

16 ENE 1967

342979

P.- 35.440

YO 9-66-005

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA  
 CLASIFICACION I. P. C.  
 CLASE B 01  
 SUBCLASE K



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de INTERNATIONAL BUSINESS MACHINES CORPORATION

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Armonk, N.Y., Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA DETECTAR AUTOMATICAMENTE UNA PLURALIDAD DE CONCENTRACIONES DESCONOCIDAS DE CONSTITUYENTES EN UN FLUIDO"

(Clase Internacional A61b G01n)

7.7.1967



La presente invención se refiere en general a un procedimiento para la determinación electroquímica automática de los componentes inorgánicos de un fluido, y más en particular se refiere a un procedimiento para la determinación electroquímica automática de los constituyentes inorgánicos de la sangre.

A causa de la cada vez más amplia responsabilidad de la medicina en cuanto a las técnicas de determinación, selección o "cribado" en masa, se están haciendo grandes esfuerzos para automatizar procedimientos de ensayo necesariamente preliminares para un adecuado diagnósticos. Algunos progresos se han logrado, pero, en la mayoría de los casos, la cuestión se ha enfocado en el sentido de seleccionar un método o técnica de ensayo ya extensamente aceptado, y automatizarlo. Muchas de estas técnicas de ensayo ya extensamente aceptado no eran especialmente susceptibles de automatización, y las mejoras resultantes fueron sólo relativas, porque parte del ensayo había de ejecutarse manualmente. En otros casos, no se disponía de elementos compatibles y, si bien podían efectuarse varias mediciones utilizando nuevos enfoques, las mediciones especiales a base de utilizar antiguas técnicas reducían la velocidad de manipulación. Debido a la naturaleza de las mediciones, y a que los resultados de tales mediciones determinan muchas veces el sistema de acción a seguir desde el punto de vista médico, se requiere que las mediciones sean de gran precisión, lo que da lugar a que hayan de efectuarse constantemente recalibraciones con soluciones normales o patrón. Muchas veces, por ser los electrodos de referencia inhe-



rentemente imprecisos, no es posible obtener en realidad la precisión de medida que se pide. Ciertos dispositivos de los que se dice que están automatizados sólo permiten medir un único constituyente de la sangre, por ejemplo, en secuencia, y debido a esto se necesitan muestras amplias para el ensayo, porque es preciso dividir la muestra a fin de efectuar ensayos por separado para cada constituyente.

De cuanto antecede se desprende claramente que la técnica de los ensayos de sangre no está actualmente a la altura a que podría estar, porque los sistemas conocidos no son susceptibles de automatización; porque los elementos componentes no son compatibles; porque los dispositivos medidores son inherentemente imprecisos; y, finalmente, porque no se dispone de sistemas capaces de medir una pluralidad de constituyentes partiendo de muestras pequeñas. Cualquiera de estos sistemas, cuya necesidad se hace sentir claramente, hallaría inmediata aplicación y general empleo.

Por todo ello, es objeto de esta invención un procedimiento que permite medir rápidamente y con precisión una pluralidad de constituyentes de la sangre, partiendo de una muestra pequeña.

Otro objeto reside en un procedimiento de medición con el que se asegura la exactitud de la medida tomada, por frecuente comparación con soluciones patrón o normales.

Otro objeto reside en un procedimiento de medición en el que automáticamente se efectúa la calibración periódica de todos los dispositivos medidores.

Otro objeto más reside en un procedimiento de medición en el que la calibración de los dispositivos medidores



se realiza en una solución patrón que se asemeja estrechamente al fluido a medir, dándose para ello soluciones patrón que poseen, por ejemplo, concentraciones iónicas como las que normalmente se encontrarían en la sangre.

5 Otro objeto más reside en un procedimiento en el que todas las medidas se refieren a un patrón de referencia muy estable y preciso, compatible con los electrodos medidores.

10 Otro objeto más reside en un procedimiento para el análisis electroquímico de los constituyentes de la sangre u otros fluidos, completamente automático y que lleva incorporadas técnicas de tratamiento u ordenación de datos para ejecutar cálculos complejos.

15 Conforme a la enseñanza del presente invento, se habilita un procedimiento para ponerlo en práctica, por el que se miden automáticamente los constituyentes orgánicos de la sangre o de otros fluidos. Los constituyentes inorgánicos de tales como los iones cloruro, iones hidrógenos, iones sodio y potasio, y los gases disueltos  
20 tales como el oxígeno y el dióxido de carbono, pueden medirse automáticamente por el presente procedimiento. Además de medir las concentraciones de iones y de gases disueltos, se puede calibrar el sistema "in situ" después de cada medición, para asegurar la exactitud, y además puede ser  
25 lavado automáticamente para tener la seguridad de que no existe contaminación procedente de muestras anteriores.

El sistema habilitado consta de unas fuentes de suministro de por lo menos dos soluciones patrón que contienen concentraciones diferentes y conocidas de cada uno  
30 de los iones y gases disueltos a medir. También se habilita una fuente de suministro para la muestra a ensayar. Cada una de estas fuentes se conecta a una válvula activable



que puede conectarse a cada una de las fuentes en la sucesión deseada. La válvula está ideada para conectar a su salida las fuentes de una en una. A la salida de la válvula se conectan en serie varios electrodos, sensibles cada uno a un ion o gas disuelto diferente, y un electrodo de referencia, de manera que, al activarse la válvula, se hacen pasar por bombeo en sucesión las soluciones patrón y la muestra de ensayo, poniéndolas en contacto con los electrodos medidores y con el de referencia. Una bomba activable conectada en serie con los electrodos pone los fluidos en relación de contacto con los electrodos. Una vez puesto en contacto cualquiera de los fluidos con los electrodos medidores y el electrodo de referencia, se emprende la etapa de medición. La etapa de medición se lleva a cabo activando en secuencia una pluralidad de relés, cada uno de los cuales está asociado a un electrodo medidor particular, de iones o de gases disueltos. Al ser activado, cada relé cierra un contacto que conecta el electrodo medidor a un amplificador y un voltímetro numérico (por dígitos) conectados en serie. El electrodo de referencia, que debe estar presente para cada medición, está directamente conectado al amplificador y voltímetro numérico, instrumento este último que da en forma de lectura la diferencia entre la tensión medida y la de referencia. El voltímetro numérico lleva los datos resultantes, en forma numérica, a un ordenador de datos que da finalmente un valor absoluto de las concentraciones de iones o de gases disueltos en la muestra de ensayo. Cuando lo que se miden son las concentraciones de iones o de gases disueltos en la muestra de ensayo, las salidas del voltímetro numérico se suministran al ordenador de datos donde se guarda la información, para ser utilizadas como cur-



va de calibración para sucesivas mediciones de ensayo. Una de las técnicas utilizadas, con la que se aceleran las mediciones considerablemente sin sacrificar precisión, consiste en utilizar una sola solución patrón entre me-  
5       diciones realizadas en una muestra de ensayo y tras haberse hecho una calibración inicial, utilizando dos soluciones patrones. De esta manera se realiza la precisión o exactitud, por darse información de calibración relativa a la desviación o "deriva" de cada electrodo, debida a  
10       tiempos de recuperación u otros factores. Esta información permite el ajuste de un punto en la curva de calibración, pudiendo generarse una nueva curva de calibración a partir de esta sola pieza de información, ya que la curva de calibración es lineal, o sea de pendiente  
15       constante. Según la variación en la exactitud de los electrodos medidores con el tiempo, no necesita hacerse la calibración con una sola solución patrón entre medida y medida de las muestras de ensayo. De una calibración a otra puede hacerse pasar un número de muestras de ensayo,  
20       lo que acelera aún más las mediciones de las muestras. Todas las funciones arriba descritas vienen controladas por un regulador de tiempos programado de modo que active la válvula y la bomba y active los relés en secuencia o sucesión, para que puedan tomarse las medidas desde  
25       los electrodos.

De cuanto antecede se desprende que todas las mediciones calibraciones y otras funciones se ejecutan "in situ", es decir, sin necesidad de retirar ni manipular a mano ninguno de los elementos componentes. Una de  
30       las características del método, que lo hacen automático, reside en un electrodo sensible a los iones cloruro, que puede ser "rejuvenecido" in situ. Esto se logra disponiendo un electrodo antagonista o contraelectrodo y unos

5 circuitos, bajo el control del regulador de tiempos, que permitan la inversión cíclica de la polaridad de una tensión aplicada, para quitar y sustituir la capa de revestimiento de cloruro de plata, sensible a los iones, que hay en el electrodo medidor, sin retirar el electrodo del sistema. La etapa de rejuvenecimiento se lleva a cabo utilizando por lo menos una de las soluciones patrón, o el fluido que se está midiendo, como fuente de suministro de los iones cloruro necesarios. La etapa de rejuvenecimiento impide el "envejecimiento" de la capa de cloruro de plata sensible a los iones, de una medición a otra, y es un factor principal que contribuye a la exactitud global del método.

