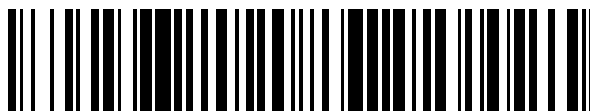


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 035**

51 Int. Cl.:

B01L 9/00 (2006.01)

G01N 1/38 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2003 E 10179313 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2263798**

54 Título: **Instrumento de análisis de sangre**

30 Prioridad:

20.11.2002 SE 0203435

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

20.06.2017

73 Titular/es:

**BOULE MEDICAL AB (100.0%)
P.O. Box 42056
126 13 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**BERNDTSSON, INGEMAR;
SVENSSON, LARS y
NIKLASON, LENNART**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 618 035 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

Instrumento de análisis de sangre

La presente invención se refiere a un instrumento de análisis de sangre para usar con un cartucho desechable y a un método para medir una muestra de sangre en dicho instrumento de análisis de sangre utilizando dicho cartucho desechable.

Al hacer análisis de sangre en este campo, es deseable realizar tales pruebas con aparatos simples aunque fiables que puedan ser manejados incluso por personal relativamente inexperto. No obstante, existe el requisito de que se tome y manipule una muestra de sangre en condiciones higiénicas estrictas y que ni la muestra ni sus residuos, ni los líquidos diluyentes o de aclarado que se utilicen al probar la muestra, puedan entrar en contacto con los seres humanos. De ese modo, no habrá desechos y todo el material contaminado permanecerá dentro del aparato.

En el estado de la técnica, se conoce contar células sanguíneas haciendo que un volumen de muestra de sangre diluida pase por un denominado capilar, es decir, un orificio extremadamente pequeño, generalmente en un rubí, teniendo el orificio un diámetro considerablemente mayor que el tamaño de una célula sanguínea, típicamente 80 μm . Se aplica una tensión sobre el capilar y, cuando una célula sanguínea pasa a través del orificio, la resistencia eléctrica cambia. Esto se debe a que las células pueden considerarse como aislantes. Cada cambio en la resistencia puede ser detectado por un equipo electrónico adecuado, y la suma de todos los cambios detectados corresponde al número de células sanguíneas que han pasado a través del capilar. Con el fin de obtener la concentración de células en la muestra original, la concentración de células en la muestra diluida se multiplica por el factor diluyente, típicamente 1: 40000 cuando se cuenta el número de glóbulos rojos (RBC). Es obvio que la medición de los volúmenes de muestra y de los volúmenes de líquido diluyente debe realizarse de forma precisa y repetible, de manera que no sólo se pueda garantizar siempre un grado correcto de dilución, sino también que se asegure una mezcla completa y uniforme de los dos volúmenes.

Del documento WO 99/01742 se conoce un dispositivo de muestreo desechable para un aparato para contar partículas contenidas en un líquido, tales como células sanguíneas en una muestra de sangre. Este dispositivo puede realizar una fase de dilución.

Un aparato de análisis de sangre para llevar a cabo una dilución de un pequeño volumen definido de una muestra de sangre contenida en un tubo capilar se describe en el documento US 6.284.548. La dilución implica una etapa de predilución y una etapa de dilución final.

Un dispositivo para diluir y mezclar una muestra líquida, tal como una muestra de sangre para realizar una prueba CRP, se describe en el documento WO 01/75416. La muestra está contenida en un tubo capilar y se mezcla en una primera etapa con un agente diluyente para proporcionar una muestra diluida. En una segunda etapa, se puede mezclar un tercer medio, tal como anticuerpos, con la muestra diluida.

Incluso aunque algunos de los dispositivos de la técnica anterior pueden hacer dos diluciones, ninguno de ellos puede hacer dos diluciones de manera simultánea a diferentes relaciones de dilución, lo cual es deseable para realizar, por ejemplo, el recuento simultáneo de glóbulos blancos y rojos.

Un aparato desechable para su uso en análisis de sangre, que tiene uno de los presentes coinventores como inventor único, se describe en el documento SE 0103877-7 presentado el 21 de noviembre de 2001 y publicado como SE521252 C2. Presenta una solución al problema de proporcionar tal aparato permitiendo la dilución simultánea de una muestra de sangre a dos relaciones de diluciones definidas. También puede retener todo el material contaminado dentro del mismo.

Este aparato anterior comprende un alojamiento en forma de bloque que tiene unos receptáculos primero y segundo; unos cilindros primero y segundo, teniendo cada uno un pistón móvil en el mismo y conteniendo cada uno un volumen definido de un diluyente; una válvula que incluye un cuerpo de válvula que tiene tres canales de cuerpo de válvula que se extienden a su través y que pueden colocarse en tres posiciones distintas. En una posición, los receptáculos se ponen en comunicación simultánea con uno de cada uno de los cilindros a través de pares de canales. Uno de los receptáculos, como un primer medio para recibir una muestra de sangre, está adaptado para recibir un tubo capilar de muestreo de sangre.

A pesar de cumplir los objetivos establecidos, este aparato presenta algunos inconvenientes. Uno se refiere a la fabricación del alojamiento en forma de bloque, que es costoso y complicado debido a sus diversos cilindros, y lo hace inadecuado para el moldeo por inyección. Otro se refiere al uso de cilindros como medios para contener el diluyente y de pistones móviles dentro de los cilindros para desplazar el diluyente. Esto se manifiesta particularmente durante el transporte aéreo cuando los pistones tienden a moverse sin control debido a una presión de aire circundante variable.

La presente invención tiene por objeto presentar un instrumento de análisis de sangre para su uso con un cartucho desechable y un método para medir una muestra de sangre en dicho instrumento de análisis de sangre utilizando dicho cartucho desechable.

5 Para cumplir este objetivo, la presente invención propone un instrumento de análisis de sangre para su uso con un cartucho desechable, en el que dicho cartucho desechable está colocado de manera desmontable en el instrumento, comprendiendo dicho instrumento de análisis de sangre un medio adaptado para producir la mezcla de una muestra de sangre y un agente líquido en dicho cartucho desechable, y un sistema de medición que incluye dos estaciones de recuento de células, comprendiendo cada una, un orificio que permite estadísticamente que pase sólo una célula sanguínea a la vez y que cada una esté conectada a un conducto, caracterizado por un medio de accionamiento de presión adaptado para aplicar una presión sobre al menos una parte de un diafragma que sella un receptáculo seleccionado de dicho cartucho desechable; comprendiendo dicho cartucho desechable una pluralidad de receptáculos formados por una pluralidad de depresiones sobre una superficie de un alojamiento sellado por dicho diafragma, y una pluralidad de canales adaptados para conectar dichos receptáculos, sellando partes de dicho diafragma dichas depresiones que son flexibles; y estando dicho medio de accionamiento de presión adaptado para aplicar una presión sobre partes de dicho diafragma en receptáculos seleccionados de dicho cartucho desechable cuando dicho cartucho desechable está colocado en dicho instrumento para producir el flujo de una mezcla de dicha muestra de sangre y dicho agente líquido hacia adelante y hacia atrás entre dichos receptáculos seleccionados para influir en la mezcla de dicha mezcla en dicho cartucho desechable, formando de ese modo una muestra diluida; y conectándose cada conducto a una estación de recuento de células correspondiente en un extremo y teniendo una parte de aguja en otro extremo, estando dicha parte de aguja adaptada para ser insertada a través de una abertura sellada de dicho cartucho desechable para retirar dicha muestra diluida de un receptáculo seleccionado de dicho cartucho desechable a dicha estación de recuento de células correspondiente de dicho instrumento de medición.

