

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 355**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/49** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2014 PCT/US2014/065882**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15073941**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2014 E 14861634 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024 EP 3069135**

54 Título: **Método de monitorización de coagulación y cartucho de prueba**

30 Prioridad:

**15.11.2013 US 201361904489 P**  
**15.11.2013 US 201361904523 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.12.2024**

73 Titular/es:

**ENTEGRION, INC. (100.0%)**  
**79 T W Alexander Drive4401 Research Commons,**  
**Suite 200**  
**Research Triangle Park, NC 27709, US**

72 Inventor/es:

**PEARCE, MATTHEW;**  
**HALL, RICHARD y**  
**DACORTA, JOSEPH A.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 992 355 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Método de monitorización de coagulación y cartucho de prueba

Campo técnico

5 El tema que se divulga en la presente memoria se relaciona en general con un método de medición de la respuesta de la coagulación sanguínea y un cartucho de prueba para ese mismo propósito mediante el uso de un polímero termoplástico relleno de vidrio.

Antecedentes

10 El proceso mediante el cual el cuerpo evita la pérdida de sangre se denomina coagulación. La coagulación implica la formación de un coágulo sanguíneo (trombo) que evita una mayor pérdida de sangre de los tejidos, vasos sanguíneos u órganos dañados. La formación de un coágulo sanguíneo es un proceso complicado que implica un primer sistema compuesto por células llamadas plaquetas que circulan en la sangre y sirven para formar un tapón de plaquetas sobre los vasos dañados y un segundo sistema basado en las acciones de múltiples proteínas (llamadas factores de coagulación) que actúan en conjunto para producir un coágulo de fibrina. Estos dos sistemas trabajan en conjunto para formar un coágulo y los trastornos en cualquiera de los sistemas pueden producir trastornos que causan demasiada o muy poca coagulación.

15 Las plaquetas cumplen tres funciones principales: (1) pegarse al vaso sanguíneo dañado (un fenómeno llamado adherencia plaquetaria); (2) unirse a otras plaquetas para agrandar el tapón que se está formando (un fenómeno llamado agregación plaquetaria); y (3) brindar apoyo a los procesos de la cascada de coagulación (las moléculas en la superficie de las plaquetas aceleran en gran medida varias reacciones clave).

20 Cuando se produce una rotura en un vaso sanguíneo, se exponen sustancias que normalmente no están en contacto directo con el flujo sanguíneo. Estas sustancias (principalmente colágeno y factor de von Willibrand multimérico adherido) permiten que las plaquetas se adhieran a la superficie rota. Una vez que una plaqueta se adhiere a la superficie, libera sustancias químicas que atraen plaquetas adicionales al área dañada, lo que se conoce como agregación plaquetaria. Estos dos procesos son las primeras respuestas para detener el sangrado. El sistema basado en proteínas (la cascada de coagulación) sirve para estabilizar el tapón que se ha formado y sellar aún más la herida.

25 La función de apoyo de las plaquetas a la cascada de coagulación lo proporciona, en parte, uno de los componentes del exterior de una plaqueta, llamados fosfolípidos, que son necesarios para muchas de las reacciones de la cascada de coagulación. El objetivo de la cascada es formar fibrina, que formará una malla dentro del agregado plaquetario para estabilizar el coágulo. Todos los factores tienen una forma inactiva y una activa. Una vez activado, el factor servirá para activar el siguiente factor en la secuencia hasta que se forme la fibrina. La cascada de coagulación tiene lugar en el lugar de una rotura, por ejemplo, en un vaso sanguíneo que tiene el agregado plaquetario. La fibrina forma una malla que, en concierto con las plaquetas, taponan la rotura en la pared del vaso. La malla de fibrina se estabiliza luego aún más mediante factores adicionales que reticulan el coágulo (de forma muy similar a la formación de una red intrincada de hebras reforzadas de fibrina).

30 En el caso de hemorragia inducida por trauma, es importante comprender muy rápidamente la respuesta de coagulación de un individuo en particular para aplicar una terapia adecuada para tratar la hemorragia y garantizar que el trauma se trate adecuadamente. Las funciones plaquetarias defectuosas, tanto primarias (adhesivas, interacción del factor de von Willibrand) como secundarias (organización y polimerización del polímero de fibrina, función de la integrina) se reconocen como un contribuyente particularmente importante en la hemorragia no compresible prolongada. El desarrollo de trastornos hemostáticos en pacientes con traumatismos y la progresión asociada en estados de shock hemorrágico y otros, puede deberse a diferentes factores y, por lo tanto, requieren diferentes terapias.

35 Actualmente, la tromboelastografía (TEG) es el estándar clínico aceptado para probar la eficiencia de la coagulación de sangre completa. Como ejemplo, la patente estadounidense relacionada No. 8,450,078, titulada "Portable Coagulation Monitoring Device and Method of Assessing Coagulation Response" divulga un dispositivo portátil de monitorización de coagulación que comprende típicamente placas de vidrio utilizadas para diagnosticar coagulopatías relacionadas con traumatismos en el campo. Además, los métodos actuales para introducir sangre en, por ejemplo, un cartucho de prueba de dispositivos de monitorización de la coagulación pueden implicar medir la cantidad de sangre necesaria para una prueba utilizando una pipeta u otro dispositivo capilar, por ejemplo, y luego pipetear la cantidad de sangre necesaria en el cartucho de prueba. La introducción de sangre y la necesidad de que el personal clínico pipetee la sangre es un desafío en los entornos de punto de atención y quirófanos donde la esterilidad es importante.

45 El documento US 2011/151491 divulga un dispositivo portátil de control de la coagulación y un método para evaluar la respuesta de la coagulación.

Resumen

La invención reivindicada en el presente documento es tal como se define en las reivindicaciones.

5 La invención reivindicada en el presente documento proporciona un método para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre, que comprende las etapas de: a) colocar una gota de muestra de sangre entre y en contacto con una primera superficie y una segunda superficie de elementos de polímero termoplástico relleno de vidrio dispuestos de forma opuesta, en el que los elementos de polímero termoplástico relleno de vidrio son ópticamente transparentes; b) mover al menos un elemento linealmente con respecto al otro elemento a una velocidad predeterminada suficiente para activar las plaquetas mediante la exposición a fuerzas de corte; y c) detectar ópticamente, mediante la medición del desplazamiento mecánico, la interacción entre la primera y la segunda superficies resultantes de los cambios en la viscosidad del fluido de muestra y la unión a las superficies de los elementos para medir la respuesta de coagulación de la gota de sangre.

10 De manera adecuada, el método puede comprender además mover al menos un elemento a una primera velocidad y detectar ópticamente la adherencia de la gota de muestra de sangre a la superficie de los elementos para determinar la respuesta de las plaquetas durante la coagulación.

15 De manera adecuada, el método puede comprender además mover posteriormente al menos un miembro a una segunda velocidad más lenta que la primera velocidad, y detectar ópticamente el nivel de coagulación de la muestra de sangre como indicativo de la respuesta de polimerización de fibrina.

20 La invención reivindicada actualmente proporciona además un cartucho de prueba para su uso con un dispositivo de detección óptica para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre, que comprende un primer miembro que tiene una primera superficie, y un segundo miembro que tiene una segunda superficie, el primer miembro posicionado para que la primera superficie esté orientada hacia la segunda superficie del segundo miembro, y espaciado una cantidad suficiente para permitir que una gota de muestra de sangre entre en contacto con la primera superficie y la segunda superficie e inicie la coagulación, y el primer miembro y el segundo miembro se pueden mover linealmente uno con respecto al otro, en el que el primer y el segundo miembro comprenden un polímero termoplástico relleno de vidrio, en el que los miembros de polímero termoplástico relleno de vidrio son ópticamente transparentes, en el que el constituyente de vidrio en los miembros de polímero termoplástico relleno de vidrio está configurado para activar las plaquetas e inducir la coagulación sanguínea.

25 De manera adecuada, el cartucho de prueba puede configurarse para que sea desechable después de su uso.

30 De manera adecuada, el cartucho de prueba puede comprender además un mecanismo de control de humedad.

De manera adecuada, el mecanismo de control de humedad puede comprender una almohadilla similar a una esponja dentro de una bolsa de humedad, y además en el que la bolsa de humedad comprende una cubierta extraíble.

35 De manera adecuada, la cubierta extraíble puede estar configurada para ser retirada opcionalmente para exponer la almohadilla similar a una esponja a un entorno interior del dispositivo.

De manera adecuada, el cartucho de prueba puede comprender además un mecanismo de control de temperatura configurado para mantener una temperatura deseada dentro del dispositivo.

40 De manera adecuada, el mecanismo de control de temperatura puede comprender un calentador. De manera adecuada, el mecanismo de control de temperatura puede comprender un dispositivo de enfriamiento.

De manera adecuada, el primer miembro y el segundo miembro pueden comprender además características de acoplamiento configuradas para acoplarse con un mecanismo de accionamiento en el dispositivo de detección óptica.

De manera adecuada, las características de acoplamiento pueden comprender una o más nervaduras y proyecciones de contacto de pinza.

45 De manera adecuada, el cartucho de prueba puede comprender además un receptáculo para un mecanismo de introducción de sangre, en el que el receptáculo está configurado para proporcionar una ruta para que la gota de muestra de sangre pase desde el mecanismo de introducción de sangre a un punto entre la primera superficie y la segunda superficie.

50 De manera adecuada, el cartucho de prueba puede comprender además el mecanismo de introducción de sangre, en el que el mecanismo de introducción de sangre comprende una parte superior abierta; una porción de embudo; una parte inferior plana; y un borde unido a la porción de embudo; en el que la parte superior abierta comprende una abertura más grande que una abertura en la parte inferior plana, y además en el que el mecanismo de introducción de sangre está configurado de tal manera que una cantidad deseada de sangre

introducida en la parte superior abierta puede pasar a través del mecanismo de introducción de sangre y dentro del receptáculo del cartucho de prueba, proporcionando así la gota de muestra de sangre al dispositivo.

Habiéndose expuesto anteriormente ciertos aspectos de la materia objeto de la presente divulgación, que se abordan en su totalidad o en parte mediante la materia objeto de la presente divulgación, otros aspectos se harán evidentes a medida que avance la descripción cuando se tomen en relación con los dibujos adjuntos como se describe mejor a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La invención reivindicada en la presente divulgación es como se define en las reivindicaciones.

Habiéndose descrito así la materia objeto de la presente divulgación en términos generales, se hará ahora referencia a los dibujos adjuntos, que no están necesariamente dibujados a escala, y en los que:

La FIG. 1 ilustra un diagrama de bloques simplificado de un ejemplo del dispositivo de monitor de coagulación portátil (PCM) de la presente divulgación que comprende un cartucho de prueba que tiene placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio para la medición de la tromboelastografía sanguínea y un mecanismo de introducción de sangre desechable;

La FIG. 2A y FIG. 2B ilustran vistas en perspectiva de un ejemplo del cartucho de prueba de la presente divulgación que tiene placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio para la medición de la tromboelastografía sanguínea y un mecanismo de introducción de sangre desechable;

La FIG. 3A y FIG. 3B ilustran vistas en perspectiva del cartucho de prueba divulgado en el presente documento con una parte de la carcasa retirada y, por lo tanto, revelando los componentes internos del mismo;

La FIG. 4A y FIG. 4B ilustran vistas laterales del cartucho de prueba divulgado en el presente documento con una parte de la carcasa retirada y, por lo tanto, revelando los componentes internos del mismo;

La FIG. 5A y FIG. 5B ilustran otras vistas en perspectiva del cartucho de prueba divulgado en el presente documento;

La FIG. 6A y FIG. 6B ilustran vistas laterales del cartucho de prueba divulgado en el presente documento con la carcasa totalmente retirada y mostrando solo los componentes internos del mismo;

La FIG. 7 ilustra una vista final del cartucho de prueba divulgado en el presente documento cuando está completamente ensamblado;

La FIG. 8 ilustra una vista en perspectiva de un par de placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio del cartucho de prueba divulgado en el presente documento;

La FIG. 9 ilustra una vista en perspectiva de una de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio del cartucho de prueba divulgado en el presente documento;

La FIG. 10A y FIG. 10B ilustran vistas de extremo de los portadores de placa en relación con un mecanismo de introducción de sangre desechable del cartucho de prueba divulgado en la presente memoria;

La FIG. 11A y FIG. 11B ilustran vistas de arriba hacia abajo de los portadores de placa con y sin el mecanismo de introducción de sangre desechable del cartucho de prueba divulgado en la presente memoria;

La FIG. 12, FIG. 13 y FIG. 14 muestran varios dibujos detallados de un ejemplo del mecanismo de introducción de sangre desechable del cartucho de prueba divulgado en la presente memoria;

La FIG. 15 ilustra una vista lateral de un ejemplo de un mecanismo de rotación de polímero termoplástico relleno de vidrio que se puede utilizar en lugar de las placas de polímero termoplástico relleno de vidrio en el cartucho de prueba divulgado en la presente memoria y/o en el dispositivo PCM;

La FIG. 16 y FIG. 17 ilustran una vista en perspectiva y una vista en planta, respectivamente, de un ejemplo de la instanciación física del dispositivo PCM cuando se sostiene el cartucho de prueba;

La FIG. 18 ilustra una vista en perspectiva de una parte del dispositivo PCM que se muestra en la FIG. 16 y la FIG. 17;

La FIG. 19 ilustra una vista en perspectiva de una parte del dispositivo PCM mostrado en la FIG. 16 y la FIG. 17, pero sin el cartucho de prueba;

La FIG. 20 ilustra un ejemplo de los mecanismos de acoplamiento del actuador del dispositivo PCM mostrado en la FIG. 16 y la FIG. 17;

La FIG. 21 ilustra una vista en perspectiva de otro ejemplo de un cartucho de prueba;

La FIG. 22 ilustra una vista en perspectiva de un ejemplo de un dispositivo PCM de canal doble para recibir y sujetar dos cartuchos de prueba;

5 La FIG. 23 ilustra un diagrama de flujo de un ejemplo de un método de medición de la respuesta de coagulación en una muestra de sangre utilizando el dispositivo PCM y/o el cartucho de prueba actualmente divulgados;

La FIG. 24 ilustra un diagrama de flujo de otro ejemplo de un método de medición de la respuesta de coagulación en una muestra de sangre utilizando el dispositivo PCM y/o el cartucho de prueba actualmente divulgados; y

10 La FIG. 25 ilustra un diagrama de flujo de un ejemplo de un método de introducción de sangre en un cartucho de prueba utilizando el dispositivo de introducción de sangre desechable actualmente divulgado.

#### Descripción detallada

La invención reivindicada en la presente memoria es tal como se define en las reivindicaciones.

15 La materia objeto actualmente divulgada se describirá con más detalle a continuación con referencia a los dibujos adjuntos, en los que se muestran algunas, pero no todas, las realizaciones de la materia objeto de la presente memoria. Los números iguales se refieren a elementos iguales en todo el documento.

20 En un caso, la divulgación proporciona un dispositivo para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre que incluye: un conjunto de componentes de prueba que incluyen un primer miembro que tiene una primera superficie y un segundo miembro que tiene una segunda superficie, el primer miembro posicionado para tener la primera superficie orientada hacia la segunda superficie del segundo miembro, y espaciado una cantidad suficiente para permitir que una gota de muestra de sangre entre en contacto con la primera superficie y la segunda superficie e inicie la coagulación, y el primer miembro y el segundo miembro son linealmente móviles uno con respecto al otro, en donde el primer y el segundo miembro incluyen un polímero termoplástico relleno de vidrio; un mecanismo de accionamiento conectado a al menos uno del primer miembro y el segundo miembro para mover linealmente el primer miembro y el segundo miembro uno con respecto al otro en paralelo cuando una muestra de sangre está en contacto con la primera superficie y la segunda superficie; y un sistema de sensor de detección óptica para detectar la interacción de la luz con una muestra de sangre ubicada entre el primer miembro y el segundo miembro, como una indicación de la respuesta de coagulación de la muestra de sangre.

30 En algunas realizaciones, la primera superficie y la segunda superficie están separadas entre sí desde aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . Además, el polímero termoplástico relleno de vidrio puede seleccionarse del grupo que consiste en nailon (poliamida), policarbonato, polipropileno, polietileno y poliéster. La composición del polímero puede incluir perlas de vidrio y/o fibras de vidrio en cantidades que incluyen perlas de vidrio y/o fibras de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % en algunos ejemplos, o aproximadamente 30 % en otros ejemplos.

35 En ciertas otras realizaciones, al menos uno de los primeros o segundos miembros puede ser una varilla que puede girar para iniciar la coagulación. En tales ejemplos, el dispositivo puede incluir además un tercer miembro que tiene una tercera superficie espaciada una cantidad suficiente para permitir que una gota de muestra de sangre entre en contacto con la superficie de la varilla e inicie la coagulación.

40 Algunos aspectos de la presente divulgación incluyen un cartucho de recolección de muestra de sangre que se puede extraer del dispositivo y dentro del cual se alojan los componentes de prueba. Este cartucho de prueba puede ser desechable después del uso y puede incluir además un dispositivo de memoria para almacenar datos relacionados con una muestra de sangre analizada. El cartucho de recolección de muestras de sangre también puede incluir nervaduras de contacto de pinza que se utilizan para acoplar de forma segura las características de acoplamiento de los componentes de prueba con el mecanismo de accionamiento del dispositivo.

45 El mecanismo de accionamiento puede programarse para mover el primer miembro y el segundo miembro a diferentes velocidades entre sí para detectar diferentes mecanismos involucrados en una respuesta de coagulación de una muestra de sangre. El mecanismo de accionamiento puede incluir motores piezoeléctricos o cualquier otra fuente de accionamiento adecuada. El dispositivo puede incluir un microcontrolador para controlar el funcionamiento del mecanismo de accionamiento y el sistema de sensor de detección óptica. También puede incluir un sensor de desplazamiento para detectar y controlar la cantidad de movimiento relativo entre el primer miembro y el segundo miembro. Además, el dispositivo puede incluir un módulo de interfaz de conexión para conectar y comunicar entre el dispositivo y un sistema externo, y un convertidor analógico a digital acoplado al sistema de sensor de detección óptica para convertir señales analógicas indicativas de la respuesta de coagulación de una muestra de sangre en señales digitales para su almacenamiento. En algunos

casos de la divulgación, el dispositivo también puede incluir un mecanismo de control de temperatura que puede incluir un calentador y/o un dispositivo de enfriamiento.

5 El sistema de sensor detector óptico puede estar adaptado para detectar la unión de la muestra de sangre a la primera superficie y la segunda superficie como una indicación de la respuesta plaquetaria durante la coagulación.

10 En algunas realizaciones, la primera y/o segunda superficie se ha tratado para inducir, ralentizar o modificar el proceso de coagulación para seleccionar a favor o en contra de aspectos específicos de la coagulación de la muestra. Los tratamientos pueden mejorar o reducir opcionalmente al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en unión, reactividad y activación de plaquetas o proteínas sanguíneas. En general, el dispositivo está configurado para analizar la reología sanguínea y la coagulación de sangre entera fresca o alguna fracción de la misma sin agregar reactivos externos. El dispositivo también puede estar configurado para medir, sin retraso funcional, el equilibrio dinámico entre el estado hemostático pro y antitrombótico mediante muestras secuenciales de la misma persona o animal.

15 En otros casos determinados de la divulgación, el dispositivo puede incluir un primer canal y un segundo canal, en donde el primer canal comprende el conjunto de componentes de prueba, el mecanismo de accionamiento y el sistema de sensor de detección óptica, y el segundo canal comprende un segundo conjunto de componentes de prueba, un segundo mecanismo de accionamiento y un segundo sistema de sensor de detección óptica, y además en donde el primer y el segundo canal funcionan independientemente uno del otro y permiten que el dispositivo realice mediciones de dos muestras de sangre al mismo tiempo. Los canales separados pueden estar configurados para realizar mediciones distintas que incluyen cualquiera de una prueba de tromboelastograma, una prueba de fibrinógeno, una prueba de heparina y otra prueba de función plaquetaria.

25 En otro caso, la divulgación proporciona un método para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre que incluye las etapas de: colocar una gota de muestra de sangre entre y en contacto con superficies enfrentadas primera y segunda de miembros de polímero termoplástico relleno de vidrio dispuestos de manera opuesta; mover al menos un miembro linealmente con respecto al otro miembro a una velocidad predeterminada suficiente para activar las plaquetas mediante la exposición a fuerzas de corte; y detectar ópticamente, a través de la medición del desplazamiento mecánico, la interacción entre la primera y la segunda superficies resultantes de los cambios en la viscosidad del fluido de muestra y la unión a las superficies del miembro para medir la respuesta de coagulación de la gota de sangre. En algunos aspectos, se utilizan dos cartuchos de recolección de muestras de sangre, en el que el primer conjunto de componentes de prueba se aloja en un primer cartucho que representa parte de un primer canal y el segundo conjunto de componentes de prueba se aloja en un segundo cartucho que representa parte de un segundo canal.

35 En algunos casos de la divulgación, el dispositivo también puede incluir un mecanismo de control de humedad. En un ejemplo, el mecanismo de control de humedad puede incluir una almohadilla similar a una esponja dentro de una bolsa de humedad. La bolsa de humedad también puede incluir una cubierta extraíble, lo que permite que la cubierta se retire opcionalmente para exponer la almohadilla similar a una esponja a un entorno interior del dispositivo.

40 En un aspecto adicional, la presente invención divulga un método para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre que incluye las etapas de: colocar una gota de muestra de sangre entre y en contacto con una primera superficie y una segunda superficie de miembros de polímero termoplástico relleno de vidrio dispuestos de manera opuesta, en el que los miembros de polímero termoplástico relleno de vidrio son ópticamente transparentes; mover al menos un miembro linealmente con respecto al otro miembro a una velocidad predeterminada suficiente para activar las plaquetas a través de la exposición a fuerzas de corte; y detectar ópticamente, a través de la medición del desplazamiento mecánico, la interacción entre la primera y la segunda superficies resultantes de los cambios en la viscosidad del fluido de muestra y la unión a las superficies de los miembros para medir la respuesta de coagulación de la gota de sangre. En algunas realizaciones, al menos un miembro puede moverse a una primera velocidad y detectar ópticamente la adherencia de la gota de muestra de sangre a la superficie de los miembros para determinar la respuesta de las plaquetas durante la coagulación. El método también puede incluir mover posteriormente al menos un miembro a una segunda velocidad más lenta que la primera velocidad, y detectar ópticamente el nivel de coagulación de la muestra de sangre como respuesta indicativa de polimerización de la fibrina.

