

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 903**

51 Int. Cl.:

A61B 5/11 (2006.01)

A61B 5/083 (2006.01)

G01N 33/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03710743 .0**

96 Fecha de presentación: **23.01.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1610681**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **MÉTODO Y APARATO PARA LA VERTIFICACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN INTRAVENOSA (IV) DE FÁRMACOS USANDO ALIENTO EXHALADO.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2011

73 Titular/es:
**UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH
FOUNDATION, INCORPORATED
223 GRINTER HALL
GAINESVILLE, FLORIDA 32611, US**

72 Inventor/es:
**MELKER, Richard J. y
BJORAKER, David G.**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 903 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método y aparato para la verificación de la concentración intravenosa (IV) de fármacos usando aliento exhalado

Campo de la Invención

5 La presente descripción se refiere a la verificación no invasiva de concentraciones de sustancia/compuesto en sangre, y, más concretamente, a un método y un aparato para la detección de tales niveles utilizando un sistema de detección del aliento.

Información Antecedente

10 La anestesia es extremadamente segura. Los anestesiólogos utilizan una tecnología sofisticada para verificar los signos vitales y proporcionar una ayuda respiratoria y cardiovascular a pacientes que experimentan procesos quirúrgicos. Históricamente, la mayor parte de los anestésicos se realizaron utilizando agentes inhalados. La profundidad de la anestesia inducida por un anestésico inhalado depende principalmente de la presión parcial (o tensión del gas) del anestésico en el cerebro, y la velocidad de inducción y recuperación de la anestesia depende de la velocidad de cambio de la presión parcial en el cerebro. La profundidad de la anestesia refleja el grado de bloqueo de las funciones sensoriales, reflejas, mentales, y motoras, que se puede alcanzar utilizando anestésicos tanto por inhalación como intravenosos (IV), o combinaciones de ambos agentes. Con los agentes para inhalación, la concentración de fármaco liberado se puede medir con precisión y la variación entre pacientes en la profundidad de la anestesia resultante de concentraciones conocidas de agentes inhalados es relativamente reducida, permitiendo al anestesiólogo asumir con confianza un nivel concreto de anestesia basado en la concentración de gas anestésico liberado. Ocasionalmente, este no es el caso, y los pacientes han recordado eventos que se han producido durante el procedimiento quirúrgico. El recuerdo no es normalmente un asunto trascendente, sin embargo, en los casos en los que también se administra un relajante muscular, que deja al paciente paralizado, una profundidad inadecuada de la anestesia puede dar como resultado que un paciente perciba dolor y sea incapaz de alertar al anestesiólogo. Asimismo, el paciente puede recordar la conversación u otros eventos desagradables durante su operación. Este evento raro, pero dramático puede ser psicológicamente devastador para un paciente. Debido a estos eventos y al deseo de titular más minuciosamente la profundidad de la anestesia, se han desarrollado numerosos dispositivos para pretender verificar la profundidad de la anestesia de un paciente procesando las señales eléctricas producidas por el cerebro. Los estudios han demostrado que estas tecnologías tienden a ser imprecisas, y específicas del agente anestésico. Es deseable un método más específico para determinar la profundidad de la anestesia, o alternativamente la concentración en sangre de agentes anestésicos. Recientemente se han popularizado otros métodos para proporcionar anestesia, incluyendo la anestesia IV, y ofrecen ventajas sobre los anestésicos por inhalación.

35 Entre las técnicas anestésicas más nuevas se encuentra la anestesia IV total ((TIVA) que utiliza agentes IV en lugar de los inhalantes vaporizados convencionales. A diferencia de los anestésicos inhalados, los anestésicos IV producen un intervalo de anestesia más amplio para una dosificación de fármaco específica (menos predecible), debido, al menos en parte, a interacciones con otros fármacos, a la competición por los sitios de unión en la sangre y otros tejidos corporales, y a la variación genética en las enzimas responsables del metabolismo del fármaco. En la actualidad, el impedimento principal para un uso más extendido de los anestésicos IV, en lugar de anestésicos inhalados, ha sido la incapacidad para determinar con precisión la cantidad de fármaco requerido para proporcionar una "profundidad de anestesia" suficiente sin que se acumule una cantidad excesiva.

40 El propofol, por ejemplo, es un agente que se utiliza ampliamente como anestésico IV de acción corta. Sus propiedades fisicoquímicas son el carácter hidrófobo y la volatilidad. Se administra normalmente en forma de una infusión IV constante con el fin de liberar y mantener una concentración en plasma específica. Aunque el metabolismo es principalmente hepático y rápido, existe una variabilidad significativa entre pacientes en la concentración en plasma alcanzada con una dosis conocida. Sin embargo, la profundidad de la anestesia para una concentración en plasma conocida es bastante menos variable y por lo tanto es muy deseable poder evaluar las concentraciones en plasma en tiempo real para mantener exactamente la eficacia anestésica. ["A Simple Method for Detecting Plasma Propofol", Akihiko Fujita, MD, et al., Feb, 25, 2000, International Anesthesia Society]. Los autores describen un medio para medir el propofol en plasma en lugar del total utilizando GC del espacio de cabeza con microextracción en fase sólida. Esto es preferible puesto que el propofol en plasma (libre) es responsable del efecto anestésico. Los métodos anteriores de verificación de la concentración de propofol en sangre incluyen la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía de gases (GC). Se ha informado de que 97%-99% del propofol está unido a albúmina y glóbulos rojos de la sangre tras la inyección IV, y el resto existe en la sangre en la forma libre. La HPLC y la GC detectan la concentración de propofol total, que no se corresponde tan bien con el efecto anestésico como el nivel de Propofol en plasma.

55 El propofol también puede ser verificado en orina. Los procesos metabólicos controlan el aclaramiento del propofol del organismo, siendo el hígado el principal órgano de eliminación. ["First-pass Uptake and Pulmonary Clearance of Propofol", Jette Kuipers, et al., Anesthesiology, V91, Núm. 6, Dec. 1999]. En un estudio, el 88% de la dosis de propofol fue recuperado en la orina en forma de metabolitos hidroxilados y conjugados.