20 Para cumplir este objetivo, la presente invención también propone un método para medir una muestra de sangre en dicho instrumento de análisis de sangre utilizando dicho cartucho desechable, comprendiendo dicho instrumento de análisis de sangre un medio adaptado para producir la mezcla de una muestra de sangre y agentes líquidos en dicho cartucho desechable para formar dos muestras diluidas, y comprendiendo dicho sistema de medición dos estaciones de recuento de células para contar células en las mencionadas dos muestras diluidas, conectadas a dos conductos, respectivamente, comprendiendo cada estación de recuento de células dicho orificio que permite estadísticamente que sólo pase una célula sanguínea a la vez, caracterizado por las etapas de introducir una muestra de sangre en dicho cartucho desechable colocado de manera desmontable en dicho instrumento de análisis de sangre; aplicar una presión sobre partes de dicho diafragma que sella recipientes seleccionados para producir el desplazamiento de líquidos desde y hacia varios receptáculos para asegurar una mezcla correcta de dicha muestra y dichos agentes líquidos; insertar dichas partes de aguja de los dos conductos mencionados en dicho cartucho desechable, y retirar muestras diluidas de dicho cartucho desechable a las correspondientes estaciones de recuento de células, respectivamente; y medir células sanguíneas en dichas muestras diluidas a medida que dichas células sanguíneas pasan a través de dichos orificios de las dos estaciones de recuento de células mencionadas, respectivamente.

35 A continuación, se describe una realización de la invención con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

La figura 1 es una vista en perspectiva de un cartucho que tiene receptáculos y canales en uno de sus lados, un tubo de muestreo asociado y una disposición de fotómetro;

La figura 2 es una sección central longitudinal en perspectiva a través del cartucho de la figura 1;

La figura 2a es una vista en perspectiva del soporte capilar;

40 La figura 3 es una vista en planta que muestra el cartucho en su posición de transporte;

La figura 4 es una vista en planta que muestra el cartucho en su posición de muestreo y que muestra también el dispositivo de muestreo y una parte de una punta de dedo;

La figura 5 es una vista en planta que muestra el cartucho en su primera posición de dilución o mezcla;

La figura 6 es una vista en planta que muestra el cartucho en su segunda posición de dilución o mezcla;

45 La figura 7 es una sección central longitudinal a través del cartucho tomada por la línea VII-VII en la figura 8;

La figura 8 es una vista en planta de una mitad del cartucho que muestra partes del diafragma cortadas;

La figura 9 es una vista en perspectiva de la corredera de válvula;

La figura 10 es una sección a través del cartucho tomada por la línea X-X en la figura 8, que muestra más detalladamente el funcionamiento del dispositivo; y

50 La figura 11 es una vista esquemática que muestra la etapa de medición y la etapa de limpieza posterior.

Un cartucho 20 de acuerdo con la presente invención se muestra en perspectiva en la figura 1. Comprende un alojamiento moldeado preferiblemente en forma de bloque 21 hecho de un material preferiblemente translúcido. Tiene una forma generalmente paralelepípedica que incluye paredes laterales más largas opuestas 22, 23, paredes laterales más cortas opuestas 24, 25, un lado inferior 26 y un lado superior 27. En el lado superior generalmente

plano 27 está formada una pluralidad de depresiones, en esta realización seis depresiones relativamente grandes que definen los receptáculos 28 - 33, y cinco depresiones relativamente estrechas que definen los canales 34 - 39.

Un diafragma 40 (figuras 2, 7, 8 y 10) está fijado de manera estanca al lado superior 27 del alojamiento 21 para cubrir todas las depresiones que forman los receptáculos y canales y para sellarlas con respecto al entorno.

- 5 Un orificio 41 se extiende centralmente desde la pared lateral más corta 24 hacia el centro del alojamiento (véase en concreto las figuras 2 y 7). Incluye una parte cilíndrica externa, relativamente ancha 41a que se combina mediante una parte troncocónica intermedia 41b, con una parte cilíndrica interior, relativamente estrecha 41c.

Relativamente cerca de su extremo exterior, un orificio 42 conecta la parte de orificio 41a a un extremo del canal 34, cuyo extremo opuesto se abre en el receptáculo 28.

- 10 En el extremo interior del orificio 41, un orificio 43 conecta su parte más estrecha 41c a un primer extremo del canal 37, cuyo segundo extremo opuesto se conecta a un orificio 44a que se abre en una abertura 45 que se extiende transversalmente a través del alojamiento 21 entre sus paredes laterales más largas 21 y 22.

- 15 La abertura 41 sirve para recibir en el alojamiento 21 un soporte 46 para un tubo capilar 47. El soporte capilar se muestra en particular en las figuras 1 y 2a, y en la figura 7, se muestra seccionado en su estado completamente introducido. Comprende un cuerpo 48 que se ajusta a la parte más ancha 41a del orificio 41 y que tiene una parte troncocónica 48a que coincide con la parte troncocónica 41b del orificio 41. Una parte de tapa 48b en el extremo posterior del cuerpo 48 hace contacto con una parte rebajada 24' de la pared lateral 24 alrededor de la boca del orificio 41 para limitar la extensión de introducción del soporte capilar en el orificio 41 (figura 7). Un orificio central 49 que se extiende desde el extremo delantero del soporte capilar 46 recibe una parte principal del tubo capilar 47, cuyo extremo libre delantero se abre cerca de donde se abre el orificio 43 en la parte estrecha 41c del orificio 41. El tubo capilar 47 tiene un diámetro exterior menor que el diámetro interior de la parte de orificio 41c, dejando así un espacio anular 50 entre el tubo capilar y la pared de la parte de orificio 41c. Una ranura anular 51 se forma en el cuerpo 48 para quedar situada opuesta al orificio 42, y un orificio transversal 52 se extiende diametralmente a través del mismo para abrirse en ubicaciones opuestas en la ranura 51. El orificio 52 corta el orificio 49 para establecer comunicación entre la ranura anular 51 y el tubo capilar 47 a través del orificio transversal 52 y, por tanto, desde el receptáculo 28, a través del canal 34, el orificio 42, la ranura 51, el orificio transversal 52, el tubo capilar 47, y el orificio 43 al canal 37.

- 30 Como se ve en parte en la figura 1 y más claramente en la figura 7, el cuerpo 48 del soporte capilar 46 tiene una hendidura 53 que se extiende desde su extremo delantero hasta la ranura anular 51, estableciendo así una comunicación entre el espacio anular 50 y la ranura anular 51. La hendidura 53 también hace que el soporte capilar sea flexible para facilitar la introducción del tubo capilar 47 en su interior.