55 El movimiento relativo entre los dos miembros puede controlarse para generar formas de onda seleccionadas arbitrariamente para inducir velocidades de cizallamiento de fluido deseadas en amplitudes, frecuencia, duración y secuencia seleccionadas de modo que el dispositivo pueda emular el cizallamiento de fluido según se desee en un amplio rango que incluye desde aproximadamente CC (cizallamiento cero) hasta velocidades de cizallamiento que causarían cavitación de fluido y posterior destrucción de los componentes celulares de la muestra, e incluyendo continuamente todos los puntos en el espectro de velocidad de cizallamiento entre estos dos puntos. La velocidad de corte también se puede controlar en una secuencia de valores para generar protocolos específicos o paradigmas de movimiento de placa para objetivos diagnósticos o analíticos

específicos, en el que dichos objetivos diagnósticos o analíticos específicos incluyen el inicio rápido de la coagulación primaria, la evaluación viscoelástica destructiva o no destructiva de la coagulación temprana, intermedia o tardía, la emulación de protocolos de velocidad de corte clínicamente aceptados o reconocidos de otro modo para comparación con otros dispositivos comerciales o experimentales, o pruebas de validación contra estándares conocidos.

La detección óptica se puede realizar transmitiendo ondas electromagnéticas a la gota de muestra y detectando al menos una de las siguientes: transmisión, absorción, reflexión y refracción de las ondas electromagnéticas a través de la gota de muestra en detectores de luz respectivos, para generar señales analógicas representativas de las propiedades de coagulación de la sangre en la gota de muestra para mecanismos de coagulación primarios y secundarios. Las señales también se pueden convertir en señales digitales, almacenar y analizar de una manera predeterminada para obtener información seleccionada sobre la respuesta de coagulación de la sangre en la gota de muestra.

En algunas realizaciones, el método puede incluir mover un miembro en relación con el otro miembro de una manera que haga que el otro miembro se mueva debido al acoplamiento viscoelástico entre la sangre y el otro miembro; y determinar las propiedades viscoelásticas de la sangre a partir del movimiento del otro miembro. El método también puede incluir detectar tasas de deformación causadas por el movimiento de un miembro y el otro miembro causado por el acoplamiento viscoelástico entre un miembro y el otro miembro causado por la muestra de sangre; y determinar el estado de coagulación de la sangre mediante un análisis de inferencia basado en la viscoelasticidad de la muestra de sangre determinada a partir del acoplamiento mecánico entre los dos miembros y las tasas de deformación resultantes. La viscoelasticidad de la sangre se puede medir continuamente a lo largo del tiempo para controlar los cambios de la respuesta de coagulación de la sangre.

En un aspecto adicional, la presente invención divulga un método para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye las etapas de: colocar una gota de muestra de sangre entre y en contacto con superficies enfrentadas de miembros de polímero termoplástico relleno de vidrio dispuestos de forma opuesta; mover al menos un miembro linealmente con respecto al otro miembro a una primera velocidad; detectar ópticamente una primera respuesta de coagulación de la sangre indicativa de la respuesta de plaquetas en la sangre; mover al menos un miembro linealmente con respecto al otro miembro a una segunda velocidad; y detectar ópticamente una segunda respuesta de coagulación de la sangre indicativa de polimerización de fibrina.

Otros aspectos de la presente invención incluyen un cartucho de prueba para su uso con un dispositivo para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre que incluye un primer miembro que tiene una primera superficie y un segundo miembro que tiene una segunda superficie, el primer miembro posicionado para tener la primera superficie orientada hacia la segunda superficie del segundo miembro, y espaciado una cantidad suficiente para permitir que una gota de muestra de sangre entre en contacto con la primera superficie y la segunda superficie e inicie la coagulación, y el primer miembro y el segundo miembro siendo linealmente móviles uno con respecto al otro, en el que el primer y el segundo miembro comprenden un polímero termoplástico relleno de vidrio, en el que los miembros de polímero termoplástico relleno de vidrio son ópticamente transparentes.

El cartucho de prueba actualmente reivindicado puede incluir además un receptáculo en el cartucho de prueba para un mecanismo de introducción de sangre en el que el receptáculo proporciona una ruta para que la gota de muestra de sangre pase desde el mecanismo de introducción de sangre a un punto entre la primera superficie y la segunda superficie. El mecanismo de introducción de sangre puede incluir una parte superior abierta; una porción de embudo; un fondo plano; y un borde unido a la porción de embudo; en el que la parte superior abierta comprende una abertura más grande que una abertura en la parte inferior plana, y además en el que una cantidad deseada de sangre introducida en la parte superior abierta puede pasar a través del mecanismo de introducción de sangre y al receptáculo del cartucho de prueba, proporcionando así la gota de muestra de sangre al dispositivo. El mecanismo de introducción de sangre también puede incluir una tapa de tapón sólida unida en el que la tapa de tapón sólida se encaja de manera hermética dentro de la abertura de la parte superior abierta. El mecanismo puede incluir además una o más características de alineación dispuestas en la porción de embudo.

En algunos casos, la materia objeto de la presente invención proporciona dispositivos, sistemas y métodos portátiles de monitorización de la coagulación. En concreto, la materia objeto de la presente invención proporciona un cartucho de prueba para su uso en un monitor de coagulación portátil (PCM) o dispositivo de ensayo, en el que el dispositivo PCM es para el diagnóstico de traumatismos u otras coagulopatías relacionadas en las que es importante evaluar la respuesta de la coagulación para optimizar el tratamiento, por ejemplo, en situaciones de campo críticas en las que la primera hora es crítica en términos de prevención de eventos debilitantes a largo plazo o incluso la muerte.

El cartucho de prueba de la presente invención se utiliza normalmente en tromboelastigrafía (TEG) e incluye, en algunas realizaciones, dos placas dispuestas sustancialmente en paralelo con un pequeño espacio entre ellas para recibir una muestra de sangre que se va a analizar. La detección de la coagulación se realiza

ópticamente midiendo la interacción mecánica entre las superficies de las dos placas resultante de los cambios en la viscosidad del fluido de muestra y la unión del fluido de muestra a las superficies de la placa. Las dos placas son placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio en las que las superficies se enfrentan entre sí y están espaciadas una cantidad suficiente para permitir que una muestra relativamente pequeña de sangre entre en contacto con las superficies enfrentadas de las dos placas al mismo tiempo sin un espacio de aire entre ellas. Las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio se agitan para inducir el proceso de coagulación plaquetaria para la medición de la tromboelastografía sanguínea.

Además, el cartucho de prueba divulgada en la presente memoria puede incluir un dispositivo de introducción de sangre desechable para dosificar la cantidad correcta de sangre en el cartucho de prueba utilizando la acción capilar, sin la necesidad de medir la sangre. El dispositivo de introducción de sangre desechable puede utilizarse para llenar el cartucho de prueba con la cantidad correcta de sangre y cualquier sangre sobrante en el dispositivo puede luego desecharse de forma segura con el dispositivo. El dispositivo de introducción de sangre desechable incluye típicamente un embudo o similar para la introducción de la sangre en el cartucho de prueba y una salida para permitir que la sangre se mueva desde el embudo hacia el cartucho de prueba.

Haciendo referencia ahora a la FIG. 1, se muestra un diagrama de bloques simplificado que representa un ejemplo del dispositivo de monitorización de coagulación portátil (PCM) 100 descrito actualmente que incluye un cartucho de prueba, en el que el cartucho de prueba incluye placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio para la medición de la tromboelastografía sanguínea y un dispositivo de introducción de sangre desechable.

El dispositivo PCM 100 se puede utilizar para el diagnóstico de traumatismos u otras coagulopatías relacionadas en las que es importante evaluar la respuesta de coagulación para optimizar el tratamiento, por ejemplo, en situaciones de campo críticas en las que la primera hora es crítica en términos de prevención de eventos debilitantes a largo plazo o incluso la muerte. En un ejemplo, el dispositivo PCM 100 se basa en el dispositivo PCM descrito con referencia a la Patente de EE. UU. No. 8,450,078, titulada "Portable Coagulation Monitoring Device and Method of Assessing Coagulation Response" ("la Patente '078"). La patente '078 describe un dispositivo, sistema y método en el que muestras de sangre de pequeño volumen pueden ser sometidas a fuerzas de corte y tensiones de corte entre dos superficies planas paralelas a las que se imparten trayectorias de movimiento lineal. La formación de coágulos o la coagulación de la muestra se mide a partir del acoplamiento mecánico dinámico que se produce entre las dos superficies planas paralelas. La detección de la respuesta de coagulación se puede lograr a través de un sondeo óptico o mediante la medición de los efectos físicos de la unión de la muestra de sangre a las superficies planas y la restricción del movimiento de las mismas.

En este ejemplo, el dispositivo PCM 100 puede incluir uno o más de una fuente de alimentación 106, un controlador 108, una interfaz de comunicaciones 110, una interfaz de usuario 112, un sistema óptico 114, un mecanismo de control de temperatura 116 y un par de actuadores 118 (por ejemplo, actuadores 118A, 118B). Los expertos en la materia reconocerán que el dispositivo PCM 100 puede incluir otros componentes que no se muestran, tales como, pero sin limitarse a, cualquier tipo de motor, cualquier tipo de sensor, cualquier tipo de controlador y/o controlador específico del dispositivo, almacenamiento de datos (es decir, memoria volátil y/o no volátil) y similares.

Además, el dispositivo PCM 100 puede ser reforzado para permitir su uso durante impactos y/o vibraciones. En un ejemplo, el dispositivo PCM 100 puede incluir un acelerómetro interno (no mostrado) que puede usarse para medir dichos impactos y/o vibraciones y permitir que el dispositivo PCM 100 realice la compensación correspondiente. El dispositivo PCM 100 también puede estar diseñado para ser versátil y medir la coagulación de plaquetas y fibrina en un amplio rango dinámico de cizallamiento. Además, el dispositivo PCM 100 puede funcionar con alimentación de concentrador USB como un dispositivo periférico con componentes que se fabrican y ensamblan fácilmente.

El dispositivo PCM 100 también puede incluir características mecánicas (no mostradas) para recibir y sujetar un cartucho de prueba 120, por ejemplo, un cartucho de prueba TEG. Es decir, el cartucho de prueba 120 puede ser un componente enchufable del dispositivo PCM 100, como se muestra en la FIG. 1. Juntos, el dispositivo PCM 100 y el cartucho de prueba 120 pueden considerarse un sistema PCM. A continuación se muestran y describen más detalles de un ejemplo de la instanciación física del dispositivo PCM 100 para recibir y sostener el cartucho de prueba 120 con referencia a la FIG. 16 a la FIG. 20.

La fuente de alimentación 106 puede ser, por ejemplo, cualquier batería recargable o no recargable. En un ejemplo, la fuente de alimentación 106 es una batería de 3,7 voltios, con una potencia nominal de aproximadamente 96 mA y

con una duración de batería de aproximadamente 4 horas. En otros casos determinados de la divulgación, la fuente de alimentación 106 puede ser externa al dispositivo PCM 100, o puede incluir cualquier fuente de alimentación interna o externa adecuada.

El controlador 108 puede ser cualquier controlador estándar o dispositivo de microprocesador que sea capaz de ejecutar instrucciones de programa. El controlador 108 se puede utilizar para gestionar las operaciones generales del dispositivo PCM 100, incluidas las de la interfaz de comunicaciones 110, la interfaz de usuario 112, el sistema óptico 114, el mecanismo de control de temperatura 116 y los actuadores 118.

- 5 La interfaz de comunicaciones 110 puede ser cualquier interfaz de comunicación cableada y/o inalámbrica para conectarse a una red (no se muestra) y mediante la cual se puede intercambiar información con otros dispositivos conectados a la red. Los ejemplos de interfaces de comunicación cableadas pueden incluir, entre otros, puertos USB, conectores RS232, conectores RJ45, Ethernet y cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos de interfaces de comunicación inalámbrica pueden incluir, entre otros, una conexión de Intranet, Internet, ISM, tecnología Bluetooth®, tecnología Bluetooth® Low Energy (BLE), Wi-Fi, Wi-Max, tecnología IEEE 402.11, tecnología ZigBee, tecnología Z-Wave, tecnología 6LoWPAN (es decir, IPv6 sobre red de área inalámbrica de bajo consumo (6LoWPAN)), tecnología ANT o ANT+ (herramientas de red avanzadas), radiofrecuencia (RF), protocolos compatibles con la Asociación de datos infrarrojos (IrDA), redes de área local (LAN), redes de área amplia (WAN), protocolo de acceso inalámbrico compartido (SWAP), cualquier combinación de los mismos y otros tipos de protocolos de redes inalámbricas.

La interfaz de usuario 112 puede incluir cualquier control de botón pulsador, pantalla de video, pantalla táctil y/o cualquier otro tipo de indicadores visuales, audibles y/o táctiles.

El sistema óptico 114 puede incluir, por ejemplo, un láser u otra fuente de luz en combinación con uno o más detectores ópticos (o sensores de luz).

- 20 El mecanismo de control de temperatura 116 puede ser cualquier mecanismo para mantener el cartucho de prueba 120 a una temperatura deseada (por ejemplo, aproximadamente 38 °C) durante el uso. El mecanismo de control de temperatura 116 puede ser, por ejemplo, un enfriador Peltier o un calentador resistivo. Un controlador de calentador y varios mecanismos de retroalimentación (por ejemplo, un termistor de coeficiente de temperatura negativo (NTC), un dispositivo de termopar y similares) pueden estar asociados con el mecanismo de control de temperatura 116. Nótese además que el mecanismo de control de temperatura 116 puede estar incluido ya sea dentro del dispositivo PCM 100 o dentro del cartucho de prueba 120.

- Los actuadores 118 (por ejemplo, los actuadores 118A, 118B) pueden estar basados, por ejemplo, en tecnología piezoeléctrica. En un ejemplo, los actuadores 118 son motores piezoeléctricos acoplados a actuadores cerámicos flexibles (ver FIG. 16, FIG. 17, FIG. 18) que tienen, por ejemplo, un desplazamiento de aproximadamente 2 mm, una respuesta rápida en el rango de milisegundos, una resolución nanométrica y un voltaje de funcionamiento bajo. En un ejemplo, los actuadores 118 son capaces de aplicar un esfuerzo cortante mecánico a la muestra de sangre en un amplio rango dinámico de oscilaciones mecánicas de aproximadamente 0.0001 Hz a aproximadamente 1000 Hz. En ciertas otras realizaciones, los actuadores 118 pueden incluir motores de bobina móvil o cualquier otro motor adecuado para su uso en el dispositivo PCM 100.

- 35 El cartucho de prueba reivindicado en la presente memoria es tal como se define en las reivindicaciones, el cartucho de prueba reivindicado en la presente memoria comprende un primer elemento que tiene una primera superficie y un segundo elemento que tiene una segunda superficie, el primer elemento está posicionado de manera que la primera superficie esté orientada hacia la segunda superficie del segundo elemento y está espaciado en una cantidad suficiente para permitir que una gota de muestra de sangre entre en contacto con la primera superficie y la segunda superficie e inicie la coagulación, siendo el primero móvil linealmente uno con respecto al otro, en el que el primer y el segundo elemento comprenden un polímero termoplástico relleno de vidrio, en el que los elementos de polímero termoplástico relleno de vidrio son ópticamente transparentes.

- 45 El cartucho de prueba 120 incluye dos placas de polímero termoplástico relleno de vidrio 122 (por ejemplo, placas de polímero termoplástico relleno de vidrio 122A, 122B) dispuestas sustancialmente en paralelo entre sí y con un pequeño espacio entre ellas para recibir una muestra de sangre que se va a analizar. Las superficies de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B se enfrentan entre sí y están espaciadas una cantidad suficiente para permitir que una muestra relativamente pequeña de sangre entre en contacto con las superficies enfrentadas de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B al mismo tiempo sin un espacio de aire entre ellas.

- 50 En algunas realizaciones, el actuador 118A está acoplado mecánicamente a la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122A y el actuador 118B está acoplado mecánicamente a la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122B. Utilizando los actuadores 118A, 118B del dispositivo PCM 100, las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B se pueden agitar para inducir el proceso de coagulación plaquetaria para la medición de la tromboelastigrafía sanguínea. Es decir, utilizando actuadores 118A, 118B, las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B se pueden mover unas respecto de otras en una dirección paralela y lineal, y el espaciamiento es tal que los componentes de la sangre pueden iniciar la coagulación o la adherencia a cada una de las superficies.

En el cartucho de prueba 120, el pequeño espacio entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ . Utilizando actuadores 118A, 118B del dispositivo PCM 100, las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B se deslizan unas sobre otras con velocidad controlada para crear una tensión de corte entre las placas que se representa como  $T = \mu V/D$  en el que T es igual a la tensión de corte,  $\mu$  = viscosidad,  $V = V_1 + V_2$ , en el que V es igual a la velocidad lineal relativa de las placas, y D = espacio entre las placas.

Utilizando el sistema óptico 114, se puede detectar la respuesta de coagulación. Es decir, el sistema óptico 114 se puede utilizar para detectar la interacción de la luz con una muestra de sangre situada entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B, proporcionando la interacción de la luz y su detección una indicación de la respuesta de coagulación de la muestra de sangre. Más específicamente, con la colocación apropiada de una fuente de luz y detectores (no mostrados), a lo largo del tiempo y de acuerdo con la variación del movimiento de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B para generar una velocidad de corte particular, se puede obtener información sobre la respuesta de las plaquetas, la respuesta de la fibrina y otras respuestas de los componentes sanguíneos durante la coagulación.

Utilizando el sistema óptico 114, la detección óptica se puede realizar transmitiendo luz a la gota de muestra y detectando al menos una de las siguientes: transmisión, reflexión y refracción de la luz a través de la gota de muestra en los respectivos detectores de luz. Las señales analógicas pueden generarse a partir de la detección en los detectores de luz representativos de las propiedades de coagulación de la sangre en la gota de muestra. Las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B son placas que son adecuadamente transparentes para permitir la transmisión de luz de aproximadamente el 90 % o más de la intensidad de la luz incidente. Es decir, las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B son sustancialmente ópticamente transparentes para permitir que las señales ópticas pasen a través de la muestra de sangre, lo que permite la visualización óptica directa de una parte o la totalidad de la muestra de sangre entre las superficies planas de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B. Esto permite la transmisión, la reflexión, la reflexión interna, la absorción selectiva, la polarización o la rotación óptica, la reflexión interna frustrada (ya sea parcial o total) y la conducción de rayos láser u otras fuentes de luz.

En el sistema óptico 114, se proporcionan sensores ópticos en posición relativa a las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B del cartucho de prueba 120 para detectar la luz que se proyecta desde, por ejemplo, un láser u otra fuente de luz (no se muestra), a través y dentro de una muestra entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B. La luz puede entonces detectarse como luz transmitida a través de la muestra, reflejada, refractada o modificada de otro modo en el camino a través de la muestra, y detectada por sensores ópticos para obtener información sobre las propiedades de coagulación de la muestra de sangre.

Más específicamente, el dispositivo PCM 100 y el cartucho de prueba 120 permiten la medición de la respuesta de coagulación basándose en el conocimiento de que la respuesta biofísica de la sangre depende en parte de la tasa de cizallamiento relativa entre la sangre y las superficies con las que está en contacto. Más específicamente, cuanto mayor sea la tasa de cizallamiento, mayor será la respuesta plaquetaria, de modo que las plaquetas se adhieren a las superficies de las placas y, por lo tanto, desencadenan la polimerización de fibrina y acoplan el movimiento de las dos placas cuando solo una es impulsada por los actuadores (por ejemplo, 118A, 118B). Más específicamente, se reconoce que en eventos hemorrágicos, las plaquetas necesitan reaccionar rápidamente, de modo que el uso de una alta tasa de cizallamiento durante un corto período de tiempo puede permitir una evaluación precisa de la respuesta plaquetaria para estas condiciones. A partir de entonces, se pueden emplear tasas de cizallamiento más bajas en términos de movimientos relativos de las placas o miembros entre sí, para obtener una evaluación precisa de la respuesta de fibrina, o a una tasa de cizallamiento intermedia, tanto de la respuesta de fibrina como de las plaquetas.

“Cizallamiento” se define aquí como la fuerza de aceleración que siente una partícula en el flujo de fluido (sangre) en movimiento en la interfaz con el sólido estacionario (cara de las placas de vidrio). La “tasa” de cizallamiento es el diferencial de velocidades que se sienten en diferentes aspectos del área de la sección transversal de la partícula y depende de la distancia de la partícula a la superficie estacionaria.

El cartucho de prueba 120 puede incluir además un mecanismo de control de humedad 124. El mecanismo de control de humedad 124 se puede utilizar para mantener el interior del cartucho de prueba 120 relativamente húmedo, ralentizando así el tiempo de secado de la muestra de sangre entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B. En un ejemplo, el mecanismo de control de humedad 124 es una o más almohadillas similares a esponjas que se colocan dentro del cartucho de prueba 120, en el que las almohadillas similares a esponjas se humedecen, se colocan dentro de una o más bolsas de humedad selladas y luego se instalan en el cartucho de prueba 120. Un usuario puede entonces abrir opcionalmente las bolsas de humedad para ralentizar el secado de la muestra de sangre. A continuación se muestran ejemplos de almohadillas similares a esponjas con referencia a la FIG. 3A a la FIG. 7.

El cartucho de prueba 120 puede incluir además un dispositivo de introducción de sangre desechable 160. El dispositivo de introducción de sangre desechable 160 se utiliza para dosificar la cantidad correcta de sangre

en el cartucho de prueba 120 utilizando la acción capilar, sin necesidad de que un usuario mida la sangre. El dispositivo de introducción de sangre desechable 160 se puede utilizar para llenar el cartucho de prueba 120 con la cantidad correcta de sangre. Cualquier sangre adicional en el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 se puede desechar de forma segura junto con el dispositivo de introducción de sangre desechable 160. El dispositivo de introducción de sangre desechable 160 incluye típicamente un embudo o similar para la introducción de la sangre en el mismo y un capilar en un fondo plano del mismo que permite que la sangre se mueva desde el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 al cartucho de prueba 120. A continuación se muestran y describen más detalles de un ejemplo de cartucho de prueba 120 con referencia a la FIG. 2A a la FIG. 14, con detalles específicos del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 mostrado en la FIG. 12, FIG. 13 y FIG. 14.