El propósito de cualquier régimen de dosificación en la anestesia es titular la velocidad de liberación de un fármaco para lograr el efecto farmacológico deseado para cualquier paciente individual a la vez que se minimizan los efectos secundarios tóxicos no deseados. Ciertos fármacos tales como el propofol, el alfentanil y el remifentanil tienen una íntima relación entre concentración en sangre y efecto; de este modo, la administración del fármaco se puede mejorar basando el régimen de dosificación en la farmacocinética del agente. [Kenny, Gavin, *Target-Controlled Infusions – Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Variations*, http://www.anaesthesiologie.med.uni-erlangen.de/esctaic97/a_Kenny.htm]. La infusión controlada por objetivo (TCI) es uno de los métodos de administración de un agente de anestesia intravenosa utilizando un ordenador para controlar la bomba de infusión. La utilización de un ordenador con un programa farmacocinético permite controlar la concentración deseada en plasma de un agente, tal como el propofol. Los sistemas no muestrean la sangre en tiempo real, sino que utilizan cinéticas de población adquiridas previamente para proporcionar la mejor estimación de la concentración en sangre pronosticada. No obstante, incluso si los sistemas TCI produjeran las concentraciones objetivo exactas de la concentración en sangre, no sería posible saber si esa concentración sería satisfactoria para cada paciente individual y para puntos diferentes durante el procedimiento quirúrgico.

Entre las tecnologías utilizadas para procesar y verificar la señal eléctrica en el cerebro se encuentra la monitorización BIS (Bispectral Index Monitor) del EEG. Es una monitorización indirecta de la profundidad de la anestesia. La monitorización BIS traduce las ondas del EEG del cerebro a un único número – que representa la profundidad de la anestesia en una escala de 1 a 100. Además, se han utilizado redes neurales para clasificar la concentración de sedación a partir del espectro de energía de la señal del EEG. No obstante, esta tecnología es costosa y no completamente predictiva.

También se han desarrollado redes neurales artificiales que utilizan la edad, el peso, el ritmo cardíaco, la tasa respiratoria, y la presión arterial del paciente para predecir la profundidad de la anestesia. Las redes integran las señales fisiológicas y extraen la información significativa. Ciertos sistemas utilizan potenciales auditivos evocados de latencia media (MLAEP) que son transformados en ondas de onda y introducidos en una red neural artificial para su clasificación en la determinación de la profundidad de la anestesia. [Depth of Anesthesia Estimating & Propofol Delivery System, por Johnie W. Huang, et al., 1 Agosto, 1996].

También se describen un aparato y un método para la liberación de anestesia intravenosa total en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.186.977 de *Andrews*. Esta patente describe un método en el que el paciente es controlado utilizando al menos un electrocardiograma (EKG), un monitor para el oxígeno en sangre, un monitor para el dióxido de carbono, oxígeno de inspiración/expiración, dióxido de carbono de inspiración/expiración, un monitor para la presión arterial, un monitor para el pulso, un monitor para el ritmo de respiración, y un monitor para la temperatura del paciente. Del documento US-2002/0173729 se conoce un sistema de bucle cerrado para controlar el suministro de fármaco hipnótico basándose en la concentración de fármaco al final de la espiración exhalada.

Por consiguiente, existe la necesidad en la técnica de un método y un aparato más predictivos para la detección no invasiva de la concentración de fármaco en sangre, especialmente de agentes anestésicos.

Breve Compendio de la Invención

La presente invención resuelve las necesidades de la técnica al proporcionar un sistema para el control no invasivo de la concentración de sustancia/fármaco en sangre, y, más concretamente, a un método y un aparato para la detección, cuantificación y la tendencia de la concentración de fármaco liberado IV utilizando un sistema de detección del aliento. Incluye las etapas de recepción del aliento exhalado de un sujeto y medición de la concentración de uno o más componentes del aliento exhalado. Estos componentes medidos se pueden utilizar después para controlar la profundidad de la anestesia, por ejemplo.

Se han desarrollado una variedad de sistemas para recoger y controlar los componentes del aliento exhalado, particularmente los gases. Por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.010.459 de *Sikoff* se describen un método y un aparato para la medición de los componentes del aliento exhalado en seres humanos. Otros diferentes aparatos para recoger y analizar el aliento expirado incluyen el aparato para la toma de muestras de aliento de *Glaser et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 5.081.871; el aparato de *Kenny et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 5.042.501; el aparato para medir el aliento expirado de bebés de *Osborn.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 4.202.352; la medición de la concentración de alcohol en sangre a partir del aire respiratorio de *Ekstrom*, Patente de los Estados Unidos Núm. 5.971.937, y el aparato para el análisis paralelo de metabolitos en orina y aire expirado de ser humano de *Mitsui et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 4.734.777. Se conocen sistemas de diagnóstico pulmonar que incluyen componentes del análisis de datos computarizados, p. ej., *Snow et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 4.796, 639.

Una aplicación concreta de la presente invención es la predicción de la profundidad de la anestesia utilizando un sistema de detección del aliento. Se ha demostrado que existe una buena correlación entre la concentración en sangre de agentes anestésicos (p. ej., propofol) y la profundidad de la anestesia.

Puesto que no existe un método en línea directa para controlar de manera continua la concentración en sangre de los agentes, ya que las concentraciones en sangre y la exhalada son relativamente proporcionales, el presente

método proporcionará un método más predictivo para controlar la profundidad de la anestesia controlando el aliento en lugar de la sangre.

El método también se puede utilizar para controlar la concentración de perflubron. El perflubron emulsionado es de una clase de compuestos utilizados para liberar oxígeno en pacientes anémicos como sustituto de la hemoglobina.

5 El aparato de la invención proporciona un dispositivo para medir los componentes del aliento exhalado de un sujeto en los métodos descritos más arriba. Este dispositivo incluye tecnología de sensores; tales como los dispositivos comerciales referidos como "narices artificiales" o "narices electrónicas" para controlar de manera no invasiva dicha concentración. Otros sensores pueden incluir cualquiera de los bien conocidos en la técnica tales como sensores de conjunto metal-aislante-metal (MIME), matrices de microsensores ópticos de reacción cruzada, y películas de polímero fluorescentes, y espectroscopía raman amplificada por superficie (SERS). La invención incluye
10 adicionalmente un sistema informador capaz de rastrear concentraciones (remotas o próximas) y proporcionar rendimientos, controles, y alertas necesarios.

En un ejemplo, se utilizaría un detector de aliento durante la liberación de anestesia intravenosa total (TIVA) para controlar la concentración de fármaco de un anestésico intravenoso tal como el propofol midiendo la concentración
15 de propofol en el aliento exhalado. Por otra parte, la detección de antibióticos con un método de detección de aliento exhalado permitiría el uso del método en forma de sustituto para la concentración de antibiótico en sangre. Esto también se verificaría para una amplia gama de medicamentos para los cuales la concentración en sangre sería valiosa. La detección en el aliento exhalado utilizando el método también podría evaluar la farmacodinámica y la farmacocinética tanto en estudios de fármacos como en pacientes individuales. Por otra parte, se puede utilizar para
20 detectar compuestos endógenos tales como glucosa, cetonas y electrolitos que se encuentran normalmente en la sangre.

