a la respuesta de coagulación. Más aún, al mover las placas a diferentes velocidades con el tiempo, se pueden medir cambios en el estado visco-elástico de la muestra sanguínea a medida que se forma un coágulo, lo cual es indicador de respuesta de coagulación.

40 La detección óptica se puede realizar al transmitir luz en la gotita de muestra, y detectar por lo menos una transmisión, reflexión y refracción de la luz a través de la gotita de muestra en detectores de luz respectivos. Se pueden generar señales análogas a partir de la detección representativa de propiedades de coagulación de la sangre en la gotita de muestra. Las placas preferiblemente están hechas de vidrio, más específicamente vidrio transparente, para permitir una transmisión de luz de 90% o más de la intensidad de luz incidente.

45 Estas y otras ventajas y rasgos que caracterizan la invención se indican en las reivindicaciones adjuntas a esta y que forman una parte adicional de la misma. Sin embargo, para una mejor comprensión de la invención, y de las ventajas y objetivos alcanzados por su uso, se debe hacer referencia a los dibujos, y a la materia descriptiva que los acompaña, incluyendo los Anexos I, II, III, y IV que se incorporan específicamente en su totalidad mediante referencia aquí, en los cuales se describen realizaciones de ejemplo de la invención.

50 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra diversos componentes que forman el dispositivo y sistema de acuerdo con la invención.

55 La Figura 2 es un diagrama esquemático de un casete de muestra en la cual se puede cargar una gotita de muestra, y que se puede emplear en una realización de ejemplo del monitor portátil de coagulación de acuerdo con la invención, por ejemplo, como se muestra en la Figura 1.

La Figura 3 es un diagrama esquemático que ilustra el movimiento relativo de dos placas en contacto con sangre para provocar corte e iniciar respuesta de coagulación.

La Figura 4 es una vista en perspectiva de una realización del dispositivo de la invención.

La Figura 5 es una vista en explosión de una realización del dispositivo de la invención.

Descripción detallada de la invención

La Figura 1 ilustra en forma esquemática un monitor portátil de coagulación de ejemplo o dispositivo 11 de ensayo para el diagnóstico de traumas u otras coagulopatías relacionadas en las cuales es importante evaluar la respuesta de coagulación para optimizar el tratamiento, por ejemplo, en situaciones de campo críticas en donde la primera hora es crítica en términos de prevención de eventos debilitantes a largo plazo o incluso muerte.

El dispositivo se aloja en una carcasa 13 resistente al impacto, que tiene todos los componentes alojados en ella de una forma convencional.

Por lo menos se proporcionan uno y preferiblemente un par de motores 15 y 17 de accionamiento de bobina de voz lineal para impulsar el movimiento de placas de muestra en un casete de muestra sanguínea separable que se ilustra con mayor detalle en la Figura 2. Aunque se han descrito brevemente los motores 15 y 17 y el casete 19 de muestra sanguínea separable, los componentes restantes se discuten en general con referencia a los dibujos en un sentido horario comenzando con el puerto 21 de tarjeta de datos en la esquina superior izquierda del dispositivo.

El puerto 21 de tarjeta de datos es útil para recibir una tarjeta SD o cualquier módulo de memoria, que incluye datos acerca del módulo para calibrar el dispositivo 11, y/o para retirar los datos del dispositivo 11 para entrada en otro sistema en el cual se pueden analizar los datos. Un puerto 23 USB permite interfaz directa con un ordenador, por ejemplo, bajo el control de un médico para un análisis más complejo.

El microcontrolador 25 funciona con EEPROM 26 y manipula los datos del puerto USB y el puerto 21 de tarjeta de datos y puede proporcionar control para una interfaz de usuario (no mostrada) tal como una pantalla LCD que proporciona los datos adquiridos inicialmente y el análisis de los mismos a un usuario que utiliza el dispositivo. Los motores 15 y 17 de accionamiento de bobina de voz lineal, y el casete 19 de muestra sanguínea separable se han descrito previamente y se discutirán con mayor detalle adelante.

También se proporciona un enlace 27 inalámbrico, con el fin de transmitir datos en el espectro RF o IR, y proporcionar un medio adicional para comunicar datos y programarlos hacia y desde el dispositivo. Los sensores 29 y 31 de desplazamiento óptico detectan donde se localizan los motores 15 y 17 de accionamiento de bobina de voz lineal y controlan los límites de movimiento de los mismos. El módulo 33 sintetizador digital sirve para controlar la operación de los motores 15 y 17 a través de accionadores 35 de motor al generar las formas de onda necesarias para impulsar los motores 15 y 17 de accionamiento de bobina de voz.

El módulo 37 ADC es un convertidor análogo a digital que obtiene datos de mediciones ópticas o físicas realizadas sobre una muestra en el casete 19 de sangre separable, convierte los datos en forma digital y los suministra al microcontrolador 39 que gestiona los datos obtenidos para proporcionar resultados útiles a un usuario del dispositivo.

Un acelerómetro 41 de 3 ejes es un dispositivo convencional que tiene en cuenta los efectos externos y vibraciones en el dispositivo 11, y sirve para cancelar los efectos de estas vibraciones sobre cualesquier datos recolectados como resultado del análisis de una muestra.

