



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 789**

51 Int. Cl.:
G01N 27/06 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/487 (2006.01)
G01N 27/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03450187 .4**
96 Fecha de presentación : **14.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1394534**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **Célula de medición de flujo con un dispositivo para la verificación del posicionamiento y la ausencia de burbujas de una micromuestra médica.**

30 Prioridad: **23.08.2002 AT A 1267/2002**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.01.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.01.2010

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Kontschieder, Heinz;**
Huemer, Herfried y
Hajsek, Martin

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 331 789 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

Célula de medición de flujo con un dispositivo para la verificación del posicionamiento y la ausencia de burbujas de una micromuestra médica.

La invención se refiere a un analizador con una célula de medición para el alojamiento de una micromuestra médica, con múltiples electrodos individuales para la medición de un constituyente de la micromuestra, con una fuente de tensión continua para la puesta a disposición de una tensión de medición que, en esencia, es una tensión continua, con una fuente de tensión alterna para la puesta a disposición de una tensión alterna, así como con un dispositivo para la verificación de la posición y la ausencia de burbujas de la micromuestra médica en la célula de medición, con ayuda de la tensión alterna. Además, la invención se refiere a un procedimiento para la verificación del posicionamiento y la ausencia de burbujas de una micromuestra médica en una célula de medición de flujo de un analizador.

Básicamente, en la medición de muestras médicas debe diferenciarse entre sensores de uso único y células de medición de flujo. En el caso de sensores de uso único, la muestra es introducida en el sensor y puesta en contacto con los electrodos de medición. En ello, la condición básica para una medición exacta y sin fallos es el posicionamiento correspondiente de la muestra en la célula de medición. Es conocido realizar este posicionamiento por medio de contactos de medición especiales a los que se les ha aplicado tensión alterna, de modo que es posible obtener mediante una medición de impedancia una señal que proporciona información acerca de la posición de la muestra. Sin embargo, debido a la distancia de los electrodos para la realización de la propia medición y de los electrodos para el posicionamiento de muestras puede arribarse a resultados de medición incorrectos.

Por el documento WO 99/32881 se conoce una célula de medición de uso único en la que se evita esta desventaja, porque se le aplica a los propios electrodos de medición una tensión alterna. Es posible, de este modo, verificar en un primer paso el posicionamiento exacto de la muestra y, a continuación, proceder a la medición en sí o bien desechar la muestra en el caso de detectar un posicionamiento indebido. Además, por ejemplo, del documento EP 0 846 947 A2 se conocen células de medición de flujo con múltiples sistemas de electrodos, apropiados para realizar en forma consecutiva múltiples mediciones o una medición continua y determinar en la muestra la concentración de diferentes analitos. Las condiciones en células de medición de flujo de este tipo se diferencian fundamentalmente de las de las células de uso único. Por ejemplo, no es suficiente verificar el posicionamiento de la muestra antes de realizar una medición porque, por su naturaleza, ésta cambia durante el proceso de la medición. Un problema adicional consiste en que, debido a reacciones electroquímicas producidas por la tensión de medición puede generarse una formación de burbujas en un electrodo, igualmente indeseable y que adultera los resultados de la medición.

El objetivo de la invención es perfeccionar un analizador con un dispositivo para la verificación del posicionamiento y la ausencia de burbujas de una micromuestra médica en una célula de medición de flujo o bien un procedimiento correspondiente, de modo tal que sea posible conseguir resultados de medición unívocos en células de medición de flujo con una multitud de grupos de electrodos y se garantice un diseño sencillo.

Este objetivo es conseguido de conformidad con la invención, porque la célula de medición está realizada como célula de medición de flujo y presenta, dispuestos en forma consecutiva, múltiples series de electrodos con, en cada caso, múltiples electrodos individuales, estando los electrodos individuales de la serie de electrodos respectiva conformados para el acoplamiento directo y simultáneo de la tensión alterna y de la tensión de medición, porque el dispositivo para la verificación del posicionamiento y de la ausencia de burbujas de la micromuestra médica comprende un circuito para la generación de las tensiones a aplicar a los electrodos individuales, que presenta un punto de sumación en el que la tensión continua, que sirve de tensión de medición, se superpone con la tensión alterna, y porque el dispositivo para la verificación del posicionamiento y de la ausencia de burbujas de la micromuestra medicinal presenta, además, medios para la evaluación del componente de tensión alterna, en los que el componente de tensión alterna medido o la impedancia son una magnitud para la posición de la micromuestra y su ausencia de burbujas.

