

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 730**

51 Int. Cl.:

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2018 PCT/US2018/028630**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.10.2018 WO18195468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2018 E 18724652 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2024 EP 3612838**

54 Título: **Sistema desechable para el análisis de la función hemostática**

30 Prioridad:

20.04.2017 US 201762488045 P

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

04.12.2024

73 Titular/es:

**HEMOSONICS, LLC (100.0%)
400 Preston Avenue, Suite 250
Charlottesville, VA 22903, US**

72 Inventor/es:

**VIOLA, FRANCESCO;
HIGGINS, TIMOTHY;
HOMYK, ANDREW;
COREY, F. SCOTT;
REGAN, FRANKLIN F. IV;
WALKER, WILLIAM F.;
BRYANT, DAVID y
GIVENS, THOMAS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 991 730 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

Sistema desechable para el análisis de la función hemostática

Derechos de licencia gubernamental

5 La invención se realizó con apoyo gubernamental en virtud de la subvención R44HL103030 concedida por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre. El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de, La Solicitud Provisional de los Estados Unidos no. 62/488,045, presentada el 20 de abril de 2017, titulada "Sistema desechable para el análisis de la función hemostática".

10 Campo técnico

La presente solicitud se refiere a un aparato según la reivindicación 1.

Antecedentes

15 La hemostasia, el control fisiológico de las hemorragias, es un procedimiento complejo en el que intervienen la vasculatura, las plaquetas, los factores de coagulación, las proteínas fibrinolíticas y una variedad de activadores e inhibidores. La alteración de la hemostasia desempeña un papel fundamental en la aparición del infarto de miocardio, el ictus, la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda y la hemorragia excesiva. En consecuencia, el diagnóstico *in vitro* (IVD) es una necesidad crítica para cuantificar la función/disfunción hemostática y dirigir el tratamiento apropiado.

20 El procedimiento de coagulación depende en gran medida, entre otras cosas, de la temperatura a la que tiene lugar. En condiciones normales, la coagulación se produce a la temperatura corporal, que es la óptima para la correcta acción enzimática de los factores de coagulación en la cascada.

25 La preparación de la sangre que se va a analizar también es importante, ya que la forma en que se prepara una muestra de sangre antes de su evaluación puede afectar, por ejemplo, a las acciones de los componentes de la vasculatura, las plaquetas y otros componentes celulares, los factores de coagulación, los componentes fibrinolíticos y cualquier inhibidor o activador de la hemostasia.

El documento US9272280 divulga un dispositivo para la evaluación de la hemostasia que comprende cámaras de prueba configuradas para recibir sangre de una muestra de prueba en la que cada cámara de prueba comprende un reactivo o una combinación de reactivos. El dispositivo comprende un canal en comunicación con las cámaras de prueba y un intercambiador de calor en comunicación con el canal.

30 Sumario

Se proporciona un aparato según la reivindicación 1. Por ejemplo, se proporcionan sistemas desechables para el análisis de la función de hemostasia. El sistema desechable, en algunas realizaciones, incluye un dispositivo de cartucho de prueba multicanal o multicámara configurado para funcionar con un sistema de prueba para la evaluación de la hemostasia en un sujeto mediante la evaluación *in vitro* de una muestra de prueba del sujeto. El sistema desechable, en algunas realizaciones, está configurado para explorar la muestra de prueba para evaluar la rigidez del coágulo, la resistencia u otras propiedades mecánicas de la muestra de prueba para evaluar la función de diversos procedimientos fisiológicos que se producen durante la coagulación y/o disolución del coágulo resultante. La muestra puede incluir en su totalidad, o en parte, sangre entera, plasma, plasma rico en plaquetas o plasma pobre en plaquetas. Además, la muestra puede incluir uno o más reactivos (tales como anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios que puedan estar presentes en la sangre recogida), o uno o más tratamientos farmacológicos (tales como en el caso de la heparina o la heparina de bajo peso molecular) u otros componentes inertes (tales como microesferas de poliestireno) que se agregan a la muestra de prueba antes de que se utilice el dispositivo de cartucho. El sistema desechable facilita la evaluación de la hemostasia en el punto de atención de una muestra de prueba que es robusta (por ejemplo, se puede realizar en un entorno que no sea de laboratorio), rápida (por ejemplo, sólo se tarda unos minutos en realizarla), fácil de usar y proporciona resultados claros (por ejemplo, que son directos a los componentes funcionales de la hemostasia), y facilita la identificación de los defectos exactos de la hemostasia. El dispositivo ejemplificado automatiza una o más etapas previas a la medición que minimizan las etapas de manipulación de la muestra necesarios para el usuario, mejorando así la reproducibilidad de la prueba y/o la calidad de la prueba. El sistema desechable, en algunas realizaciones, incluye una pluralidad de circuitos de prueba cada uno con una vía definida por canales y cámaras configuradas para preparar una muestra de sangre de prueba para su evaluación por un dispositivo de medición. En cada circuito de prueba, se introduce una porción de la muestra de prueba en un reactivo o combinación de reactivos específicos de ese circuito de prueba.

- 5 El sistema desechable, en algunas realizaciones, está configurado para acondicionar las respectivas muestras de prueba antes, durante y/o después de la mezcla con el reactivo o reactivos, para optimizar las acciones adecuadas de los componentes sanguíneos y químicos aplicables (por ejemplo, componentes de la vasculatura, plaquetas u otros componentes celulares, factores de coagulación, componentes fibrinolíticos y cualquier otro inhibidor o activador de la función hemostática, etc.) que se estén evaluando.
- 10 En un aspecto, se divulga un aparato (por ejemplo, un cartucho) para la evaluación de la hemostasia. El aparato incluye una carcasa; un puerto de entrada formado integralmente con la carcasa que está estructuralmente configurado para establecer una comunicación fluidica y evacuar el contenido de un tubo portamuestras; y una primera cámara en comunicación fluidica con el puerto de entrada, estando la primera cámara configurada para recibir una muestra contenida en el tubo portamuestras y para acondicionar la muestra recibida a una temperatura deseada (por ejemplo, un intervalo de temperatura predefinido) antes de permitir que la muestra recibida entre en contacto con uno o más reactivos situados en uno o más circuitos de fluidicos corriente abajo de la primera cámara, en el que cada uno del uno o más circuitos de fluidicos comprende i) una segunda cámara en comunicación fluidica con la primera cámara que dosifica la muestra en la primera cámara en una alícuota, en el que la muestra dosificada se introduce en un reactivo, o una combinación de reactivos, (por ejemplo, en forma de microesfera reactivo liofilizado) situados en un circuito fluidico correspondiente (por ejemplo, una bolsa de reactivo) para formar una muestra mezclada y ii) una cámara de prueba en comunicación fluidica con la segunda cámara, estando la cámara de prueba configurada estructuralmente para ser explorada por un sistema de medición configurado para determinar propiedades (por ejemplo, propiedades mecánicas o propiedades viscoelásticas) de la muestra mezclada.
- 15 20 En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más circuitos fluidicos comprende una o más bolsas (por ejemplo, cada uno configurado para alojar una microesfera de reactivo liofilizado que comprende un reactivo, o una combinación de reactivos).
- 25 En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más circuitos fluidicos comprende una o más bolsas de retención de líquido (por ejemplo, cada uno configurado para alojar un ensayo, en forma líquida, que comprende el reactivo, o una combinación de reactivos).
- 30 En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más circuitos fluidicos incluye uno o más reactivos liofilizados que están situados en una o más superficies de los mismos (por ejemplo, liofilizados en cada una de las superficies; liofilizados como películas colocadas sobre, o adheridas a, una o más de las superficies).
- 35 En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más circuitos fluidicos incluye uno o más reactivos que son procesados sobre las superficies de los mismos (por ejemplo, secados sobre las superficies; recubiertos por pulverización sobre las superficies; horneados sobre las superficies).
- En algunas realizaciones, el puerto de entrada está acoplado comunicativamente a un puerto de presión, en el que la presión aplicada al puerto de presión provoca la evacuación del contenido del tubo portamuestras por el puerto de entrada a la primera cámara.
- 40 En algunas realizaciones, el puerto de entrada comprende un ensamblaje de aguja.
- En algunas realizaciones, el ensamblaje de aguja comprende el puerto de entrada y un segundo puerto, en el que el segundo puerto está configurado para ventilar un líquido o gas en el tubo portamuestras con el fin de promover la evacuación de los contenidos en el mismo. El puerto de entrada, en algunas realizaciones, está situado (por ejemplo, situado concéntricamente) dentro de un segundo puerto configurado para ventilar un líquido o gas en el tubo portamuestras para provocar la evacuación del contenido del tubo portamuestras.
- 45 En algunas realizaciones, el puerto de entrada comprende un cierre luer configurado para conectarse al tubo portamuestras, en el que el tubo portamuestras es una jeringa.
- En algunas realizaciones, el puerto de entrada está acoplado comunicativamente a un primer puerto de presión, en el que la presión aplicada al primer puerto de presión provoca la evacuación del contenido del tubo portamuestras por el puerto de entrada a la primera cámara.
- 50 En algunas realizaciones, la primera cámara está configurada para acoplarse con un sistema de regulación térmica correspondiente (por ejemplo, un sistema de calentamiento/refrigeración) del sistema de medición para acondicionar la muestra recibida a la temperatura deseada o cerca de ella.
- 55 En algunas realizaciones, la forma y/o los materiales de la primera cámara están optimizados para facilitar la regulación térmica (por ejemplo, calentamiento y/o enfriamiento) de la muestra a la temperatura deseada o cerca de ella.
- En algunas realizaciones, la primera cámara está configurada para acoplarse con una superficie de regulación térmica correspondiente de un componente del subsistema del sistema de medición para acondicionar la muestra recibida a, o cerca de, la temperatura deseada. En algunas realizaciones, una porción de canal del

ES 2 991 730 T3

uno o más circuitos fluidicos está configurada para acoplarse con un sistema de calentamiento/enfriamiento correspondiente del sistema de medición para acondicionar la muestra recibida a, o cerca de, la temperatura deseada.

5 En algunas realizaciones, una porción de canal del uno o más circuitos fluidicos está configurada para acoplarse con un sistema de regulación térmica correspondiente del sistema de medición para acondicionar la muestra recibida a la temperatura deseada. En algunas realizaciones, la primera cámara y/o la porción de canal del uno o más circuitos fluidicos está en proximidad física (por ejemplo, contacto físico o casi contacto) con un sensor configurado para medir una temperatura de la muestra recibida en la primera cámara.

10 En algunas realizaciones, el sensor se selecciona del grupo que consiste en un termistor, un termopar y un sensor óptico (por ejemplo, un sensor IR).

15 En algunas realizaciones, el aparato incluye un primer puerto de presión en comunicación fluidica con la primera cámara, estando el primer puerto de presión configurado para recibir presión negativa o diferencial (por ejemplo, para llenar la primera cámara); y un filtro colocado dentro del primer puerto de presión en al menos uno de los circuitos fluidicos (por ejemplo, de tal manera que el filtro se obstruye por la muestra recibida en la primera cámara cuando la primera cámara está llena). El filtro, en algunas realizaciones, está configurado para permitir que el aire se mueva a través del primer puerto de presión, pero evitar que el fluido se mueva a través de él.

20 En algunas realizaciones, el aparato incluye un primer puerto de presión configurado para recibir presión negativa o diferencial para llenar la primera cámara; y una primera vía fluidica que se extiende desde el primer puerto de presión a la primera cámara, en el que el filtro se coloca dentro del primer puerto de presión.

En algunas realizaciones, para cada uno del uno o más circuitos fluidicos, la comunicación fluidica entre la primera cámara y la segunda cámara es a través de una segunda vía fluidica que se origina en un lado de la primera cámara (por ejemplo, una pared lateral, una pared inferior, etc.) (por ejemplo, de tal manera que las burbujas presentes en la muestra recibida son atrapadas lejos de la segunda cámara).

25 En algunas realizaciones, cada uno del uno o más circuitos fluidicos comprende una tercera vía fluidica en comunicación fluidica con la segunda cámara, en el que la tercera vía fluidica conduce un segundo puerto de presión configurado para recibir presión negativa o diferencial para llenar la segunda cámara.

En algunas realizaciones, el segundo puerto de presión tiene un segundo filtro en el mismo, en el que el segundo filtro está configurado para obstruirse cuando se llena la segunda cámara.

30 En algunas realizaciones, el aparato incluye una o más vías fluidicas en comunicación fluidica con el segundo puerto de presión para todos del uno o más circuitos fluidicos, en el que la una o más vías fluidicas están configuradas para proporcionar la presión negativa al segundo puerto de presión para todos del uno o más circuitos fluidicos.

35 En algunas realizaciones, para cada uno del uno o más circuitos fluidicos, la segunda cámara está en comunicación fluidica con un puerto de ventilación, en el que el puerto de ventilación está configurado para estar cerrado mientras la muestra se dosifica en la alícuota en la segunda cámara y configurado además para estar abierto a la presión atmosférica después de que la muestra se dosifica en la alícuota en la segunda cámara.

40 En algunas realizaciones, cada uno del uno o más circuitos fluidicos comprende un tercer conjunto de vías fluidicas en comunicación fluidica entre una segunda cámara respectiva (por ejemplo, cámara de dosificación) y cámara de prueba, en el que una porción del tercer conjunto de vías fluidicas están dispuestas como un conducto o canal en forma de serpentina.

En algunas realizaciones, cada uno del uno o más circuitos fluidicos comprende además un depósito serpentino entre la cámara de prueba y la segunda cámara.

45 En algunas realizaciones, la muestra dosificada se dirige alternativamente a través de porciones del uno o más circuitos fluidicos para facilitar la mezcla de la muestra dosificada y el reactivo, o una combinación de reactivos.

En algunas realizaciones, la muestra dosificada se dirige alternativa y multiplicativamente, para cada uno del uno o más circuitos fluidicos, entre una primera posición (por ejemplo, la segunda cámara) en un circuito fluidico una segunda posición (por ejemplo, una posición en el depósito serpentino) en el circuito fluidico.

50

- 5 En algunas realizaciones, cada uno del uno o más circuitos fluidicos comprende además un tercer puerto de presión en comunicación fluidica con la segunda cámara y la cámara de prueba, el tercer puerto de presión configurado para recibir presión negativa o diferencial (por ejemplo, para extraer la alícuota de la segunda cámara a la cámara de prueba), en el que el tercer puerto de presión está configurado además para recibir alternativamente presión alterna, por ejemplo, para extraer alternativamente la alícuota de la segunda cámara a lo largo del depósito serpentino y empujar la alícuota a través del depósito serpentino a la segunda cámara.
- En algunas realizaciones, el depósito serpentino incluye una zona de detección óptica para facilitar la detección óptica de la muestra dosificada en el depósito serpentino o una ubicación de la muestra en el depósito serpentino.
- 10 En algunas realizaciones, cada uno del uno o más circuitos fluidicos comprende además una vía de mezclado entre la cámara de prueba y la segunda cámara, comprendiendo la vía de mezclado una o más microesferas o barras ferromagnéticas en la misma.
- En algunas realizaciones, al menos uno del uno o más circuitos fluidicos comprende uno o más portales de pruebas de calidad.
- 15 En algunas realizaciones, el uno o más portales de pruebas de calidad está configurado para ser detectado ópticamente, en el que el puerto de pruebas de calidad es transparente.
- En algunas realizaciones, el uno o más portales de prueba de calidad está configurado para ser detectado eléctricamente, en el que el puerto de prueba de calidad comprende uno o más electrodos de detección.
- 20 En algunas realizaciones, el uno o más puertos de prueba de calidad está configurado para ser muestreado para características para la muestra dosificada (por ejemplo, para presión, presencia de flujo, caudal, temperatura).
- En algunas realizaciones, para cada uno del uno o más circuitos fluidicos, la cámara de prueba comprende un mecanismo para acoplar energía a la cámara de prueba para realizar las mediciones, tales como en el caso de una lente configurada para dirigir pulsos ultrasónicos a la cámara de prueba.
- 25 En otro aspecto, se divulga un aparato para la evaluación de la hemostasia, el aparato que comprende: una carcasa; un puerto de entrada formado integralmente con la carcasa que es estructuralmente capaz de establecer comunicación fluidica con, y evacuar el contenido de, un tubo portamuestras; una primera cámara que está en comunicación fluidica con el puerto de entrada que recibe la muestra contenida en el tubo evacuado y mediante la cual la temperatura de la muestra se ajusta a una temperatura deseada antes de que la muestra
- 30 entre en contacto con uno o más reactivos; una o más segundas cámaras que están en comunicación fluidica con la primera cámara, estando la una o más segundas cámaras configuradas para dosificar la muestra en la primera cámara en una o más alícuotas; una o más bolsas de reactivo, cada una de ellas llena de una o más microesferas de reactivo liofilizadas que están en comunicación fluidica con cada una de las cámaras de alícuotas y permiten que la muestra presente en cada alícuota se mezcle con dichas una o más microesferas
- 35 de reactivo; y una o más cámaras de prueba que están en comunicación fluidica con las cámaras de alícuotas y que son estructuralmente capaces de ser interrogadas para determinar las propiedades viscoelásticas de la muestra después de que dicha muestra se haya mezclado con el uno o más reactivos.
- En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye un activador de la vía intrínseca (por ejemplo, caolín, celita, vidrio, ácido elágico, sílice micronizada, factor Hageman, etc.) o una combinación de los mismos.
- 40 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye un activador de la vía extrínseca (por ejemplo, factor tisular, factor tisular recombinante, tromboplastina, etc.) o una combinación de los mismos.
- En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye un activador de la coagulación (por ejemplo, trombina, factor Xa, reptilasa, ecarina, veneno de víbora de Russell u otros venenos de serpiente, etc.) o una combinación de los mismos.
- 45 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye un activador plaquetario o inhibidor plaquetario (por ejemplo, inhibidores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofibán, roxifibán, orbofibán), citocalasina D, blebbistatina, inhibidores de PARI, inhibidores de PAR4, inhibidores de glicoproteína IB, TRAP, ADP, ácido araquidónico, inhibidores de ADP, antiinflamatorios no esteroideos, factor activador de plaquetas, ristocetina, epinefrina, etc.) o una combinación de los mismos.
- 50 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye un activador o inhibidor de las funciones fibrinolíticas (por ejemplo, tPA, uKA, estreptoquinasa, TAFIa, plasmina/plasminógeno, aprotinina, ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexámico, inhibidor del activador del
- 55

ES 2 991 730 T3

plasminógeno 1 (PAI1), α 2-antiplasmina (α 2-AP), o complejos plasmina-antiplasmina, inhibidor de carboxipeptidasa) o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye inhibidores de FXIIIa o una combinación de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuito fluidico incluye trombomodulina o una combinación de la misma.

En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuito fluidico incluye heparina de bajo peso molecular o una combinación de la misma.

- 10 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye bromuro de hexadimetrina (polibreno) o una combinación con el mismo.

En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye heparina o una combinación con la misma.

En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye inhibidor de tripsina de maíz o una combinación con el mismo.

- 15 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye adenosina o una combinación de la misma.

En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye GPRP (Gly-Pro-Arg-Pro) o una combinación con el mismo.

- 20 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye calcio o una combinación con el mismo.

En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye fibronectina o una combinación de la misma.

En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye colágeno o una combinación del mismo.

- 25 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye un reactivo de inmunodetección o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye heparinasa I o una combinación con la misma.

- 30 En algunas realizaciones, el reactivo, o combinación de reactivos, situado en el uno o más circuitos fluidicos incluye células endoteliales o células endoteliales activadas.

En algunas realizaciones, el sistema de medición se selecciona del grupo que consiste en un sistema basado en sonorreometría, un sistema basado en tromboelastografía, un sistema basado en tromboelastometría, un sistema basado en óptica, un sistema basado en fluorescencia, un sistema basado en colorimetría, un sistema basado en agregometría, un sistema basado en resonancia y un sistema basado en impedancia eléctrica.

- 35 En otro aspecto, se divulga un método para mezclar una muestra con uno o más reactivos en un aparato (por ejemplo, un cartucho) y analizar la muestra mezclada para la evaluación de la hemostasia. El método incluye recibir una pluralidad de muestras dosificadas de una pluralidad de cámaras de dosificación que recibieron fluido de prueba de un tubo portamuestras (por ejemplo, a través de un acoplamiento mecánico que conecta el aparato con el tubo portamuestras o a través de una abertura en la que se coloca la muestra procedente del tubo portamuestras); hacer fluir de manera alterna y multiplicativamente cada una de las alícuotas hasta que la alícuota se mezcla con un reactivo, o una combinación de reactivos, para formar una alícuota mezclada, en el que la al menos una alícuota fluye alternativa y cíclicamente i) en una primera dirección desde la cámara de dosificación a través de una o más bolsas de reactivo, con el uno o más reactivos en este (por ejemplo, a lo largo de una vía serpentina en comunicación con la cámara de dosificación hasta que al menos una porción de la alícuota alcance una zona de detección situada en la vía serpentina o después de la misma, y ii) en una segunda dirección desde la zona de detección en sentido inverso a la primera dirección a través de al menos una porción de la vía serpentina hacia la cámara de dosificación hasta que se produzca un evento desencadenante; y la conducción de la alícuota mezclada en una cámara de prueba en comunicación fluidica con la cámara de dosificación, en la que la cámara de prueba está configurada estructuralmente para ser explorada por un sistema de medición configurado para determinar propiedades (por ejemplo, propiedades mecánicas o propiedades viscoelásticas) de la alícuota mezclada, y en el que se realiza una exploración de la cámara de prueba con la alícuota mezclada situada en la misma.
- 40
- 45
- 50

En algunas realizaciones, el método incluye recibir el fluido en una primera cámara configurada para ajustar sustancialmente la temperatura de la muestra de prueba hacia la temperatura corporal u otras temperaturas deseadas, en el que la muestra dosificada recibida en la cámara de dosificación se recibe de la primera cámara.

