



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 159**

51 Int. Cl.:  
**G01N 15/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04769234 .8**

96 Fecha de presentación : **01.09.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1671102**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Aparato integrado para análisis hematológicos y procedimiento relacionado.**

30 Prioridad: **03.09.2003 IT UD03A0174**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.03.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.03.2011**

73 Titular/es: **SIRE ANALYTICAL SYSTEMS S.R.L.**  
**Via Biella 121/3**  
**33100 Udine, IT**

72 Inventor/es: **Duic, Giovanni, Battista**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 354 159 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

## Campo de la invención

5 La presente invención concierne a un aparato integrado para realizar análisis hematológicos sobre muestras sanguíneas. Para ser más exactos, a la invención concierne a un aparato que integra en la misma máquina al menos una función de contador celular, u otro tipo de análisis conectado con una función de contador celular, y a la función de detectar la velocidad de sedimentación globular, o VSG.

La invención concierne asimismo al procedimiento realizado por dicho aparato.

## Antecedentes de la invención

10 En el campo de los análisis médicos, estados patológicos, definidos como inflamatorios, se verifican midiendo igualmente la velocidad de sedimentación de la parte corpuscular de la sangre (VSG).

Los procedimientos conocidos para medir la VSG se caracterizan generalmente por tiempos de análisis largos (de 30 a 60 minutos), lo que impide que tales análisis se lleven a cabo en serie con otros análisis más rápidos, por ejemplo análisis de recuento celular.

15 Además, los métodos conocidos generalmente tienen que utilizar recipientes desechables, lo que implica un aumento de costes tanto para su adquisición como para su desecho. Además, se necesita una gran cantidad de sangre para llevar a cabo los análisis, normalmente de 1 a 3 ml, y esto trae aparejado problemas en casos particulares, por ejemplo cuando los análisis tienen que realizarse sobre niños.

20 Es conocido un procedimiento para detectar la VSG, propuesto por el mismo solicitante en el documento EP-A-1.098.188, que prevé tomar una muestra de sangre para su análisis, no diluida y a la cual no se añaden anticoagulantes u otras sustancias, de un recipiente en el cual está conservada, e introducir esta muestra en un tubo capilar, que se utiliza para diversas mediciones realizadas sobre diferentes muestras.

25 Este procedimiento se basa en detectar la densidad óptica o absorbancia de la sangre en un punto del volumen de medición, deteniendo instantáneamente el flujo de sangre dentro del capilar, en el que se detecta una señal fotométrica correlacionada con el examen de VSG, de acuerdo con el procedimiento de referencia conocido como Westergren (véase, por ejemplo, el artículo "Determination of the Length of Sedimentation Reaction..." por Piva E., Fassina P. y Plebani M., publicado en Clin. Chem. Lab. Med. 2002; 40(7); páginas 713-717).

El estudio de absorbancia en el tiempo permite deducir el valor de la VSG eliminando los tiempos muertos iniciales, y reduciendo así considerablemente los tiempos globales necesarios, y obviando la necesidad de utilizar recipientes desechables para el análisis.

30 Además, la cantidad necesaria de sangre para el análisis es menor, y por ello el análisis puede ser llevado a cabo sin dificultad incluso en pacientes pediátricos.

35 Otro procedimiento conocido para determinar la velocidad de sedimentación globular se describe en el documento EP-A-0.732.576, asimismo a nombre del presente solicitante. Aquí igualmente, el procedimiento utiliza la detección de la densidad óptica, o absorbancia, de una muestra sanguínea en un punto del volumen de medición mientras dicha muestra está sometida a rotación centrífuga dentro de un tubo capilar.

El estudio de la absorbancia en la muestra sanguínea sometida a análisis permite encontrar igualmente otros parámetros, correlacionados con la velocidad de sedimentación, tales como la viscosidad, elasticidad o densidad, como se indica particularmente en el documento EP'188.

