(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 326 996**

(51) Int. Cl.:
G01N 35/00 (2006.01)
G01N 35/02 (2006.01)
G01N 21/25 (2006.01)
G01N 21/07 (2006.01)
G01N 33/483 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06291495 .7**
(96) Fecha de presentación : **22.09.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1770398**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2007**

(54) Título: **Analizador compacto de bioquímica seca para el análisis de muestras sanguíneas.**

(30) Prioridad: **03.10.2005 FR 05 10081**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.10.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.10.2009

(73) Titular/es: **François Melet**
24, chemin des Rochettes
2012 Auvernier, CH

(72) Inventor/es: **Melet, François**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Analizador compacto de bioquímica seca para el análisis de muestras sanguíneas.

El invento se refiere a un analizador compacto de bioquímica seca para el análisis de muestras de sangre, especialmente muestras de plasma.

Estado de la técnica

Hoy día están enfrentados dos principios en el mercado de estos analizadores:

- el principio de ensayo por ensayo aplicado especialmente en los aparatos distribuidos por VETTEST con la referencia IDEXX, por J&J con la referencia VITROS DT60, por ARKRAY con la referencia SPOTCHEM o por FUJI con la referencia FUJ13000, y
- el principio de las pruebas clínicas completas (típicamente de 4 a 16 parámetros, según los casos) aplicadas por analizadores con rotor tales como los distribuidos por ABAXIS con la referencia VETSCAN & PICCOLO o por HEMAGEN con la referencia ANALYST II.

En la práctica ciertos analizadores del principio ensayo por ensayo pueden utilizarse para realizar pruebas clínicas completas cuando está previsto que se pueda seleccionar un grupo de ensayos que constituyen un examen médico significativo.

Los analizadores según el principio “ensayo por ensayo” tienen estas ventajas:

1) la posibilidad de seleccionar un ensayo elemental (trabajo de ensayo) conduce a un coste reducido de la unidad para el diagnóstico de un paciente,

2) es posible componer pruebas clínicas “a la carta” por una selección apropiada de las pruebas elementales deseadas para constituir el examen médico específico buscado.

Por el contrario, estos analizadores tienen los siguientes inconvenientes:

3) el material es complicado de fabricar para permitir las diversas opciones posibles,

4) la gestión de las cajas de ensayo es difícil (vigilancia, caja de ensayo por caja de ensayo, situaciones de caducidad o de reaprovisionamiento),

5) las cajas unitarias de ensayo deben ser objeto de manipulaciones individuales para permitir la composición de las pruebas clínicas,

6) las pruebas clínicas posibles están limitadas en número de ensayos elementales (pues el elemento unitario de ensayo elemental es voluminoso en tamaño),

7) las calibraciones individuales son necesarias en la mayoría de los casos,

8) la fiabilidad de los resultados veterinarios no es más que relativa debido a su falta de adaptabilidad a las concentraciones plasmáticas de los parámetros del mundo animal (no comprendido el campo humano),

9) estos analizadores aplican una lámpara de flash sin referencia, o un sistema de iluminación por lámpara de tungsteno, que no permite una medida extremadamente precisa de ciertos parámetros como los T4 (es decir ciertos ensayos inmunológicos) ni de los electrolitos (Na+, K+, Cl-).

Materiales como el analizador SPOT-CHEM EZ de la sociedad ARKRAY ofrecen la posibilidad inmediata de elegir el modo ensayo por ensayo o el modo examen médico, aunque el modo examen médico está limitado a 9 parámetros, o esta cantidad de parámetros (9 ensayos) en un examen médico es muy a menudo insuficiente para permitir un diagnóstico significativo.

Los analizadores con rotor para el tipo “examen médico completo” tienen varias ventajas con respecto a los analizadores del tipo “ensayo por ensayo”:

1) los aparatos son más sencillos en su principio,

2) se reducen las manipulaciones necesarias,

3) los rotores permiten una gestión fácil (poco espacio ocupado y gestión fácil de los datos de caducidad),

4) las pruebas clínicas posibles son más completas (hasta 16 parámetros, en la práctica),

5) las pruebas clínicas "ya preparadas", es decir preconcebidos, de forma que no haya trabajo de composición de estas pruebas clínicas,

Como contrapartida, estos analizadores con rotor tienen los siguientes inconvenientes:

6) las calibraciones necesarias son caras (caso de calibraciones automáticas realizadas con patrones introducidos en analizadores tales como el denominado VETSCAN & PICCOLO de ABAXIS) o fastidiosas (casos de calibraciones manuales, en analizadores tales como el denominado ALALYSTII de HEMAGEN),

7) la dilución obligatoria de los plasmas es realizada por una unidad de dilución con relación fija, automática, cara e introducida dentro del rotor (caso del analizador de ABAXIS) o con la ayuda de un diluyente manual externo que tiene el defecto de tomar mucho volumen en la mesa de laboratorio (lo que puede ser inaceptable para los aparatos denominados compactos y que tienen como clientela esencial los gabinetes médicos con espacio de trabajo limitado),

8) la fiabilidad de los resultados veterinarios no es igualmente más que relativa debido a su falta de adaptabilidad a las concentraciones plasmáticas de los parámetros del mundo animal,

9) la lámpara de flash no tiene captador de luz de referencia, o es un sistema de iluminación por lámpara de tungsteno, que no permite una medida extremamente precisa de ciertos parámetros como los T4 y los electrolitos (Na+, K+, Cl-),

10) puesto que no hay gestión de los ensayos elementales, el establecimiento de un examen médico global es oneroso cuando el cliente no desea más que algunos ensayos y no todos los ensayos que le han sido propuestos en un examen médico.

El documento US 5.478.750 presenta un analizador fotométrico para medir la concentración de sustancias en un fluido, que utiliza un rotor y cubetas de las que algunas contienen reactivos. El analizador mide la absorción a frecuencias diferentes. El dispositivo tiene además medios para efectuar una calibración automática.

El documento Schembri y otros, J. Autom. Chem. 173 1995, 99-104 presenta un analizador que utiliza la fuerza centrífuga y las fuerzas de capilaridad. Un operario aplica las muestras en un rotor que contiene el diluyente y reactivos secos. El dispositivo mide la cantidad requerida de sangre y separa los glóbulos rojos, después efectúa una dilución y una distribución en las cubetas de reacción. El instrumento mide las reacciones simultáneamente utilizando nueve longitudes de onda y calcula los resultados de absorbencia.