15 Los indicados y otros objetos, rasgos característicos y ventajas de la presente invención se irán desprendiendo de la siguiente descripción pormenorizada de una forma preferida de ejecución del invento, ilustrada en los dibujos adjuntos, en los cuales:

20 la figura 1 es una representación esquemática funcional de un aparato de análisis electroquímico automático, utilizado en la puesta en práctica de la enseñanza del presente invento;

25 la figura 2 es un diagrama de circulación de la secuencia de operaciones, utilizando sea alguna de las soluciones patrón proporcionadas, sea la muestra de ensayo que se está midiendo;

30 la figura 3 es una representación en sección recta que muestra el electrodo de plata-cloruro de plata, los electrodos que responden a los iones sodio, potasio e hidrógeno, y un electrodo de referencia dispuesto en serie, con arreglo a las enseñanzas del presente invento;



la figura 4A es una vista superior de una válvula activable utilizada para interconectar las soluciones patrón y las muestras de ensayo con los electrodos medidores; y

5 la figura 4B es una vista en sección recta tomada por las líneas 4B-4B de la figura 4A.

Con referencia ahora a la fig. 1, se muestra en ella el esquema funcional de un aparato utilizado para el análisis electroquímico automático de fluidos, con arreglo a la enseñanza del presente invento. Si bien el aparato de la fig. 1 que se va a describir puede ser utilizado para el análisis electroquímico automático de cualquier fluido se describirá en lo que sigue en relación con el análisis de iones y gases disueltos en sangre. Por consiguiente, se sobreentiende que la descripción del análisis electroquímico de la sangre se da a título de ejemplo y no con fines limitativos.

En la fig. 1 se representan varios electrodos 1 a 6 y un electrodo de referencia 7, dispuestos en serie con una válvula activable 8 y con una bomba activable 9. Los electrodos 1 a 7, que se describirán con detalle más adelante, en relación con la fig. 3, están conectados entre sí por medio de tramos de tubería de plástico 10. Los electrodos 2 a 6 inclusive constan de unas cajas herméticamente cerradas 11 y unos tubos capilares 12 dispuestos en posición coaxial respecto a las cajas 11. Cada capilar está hecho de un vidrio especial, sensible por lo menos a un ión diferente. Cuando se está midiendo la sangre, los constituyentes iónicos principales son los iones cloruro, hidrógeno, calcio, sodio y potasio, y los gases principales



disueltos son el oxígeno y el dióxido de carbono. El espacio entre las cajas herméticamente cerradas 11 y los tubos capilares 12 están relleno de electrolito (CHL 0,1 N), dando un camino conductivo entre los tubos capilares 12 sensibles a los iones y un conductor de plata cloruro de plata inmerso en el electrolito.

El electrodo 1 tiene una configuración distinta a la de los electrodos 2 a 6, y se utiliza para medir la concentración de iones cloruro en la muestra que se está midiendo. El electrodo 1 consta de una parte o tramo capilar 13 que contiene un electrodo de plata sensible a los iones recubierto de cloruro de plata, y un segundo electrodo que actúa de antagonista o contraelectrodo al aplicarse una tensión entre ambos. Estos últimos electrodos no se representan en la fig. 1, pero se describirán con detalle en unión de la fig. 3. Baste por ahora decir que a estos electrodos van conectados los conductores 14, 15 de la fig. 1.

Volviendo a los electrodos 2 a 6 inclusive, hay unos conductores 16, 17, 18, 19, 20 conectados a unos conductores (no representados) sumergidos en el electrólito de los electrodos 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

En la fig. 1, el electrodo de referencia 7 tiene una configuración especial, que se describirá con detalle más adelante en relación con la fig. 3, y que permite generar tensiones muy estables y precisas, La salida del electrodo de referencia 7 se lleva por medio del conductor 21, conectado en el interior de la caja 22 a un electrodo de calomelanos o de doruro de plata.



73 JUN

La válvula 8 está conectada a partir de su lumbrera de salida, por medio de la tubería 23, al electrodo 1; y por sus lumbreras de entrada, por medio de las tuberías 24, 25, 26, a unos recipientes 27, 28, 29 respectivos, que contienen la solución patrón A, la solución patrón B, y una probeta o muestra de sangre, respectivamente. La válvula 8 puede ser una válvula adecuada cualquiera, capaz de ser activada eléctricamente. En lo que sigue se dará una descripción detallada de una válvula adecuada, al hablar de las figs. 4A y 4B.

Las soluciones patrón A y B arriba citadas se formularon y calibraron especialmente, ya que no se disponía en el mercado de soluciones normales o patrón de varios componentes. En la formulación y calibración de las soluciones patrón A y B se tendía a unificar las variaciones efectivas de posible ocurrencia en el plasma humano en cuanto a todos los constituyentes deseados. Las sustancias química utilizadas en la preparación de las soluciones fueron:

NaCl secado a 600°C durante 2 horas;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$  secado a 110°C durante más de 12 horas y utilizado luego como  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (se logró el peso teórico dentro de  $\pm 1\%$ ), y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$  (se determinó la hidratación experimentalmente, coincidiendo dentro de  $\pm 1\%$ ).

A continuación se determinaron las actividades iónicas de todos los constituyentes mediante mediciones potenciométricas, utilizando como patrones primarios soluciones puras de NaCl y soluciones de pH NBS.

Las soluciones de NaCl puro se compusieron en



concentraciones de 0,1024 M, 0,0784 M, y 0,0576 M. Los coeficientes de actividad de estas concentraciones se hallan tabulados para diferentes temperaturas. (R.A. Robinson y R.H. Stokes, Electrolyte Solutions, Butterworths, Londres, 1959, segunda edición).

5

Los coeficientes de actividad a 38°C, según fueron determinados por interpolación gráfica, eran de 0,7730, 0,7904 y 0,8100, respectivamente.

10

A continuación se prepararon representaciones gráficas de actividad en función de la tensión de salida, del electrodo de sodio en relación con el electrodo de referencia. Las desviaciones respecto de la función lineal fueron menores de 1% en la escala de actividad. Las actividades desconocidas de los patrones formulados se tomaron entonces por lectura de las representaciones gráficas de tensión/actividad. Este procedimiento se repitió por lo menos cinco veces para cada punto. Las actividades así determinadas quedaron siempre dentro de  $\pm 1\%$ ,

15

20

La actividad del ion cloruro se midió de manera análoga, utilizando como patrones primarios las mismas soluciones de NaCl.

25

El pH fué normalizado por comparación con soluciones tampones de la NBS ("National Bureau of Standards", esto es, la Oficina Nacional de Normas de EE.UU.) (R.G. Bates, Determination of pH, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1964, pág. 76), con valores de pH de 6,840 y 7,384 compuestos a base de muestras patrón NBS 186-I-b y 186-II-b.

30

La determinación de la actividad de ion pota-



sio es un problema más difícil, ya que el "electrodo potasio" responde también al sodio. Para obtener un valor aproximado, se utilizó el coeficiente de actividad del sodio para calcular la actividad del potasio.

5                    Todas estas actividades se dan en la tabla I que sigue:

TABLA I

Formulación de las soluciones patrón o normalizadas

	<u>Solución patrón A:</u>	<u>Concentraciones</u>	<u>Actividades (38°C)</u>
10	$\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,00300 M	K: 0,00300 M	K: 0,022 M <sup>Ⓜ</sup>
	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 0,01200 M	Na: 0,12800 M	Na: 0,09397 M
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 0,01500 M	Cl: 0,08600 M	Cl: 0,06412 M
	NaCl 0,08600 M		pH: 6,740
15	<u>Solución patrón B</u>	<u>Concentraciones</u>	<u>Actividades (38°C)</u>
	$\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,00700 M	K: 0,00700 M	K: 0,0051 M <sup>Ⓜ</sup>
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 0,0245 M	Na: 0,16000 M	Na: 0,1132 M
	NaCl 0,111 M	Cl: 0,11100 M	Cl: 0,08147 M
20			pH: 7,236

<sup>Ⓜ</sup> Calculada utilizando el coeficiente de actividad experimentalmente determinado para el sodio.

25                    Volviendo ahora a la fig. 1, se ilustran en ella los conductores 16, 17, 18, 19, 20, conectados a unos contactos normalmente abiertos 30, 31, 32, 33, 34, respectivamente, de los relés R2, R3, R4, R5 y R6, respectivamente. El conductor 14 del electrodo 1 está conectado al electrodo medidor del electrodo 1 y a un contacto 30  
30                    35 del relé R1. El conductor 14 está también conectado,

por el conductor 36, a un contacto 37 del relé R7.

