

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 479**

51 Int. Cl.:

**G01N 15/05** (2006.01)

**G01N 21/82** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2006 PCT/EP2006/064125**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.01.2007 WO07006791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2006 E 06764136 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 1907819**

54 Título: **Método para calibrar máquinas analizadoras de parámetros característicos de la sangre relacionados con su densidad, como la velocidad de sedimentación de eritrocitos y/o la tasa de agregación de glóbulos rojos**

30 Prioridad:

**13.07.2005 IT UD20050118**

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

**12.06.2019**

73 Titular/es:

**ALIFAX S.R.L. (100.0%)  
Via Petrarca 2/1  
35020 Polverara (PD) , IT**

72 Inventor/es:

**CIOTTI, ALFREDO;  
GALIANO, PAOLO y  
CIOTTI, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 716 479 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**

Método para calibrar máquinas analizadoras de parámetros característicos de la sangre relacionados con su densidad, como la velocidad de sedimentación de eritrocitos y/o la tasa de agregación de glóbulos rojos

5

**ÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCION**

La presente invención se refiere a un método de calibración o configuración y control de máquinas analizadoras de muestras de sangre, que se usan, por ejemplo, para medir la velocidad de sedimentación de la parte corpuscular de la sangre.

10

Para ser más exactos, la medición se refiere a la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (tasa de sedimentación de eritrocitos, ESR) y/o a la tasa de agregación de los glóbulos rojos, y se lleva a cabo valiéndose de la cinética de la densidad óptica conocida como un silectograma.

15

**ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION**

En el campo de los análisis de sangre es sabido que se mide la velocidad de sedimentación de la parte corpuscular de la sangre (ESR) para evaluar la presencia, por ejemplo, de estados patológicos inflamatorios.

20

Las máquinas y técnicas empleadas para medir la ESR son conocidas, por ejemplo, las descritas en la solicitud de patente europea EP-A-1098188, publicada en nombre del presente solicitante, que utiliza medios ópticos de emisión y detección dispuestos en lados opuestos respecto a un volumen de medición.

25

La muestra de sangre que debe analizarse se inyecta en el volumen de medición y su flujo se detiene repentinamente, creando una cinética característica de la densidad óptica de la parte corpuscular existente en la muestra examinada, que se conoce como silectograma.

30

La densidad óptica se puede medir en unidades de absorbancia o transmitancia. Las unidades de absorbancia se determinan según la ley de Lambert-Beer, calculando el valor de la absorbancia mediante la fórmula  $A = -\log(I/I^0) \cdot L$ , donde  $I^0$  es la intensidad de la luz incidente en la muestra medida,  $I$  es la intensidad de la luz que sale de la muestra medida y  $L$  es la longitud de la trayectoria o camino óptico, es decir, el espesor de la muestra.

35

Los medios de detección están asociados con medios de procesamiento que miden dicha cinética característica de la densidad óptica de la muestra examinada y calculan el valor ESR o la tasa de agregación de glóbulos rojos, utilizando algoritmos específicos, caracterizados por los parámetros de la propia máquina y sus características de medición.

40

Como es sabido, para calibrar la máquina se utiliza de forma paralela un método tradicional de referencia reconocido científicamente para medir la ESR en la misma muestra de sangre, como por ejemplo el método de Westergren.

45

Cuando se utiliza el método de Westergren como referencia, los valores ESR medidos son especialmente sensibles a las variaciones de temperatura del ambiente donde se realizan las pruebas. De hecho, estos valores medidos se ven afectados considerablemente por la variación de la temperatura a la que se realiza la prueba, tal como está descrito analíticamente en la fórmula de Stokes, con la cual se calcula la velocidad de sedimentación a partir del conocimiento de la aglutinación de eritrocitos en forma de pila de monedas, de la densidad de la suspensión fluida, de la viscosidad del líquido, etc.

50

También se ha demostrado experimentalmente que una variación de 3-5 grados centígrados de temperatura entre una y otra prueba en la misma muestra es suficiente para perder hasta un 30-50% de precisión en la medida.

55

Por este motivo, el National Committee for Clinical Laboratory Standards [*Comité nacional para la normalización de laboratorios clínicos*] (NCCLS, H2-A4 vol. 20 nº 27, página 1 "Scope ESR procedures cannot be calibrated [El ámbito de los procedimientos de ESR no se puede calibrar]") considera que el procedimiento para medir la ESR no se puede calibrar, pues los métodos para determinar la ESR son susceptibles de diversos de errores.