Por lo tanto, un objeto es controlar de manera no invasiva la concentración de sustancia por medio de métodos que incluye, pero no están limitados a, tecnología de sensores (p. ej., tecnología de chips de silicio). Una ventaja
25 resultante es la capacidad para controlar dicha concentración de una manera más eficaz desde el punto de vista del coste y más frecuente. Este método puede sustituir la práctica invasiva de la recogida de sangre para medir la concentración. Por otra parte, se puede demostrar que la medición de los medicamentos (y otras sustancias) en el aliento exhalado constituye un avance importante en el control de una variedad de fármacos, compuestos, metabolitos de origen natural, y moléculas.

La invención se describirá a continuación, a modo de ejemplo y no de limitación, con referencia a las hojas de
30 dibujos adjuntas y otros objetos, las características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de esta descripción detallada y a partir de las reivindicaciones adjuntas.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 muestra un chip sensor para gases que se puede utilizar como sensor para la presente invención.

La Figura 2 muestra la señal FT-IR para el propofol.

35 La Figura 3 muestra un capnograma de un único ciclo respiratorio y un capnograma de varias respiraciones de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva.

La Figura 4 muestra la firma de "doble joroba" característica del propofol a partir de una matriz SWA recubierta con polímero de cuatro (4) sensores.

Descripción Detallada de la Invención

40 La presente invención proporciona un sistema para el control no invasivo de una concentración en sangre de sustancia/compuesto mediante la utilización de un sistema de detección del aliento.

Se describe un método para detectar la profundidad de la anestesia utilizando el sistema de detección del aliento de la presente invención.

45 Durante la anestesia intravenosa, se administran agentes anestésicos directamente al torrente sanguíneo del paciente. El fármaco administrado se puede unir a proteínas que circulan en la sangre, ser adsorbido en la grasa o existir en forma "libre". El fármaco unido a proteína o adsorbido en la grasa no produce un efecto farmacológico y subsiste en equilibrio con el fármaco no unido. Numerosos factores, incluyendo la competición por los sitios de unión a la proteína de otros fármacos, la cantidad de grasa en el organismo y la cantidad de proteína producida, determinan el equilibrio entre fármaco unido y no unido. El fármaco no unido puede participar directamente en el
50 efecto farmacológico o ser metabolizado a un fármaco que produce el efecto. El metabolismo del fármaco activo a menudo conduce a su eliminación del torrente sanguíneo y a la terminación de su efecto. El efecto del fármaco también se puede terminar por la excreción del fármaco libre. El fármaco libre o el metabolito pueden ser excretados a la orina o al tracto digestivo o al aliento exhalado. La concentración en sangre (o plasma o suero) de tales agentes (p. ej., propofol, alfentanil y remifentanil) está relacionada con el efecto clínico del agente. La Figura 2 representa la

señal FT-IR para el propofol (2,6-diisopropilfenol). Se ha demostrado específicamente que existe una buena correlación entre la concentración en sangre de agentes anestésicos (p. ej., propofol) y la profundidad de la anestesia. Por lo tanto, las pruebas sanguíneas de concentración son un buen indicador del efecto del agente (profundidad de la anestesia). Desafortunadamente, las pruebas sanguíneas directas son invasivas y llevan tiempo.

5 Cuando un fármaco o su metabolito son excretados en el aliento, la concentración en el aliento expirado es proporcional a la concentración de fármaco libre o de metabolito en la sangre y, de este modo, indicativa de la profundidad de la anestesia y/o la velocidad de metabolismo del fármaco. El metabolito medido en el aliento exhalado puede ser el metabolito activo o un producto de la destrucción del fármaco activo. En tanto en cuanto haya equilibrio entre el fármaco activo y el metabolito inactivo excretado en el aliento, se conocerá la actividad del fármaco

10 activo. El método tiene en cuenta tales concentraciones proporcionales y permite la determinación de la profundidad de la anestesia y/o la velocidad del metabolismo del fármaco midiendo la concentración de sustancias no unidas, agentes y/o metabolitos activos en el aliento del paciente. El régimen de dosificación apropiado se puede determinar de este modo a partir del mismo.

En general, el flujo de gas de la exhalación comprende secuencias o fases. Al principio de la exhalación hay una fase inicial, cuyo gas representativo procede de una parte anatómicamente inactiva (espacio muerto) del sistema respiratorio, en otras palabras, de la boca y los tractos respiratorios superiores. Esto está seguido de una fase de meseta. Al principio en la fase de meseta, el gas es una mezcla de gases del espacio muerto y metabólicamente activos. La última porción del aliento exhalado comprende nada más que el denominado gas alveolar del pulmón profundo. Este gas, que procede de los alvéolos es denominado gas al final de la espiración. En una realización, la muestra de aliento exhalado se recoge del aliento del final de la espiración. Se puede utilizar una tecnología similar a la utilizada para la verificación del dióxido de carbono del final de la espiración para determinar cuándo se recoge la muestra. Las medidas de la presión de las vías respiratorias proporcionan otros métodos de recogida de muestras en una fase apropiada del ciclo respiratorio. Las muestras individuales o múltiples recogidas mediante el método de flujo lateral son preferibles, pero si el tiempo de adquisición del sensor se reduce, se puede utilizar la toma de

15 muestras en línea. En la primera, las muestras se recogen a través de un adaptador en el extremo proximal del tubo endotraqueal y se retiran a través de un tubo de calibre fino hacia la cámara del sensor. Dependiendo del tamaño de la muestra y del tiempo de respuesta del detector, se puede recoger el gas en sucesivos ciclos. Con la toma de muestras en línea, el sensor se coloca próximo al tubo ET directamente en el flujo de gas. Como alternativa a la toma de muestras del gas del final de la espiración, se pueden tomar las muestras de toda la fase de exhalación de la respiración y promediar el valor determinado y correlacionarlo con la concentración en sangre.

En referencia ahora a la Figura 3, el cuadro superior demuestra un capnograma de un único ciclo respiratorio. Para una correlación con el nivel en sangre exacto, se toman las muestras en el punto etiquetado como "PCO₂ al final de la espiración" que refleja la concentración de CO₂ en el pulmón. El marco inferior muestra un capnograma de varias respiraciones de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva. De nuevo la muestra al final de la espiración se correspondía mejor con la concentración en sangre.