El casete 19 de muestra sanguínea separable se muestra en la Figura 2 de forma esquemática e incluye una placa 101 de muestra superior y una placa 103 de muestra inferior entre las cuales se puede depositar una gotita de muestra sanguínea. Se proporcionan enlaces 105 a los motores de accionamiento de bobina de voz en el dispositivo, los cuales se conectan a un mecanismo 107 compatible superior lineal y un mecanismo 109 compatible inferior lineal que sirven para dirigir el movimiento de las placas superior e inferior respectivamente. Se proporcionan sensores 111 ópticos en posición relativa a las placas de muestra para detectar la luz que se proyecta desde, por ejemplo, un láser u otra fuente de luz (no mostrada), a través y en una muestra entre las placas. La luz luego se puede detectar como luz transmitida a través de la muestra, reflejada, refractada o de otra forma modificada en la ruta a través de la muestra, y se detecta mediante sensores 111 ópticos para obtener información acerca de las propiedades de coagulación de la muestra sanguínea.

Una conexión 113 de energía sirve para conectarse a una fuente de energía tal como, por ejemplo, baterías u otras formas de energía. También se puede proporcionar un enlace 115 de datos para permitir que los datos recolectados de la muestra y almacenados en un EEPROM 117 sean descargados desde el dispositivo. En este contexto, se apreciará por aquellos con experiencia común en la técnica que el enlace 115 de datos y el EEPROM 117, cuando se recibe el casete 19 en el dispositivo 11, se puede conectar a los diversos componentes electrónicos dentro del dispositivo 11 para tener datos cargados y descargados de estos.

Como también lo pueden apreciar aquellos medianamente versados en la técnica, la Figura 3 ilustra adicionalmente la operación del dispositivo de acuerdo con la invención y con placas paralelas, que tienen normalmente un pequeño espacio de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 μm entre las placas paralelas. Se deslizan entre sí con velocidad controlada para crear una tensión de corte entre las placas que se representa como $T = \mu V/D$, donde T es igual a la tensión de corte, μ = viscosidad, $V = V_1 + V_2$, en donde V es igual a la velocidad lineal relativa de las placas, y D = espacio entre placas.

La Figura 4 ilustra adicionalmente en vista de montaje, un dispositivo 11 de acuerdo con la invención que muestra diversos componentes del mismo. Como se puede apreciar en la Figura 4, el dispositivo tiene tamaño bolsillo, preferiblemente con dimensiones normales similares a un iPhone, de aproximadamente 12 cm por aproximadamente 6 cm por aproximadamente 2 cm. El dispositivo 11 está reforzado con un acelerómetro interno que compensa los impactos y vibración. Su diseño es versátil y puede medir la coagulación de las plaquetas y fibrina sobre un amplio rango dinámico de corte. Aún adicionalmente, el dispositivo 11 se puede operar con energía de concentrador USB como un dispositivo periférico con componentes que se fabrican y ensamblan fácilmente. Normalmente, la resolución biofísica es menor de aproximadamente 2μ de desplazamiento, y el dispositivo 11 permite un amplio rango de tensiones de corte y acceso óptico completo.

Como se ilustra adicionalmente en la vista en explosión de la Figura 5, el dispositivo 11 está hecho preferiblemente de una carcasa de CNC mecanizada monolítica, de materiales tales como Acetal, 6A1-4V Ti, 2024 A1. Una ventana 203 de muestra inferior coopera con una ventana 205 de muestra superior y ambas se mueven mediante brazos 207 sensores de desplazamiento. Un mecanismo 209 de 4 barras compatible monolítico, hecho normalmente de aluminio, se asocia con los brazos 207 sensores de desplazamiento. El ensamble 211 de motor, normalmente un ensamble de bobina motriz VCA, sirve para mover los diversos componentes y se asocia con un ensamble 213 magnético, normalmente hecho de elementos de tierras raras. Las matrices 215 de sensores ópticos sirven para interrogar y medir la respuesta de coagulación. Las matrices 215 de sensores son normalmente matrices de sensores de desplazamiento diferencial infrarrojas.

Preferiblemente, en el dispositivo, por lo menos la primera y segunda superficies de las placas 101 y 103 se han recubierto con texturas, sustancias u otros materiales para inducir, ralentizar o modificar de otro modo el proceso de coagulación con el fin de seleccionar a favor o en contra de los aspectos específicos de la coagulación de la muestra para diagnóstico u otros propósitos. La modificación a las superficies puede incluir aquellas que mejoran la reactividad de fijación o activación de las plaquetas o proteínas de la sangre. De forma similar, dicha modificación puede reducir la reactividad de fijación de plaquetas o proteínas de sangre, o la activación resultará más claramente evidente a partir de la siguiente descripción detallada de dichos tratamientos o recubrimientos.

El dispositivo es capaz de analizar la reología y coagulación de la sangre de sangre entera fresca o cualquier fracción de la misma sin necesidad de agregar reactivos externos, tales como factor tisular, caolín, iniciador, citrato y otros. Dichas sustancias y otras se pueden agregar opcionalmente por razones analíticas detalladas, pero en la realización más deseada del dispositivo no son necesarias.

De acuerdo con el ensamble, el dispositivo 11 se configura para medir en tiempo real o con un retardo mínimo el balance dinámico entre un estado homeostático pro y antitrombótico mediante muestras secuenciales de la misma persona o animal. En un aspecto más preferido, los motores 15 y 17 son motores de accionamiento de bobina de voz lineal, pero pueden ser cualquier otro tipo de dispositivo capaz de impulsar un movimiento lineal.

En una realización, la detección de la coagulación se hace ópticamente al medir la interacción mecánica entre la primera y segunda superficies de las placas 101 y 103 que resulta de cambios en la viscosidad del fluido muestra y la fijación a las superficies de las placas. En un aspecto preferido, se controlan los movimientos relativos entre las dos placas 101 y 103 para generar formas de onda seleccionadas arbitrariamente con el fin de inducir tasas de corte de fluido deseadas en amplitudes, frecuencia, duración y secuencias seleccionadas de tal manera que el dispositivo está capacitado para emular el corte del fluido según se desee en un rango muy amplio, desde DC (corte cero), hasta tasas de corte que podrían provocar la cavitación del fluido y destrucción posterior de los componentes celulares de la muestra, y que incluyen continuamente todos los puntos en el espectro de tasa de corte entre estos dos puntos.