60

Teniendo en cuenta que el fenómeno de sedimentación y agregación de los eritrocitos descrito por el silectograma se limita a la sangre fresca y es transitorio, tal como están las cosas actualmente no es posible disponer de materiales para la calibración normalizada de esta prueba.

65

Aunque el Westergren sigue siendo el método de referencia para medir la sedimentación, también se debe tener en cuenta que este método es extremadamente laborioso, es fácil cometer errores, presupone que el tubo de ensayo que contiene la muestra de sangre se mantiene perfectamente vertical durante el análisis, como máximo se puede realizar dentro de las cuatro horas posteriores a la toma de la muestra de sangre, y el análisis requiere mucho más tiempo en comparación con una máquina automática de este tipo.

Algunos fabricantes han propuesto y llevado a cabo controles para ser usados en diferentes sistemas de medición de la sedimentación de eritrocitos: desde el tubo de vidrio para el Westergren hasta otros instrumentos medidores de la ESR. Sin embargo, con estos controles se obtienen diferentes valores de ESR para cada sistema de medición en el cual se utilizan. Por lo tanto las mediciones realizadas con diferentes sistemas en la misma muestra de sangre difieren entre sí según el sistema de medición empleado, mientras que el objetivo de una calibración debe ser facilitar para la misma muestra de sangre un valor ESR alineado, es decir, reproducible y concordante con los valores ESR medidos en diferentes entornos, independientemente del entorno en el que se utilizan los medios de medición.

Por la solicitud de patente publicada como EPA2-0887637 también es conocido el empleo de partículas esféricas de polímeros sintéticos, que tienen un diámetro medio comprendido entre 1 y 8 micras aproximadamente, una distribución estrecha de partículas y un índice de refracción bajo, de 1,35 hasta 1,45 aproximadamente, para calibrar citómetros de flujo en los cuales se cuenta y se mide el tamaño, el diámetro y el volumen de glóbulos rojos, reticulocitos, glóbulos blancos y plaquetas que contiene una muestra de sangre.

Este conocido método de calibración es válido para citómetros de flujo o contadores de corpúsculos, en los cuales normalmente las células u otras partículas biológicas de tamaño extremadamente pequeño, típicamente entre 1 y 10 micras, fluyen en una corriente líquida de modo que cada partícula, prácticamente una célula a la vez, atraviesa una zona de detección donde se miden en cada momento las características físicas o químicas, en este caso el número, el diámetro y/o el volumen.

Estos citómetros de flujo no pueden evaluar la variación de la densidad óptica en una zona de detección, debido a la sedimentación de las partículas existentes en una muestra de sangre, pues solo tienen la capacidad de analizar las características físico-químicas de una partícula a la vez, pero no de detectar un fenómeno como la sedimentación de eritrocitos, que comprende una masa de partículas.

Además, el empleo de esta técnica de calibración con partículas individuales no permite de ninguna manera simular y reconstruir el desarrollo de una densidad óptica de una muestra de sangre analizada.

Por la solicitud de patente publicada como US 2004/0065143 A1 se conoce la calibración de un detector ultrasónico para la medición de la ESR mediante el uso de una solución de microesferas de látex como referencia.

Un objetivo de la presente invención es perfeccionar un método que permita realizar la calibración, la configuración o la alineación respecto a valores conocidos de máquinas, a fin de analizar parámetros de la sangre relacionados con la densidad de la misma, tales como la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y/o la tasa de agregación de los glóbulos rojos, conocida en la literatura como el índice M, para obtener mediciones cuya alineación general quede dentro de un rango limitado de valores, por ejemplo de  $\pm 10\%$ , de forma unívoca, reproducible y absoluta, sin depender de la temperatura o de otros factores ambientales, y que no tenga las desventajas del estado técnico.

El solicitante ha ideado, probado y realizado la presente invención para superar los inconvenientes del estado técnico y conseguir estos y otros objetivos y ventajas.

#### RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención está expuesta y caracterizada en la reivindicación principal, mientras que las reivindicaciones dependientes describen otras características de la invención o variantes de la idea inventiva principal.