En este proceso, de conformidad con la invención se acopla una tensión alterna por medio de dos electrodos individuales de al menos un sistema de electrodos y el componente de corriente alterna medido o la impedancia son tomados como magnitud para la posición de la muestra y la ausencia de burbujas de la micromuestra en la zona de cómo mínimo un sistema de electrodos, produciéndose al mismo tiempo el acoplamiento de la tensión de medición y de la tensión alterna.

Por consiguiente, por ejemplo para la determinación de la impedancia o de la conductancia, la tensión alterna es acoplada por medio de dos electrodos individuales del sistema de electrodos ya usados para la medición de una sustancia contenida en la muestra.

Las ventajas del analizador de conformidad con la invención o del procedimiento de medición de conformidad con la invención están a la vista:

- No es necesario que la célula de medición esté dotada de electrodos adicionales para el acoplamiento de la tensión alterna o para la medición de la impedancia.

ES 2 331 789 T3

• La medición de impedancia puede utilizarse directamente para la detección de burbujas de aire indeseables en la zona del sistema de electrodos respectivo. La presencia de burbujas de aire es indicada por medio de la variación de la impedancia o de la conductancia.

5 • Las burbujas de aire pueden ser detectadas en forma selectiva en lugares donde su presencia tendría una influencia negativa sobre el resultado de medición (por ejemplo adheridas a un electrodo de trabajo o a un contraelectrodo), o bien serían ignoradas en lugares de la célula de medición (por ejemplo, en una pared de la célula de medición) donde no influyen sobre el resultado de la medición.

10 • La calidad de la humectación de los electrodos individuales del sistema de electrodos puede ser evaluada (por ejemplo, en la medición de glucosa o de lactato).

15 • Con ayuda de la medición de impedancia también puede determinarse el exacto posicionamiento de la micromuestra en la zona de cada sistema de electrodos individuales en canales de muestras con una multitud de sistemas de electrodos, permitiendo así mantener reducido el volumen de la muestra. En este caso, de conformidad con la invención, la micromuestra es movida a lo largo en la célula de medición de flujo hasta obtener un valor de impedancia o de conductancia predeterminado, que indica que la micromuestra está posicionada exactamente en la zona del sistema de electrodos respectiva.

20 • La medición de la conductancia o de la impedancia puede realizarse simultáneamente con la medición de la sustancia contenida en la micromuestra.

25 Mediante la medición simultánea resulta la ventaja de que una modificación de la muestra de medición producida durante la medición del analito (por ejemplo, generación de gas en el electrodo de trabajo, modificación del valor pH, etc.) puede ser controlada por medio de la medición simultánea de conductancia en el momento exacto de medición del analito.

30 Una ventaja especial de la invención consiste en que en el caso de tiempos de ciclos cortos pueden realizarse con alta precisión y fiabilidad mediciones repetitivas de micromuestras. La aparición de burbujas de gas también puede ser detectada de inmediato durante el proceso de medición y, correspondientemente, Tenida en cuenta. Otra ventaja particular en comparación con mediciones con sensores de uso único consiste en el hecho de que en mediciones seriales puede suprimirse un reemplazo de sensores de medición complicado y que exige mucho tiempo y, frecuentemente, relacionado con la calibración del sensor, igualmente consumidora de tiempo.

35 Además, en la invención es esencial que, debido a la posibilidad de determinar la posición de la muestra se necesita para la medición un volumen de muestra ostensiblemente menor que en los procedimientos de conformidad con el estado actual de la técnica, por lo que dicha ventaja aumenta con el número de los analito a determinar.

40 El dispositivo de conformidad con la invención es adecuado tanto para sistemas de electrodos compuestos de un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia (pseudoelectrodo de referencia), en el que ambos electrodos sirven como punto de contacto eléctrico para la medición de la impedancia entre el electrodo de trabajo y el electrodo de referencia, como también para el sistema de 3 electrodos, compuesto de un electrodo de trabajo, un contraelectrodo y un electrodo de referencia, en el que el electrodo de trabajo y el contraelectrodo sirven como puntos de contacto eléctrico para la medición de la impedancia entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo.