En la abertura 45 se abre un extremo correspondiente de los canales 35, 36, 37, 38 y 39. El extremo opuesto correspondiente de estos canales se abre en los receptáculos 29, 30, 32 y 33.

- 35 Los canales 35 y 36 están alineados al igual que los canales 37 y 39. Los canales 35 y 37 son paralelos entre sí al igual que los canales 36, 38 y 39. La separación lateral entre los canales 35 y 37 es igual a la existente entre los canales 36 y 39 además de entre los canales 39 y 38.

- 40 La abertura 45 sirve para recibir de manera deslizante una corredera de válvula 54 mostrada en las figuras 2 y 7, y mostrada por separado en la figura 9. Comprende un cuerpo paralelepípedo que tiene superficies paralelas opuestas 54a, 54b. En la superficie 54a está formado un canal recto 55 que se extiende en la dirección transversal de la abertura 45 y que tiene un volumen bien definido, típicamente 10 μ l, y un canal en forma de L 56 que tiene una primera pata 56a que se extiende en la dirección transversal de la abertura 45, es decir, paralela al canal recto 55, y una segunda pata 56b que se extiende perpendicularmente a la misma. La separación entre el canal 55 y la primera pata 56a es igual a la separación lateral entre los canales 35/37 y 36/39/38, y la longitud de la segunda pata 56b es igual a la separación entre los canales 36 y 38.

- 45 La forma en sección transversal de la abertura 45 aparece mejor en la figura 10. Incluye una parte central que tiene lados paralelos 45a, 45b para soportar de manera deslizante las superficies de corredera de válvula 54a, 54b, respectivamente. La corredera de válvula 54 es guiada lateralmente por nervios paralelos 57 que sobresalen de la superficie 45b. Con el fin de no flexionar el material entre el lado 45b de la abertura y la superficie inferior 26 del cuerpo 21 debido a la introducción de la corredera de válvula en la abertura 45, la abertura se ensancha más allá de los nervios 57 y el espesor del material es reducido a lo largo de rebajes paralelos y parcialmente cilíndricos 45c, 45d, impartiendo así las propiedades elásticas de material restante que empujan la corredera de válvula 54 hacia la superficie 45a de la abertura 45. Alternativamente, la corredera puede hacerse con cierto grado de elasticidad para asegurar un sellado adecuado.

- 55 En las paredes laterales opuestas más largas 22 y 23 del alojamiento, están previstas unas aberturas 58, 59, 60 y 61 que proporcionan acceso a los receptáculos 31, 32, 30 y 33, respectivamente. Después del llenado de estos receptáculos (ver más adelante), las aberturas se cierran con tapones que pueden ser perforados por una aguja de

inyección o similar con el fin de inyectar un fluido en o retirar un fluido de los receptáculos correspondientes. De los tapones, en la figura 1 sólo se ven los tapones 62 y 63 que sellan los receptáculos 31 y 32, respectivamente.

La secuencia de funcionamiento del cartucho 20 se describirá ahora con referencia a las figuras 3 - 6 que muestran cuatro etapas sucesivas.

5 En la figura 3, se muestra la posición preparatoria o de transporte del cartucho 20. De antemano, se ha introducido un volumen bien definido, típicamente 2 ml, de un agente diluyente líquido D_1 en el receptáculo 33 que tiene una capacidad típica de 3 ml. Del mismo modo, se ha introducido en el receptáculo 30 un volumen bien definido, típicamente de 2 ml, de un agente diluyente líquido D_2 , que también tiene una capacidad típica de 3 ml. Los agentes diluyentes son típicamente una solución isotónica de cloruro sódico. Además, se ha introducido un volumen bien
10 definido, típicamente de 2 ml, de un agente de hemólisis líquido H en el receptáculo 32, que tiene típicamente una capacidad de 2 ml. (Debe tenerse en cuenta que se puede usar un agente de hemólisis seco como alternativa). Finalmente, el recipiente 31, que tiene típicamente una capacidad de 3 ml, se llena con un líquido de lavado, típicamente una solución isotónica de cloruro sódico. Los receptáculos 29 y 28, que tienen típicamente una capacidad de 1 ml, están vacíos.

15 En la posición de transporte, el soporte capilar 46 no se introduce completamente en el orificio 41. La corredera de válvula 54 está en una posición en la que las bocas de los canales 35, 36, 37, 38 y 39 están cubiertas por partes lisas, no rebajadas de la superficie de corredera de válvula 54a. En consecuencia, todos estos canales están cerrados con respecto a la corredera de válvula.

La figura 4 muestra la posición de muestreo. El soporte capilar se ha sacado del orificio 41 y se toma una muestra
20 de sangre S con el tubo capilar, tal como se ilustra en la figura 4. El tubo se aproxima a una gota de sangre B formada sobre una punta perforada F de un dedo, y la gota es aspirada mediante acción capilar para llenar completamente el tubo capilar 46 con un volumen definido de muestra S, típicamente de 10 μ l. Una vez tomada la muestra, el tubo capilar se vuelve a insertar en el orificio 41 y se empuja a su posición completamente insertada mostrada en la figura 7. En esa posición, la parte posterior del cuerpo de soporte capilar 48 que tiene una junta
25 tórica no mostrada, sella eficazmente el cuerpo 48 en el orificio 41. La corredera de válvula está todavía en su posición original.

La figura 5 muestra la primera etapa de dilución o mezcla. La corredera de válvula 54 se desplaza de tal manera que un extremo de su canal transversal 55 se comunica con el canal 37 y el otro extremo de la misma se comunica con el canal 39. Puesto que la ranura anular 52 está situada opuesta al orificio 42 en la posición completamente
30 introducida, se establece ahora comunicación entre el receptáculo 28 y el receptáculo 33.

Ahora, se hace que el agente diluyente D_1 fluya desde el receptáculo 33 a través del canal 39, el canal de válvula 55 y el canal 37 a la parte relativamente estrecha 41c del orificio 41. Allí, una parte del flujo se dirige a través del tubo capilar 47, desplazando así la muestra de sangre S contenida en su interior al canal transversal 52 y a la ranura anular 51. Otra parte del flujo se dirige a lo largo del exterior del extremo saliente del tubo capilar a la hendidura 53 y desde allí al canal transversal 52 y a la ranura anular 51 donde se encuentra con la muestra de sangre y se mezcla
35 con ella y la diluye. Juntos, los dos flujos terminarán en el receptáculo 28. A continuación, se hace que la mezcla fluya de nuevo a lo largo de las mismas dos trayectorias al receptáculo 33, donde se mezcla con el resto del agente diluyente D_1 que todavía está contenido en el mismo. El flujo hacia adelante y hacia atrás se repite hasta que se garantiza una mezcla adecuada. Cuando se completa la primera etapa de mezcla, un volumen definido de la muestra diluida en la primera etapa ($S + D_1$) permanece dentro del canal de corredera de válvula 55. Esto se debe a las relaciones típicas de volumen entre los receptáculos 28 y 33 que aseguran que el receptáculo 33 nunca será
40 vaciado. Con los volúmenes típicos indicados, la relación de dilución después de la primera etapa es 1:200.

