



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 378**

51 Int. Cl.:
G01N 27/07 (2006.01)
G01N 33/86 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03785839 .6**
96 Fecha de presentación : **16.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1702207**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.09.2006**

54 Título: **Dispositivo de cartucho para el análisis de sangre.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.06.2010

73 Titular/es:
DYNABYTE INFORMATIONSSYSTEME GmbH
Reichenbachstrasse 27
80469 München, DE

72 Inventor/es: **Calatzis, Andreas;**
Kruger, Ben y
Wittwer, Marc

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 340 378 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de cartucho para el análisis de sangre.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo de cartucho para el análisis de sangre.

Si bien la presente invención se puede aplicar en muchos campos del análisis de sangre, se describirá a continuación en relación con la medición de la función plaquetaria de la sangre.

La sangre está compuesta por células suspendidas en el denominado plasma, un líquido rico en proteínas. Los grupos principales de células presentes en la sangre son los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. Las plaquetas son responsables de obturar grietas o huecos en la pared de los vasos sanguíneos. Esto se logra mediante un mecanismo denominado reacción de agregación y adhesión. Cuando las plaquetas se agregan, se vuelven pegajosas y, en consecuencia, se pegan unas a otras y al tejido dañado. Normalmente esto ocurre cuando las plaquetas entran en contacto con ciertos materiales y agentes químicos, especialmente con los que están relacionados con las células dañadas.

La adhesión de las plaquetas a los vasos sanguíneos dañados es una propiedad esencial para cerrar heridas y asegurar de este modo la supervivencia del organismo tras sufrir, por ejemplo, un traumatismo.

Sin embargo, la adhesión y agregación de las plaquetas también pueden ser extremadamente peligrosas cuando las plaquetas confunden un vaso envejecido o inflamado con una lesión vascular y, por lo tanto, reducen el flujo sanguíneo en tejidos de importancia vital. Tales procesos tienen lugar durante un infarto de miocardio o un ictus, afecciones que en los países industrializados causan más muertes que las enfermedades infecciosas o el cáncer.

Cada vez más pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o un ictus, así como los pacientes que presentan un alto riesgo de sufrir tales acontecimientos, se tratan con sustancias, denominadas “agentes antiplaquetarios”, para reducir la tendencia de sus plaquetas a la agregación. Además de su efecto beneficioso de reducir la incidencia de plaquetas que obstruyen vasos de importancia vital, estos fármacos también pueden provocar hemorragias. Sin embargo, más peligroso aún es el hecho de que en algunos de los pacientes los fármacos parecen no funcionar correctamente. Estudios recientes han mostrado que hasta un 25% de los pacientes tratados no responden adecuadamente a este tratamiento.

Por lo tanto, el poder ensayar la función de las plaquetas y la respuesta individual a los fármacos que interfieren con su activación no sólo presenta un interés científico sino también una gran importancia clínica. Se usan varias técnicas de la técnica anterior para analizar las funciones plaquetarias o la acción de los fármacos antiplaquetarios.

Uno de los primeros equipos desarrollados pero que se sigue usando ampliamente es el agregómetro de Born, que mide el cambio de la transmisión de luz del plasma rico en plaquetas (PRP) durante el proceso de agregación. El plasma rico en plaquetas se obtiene por centrifugación de sangre no coagulada a una velocidad relativamente baja, que elimina del plasma los pesados glóbulos rojos (llenos de hemoglobina) pero deja en solución las plaquetas, que son más ligeras. Debido al contenido en plaquetas, la transmisión de luz del PRP es relativamente baja. Cuando las plaquetas se agregan, la densidad óptica se reduce debido a que las plaquetas forman unos pocos agregados grandes, que interfieren menos con la luz transmitida a través de la muestra.

Un inconveniente de esta técnica reside en la necesidad de producir PRP, cuya extracción es un procedimiento complicado, largo y, por lo tanto, costoso. Además, la agregación de las plaquetas no se mide en su entorno natural, la sangre, de modo que no se mide la influencia de los glóbulos rojos y blancos en las plaquetas.

Otros procedimientos, descritos en los documentos US 4,604,894 de Kratzer y Born, US 6,010,911 de Baugh y col. y US 5,922,551 de Durbin y col., requieren cartuchos relativamente complejos y caros que interfieren con el uso de estas técnicas para pruebas rutinarias.

El documento de patente de Estados Unidos n° 4,319,194, de Cardinal y col., describe un análisis de la agregación plaquetaria que se realiza típicamente con sangre completa midiendo la impedancia eléctrica entre dos electrodos inmersos en una muestra. Durante el contacto inicial con la sangre o el PRP, los electrodos se recubren con una monocapa de plaquetas. Cuando se añade un agente agregante, las plaquetas se van acumulando sobre el recubrimiento monocapa, lo que aumenta la impedancia entre los electrodos. El cambio de impedancia se registra en función del tiempo. Se prefiere que los electrodos se compongan de metales preciosos, ya que los metales comunes migran en las mezclas sanguíneas salinas.

Un inconveniente de los electrodos de metales preciosos reside en su elevado coste. Así, son demasiado caros para ser desechables. Por consiguiente, el ensamblaje de electrodos debe limpiarse a mano entre una prueba y otra, de forma que el operador se expone al contacto con la muestra y, por lo tanto, el operador está expuesto potencialmente a enfermedades que son transmitidas por los líquidos contenidos en la muestra. Puesto que por la manipulación de productos

ES 2 340 378 T3

sanguíneos se pueden transmitir enfermedades tales como hepatitis y SIDA, es comprensible que los profesionales sanitarios sean reacios a manipular sangre, productos sanguíneos y objetos contaminados con ella.

5 Otro inconveniente de esta estructura reside en el hecho de que durante el proceso de limpieza el usuario tiene que manipular los electrodos del agregómetro, lo que puede alterar el ajuste de la distancia entre los electrodos y dar resultados irregulares. Además, cada electrodo requiere la colocación exacta de los alambres durante la fabricación, lo que encarece el producto final.

10 El documento de patente de Estados Unidos n° 4,591,793, de Freilich, describe la sustitución de los electrodos de alambre por una tinta conductora impresa sobre una base plástica no reactiva.

15 Sin embargo, este dispositivo es desventajoso debido al hecho de que las plaquetas tienen dificultades para adherirse a la superficie conductora expuesta del dispositivo de Freilich. En ocasiones, las plaquetas agregadas se desprenden de la superficie, provocando un cambio repentino en la impedancia. De este modo, los resultados medidos por el dispositivo son irregulares y no reproducibles.

En el documento de patente de Estados Unidos n° 6,004,818, de Freilich y col., se describe otro ensamblaje de célula de medición de acuerdo con la técnica anterior, que se muestra en las figs. 11A y 11B.

20 La fig. 11A ilustra una vista despiezada de una parte de un dispositivo de célula de medición, que comprende un aislante 1 que está insertado entre dos electrodos 2 en forma de bandera. Cada electrodo 2 incluye una lengüeta de conexión 3 en un extremo y una punta 4 en el otro extremo, con una caña 5 que une la lengüeta 3 y la punta 4, respectivamente. Tras unir los dos electrodos 2 y el aislante 1 se aplica un recubrimiento no conductor sobre el aislante 1 y las cañas 5 de los electrodos.

25 La fig. 11B ilustra una vista en perspectiva de un dispositivo de célula de medición de acuerdo con la técnica anterior. Como se muestra en la fig. 11B, el ensamblaje de electrodos se fija en una cubeta 6 usando un fijador posicional 7. Antes y durante la medición se activa una barra de agitación 8 para generar un flujo circular de la muestra en la cubeta 6.

30 Un inconveniente del dispositivo de célula de medición antes mencionado reside en el uso de una chapa metálica perforada para los electrodos 2. El contorno de los electrodos se puede generar de forma económica mediante el proceso de punzonado o procedimientos relacionados. Sin embargo, las calidades de la superficie obtenidas con estos procedimientos son relativamente bajas y varían en la producción a gran escala (debido al envejecimiento de las cuchillas perforadoras usadas durante el proceso). Así pues, la calidad de las superficies, que afecta considerablemente a la medición, varía notablemente, dando como resultado grandes variaciones entre los diferentes electrodos desechables.

40 Otro inconveniente reside en el hecho de que todo el dispositivo de célula de medición está compuesto por seis piezas diferentes, a saber, los dos electrodos 3, el aislante 1, el recubrimiento, una cubeta 6, un fijador posicional 7 y una barra de agitación 8. El resultado es un proceso de producción costoso y complicado que o bien es laborioso o bien requiere importantes inversiones para establecer una línea de ensamblaje automatizada.