40 Además, las características y peculiaridades del análisis llevado a cabo de este modo, particularmente la utilización de una muestra sanguínea en movimiento dentro de un tubo, la no utilización de recipientes desechables y los tiempos de respuesta extremadamente rápidos, han conducido al presente solicitante a plantear la hipótesis de que se pueda integrar, en línea y con mediciones secuenciales, con otros tipos de análisis hematológicos, tales como, por ejemplo, el análisis llevado a cabo por contadores celulares.

45 Los contadores celulares son una categoría de instrumentos de medida utilizados en los laboratorios de análisis clínicos que proporcionan los parámetros hematológicos fundamentales, tales como recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, hematocrito, y otros parámetros relativos a la forma y tamaño de la parte corpuscular de la sangre. Con el fin de realizar este análisis, la máquina utiliza una muestra sanguínea denominada primaria, tomada del paciente y recogida en un recipiente sellado, que tiene una parte superior que puede ser perforada mediante una aguja con el fin de extraer la muestra que se va analizar.

Debe considerarse que, en técnicas diagnósticas, el análisis llevado a cabo por los contadores celulares ha sido siempre considerado no compatible temporalmente con lo que está conectado para medir la VSG, y por ello asimismo con referencia a los parámetros de viscosidad, elasticidad, densidad o similares, que pueden ser obtenidos del estudio de absorbancia, como se propone en EP'188 y EP'565.

5 De hecho, en el estado de la técnica, y antes de que se desarrollara el procedimiento de medición de VSG descrito en EP'188, los fabricantes de máquinas de recuento celular nunca habían pensado integrar tales máquinas y los dispositivos utilizados para medir la velocidad de sedimentación globular en un único aparato, debido a los obstáculos intrínsecos y a las incompatibilidades apuntadas anteriormente.

10 Debe señalarse igualmente que las técnicas usuales y tradicionales para medir la VSG utilizan sangre diluida, mezclada con anticoagulantes, que no son compatibles con análisis subsiguientes, tales como aquellos relativos al recuento celular, mientras que la técnica descrita en EP' 188 utiliza un anticoagulante en estado seco (EDTA), que es el mismo que se utiliza en tubos de ensayo primarios utilizados para análisis de recuento celular.

15 El documento WO-A-95/14224 describe un aparato que utiliza las mediciones obtenidas por un contador celular con el fin de encontrar, empíricamente y mediante cálculos, el valor de VSG. Para ser más exactos, el aparato dispone de una primera sección de análisis, en la cual se envía una muestra sanguínea a una célula de medición dotada de cuatro electrodos, dentro de la cual se mide la impedancia eléctrica de la muestra sanguínea.

20 En una segunda sección de análisis, otra muestra sanguínea es sometida a una etapa para determinar el hematocrito, posiblemente una vez mezclada adecuadamente con un producto diluyente. Es necesario utilizar otra muestra sanguínea en un aparato de este tipo, ya que la medición de la impedancia, llevada a cabo en la primera sección de análisis, altera la muestra de modo irreversible, por lo que no puede ser utilizada por lo tanto en secuencia y en línea para realizar asimismo las mediciones del hematocrito.

Estos datos relativos a la impedancia de la sangre y a su hematocrito, más el valor de la temperatura relativa a las célula de medida de impedancia, medida mediante un elemento de medición adecuado, son enviados a una unidad de procesamiento que calcula empíricamente, a partir estos datos, el valor de VSG.

25 Los límites y desventajas de un aparato de este tipo son, primero de todo, su complejidad y el gran número de componentes que requiere, tanto para detectar los parámetros como asimismo para calcular y procesar los datos.

30 Por encima de todo, sin embargo, los resultados obtenidos no garantizan una fiabilidad y precisión, por un lado ya que el proceso de cálculo intrínsecamente empírico no permite asegurar que se obtengan valores precisos, y por otro lado debido a que se suman errores de tolerancia debido a no menos de tres sistemas de medición diferentes.