45 Se presentan ventajas particulares para la detección de burbujas de aire cuando en la dirección de flujo de la micromuestra delante y detrás del electrodo de trabajo está dispuesto, en cada caso, un contraelectrodo, estando ambos contraelectrodos en cortocircuito eléctrico.

50 Otra variante de realización ventajosa dispone, que en la célula de medición el contraelectrodo y el electrodo de trabajo están dispuestos en forma opuesta.

55 En células de medición que en la dirección del flujo de la muestra tienen dispuestos múltiples sistemas de electrodos consecutivos, es ventajoso el hecho de asignar a cada sistema de electrodos un dispositivo separado para la medición de la impedancia o de la conductancia, para poder realizar por separado el posicionamiento de muestras o la detección de burbujas de aire para cada sistema de electrodos.

60 A continuación, el invento se explica en detalle mediante las figuras anexas. Muestran,

la figura 1, una representación parcial de un dispositivo de conformidad con la invención, para la verificación del posicionamiento y de la ausencia de burbujas en una micromuestra médica en una célula de medición de flujo de un analizador, en una primera variante de realización;

65 la figura 2, una segunda variante de realización del dispositivo de conformidad con la invención;

las figuras 3 y 4, diferentes sistemas de electrodos en el dispositivo de conformidad con la invención;

ES 2 331 789 T3

la figura 5, el proceso de una medición de muestras mediante el dispositivo de conformidad con la invención, en tres estados de medición diferentes, y

las figuras 6 y 7, otros sistemas de electrodos en el dispositivo de conformidad con la invención.

La primera variante de realización, mostrada en la figura 1, de un dispositivo para la verificación del posicionamiento y la ausencia de burbujas en una micromuestra médica P en una célula de medición de flujo o capilar de medición 1 de un dispositivo de análisis (no mostrado) usa como puntos de contacto entre los que se mide la impedancia o la conductancia de la micromuestra el contraelectrodo CE y el electrodo de trabajo WE de un sistema de electrodos 2 amperométrico, por ejemplo, para la medición de la concentración de glucosa en una muestra de sangre. Otros sistemas de electrodos están conectados al sistema de electrodos 2, en este caso, sin embargo, no mostradas.

Un concepto de circuito potencioestático se realiza conforme al principio de adición. Mediante la anteconección de un sumador puede formarse el valor nominal de la tensión en el electrodo de referencia RE mediante la superposición de un número de tensiones de entrada diferentes. El amplificador operacional O_1 modifica su tensión de salida (que corresponde a la tensión del contraelectrodo CE) hasta que la suma de corrientes en el punto de sumación S (= entrada inversora del amplificador operacional O_1) es igual a cero.

El amplificador operacional O_2 está configurado como seguidor de tensión (convertidor de impedancia) y es usado para la medición de alta resistencia de la tensión en el electrodo de referencia RE, para no someter a éste a un flujo de corriente. En la salida de O_2 se dispone de la tensión del electrodo de referencia proveniente de una fuente de tensión de baja resistencia y sirve por medio de la resistencia R para el acoplamiento al punto de sumación S delante del amplificador operacional O_1 .

En el presente ejemplo, la tensión del electrodo de referencia U_{RE} está formada mediante la superposición de un componente de tensión continua U_+ (por ejemplo, 350 mV) y un componente de tensión alterna U_- (por ejemplo, una tensión alterna sinusoidal con 1 kHz y una amplitud de 9 mV valor efectivo = 9 mV r.m.s., root mean square), realizada mediante la conexión adicional de una fuente de tensión continua 4 y una fuente de tensión alternada 5. Ambas fuentes de tensión están conectadas con el punto de sumación S por medio de resistencias R. Para la detección de burbujas y la verificación de la posición son óptimas las tensiones alternas en un rango de frecuencias entre 1 kHz y 5 kHz.