5 En algunas realizaciones, el fluido de prueba se mueve dentro de la primera cámara en respuesta a una presión aplicada por, o generada a partir del sistema de medición.

En algunas realizaciones, el método incluye acondicionar el fluido de prueba en la primera cámara a, o sustancialmente cerca de, una temperatura deseada, en el que el fluido de prueba se mezcla con el uno o más reactivos después de la salida de la primera cámara.

10 En algunas realizaciones, el método incluye aislar (por ejemplo, bloquear mediante una válvula) el fluido de prueba en la cámara de dosificación para evitar que el fluido de prueba entre en contacto con el uno o más reactivos durante el llenado de la cámara de dosificación.

15 En algunas realizaciones, una segunda presión positiva o negativa aplicada es aplicada por, o generada desde, el sistema de medición (por ejemplo, aplicada en un segundo puerto de presión en comunicación con el) en un segundo puerto en comunicación con la vía serpentina para mover la al menos una alícuota en la segunda dirección.

En algunas realizaciones, la primera presión positiva o negativa aplicada es aplicada por, o generada desde, el sistema de medición en sentido inverso para mover la al menos una alícuota en la segunda dirección.

20 En algunas realizaciones, la operación de recibir la alícuota mezclada en la cámara de prueba comprende además recibir una presión negativa a través del tercer puerto de presión, en el que el tercer puerto de presión está además en comunicación fluida con la cámara de prueba.

En algunas realizaciones, la cámara de prueba está corriente abajo de la vía serpentina y el tercer puerto de presión está corriente abajo de la cámara de prueba.

25 Estas y otras características y ventajas de la presente invención se harán más evidentes para los expertos en la técnica tras la consideración de la siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos, que describen tanto las realizaciones preferidas y alternativas de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de los métodos y sistemas:

30 La figura 1 muestra una vista en perspectiva de un ejemplo de entrada de muestra biológica de un cartucho para su uso en un sistema desechable, de acuerdo con una realización ilustrativa.

La figura 2 muestra una vista en sección transversal lateral del ejemplo de entrada de muestra biológica de la figura 1 con una funda, de acuerdo con una realización ilustrativa.

La figura 3 muestra una vista en sección transversal lateral del ejemplo de entrada de muestra biológica de la figura 2 con un tubo portamuestras acoplado al mismo, de acuerdo con una realización ilustrativa.

35 La figura 4 muestra una vista detallada del ejemplo de entrada de muestra biológica de la figura 3, de acuerdo con una realización ilustrativa.

40 Las figuras 5A y 5B muestran cada una las vías de fluidos biológicos de cuatro circuitos de prueba (por ejemplo, circuitos de prueba de hemostasia) que se encuentran en un plano de preparación de muestras, de acuerdo con una realización ilustrativa. La figura 5B muestra además el cuerpo del cartucho de la figura 5A acoplado además a un tubo portamuestras, de acuerdo con una realización ilustrativa.

Las figuras 6A y 6B muestran una vista en perspectiva frontal y una vista en perspectiva posterior de las figuras 5A, 5B y 8 con etiquetas correspondientes al relleno de la cámara de calentamiento.

Las figuras 6C y 6D muestran una vista en perspectiva frontal y una vista en perspectiva posterior de las figuras 5A, 5B y 8 con etiquetas correspondientes al llenado de la cámara de muestreo.

45 Las figuras 6E y 6F muestran una vista en perspectiva frontal y una vista en perspectiva posterior de las figuras 5A, 5B y 8 con etiquetas correspondientes a la mezcla de muestras y al llenado de la cámara de prueba.

La figura 7 muestra la parte trasera del cartucho de la figura 5A e incluye un plano de interconexión que hace interfaz con el plano de preparación de la muestra, que forman colectivamente las vías de fluido biológico para los circuitos de prueba, de acuerdo con una realización ilustrativa.

5 La figura 8 muestra porciones de las vías de fluidos biológicos que se encuentran en el plano de interconexión de la figura 7, de acuerdo con una realización ilustrativa.

La figura 9 muestra una sección de cámara de prueba de ejemplo para su uso con el cartucho de ejemplo, de acuerdo con una realización ilustrativa.

La figura 10 muestra una vista en sección transversal de una cámara de prueba de ejemplo en la sección de cámara de prueba de ejemplo, de acuerdo con una realización ilustrativa.

10 La figura 11 muestra una vista transversal detallada de la cámara de prueba de ejemplo de la figura 10, de acuerdo con una realización ilustrativa.

La figura 12 muestra una vista en sección transversal del sistema desechable acoplado operativamente a un sistema de medición, de acuerdo con una realización ilustrativa.

15 La figura 13 muestra un ejemplo de curva de módulo de cizallamiento frente al tiempo, de acuerdo con una realización ilustrativa.

La figura 14 muestra un ejemplo de curvas de módulo de cizallamiento obtenidas con un activador de la coagulación y con y sin un inhibidor de la fibrinólisis. Una comparación diferencial de estas curvas puede proporcionar información sobre la actividad fibrinolítica de la muestra.

20 La figura 15 muestra posibles realizaciones de métricas diferenciales que pueden medirse a partir de curvas de módulo de cizallamiento obtenidas con un activador de la coagulación y con y sin un inhibidor de la fibrinólisis.

La figura 16 muestra una fotografía de un cartucho de ejemplo de las figuras 1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 7, 8 y 9 para su uso en un sistema desechable, de acuerdo con una realización ilustrativa.

25 La figura 17 muestra una vista frontal del cartucho de ejemplo de las figuras 1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 7, 8, y 9 de acuerdo con una realización ilustrativa.

La figura 18 muestra una vista frontal del cartucho de ejemplo de las figuras 1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 7, 8 y 9, de acuerdo con una realización ilustrativa.

Descripción detallada

30 La invención presente ahora será descrita más completamente en lo que sigue con la referencia a realizaciones específico de la invención. De hecho, la invención puede implementarse de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento; más bien, estas realizaciones se proporcionan para que esta divulgación satisfaga los requisitos legales aplicables.

Como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

35 El término "que comprende" y variaciones de los mismos, como se utilizan en el presente documento, se emplean como sinónimos del término "que incluye" y variaciones de los mismos, y son términos abiertos y no limitativos.

40 Como se utiliza en este documento, por "sujeto" se entiende un individuo. El sujeto puede ser un vertebrado, más concretamente un mamífero (por ejemplo, un ser humano, un caballo, un cerdo, un conejo, un perro, una oveja, una cabra, un primate no humano, una vaca, un gato, una cobaya o un roedor), un pez, un ave o un reptil o anfibio. El término no indica una edad o sexo determinados.

45 El aparato aquí descrito incluye un aparato de cartucho de un solo uso configurado para facilitar la evaluación in vitro de una o más funciones hemostáticas. La función hemostática hace referencia al papel funcional de diversos componentes sanguíneos, como los factores de coagulación, el fibrinógeno, las plaquetas, los factores fibrinolíticos y los componentes de la vasculatura. El aparato de cartucho y el sistema de medición asociado, en algunas realizaciones, están configurados para evaluar la función hemostática midiendo los cambios en al menos una propiedad mecánica de la muestra analizada cuando dicha muestra se expone a uno o más reactivos. En algunas realizaciones, el aparato de cartucho y sus cámaras de prueba están configurados para facilitar las mediciones de las propiedades viscoelásticas, por ejemplo, basándose en la exploración mediante pulsos de ultrasonidos o energía ultrasónica. No obstante, pueden utilizarse otros sistemas de exploración con un aparato de cartucho con las características descritas en el presente documento. Los ejemplos de otros sistemas de exploración incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, sistemas que emplean tecnologías de

copa/pin (tales como en el caso de la tromboelastografía y la tromboelastometría), pistón oscilante para medir cambios en la impedancia mecánica, detección óptica, detección por fluorescencia, detección colorimétrica, agregometría, detección por resonancia o detección por impedancia eléctrica, entre otros.

5 En el aparato de cartucho puede utilizarse una amplia gama de reactivos, incluidos activadores de la vía intrínseca (sin limitaciones caolín, factor Hageman, celita, vidrio, ácido eláxico, sílice micronizada, etc.),
 10 activadores de la vía extrínseca (sin limitaciones factor tisular, factor tisular recombinante, tromboplastina, etc.),
 otros activadores de la coagulación (sin limitaciones trombina, factor Xa, reptilasa, ecarina, veneno de víbora de Russell u otros venenos de serpiente, etc.), activadores plaquetarios o inhibidores plaquetarios (sin limitaciones inhibidores de GPIIb/IIIa (tales como abciximab, eptifibatida, tirofiban, roxifiban, orbofiban),
 15 citocalasina D, blebbistatina, inhibidores de PAR1, inhibidores de PAR4, inhibidores de glucoproteína IB, TRAP, ADP, ácido araquidónico, inhibidores de ADP, antiinflamatorios no esteroideos, etc.), activadores de la función fibrinolítica o inhibidores de la función fibrinolítica (sin limitaciones tPA, uKA, estreptoquinasa, TAFIa, plasmina/plasminógeno, aprotinina, ácido épsilon-aminocaproico, ácido tranexámico, inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI1), α 2-antiplasmina (α 2-AP), o complejos plasmina-antiplasmina, inhibidor de la carboxipeptidasa, etc.), y otros (inhibidores del FXIIIa, bromuro de hexadimetrina (polibreno), heparinasa (por ejemplo, heparinasa I), ristocetina, heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidor de la tripsina del maíz, adenosina, GPRP, calcio, fibronectina, colágeno, epinefrina, reactivos de inmunodetección, inhibidores directos de la trombina, inhibidores del factor Xa, reactivos destinados a invertir o eliminar los efectos de los nuevos anticoagulantes orales (tales como los inhibidores directos de la trombina y los inhibidores del factor Xa),
 20 trombomodulina, etc.). También podrían utilizarse reactivos no funcionales adicionales para preservar la funcionalidad de los demás reactivos (soluciones reguladoras y estabilizadores para liofilización o secado, colorantes, etc.).

25 Los reactivos, en algunas realizaciones, se colocan y almacenan en cámaras (por ejemplo, bolsas situadas dentro de un circuito fluido) en el aparato de cartucho, pero en realizaciones alternativas los reactivos pueden colocarse y almacenarse en diversas cámaras o canales fluidicos en el circuito fluido del aparato de cartucho. Un circuito fluido se refiere generalmente a una o más vías fluidicas establecidas entre la preparación de la muestra y la una o más cámaras de prueba en el que las muestras se miden en última instancia.

30 En algunas realizaciones, los reactivos se colocan y almacenan en el aparato de cartucho en formas líquidas o pueden liofilizarse en esferas (tales como en el caso de las Lyopheres™ producidas por BioLyph LLC), liofilizarse en películas, liofilizarse en las superficies de plástico, secarse en las superficies de plástico, o recubrirse por pulverización, etc., con el fin de mejorar la estabilidad de la vida útil. Un experto en la técnica debe reconocer que estos reactivos no son totalmente inclusivos y que podrían utilizarse en este cartucho otros reactivos o combinaciones de reactivos que sean inhibidores o activadores de una o más funciones hemostáticas.

35 El aparato de cartucho aquí divulgado es un componente de un sistema de medición (por ejemplo, un sistema de medición de hemostasia). El sistema de medición (también denominado instrumento) incluye al menos un elemento de interfaz que se acopla entre el aparato de cartucho y un elemento de medición configurado para medir las propiedades viscoelásticas o las propiedades mecánicas de una muestra procesada dentro del aparato de cartucho. Las propiedades viscoelásticas o mecánicas medidas se envían como resultados a una interfaz de usuario. Un ejemplo de interfaz de usuario se describe en U.S. Pub. No. 2011/0252352 de Viola et al., que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

40

En algunas realizaciones, el elemento de interfaz incluye uno o más elementos de calentamiento y/o enfriamiento.

45 En algunas realizaciones, el elemento de interfaz incluye un colector fluido que facilita la conexión con uno o más elementos de bomba y una o más válvulas.

En algunas realizaciones, el elemento de interfaz incluye uno o más sensores, por ejemplo, configurados para realizar mediciones de hemostasia. El uno o más sensores, en algunas realizaciones, incluye sensores de ultrasonido. En otras realizaciones, el uno o más sensores incluyen otros dispositivos de exploración que se basan en la tromboelastografía, la tromboelastometría (por ejemplo, un sistema basado en la tromboelastografía o un sistema basado en la tromboelastometría), o que miden los cambios en la impedancia mecánica, los cambios en la perturbación observados mediante un sistema basado en la óptica (por ejemplo, que tenga un sensor óptico), la fluorescencia, un sistema basado en la colorimetría, un sistema basado en la agregometría (por ejemplo, que tenga un sensor óptico, un sensor acústico o electrodos que midan la agregación con la muestra de prueba), un sistema basado en la resonancia (por ejemplo, que tenga sensores
 50 ópticos, acústicos o mecánicos de posición que midan la muestra cuando ésta se encuentre en resonancia o cerca de ella), un sistema basado en la impedancia eléctrica (por ejemplo, que tenga electrodos configurados para medir la impedancia eléctrica) o una combinación de los mismos.

55

En algunas realizaciones, el elemento de interfaz incluye una abrazadera mecánica configurada para posicionar el aparato de cartucho en una orientación deseada con respecto a los componentes (el uno o más sensores,

5 el colector fluídico, los elementos de calentamiento y/o enfriamiento, y etc.) del sistema de medición. Cuando el elemento de interfaz se interconecta con los componentes del sistema de medición, el aparato de cartucho, en algunas realizaciones, se acciona mediante una serie de acciones controladas orquestadas por el sistema de medición para preparar la muestra de prueba para la medición. En algunas realizaciones, las operaciones de preparación incluyen la aspiración de una muestra de un recipiente de muestras (también denominado tubo portamuestras), el calentamiento y/o enfriamiento de la muestra, la dosificación de la muestra, la mezcla de la muestra con reactivos y la medición de la muestra. A continuación se describe cada etapa, con referencia a diversas realizaciones. Una vez finalizadas las mediciones, los resultados se muestran en la interfaz de usuario del aparato.

10 En algunas realizaciones, el aparato de cartucho y sus componentes internos son el único componente que entra en contacto directo con una muestra que se va a analizar.

En algunas realizaciones, el cartucho incluye información legible por ordenador que puede ser explorada óptica o comunicativamente (por ejemplo, etiquetas RFID, medios legibles por ordenador tales como flash ICs, códigos QR, códigos BAR, etc.) y/o información legible por humanos (por ejemplo, etiquetas).

15 Las diversas realizaciones descritas a continuación no utilizan ningún elemento de válvula activo en el diseño del cartucho, sino que se basan en un colector fluídico y una o más válvulas colocadas en el instrumento. El fluido se desplaza a través de los diversos componentes del cartucho mediante la presión diferencial y/o la gravedad y/o las propiedades del material (tales como en el caso de la hidrofobicidad o la hidrofilia) y/o las fuerzas capilares.

20 En estas realizaciones, el cartucho está configurado para acoplarse con el instrumento a través del uno o más puertos de conexión que están alineados a través de ranuras de alineación. Los puertos de conexión incluyen uno o más puertos de presión y uno o más puertos de ventilación. Sin embargo, en realizaciones alternativas, pueden incluirse válvulas accionadas (tales como en el caso de las válvulas elastoméricas) en el diseño del cartucho para controlar el flujo de fluido. Estas válvulas se accionan, en algunas realizaciones, mediante los correspondientes componentes de hardware y software del sistema de medición.

25 Las propiedades superficiales y la textura de las superficies del cartucho en contacto directo con la muestra pueden optimizarse para favorecer la adhesión y/o el flujo de la muestra. En algunas realizaciones, la superficie interior de la cámara de prueba y/u otras superficies interiores del circuito fluídico dentro del aparato de cartucho son tratadas con plasma para optimizar la energía superficial y la textura para la adhesión de proteínas plasmáticas específicas. En otras realizaciones, la superficie interior de la cámara de prueba y/u otras superficies interiores del circuito fluídico se tratan con texturizado de rugosidad superficial, recubrimiento de material (tales como en el caso del chapado en oro), recubrimiento de material biológico (tales como en el caso del recubrimiento de fibronectina o colágeno, por ejemplo), selección de materia prima (por ejemplo, uso de plástico específico u otros materiales para la placa que no requieran tratamiento adicional), etc. Tales tratamientos pueden realizarse independientemente o junto con un tratamiento con plasma. Del mismo modo, los materiales del cartucho pueden seleccionarse o manipularse para conseguir la hidrofobicidad o hidroflicidad deseada. Estas propiedades pueden modificarse mediante tratamiento con plasma o recubrimientos superficiales.

30 Como se describe con más detalle a continuación, el cartucho y el sistema de medición asociado pueden utilizar uno o más sensores de uno o más tipos (por ejemplo, ópticos, de presión, de ultrasonidos, etc.) como parte de las operaciones automatizadas del cartucho. Además, las salidas del uno o más sensores pueden utilizarse para realizar comprobaciones de control de calidad. Estas comprobaciones pueden realizarse antes, durante o después de la prueba del cartucho para garantizar el funcionamiento de uno o varios de los subsistemas (por ejemplo, ultrasonidos u otro sistema de exploración, fluídica, nivel de fluido, sujeción, sistema de posicionamiento/orientación del cartucho o control de temperatura), garantizar el funcionamiento del cartucho, garantizar la correcta preparación de la muestra antes de que se realicen las mediciones o de que se hayan realizado para la medición, y también pueden utilizarse para aceptar o rechazar el resultado de una prueba o incluso para abortar la prueba antes de iniciar las mediciones.

35 Nótese que en la discusión a continuación un circuito fluídico incluye un canal con componente fluídico que conecta una o más cámaras entre sí. También se denomina circuito de fluido a un canal de prueba en una multitud de canales que pueden procesarse de forma individual y controlable dentro de un único aparato de cartucho.

Sección de entrada del cartucho

40 Las figuras 1, 2, 3 y 4 son ilustraciones esquemáticas de un ejemplo de sección de entrada de muestra biológica de un cartucho 100 para evaluar la hemostasia. En concreto, la figura 1 muestra una vista en perspectiva de un ejemplo de entrada de muestra biológica de un cartucho para su uso en un sistema desechable, de acuerdo con una realización ilustrativa. La figura 2 muestra una vista lateral del ejemplo de entrada de muestra biológica de la figura 1 con una funda, de acuerdo con una realización ilustrativa. La figura 3 muestra una vista en sección

transversal lateral del ejemplo de entrada de muestra biológica de la figura 2 con un tubo portamuestras acoplado al mismo, de acuerdo con una realización ilustrativa. La figura 4 muestra una vista detallada del ejemplo de entrada de muestra biológica de la figura 3, de acuerdo con una realización ilustrativa. En realizaciones alternativas, la sección de entrada del cartucho comprende un pocillo en el que puede colocarse la muestra de fluido, por ejemplo, mediante una pipeta o un tubo.

En algunas realizaciones, y como se muestra en la figura 1, el cartucho 100 tiene una pestaña 28a, 28b de conexión doble para acoplar el cartucho 100 a una guía 1 del recipiente de muestras (mostrada en la figura 2). Como se muestra en la figura 2, la guía 1 del recipiente de muestras, cuando se acopla con el cartucho 100, alinea un recipiente 2 de muestras con un puerto 3 de entrada de muestras del cartucho 100. El cartucho 100 también incluye una pestaña 29 de alineación que está configurada para deslizarse en una ranura 30 de alineación de la guía 1 del recipiente de muestras para estabilizar aún más el acoplamiento de la guía 1 del recipiente de muestras al cartucho 100. La guía 1 del recipiente de muestras puede proporcionar además un tope 5 duro (mostrado en la figura 3) mantener el recipiente 2 de muestras a la altura adecuada para establecer una comunicación fluidica con el cartucho 100.