45 Además, el dispositivo de célula de medición de Freilich no soluciona el problema de la variación, relativamente grande, descrita para la agregometría de sangre completa. En el documento US 6,004,818 se informa de una variación de aproximadamente 10 a 15% en múltiples medidas realizadas con dicho ensamblaje de célula de medición.

50 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo de cartucho que supere los inconvenientes antes mencionados, en particular un dispositivo de cartucho que sea económico, reproducible, seguro y fácil de usar.

Otro objetivo de la presente invención consiste en solucionar el problema de la reproducibilidad limitada de los procedimientos previos de acuerdo con la técnica anterior para la medición de la agregación en sangre completa.

55 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un dispositivo de cartucho que sea preciso y tan económico de fabricar que se pueda desechar después de cada prueba.

60 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un dispositivo de cartucho que se pueda suministrar listo para el uso, de manera que la aplicación de la técnica sea sencilla y presente sólo pocas fuentes de error y variación relacionadas con el usuario.

Resumen de la invención

65 La presente invención proporciona un dispositivo de cartucho para el análisis de sangre como se define en la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá mejor en relación con los dibujos, en los que:

5 Figura 1. Vista en perspectiva de una célula para la presente invención;

Figura 2. Vista en perspectiva de un portaelectrodos para la presente invención (con técnica de determinación doble);

10 Figura 3. Vista lateral de un portaelectrodos para la presente invención (técnica de detección doble, triple lineal o cuádruple lineal);

Figura 4. Vista lateral del cartucho de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención (técnica de detección doble, triple lineal o cuádruple lineal);

15 Figura 5. Vista en planta desde arriba de un cartucho de acuerdo con una primera realización de la presente invención (con técnica de determinación doble);

20 Figura 6. Vista en perspectiva del cartucho de acuerdo con la primera realización de la presente invención (con técnica de determinación doble);

Figura 7. Vista en corte de un dispositivo de cartucho con clavija y cables asociados de acuerdo con una realización de la presente invención;

25 Figura 8. Vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho de acuerdo con una segunda realización de la presente invención (con técnica de determinación triple);

Figura 9. Vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho de acuerdo con una tercera realización de la presente invención (con técnica de determinación cuádruple lineal);

30 Figura 10. Vista en planta desde arriba de un dispositivo de cartucho de acuerdo con una cuarta realización de la presente invención (con técnica de determinación triple circular);

Figura 11A. Vista despiezada de una parte de un dispositivo de cartucho de acuerdo con la técnica anterior; y

35 Figura 11B. Vista en perspectiva de un dispositivo de cartucho de acuerdo con la técnica anterior.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

40 Salvo que se indique lo contrario, se usan en todas las figuras los mismos números de referencia para designar los mismos elementos y/o las mismas funciones de los elementos correspondientes. Cabe señalar que el término cartucho describe en lo sucesivo la estructura desechable usada en la invención. Se compone de una célula 9 y un portaelectrodos 14.

45 El dispositivo de cartucho 20 se compone de dos partes principales 9 y 14, fabricadas, en particular, por moldeo por inyección. Una parte es un medio receptor de una sola pieza y se denomina en lo sucesivo célula 9.

50 La figura 1 representa una vista en perspectiva de una célula 9. La célula 9 comprende al menos una porción receptora o porción de copa 10, preferentemente cilíndrica, que está abierta por una cara frontal y aloja una muestra durante el análisis. La muestra se introduce en la porción de copa 10 de la célula 9 por medio de un tubo embudado 11, en particular cónico.

55 La célula 9 comprende asimismo una porción de enchufe hembra 12 adyacente a la porción de copa 10 y separada de ella por una pared de detención 27. Junto con un portaelectrodos 14, descrito en detalle más adelante (véase la fig. 2), la porción de enchufe hembra 12 forma un enchufe hembra 18 (véase la fig. 3) en el que está colocada una clavija 22 (descrita en detalle más adelante) que permite la conexión eléctrica de la célula 9 a un instrumento, por ejemplo un analizador.

60 A ambos lados del tubo embudado 11 de la célula 9 está dispuesto, respectivamente, un carril guía 13 para guiar el portaelectrodos 14 de forma que se genere una conexión estrecha y segura con la célula 9, como se muestra en la fig. 4.

65 Preferentemente, toda la célula 9 se configura de manera que se pueda desmoldear fácilmente con un molde de moldeo por inyección de dos piezas, como se muestra en la fig. 1. Esto requiere que la copa 9 no forme oquedades y que las superficies exterior e interior sean al menos ligeramente cónicas. Aunque la célula 9 presenta tres porciones funcionales diferentes, se puede fabricar de forma económica en una sola pieza mediante moldeo por inyección. Esto minimiza, por una parte, los costes de producción y, por otra, la necesidad de una manipulación manual para el uso.

ES 2 340 378 T3

La célula 9 se fabrica, en particular, de un material compatible con la sangre, tal como poliestireno. Otros materiales que se pueden usar son poli(metacrilato de metilo) (PMMA) o polietileno. La importancia de usar un material compatible con la sangre radica en que las plaquetas de la sangre no se activarán por contacto con el material de la célula. Esto permite la activación específica de las plaquetas según se desee para los diferentes procedimientos de ensayo realizados.

Dispositivo de cartucho de dos electrodos

La otra parte del dispositivo de cartucho 20 es el portaelectrodos 14, ilustrado en la fig. 2 en una vista en perspectiva. El portaelectrodos 14 se compone en especial de un cuerpo de plástico 15 en el que están incorporadas dos parejas de diminutos alambres de electrodo 16, 24. Cada alambre de una pareja de alambres 16, 24 presenta preferentemente un diámetro de aproximadamente 0,1 a 0,5 mm, con especial preferencia de 0,3 mm.

El portaelectrodos 14 comprende en especial un cuerpo 15 en forma de L, con una parte larga 15a y una parte corta 15b perpendicular a la parte larga 15a. Cada alambre de electrodo de las parejas de electrodos 16, 24 sobresale en la cara frontal de la parte larga 15a del portaelectrodos 14 y forma una porción sensora 16a, 24a. Por ejemplo, dos porciones sensoras 16a o 24a forman juntas una unidad sensora 17a o 17b. Durante el análisis, las unidades sensoras 17a y 17b están completamente inmersas en la muestra de sangre. Las plaquetas de la sangre se adhieren a las porciones sensoras 16a, 24a de las parejas de alambres 16, 24 y cambian la impedancia eléctrica entre dichos dos alambres de la pareja de alambres 16 ó 24 correspondiente. Estos valores de impedancia medidos se pueden comparar entre sí y/o con un umbral predeterminado.

Cada alambre de electrodo de las parejas de electrodos 16, 24 sobresale de la cara frontal de la parte corta 15b del portaelectrodos 14 formando un ángulo predeterminado, por ejemplo de 50°, y genera una porción de conexión 16b, 24b, respectivamente.

El portaelectrodos 14 comprende dos unidades sensoras 17a, 17b lineales independientes, formadas cada una por una pareja de alambres de electrodo 16, 24. Las unidades sensoras 17a, 17b se colocan, en particular, simétricamente entre sí en la cara frontal de la parte larga 15a del cuerpo 15, con el fin de asegurar unas condiciones de flujo idénticas alrededor de cada pareja de alambres y unos resultados de medición aceptables. Preferentemente, los dos alambres de una pareja de electrodos 16 (24) se colocan en paralelo entre sí y en paralelo a los alambres de la otra pareja de electrodos 24 (16).

El portaelectrodos preferentemente se fabrica de manera económica mediante moldeo por inyección. Esto requiere la inserción de los alambres de las parejas de electrodos 16, 24 en el molde y el recubrimiento de los mismos con la resina por extrusión. El problema reside en que no se doblen los finos alambres a causa de la alta presión existente en el molde de inyección. Asimismo es importante automatizar el proceso de colocación de los alambres en el molde, lo que permite realizar una producción completamente automatizada y reducir los costes. Preferentemente, los alambres se colocan automáticamente en el molde a partir de un rollo, después se recubren por extrusión y a continuación se extraen automáticamente del molde y se cortan a las dimensiones correctas. Esto presenta también la ventaja de que el cable en rollo es menos caro que las varillas de cable cortadas previamente. Resulta ventajoso mantener los alambres en tensión durante el proceso de inyección con el fin de evitar que los finos alambres se doblen.