Haciendo referencia ahora a la FIG. 2A a la FIG. 7, se muestran varias vistas de un ejemplo del cartucho de prueba 120 descrito actualmente que tiene placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 para la medición de la tromboelastografía sanguínea y que tiene un dispositivo de introducción de sangre desechable 160. Es decir, la FIG. 2A y la FIG. 2B son vistas en perspectiva del cartucho de prueba 120 cuando está completamente ensamblado; la FIG. 3A y la FIG. 3B son vistas en perspectiva y la FIG. 4A y la FIG. 4B son vistas laterales del cartucho de prueba 120 con una parte de la carcasa retirada y revelando así los componentes internos del mismo; la FIG. 5A y la FIG. 5B son vistas en perspectiva y la FIG. 6A y la FIG. 6B son vistas laterales del cartucho de prueba 120 sin la carcasa del mismo; y la FIG. 7 es una vista final del cartucho de prueba 120 cuando está ensamblado.

Con referencia ahora a la FIG. 2A y la FIG. 2B, el cartucho de prueba 120 comprende una carcasa 132 para alojar todos los componentes del mismo. En un ejemplo, la carcasa 132 puede ser una carcasa de dos piezas, en la que las dos piezas están encajadas a presión o adheridas entre sí. La carcasa 132 puede estar formada, por ejemplo, de plástico moldeado. Un extremo de la carcasa 132 puede tener una forma similar a una empuñadura, mientras que el extremo opuesto de la carcasa 132 puede tener una abertura 142 a través de la cual las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B pueden acoplarse con los actuadores 118A, 118B del dispositivo PCM 100, que normalmente son externos al cartucho de prueba 120. La carcasa 132 también puede tener una ventana óptica 150 en cada lado de la carcasa 132. Las ventanas ópticas 150 se alinean sustancialmente con las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B y son utilizadas por el sistema óptico 114 del dispositivo PCM 100 para transmitir luz dentro y fuera del cartucho de prueba 120.

La FIG. 2A y FIG. 2B también muestran un dispositivo de introducción de sangre desechable 160 encajado a presión o a presión en la carcasa 132 del cartucho de prueba 120. El dispositivo de introducción de sangre desechable 160 puede incluir un canal de fluido 162 que está acoplado de manera fluida a un canal de fluido entre placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B (véase FIG. 10A y FIG. 10B). También se puede proporcionar una tapa 144 para cerrar la abertura que corresponde al dispositivo de introducción de sangre desechable 160 cuando el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 no está presente en el cartucho de prueba 120. La tapa 144 puede estar, por ejemplo, acoplada de manera pivotante a la carcasa 132.

Refiriéndose ahora a la FIG. 3A hasta la FIG. 7, el cartucho de prueba 120 puede incluir además un par de portadores de placa móviles 134 para sostener placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122. Por ejemplo, el cartucho de prueba 120 puede incluir un portador de placa 134A para sujetar la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122A y un portador de placa 134B para sujetar la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122B. Cada portador de placa 134 puede ser un miembro alargado flexible (por ejemplo, un miembro termoplástico). Un extremo del miembro alargado puede mantenerse estacionario en la carcasa 132 y el otro extremo puede incluir un marco para sujetar la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122, en el que la porción de marco de cada portador de placa 134 está sustancialmente flotando en el aire. De acuerdo con lo anterior, la porción de marco del portador de placa 134 que sujeta la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 puede ser móvil. Más particularmente, la porción de marco del portaplacas 134A puede ser móvil en una dirección paralela y lineal con respecto a la porción de marco del portaplacas 134B.

Adicionalmente, la porción de marco del portaplacas 134 puede incluir una característica de enganche 136. Es decir, el portaplacas 134A puede incluir la característica de enganche 136A y el portaplacas 134B puede incluir la característica de enganche 136B (véase la FIG. 7). Las características de enganche 136A, 136B son accesibles a través de la abertura 142 de la carcasa 132 y pueden engancharse mecánicamente con los actuadores 118A, 118B del dispositivo PCM 100.

La porción de marco del portaplacas 134 tiene típicamente una forma de acuerdo con la forma de la placa de polímero termoplástico relleno de vidrio 122. En un ejemplo, la placa de polímero termoplástico relleno de vidrio 122 es un disco circular. Sin embargo, la placa de polímero termoplástico relleno de vidrio 122 y, de acuerdo con lo anterior, la porción de marco del soporte de placa 134 pueden tener cualquier forma, como circular, ovalada, cuadrada, rectangular, triangular, poligonal y similares.

Con referencia aún a la FIG. 3A a la FIG. 6B, el cartucho de prueba 120 también puede incluir un par de almohadillas de humedad 146 (por ejemplo, almohadillas de humedad 146A, 146B). Las almohadillas de humedad 146A, 146B son un ejemplo del mecanismo de control de humedad 124 del cartucho de prueba 120 como se describe en la FIG. 1. Por ejemplo, las almohadillas de humedad 146A, 146B pueden ser almohadillas similares a esponjas que se colocan dentro del cartucho de prueba 120, en el que las almohadillas similares a esponjas se humedecen y luego se instalan en el cartucho de prueba 120. Las almohadillas de humedad 146A, 146B se utilizan para mantener el interior del cartucho de prueba 120 relativamente húmedo y para ralentizar el tiempo de secado de la muestra de sangre entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B. El cartucho de prueba 120 no se limita a dos almohadillas de humedad 146. El cartucho de prueba 120 puede incluir cualquier número de almohadillas de humedad 146.

En algunas realizaciones, cada una de las almohadillas de humedad 146 puede proporcionarse en una bolsa de humedad que está sellada, por ejemplo, utilizando un sello de aluminio para el almacenamiento, pero que se puede despegar cuando el cartucho de prueba 120 está listo para su uso. De acuerdo con lo anterior, se puede proporcionar una lengüeta de tiro 148 con cada almohadilla de humedad 146 para retirar el sello de aluminio y exponer la almohadilla de humedad 146. En la realización ejemplar mostrada, por ejemplo, en la FIG. 3A y la FIG. 3B, la almohadilla de humedad 146A tiene una lengüeta de tiro 148A y la almohadilla de humedad 146B tiene una lengüeta de tiro 148B. La FIG. 4A, la FIG. 4B, la FIG. 5B y la FIG. 6B muestran el cartucho de prueba 120 con las lengüetas de tiro 148A, 148B retiradas y las almohadillas de humedad 146A, 146B expuestas.

Con cada prueba que utiliza el cartucho de prueba 120, se puede instalar un determinado dispositivo de introducción de sangre desechable 160 y la muestra de sangre se puede introducir en el espacio entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B. Al completar la introducción de sangre entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B, se puede retirar el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 y asegurar la tapa 144. Por ejemplo, la FIG. 4A muestra el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 instalado en el cartucho de prueba 120, mientras que la FIG. 4B muestra el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 no instalado en el cartucho de prueba 120 y la tapa 144 asegurada.

Además, la FIG. 5B muestra el proceso de ajuste del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 en un canal de introducción de sangre 140 formado por la disposición de los portadores de placa 134A, 134B. Es decir, una salida del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 puede ajustarse a presión o encajarse a presión en el canal de introducción de sangre 140, luego la sangre puede fluir desde el canal de fluido 162 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 hacia el canal de introducción de sangre 140, y luego hacia el espacio entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B.

Con referencia ahora a la FIG. 8, que es una vista en perspectiva de un par de placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122, y la FIG. 9 que es una vista en perspectiva de una placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122, cada portador de placa 134 puede incluir una porción flexible 138. Los portadores de placa 134A, 134B están diseñados y posicionados para sostener las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio planas 122A, 122B sustancialmente paralelas y con un pequeño espacio entre ellas para sostener, por ejemplo, una muestra de sangre 190. Es decir, la porción de marco del portador de placa 134A se puede mover en una dirección paralela y lineal con respecto a la porción de marco del portador de placa 134B. El espaciado de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B en los portadores de placa 134A, 134B es tal que los componentes de la sangre pueden iniciar la coagulación o adherencia a cada una de las superficies. Por ejemplo, el pequeño espacio entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ .

Además, la forma de las características de acoplamiento 136 está diseñada para inhibir la dispersión cuando se utiliza. Además, en un ejemplo, cada placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 tiene un diámetro  $d$  de aproximadamente 20 mm (véase la FIG. 9).

El componente de vidrio en las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 activa las plaquetas e induce la coagulación sanguínea. El portador termoplástico (por ejemplo, los portadores de placa 134) permite que el diseño del cartucho de prueba 120 incorpore un dispositivo de introducción de sangre desechable 160, permite una conformación personalizada para maximizar la sensibilidad y la precisión del ensayo, minimiza la cantidad de componentes en el cartucho de prueba 120, minimiza los costes y permite numerosos mecanismos de activación de plaquetas. No hay necesidad de múltiples componentes ni del uso de discos de vidrio completos.

Los polímeros utilizados en las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 pueden ser una variedad de polímeros, tales como nailon (poliamida), policarbonato, polipropileno, polietileno y poliéster. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, el polímero termoplástico relleno de vidrio se selecciona del grupo que consiste en nailon (poliamida), policarbonato, polipropileno, polietileno y poliéster. En algunas realizaciones, la cantidad de vidrio dentro del polímero puede estar entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 60 %. En otras realizaciones, la cantidad de vidrio dentro del polímero es

aproximadamente el 30 %. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, el polímero termoplástico relleno de vidrio contiene perlas de vidrio y/o fibras de vidrio y la cantidad de perlas de vidrio y/o fibras de vidrio dentro del polímero termoplástico relleno de vidrio está entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 60 %. En otras realizaciones, la cantidad de perlas de vidrio y/o fibras de vidrio dentro del polímero termoplástico relleno de vidrio es aproximadamente el 30 %.

En algunas realizaciones, el vidrio en las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 se puede encontrar como fibras, perlas, piezas irregulares o cualquier forma que active las plaquetas en la sangre e induzca la coagulación sanguínea. En otras realizaciones, las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 se moldean por inyección. En otras realizaciones más, las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 se pueden diseñar con estructuras tridimensionales intrincadas, como canales delgados, capilares, socavaduras y/o agujeros, dependiendo de las aplicaciones específicas del dispositivo.

En otras realizaciones, el cartucho de prueba 120 puede incluir además al menos una estructura seleccionada del grupo que consiste en un canal, un capilar, una socavadura y un agujero. Por ejemplo, un sistema de introducción de sangre que incluye un capilar o canal se puede incorporar completamente en el diseño del cartucho de prueba 120, lo que permite que el cartucho de prueba 120 se use como una prueba de diagnóstico. En este ejemplo, la placa capilar y los brazos de unión son una sola pieza y, por lo tanto, el capilar o canal se moldea en una sola etapa. La inclusión del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 permite que la sangre de un sujeto se agregue directamente al cartucho de prueba 120 sin la necesidad de pipetas externas porque la sangre se suministra directamente al área de medición/capilar. Además, no hay necesidad de medir o dosificar la sangre porque la cantidad correcta de sangre se suministra al área de medición de coágulo. En algunas realizaciones, los polímeros termoplásticos rellenos de vidrio se pueden utilizar para la introducción simultánea de muestras de sangre y la medición de la coagulación (incluida la activación plaquetaria y las vías extrínsecas) en la medición de la tromboelastografía sanguínea. En otras realizaciones, la primera placa de polímero termoplástico relleno de vidrio 122A y la segunda placa de polímero termoplástico relleno de vidrio 122B del cartucho de prueba 120 forman un cartucho de recolección de muestra de sangre que se puede quitar del dispositivo PCM 100. En otros casos más de la divulgación, el dispositivo PCM 100 incluye además un dispositivo de memoria para almacenar datos relacionados con una muestra de sangre analizada.

En algunas realizaciones, la primera y/o la segunda superficie de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 se han tratado para inducir, ralentizar o modificar el proceso de coagulación para seleccionar a favor o en contra de aspectos específicos de la coagulación de la muestra. En otras realizaciones, el tratamiento de las superficies de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 mejora al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en la unión, reactividad y activación de plaquetas o proteínas sanguíneas. En otras realizaciones más, el tratamiento de las superficies reduce al menos una característica seleccionada del grupo que consiste en la unión, reactividad y activación de plaquetas o proteínas sanguíneas. En otras realizaciones, el cartucho de prueba 120 está configurado para analizar la reología sanguínea y la coagulación de sangre entera fresca o alguna fracción de la misma sin agregar reactivos externos. En otras realizaciones más, el cartucho de prueba 120 está configurado para medir sin retraso funcional el equilibrio dinámico entre el estado hemostático pro y antitrombótico mediante muestras secuenciales de la misma persona o animal.

Haciendo referencia ahora a la FIG. 10A y la FIG. 10B y a la FIG. 11A y la FIG. 11B, se muestran vistas de extremo y vistas de arriba hacia abajo, respectivamente, para ilustrar más detalles del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 en relación con el par de portadores de placa 134 del cartucho de prueba 120 descrito actualmente. El dispositivo de introducción de sangre desechable 160 puede incluir una porción de agarre 164 y una porción de embudo 166 que incluye un canal de fluido 162. Además, el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 puede tener una entrada 168 y una salida 170. Como la porción de embudo 166 es cónica, la abertura que es la entrada 168 es más grande que la abertura que es la salida 170. Además, se puede proporcionar un par de características de alineación 172 en la porción de embudo 166. Cuando se instala, la salida 170 se puede ajustar en el canal de introducción de sangre 140 formado por los portadores de placa 134A, 134B y con características de alineación 172 ajustadas contra los portadores de placa 134A, 134B. FIG. 12, FIG. 13 y FIG. 14 muestran varios dibujos detallados de un ejemplo de dispositivo de introducción de sangre desechable 160 del cartucho de prueba 120 descrito actualmente. Todas las dimensiones ejemplares mostradas en FIG. 13 y FIG. 14 están en milímetros (mm). En un ejemplo, el diámetro de la entrada 168 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 es de aproximadamente 8 mm, el diámetro de la salida 170 es de aproximadamente 1,5 mm y la porción más estrecha del canal de fluido 162 tiene un diámetro de aproximadamente 0.6 mm (véase FIG. 14).

De acuerdo con lo anterior, el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 puede proporcionar un tubo hueco de material desechable que incluye, en algunas realizaciones: a) una parte superior abierta (por ejemplo, entrada 168); b) una porción cilíndrica superior de la porción de embudo 166; c) una porción troncocónica de la porción de embudo 166; d) una porción cilíndrica inferior de la porción de embudo 166; e) un fondo plano en la salida 170; y e) un borde (por ejemplo, la porción de agarre 164) unido a la porción cilíndrica superior y/o a la porción troncocónica. Además, el espesor de la pared de la porción de embudo 166 se estrecha gradualmente desde la entrada 168 hasta la salida 170. Adicionalmente, el dispositivo de

introducción de sangre desechable 160 puede incluir una tapa de tapón sólida (no mostrada), que está unida, por ejemplo, a la porción de agarre 164; en donde la tapa de tapón sólida se encaja de manera hermética dentro de la entrada 168.

5 El dispositivo de introducción de sangre desechable 160 puede estar formado, por ejemplo, de cualquier tipo de polímero o material de vidrio que pueda contener sangre y permita que la sangre en la parte inferior del dispositivo se mueva hacia el cartucho de prueba 120 cuando se instala. El material desechable puede esterilizarse antes de su uso. Ejemplos de materiales incluyen nailon (poliamida), policarbonato, polipropileno, polietileno, poliéster y similares.

10 En funcionamiento, la sangre se introduce en el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 a través de la entrada 168. La porción de embudo 166 y el canal de fluido 162 en la misma van desde un diámetro mayor en la entrada 168 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 a un diámetro menor cerca de la salida 170 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160. El diámetro menor en la salida 170 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 permite que una pequeña cantidad de sangre salga del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 a la vez y entre en el cartucho de prueba 120, cuando  
15 está instalado, de manera medida. Una vez que el área de entrada de sangre del cartucho de prueba 120 está llena, la sangre ya no se mueve desde el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 hacia el cartucho de prueba 120. De acuerdo con lo anterior, el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 permite que la sangre se dosifique automáticamente en el cartucho de prueba 120. En algunas realizaciones, el diámetro más pequeño cerca de la salida 170 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 es lo suficientemente pequeño como para que la sangre no se mueva desde el dispositivo de introducción de  
20 sangre desechable 160 a menos que el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 entre en contacto con el área de entrada de sangre del cartucho de prueba 120 (es decir, a través de la acción capilar).

A los efectos de esta divulgación, debe tenerse en cuenta que por "sangre" se entiende una mezcla de sangre completa con una o más sustancias, una fracción de sangre completa que contiene uno o más de los  
25 componentes de la sangre completa, una fracción de sangre completa mezclada con una o más sustancias no sanguíneas, o un componente de sangre purificada, como plaquetas o suero sanguíneo, una preparación de sangre reconstituida, una muestra de sangre modificada o un sustituto de la sangre.

La sangre se puede añadir al dispositivo de introducción de sangre desechable 160 utilizando una punta de pipeta o una jeringa. Sin embargo, en algunos casos de la divulgación, la sangre se añade al dispositivo de  
30 introducción de sangre desechable 160 directamente desde el cuerpo de un sujeto, como por ejemplo utilizando un método de recolección de sangre capilar (punción en el dedo). El dedo se puede perforar utilizando cualquiera de una variedad de dispositivos de punción o incisión. En otras realizaciones, la sangre se añade al dispositivo de introducción de sangre desechable 160 desde un recipiente de almacenamiento, como por ejemplo desde un tubo, botella y similares, utilizando un medio alternativo, como por ejemplo utilizando una  
35 punta de pipeta. Esto puede ser necesario si la sangre se almacena antes de ser analizada, como por ejemplo después de una extracción de sangre venosa. El exceso de sangre o la sangre no utilizada se elimina separando el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 del cartucho de prueba.

El dispositivo de introducción de sangre desechable 160 minimiza el exceso de sangre, permite que se agregue sangre sin medición/pipeteo y permite la eliminación del exceso de sangre, reduciendo así el riesgo de  
40 contaminación de la sangre no utilizada. Por lo tanto, el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 se puede utilizar en entornos de punto de atención, como en el campo, en el quirófano o en situaciones de emergencia.

Con referencia ahora a la FIG. 15, se muestra una vista lateral de un ejemplo de un mecanismo de rotación de polímero termoplástico relleno de vidrio 1500 que se puede utilizar en lugar de las placas de polímero  
45 termoplástico relleno de vidrio 122 en el dispositivo PCM 100 y/o cartucho de prueba 120 descritos actualmente. En este ejemplo, el mecanismo de rotación de polímero termoplástico relleno de vidrio 1500 comprende una carcasa 1510 con un orificio central 1512 (por ejemplo, un orificio central cónico) y una varilla interior 1514. La carcasa 1510 es una carcasa de polímero termoplástico relleno de vidrio y la varilla interior 1514 es una varilla de polímero termoplástico relleno de vidrio.

50 La varilla interior 1514 se puede girar con relación al orificio central 1512 en la carcasa 1510. En este caso de la divulgación, al menos un miembro del dispositivo es una varilla (por ejemplo, la varilla interior 1514) que puede girar para iniciar la coagulación. En este caso, el mecanismo de rotación de polímero termoplástico relleno de vidrio 1500 se puede utilizar para una prueba simple de dos componentes en la que la sangre (por ejemplo, la muestra de sangre 190) se intercala entre la carcasa 1510 y la varilla interior 1514. Es decir, se  
55 proporciona una gota de sangre en la entrada del orificio central 1512, luego la sangre fluye por acción capilar entre la carcasa 1510 y la varilla interior 1514.

La varilla interior 1514 de polímero termoplástico relleno de vidrio y la carcasa 1510 de polímero termoplástico relleno de vidrio giran una con respecto a la otra creando una fuerza de corte sobre la sangre y, junto con la activación del vidrio, permiten que se mida un coágulo mediante una celda de carga, resistencia eléctrica y/o

mediciones de torsión. En un ejemplo, la varilla interior 1514 y la carcasa 1510 tienen una holgura de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 200 µm. En otras realizaciones, el mecanismo de rotación de polímero termoplástico relleno de vidrio 1500 comprende además un tercer miembro que tiene una tercera superficie espaciada una cantidad suficiente para permitir que una gota de muestra de sangre entre en contacto con la superficie de la varilla interior 1514 e inicie la coagulación.

Haciendo referencia ahora a la FIG. 16 y la FIG. 17, se muestran una vista en perspectiva y una vista en planta, respectivamente, de un ejemplo de la instanciación física del dispositivo PCM 100 cuando se sostiene el cartucho de prueba 120. Además, la FIG. 18 muestra una vista en primer plano de una parte del dispositivo PCM ejemplar 100 que se muestra en la FIG. 16 y la FIG. 17. En este ejemplo, el dispositivo PCM 100 comprende una placa base 210 que tiene múltiples orificios pasantes 212. Los múltiples orificios pasantes 212 se pueden utilizar, por ejemplo, para fijar una cubierta (no mostrada) o cualquier otro mecanismo a la placa base 210. La placa base 210 se puede formar, por ejemplo, de plástico moldeado o aluminio.

En algunos casos de la divulgación, un par de bloques de alineación 214 se montan sobre la placa base 210 entre los cuales se puede ajustar de forma ajustada la carcasa 132 del cartucho de prueba 120. También se puede montar un soporte de montaje de riel guía 216 que soporta un par de rieles guía lineales flotantes 218 que están acoplados a un par de receptáculos 220 en la placa base 210, en el que el par de receptáculos 220 están diseñados para acoplarse físicamente a las características de acoplamiento 136A, 136B de los portadores de placa 134A, 134B del cartucho de prueba 120 (véase la FIG. 18). A continuación se muestran y describen más detalles de los receptáculos 220 y las características de acoplamiento 136 con referencia a la FIG. 20.