En diversas realizaciones, el recipiente 2 de muestras es un tubo evacuado (también denominado en el presente documento tubo 2) portamuestras tal como un tubo Vacutainer™ de BD, y el puerto 3 de entrada de muestra comprende una o más agujas necesarias para la transferencia 3a de muestra y la ventilación 4 (véase la figura 1). Aunque se muestran como concéntricas en las figuras, las agujas pueden configurarse para ser concéntricas, una al lado de la otra o integradas. En algunas realizaciones, y como se muestra en la figura 1, la aguja de transferencia 3a de muestras incluye las entradas (3b y 3d) y una salida 3c que termina en una cámara 26 de entrada de muestras del cartucho 100. La cámara 26 de entrada de muestras está en comunicación fluida con una vía 8 de entrada que conduce a una cámara 6 de retención/calentamiento (véase la figura 5A). En algunas realizaciones, y como se muestra en la figura 1, la aguja 4 de ventilación incluye una salida 4a que está configurada para terminar dentro del recipiente 2 de muestras cuando está acoplada y está separada de la entrada 3d para minimizar la entrada de burbujas en las entradas 3b y 3d. La aguja 4 de ventilación también tiene una entrada 4b que termina en una cámara 27 de entrada de ventilación del cartucho. La cámara 27 de entrada de ventilación está en comunicación fluida con una vía 9 de ventilación que, en algunas realizaciones, termina en una cámara 9a de filtro (mostrada en la figura 5A) que aloja un filtro. Se puede utilizar un recipiente 2 de muestras alternativo, tal como una jeringa, que requiere una conexión de cierre luer en el cartucho 100. Y, como se ha indicado anteriormente, en otras realizaciones, la sección de entrada del cartucho comprende un pocillo en el cual se puede colocar la muestra de fluido, por ejemplo, mediante una pipeta o un tubo.

Vía de ventilación

Las figuras 5A, 5B, 7 y 8 son ilustraciones esquemáticas de las vías de fluidos biológicos del cartucho de ejemplo 100 de acuerdo con una realización. En concreto, las figuras 5A y 5B muestran cada una las vías de fluido biológico de cuatro circuitos de prueba (correspondientes a las cámaras 16a, 16b, 16c y 16d de prueba, mostradas en la figura 5A), también denominados en el presente documento circuitos de prueba de hemostasia, que están situados en un plano de preparación de muestras, de acuerdo con una realización ilustrativa. Aunque se muestra con cuatro circuitos de prueba, pueden incluirse circuitos adicionales o menos, incluyendo, por ejemplo, dos, tres, cinco, seis, siete, ocho, etc. La figura 5B muestra además el cuerpo del cartucho de la figura 5A acoplado además a un tubo 2 portamuestras, de acuerdo con una realización ilustrativa. La figura 7 muestra la parte trasera del cartucho de la figura 5A e incluye un plano de interconexión que hace interfaz con el plano de preparación de la muestra, que forman colectivamente las vías de fluido biológico para los circuitos de prueba, de acuerdo con una realización ilustrativa. La figura 8 muestra porciones de las vías de fluidos biológicos que se encuentran en el plano de interconexión de la figura 7, de acuerdo con una realización ilustrativa.

Como se ha indicado anteriormente, las vías de fluido biológico se forman en, y a través de, múltiples planos definidos en el cartucho 100. Un primer plano de vías de fluido del cartucho 100 se muestra en las figuras 5A y 5B. El primer plano de vías de fluido del cartucho 100 puede denominarse alternativamente plano frontal del cartucho 100. Las figuras 7 y 8 muestran cada uno un segundo plano de vías de fluido del cartucho 100 en el que la figura 8 muestra las vías de fluido en el segundo plano aisladas del resto de la estructura del cartucho 100 para facilitar su comprensión. El segundo plano de vías de fluido del cartucho 100 puede denominarse alternativamente plano posterior del cartucho 100. Las vías de fluido entre el primer y el segundo plano están conectadas mediante vías de fluido que atraviesan los distintos planos del cartucho 100.

Como se discutió anteriormente en relación con la figura 1, en algunas realizaciones, la cámara 27 de entrada de ventilación está en comunicación fluida con una vía 9 de ventilación. La vía 9 de ventilación puede terminar en una cámara 9a de filtrado (mostrada en la figura 5A), que puede alojar un filtro en su interior. La cámara 9a de filtrado en el primer plano de vías de fluido del cartucho 100 está en comunicación fluida con un puerto 22i de ventilación (mostrado en la figura 8) en el segundo plano de las vías de fluido del cartucho 100. Como se explica con más detalle a continuación, el cartucho 100 se acopla con el sistema de medición (también

denominado en el presente documento instrumento) por el puerto 22i de ventilación para proporcionar presión atmosférica a la vía 9 de ventilación.

Vía de la cámara de calentamiento

5 Como ya se ha dicho en relación con la figura 1, en algunas realizaciones, la salida 3c de la aguja de transferencia de muestras termina en una cámara 26 de entrada de muestras del cartucho 100. La cámara 26 de entrada de muestras está en comunicación fluida con una vía 8 de entrada. La vía 8 de entrada de muestras proporciona una vía de comunicación de fluidos entre la cámara 26 de entrada de muestras y una cámara 6 de retención/calentamiento (también denominada en el presente documento cámara 6 de calentamiento o "primera cámara") (mostrada en la figura 5A). Los términos "primero", "segundo" y "tercero" que se utilizan en este documento son meramente indicativos y no pretenden indicar una secuencia. La cámara 6 de calentamiento está configurada para acoplarse con un sistema de regulación térmica correspondiente (por ejemplo, calentamiento/refrigeración) en el sistema de medición para calentar o enfriar la muestra hacia o hasta, o cerca de, una temperatura predefinida.

15 La cámara 6 de calentamiento, como se proporciona en el presente documento, facilita el acondicionamiento uniforme del fluido de prueba antes de que el fluido sea dosificado o alicuotado para sus respectivas pruebas, reduciendo de este modo la variabilidad en la muestra de prueba que puede afectar a las mediciones y análisis posteriores. La forma de la cámara 6 de calentamiento puede optimizarse para la transferencia de calor/frío, como en el caso que nos ocupa, en el que se utiliza una sección transversal delgada con paredes finas. Los materiales del cartucho 100 también pueden optimizarse para facilitar el calentamiento/enfriamiento. En algunas realizaciones, la etapa de acondicionamiento de calentamiento/enfriamiento de la muestra también puede implementarse en una o más cámaras/canales del diseño del cartucho y no se limita a ocurrir sólo dentro de la cámara 6 de calentamiento. En algunas realizaciones, se puede colocar un elemento agitador, giratorio u oscilante (no mostrado) en la cámara 6 de calentamiento que puede ser controlado por el sistema de medición para promover un calentamiento o enfriamiento uniforme de la temperatura. En otras realizaciones, el fluido de prueba en la cámara 6 de calentamiento puede ser vibrado por el sistema de medición que hace vibrar el cartucho 100 para promover el acondicionamiento uniforme de la temperatura del fluido de prueba.

25 En algunas realizaciones, la medición de la temperatura se lleva a cabo de la muestra de prueba en el cartucho 100. Para medir la temperatura, se puede incorporar un sensor en el sistema de medición o en el cartucho 100. En algunas realizaciones, se puede colocar un termistor o termopar en contacto físico con el cartucho 100, o con la muestra biológica (tal como la sangre). En otras realizaciones, se apunta un termómetro IR al cartucho 100 o a la muestra biológica. En cualquier caso, el cartucho 100 puede incorporar un pequeño pocillo a través del cual pasa la sangre entrante, en lugar de tener contacto directo con la sangre. En algunas realizaciones, la temperatura de la muestra de prueba puede evaluarse en la cámara 6 de calentamiento o cerca de ella. En otras realizaciones, la temperatura de la muestra de prueba puede evaluarse mientras la muestra de prueba fluye a través de los canales a medida que se dirige hacia las cámaras 16 de prueba.

30 Refiriéndonos ahora a las figuras 5A, 5B, y 8, la vía de entrada de la muestra 8 termina en una primera esquina 6a de la cámara 6 de calentamiento, mostrada como la esquina superior izquierda de la cámara 6 de calentamiento en las figuras 5A y 5B. En algunas realizaciones, las cámaras a lo largo de las vías de fluido se llenan generalmente desde la parte superior para evitar el reflujo de sangre hacia la entrada. Un canal 10a de salida de llenado se extiende desde una segunda esquina 6b de la cámara 6 de calentamiento opuesta a la primera esquina 6a.

40 El canal 10a de salida de llenado se extiende hasta una cámara 10 de filtrado con un filtro en su interior. La cámara 10 de filtrado (por ejemplo, como se muestra en las figuras 5A y 5B) en el primer plano de vías de fluido del cartucho 100 está en comunicación fluida con un canal 10b de llenado de la cámara de calentamiento mostrado en el segundo plano de vías de fluido del cartucho 100 (véase la figura 8). El conducto 10b de llenado está en comunicación fluida con un puerto 22a de presión (véase también la figura 8) que facilita el llenado de la cámara 6 de calentamiento. El conducto 10b forma parte de una red de conductos utilizados para consolidar los puertos de presión (por ejemplo, 22a como se ha discutido, así como 22b-22i que se discutirá más adelante) del cartucho 100 a una o más áreas a las que el sistema de medición puede acoplar sus interfaces de control de presión. Tal configuración reduce la complejidad del sistema de medición para controlar el movimiento del fluido dentro del cartucho 100. En efecto, los conductos que se encargan del control del movimiento de la muestra de fluido en el primer plano del cartucho 100 se sitúan principalmente en el segundo plano del cartucho 100. Las figuras 6A y 6B muestran una vista en perspectiva frontal y una vista en perspectiva posterior de las figuras 5A, 5B y 8 con etiquetas adicionales correspondientes a la descripción de esta sección.

55 Llenado de la cámara de calentamiento

En funcionamiento, la bomba de fluido del instrumento aspira la muestra por el puerto 3 de entrada (véanse las figuras 1-2) a través de los puertos 22 de conexión (véase la figura 7) (también denominados en el presente documento puertos de presión) y en la cámara 6 de calentamiento (véase la figura 5A o 5B) del cartucho 100. Por ejemplo, la bomba de fluido del instrumento puede estar en comunicación con y aplicar presión diferencial

(por ejemplo, positiva o negativa) a un puerto 22a de presión (véase la figura 8). Esto, a su vez, crea una presión aplicada a lo largo del conducto 10b de llenado, dentro de la cámara 6 de calentamiento, y a lo largo de la vía 8 de entrada para aspirar la muestra en la cámara 6 de calentamiento. Al mismo tiempo, la aguja 4 de ventilación interior está unida a la vía 9 aislada que recibe la presión atmosférica del instrumento por el puerto 22i de ventilación (véase la figura 8) para neutralizar la presión en el recipiente 2 de muestras a medida que se aspira la muestra en la cámara 6 de calentamiento del cartucho 100. Durante el llenado de la cámara 6 de calentamiento, todos los demás puertos (por ejemplo, 22b-22i) están cerrados, por ejemplo, por el sistema de medición.

Cuando la cámara 6 de calentamiento se llena, el filtro dentro de la cámara 10 de filtrado se obstruye y crea un pico de presión que es detectado por el instrumento, haciendo que éste apague la bomba fluidica. El instrumento también puede cerrar el puerto 22i de ventilación o dejar de suministrar presión atmosférica por el puerto 22i de ventilación al detectar el pico de presión. También podrían utilizarse técnicas alternativas de detección del llenado, es decir, sensores ópticos colocados en el nivel de llenado deseado, control volumétrico, tiempo fijo de alteración de la presión (presiones negativas y/o positivas), detectores de ultrasonidos colocados en el nivel de llenado deseado, etc. La muestra permanece en la cámara de calentamiento hasta que se alcanza la temperatura deseada, que puede ser, por ejemplo, igual o cercana a la temperatura corporal de un sujeto normal y típico (por ejemplo, aproximadamente 37 °C para una persona sana). En otros casos, pueden estar justificadas otras temperaturas deseadas. La forma de la cámara 6 de calentamiento y los canales que conducen a las cámaras 11 de dosificación de muestras (descritas más adelante) están configurados de forma que las burbujas que puedan estar presentes en la muestra de fluido queden atrapadas lejos del resto del circuito fluidico. La forma de la vía 8 de entrada incluye una característica antisifón 8a (véase la figura 5A y 5B) y está configurada para reducir la formación de burbujas en la cámara 6 de calentamiento y evitar el sifonamiento hacia y desde el recipiente 2 de muestras. Con este fin, se evita que una muestra de prueba adicional no procesada (por ejemplo, sangre no calentada) sea sifonada a la cámara de calentamiento después de que la primera muestra de prueba extraída sea calentada y/o enfriada, por ejemplo, cuando la muestra de prueba procesada se introduce en la cámara 11 de dosificación (también denominada en el presente documento cámara 11 de muestreo y "segunda" cámara). Las figuras 6A y 6B también muestran etiquetas correspondientes a la descripción de esta sección.

Vía de cámaras (dosificación) alícuota de muestra

En referencia a la figura 5A, 5B, y 8, un primer lado 6c de la cámara 6 de calentamiento (véase la figura 5A) se extiende entre la primera esquina 6a y la segunda esquina 6b.

Uno o más de los puertos 6e-6h de salida (véase la figura 5A) están dispuestos a lo largo del segundo lado 6d de la cámara de calentamiento. Cada uno del uno o más puertos 6e-6h de salida puede estar dispuesto en uno diferente de los valles a lo largo del segundo lado 6d de la cámara de calentamiento en el que los valles dirigen la muestra hacia conductos que conducen a cada canal de prueba respectivo. Un canal de prueba, en algunas realizaciones, se refiere a las estructuras asociadas de la vía fluidica y la cámara de prueba, colectivamente, utilizadas para realizar una medición para una muestra alícuota dada. En algunas realizaciones, y como se muestra en la figura 5B, cada uno del uno o más puertos 6e-6h de salida en el primer plano de vías de fluido del cartucho 100 está en comunicación fluida con un primer extremo del uno o más canales 20a-20d correspondientes (véase la figura 8) en el segundo plano de las vías de fluido del cartucho 100, denominados colectivamente canales 20 (véase la figura 5B). Un segundo extremo de cada uno del uno o más canales 20a-20d (véase la figura 8) en el segundo plano de las vías de fluido del cartucho 100 está igualmente en comunicación fluida con un primer extremo del uno o más canales 11a-11d correspondientes (véase la figura 5B) en el primer plano de vías de fluido del cartucho 100. Un segundo extremo de cada uno del uno o más canales 11a-11d termina en una o más cámaras 11 de muestreo correspondientes (mostradas por duplicado ("x4") en la figura 5B con el símbolo "o"). En el ejemplo de las figuras 5A, 5B, 7 y 8, hay cuatro cámaras 11 de muestreo. En algunas configuraciones, puede haber más o menos cámaras 11 de muestreo y sus correspondientes vías de comunicación de fluidos con la cámara 6 de calentamiento en el cartucho 100.

Las cámaras 11 de muestreo son alimentadas por el uno o varios canales 20 que parten de la parte inferior de la cámara 6 de calentamiento. Esta configuración geométrica evita que las burbujas sean arrastradas hacia las cámaras 11 de muestreo a medida que las burbujas ascienden hacia la porción superior de la cámara 6 de calentamiento.

Cada una de las cámaras 11 de muestreo tiene un canal 11e de llenado correspondiente que está en comunicación fluida con una cámara 12 de filtrado correspondiente (mostrada por duplicado ("x4") en la figura 5B con el símbolo "+") con un filtro en su interior. La cámara filtrante 12 en el primer plano de vías de fluido del cartucho 100 está en comunicación fluida con un canal 12a (véase la figura 8) en el segundo plano de las vías de fluido del cartucho 100. El canal 12a está en comunicación fluida con un puerto 22g de presión (véase la figura 8).

En algunas configuraciones, cuando se implementa más de una cámara 11 de muestreo en el cartucho 100, el canal 12a (véase la figura 8) está en comunicación fluida con todas las cámaras 11 de muestreo (véase la

figura 5B) mediante los correspondientes canales 11e de llenado y cámaras 12 de filtrado. De acuerdo con lo anterior, el canal 12a actúa como un colector para aplicar presión negativa a todas las cámaras 11 de muestreo a través de un único puerto 22g de presión. Por lo tanto, no se necesita una toma de presión separada para llenar cada una de las cámaras 11 de muestreo. Las figuras 6C y 6D muestran una vista en perspectiva frontal y una vista en perspectiva posterior de las figuras 5A, 5B y 8 con etiquetas adicionales correspondientes a la descripción de esta sección.

Vía de ventilación de la cámara de calentamiento

En referencia a la figura 5A, 5B, y 8, la cámara 6 de calentamiento comprende una vía 31a, 31b, 31c de ventilación a lo largo del primer lado 6c de la cámara de calentamiento para ventilar la cámara 6 de calentamiento a medida que se llenan las cámaras 11 de muestreo. La vía 31 de ventilación (no mostrada) incluye la vía de fluido a través de los elementos 31a-31d de conducto. Los canales 31a-31b terminan en un extremo en la cámara 6 de calentamiento a lo largo del primer lado 6c y terminan en el otro extremo en una cámara 31c de filtrado con un filtro en su interior. De acuerdo con lo anterior, los canales 31a-b proporcionan una vía de fluido entre la cámara 6 de calentamiento y la cámara 31c de filtrado. La cámara 31c de filtrado (véase la figura 5A) en el primer plano de vías de fluido del cartucho 100 está en comunicación fluida con un canal 31d (véase la figura 8) en el segundo plano de las vías de fluido del cartucho 100, que a su vez está en comunicación fluida con un puerto 22c de ventilación (véase la figura 8). Como se explica con más detalle a continuación, el cartucho 100 se acopla con el instrumento por el puerto 22c de ventilación para que el instrumento proporcione presión atmosférica para ventilar la cámara 6 de calentamiento. Las figuras 6C y 6D también muestran etiquetas correspondientes a la descripción de esta sección.

Vía de ventilación de la cámara de muestreo

En referencia a las figuras 5A, 5B, y 8 cada una de las cámaras 11 de muestreo incluye una vía 18 de ventilación que termina en un primer extremo en una cámara 11 de muestreo correspondiente. Un segundo extremo de la vía 18 de ventilación en el primer plano de vías de fluido del cartucho 100 está en comunicación fluida con un colector 18 de ventilación en el segundo plano de vías de fluido del cartucho 100. Cuando hay más de una cámara 11 de muestreo, todas las vías 18 de ventilación (véase la figura 5B) de las cámaras de muestreo están en comunicación fluida con el colector 18a de ventilación (véase la figura 8). El colector 18a de ventilación (véase la figura 8) en el segundo plano de vías de fluido del cartucho 100 está además en comunicación fluida con un primer extremo de un canal 18b (véase la figura 5B) en el primer plano de las vías de fluidos. Un segundo extremo del canal 18b (véase la figura 5B) está en comunicación fluida con una cámara 18c de filtrado (véase la figura 5B) con un filtro en su interior. La cámara 18c de filtrado (véase la figura 5B) en el primer plano de las vías de fluido del cartucho 100 está en comunicación fluida con un puerto 22e de ventilación (véase la figura 8). Las figuras 6C y 6D también muestran etiquetas correspondientes a la descripción de esta sección.

Llenado de cámaras (dosificación) alícuota de muestra

Durante la operación, una vez que la muestra está a la temperatura deseada o cerca de ella, la muestra es alicuotada (o dosificada) en una o más cámaras 11 de muestreo independientes (véase la figura 5B). En referencia a las figuras 5B a menos que se indique lo contrario, en diversas realizaciones, las cámaras de muestreo se llenan aplicando una presión negativa en el puerto 22g de presión (véase la figura 8) mediante una bomba en el instrumento mientras se ventila la cámara 6 de calentamiento por el puerto 22c de ventilación (véase la figura 8). Cada cámara 12 de filtrado tiene un filtro en su interior que se obstruirá cuando se llene la cámara 11 de muestreo correspondiente y activará el sensor de presión del instrumento para apagar la bomba, de forma similar al llenado de la cámara 6 de calentamiento. Como ya se ha explicado, podrían utilizarse técnicas alternativas de detección de llenado. En diversas realizaciones, todas las cámaras 11 de muestreo están controladas por una única válvula y vía fluidica en el instrumento por el puerto 22g de presión (véase la figura 8). La presión de corte no se disparará hasta que todos los filtros de las cámaras de muestreo se obstruyan en las correspondientes cámaras 12 de filtrado. Las cámaras 11 de muestreo se utilizan para separar las muestras en canales funcionales independientes, medir una alícuota de un volumen conocido de muestra y preparar la muestra para mezclarla con los reactivos. Mientras se llenan las cámaras 11 de muestreo, los puertos 22b, 22d, 22f y 22h de presión (véase la figura 8) así como el puerto 22e de ventilación (véase la figura 8) están cerradas por el instrumento para evitar que el fluido se filtre más allá de la ubicación 19, dispuesta debajo de las cámaras 11 de muestreo. Una vez llenas las cámaras 11 de muestreo, el puerto 22e de ventilación (véase la figura 8) se abre a la presión atmosférica para que la una o más cámaras 11 de muestreo puedan separarse fluidamente entre sí y de la cámara 6 de calentamiento. El puerto 22e de ventilación (véase la figura 8) permanece abierto a la atmósfera durante la mezcla de la muestra, como se explica a continuación. Las figuras 6C y 6D también muestran etiquetas correspondientes a la descripción de esta sección.