También resulta ventajoso que el cuerpo 15 del portaelectrodos 14 sea delgado, como se muestra en la fig. 2. Esto reduce los requerimientos de presión en el proceso de inyección y disminuye también la tendencia de los alambres de las parejas de alambres de electrodo 16, 24 a doblarse. Se prefiere especialmente un grosor de 1 a 5 mm para el cuerpo 15. El material plástico usado para el portaelectrodos es preferentemente un material compatible con la sangre, tal como poliestireno, PMMA o polietileno, con especial preferencia poliestireno.

El material seleccionado para los electrodos o alambres debe cumplir varios requisitos. Debe presentar una baja resistencia eléctrica. Esto produce una buena conexión eléctrica de los alambres en las porciones de conexión 16b, 24b con clavijas 22 o dispositivos equivalentes y, además, intensifica la señal del análisis. En las porciones sensoras 16a, 24a, los alambres son recubiertos por las plaquetas activadas, lo que aumenta la resistencia eléctrica entre ellos. Cuando se usan alambres de menor resistencia, el cambio de resistencia que se produce cuando los alambres son recubiertos por las plaquetas es mayor en comparación con un material de menor conductividad. Los materiales de alta conductividad incluyen, por ejemplo, cobre y aleaciones de cobre (aleación de cobre y plata, aleación de cobre y magnesio).

Sin embargo, el material de los alambres tampoco debe oxidarse en contacto con la sangre, aun cuando estén presentes diferentes agentes oxidantes. Esto requiere que la superficie de los alambres 15 posea una baja tendencia a la oxidación. Tales materiales son, por ejemplo, metales preciosos, tales como platino, oro, plata. Los materiales citados con una alta conductividad (cobre y aleaciones de cobre) tienen una fuerte tendencia a la oxidación. Sin embargo, los metales preciosos son demasiado caros como para usarlos en la producción de un cartucho de un solo uso. De acuerdo con la presente invención se ha descubierto que cuando se recubre un material de alambre de bajo coste y alta conductividad (preferentemente una aleación de plata y cobre que comprende entre 0,2 y 2% de plata, con especial preferencia 0,9% de plata) con un material precioso, tal como plata (usando preferentemente un recubrimiento de 0,5 a 20 g/kg, con especial preferencia de 2 g/kg), se obtiene un alambre económico que proporciona una buena impedancia eléctrica y presenta asimismo una resistencia suficiente a la oxidación durante el análisis. También se pueden aplicar otros recubrimientos realizados en oro, platino u otros metales preciosos.

ES 2 340 378 T3

Los electrodos son preferentemente alambres que presentan una sección transversal circular. Los inventores han ensayado diámetros de 0,1 mm a 0,50 mm. Se ha observado que la señal se debilita a medida que aumenta el diámetro, de manera que los electrodos deben ser finos. El portaelectrodos se fabrica mediante moldeo por inyección, que requiere barras resistentes al desgarrar, es decir, barras no demasiado finas. Teniendo en cuenta estos dos aspectos, el valor óptimo para el diámetro de los electrodos resultó ser de 0,3 mm.

La longitud de los extremos de los electrodos que sobresalen del portaelectrodos 14 es preferentemente de 4 mm. Los inventores han ensayado longitudes de 2 mm a 6 mm. Se ha observado que cuanto más largos son los extremos, más débil es la señal, de modo que se prefieren los extremos cortos. Sin embargo, cuando los extremos son demasiado cortos, la fabricación del portaelectrodos se complica, de manera que la longitud óptima asciende a aproximadamente 4 mm.

Se ha comprobado que una distancia de 0,5 a 1 mm entre los alambres de electrodo proporciona una señal y una reproducibilidad óptimas.

Los alambres de electrodo preferentemente se doblan dos veces, como se aprecia en las figs. 3 y 4. Este doblado asegura que los extremos de los electrodos forman un enchufe hembra junto con la porción de enchufe hembra 12 de la célula 9. En el presente caso, los inventores usan preferentemente una geometría conforme al enchufe hembra RJ12 normalizado. Esto permite usar la clavija RJ12 normalizada para conectar el dispositivo de cartucho 20 a un analizador colocando simplemente la clavija en la porción de enchufe hembra 18.

Una vez concluido el proceso de moldeo por inyección, los alambres 16, 24 se doblan, por ejemplo, en un ángulo de al menos 90°, como se muestra en la fig. 3.

A continuación, el portaelectrodos 14 se acopla a la célula 9 guiando la pieza de guía 28 del portaelectrodos 14 en dichos carriles guía 13 correspondientes del tubo embudado 11 de la célula 9 hasta que esté en contacto con el borde superior de la pared de detención 27.

Las figs. 4 a 6 ilustran un dispositivo de cartucho 20 ensamblado en una vista en corte lateral, una vista en planta desde arriba y una vista en perspectiva de acuerdo con una primera realización preferida de la presente invención.

En la porción de copa 10 se coloca una barra de agitación 19 magnética o paramagnética para agitar la muestra de sangre. Después, el dispositivo completo se empaqueta en medios apropiados para el almacenamiento y el transporte hasta el cliente.

Previamente al análisis, el usuario desembala el dispositivo de cartucho 20 y lo coloca en un receptáculo apropiado del analizador. El receptáculo preferentemente se calienta a 37° para asegurar que el análisis se lleva a cabo en condiciones térmicas normales y fisiológicas.

El volumen de la muestra de sangre es con preferencia lo suficientemente grande para asegurar que los extremos de los alambres de electrodo que sobresalen de la cara frontal de la parte larga 15a del cuerpo 15 están completamente cubiertos.

Debajo del receptáculo se colocan medios adecuados que inducen un movimiento de agitación en la barra de agitación 19. El medio preferido para agitar la muestra es el uso de electroimanes que se conectan y desconectan alternadamente, induciendo así la rotación de la barra de agitación 19. La barra de agitación 19 puede comprender una barra de agitación recubierta con teflón, acero o acero siliciado. El acero inoxidable siliciado es el material preferido, puesto que es más barato que las barras de agitación recubiertas con teflón. Las barras de agitación no recubiertas pueden alterar la activación de las plaquetas debido al contacto y la adhesión de las plaquetas al material de acero trombogénico. También se pueden usar imanes permanentes que se hacen girar mediante medios adecuados u otros medios para inducir la rotación de la muestra (tales como ultrasonido, movimientos orbitales de la copa), como resulta obvio para un experto en la técnica.

A continuación, el usuario conecta una clavija 22, preferentemente una clavija RJ12 normalizada, al enchufe hembra 18, como se ilustra en la fig. 7, que muestra una vista en corte de un dispositivo de cartucho ensamblado con una clavija 22 conectada de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. La clavija 22 es preferentemente una clavija normalizada que comprende, en particular, un elemento conductor 22 que está en contacto con las zonas de contacto 16b, 24b, es decir, con las porciones de clavija 21a y 21b de las parejas de alambres de electrodo 16 y 24. La clavija 22 se conecta a un analizador (no mostrado) por medio de un cable de conexión 23 y permite transmitir la señal del análisis desde el dispositivo de cartucho 20 al analizador.

Durante el análisis, el analizador registra continuamente el cambio de impedancia en ambas unidades sensoras 17a y 17b. En condiciones óptimas, el cambio de impedancia de ambas unidades sensoras 17a y 17b será idéntico o casi idéntico. Sin embargo, cuando una unidad sensora es defectuosa debido a variaciones del material, suciedad, daño de los alambres 16, 24 durante el transporte u otros errores, se detecta una fuerte variación entre las dos unidades sensoras 17a y 17b, y la medición se desecha. Un algoritmo automático en el software distingue entre variaciones aceptables e inaceptables en los resultados de las unidades sensoras 17a y 17b y, en caso necesario, detiene automáticamente el análisis. Cuando se registra una variación aceptable, se indica al usuario, por ejemplo, el valor medio de las dos

ES 2 340 378 T3

determinaciones. Esto mejora significativamente la precisión. La tasa de diagnósticos erróneos es significativamente menor en comparación con una sola unidad de análisis.

Una vez concluido el análisis, el usuario desconecta la clavija 22 del dispositivo de cartucho 20 y lo desecha.

5

Dispositivo de cartucho triple lineal

En la fig. 8 se muestra, en una vista en perspectiva, una segunda realización preferida del dispositivo de cartucho 20. La célula 9 de acuerdo con la segunda realización es idéntica a la de la realización anterior y, por lo tanto, se remite a las evaluaciones anteriores.