En referencia ahora a la Figura 4, se muestra la firma de "doble joroba" característica del propofol de una matriz SAW recubierta con polímero de cuatro (4) sensores. En este ejemplo, se colocó 1 cc de propofol en un vial para cromatografía de gases del "espacio de cabeza". Se insertó una aguja hipodérmica de calibre 19 unida a un detector de gases VaporLab[®] que contenía la matriz de sensores en el vial, que se había calentado a 37°C, y se registró la "firma". El aparato de la marca Vaporlab[®] es un aparato de identificación de vapor químico basado en SAW que requiere batería, portátil, adecuado para detectar vapores de acuerdo con. Este aparato es sensible a compuestos volátiles y semi-volátiles que tiene una matriz con sensores SAW de alta estabilidad que proporciona repuestas al vapor ortogonales para una mayor exactitud y discriminación. El dispositivo se comunica con ordenadores para proporcionar análisis de patrones e informes mejorados. El dispositivo puede ser fácilmente "entrenado" para recordar patrones de firmas de vapor químico para un análisis rápido, "durante la ejecución".

En otra realización, las muestras se recogen en el extremo distal del tubo endotraqueal (ETT) a través de un tubo con un puerto de muestreo separado. Esto puede mejorar el muestreo permitiendo una muestra más grande durante cada ciclo respiratorio.

La concentración de un agente anestésico en el organismo está regulada tanto por la cantidad de agente administrado a lo largo de un período de tiempo dado como por la velocidad a la cual el agente es eliminado del organismo (metabolismo). El presente método proporciona las etapas de administrar un agente al sujeto y analizar el aliento exhalado del sujeto para determinar la concentración de sustancias no unidas, metabolitos activos, o metabolitos inactivos después de un período de tiempo adecuado; la concentración indica una característica del metabolismo del agente en el sujeto. El método puede incluir además el uso de un sensor de flujo para detectar el inicio y el final de la exhalación. El método incluye además proporcionar los resultados del análisis y controlar la bomba de infusión para la liberación del agente de anestesia intravenoso basándose en los resultados. Por otra parte, se puede proporcionar una CPU como unidad de procesamiento/control de datos para detectar automáticamente la señal del sensor de flujo para controlar la toma de muestras del aliento exhalado. La CPU puede proporcionar además el análisis y control de la bomba de infusión u otros métodos de administración.

Los métodos para administrar el agente son fácilmente comprendidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede utilizar una bomba de infusión. Los compuestos también se pueden administrar parenteralmente,

sublingualmente, transdérmicamente, mediante bolo i.v., y mediante infusión continua. Se encuentran disponibles numerosos agentes adecuados para la administración que también son conocidos por los expertos en la técnica (Remifentanil – Glaxo Wellcome, Propofol – Zeneca). Los agentes también pueden ser agentes amnésicos, analgésicos, relajantes musculares, y sedantes o una combinación de los mismos. Los agentes se pueden administrar en una cantidad que produzca analgesia, sedación de la consciencia, o inconsciencia como es sabido en la técnica. Las características del paciente también se pueden controlar durante la administración del agente.

La concentración en sangre medida mediante el análisis del aliento para los agentes libres o metabolitos puede indicar cuándo el paciente está recibiendo una concentración anestésica (una dosis elevada), una concentración analgésica (una dosis baja), o saliendo de la anestesia como resultado de un nivel que permita la recuperación total. Incluso si existe una amplia variación en el metabolismo o la respuesta a un agente anestésico, el conocimiento de la concentración en el aliento exhalado permite al anestesista saber si el fármaco se está acumulando en la sangre, conduciendo posiblemente a un nivel peligrosamente profundo de anestesia y/o un tiempo de recuperación prolongado: o, la concentración está cayendo, conduciendo posiblemente a una anestesia adecuada y a una emergencia prematura. El control de los cambios en la concentración es, por lo tanto, útil.

En otra realización, el aire de la exhalación se mide para determinar la concentración de agente libre y/o metabolito ya sea continuamente o periódicamente. Del aire de exhalación se extrae al menos un valor de concentración de agente libre o de metabolito medido. Se pueden utilizar numerosos tipos de aparatos para llevar a cabo el método de la presente invención. En una realización, el aparato incluye un canal de flujo convencional a través el cual fluye el aire de exhalación. El canal de flujo se proporciona con elementos sensores para medir la concentración de agente libre o de metabolito. Además, el aparato incluye elementos de salida necesarios para proporcionar al menos un resultado de concentración medido al operario, si fuera necesario. También se puede suministrar un mecanismo de alarma. Se muestra un aparato de un tipo similar en las Figuras 1 y 2 de la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.971.937.

En una realización, una vez que se ha medido el nivel de concentración, se le da un valor numérico (por ejemplo, 50 en una escala de 1 a 100). Si la concentración cayera por debajo de ese valor, el nuevo valor sería indicativo de un descenso en la concentración. Si la concentración aumentara por encima de ese valor, el nuevo valor sería indicativo de un incremento en la concentración. Esta escala numérica permitiría controlar más fácilmente los cambios en la concentración. La escala numérica también permitiría una traducción más fácil a señales de control para alarmas, salidas, para crear gráficos, y para el control de dispositivos externos (p. ej. bomba de infusión). Los límites superior e inferior se podrían ajustar para indicar umbrales por ejemplo desde niveles sin efecto anestésico a niveles anestésicos peligrosos.

La invención utiliza preferiblemente la tecnología de sensores de gas, tales como los dispositivos comerciales referidos como "narices artificiales" o "narices electrónicas", para verificar de forma no invasiva la concentración (Figura 1). Las narices electrónicas se han utilizado principalmente en la industria alimentaria, del vino y del perfume donde su sensibilidad hace posible distinguir entre aceite de pomelo y aceite de naranja e identificar el deterioro de los alimentos perecederos antes de que el olor sea evidente para la nariz humana. Ha habido poca investigación y aplicación basada en la medicina; sin embargo, recientes ejemplos demuestran el poder de esta técnica no invasiva. Las narices electrónicas han determinado la presencia de infección bacteriana en los pulmones simplemente analizando los gases exhalados de pacientes en busca de olores específicos de bacterias concretas [Hanson CW, Steinberger HA: The use of a novel electronic nose to diagnose the presence of intrapulmonary infection. *Anesthesiology*, V87, Núm. 3A, Resumen A269, Sep. 1997]. También la clínica genitourinaria ha utilizado una nariz electrónica para escrutar y detectar vaginosis bacteriana, con una tasa de éxito del 94% después del entrenamiento [Chandiok S, et al.: Screening for bacterial vaginosis: a novel application of artificial nose technology. *Journal of Clinical Pathology*, 50(9):790-1, 1997]. También se pueden identificar especies bacterianas específicas con la nariz electrónica basándose en olores especiales producidos por los organismos [Parry AD et al.: Leg ulcer odor detection identifies beta-hemolytic streptococcal infection. *Journal of Wound Care*, 4:404-406, 1995].