La segunda etapa de dilución y mezcla se muestra en la figura 6. La corredera de válvula 54 se desplaza además de tal manera que un extremo de su canal transversal 55 se comunica con el canal 35 y el otro extremo del mismo se
45 comunica con el canal 36, estableciéndose así comunicación entre los receptáculos 29 y 30. En el desplazamiento de la corredera de válvula, se logra el volumen definido de la muestra diluida en la primera etapa previamente atrapada en el canal de corredera 55. De manera simultánea, un extremo de la primera pata 56a del canal en forma de L 56 se pone en comunicación con el canal 37, un extremo de la segunda pata 56b se pone en comunicación con el canal 38 y el otro extremo común de las patas 56a y 56b se pone en comunicación con el canal 39. De ese modo,
50 se establece una comunicación simultánea entre los receptáculos 28, 32 y 33.

La segunda etapa de mezcla incluye dos partes paralelas.

Una primera parte tiene lugar entre los receptáculos 29 y 30. Se hace que el líquido diluyente D_2 en el receptáculo 30 fluya a través del canal 36, al canal de corredera 55 desplazando el volumen atrapado de la muestra diluida de la primera etapa, a través del canal 35 y al receptáculo originalmente vacío 29. Como antes, se hace que la mezcla
55 fluya hacia adelante y hacia atrás a lo largo de la misma trayectoria hasta que se asegure una mezcla correcta. Esta primera parte de la segunda etapa de mezcla se detiene con la muestra diluida en dos etapas ($S + D_1 + D_2$) que queda en el recipiente 30, dando como resultado, con los volúmenes típicos indicados, una relación de dilución de 1:40000. Esta relación de dilución es típica para pruebas de RBC.

Una segunda parte tiene lugar entre los receptáculos 28, 32 y 33, conteniendo los dos receptáculos 28 y 33 la muestra diluida de la primera etapa ($S + D_1$) y conteniendo el recipiente 32 un agente de hemólisis H. Se hace que los líquidos avancen y retrocedan entre los tres receptáculos hasta que se asegure una mezcla correcta. En el caso de que el agente de hemólisis esté seco, se disolverá sucesivamente durante el aclarado reiterado del receptáculo 32. La segunda parte de la segunda etapa de mezcla se detiene con una parte principal de la mezcla ($S + D_1 + H$) que queda en el receptáculo 33. Esta mezcla tiene una relación de dilución de 1:400 con los volúmenes típicos indicados, y es para la prueba de glóbulos blancos.

El alojamiento 21 está hecho preferiblemente de una resina sintética translúcida. Esto permite la provisión de una trayectoria de luz 64 a través del alojamiento. Una parte del receptáculo 33 está formada con un rebaje 65 que tiene una longitud definida con precisión y paredes extremas paralelas 66, 67. El rebaje se extiende diagonalmente a través de una esquina del alojamiento 21, y las paredes 22 y 25 del alojamiento están formadas con partes de pared planas 68, 68', paralelas a la pared extrema correspondiente 66, 67. La trayectoria de luz incluye además una fuente de luz 69, preferiblemente un diodo de luz, y un sensor de luz 70. La trayectoria de luz permite la determinación fotométrica de algunos parámetros del líquido contenido en el receptáculo 33, tal como, inicialmente, un valor de referencia del líquido diluyente y las paredes opuestas del rebaje 65, y luego algunos valores de la mezcla final.

Otras pruebas a realizar en las muestras diluidas contenidas en los receptáculos 30 y 33, implican la retirada de fluido de los recipientes correspondientes. Esto se realiza mediante un sistema de medición mostrado esquemáticamente en la figura 11. Incluye dos conductos 71, 72, cada uno de los cuales comienza con una parte de aguja 73, 74, respectivamente. Las partes de aguja se insertan a través del tapón correspondiente, sellando las aberturas 60, 61 en los receptáculos 30, 33, respectivamente. Cada uno de los conductos 71, 72 está provisto de una estación de recuento de células, cada una de las cuales comprende un orificio 75, 76. Como se conoce en la técnica, los orificios son aberturas pequeñas que permiten estadísticamente que pase sólo una célula sanguínea a la vez. Mediante cables eléctricos no mostrados, se puede aplicar una tensión sobre los orificios, y cualquier cambio en la resistencia a través de los orificios, que indique el paso de una célula sanguínea a contar, puede detectarse mediante equipos electrónicos adecuados incluidos en el sistema, y la suma de todos los cambios de resistencia detectados corresponde al número de células sanguíneas que han pasado a través del orificio.

Cada uno de los conductos 71, 72 tiene una bifurcación 77, 78, que incluye una válvula 79, 80 y una parte de medición 81, 82, respectivamente. Las partes de medición están provistas de detectores de inicio de recuento 81a, 82a y de detectores de final de recuento 81b, 82b separados distancias definidas.

Las bifurcaciones 77, 78 están unidas a un conducto común 83 que tiene una válvula 84 y una bomba 85 en su interior. Una bifurcación 86 del conducto 83 entre las bifurcaciones 77, 78 y la válvula 84 tiene una válvula 87 y está abierta a la atmósfera.

Más allá de la bifurcación correspondiente 77, 78, los conductos 71, 72 tienen una válvula 88, 89, respectivamente, y están unidos a un conducto común 90 que tiene en su extremo una parte de aguja 91 introducida a través del tapón no mostrado 62 en el receptáculo 31 que contiene el líquido de lavado.

En la posición de inicio de la medición, los conductos 71, 72 y posiblemente también el conducto 90, se llenan con un líquido, típicamente la misma solución isotónica de cloruro sódico que la utilizada en los receptáculos 30 y 31. Las válvulas 88, 89 y 87 se cierran, mientras que las válvulas 79, 80 y 84 se abren. La bomba 85 se pone en marcha para extraer líquido de los receptáculos 30 y 33. Cuando el líquido originalmente en los conductos 71 y 72 llega al detector de inicio de recuento 81a, 82a, se inicia el recuento en los orificios 75, 76. En ese momento, el líquido procedente del receptáculo correspondiente 30, 33 ha alcanzado los orificios. El recuento se detiene cuando el líquido ha alcanzado el detector de final de recuento correspondiente 81b, 82b. En ese momento, el líquido procedente de los receptáculos 30, 33 puede no haber alcanzado las bifurcaciones 77, 78.

Posteriormente, se cierra la válvula 84 y se abre la válvula 87, después de lo cual se hace que el líquido vuelva a los receptáculos 30, 33, devolviendo de este modo el líquido que está dentro de las partes de medición 81, 82 al menos a los detectores de inicio de recuento 81a, 82a. A continuación, las válvulas 79, 80 y 87 se cierran y las válvulas 88 y 89 se abren para realizar una etapa de limpieza.

En la etapa de limpieza, se hace que entre más líquido en los receptáculos 30 y 33, aunque ahora es retirado del receptáculo 31 al menos hasta que líquido limpio procedente del mismo haya alcanzado los dos receptáculos 30, 33. En esta posición, con todos los objetos posiblemente contaminados y los líquidos mantenidos dentro del cartucho, las agujas 73, 74, 91 son retiradas, y cartucho desechado.