En el punto de sumación es válida la ecuación siguiente:

$$i_1 + i_2 + i_3 = 0$$

$$i_3 = U_-/R$$

$$i_2 = U_+/R$$

$$i_1 = -(i_2 + i_3) = -1/R(U_+ + U_-)$$

$$U_{RE} = i_1 * R = -(U_+ + U_-)$$

Y, por consiguiente:

$$U_{RE} = -(U_+ + U_-)$$

La tensión del electrodo de referencia se compone de la suma de las tensiones de las fuentes de tensión individuales 4 y 5. Debido al uso del convertidor de impedancia O_2 el electrodo de referencia no es sometido a carga y trabaja prácticamente sin corriente.

El flujo de corriente del sensor se extiende a tierra, exclusivamente a través de la salida de O_1 , del contraelectrodo CE, del electrodo de trabajo WE, así como del amperímetro A.

En el proceso de evaluación, el componente de tensión continua (contiene la información de concentración del analito, por ejemplo, la concentración de glucosa) y el componente de tensión alterna (contiene la información de impedancia) son separados, para lo que se usan circuitos de filtro conocidos no mostrados en la figura 1 (por ejemplo, desacoplamiento del componente de tensión alternada por medio de filtro pasa-banda, desacoplamiento del componente de tensión continua mediante filtro de paso bajo).

Mediante el dispositivo descrito, la micromuestra P puede, por un lado, ser posicionada en la célula de medición 1 exactamente en la zona del sistema de electrodos 2 (solamente con un posicionamiento correcto se alcanza una conductancia conocida previamente), pudiéndose, con desviaciones de este valor conocido previamente y causado, por ejemplo, por la presencia de una burbuja de aire 6 en la zona del electrodo de trabajo WE, detectar un fallo en el sistema y repetir la medición en sí de la sustancia constituyente de la micromuestra.

En las diferentes variantes de realización, la dirección del flujo de la muestra en la célula de medición 1 es indicada mediante las flechas 7, estando los contraelectrodos dispuestos, preferentemente, últimos en la dirección de flujo de

la micromuestra y dependiendo el emplazamiento secuencial del electrodo de referencia y del electrodo de trabajo del caso de aplicación respectivo. En mediciones individuales es una ventaja que el electrodo de referencia RE de cada sistema de electrodos sea humectado primero por la micromuestra. En sistemas de medición continua, en los que es deseable un tiempo muerto breve, es conveniente que el electrodo de trabajo WE esté colocado en primer lugar.

En la variante de realización conforme a la figura 2, la célula de medición 1 está dotada de un sistema de electrodos amperométrico 2 compuesto de un electrodo de trabajo WE y un pseudoelectrodo de referencia RE. El sistema potencioestático de 3 electrodos descrito en relación con la figura 1 puede cambiarse a un sistema de 2 electrodos si las corrientes de sensor aparecidas durante el análisis del analito son muy bajas (del orden de unos pocos nanoamperios).

Del lado del circuito electrónico, este cambio es realizado conectando la salida del amplificador operacional O_1 con la entrada no inversora del amplificador operacional O_2 . Debido a que en la disposición de 2 electrodos aparece un flujo de corriente (reducido) a través del electrodo de referencia RE, ya no se habla de un electrodo de referencia, sino de un así llamado pseudoelectrodo de referencia.

Una caída de tensión, debida a la corriente del sensor, en la resistencia del electrolito o en la resistencia del interface del electrodo de la pseudo-RE permanece sin compensar y se manifiesta, en corrientes de sensor más elevadas, por medio de una degradación de la zona de medición lineal.

La funcionalidad del circuito está basada en el hecho de que toda actividad de control ha sido eliminada y que la suma de las tensiones provenientes de la fuente de tensión continua 4 y de la fuente de tensión alterna 5 se aplica a la conexión del pseudo-RE, de modo que el flujo de corriente de sensor va a tierra desde el electrodo de referencia RE a través del electrodo de trabajo WE y del amperímetro A. Respecto de la separación del componente de tensión continua y alterna es válido lo mismo que en la descripción de circuito de la figura 1.

En el caso en que se formara una burbuja de aire 6 en el borde del electrodo de trabajo WE orientado al electrodo de referencia RE es ventajoso, como se muestra en la figura 3, colocar otro contraelectrodo CE' entre el electrodo de trabajo WE y el electrodo de referencia RE y cortocircuitar eléctricamente ambos contraelectrodos CE, CE', para poder detectar mejor una burbuja de aire indeseable en dicha zona.

