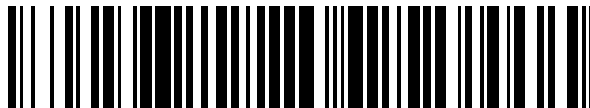


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 624**

51 Int. Cl.:

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2016 PCT/EP2016/078916**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.06.2017 WO17089599**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2016 E 16801508 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3380236**

54 Título: **Determinación de una cantidad de un analito en una muestra de sangre**

30 Prioridad:

26.11.2015 EP 15196519

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

13.04.2020

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstraße 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

**BOEHM, CHRISTOPH;
BRUECKNER, THORSTEN;
FISCHER, THOMAS;
LOPEZ-CALLE, ELOISA;
LUTZ, SASCHA;
ROEDL, JOSEF;
SPINKE, JUERGEN;
ESPINDOLA, PAMELA;
KELLER, THOMAS MANUEL;
DOLBINOW, THOMAS;
ADLER, SABRINA;
BEIERSDORF, ERIK y
WENSORRA, DOMENIK**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 753 624 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

Determinación de una cantidad de un analito en una muestra de sangre

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a dispositivos de prueba analíticos para muestras biológicas, en particular al diseño y uso de cartuchos giratorios para realizar una medición de una muestra de sangre.

10 **Antecedentes y técnica relacionada**

Se conocen dos clases de sistemas analíticos en el campo del análisis médico: sistemas analíticos húmedos y sistemas analíticos con productos químicos secos. Los sistemas analíticos húmedos, que funcionan esencialmente usando "reactivos húmedos" (reactivos líquidos), realizan un análisis por medio de una serie de etapas necesarias, tales como, por ejemplo, proporcionar una muestra y un reactivo en un recipiente de reacción, mezclar la muestra y el reactivo juntos en el recipiente de reacción y medir y analizar la mezcla en busca de una característica de una variable de medición que proporcione un resultado analítico deseado (resultado del análisis). Dichas etapas se realizan a menudo usando instrumentos de análisis grandes y técnicamente complejos que funcionan en cadena y permiten múltiples movimientos de elementos participantes. Esta clase de sistemas analíticos se usan típicamente en grandes laboratorios de análisis clínico.

Por otra parte, los sistemas analíticos con productos químicos secos funcionan usando "reactivos secos" que típicamente se integran en un elemento de prueba y se realizan como una "tira reactiva", por ejemplo. Cuando se usan estos sistemas analíticos con productos químicos secos, la muestra líquida disuelve los reactivos en el elemento de prueba, y la reacción de la muestra y el reactivo disuelto da como resultado un cambio de una variable de medición, que se puede medir en el propio elemento de prueba. Sobre todo, los sistemas analíticos ópticamente analizables (en particular colorimétricos) son típicos en esta clase, en la que la variable de medición es un cambio de color u otra variable ópticamente medible. Los sistemas electroquímicos también son típicos en esta clase, en la que se puede medir una característica de una variable de medición eléctrica para el análisis, en particular una corriente eléctrica tras la aplicación de una tensión definida, en una zona de medición del elemento de prueba usando electrodos situados en la zona de medición.

Los instrumentos de análisis de los sistemas analíticos con productos químicos secos son normalmente compactos, y algunos de ellos son portátiles y funcionan con pilas. Los sistemas se usan para el análisis descentralizado (también llamado análisis de diagnóstico inmediato), por ejemplo, en médicos residentes, en las salas de los hospitales y en el llamado "control doméstico" durante el control de parámetros analíticos por el propio paciente (en particular, análisis de glucemia por diabéticos o estado de coagulación por pacientes tratados con warfarina).

En los sistemas analíticos húmedos, los instrumentos de análisis de alto rendimiento permiten la realización de secuencias de reacción más complejas de varias etapas ("protocolos analíticos"). Por ejemplo, los análisis inmunoquímicos a menudo requieren una secuencia de reacción de varias etapas, en la que es necesaria una "separación unida/libre" (en adelante "separación u/l"), es decir, una separación de una fase unida y una fase libre. De acuerdo con un protocolo analítico, por ejemplo, la muestra en primer lugar se puede poner en contacto con un reactivo de unión específico para el analito que está inmovilizado sobre una superficie. Esto se puede lograr, por ejemplo, mezclando la muestra con microesferas que comprenden superficies con dichos reactivos inmovilizados o transportando la muestra sobre superficies o a través de matrices porosas en las que las superficies o las matrices porosas comprenden recubrimientos de los reactivos inmovilizados. Posteriormente, se puede poner en contacto un reactivo marcador con esta superficie de forma similar para marcar el analito unido y permitir su detección. Para lograr un análisis más preciso, a menudo se realiza una etapa de lavado posterior, en la que el reactivo marcador no unido se elimina al menos parcialmente. Se conocen numerosos protocolos analíticos para determinar múltiples analitos, que difieren en múltiples formas, pero que comparten el rasgo característico de que requieren un manejo complejo que tiene múltiples etapas de reacción, en particular también es posible que sea necesaria una separación u/l.

Las tiras reactivas y elementos de análisis similares normalmente no permiten secuencias de reacción controladas de varias etapas. Se conocen elementos de prueba similares a las tiras reactivas, que permiten otras funciones, tales como la separación de los eritrocitos de la sangre completa, además de suministrar reactivos en forma seca. Sin embargo, normalmente no permiten un control preciso de la secuencia temporal de las etapas de reacción individuales. Los sistemas analíticos de productos químicos húmedos ofrecen estas capacidades, pero son demasiado grandes, costosos y complejos de manejar para muchas aplicaciones.

Para solucionar estos inconvenientes se han sugerido sistemas analíticos que funcionan usando elementos de prueba que se realizan de tal manera que al menos una etapa de transporte de líquido controlada externamente (es decir, usando un elemento fuera del propio elemento de prueba) se produce dentro del mismo ("elementos de prueba controlables"). El control externo puede estar basado en la aplicación de diferencias de presión (sobrepresión o baja presión) o en el cambio de las acciones de fuerza (por ejemplo, cambio de la dirección de acción de la gravedad por

cambio de comportamiento del elemento de prueba o por fuerzas de aceleración). El control externo se puede realizar mediante fuerzas centrífugas, que actúan sobre un elemento de prueba giratorio en función de la velocidad del giro.

5 Los sistemas analíticos que tienen elementos de prueba controlables son conocidos y típicamente tienen una carcasa, que comprende un material plástico dimensionalmente estable, y un canal de análisis de muestras rodeado por la carcasa, que a menudo comprende una secuencia de múltiples secciones de canal y cámaras ensanchadas en comparación con las secciones del canal que se hallan entre ellas. La estructura del canal de análisis de muestras que tiene sus secciones de canal y cámaras se define perfilando las partes plásticas. Este perfilado se puede generar mediante técnicas de moldeo por inyección o estampado en caliente. Sin embargo, más recientemente se usan cada vez con más frecuencia microestructuras que se generan por procedimientos litográficos.

15 Los sistemas analíticos que tienen elementos de prueba controlables permiten la miniaturización de pruebas que solo se han podido realizar usando sistemas analíticos grandes. Además, permiten la realización de procedimientos paralelos mediante la aplicación repetida de estructuras idénticas para el procesamiento paralelo de análisis similares de una muestra y/o análisis idénticos de diferentes muestras. Otra ventaja es que los elementos de prueba se pueden producir típicamente usando procedimientos de producción establecidos y que también se pueden medir y analizar usando procedimientos de análisis conocidos. También se pueden emplear procedimientos y productos conocidos en los componentes químicos y bioquímicos de dichos elementos de prueba.

20 A pesar de estas ventajas, existe otra necesidad de mejora. En particular, los sistemas analíticos que funcionan usando elementos de prueba controlables todavía son demasiado grandes. Las dimensiones más compactas posibles son de gran importancia práctica para muchas aplicaciones previstas.

25 La solicitud de patente de Estados Unidos US 2009/0191643 A1 describe un elemento de prueba y se proporciona un procedimiento para detectar un analito con la ayuda del mismo. El elemento de prueba tiene esencialmente forma de disco plano, y se puede girar alrededor de un eje preferentemente central que es perpendicular al plano del elemento de prueba en forma de disco. El elemento de prueba tiene una abertura de aplicación de muestras para aplicar una muestra líquida, una zona activa capilar, en particular una matriz porosa y absorbente, que tiene un primer extremo que está alejado del eje y un segundo extremo que está cercano al eje, y un canal de muestras que se extiende desde una zona cercana al eje hasta el primer extremo de la zona activa capilar que está alejada del eje.

30 La patente de Estados Unidos US 8.759.081 B2 divulga un elemento de prueba y se proporciona un sistema y procedimiento analítico para el análisis óptico de muestras líquidas. El elemento de prueba tiene un sustrato y una estructura de canales microhidráulicos, que está rodeada por el sustrato y una capa de cobertura. La estructura de canales tiene una cámara de medición con una abertura de entrada. El elemento de prueba tiene un primer nivel, frente a la capa de cobertura, y un segundo nivel, que se interconecta con el primer nivel de modo que el primer nivel se sitúa entre la capa de cobertura y el segundo nivel. Una parte de la cámara de medición que se extiende a través del primer nivel forma una zona de medición que se conecta con una parte de la cámara de medición que se extiende parcialmente en el segundo nivel, formando una zona de mezcla. El análisis óptico de muestras líquidas se lleva a cabo mediante luz guiada a través del primer nivel paralelamente a la capa de cobertura, de modo que la luz atraviesa la zona de medición a lo largo de un eje óptico.

35 La patente de Estados Unidos US 8.911.684 B2 divulga un elemento microhidráulico para analizar una muestra de líquido corporal en busca de un analito contenido en el mismo, teniendo el elemento un sustrato, una estructura de canales que está rodeada por el sustrato y una capa de cobertura, y es giratoria alrededor de un eje de rotación. La estructura de canales del elemento microhidráulico incluye un canal de alimentación que tiene una abertura de alimentación, un canal de ventilación que tiene una abertura de ventilación y al menos dos cámaras de reactivos. Las cámaras de reactivos están conectadas entre sí por medio de dos canales de conexión de tal manera que es posible un intercambio de líquidos entre las cámaras de reactivos, teniendo una de las cámaras de reactivos una abertura de entrada, que tiene una conexión hidráulica al canal de alimentación, de modo que una muestra líquida puede fluir hacia la cámara de reactivos distal respecto al eje de rotación. Al menos una de las cámaras de reactivos contiene un reactivo, que reacciona con la muestra líquida.

55 Sumario

La invención proporciona un procedimiento y un sistema médico en las reivindicaciones independientes. Los modos de realización se dan en las reivindicaciones dependientes.

60 Un cartucho como se usa aquí engloba también cualquier elemento de prueba para procesar una muestra biológica y convertirla en una muestra biológica procesada. El cartucho puede incluir estructuras o componentes que permiten realizar una medición en la muestra biológica. Un cartucho típico es un elemento de prueba como se define y explica en las patentes de EE. UU. 8.114.351 B2 y US 2009/0191643 A1. Un cartucho como se usa en el presente documento también se puede denominar disco centrífugo microhidráulico, también conocido como "laboratorio en un disco", disco analítico o CD microhidráulico.

Una muestra biológica como se usa en el presente documento engloba un producto químico derivado, copiado, repetido o reproducido de una muestra tomada de un organismo. Una muestra de sangre es un ejemplo de una muestra biológica que es sangre completa o un hemoderivado. El plasma sanguíneo se puede considerar una muestra biológica procesada.

5 Se entiende que las referencias a muestras de sangre y hemoderivados a continuación y en las reivindicaciones se pueden modificar de modo que se refieran a muestras biológicas.

10 En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento de determinación de una cantidad de un analito en una muestra de sangre usando un cartucho. Una cantidad como se usa en el presente documento se puede referir a una cantidad absoluta (cantidad química) de un analito que se mide dentro de la muestra y se puede dar en unidades como gramo o mol. En algunos ejemplos, la cantidad absoluta de un analito se puede calibrar a la cantidad de disolvente (peso o volumen) y dará como resultado una concentración del analito en la muestra de sangre dada en unidades como gramo/ml o mol/l. Como tal, el término cantidad en las reivindicaciones y/o divulgación se puede sustituir por el término "concentración".

15 El cartucho puede funcionar para girar alrededor de un eje de rotación. El cartucho comprende una entrada para recibir una muestra de sangre. El cartucho comprende además una cámara de separación de sangre para separar el plasma sanguíneo de los componentes globulares de la muestra de sangre por centrifugación. La patente de Estados Unidos US 2009/0191643 A1 ilustra una estructura microhidráulica en un disco giratorio que puede separar el suero o el plasma de la fracción globular sanguínea (principalmente los eritrocitos) de una muestra de sangre completa.

20 El cartucho comprende además una cámara de procesamiento que contiene al menos un reactivo. El al menos un reactivo comprende al menos un ligando específico que puede funcionar para unirse con el analito para formar al menos un complejo analito-ligando específico. El cartucho comprende además una primera estructura valvular que conecta la cámara de separación de sangre a la cámara de procesamiento. El cartucho comprende además una estructura de medición para permitir la medición de la cantidad de un analito. La estructura de medición comprende una membrana cromatográfica. La membrana cromatográfica comprende un ligando inmovilizado para la unión directa o indirecta del analito o del al menos un complejo analito-ligando específico. La estructura de medición comprende además una estructura absorbente. La estructura absorbente está más cerca del eje de rotación que la membrana. La estructura absorbente puede soportar el transporte completo del líquido procesado a lo largo o a través de la membrana cromatográfica y también puede servir como paño de residuos mediante la fijación de los líquidos procesados y/o líquidos adicionales como amortiguadores de lavado, evitando por tanto su fuga y, de este modo, la contaminación del instrumento o del usuario.

25 El cartucho comprende además una segunda estructura valvular que conecta la cámara de procesamiento a la estructura de medición. El cartucho comprende además una cámara de líquido llena de un amortiguador de lavado. La cámara de líquido está conectada hidráulicamente a la estructura de medición. Un cierre mantiene el amortiguador de lavado dentro de la cámara de líquido.

30 El procedimiento comprende colocar la muestra de sangre en la entrada. El procedimiento comprende además hacer girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar la muestra de sangre a la cámara de separación de sangre. El procedimiento comprende además controlar el giro del cartucho alrededor del eje de rotación para separar el plasma sanguíneo de los componentes globulares de la muestra de sangre por centrifugación. El procedimiento comprende además abrir la primera estructura valvular y hacer girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar una parte definida del plasma sanguíneo desde la cámara de separación de sangre hasta la cámara de procesamiento. En diferentes ejemplos, la estructura valvular puede tomar diferentes formas. En un ejemplo, la primera estructura valvular es un sifón. Esto se puede estructurar de modo que la abertura de la estructura valvular comprenda la reducción de la velocidad de giro del cartucho de modo que el líquido pueda entrar y pasar a través del sifón por las fuerzas capilares. En otros ejemplos, la primera estructura valvular puede ser, por ejemplo, una válvula hidrófoba, una válvula de cera, una válvula mecánica o una válvula magnética.

35 El procedimiento comprende además mantener la parte del plasma sanguíneo en la cámara de procesamiento. El plasma sanguíneo se mezcla con el reactivo y se combina con el al menos un ligando específico para formar el al menos un complejo analito-ligando específico.

40 El procedimiento comprende además liberar el cierre para permitir que una primera parte del amortiguador de lavado entre en la estructura de medición.

45 El procedimiento comprende además abrir la segunda estructura valvular para transferir el al menos un complejo analito-ligando específico a la estructura de medición y controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a la estructura de medición a través de la segunda estructura valvular. Si la segunda estructura valvular es un sifón, entonces el procedimiento de abertura de la segunda válvula y control de la velocidad de giro puede ser idéntico. En otros ejemplos, la segunda estructura valvular puede ser una de las estructuras valvulares alternativas descritas para la primera estructura valvular. En este caso, la segunda estructura valvular se puede abrir en algunos ejemplos antes de que se controle la velocidad de giro del cartucho. En otros

ejemplos, la abertura de la segunda estructura valvular y el control de la velocidad de giro del cartucho se realizan al mismo tiempo.

5 El procedimiento comprende además controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida y permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico se una al ligando inmovilizado.

10 El procedimiento comprende además controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que la primera parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida.

15 El procedimiento comprende además realizar la medición usando la membrana y usando el sistema de medición óptica para medir la cantidad del analito.

20 En algunos ejemplos, el reactivo contenido en la cámara de procesamiento puede ser una formulación química seca. En otros ejemplos, el reactivo puede estar en forma de líquido.

25 En algunos ejemplos, el reactivo puede estar localizado dentro de la cámara de procesamiento de diferentes maneras: recubierto sobre la superficie de la cámara de procesamiento, recubierto sobre la superficie de las microesferas que se agregan a la cámara de procesamiento, agregado como un liofilizado/polvo, agregado como cápsulas, agregado como una matriz (por ejemplo, de papel) que comprende el reactivo soluble y/o vesículas.

30 La membrana cromatográfica se puede denominar zona activa capilar. En un modo de realización, la zona activa capilar comprende una matriz absorbente y porosa. En un modo de realización del elemento de prueba de acuerdo con la invención, el segundo extremo de la zona activa capilar cerca del eje colinda con otro material absorbente o con una estructura absorbente de modo que pueda absorber líquido de la zona activa capilar. La zona activa capilar y el otro material absorbente típicamente se solapan ligeramente para este propósito. El otro material o la otra estructura absorbente sirven, por una parte, para ayudar a la acción de succión de la zona activa capilar y, en particular, de la matriz absorbente porosa y, por otra parte, sirven como zona de retención para el líquido que ya ha pasado a través de la zona activa capilar. A este respecto, el material adicional puede consistir en los mismos materiales o en materiales diferentes de la matriz. Por ejemplo, la matriz puede ser una membrana y el otro material absorbente puede ser un paño o un papel. Por supuesto, son igualmente posibles otras combinaciones.

35 El elemento de prueba de acuerdo con la invención se caracteriza en un modo de realización por el hecho de que el canal de muestras contiene zonas de diferentes dimensiones y/o para diferentes funciones. Por ejemplo, el canal de muestras puede contener una zona que contiene reactivos que son solubles en la muestra o que se pueden suspender en la muestra. Estos reactivos se pueden disolver o suspender en la muestra líquida cuando fluye hacia o a través del canal y pueden reaccionar con el analito de la muestra o con otros componentes de la muestra.

40 Las diferentes zonas del canal de muestras también pueden diferir en que existen zonas con actividad capilar y otras sin actividad capilar. Además, puede haber zonas que tienen alta hidrofilia y otras con baja hidrofilia. Las zonas individuales se pueden fusionar casi perfectamente entre sí o estar separadas unas de otras por determinadas barreras tales como válvulas y, en particular, válvulas sin cierre, tales como válvulas geométricas, sifones o barreras hidrófobas.

45 El elemento de prueba puede contener una zona de reactivos que contiene un conjugado de un ligando del analito (típicamente un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo inmunológicamente activo que se puede unir al analito si el analito es un antígeno o hapteno, o un antígeno o hapteno si el analito es un anticuerpo) y un marcador que se puede detectar directa o indirectamente por medios visuales, ópticos o electroquímicos, en el que la muestra líquida puede disolver el conjugado. Los marcadores adecuados son, por ejemplo, enzimas, marcadores fluorescentes, marcadores quimioluminiscentes, grupos electroquímicamente activos o los llamados marcadores directos, tales como marcadores de metal o carbono o látex coloreados. Esta zona también se puede denominar zona de conjugados.

50 La zona de conjugados puede servir también como zona de aplicación de muestras o se puede localizar una zona de aplicación de muestras separada en el elemento de prueba. La zona de conjugados puede contener también, además del conjugado del ligando del analito y el marcador descrito anteriormente, un conjugado adicional de un segundo ligando del analito (que a su vez es típicamente un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo inmunológicamente activo que se puede unir al analito) y una sustancia identificadora que es por sí misma un compañero en un par de unión. La sustancia identificadora puede ser, por ejemplo, biotina o digoxigenina y se puede usar para inmovilizar un complejo intercalado que consiste en conjugado marcado, analito y conjugado identificado en la zona de detección y/o control.

55 El elemento de prueba puede comprender adicionalmente una zona de detección que contiene un ligando inmovilizado permanentemente (es decir, uno que la muestra líquida no puede separar) para el analito o para los complejos que contienen el analito. El ligando inmovilizado es a su vez típicamente un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo inmunológicamente activo que se puede unir al analito o un antígeno o (poli)hapteno. Si se usa uno de los conjugados identificados mencionados anteriormente que comprende, por ejemplo, biotina o digoxigenina, conjuntamente con un ligando del analito, el ligando inmovilizado también puede ser estreptavidina o poliestreptavidina y un anticuerpo antidigoxigenina.