Para llevar a cabo el desplazamiento de líquidos desde y hacia los diferentes recipientes, existen varios métodos disponibles, desde simplemente presionar con un dedo una parte del diafragma 40 sobre un receptáculo elegido, hasta aplicar una presión hidráulica o neumática sobre partes seleccionadas del diafragma. Según la presente invención, es preferible aplicar un vacío sobre partes del diafragma correspondientes a un receptáculo seleccionado. Para realizar esta operación, el cartucho se coloca en un instrumento indicado en las figuras 5 y 6, que incluye también el sistema de medición mostrado en la figura 11. En la figura 10, se muestra sólo una parte del instrumento. Incluye una pluralidad de cúpulas de vacío con contornos correspondientes a los de los receptáculos seleccionados. Una cúpula de vacío 92 se muestra situada sobre el receptáculo 28. Tiene un reborde 93 que sella el diafragma 40 y

5 una parte de vástago tubular 94 que se puede fijar a una fuente de vacío no mostrada. Un vacío aplicado a la cúpula 92 hace que el diafragma 40 se curve para adoptar la forma convexa hacia arriba ilustrada con el número 40a, succionando así líquido al receptáculo 28 desde, por ejemplo, el receptáculo 33 en la posición según la figura 5. Un vacío aplicado a la cúpula de vacío correspondiente asociada al receptáculo 33 hace que el líquido sea retirado del receptáculo 28 y que el diafragma adopte la forma indicada con el número 40b. Evidentemente, la misma forma sería el resultado de una sobrepresión dentro de la cúpula de vacío.

Aunque en el presente documento se ha descrito una válvula de corredera, es obvio que otros tipos de válvulas se pueden utilizar, tal como principalmente una válvula giratoria.

10 Además, está dentro del ámbito de aplicación de la presente invención proporcionar un aparato que tiene depresiones que definen receptáculos y canales en más de uno de sus lados, por ejemplo, en dos lados opuestos, y una válvula entre estos lados.

REIVINDICACIONES

1. Instrumento de análisis de sangre para su uso con un cartucho desechable, en el que dicho cartucho desechable se coloca de manera desmontable en el instrumento, comprendiendo dicho instrumento de análisis de sangre un medio adaptado para producir la mezcla de una muestra de sangre (S) y un agente líquido (D1, D2, H) en dicho cartucho desechable, y un sistema de medición que incluye dos estaciones de recuento de células, comprendiendo cada una, un orificio (75, 76) que permite estadísticamente que pase sólo una célula sanguínea a la vez y que cada una esté conectada a un conducto (71, 72), caracterizado por
- 5 un medio de accionamiento de presión (92) adaptado para aplicar una presión sobre al menos una parte de un diafragma (40) que sella un receptáculo seleccionado de dicho cartucho desechable; comprendiendo dicho cartucho desechable una pluralidad de receptáculos (28-30, 32-33) formados por una pluralidad de depresiones sobre una superficie (27) de un alojamiento (21) sellado por dicho diafragma (40), y una pluralidad de canales (35-38) adaptados para conectar dichos receptáculos, sellando partes de dicho diafragma (40) dichas depresiones que son flexibles; y estando dicho medio de accionamiento de presión (92) adaptado para aplicar una presión sobre partes de dicho diafragma (40) en receptáculos seleccionados (29, 30) de dicho cartucho desechable cuando dicho cartucho desechable está colocado en dicho instrumento para producir el flujo de una mezcla de dicha muestra de sangre y dicho agente líquido hacia adelante y hacia atrás entre dichos receptáculos seleccionados (29, 30) para influir en la mezcla de dicha mezcla en dicho cartucho desechable, formando de ese modo una muestra diluida; y
- 10 conectándose cada conducto (71, 72) a una estación de recuento de células correspondiente en un extremo y teniendo una parte de aguja (73, 74) en otro extremo, estando dicha parte de aguja adaptada para ser insertada a través de una abertura sellada (60, 61) de dicho cartucho desechable para retirar dicha muestra diluida de un receptáculo seleccionado (30, 33) de dicho cartucho desechable a dicha estación de recuento de células correspondiente de dicho instrumento de medición.
2. Instrumento de análisis de sangre según la reivindicación 1, en el que dicho medio de accionamiento de presión (92) es un medio que permite aplicar una presión hidráulica o neumática, o un medio que permite aplicar vacío o presión sobre dichas partes de dicho diafragma en receptáculos seleccionados de dicho cartucho desechable para producir un desplazamiento de líquidos desde y hacia varios receptáculos.
- 25 3. Instrumento de análisis de sangre según la reivindicación 1, que comprende además una bomba (85) conectada a cada estación de recuento de células, adaptada para retirar dicha muestra diluida de dicho receptáculo seleccionado de dicho cartucho desechable a dicha estación de recuento de células correspondiente para su medición.
- 30 4. Instrumento de análisis de sangre según la reivindicación 3, que comprende además un conducto adicional (90) que se conecta, por un extremo, a cada conducto (71, 72) conectado a dicha estación de recuento de células y a dicha bomba (85) y que tiene una parte de aguja (91) en otro extremo.
- 35 5. Instrumento de análisis de sangre según la reivindicación 4, en el que cuando dicha parte de aguja de dicho conducto (71, 72) conectado a dicha estación de recuento de células se inserta en dicho cartucho desechable, conectando receptáculos seleccionados (30, 33), y dicha parte de aguja (91) de dicho conducto adicional (90) se inserta en dicho cartucho desechable, conectando un receptáculo adicional (31) que contiene un líquido de lavado, dicho instrumento permite retirar dicho líquido de lavado de dicho cartucho desechable a través de dicho conducto adicional (90) a dicho conducto (71, 72) conectado a dicha estación de recuento de células, limpiando de ese modo dicho instrumento y haciendo que dicha muestra diluida dentro de dicho instrumento vuelva de nuevo a receptáculos seleccionados (30, 33) de dicho cartucho desechable después de dicha medición en dicho instrumento.
- 40 6. Instrumento de análisis de sangre según la reivindicación 1, en el que cada una de dichas estaciones de recuento de células es un dispositivo de medición de resistencia eléctrica.
- 45 7. Instrumento de análisis de sangre según la reivindicación 1, en el que una de dichas estaciones de recuento de células está equipada para contar glóbulos rojos, y una de dichas estaciones de recuento de células está equipada para contar glóbulos blancos de dicha muestra de sangre, respectivamente.
8. Método para medir una muestra de sangre en dicho instrumento de análisis de sangre, según la reivindicación 1, utilizando dicho cartucho desechable, comprendiendo dicho instrumento de análisis de sangre un medio adaptado para producir la mezcla de una muestra de sangre (S) y agentes líquidos (D1, D2, H) en dicho cartucho desechable para formar dos muestras diluidas, y comprendiendo dicho sistema de medición, dos estaciones de recuento de células para contar células en las mencionadas dos muestras diluidas, conectadas a dos conductos (71, 72), respectivamente, comprendiendo cada estación de recuento de células dicho orificio (75, 76) que permite estadísticamente que sólo pase una célula sanguínea a la vez, caracterizado por las etapas de:
- 50 introducir una muestra de sangre (S) en dicho cartucho desechable colocado de manera desmontable en dicho instrumento de análisis de sangre;
- 55 aplicar una presión sobre partes de dicho diafragma (40) que sella recipientes seleccionados para producir el desplazamiento de líquidos desde y hacia varios receptáculos para asegurar una mezcla correcta de dicha muestra y dichos agentes líquidos;

insertar dichas partes de aguja (73, 74) de los dos conductos mencionados (71, 72) en dicho cartucho desechable, y retirar muestras diluidas de dicho cartucho desechable a las correspondientes estaciones de recuento de células, respectivamente; y

5 medir células sanguíneas en dichas muestras diluidas a medida que dichas células sanguíneas pasan a través de dichos orificios de las dos estaciones de recuento de células mencionadas, respectivamente.