Otras ventajas resultan en un sistema de electrodos individuales de conformidad con la figura 4 en el que el electrodo de trabajo WE y el contraelectrodo CE están dispuestos opuestos en la célula de medición o capilar de medición 1. El electrodo de referencia RE puede estar dispuesto, tal como se muestra, del lado del electrodo de trabajo WE o también del lado del contraelectrodo CE.

En la figura 5 se muestra en diferentes estados de medición el posicionamiento exacto de una micromuestra P en una célula de medición 1, estando en la célula de medición dispuesto un sistema de electrodos 2, por ejemplo para la medición de glucosa, y un sistema de electrodos 3, por ejemplo para la medición de lactato. Como puede verse en este ejemplo, también es posible el posicionamiento exacto de una micromuestra en la zona de cada uno de ambos sistemas de electrodos 2 y 3, sin que sea necesario llenar de líquido de muestra toda la cámara de medición. Por consiguiente, existe la posibilidad de succionar a la célula de medición solamente la cantidad de muestra suficiente para la humectación del sistema de 3 electrodos.

En principio, el método para el posicionamiento de la muestra y detección de burbujas descrito puede aplicarse también en sistemas de electrodos potenciométricos. Como se muestra en la figura 6, en la misma célula de medición 1 puede estar dispuestos electrodos potenciométricos para la medición de, por ejemplo, Na^+ , K^+ y Cl^- , además de los sistemas de electrodos amperométricos 2 ó 3.

En el sistema de electrodos 2, el electrodo de referencia RE está dispuesto aguas abajo del electrodo de trabajo WE.

Para ello, la figura 7 muestra un ejemplo del diseño de un circuito en el que puede conmutarse por medio del conmutador 8 entre el análisis del analito y la detección de burbujas o posicionamiento de la muestra. Conforme a la posición del conmutador, se produce la medición de impedancia o el análisis del analito. Debido a que los electrodos potenciométricos se caracterizan por una muy alta resistencia y a que la ecuación de Nernst describe el potencial del electrodo para electrodos sin corriente, cualquier carga de corriente conduciría a desviaciones considerables del estado de equilibrio del potencial y, por lo tanto, a fallos durante el análisis del analito. Por este motivo, es conveniente conmutar entre ambas mediciones. Ello también podría realizarse por medio de conmutadores electrónicos rápidos.

Además, el dispositivo de conformidad a la invención también puede medirse la impedancia de un fluido portador (fluido de perfusión) introducible en el tejido de un paciente, después de su equilibrado con el líquido de tejido, y usarse el valor de impedancia para el cálculo del grado de enriquecimiento o mezclado.

El cambio de las sustancias constituyentes en el líquido portador puede determinarse por medio de una medición de la impedancia o de la conductancia. Sistema de perfusión μ de este tipo se describen, por ejemplo, en el documento US-A 5,097,834. En el método de perfusión μ se utiliza un catéter biluminal delgado, cuya envoltura exterior está perforada. Un líquido de perfusión libre de iones es bombeado a través del lumén interior al extremo del catéter, donde es revertido y succionado a través del lumén exterior. A través de las perforaciones en la envoltura exterior se produce

ES 2 331 789 T3

un intercambio de líquidos (difusión, convección); El líquido de tejido o líquido intersticial y sus sustancias ingresan al flujo de perfusión, el que es dirigido a la salida del catéter y, a continuación, el sensor. El grado de enriquecimiento o el grado de mezclado con iones del intersticio puede determinarse con la ayuda de una medición de conductancia, debido a que la conductancia del líquido libre de iones y la conductancia del líquido intersticial son conocidas. Con ello, es posible el cálculo de la tasa de recuperación.

Finalmente, el dispositivo también puede ser usado para la medición de la impedancia de un dializato después de la diálisis y la impedancia medida puede ser usada para el cálculo de la tasa de recuperación.