Los actuadores 118 (por ejemplo, actuadores piezoeléctricos) también pueden montarse en la placa base 210 y pueden acoplarse mecánicamente a los receptáculos 220 a través de los rieles de guía lineales flotantes 218. Además, un par de sensores de proximidad 222 (por ejemplo, sensores de proximidad por inducción) pueden montarse en la placa base 210. Los sensores de proximidad 222 pueden usarse para detectar las posiciones de los rieles de guía lineales flotantes 218. Además, una carcasa de electrónica 224 puede montarse en la placa base 210. La carcasa de electrónica 224 contiene cualquier electrónica de control asociada con el dispositivo PCM 100, tal como cualquiera de las electrónicas descritas anteriormente con referencia a la FIG. 1.

Con referencia ahora a la FIG. 19, se muestra una vista en perspectiva de una parte del dispositivo PCM 100 que se muestra en la FIG. 16 y la FIG. 17, pero sin el cartucho de prueba 120. Es decir, la FIG. 19 muestra una cavidad 226 que puede formarse en la placa base 210. La huella de la cavidad 226 es sustancialmente la misma que la forma de la carcasa 132 del cartucho de prueba 120, mientras que el cartucho de prueba 120 reposa en la cavidad 226 cuando se instala en el dispositivo PCM 100.

Con referencia ahora a la Fig. 20, se muestra un ejemplo de los mecanismos de acoplamiento del actuador del dispositivo PCM 100 que se muestran en la Fig. 16 y la Fig. 17. Es decir, la Fig. 20 muestra una vista en planta de un ejemplo de uno de los receptáculos 220. En este ejemplo, el receptáculo 220 tiene una forma de tipo herradura. Se proporcionan dos nervaduras de contacto de pinzamiento 221 en los dos "dedos", respectivamente, del receptáculo 220. Las nervaduras de contacto de pinzamiento 221 garantizan un acoplamiento fiable con las características de acoplamiento 136 de los portadores de placa 134 del cartucho de prueba 120. Para garantizar aún más un acoplamiento fiable, la característica de acoplamiento 136 de los portadores de placa 134 del cartucho de prueba 120 también puede incluir una proyección 137, que proporciona un punto de contacto con el receptáculo 220.

Con referencia ahora a la FIG. 21, se muestra una vista en perspectiva de otro ejemplo de un cartucho de prueba 120 que incluye placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122.

Con referencia ahora a la FIG. 22, se muestra una vista en perspectiva de un ejemplo de un dispositivo PCM de canal doble 2200 para recibir y sostener dos cartuchos de prueba 120. Es decir, el dispositivo PCM de canal doble 2200 proporciona la capacidad de recibir dos cartuchos de prueba 120 e incluye el hardware necesario para ejecutar dos pruebas simultáneamente.

En algunos casos de la divulgación, el dispositivo PCM de canal doble 2200 incluye una carcasa o conjunto 2210 que está diseñado para recibir y procesar dos cartuchos de prueba 120. Es decir, la carcasa 2210 tiene una primera abertura 2212 para recibir el primer cartucho de prueba 120A y una segunda abertura 2214 para recibir el segundo cartucho de prueba 120B. El dispositivo PCM de canal doble 2200 incluye sustancialmente los mismos componentes y funcionalidad que se describió anteriormente con referencia a la FIG. 1 y FIG. 16 a FIG. 18, excepto que se incluyen componentes y/o hardware duplicados para admitir dos cartuchos de prueba 120 simultáneamente. De acuerdo con lo anterior, el dispositivo PCM de canal doble 2200 tiene un primer canal (es decir, el canal uno) y un segundo canal (es decir, el canal dos).

Al utilizar el dispositivo PCM de canal doble 2200, se pueden ejecutar dos pruebas simultáneamente. Por ejemplo, el dispositivo PCM de canal doble 2200 permite uno de dos escenarios: (1) un trombolastograma con

retraso en el tiempo en relación con una primera prueba (es decir, para hacer una comparación para evaluar la eficacia del tratamiento, etc.) o (2) dos pruebas distintas (por ejemplo, trombolastograma y prueba de fibrinógeno, o heparina, otra función plaquetaria, etc.). Tenga en cuenta que las pruebas duales pueden ejecutarse simultáneamente, en diferentes momentos o en momentos superpuestos (es decir, la segunda prueba se inicia mientras se ejecuta la primera prueba).

Utilizando el dispositivo PCM de canal único 100 y/o el dispositivo PCM de canal doble 2200, una cantidad de cartuchos de prueba diferentes 120 con "química" agregada para la prueba de fibrinógeno (o heparina y otras pruebas de función plaquetaria como extras) permitiría a los médicos de urgencias de traumatología, cardiología y vasculares un conjunto completo de diagnósticos clínicos relevantes para sus requisitos. Una ventaja es poder ejecutar sangre venosa completa estándar, una prueba de fibrinógeno paralela o un segundo estándar retardado en el tiempo para monitorizar el cambio/respuesta terapéuticos.

La capacidad de ejecutar un segundo cartucho de prueba dentro del mismo dispositivo PCM (por ejemplo, el dispositivo PCM de canal doble 2200), ya sea con o sin "química", aprovecharía toda la tecnología actual y también proporcionaría información clínica adicional. Sin embargo, esto podría ser más flexible que la tecnología actual y también permitiría una respuesta clínica cercana al paciente a requisitos de diagnóstico adicionales o para monitorizar la respuesta terapéutica. Esto sería útil, ya que aprovecharía la funcionalidad y versatilidad de los dispositivos actuales, pero realmente lo convertiría en un dispositivo de atención al paciente, ya que sería accesible sin las etapas de pipeteo.

La ejecución de una segunda muestra estándar dentro del mismo dispositivo PCM agrega la capacidad de ver una nueva curva en el mismo paciente, ejecutada ya sea después de un cambio terapéutico, es decir, administración de plasma, o un cambio significativo en la condición clínica junto con el primer trazo para una comparación directa sin detener la primera prueba o requerir un segundo dispositivo PCM.

Utilizando, por ejemplo, el dispositivo PCM de canal doble 2200, los trazos con retardo temporal se pueden visualizar en la misma pantalla al mismo tiempo. El canal dos también se podría utilizar para ejecutar un cartucho con "química", como se explicó anteriormente. Las oportunidades clave para la química adicional incluyen:

(1) El fibrinógeno es una prueba importante que esencialmente elimina toda la función plaquetaria y, por lo tanto, prueba solo la función de la proteína coagulable. El fibrinógeno se considera cada vez más como una prueba clave para establecer la hemostasia del paciente. Además, las intervenciones terapéuticas ahora se basan en esta prueba.

(2) Otras pruebas químicas podrían incluir: (a) una prueba activada por factor tisular similar a ExTEM y TEG rápida; (b) una prueba de heparinasa para permitir la comparación de una prueba prolongada con una muestra excluida de heparina (esto es más útil en el quirófano cardíaco, pero ocasionalmente se usa en otras áreas); y (c) una prueba de función plaquetaria que es la otra prueba que se ofrece como "complemento" para TEG y RoTEM. Esto también podría incluir pruebas de función y recuento de plaquetas.

Los analizadores de función plaquetaria "estándar" tienen como objetivo trabajar de una manera similar, pero algunos analizadores utilizan química para probar la función específica del receptor de activación plaquetaria (ADP, Cyclo ox), que puede determinar si la aspirina o el clopidogrel están realmente funcionando. Esto también podría incorporarse dentro de los dispositivos PCM descritos actualmente, siempre que se introduzca "química" adicional.

Además de las pruebas de coagulación, también se pueden realizar pruebas de no coagulación. Por ejemplo, con respecto a la hemoglobina, la adición de un ensayo de hemoglobina cerca del paciente a un tromboelastograma sería muy útil para el médico, ya que actualmente también se solicita. Es posible introducir una prueba óptica a través de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 en la misma muestra, lo que reduciría el retraso temporal o la dependencia de otra prueba cerca del paciente. Además, la incorporación de un ensayo separado en el mismo dispositivo sería, por lo tanto, beneficiosa.

En lo que respecta a la glucemia, la misma se suele medir en situaciones de hemorragia y, aunque la tecnología está muy extendida, un sensor electroquímico combinado de glucosa oxidasa podría proporcionar la información de forma más sencilla que las prácticas actuales. La práctica actual consiste en utilizar un monitor independiente que utiliza sangre capilar o medir la glucosa como parte de un análisis de gases en sangre arterial (lo que, en la práctica, no es lo ideal).

En lo que respecta al análisis de gases en sangre arterial, los analizadores de gases en sangre arterial han dejado de utilizarse en los laboratorios y se han incorporado a las áreas de cuidados intensivos durante los últimos 10 a 15 años. Los dispositivos PCM que se han presentado en la actualidad tienen una ventaja adicional: las muestras repetidas se analizan esencialmente durante los casos más importantes de una manera similar a la coagulación repetida.

El dispositivo PCM 100 o 2200 que se ha presentado en la actualidad también se puede utilizar para realizar pruebas de recuento de plaquetas y Hb. Utilizando, por ejemplo, el dispositivo PCM de canal doble 2200, se pueden realizar pruebas de recuento de plaquetas y Hb in situ utilizando placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122. Las ventajas incluyen: (1) se puede realizar una comprobación óptica en la muestra exacta para la coagulación, (2) elimina la variación entre la extracción de sangre/punción en el dedo-venosa-arterial/sin pipeteo, (3) elimina la necesidad de pruebas adicionales (por ejemplo, pruebas de laboratorio o hemo-cue), (4) empaquetaduras vasculares/de anemia y (5) prueba de recuento de plaquetas (también utilizando placas ópticas 122).

El método reivindicado actualmente es como se define en las reivindicaciones. Haciendo referencia ahora a la FIG. 23, se presenta un diagrama de flujo de un ejemplo de un método 2300 de medición de la respuesta de coagulación en una muestra de sangre utilizando, por ejemplo, el dispositivo PCM 100 y el cartucho de prueba 120. El método 2300 incluye las siguientes etapas.

En una etapa 2310, se coloca una gota de muestra de sangre entre y en contacto con las superficies enfrentadas primera y segunda de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 dispuestas de forma opuesta del cartucho de prueba 120. En un ejemplo, se utiliza un dispositivo de introducción de sangre desechable 160 para colocar la muestra de sangre entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A y 122B.

En una etapa 2315, al menos una placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 se mueve linealmente con respecto a la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 a una velocidad predeterminada suficiente para activar las plaquetas mediante la exposición a fuerzas de corte. En un ejemplo, se utiliza el actuador 118A del dispositivo PCM 100 para mover la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122A linealmente con respecto a la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122B a una velocidad predeterminada suficiente para activar las plaquetas mediante la exposición a fuerzas de corte. En otro ejemplo, el actuador 118B del dispositivo PCM 100 se utiliza para mover la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122B linealmente con respecto a la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122A a una velocidad predeterminada suficiente para activar las plaquetas mediante la exposición a fuerzas de corte. En otro ejemplo más, los actuadores 118A y 118B del dispositivo PCM 100 se utilizan para mover ambas placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A y 122B linealmente una con respecto a la otra a una velocidad predeterminada suficiente para activar las plaquetas mediante la exposición a fuerzas de corte.

En una etapa 2320, utilizando, por ejemplo, el sistema óptico 114 del dispositivo PCM 100, se realiza una operación de detección óptica (es decir, a través de la medición del desplazamiento mecánico) de la interacción entre las superficies de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B, resultante de los cambios en la viscosidad del fluido de muestra y la unión a las superficies para medir la respuesta de coagulación de la gota de sangre.

Haciendo referencia ahora a la FIG. 24, se presenta un diagrama de flujo de un método 2400, que es otro ejemplo de un método de medición de la respuesta de coagulación en una muestra de sangre utilizando, por ejemplo, el dispositivo PCM 100 y el cartucho de prueba 120. El método 2400 puede incluir, pero no se limita a, las siguientes etapas.

En una etapa 2410, se coloca una gota de muestra de sangre entre y en contacto con las superficies enfrentadas primera y segunda de las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 dispuestas de forma opuesta del cartucho de prueba 120. En un ejemplo, se utiliza un dispositivo de introducción de sangre desechable 160 para colocar la muestra de sangre entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A y 122B.

En una etapa 2415, al menos una placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 se mueve linealmente con respecto a la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 a una primera velocidad. En un ejemplo, se utiliza el actuador 118A del dispositivo PCM 100 para mover la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122A linealmente con respecto a la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122B a una primera velocidad. En otro ejemplo, el actuador 118B del dispositivo PCM 100 se utiliza para mover la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122B linealmente con respecto a la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122A a una primera velocidad. En otro ejemplo más, los actuadores 118A y 118B del dispositivo PCM 100 se utilizan para mover ambas placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A y 122B linealmente una con respecto a la otra a una primera velocidad.

En una etapa 2420, utilizando, por ejemplo, el sistema óptico 114 del dispositivo PCM 100, se detecta ópticamente una primera respuesta de coagulación de la sangre indicativa de la respuesta de plaquetas en la sangre.

En una etapa 2425, al menos una placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 se mueve linealmente con respecto a la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 a una segunda velocidad. En un ejemplo, el actuador 118A del dispositivo PCM 100 se utiliza para mover la placa de polímero termoplástico

rellena de vidrio 122A linealmente con respecto a la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122B a una segunda velocidad. En otro ejemplo, el actuador 118B del dispositivo PCM 100 se utiliza para mover la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122B linealmente con respecto a la placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122A a una segunda velocidad. En otro ejemplo más, los actuadores 118A y 118B del dispositivo PCM 100 se utilizan para mover ambas placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A y 122B linealmente una con respecto a la otra a una segunda velocidad.

En una etapa 2430, utilizando, por ejemplo, el sistema óptico 114 del dispositivo PCM 100, se detecta ópticamente una segunda respuesta de coagulación de la sangre indicativa de polimerización de fibrina.

En el método 2300 de la FIG. 23 y/o el método 2400 de la FIG. 24, para detectar dos tipos diferentes de respuesta de coagulación, las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 se pueden mover una con respecto a la otra a una primera velocidad y una respuesta se puede detectar ópticamente, y después se pueden mover a una segunda velocidad que es más lenta que la primera velocidad y una segunda respuesta se puede detectar ópticamente, típicamente la polimerización de fibrina. Además, en el caso en el que solo se mueve una placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122, se debe apreciar que la respuesta viscoelástica de la muestra de sangre en las superficies de ambas placas de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 puede hacer que el movimiento de la primera placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 induzca el movimiento de la segunda placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 ("movimiento acoplado"), que se puede medir como indicativo de la respuesta viscoelástica de la sangre, lo que conduce en última instancia a conclusiones que se pueden inferir en relación con la respuesta de coagulación. Además, al mover las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 a diferentes velocidades a lo largo del tiempo, se pueden medir los cambios en el estado viscoelástico de la muestra de sangre a medida que se forma un coágulo, lo que también es indicativo de la respuesta de coagulación.

En algunas realizaciones, el método 2300 de la FIG. 23 y/o el método 2400 de la FIG. 24 incluye mover una placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 con relación a la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 de una manera que hace que la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 se mueva debido al acoplamiento viscoelástico entre la sangre y la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122; y determinar las propiedades viscoelásticas de la sangre a partir del movimiento de la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122. En otras realizaciones, el método incluye además detectar las tasas de deformación provocadas por el movimiento de la una placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 y la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 provocado por el acoplamiento viscoelástico entre la una placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 y la otra placa de polímero termoplástico rellena de vidrio 122 provocado por la muestra de sangre; y determinar el estado de coagulación de la sangre mediante análisis de inferencia basado en la viscoelasticidad de la muestra de sangre determinada a partir del acoplamiento mecánico entre las dos placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122 y las tasas de deformación resultantes. En otras realizaciones más, el método 2300 de la FIG. 23 y/o el método 2400 de la FIG. 24 incluyen además la medición continua de la viscoelasticidad de la sangre a lo largo del tiempo para controlar los cambios a lo largo del tiempo de la respuesta de coagulación de la sangre. En algunos casos de la divulgación, la gota de muestra de sangre proviene directamente del cuerpo de un sujeto.

En otras realizaciones, el cartucho de prueba 120 se puede utilizar para medir la viscosidad de una multitud de fluidos distintos de la sangre, incluidos fluidos no biológicos. Por ejemplo, utilizando dispositivos y métodos similares a los que se enseñan en este documento, se puede medir la viscosidad de cualquier cantidad de otros fluidos, incluidos fluidos no biológicos, con un valor significativamente menor que el de los métodos de medición actuales.

Haciendo referencia ahora a la FIG. 25, se muestra un diagrama de flujo de un ejemplo de un método 2500 para introducir sangre en un cartucho de prueba (por ejemplo, el cartucho de prueba 120) utilizando el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 divulgado en este documento. El método 2500 puede incluir, entre otros, las siguientes etapas:

En una etapa 2510, el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 de la presente invención se inserta en el cartucho de prueba 120. Por ejemplo, el extremo de salida 170 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 se inserta en el canal de introducción de sangre 140 formado por la disposición de los portadores de placa 134A, 134B en el cartucho de prueba 120.

En una etapa 2515, se inserta una gota de sangre en la entrada 168 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 y luego la sangre fluye hacia el canal de fluido 162 del dispositivo de introducción de sangre desechable 160 por acción capilar.

En una etapa 2520, se permite que la sangre se mueva desde el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 hacia el cartucho de prueba 120 hasta que la sangre deje de moverse. Es decir, por acción capilar, la sangre fluye desde el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 hacia el espacio entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B del cartucho de prueba 120. Cuando el

espacio entre las placas de polímero termoplástico rellenas de vidrio 122A, 122B se llena de sangre, el flujo de sangre desde el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 se detiene automáticamente.

En una etapa 2525, el dispositivo de introducción de sangre desechable 160 se retira del cartucho de prueba 120 después de que la sangre ha dejado de moverse hacia el cartucho de prueba 120.

- 5 Siguiendo la convención de larga data de la ley de patentes, los términos “un”, “una” y “el” se refieren a “uno o más” cuando se usan en esta solicitud, incluidas las reivindicaciones. Así, por ejemplo, la referencia a “un sujeto” incluye una pluralidad de sujetos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario (por ejemplo, una pluralidad de sujetos), y así sucesivamente.
- 10 A lo largo de esta especificación y las reivindicaciones, los términos “comprender”, “comprende” y “que comprende” se utilizan en un sentido no exclusivo, excepto cuando el contexto requiere lo contrario. Asimismo, el término “incluir” y sus variantes gramaticales pretenden ser no limitativos, de modo que la enumeración de elementos de una lista no excluya otros elementos similares que puedan sustituirse o añadirse a los elementos enumerados.
- 15 Para los fines de esta especificación y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades, tamaños, dimensiones, proporciones, formas, formulaciones, parámetros, porcentajes, parámetros, cantidades, características y otros valores numéricos utilizados en la especificación y las reivindicaciones, deben entenderse como modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”, aunque el término “aproximadamente” no aparezca expresamente con el valor, la cantidad o el rango. De acuerdo con lo anterior, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente especificación y en las reivindicaciones adjuntas no son ni tienen por qué ser exactos, sino que pueden ser aproximados y/o mayores o menores según se desee, reflejando tolerancias, factores de conversión, redondeo, error de medición y similares, y otros factores conocidos por los expertos en la materia en función de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante la materia objeto de la presente divulgación. Por ejemplo, el término “aproximadamente”, cuando se refiere a un valor, puede tener la intención de abarcar variaciones de, en algunas realizaciones,  $\pm 100\%$  en algunas realizaciones  $\pm 50\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 20\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 10\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 5\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 1\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 0,5\%$  y en algunas realizaciones  $\pm 0,1\%$  con respecto a la cantidad especificada, ya que dichas variaciones son apropiadas para llevar a cabo los métodos de la presente divulgación o emplear las composiciones de la presente divulgación.
- 20
- 25
- 30 Además, el término “aproximadamente” cuando se utiliza en relación con uno o más números o rangos numéricos, debe entenderse que se refiere a todos esos números, incluidos todos los números en un rango y modifica ese rango extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. La mención de rangos numéricos por criterios de referencia incluye todos los números, por ejemplo, números enteros, incluidas sus fracciones, incluidos dentro de ese rango (por ejemplo, la mención de 1 a 5 incluye 1, 2,
- 35 3, 4 y 5, así como sus fracciones, por ejemplo, 1.5, 2.25, 3.75, 4.1 y similares) y cualquier rango dentro de ese rango.