9. Método según la reivindicación 8, en el que dichos canales están conectados mediante una válvula (45, 54) en dicho cartucho desechable, y dicha válvula controla el flujo entre los receptáculos.

10 10. Método según la reivindicación 8, que comprende además devolver dichas muestras diluidas procedentes de dicho sistema de medición de dicho instrumento a dicho cartucho desechable a través de los dos conductos mencionados después de dicha medición.

15 11. Método según la reivindicación 8, en el que dicho cartucho desechable comprende además un receptáculo adicional que contiene un líquido de lavado, y el método comprende además insertar una parte de aguja de otro conducto de dicho instrumento en dicho cartucho desechable y retirar dicho líquido de lavado a través de dicho conducto adicional a los dos conductos mencionados conectados a las dos estaciones de recuento de células mencionadas para limpiar dicho instrumento y para hacer que todas las muestras diluidas mencionadas vuelvan a dicho cartucho desechable.

12. Método según la reivindicación 11, que comprende además retirar dichas partes de aguja de dichos conductos de dicho cartucho desechable y desechar dicho cartucho.

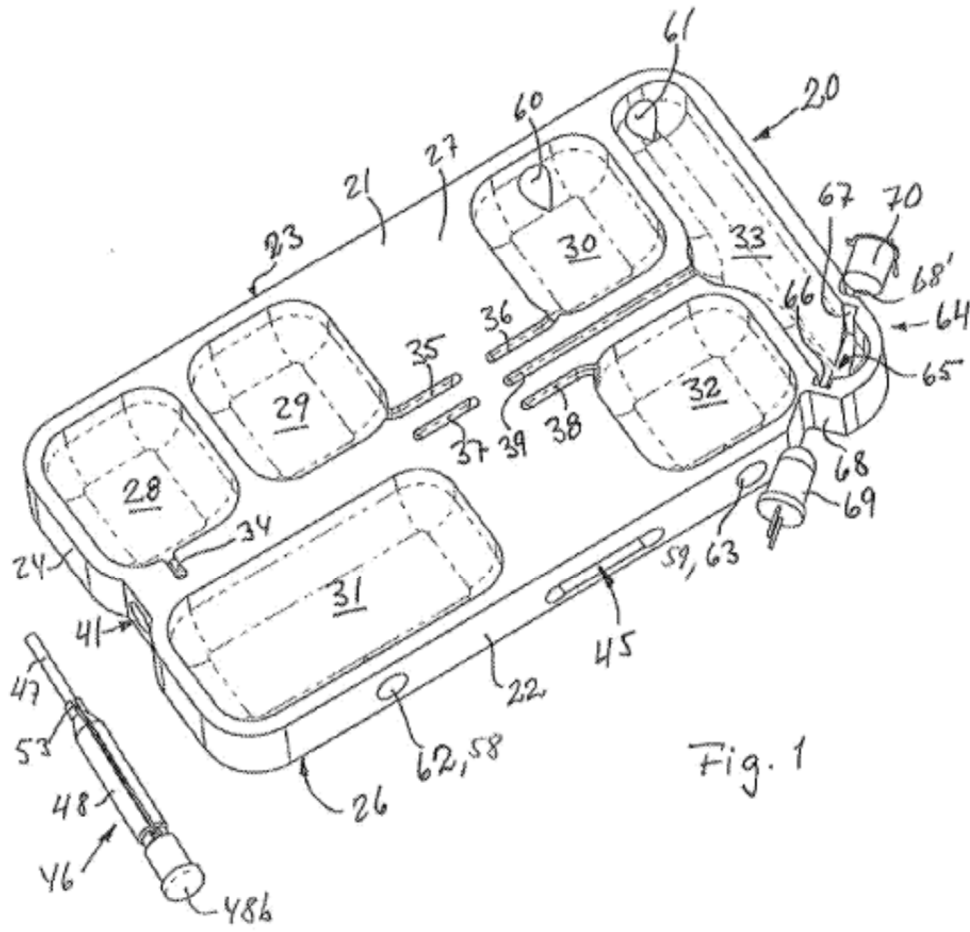
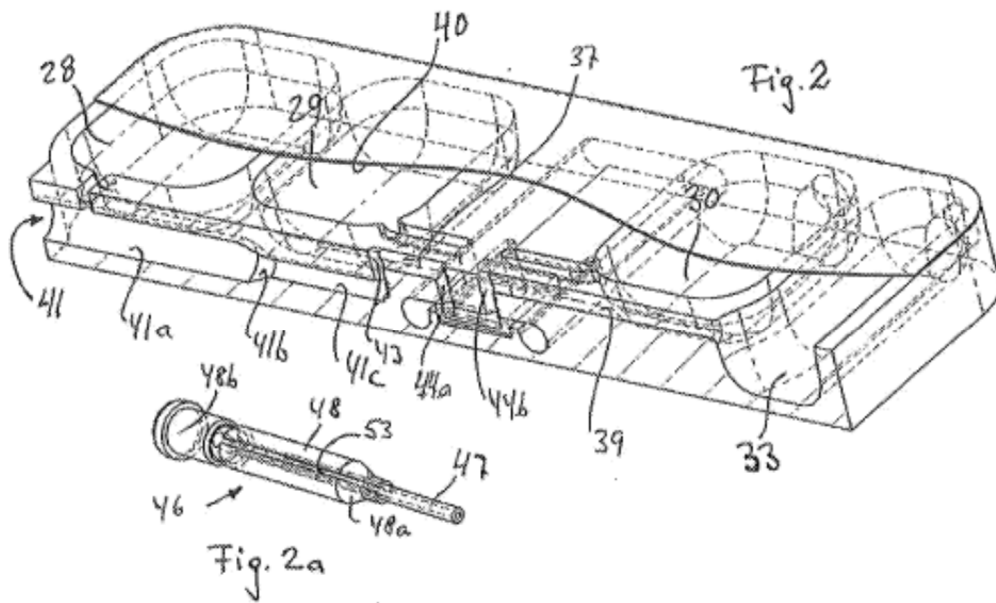
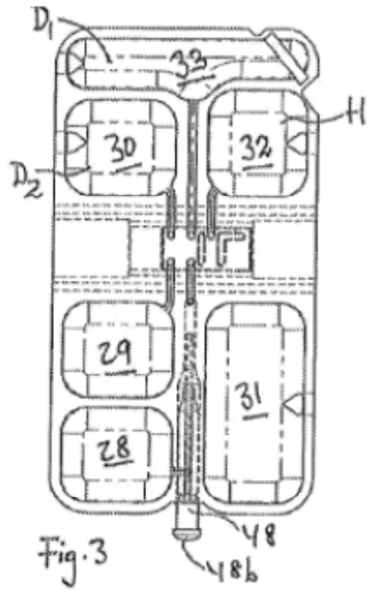