Finalmente, también puede haber una zona de control dentro o sobre el elemento de prueba que contiene un ligando permanentemente inmovilizado para el conjugado del ligando del analito y el marcador, por ejemplo, en forma de un polihapteno inmovilizado que actúa como un análogo del analito y que se puede unir al ligando del analito del conjugado marcado. Es importante para la invención que la zona de control pueda contener adicionalmente uno o más ligandos permanentemente inmovilizados para el analito o para los complejos que contienen el analito. Estos últimos ligandos se pueden seleccionar de los mismos compuestos que se describieron anteriormente en relación con los ligandos inmovilizados de la zona de detección. Estos ligandos inmovilizados de la zona de detección y de la zona de control son típicamente idénticos. Sin embargo, también pueden ser diferentes, por ejemplo, en que un ligando para un conjugado identificado con biotina (por lo tanto, por ejemplo, poliestreptavidina) está inmovilizado en la zona de detección y un anticuerpo antianalito está inmovilizado en la zona de control además del polihapteno. En este último caso, el anticuerpo antianalito que está inmovilizado adicionalmente en la zona de control debe estar dirigido contra (otro) epítipo independiente y, por tanto, uno que no reconozcan los anticuerpos conjugados (conjugado identificado con biotina y conjugado marcado).

La zona activa capilar es típicamente una matriz porosa y absorbente y, en particular, puede ser un papel, una membrana, una estructura polimérica microestructurada (por ejemplo, que comprende pilares microestructurados) o un paño.

La zona activa capilar y, en particular, la matriz porosa absorbente, puede contener una o más zonas que contienen reactivos inmovilizados.

Ciertos reactivos de unión específicos, por ejemplo, ligandos específicos tales como antígenos, anticuerpos, (poli)haptenos, estreptavidina, poliestreptavidina, ligandos, receptores, hebras de ácido nucleico (sondas de captura), están inmovilizados típicamente en la zona activa capilar y en particular en la matriz absorbente porosa. Se usan para capturar específicamente el analito o las especies derivadas del analito o relacionadas con el analito de la muestra que fluye a través de la zona activa capilar. Estos ligandos pueden estar presentes inmovilizados en o sobre el material de la zona activa capilar en forma de líneas, puntos, patrones o pueden estar unidos indirectamente a la zona activa capilar, por ejemplo, por medio de las llamadas microesferas. Por tanto, por ejemplo, en el caso de inmunoensayos, puede estar presente un anticuerpo contra el analito inmovilizado en la superficie de la zona activa capilar o en la matriz porosa absorbente que después captura el analito (en este caso, un antígeno o hapteno) de la muestra y también lo inmoviliza en la zona activa capilar tal como, por ejemplo, la matriz absorbente. En este caso, el analito se puede hacer detectable, por ejemplo, mediante un marcador que se puede detectar visualmente, ópticamente o mediante fluorescencia óptica por medio de otras reacciones, por ejemplo, poniéndolo en contacto adicionalmente con un compañero enlazable marcado.

El cartucho de la invención comprende además una cámara de alícuotas. El cartucho comprende además un conducto hidráulico que conecta la cámara de líquido con la cámara de alícuotas. El cartucho comprende además una cámara de dosificación. El cartucho comprende además un conducto de conexión que conecta hidráulicamente la cámara de dosificación con la cámara de alícuotas. La estructura de medición está conectada a la cámara de dosificación por medio de una tercera estructura valvular. Los elementos hidráulicos pueden tener cualquiera de las formas alternativas identificadas para la primera y segunda estructuras valvulares. El cartucho comprende además un respiradero conectado a la cámara de dosificación. El respiradero está más cerca del eje de rotación que la cámara de dosificación.

La etapa de liberar el cierre permite que el amortiguador de lavado entre en la cámara de alícuotas. El procedimiento comprende además la etapa de controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el amortiguador de lavado de la cámara de alícuotas se transfiera al conducto de conexión y llene la cámara de dosificación por primera vez. El procedimiento comprende además controlar la velocidad de giro del cartucho para transferir la primera parte del amortiguador de lavado desde la cámara de dosificación a través de la válvula a la estructura de medición y transferir una primera parte restante de vuelta a la cámara de alícuotas.

El procedimiento comprende además la etapa de controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el amortiguador de lavado de la cámara de alícuotas se transfiera al conducto de conexión y llene la cámara de dosificación por segunda vez. El procedimiento comprende además la etapa de controlar la velocidad de giro del cartucho para transferir una segunda parte del amortiguador de lavado desde la cámara de dosificación a través de la válvula a la estructura de medición y transferir una segunda parte restante de vuelta a la cámara de alícuotas. El procedimiento comprende además la etapa de controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que la segunda parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente. El uso de la estructura descrita anteriormente puede ser beneficioso porque puede proporcionar cantidades dosificadas con exactitud del amortiguador de lavado que se va a usar en etapas de lavado posteriores. Esto también puede ser beneficioso porque no es necesario agregar líquido al cartucho usando un sistema de pipeteo u otros medios para tener múltiples etapas de uso del amortiguador de lavado.

En otro modo de realización, la cámara de procesamiento contiene un primer ligando específico del analito con un marcador detectable y un segundo ligando específico con un marcador de captura. Ambos forman un complejo de unión con el analito. Este puede consistir en un primer ligando específico, un segundo ligando específico y un analito.

Esto puede proporcionar adicionalmente una estructura de medición dentro del ligando inmovilizado específica para el marcador de captura del segundo ligando específico.

En otro modo de realización, la detección está basada en la fluorescencia.

En otro modo de realización, el marcador es un marcador fluorescente basado en partículas.

En otro modo de realización, la estructura de medición contiene una zona de calibración óptica. La zona de calibración óptica puede ser, por ejemplo, una región de la estructura de medición que contiene una cantidad definida del marcador inmovilizado y proporciona un medio para verificar si la óptica del instrumento funciona apropiadamente y, si no, calibrarla adecuadamente. En otros modos de realización, la zona de calibración óptica está localizada en diferentes localizaciones en el elemento de prueba.

En otro modo de realización, la estructura de medición contiene un reactivo y una zona de control de flujo. Esto puede proporcionar un medio para verificar si el cartucho funciona apropiadamente en cuanto a reactivos e inmunocromatografía. Puede haber, por ejemplo, dos zonas de control diferentes, una zona de reactivo/control de flujo y una de calibración óptica como zona de control del instrumento para corregir la intensidad de la fuente de radiación o excitación cuando se realiza una medición óptica.

En otro modo de realización, la medición es la medición de una concentración de troponina cardíaca.

En otro modo de realización, cada uno de los al menos un reactivo está seco. El uso de reactivos secos puede ser beneficioso porque se pueden almacenar directamente en el elemento de prueba de manera estable y proporcionar resultados exactos después de almacenarlos durante un largo período de tiempo.

En otro modo de realización, cada uno de los al menos un reactivo se proporciona en una formulación de producto químico seco. El uso de reactivos secos puede ser beneficioso porque se pueden almacenar directamente en el elemento de prueba de manera estable y proporcionar resultados exactos incluso después de almacenarlos durante un largo período de tiempo.

En otro aspecto, la invención proporciona un sistema médico para determinar una cantidad de un analito en una muestra de sangre usando un cartucho. El sistema médico comprende el cartucho. El cartucho puede funcionar para girar alrededor de un eje de rotación. El cartucho comprende una entrada para recibir una muestra de sangre. El cartucho comprende además una cámara de separación de sangre para separar el plasma sanguíneo de la parte globular de la muestra de sangre por centrifugación. La cámara de separación de sangre está conectada hidráulicamente a la entrada. El cartucho comprende además una cámara de procesamiento que contiene al menos un reactivo. El al menos un reactivo comprende al menos un ligando específico que puede funcionar para unirse con el analito para formar al menos un complejo analito-ligando específico. El cartucho comprende además una primera estructura valvular que conecta la cámara de separación de sangre a la cámara de procesamiento. El cartucho comprende además una estructura de medición para permitir la medición de la cantidad del analito.

La estructura de medición comprende una membrana cromatográfica. La membrana cromatográfica comprende un ligando inmovilizado para la unión directa o indirecta del analito o del al menos un complejo analito-ligando específico. La estructura de medición comprende además una estructura absorbente. La estructura absorbente está más cerca del eje de rotación que la membrana. El cartucho comprende además una segunda estructura valvular que conecta la cámara de procesamiento a la estructura de medición. El cartucho comprende además una cámara de líquido llena de un amortiguador de lavado. La cámara de líquido está conectada hidráulicamente a la estructura de medición. Un cierre mantiene el amortiguador de lavado dentro de la cámara de líquido.

El cartucho comprende además una cámara de alícuotas. El cartucho comprende además un conducto hidráulico que conecta la cámara de líquido con la cámara de alícuotas. El cartucho comprende además una cámara de dosificación. El cartucho comprende además un conducto de conexión que conecta hidráulicamente la cámara de dosificación con la cámara de alícuotas. La estructura de medición está conectada a la cámara de dosificación por medio de una tercera estructura valvular. El cartucho comprende además un respiradero conectado a la cámara de dosificación. El respiradero está más cerca del eje de rotación que la cámara de dosificación.

En otro aspecto, la cámara de dosificación tiene paredes laterales y una región central. Las paredes laterales se estrechan progresivamente desde la región central. La acción capilar junto a las paredes laterales de la cámara de dosificación es mayor que en la región central de la cámara de dosificación. Esto puede facilitar el llenado de la cámara de dosificación con una posibilidad reducida de que haya burbujas dentro de la cámara de dosificación. Esto puede dar como resultado una dosificación más exacta del líquido dispensado desde la cámara de dosificación.

En otro modo de realización, la cámara de dosificación puede funcionar para hacer que el líquido llene la cámara de dosificación usando la acción capilar. El conducto de conexión comprende una entrada del conducto en la cámara de alícuotas. El conducto de conexión comprende además una salida del conducto en la cámara de dosificación. La salida del conducto está más cerca del eje de rotación que la entrada del conducto. El conducto de conexión puede funcionar

para hacer que el líquido fluya hacia la cámara de dosificación usando la acción capilar. Este modo de realización puede ser beneficioso porque puede proporcionar una forma exacta de proporcionar múltiples alcuotas por líquido que se dosifican con exactitud.

5 En otro modo de realización, el conducto de conexión comprende una entrada del conducto en la cámara de alcuotas. El conducto de conexión comprende además una salida del conducto en la cámara de dosificación. Un arco circular alrededor del eje de rotación pasa a través de la entrada del conducto y la salida del conducto. Este modo de realización puede ser beneficioso porque puede proporcionar un medio muy eficaz de proporcionar múltiples volúmenes de líquido amortiguador que se miden con exactitud.

10 En otro modo de realización, el cartucho comprende además una cámara de rebosamiento conectada a la cámara de separación de sangre. La cámara de rebosamiento comprende una abertura. El primer sifón comprende una entrada del sifón en la cámara de separación de sangre. El primer sifón comprende una salida del sifón en la cámara de procesamiento. La abertura está más cerca del eje de rotación que la salida del sifón. La entrada del sifón puede estar más cerca del eje de rotación que la salida del sifón. Este modo de realización puede tener el beneficio de que todo el líquido de la cámara de separación de sangre se transfiere a la cámara de procesamiento.

15 En otro modo de realización, el cartucho comprende además una cámara de rebosamiento conectada a la cámara de separación de sangre. La cámara de rebosamiento comprende una abertura. El primer sifón comprende una entrada del sifón en la cámara de separación de sangre. El primer sifón comprende una salida del sifón en la cámara de procesamiento. La abertura está más cerca del eje de rotación que la salida del sifón. La salida del sifón puede estar más cerca del eje de rotación que la entrada del sifón. Este modo de realización puede tener el beneficio de que no todo el líquido de la cámara de separación de sangre se transfiere a la cámara de procesamiento. Esto puede reducir la cantidad de materiales grasos del plasma sanguíneo que se transfieren a la cámara de procesamiento. Esto puede dar como resultado un análisis de mayor calidad que el que se realizaría si los sifones estuvieran en una localización diferente.

20 En otro modo de realización, el primer sifón comprende una localización más cercana que está más cerca del eje de rotación. La distancia del primer sifón al eje de rotación cambia uniformemente entre la entrada del sifón y la localización más cercana. La distancia del primer sifón al eje de rotación cambia uniformemente entre la salida del sifón y la localización más cercana.

25 En otro modo de realización, la cámara de procesamiento comprende al menos dos cámaras de subprocesamiento. Cada una de las al menos dos cámaras de subprocesamiento está conectada hidráulicamente por una estructura valvular intermedia. La estructura valvular intermedia puede ser cualquiera de los tipos de estructuras valvulares alternativas comentados para la primera o la segunda estructura valvular. La cámara de procesamiento contiene dos o más reactivos. Cada una de las al menos dos cámaras de subprocesamiento contiene una parte de los dos o más reactivos. Los dos o más reactivos se pueden dividir en regiones de reactivos distintas dentro de cada una de las dos cámaras de subprocesamiento o puede haber una mezcla de los dos o más reactivos dentro de ambas cámaras de subprocesamiento. Este modo de realización puede ser ventajoso porque permite procesar el plasma sanguíneo con diferentes reactivos en un orden secuencial. Esto puede permitir que se realicen pruebas más complicadas con el cartucho. El uso de dos o más cámaras de subprocesamiento para almacenar diferentes reactivos también puede ser ventajoso si se tienen que almacenar reactivos en el cartucho que reaccionarían entre sí porque, por la división espacial de los diferentes reactivos en diferentes cámaras de subprocesamiento, se podría evitar una reacción involuntaria entre los reactivos.

30 En otro modo de realización, el sistema médico comprende además un centrifugador del cartucho para controlar el giro del cartucho alrededor del eje de rotación.

35 En otro modo de realización, el sistema médico comprende una memoria para almacenar instrucciones ejecutables mecánicamente y un procesador para controlar el sistema médico. La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace que el procesador haga girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar la muestra de sangre a la cámara de separación de sangre controlando el centrifugador del cartucho. La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace además que el procesador controle el giro del cartucho alrededor del eje de rotación para separar el plasma sanguíneo de los componentes globulares de la muestra de sangre por centrifugación, controlando el centrifugador del cartucho. La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace además que el procesador abra la primera estructura valvular y haga girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar una parte definida del plasma sanguíneo desde la cámara de separación de sangre hasta la cámara de procesamiento, controlando el centrifugador del cartucho. En el caso donde la primera estructura valvular es un sifón, tanto la abertura como el giro del cartucho se pueden realizar controlando el centrifugador del cartucho. Si la primera estructura valvular es otra clase de válvula, tal como una válvula de cera o mecánica, entonces el procesador puede controlar un mecanismo de abertura de la válvula para lograr esto. Esto se aplica también a cualquiera de las demás estructuras valvulares que se mencionan en el presente documento.

60 La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace además que el procesador retenga la parte de plasma sanguíneo en la cámara de procesamiento. Esto se puede lograr controlando el centrifugador del cartucho. El

- 5 plasma sanguíneo se mezcla con el reactivo y se combina con el al menos un ligando específico para formar el al menos un complejo analito-ligando específico. La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace además que el procesador libere el cierre para permitir que una primera parte del amortiguador de lavado entre en la estructura de medición. Esto, por ejemplo, lo puede realizar el procesador controlando un abridor del cierre que es un aparato o mecanismo que acciona el cartucho tal como para abrir el cierre.
- 10 La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace además que el procesador abra la segunda estructura valvular para transferir el al menos un complejo analito-ligando específico a la estructura de medición y controle el peso giratorio del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a la estructura de medición a través de la segunda estructura valvular. Esto se puede lograr, por ejemplo, controlando la velocidad de giro del cartucho con el centrifugador del cartucho. La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace además que el procesador controle la velocidad de giro del cartucho controlando el centrifugador del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida y permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico se una al ligando movilizado. Esta etapa también la puede lograr el procesador controlando la velocidad de giro del cartucho con el centrifugador del cartucho.
- 15 La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente permite además que el procesador controle la velocidad de giro del cartucho para permitir que la primera parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida. La velocidad de giro del cartucho se puede controlar usando el centrifugador del cartucho. La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace además que el procesador realice la medición usando la membrana y el sistema de medición óptica para la cuantificación del analito.
- 20 En otro modo de realización, el sistema médico comprende además un abridor del cierre. Por ejemplo, el procesador puede controlar el abridor del cierre automáticamente. La ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace que el procesador controle el abridor del cierre para liberar el cierre y permitir que el amortiguador de lavado entre en la cámara de alícuotas antes de disminuir la velocidad de giro del cartucho para permitir que el amortiguador de lavado de la cámara de alícuotas se transfiera al conducto de conexión y llene la cámara de dosificación por primera vez.
- 25 En otro modo de realización, la primera estructura valvular es un primer sifón.
- 30 En otro modo de realización, la segunda estructura valvular es un segundo sifón.
- 35 En otro modo de realización, la tercera estructura valvular es un tercer sifón.
- En otro modo de realización, el sistema médico comprende además un sistema de medición óptica para realizar la medición usando la membrana.
- 40 En otro modo de realización, el sistema de medición óptica es un detector basado en fluorescencia. El detector basado en fluorescencia, por ejemplo, puede ser un espectrómetro o un monocromador en algunos ejemplos.
- 45 En otro modo de realización, el sistema médico comprende además un controlador de temperatura para mantener la temperatura del cartucho dentro de un intervalo de temperatura predeterminado. Esto puede ser beneficioso porque la medición y los reactivos pueden funcionar mejor o a una velocidad controlada si la temperatura se controla con exactitud.
- 50 En otro modo de realización, la cámara de líquido está contenida dentro del cartucho.
- En otro modo de realización, el cierre de la cámara de líquido es una lámina que se puede perforar con una estructura de punción.
- 55 En otro modo de realización, la cámara de líquido se encuentra dentro de un envase alveolado o de un acondicionamiento alveolado. El alvéolo se puede presionar y el incremento de presión puede hacer que el cierre se rompa liberando el líquido en el depósito de líquido.
- En otro modo de realización, la estructura absorbente es un paño de residuos.
- 60 En otro modo de realización, la cámara de líquido es un paquete alveolado en el que el paquete alveolado comprende una pared flexible. Presionar la pared flexible puede hacer que se abra el cierre.
- En otro modo de realización, el cartucho está moldeado o formado de plástico. Puede haber una cubierta que está unida a la parte moldeada.
- 65 En otro modo de realización, la cámara de separación de sangre también se usa para determinar el hematocrito de la muestra de sangre después de terminar la separación del plasma sanguíneo de los componentes globulares de la

muestra de sangre. En un ejemplo, esto se puede hacer por determinación óptica del volumen llenado por los componentes globulares de la muestra de sangre en las partes distantes del eje de rotación de la cámara de separación de sangre después de la centrifugación del elemento de prueba y del volumen llenado por plasma sanguíneo en las partes cercanas al eje de rotación de la cámara de separación de sangre después de la centrifugación del elemento de prueba. Estos dos volúmenes se pueden correlacionar entre sí para obtener un parámetro que se refiere al hematocrito de la muestra de sangre.

En otro ejemplo, la cuantificación del analito se realiza sin ninguna etapa de lavado. Por lo tanto, las etapas del procedimiento que detallan el control de la velocidad de giro del cartucho para controlar el flujo del amortiguador de lavado a lo largo de la membrana cromatográfica hasta la estructura absorbente a una velocidad definida se pueden eliminar de las reivindicaciones.

En otro modo de realización, se genera un valor preliminar para la cuantificación del analito realizando una medición óptica después de la cromatografía de la muestra procesada antes de lavar la membrana con el amortiguador de lavado. Esto puede dar una indicación de una alta concentración de analito dentro de la muestra y permite enviar una alarma temprana al usuario en caso de alta cantidad o concentración de analito.

En otro ejemplo, la cuantificación del analito se realiza usando suero, plasma u orina como muestra.

Con respecto a los diferentes formatos de inmunoensayo, también podemos consultar el documento US 2009/0191643 para obtener más datos.

Se entiende que uno o más de los modos de realización y/o ejemplos de la invención mencionados anteriormente se pueden combinar siempre que los modos de realización combinados no sean mutuamente excluyentes.

También se entiende que las etapas y/o acciones del procedimiento realizadas por el procesador en respuesta a las instrucciones ejecutables mecánicamente se pueden realizar en diferente orden siempre que la reorganización no dé lugar a un orden autocontradictorio de acciones o etapas del procedimiento. En particular, las etapas (y acciones equivalentes realizadas por el procesador) de abrir la segunda estructura valvular para transferir el al menos un complejo analito-ligando específico a la estructura de medición y controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a la estructura de medición a través de la segunda estructura valvular y de controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a lo largo de la membrana hasta la estructura absorbente a una velocidad definida y de permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico se una al ligando inmovilizado; se pueden realizar antes de liberar el cierre para permitir que una primera parte del amortiguador de lavado entre en la estructura de medición.