Finalmente, el conductor 14 está conectado a la armadura 38 del relé R8, por el conductor 39. El conductor 15, que está conectado al contraelectrodo del electrodo 1, va conectado a los contactos 40, 41 del relé R7. Las armaduras 42, 43 del relé R7 van conectadas a una batería 44 de 1,5 voltios. En la condición de desactivado, las armaduras 42 y 43 del relé R7 descansan en unos contactos normalmente cerrados 45 y 40. Al activarse el relé R8, se cierra un camino conductivo que va por los conductores 14 y 39, por la armadura 38 y el contacto 46 del relé R8, al contacto 45 y a la armadura 42 del relé R7, hasta el lado negativo de la batería 44; luego, desde el lado positivo de la batería 44, por la armadura 43 y el contacto 40 del relé R7, y por el conductor 15, al contraelectrodo del electrodo 1. Al activarse el relé R7, las armaduras 42, 43 del relé R7 se mueven pasando a los contactos 41, 37, respectivamente, y se invierte la tensión entre el electrodo medidor y el contraelectrodo del electrodo 1. Como se verá más adelante, la tensión es aplicada e invertida en el electrodo 1 en un número de veces suficiente para causar la retirada y sustitución del cloruro de plata, sensible a los iones, que hay en el electrodo medidor del electrodo 1, cada vez que es tratada una solución patrón o una muestra de ensayo.

5

10

15

20

25

30

Todos los relés representados en la fig. 1 están controlados por un regulador de tiempos y alimentador de energía 47, al que en lo sucesivo se denominará regulador de tiempos 47. Además, el regulador de tiempos 47 controla también la posición de la válvula 8



5 y la activación de la bomba 9. El regulador de tiempos 47 es de una forma de construcción usual y contiene circuitos ya conocidos de las personas versadas en esta materia. En la forma de construcción práctica y efectiva del sistema de la fig. 1, se utilizaron retardadores neumáticos.

10 La fig. 2 presenta un diagrama de circulación o de interdependencia de la sucesión de operaciones gobernada por el regulador de tiempos 47, para mediciones en las que se usen sea las soluciones patrón, sea una muestra de ensayo.

15 En la primera etapa (posición de cambio de valores), se pone en acción la válvula 8 desde el regulador de tiempos 47 y por el conductor 48, para conectar el recipiente 27 con la tubería 23 por medio de la tubería 24. A continuación se activa la bomba 9 (bomba de arranque o puesta en marcha) desde el regulador de tiempos 47 y por el conductor 49, para llevar la solución patrón A hasta ponerla en contacto con los electrodos 20 1 a 6 y con el electrodo de referencia 7. Durante el bombeo, se activa el relé R8 desde el regulador de tiempos 47 y por el conductor 50, aplicándose una tensión procedente de la tubería 44 (aplicación de tensión a los electrodos de plata) a los electrodos medidor y antagonista 25 (contraelectrodo) del electrodo 1. A continuación, se activa el relé R7 por el conductor 51, desde el regulador de tiempos 47, aplicándose al electrodo 1 una tensión inversa (inversión de tensión en los electrodos de plata). Al cabo de un tiempo de retardo conveniente (retardo) se detiene la bomba 9 (parada de bomba), y se de-

30



vuelven al estado de inactivos los relés R7 y R8. El regulador de tiempos 47 activa entonces el relé R1 (selección de electrodo) por el conductor 52, llevando la armadura 53 hasta ponerla en contacto con el contacto 35. El potencial desarrollado en el electrodo medidor del electrodo 1 se lleva por el conductor 14, por el contacto 35 y la armadura 53 del relé R1 a una barra ómnibus 54 que está conectada al amplificador 55. Simultáneamente con esta medición, el potencial desarrollado en el electrodo de referencia 7 se lleva por el conductor 21 al amplificador 55. Al cabo de un retardo apropiado, una señal procedente del regulador de tiempos 47, por el conductor 56, pone en marcha el voltímetro numérico 57 (iniciación de voltímetro numérico). La salida del voltímetro 57 se lleva entonces al ordenador de datos 58 (tensión al ordenador de datos), donde puede ser almacenada en cinta o en tarjetas perforadas para sucesivo tratamiento. A este punto, se selecciona otro electrodo, por ejemplo, el electrodo 2, y se repite el proceso desde la etapa de selección de electrodo, hasta que todos los electrodos quedan calibrados con la solución patrón A.

Se repite luego la secuencia entera con la solución patrón B, para todos los electrodos. Finalmente, se utiliza la misma secuencia cuando se está midiendo una probeta o muestra de ensayo, lo que da la seguridad de que la muestra de ensayo se encuentra en las mismas condiciones que las soluciones normales y, por consiguiente, se refuerza la precisión y exactitud del sistema.

Al poner en práctica la secuencia de la fig. 2, los relés R2 a R6 se activan desde el regulador de tiempos 47, por los conductores 59, 60, 61, 62 y 63, respectivamente, haciendo que las armaduras 64, 65, 66, 67 y 68,



respectivamente se cierran sobre los contactos 30, 31, 32, 33 y 34, respectivamente. Los conductores 69, 70, 71, 72 y 73, que están todos conectados a la barra ómnibus 54, aplican al amplificador 55 el potencial de su electrodo asociado.

5

Se efectúa una calibración inicial utilizando las soluciones patrón A y B, con la sucesión arriba descrita, y se efectúa luego una medición de la muestra desconocida. Si bien en la fig. 1 se muestra tan sólo un recipiente 29 de muestras de ensayo, como se apreciará, puede haber otros muchos recipientes de muestras de ensayo conectados al sistema, viniendo ello limitado solamente por el número de posiciones de que se disponga en la válvula activable 8. Cuando se estén midiendo varias muestras de ensayo, una tras otra, se efectúa la calibración de los electrodos 1 a 6 utilizando una sola de las soluciones patrón, A o B. Esto es posible porque la pendiente de las curvas de calibración inicialmente obtenida permanece sensiblemente constante, siendo la única variación un movimiento de ascenso o de descenso de la curva de calibración entera. De ese modo se puede acelerar apreciablemente el tratamiento de muestras desconocidas. También podrá apreciarse que es posible obtener una mayor aceleración en el tratamiento mediante eliminación de la calibración de los electrodos 1 a 6 con una sola solución patrón, tras de efectuarse cada medición de una muestra de ensayo. Así, pueden ser tratadas varias muestras sin que haya etapa de calibración entre medición y medición. El número de muestras de ensayo que pueden ser tratadas consecutivamente sin calibración, como es natural, depende de la variación

10

15

20

25

30



JUL 1967

5 de la sensibilidad de los electrodos con el tiempo. Para superar las variaciones de calibración debidas a la temperatura, los electrodos 1 a 6 inclusive, los recipientes 27, 28 y 29 y la válvula 8 se mantienen en un ambiente de temperatura controlada, como se ilustra esquemáticamente en la fig. 1 mediante el cerco 74 dibujado con líneas de trazo interrumpido. La temperatura se mantiene ahí a  $38^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ .

10 En la forma real y efectiva de ejecución de la fig. 1, la bomba 9 consiste en una bomba de aspiración peristáltica modificada. La modificación consistió en reducir la velocidad en un factor de treinta, introduciendo para ello los reductores de velocidad apropiados.

15 El amplificador 55 de la fig. 1 puede ser cualquier amplificador apropiado que amplifique las tensiones resultantes de los electrodos 1 a 6 inclusive. La salida del amplificador 55, como se ha dicho, es convertida en salida numérica (por dígitos) por el voltímetro 57. El sistema de la fig. 1 tiene una precisión total, desde la entrada de tensión en los electrodos a la salida del ordenador de datos 58, de  $\pm 0,03$  mV.

20 Con referencia ahora a la fig. 3, se representa en ella una vista en sección recta de los detalles de los electrodos 1 a 6 y del electrodo de referencia 7. La configuración de estos electrodos hace que el concepto de sistema electroquímico completamente automático sea factible en la práctica. Esta última afirmación resulta especialmente cierta respecto al electrodo 1 y al electrodo de referencia 7, ya que sin la capacidad de proveer un rejuvenecimiento "in situ" y una estabilidad y precisión extremada-

30 10.7.1967



mente elevadas, el sistema de la fig. 1 sería sólo semi-automático, y no satisfaría los índices o niveles de precisión deseados en un sistema de este tipo.