El método de diálisis μ es muy similar al método de perfusión μ descrito anteriormente, además del hecho de que en lugar de un catéter perforado se utiliza un catéter cuyo revestimiento exterior es una membrana de diálisis. Dichas membranas tienen un MW-Cut-Off de 20.000 Dalton, aproximadamente, es decir, son permeables para sustancias de bajo peso molecular como son la glucosa y los electrolitos, por medio de la difusión el líquido portador es enriquecido con dichas sustancias de bajo peso molecular. Mediante la medición de conductancia en el sensor postconectado puede determinarse y controlarse la tasa de recuperación en forma muy análoga al ejemplo anterior.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Analizador con una célula de medición (1) para el alojamiento de una micromuestra médica (P), con múltiples electrodos simples (WE, RE, CE) para la medición de una sustancia constituyente de la micromuestra (P), una fuente de tensión continua (4) para la puesta a disposición de una tensión de medición que, en esencia, es una tensión continua, una fuente de tensión alterna (5) para la puesta a disposición de una tensión alterna, así como un dispositivo para la verificación de la posición y la ausencia de burbujas de la micromuestra médica (P) en la célula de medición (1), con ayuda de la tensión alterna, **caracterizado** porque
- 10 la célula de medición (1) está realizada como célula de medición de flujo y presenta, dispuestos consecutivamente, múltiples sistemas de electrodos (2, 3) con, en cada caso, múltiples electrodos individuales (WE, RE, CE), estando los electrodos individuales (WE, RE, CE) del sistema de electrodos (2, 3) respectivo conformados para el acoplamiento directo y simultáneo de la tensión alterna y de la tensión de medición, porque
- 15 el dispositivo para la verificación del posicionamiento y de la ausencia de burbujas de la micromuestra médica (P) comprende un circuito para la generación de las tensiones a aplicar a los electrodos individuales (WE, RE, CE), que presenta un punto de sumación (S) en el que la tensión continua, que sirve de tensión de medición, se superpone con la tensión alterna, y porque
- 20 el dispositivo para la verificación del posicionamiento y de la ausencia de burbujas de la micromuestra médica (P) presenta medios para la evaluación del componente de tensión alterna, en los que el componente de tensión alterna medido o la impedancia son una magnitud para la posición de la micromuestra (P) y su ausencia de burbujas.
- 25 2. Analizador, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque un sistema de electrodos se compone de un electrodo de trabajo (WE) y un electrodo de referencia (RE), sirviendo ambos electrodos (WE, RE) de puntos de contacto eléctricos para la medición de la impedancia entre el electrodo de trabajo (WE) y el electrodo de referencia (RE).
- 30 3. Analizador, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque un sistema de electrodos se compone de un electrodo de trabajo (WE), un contraelectrodo (CE) y un electrodo de referencia (RE), sirviendo el electrodo de trabajo (WE) y el contraelectrodo (CE) de puntos de contacto eléctricos para la medición de la impedancia entre el electrodo de trabajo (WE) y el contraelectrodo (CE).
- 35 4. Analizador, según la reivindicación 3, **caracterizado** porque en sistemas de medición continua los electrodos individuales se encuentran dispuestos en la dirección de flujo de la micromuestra (P) en la secuencia; electrodo de trabajo (WE), electrodo de referencia (RE) y contraelectrodo (CE).
- 40 5. Analizador, según la reivindicación 3, **caracterizado** porque delante y detrás del electrodo de trabajo (WE) se encuentra dispuesto en la dirección del flujo de la micromuestra (P), en cada caso, un contraelectrodo (CE, CE'), estando ambos contraelectrodos (CE, CE') cortocircuitados eléctricamente.
- 45 6. Analizador, según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el contraelectrodo(CE) y el electrodo de trabajo (WE) se encuentran dispuestos en forma opuesta en la célula de medición (1).
7. Analizador, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el punto de sumación (S) está conectado con la entrada inversora de un amplificador operacional O_1 .
- 50 8. Analizador, según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque cada sistema de electrodos (2, 3) tiene asignado un dispositivo para la medición de la impedancia, conformado como circuito para la superposición de una tensión continua con una tensión alterna.
- 55 9. Procedimiento para la verificación del posicionamiento y la ausencia de burbujas en una micromuestra médica (P), incorporada a la célula de medición de flujo (1) de un analizador y movida a lo largo de una pluralidad de sistemas de electrodos (2, 3) cada uno compuesto de múltiples electrodos individuales (WE, RE, CE) para la medición de una sustancia contenida en la micromuestra (P) con la ayuda de una tensión de medición que, en esencia, es una tensión continua, **caracterizado** porque es acoplada una tensión alterna mediante dos electrodos individuales (WE, RE, CE) de al menos un sistema de electrodos (2, 3) y el componente de tensión alterna medido o la impedancia son usados como medida para la posición de la muestra y ausencia de burbujas de la micromuestra (P) en la zona de al menos un sistema de electrodos (2, 3), produciéndose simultáneamente el acoplamiento de la tensión de medición y la atención alterna.
- 60 10. Procedimiento, según la reivindicación 9, **caracterizado** porque la micromuestra (P) es movida a lo largo de la célula de medición de flujo (1) hasta obtener un valor de impedancia o de conductancia especificado, que indica que la micromuestra (P) está posicionada exactamente en la zona del sistema de electrodos (2, 3) respectiva.
- 65 11. Procedimiento, según la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque en la zona de cada sistema de electrodos (2, 3) se determina la posición de la muestra y la ausencia de burbujas de la micromuestra (P).