Vía de mezcla y pruebas

En referencia a las figuras 5B a menos que se indique lo contrario, cada una de las cámaras 11 de muestreo está en comunicación fluida con una o más bolsas de reactivos 14 correspondientes (véase la figura 5A) configuradas para alojar al menos una microesfera liofilizada que contiene un reactivo. Como se muestra en

las figuras 5A y 5B, se proporcionan dos bolsas 14 de reactivo (mostradas como 14a y 14b en la figura 5A para uno de los canales de prueba). En otras realizaciones, se utiliza una única bolsa de reactivo para cada canal de prueba. En otras realizaciones, se utilizan más de dos bolsas 14 de reactivo para cada canal de prueba. Las bolsas 14 de reactivo están a su vez en comunicación fluida con un canal 13 serpentino (véase la figura 5A, y

5 mostrado con un símbolo de duplicación ("x4"). Cada uno de los canales 13 serpentinos tiene un primer extremo en comunicación fluida con las bolsas de reactivo y un segundo extremo que termina en una zona 15 de detección óptica. Como se explica más adelante, el instrumento (es decir, el sistema de medición) puede explorar ópticamente la zona 15 de detección óptica del cartucho 100 para facilitar el control de una bomba que

10 facilita la mezcla de las alícuotas individuales con el reactivo o reactivos correspondientes. Cada uno de los canales 13 serpentinos (véase la figura 5A) está en comunicación fluida con una cámara 16 de prueba (véase la figura 5B, con el símbolo de duplicación "x4") que a su vez está en comunicación fluida con una cámara 17 de filtrado, con un filtro en su interior. La cámara 17 de filtrado en el primer plano de vías de fluido del cartucho

15 100 está en comunicación fluida con un primer extremo de uno correspondiente de los canales 17a-17d de fluido (véase la figura 8) en el segundo plano de las vías de fluido del cartucho 100. Un segundo extremo de cada uno de los canales 17a-17d de comunicación de fluidos (véase la figura 8) están en comunicación fluida con un correspondiente puerto 22b, 22d, 22f, y 22h de presión (véase la figura 8). El cartucho 100 se acopla

20 con el instrumento mediante los puertos 22b, 22d, 22f, y 22h de presión (véase la figura 8) para suministrar presión positiva y negativa para facilitar la mezcla y la prueba de la muestra como se describe a continuación. Las figuras 6E y 6F también muestran una vista en perspectiva frontal y una vista en perspectiva posterior de las figuras 5A, 5B y 8 con etiquetas adicionales correspondientes a la descripción de esta sección.

Mezcla de muestras

En referencia a la figura 5B a menos que se indique lo contrario, cada alícuota individual en las cámaras 11 de muestreo es arrastrada a un depósito o canal separado (una vía 13 del canal serpentino (véase la figura 5A) en diversas realizaciones) y se pone en contacto con el reactivo específico del canal, situado en una (o ambas)

25 de las dos bolsas 14 de reactivo (véase la figura 5A). En concreto, una bomba en el instrumento aplica presión negativa a los puertos de presión 22b, 22d, 22f, y 22h (véase la figura 8) para extraer la muestra a través de las bolsas 14 de reactivo (véase la figura 5A) y la vía 13 del canal serpentino (véase la figura 5A). Los reactivos y la muestra se mantienen separados entre sí durante el llenado de la cámara 11 de muestreo, a fin de evitar que los reactivos floten en la sangre y queden atrapados en el filtro de las cámaras 12 de filtrado, así como

30 para garantizar el aislamiento fluido de la una o más cámaras 11 de muestreo de la cámara 6 de calentamiento. Para ello, puede medirse con precisión el momento en que la muestra de prueba está en contacto con los reactivos, facilitando así mediciones exactas y precisas del tiempo de coagulación (por ejemplo, desde que comienza la mezcla). Además, los reactivos y las muestras de prueba se mantienen separados entre sí, en algunas realizaciones, hasta que se dosifican todos los canales para evitar el desvío no deseado de muestras

35 de prueba de otros canales o de la muestra no procesada en las vías fluidas. La muestra se aspira a través del canal 13 serpentino (véase la figura 5A) hasta que active un sensor óptico en el instrumento (la zona de detección es la parte superior del canal serpentino cerca de la zona 15 de detección óptica (véase la figura 5A)) que cierra el canal de la bomba. La mezcla en los canales serpentinos o zonas, o región, de los mismos puede ser controlada por una o más válvulas y vías independientes que permiten el control individual de los canales.

40 Podrían utilizarse técnicas de sensor alternativas: presión, sensores ópticos de paso, detección por ultrasonidos, tiempo, control volumétrico, etc. Una vez que se activan los sensores ópticos de todos los canales, la bomba invierte la marcha y aplica presión positiva a los puertos 22b, 22d, 22f, y 22h de presión (véase la figura 8). La presión positiva empuja la muestra biológica, tal como la sangre, por el recorrido 13 serpentino (véase la figura 5A) durante un tiempo determinado, o hasta que se active un segundo conjunto de sensores

45 ópticos en el instrumento (en una realización alternativa). Este procedimiento, arrastra la muestra por el recorrido serpentino 13 (véase la figura 5A) a la zona de detección óptica, en el que es detectada por un sensor óptico del instrumento, y se empuja hacia atrás durante un tiempo determinado, repitiendo la operación hasta conseguir la mezcla completa de la muestra. Las figuras 6E y 6F también muestran etiquetas correspondientes a la descripción de esta sección.

50 Pueden utilizarse otros sensores (por ejemplo, sensores de impedancia), sensor de presión, etc. Alternativamente, pueden utilizarse sensores adicionales para detectar ambos extremos de la zona de detección óptica. Las geometrías alternativas de las vías, las obstrucciones para crear turbulencias, el número de ciclos y la velocidad de los ciclos son alternativas de diseño que pueden utilizarse con distintos tipos de pruebas para lograr resultados óptimos. En realizaciones alternativas, la mezcla podría lograrse con una o más

55 microesferas o barras ferromagnéticas colocadas dentro del cartucho y controladas por el instrumento.

Llenado de la cámara de prueba

En referencia a las figuras 5A, 5B y 8, una o más cámaras 16 de prueba se llenan una vez finalizada la mezcla. Utilizando una o más válvulas y vías independientes, cada cámara 16 de prueba se llena con una muestra mediante la aplicación de perturbaciones de presión (presión negativa y/o positiva) en los puertos 22b, 22d,

60 22f, y 22h de presión. En concreto, la bomba del instrumento aplicará presión negativa a los puertos 22b, 22d, 22f, y 22h de presión hasta que todos los filtros estén obstruidos en la una o más cámaras de filtrado y provoque un pico de presión que haga que el instrumento apague la bomba, de forma similar al llenado de la cámara 6

de calentamiento. Como ya se ha explicado anteriormente, podrían utilizarse técnicas alternativas de detección de llenado. Las cámaras 16 de prueba tienen características de diseño tales como las crestas 24a que evitan la formación de burbujas en las cámaras 16 de prueba durante el llenado. Una vez lleno, el instrumento inicia la prueba viscoelástica de la muestra. Las figuras 6E y 6F también muestran etiquetas correspondientes a la descripción de esta sección.

En algunas realizaciones, el aparato de cartucho incluye, al menos, cuatro circuitos fluidicos independientes configurados con diferentes conjuntos de reactivos para que las mediciones (y/o la preparación de muestras) se realicen en paralelo. Las mediciones se realizan por canal de los, al menos, cuatro canales del cartucho. La medición, en algunas realizaciones, incluye propiedades viscoelásticas tales como un módulo de cizallamiento de la muestra. La medición, en otra realización, incluye otras propiedades tales como la viscosidad, el módulo elástico o cualquier otra propiedad mecánica de la muestra, o combinaciones de las mismas.

La tabla 1 proporciona un ejemplo de conjunto de reactivos y parámetros de medición para su uso en un ejemplo de aparato de cartucho (por ejemplo, el aparato 100, entre otros). Como se muestra en la tabla 1, el canal #1 en el aparato de cartucho de ejemplo es explorado para medir el tiempo de coagulación de la muestra de prueba en presencia de caolín, que es un activador de la vía intrínseca de coagulación. Como se muestra en la tabla 1, el canal #2 es explorado para medir el tiempo de coagulación de la muestra de prueba en presencia de caolín y en presencia adicional de heparinasa I, que es un neutralizador del anticoagulante heparina. Como se muestra en la tabla 1, el canal #3 es explorado para medir la rigidez global del coágulo de la muestra de prueba en presencia de i) tromboplastina, que es un activador de la vía extrínseca de la coagulación, y ii) polibreno, que es un neutralizador del anticoagulante heparina. Como se muestra en la tabla 1, el canal #4 es explorado para medir la rigidez del coágulo de la muestra de prueba con los mismos reactivos que el canal #3, pero con la adición de abciximab (por ejemplo, Clotinab® y/o ReoPro®), que es un inhibidor de la agregación/contracción plaquetaria. Como se muestra en la tabla 1, cuando la prueba está configurada para funcionar con muestras de sangre total citratada, se agrega calcio a todas las formulaciones de reactivos.

Tabla 1. Reactivos utilizados en una realización preferida

Canal #	Reactivos	Medida (unidades)
1	Caolín, calcio, soluciones reguladoras y estabilizadores	Tiempo de coagulación (segundos)
2	Caolín, heparinasa I, calcio, soluciones reguladoras y estabilizadores	Tiempo de coagulación (segundos)
3	Tromboplastina, polibreno, calcio, soluciones reguladoras y estabilizadores	Rigidez del coágulo (hectopascales)
4	Tromboplastina, polibreno, abciximab (y/o citocalasina D), calcio, soluciones reguladoras y estabilizadores	Rigidez del coágulo (hectopascales)

La tabla 2 proporciona un ejemplo adicional de conjunto de reactivos y medidas para su uso en un ejemplo de aparato de cartucho (por ejemplo, el aparato 100, entre otros). Como se muestra en la tabla 2, el canal #2 incluye un activador de la vía extrínseca con inhibición de la fibrinólisis por ácido tranexámico (TXA). Además de las mediciones presentadas anteriormente en la tabla 1, el canal #2, el canal #3 y el canal #4 son explorados para medir también los cambios de rigidez del coágulo, que, por ejemplo, pueden estar relacionados con el procedimiento fibrinolítico. En algunas realizaciones, otros canales pueden incluir reactivos que inhiben la fibrinólisis y también pueden ser explorados para medir los cambios de rigidez del coágulo. Por ejemplo, el canal #4 también podría incluir TXA u otro inhibidor de la fibrinólisis para medir la rigidez del coágulo en ausencia de fibrinólisis.

Tabla 2. Reactivos utilizados en una realización preferida

ES 2 991 730 T3

Canal #	Reactivos	Medida (unidades)
1	Caolín, calcio, soluciones reguladoras y estabilizadores	Tiempo de coagulación (segundos)
2	Tromboplastina, polibreno, calcio, ácido tranexámico, soluciones reguladoras y estabilizadores	Rigidez del coágulo (hectopascales) y cambio de la rigidez del coágulo
3	Tromboplastina, polibreno, calcio, soluciones reguladoras y estabilizadores	Rigidez del coágulo (hectopascales) y cambio de rigidez del coágulo
4	Tromboplastina, polibreno, abciximab (y/o citocalasina D), calcio, soluciones reguladoras y estabilizadores	Rigidez del coágulo (hectopascales) y cambio de rigidez del coágulo

5 En algunas realizaciones, el tiempo de coágulo y la rigidez del coágulo se miden analizando un módulo de cizallamiento (rigidez del coágulo) frente a la curva de tiempo que se genera dentro de cada canal de medición en el cartucho. La figura 13 muestra un ejemplo de curva de módulo de cizallamiento frente al tiempo, de acuerdo con una realización ilustrativa. El tiempo de coagulación puede determinarse identificando cuándo la rigidez del coágulo alcanza o supera un valor umbral, o cuándo la derivada primera o superior de tal propiedad medida alcanza o supera un valor umbral, o en el punto de máxima aceleración en el índice de rigidez del coágulo, o alguna combinación de los métodos anteriores. La rigidez del coágulo puede estimarse mediante la rigidez del coágulo en un momento fijo después del tiempo de coagulación, o la máxima rigidez global del coágulo medida dentro de algún límite de tiempo, o la rigidez del coágulo en el punto de máxima tasa de cambio en la rigidez del coágulo, o alguna combinación de los métodos anteriores. También pueden aplicarse métodos similares para medir los efectos de la fibrinólisis (es decir, la disolución del coágulo) y la correspondiente reducción de la rigidez del coágulo. En algunas realizaciones, los cambios de rigidez del coágulo pueden calcularse como caída porcentual de la rigidez del coágulo en una ventana de tiempo fija, como tasa de cambio de la rigidez del coágulo en el tiempo, como área bajo o sobre la curva de rigidez del coágulo frente al tiempo dentro de una ventana de tiempo predefinida, como el tiempo necesario para lograr una caída predefinida de la rigidez del coágulo, o combinaciones de los mismos. Se pueden formar curvas y mediciones similares a las que se acaban de describir trazando el módulo de Young, la viscosidad u otra propiedad viscoelástica de la muestra que se está midiendo.

20 Tabla 3. Parámetros informados a partir de la medición de las realizaciones preferidas discutidas en relación con la tabla 1.

Índice hemostático	Unidades	Descripción	Medición
Tiempo de coagulación	Minutos (min)	Tiempo de coagulación en sangre total citratada	Tiempo de coagulación medido a partir del canal # 1 con activación de caolín (vía intrínseca)
Tiempo de coagulación de la heparinasa	Minutos (min)	Tiempo de coagulación en sangre total citratada con neutralización de heparina	Tiempo de coagulación medido a partir del canal #2 con activación de caolín y heparinasa I
Rigidez del coágulo	hecto Pascales (hPa)	Rigidez del coágulo de sangre total	Rigidez del coágulo medida a partir del canal #3 con activación de la tromboplastina (vía extrínseca) y polibreno
Contribución del fibrinógeno	hecto Pascales (hPa)	Contribución del fibrinógeno funcional a la rigidez del coágulo	Rigidez del coágulo medida a partir del canal #4 con activación de la tromboplastina, polibreno y abciximab
Proporción del tiempo de coagulación	Unidad de menos	Evaluación de la anticoagulación residual con heparina	Proporción calculada de los valores de tiempo de coagulación de los canales #1 y #2

Contribución plaquetaria	hecto Pascales (hPa)	Contribución de la actividad plaquetaria a la rigidez del coágulo	Calculado a partir de la resta de los valores de rigidez del coágulo de los canales #3 y #4
--------------------------	----------------------	---	---

5 Un experto en la técnica debería reconocer que el tiempo de coagulación y la rigidez del coágulo pueden estimarse utilizando una serie de metodologías y criterios. Los tiempos de coágulo y los valores de rigidez del coágulo obtenidos de los, al menos, cuatro canales/mediciones pueden combinarse para proporcionar, al menos, seis parámetros que pueden representar un estado funcional del sistema hemostático del paciente. Los índices se resumen en la tabla 3. La relación entre los resultados (tiempo de coagulación, rigidez del coágulo, cambio de rigidez del coágulo, etc.) de diferentes canales puede verificarse para que estén dentro de los intervalos esperados como comprobaciones adicionales de control de calidad para verificar el funcionamiento del instrumento, el cartucho y la muestra.

10 En otras realizaciones, pueden utilizarse otros reactivos y obtenerse otros índices hemostáticos o parámetros de salida, tal como en el caso de un índice fibrinolítico, índices correspondientes a la funcionalidad de los tratamientos antiplaquetarios, índices correspondientes a la funcionalidad de los tratamientos anticoagulantes, etc.

15 Por ejemplo, uno o más índices de fibrinólisis podrían formarse usando los cambios de rigidez del coágulo medidos en cualquiera de los canales presentados en la tabla 2, pero preferiblemente los canales #3 y #4. Alternativamente, podría formarse un índice de fibrinólisis mediante la combinación diferencial de los cambios de rigidez del coágulo medidos en el canal #2 y el canal #3 presentados en la tabla 2. Tal combinación podría adoptar la forma de una relación, una diferencia o combinaciones de las mismas. Una de las ventajas de utilizar una combinación de cambios de rigidez del coágulo medidos con y sin un reactivo antifibrinolítico es la capacidad de mitigar los efectos interferentes de las reducciones de los valores de rigidez del coágulo impulsadas por la no fibrinólisis. En algunas realizaciones, el TXA u otro reactivo inhibidor de la fibrinólisis puede incluirse tanto en el canal #2 como en el canal #4 del cartucho de ejemplo de la tabla 2. Con tales modificaciones, los parámetros rigidez del coágulo, contribución plaquetaria y contribución de fibrinógeno podrían derivarse sin la influencia de la fibrinólisis mediante la combinación de las mediciones de rigidez del coágulo obtenidas en el canal #2 y el canal #4.

20 Como se ha explicado anteriormente, un ejemplo de interfaz de usuario se describe en la comúnmente asignada U.S. Pub. No. 2011/0252352 de Viola et al., que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad. La interfaz de usuario de ejemplo puede utilizarse para mostrar los índices hemostáticos medidos, como se ha explicado en relación con la tabla 4, entre otros parámetros.

30 Tabla 4. Parámetros informados a partir de la medición de las realizaciones preferidas discutidas en relación con la tabla 2.

Índice hemostático	Unidades	Descripción	Medición
Tiempo de coagulación	Minutos (min)	Tiempo de coagulación en sangre total citratada	Tiempo de coagulación medido a partir del canal # 1 con activación de caolín (vía intrínseca)
Rigidez del coágulo	hecto Pascales (hPa)	Rigidez del coágulo de sangre total	Rigidez del coágulo medida a partir del canal #3 con activación de la tromboplastina (vía extrínseca) y polibreno
Contribución del fibrinógeno	hecto Pascales (hPa)	Contribución del fibrinógeno funcional a la rigidez del coágulo	Rigidez del coágulo medida a partir del canal #4 con activación de la tromboplastina, polibreno y abciximab
Contribución plaquetaria	hecto Pascales (hPa)	Contribución de la actividad plaquetaria a la rigidez del coágulo	Calculado a partir de la resta de los valores de rigidez del coágulo de los canales #3 y #4
Cambio de rigidez del coágulo	% o hPa/s o s	La rigidez del coágulo cambia con el tiempo	Cambios (% o tasa de cambio) en la rigidez del coágulo medidos a partir de los canales #2 y #3

Diferencial de reducción de coágulos	% o hPa/s, o sin unidades	Tasa diferencial de los cambios de rigidez del coágulo con y sin antifibrinolíticos	Comparación diferencial del cambio de rigidez del coágulo medido en los canales #2 y #3.
--------------------------------------	---------------------------	---	--

5 Como se ha indicado anteriormente, en diversas realizaciones, las cámaras 16 de prueba están conformadas para facilitar la prueba de ultrasonido de las propiedades viscoelásticas de la muestra, pero también se pueden implementar geometrías alternativas para facilitar otros tipos de pruebas. Dicho sistema de prueba por ultrasonidos se describe en la comúnmente asignada Patente de los Estados Unidos No. 9,726,647 y U.S. Pub. No. 2016/0139159, ambos de los cuales se incorporan por referencia en su totalidad. Los transductores de ultrasonidos del sistema de medición se conectan con las cámaras 16 de prueba del cartucho 100 a través de elastómeros conformes y deformables 21 que están fijados a un bloque 21d de prueba del cartucho 100.

10 Ejemplos de materiales elastoméricos incluyen opcionalmente, Dynaflex D3202, Versaflex OM 9-802CL, Maxelast 54740, RTP 6035, Versaflex CL2003X, entre otros. Refiriéndonos ahora a la figura 9 a menos que se indique lo contrario, el bloque 21d de prueba está alineado con las cámaras 16 de prueba (véase la figura 5B) a través de las ranuras 23 y 24 de alineación del cartucho 100. Refiriéndose aún a la figura 9, los elastómeros 21 pueden fijarse al bloque 21d de prueba a través de una pestaña 21a en los elastómeros 21. La brida 21a puede tener una pluralidad de orificios de alineación 21b que pueden recibir clavijas de alineación correspondientes (no mostradas) del bloque 21d de prueba. Los elastómeros 21 blandos también pueden incluir cada uno una lente 21c que enfoca la energía ultrasónica dentro de la muestra en las cámaras 16 de prueba.

15 La figura 16 muestra una fotografía de un cartucho de ejemplo de las figuras 1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 7, 8 y 9 para su uso en un sistema desechable, de acuerdo con una realización ilustrativa. La figura 17 muestra una vista frontal del cartucho de ejemplo de las figuras 1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 7, 8 y 9, de acuerdo con una realización ilustrativa. La figura 18 muestra una vista frontal del cartucho de ejemplo de las figuras 1, 2, 3, 4, 5A, 5B, 7, 8 y 9, de acuerdo con una realización ilustrativa.