5 Considerando primero el electrodo 1 de la fig. 3, se ve que los conductores 14, 15 atraviesan la caja de alojamiento 75 por medio de unos aisladores 76, 77, respectivamente, y se conectan a los contactos 78, 79 que, a su vez, atraviesan capas sucesivas de plástico 80 y de caucho 81 hasta hacer contacto con el electrodo medidor 82 y el contraelectrodo 83. El electrodo medidor 82 y el contraelectrodo 83 constituyen los arcos inferior y superior del capilar circular 13, manteniéndose aislados entre sí a cierta distancia de separación por medio de unos miembros de plástico 84 de forma tal que se adaptan a los arcos inferior y superior del electrodo medidor 82 y del contraelectrodo 83, formando el capilar circular 13. La estructura del electrodo 1 puede verse con mayor detalle en la solicitud presentada con la misma fecha, por "Un dispositivo de electrodo destinado al rejuvenecimiento "in situ" de electrodos medidores, sensibles a los iones".

15 El capilar 13 tiene un diámetro interior aproximado de un milímetro, y está conectado a la tubería 23 y a la tubería 10 por medio de unos elementos conectadores 85. La tubería 10 y la tubería 25 tienen también diámetros interiores de un milímetro.

20 Al ser activadas la válvula 8 y la bomba 9, como se describe en relación con la fig. 1, se llena de fluido el capilar 13. Independientemente de que el fluido sea una solución patrón A o B, o sea el fluido de ensayo, se aplica una tensión a los electrodos 82 y 83 por medio de los con-



1967

ductores 14 y 15, de modo que el electrodo 82 tiene apli-  
cada una polaridad negativa, y el electrodo 83 una pola-  
ridad positiva. La tensión se aplica durante un tiempo  
suficiente para quitar del electrodo 82 el revestimiento  
5 de cloruro de plata sensible a los iones. La tensión se  
invierte luego, como se describe en relación con la fig.  
1, y se vuelve a poner el cloruro de plata en el elec-  
trodo medidor 82. De esta manera, el electrodo medidor  
82 es "rejuvenecido" in situ, en virtud de su particular  
10 construcción y, además de contribuirse a la automatiza-  
ción del sistema de la fig. 1, se refuerza la precisión  
y exactitud de medición del electrodo 1 y, por consi-  
guiente, la precisión global del sistema.

En la fig. 3, los electrodos 2 a 6 inclusive  
15 tienen una configuración estructural semejante, y difie-  
ren entre sí tan sólo en el tipo de tubería capilar sen-  
sible a los iones, incorporada a cada electrodo. Los ca-  
pilares de vidrio electródicos tienen diámetros interio-  
res aproximados de un milímetro, y un espesor de pared  
20 de 0,1 a 0,2 mm.

Los electrodos 2 a 6 de la fig. 3 tienen las  
características estructurales siguientes: en los extre-  
mos opuestos de un tubo de vidrio 87 se introducen dos  
tapones 86. Ambos tapones son perforados luego por medio  
25 de una aguja hipodérmica de grueso calibre (Nº 13, o  
1,83 mm). A continuación se introduce el capilar de vi-  
drio 12 en la abertura de la aguja hipodérmica. La agu-  
ja se retira luego suavemente, de manera que el capilar  
12 se queda detrás. De la misma manera se introduce un  
30 alambre o hilo de plata 88, previamente recubierto con

10.7.1967



5 cloruro de plata. Finalmente, en el espacio que queda entre el tubo de vidrio 87 y el capilar 12 se inyecta, por medio de una jeringa hipodérmica, una solución 0,1N de HCl. El hilo de plata 88 atraviesa la caja 11 por medio del aislador 89, donde se conecta al conductor 16, el cual pasa a su vez por el aislador 90 de la caja 75. La tubería 10 conecta entre sí los capilares 12, y también los aísla eléctricamente.

10 Como antes se ha dicho, los electrodos 2 a 6 son similares en todo, salvo en el vidrio sensible a los iones utilizado en cada uno. Los capilares NAS 11-18 de vidrio Corning, sensibles al sodio, tienen la composición siguiente: 11% de Na<sub>2</sub>O; 18% de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; 71% de SiO<sub>2</sub>; y responden a los iones sodio con arreglo a la ecuación de Nernst:

$$E = E_0 + S \log a_{Na} \quad (i)$$

en la que

E= tensión en voltios

E<sub>0</sub>= potencial patrón en voltios

20 S = constante (0,06174 V a 38°C)

a<sub>Na</sub>= actividad del ion sodio.

25 Para la determinación del potasio se utilizó el vidrio de capilares NAS 27-4 (27% de Na<sub>2</sub>O, 4% de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 69% de SiO<sub>2</sub>), que responden con arreglo a la ecuación:

$$E = E_0 + S \log (a_K + k a_{Na})$$

en la que

E, E<sub>0</sub>, S y a<sub>Na</sub> son como más arriba se ha definido, y

30 a<sub>K</sub>= actividad del ion potasio

k = constante de selectividad.



El capilar para el pH consta de vidrio Corning 015 (22% de  $\text{Na}_2\text{O}$ , 6% de  $\text{CaO}$ , 72% de  $\text{SiO}_2$ ) y responde a la ecuación

$$E = E_0 + S \log a_{\text{H}} \quad (3)$$

5 en la que

$E$ ,  $E_0$ ,  $S$ , son como más arriba se ha definido, y

$a_{\text{H}}$  = actividad del ion hidrógeno.

El electrodo de plata-cloruro de plata recubierto de  $\text{AgCl}$ , construido como se indica en relación con la fig. 3, responde al ion cloruro con arreglo a la ecuación

$$E = E_0 - S \log a_{\text{Cl}} \quad (4)$$

en la que

$E$ ,  $E_0$  y  $S$  son como más arriba se ha definido, y

$a_{\text{Cl}}$  = actividad del ion cloruro.

15

Esta última ecuación (4) es válida si no hay presentes otros iones formantes de compuestos insolubles con el ion plata; tales como iones bromuro, etc.

Para determinar las actividades iónicas desconocidas, partiendo de las ecuaciones (1) a (4), hay que calibrar las constantes  $E_0$ ,  $S$  y  $k$  con soluciones de actividad iónica conocida. A fin de reducir al mínimo los procesos de calibración, se utilizan tan sólo dos soluciones de calibración A y B. Este procedimiento no presenta dificultad alguna para las ecuaciones (1), (3) y (4), ya que contienen sólo dos incógnitas ( $E_1$  y  $S$ ) por ecuación. En la ecuación (2), que contiene tres constantes desconocidas se calibran  $E_0$  y  $k$ , manteniéndose  $S$  fija al valor teórico de 0,0617 V.

25

30

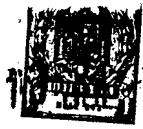
Como  $S$  (valor teórico, 61,7 mV) varía en la práctica generalmente sólo en pocos milivoltios, es ésta



constante la más adecuada para que se le asigne un valor fijo. Además, las pequeñas variaciones de  $S$  pueden compensarse mediante ajuste de  $k$ .

Los datos experimentales fueron tratados en una calculadora con variaciones sistemáticas en el valor de  $S$ . Los resultados demostraron que las variaciones de  $S$  en unos pocos milivoltios a partir del valor teórico no modifican en más de una fracción de 1% la actividad calculada para el potasio. En el tratamiento del electrodo del potasio,  $S$  se fija, por consiguiente, al valor teórico de 61,7 mV, y los valores de  $E_0$  y  $k$  se calculan utilizando este valor.

Volviendo de nuevo a la fig. 3, se representa en sección recta el electrodo de referencia 7. El electrodo 7, según puede verse, se extiende a través de la caja 75. Su parte inferior 91 contiene un canal capilar 92 practicado a máquina en la parte 91. Una abertura 93, de aproximadamente un milímetro de diámetro, corta el canal 92 e interconecta a la caja 94 del electrodo patrón, con el canal 92. La caja hueca 94 tiene una parte macho 95 hueca o perforada 95 que puede recibirse en la parte hembra o de receptáculo 96. Entre el fondo de la parte macho 95 y el de la parte hembra 96 hay una junta de caucho perforada 97 y una membrana 98. Un saliente 99 que se extiende a partir de la caja 94 está proyectado para aplicarse al tapón 100, y las roscas de sus extremidades están ideadas para que se correspondan con las roscas que hay en la parte superior de la sección 91. De esta manera, la junta 97 y la membrana 98 quedan fijamente cogidas a lo ancho de la abertura 93 por la parte macho 95, cuando se atornilla el tapón 100 a la parte superior de la sección 91. La parte hueca 101 se extiende hacia arriba desde el saliente 99, atravesando



una abertura practicada en el tapón 100, y contiene una  
abertura 102 a través de la cual se extienden un electro-  
do patrón 103 de tipo comercial y un recipiente de electro-  
lito 104. El recipiente 104 tiene en su fondo una mecha  
5 106 para presentar un camino conductivo entre un electrolito  
contenido en el recipiente 104 y un electrólito que lle-  
na la caja de alojamiento 94. El conductor 21 está conecta-  
do al electrodo 103, y se conecta directamente al amplifi-  
cador 55, como se ilustra en la fig. 1.