Algunas patentes que describen la tecnología de sensores de gases incluyen las siguientes: US 5945069 de *Buchler*, titulada "Gas sensor test chip"; US 5918257 de *Mifsud* et al., titulada "Method and devices for the detection of odorous substances and applications"; US 4938928 de *Koda* et al., titulada "Gas sensor"; US 4992244 de *Grate*, titulada "Films of tithiolene complexes in gas-detecting microsensors"; US 5034192 de *Wrighton* et al., titulada "Molecule-based microelectronic devices"; US 5071770 de *Kolesar, Jr*, titulada "Method for gaseous component identification with #3 polymeric film"; US 5145645 de *Zakin* et al., titulada "Conductive polymer selective species sensor"; US 5252292 de *Hirata* et al., titulada "Ammonia sensor"; US 5605612 de *Park* et al., titulada "Gas sensor and manufacturing method of the same"; US 5756879 de *Yamagishi* et al., titulada "Volatile organic compound sensors"; US 5783154 de *Althainz* et al., titulada "Sensor for deducing or oxidizing gases"; y US 5830412 de *Kimura* et al., titulada "Sensor device, and disaster prevention system and electronic equipment each having sensor device incorporated therein". Otros sensores adecuados para la presente invención incluyen, pero no están limitados a, sensores de conjunto metal-aislante-metal (MIME), matrices de microsensores ópticos de reacción cruzada, y películas de polímero fluorescentes, espectroscopía raman amplificada por superficie (SERS), láseres de diodos, tubos de flujo de iones seleccionados, espectrometría de masas de reacción de transferencia de protones, sensores de óxidos metálicos (MOS), espectroscopía infrarroja no dispersiva, sensores de ondas acústicas de volumen, tubos colorimétricos, espectroscopía infrarroja (la Figura 2 representa la señal FT-IR para el propofol (2,6-diisopropilfenol)).

Recientes progresos en el campo de la detección incluyen, pero no están limitados a, sensores de gases semiconductores, espectrómetros de masas, espectrofotómetros de IR o UV o visible o de fluorescencia. Las sustancias cambian las propiedades eléctricas de los semiconductores haciendo que su resistencia eléctrica varíe, y la medida de estas variaciones permite determinar la concentración de las sustancias. Estos métodos y aparatos utilizados para detectar las sustancias emplean un tiempo de detección relativamente breve, de alrededor de unos pocos segundos. Otras tecnologías de sensores de gases recientes contempladas por la presente invención incluyen aparatos que tienen sensores de gases de polímeros conductores ("poliméricos") y aparatos que tienen sensores de gas de ondas acústicas de superficie (SAW).

Los sensores de gases poliméricos conductores (también referidos como "quimiorresistencias") tienen una película fabricada de un polímero conductor sensible a las moléculas de sustancias olorosas. En contacto con las moléculas, la resistencia eléctrica de los sensores cambia y la medida de la variación de esta resistencia permite determinar la concentración de las sustancias olorosas. Una ventaja de este tipo de sensor es que funciona a temperaturas próximas a la temperatura ambiente. También se pueden obtener, de acuerdo con el polímero conductor seleccionado, diferentes sensibilidades para detectar diferentes sustancias.

Los sensores de gases poliméricos pueden ser incorporados a una matriz de sensores, donde cada sensor se diseña para responder de manera diferente a diferentes gases y aumentar la selectividad de las sustancias.

Los sensores de gas de ondas acústicas de superficie (SAW) incluyen generalmente un sustrato con piezoeléctricos característicos recubiertos con un revestimiento polimérico que es capaz de absorber selectivamente las sustancias. La variación de la masa resultante conduce a una variación de su frecuencia resonante. Este tipo de sensor permite muy buenas medidas de la masa-volumen de las sustancias. En el dispositivo SAW, se utiliza el sustrato para propagar una onda acústica de superficie entre grupos de electrodos interdigitados. El material quimioselectivo recubre la superficie del transductor. Cuando un analito químico interacciona con un material quimioselectivo aplicado como recubrimiento sobre el sustrato, la interacción da como resultado un cambio en las propiedades de SAW tales como la amplitud de la velocidad de la onda propagada. Los cambios detectables en las características de la onda indican la presencia del analito químico. Los dispositivos SAW se describen en numerosas patentes y publicaciones, incluyendo la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.312.228 de *Wohltjen* y la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.895.017 de *Pyke*, y Groves WA, et al.: *Analyzing organic vapors in exhaled breath using surface acoustic wave sensor array with preconcentration: Selection and characterization of the preconcentrator adsorbent, Analytica Chimica Acta* 371 (1988) 131-143. Otros tipos de sensores químicos conocidos en la técnica que utilizan recubrimientos quimioselectivos aplicables al funcionamiento de la presente invención incluyen dispositivos de ondas acústicas de volumen (BAW), dispositivos de ondas acústicas en placa, microelectrodos interdigitados (IME), y dispositivos de guía de onda óptica (OW), sensores electroquímicos, sensores ópticos, y sensores conductores eléctricos.

Las tecnologías más actuales para crear películas de polímeros y biomateriales de gran área implican el centrifugado, el rociado, o la inmersión de un sustrato en una solución de la macromolécula y un disolvente volátil. Con estos métodos se recubre todo el sustrato. También existen técnicas tales como la impresión por microcontacto y el estampado de hidrogel que permiten estampar pequeñas áreas de monocapas biomoleculares y poliméricas. Se pueden utilizar otras técnicas, tales como el depósito por láser pulsado (PLD). Por medio de este método, se suprime una diana que comprende la composición química estequiométrica del material que se va a utilizar para el recubrimiento por medio de un láser pulsado, formando una pluma de material suprimido que se deposita sobre el sustrato.

Recientemente se ha demostrado que las películas finas poliméricas, que utilizan una nueva técnica basada en el láser desarrollada por los investigadores en el Laboratorio de Investigación Naval denominada Evaporación con Láser Pulsado Asistida por una Matriz (MAPLE), incrementan la sensibilidad y la especificidad de los sensores de vapor de Ondas Acústicas de Superficie quimioselectivos. Preferiblemente se utiliza una variación de esta técnica, la Funcionalización de Superficie Asistida por Láser Pulsado (PLASF) para diseñar recubrimientos biosensores específicos de compuestos con una mayor sensibilidad para la presente invención. PLASF produce películas finas similares para aplicaciones en sensores con receptores o anticuerpos unidos para aplicaciones en biosensores. Proporcionando una respuesta del biosensor SAW mejorada eliminando las imperfecciones de la película inducidas por la evaporación del disolvente y detectando los anclajes moleculares a anticuerpos específicos, es posible una alta sensibilidad y especificidad.