20 Como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 9,272,280 que se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad, en diversas realizaciones, el cartucho consumible contiene un ensamblaje de lente que enfoca la energía ultrasónica dentro de la muestra que se puede utilizar para generar flujo y mezcla. El ensamblaje de lente, o ensamblaje de enfoque de sonido, es diseñado usando un material suave, tal como un elastómero 134 termoplástico (previamente referido como 21), en conjunción con un sustrato 132 rígido (por ejemplo, formado de bloque 21d de prueba), tal como poliestireno como se muestra en las figuras 10, 11 y 12. Esta combinación proporciona un acoplamiento ultrasónico en seco que no requiere el uso de ningún fluido o gel de acoplamiento. Obsérvese que la misma lente y el mismo controlador de ultrasonidos utilizados para la medición de la hemostasia pueden utilizarse en este caso para proporcionar la mezcla. El aumento de la energía acústica para la mezcla puede conseguirse, por ejemplo, aumentando la longitud del pulso, la amplitud del pulso o la frecuencia de repetición del pulso.

25 Refiriéndonos ahora a la figura 10, se muestra una vista transversal superior de la cámara 116 de prueba (denominada anteriormente cámara 16 de prueba). Para sellar cada cámara de prueba, por ejemplo, la cámara 116 de prueba, un ensamblaje 131 de lentes incluye un sustrato 132 rígido y un acoplador 134 que puede colocarse en el extremo posterior de cada cámara de prueba.

30 Refiriéndose aún a la figura 10, cada acoplador 134 comprende un material elastomérico. Opcionalmente, el material elastomérico es un elastómero termoplástico (TPE). Ejemplos de materiales elastoméricos incluyen, opcionalmente, Dynaflex D3202, Versaflex OM 9-802CL, Maxelast 54740, RTP 6035, Versaflex CL2003X, entre otros. Opcionalmente, el acoplante está sobremoldeado al sustrato rígido. Opcionalmente, el acoplante está anclado mecánicamente al sustrato rígido.

35 Refiriéndose aún a la figura 10, entre cada acoplante 134 y el espacio abierto de cada cámara de prueba hay un sustrato 132 rígido. El sustrato rígido y el acoplante forman una interfaz que enfoca los ultrasonidos transmitidos (por ejemplo, el ensamblaje de lentes) por un transductor ultrasónico en el espacio abierto de la cámara y sobre cualquier fluido biológico y/o reactivos en la cámara. El sustrato rígido de la lente puede comprender un material que permita el paso del sonido y que pueda actuar para enfocar los ultrasonidos en algún nivel dentro del espacio. Opcionalmente, el sustrato rígido comprende un estireno.

40 Refiriéndose ahora a la figura 11, El ensamblaje de lente puede ser pegado o soldado a la superficie 101 del bloque 21d de prueba (mostrado en la figura 11 como elemento 132) para fijar la lente en su lugar en una orientación que permita el enfoque deseado del sonido. Alternativamente, el ensamblaje de lentes se fabrica opcionalmente junto con la superficie 101 del bloque 21d de prueba. En este sentido, el sustrato 132 rígido puede moldearse con la superficie 101 del bloque 21d de prueba y el acoplante 134 puede sobremoldearse o anclarse mecánicamente sobre el sustrato rígido. El dispositivo puede construirse con una gran variedad de materiales. Por ejemplo, los plásticos pueden utilizarse para cartuchos desechables de un solo uso.

Refiriéndose aún a la figura 11, cada una de las cámaras de prueba 116 puede tener un ensamblaje de lentes colocado sobre la gran abertura del espacio abierto de cada cámara. De este modo, cada cámara puede ser explorada por separado mediante ultrasonidos focalizados.

5 Refiriéndose aún a la figura 11, cuando se coloca en el instrumento, el acoplador 134 puede ponerse en comunicación acústica con un transductor para suministrar ultrasonidos a través del ensamblaje de lentes y en una cámara 116 de prueba. Opcionalmente, se coloca una capa intermedia de un material acústicamente permeable entre un transductor ultrasónico y el acoplante. Por ejemplo, puede utilizarse una capa intermedia o un bloque de Rexolite® o TPX®. La capa intermedia puede ser forzada contra el acoplante y puede estar en contacto acústico con el transductor.

10 Refiriéndose aún a la figura 11, el sonido generado por un transductor pasa a través de la capa intermedia, a través del acoplante, a través del sustrato rígido, y se enfoca dentro de la muestra biológica, tal como la sangre, y el reactivo en la cámara de prueba. Parte del sonido dirigido a la cámara entra en contacto con la superficie 111 interior distal de la cámara de prueba, que está definida por la superficie 126. Opcionalmente, la superficie es de poliestireno. La superficie interior distal tiene una geometría conocida y está situada a una distancia conocida de la fuente de ultrasonidos. La superficie 111 interior distal se utiliza como un reflector calibrado, que se utiliza para estimar la velocidad del sonido y la atenuación del sonido en una cámara de prueba en la línea base y durante el procedimiento de formación del coágulo y la disolución del coágulo. Estas mediciones pueden utilizarse, por ejemplo, para estimar el hematocrito del sujeto junto con los índices de hemostasia. El sonido generado por el transductor puede enfocarse dentro de la muestra biológica en una cámara de prueba utilizando un espejo parabólico que se acopla a la muestra biológica utilizando un elastómero.

20 Otro ejemplo de aparato de cartucho y sistema de medición, y métodos del mismo, se describen en U.S. Patent No. 9,031,701; U.S. Provisional Appl. No. 61/443,084; U.S. Patent No. 9,410,971; U.S. Provisional Appl. No. 61/443,088; U.S. Publication No. 2011/0252352; published PCT Publication No. WO2011/127436; U.S. Publication No. 2012/0294767; U.S. Patent No. 7,892,188; U.S. Patent No. 8,740,818; y U.S. Publication 25 2016/0274067.

Como se ha indicado, el cartucho y las características descritas en el presente documento pueden modificarse para su uso con otros tipos de sistemas de medición, tales como sistemas basados en tromboelastografía, sistemas basados en tromboelastometría, sistemas basados en óptica, sistemas basados en fluorescencia, sistemas basados en colorimetría, sistemas basados en agregometría, sistema basado en resonancia y un sistema basado en impedancia eléctrica, entre otros.

30 A un experto en la técnica a la que pertenece esta invención que se beneficie de las enseñanzas presentadas en la descripción anterior le vendrán a la mente muchas modificaciones y otras realizaciones de la invención expuestas en el presente documento. Por lo tanto, debe entenderse que la invención no debe limitarse a las realizaciones específicas divulgadas y que las modificaciones y otras realizaciones deben incluirse en el ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

Aunque en el presente documento se emplean términos específicos, se utilizan únicamente en sentido genérico y descriptivo y no con fines limitativos.

Como se utilizan en las reivindicaciones, los términos "primero", "segundo" y "tercero" se proporcionan solamente como etiquetas y no pretenden indicar una secuencia.

40

REIVINDICACIONES

1. Un aparato que comprende:
 - una carcasa;
 - un puerto (3) de entrada formado integralmente con la carcasa que está estructuralmente configurado para recibir el contenido de un tubo (2) portamuestras; y
 - una primera cámara (6) en comunicación fluidica con el puerto de entrada, siendo la primera cámara una cámara de calentamiento configurada para recibir una muestra contenida en el tubo portamuestras y para retener y acondicionar la muestra recibida a, o cerca de, una temperatura deseada antes de permitir que la muestra recibida entre en contacto con uno o más reactivos situados en uno o más circuitos fluidicos corriente abajo de la primera cámara,
 - en el que cada uno del uno o más circuitos fluidicos comprende i) una segunda cámara (11) en comunicación fluidica con la primera cámara que dosifica la muestra en la primera cámara en una alícuota, en el que la muestra dosificada se introduce en un reactivo, o una combinación de reactivos, situado en un circuito fluidico correspondiente para formar una muestra mezclada y ii) una cámara (16) de prueba en comunicación fluidica con la segunda cámara, estando la cámara de prueba configurada estructuralmente para ser explorada por un sistema de medición configurado para determinar al menos una propiedad viscoelástica de la muestra mezclada.
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más circuitos fluidicos comprende una o más bolsas (14) configuradas para alojar al menos una microesfera liofilizada que comprende el reactivo, o la combinación de reactivos o, en el que al menos uno del uno o más circuitos fluidicos comprende una o más bolsas de retención de líquido para alojar el reactivo, o la combinación de reactivos.
3. El aparato de la reivindicación 1 o 2, en el que el puerto de entrada está acoplado comunicativamente a un primer puerto (22) de presión, en el que la presión aplicada al primer puerto de presión provoca la evacuación del contenido del tubo portamuestras por el puerto de entrada a la primera cámara.
4. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el puerto de entrada forma parte de un ensamblaje de aguja (4) configurado estructuralmente para establecer una comunicación fluidica y evacuar el contenido del tubo portamuestras.
5. El aparato de la reivindicación 4, en el que el ensamblaje de aguja comprende el puerto de entrada y un segundo puerto, en el que el segundo puerto está configurado para ventilar un líquido o gas en el tubo portamuestras con el fin de promover la evacuación de los contenidos en el mismo.
6. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la primera cámara está configurada para acoplarse con una superficie de regulación térmica correspondiente de un componente del subsistema del sistema de medición para acondicionar la muestra recibida a la temperatura deseada, o cerca de ella.
7. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que una porción de canal del uno o más circuitos fluidicos está configurada para acoplarse con un sistema de regulación térmica correspondiente del sistema de medición para acondicionar la muestra recibida a la temperatura deseada, y en el que la primera cámara y/o la porción de canal del uno o más circuitos fluidicos está en proximidad física con un sensor del sistema de medición configurado para medir una temperatura de la muestra recibida en la primera cámara.
8. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que cada uno del uno o más circuitos fluidicos comprende un tercer conjunto de vías (13) fluidas en comunicación fluidica entre una segunda cámara y una cámara de prueba respectivas, en el que una porción del tercer conjunto de vías fluidicas está dispuesta como un conducto en forma de serpentina, en el que cada una de las segundas cámaras está conectada a un segundo puerto (22) de presión, en el que la presión aplicada al segundo puerto de presión provoca el llenado de la segunda cámara, y en el que cada una de las segundas cámaras está conectada a un puerto (22) de ventilación, en el que el puerto de ventilación está configurado para estar cerrado mientras la muestra se dosifica en la alícuota en la segunda cámara y configurado además para estar abierto a la presión atmosférica después de que la muestra se dosifica en la alícuota en la segunda cámara.
9. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el conducto en forma de serpentina forma un depósito en forma de serpentina entre la cámara de prueba y la segunda cámara, y en el que una muestra dosificada se dirige a través de porciones del conducto en forma de serpentina para facilitar la mezcla de la muestra dosificada y el reactivo, o la combinación de reactivos.
10. El aparato de la reivindicación 9, en el que cada una de las cámaras de prueba está conectada a un tercer puerto (22) de presión, en el que cuando se aplica presión al tercer puerto de presión hace que la muestra de prueba fluya hacia la cámara de prueba a través de un conducto en forma de serpentina respectivo, y en el que

cuando se aplica presión al tercer puerto de presión en dirección inversa hace que la muestra de prueba fluya lejos de la cámara de prueba a través del conducto en forma de serpentina respectivo.

- 5 11. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que al menos uno del uno o más circuitos
fluídicos comprende uno o más portales de prueba de calidad, en el que el uno o más portales de prueba de
calidad está configurado para ser detectado óptica o eléctricamente.
12. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la cámara de prueba comprende una
lente configurada para dirigir pulsos ultrasónicos generados por el sistema de medición a la cámara de prueba.
- 10 13. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que al menos uno de los reactivos, o
combinación de reactivos, situados en el uno o más circuitos fluidicos se selecciona del grupo que consiste en
un activador de la vía intrínseca, un activador de la vía extrínseca, y un activador de la coagulación, o
- 15 en el que al menos uno de los reactivos, o combinación de reactivos, situados en el uno o más circuitos fluídicos
se selecciona del grupo que consiste en un activador plaquetario, un inhibidor plaquetario, un inhibidor de la
función fibrinolítica, o en el que al menos uno de los reactivos, o combinación de reactivos, situados en el uno
o más circuitos fluídicos se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de FXIIIa, trombomodulina,
polibreno, heparina, inhibidor de tripsina de maíz, adenosina, GPRP (Gly-Pro-Arg-Pro), calcio, fibronectina,
colágeno, un reactivo de inmunodetección y heparinasa I, o una combinación de los mismos.
- 20 14. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el sistema de medición se selecciona
del grupo que consiste en un sistema basado en sonorreometría, un sistema basado en tromboelastografía, un
sistema basado en tromboelastometría, un sistema basado en óptica, un sistema basado en fluorescencia, un
sistema basado en colorimetría, un sistema basado en agregometría, un sistema basado en resonancia y un
sistema basado en impedancia eléctrica.
15. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende:
- 25 al menos cuatro canales de prueba, en el que un primer canal de prueba comprende un activador de la vía
intrínseca, en el que un segundo canal de prueba comprende un activador de la vía extrínseca y un inhibidor
de la función fibrinolítica, en el que un tercer canal de prueba comprende un activador de la vía extrínseca, y
en el que un cuarto canal de prueba comprende el activador de la vía extrínseca y un inhibidor plaquetario, y
en el que el segundo canal, el tercer canal y el cuarto canal incluyen cada uno bromuro de hexadimetrina
(polibreno) o un inhibidor de la función fibrinolítica.