Sin embargo, a diferencia de la primera realización, el portaelectrodos 14 de acuerdo con la segunda realización comprende tres unidades sensoras 17a, 17b, 17c que están alineadas entre sí. Cada unidad sensora se compone de una pareja de alambres de electrodo 16, 24 y 25, respectivamente. Debido a la disposición lineal, la pareja de alambres de electrodo 24 se encuentra en el centro entre las otras dos parejas de alambres de electrodo 16 y 25 y está expuesta a un flujo de sangre significativamente menor que las parejas de alambres de electrodo 16 y 25 exteriores. Así, de acuerdo con la segunda realización es posible comparar la adhesión y agregación plaquetarias en condiciones de flujo variables. Para un experto en la técnica resulta obvio que variando el número y la disposición geométrica de las unidades de ensayo, se pueden variar las condiciones de flujo en las que se analizan las plaquetas y aplicar asimismo algoritmos de software diferenciados.

Dispositivo de cartucho cuádruple lineal

De acuerdo con una tercera realización preferida, mostrada en una vista en perspectiva en la fig. 9, la célula 9 es idéntica a las de las realizaciones anteriores y, por lo tanto, se remite a las evaluaciones anteriores.

Sin embargo, el portaelectrodos 14 de acuerdo con la tercera realización comprende cuatro unidades sensoras 17a, 17b, 17c, 17d. Estas unidades sensoras están alineadas entre sí. Cada unidad sensora 17a, 17b, 17c y 17d se compone de una pareja de alambres de electrodo 16, 24, 15 y 26, respectivamente. Debido a la disposición lineal, las dos parejas de alambres de electrodo 24 y 25 centrales están expuestas a un flujo de sangre menor que los alambres de electrodo 16 y 26 exteriores. Así, de acuerdo con la tercera realización es posible realizar una determinación doble de la agregación plaquetaria en condiciones de bajo y alto flujo sanguíneo como referencia para las condiciones de flujo de la sangre en vasos con diámetros pequeños y grandes.

Dispositivo de cartucho triple circular

La fig. 10 muestra una vista seccional en planta desde arriba de un dispositivo de cartucho 20 de acuerdo con una cuarta realización de la presente invención. La célula 9 es idéntica a las de las realizaciones anteriores y, por lo tanto, se remite a las evaluaciones anteriores.

Sin embargo, el portaelectrodos 14 está configurado de manera que permita disponer varias unidades sensoras en círculo (fig. 8). De acuerdo con la presente disposición, mostrada en la fig. 10, se disponen en la muestra de sangre, es decir, en la porción receptora 10, en posiciones radiales idénticas, tres unidades sensoras 17a, 17b y 17c que están expuestas a un flujo sanguíneo idéntico o casi idéntico, lo que permite comparar directamente las señales.

De acuerdo con la cuarta realización, el analizador registra independientemente los cambios de conductividad entre las parejas de alambres de las tres unidades sensoras 17a, 17b y 17c. De este modo se obtienen tres resultados independientes. Por ejemplo, se indica al usuario el valor medio o mediano, lo que aumenta la precisión del análisis en comparación con la técnica anterior y con las realizaciones de la invención que contienen únicamente dos unidades sensoras independientes.

Lista de números de referencia

55 1 aislante

2 electrodo

60 3 lengüeta de conexión

4 punta

5 caña

65 6 cubeta

7 fijador

ES 2 340 378 T3

8	barra de agitación
9	célula
5	10 porción receptora/porción de copa
	11 tubo embudado
	12 porción de enchufe hembra
10	13 carril guía
	14 portaelectrodos
15	15 cuerpo de plástico
	15a parte larga del cuerpo
	15b parte corta del cuerpo
20	16 primera pareja de alambres de electrodo
	16a porción sensora
25	16b porción de conexión
	17a primera unidad sensora
	17b segunda unidad sensora
30	17c tercera unidad sensora
	17d cuarta unidad sensora
35	18 enchufe hembra
	19 barra de agitación
	20 dispositivo de cartucho
40	21a porción de clavija
	21b porción de clavija
45	21c porción de clavija
	21d porción de clavija
	22 clavija
50	23 cable de conexión
	24 segunda pareja de alambres de electrodo
55	24a porción sensora
	24b porción de conexión
	25 tercera pareja de alambres de electrodo
60	25a porción sensora
	25b porción de conexión
65	26 cuarta pareja de alambres de electrodo
	26a porción sensora

- 26b porción de conexión
27 pared de detención
5 28 pieza guía

Referencias citadas en la descripción

10 Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- 15
- US 4604894 A, Kratzer and Born [0010]
 - US 6010911 A, Baugh [0010]
- 20
- US 5922551 A, Durbin [0010]
 - US 4319194 A, Cardinal [0011]
 - US 4591793 A, Freilich [0014]
- 25
- US 6004818 A, Freilich [0016] [0021]

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 340 378 T3

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de cartucho (20) para el análisis de sangre, que comprende:

5 una célula (9) que presenta una porción receptora de sangre (10) para alojar una muestra de sangre y una porción receptora de clavija o enchufe hembra (12) para alojar una clavija o un enchufe hembra (22);

medios (19) para hacer circular dicha muestra de sangre dentro de dicha porción receptora de sangre (10);

10 y un portaelectrodos (14) que presenta al menos una pareja de alambres metálicos (16; 24; 25; 26) incorporada;

15 en el que el portaelectrodos (14) está acoplado a la célula (9) de tal manera que un extremo (16a; 24a; 25a; 26a) de al menos una pareja de alambres (16; 24; 25; 26) esté colocado dentro de la porción receptora de sangre (10) y forme una unidad sensora (17a; 17b; 17c; 17d) para medir la impedancia eléctrica entre los dos electrodos de al menos una pareja de alambres (16; 24; 25; 26) en una muestra de sangre y el extremo opuesto (16b; 24b; 25b; 26b) de al menos una pareja de alambres (16; 24; 25; 26) esté colocado dentro de la porción receptora de clavija o enchufe hembra (12) y forme una porción de clavija o enchufe hembra (21a; 21b; 21c; 21d) que se puede conectar directamente a una clavija o enchufe hembra (22) para la conexión eléctrica de la unidad sensora (17a; 17b; 17c; 17d) a un analizador.

2. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que la célula (9) se fabrica mediante moldeo por inyección en forma de célula de una sola pieza.

25 3. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** por el hecho de que la porción receptora de sangre (10) posee una forma cilíndrica con una cara frontal abierta.

30 4. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que en la cara frontal abierta de la porción receptora de sangre (10) está conectado un tubo embudado (11) de forma al menos parcialmente cónica para alimentar la muestra de sangre.

5. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** por el hecho de que en la superficie interior del tubo embudado (11) se disponen dos carriles guía (13) para guiar el portaelectrodos (14) a su posición.

35 6. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, **caracterizado** por el hecho de que entre el tubo embudado (11) y la porción receptora de clavija o enchufe hembra (12) se coloca una pared de detención (27) para colocar el portaelectrodos (14) en una posición estable.

40 7. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la célula (9) se fabrica de un material compatible con la sangre, tal como poliestireno, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polietileno, etc.

45 8. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el portaelectrodos (14) comprende un cuerpo de plástico (15) fabricado mediante moldeo por inyección.

9. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** por el hecho de que el cuerpo de plástico (15) del portalambrs (14) presenta un grosor de aproximadamente 1 a 5 mm.

50 10. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el portalambrs (14) se fabrica de un material compatible con la sangre, tal como poliestireno, poli(metacrilato de metilo) (PMMA), polietileno, etc.

55 11. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el portalambrs (14) comprende un cuerpo (15) en forma de L, con una parte larga (15a) y una parte corta (15b) perpendicular a la parte larga (15a).

60 12. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que en el portalambrs (14) se incorporan simétricamente dos parejas de alambres (16, 24) para obtener dos resultados de medición separados e independientes.

65 13. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** por el hecho de que en el portaelectrodos (14) se incorporan tres parejas de alambres (16, 24, 25) alineadas para obtener tres resultados de medición separados, en el que una pareja de alambres (24) se coloca preferentemente en el centro entre las otras dos parejas de alambres (16, 25) para comparar la adhesión y agregación plaquetarias en condiciones de flujo variables.

ES 2 340 378 T3

14. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** por el hecho de que en el portalambres (14) se incorporan cuatro parejas de alambres (16, 24, 25, 26) alineadas para obtener cuatro resultados de medición separados para realizar una determinación doble de la agregación plaquetaria en condiciones de bajo y alto flujo.

5

15. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** por el hecho de que en la porción receptora de sangre (10) se disponen simétricamente entre sí al menos tres parejas de alambres (16, 24, 25) en posiciones radiales idénticas.

10

16. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que los dos alambres de una pareja de alambres (16, 24, 25, 26) se colocan en paralelo entre sí y espaciados entre sí.