Más específicamente, la tasa de corte se controla en una secuencia de valores para generar protocolos específicos o paradigmas de movimiento de placas para diagnóstico dirigido u objetivos analíticos, tales como iniciación rápida de la coagulación primaria, evaluación viscoelástica destructiva o no destructiva de coagulación en fase temprana, media, o en fase tardía, emulación de protocolos de tasa de corte aceptados clínicamente o de otra forma reconocidos para comparación con otros dispositivos comerciales o experimentales, o prueba de validación contra estándares conocidos. Si bien se puede utilizar luz para detección óptica, está claro que se puede utilizar el espectro electromagnético completo de las ondas para generar señales análogas representativas de las propiedades de coagulación de la gotita de muestra para mecanismos de coagulación primarios y secundarios.

Cabe notar que cuando se utiliza aquí el término “muestra sanguínea”, se debe entender que significa sangre entera, una mezcla de sangre entera con una o más sustancias, una fracción de sangre entera que contiene uno o más de los constituyentes de sangre entera, una fracción de sangre entera mezclada con una o más sustancias no sanguíneas, o un constituyente sanguíneo purificado, tal como plaquetas sanguíneas o suero, una preparación de sangre reconstituida, una muestra sanguínea modificada, o un sustituto de sangre.

En una realización específica, se pueden emplear casetes 19 de muestra intercambiables, cada uno sirve para una función analítica y de mantenimiento o calibración diferente. Un casete 19 puede ser para calibración y validación regular del dispositivo 11. Alternativamente, dicho casete 19 desechable y reemplazable puede servir para calibrar el dispositivo 11, recibir la muestra sanguínea, conservar la muestra sanguínea, permitir diferentes geometrías de cámara de muestra para protocolos de prueba diferentes, mantener la viabilidad de la muestra durante una prueba, servir para eliminación segura de la muestra para almacenamiento tal como congelación, liofilización etc., o para desechar la muestra sin exposición a la muestra sanguínea. En una realización, el casete 19 permite la recolección de la muestra sanguínea por medio de simple acción capilar eliminando la necesidad de utilizar dispositivos de extracción y medición de muestra.

Como se apreciará por aquellos medianamente versados en la técnica, los casetes 19 se pueden fabricar para diferentes pruebas y aplicaciones con diferentes separaciones de placas de muestra, diferentes propiedades químicas y ópticas de superficie, y variaciones similares para análisis y pruebas de validación.

El casete 19 puede contener dispositivos electrónicos de interrogación ópticos que permiten la detección del estado de la sangre, el tipo, pH, oxigenación, metabolitos, toxinas u otras medidas detectables por medios ópticos. El dispositivo 11 es tal que a través de sus dispositivos electrónicos puede conformar una interfaz con otros sistemas de laboratorio tales como microscopios, etc. Preferiblemente las placas 101 y 103 son ópticamente claras para permitir que las señales ópticas pasen a través de la muestra sanguínea permitiendo visualización óptica directa de una porción o la totalidad de la muestra sanguínea entre las superficies planas. Esto permite la transmisión, reflexión, reflexión interna, absorción selectiva, polarización o rotación óptica, reflexión interna frustrada (ya sea parcial o total), y conducción de rayos láser u otras superficies de luz.

Como ya se ha indicado, el casete 19 puede contener un dispositivo de almacenamiento de memoria permanente no volátil tal como EEPROM 117, para contener datos iniciales que identifican el casete, lote, fecha de fabricación, y detalles de construcción, así como también permitiendo el almacenamiento de datos clave tales como información de identificación de muestra definida por el usuario, tiempo de iniciación de prueba, duración de la prueba, y datos y resultados de salida de prueba específicos, para ser almacenados permanentemente con cada muestra hasta su destrucción.

Los casetes 19 pueden contener fluidos adicionales u otros materiales tales como aditivos, conservantes, agentes de sellado o de barrera, y otros agentes similares que se pueden agregar a o formar capas en la parte superior de la muestra sanguínea antes, durante o después de la prueba. En una realización no mostrada específicamente en los dibujos, en lugar de movimiento lineal, se puede utilizar movimiento rotativo para inducir corte adicional a o como una sustitución del desplazamiento lineal discutido previamente.

Como se construye, el dispositivo 11 es capaz de suministrar corte mecánico a la muestra sanguínea sobre un amplio rango dinámico de oscilaciones mecánicas, que incluyen 0,0001 Hz a 1000 Hz, empleando un sintetizador 33 digital previamente descrito, normalmente un sintetizador de canal dual, con la capacidad de generar formas de onda periódicas regulares tales como ondas sinusoidales, ondas triangulares, ondas cuadradas o de ciclo de servicio, frecuencia y amplitud variables, más la capacidad para generar formas de onda arbitrarias con cambios rápidos en todos los parámetros, tales como rapidez de respuesta, amplitud, etc., o que también pueden mantener desplazamientos mecánicos (DC) estables de una cualquiera o ambas las superficies planas. Los motores 15 y 17 pueden estar accionados por impulsores 35 en una manera en la que uno cualquiera o ambos mecanismos de impulsión se acoplan con los motores 15 y 17, y se pueden emplear simultáneamente para efectuar un movimiento lineal, o ya sea donde se puede emplear como un mecanismo único o conjuntamente con el otro mecanismo que sirve como un sensor de precisión para desplazamiento mecánico. En dicho sistema, se incorporan características mecánicas, tales como mecanismos compatibles monolíticos de múltiples barras de 4

barras, para eliminar la histéresis mecánica del uso de superficies deslizantes o de rodamientos diferentes a aquellas asociadas con la muestra sanguínea propiamente dicha.