Conforme al propósito anterior se emplea un método según la presente invención para calibrar máquinas detectoras de parámetros de sangre relacionados con la densidad de la sangre, tales como la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (ESR) y/o los índices característicos de la agregación de los glóbulos rojos.

El mismo método también se puede usar con otras fuentes de energía, como por ejemplo una radiación u onda sónica (a cualquier frecuencia); dirigiendo adecuadamente dichas fuentes de energía hacia muestras de densidad conocida es posible medir la atenuación de las mismas y por lo tanto calibrar el sistema de medición.

En este caso concreto el procedimiento analítico arriba citado consiste en hacer fluir la muestra de sangre a través de un capilar e interrumpir repentinamente el flujo para determinar un comportamiento cinético característico de la parte corpuscular de la muestra.

Según una característica de la presente invención, el método presupone el empleo de al menos dos látex o muestras turbidimétricas, u otra sustancia análoga o comparable, cuyas características de densidad óptica sean parecidas a las de la sangre.

Los dos látex usados para la calibración tienen respectivamente una densidad óptica conocida, reproducible, medible y diferente entre sí. Por conveniencia se preseleccionan dos valores de densidad óptica, de manera que la diferencia entre ambos sea aproximadamente igual al recorrido máximo de la variación relativa de densidad óptica producida por la muestra de sangre cuyo flujo se interrumpe repentinamente.

El método según la presente invención tiene una etapa de medición durante la cual se mide, de manera secuencial o en momentos diferentes, la densidad óptica de cada uno de al menos dichos dos látex, de forma que el primer látex representa el valor de la densidad óptica correspondiente al inicio de la cinética de la densidad óptica provocada por la detención repentina del flujo y el segundo látex representa el valor de la densidad óptica alcanzado después de un tiempo de medición prefijado.

La medición se obtiene inyectando una cierta cantidad de al menos dichos dos látex en el volumen o celda de medición y detectando, ventajosa pero no necesariamente en condiciones estáticas, los dos valores distintos de densidad óptica, como si se tratara de una muestra de sangre.

Los valores procedentes de dichas mediciones se memorizan, por ejemplo electrónicamente, de manera que siempre estén disponibles.

Cuando se utilizan solo dos látex, se obtienen dos valores de turbidez que representan respectivamente el comienzo y el final de la cinética. Los dos valores son los puntos en los que se calcula el valor de la integral de la densidad óptica en el intervalo de tiempo mencionado anteriormente, el cual, de manera similar, se calcula durante una medición real en una muestra de sangre individual sometida por ejemplo a una interrupción del flujo u otra intervención determinante de una curva que representa la cinética de la reacción de absorbancia.

El método según la presente invención también comprende una etapa de comparación durante la cual los valores de densidad óptica de dichos látex resultantes de la medición efectuada se confrontan con los valores de densidad óptica conocidos de dichos látex. Los valores de concentración conocidos de cada látex se han determinado previamente con un aparato normalizado, un fotómetro que utiliza una longitud de onda determinada y una longitud particular de la trayectoria óptica, por ejemplo entre 1 y 2 mm.

La comparación permite calcular la diferencia entre los valores de densidad óptica de las muestras de látex, como si fuera una cinética real, para poder determinar al menos un factor de corrección utilizable para calibrar la máquina.

A partir de esta comparación se obtienen los factores de corrección con los cuales deben regularse los parámetros, por ejemplo, la ganancia de máquina, para realizar la calibración, el ajuste o la alineación de manera absoluta, unívoca y reproducible, porque, como también es sabido, la densidad óptica de los látex es prácticamente independiente de la temperatura.

En general, el número de látex de distinta densidad óptica utilizables en la etapa de calibración depende del nivel de refinamiento que se quiera obtener, similar a una curva de calibración en la que sea posible simular todos los rangos de densidad óptica, con el fin de obtener todos los valores ESR medibles por el aparato.

Por lo tanto, la presente invención permite obtener varios factores de corrección utilizables para calibrar la máquina, los cuales incluyen valores de ecualización que deben asignarse a los diversos órganos y elementos de la máquina para obtener mediciones homogéneas en todos los aparatos empleados para analizar los diversos parámetros de la cinética de densidad óptica de la sangre, conocida como el silectograma.