15

17. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que dos parejas de alambres (16, 24, 25, 26) se colocan en paralelo entre sí y espaciadas entre sí.

20

18. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que los alambres se fabrican de un primer material de alta conductividad que se cubre con un segundo material de alta conductividad eléctrica y resistente a la oxidación.

25

19. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** por el hecho de que el primer material es cobre, una aleación de cobre, tal como una aleación de cobre y plata, una aleación de cobre y magnesio o similares, preferentemente una aleación de plata y cobre que comprende entre 0,2 y 2% de plata, con especial preferencia 0,9% de plata.

30

20. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, **caracterizado** por el hecho de que el segundo material es un metal precioso tal como plata, platino, oro o similares.

35

21. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizado** por el hecho de que el segundo metal precioso es un recubrimiento de plata con un intervalo de aproximadamente 0,5 a 20 g/kg, con especial preferencia de 2 g/kg.

40

22. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 18 a 21, **caracterizado** por el hecho de que los alambres poseen un diámetro de aproximadamente 0,1 a 0,5 mm, preferentemente de 0,3 mm.

45

23. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que el medio (19) es una barra de agitación (19) realizada en acero, acero siliciado, teflón o recubierta con teflón, preferentemente de acero inoxidable siliciado, en el que la barra de agitación (19) es accionada, por ejemplo, mediante imanes permanentes.

50

24. Dispositivo de cartucho (20) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por el hecho de que la porción receptora de clavija o enchufe hembra (12) está configurada adecuadamente para que se pueda conectar directamente a una clavija RJ12 normalizada (22).