Se puede incorporar software de reducción y análisis de datos en los dispositivos electrónicos del aparato con el fin de permitir que los parámetros de coagulación de la sangre medidos resultantes se almacenen para recuperación posterior, se transfieran a un computador u otro dispositivo para visualización, almacenamiento o análisis, visualización gráfica visualización en forma numérica con unidades físicas, o visualización en forma de íconos o forma simbólica para indicar un diagnóstico específico, indicación clínica, o cambio paramétrico de significado clínico. El software permitirá que los datos resultantes se representen de tal manera que permitan al usuario comparar los resultados directamente con resultados similares o análogos que podrían ser expresados por otros dispositivos con funciones similares, o para visualizar los datos de tal manera que proporcionen una comparación con valores o rangos estándar aceptados para parámetros de coagulación. En este contexto, se debe notar que una interfaz de usuario (no mostrada) se implementa con el dispositivo tal como una interfaz de usuario LCD.

El dispositivo 11 emplea placas 101 y 103 con protocolos de movimiento acoplados con análisis de datos y software de reducción de datos para permitir evaluación directa de, por ejemplo, la función de las plaquetas, función de la cascada de coagulación, reología de los glóbulos rojos (RBC), agregación de RBC, efectos de agentes pro o anticoagulantes, fibrinólisis, y otras características de coagulación de la sangre. El dispositivo 11, con requerimientos de usuario e interfaces de usuario apropiados se puede clasificar como "simple" (clasificación CLIA "exenta") para permitir el uso en casa y por usuarios sin experiencia. El casete desechable se configura para recoger y retener la muestra sanguínea durante la recolección simple, sin experiencia, de la muestra de fluido sin requerir el uso de ninguna pipeta, jeringa u otro dispositivo de medición para recolección de la muestra sanguínea. El casete 19 permite la manipulación, almacenamiento, recuperación, y eliminación segura de la muestra sanguínea recolectada, y se puede fabricar para permitir el ajuste del área superficie y la separación entre las placas para permitir el uso de volúmenes muy pequeños de sangre, normalmente del orden de menos de 1 mL.

El dispositivo 11 y el casete 19 permiten una inspección microscópica óptica de la mayoría o la totalidad del volumen de muestra antes, durante, o después del análisis coagulométrico, utilizando las disposiciones microscópicas estándar e invertida. El dispositivo 11 se puede emplear para diagnosticar y cuantificar enfermedades y trastornos de coagulación de la sangre, que incluyen pero no se limitan a afecciones inducidas, adquiridas, y congénitas tales como coagulopatías inducidas por trauma (TIC), enfermedad de von Willebrand (vWD), consumo del factor de coagulación, consumo de plaquetas, trombastenia, agotamiento metabólico de plaquetas, hemodilución, sobre-activación de proteínas C, S, y rutas fibrinolíticas, reología de RBC alterada, y productos terapéuticos que modulan la coagulación administrados de forma inadecuada, y otras enfermedades y afecciones de la coagulación de la sangre.

Todavía adicionalmente, el dispositivo 11 puede evaluar con rapidez las coagulopatías en el campo en un periodo de tiempo inferior a 15 minutos, y preferiblemente menor de 4 minutos, en el sitio de una lesión o trauma, durante el transporte, o en cualquier otro momento durante el curso del rescate, primera respuesta, tratamiento, intervención quirúrgica, o recuperación. El uso de tecnología de alimentación y retroalimentación sirve para estabilizar la muestra sanguínea con el fin de resistir los efectos del ruido mecánico externo, vibración, y choque por impacto. Se puede efectuar la prueba en el transcurso del tiempo de los cambios en la coagulación tanto primaria como secundaria durante la fase de respuesta médica temprana al trauma y la pérdida de sangre. De forma similar, se puede realizar la prueba intraquirúrgica de la coagulación primaria y secundaria, y los cambios en estos mecanismos durante el curso de la cirugía.

El dispositivo 11 se puede utilizar para detección in vitro rápida de compuestos bioactivos destinados a afectar los mecanismos de coagulación primaria o secundaria. También se pueden utilizar para la guía de tratamiento clínico de enfermedades de los mecanismos de coagulación primaria o secundaria.

De forma similar, el dispositivo 11 y el casete 19 se pueden modificar para uso en la medida de las propiedades reológicas de otras sustancias corporales de interés clínico y de investigación, tales como la mucosa pulmonar, para el estudio de y guía clínica del tratamiento de fibrosis quística, por ejemplo, dichas aplicaciones que requieren un casete diseñado especialmente (desechable) y protocolos de prueba especializados y firmware, o para uso en el estudio de nuevos y novedosos fluidos con reología variable.

El dispositivo 11 emplea medios opto-electrónicos e inalámbricos que permiten que se emplee de forma simultánea más de un dispositivo, o con muestras múltiples, cada una con diferentes tiempos de iniciación de prueba y duraciones de prueba distintas o protocolos de prueba en cámaras de muestra diferentes, para proporcionar un conjunto rico de datos de coagulación a un ordenador central o dispositivo de recolección y visualización de datos. Esto permite que se puedan monitorizar de forma simultánea muchas muestras para rastrear los cambios dinámicos en el estado de coagulación de la sangre de un individuo durante cirugía o recuperación, o durante el transporte o tratamiento en el campo.