El documento US 4.515.889 presenta un procedimiento para efectuar determinaciones analíticas por mezcla e incubaciones de una solución de muestra con al menos un reactivo y la medida óptica de un parámetro en la mezcla reactiva incubada. La mezcla, la incubación y la medida tienen lugar durante la centrifugación que conduce a la solución a través de los espacios interconectados que presentan una resistencia al flujo y que mezclan los componentes reactivos.

El documento US 5.149.501 enseña la utilización de un instrumento con cámara múltiple que permite una determinación automática de las concentraciones de colesterol y de triglicéridos de una muestra de sangre. La muestra experimenta una separación en células y plasma. Una parte del plasma es depositada en una cámara de separación HDL en la que se precipita el colesterol LDL y VLDL. Lo que sobrenada se coloca en una cámara de reacción con un reactivo ante el colesterol. El plasma diluido se coloca en dos cámaras de reacción en donde reacciona con reactivos ante el colesterol y ante los triglicéridos. Un sistema colorimétrico mide la absorbencia de los líquidos de reacción.

Problema técnico y solución aportada por el invento

El invento tiene como objeto un analizador que presenta las ventajas de los analizadores con rotor sin presentar los inconvenientes.

El invento propone para esto un analizador compacto de bioquímica seca en muestras de sangre que integra en un mismo bastidor:

- una cámara de medida adaptada para recibir un rotor consumible que tiene al menos una cámara central de recepción de la muestra diluida y, alrededor de esta cámara central, una pluralidad de microcubas que con-

tienen reactivos secos o adaptados para recibir fluido desde esta cámara central durante una centrifugación de este rotor,

- un módulo de dilución digital con una relación fija o variable definida en función de la especie de muestra para analizar y adaptada para disponer una muestra diluida en una cámara central de este rotor a partir de una muestra de sangre de una especie dada,

- un módulo de centrifugación de muestra adaptado a asegurar, en el interior de la cámara de medida, la centrifugación de este rotor y su situación angular en una pluralidad de posiciones angulares,

- un módulo óptico adaptado para aplicar haces de luz en el interior de la cámara de medida, en zonas que pueden ser ocupadas por microcubas del rotor, teniendo este módulo óptico al menos en algunas de dichas posiciones angulares del rotor una fuente luminosa del tipo de lámpara de flash y un captador de luz de referencia,

- sistema electrónico de tratamiento y de mando para mandar el módulo de dilución, el módulo óptico y el módulo de centrifugación, para obtener medidas a partir de los haces interceptados por dichas zonas de la cámara de medida, tratar estas medidas y deducir de ellas los resultados, teniendo dicho sistema de tratamiento un lector de memoria externa adaptado para leer una memoria externa transportable que contiene al menos informaciones características de al menos el rotor consumible que se está utilizando.

Según características ventajosas de un analizador según el invento, eventualmente combinadas:

- la memoria externa contiene informaciones relativas a la calibración del rotor y a la caducidad de los reactivos secos contenidos en este rotor,

- la memoria externa contiene además informaciones, actualizadas por el sistema electrónico de tratamiento, sobre la utilización del rotor que se está utilizando, lo que permite hacer un seguimiento de la utilización de un rotor dado,

- la memoria externa contiene informaciones, actualizaciones por el sistema electrónico de tratamiento, sobre el número de ensayos efectuados con los reactivos secos respectivos, lo que permite, dado el caso, hacer un seguimiento de los ensayos posibles que quedan y los ya totalmente consumidos; permitiendo esto también una tarificación en función del uso realizado de los rotores,

- la memoria externa contiene informaciones, actualizaciones por el sistema electrónico de tratamiento, sobre el número de ensayos que todavía pueden efectuarse con los reactivos secos; lo que hace posible la sustitución de los rotores,

- como variante, la memoria externa contiene informaciones, actualizadas por el sistema electrónico de tratamiento, sobre ensayos efectuados y pedidos así como sobre ensayos efectuados pero no pedidos; lo que permite no tener que volver a comenzar la toma de una muestra en el paciente humano o animal o volver a comenzar los ensayos; en efecto, puede de este modo preverse que un cierto lote de ensayos (incluso la totalidad de los ensayos posibles) se efectúe siempre, pero que los resultados no sean accesibles más que en función de los ensayos pedidos (para los que hay facturación), de modo que una posterior petición de ensayos se trata por la simple puesta a disposición de los resultados de los ensayos nuevamente pedidos (y facturación adicional),

- la memoria externa contiene informaciones características de un lote de rotores consumibles; en efecto, los rotores son generalmente fabricados y comprados por lotes,

- la memoria externa es una tarjeta inteligente, que es un tipo de memoria fácil de fabricar y de gestionar; como variante, esta memoria externa es una tarjeta de tipo “compact flash”, o incluso una clave USB, lo que corresponde igualmente a memorias cuyas prestaciones son bien conocidas,

- el diluidor digital tiene un pistón accionado por un motor, estando este pistón y este motor montados en el bastidor, y una empuñadura de manipulación provista de una boquilla de toma de muestras y de inyección, lo que permite una dilución de la muestra que hay que analizar con una relación definida en función de la especie de muestra para analizar,

- el módulo de centrifugación tiene un motor paso a paso excéntrico, piñones fijados en el árbol de este motor y en un árbol de impulsión que lleva el rotor que se está utilizando y una correa que coopera con estos piñones, lo que permite una flexibilidad en el paso angular con el que gira el rotor a cada paso del motor,

- el captador de luz de referencia está montado, dentro de un módulo óptico, en un separador de haz,

- el módulo óptico tiene además un monocromador, tal como una rueda con filtro,

- el sistema electrónico de mando tiene medios de recogida para recoger la especie a la que pertenece la muestra de sangre, y activa los medios de dilución en función de esta recogida,

- el sistema electrónico de mando tiene medios de recogida para recoger ensayos elementales para efectuar en el rotor que se está utilizando,

- tiene un módulo de regulación por aire impulsado y sistema Peltier de la temperatura de la cámara de medida con una temperatura precisa y estable.

El invento utiliza ventajosamente rotores del tipo de los aplicados por los analizadores de HEMAGEN (véase anteriormente).