Por tanto, la presente invención es adecuada para todas las técnicas instrumentales conocidas que permiten desarrollar la cinética de densidad óptica de la sangre o silectograma, por ejemplo, aquellas en que se aplican métodos de flujo, centrifugación y vibración. Todas estas técnicas destruyen los agregados de eritrocitos, o la aglutinación de eritrocitos en forma de pila de monedas, y al suspender adecuadamente la fuerza disruptiva se analiza la cinética de densidad óptica y se correlaciona con la formación de los agregados.

De esta manera, al analizar la misma muestra de sangre, incluso con diferentes máquinas, pero calibradas conforme a la presente invención, se pueden obtener mediciones del valor ESR caracterizadas por una gran precisión y un rango limitado de error en diferentes condiciones ambientales tales como temperatura, presión y aceleración.

Además, el método de la presente invención es aplicable a la máquina en cualquier momento de su uso, por ejemplo, antes de realizar las mediciones, durante las mediciones, entre un grupo de mediciones y el siguiente, o al final de las mediciones.

#### DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

Estas y otras características de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción de una forma de ejecución preferente, facilitada como un ejemplo no limitativo, haciendo referencia a las figuras adjuntas, donde:

- fig. 1 es una vista esquemática de una máquina para analizar la ESR, en la cual se aplica un método de calibración según la presente invención;
- fig. 2 muestra un silectograma en el que los valores de densidad óptica están representados en el eje Y, y el tiempo en segundos está representado en el eje X;

- fig. 3 muestra un gráfico en cuyo eje Y están representados en mm/h los valores de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (ESR) determinada con varias máquinas de medición, antes del método de calibración de según la presente invención, y en cuyo eje X figura el número de referencia de cada máquina de medición; y
- fig. 4 muestra un gráfico en cuyo eje Y están representados en mm/h los valores de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (ESR) determinada con las máquinas de medición indicadas en la fig. 3, después del método de calibración según la presente invención, y en cuyo eje X figura el número de referencia de cada máquina de medición.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE UNA FORMA DE EJECUCIÓN PREFERENTE

Con referencia a la fig. 1, se emplea un método según la presente invención para calibrar una máquina 10 que detecta la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (ESR) midiendo la variación de la densidad óptica en una muestra de sangre 12 que llega, por ejemplo, desde un tubo de ensayo 13.

La máquina 10 comprende un tubo 15 que determina un volumen de medición 16 en el cual se inyecta la muestra de sangre 12 objeto de análisis y cuyo flujo se interrumpe repentinamente, creando una curva característica de densidad óptica. Esta última se llama silectograma y se indica con la letra "S" en la fig. 2.

Es evidente que el silectograma se puede obtener utilizando otros métodos conocidos del estado técnico para medir la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (ESR) en la muestra de sangre 12 según la variación de la absorbancia.

En la curva S de la fig. 2 se indica un punto "a" en que el valor de la densidad óptica de la muestra de sangre 12 es prácticamente constante, mientras que el punto "b" señala el instante en que el flujo de sangre es interrumpido de repente y la densidad óptica disminuye hasta el valor mínimo, indicado por el punto "c". Después el valor de la densidad óptica aumenta nuevamente, siguiendo su propia cinética.

La máquina 10 también comprende un emisor 18 de ondas electromagnéticas, adjunto al volumen de medición 16, y un detector 19 de dichas ondas, dispuestos uno frente al otro y separados por el volumen de medición 16.

La máquina 10 comprende una unidad lógica 20 conectada al emisor 18 y al detector 19, que es capaz de recibir los valores detectados por este último respecto a la variación de la densidad óptica con el tiempo y por tanto de la densidad de la muestra en el volumen de medición 16.

Basándose en los valores detectados, la unidad lógica 20 también puede realizar un algoritmo de cálculo para evaluar el valor de la ESR.

El algoritmo de cálculo es de tipo conocido y su formulación incluye algunos parámetros regulables para permitir una calibración, ajuste o alineación respecto a valores conocidos o esperados de los parámetros del análisis efectuado por la máquina 10.

Antes del análisis propiamente dicho, el método comprende una etapa de calibración que permite enviar al volumen de medición 16, por separado y secuencialmente, tres látex, respectivamente primero 23a, segundo 23b y tercero 23c, contenidos en los correspondientes recipientes 24a, 24b y 24c.

Los látex utilizables comprenden, por ejemplo, partículas de material inerte estable, tales como un caucho elastómero natural o sintético, por ejemplo un copolímero de estireno o metilestireno, o poli(cloruro de vinilo) o polipropileno. Estas partículas se diluyen en un líquido estable e inerte, por ejemplo en agua.