Como se ha discutido previamente, determinadas realizaciones de la invención pueden tomar la forma de recubrimientos de adición a las placas 101 y 105, normalmente placas de vidrio, sobre las superficies que entran en contacto con la muestra sanguínea. Estos recubrimientos pueden tener un carácter que promueve la adherencia y activación de las plaquetas, tal como colágeno, más específicamente colágeno tipo IV, de origen humano o bovino. Del mismo modo, el recubrimiento se puede derivar la matriz extracelular (ECM) de fibroblastos cultivados, o de endotelio cultivado, o derivado del tejido subendotelial natural de vasos sanguíneos vivos de origen humano o animal. Los componentes moleculares particulares de la matriz, tales como vitronectina o fibronectina pueden comprender el recubrimiento o tener una característica enriquecida de la matriz para mejorar las propiedades de adhesión. El recubrimiento también puede ser de naturaleza sintética que promueva la adherencia y/o activación de plaquetas, tal como poliamidas o poliglucosaminas, más específicamente β -N-acetilpoliglucosamina de origen natural o sintético. Otras realizaciones pueden incorporar recubrimientos sobre las placas 101 y 105 para modular la función de plaquetas, tales como materiales capaces de liberar activadores de la función plaquetaria, por ejemplo, adenosinadifosfato o epinefrina, o inhibidores de la función plaquetaria tales como prostaglandinas, por ejemplo, prostaciclina o prostaglandina E-1.

Otra realización de la invención puede tomar la forma de recubrimientos de adición a las placas 101 y 105 que promueven, inician, o modulan el proceso de coagulación y polimerización de fibrina. Estos recubrimientos pueden tomar la forma de materiales capaces de liberar sílice micronizada, o caolín, o factor tisular (natural o recombinante), u otros dichos agentes que se sabe promueven etapas en la cascada de coagulación. Los recubrimientos también pueden ser de una naturaleza tal que invierta los anticoagulantes que pueden estar presentes en la muestra sanguínea, tales como un material capaz de liberar la enzima heparinasa para eliminar heparina, o calcio mineralizado para invertir citrato. Estos recubrimientos se pueden preferir para pruebas de sangre en pacientes que no tienen suficiente recuento de plaquetas o función para poder iniciar la coagulación por el mecanismo de activación de plaquetas inducido por corte. Por la misma razón, los recubrimientos pueden incorporar una fuente de fosfolípidos, ya sea de origen natural o sintético, o contener tromboplastinas parciales o completas para imitar los agentes utilizados en las pruebas de coagulación clínica estándar tales como el tiempo de protrombina (PT) o tiempo parcial de tromboplastina (PTT).

En otra realización adicional de la invención, se pueden agregar recubrimientos a las placas que inhiben o modulan o invierten los efectos de hiperfibrinólisis en la muestra sanguínea, tales como materiales capaces de liberar ácido epsilon-aminocaprónico (EACA), o ácido transexámico, o aprotinina, u otros compuestos de antiplasmina o productos químicos que afecten la acción de la enzima plasmina. Se pueden preferir estos recubrimientos para pruebas de sangre de pacientes en un estado grave de hiperfibrinólisis que dificulta la capacidad para extraer otra información útil acerca de los componentes del sistema de coagulación/ hemostasis en la muestra (y por consiguiente en el paciente) a menos que se eliminen los efectos inmediatos de la plasmina en el sistema de prueba. Del mismo modo, los recubrimientos pueden contener compuestos reguladores de naturaleza ácida o básica para ajustar el pH de la muestra sanguínea al nivel óptimo deseado comprendido entre pH 7,2 y 7,4 u otro nivel especificado con el fin de evitar la pérdida de información cuando la muestra presenta acidez o basicidad excesiva debido a afecciones graves en el paciente. Estos compuestos reguladores pueden tomar la forma de sales o aminoácidos u otros compuestos solubles polímeros de ión bipolar liberados, biocompatibles con la sangre para el propósito de producir y mantener el pH deseado.

Estos y otros recubrimientos a ser agregados a las placas 101 y 105 de la presente invención en general no alteran la geometría del espacio de muestra sanguínea entre las placas 101 y 105, o el movimiento y control de las placas 101 y 105 por el mecanismo motorizado, más allá de la capacidad del sistema para ajustarse con el fin de mantener el espacio requerido dentro de las especificaciones. Por esta razón, los métodos preferidos para fabricación de dichos recubrimientos sobre placas de vidrio pueden incluir el uso de carga y depósitos electrostáticos de los materiales deseados directamente en contacto con los elementos de vidrio, o al estratificar hidrogeles moleculares delgados y emulsiones portadoras que contienen los agentes deseados en una forma de liberación adecuada para activación inmediata cuando se ponen en contacto con la muestra sanguínea.