Algunas narices electrónicas extremadamente sensibles, que están disponibles comercialmente (COTS), tales como las proporcionadas por Cyrano Sciences, Inc ("CSI") (p. ej. Nariz Electrónica Portátil de CSI y circuito integrado en Chip-Nariz de CSI para percepción del olor – Patente de los Estados Unidos Núm. 5.945.069 – Figura 1), pueden ser utilizadas para controlar el aliento exhalado de un paciente. Estos dispositivos ofrecen un tiempo de ciclo mínimo, pueden detectar múltiples olores, pueden funcionar en casi cualquier entorno sin condiciones especiales de preparación o aislamiento de la muestra, y no requieren un diseño avanzado del sensor o limpieza entre las pruebas.

En una realización, el dispositivo de la presente invención se puede diseñar de manera que los pacientes puedan exhalar por la boca o la nariz directamente al dispositivo.

Otra tecnología de nariz electrónica preferida de la presente invención comprende una matriz de polímeros, por ejemplo 32 polímeros diferentes, cada uno expuesto a una sustancia. Cada uno de los 32 polímeros individuales se embebe de forma diferente con el olor creando un cambio en la resistencia de esa membrana y generando un voltaje análogo en respuesta a esa sustancia específica ("firma"). El cambio normalizado en la resistencia puede ser transmitido después a un procesador para identificar el tipo, la cantidad, y la cualidad de la sustancia basándose en el cambio de patrón en la matriz de sensores. La única respuesta da como resultado una huella eléctrica evidente que se utiliza para caracterizar la sustancia. El patrón de cambios de resistencia de la matriz es diagnóstico de la muestra, mientras la amplitud del patrón indica la concentración de la muestra.

Las respuestas de la nariz electrónica a sustancias específicas pueden ser completamente caracterizadas utilizando una combinación de técnicas de caracterización por sensores de gas convencionales. Por ejemplo, el sensor puede estar conectado a un ordenador. Los resultados se pueden presentar en una pantalla de ordenador, almacenar, transmitir, etc. Un analizador de datos puede comparar un patrón de respuesta con respuestas previamente medidas y caracterizadas de sustancias conocidas. El emparejamiento de esos patrones se puede realizar utilizando numerosas técnicas, incluyendo redes neurales. Comparando la salida análoga de cada uno de los 32 polímeros con un "blanco" o control, por ejemplo una red neural, se puede establecer un patrón que es único para esa sustancia y por consiguiente aprende a reconocer esa sustancia. Las geometrías de la resistencia concreta se seleccionan para optimizar la respuesta deseada a la sustancia particular que está siendo detectada. El sensor de la presente invención es preferiblemente un sistema de polímero de auto-calibración adecuado para soluciones biológicas en fase líquida o gaseosa para una variedad de sustancias simultáneamente.

El sensor de la presente invención podría incluir circuitos integrados (chips) fabricados en una cámara de vacío modificada para el Depósito por Láser Pulsado de recubrimientos polimérico. Dirigirá la detección de ondas de depósito de película fina simultánea y obtendrá condiciones óptimas para la sensibilidad elevada de los sensores SAW. La morfología y la microestructura de los recubrimientos de biosensores se caracterizarán como una función de los parámetros del proceso.

El sensor utilizado en la presente invención puede ser modificado de manera que los pacientes puedan exhalar directamente al dispositivo. Por ejemplo, se proporcionará una boquilla o una pieza para la nariz para interconectar un paciente con el dispositivo para transmitir fácilmente el aliento exhalado al sensor (Véase, p. ej., la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.042.501). La salida desde la red neural del sensor modificado debe ser similar cuando el mismo paciente exhale directamente al dispositivo y cuando los gases exhalados se dejen secar antes de ser muestreados por el sensor.

La humedad de los gases exhalados representa un problema para ciertos dispositivos de nariz electrónica (aunque no sensores SAW) que solamente funcionan con "gases secos". Cuando se utilizan dichos dispositivos sensibles a la humedad, la presente invención puede adaptar dicha tecnología de nariz electrónica de manera que un paciente pueda exhalar directamente en el dispositivo con un método para deshumidificar las muestras. Esto se logra incluyendo un deshumidificador comercial o un intercambiador de calor y humedad (HME), un dispositivo diseñado para evitar la desecación de las vías respiratorias durante la ventilación con gases secos. Como alternativa, el paciente puede exhalar a través de su nariz que es un deshumidificador fisiológico, anatómico para evitar la deshidratación durante la respiración normal. En todo caso, el dispositivo sensor puede estar ocupado con un pre-concentrador, que tiene algunas de las propiedades de una columna GC. La muestra de gas se guía a través del pre-concentrador antes de hacerla pasar sobre la matriz de sensores. Calentando y volatilizand los gases, se elimina la humedad y el compuesto que está siendo medido (analito) puede ser separado de los potenciales compuestos que interfieren.

Preferiblemente, en funcionamiento, el sensor se utilizará para identificar un espectro de la línea base para el paciente antes de la entrega, si fuera necesario. Esto resultará beneficioso para la detección de más de un fármaco si el paciente recibe más de un fármaco a la vez y para la posible interferencia entre diferentes alimentos y olores en el estómago, la boca, el esófago y los pulmones.

A continuación se encuentran los ejemplos que ilustran los procedimientos para poner en práctica la invención. Estos ejemplos no se deben considerar limitantes. Todos los porcentajes son en peso y todas las proporciones de la mezcla disolvente están en volumen a menos que se indique de otro modo.

50 Ejemplo 1: Estimación de la profundidad de la anestesia de propofol intravenosa por medio de la medición de la concentración de vapor de propofol en el aliento exhalado

La administración intravenosa inicial de propofol puede ser o bien en un bolo de 2 a 5 mg/ml o bien por medio de infusión continua de 25 a 200 mcg/kg/min dando como resultado una concentración en plasma en el intervalo de 1 a 10 mcg/ml. La profundidad de la anestesia (o sedación) alcanzada depende de las características del paciente así como del uso simultáneo de otros fármacos tales como opiáceos y óxido nítrico.

Para la mayor parte de las administraciones de propofol a una profundidad anestésica, la ventilación del paciente se produce a través de un circuito de respiración conectado al paciente por medio de una mascarilla facial externa, una mascarilla laríngea (LMA), o por medio de un tubo colocado en la tráquea. Estos ejemplos de circuito cerrado

facilitan todos la ventilación por presión positiva, si fuera necesario, la administración de anestesia complementaria por inhalación con óxido nitroso, y el control de la adecuación ventilatoria mediante la medición del dióxido de carbono. Además la circulación en circuito cerrado permite la toma de muestras lateral para el aliento exhalado que puede ser desviado hacia el sensor de medida del propofol. Para la administración para una sedación con propofol en un circuito no cerrado, se puede utilizar un catéter de muestreo en las fosas nasales o la boca para tomar una muestra del vapor de propofol. Una medición simultánea del dióxido de carbono puede ayudar a la interpretación de la adecuación de la toma de muestras.