10 En funcionamiento, el canal 92 se llena sea de  
las soluciones patrón A o B, sea de la muestra de ensayo.  
La membrana 98, preferiblemente hecha de celofána de poros  
amplios, forma entonces un límite neto y bien definido entre  
el fluido contenido en el canal 92 y el electrólito conteni-  
15 do en la caja de alojamiento hueca 94. Como la membrana de  
celofana 98 es permeable a los iones y a los gases disuel-  
tos, se provee un camino conductivo entre el fluido que hay  
en el canal 92 y el electrólito contenido en la caja 94. Po-  
niendo una membrana de la naturaleza de la membrana 98, se  
20 eliminan los efectos de "histéresis" y se obtienen medicio-  
nes de bastante precisión utilizando una estructura relati-  
vamente sencilla. La histéresis puede caracterizarse como  
efecto que origina inestabilidad e imprecisión en un elec-  
trodo de referencia, porque la mecha normalmente utilizada  
25 en los electrodos de referencia obtenibles comercialmente  
no tiene tiempo para liberarse de la solución en la cual  
estaba sumergida, antes de efectuarse la medición siguiente.  
Mediante el recurso de habilitar un límite neto y bien defi-  
nido entre la muestra de ensayo y el electrólito, los iones  
30 procedentes de una de las medidas pueden disiparse en el  
electrólito antes de que llegue el instante de la siguiente  
medición. De esta manera, se mantienen esencialmente iguales  
las características del camino conductivo que va desde la

11.7.1967



1967

muestra de ensayo, a través de la membrana y del electrolito hasta la mecha, el electrolito y el electrodo patrón, porque la cantidad de fluido que desde el canal 92 entra en el electrolito es insignificante en comparación con el volumen de electrolito que hay en la caja hueca 94. El uso de la membrana de celofana como elemento separador o intermedio (interfacial) entre el canal de circulación y la estructura del electrodo de referencia, permite asimismo una circulación esencialmente uniforme y lisa en el canal, eliminándose esencialmente toda tendencia de la sangre a coagularse, a causa de las mechas y similares, en los canales de circulación. Utilizando el electrodo de referencia 7, las tensiones obtenidas tras de cambiar de soluciones de ensayo fueron reproducibles en menos de 0,1 mV. Una descripción más detallada de la estructura del electrodo de referencia 7 puede hallarse en la solicitud de Patente presentada con igual fecha que esta solicitud, titulada "Un dispositivo de electrodo de referencia".

Como más arriba se ha mencionado, el sistema de la fig. 1 no se limita solamente a la detección de iones, sino que tiene aplicación también cuando se van a medir gases disueltos, tales como oxígeno y dióxido de carbono. Así, en lugar de cualquiera de los electrodos 2 a 6 inclusive, o intercalados en serie con éstos, pueden disponerse unos electrodos sensibles a los gases disueltos.

De cuanto antecede, se desprende que el sistema de la fig. 1 es extremadamente flexible en su aplicación, y puede destinarse a medir las concentraciones de cual-



quier ion o gas disuelto, de disponerse de electrodos adecuados.

5 En relación con los electrodos 1 a 6 inclusive, se vio que era conveniente intercalar unos potenció-  
metros (no representados) en serie con los conductores  
14, 69, 70, 71, 72 y 73, a fin de eliminar o anular por  
compensación una parte principal de las tensiones sumi-  
nistradas por los electrodos 1 a 6. Como todo lo que se  
10 busca no es más que una variación de tensión, y no su va-  
lor absoluto, este método lleva las tensiones que se es-  
tán manipulando a valores comprendidos en la gama de  
0 a 100 mV, reforzándose la exactitud resultante del sis-  
tema, ya que el amplificador 55 sólo tiene que funcionar  
ahora dentro de este margen relativamente estrecho.

15 Con referencia ahora a las figs. 4A y 4B, se  
representa en ellas, vista en sección recta y por la  
parte de arriba, respectivamente, la válvula 8 de la  
fig. 1, empleada en la práctica de esta invención. La  
válvula 8 está hecha enteramente de plástico, y consta  
20 de una parte o base 105 que tiene una cavidad cónica  
o en disminución 106 dispuesta en posición coaxil con  
el eje de la válvula. Desde el fondo de la cavidad 106  
se extiende una espiga cilíndrica que contiene la lum-  
brera de salida 107. La lumbrera 107 está conectada a  
25 un canal capilar 108 que corta a un canal capilar verti-  
cal 109. La base 105 contiene una pluralidad de canales  
capilares 110 que se extienden radialmente taladrados  
en ella, y que llegan hasta la cavidad cónica 106 cortán-  
dola en el mismo plano horizontal. En la cavidad 106  
30 puede recibirse un tapón cónico o en disminución 111 que



5 se ajusta a la cavidad 106 con asiento deslizante en la misma. El tapón 111 puede girar en la cavidad 106 movido por un motor paso a paso (no representado), que hace que la posición horizontal de un canal 112 en L se corresponda o coincida con cada uno de los canales radiales 110 a medida que el tapón 111 va girando. La parte vertical del canal 112, naturalmente, se corresponde en todo momento con el canal capilar vertical 109, y conduce a la lumbrera de salida 107 el fluido que procede de cada uno de los canales radiales 110. Una junta anular o toroidal 113, en unión del elemento de retención 114, retiene el tapón 111 en la cavidad 106.

10  
15 Como puede verse examinando las figs. 1, 4A y 4B, los capilares 110 pueden estar conectados a los recipientes 27, 28 y 29, y pueden conectarse a otros recipientes que contengan otras soluciones o muestra de ensayo, para lavar o purgar el sistema. La espiga del tapón 111 está mecánicamente acoplada a un motor paso a paso de doce posiciones de escalonamiento (no representado), que se activa por el conductor 48 (fig. 1) desde el regulador de tiempos 47.

20  
25 El aparato arriba descrito, en unión del equipo ordenador de datos, proporciona mediciones rápidas y muy precisas de una pluralidad de muestras, cada una de las cuales contiene un número de distintos iones y gases disueltos. Resulta particularmente útil para medir estos constituyentes en sangre. Se ha tomado gran precaución para asegurarse contra la coagulación de las muestras de sangre, mediante el uso de tubería de plástico y asegurándose de que se evita toda discontinuidad brusca, debida a electrodos o interconexiones. Es de notar que todos los capilares y tuberías tienen de diámetro un



milímetro, y que todos los electrodos dan una respuesta  
útil cuando el volúmen de la muestra de ensayo no es ma-  
yor de un centímetro cúbico. Pueden obtenerse buenos re-  
sultados utilizando tan sólo medio centímetro cúbico de  
5 fluido.

La regulación en el tiempo de los sucesos ilus-  
trados en la fig. 2 puede hacerse variar ampliamente,  
con lo cual se ha incorporado al sistema una gran flexi-  
bilidad en relación con esto. Puede mencionarse como pe-  
10 ríodo de tratamiento cíclico representativo por solución  
el de 65 segundos.

Respecto al enfoque de tratamiento de datos  
utilizado en relación con el sistema, este fué relati-  
vamente directo con la excepción del cálculo de la acti-  
15 vidad para con el potasio, que implicaba un proceso ite-  
rativo.

Si bien la invención se ha ilustrado y descri-  
to de modo particular, con referencia a una forma prefe-  
rida de ejecución de la misma, se sobreentiende para  
20 las personas versadas en la materia que pueden hacerse  
en ella diversos cambios de forma y de detalle sin por  
ello salirse del ámbito ni apartarse del espíritu de la  
invención.

La presente solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en Estados Unidos de América con fecha 15 de Ju-  
25 lio de 1.966, bajo el Nº 565.504 se acoge a los benefi-  
cios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-  
dad Industrial.