También se entiende que las etapas y/o acciones del procedimiento realizadas por el procesador en respuesta a las instrucciones ejecutables mecánicamente no se limitan al orden concreto como se describe anteriormente y como se define en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

A continuación, se explican con mayor detalle modos de realización de la invención, solo a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos en los que:

Fig. 1 ilustra un ejemplo de un cartucho;

Fig. 2 muestra otra vista del cartucho de la fig. 1;

Fig. 3 muestra otra vista del cartucho de la fig. 1;

Fig. 4 muestra una alternativa a los componentes ilustrados en la fig. 3;

Fig. 5 muestra una alternativa a la cámara de procesamiento de la ilustrada en la fig. 1;

Fig. 6 muestra un diagrama simbólico que ilustra el principio de cómo se puede determinar el analito cuantitativo usando el cartucho;

Fig. 7 ilustra un ejemplo de un analizador automático;

Fig. 8 muestra un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento de funcionamiento del analizador automático de la fig. 7;

Fig. 9a, 9b y 9c ilustran gráficamente un procedimiento que determina una cantidad de analito en una muestra de sangre usando el cartucho de la fig. 1;

- Fig. 10 ilustra una estructura dosificadora para realizar múltiples alícuotas de un líquido;
- Fig. 11 ilustra una vista en sección transversal de una cámara de dosificación;
- 5 Fig. 12 ilustra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 10;
- Fig. 13 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 10;
- 10 Fig. 14 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 10;
- Fig. 15 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 10;
- 15 Fig. 16 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 10;
- Fig. 17 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 10;
- 20 Fig. 18 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 10;
- Fig. 19 ilustra una estructura dosificadora alternativa para realizar múltiples alícuotas de un líquido;
- 25 Fig. 20 ilustra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 19;
- Fig. 21 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 19;
- 30 Fig. 22 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 19;
- 35 Fig. 23 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 19;
- Fig. 24 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 19;
- 40 Fig. 25 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 19; y
- 45 Fig. 26 ilustra otra parte de un procedimiento para realizar la dispensación de un líquido usando la estructura dosificadora de la fig. 19;

Descripción detallada

50 Los elementos con igual numeración en estas figuras, son elementos equivalentes o realizan la misma función. Los elementos que se han comentado previamente no se comentarán necesariamente en figuras posteriores si la función es equivalente.

55 Las fig. 1 y 2 muestran un ejemplo de un cartucho 100. La fig. 1 muestra una vista anterior del cartucho 100. La fig. 2 muestra una vista posterior del cartucho 100. El cartucho está adaptado para girar alrededor de un eje de rotación 102. El cartucho 100 es predominantemente plano y tiene un borde exterior perpendicular al eje de rotación 102. El borde exterior 104 es menor que un radio determinado y tiene una conformación predominantemente circular. En el modo de realización mostrado en las figs. 1 y 2 también hay varias partes planas opcionales 106 del borde exterior. Estas pueden ayudar a sujetar o almacenar el cartucho 100. En modos de realización alternativos, dichas partes planas están ausentes y el borde exterior general del cartucho tiene una forma predominantemente circular. El cartucho 100 podría estar hecho, por ejemplo, de plástico moldeado. Puede haber una cubierta que se coloca en la superficie de la estructura que se muestra en la fig. 1. La cubierta no se muestra para facilitar la vista de la estructura microhidráulica dentro del cartucho 100.

60

65

Se muestra que el cartucho 100 tiene una entrada de sangre 108 donde se puede agregar o pipetear una muestra de sangre en el cartucho 100. La entrada de sangre 108 puede comprender, por ejemplo, una cámara de almacenamiento 110 para almacenar un volumen de una muestra de sangre. Se muestra que la cámara de almacenamiento 110 tiene una cámara de expansión 112 con un respiradero 114. Se puede mostrar que las diversas estructuras microhidráulicas tienen cámaras de expansión 112 y respiraderos 114 también. También puede haber indicadores de seguridad 116 que son regiones de la estructura microhidráulica que se llenan de líquido para indicar que una estructura microhidráulica ha recibido una cantidad suficiente de líquido o muestra. Estos, por ejemplo, se pueden verificar ópticamente durante el uso del cartucho 100. Estos en algunos casos están marcados, pero no se comentan en el presente documento. Se muestra que entrada de sangre 108 está conectada hidráulicamente a una cámara de separación de sangre 118. La cámara de separación de sangre 118 se usa para separar el plasma de los componentes globulares de la muestra de sangre (glóbulos sanguíneos) en una muestra de sangre. Se muestra que la cámara de separación de sangre 118 también está conectada a una cámara de rebosamiento 120 que acepta un exceso de plasma de la muestra de sangre. El funcionamiento de la cámara de separación de sangre 118 se describirá con más detalle a continuación. La cámara de separación de sangre 118 está conectada a una cámara de procesamiento 124 por medio de una primera estructura valvular 122.

En este ejemplo, la primera estructura valvular 122 es un sifón. Sin embargo, podría incluir otras estructuras tales como una válvula mecánica, magnética o activada térmicamente. Se muestra que la cámara de procesamiento 124 contiene varias superficies 126 que se podrían usar para almacenar un reactivo seco. En otros ejemplos, puede haber cantidades de líquido u otros tipos de reactivos que se pueden mezclar con una muestra de plasma. Se muestra que la cámara de procesamiento 124 están conectada a una estructura de medición 130 por medio de una segunda estructura valvular 128. En este ejemplo, la segunda estructura valvular 128 es un sifón. La segunda estructura valvular 128 podría adoptar cualquiera de las formas que la primera estructura valvular 122 puede adoptar también. En este ejemplo se muestra que la cámara de procesamiento 124 es una cámara única. En otro ejemplo, la cámara de procesamiento 124 puede comprender varias subcámaras de modo que se pueda procesar una muestra de plasma secuencialmente con diferentes reactivos. Se muestra que la estructura de medición 130 contiene una membrana cromatográfica 134 y en contacto con el extremo de la membrana cromatográfica más cercano al eje de rotación, una estructura absorbente adicional 132 que sirve como paño de residuos. Los reactivos y la membrana cromatográfica 134 se comentan con mayor detalle a continuación.

Después de procesarla con un reactivo, la muestra de plasma se puede absorber por capilaridad o transportar a lo largo de la membrana cromatográfica 134. Antes y/o después se puede usar un amortiguador de lavado para cebar o lavar la membrana cromatográfica 134. El cartucho 100 mostrado en las fig. 1 y 2 es un cartucho que incorpora una serie de características opcionales diferenciadas. En la parte posterior del cartucho 100 se muestra una cámara de líquido 136. En este ejemplo, la cámara de líquido 136 es un envase alveolado o cámara de líquido flexible que se puede comprimir desde el exterior del cartucho 100. Cuando la cámara de líquido 136 se comprime, se rompe un cierre que permite que el líquido dentro de la cámara de líquido 136 entre en un conducto hidráulico 138. El conducto hidráulico 138 transporta líquido a continuación a una estructura dosificadora 140.

La estructura dosificadora 140 permite suministrar el amortiguador de lavado a la estructura de medición 130 múltiples veces en cantidades medidas con precisión. Sin embargo, la estructura dosificadora 140 no es necesaria. Puede haber ejemplos donde el amortiguador de lavado se administra directamente a la estructura de medición 130. En otros ejemplos, la estructura de medición no se ceba con el amortiguador de lavado antes de realizar la prueba. La estructura rotulada 136' es una cámara de líquido alternativa. La cámara de líquido 136' se puede accionar mecánicamente para romper un cierre alrededor de su perímetro que hace entrar el líquido en la estructura dosificadora 140 por medio del conducto hidráulico 138'. Se muestra también que el cartucho 100 contiene otra estructura opcional. La estructura rotulada 142 es una localización de llenado manual donde se puede agregar manualmente un reactivo o solución amortiguadora a la estructura de medición 130 o por una fuente externa como un distribuidor.

Se muestra que la estructura dosificadora 140 contiene una cámara de alícuotas 144. La cámara de alícuotas 144 recibe el líquido de la cámara de líquido 136 o 136'. La cámara de alícuotas 144 está conectada a una cámara de dosificación 146 por medio de un conducto de conexión 148. La estructura dosificadora 146 se usa para medir con exactitud el líquido amortiguador y suministrar alícuotas medidas del líquido una o más veces a la estructura de medición 130. La estructura dosificadora 146 está conectada a la estructura de medición 130 por medio de un elemento hidráulico 150. En este caso se muestra que el elemento hidráulico 150 contiene un conducto o canal microhidráulico y una cámara para contener una cantidad del líquido amortiguador a medida que se dosifica. La función de la estructura dosificadora 140 y varias alternativas se comentarán con referencia a fig. posteriores.

La fig. 3 muestra una región ampliada de la fig. 1 que ilustra la cámara de separación de sangre 118 y la cámara de procesamiento 124 con mayor detalle. Se muestra que la cámara de separación 118 contiene una parte superior 300 y una parte inferior 302. La parte superior 300 está más cerca del eje de rotación 102. Se muestra que la cámara de rebosamiento tiene una abertura de rebosamiento 304. La abertura de rebosamiento 304 establece el volumen máximo de líquido dentro de la cámara de separación de sangre 118. En este ejemplo, la primera estructura valvular 122 es un sifón. También se puede denominar un primer sifón. El primer sifón 122 tiene una entrada del sifón 306 en la cámara de separación de sangre 118. El primer sifón 122 tiene también una salida del sifón 308 a la cámara de expansión 112'. En este ejemplo hay una cámara de expansión adicional 112' localizada entre la cámara de separación de sangre

118 y la cámara de procesamiento 124. En otros ejemplos, la salida del sifón 308 puede estar conectada directamente a la cámara de procesamiento 124.

La cámara de expansión 112 permite que la cámara de procesamiento 124 esté localizada más lejos del eje de rotación. Esto en algunos casos puede proporcionar espacio adicional para la cámara de procesamiento 124. Al examinar la fig. 3, se puede ver que la salida del sifón 308 está más cerca del eje de rotación 102 que la entrada del sifón 306. Esto se hace porque atrapa una cantidad adicional de plasma sanguíneo dentro de la parte superior 300. La última parte o cantidad de plasma sanguíneo puede contener tejidos grasos u oleosos que están contenidos en el plasma sanguíneo. Colocar la salida del sifón 308 más cerca del eje de rotación 102 puede reducir la cantidad de este material del plasma sanguíneo que finalmente se transfiere a la cámara de procesamiento 124. Esto puede dar como resultado una medición superior o más exacta del analito.

Se puede ver que el primer sifón 122 tiene una localización más cercana 310 al eje de rotación 102. Entre la localización más cercana 310 y la salida del sifón 308, la distancia al eje de rotación 102 aumenta uniformemente.

La fig. 4 muestra otra región ampliada del cartucho 100. La región de la fig. 4 es idéntica a la de la fig. 3. En el ejemplo mostrado en la fig. 4, la primera estructura valvular 122 y la segunda estructura valvular 128 se han modificado. La primera estructura valvular 122 comprende un elemento valvular 400 y la segunda estructura valvular 128 comprende un elemento valvular 402. Los elementos valvulares 400 y 402 pueden ser válvulas mecánicas que se pueden abrir y/o cerrar a través de una variedad de medios. Por ejemplo, los elementos valvulares 400, 402 se podrían accionar mecánicamente, podrían comprender una cera u otro material que se funde por calor, se podrían accionar magnéticamente o accionar usando otros medios.

En la fig. 5 se muestra una modificación del cartucho 100 mostrado en la fig. 1. En el ejemplo que se muestra en la fig. 5, la cámara de procesamiento 124 se ha dividido en dos subcámaras separadas 500 y 502. La primera estructura valvular 122 está conectada a la primera subcámara 500. Existe a continuación una estructura valvular intermedia 504 entre la primera subcámara 500 y la segunda subcámara 502. La segunda estructura valvular 128 está conectada a continuación desde la segunda subcámara 502 hasta la estructura de medición 130. Las dos subcámaras 500, 502 se pueden usar para procesar el plasma sanguíneo secuencialmente con diferentes reactivos.

En la fig. 6 se muestra un diagrama simbólico que ilustra el principio de cómo se determina el analito cuantitativo usando el cartucho. 600 representa una muestra de sangre y 602 el analito presente en la sangre 600. La flecha 604 representa la generación de plasma por centrifugación. 602' representa el analito 602 en plasma. La flecha 606 representa la mezcla de plasma con un reactivo de análisis seco y la incubación en la cámara de procesamiento. 124 representa la cámara de procesamiento. En la cámara de procesamiento, un anticuerpo de captura 608 y un anticuerpo de detección 610 se unen al analito 602' en el plasma. La combinación del anticuerpo de captura 608 y el anticuerpo de detección 610 con el analito 602' forma un complejo analito-ligando específico 611. La flecha 609 representa el transporte a la estructura de medición.

Las flechas 612 representan el transporte del plasma a través de la membrana cromatográfica 134 de la estructura de medición. Las tres barras 614, 616 y 618 representan tres zonas diferentes en la membrana cromatográfica 134. 614 representa una zona de captura y detección. La barra 616 representa una zona de control del instrumento. La barra 618 representa una zona de control del análisis. En la zona de captura y detección 614 puede haber un elemento de captura 620 que se une al anticuerpo de captura 608. Por ejemplo, el elemento de captura podría ser estreptavidina y el anticuerpo de captura podría estar biotinilado. Cuando el anticuerpo de captura 608 entra en contacto con el elemento de captura 620, se une rápidamente al anticuerpo de captura 608 y, de este modo, al complejo analito-ligando específico completo 611. El anticuerpo de detección 610 que forma parte de este complejo analito-ligando específico unido 611 también se inmoviliza de este modo en esta localización y a continuación se puede detectar más tarde. Por ejemplo, el anticuerpo de detección 610 contiene un marcador fluorescente tal como látex fluorescente. La zona de control del instrumento 616 puede contener también un látex con el marcador fluorescente. Esto se puede usar para verificar si el sistema de medición óptica del instrumento funciona apropiadamente y/o para calibrar este sistema de medición óptica. En la zona de control del análisis 618, el exceso de anticuerpo de detección 610 se une a una línea de analito artificial 622. Las regiones 616 y 618 se usan como control para garantizar que el cartucho 100 y el sistema de medición óptica del instrumento funcionan apropiadamente.

El esquema explicado en la fig. 6 cuando se usa con el cartucho de la fig. 1 puede proporcionar en algunos casos mejores resultados de medición que cuando se usan procedimientos analíticos estándar. Por ejemplo, la concentración de troponina cardíaca se sometió a prueba usando estructuras microhidráulicas equivalentes en un disco. Los resultados de estas pruebas indican que la exactitud y reproducibilidad de las mediciones es superior a la obtenida en un laboratorio analítico típico.

En un modo de realización, los anticuerpos que se pueden usar para la detección de troponina T cardíaca humana son anticuerpos que reconocen el epítipo lineal ELVSLKD de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 129-135 de P45379 (base de datos UniProt) o que reconocen el epítipo lineal QQRIRNEREKE de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 147-157 de P45379 (base de datos UniProt) o que reconocen el

epítipo lineal QQRIRNERE de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 147-155 de P45379 (base de datos UniProt). En un modo de realización, estos anticuerpos son anticuerpos monoclonales murinos. En un modo de realización se usa una combinación de un primer anticuerpo que reconoce el epítipo lineal ELVSLKD de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 129-135 de P45379 (base de datos UniProt) y un segundo anticuerpo que reconoce el epítipo lineal QQRIRNEREKE de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 147-157 de P45379 (base de datos UniProt) o el epítipo lineal QQRIRNERE de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 147-155 de P45379 (base de datos UniProt) para detectar la troponina T cardíaca humana en un formato de análisis intercalado. En otro modo de realización se usa una combinación de un anticuerpo de detección marcado que reconoce el epítipo lineal ELVSLKD de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 129-135 de P45379 (base de datos UniProt) y un anticuerpo de captura que reconoce el epítipo lineal QQRIRNEREKE de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 147-157 de P45379 (base de datos UniProt) o el epítipo lineal QQRIRNERE de la troponina cardíaca humana (P45379, base de datos UniProt) que está localizado en las posiciones de aminoácidos 147-155 de P45379 (base de datos UniProt) para detectar la troponina T cardíaca humana en un formato de análisis intercalado. En otro modo de realización, el marcador del anticuerpo de detección marcado es una partícula de látex fluorescente.

En la fig. 7 se muestra un ejemplo de un sistema médico 700. El sistema médico 700 está adaptado para recibir un cartucho 100. Hay un centrifugador del cartucho 702 que puede funcionar para hacer girar el cartucho 100 alrededor del eje de rotación. El centrifugador del cartucho 702 tiene un motor 704 unido a una pinza 706 que se une a una parte del cartucho 708. Se muestra además que el cartucho 100 tiene una estructura de medición o transparente 710. El cartucho 100 se puede girar de modo que la estructura de medición 710 pase delante de un sistema de medición óptico 712 que puede realizar, por ejemplo, una medición óptica de la cantidad del analito. También se muestra un accionador 711 en esta fig. Se puede usar para abrir depósitos de líquido en el cartucho 100. También pueden existir accionadores o mecanismos adicionales para accionar válvulas mecánicas o elementos valvulares en el cartucho si están presentes.

Se muestra que el accionador 711, el centrifugador del cartucho 702 y el sistema de medición 712 están todos conectados a una interfaz de hardware 716 de un controlador 714. El controlador 714 contiene un procesador 718 en comunicación con la interfaz de hardware 716, el almacenamiento electrónico 720, la memoria electrónica 722 y una interfaz de red 724. La memoria electrónica 730 tiene instrucciones ejecutables mecánicamente que permiten al procesador 718 controlar el funcionamiento y la función del sistema médico 700. Se muestra que el almacenamiento electrónico 720 contiene una medición 732 que se adquirió cuando el procesador 718 ejecutó las instrucciones 730. La interfaz de red 724 permite que el procesador 718 envíe la medición 732 por medio de la conexión de red 726 a un sistema informático del laboratorio 728.

En la fig. 8 se muestra un diagrama de flujo, que ilustra un procedimiento de funcionamiento del sistema médico 700 de la fig. 7. Las etapas de la fig. 8, por ejemplo, pueden ser instrucciones ejecutables mecánicamente que se incluyen en las instrucciones 730. Antes de que se realice el procedimiento de la fig. 8, se puede colocar, por ejemplo, una muestra de sangre en la entrada y a continuación se coloca el cartucho 100 en el sistema médico 700. Primero, en la etapa 800, el procesador 718 controla el motor 704 de modo que hace girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar la muestra de sangre a la cámara de separación de sangre. A continuación, en la etapa 802, el procesador 718 controla además el motor 704 de modo que el giro del cartucho alrededor del eje de rotación separa el plasma sanguíneo de los componentes globulares de la muestra de sangre mediante centrifugación. A continuación, en la etapa 804, el procesador 718 controla el motor 704 de modo que la primera estructura valvular se abre y el cartucho gira alrededor del eje de rotación a una velocidad suficiente para transportar una parte definida del plasma sanguíneo desde la cámara de separación de sangre hasta la cámara de procesamiento. En el caso donde las estructuras valvulares comprenden elementos valvulares mecánicos puede haber un mecanismo o aparato adicional que controla el procesador 718 para abrir estos elementos valvulares mecánicos.

A continuación, en la etapa 806, el procesador 718 controla la velocidad de giro del motor 704 de modo que la parte del plasma sanguíneo se mantiene en la cámara de procesamiento. Durante este tiempo, el plasma sanguíneo se mezcla con el reactivo y se combina con al menos un ligando específico para formar el al menos un complejo analito-ligando específico. A continuación, en la etapa 808, el procesador 718 libera un cierre para permitir que una primera parte del amortiguador de lavado entre en la estructura de medición. Por ejemplo, el procesador 718 puede controlar el accionador 711 para comprimir la cámara de líquido 136 mostrada en la fig. 2. A continuación, en la etapa 810, el procesador 718 controla la velocidad de giro del motor 704 de modo que la segunda estructura valvular se abre para transferir el al menos un complejo de ligando específico a la estructura de medición y de modo que el cartucho permite que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a la estructura de medición a través de la segunda estructura valvular. Nuevamente, si la segunda estructura valvular comprende un elemento valvular mecánico, entonces el procesador también puede controlar un aparato o mecanismo adicional para abrir este elemento valvular mecánico.

5 A continuación, en la etapa 812, el procesador 718 controla la velocidad de giro del motor 704 de modo que el cartucho permite que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida y permite que el al menos un complejo analito-ligando específico se una al ligando inmovilizado. En la etapa 814, el procesador 718 controla la velocidad de giro del motor 704 de modo que el cartucho gira a una velocidad que permite que la primera parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida. En modos de realización alternativos, la etapa 808 (liberar el cierre para permitir que una primera parte del amortiguador de lavado entre en la estructura de medición) se realiza directamente antes de la etapa 814.

10 Finalmente, en la etapa 816, el procesador 718 controla el sistema de medición óptica 712 para realizar la medición usando el sistema de medición óptica. Esta medición 732 se puede transformar a continuación en una cantidad o concentración de analito.

15 En las fig. 9A, 9B y 9C se ilustra gráficamente un procedimiento que determina una cantidad de analito en una muestra de sangre usando el cartucho 100. El procedimiento se ilustra gráficamente en las fig. 9A, 9B y 9C. La imagen 900 muestra el cartucho 100 en su estado inicial. A continuación, en la etapa 902, se coloca sangre en la entrada. A continuación, en la etapa 904, la muestra de sangre se transfiere a la cámara de separación de sangre. En la etapa 906, el plasma se separa de los eritrocitos por centrifugación. A continuación, en la etapa 908, el plasma sanguíneo se transfiere a la cámara de procesamiento. A continuación, en la etapa 910, el plasma sanguíneo se mezcla con el reactivo. En la etapa 912 se libera el amortiguador de lavado rompiendo el cierre. En la etapa 914 se transfiere el incubado o la combinación del plasma sanguíneo y el reactivo a la estructura de medición.