REIVINDICACIONES

1. Un método para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre, que comprende las etapas de:
  - 5 a. colocar una gota de muestra de sangre entre y en contacto con una primera superficie y una segunda superficie de elementos de polímero termoplástico relleno de vidrio dispuestos de forma opuesta (122A, 122B), en el que los elementos de polímero termoplástico relleno de vidrio son ópticamente transparentes;
  - b. mover al menos un elemento (122A, 122B) linealmente con respecto al otro elemento (122A, 122B) a una velocidad predeterminada suficiente para activar las plaquetas mediante la exposición a fuerzas de corte; y
  - 10 c. detectar ópticamente, mediante la medición del desplazamiento mecánico, la interacción entre la primera y la segunda superficies resultantes de los cambios en la viscosidad del fluido de muestra y la unión a las superficies de los elementos (122A, 122B) para medir la respuesta de coagulación de la gota de sangre.
2. El método de la reivindicación 1, que comprende además mover al menos un miembro (122A, 122B) a una primera velocidad y detectar ópticamente la adherencia de la gota de muestra de sangre a la superficie de los miembros (122A, 122B) para determinar la respuesta plaquetaria durante la coagulación.
- 15 3. El método de la reivindicación 2, que comprende además mover posteriormente al menos un miembro (122A, 122B) a una segunda velocidad más lenta que la primera velocidad, y detectar ópticamente el nivel de coagulación de la muestra de sangre como indicativo de la respuesta de polimerización de fibrina.
4. Un cartucho de prueba (120) para usar con un dispositivo de detección óptica (100) para medir la respuesta de coagulación en una muestra de sangre, que comprende un primer miembro (122A) que tiene una primera superficie, y un segundo miembro (122B) que tiene una segunda superficie, el primer miembro (122A)
  - 20 posicionado para que la primera superficie esté orientada hacia la segunda superficie del segundo miembro (122B), y espaciado una cantidad suficiente para permitir que una gota de muestra de sangre entre en contacto con la primera superficie y la segunda superficie e inicie la coagulación, y el primer miembro (122A) y el segundo miembro (122B) son linealmente móviles uno con respecto al otro, en el que el primer (122A) y el segundo
    - 25 miembro (122B) comprenden un polímero termoplástico relleno de vidrio, en el que los miembros de polímero termoplástico relleno de vidrio son ópticamente transparentes.
5. El cartucho de prueba (120) de la reivindicación 4, en el que el cartucho de prueba (120) está configurado para ser desechable después del uso.
6. El cartucho de prueba (120) de la reivindicación 4, que comprende además un mecanismo de control de
  - 30 humedad (124).
7. El cartucho de prueba (120) de la reivindicación 6, en el que el mecanismo de control de humedad (124) comprende una almohadilla similar a una esponja (146A, 146B) dentro de una bolsa de humedad, y además en el que la bolsa de humedad comprende una cubierta extraíble.
8. El cartucho de prueba (120) de la reivindicación 7, en el que la cubierta extraíble está configurada para ser
  - 35 opcionalmente retirada para exponer la almohadilla similar a una esponja (146A, 146B) a un entorno interior del dispositivo.
9. El cartucho de prueba (120) de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, que comprende además un mecanismo de control de temperatura (116) configurado para mantener una temperatura deseada dentro del dispositivo.
10. El cartucho de prueba (120) de la reivindicación 9, en el que el mecanismo de control de temperatura (116)
  - 40 comprende un calentador.
11. El cartucho de prueba (120) de la reivindicación 9 o 10, en el que el mecanismo de control de temperatura (116) comprende un dispositivo de enfriamiento.
12. El cartucho de prueba (120) de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en el que el primer miembro
  - 45 (122A) y el segundo miembro (122B) comprenden además características de acoplamiento (136A, 136B) configuradas para acoplarse con un mecanismo de accionamiento en el dispositivo de detección óptica.
13. El cartucho de prueba (120) de la reivindicación 12, en el que las características de acoplamiento (136A, 136B) comprenden una o más nervaduras de contacto de pinza (221) y proyecciones (137).
14. El cartucho de prueba (120) de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, que comprende además un
  - 50 receptáculo (220) para un mecanismo de introducción de sangre (160), en el que el receptáculo (220) está configurado para proporcionar una ruta para que la gota de muestra de sangre pase desde el mecanismo de introducción de sangre (160) hasta un punto entre la primera superficie y la segunda superficie.

- 5 15. El cartucho de prueba (120) de la reivindicación 14, que comprende además el mecanismo de introducción de sangre (160), en el que el mecanismo de introducción de sangre comprende una parte superior abierta (168); una parte de embudo (166); un fondo plano; y un borde unido (164) a la parte de embudo (166); en el que la parte superior abierta (168) comprende una abertura más grande que una abertura en la parte inferior plana (170), y además en el que el mecanismo de introducción de sangre está configurado de manera que una cantidad deseada de sangre introducida en la parte superior abierta puede pasar a través del mecanismo de introducción de sangre (160) y dentro del receptáculo (220) del cartucho de prueba (120), proporcionando así la gota de muestra de sangre al dispositivo (100).

100

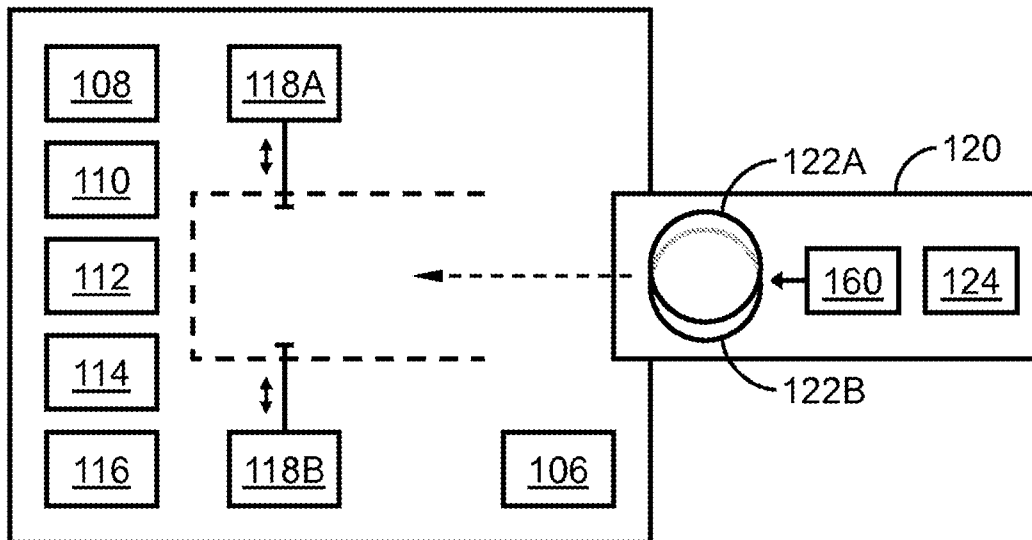
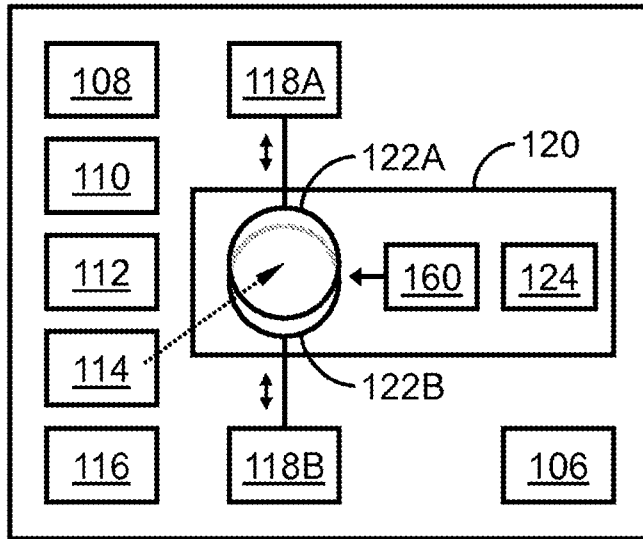
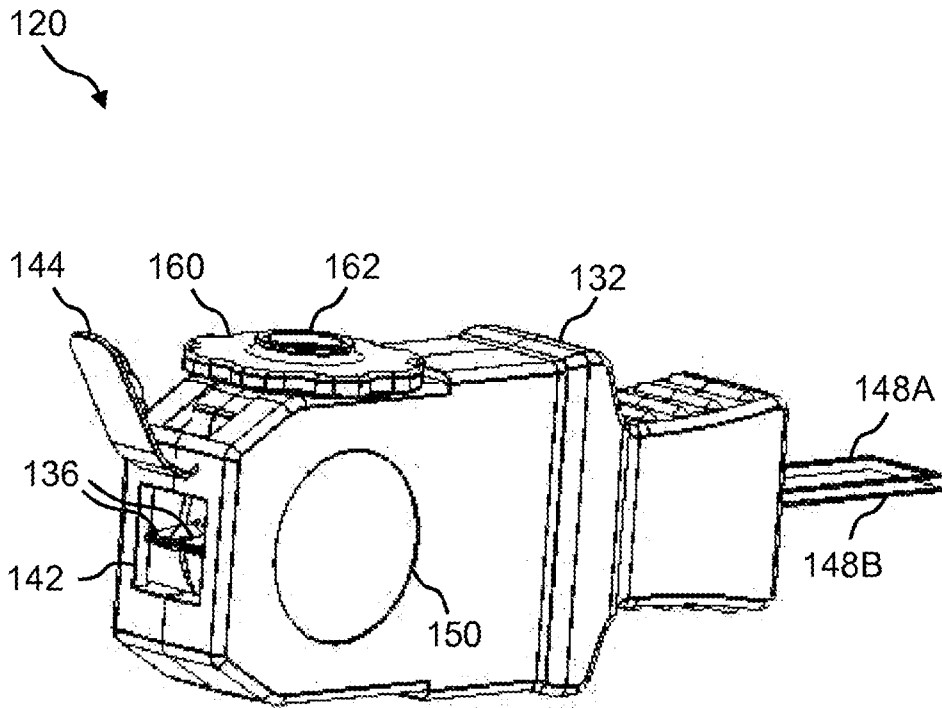
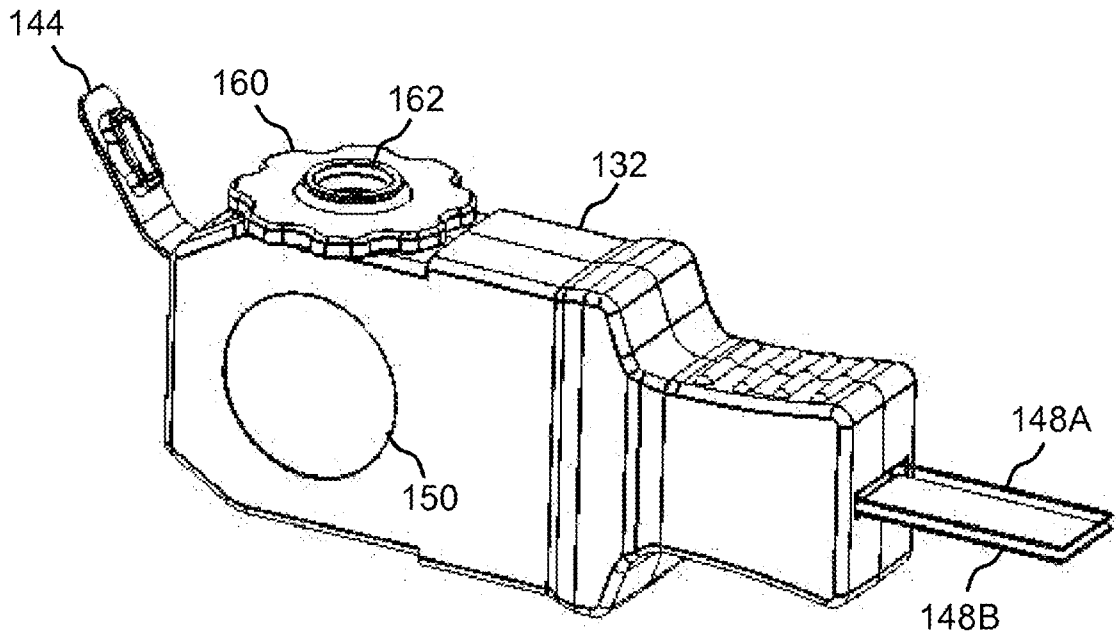