Un analizador según el invento responde al problema técnico definido anteriormente. En particular, con referencia a los inconvenientes mencionados antes a propósito de los analizadores con rotor, se puede observar que:

- Inconveniente 6: las calibraciones caras o fastidiosas se evitan gracias a un sistema de memoria externa, tipo tarjeta inteligente, en el que han sido previamente almacenados los valores de las calibraciones, realizados en fábrica, relativos a los rotores preparados para usar; este sistema de memoria externa puede ser entregado con el conjunto de rotores preparada para usar y se introduce durante la utilización del primer rotor, lo que permite al analizador memorizar el conjunto de las calibraciones relativas a los rotores correspondientes; se desprende una ventaja significativa en coste, en tiempo y en fiabilidad para estas calibraciones,

- Inconveniente 7 (segunda parte): un diluidor compacto está integrado en el bastidor del aparato, de forma que no ocupa un lugar suplementario en la mesa de laboratorio.

- Inconveniente 7 (primera parte) y 8: el diluidor integrado es digital y permite una dilución precisa y "a la carta" en función de las especies animales (incluida la especie humana) para analizar; esta selección de la dilución se hace automáticamente en el momento de la selección, en el analizador, de la especie biológica en cuestión y permite una adaptabilidad de las concentraciones plasmáticas a las zonas de linealidades de medida en el aparato.

- Inconveniente 9: la utilización de un captador de luz de referencia permite una precisión claramente aumentada en las medidas de parámetros delicados como el T4 o los electrolitos.

- Inconveniente 10: la aplicación del sistema de memoria externa (típicamente del tipo tarjeta inteligente) permite con un descuento interno una gestión de los rotores en ensayo por ensayo.

Descripción del invento

Los objetos, características y ventajas del invento resaltarán a partir de la descripción que sigue, dada a título de ejemplo ilustrativo no limitativo, con respecto a los dibujos anejos, en los que:

- la figura 1 es un diagrama estructural de un analizador de acuerdo con el invento,

- la figura 2 es un esquema detallado del bloque óptico de este analizador, y

- la figura 3 es una vista en perspectiva de un despiece ordenado de este analizador.

Las figuras representan un analizador compacto de bioquímica seca (analizador de tipo con rotor) según el invento 10 que integra en un mismo bastidor 11:

- un centro de centrifugación de muestras 12, adaptado para recibir rotores 13 que tienen microcubas de medida 13A, 13B, etc, que contienen respectivamente una preparación seca reactiva (un rotor es así, de forma conocida por sí misma especialmente por los analizadores de ABAXIS o de HEMAGEN, el conjunto de una estructura plástica alveolar y de reactivos secos en dichos alvéolos), y para asegurar una distribución y un relleno homogéneo de estas microcubas,

- un módulo óptico adaptado para asegurar una medida espectrofotométrica que tiene (i) una fuente luminosa 14 formada por una lámpara de flash, (ii) un canal óptico 15 adaptado para transportar el haz luminoso emitido por la fuente y provisto de un captador de luz de referencia 16 montado en un separador de haz 17, y (iii) una rueda de filtro o un monocromador 18 adaptado para seleccionar una longitud de onda,

- un sistema 19 de regulación de temperatura preciso alrededor de 37ºC para la cámara de medida/centrifugación 20 que contiene el rotor,

- un módulo de dilución o diluidor, digital 21 adaptado para realizar una dilución simple o doble, para asegurar la preparación de la muestra (por dilución manual o automática de una muestra 22 de plasma para analizar),

- un conjunto electrónico de mando que tiene (i) un módulo de tratamiento 23 que asegura el conjunto de la dirección de las funciones mecánicas (dilución, centrifugación, termoestatización, lámpara de flash, (ii) un módulo de obtención 24 que asegura la medida integrada de la luz de flash monocromática transmitida a través de cada una de las microcubas de medida, y el cálculo de los valores medidos y corregidos (NB: esta función de medida puede, como variante, ser asegurada por el módulo de tratamiento), (ii) un módulo de recogida y de visualización 25 para la presentación de los resultados (selección, visualización, impresión) así como el conjunto de la interfaz de usuario,

- un lector 26, en la práctica conectado al módulo de tratamiento para leer el contenido de un elemento de almacenamiento de informaciones transportable 27 que realiza el almacenamiento de informaciones relativas a los rotores y a su utilización (la figura 1 muestra, con la referencia 27, diversos elementos posibles de almacenamiento (tarjeta inteligente, tarjeta Compact Flash, memoria, clave USB, etc).

Según una característica del invento, un analizador con rotor tiene así un diluidor 21 integrado de dosificación "digital" ligado a la especie de la que proviene la muestra para analizar. Este diluidor, aquí del tipo monopistón, permite una preparación de la muestra (plasma) en una o dos diluciones sucesivas, manual o automáticamente, y permite por tanto que, según el invento, esta dilución sea adaptada a las concentraciones particulares de los parámetros plasmáticos de la especie que hay que dosificar (es decir, analizar). Este diluidor integrado denominado "digital", tiene la particularidad de poder tomar muestras en una cantidad programada y/o programable de plasma después de diluir este plasma en una cantidad programada y/o programable de diluyente. Estando los valores de programación de la dilución (toma de muestra del plasma y adición de diluyente) ligados a las especies animales (incluyendo la especie humana, por tanto el Hombre) para analizar se introducen en el analizador como se indica más adelante.

Según todavía otra característica del invento, el analizador es capaz de gestionar los datos ligados a cada tipo de reactivos (rotores) por medio de un soporte de memoria externa (tipo tarjeta inteligente, tarjeta SD, etc) que permite el almacenamiento de informaciones tales como:

a) el tipo parámetros/análisis (perfil) que definen los reactivos contenidos en los alvéolos del rotor, el modelo de rotor, así como su número de lote y referencia,

b) la fecha de caducidad de los reactivos y por tanto del rotor, a partir de la fecha de fabricación del rotor incluyendo incluso, ventajosamente, su histórico térmico de transporte y almacenamiento,

c) los valores de las calibraciones y de las correcciones específicas de cada parámetro ligadas a cada lote de rotores,

d) el número de parámetros/ensayos que pueden ser realizados, o al menos hechos accesibles a petición, con el conjunto de los rotores comprados por el cliente (según un principio por ejemplo análogo al de las unidades de una tarjeta telefónica). En efecto, este soporte de memoria externa permite también la utilización y la valoración "en el ensayo" de los rotores previstos en modo denominado selectivo (selección ensayo por ensayo en el conjunto del panel denominado "perfil" del rotor) realizando así una facturación más aligerada y/o adaptada en función de las pruebas clínicas específicas creadas por el operario que utiliza el aparato.

Se pueden hacer diversos comentarios sobre los elementos que constituyen el analizador representado.