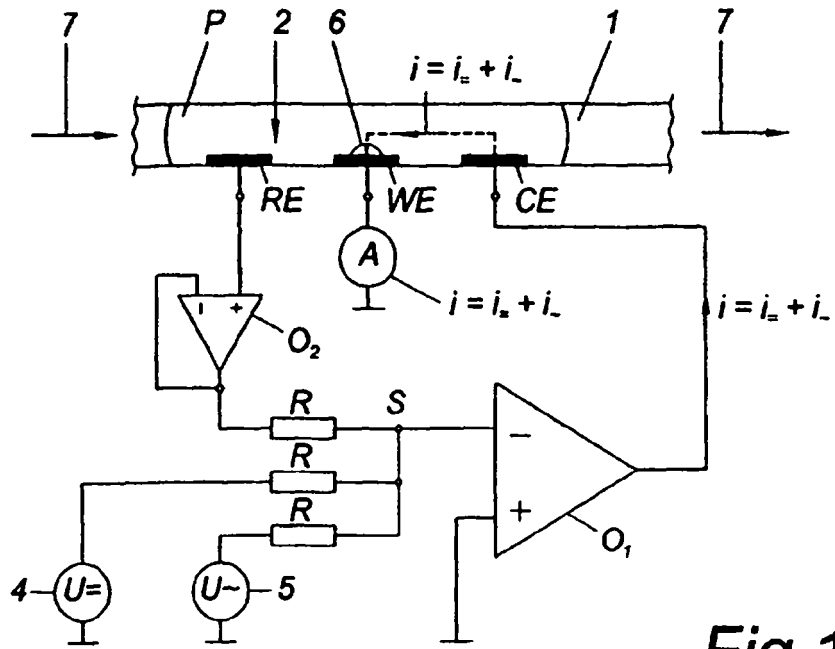


Fig.1

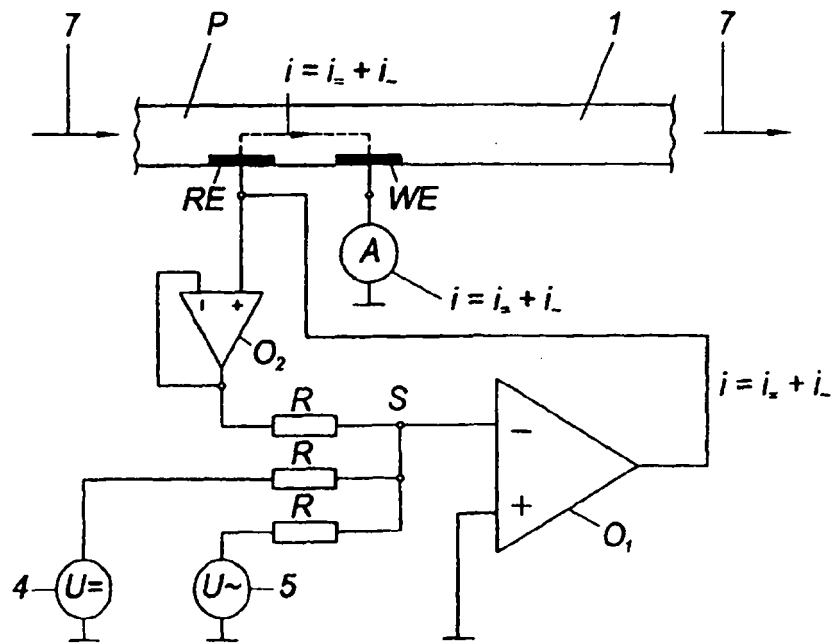


Fig.2

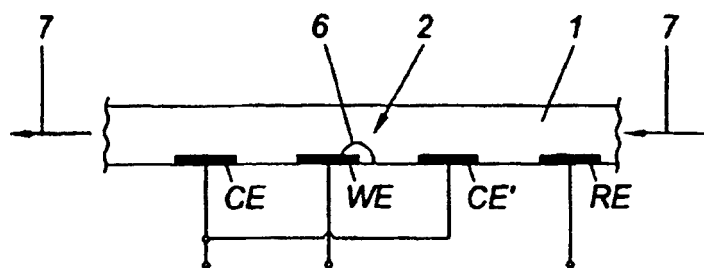


Fig. 3