Los recubrimientos especificados pueden estar constituidos por agentes simples para un único propósito, o pueden ser una mezcla combinada de varios o más de los recubrimientos especificados para propósitos de soporte múltiples. Una realización puede comprender diferentes recubrimientos en las dos superficies, uno de un tipo y el otro de tipo diferente o a una densidad o modificación diferente del recubrimiento similar en el miembro opuesto. En una realización adicional, se pueden aplicar uno o más recubrimientos a densidades o concentraciones diferentes en distintas áreas de una o ambas superficies, o con gradientes de densidad de recubrimiento lineales, radiales o de otro tipo sobre una o ambas superficies. El patrón o gradiente para cada tipo de recubrimiento puede diferir de aquellos otros tratamientos de recubrimiento de superficie en las mismas superficies o superficies opuestas. Si bien en una realización de ejemplo las superficies son de vidrio, las mismas pueden ser de cualquier otro material capaz de aceptar sobre sí mismo los recubrimientos, y de funcionar de la manera propuesta, así como será evidente para aquellos medianamente versados en la técnica.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo (11) para medir la respuesta de coagulación en una muestra sanguínea, que comprende:
- 5 un primer elemento (101) que tiene una primera superficie, y un segundo elemento (103) que tiene una segunda superficie, dicho primer elemento se posiciona para tener dicha primera superficie que enfrenta dicha segunda superficie de dicho segundo elemento, y separada una distancia suficiente para permitir que una gotita de muestra sanguínea entre en contacto con dicha primera superficie y dicha segunda superficie e inicie la coagulación, y dichos primer elemento y segundo elemento se puedan mover en relación uno con otro en una dirección paralela utilizando movimiento lineal y/o rotativo;
- 10 un mecanismo (105, 107, 109) de impulsión conectado a por lo menos uno de dicho primer elemento y dicho segundo elemento para mover linealmente dicho primer elemento y dicho segundo elemento con relación cada otro en paralelo utilizando movimiento lineal y/o rotativo cuando una muestra sanguínea está en contacto con dicha primera superficie y dicha segunda superficie;
- 15 caracterizado porque dicho dispositivo adicionalmente comprende un sistema (111) de sensores de detección ópticos para detectar la interacción de la luz con una muestra sanguínea localizada entre dichos primer elemento y segundo elemento, como una indicación de la respuesta de coagulación de dicha muestra sanguínea.
- 20 2. El dispositivo (11) de la reivindicación 1, en donde dichos primer elemento (101) y segundo elemento (103) forman un cartucho (19) de recolección de muestra sanguínea que es separable de dicho dispositivo, en donde dicho cartucho de recolección de muestra sanguínea comprende adicionalmente un dispositivo (117) de memoria en dicho cartucho para almacenamiento de datos que se relacionan con una muestra sanguínea probada.
- 25 3. El dispositivo (11) de la reivindicación 1, en donde el mecanismo (105, 107, 109) de impulsión está programado para mover el primer elemento (101) y el segundo elemento (103) a velocidades diferentes relacionadas entres sí para detectar diferentes mecanismos implicados en una respuesta de coagulación de una muestra sanguínea.
- 30 4. El dispositivo (11) de la reivindicación 1, en donde dicho sistema (111) de sensores de detección óptica se adapta para detectar la fijación de la muestra sanguínea a la primera superficie y la segunda superficie como una indicación de la respuesta plaquetaria durante la coagulación.
- 35 5. El dispositivo (11) de la reivindicación 1, en donde dicha primera y segunda superficies (1 y 2) tienen por lo menos una superficie que ha sido tratada para inducir, ralentizar o modificar el proceso de coagulación para seleccionar aspectos específicos en favor o en contra de coagulación de la muestra para otros propósitos, en donde dicho tratamiento de las superficies opcionalmente ya sea aumenta la fijación, reactividad o activación de plaquetas o proteínas o disminuye la fijación, reactividad o activación de plaquetas o proteínas de la sangre.
- 40 6. El dispositivo (11) de la reivindicación 1, configurado para analizar la reología y coagulación de la sangre de sangre entera fresca o alguna fracción de la misma sin agregar reactivos externos o se configura para medir sin retardo funcional alguno el equilibrio dinámico entre el estado hemostático pro y antitrombótico por muestras secuenciales de la misma persona o animal.
- 45 7. El dispositivo (11) de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente por lo menos uno de:
- por lo menos un microcontrolador (25) para controlar la operación de dicho mecanismo (105, 107, 109) de impulsión y sistema (111) de sensores de detección óptica;
- 50 por lo menos un sensor (29, 31) de desplazamiento para detectar y controlar la cantidad de movimiento relativo entre dicho primer elemento (101) y dicho segundo elemento (103);
- un módulo de interfaz de conexión para conectar y comunicar entre el dispositivo y un sistema externo; y
- 55 un convertidor (37) análogo a digital conectado al sistema de sensores de detección óptica para convertir señales análogas indicativas de la respuesta de coagulación de una muestra sanguínea en señales digitales para almacenamiento de las mismas.
- 60 8. El dispositivo (11) de la reivindicación 1, en donde el mecanismo (105, 107, 109) de impulsión comprende un dispositivo capaz de impulsar el movimiento lineal.

9. Un método para medir la respuesta de coagulación en una muestra sanguínea, que comprende:

colocar una gotita de muestra sanguínea entre y en contacto con la primera y segunda superficies que se enfrentan de placas (101, 103) sustancialmente paralelas dispuestas una frente a otra; y

mover por lo menos una placa (101, 103) con respecto a la otra placa (101, 103) a una velocidad predeterminada utilizando movimiento lineal y/o rotativo;

caracterizado porque dicho método comprende adicionalmente la etapa de detectar ópticamente la respuesta de coagulación de la gotita de sangre al medir la interacción mecánica entre la primera y segunda superficies resultantes de los cambios en la viscosidad del fluido de muestra y la fijación a las superficies de placas.

10. El método de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente mover por lo menos una placa (101, 103) a una primera velocidad y detectar ópticamente la adherencia de la gotita de muestra sanguínea a la superficie de las placas para determinar la respuesta plaquetaria durante la coagulación y opcionalmente comprende adicionalmente mover posteriormente por lo menos una placa a una segunda velocidad más lenta que la primera velocidad, y detectar ópticamente el nivel de coagulación de la muestra sanguínea como indicadora de la respuesta de polimerización de la fibrina.