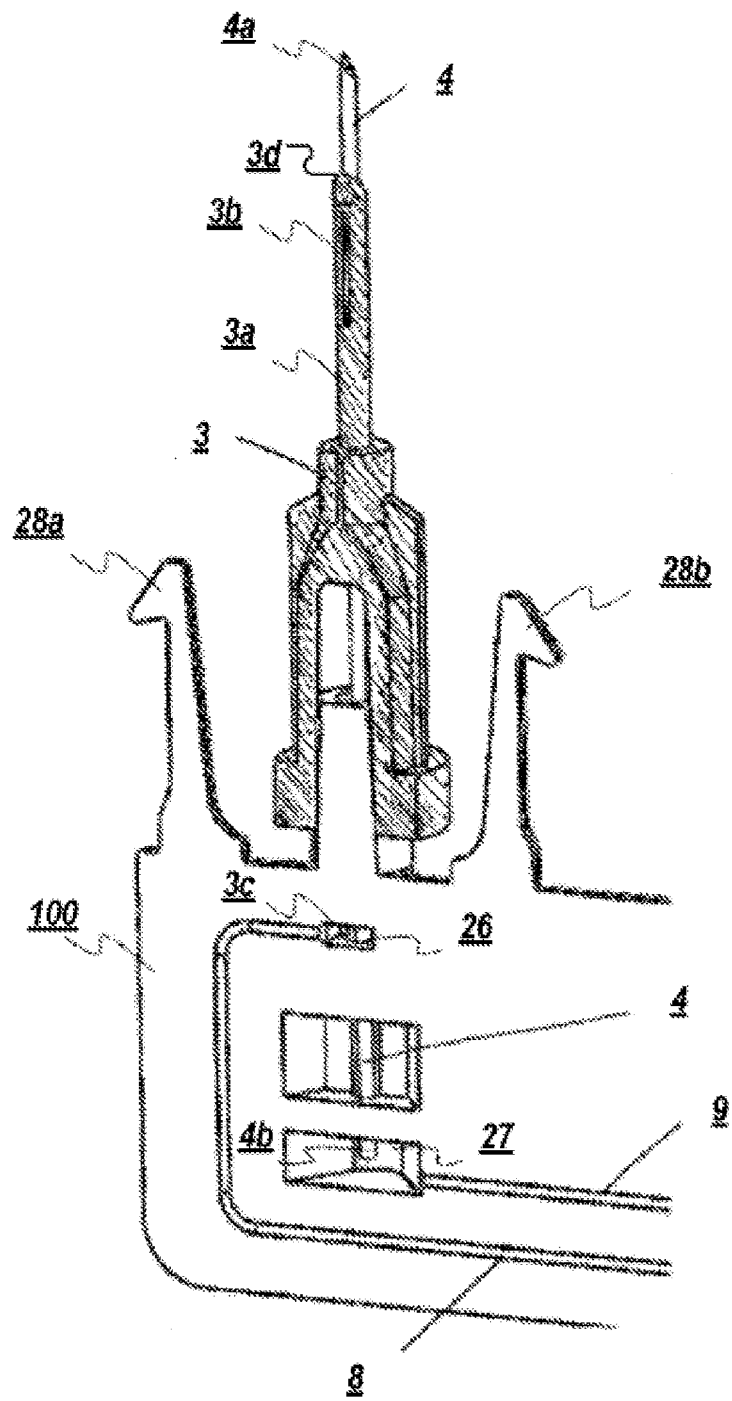


FIG. 1

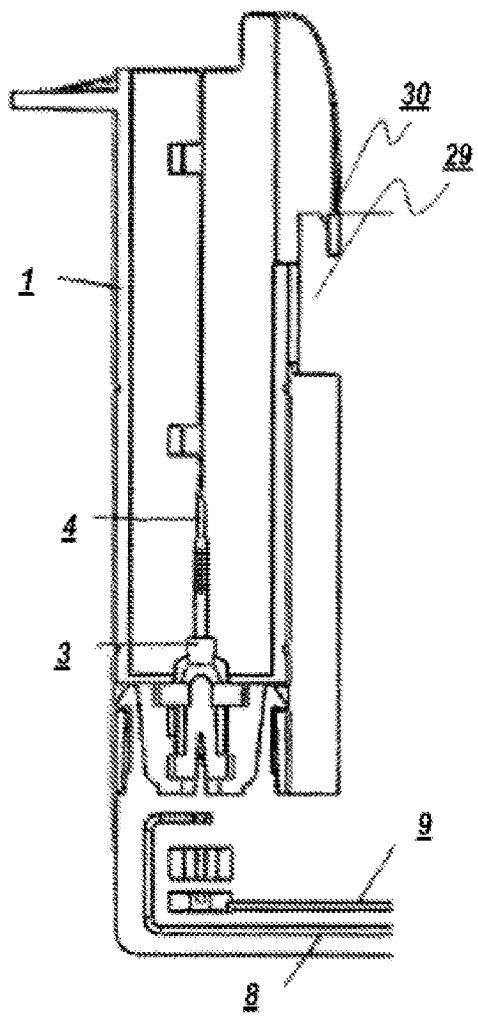


FIG. 2

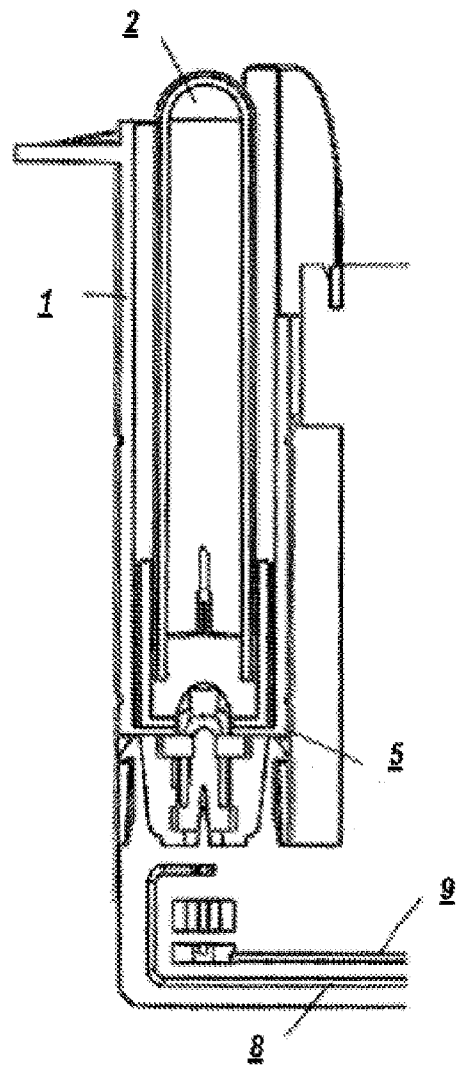


FIG. 3

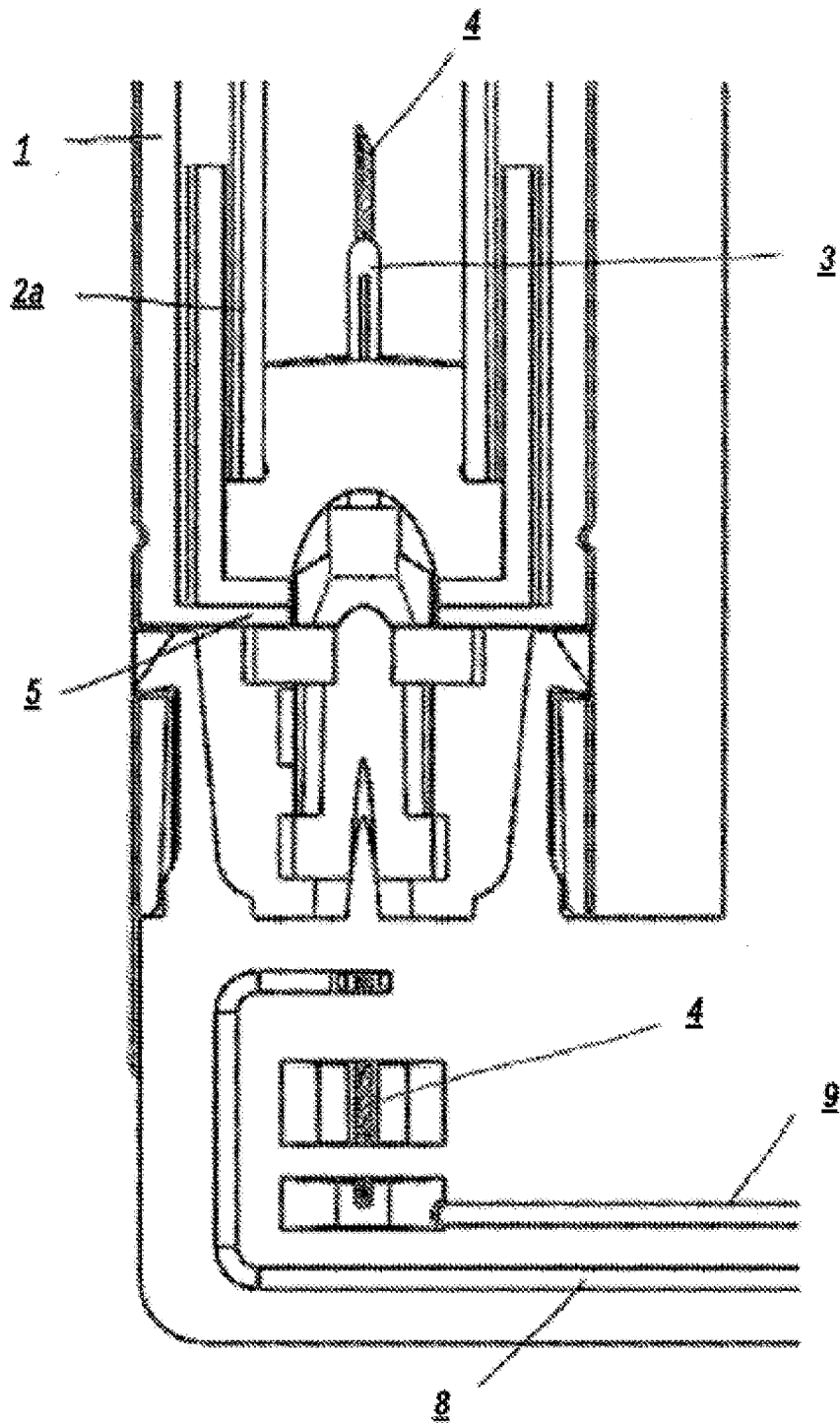


FIG. 4

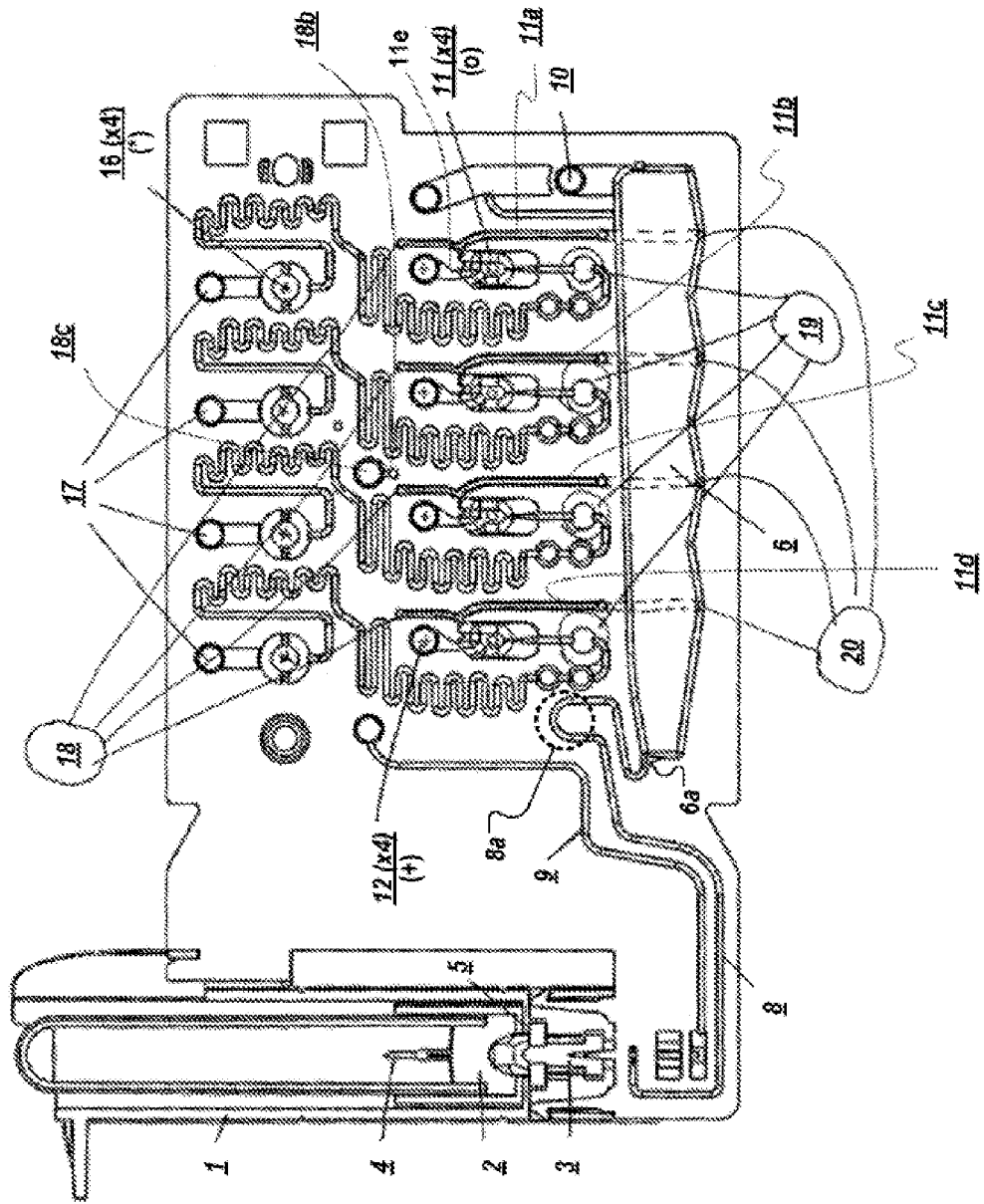


FIG. 5B

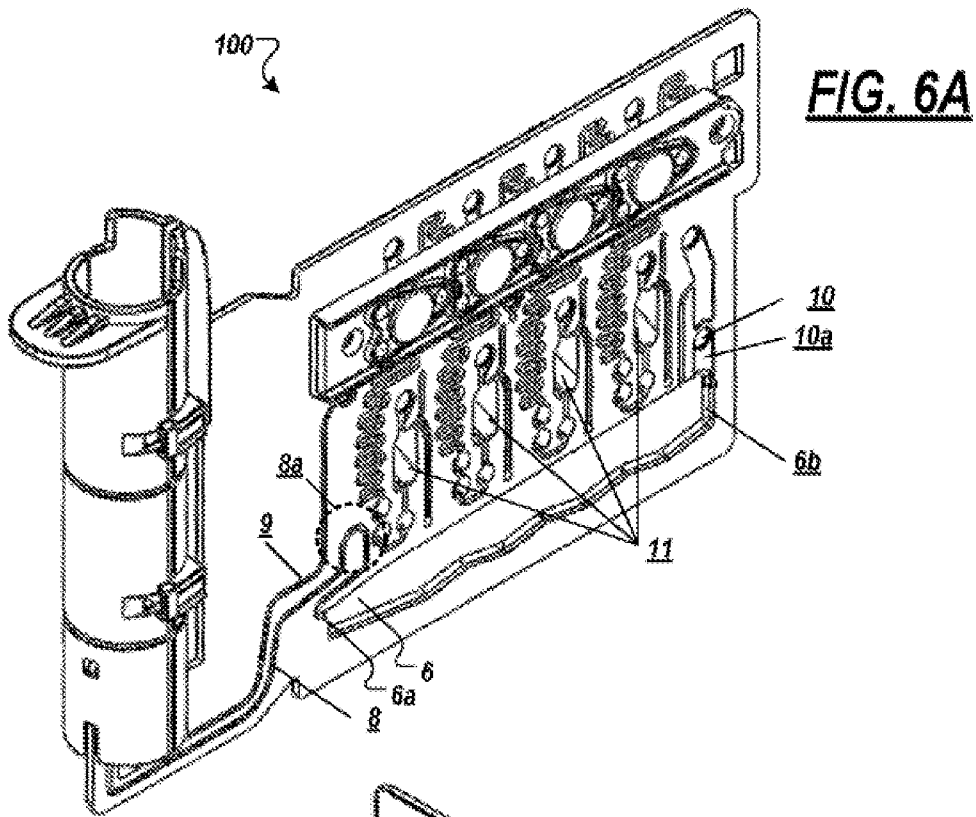
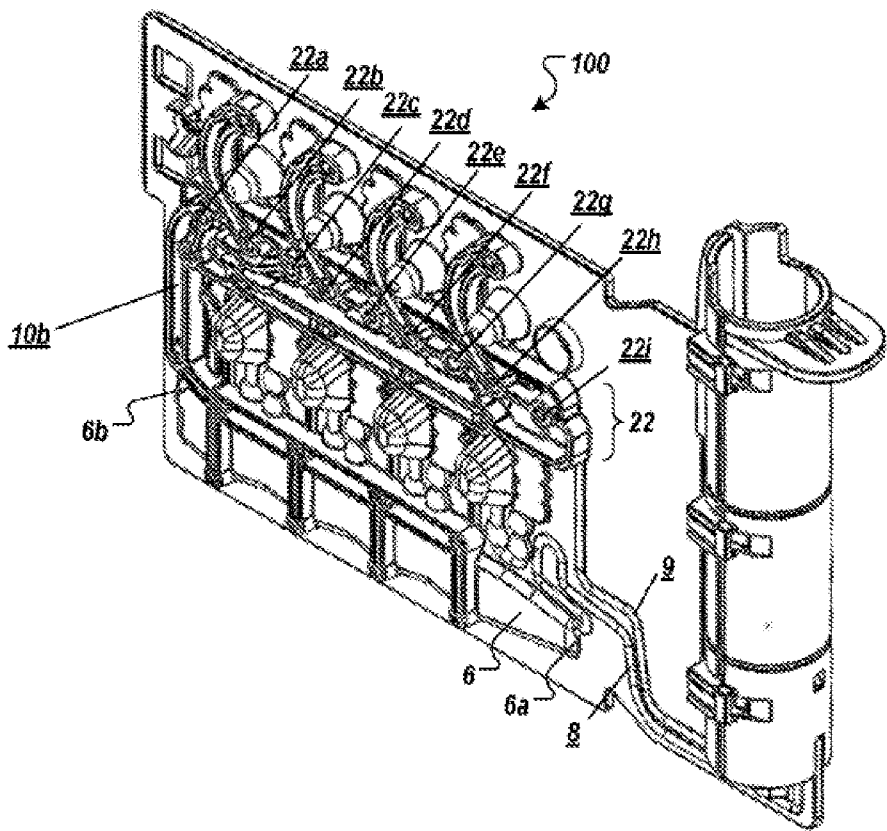


FIG. 6B



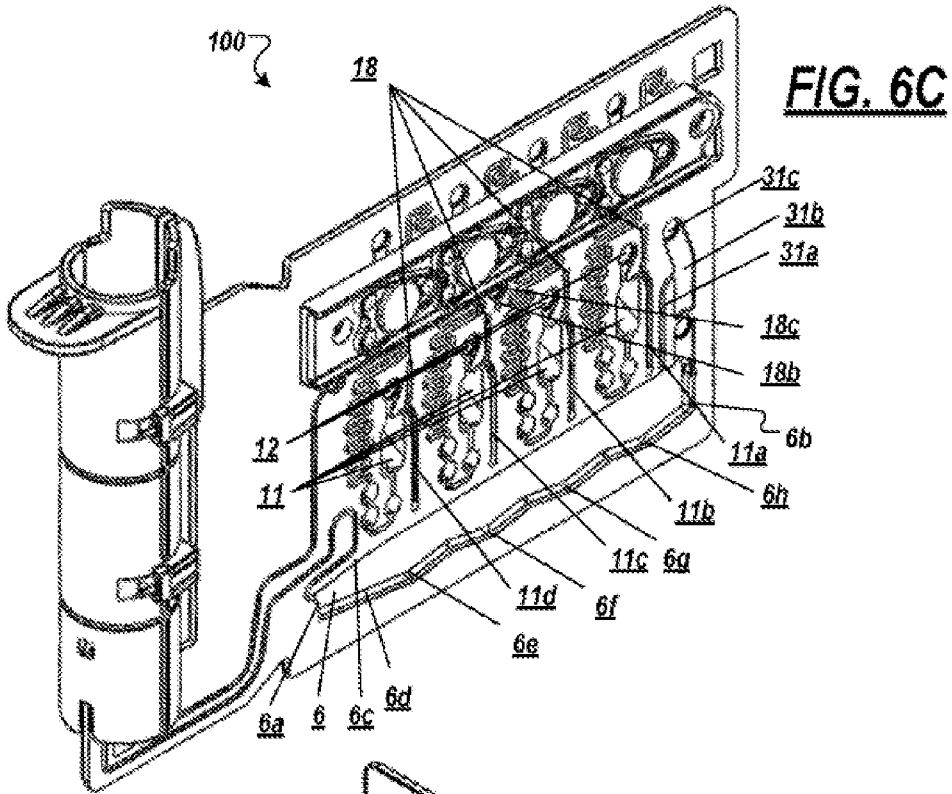
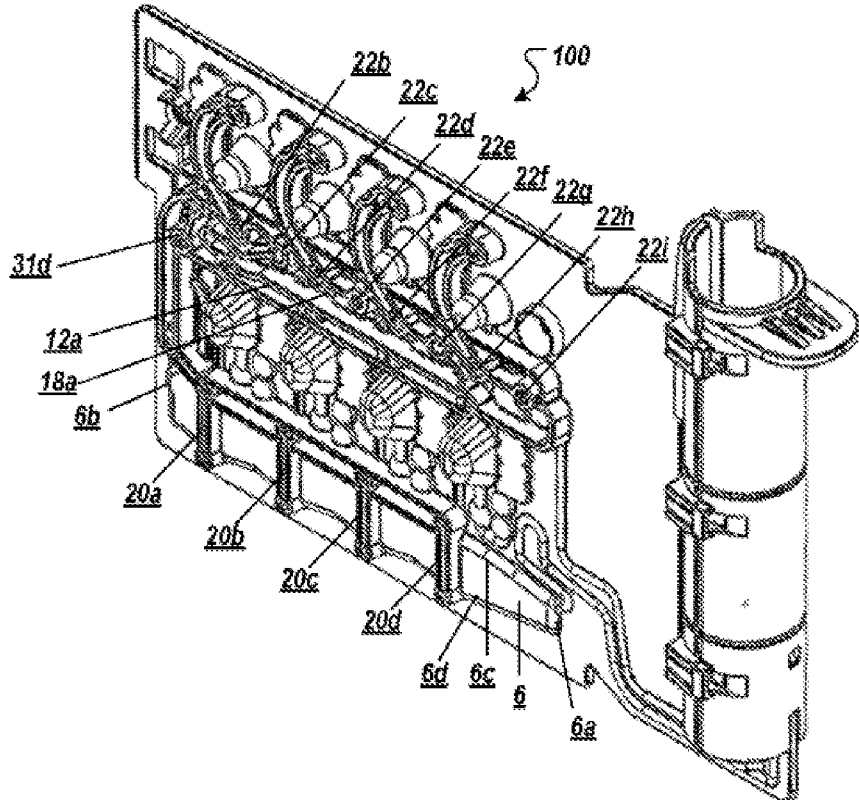


FIG. 6D



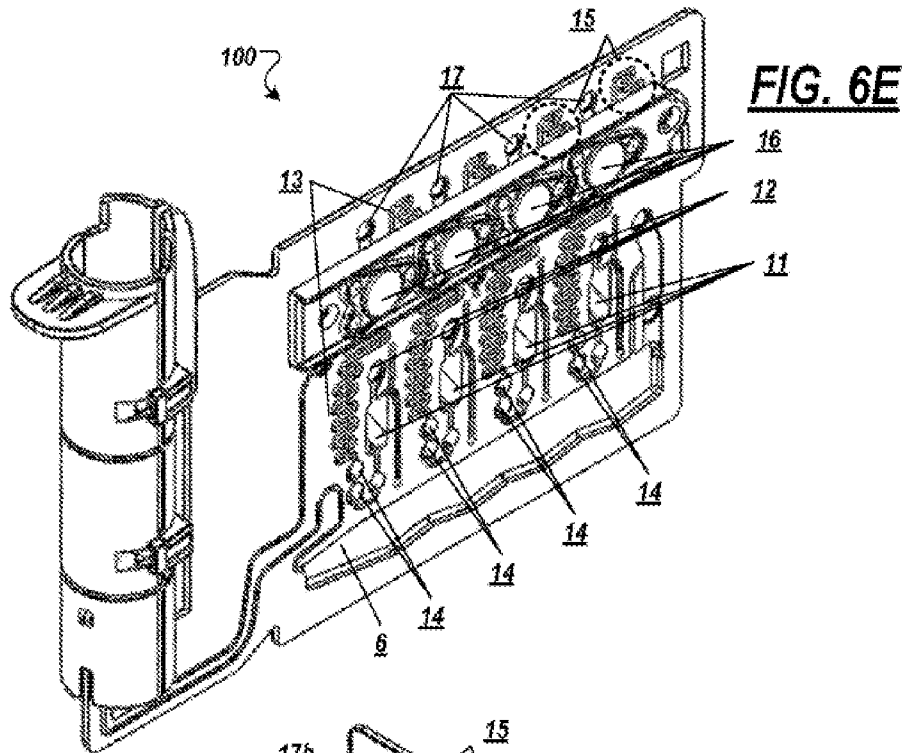
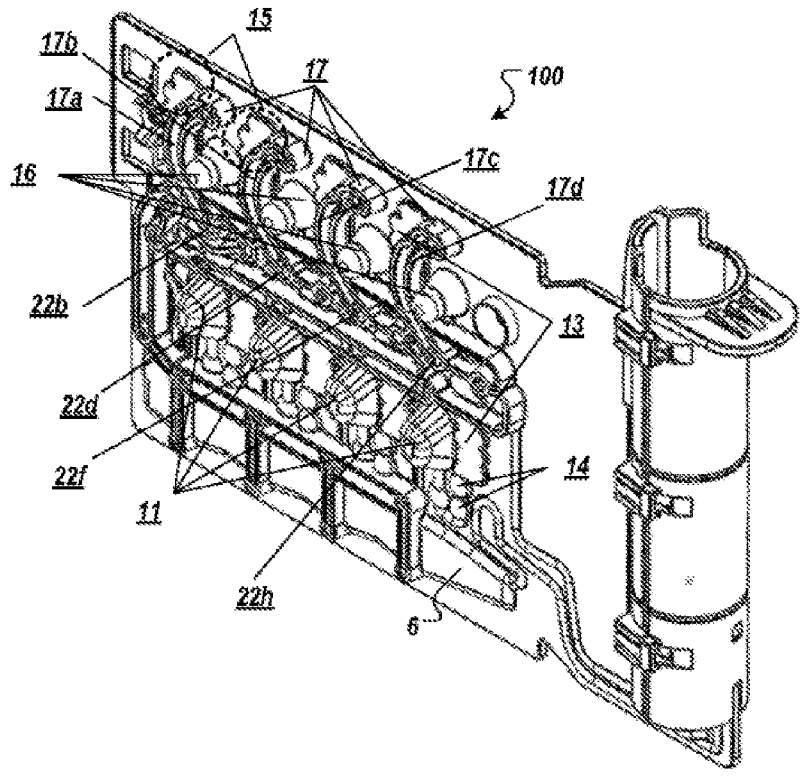