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de la presente solicitud  
de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son  
los siguientes:

10 1.- Un procedimiento para detectar automática-  
mente una pluralidad de concentraciones desconocidas de  
constituyentes en un fluido, caracterizado por las siguien-  
tes etapas: disponer relacionados en serie un electrodo de  
referencia, una primera pluralidad de electrodos capaces  
de responder cada uno a un ion seleccionado de entre el  
15 grupo que consta de iones calcio, cloruro, hidrógeno, po-  
tasio y sodio, y una segunda pluralidad de electrodos capa-  
ces de responder cada uno a un gas disuelto seleccionado  
de entre el grupo que consta de oxígeno y dióxido de car-  
bono; calibrar in situ dichas pluralidades primera y segun-  
da de electrodos con por lo menos dos soluciones patrón,  
20 cada una de las cuales contiene diferentes concentraciones  
conocidas de cada uno de dichos iones de dicho grupo de  
iones, y diferentes concentraciones conocidas de cada uno  
de dichos gases disueltos que componen dicho grupo de ga-  
ses disueltos, hasta obtener datos de curva de calibra-  
25 ción para cada uno de los electrodos de dichas pluralidades  
primera y segunda; introducir, en dichas pluralidades de  
electrodos primera y segunda en serie, por lo menos una  
muestra de fluido que contiene una pluralidad de iones y  
gases disueltos desconocidos cuyas concentraciones se van  
30 a medir; y medir in situ la salida eléctrica de cada uno



de los electrodos de dichas pluralidades primera y segunda, comparándola con la salida eléctrica de dicho electrodo de referencia, para obtener medidas indicativas de cada una de las concentraciones de dicho grupo de iones y de dicho grupo de gases disueltos.

5  
2.- El procedimiento de la reivindicación 1, que incluye además la etapa de calibrar in situ dichas pluralidades primera y segunda de electrodos con una sola solución patrón de concentraciones de iones y gases disueltos ya conocidas, para dar una indicación de desviación o traslación de un punto en cada una de dichas curvas de calibración.

10  
3.- El procedimiento de la reivindicación 2, que incluye además la etapa de introducir en sucesión, en dichas pluralidades primera y segunda de electrodos dispuestos en serie, una pluralidad de fluidos con concentraciones de iones y gases disueltos desconocidas que se van a medir.

20  
4.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de medir in situ incluye la de conmutar o pasar en sucesión de uno a otro de cada uno de los electrodos de dichas pluralidades primera y segunda, para medir el potencial debido a las concentraciones de iones y gases disueltos desconocidas, de dicho fluido.

25  
5.- El procedimiento de la reivindicación 1, que incluye además la etapa de rejuvenecer in situ la superficie de cloruro de plata, detectora de iones, de dicho electrodo de cloruro, durante dicha calibración, e introducir medios para prevenir toda inexactitud debida a envejecimiento de la superficie.



5 6.- El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la etapa de rejuvenecer dicho electrodo de ion cloruro incluye las etapas de aplicar a dicho electrodo de cloruro una tensión, durante un tiempo suficiente para retirar o hacer desaparecer la superficie de cloruro de plata detectora del ión, y aplicar a dicho electrodo de cloruro una tensión de polaridad inversa, durante un tiempo suficiente para reemplazar dicha superficie de cloruro de plata detectora del ion.

10 7.- El procedimiento de la reivindicación 6, que incluye además la etapa de disponer un contraelectrodo de plata in situ con dicho electrodo de cloruro, para permitir la retirada y sustitución de dicho cloruro de plata.

15 8.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se utiliza por lo menos un electrodo para detectar la presencia de iones cloruro y que incluye la etapa de rejuvenecer in situ la superficie detectora de iones de dicho electrodo de cloruro, para prevenir toda inexactitud debida a envejecimiento de dicha superficie.

20 9.- El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa de rejuvenecer incluye las de aplicar una tensión a dicho electrodo durante un tiempo suficiente para retirar dicha superficie, y aplicar una tensión de polaridad opuesta durante un tiempo suficiente para reemplazar dicha superficie.

25 10.- El procedimiento de la reivindicación 9, que incluye además la etapa de disponer un contraelectrodo in situ con dicho electrodo para permitir la retirada y sustitución de dicha superficie.



16 ENE

11.- Un procedimiento para detectar automáticamente una pluralidad de concentraciones desconocidas de constituyentes en un fluido.

5 Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

La presente memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 ENE 1969

P.A.

*Antonio del Esteban*  
P.A. P.A.

11.7.1967  
DMC



*Circle*

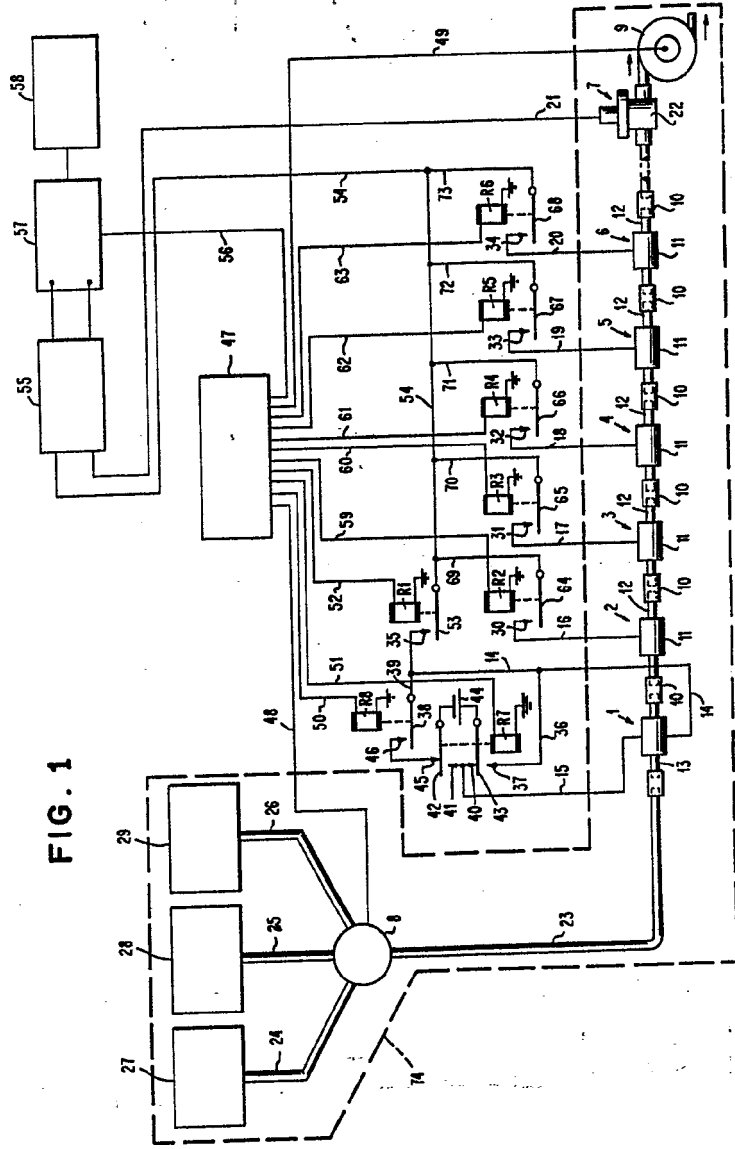
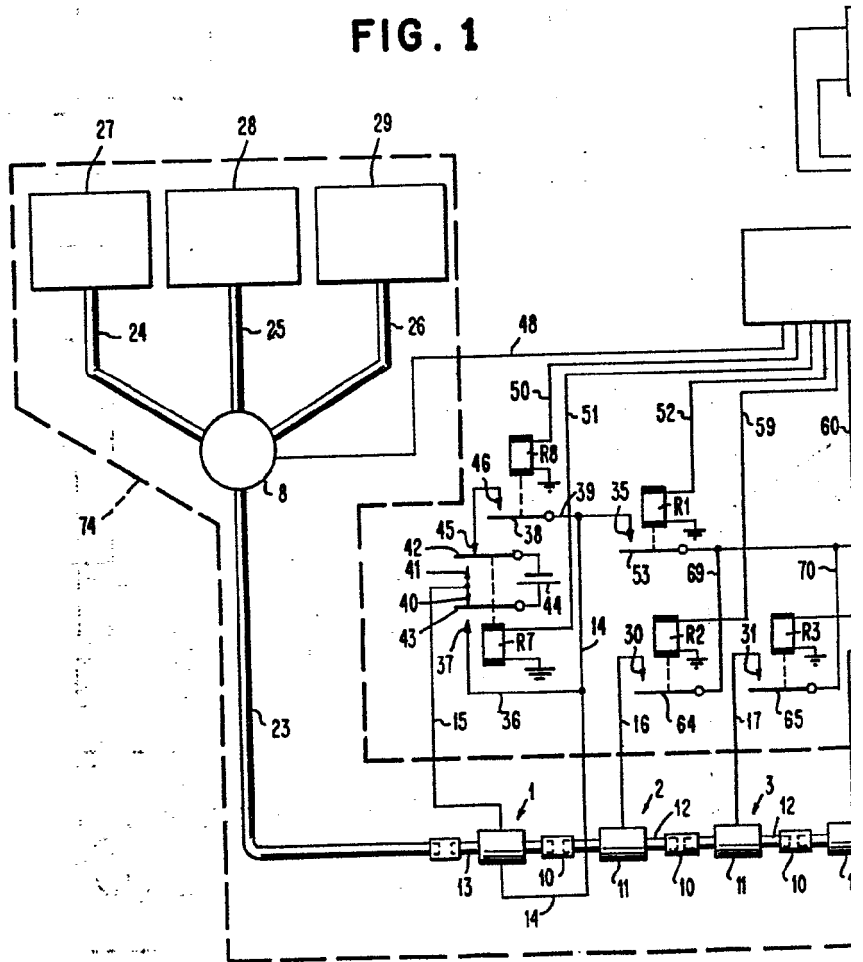
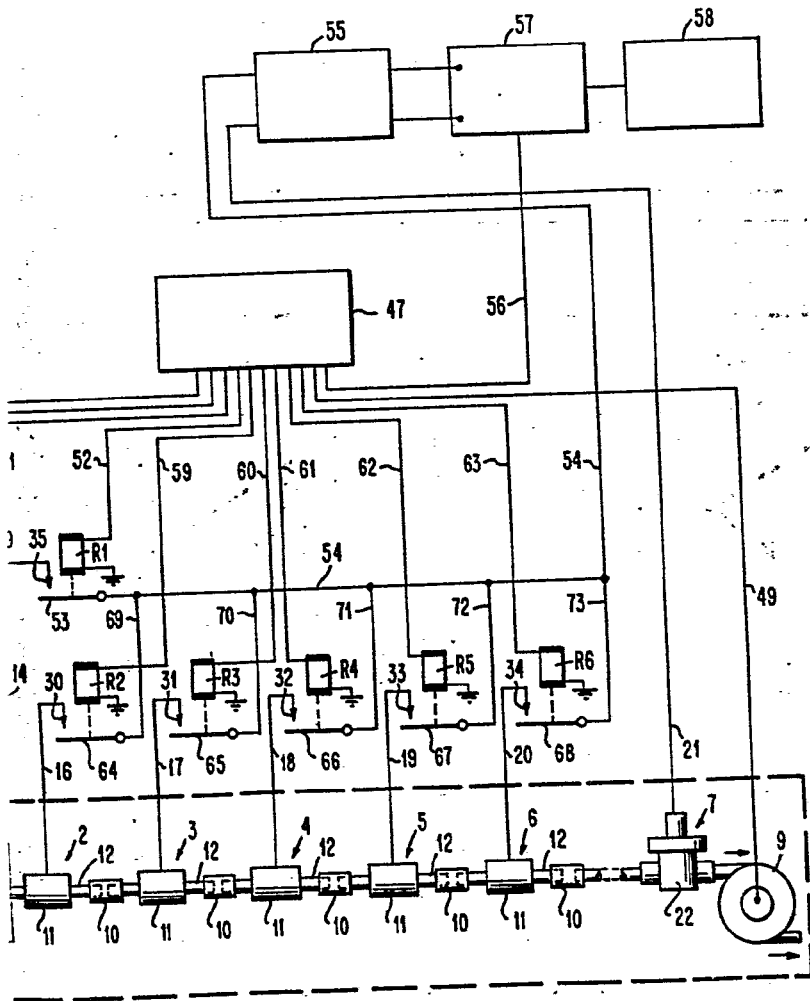