20 A continuación, en la etapa 916, se realiza la cromatografía del complejo analito-ligando específico o del incubado. A continuación, en la etapa 918, se dosifica el amortiguador de lavado. En varios casos, la estructura representada se puede usar para proporcionar múltiples dosificaciones del amortiguador de lavado. Sin embargo, esto no es necesario en todos los casos y es posible que solo se transfiera el líquido de la cámara de líquido y que no haya una etapa de dosificación. A continuación, en la etapa 920, el amortiguador de lavado se transfiere a la estructura de medición y se absorbe por capilaridad a lo largo de la membrana cromatográfica 134 hacia la estructura absorbente 132, como se muestra en la etapa 922. Finalmente, en la etapa 924 se realiza la medición del analito usando una medición por fluorescencia.

25 En la fig. 10 se muestra un ejemplo de una estructura dosificadora 140. La estructura dosificadora forma parte de los componentes hidráulicos que constituyen un cartucho 100 como se muestra en la fig. 1. Hay un eje de rotación rotulado 102. También se muestra en la fig. una parte de una cámara de líquido 136. La cámara de líquido está diseñada para tener un depósito que proporciona líquido por medio de un conducto de la cámara de líquido 138 que conduce a la cámara de alícuotas 144. En este ejemplo, la cámara de alícuotas 144 tiene forma de ballena. Hay un conducto de conexión 148 que conecta la cámara de alícuotas 144 con una cámara de dosificación 146. El conducto de conexión 148 tiene una entrada del conducto 1014 y una salida del conducto 1016. La entrada del conducto 1014 conduce a la cámara de alícuotas 144 y la salida del conducto 1016 conduce a la cámara de dosificación 146. Un arco circular 1018 trazado alrededor del eje de rotación 102 pasa a través de la entrada del conducto 1014 y la salida del conducto 1016. La cámara de dosificación 146 está conectada por medio de una estructura tubular 1020 a un elemento hidráulico 150. En este ejemplo, hay una válvula 1021 entre la estructura tubular 1020 y la cámara de dosificación 146. En este ejemplo, la válvula 1021 es una válvula capilar.

35 La válvula 1021 se podría realizar de diferentes maneras. En algunas alternativas, la conformación de la interfaz entre la estructura tubular 1020 y el elemento hidráulico 150 podría funcionar como una válvula capilar. De forma alternativa, se podría colocar una válvula entre los elementos 1020 y 150. En otros modos de realización se podría conectar un conducto en la misma localización y se podría usar una microválvula controlable en su lugar. La microválvula controlable se podría colocar entre la cámara de dosificación 146 y la estructura tubular 1020 o entre la estructura tubular 1020 y el elemento hidráulico 150.

40 Se muestra una cámara de expansión opcional 1024 colindante con un borde superior 1026 de la cámara de dosificación 146. Hay un respiradero 1028 que ventila la cámara de expansión 1024. Todo el delimitador entre la cámara de dosificación 146 y la cámara de expansión 1024 está abierto. Esto puede ayudar a reducir las posibilidades de formación de burbujas en la cámara de dosificación 146. En algunos ejemplos, la cámara de expansión 1024 puede tener una anchura que es mayor que la de la cámara de dosificación 146. Se pueden usar entonces fuerzas capilares para mantener el líquido en la cámara de dosificación 146. La línea discontinua rotulada 1030 y también A-A muestra la localización de una vista en sección transversal de la cámara de dosificación 146. Esta vista en sección transversal se muestra en la fig. 11. Se puede mostrar que la cámara de alícuotas 144 también tiene un respiradero 1028. La región alrededor de la entrada del conducto 1014 tiene, en este modo de realización, forma de embudo. También cabe señalar que se muestra que la cámara de alícuotas 144 no tiene bordes afilados. La falta de bordes afilados ayuda a facilitar el movimiento del líquido desde la cámara de alícuotas 144 hasta la entrada del conducto 1014 cuando se desacelera el disco.

65 Se muestra también que la cámara de alícuotas 144 tiene una conexión a una conexión hidráulica 1034 que conduce a una cámara de exceso de líquido 1032. La conexión hidráulica 1034 tiene una entrada de la conexión hidráulica

1036. La entrada de la conexión hidráulica 1036 define el nivel máximo de líquido en la cámara de alícuotas 144. El nivel máximo de líquido en la cámara de alícuotas 144 es menor que el arco circular 1018. La conexión hidráulica 1034 está conectada a la cámara de exceso de líquido 1032 por medio de una válvula capilar 1038 en este modo de realización. El uso de una válvula o una válvula capilar es opcional. Se muestra que la cámara de exceso de líquido
 5 tiene un respiradero 1028 y también está conectada a una cámara de seguridad 1040. Cuando el líquido fluye hacia la cámara de exceso de líquido 1032, se llena la cámara de seguridad 1040. La cámara de seguridad 1040 se puede usar para indicar ópticamente si ha entrado líquido en la cámara de exceso de líquido 1032. Por ejemplo, durante el uso, si la cámara de seguridad 1040 no está llena, puede indicar que la cámara de alícuotas 144 no se llenó apropiadamente de líquido.

10 En la fig. 11 se muestra una vista en sección transversal 100 del perfil A-A que está rotulado 1030 en la fig. 10. En esta fig. se puede ver el cuerpo del cartucho 1102. Hay una abertura en el cuerpo 1102 para la cámara de dosificación 146. El cuerpo del cartucho 1102 en este ejemplo está fabricado mediante moldeo por inyección. El cuerpo del cartucho se ensambla a partir de una tapa 1108 y una estructura de soporte 1110.

15 En el extremo más alejado de la cámara de dosificación se puede ver la entrada a la válvula 1021. Se puede ver que la cámara de dosificación 146 está dividida en varias regiones diferentes. En los bordes existen dos regiones de paredes laterales 1104. Entre las dos regiones de paredes laterales o dos regiones laterales hay una región central 1106. Las regiones de paredes laterales 1104 se vuelven más estrechas o se estrechan progresivamente desde la región central 1106. Esto provoca un estrechamiento de las dimensiones de la cámara de dosificación 146 en esta región. Por lo tanto, la acción capilar puede ser mayor en las regiones de paredes laterales 1104 que en la región central 1106. Esto puede hacer que la cámara de dosificación 146 se llene de líquido primero en las regiones de paredes laterales 1104 antes que en la región central 1106. Esto puede tener el beneficio de reducir el número de burbujas que se forman o quedan atrapadas en la cámara de dosificación 146 cuando la cámara de dosificación 146 está llena de líquido.
 20
 25

En las fig. 12-18 se ilustra cómo la estructura dosificadora 140 se puede usar para enviar múltiples alícuotas de líquido a los elementos hidráulicos 150.

30 En la fig. 12, el disco gira alrededor del eje de rotación 102. La flecha 1200 indica la dirección de giro. En este ejemplo concreto, el disco gira a 20 Hz. El líquido o amortiguador de lavado 1202 se transporta a la cámara de alícuotas 144 desde la cámara de líquido 136. El líquido 1202 se puede ver goteando desde el conducto hidráulico 138 hacia la cámara de alícuotas 144. El volumen de líquido en la cámara de alícuotas 144 está limitado y de este modo dosificado por la conexión hidráulica 1034 que conecta con la cámara de exceso de líquido 1032. Se puede ver que la cámara de seguridad 1040 se está llenando de líquido.
 35

A continuación, en la fig. 13, el volumen de líquido 1202 se ha transferido completamente desde la cámara de líquido 136 a la cámara de alícuotas 144. Se muestra que la cámara de seguridad 1040 se está llenando del líquido. En este ejemplo, el disco está todavía girando a la misma velocidad que se mostró en la fig. 12. La cámara de alícuotas 144 se llena de líquido 1202 hasta el nivel máximo de líquido 1300. Se puede ver que el nivel máximo de líquido 1300 está por debajo o más lejos del eje de rotación 102 que el conducto de conexión 148. Cuando el disco gira de esta manera, el líquido 1202 no puede entrar en la cámara de dosificación 146.
 40

A continuación, en la fig. 14, el disco se detiene o se desacelera hasta una frecuencia de giro menor con una alta tasa de desaceleración, por ejemplo, a 50 Hz por segundo. La inercia del líquido fuerza al líquido 1202 hacia y a través del conducto de conexión 148 y dentro de la cámara de dosificación 146. Se puede ver en esta fig. que el líquido 1202 está llenando los lados de la cámara de dosificación 146 antes de llenar la región central. Esto se debe a las paredes laterales estrechadas 1104 que se muestran en la fig. 11. La acción capilar hace que esta parte de paredes laterales de la cámara de dosificación 146 se llene primero. Esta manera de llenar la cámara de dosificación puede reducir las posibilidades de que se formen o se adhieran burbujas de aire en la cámara de dosificación 146.
 45
 50

En la fig. 15, el cartucho todavía está estacionario o a una velocidad de giro reducida y la cámara de dosificación 146 está completamente llena del líquido 1202. Todavía se puede considerar que el cartucho o disco está en reposo. El llenado completo de la cámara de dosificación se debe a las fuerzas capilares provocadas por las respectivas dimensiones geométricas de la cámara de dosificación.
 55

En la fig. 16 se muestra la misma vista que se muestra en la fig. 15, excepto que se ha dibujado una línea discontinua 1600 en la cámara de dosificación 146. Esta línea 1600 en la cámara de dosificación 146 divide el líquido de la cámara de dosificación en varias partes o porciones. La parte de líquido 1604 radialmente hacia dentro (más cerca del eje de rotación 102) desde la línea 1600 puede fluir de vuelta al depósito. La parte radialmente hacia fuera (más lejos del eje de rotación 102) o parte 1602 se puede transferir completamente a los elementos hidráulicos 150. La parte radialmente hacia dentro 1604 se puede denominar la parte restante del líquido y la parte radialmente hacia fuera 1602 se puede denominar la parte del líquido 1602 que se transfiere al elemento hidráulico corriente abajo. El volumen del líquido 1602 es la alícuota transferida en una etapa posterior a los elementos hidráulicos 150.
 60
 65

A continuación, en la fig. 17, el disco comienza a acelerar y girar en la dirección 1200. El disco acelera; esto hace que la válvula capilar 1021 se abra. La parte restante del líquido 1604 se transfirió de vuelta a la cámara de alícuotas 144. La parte del líquido 1602 está en curso de transferirse a los elementos hidráulicos 150. Se puede ver una gota del líquido cayendo del tubo 1020.

5 A continuación, en la fig. 18, se puede ver que el volumen de líquido 1602 se ha transferido completamente a los elementos hidráulicos 150 y ya no es visible en la fig. La parte restante del líquido 1604 se ha transferido de vuelta a la cámara de alícuotas 144 y se mezcla con el líquido restante 1202. La primera etapa de alícuotas ha terminado; el procedimiento se puede repetir nuevamente desde la fig. 14 y se puede repetir hasta que el volumen de líquido 1202 en la cámara de alícuotas 144 sea más pequeño que el volumen de la cámara de dosificación 146.

15 En la fig. 19 se muestra un ejemplo de una estructura dosificadora alternativa 140'. La estructura dosificadora 140' puede reemplazar la estructura dosificadora 140 en la fig. 1. La estructura mecánica de la estructura dosificadora 140' es similar a la estructura dosificadora 140 de la fig. 10 con varias diferencias mecánicas. De nuevo, hay un eje de rotación rotulado 102. También se muestra en la fig. una parte de una cámara de líquido 136. La cámara de líquido 136 tiene un depósito que proporciona líquido por medio de un conducto de la cámara de líquido 138 que conduce a la cámara de alícuotas 144. En este ejemplo, la cámara de alícuotas 144 tiene forma de tetera. Hay un conducto de conexión 148 que conecta la cámara de alícuotas 144 con una cámara de dosificación 146. El conducto de conexión 148 tiene una entrada del conducto 1014 y una salida del conducto 1016. La entrada del conducto 1014 conduce a la cámara de alícuotas 144 y la salida del conducto 1016 conduce a la cámara de dosificación 146. La entrada del conducto 1014 está más lejos del eje de rotación 102 que la salida del conducto 1016 del conducto de conexión 148.

20 La cámara de dosificación 146 está conectada por medio de una estructura tubular 1020 al elemento hidráulico 150. En este ejemplo, hay una válvula 1021 entre la estructura tubular 1020 y los elementos hidráulicos. La válvula 1021 en este ejemplo es una válvula capilar. La válvula 1021 se podría realizar de diferentes maneras. En algunos modos de realización, la estructura tubular 1020 podría funcionar como la válvula capilar. En algunos modos de realización, se podría conectar un conducto en la misma localización y se podría usar una microválvula controlable en su lugar. La microválvula controlable se podría colocar entre la cámara de dosificación 146 y la estructura tubular 1020 o entre la estructura tubular 1020 y los elementos hidráulicos 150.

25 Se muestra una cámara de expansión 1024 colindante con un borde superior 1026 de la cámara de dosificación 146. Hay un respiradero 1028 que ventila la cámara de expansión 1024. Todo el delimitador entre la cámara de dosificación 146 y la cámara de expansión 1024 está abierto. Esto puede ayudar a reducir las posibilidades de formación de burbujas en la cámara de dosificación 146. En algunos ejemplos, la cámara de expansión 1024 puede tener una anchura que es mayor que la de la cámara de dosificación 146. Se pueden usar entonces fuerzas capilares para mantener el líquido en la cámara de dosificación 146. La línea discontinua rotulada 1030 y también A-A muestra la localización de una vista en sección transversal de la cámara de dosificación 112. La sección transversal A-A 1030 es equivalente a la sección transversal A-A de la fig. 10. Los detalles descritos con respecto a la fig. 11 también se aplican a la sección transversal A-A de la fig. 19.

30 Se puede mostrar que la cámara de alícuotas 144 también tiene un respiradero 1028. La región alrededor de la entrada del conducto 1014 tiene, en este modo de realización, forma de embudo. También cabe señalar que se muestra que la cámara de alícuotas 144 no tiene bordes afilados. La falta de bordes afilados ayuda a facilitar el movimiento del líquido desde la cámara de alícuotas 144 hasta la entrada del conducto 1014 cuando se desacelera el disco.

35 Se muestra también que la cámara de alícuotas 144 tiene una conexión a una conexión hidráulica 1034 que conduce a una cámara de exceso de líquido 1032. La conexión hidráulica 1034 tiene una entrada de la conexión hidráulica 1036. La entrada de la conexión hidráulica 1036 define el nivel máximo de líquido en la cámara de alícuotas 144. El nivel máximo de líquido en la cámara de alícuotas 144 está más lejos del eje de rotación 102 que la salida del conducto 1016. La conexión hidráulica 1034 está conectada a la cámara de exceso de líquido 1032 en este ejemplo. El uso de una válvula o una válvula capilar es opcional. Se muestra que la cámara de exceso de líquido tiene un respiradero 1028 y también está conectada a una cámara de seguridad 1040. Cuando el líquido fluye hacia la cámara de exceso de líquido 1032, se llena la cámara 1040 de seguridad. La cámara de seguridad 1040 se puede usar para indicar ópticamente si ha entrado líquido en la cámara de exceso de líquido 1032. Por ejemplo, durante el uso, si la cámara de seguridad 1040 no está llena, puede indicar que la cámara de alícuotas 144 no se llenó apropiadamente de líquido.

En las fig. 20-26 se ilustra cómo la estructura dosificadora 140' se puede usar para enviar múltiples alícuotas de líquido al elemento hidráulico 150.

60 Primero en la fig. 20 se ha agregado líquido a la cámara de líquido 136. El cartucho se hace girar a continuación alrededor del eje de rotación 102. Esto fuerza al líquido o al amortiguador de lavado 1202 a viajar a través del primer conducto 106 hacia la cámara de alícuotas 144. El líquido 1202 llena a continuación de líquido la cámara de alícuotas 144 y la correspondiente parte radialmente hacia fuera del conducto de conexión 148.

65 En la fig. 21 se muestra el cartucho girando a la misma velocidad y en la misma dirección 1200 que se mostró en la fig. 20. En la fig. 21, todo el líquido se ha drenado fuera de la cámara de líquido 136. Se puede mostrar que el líquido

1202 llena el conducto de conexión 148 y la cámara de alícuotas 144 hasta el nivel máximo de líquido 1300 que está determinado por la entrada de conexión hidráulica 1036. Se puede mostrar que el exceso de líquido 1202 se vierte en la cámara de exceso de líquido 1032 y en la cámara de seguridad 1040.

5 A continuación, en la fig. 22, el disco se detiene o se desacelera hasta una frecuencia de giro menor. Se muestra que la acción capilar en el conducto de conexión 148 y en la cámara de dosificación 146 comienza a extraer líquido hacia la cámara de dosificación 146. El líquido 1202 llena primero la periferia o el borde de la cámara de dosificación 146. Esto se debe a las paredes laterales estrechadas 1104 que se muestran en la fig. 11. La acción capilar hace que la parte de paredes laterales de la cámara de dosificación 146 se llene primero. Esto ayuda a evitar la formación o
10 adhesión de burbujas dentro de la cámara de dosificación 146. Cuando el cartucho se desacelera rápidamente, la inercia del líquido 1202 también lo puede ayudar a entrar en la cámara de dosificación 146.

A continuación, en la fig. 23, se muestra que el cartucho todavía está estacionario o a una velocidad de giro reducida y la cámara de dosificación 146 está completamente llena del líquido 1202. Todavía se puede considerar que el
15 cartucho o disco está en reposo.

En la fig. 24 se muestra la misma vista que se muestra en la fig. 23, excepto que se ha dibujado una línea discontinua 1600 en la cámara de dosificación 146. Esta línea 1600 en la cámara de dosificación 146 divide el líquido de la cámara de dosificación en varias partes o porciones. Una parte del volumen de líquido o todo el volumen de líquido 1604 radialmente hacia dentro (más cerca del eje de rotación 102) desde la línea 1600 puede fluir de vuelta al depósito. La parte radialmente hacia fuera (más lejos del eje de rotación 102) o parte 1602 se puede transferir al elemento hidráulico 150. La parte radialmente hacia dentro 1604 se puede denominar la parte restante del líquido y la parte radialmente hacia fuera 1602 se puede denominar la parte del líquido 1602 que se transfiere a los elementos hidráulicos 150. El volumen del líquido 1602 es la alícuota.
20

A continuación, en la fig. 25, el disco comienza a acelerar y girar en la dirección 1200. El disco acelera; esto hace que la válvula capilar 1021 se abra. La parte restante del líquido 1604 se transfirió de vuelta a la cámara de alícuotas 144. La parte del líquido 1602 está en curso de transferirse al elemento hidráulico 150 corriente abajo. Se puede ver una gota del líquido 1202 cayendo desde la estructura tubular 1020.
25

A continuación, en la fig. 26, se puede ver que el volumen de líquido 1602 se ha transferido completamente a los elementos hidráulicos 150 y ya no es visible en la fig. 26. La parte restante del líquido 1604 se ha transferido de vuelta a la cámara de alícuotas 144 y se mezcla con el líquido restante 1202. La primera etapa de alícuotas ha terminado; el procedimiento se puede repetir nuevamente desde la fig. 22 y se puede repetir hasta que el volumen de líquido 1202 en la cámara de alícuotas 144 sea más pequeño que el volumen de la cámara de dosificación 146.
30

Lista de números de referencia

- 40 100 cartucho
- 102 eje de rotación
- 104 borde exterior circular
- 45 106 borde exterior plano
- 108 entrada de sangre
- 50 110 cámara de almacenamiento
- 112 cámara de expansión
- 112' cámara de expansión
- 55 114 respiradero
- 116 indicadores de seguridad
- 118 cámara de separación de sangre
- 60 120 cámara de rebosamiento
- 122 primera estructura valvular
- 65 124 cámara de procesamiento

	126	superficie para reactivo
	128	segunda estructura valvular
5	130	estructura de medición
	132	estructura absorbente
	134	membrana cromatográfica
10	136	cámara de líquido
	136'	cámara de líquido
15	138	conducto hidráulico
	138'	conducto hidráulico
	140	estructura dosificadora
20	140'	estructura dosificadora
	142	localización de llenado manual
25	144	cámara de alícuotas
	146	cámara de dosificación
	148	conducto de conexión
30	150	elemento hidráulico
	300	parte superior
35	302	parte inferior
	304	abertura de rebosamiento
	306	entrada del sifón
40	308	salida del sifón
	310	localización más cercana
45	400	elemento valvular
	402	elemento valvular
	500	primera subcámara
50	502	segunda subcámara
	504	estructura valvular intermedia
55	600	sangre
	602	analito en sangre
	602'	analito en plasma
60	604	generación de plasma
	606	mezcla de plasma con reactivos analíticos secos e incubación en la cámara de procesamiento
65	608	anticuerpo de captura

ES 2 753 624 T3

	609	transporte a la estructura de medición
	610	anticuerpo de detección
5	611	complejo analito-ligando específico
	612	movimiento del plasma a lo largo de la membrana
	614	zona de captura y detección
10	616	zona de control del instrumento
	618	zona de control del análisis
15	620	elemento de captura
	622	línea de analito artificial
	700	sistema médico
20	702	centrifugador del cartucho
	704	motor
25	706	pinza
	708	parte del cartucho
	710	estructura de medición
30	711	accionador
	712	sistema de medición óptica
35	714	controlador
	716	interfaz de hardware
	718	procesador
40	720	almacenamiento electrónico
	722	memoria electrónica
45	724	interfaz de red
	726	conexión de red
	728	sistema de información del laboratorio
50	730	instrucciones ejecutables
	732	medición
55	800	hacer girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar la muestra de sangre a la cámara de separación de sangre
	802	controlar el giro del cartucho alrededor del eje de rotación para separar el plasma sanguíneo de los componentes globulares de la muestra de sangre por centrifugación
60	804	abrir la primera estructura valvular y hacer girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar una parte definida del plasma sanguíneo desde la cámara de separación de sangre hasta la cámara de procesamiento
65	806	retener la parte del plasma sanguíneo en la cámara de procesamiento