FIG. 6E

FIG. 6F



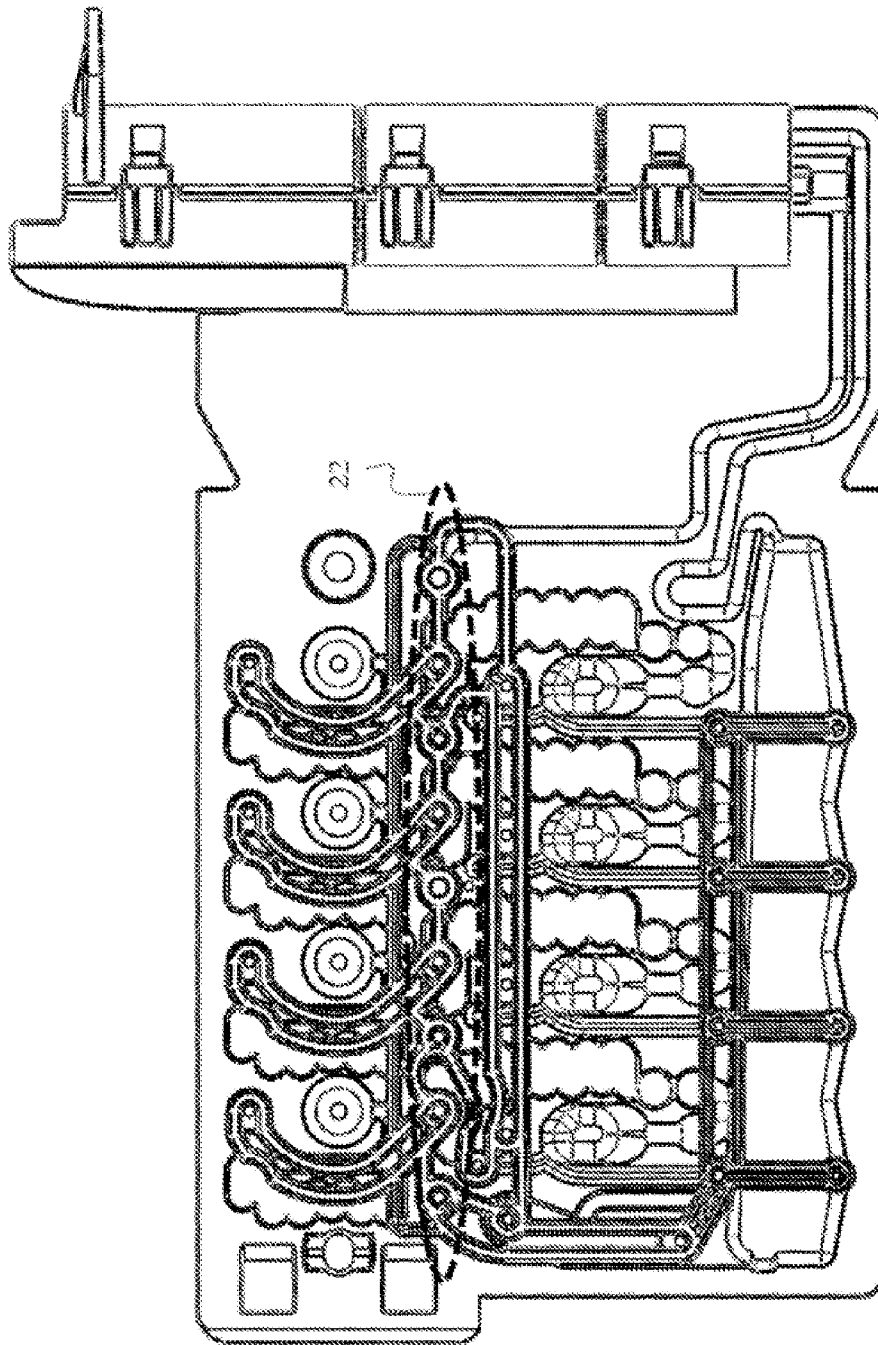


FIG. 7

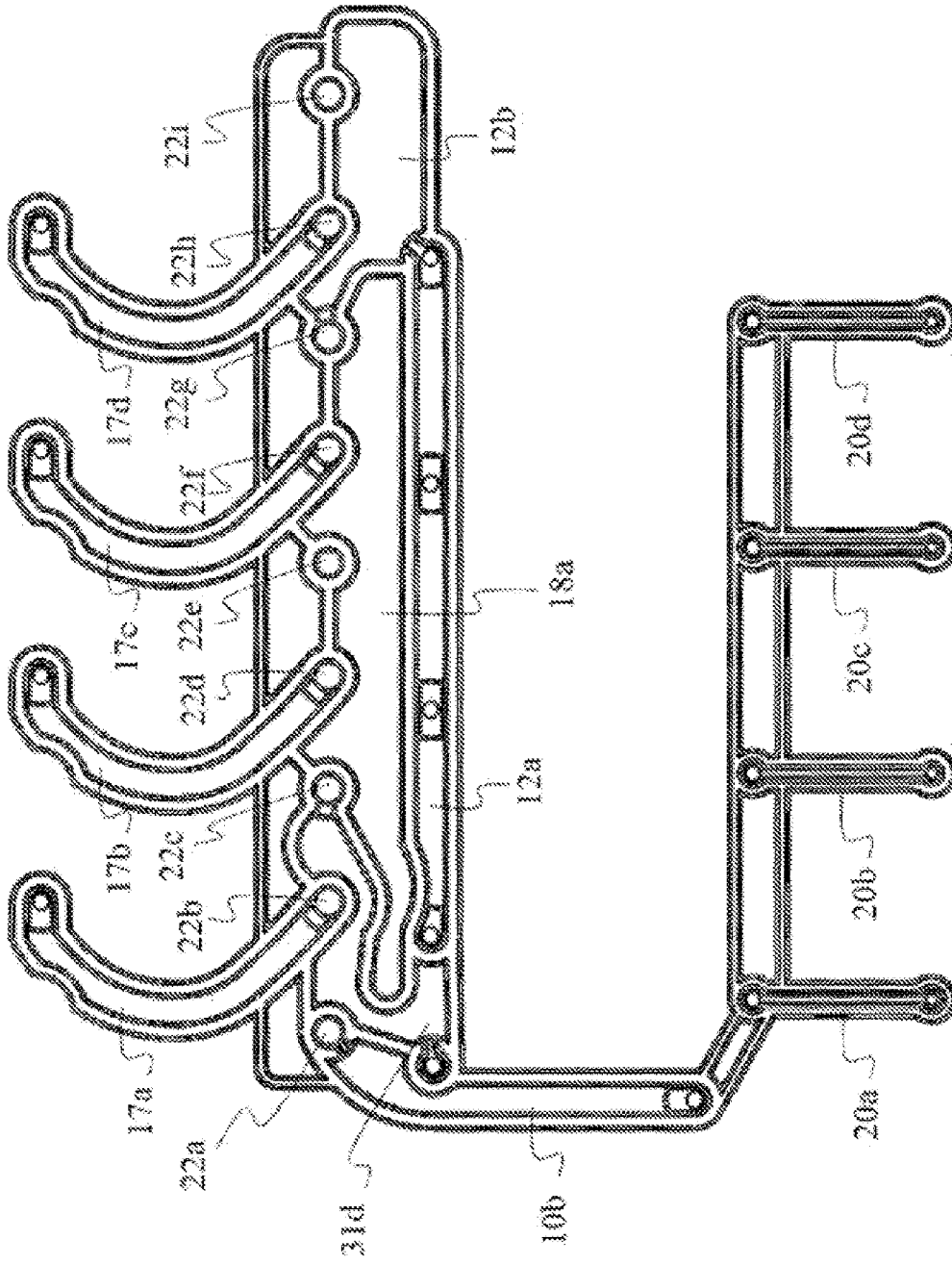


FIG. 8

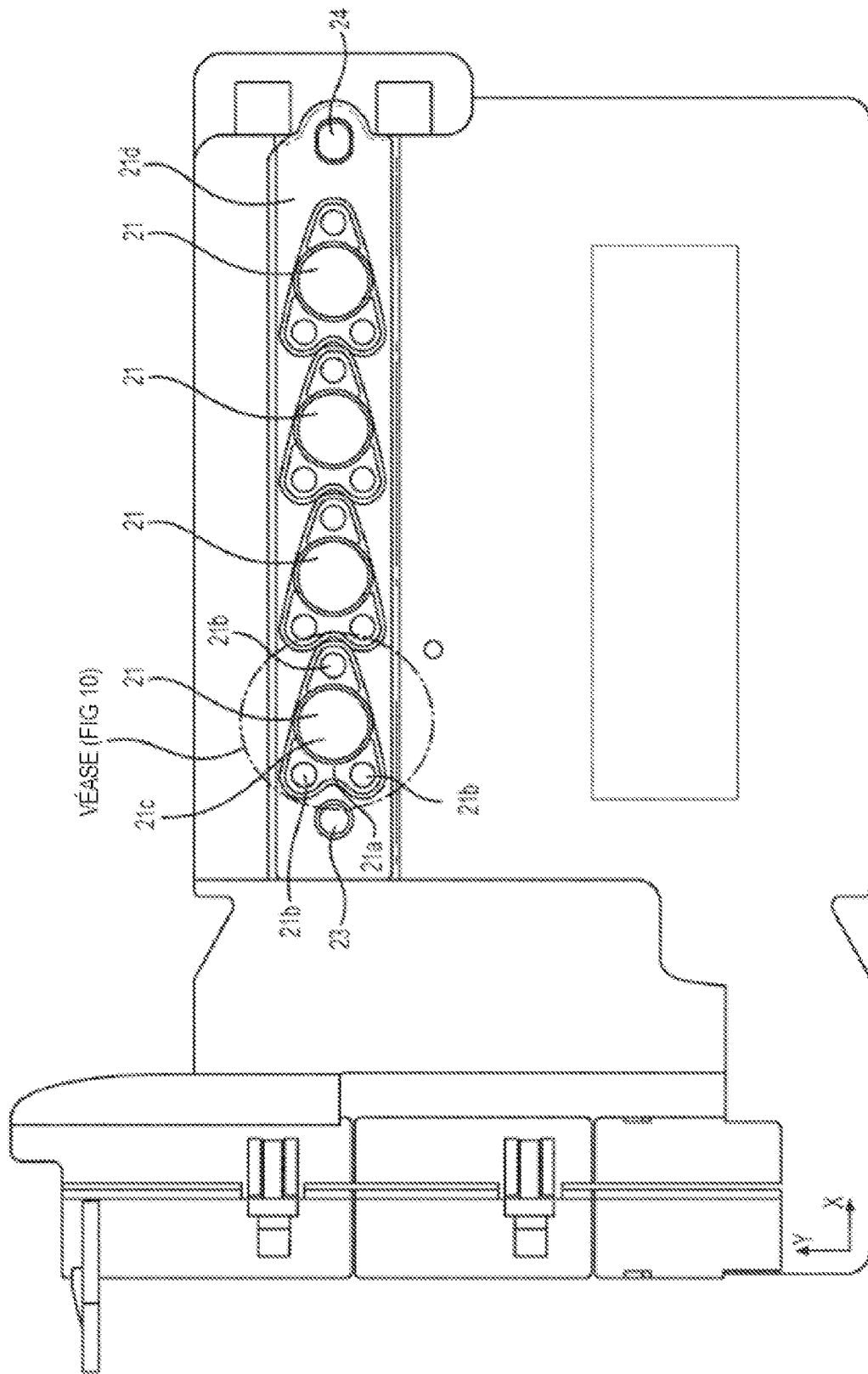


FIG. 9

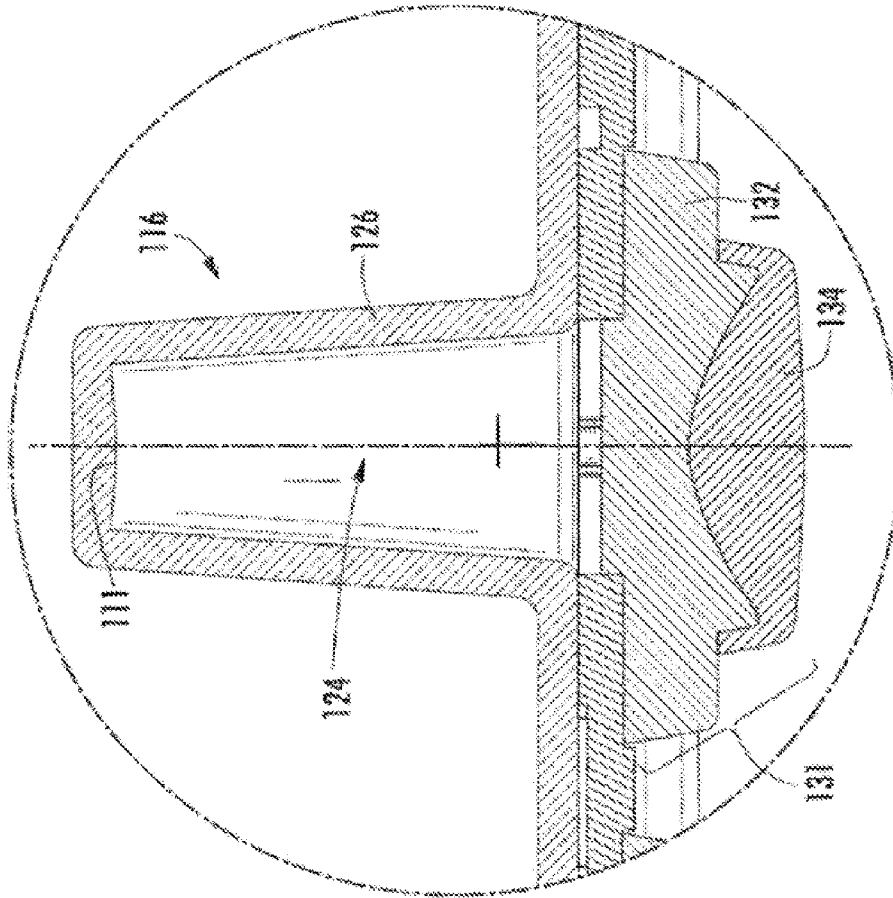


FIG. 10

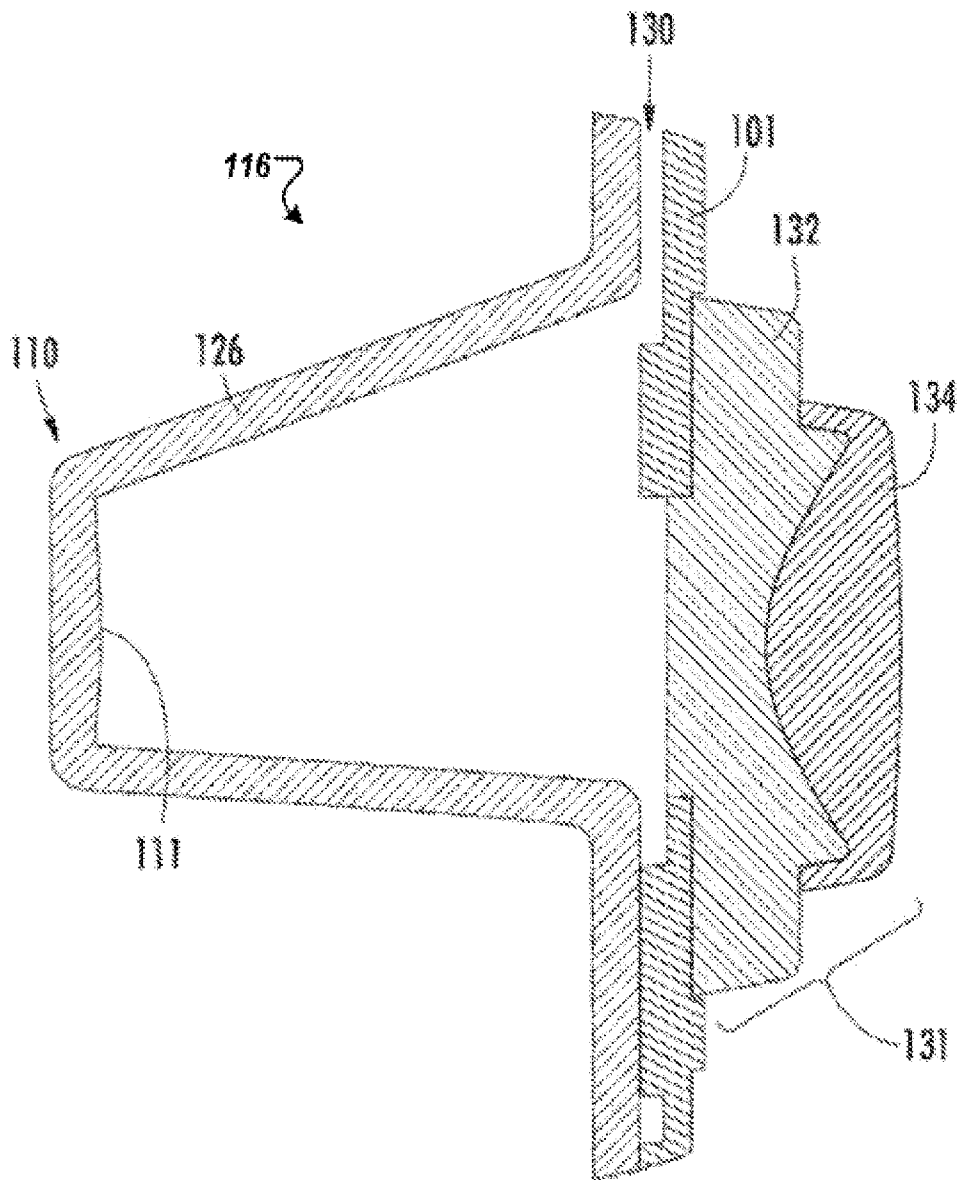


FIG. 11

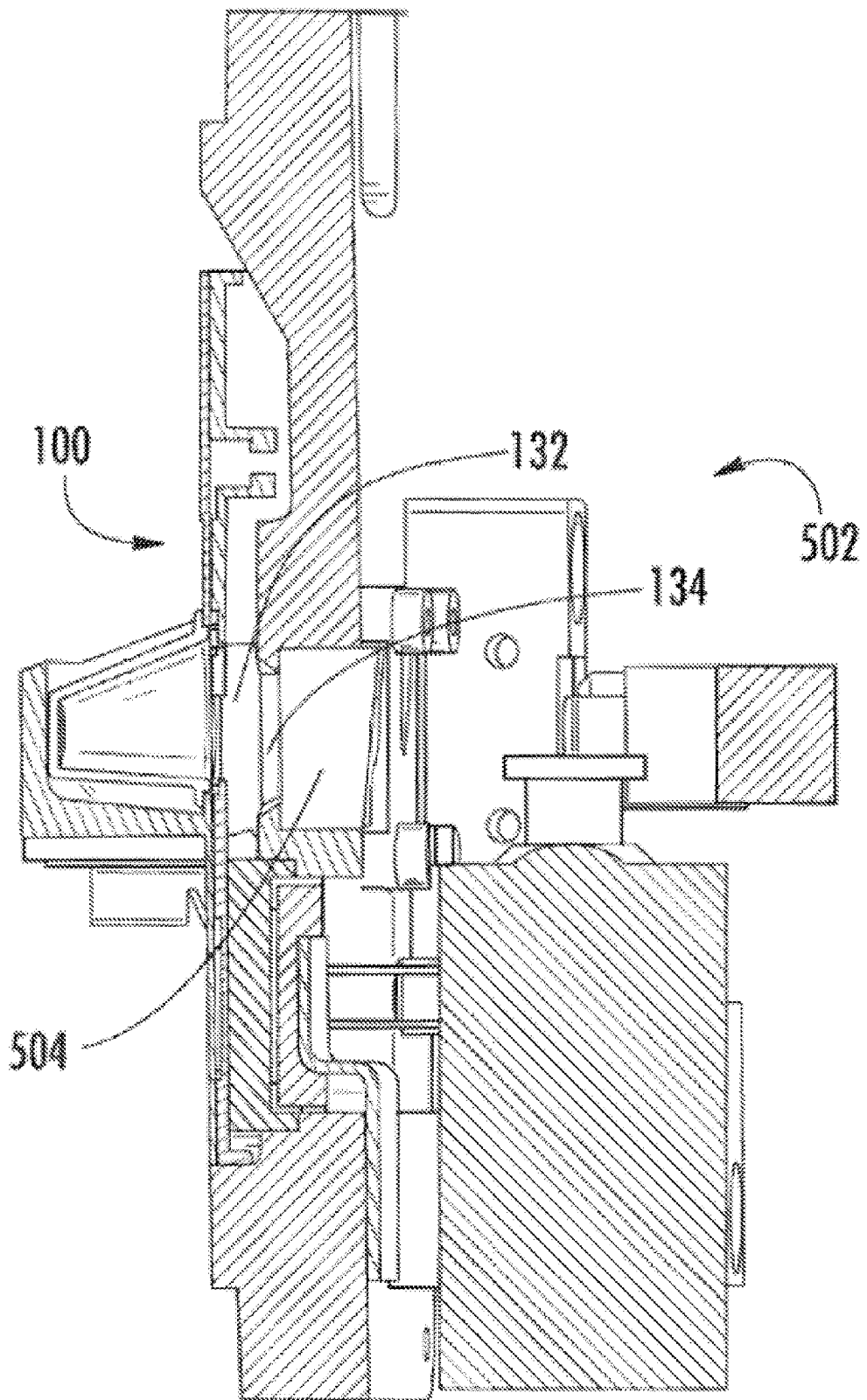