55

60

65

70

Fig. 1

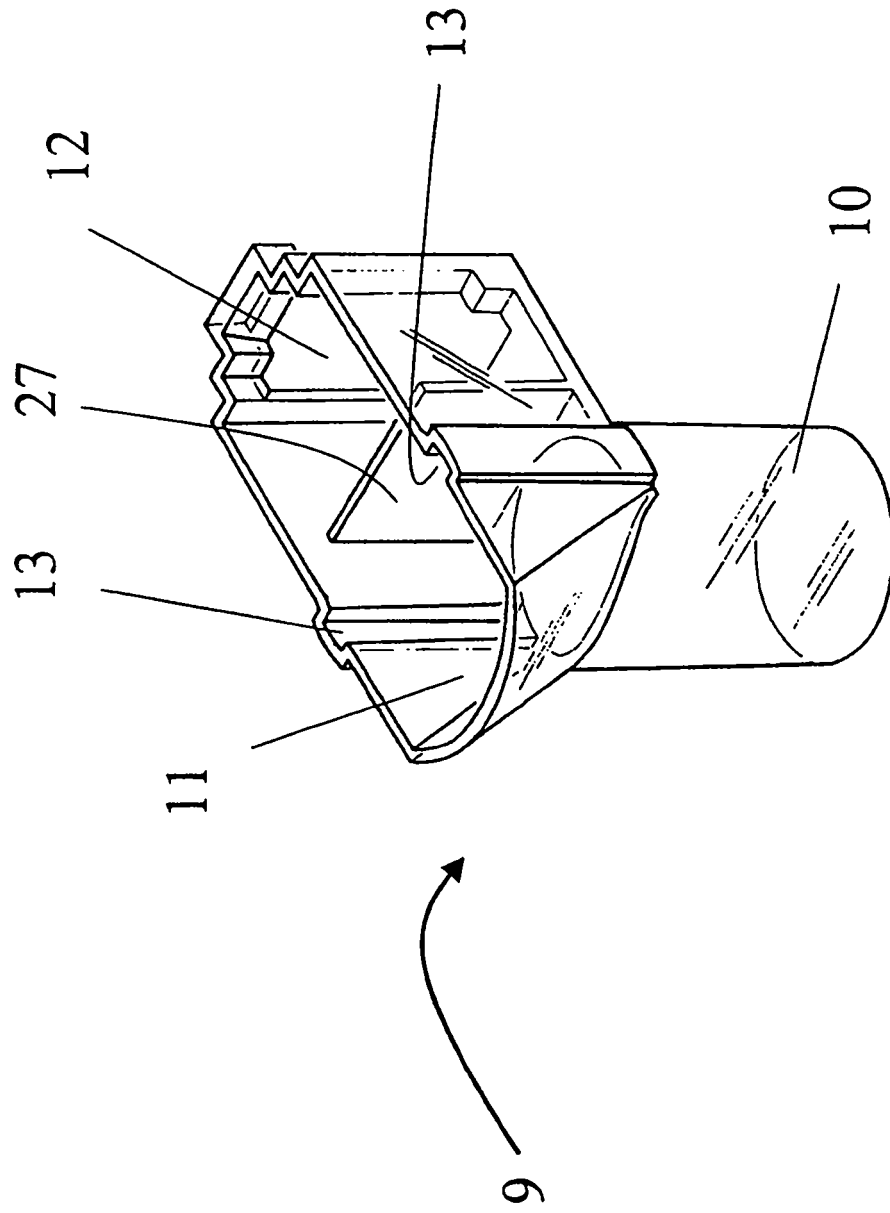


Fig. 2

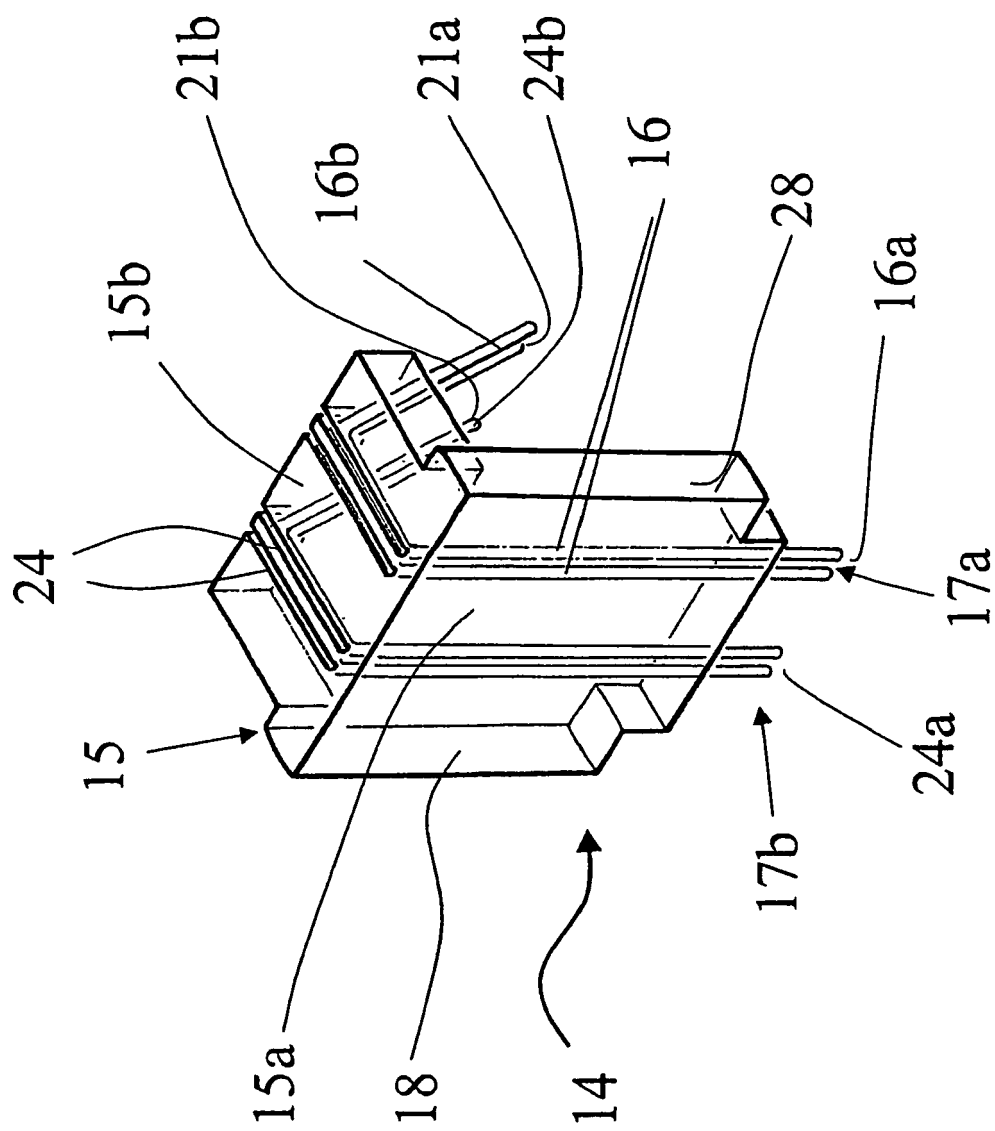


Fig. 3

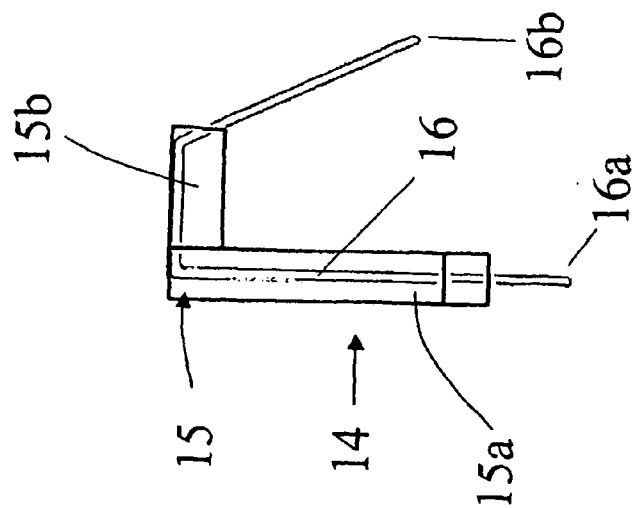


Fig. 4

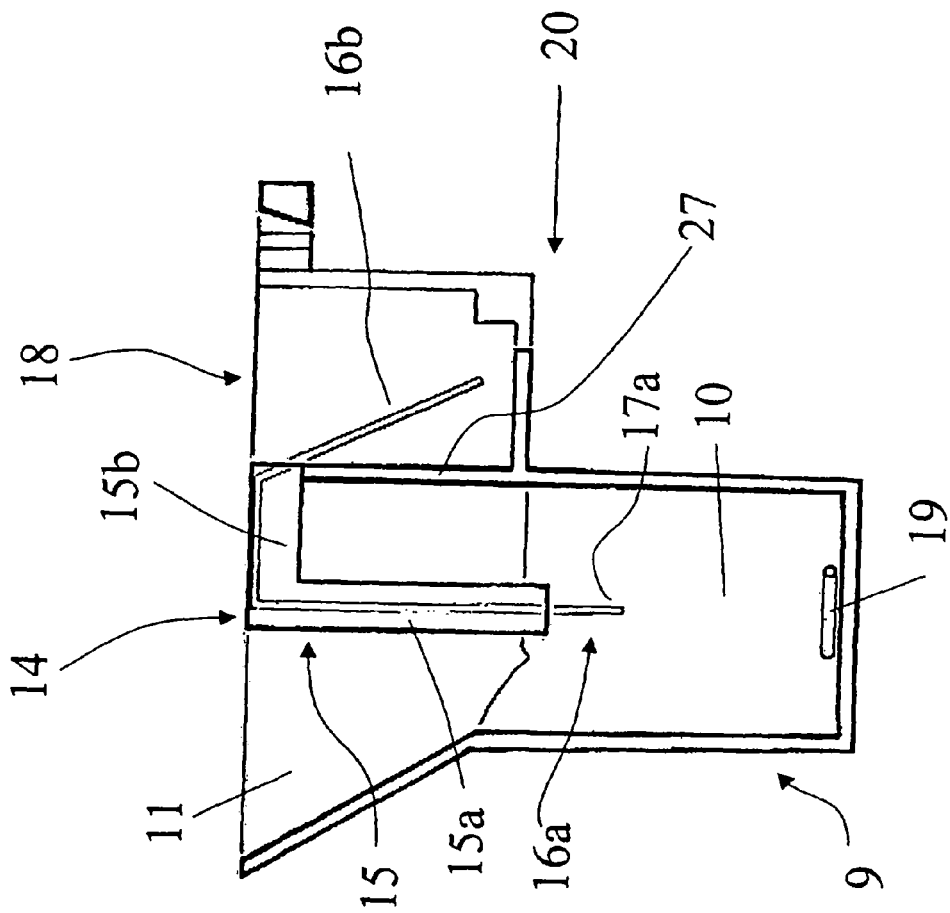
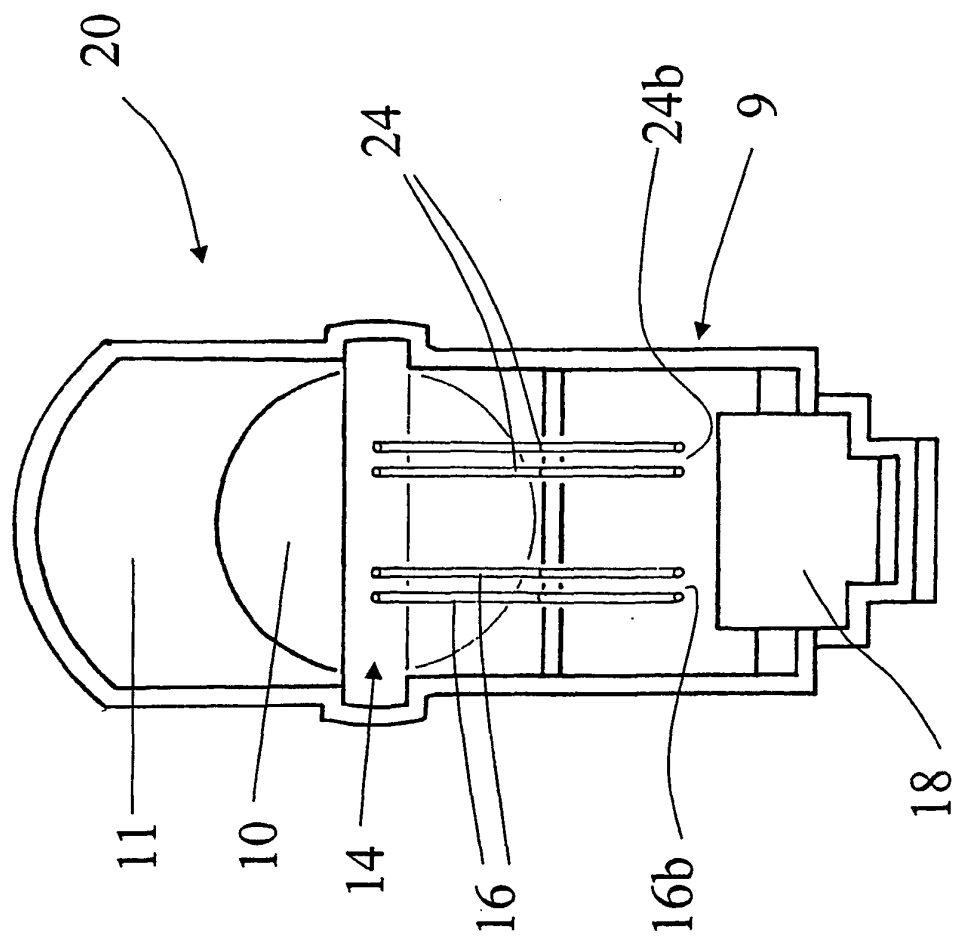