ES 2 753 624 T3

808	liberar el cierre para permitir que una primera parte del amortiguador de lavado entre en la estructura de medición
5	810 abrir la segunda estructura valvular para transferir el al menos un complejo de ligando específico a la estructura de medición y controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a la estructura de medición a través de la segunda estructura valvular
10	812 controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida y permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico se una al ligando inmovilizado
15	814 controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que la primera parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida
	816 realizar la medición usando la membrana y un sistema de medición óptica para la cuantificación del analito
	900 cartucho en estado inicial
20	902 colocación de sangre en la entrada
	904 transferencia de la muestra a la cámara de separación de sangre
	906 separación del plasma por centrifugación
25	908 transferencia del plasma sanguíneo a la cámara de procesamiento
	910 mezcla del plasma sanguíneo con reactivo
30	912 liberación del amortiguador de lavado
	914 transferencia del incubado a la estructura de medición
	916 cromatografía del complejo analito-ligando específico
35	918 dosificación del amortiguador de lavado
	920 transferencia del amortiguador de lavado
40	922 cromatografía del amortiguador de lavado
	924 medición del analito
	1014 entrada del conducto
45	1016 salida de conducto
	1018 arco circular
50	1020 estructura tubular
	1021 válvula
	1024 cámara de expansión
55	1026 borde superior
	1028 respiradero
60	1030 perfil A-A
	1032 cámara de exceso de líquido
	1034 conexión hidráulica
65	1036 entrada de la conexión hidráulica

	1038	válvula capilar
	1040	cámara de seguridad
5	1100	vista en sección transversal A-A
	1102	cuerpo del cartucho
	1104	paredes laterales
10	1106	región central
	1108	tapa
15	1110	estructura de soporte
	1200	dirección de giro
	1202	líquido
20	1300	nivel máximo de líquido
	1600	línea divisoria
25	1602	parte del líquido
	1604	parte restante del líquido

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de determinación de una cantidad de un analito (602, 602') en una muestra de sangre (600) usando un cartucho (100), en el que el cartucho puede funcionar para girar alrededor de un eje de rotación (102), en el que el cartucho comprende:
- una entrada (108) para recibir la muestra de sangre;
 - una cámara de separación de sangre (118) para separar el plasma sanguíneo de la muestra de sangre, en la que la cámara de separación de sangre está conectada hidráulicamente a la entrada;
 - una cámara de procesamiento (124) que contiene al menos un reactivo que comprende al menos un ligando específico (608, 610) que puede funcionar para unirse al analito para formar al menos un complejo analito-ligando específico (611);
 - una primera estructura valvular (122) que conecta la cámara de separación de sangre a la cámara de procesamiento;
 - una estructura de medición (130) para permitir la medición de la cantidad del analito, en la que la estructura de medición comprende una membrana cromatográfica (134), en la que la membrana cromatográfica comprende un ligando inmovilizado (620) para la unión directa o indirecta del analito o del al menos un complejo analito-ligando específico, en la que la estructura de medición comprende además una estructura absorbente (132), en la que la estructura absorbente está más cerca del eje de rotación que la membrana;
 - una segunda estructura valvular (128) que conecta la cámara de procesamiento a la estructura de medición;
 - una cámara de líquido (136, 136') llena de un amortiguador de lavado (1202), en la que la cámara de líquido está conectada hidráulicamente a la estructura de medición, en la que un cierre mantiene el amortiguador de lavado dentro de la cámara de líquido;
 - una cámara de alícuotas (144);
 - un conducto hidráulico (138) que conecta la cámara de líquido con la cámara de alícuotas;
 - una cámara de dosificación (146);
 - un conducto de conexión (148) que conecta hidráulicamente la cámara de dosificación con la cámara de alícuotas, en el que la estructura de medición está conectada a la cámara de dosificación por medio de una tercera estructura valvular; y
 - un respiradero (114, 1028) conectado a la cámara de dosificación, en el que el respiradero está más cerca del eje de rotación que la cámara de dosificación;
- en el que el procedimiento comprende las etapas de:
- colocar (902) la muestra de sangre en la entrada;
 - hacer girar (800, 904) el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar la muestra de sangre a la cámara de separación de sangre;
 - controlar (802, 906) el giro del cartucho alrededor del eje de rotación para separar el plasma sanguíneo de los componentes globulares de la muestra de sangre por centrifugación;
 - abrir (804, 908) la primera estructura valvular y hacer girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar una parte definida del plasma sanguíneo desde la cámara de separación de sangre hasta la cámara de procesamiento;
 - retener (806, 910) la parte del plasma sanguíneo en la cámara de procesamiento, en la que el plasma sanguíneo se mezcla con el reactivo y se combina con el al menos un ligando específico para formar el al menos un complejo analito-ligando específico;
 - liberar (808, 912) el cierre para permitir que una primera parte (1602) del amortiguador de lavado entre en la estructura de medición, en la que la etapa de liberar el cierre permite que el amortiguador de lavado entre en la cámara de alícuotas;

- controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el amortiguador de lavado de la cámara de alícuotas se transfiera al conducto de conexión y llene la cámara de dosificación por primera vez;
- 5 - abrir (810, 914) la segunda estructura valvular para transferir el al menos un complejo analito-ligando específico a la estructura de medición y controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a la estructura de medición a través de la segunda estructura valvular;
- 10 - controlar (812, 916) la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida y permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico se una al ligando inmovilizado;
- 15 - controlar la velocidad de giro del cartucho para transferir la primera parte del amortiguador de lavado desde la cámara de dosificación a través de la tercera válvula a la estructura de medición y transferir una primera parte restante de vuelta a la cámara de alícuotas;
- controlar (814, 918, 920) la velocidad de giro del cartucho para permitir que la primera parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida;
- 20 - controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el amortiguador de lavado de la cámara de alícuotas se transfiera al conducto de conexión y llene la cámara de dosificación por segunda vez;
- controlar la velocidad de giro del cartucho para transferir una segunda parte del amortiguador de lavado desde la cámara de dosificación a través de la tercera válvula a la estructura de medición y transferir una segunda parte restante de vuelta a la cámara de alícuotas;
- 25 - controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que la segunda parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente; y
- 30 - medir (816, 924) la cantidad del analito usando la membrana y usando un sistema de medición óptica (712).
- 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende además:
 - 35 - controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que el amortiguador de lavado de la cámara de alícuotas se transfiera al conducto de conexión y llene la cámara de dosificación por tercera vez;
 - incrementar la velocidad de giro del cartucho para transferir una tercera parte del amortiguador de lavado desde la cámara de dosificación a través de la tercera válvula a la estructura de medición y transferir una tercera parte restante de vuelta a la cámara de alícuotas; y
 - 40 - controlar la velocidad de giro del cartucho para permitir que la tercera parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente antes de realizar la medición.
- 3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada uno de los al menos un reactivo está seco.
- 4. Un sistema médico (700), en el que el sistema médico comprende un cartucho, en el que el cartucho puede funcionar para girar alrededor de un eje de rotación (102), en el que el cartucho comprende:
 - 50 - una entrada (108) para recibir una muestra de sangre (600);
 - una cámara de separación de sangre (118) para separar el plasma sanguíneo de la muestra de sangre, en la que la cámara de separación de sangre está conectada hidráulicamente a la entrada;
 - 55 - una cámara de procesamiento (124) que contiene al menos un reactivo que comprende al menos un ligando específico (611) que puede funcionar para unirse a un analito (602, 602') para formar al menos un complejo analito-ligando específico;
 - 60 - una primera estructura valvular (122) que conecta la cámara de separación de sangre a la cámara de procesamiento;
 - una estructura de medición (130) para permitir la medición de la cantidad del analito, en la que la estructura de medición comprende una membrana cromatográfica (134), en la que la membrana cromatográfica comprende un ligando inmovilizado (620) para la unión directa o indirecta del analito o del al menos un complejo analito-ligando específico, en la que la estructura de medición comprende además una estructura absorbente (132), en la que la estructura absorbente está más cerca del eje de rotación que la membrana;
 - 65

- una segunda estructura valvular (128) que conecta la cámara de procesamiento a la estructura de medición;
- 5 - una cámara de líquido (136, 136') llena de un amortiguador de lavado (1202), en la que la cámara de líquido está conectada hidráulicamente a la estructura de medición, en la que un cierre está configurado para mantener el amortiguador de lavado dentro de la cámara de líquido;
- una cámara de alícuotas (144);
- 10 - un conducto hidráulico (138) que conecta la cámara de líquido con la cámara de alícuotas;
- una cámara de dosificación (146);
- 15 - un conducto de conexión (148) que conecta hidráulicamente la cámara de dosificación con la cámara de alícuotas, en el que la estructura de medición está conectada a la cámara de dosificación por medio de una tercera estructura valvular; y
- un respiradero (114, 1028) conectado a la cámara de dosificación, en el que el respiradero está más cerca del eje de rotación que la cámara de dosificación.
- 20 **5.** El sistema médico de la reivindicación 4, en el que la cámara de dosificación tiene paredes laterales (1104) y una región central (1106), en la que las paredes laterales se estrechan progresivamente desde la región central, y en la que la acción capilar junto a las paredes laterales de la cámara de dosificación es mayor que en la región central de la cámara de dosificación.
- 25 **6.** El sistema médico de la reivindicación 4 o 5, en el que la cámara de dosificación puede funcionar para hacer que el líquido llene la cámara de dosificación usando la acción capilar, en el que el conducto de conexión comprende una entrada del conducto (1014) en la cámara de alícuotas, en el que el conducto de conexión comprende además un salida del conducto (1016) en la cámara de dosificación, en el que la salida del conducto está más cerca del eje de rotación que la entrada del conducto, y en el que el conducto de conexión puede funcionar para hacer que el líquido fluya hacia la cámara de dosificación usando la acción capilar.
- 30 **7.** El sistema médico de la reivindicación 4 o 5, en el que el conducto de conexión comprende una entrada del conducto (1014) en la cámara de alícuotas, en el que el conducto de conexión comprende además una salida del conducto (1016) en la cámara de dosificación, y en el que un arco circular (1018) alrededor del eje de rotación pasa a través de la entrada del conducto y la salida del conducto.
- 35 **8.** El sistema médico de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que la primera estructura valvular es un primer sifón, en el que el cartucho comprende además una cámara de rebosamiento (120) conectada a la cámara de separación de sangre, en el que la cámara de rebosamiento comprende una abertura (304), en el que el primer sifón comprende una entrada del sifón (306) en la cámara de separación de sangre, en el que el primer sifón comprende una salida del sifón (308) en la cámara de procesamiento, en el que la abertura está más cerca del eje de rotación que la salida del sifón, en el que la salida del sifón está más cerca del eje de rotación que la entrada del sifón.
- 40 **9.** El sistema médico de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que la cámara de procesamiento comprende al menos dos cámaras de subprocesamiento (500, 502), en el que cada una de las al menos dos cámaras de subprocesamiento está conectada hidráulicamente por una estructura valvular intermedia (504), en el que la cámara de procesamiento contiene dos o más reactivos, en el que cada una de las al menos dos cámaras de subprocesamiento contiene una parte de los dos o más reactivos.
- 45 **10.** El sistema médico de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en el que el sistema médico comprende además un centrifugador del cartucho (702) para controlar el giro del cartucho alrededor del eje de rotación, en el que el sistema médico comprende además una memoria (722) para almacenar instrucciones ejecutables mecánicamente (730) y un procesador (718) para controlar el sistema médico, en el que la ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace que el procesador:
 - haga girar (800, 904) el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar la muestra de sangre a la cámara de separación de sangre controlando el centrifugador del cartucho;
 - 50 - controle (802, 906) el giro del cartucho alrededor del eje de rotación para separar el plasma sanguíneo de los componentes globulares de la muestra de sangre por centrifugación controlando el centrifugador del cartucho;
 - 55 - abra (804, 908) la primera estructura valvular y haga girar el cartucho alrededor del eje de rotación para transportar una parte definida del plasma sanguíneo desde la cámara de separación de sangre hasta la cámara de procesamiento al menos parcialmente controlando el centrifugador del cartucho;
 - 60
 - 65

- 5 - retenga (806, 910) la parte del plasma sanguíneo en la cámara de procesamiento controlando el centrifugador del cartucho, en la que el plasma sanguíneo se mezcla con el reactivo y se combina con el al menos un ligando específico para formar al menos un complejo analito-ligando específico;
- 5 - libere (808, 912) el cierre para permitir que una primera parte del amortiguador de lavado entre en la estructura de medición;
- 10 - abra (810, 914) la segunda estructura valvular para transferir el al menos un complejo analito-ligando específico a la estructura de medición y controle la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a la estructura de medición a través de la segunda estructura valvular al menos parcialmente controlando el centrifugador del cartucho;
- 15 - controle (812, 916) la velocidad de giro del cartucho para permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida y permitir que el al menos un complejo analito-ligando específico se una al ligando inmovilizado controlando el centrifugador del cartucho;
- 20 - controle (814, 918, 920) la velocidad de giro del cartucho para permitir que la primera parte del amortiguador de lavado fluya a lo largo de la membrana hacia la estructura absorbente a una velocidad definida controlando el centrifugador del cartucho;
- mida (816, 922) una cantidad del analito usando la membrana y controlando un sistema de medición óptica.
- 25 **11.** El sistema médico de la reivindicación 10, en el que el sistema médico comprende además un abridor del cierre (711), en el que la ejecución de las instrucciones ejecutables mecánicamente hace que el procesador controle el abridor del cierre para: liberar el cierre y permitir que el amortiguador de lavado entre en la cámara de alícuotas antes de disminuir la velocidad de giro del cartucho para permitir que el amortiguador de lavado de la cámara de alícuotas se transfiera al conducto de conexión y llene la cámara de dosificación por primera vez.
- 30 **12.** El sistema médico de la reivindicación 10 u 11, en el que el sistema médico comprende además un sistema de medición óptica (712) para realizar la medición usando la membrana cromatográfica.
- 35 **13.** El sistema médico de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, en el que el sistema médico comprende además un controlador de temperatura para mantener la temperatura del cartucho dentro de un intervalo de temperatura predeterminado.