Debe considerarse en cualquier caso que, en substancia, este aparato conocido no lleva a cabo una medición analítica y fiable, en línea, en secuencia, y con la misma muestra sanguínea, tanto de la velocidad de sedimentación globular como asimismo del hematocrito.

35 Por lo tanto, el propósito de la invención es conseguir un dispositivo y proponer un procedimiento relacionado para llevar a cabo análisis hematológicos que integre, en un único aparato (pequeño, compacto y fácil de transportar) las funciones de medir, en línea, en secuencia cerrada y con la misma muestra sanguínea, la velocidad de sedimentación globular (VSG) en una máquina capaz de llevar a cabo al menos la función de recuento celular y/u otros análisis conectados.

40 El solicitante ha diseñado y llevado a cabo la presente invención con el fin de obtener este propósito y otras ventajas, como se mostrará a continuación.

#### Resumen de la invención

La presente invención se expone y caracteriza en las respectivas reivindicaciones principales, mientras que las reivindicaciones dependientes describen otras características de la presente invención.

45 El aparato integrado de acuerdo con la presente invención comprende al menos un elemento de recogida para uno o más recipientes adecuadamente sellados; cada recipiente está equipado con una parte superior relativa adecuada para ser perforada por medio de al menos una aguja de recogida, con el fin de recoger la muestra que va a ser analizada, en una cantidad de entre 30 y 200 µl.

50 El recipiente sellado se denomina asimismo "tubo de ensayo primario", utilizado normalmente en máquinas de recuento celular, en el que la sangre permanece en un estado de reposo, y sólo se añaden un anticoagulante en estado seco del tipo EDTA, y no se diluye o mezcla adicionalmente con otras sustancias sólidas o líquidas.

Esta muestra es enviada, mediante medios de bombeo y a través de un circuito de circulación, al interior de un tubo capilar que coopera con un sistema óptico adecuado para emitir radiación electromagnética en el campo de los 100-1500 nm, ventajosamente 200-1000 nanómetros, y para detectar la radiación transmitida a través de la muestra una vez interrumpido el flujo de sangre instantáneamente, de acuerdo con las enseñanzas de EP'188. A partir de esta radiación transmitida, se obtiene el valor de VSG estudiando la densidad óptica, o absorbancia, de la muestra sanguínea, como se describe por ejemplo en EP'576.

Como este análisis se realiza en línea, ya que no es destructivo y no cambia de ningún modo las características químico-físicas iniciales de la muestra sanguínea (todo lo contrario de, por ejemplo, una medición de impedancia), se puede enviar a continuación la misma muestra, sustancialmente sin ninguna ruptura de continuidad, y en una sucesión muy próxima, dentro del conjunto de medición del contador celular, con el fin de llevar a cabo los procesos conectados con tal medición.

Una vez realizadas las mediciones por el contador celular, la muestra sanguínea se descarga en un recipiente de descarga.

De acuerdo con una variante que no es parte de la invención, al menos algunos de los componentes de medición de los contadores celulares se sitúan aguas arriba del dispositivo para medir la VSG.

Con este sistema, por lo tanto, el mismo dispositivo, del tipo con una aguja de recogida, y el mismo sistema con una bomba que alimenta la muestra sanguínea, puede ser compartido tanto por el dispositivo que mide la VSG como asimismo por el que funciona como contador celular.

Los dos dispositivos de medición pueden por lo tanto disponerse juntos en serie, a una distancia cercana entre sí, y el conjunto puede ser alojado dentro de un pequeño recipiente, compacto, transportable y fácilmente situado dentro de un laboratorio u hospital quirúrgico.

De acuerdo con una variante, una única aguja de recogida está conectada a dos trayectorias que dividen, una que pasa a través del sistema óptico para medir la VSG y la otra a través de los sistemas de medición de contador celular o similar.