Fig. 5



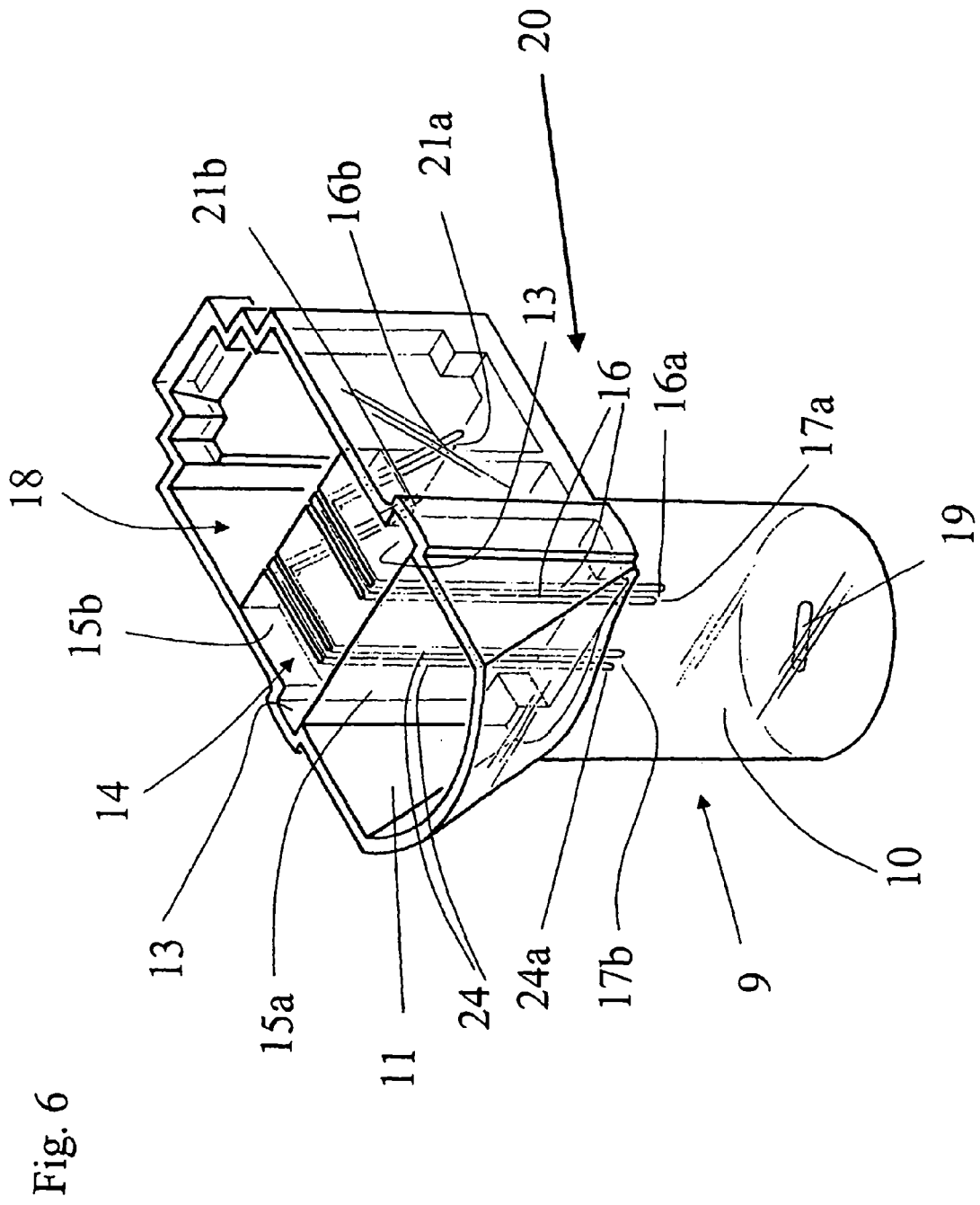


Fig. 6

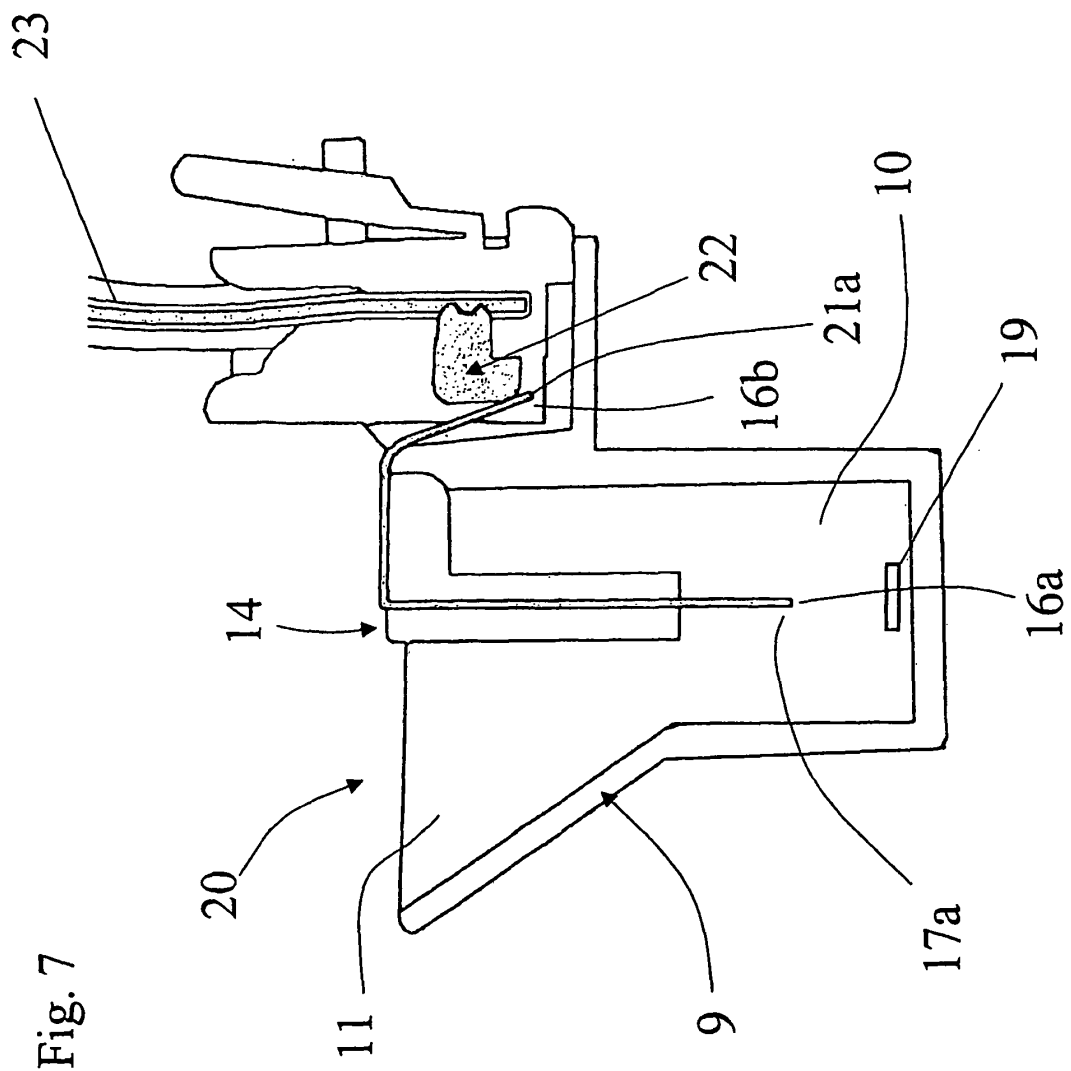


Fig. 7

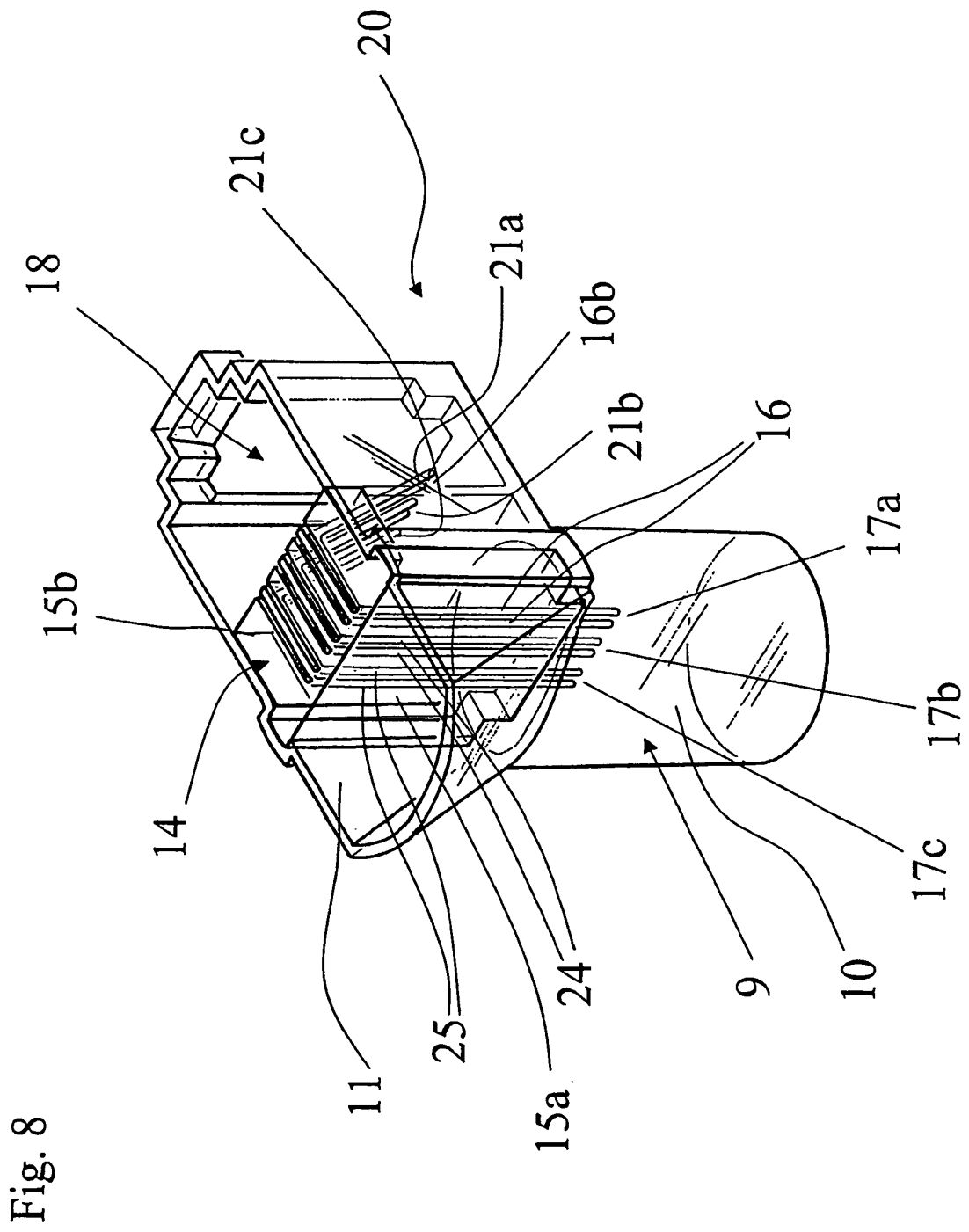