Los tres látex 23a, 23b, 23c se eligen de manera que tengan características y propiedades medibles, predeterminadas y comparables a las de la sangre, al menos en cuanto a densidad óptica, y que tengan densidades ópticas conocidas, distintas entre sí y sustancialmente independientes de la temperatura y de la presión del entorno de medición. Pueden ser de origen natural o sintético.

La densidad óptica de cada uno de los tres látex 23a, 23b, 23c se elige de modo que la densidad óptica  $I_1$  del primer látex 23a sea igual aproximadamente al valor mínimo de densidad óptica en un silectograma de una muestra de sangre (fig. 2), es decir, al inicio de la cinética de densidad óptica, el punto "c" en la fig. 2, mientras que la densidad óptica  $I_3$  del tercer látex 23c es aproximadamente igual al valor máximo de la densidad óptica en dicho silectograma, es decir, obtenido después de un momento predeterminado "d" en la fig. 2, y el valor de la densidad óptica  $I_2$  del segundo látex 23b está comprendido entre los anteriores valores mínimo y máximo del silectograma.

En las figs. 3 y 4 están representados los valores ESR calculados para los tres látex preseleccionados 23a, 23b, 23c, determinados en once máquinas de medición diferentes, respectivamente antes y después del método de calibración según la presente invención.

En correspondencia con los valores de densidad óptica de los tres látex preseleccionados 23a, 23b, 23c se calcula el valor de la integral de la curva de absorbancia en el intervalo de tiempo deseado, de la misma manera que se hace al calcular la integral de la curva del silectograma en una cinética real.

5 Esto permite obtener una calibración precisa de cualquier máquina medidora de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos ESR, creando un silectograma, pues en la práctica se simula una cinética real que cubre el intervalo deseado entre el valor mínimo, punto "c", y el valor en un tiempo predefinido, punto "d".

10 En la forma de ejecución mostrada aquí, los recipientes 24a, 24b y 24c se conectan junto con el tubo de ensayo 13 al tubo 15 mediante un cabezal de recogida 26 dirigido por la unidad lógica 20 y libre para moverse entre los recipientes 24a, 24b y 24c y el tubo de ensayo 13.

15 El método comprende una primera etapa de medición en que la unidad lógica 20 controla el cabezal de recogida 26 y simultáneamente una bomba 27, ubicada, por ejemplo, después del volumen de medición 16, para recoger el primer látex 23a e introducirlo dentro del volumen de medición 16.

La unidad lógica 20 ordena entonces al emisor 18 y al detector 19 que realicen una medición de la absorbancia óptica del primer látex 23a.

20 La medición de la densidad óptica del primer látex 23a se efectúa en condiciones estáticas de dicho primer látex 23a, es decir sin flujo, en el volumen de medición 16.

25 Los valores detectados se memorizan gradualmente en una memoria electrónica de la unidad lógica 20, para poder recuperarlos y compararlos en una segunda etapa de confrontación con los respectivos valores conocidos de densidad óptica y memorizarlos ventajosamente en una memoria electrónica.

Posteriormente la unidad lógica 20 ordena a la bomba 27 que descargue el primer látex 23a dentro de un tanque 28.

30 Estos pasos se repiten también para el segundo látex 23b y el tercero 23c, y al final la unidad lógica 20 correlaciona los valores de densidad óptica obtenidos de la máquina 10 con los valores de densidad conocidos de los látex 23a, 23b y 23c, y encuentra los valores de corrección que pueden usarse para regular dichos parámetros del algoritmo de cálculo.

35 De este modo la presente invención permite realizar la calibración de forma sencilla, rápida y segura, sin necesidad de recurrir a aparatos externos que hagan análisis paralelos por otros métodos.

40 Para ser más exactos, comparando la fig. 3 – que muestra en el eje Y los valores de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos ESR medida en mm/h con los látex 23a, 23b, 23c en once máquinas de medición diferentes indicadas en el eje X, antes de calibrarlas con los látex según la presente invención – con la fig. 4 – que muestra en el eje Y los valores de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos ESR medida en mm/h con dichos látex 23a, 23b, 23c en dichas once máquinas de medición diferentes indicadas en el eje X, después de calibrarlas la calibración con los látex según la presente invención – se puede observar una clara mejora de la respuesta analítica por lo que se refiere a la alineación del valor medido por la máquina identificada por el número 1 en la fig. 3 y fig. 4, y a la precisión y fiabilidad de la medición de la velocidad de sedimentación de eritrocitos los ESR, gracias a la calibración conforme a la presente invención.