FIG. 1

FIG. 1





*Handwritten signature or initials*



*Allen*

FIG. 2

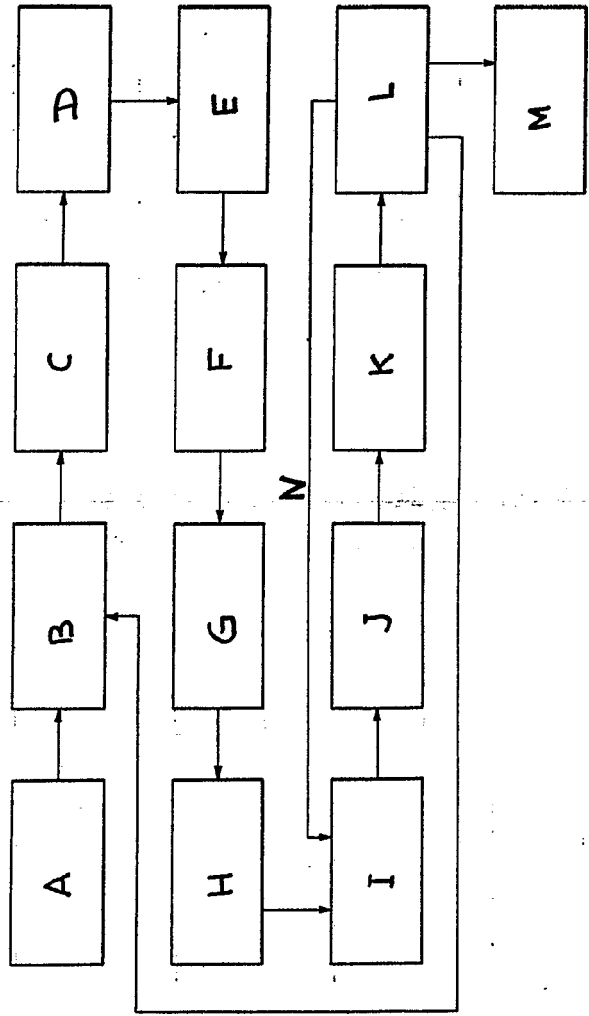


FIG. 2

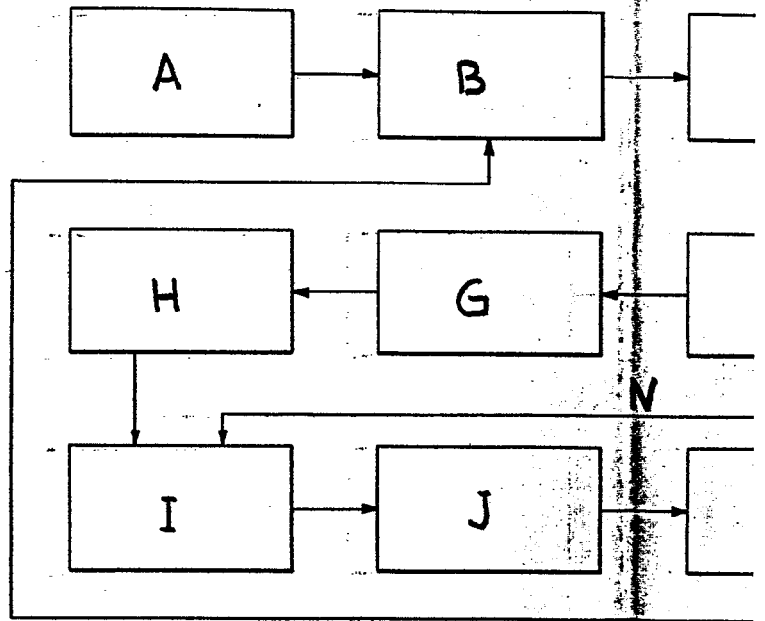
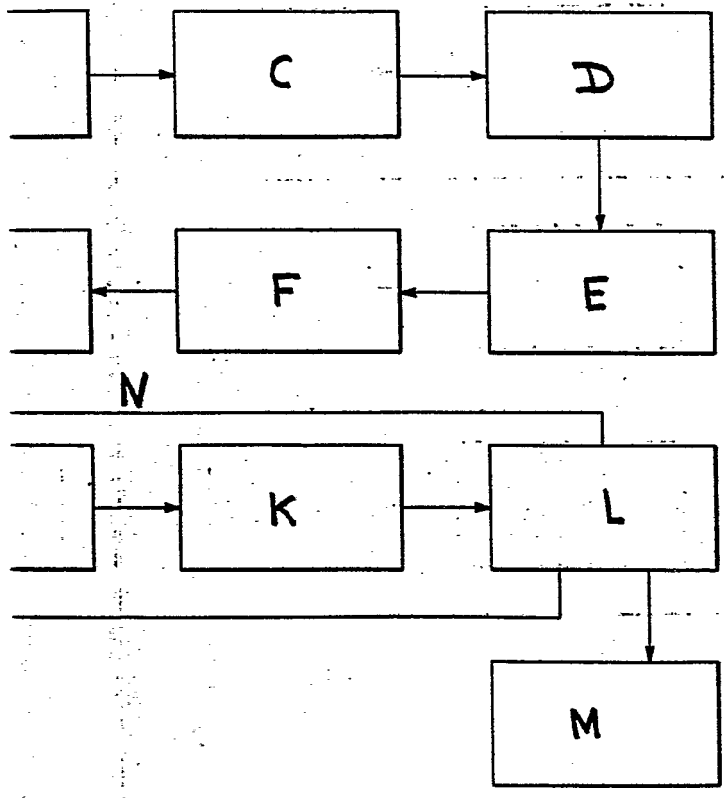