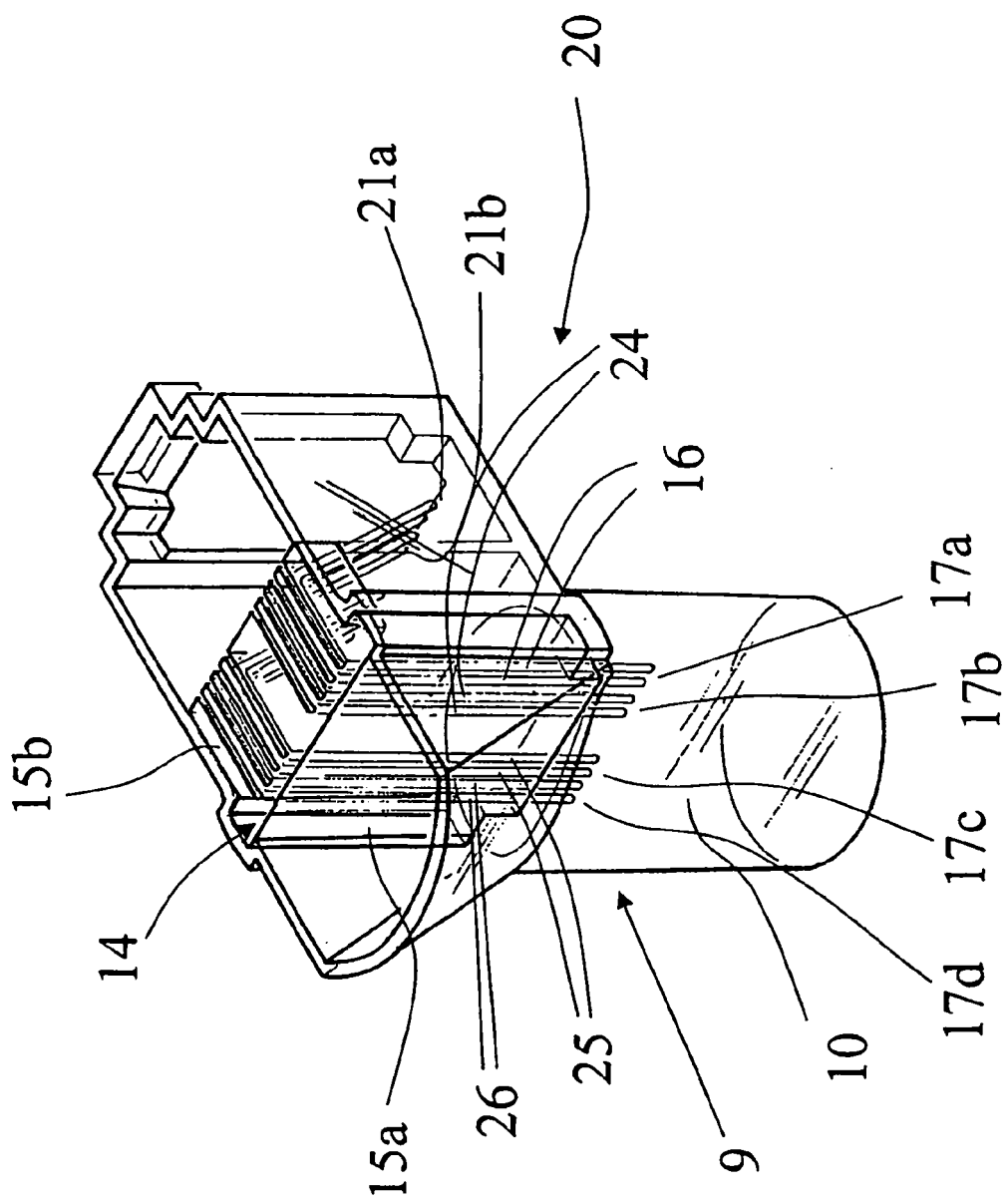


Fig. 8

Fig. 9



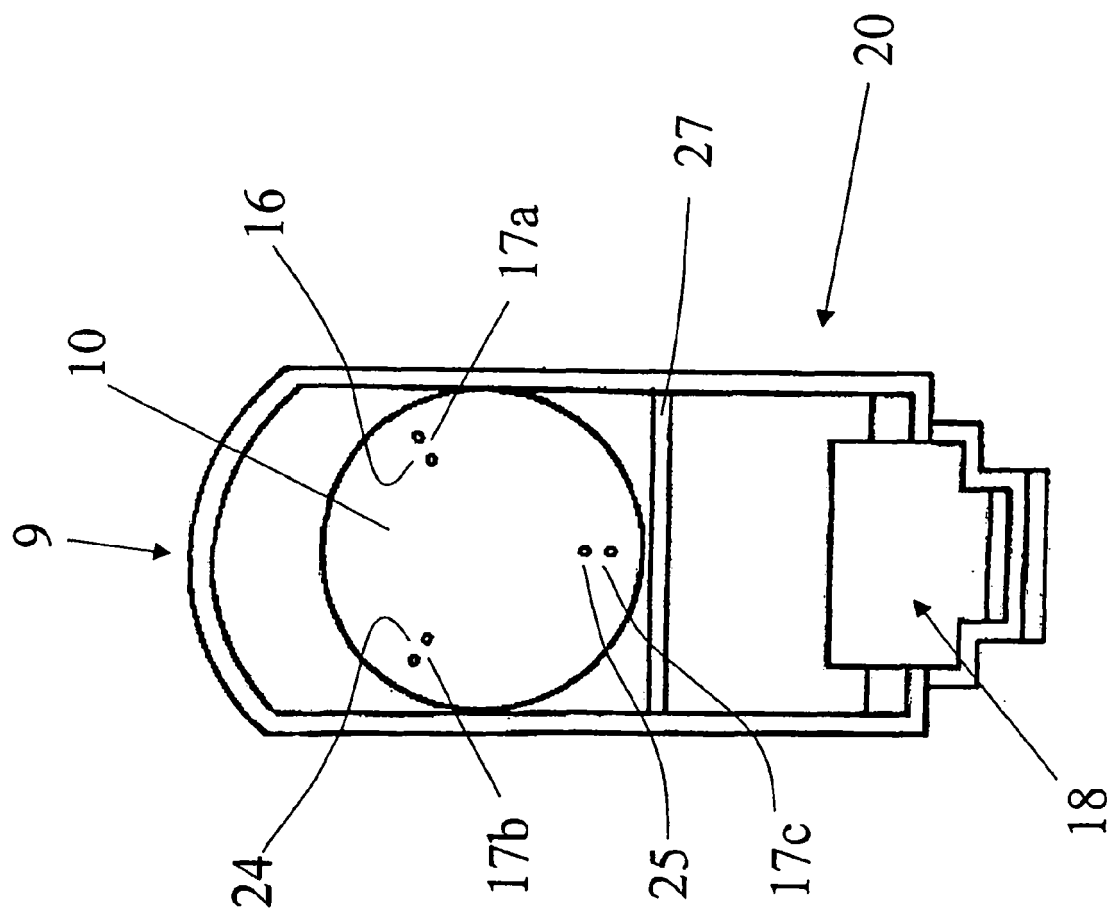


Fig. 10