Fig. 1

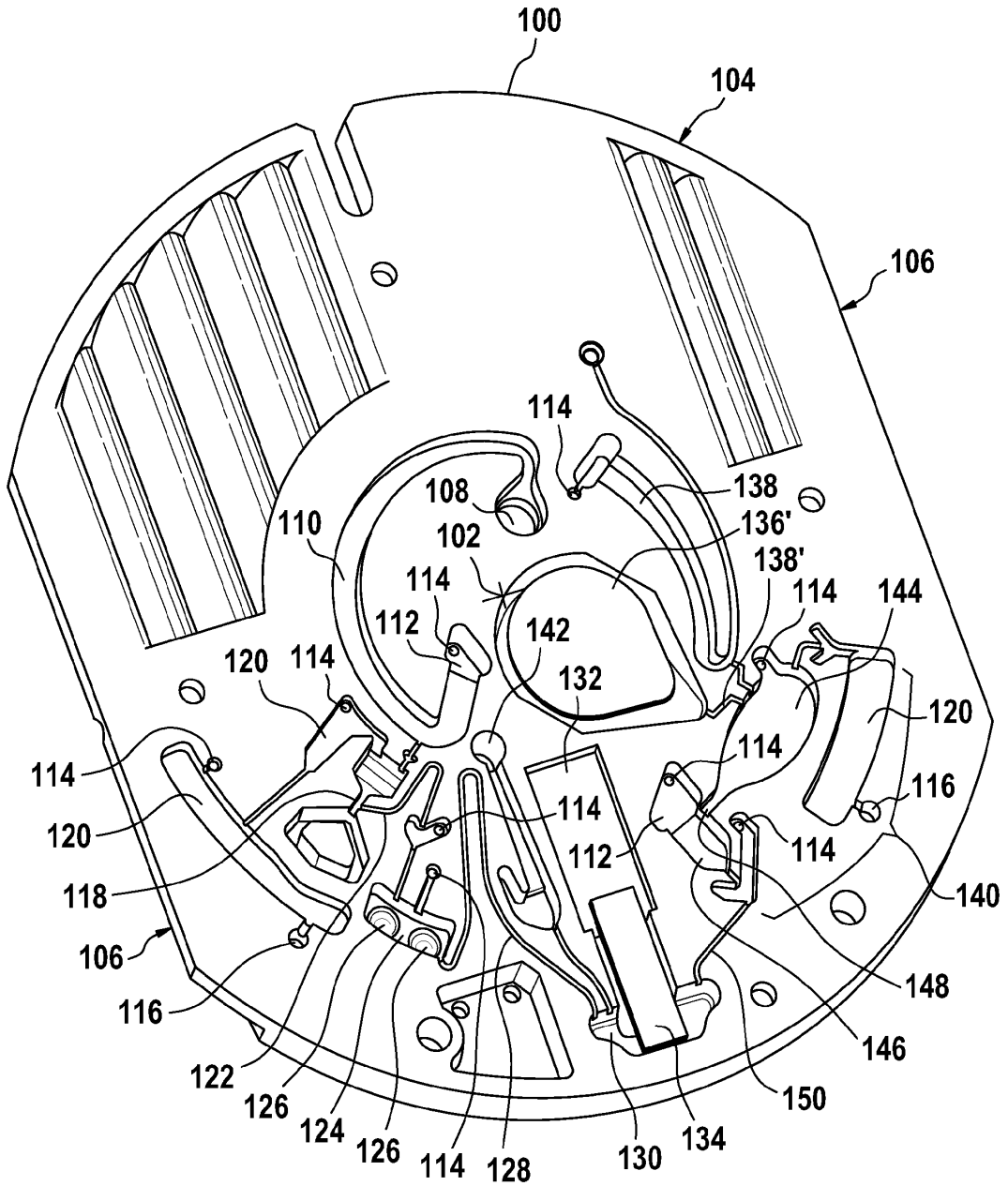


Fig. 2

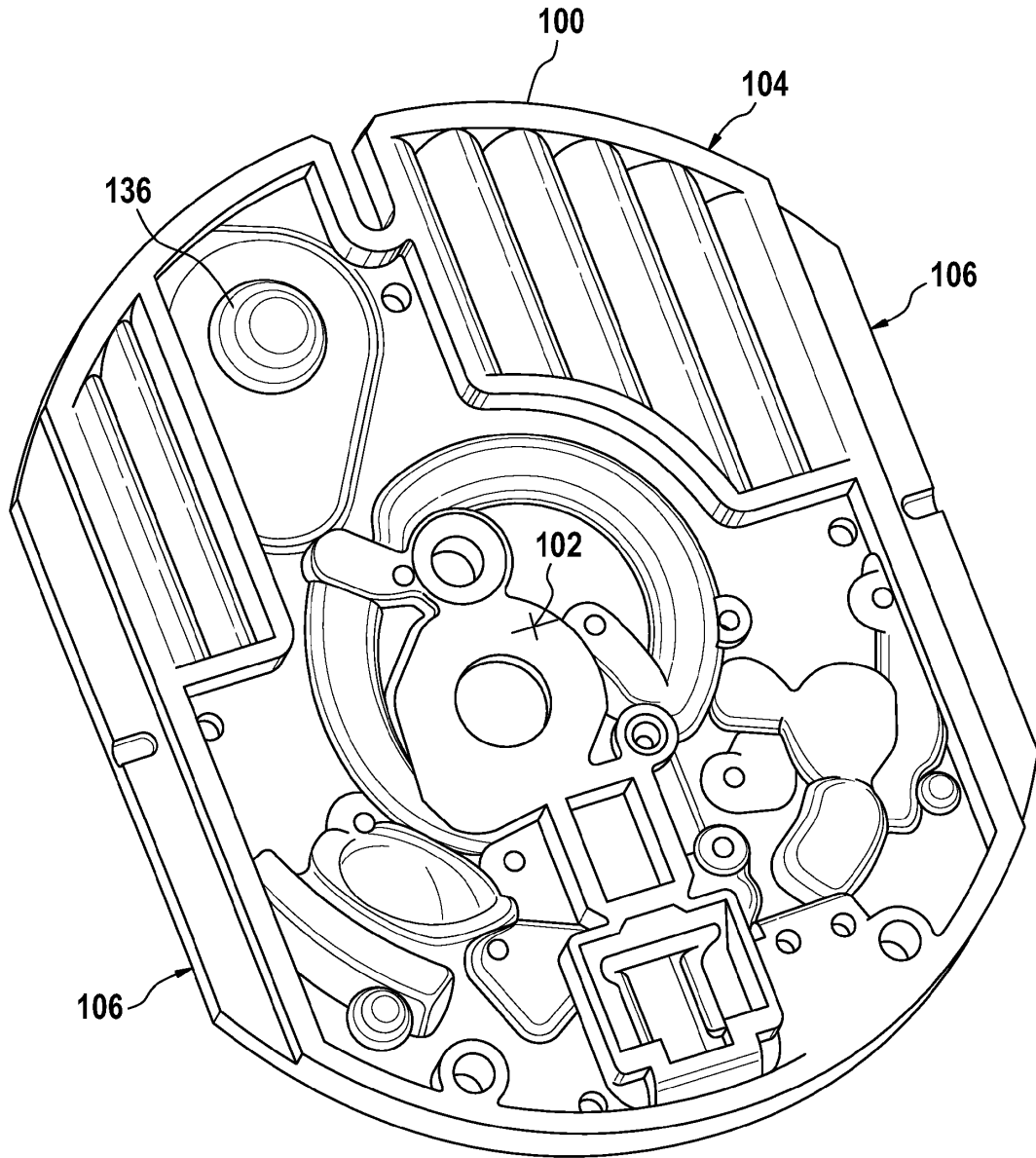


Fig. 3

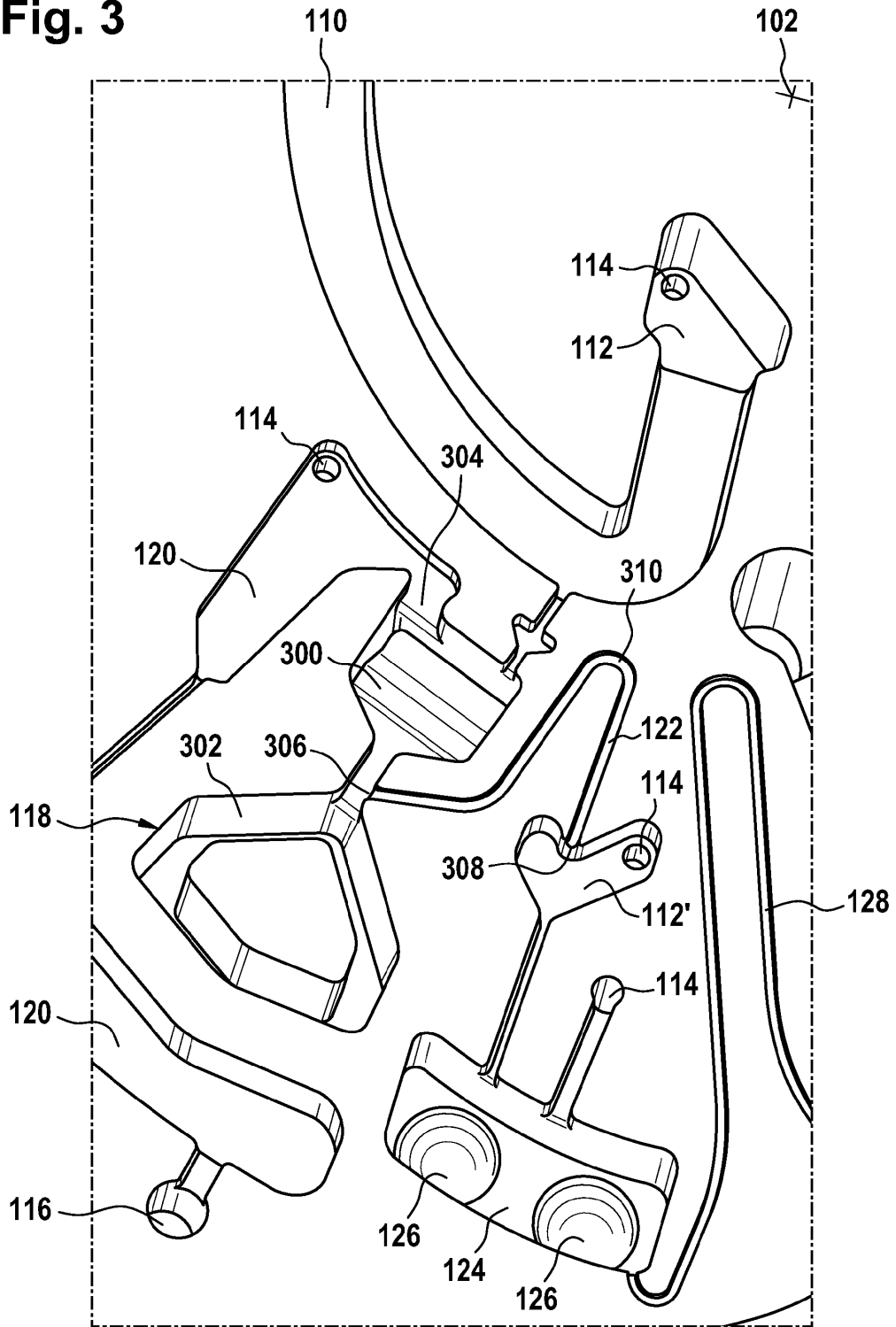


Fig. 4

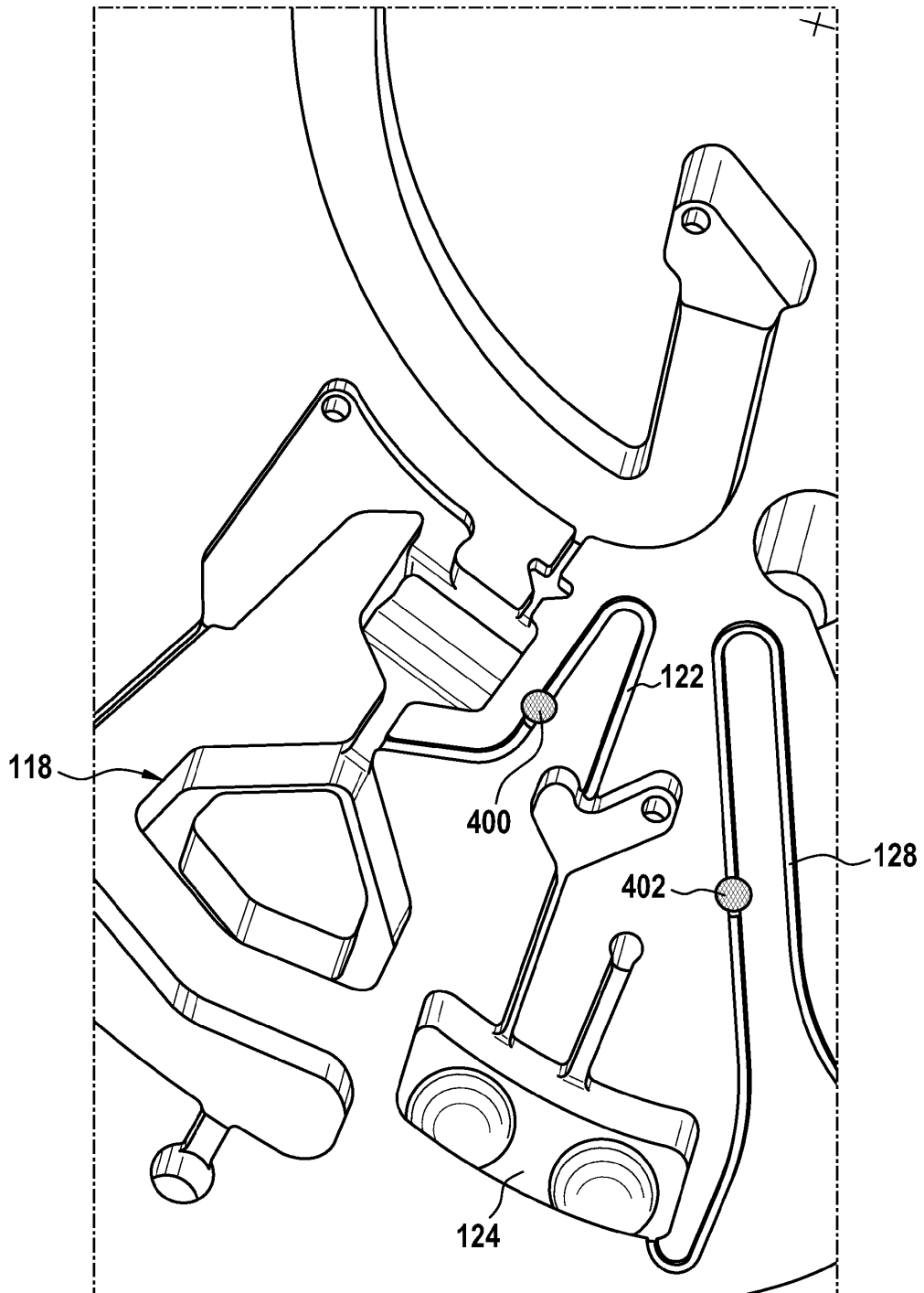


Fig. 5

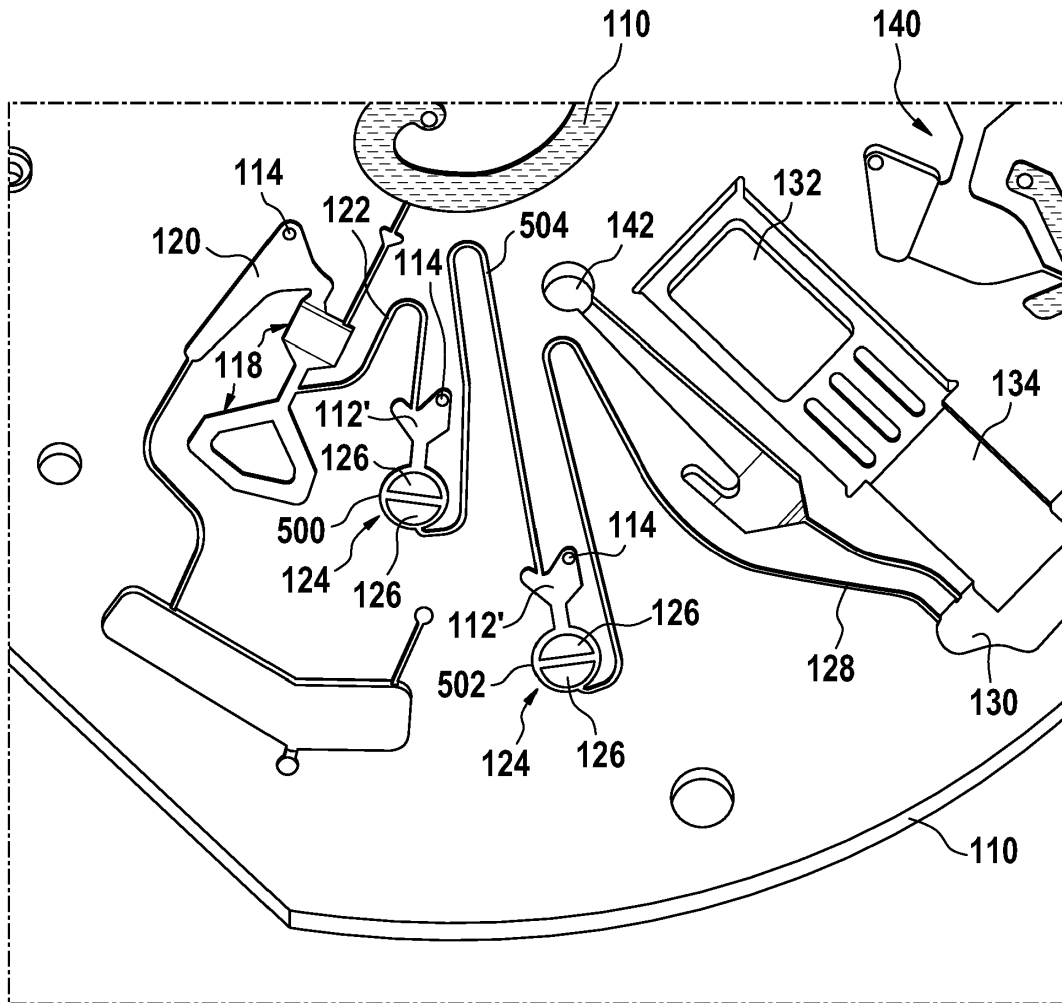


Fig. 6

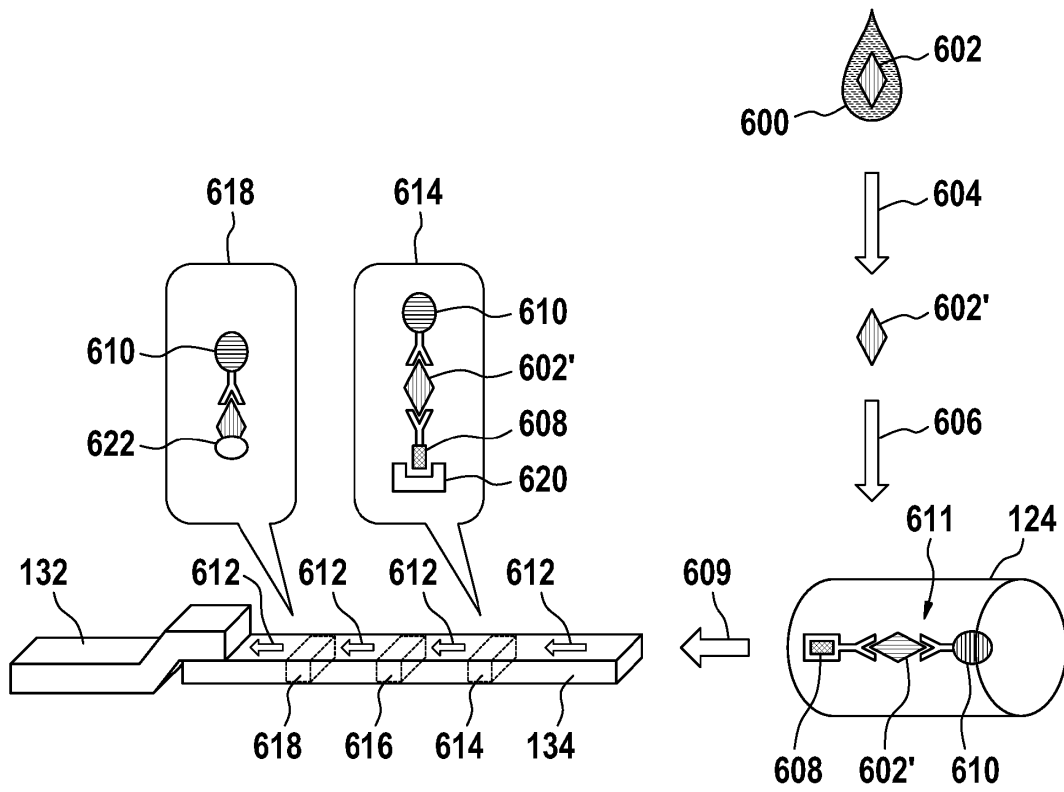


Fig. 7

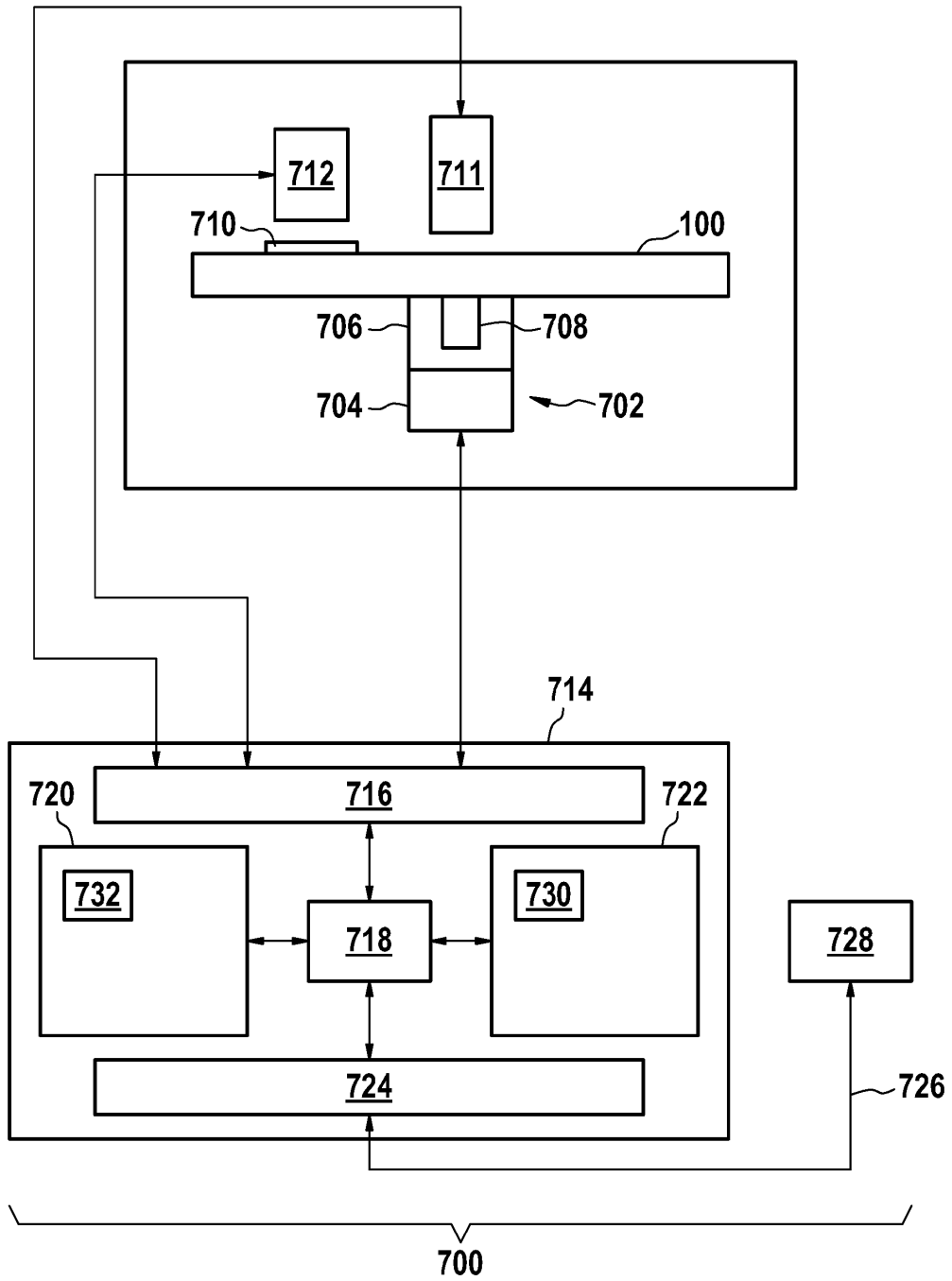


Fig. 8

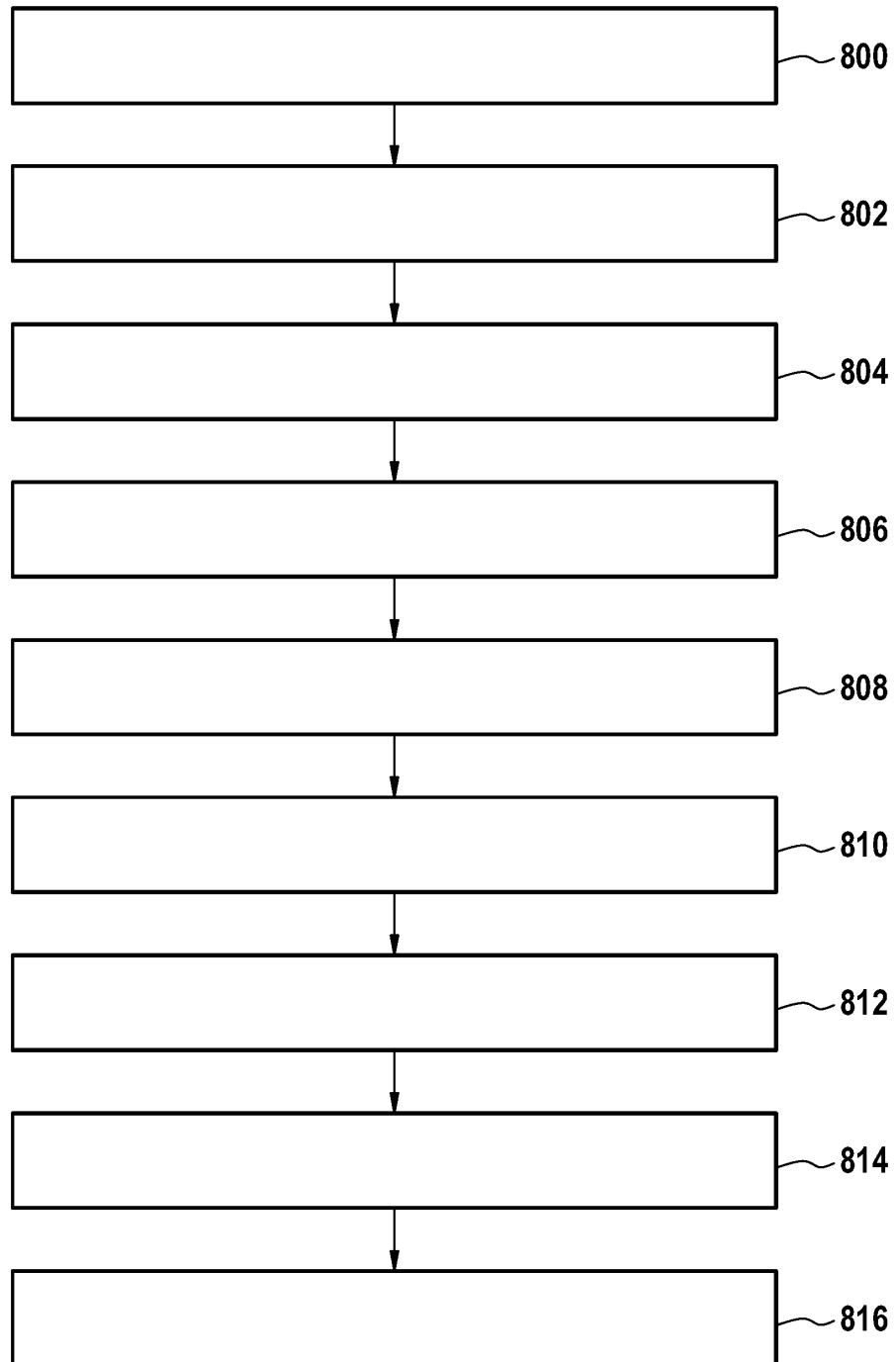


Fig. 9A

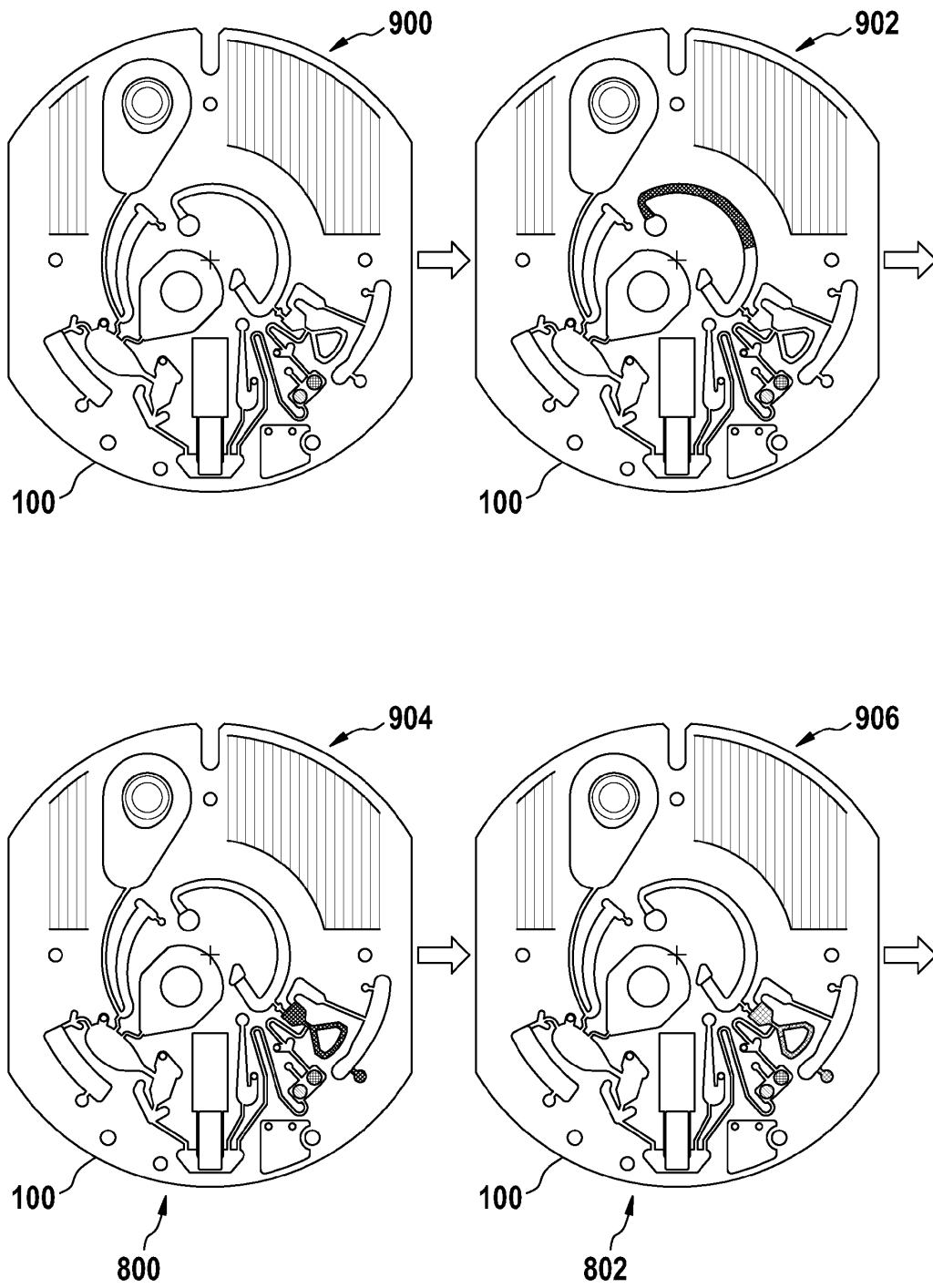


Fig. 9B