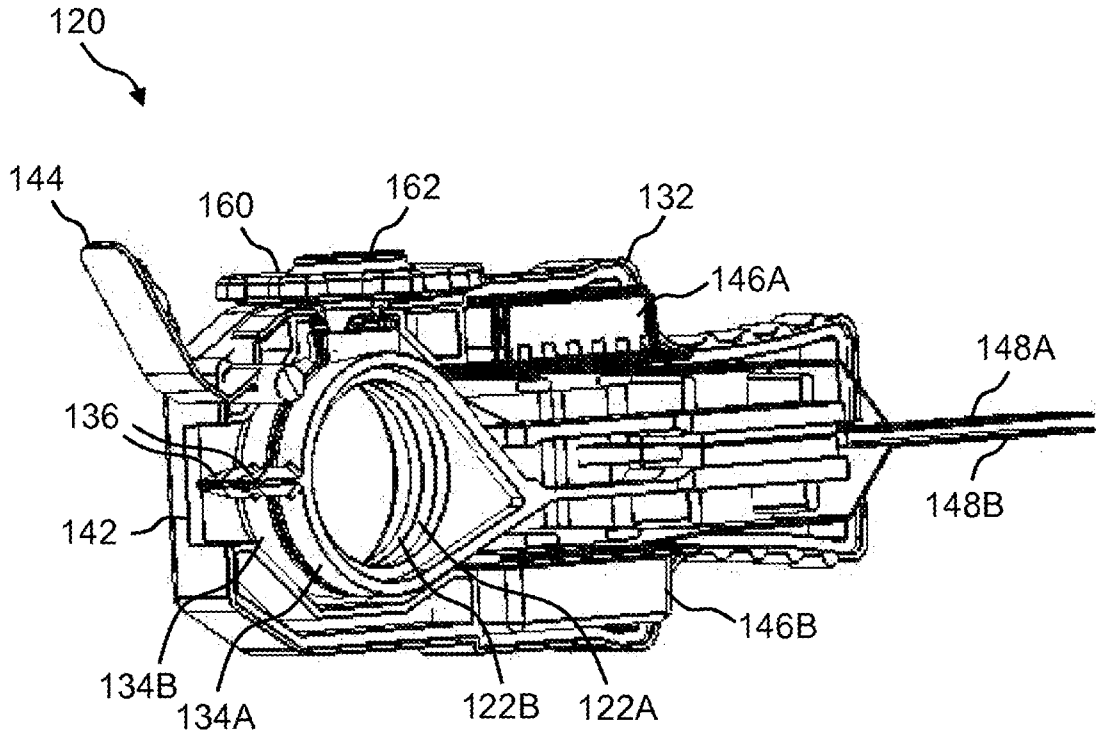
FIG. 1



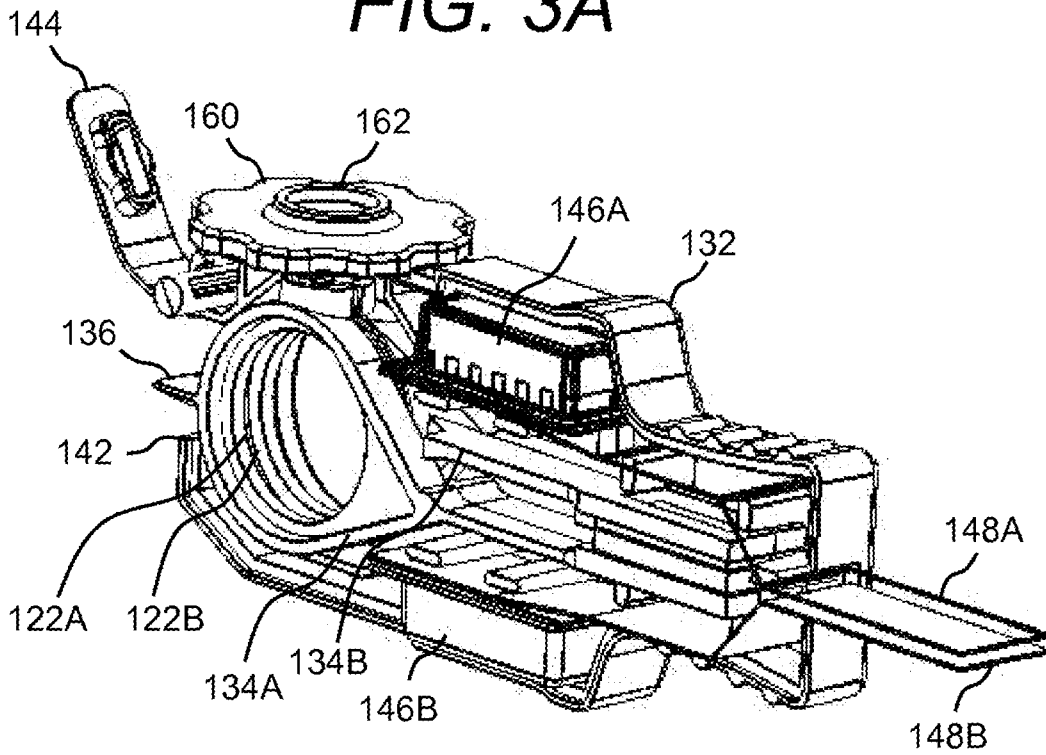
**FIG. 2A**



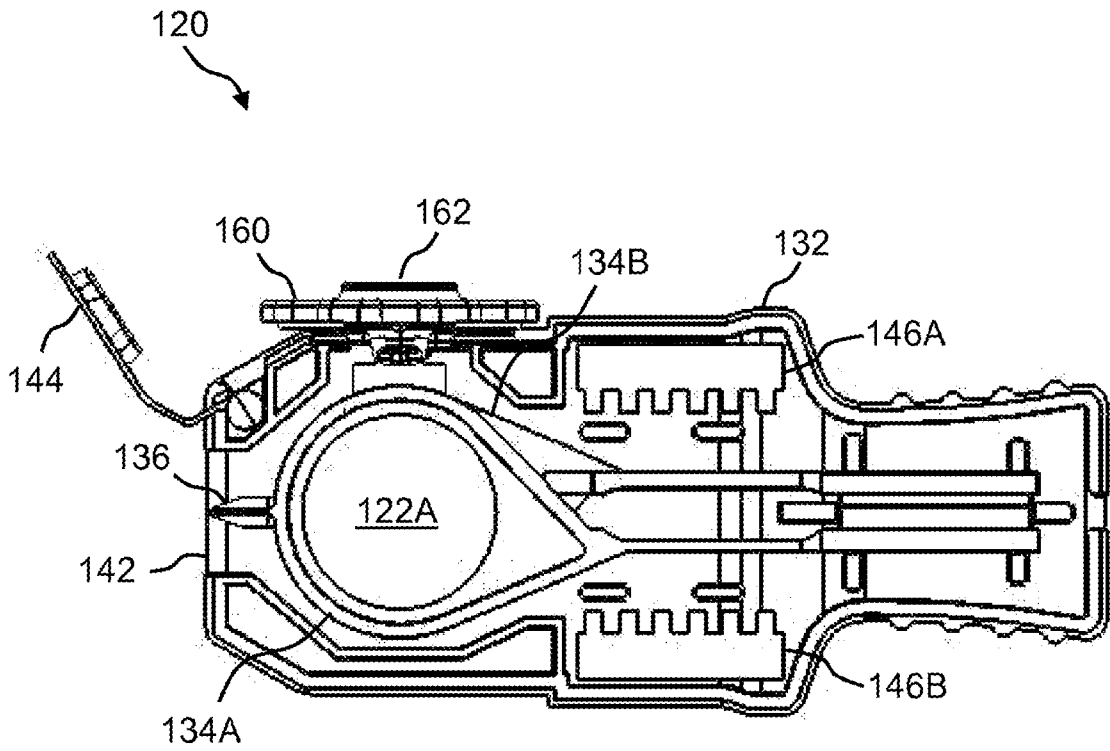
**FIG. 2B**



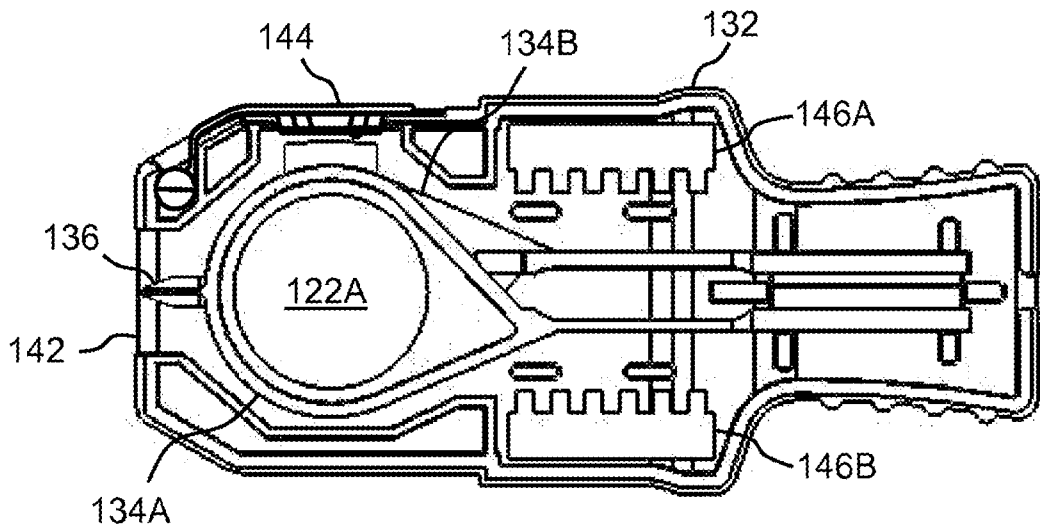
**FIG. 3A**



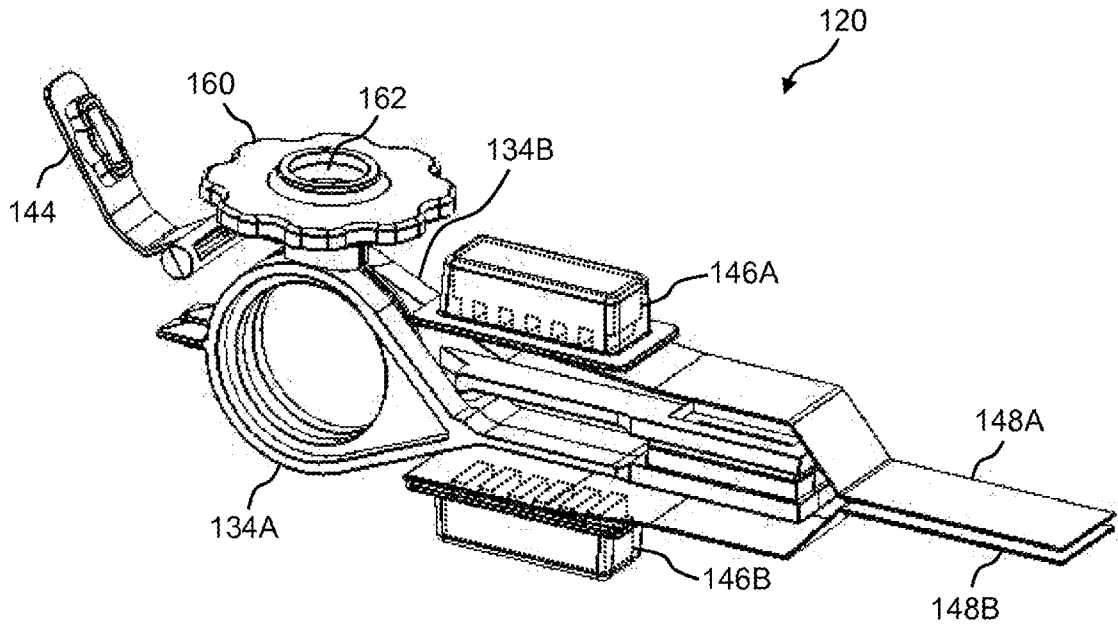
**FIG. 3B**



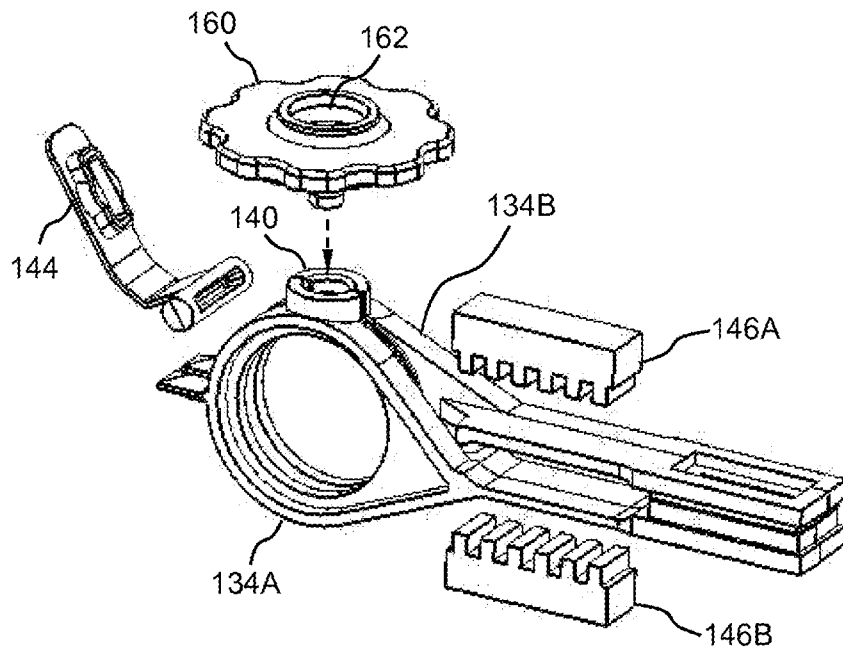
**FIG. 4A**



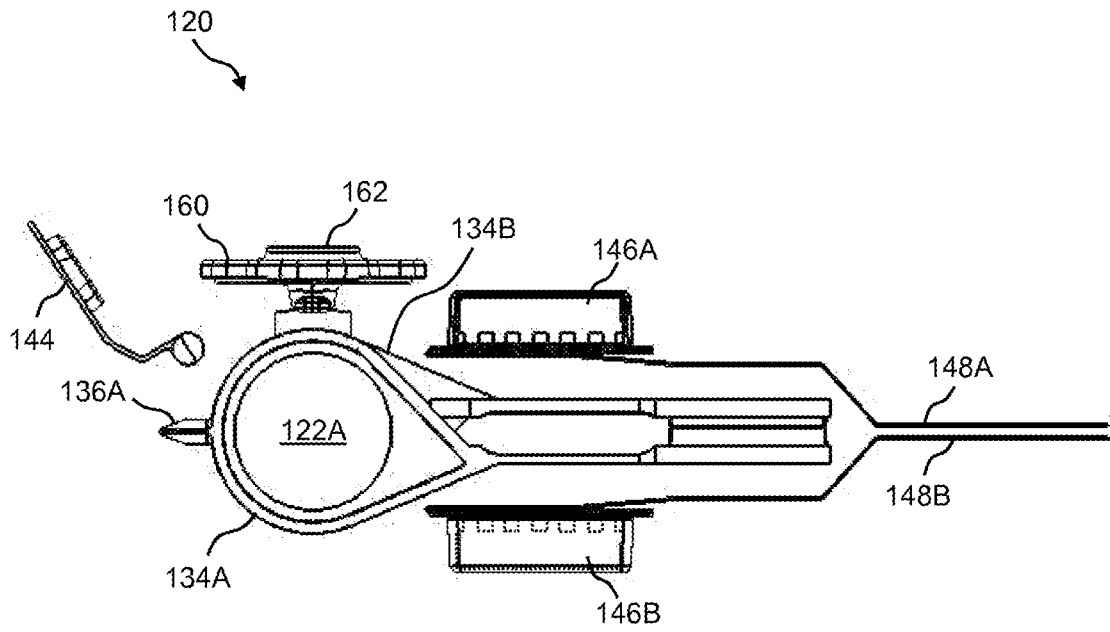
**FIG. 4B**



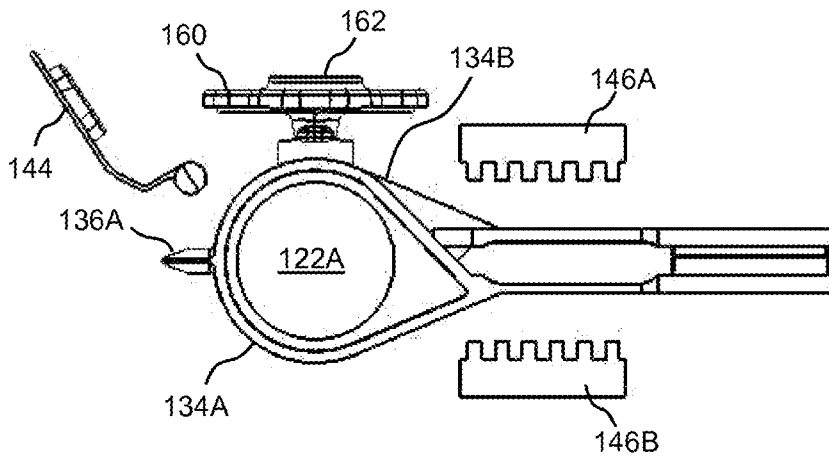
**FIG. 5A**



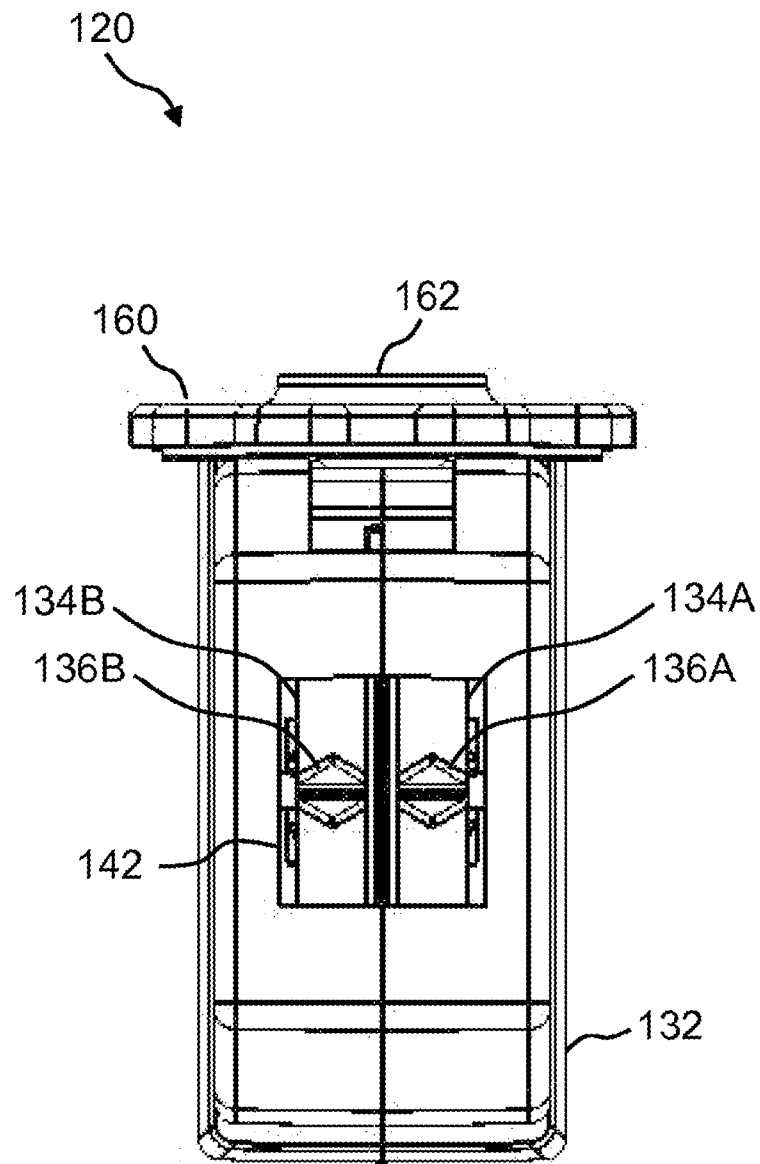
**FIG. 5B**



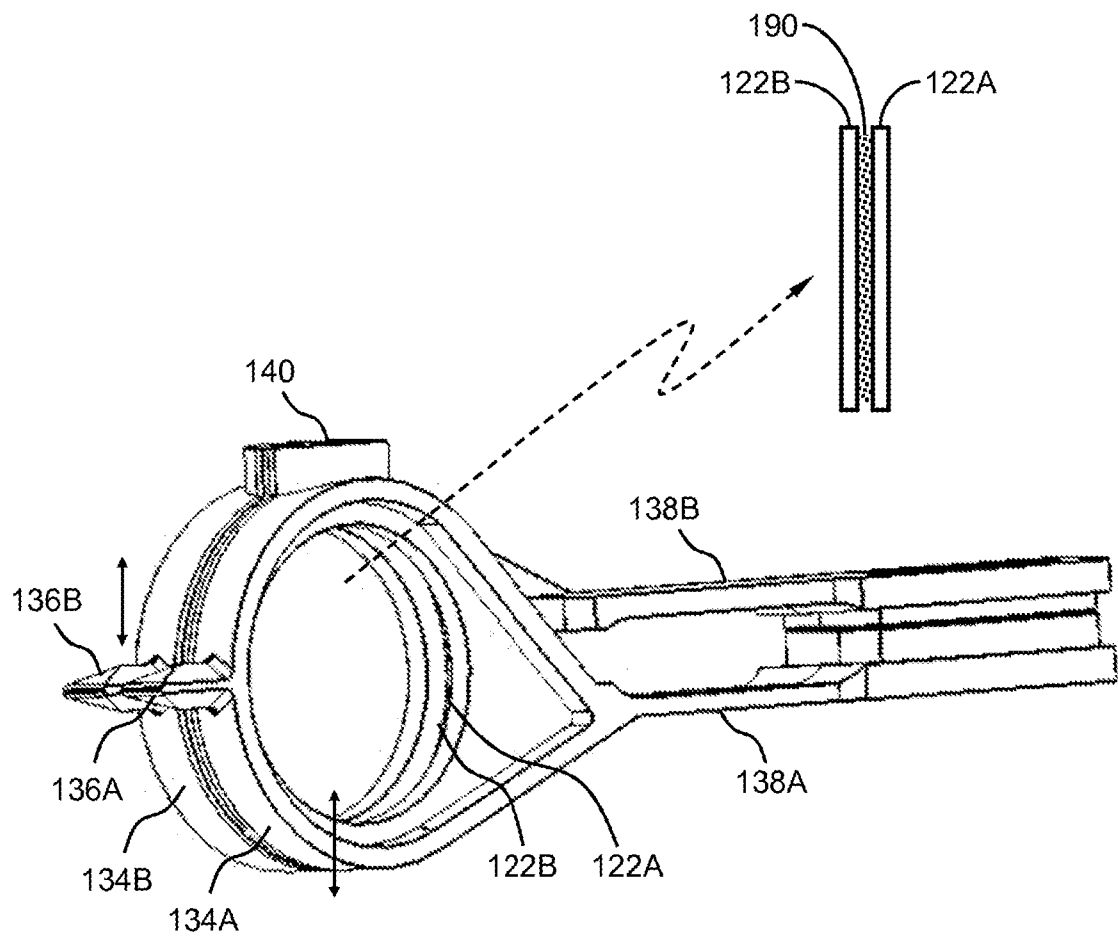
**FIG. 6A**



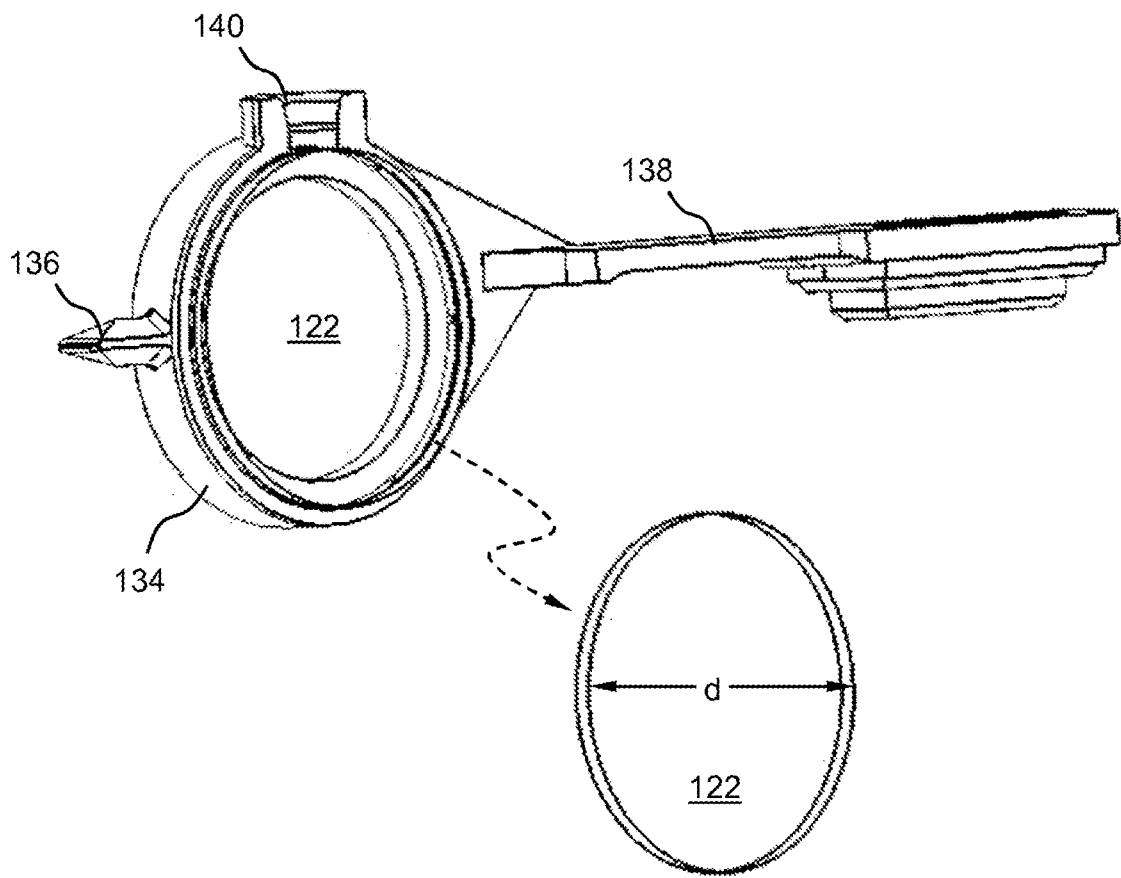
**FIG. 6B**



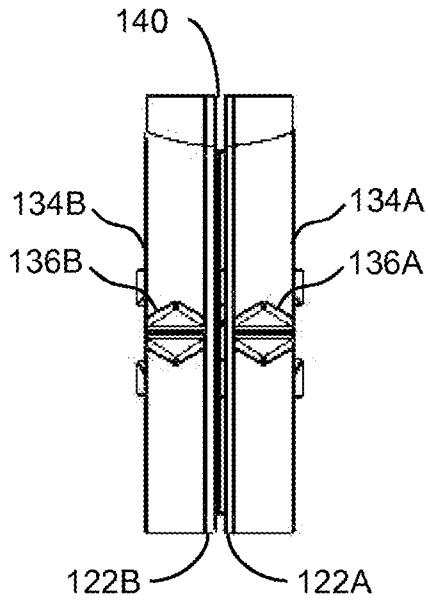
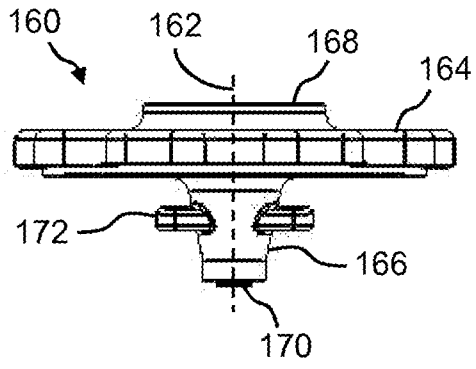
**FIG. 7**



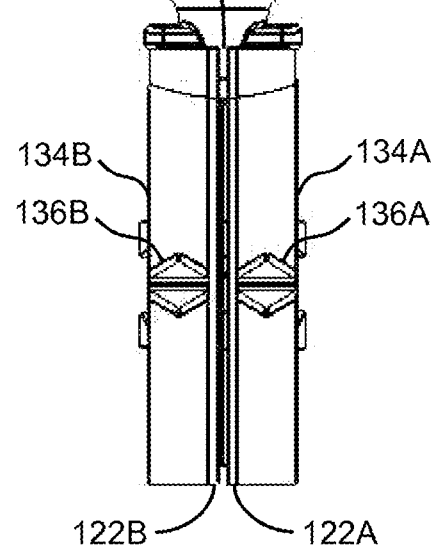
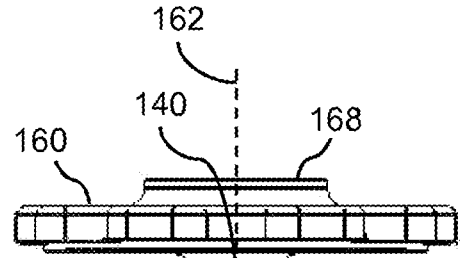
**FIG. 8**



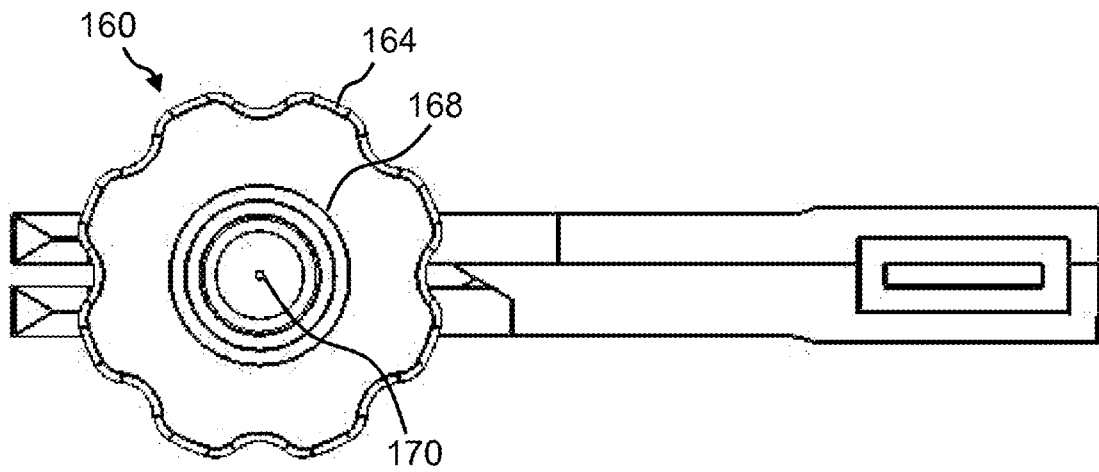
**FIG. 9**



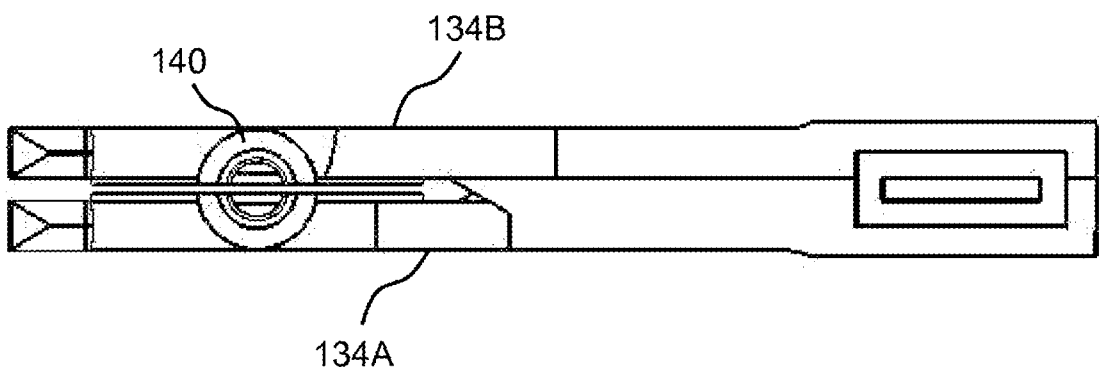
**FIG. 10A**



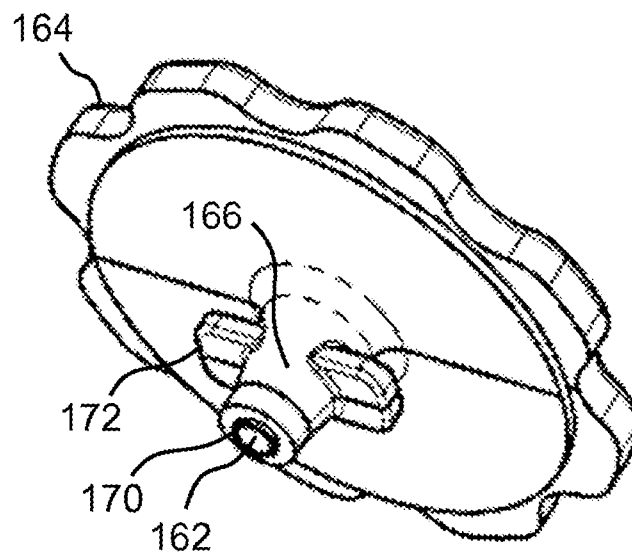
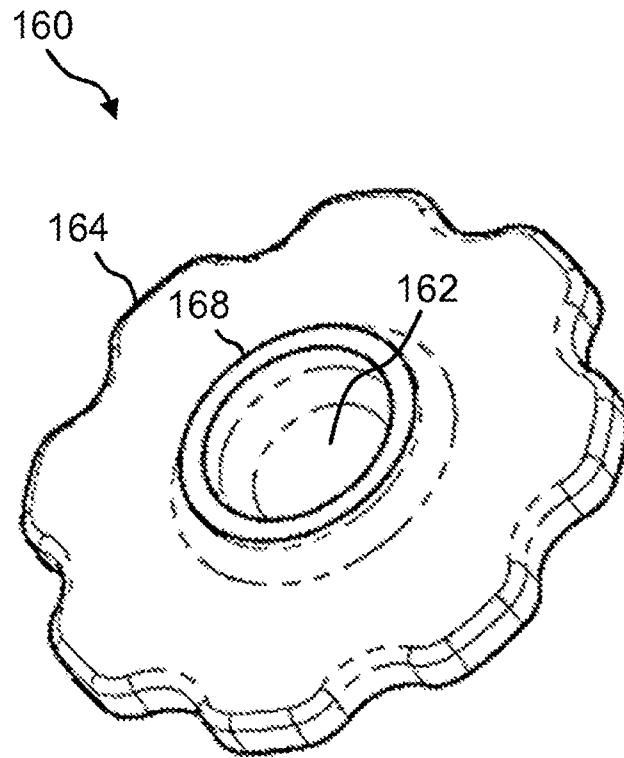
**FIG. 10B**