45 La presente invención también permite verificar indirectamente el correcto funcionamiento de los componentes que efectúan las operaciones de mezclado, identificación, recogida, bombeo, cálculo, impresión de los resultados y envío de dichas mediciones a través de medios de información tales como líneas de comunicación en serie y también a otros medios de información para memorizar los datos de la calibración, incluso en los días subsiguientes, a fin de controlar su evolución.

50 Los propios valores de calibración pueden memorizarse fácilmente en la máquina 10 para verificar su comportamiento en los siguientes días de uso.

55 Después de las etapas de calibración y comparación, la unidad lógica 20 ordena al cabezal de recogida 26 y a la bomba 27 que extraigan la sangre contenida en el tubo de ensayo 13 y la introduzcan en el volumen de medición 16 para poder para realizar su análisis mediante el emisor 18 y el detector 19 cuando la máquina 10 está completamente calibrada.

60 Es evidente que se pueden realizar modificaciones y/o adiciones de piezas en el método anteriormente descrito, sin apartarse del alcance de la presente invención.

65 Por ejemplo, se puede incluir un dispositivo de acondicionamiento capaz de mantener constante la temperatura de la muestra, para combinarlo con al menos el volumen de medición 16.

También se pueden incluir tantos volúmenes de medición como látex de calibración 23a, 23b, 23c y otro volumen de medición para la muestra de sangre 12.

5 También es evidente que, aunque la presente invención se ha descrito con referencia a algunos ejemplos concretos, un especialista experto en la materia será capaz de lograr muchas otras formas equivalentes del método de calibración de máquinas para analizar parámetros sanguíneos relacionados con la densidad de la sangre, como la velocidad de sedimentación de los eritrocitos y/o la tasa de agregación de glóbulos rojos, que tengan las características expuestas en las reivindicaciones y por tanto estén todas dentro del ámbito de protección definido por ellas.

10

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Método de calibración de máquinas (10) adecuadas para realizar al menos un análisis de al menos una muestra de sangre (12) mediante la medición de la velocidad de sedimentación de los eritrocitos (ESR) y/o de su agregación, según el cual dicha medición tiene lugar basándose en la cinética de la densidad óptica que se obtiene midiendo la variación de la densidad óptica en dicha muestra de sangre (12) en un intervalo de tiempo; de modo que método está **caracterizado porque** comprende una etapa de medición en la cual, mediante la misma máquina (10) con la que se mide la densidad óptica en dicha muestra de sangre (12), se realiza una primera medición de la densidad óptica de un primer látex (23a) de al menos dos látex (23a, 23b, 23c), o de muestras turbidimétricas, que tienen una densidad
- 10 óptica conocida, reproducible y medible, y después una segunda medición de la densidad óptica de un segundo látex (23c) de al menos dos de dichos látex (23a, 23b, 23c), que tiene una densidad óptica conocida, reproducible, medible y diferente de la densidad óptica de dicho primer látex (23a), donde el primer látex (23a) representa el valor de la densidad óptica correspondiente al inicio de la cinética de la densidad óptica provocado por la interrupción repentina del flujo sanguíneo, y un segundo látex (23c) representa el valor de la densidad óptica alcanzada al final de la cinética,
- 15 con lo cual se obtienen dos valores de densidad óptica y ambos látex (23a, 23b) dan unos valores de densidad óptica cuya diferencia es aproximadamente igual al recorrido máximo de la variación relativa de la densidad óptica producida por una interrupción repentina del flujo de una muestra de sangre, y una etapa de comparación - en la cual se calcula la diferencia entre los valores de densidad óptica de al menos dichos primer (23a) y segundo (23c) látex de al menos dos de dichos látex (23a, 23b, 23c), como resultado de la medición realizada por la máquina (10) - con los valores de concentración conocidos por la densidad óptica de los dos látex determinada con un aparato estandarizado, tal como un fotómetro, para poder determinar al menos un factor de corrección utilizable para calibrar dicha máquina (10).
- 25 **2.** Método según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha cinética de densidad óptica se obtiene parando repentinamente el flujo de dicha muestra de sangre (12) a través de una celda de medición (16).
- 30 **3.** Método según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** dicho factor de corrección es un valor proporcional a la ganancia que debe asignarse a la máquina (10).
- 35 **4.** Método según la reivindicación 1, 2 o 3, **caracterizado porque** dichos látex (23a, 23b, 23c) son de tipo natural o sintético.
- 40 **5.** Método según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** durante dicha etapa de medición dichos látex (23a, 23b, 23c) se analizan por separado en un solo proceso de calibración, a fin de obtener los distintos valores relativos de densidad óptica.
- 45 **6.** Método según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** durante dicha etapa de medición dichos látex (23a, 23b, 23c) se analizan secuencialmente en un solo proceso de calibración, a fin de obtener los distintos valores relativos de densidad óptica.
- 50 **7.** Método según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** durante dicha etapa de medición los valores obtenidos se memorizan electrónicamente.
- 8.** Método según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** los valores de la densidad óptica de al menos dos de dichos látex (23a, 23b, 23c) comprenden al menos el intervalo mínimo y máximo de la variación de la densidad óptica producida por una muestra de sangre (12) que se hace fluir a través de un capilar de medición, cuyo flujo se detiene repentinamente creando una curva característica de la densidad óptica de la muestra de sangre (12).
- 9.** Método según cualquier reivindicación anterior, **caracterizado porque** el primero (23a) de al menos dichos dos látex (23a, 23b, 23c) representa la densidad óptica al inicio de la cinética de densidad óptica producida por la detención repentina del flujo de dicha muestra de sangre (12) y el segundo (23c) de al menos dichos dos látex (23a, 23b, 23c) representa la densidad óptica tras un tiempo de medición prefijado.