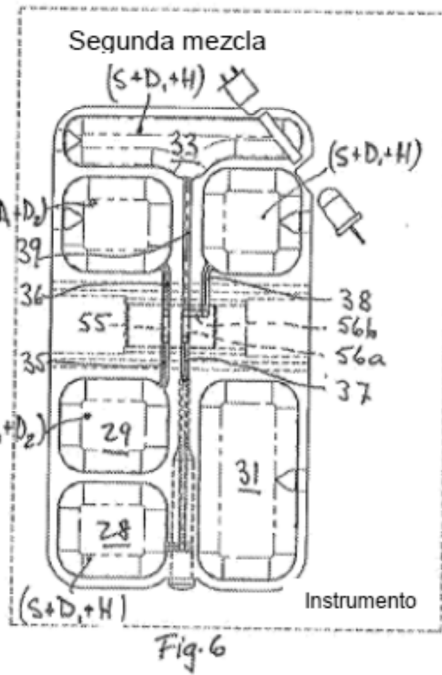
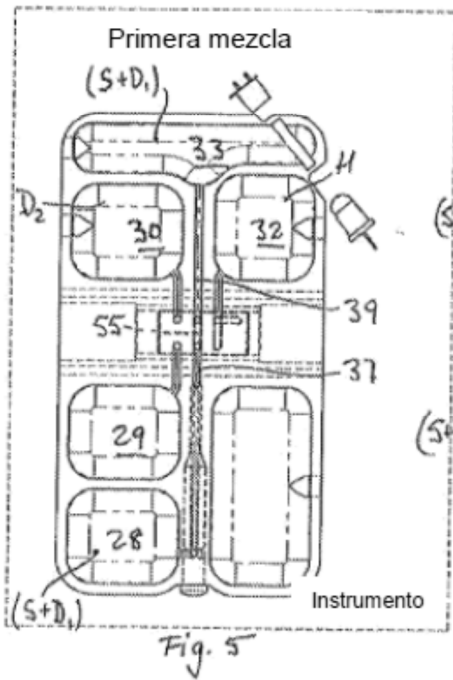
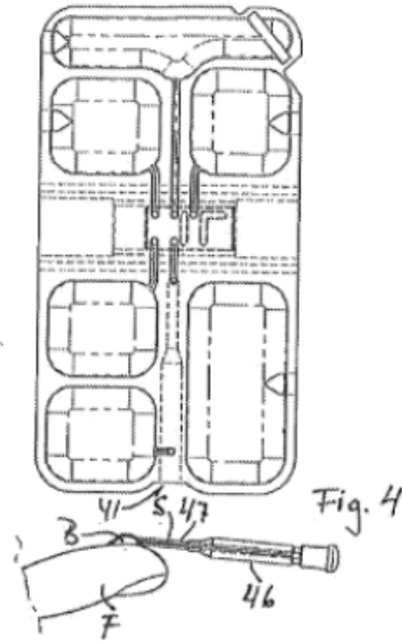
Fig. 1

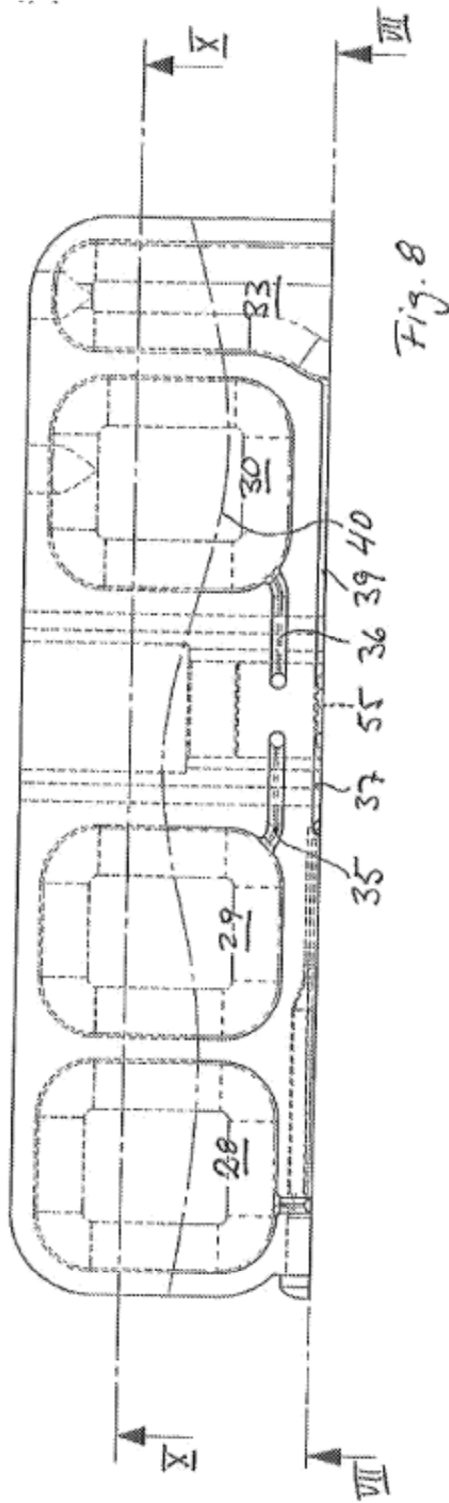
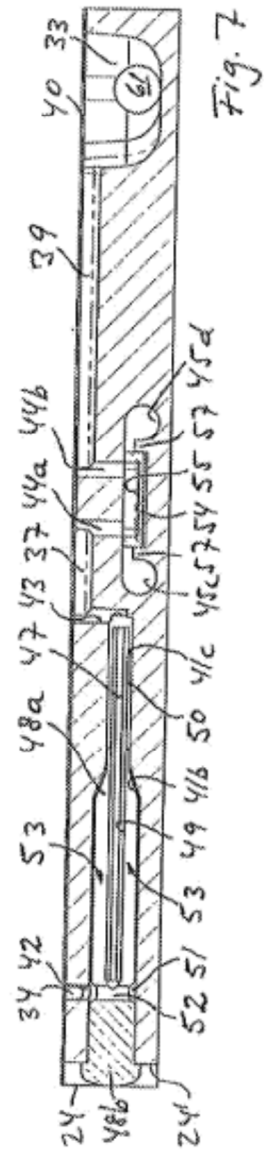