**FIG. 11A**



**FIG. 11B**



**FIG. 12**

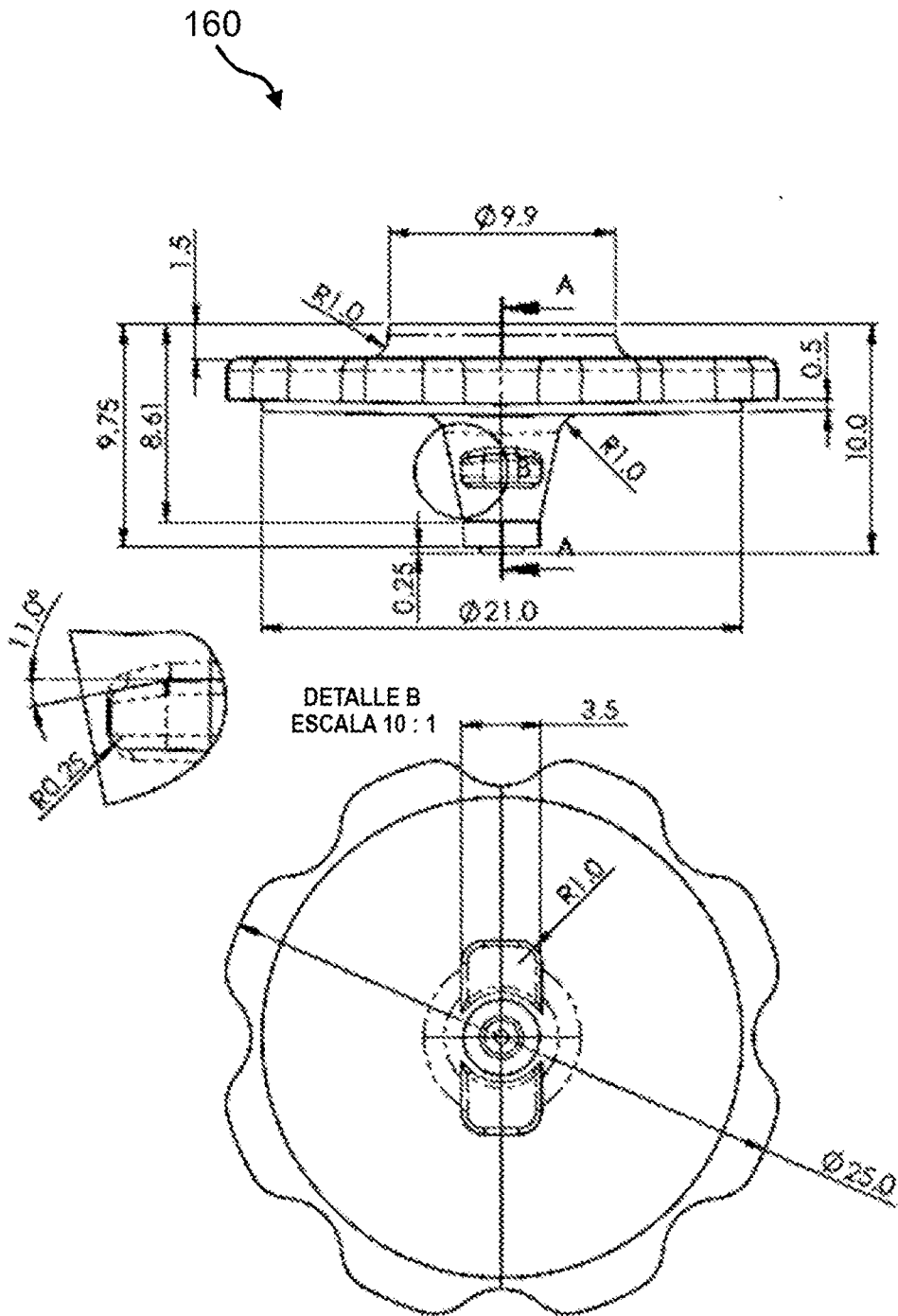


FIG. 13

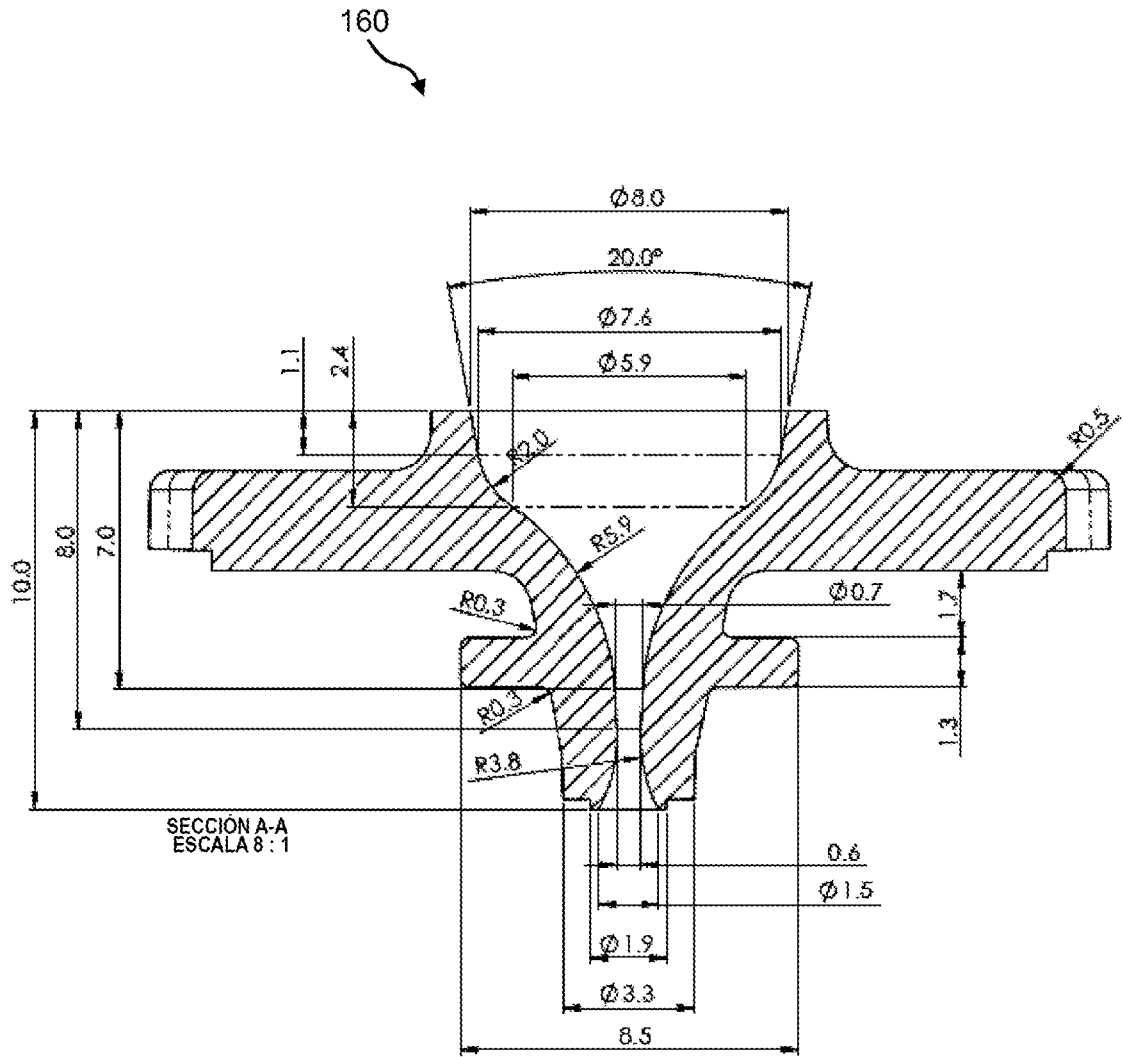
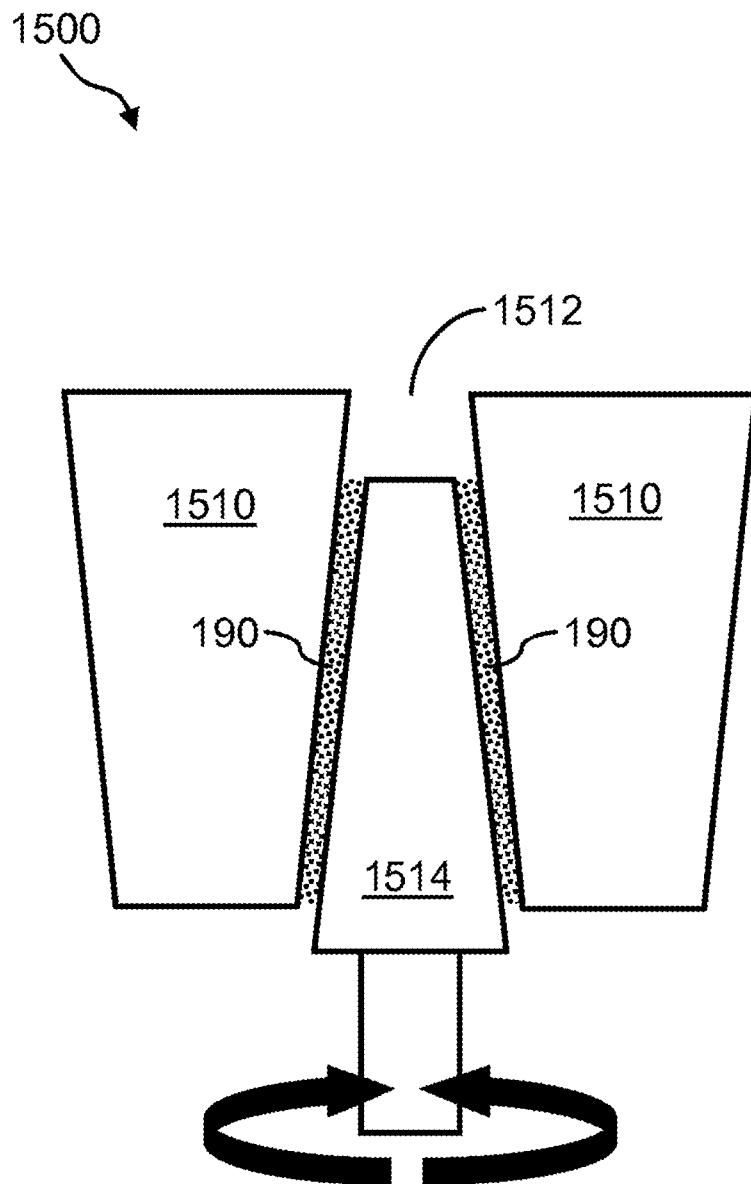
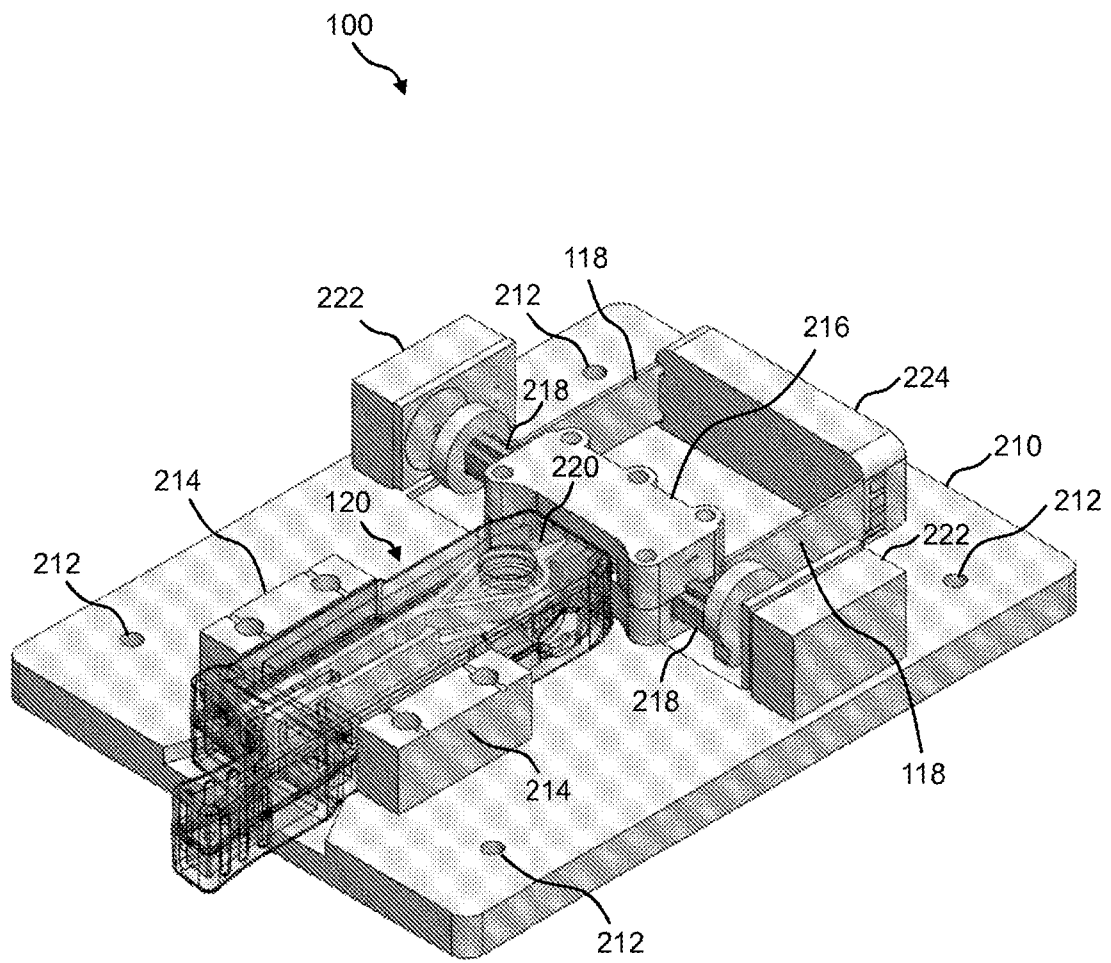