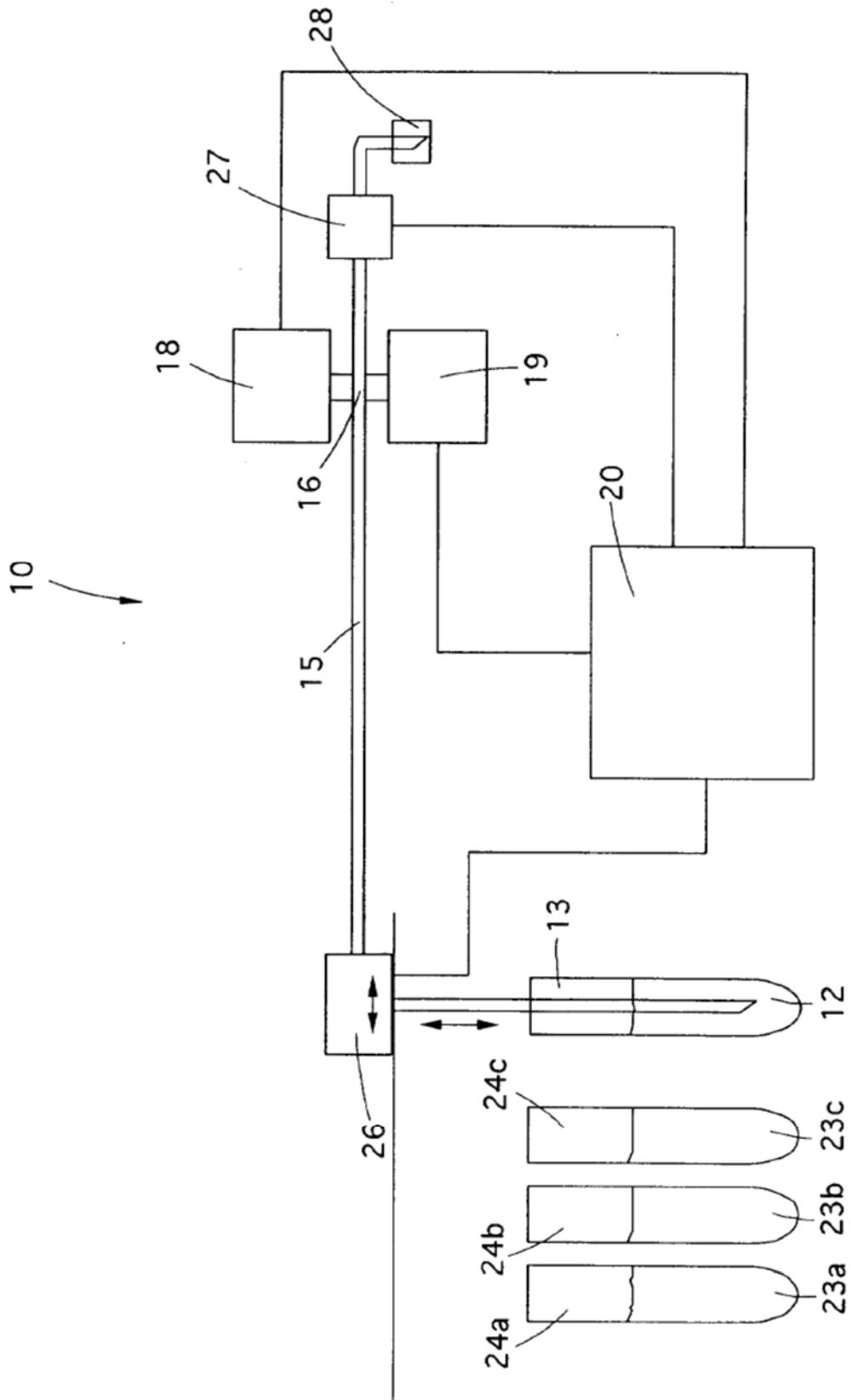


fig.1

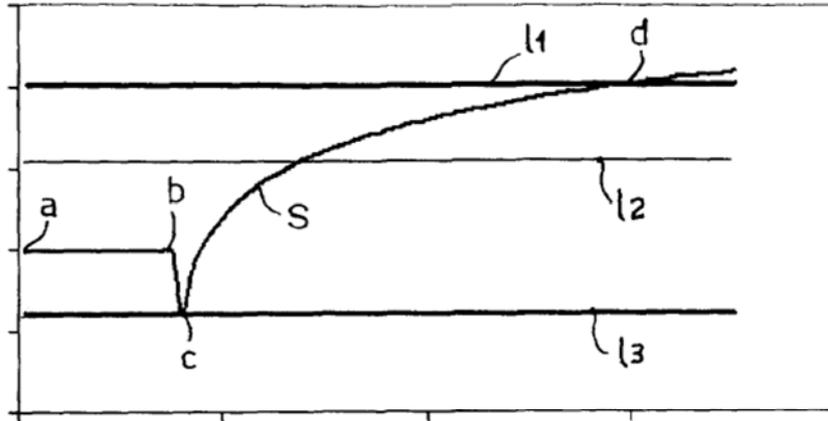


fig. 2