De acuerdo con otra variante, no obstante menos ventajosa, que no es parte de la invención, se utilizan dos agujas para recoger las muestras respectivas que van a ser enviadas a los sistemas de medición relativos.

Los dos sistemas de medición están comandados y gobernados por la misma unidad de comando y control, que activa selectivamente y coordina el funcionamiento de los mismos; la unidad de comando y control está asociada de un modo conocido con interfaces que conectan y comunican con el exterior, tales como un monitor, un teclado para enviar comandos y para insertar datos y parámetros, y posiblemente una impresora para imprimir los valores resultantes de los análisis. De acuerdo con una variante, el sistema de medición está conectado en línea para el intercambio automático de información entre usuarios remotos.

En un modo de realización de la invención, los medios de bombeo son reversibles y permiten invertir el flujo dentro del circuito; es posible así rehomogeneizar la muestra sanguínea y repetir rápidamente mediciones sobre la misma.

El capilar puede ser asimismo termostático con el fin de permitir que el análisis se lleve a cabo a una temperatura constante, que se puede prefijar como se desee.

#### Breve descripción de las figuras

Éstas y otras características de la presente invención serán clarificadas en la siguiente descripción de una forma preferente de realización, ofrecida como ejemplo no restrictivo, con referencia al dibujo adjunto, que es una vista esquemática de un aparato integrado para análisis hematológicos de acuerdo con invención.

#### Descripción detallada de un modo de realización preferido

El dibujo adjunto muestra una vista esquemática de un aparato 10 que integra la función de determinar la velocidad de sedimentación globular y otros parámetros conectados con la misma, con la función de contador celular, u otra medición conectada.

El aparato 10 comprende como sus componentes principales:

- un miembro de recogida 11, del tipo de aguja, capaz de recoger selectivamente una muestra sanguínea que va a ser analizada de un recipiente 22 alojado en un tambor de almacenamiento 23, que puede ser hecho girar por un motor 21 con el fin de mezclar la sangre;

- un dispositivo 14 para medir la VSG que comprende un recipiente capilar 12, transparente a radiaciones electromagnéticas en un campo entre 100 y 1500 nm, preferentemente entre 200 y 1000 nm, dentro del cual se puede introducir la muestra sanguínea;
- 5      – un circuito 13 que conecta el miembro de recogida 11 con el capilar 12 y dentro del cual puede circular la muestra sanguínea;
- una bomba de bloqueo instantáneo, no mostrada aquí, asociada con el circuito 13;
- un sistema óptico asociado con el capilar 12 que comprende al menos un dispositivo 16 para emitir radiaciones electromagnéticas asociadas con un dispositivo detector 17 complementario, dispuestos en lados opuestos con respecto a un punto del capilar 12;
- 10     – un conjunto de medición 18, dispuesto en serie con el capilar 12 y dentro del cual la muestra sanguínea puede circular, una vez que la velocidad de sedimentación ha sido medida, de modo que se puedan llevar a cabo mediciones hematológicas, tales como el recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, el hematocrito y otros parámetros relacionados con la forma y tamaño de la parte corpuscular de la sangre;
- 15     – un tanque de descarga 19, en el que la muestra sanguínea que ha sido sometida a análisis es descargada y, a continuación, desechada;
- una unidad de comando y control 20 capaz de gestionar el funcionamiento del aparato 10, y
- una pluralidad de interfaces, tales como un monitor 24, un teclado 25 y una impresora 26, conectados a la unidad de control 20 con el fin de establecer las funciones del aparato 10, mostrar e imprimir los resultados, y posiblemente conectarse en línea con el fin de transmitir e intercambiar información.
- 20     La unidad de comando y control 20, mediante cables eléctricos 27, gobierna y controla el funcionamiento del miembro de recogida 11, el motor de agitación 21, el sistema óptico 16, 17 con el fin de determinar la VSG, y el conjunto de medición 18.