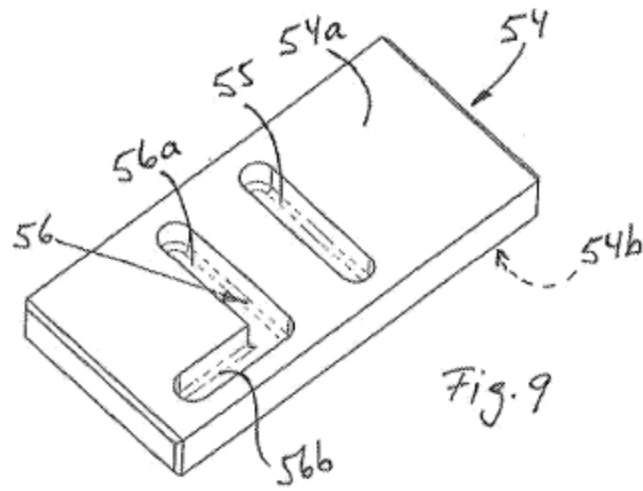
Posición de transporte



Muestreo







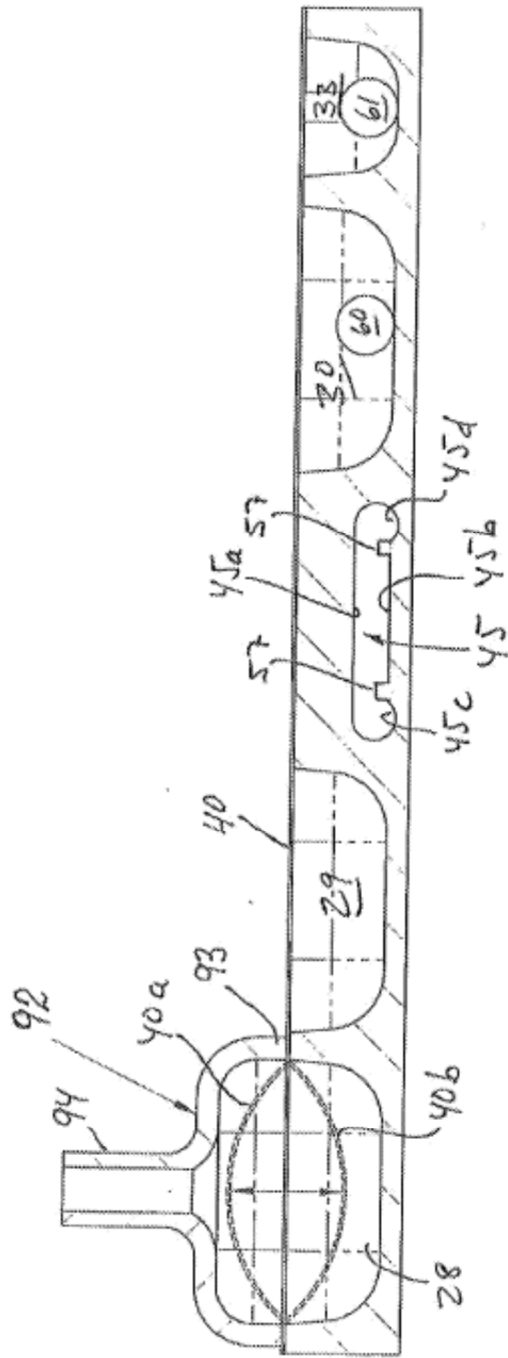


Fig. 10

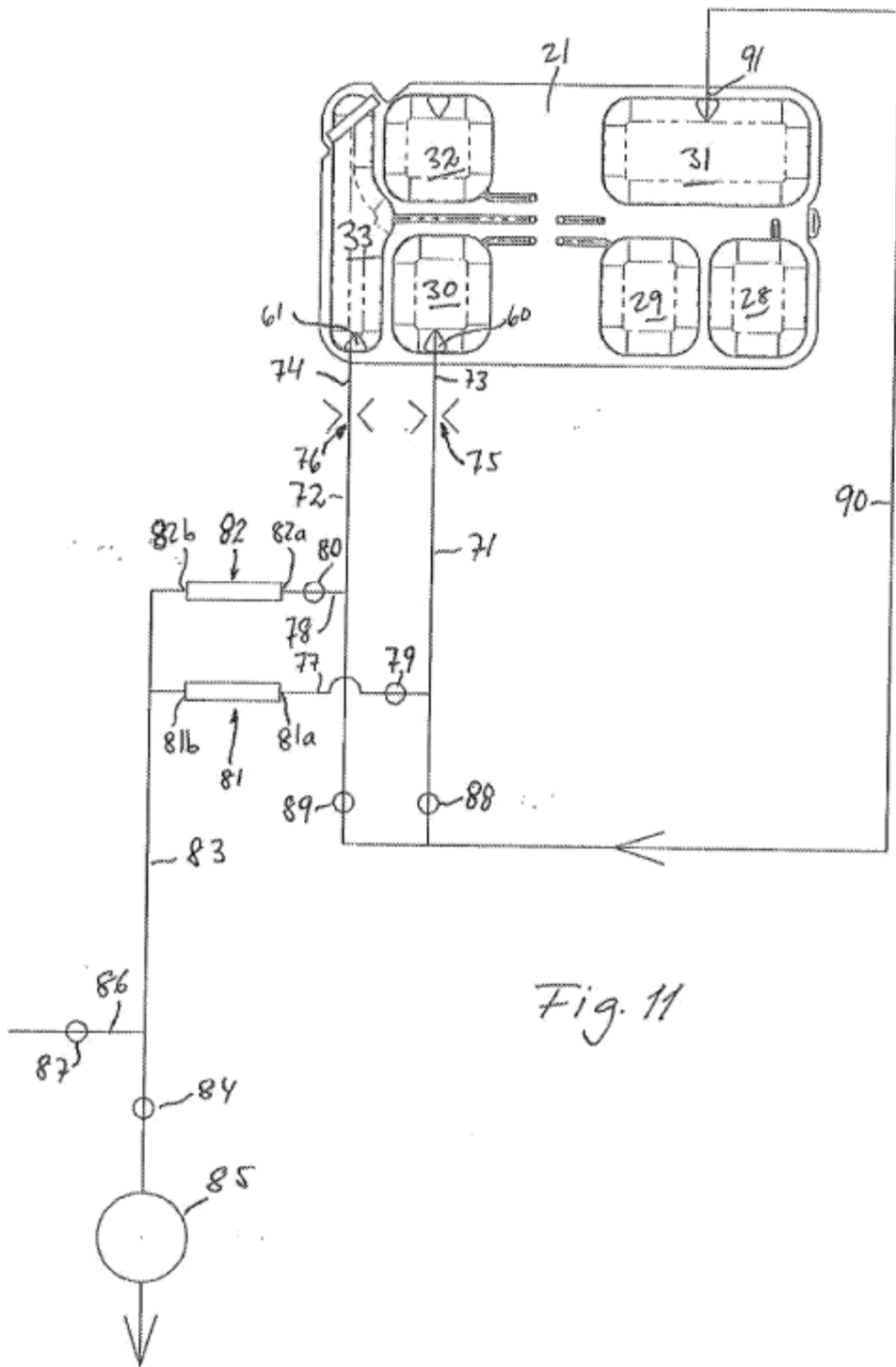


Fig. 11