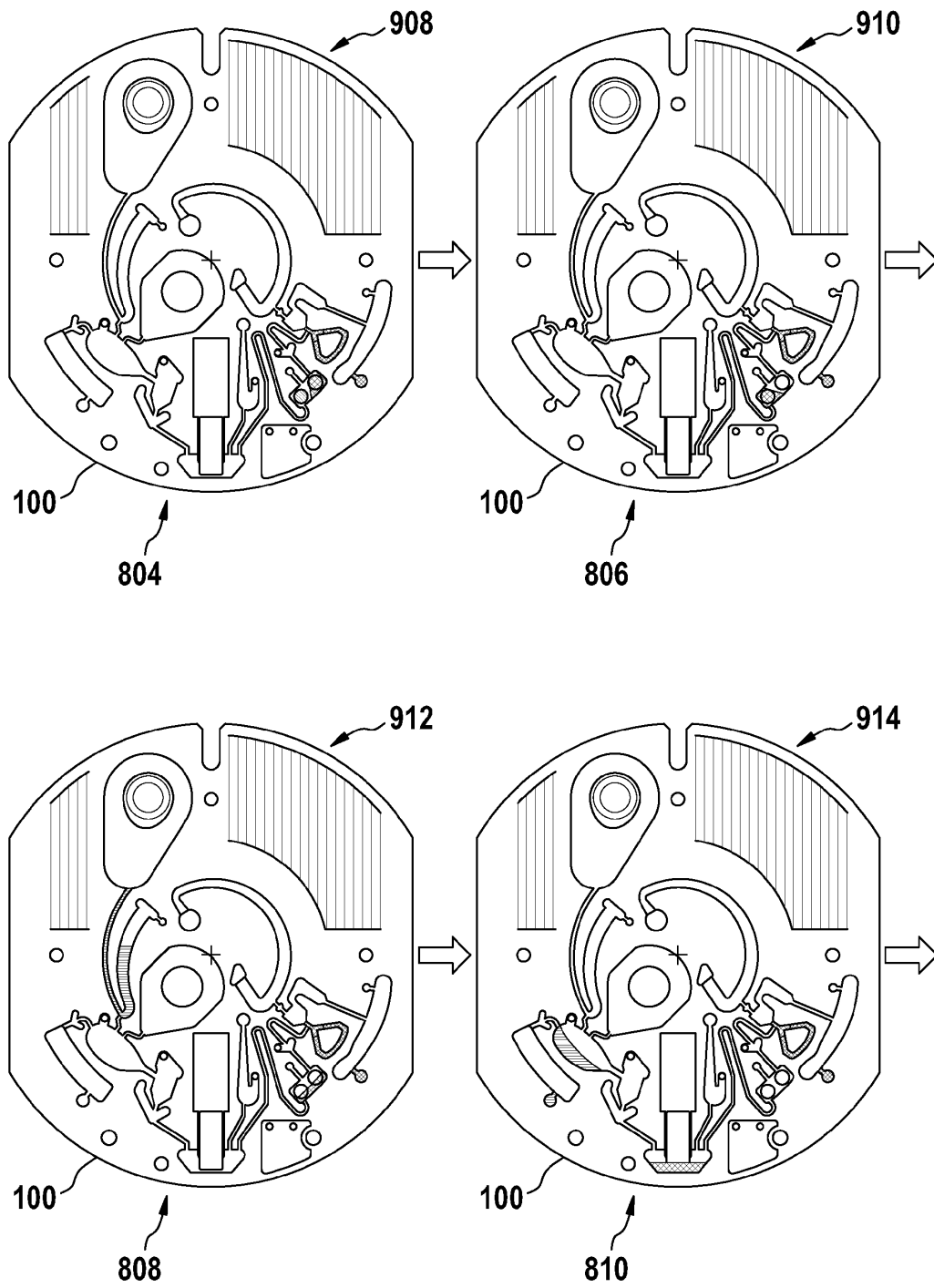


Fig. 9C

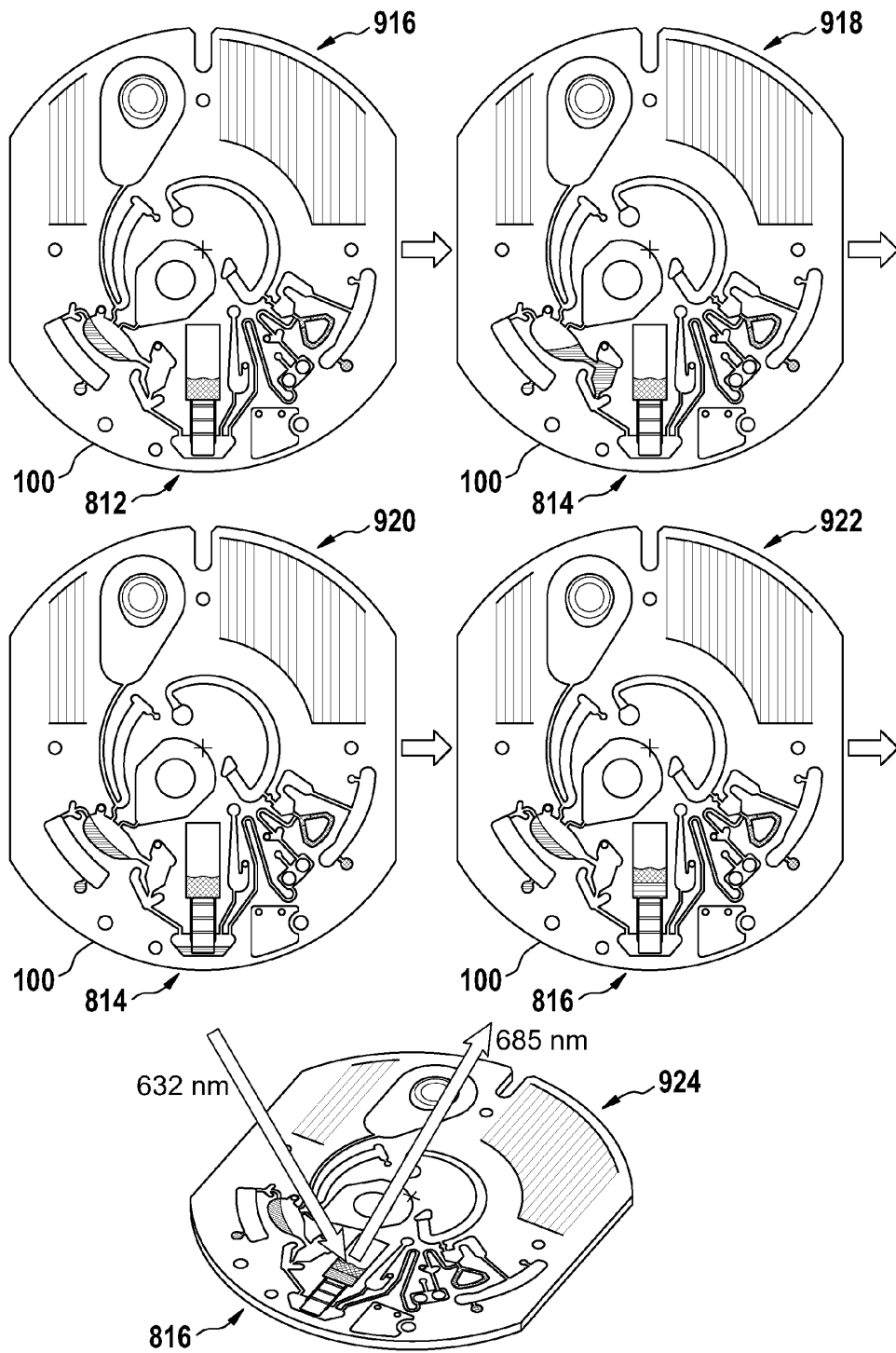


Fig. 10

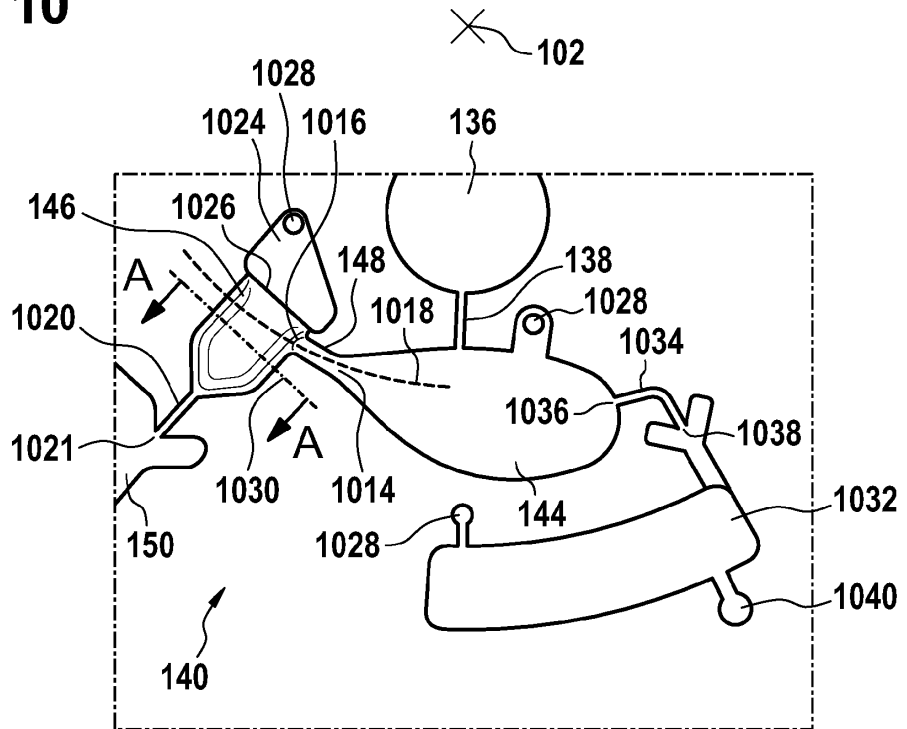


Fig. 11

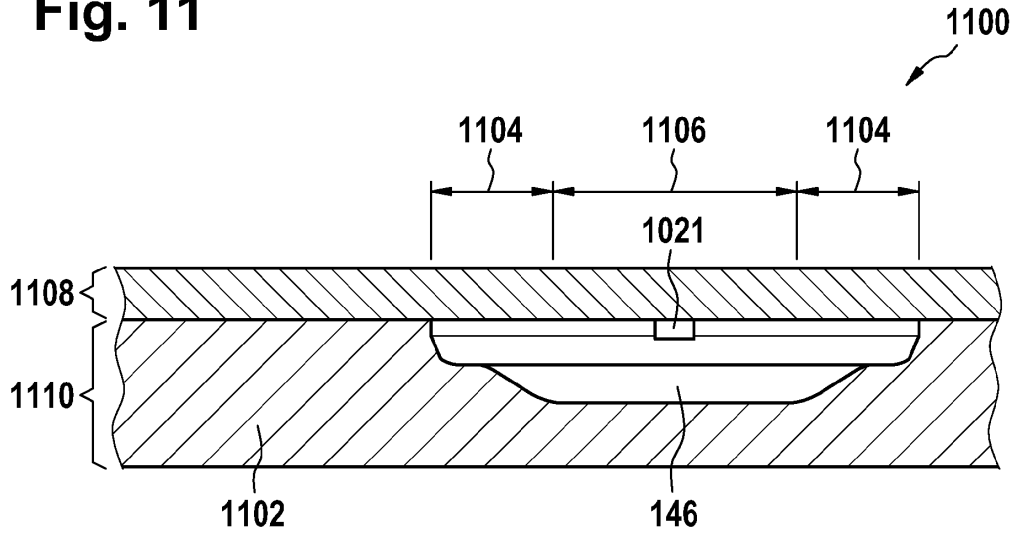


Fig. 12

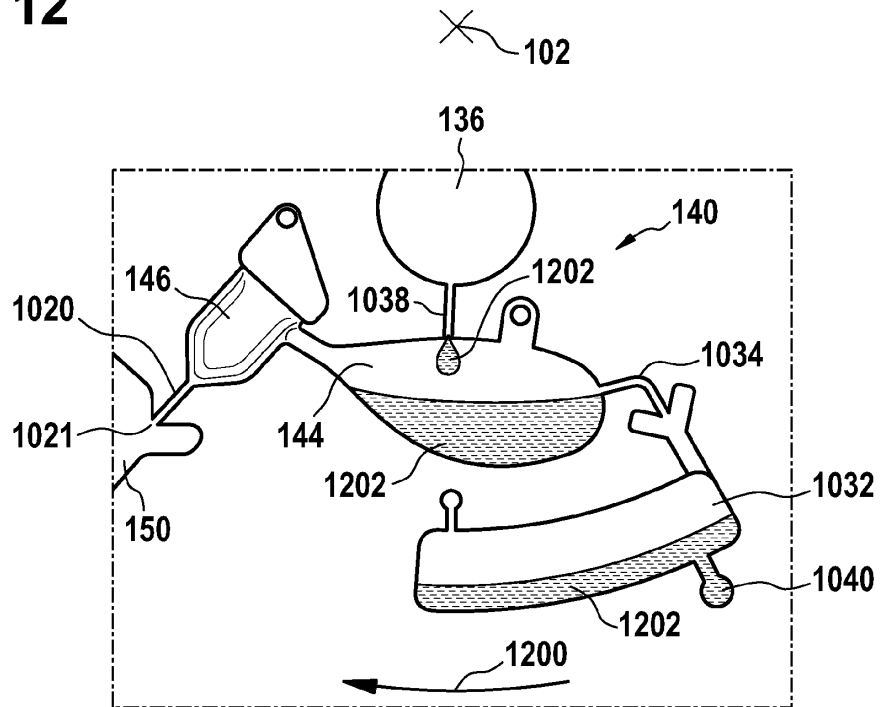


Fig. 13

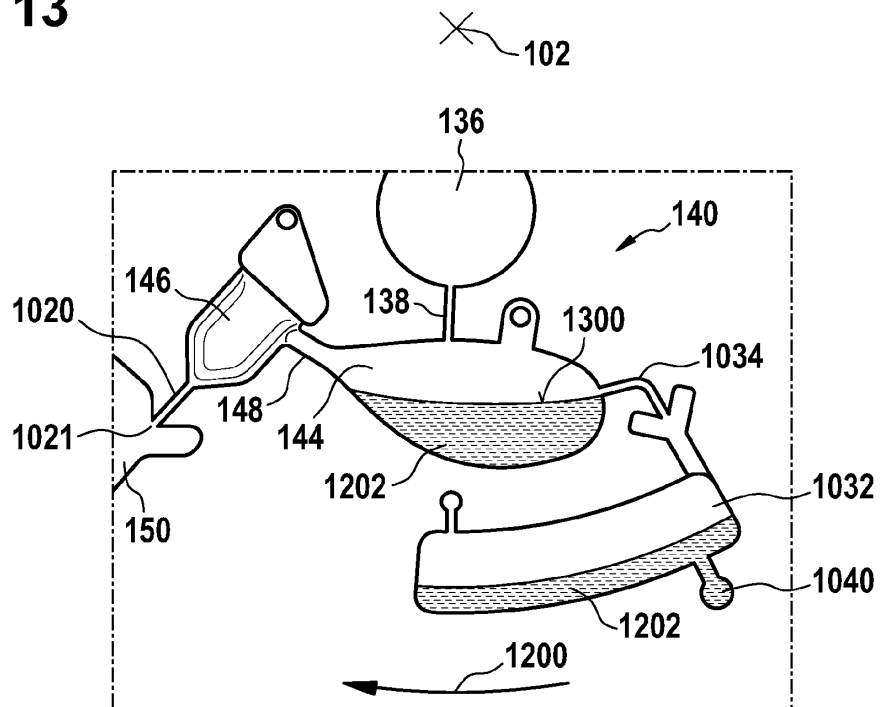


Fig. 14

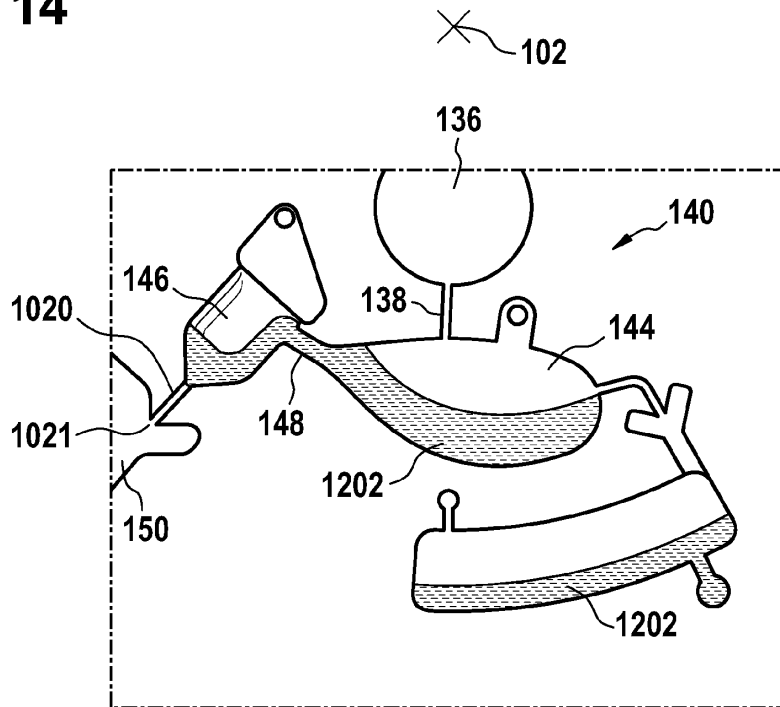


Fig. 15

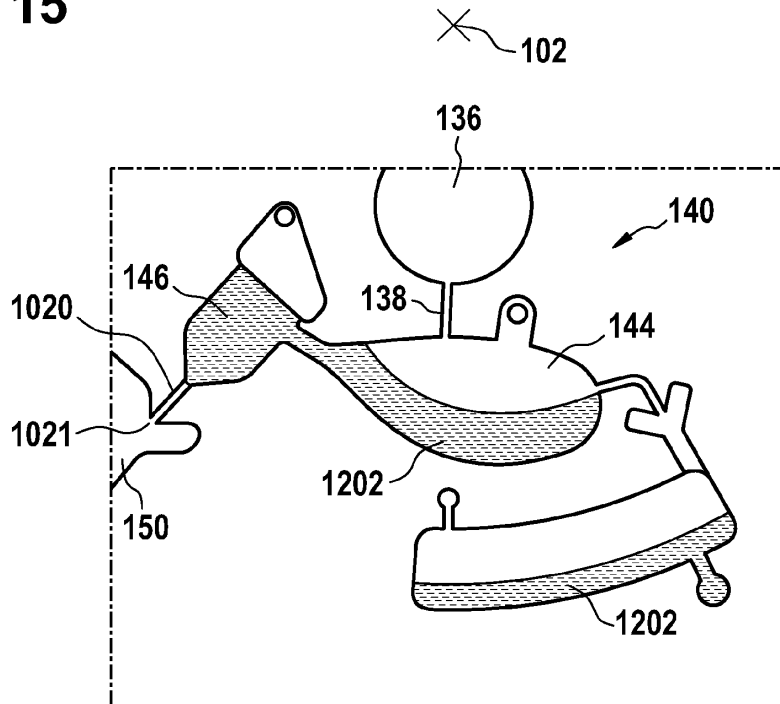


Fig. 16

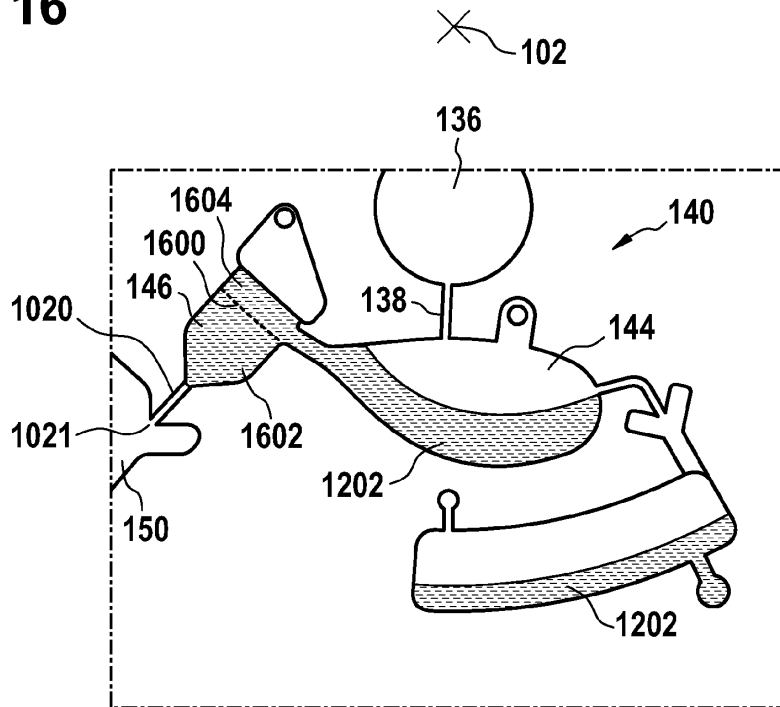


Fig. 17