25     Con el aparato 10 descrito anteriormente, se puede recoger una muestra sanguínea, mediante el miembro de aguja 11, de uno de los recipientes 22 dispuestos en el tambor de almacenamiento 23. La muestra sanguínea es enviada a través del circuito 13 y la bomba (no mostrada aquí), al interior del capilar 12 en el cual, mediante la bomba, es detenida instantáneamente con el fin de medir la VSG con el proceso de flujo detenido descrito en EP'188.

30     A continuación, se reinicia el flujo haciendo que la misma muestra sanguínea (que no ha sufrido ninguna alteración químico-físico durante la medición de la VSG) pase sin ninguna rotura de continuidad a través del conjunto de medición de contador celular 18, que lleva a cabo las mediciones deseadas, y del cual la muestra sanguínea se descarga a continuación al interior del tanque 19.

35     De este modo, el tiempo para llevar a cabo las mediciones deseadas se reduce a un mínimo, la cantidad de sangre que se va a usar, y por ello que se debe extraer del paciente, puede ser reducida enormemente, en el intervalo de 30-200 µl, sin necesidad de diluirla o añadir otros reactivos o anticoagulantes. Además, los procedimientos para transferir las muestras de una máquina a la otra se eliminan, y por ello todo el análisis es más fácil, rápido y más racional, reduciendo asimismo los riesgos de que un manejo adicional pueda conducir a cambios y errores en la identificación de la muestra.

40     La bomba que hace que la muestra sanguínea circule en el circuito 13 puede ser dispuesta bien aguas arriba o aguas abajo del capilar 12 y, en un modo de realización preferente, es del tipo reversible y permite que la sangre circule en ambas direcciones.

De acuerdo con una variante que no se muestra aquí, el circuito de circulación 13 está dividido en dos ramas, una primera que pasa a través del dispositivo 14 para medir la VSG, y una segunda que pasa a través del conjunto de medición 18 que cuenta las células.

45     Los datos adquiridos por los dispositivos de medición 14 y 18 se transmiten en tiempo real a la unidad de comando y control 20, de los memoriza y procesa con el fin de obtener el valor de la VSG, y parámetros correlacionados, y asimismo el recuento celular y los otros valores obtenidos en el conjunto de medición 18. Los datos adquiridos pueden ser comparados o integrados con parámetros presentes en una base de datos dentro de la unidad 20.

Los resultados del análisis pueden ser mostrados a continuación en el dispositivo de visualización 24 y/o

impresos mediante la impresora 26, mientras la muestra sanguínea es descargada en el tanque 19. Al obtener los valores de VSG y, por ejemplo, el hematocrito simultáneamente y con el mismo equipo, el analista tiene asimismo la ventaja de que pueden realizar las comparaciones y correcciones deseadas de acuerdo con la comparación cruzada de parámetros de los valores respectivos.

5 Sin embargo, queda claro se pueden realizar modificaciones y/o adiciones al aparato 10 y al procedimiento descrito aquí sin alejarse del campo y alcance de la presente invención.

En otro ejemplo que no es parte de la invención, como ya se ha dicho, algunos componentes del conjunto de medición 18 pueden estar aguas arriba del dispositivo 14 para detectar la VSG.

10 El bloqueo instantáneo del flujo de la muestra sanguínea a lo largo del circuito 13 puede ser llevado a cabo por medio de unos medios de válvula asociados con el circuito 13 y/o el recipiente capilar 12.