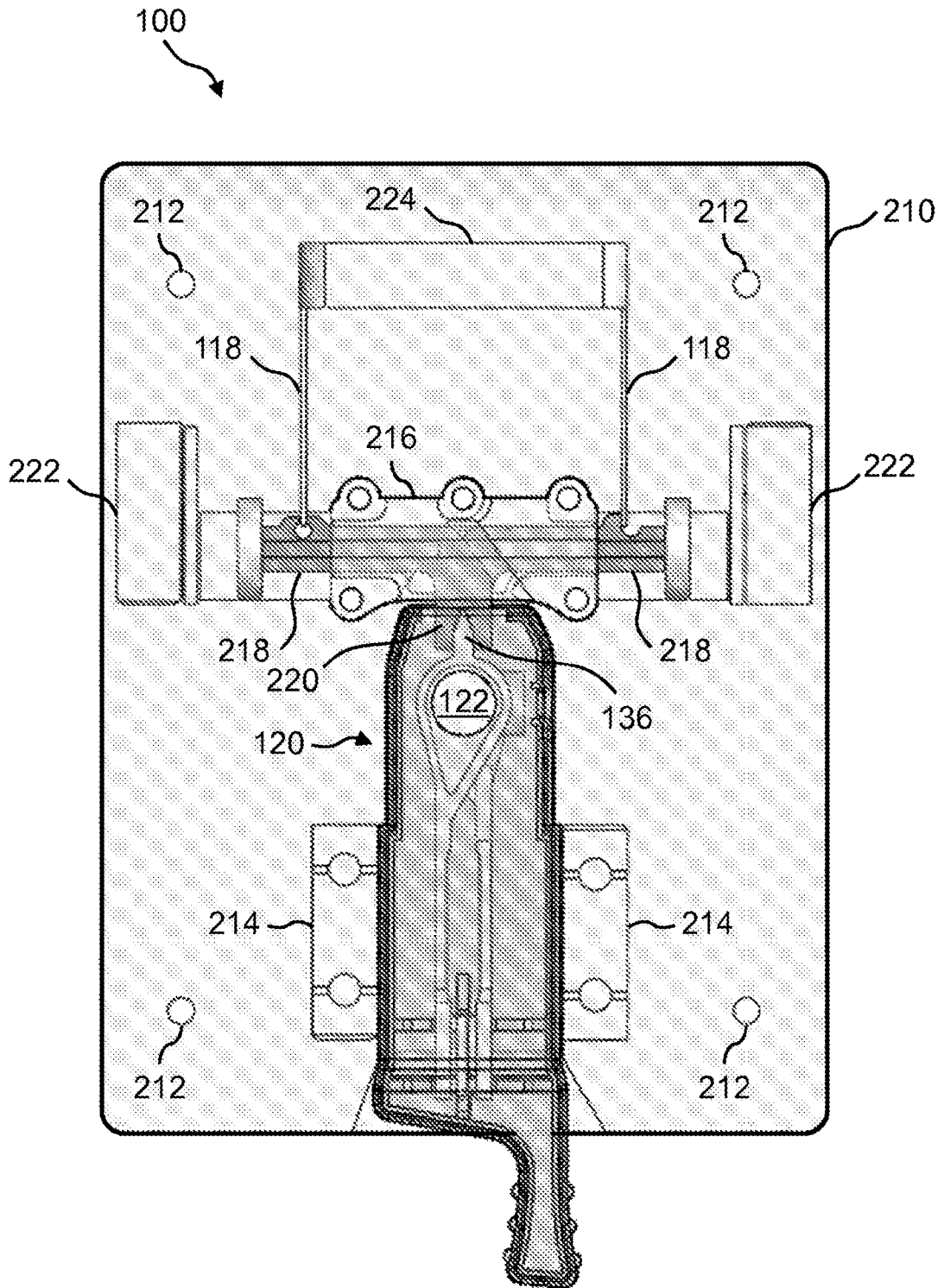
FIG. 14



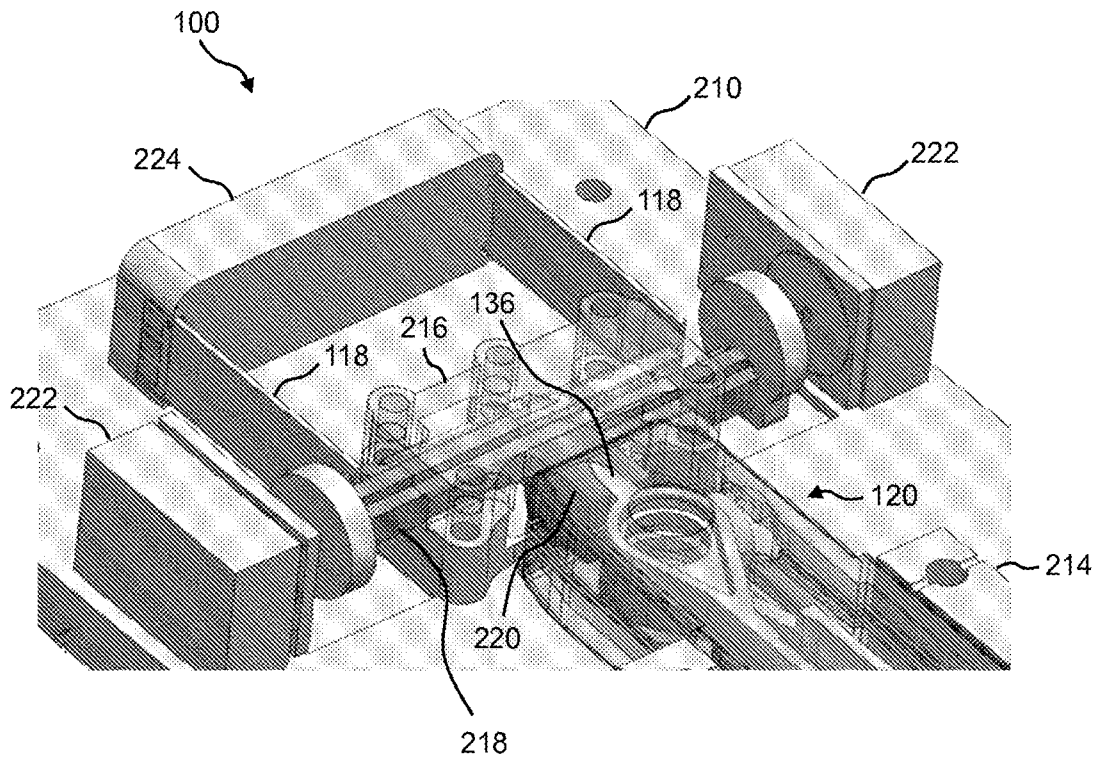
**FIG. 15**



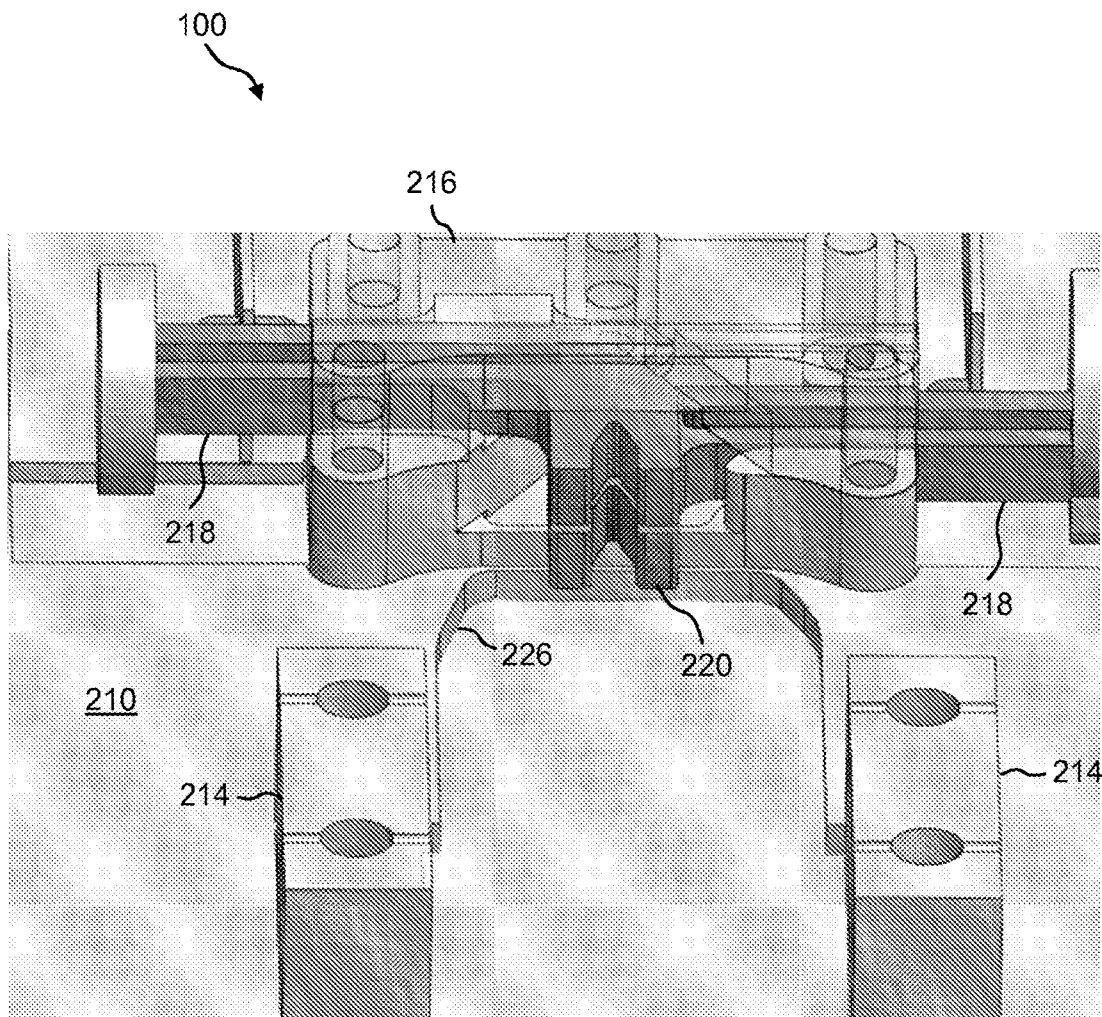
**FIG. 16**



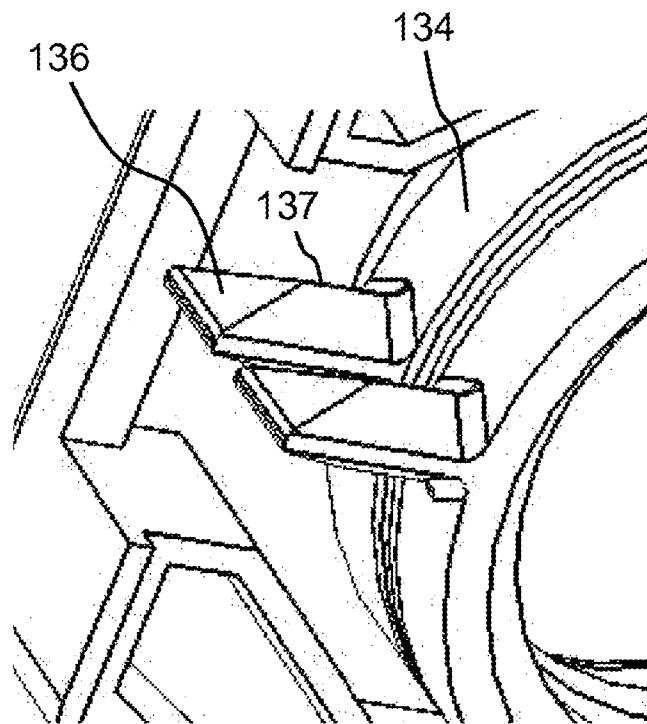
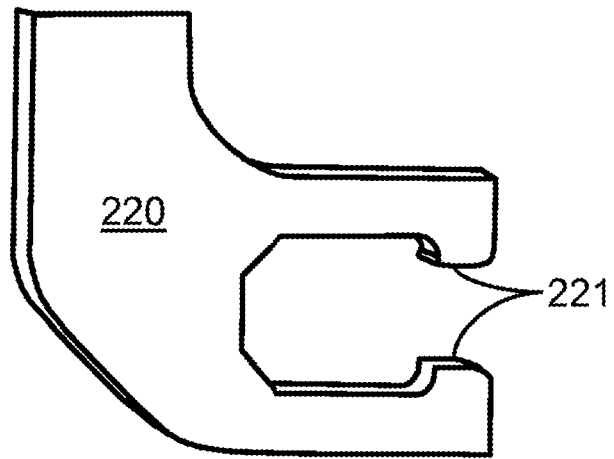
**FIG. 17**



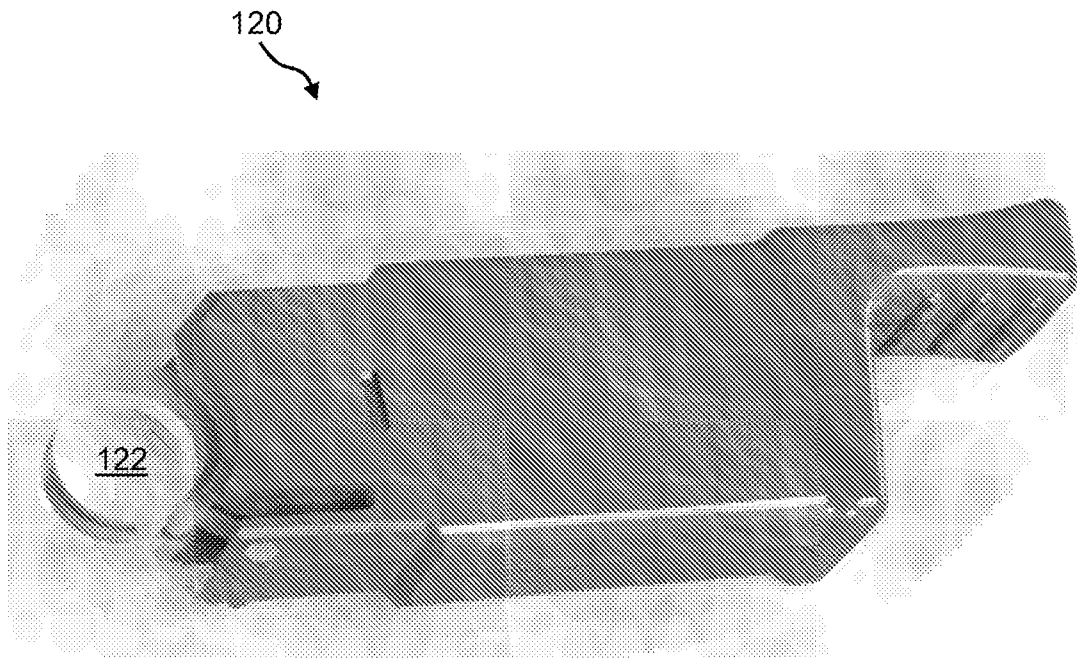
**FIG. 18**



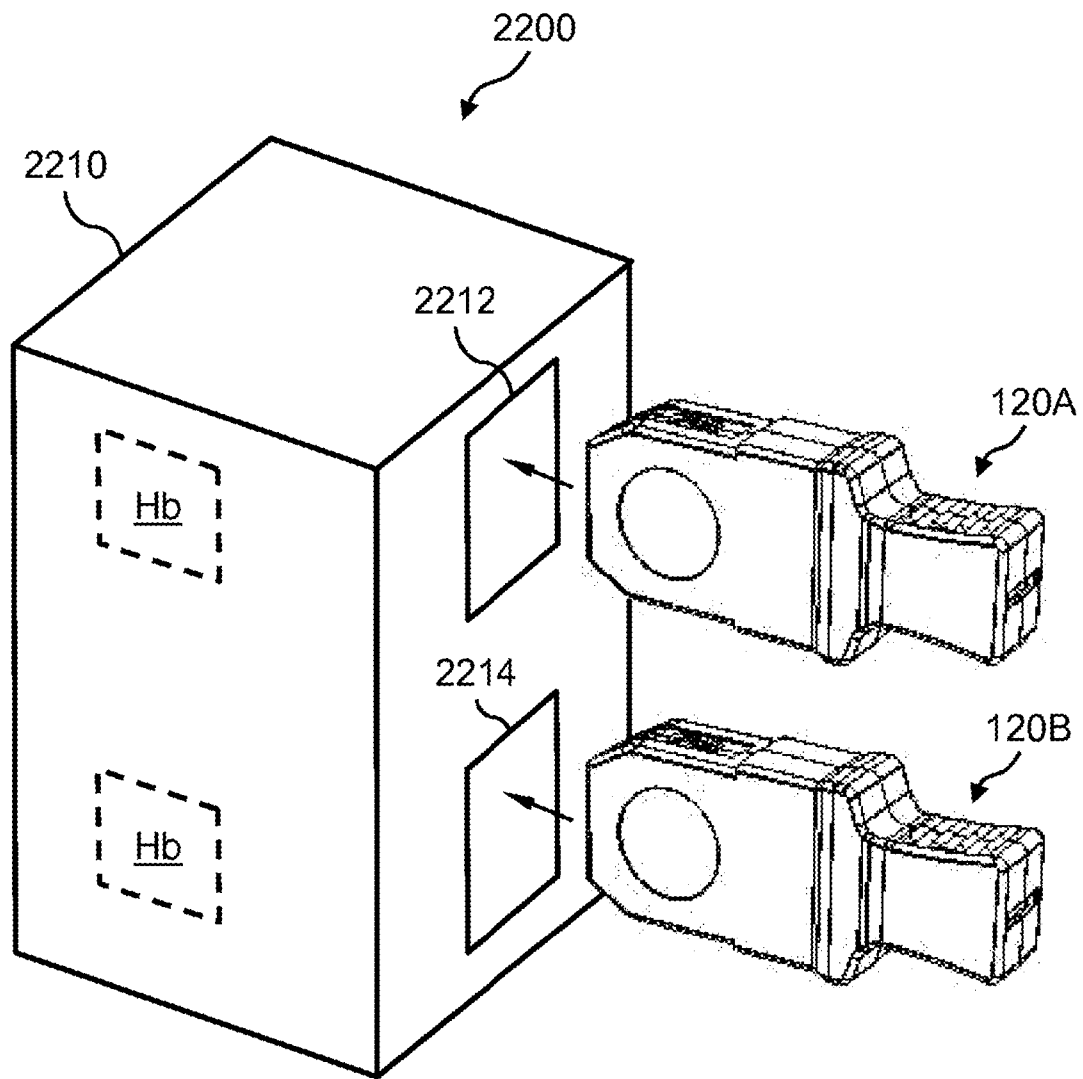
**FIG. 19**



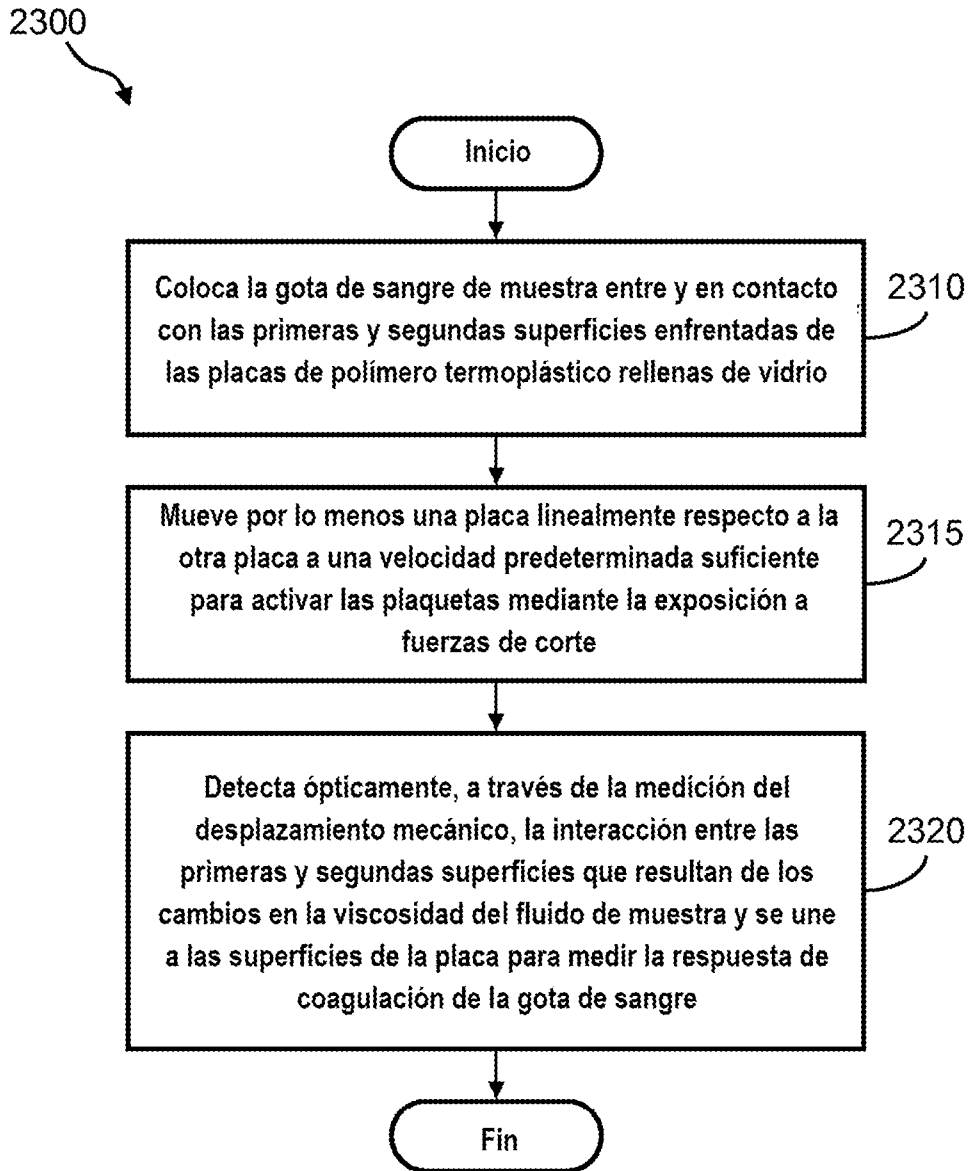
**FIG. 20**



*FIG. 21*



**FIG. 22**



**FIG. 23**

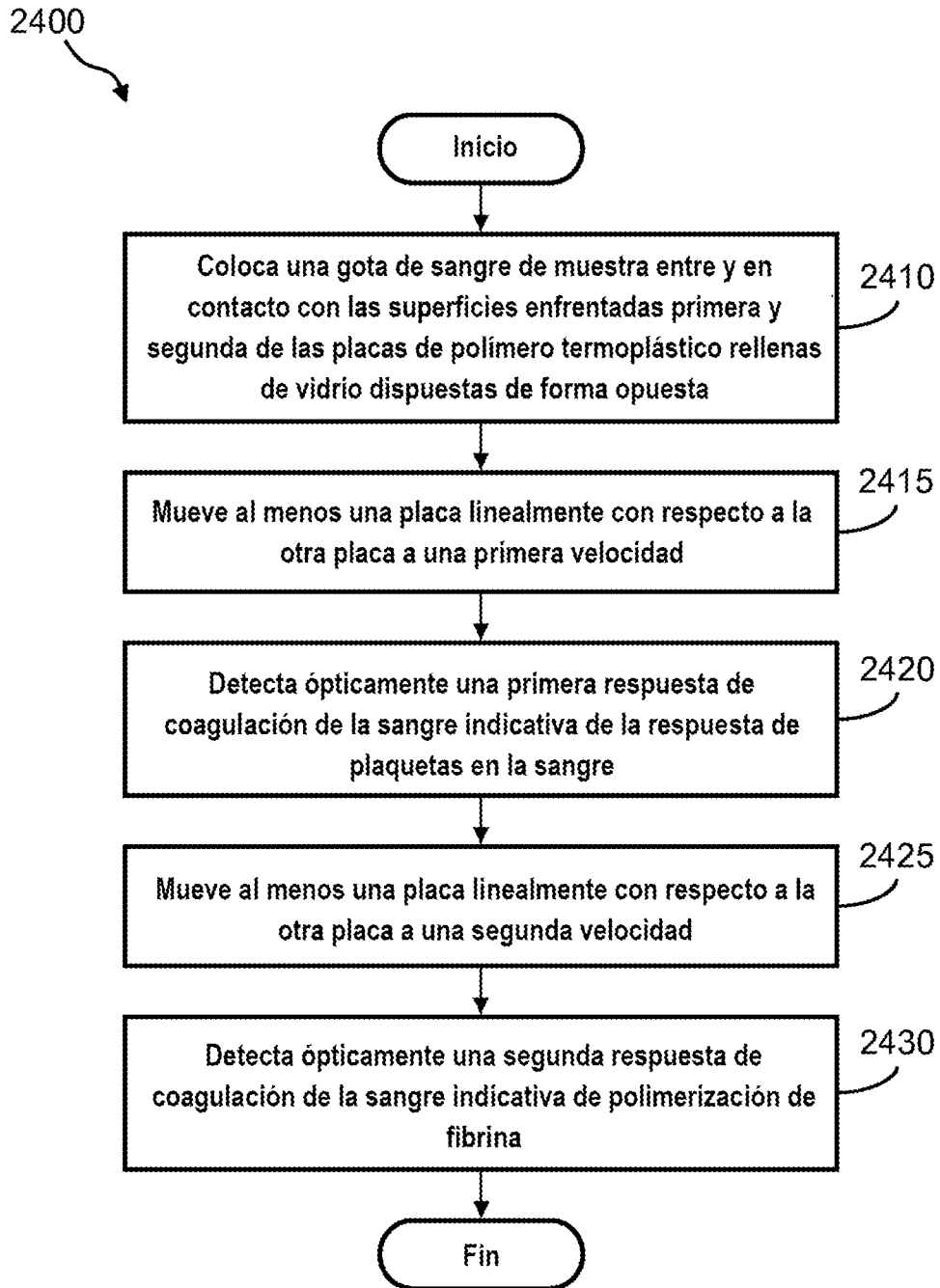
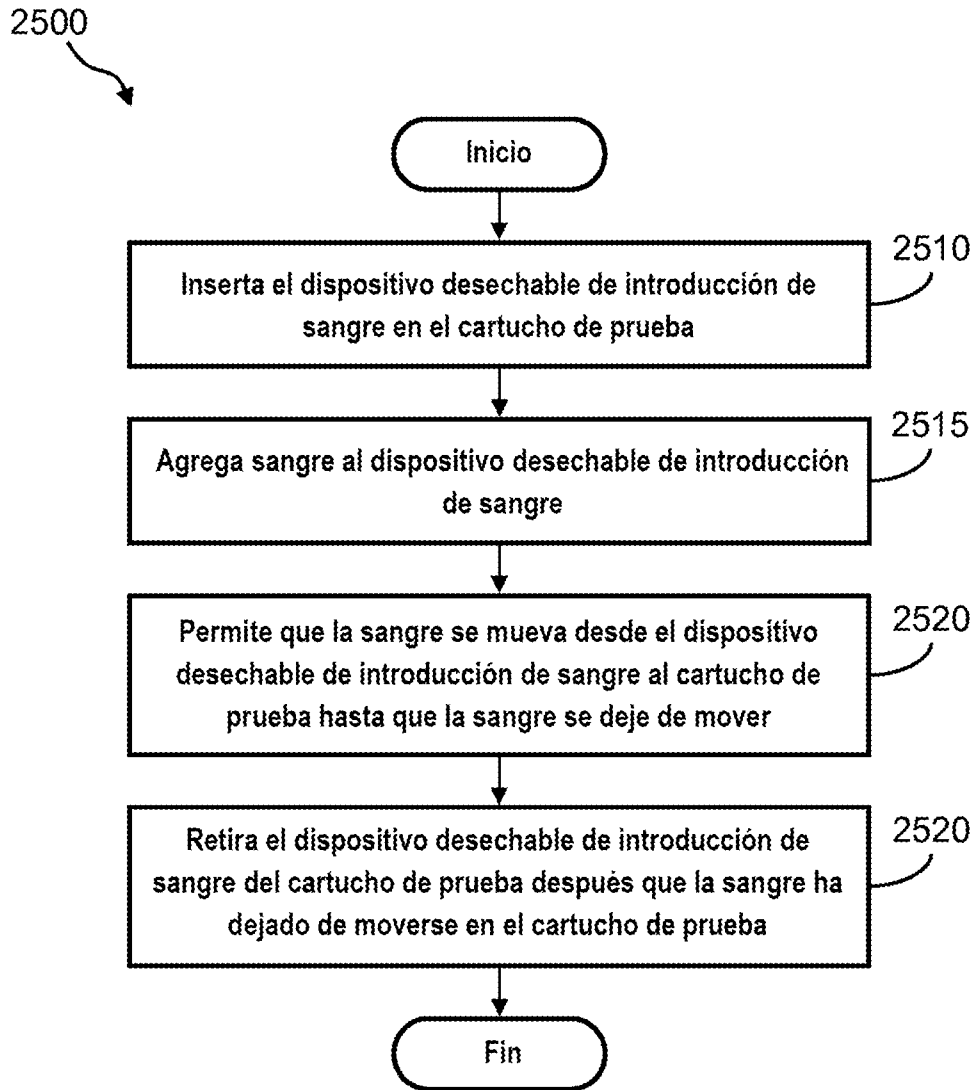


FIG. 24



**FIG. 25**