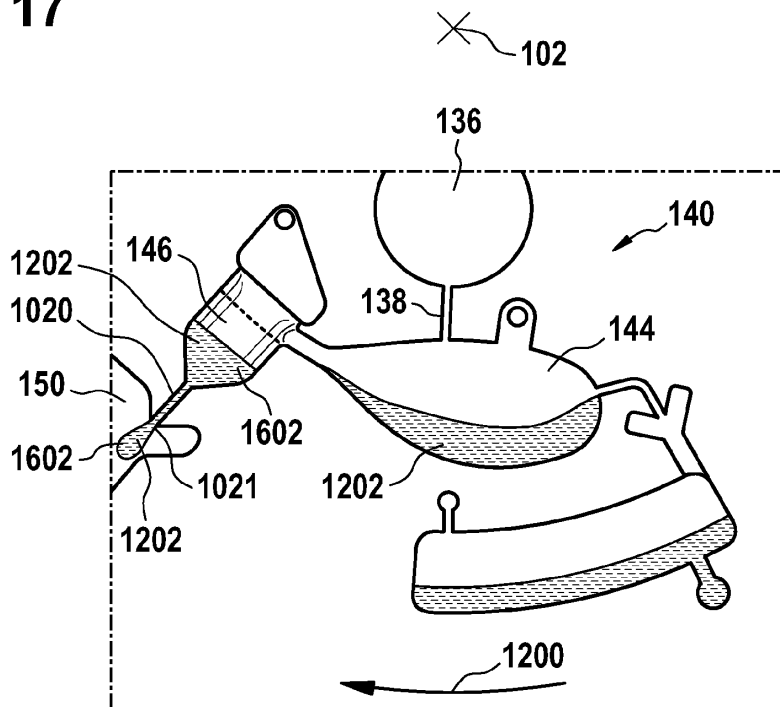


Fig. 18

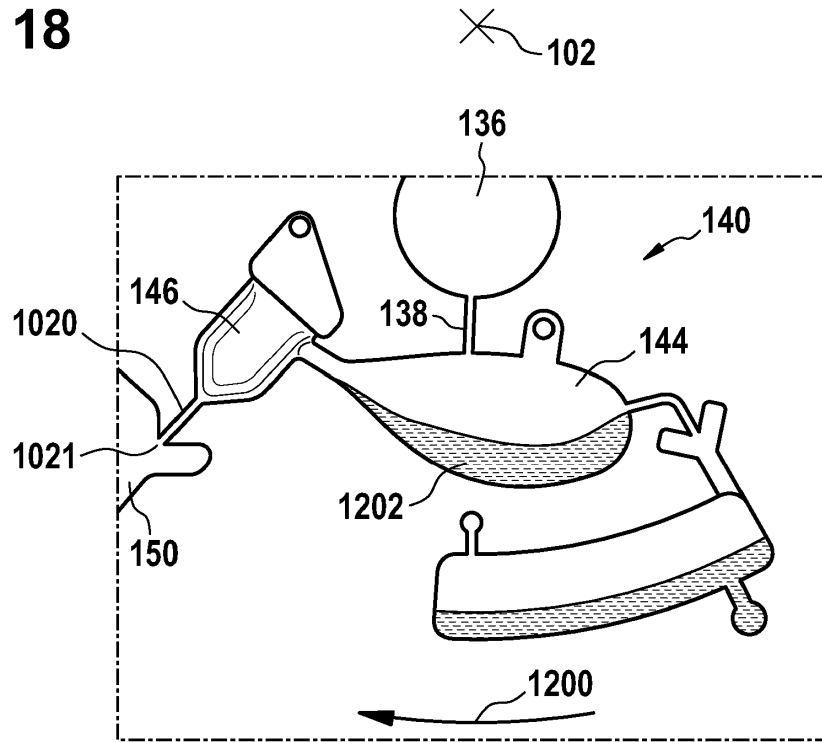


Fig. 19

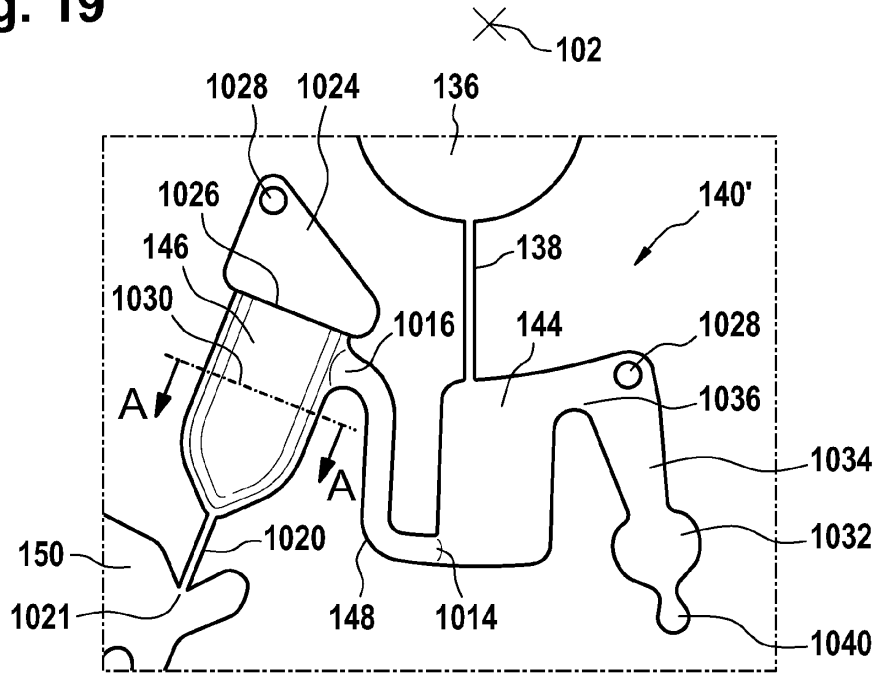


Fig. 20

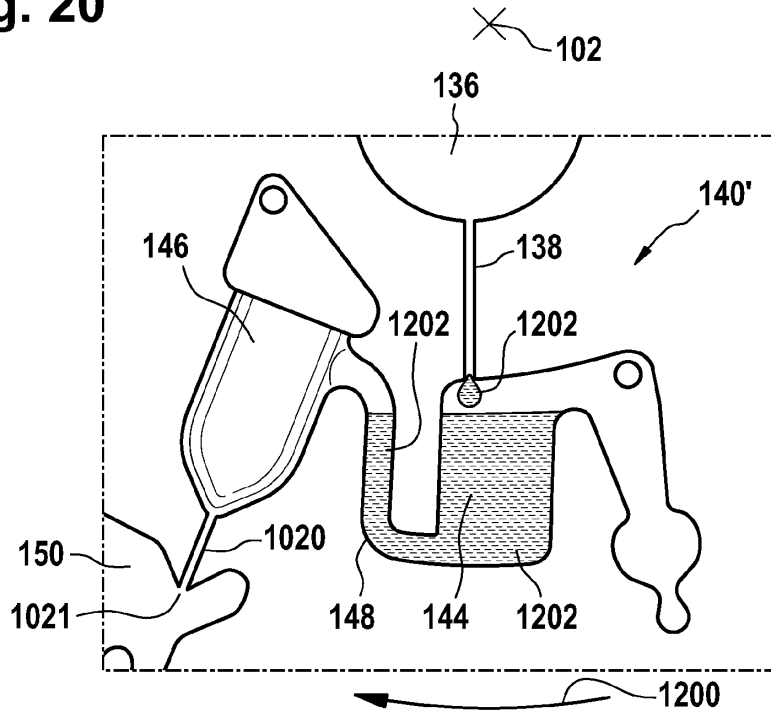


Fig. 21

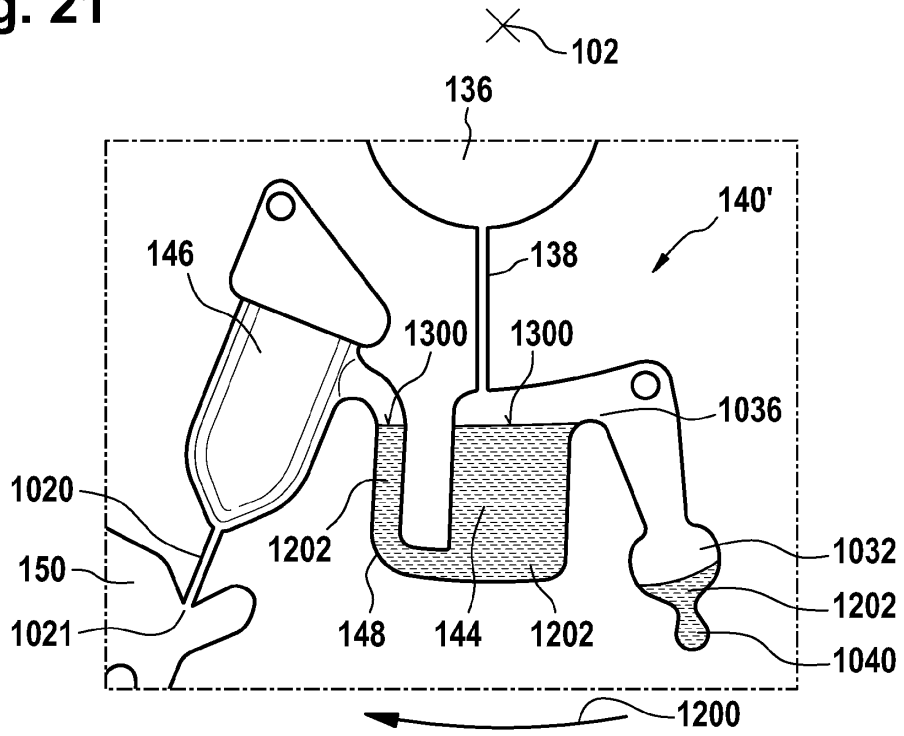


Fig. 22

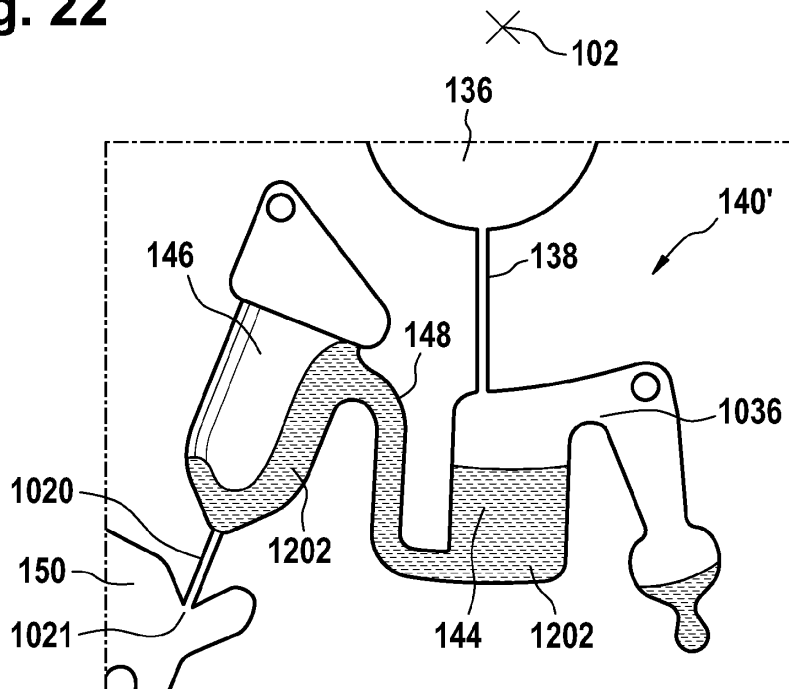


Fig. 23

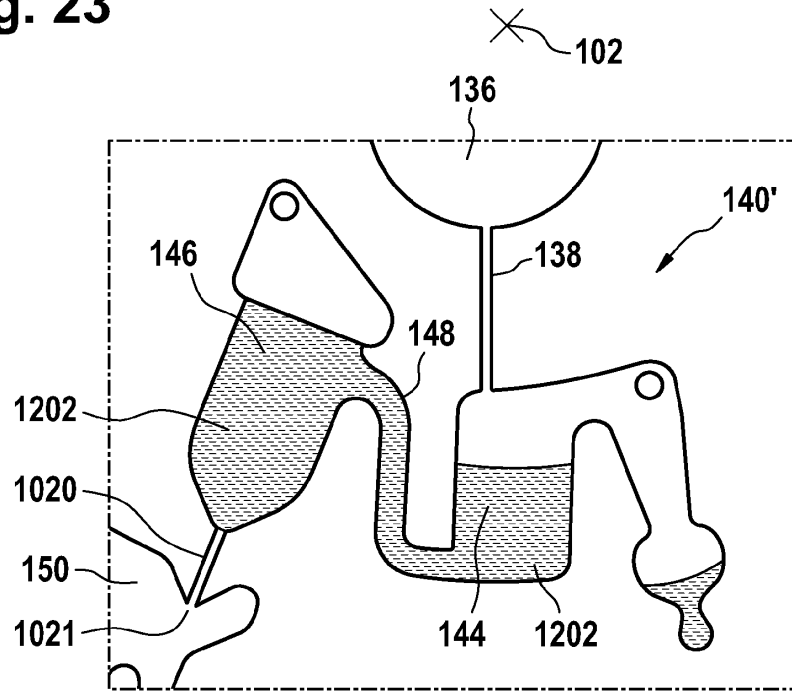


Fig. 24

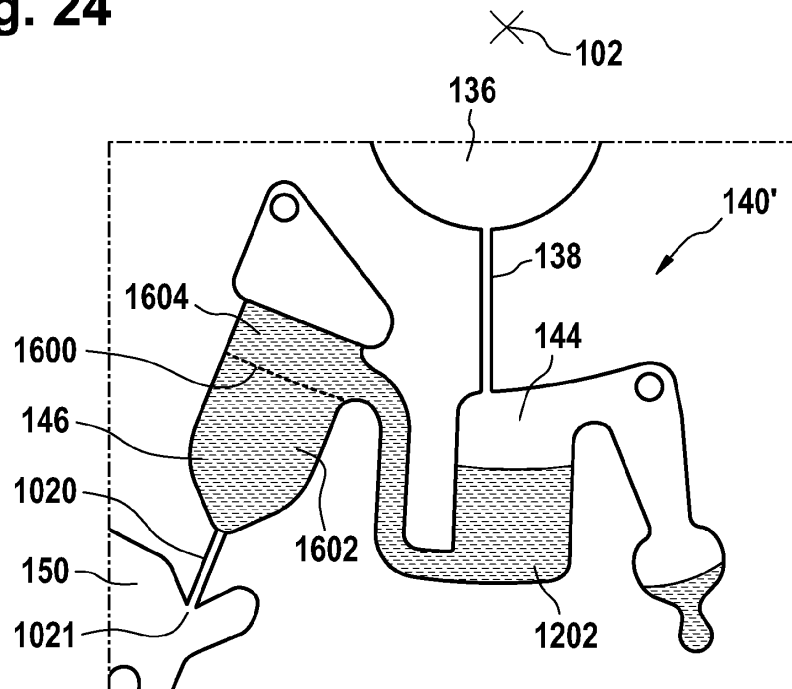


Fig. 25

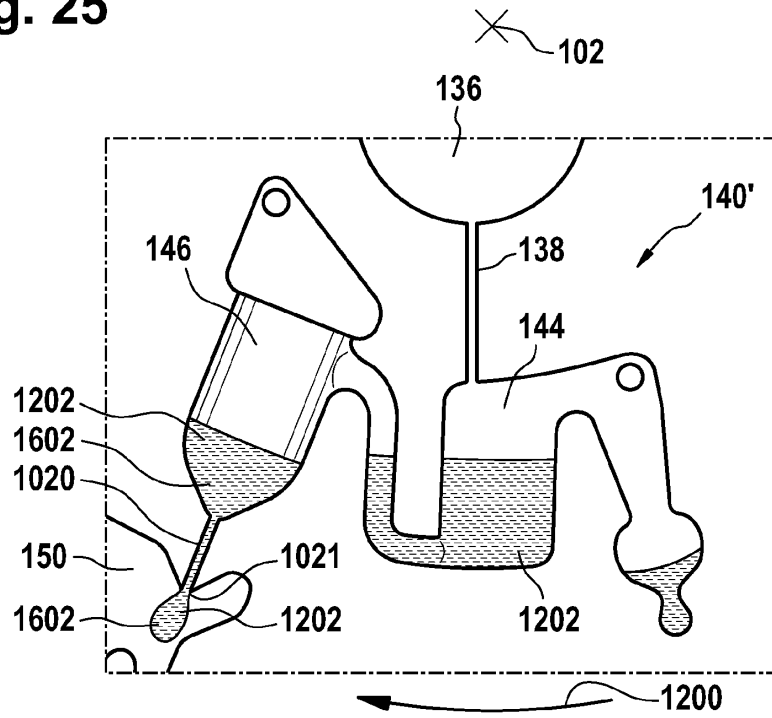


Fig. 26