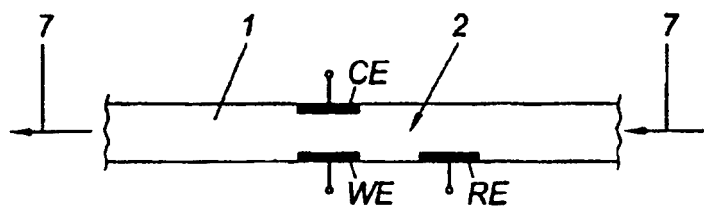


Fig. 4

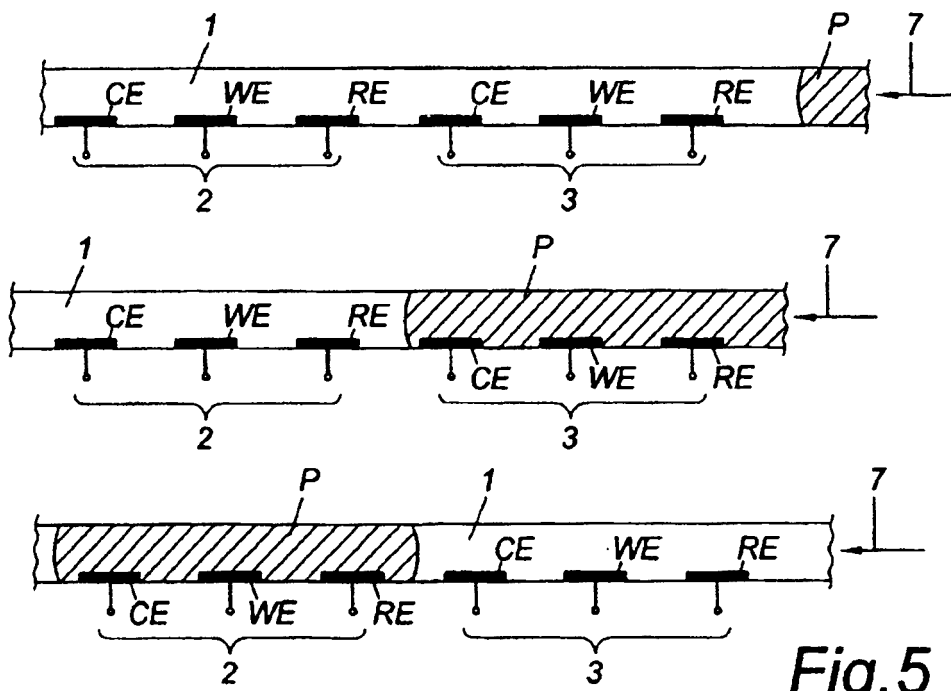


Fig. 5

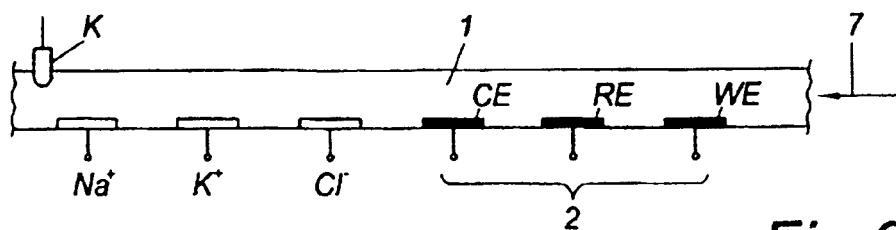


Fig. 6