1) *Rotores*: La morfología de los rotores utilizados en un analizador de acuerdo con el invento es de un tipo conocido desde hace muchos años. Se trata de una estructura plástica circular 13 que tiene instaladas en su centro una o varias cámaras 13' de recepción de una muestra de plasma sanguíneo diluido (automática o manualmente), y en su periferia un conjunto de microcubas 13A que contienen reactivos secos de bioquímica que definen los "parámetros". Estos rotores pueden acoger varias, hasta 24 (o más) microcubas de medida. La puesta en rotación de este rotor va, por centrifugación, a distribuir (por la fuerza centrífuga) la muestra diluida colocada en posición central hacia la periferia de una forma homogénea y simultánea hacia las microcubas. El método consiste a continuación en leer las reacciones químicas colorimétricas específicas de cada parámetro/ensayo (en todo caso cada parámetro/ensayo pedido), en cada una de las microcubas que le ha sido asignada, por un método espectrofotométrico que aplica el módulo óptico.

2) *Sistema óptico*: El sistema óptico (véase la figura 2) tiene, de forma conocida por sí misma, (i) una fuente luminosa de tipo flash 14, (ii) un canal óptico 15 formado por un tubo de soporte 15A y compuesto por lentes ópticas que conducen el rayo luminoso hasta la muestra para medir, (iii) y un sistema de selección de longitud de onda específica (rueda de filtros o monocromador) que se utiliza para la medida de la reacción química (no representada en la figura 2). En el ejemplo aquí considerado, la fuente luminosa es de xenon

y está seguida por un condensador esférico 14A y por un filtro de interferencia 14B; el canal óptico tiene aquí una pupila de entrada 158, una lente de campo 15C, una pupila de salida 15D). Este sistema óptico se diferencia aquí por una técnica innovadora en este tipo de analizador supercompacto que consiste en la incorporación de un captador de luz de referencia 16 en el eje óptico detrás de un separador de haz 17 que permite asegurar el seguimiento (i) de los destellos del flash uno a uno (que no son siempre homogéneos en todas las circunstancias), (ii) y de la potencia residual global del flash, que con menos de una cierta potencia no puede ser explotable. Se observa en esta figura 2 que el haz atraviesa a continuación una microcuba 13A y alcanza un fotodiodo de medida 24A que forma parte del módulo de obtención.

3) *Sistema de centrifugación*: El sistema de centrifugación 12 está realizado a partir de un montaje mecánico que incluye (i) un motor paso a paso esquematizado con la referencia 12A, (ii) un árbol de centrifugación y de impulsión 12E que es soporte de un rotor y con referencia óptica (véase la rueda 12B de la figura 2), (iii) piñones 12C y 12D dentados montados en el eje motor y en el árbol de centrifugación 12E, y (iv) una correa dentada 12F que une estos dos piñones; este sistema de centrifugación permite de este modo (a) una centrifugación de la muestra por rotación a gran velocidad, después (b) una colocación precisa (precisión del paso del motor) de cada una de las microcubas de medida que contienen la muestra reactiva para medir ante el haz óptico. Una singularidad de este montaje reside en el hecho de que (i) para los rotores que tienen 24 microcubas la colocación de las microcubas en el eje del haz óptico se obtiene gracias a la posición del "paso del motor" que puede ser realizado aquí de otro modo que por los motores de 24 ó 48 pasos por vuelta que ya no existen, (ii) para los rotores que poseen más o menos microcubas de medida, una simple elección prudente de las ruedas dentadas (número de dientes en uno y otro de los piñones) basta para satisfacer la adaptación de cualquier tipo de rotor en este tipo de aparato.

4) *Sistema de dilución introducido (integrado) 21*: el diluidor digital monopistón instalado permite una dilución manual o automática en una o varias etapas de la muestra de plasma sanguíneo. Está compuesto (i) por un motor paso a paso unido a (ii) un solo pistón con dos funciones, la de toma del plasma y la de su dilución, (iii) por un juego de piñones y de correa dentados activado por (iv) una empuñadura de manipulación externa 28 que posee una boquilla de toma de muestras 28A. Según una particularidad totalmente ventajosa del invento:

- este diluidor monopistón está integrado en el mismo bastidor que el conjunto de las otras funciones del aparato y esto en el marco de un aparato particularmente compacto de análisis de bioquímica. En efecto, actualmente la mayor parte de los analizadores de bioquímica de tamaño limitado que necesitan un diluidor tienen tal diluidor como externo (HEMAGEN) o un diluidor integrado en el rotor (ABAXIS); si no, se trata de un analizador de bioquímica de mucho mayor tamaño que no entran en el concepto de "compacto" del invento (en efecto, estos analizadores de gran tamaño poseen en general varios diluidores dispuestos alrededor de varios pistones específicos de las tomas de muestras y de las diluciones),

- las diluciones son adaptables en función de los espacios animales (que incluyen la especie humana) en el analizador. Esta adaptabilidad es realizada por la dirección digital del diluidor monopistón a partir de los valores preprogramados de dilución del plasma de la especie seleccionada. Esta adaptabilidad de dilución ofrece la enorme ventaja de ajustar la concentración usual de los parámetros plasmáticos de la especie a las zonas de medida de los parámetros.

5) *Sistema de cámara de medida*: la cámara de medida, clásicamente accesible por una tapa superior, va a recibir el rotor preparado (plasma diluido y distribuido). Según una particularidad ventajosa del invento en esta cámara se efectúa (i) la termoestatización a 37º del conjunto de la cámara más el rotor, (ii) la centrifugación de la o las muestras diluidas y, al final, la medida óptica de las microcubas que han recibido la o las muestras diluidas. La termoestatización de la muestra se realiza ventajosamente por aire caliente impulsado y regulado por una sonda electrónica que dirige un bloque de calentamiento con filamento y un sistema de enfriamiento de efecto Peltier. El conjunto permite garantizar una temperatura interna de la cámara estabilizada de forma precisa en el entorno de 37º, y esto a lo largo del proceso de centrifugación del plasma después de la medida de los parámetros.