FIG. 2



*Wm*



*Handwritten signature or initials in the top right corner.*

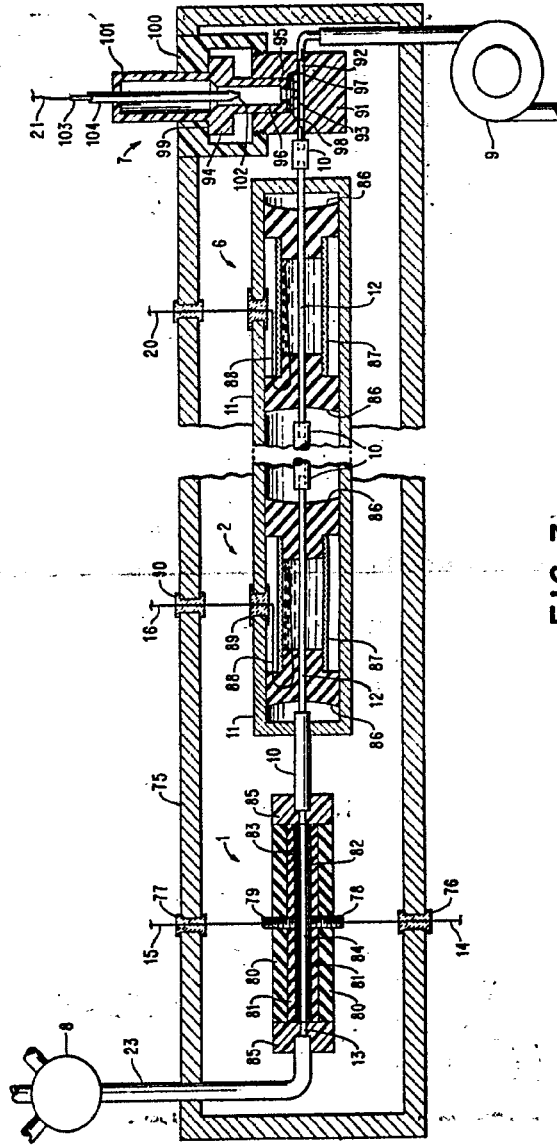


FIG. 3

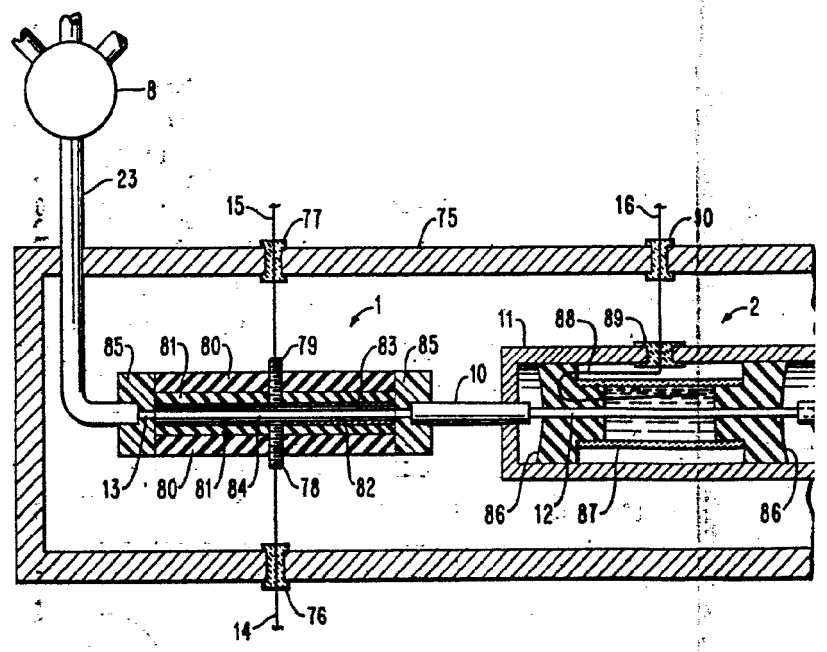


FIG. 3

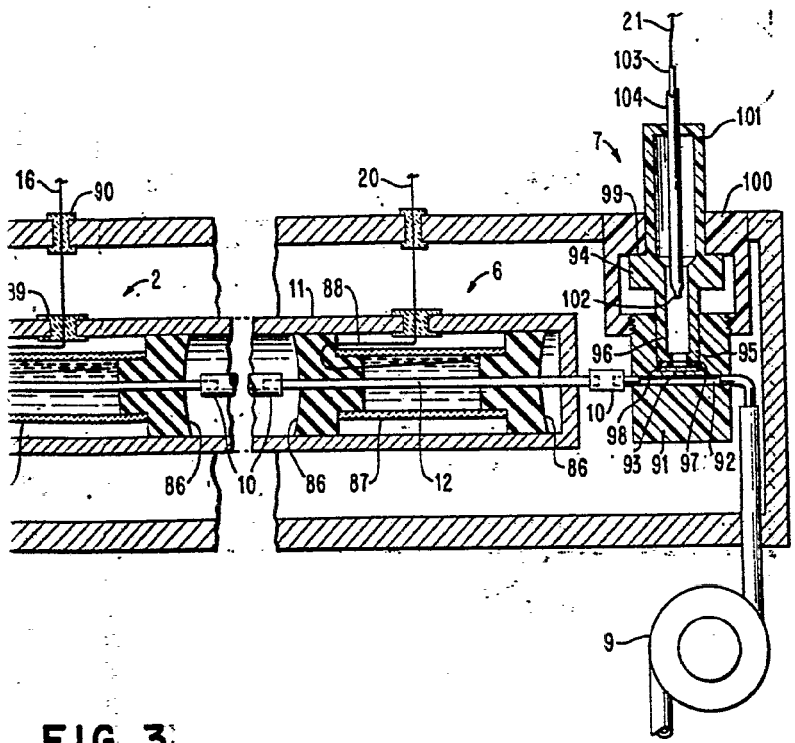


FIG. 3

Alberto de Ebra  
Pat. Exh.

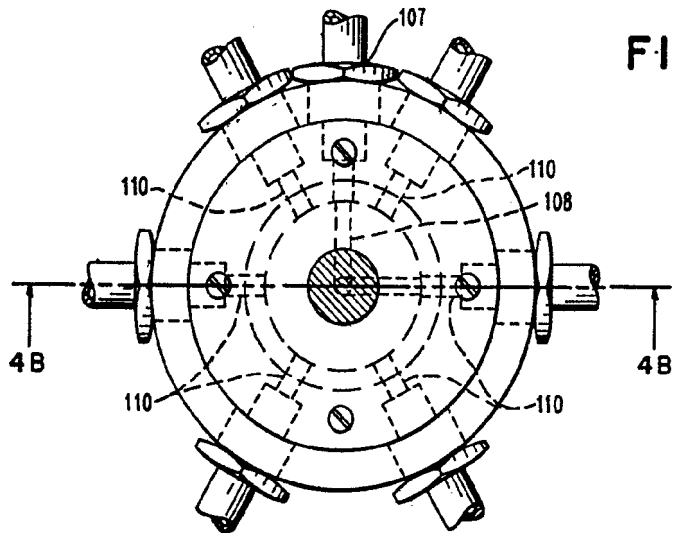


FIG. 4A

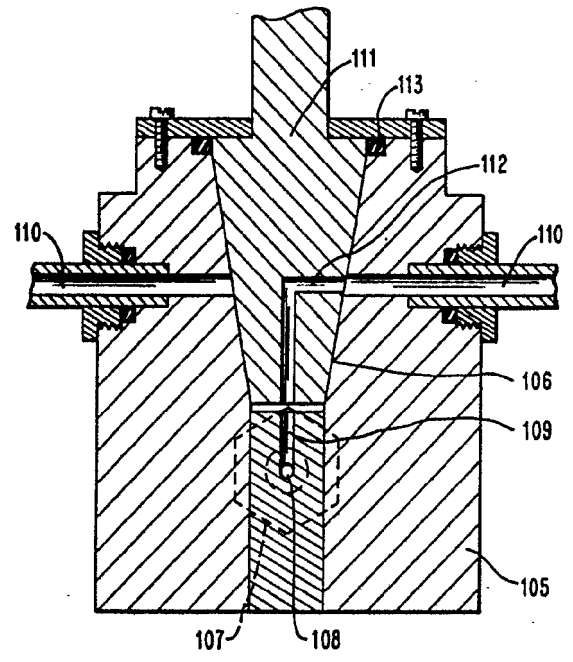


FIG. 4B

Alberto de Elizabete  
*[Signature]*