FIG. 12

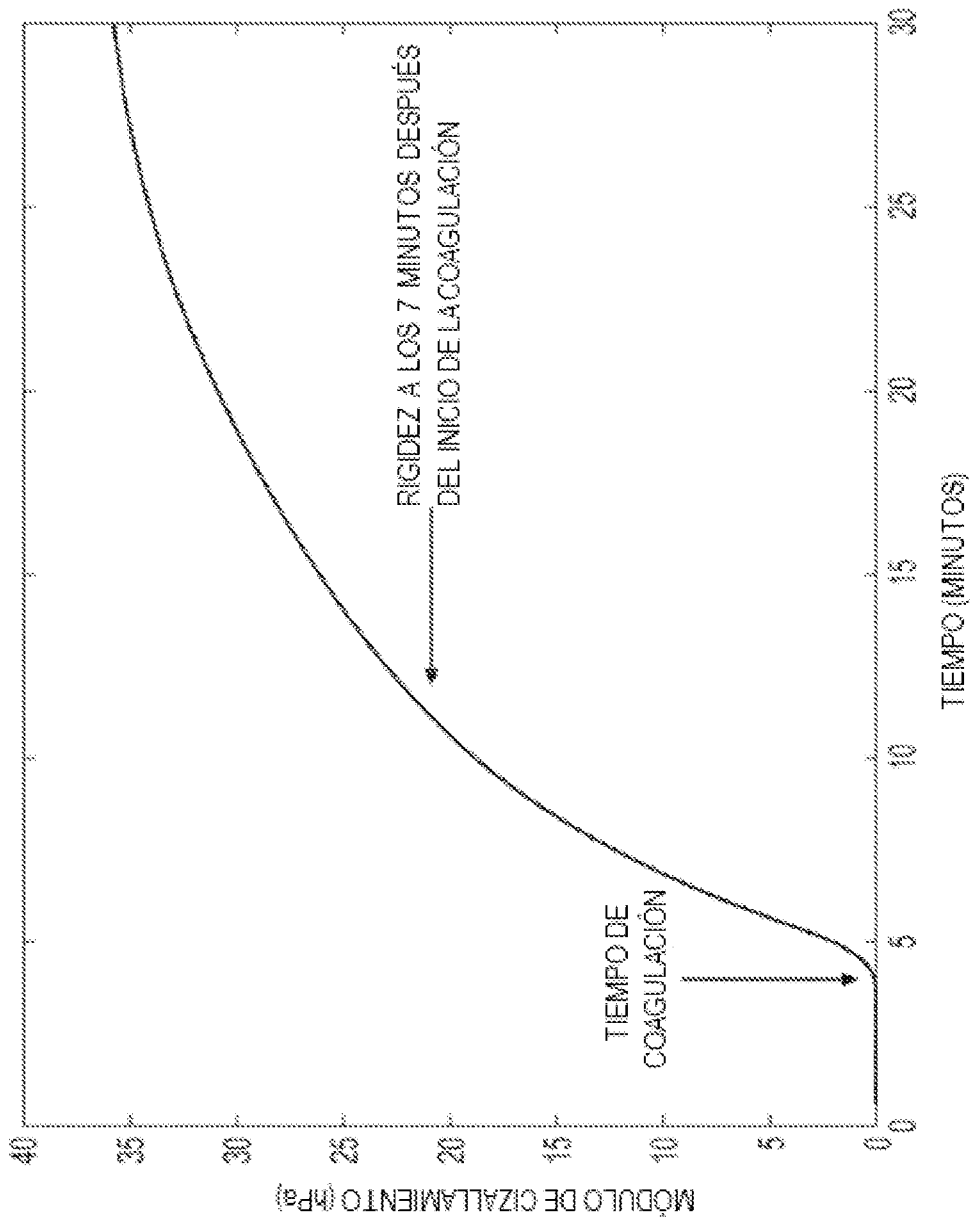


FIG. 13

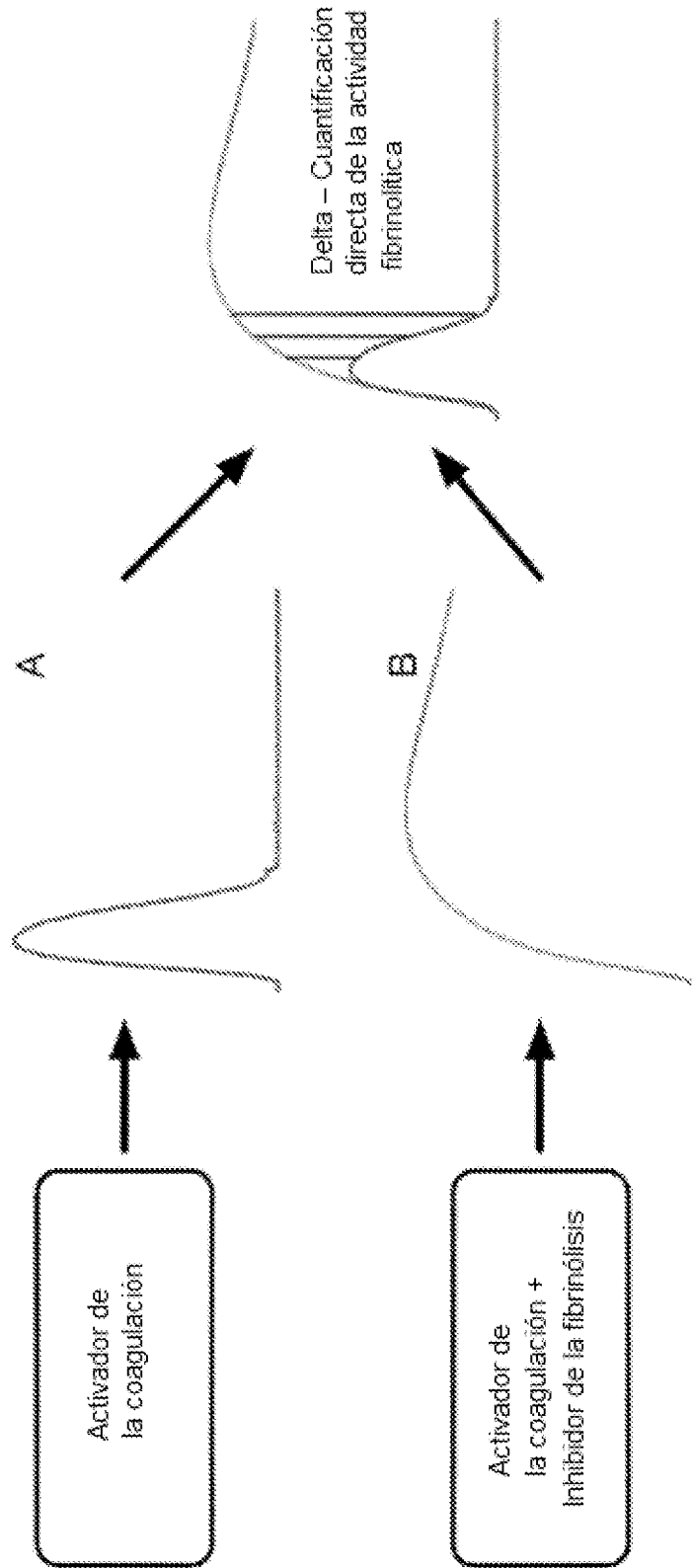


FIG. 14

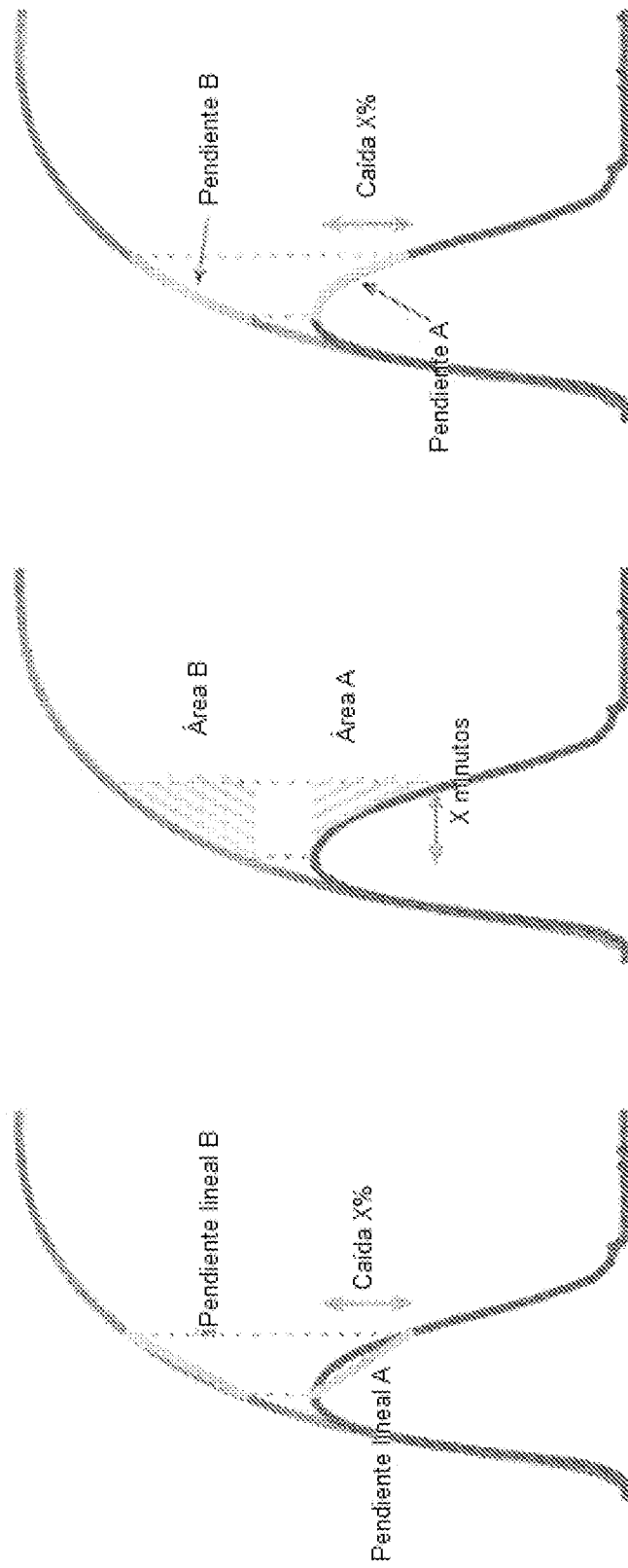


FIG. 15

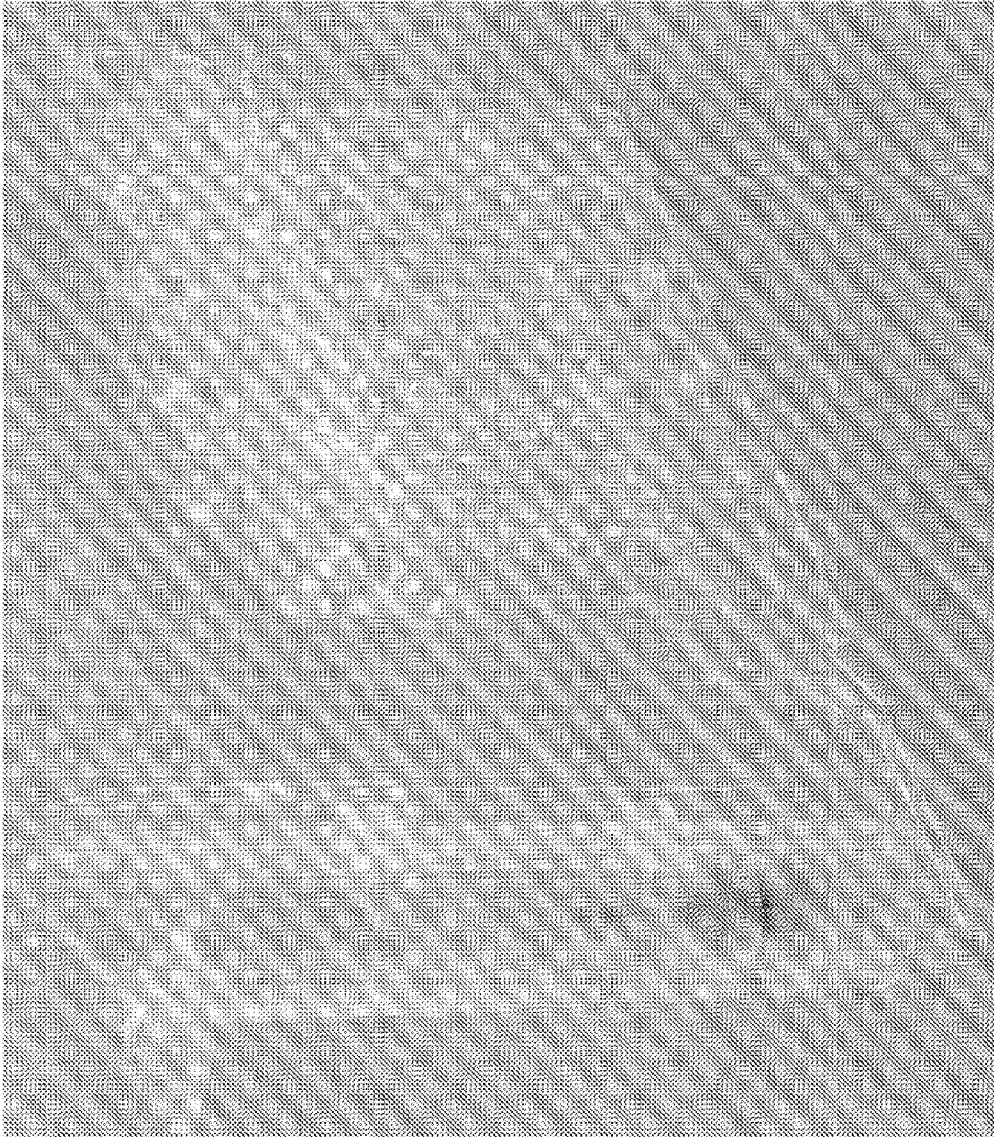


FIG. 16

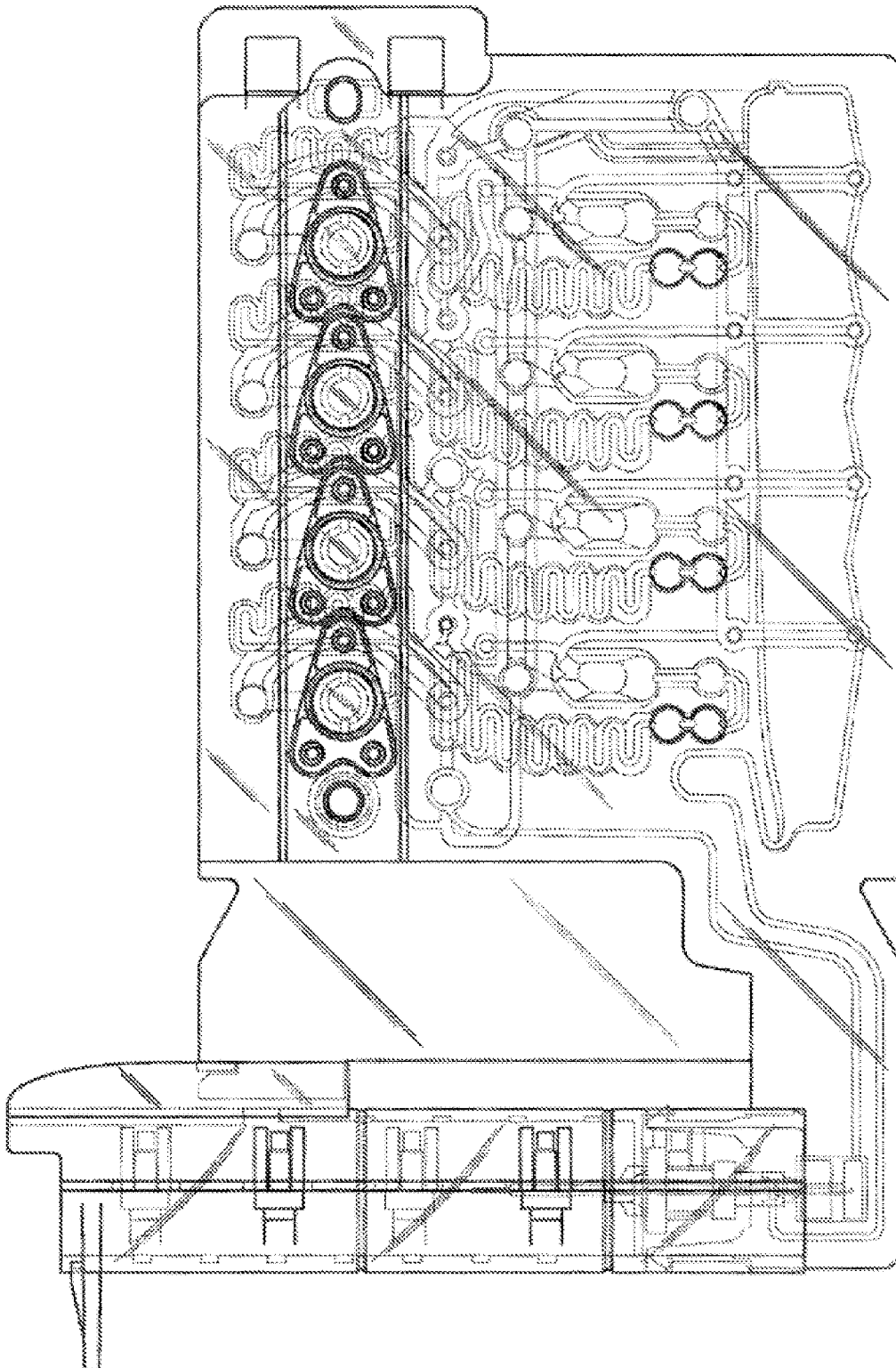


FIG. 17

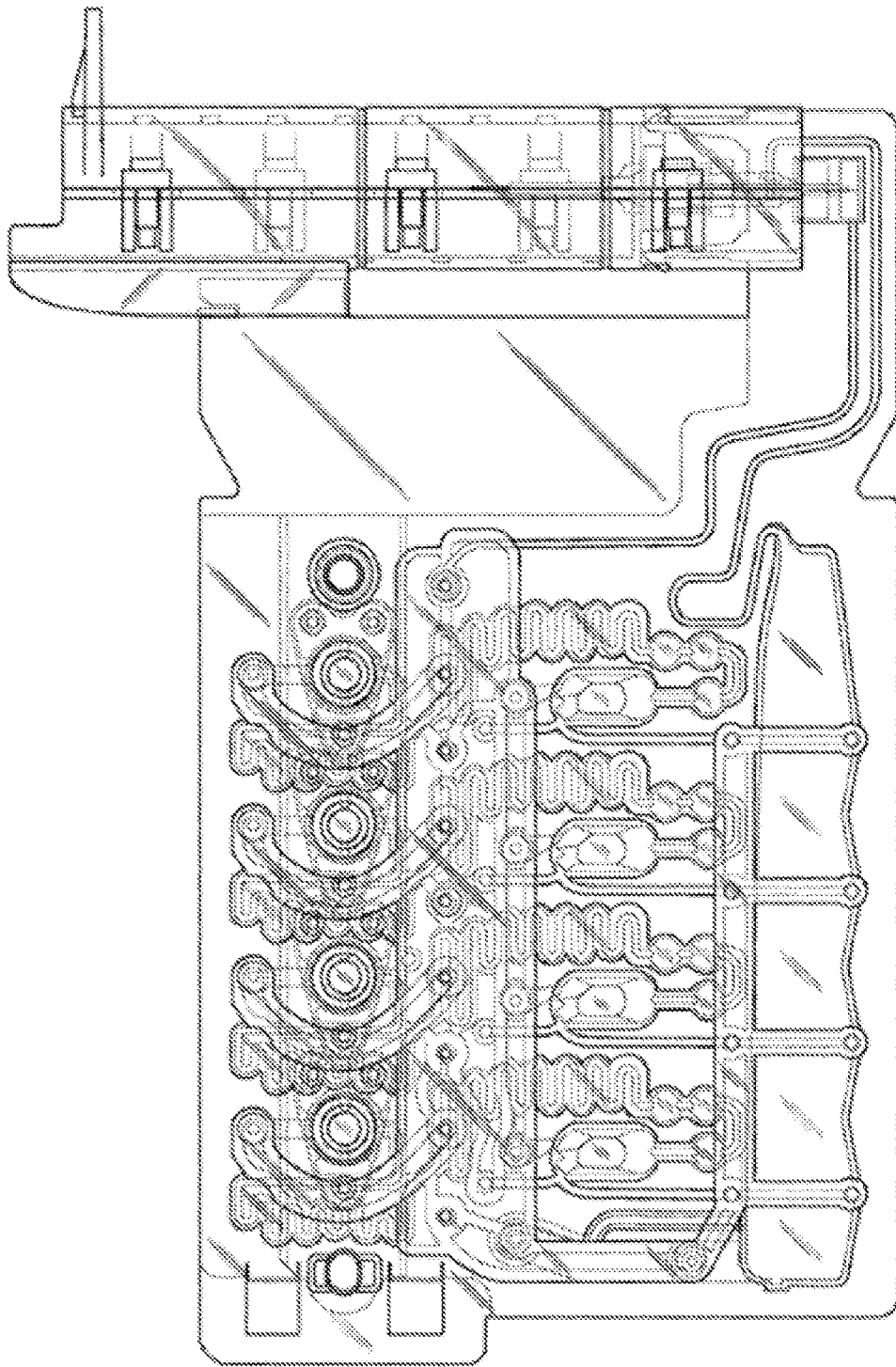


FIG. 18