11. El método de la reivindicación 9, en donde el movimiento relativo entre las dos placas (101, 103) se controla para generar formas de onda seleccionadas arbitrariamente para inducir tasas de corte del fluido deseadas en amplitudes, frecuencia, duración y secuencia seleccionadas, de modo que el dispositivo está capacitado para emular el corte del fluido según se desee en un rango muy amplio, desde DC (corte cero) hasta tasas de corte que podrían provocar cavitación del fluido y destrucción subsiguiente de los componentes celulares de la muestra, y que incluye continuamente todos los puntos en el espectro de tasa de corte entre estos dos puntos, en donde la tasa de corte se controla opcionalmente en una secuencia de valores para generar protocolos específicos o paradigmas de movimiento de placas para diagnósticos dirigidos u objetivos analíticos, tales como iniciación rápida de coagulación primaria, evaluación viscoelástica destructiva o no destructiva de la coagulación temprana, de fase intermedia, o de fase tardía, emulación de protocolos de tasa de corte aceptados clínicamente o reconocidos de otra forma para comparación con otros dispositivos comerciales o experimentales, o prueba de validación contra estándares conocidos.

12. El método de la reivindicación 9, en donde dichas placas (101, 103) son parte de un casete (19) insertable en un dispositivo (11) para medir la coagulación, y en donde dichas placas son transparentes, y en donde opcionalmente el casete comprende adicionalmente la memoria (117), y comprende adicionalmente almacenar allí información acerca de la respuesta de coagulación resultante de dicha detección óptica.

13. El método de la reivindicación 9, en donde dicha detección óptica se realiza al transmitir ondas electromagnéticas en la gotita de muestra, y detectar por lo menos una de transmisión, absorción, reflexión y refracción de las ondas electromagnéticas a través de la gotita de muestra en detectores de luz respectivos, para generar señales análogas representativas de las propiedades de coagulación de la sangre en la gotita de muestra para mecanismos de coagulación primaria o secundaria, y opcionalmente comprende adicionalmente convertir dichas señales a señales digitales, almacenar las señales digitales y analizar las señales digitales almacenadas de una manera predeterminada para obtener información seleccionada acerca de la respuesta de coagulación de la sangre en la gotita de muestra.

14. El método de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente por lo menos un motor (15, 17) accionador de bobina de voz conectable a por lo menos una placa (101, 103) para mover dicha por lo menos una placa, y mover dicha por lo menos una placa con dicho motor, y opcionalmente comprende adicionalmente un procesador (33) conectado a dicho motor y que controla la operación del mismo con dicho procesador de una forma predeterminada.

15. El método de la reivindicación 9, que comprende:

mover una placa (101, 103) con relación a la otra placa (101, 103) de una manera que provoque que la otra placa se mueva debido al acoplamiento visco-elástico entre la sangre y la otra placa; y determinar las propiedades viscoelásticas de la sangre a partir del movimiento de la otra placa; o

detectar las tasas de deformación provocadas por el movimiento de una placa y la otra placa provocada por el acoplamiento visco-elástico entre una placa y la otra placa provocada por la muestra sanguínea; y determinar el estado de coagulación de la sangre por análisis de inferencia con base en la visco-elasticidad de la muestra sanguínea determinada a partir del acoplamiento mecánico entre las dos placas y dichas tasas de deformación resultantes; o.

medir de manera continua la viscoelasticidad de la sangre durante el tiempo para monitorizar los cambios con el tiempo de la respuesta de coagulación de la sangre.