6) *Sistema de gestión de los rotores (reactivos) por soporte de memoria externa*: Un soporte de memoria externa de tipo "tarjeta inteligente" (u otro) es entregado con cada caja de reactivo (rotores). Este soporte de memoria ha sido preparado en fábrica y tiene introducidas informaciones relativas a los rotores a los que está ligado, informaciones que incluyen (i) la identificación (tipo y Nº de lote) de los rotores, (ii) la validez (y por tanto la caducidad) de los rotores, (iii) los datos relativos a las calibraciones y/o las correcciones de los parámetros de los rotores, (iv) la gestión "a la carta" del precio del ensayo en función de los resultados pedidos y de los ensayos realizados (como se indica más adelante, puede haber más ensayos realizados que ensayos pedidos). A la recepción de los reactivos (rotores) o justo antes del análisis el cliente (el operario) introduce el soporte de memoria en el analizador y carga de esta forma en el aparato los datos relativos a los rotores recibidos. Estos datos deben por supuesto ser correlacionados con la identificación de los rotores antes de todo y permitiendo ventajosamente la gestión:

a) de la fecha de caducidad: esta fecha es la fecha límite de utilización de los rotores desde la fecha de su fabricación,

b) histórico térmico del rotor: este histórico térmico puede permitir corregir el tiempo límite de utilización reduciendo la fecha de caducidad en función de los "azares" térmicos experimentados por el rotor durante su transporte y almacenaje,

c) los datos de calibración de cada uno de los parámetros del rotor;

la calibración de los rotores, que es necesaria por la fluctuación de los componentes de los reactivos, se realiza en fábrica y permite un menor coste considerable de cara a la competencia que tiene que poseer calibradores introducidos en los rotores (ABAXIS) o está obligado a calibrar el analizador en cada nuevo lote de rotores (HEMAGEN).

d) los datos de corrección de cada uno de los parámetros del rotor: la corrección de los rotores, que es necesaria por la fluctuación de los componentes plásticos y otros, se realiza en fábrica. Estos datos ofrecen una mayor calidad de medida,

e) perfiles denominados "selectivos": el soporte de memoria tiene introducidos varios parámetros pagados previamente que el cliente final puede gestionar como quiera en modo "a la carta" llamado así modo "selectivo". Este modo ventajoso de gestión de utilización de los rotores permite una utilización parcial del rotor seleccionando en "parámetro a parámetro" las pruebas clínicas deseadas. Solamente los parámetros seleccionados (presentados, es decir hechos accesibles al operario) se tendrán en cuenta en el modo de descuento con relación al número máximo de ensayos permitidos en el soporte de memoria (como una tarjeta telefónica). La gran ventaja de este modo de gestión preferido es (i) la valoración de los parámetros por unidad a partir de un reactivo orientado para una utilización ante todo global denominada "perfil", que no existe en ningún analizador en este campo, (ii) la obtención inmediata de parámetros complementarios al examen médico selectivo realizado, puesto que "in fine" todos los parámetros del rotor han sido realizados (es decir, que todos los ensayos han sido efectuados, y después leídos), y esto disminuyendo simplemente el número de parámetros pagados previamente. Se puede, en efecto, tener ahí de forma ventajosa realización, lectura óptica y memorización de todos los ensayos, pero puestos a la disposición del operario de los únicos resultados de los ensayos que éste haya seleccionado. Se desprende que es posible volver de nuevo posteriormente sobre el conjunto de los resultados de una muestra, y tener acceso a los resultados de los ensayos complementarios si, por ejemplo, el análisis de los ensayos seleccionados en un primer momento lo justifica. Esta memorización de los resultados de ensayos distintos de los efectivamente seleccionados al comienzo según un primer perfil (de forma ventajosa, se memoriza el conjunto de los resultados de los ensayos posibles con un rotor dado) ofrece una posibilidad de llamar de nuevo "a la carta", incluso varios días después de la ejecución de este primer perfil, lo que evita tener que efectuar de nuevo (i) la nueva llamada al paciente, que puede no estar presente en la clínica (o en el laboratorio), (ii) una nueva toma de muestra de sangre del paciente (que puede ser una acción delicada en ciertas situaciones críticas), y (iii) una nueva manipulación y preparación de un nuevo examen médico con el consumo de un nuevo rotor (lo que podría suponer un coste elevado).

Ciclo operativo

1) *Toma de muestras de sangre, centrifugación*: Una muestra de sangre 22 de una especie animal (incluida la especie humana) se toma en un individuo en un anticoagulante específico y después se centrifuga (no representado).

2) *Preparación, dilución*: La especie animal para analizar es seleccionada en el banco de datos del analizador (acción en el módulo de interfaz 25, o por inserción de una memoria 27 en el lector 26), y el plasma (parte superior de la sangre centrifugada) es presentada a la boquilla 28A de toma de muestras de la empuñadura de manipulación 28 del diluidor 21. Las diluciones del plasma con objeto de su preparación en el rotor, en la relación de dilución definida y seleccionada en el banco interno del analizador, son así realizadas por el operario.

3) *Introducción del rotor*: Estando realizadas la o las diluciones, se introduce el rotor después de la apertura de la tapa superior de la cámara de medida, en la cámara del analizador. Entonces se leen en su parte superior los datos que caracterizan el rotor mediante un código de barras previamente inscrito en fábrica y se correlacionan con los datos de identificación, de calibración, de corrección y de gestión de los parámetros del rotor, aportados por el soporte de memoria externa 27.

4) *Selección de los ensayos en modo selectivo*: no es más que opcional (en modo perfil no se hace selección alguna, el rotor se leerá completamente, microcuba tras microcuba), realizada en la práctica por medio del módulo de interfaz 25.

5) *Comienzo del análisis*: Estando cerrada la tapa superior de la cámara, se activa la tecla "comienzo de medida" (en el módulo de interfaz 25).

6) *Termoestatización del rotor*: Gracias al elemento de mando de temperatura 19 la temperatura de la cámara y por tanto la del rotor y del contenido de sus cámaras centrales 13 se llevan a 37ºC durante un tiempo dado mediante aire impulsado, y la temperatura es controlada por efecto Peltier.

7) *Centrifugación, distribución del plasma*: El plasma diluido en el centro del rotor se distribuye en cada microcuba de medida por centrifugación. Esta centrifugación se efectúa también durante un tiempo preciso a una velocidad de centrifugación precisa.

8) *Medida de las muestras*: Realizada la centrifugación, las microcubas de medida son llevadas una a una ante un haz luminoso de longitud de onda específica ligado a cada parámetro (reactivo) contenido en la microcuba de medida (basta con accionar la rueda 18). Así se realizan diferentes medidas (módulo de obtención 24), siendo medidos ciertos parámetros en "punto final" (después de equilibrio), y siendo medidos otros parámetros "cinéticamente" (en función del tiempo).