## REIVINDICACIONES

1. Aparato integrado para análisis hematológicos, caracterizado porque comprende, dispuestos en línea e integrados en una única máquina, un dispositivo (14) de tipo óptico para detectar de modo sustancialmente instantáneo la velocidad de sedimentación globular (VSG) midiendo la densidad óptica, o absorbancia, de la muestra sanguínea, y un conjunto de medición (18) con una función de contador celular o similar, compartiendo dicho dispositivo (14) para la detección de la VSG y dicho conjunto de medición (18) un circuito (13) dentro del cual la misma muestra sanguínea es capaz de circular, de modo que sea sometida en primer lugar a la detección de la VSG y, a continuación, a otras mediciones tales como el recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, el hematocrito y otros parámetros relativos a la forma y tamaño de la parte corpuscular de la sangre.
2. Aparato integrado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que está presente un elemento de recolección (23) para uno o más recipientes (22) que contienen muestras sanguíneas, asociado con un miembro de recogida (11), caracterizado porque dicho miembro de recogida (11) está conectado a dicho circuito de circulación sanguínea (13) capaz de hacer que una muestra de dicha sangre circule en una secuencia cerrada y sustancialmente sin rotura de continuidad a través de un tubo capilar (12) de dicho dispositivo (14) para detectar la VSG y a través de dicho conjunto de medición (18) con función de recuento celular.
3. Aparato integrado de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque dicho miembro de recogida (11) es del tipo de aguja, dicho recipiente (22) tiene una parte superior de sellado capaz de ser perforada por dicho miembro de aguja (11) y dicho circuito de circulación sanguínea (13) está asociado con medios de bombeo capaces de establecer la circulación de la muestra sanguínea tomada por dicho miembro de recogida (11) a través de dicho tubo capilar (12) de dicho dispositivo (14) y dicho conjunto de medición (18).
4. Aparato integrado de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque dicho dispositivo (14) para detectar la velocidad de sedimentación globular es del tipo que funciona por medio de una interrupción instantánea del flujo sanguíneo (flujo detenido) a lo largo de dicho tubo capilar (12).
5. Aparato integrado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho dispositivo (14) para detectar la velocidad de sedimentación globular esta dispuesto en serie con dicho conjunto de medición (18).
6. Aparato integrado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho circuito de circulación sanguínea (13) consta de dos ramas, una primera rama que pasa a través de dicho dispositivo (14) para detectar la velocidad de sedimentación globular, y una segunda rama que pasa a través de dicho conjunto de medición (18), en el que se hace circular dicha misma muestra sanguínea.
7. Aparato integrado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende una única unidad de comando y control (20) capaz de controlar y gobernar el funcionamiento de dicho dispositivo (14) para detectar la velocidad de sedimentación globular, de dicho conjunto de medición (18) y de dicho miembro de recogida (11).
8. Procedimiento para realizar análisis hematológicos, en el cual se proporciona una muestra sanguínea, tomada de un recipiente (22) por medio de un miembro de recogida (11) del tipo de aguja, caracterizado porque esta muestra sanguínea es enviada y hecha circular en un circuito (13) que pasa en una secuencia cerrada, y sustancialmente sin ninguna ruptura de continuidad, en primer lugar a través de un dispositivo óptico (14) para detectar de modo sustancialmente instantáneo la velocidad de sedimentación globular (VSG) midiendo la densidad óptica, o absorbancia, de la muestra sanguínea, y a continuación a través de un conjunto de medición (18) para contar las células, u otra medición conectada con contar células, en el que dicho dispositivo (14) y dicho conjunto de medición (18) están integrados en una única máquina, y están dispuestos en línea y sin ninguna ruptura de continuidad, con el fin de poder realizar, sobre la misma muestra sanguínea, en primer lugar la medición de la VSG y, a continuación, otras mediciones tales como contar los glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, el hematocrito y otros parámetros relativos a la forma y tamaño de la parte corpuscular de la sangre.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque la velocidad de sedimentación globular se detecta por medio de una detención instantánea del flujo de la muestra sanguínea que pasa en un tubo capilar (12) de dicho dispositivo (14), y enviando un haz óptico a través de dicho tubo capilar (12) con el fin de detectar la densidad óptica en el punto de detención de la sangre dentro del tubo capilar (12), y tras la mencionada detección el flujo de sangre se reinicia para que transite a través de dicho conjunto de medición (18).