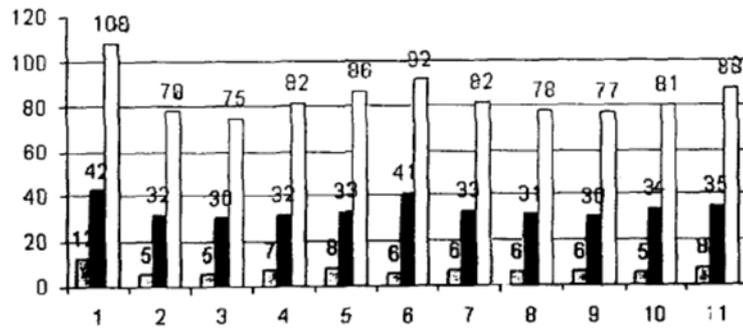


fig. 3

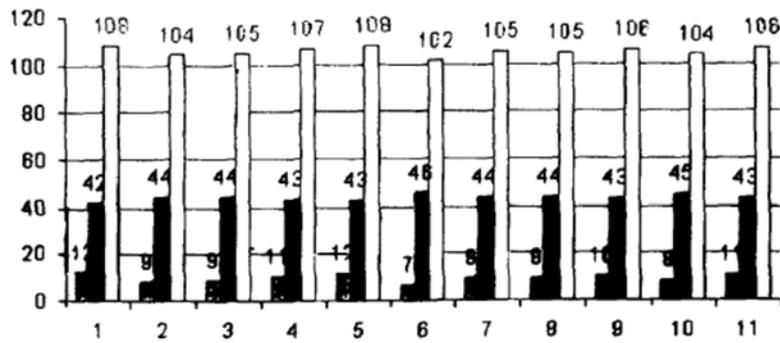


fig. 4