9) *Calibración, corrección de los resultados*: al final del análisis los resultados de cada una de las medidas son calibrados y/o corregidos (con la ayuda del módulo de tratamiento 26) en función de los datos que hayan sido introducidos en el soporte de memoria externa ligado a los rotores.

10) *Presentación de los resultados*: En función del modo elegido para obtener los resultados esperados, modo perfil total o selectivo, los resultados son entonces presentados, es decir visualizados y/o imprimidos y/o sacados por medio de una interfaz informática (por el módulo 25).

Desde un punto de vista práctico, la toma y el análisis de la muestra pueden realizarse por el asistente o el ayudante sanitario mientras que el médico que hace el tratamiento, o el veterinario, a veces ocupado en este momento (médico en salida de urgencia, o el veterinario realizando una operación quirúrgica por la mañana) no intervienen más que tardíamente para "leer" e interpretar el análisis. Esto vale sobre todo para las pruebas clínicas de rutina en las que el paciente no tiene necesidad de una consulta inmediata.

El ejemplo que sigue permite apreciar la flexibilidad de utilización que ofrece un analizador de acuerdo con el invento en el caso en que el soporte de memoria (tarjeta inteligente o cualquier otro soporte electrónico de memoria) memorice más resultados de ensayos que los inicialmente pedidos.

Por la mañana ("preprendial") se toma una muestra de sangre del paciente (humano o animal) para un análisis de sangre antes de realizar una verificación de los siguientes parámetros: (1) Glucosa, (2) Urea. Este examen médico "2 parámetros" es ciertamente uno de las pruebas clínicas más pequeñas que se puedan realizar como control rutinario (reacción normal de un facultativo que no quiere gastar demasiado en un control rutinario). El médico (o el veterinario, según el caso) puede descubrir una anormalidad fuerte de uno de los parámetros hasta tal punto que desee consultar algunos parámetros complementarios como (3) Colesterol, (4) Triglicéridos. No hay necesidad alguna de volver a llamar al paciente para una nueva toma de muestra (sobre todo si la toma de muestra ya no está disponible) ni incluso volver a manipular otra extracción de la muestra que haya quedado disponible con objeto de nuevos análisis por medio de un nuevo rotor, le basta a este médico/veterinario sacar de nuevo en la pantalla del analizador el examen médico realizado o memorizado del paciente en cuestión y abrir, en toda la lista de ensayos efectuados y disponibles que pueden ser visualizados, los únicos ensayos (3) Colesterol y (4) Triglicéridos. Estos 2 últimos ensayos serán entonces visualizados, imprimidos y deducidos de la tarjeta inteligente. Tal manipulación es también interesante en el caso en que el paciente posea un histórico en el médico, de forma que el seguimiento del paciente pueda ser completado en cualquier momento a lo largo del tiempo por una visualización más amplia del estado del paciente en el momento "t", y esto retrospectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Analizador compacto de bioquímica seca de muestras de sangre, que integra en un mismo bastidor (11):

- una cámara de medida (20) adaptada para recibir un rotor consumible (13) que tiene al menos una cámara central (13') de recepción de muestra diluida y, alrededor de esta cámara central, una pluralidad de microcubas (13A, 13B) que contienen reactivos secos y adaptadas para recibir el fluido desde esta cámara central durante una centrifugación de este rotor,

- un módulo de dilución digital (21) con una relación fija o variable definido en función de la especie de la muestra para analizar y adaptado para disponer una muestra diluida en una cámara central de este rotor a partir de una muestra de sangre (22) de una especie dada,

- un módulo de centrifugación de la muestra (12) adaptado a asegurar, en el interior de la cámara de medida, la centrifugación de este rotor y su posición angular en una pluralidad de posiciones angulares,

- un módulo óptico adaptado para aplicar haces de luz en el interior de la cámara de medida, en zonas que pueden ser ocupadas por microcubas del rotor, al menos en algunas de dichas posiciones angulares del rotor, teniendo este módulo óptico una fuente luminosa (14) del tipo de lámpara de flash y un captador de luz de referencia (16),

- un sistema electrónico de tratamiento y de mando (23, 24, 25) para mandar el módulo de dilución, el módulo óptico y el módulo de centrifugación, para obtener medidas a partir de los haces interceptados por dichas zonas de la cámara de medida, tratar estas medidas y deducir de ellas resultados, teniendo dicho sistema de tratamiento un lector de memoria externa (26) adaptado para leer una memoria externa transportable (27) que contiene al menos informaciones características de al menos el rotor consumible que se está utilizando.

2. Analizador según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la memoria externa contiene informaciones relativas a la calibración del rotor y a la caducidad de los reactivos secos contenidos en este rotor.

3. Analizador según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizado** porque la memoria externa contiene además informaciones, actualizadas por el sistema electrónico de tratamiento, sobre el usuario del rotor que se está utilizando.

4. Analizador según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la memoria externa contiene informaciones, actualizadas por el sistema electrónico de tratamiento, sobre el número de ensayos efectuados con los reactivos secos respectivos.

5. Analizador según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la memoria externa contiene informaciones, actualizadas por el sistema electrónico de tratamiento, sobre el número de ensayos que todavía pueden ser efectuados con los reactivos secos.

6. Analizador según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la memoria externa contiene informaciones, actualizadas por el sistema electrónico de tratamiento, sobre ensayos efectuados y pedidos así como sobre ensayos efectuados pero no pedidos.

7. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque la memoria externa contiene informaciones características de un lote de rotores consumibles.

8. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la memoria externa es una tarjeta inteligente.

9. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la memoria externa es una tarjeta de tipo "compact flash".

10. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la memoria externa es una clave USB.

11. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque el diluidor digital tiene un pistón accionado por un motor, estando este pistón y este motor montados en el bastidor, y una empuñadura de manipulación provista de una boquilla de toma de muestras y de inyección, lo que permite una dilución de la muestra para analizar en una relación definida en función de la especie de la muestra para analizar.

12. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque el módulo de centrifugación tiene un motor paso a paso excéntrico, piñones fijados en el árbol de este motor y en un árbol de impulsión que lleva el rotor que se está utilizando y una correa que coopera con estos piñones.

13. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque el captador de luz de referencia (16) está montado dentro del módulo óptico en un separador de haz (17).

14. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque el módulo óptico tiene un monocromador, tal como una rueda con filtro (18).

15. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque el sistema electrónico de mando tiene medios de recogida para recoger la especie a la que pertenece la muestra de sangre, y activa los medios de dilución en función de esta recogida.

16. Analizador según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque el sistema electrónico de mando tiene medios de recogida para recoger ensayos elementales para efectuar en el rotor que se está utilizando.