1/3

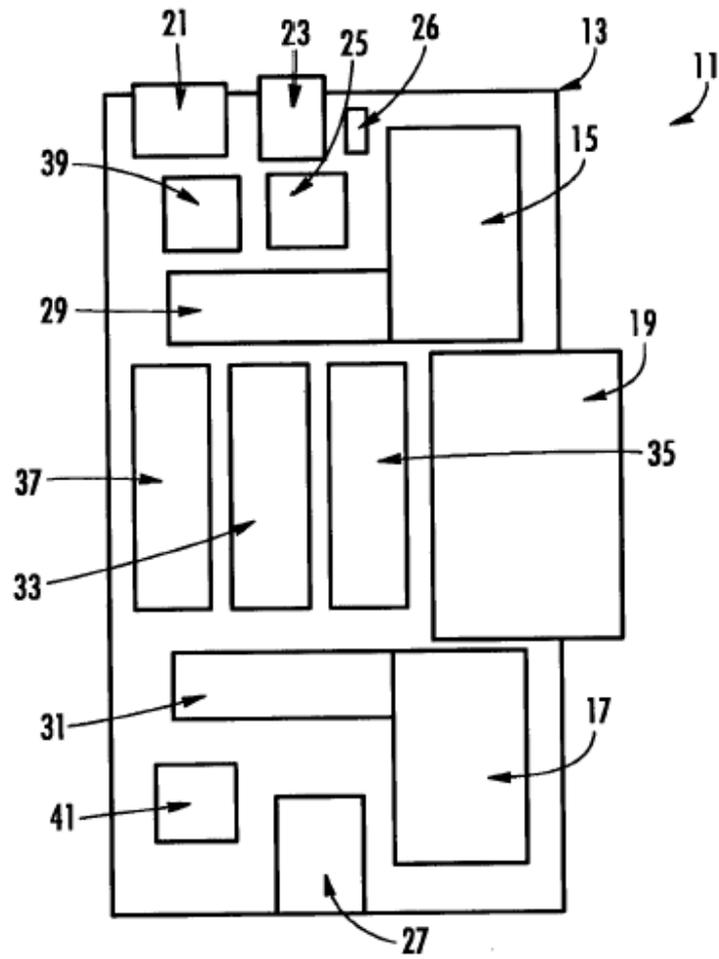


FIG. 1

2/3

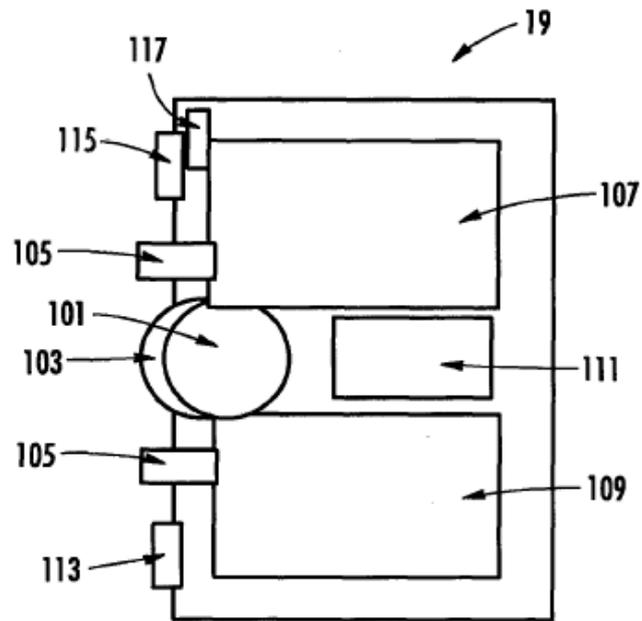


FIG. 2

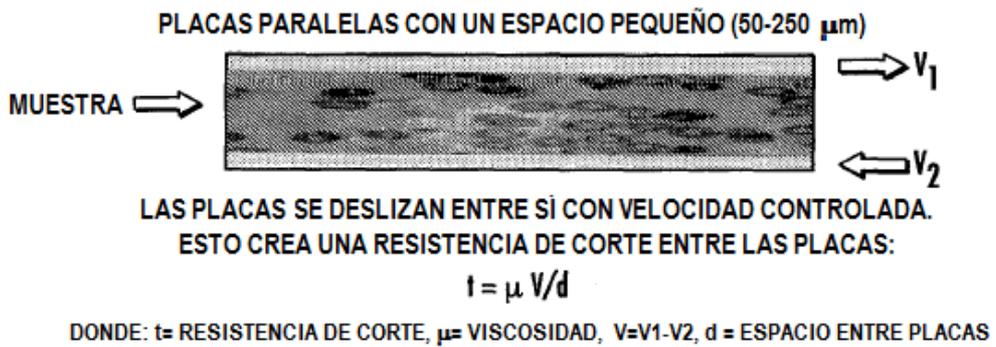


FIG. 3

3/3

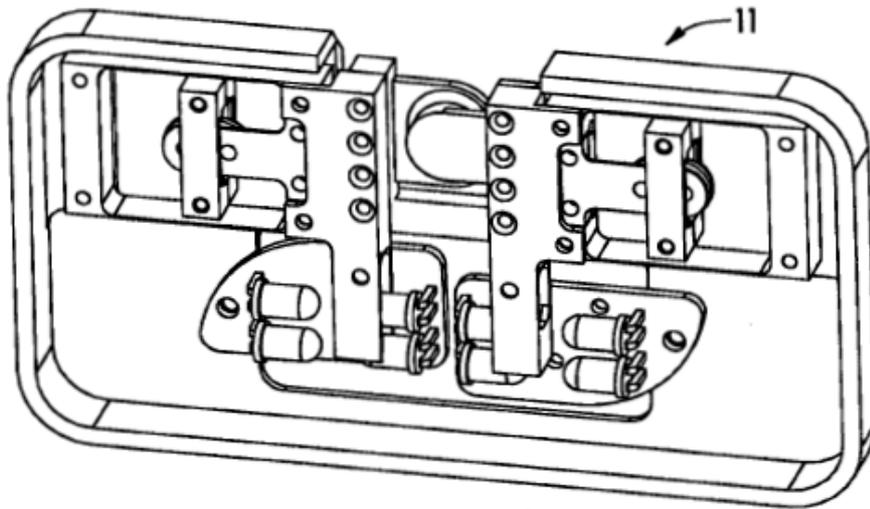


FIG. 4

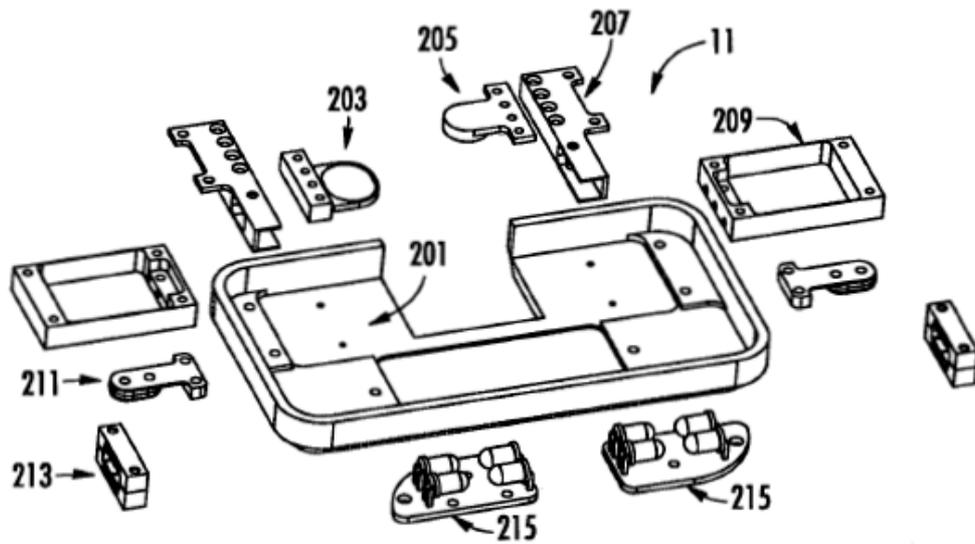


FIG. 5