La porción del final de la espiración del aliento exhalado es aquella fracción que se ha equilibrado con la sangre que vuelve de la circulación general hacia el pulmón. Para los métodos de medición citados más abajo que permiten múltiples determinaciones de vapor de propofol por respiración del paciente, las concentraciones más altas se considerarán concentraciones de vapor de propofol de final de la espiración. Para los métodos analíticos más lentos, se utilizarán las concentraciones exhaladas medias y se corregirán utilizando los datos de concentración de dióxido de carbono del final de espiración - a - media. Como alternativa, se pueden utilizar presiones de la línea de muestreo o los niveles de dióxido de carbono para definir instantáneamente el gas del final de la espiración y dirigir solamente esta porción del flujo de muestra al sensor.

Dentro del intervalo clínico, el nivel en sangre de propofol está directamente relacionado con la profundidad de la anestesia por propofol. El gradiente de propofol en sangre con respecto al final de la espiración depende teóricamente de cuatro rasgos 1) la transferencia de vapor de propofol vascular a alveolar, 2) el emparejamiento de ventilación pulmonar con respecto a la perfusión, 3) la liberación de una muestra de gas alveolar mixto en el lugar de la toma de muestras, y 4) la exactitud y la precisión del instrumental. Se espera que la transferencia vascular a alveolar sea estable y predecible debido a las pequeñas cantidades de propofol implicadas y a su naturaleza altamente polar. El emparejamiento erróneo de ventilación-perfusión debería impactar en las mediciones de propofol menos que las mediciones de dióxido de carbono debido al transcurso del tiempo relativamente lento de los cambios de nivel en sangre de propofol. Del mismo modo, una mezcla adecuada de la muestra de gas respiratorio en el momento en el que ésta alcanza el lugar de la toma de la muestra no debe ser un problema en comparación con la toma de muestras del dióxido de carbono. Un recipiente de gas presurizado calibrado de vapor de propofol facilitará la re-calibración automática tan a menudo como se requiera para mantener la exactitud del sensor. Debido al cambio relativamente lento de los niveles de propofol en sangre en las labores clínicas, se pueden utilizar múltiples determinaciones para mejorar la precisión.

La interpretación de la concentración de vapor de propofol en el final de la espiración medida pondría de relieve dos rasgos: 1) la concentración como tal con respecto a la que probablemente se requeriría para el escenario clínico, y 2) la tendencia de la concentración de vapor de propofol a lo largo del tiempo. El primer rasgo, la magnitud de la concentración como tal, puede reflejar inicialmente una dosificación incorrecta, extremos de edad, unión alterada a proteínas, u otras desviaciones farmacocinéticas individuales. Si bien se puede esperar un intervalo de concentraciones de vapor de propofol diana, se requiere el ajuste individual de un nivel diana para el escenario clínico. Los procedimientos de estimulación tales como la incubación endotraqueal, la incisión quirúrgica, o el movimiento de un miembro facturado requieren un intervalo superior que una sedación tranquila, una anestesia en un paciente neurológicamente dañado, o una anestesia para un paciente geriátrico debilitado. La presencia de opiáceos u otros agentes anestésicos tales como óxido nitroso también disminuirá el intervalo diana de concentraciones de vapor de propofol.

El segundo rasgo principal de la interpretación de la concentración de vapor de propofol al final de la espiración es la fluctuación de la concentración a lo largo del tiempo. Cuando se establece inicialmente la anestesia satisfactoria y se inicia una infusión de propofol, se puede administrar de manera involuntaria una tasa excesiva de propofol y el nivel en sangre puede aumentar más allá de lo que sería necesario y prudente. Si el escenario clínico permite una reducción de prueba de la velocidad de infusión hasta que el paciente se vuelve reactivo, se descarta una tasa de administración excesiva. Sin embargo, el peligro de un movimiento intraoperatorio en algunos casos, la administración simultánea de agentes paralíticos, o el riesgo de un recuerdo intaoperatorio pueden evitar una reducción de prueba de lo que puede parecer que es una tasa de infusión apropiada. Si se puede tener plena confianza en que no se está produciendo la acumulación de propofol en exceso en la sangre a una tasa de infusión dada a medida que progresa la administración, no serían necesarias reducciones de prueba de la infusión. De un modo similar, si el aclaramiento del propofol en un paciente dado excede la tasa de infusión, se pueden prever un movimiento repentino o una vigilia y evitarlos incrementando la tasa de infusión para mantener el nivel de propofol medido en curso.

Ejemplo II: Estimación de la concentración en sangre de fármacos complementarios administrados durante la anestesia y sus tendencias de concentración mediante medición en el aliento exhalado. Se comentan los opiáceos remifentanil y alfentanil como ejemplos

La administración intravenosa de remifentanil puede ser o bien en un bolo de 0,05 a 1 mcg/kg o bien mediante infusión continua de 0,0125 a 2 mcg/kg/min dando como resultado una concentración en plasma en el intervalo de 0,5 a 50 ng/ml. De un modo similar, el alfentanil, un opiáceo relacionado, puede ser administrado o bien en forma de un bolo de 10 a 300 mcg/kg o bien mediante una infusión continua de 0,1 a 15 mcg/kg/min dando como resultado una concentración en plasma en el intervalo de 10 a 500 ng/ml. Para ambos fármacos el efecto logrado depende de

la dosificación, de las características del paciente individual, y de la administración simultánea de otros fármacos. Los amplios intervalos de dosificación son el resultado de una amplia gama de efectos deseados: desde analgesia durante la sedación constante hasta una anestesia general profunda cuando se administra para complementar una pequeña dosis de un agente hipnótico.

- 5 Cuando se administran remifentanil o alfentanil durante la sedación inconsciente o la anestesia general, se produce la ventilación del paciente a través de un circuito de respiración conectado al paciente por medio de una mascarilla facial externa, una mascarilla laríngea (LMA), o por medio de un tubo colocado en la tráquea. Estos ejemplos de circuito cerrado facilitan toda la ventilación por presión positiva debido a los efectos depresivos de la respiración de los opiáceos, la administración de anestésicos y oxígeno por inhalación, y la medición de la adecuación ventilatoria por medio de la medición del dióxido de carbono. Además el circuito cerrado de respiración permite la toma de muestras lateral del aliento exhalado que puede ser desviado hacia el sensor de medición de remifentanil o alfentanil. Para la administración de anestesia de remifentanil o alfentanil en circuito no cerrado (normalmente durante la sedación consciente), se puede utilizar un catéter de muestreo en las fosas nasales o la boca para tomar muestras del vapor exhalado. Una medición simultánea del dióxido de carbono puede ayudar a la interpretación de la adecuación de la toma de muestras.