17. Analizador según las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado** porque tiene un módulo (19) de regulación por aire impulsado y sistema Peltier de la temperatura de la cámara de medida (20) a una temperatura precisa y estable.

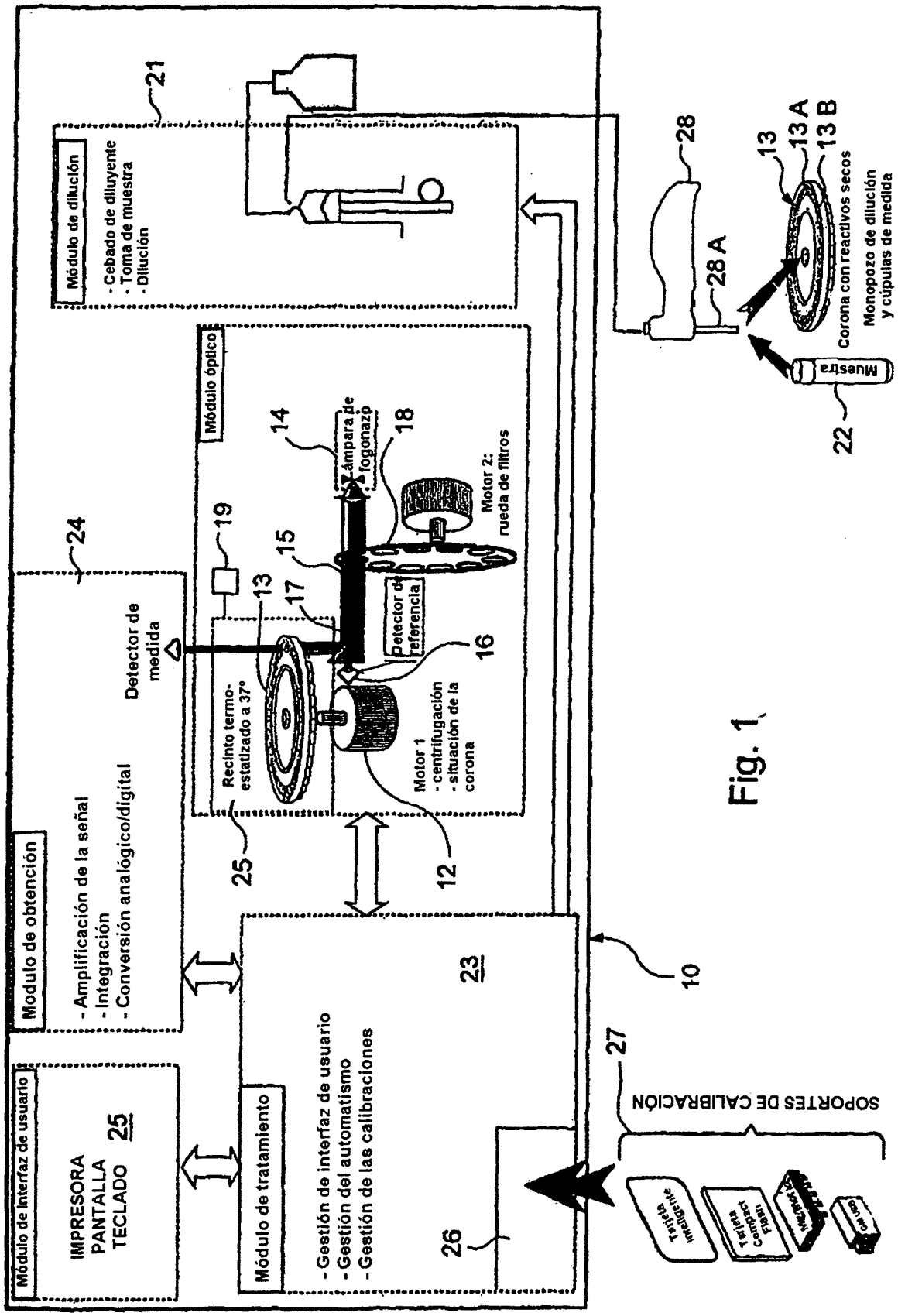
Módulo de interfaz de usuario
IMPRESORA
PANTALLA
TECLADO
25
Módulo de obtención
- Amplificación de la señal
- Integración
- Conversión analógico/digital
Detector de medida
24
Módulo de tratamiento
- Gestión de interfaz de usuario
- Gestión del automatismo
- Gestión de las calibraciones
26
23
10
Módulo de dilución
- Cebado de diluyente
- Toma de muestra
- Dilución
21
Módulo óptico
Recinto termo-estatizado a 37°
25
Motor 1
- centrifugación
- situación de la corona
12
Detector de referencia
16
Motor 2:
rueda de filtros
Lámpara de fogonazo
14
18
19
15
13
17
28
28 A
13
13 A
13 B
Corona con reactivos secos
Monopozo de dilución y cúpulas de medida
Muestra
22
27
SOPORTES DE CALIBRACIÓN

Fig. 1

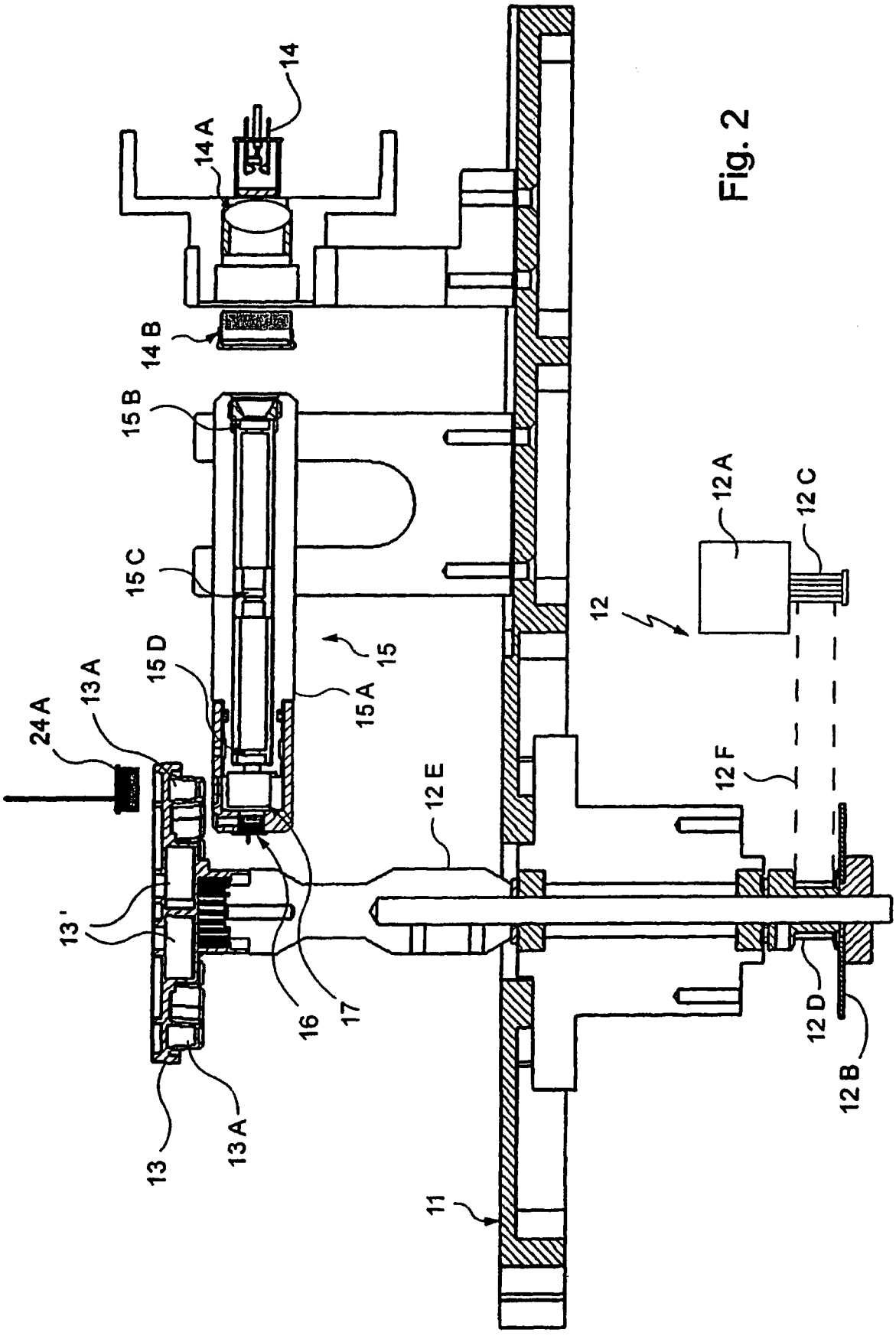
14
14 A
14 B
15 B
15 C
15 D
15
15 A
24 A
13 A
13 '
13
13 A
16
17
12 E
12
12 A
12 C
12 F
12 D
12 B
11

Fig. 2

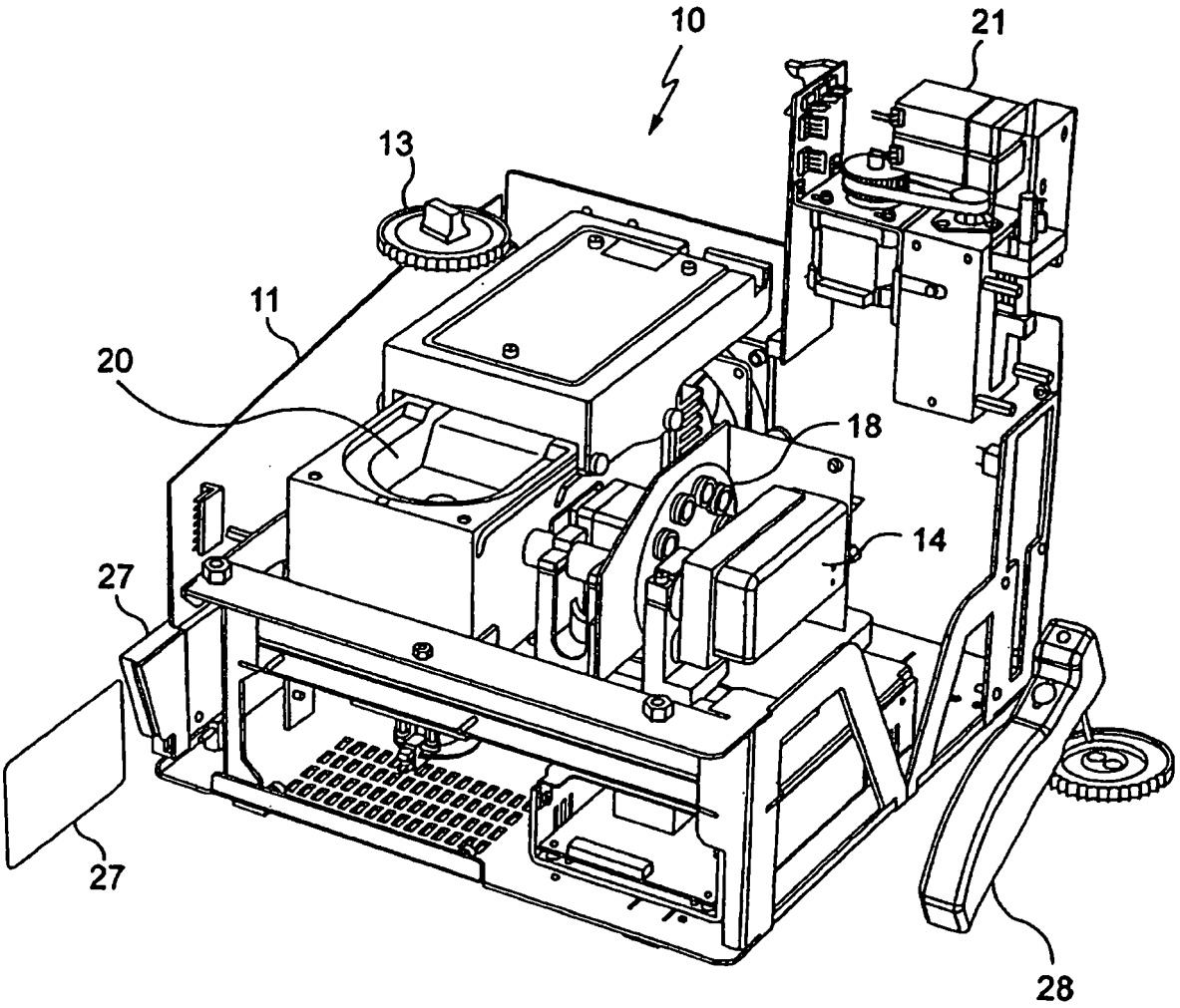

Fig. 3