La porción del final de la espiración del aliento exhalado es aquella fracción que se ha equilibrado con el retorno de la sangre desde la circulación general hacia el pulmón. Para los métodos de medición citados más abajo que permiten múltiples determinaciones de vapor del remifentanil o alfentanil por aliento del paciente, las concentraciones más altas se considerarán concentraciones de vapor al final de la espiración. Para los métodos analíticos más lentos, se utilizarán las concentraciones exhaladas medias y se corregirán utilizando los datos de concentración de dióxido de carbono del final de la espiración - a - media. Como alternativa, se pueden utilizar las presiones de la línea de toma de muestras o las concentraciones de dióxido de carbono para definir instantáneamente el gas del final de la espiración y dirigir solamente esta porción del flujo de la muestra hacia el sensor.

- 25 Dentro del intervalo clínico, la concentración en sangre de los opiáceos remifentanil y alfentanil está directamente relacionada con sus efectos farmacodinámicos. El gradiente desde la sangre hasta el final de la espiración de remifentanil y alfentanil depende teóricamente de cuatro rasgos 1) la transferencia vascular – a – alveolar del fármaco, 2) el emparejamiento de la ventilación pulmonar con respecto a la perfusión, 3) la liberación de una muestra de gas alveolar mixto en el sitio de la toma de muestras, y 4) la exactitud y la precisión del instrumental. Se espera que la transferencia vascular – a - alveolar sea estable y predecible debido a las pequeñas cantidades de remifentanil y alfentanil implicadas y a su naturaleza altamente polar. El emparejamiento ventilación-perfusión debe tener impacto en las mediciones menos que las mediciones del dióxido de carbono debido al transcurso del tiempo comparativamente lento de los cambios de concentración en sangre del remifentanil y del alfentanil. Del mismo modo una mezcla adecuada de la muestra de gas respiratorio en el momento que éste alcanza el lugar de la toma de muestras no debe ser un problema en comparación con la toma de muestras de dióxido de carbono. Un recipiente de gas presurizado calibrado del vapor de fármaco facilitará el recalibrado automático tan a menudo como se requiera para mantener la exactitud del sensor. Debido al cambio relativamente lento de la concentración en sangre de estos opiáceos en el trabajo clínico, se pueden utilizar múltiples determinaciones para mejorar la precisión.

40 La interpretación de la concentración de vapor de opiáceo en el final de la espiración medida debe recalcar dos rasgos: 1) la concentración como tal con respecto a la que probablemente se requeriría para el escenario clínico (en el intervalo de nanogramos por mL de plasma), y 2) la tendencia de la concentración del vapor de opiáceo a lo largo del tiempo. El primer rasgo, la magnitud de la concentración como tal, puede reflejar inicialmente la dosificación no corregida, edades extremas, alteración de la unión a proteínas, u otras desviaciones farmacocinéticas individuales. Si bien se puede esperar un intervalo de concentraciones de vapor de opiáceo objetivo, se requiere el ajuste individual de una concentración objetivo para el escenario clínico. La tolerancia farmacológica y la intensidad ampliamente variable de los estímulos dolorosos quirúrgicos alterarán enormemente los requerimientos de concentración. La presencia de otros agentes anestésicos tales como anestésicos por inhalación o anestesia regional disminuirá el intervalo diana de las concentraciones de vapor del opiáceo.

50 El segundo rasgo principal de la interpretación de la concentración de vapor del opiáceo en el final de la espiración es la tendencia de la concentración a lo largo del tiempo. Después de establecer inicialmente un efecto satisfactorio del opiáceo con inyecciones de bolo de remifentanil o alfentanil y de iniciar por consiguiente la infusión de remifentanil o alfentanil, se pueden producir una velocidad excesiva de infusión o interacciones de fármacos o un bajo metabolismo del fármaco y las concentraciones de fármaco pueden aumentar bastante más allá de lo que sería necesario y prudente. Si el escenario clínico permite una reducción de prueba de la velocidad de infusión hasta que el estado de los pacientes indica una dosificación inadecuada, se descarta una administración excesiva. Sin embargo, el peligro de un movimiento intraoperatorio en algunos casos, la administración simultánea de agentes paralíticos o el riesgo de una anestesia ligera con recuerdos intraoperatorios pueden evitar una reducción de prueba a partir de lo que puede ser una velocidad de infusión apropiada. Si se pudiera estar seguro de que no se está produciendo una acumulación de opiáceos en la sangre reflejada en la medición del aliento exhalado a medida que la administración progresa a una velocidad de infusión dada, no se necesitarían reducciones de la infusión de prueba. De un modo similar, si el aclaramiento del remifentanil o el alfentanil en un paciente dado excediera la

velocidad de infusión, se podrían prever un movimiento repentino o signos de anestesia inadecuada y evitarlos incrementando la velocidad de infusión para mantener la concentración de vapor de opiáceo medida en curso.

Además de los opiáceos de acción rápida remifentanil y alfentanil comentados más arriba, la valoración similar de vapor exhalado de fentanil y sufentanil puede resultar clínicamente útil como indicador indirecto de las concentraciones en sangre. También se pueden administrar otros anestésicos intravenosos no opiáceos y adyuvantes anestésicos tales como etomidato, cetamina, y barbituratos (concretamente aquellos de corta duración) más precisamente y con mas seguridad con la verificación de sus concentraciones de vapor exhalado como una estimación rápida no invasiva de su concentración en sangre.

10 Ejemplo III: Medición de Compuestos Endógenos y Exógenos tales como Cetonas y Amoníaco en el Aliento Exhalado

Normalmente, el aliento exhalado de una persona contiene vapor de agua, dióxido de carbono, oxígeno, y nitrógeno, y concentraciones vestigiales de monóxido de carbono, hidrógeno y argón, todos los cuales son inodoros. Un problema médico común es la halitosis, que está causada normalmente por la descomposición de los alimentos por las bacterias produciendo odorantes tales como sulfuro de hidrógeno, metilmercaptano, disulfuro de metilo, indol y otros. La tecnología de sensores descrita en la presente memoria se puede utilizar como detector sensible para estos odorantes y para la diagnosis de caries dentales, piorrea o una variedad de afecciones orales, pulmonares y de los senos.

Otros compuestos en fase de vapor incluyen acetona, que está presente en diabéticos que tienen cetoacidosis, amoníaco, que está presente en pacientes con enfermedades del hígado y una variedad de odorantes que están presentes en casos de disfunción de pulmones, estómago, vesícula biliar y riñón. La detección en el aliento exhalado de estos compuestos puede ser un método de diagnóstico muy sensible y de seguimiento del transcurso del tratamiento de estas enfermedades. El potencial para evaluar el aliento exhalado en busca de marcadores de carcinomas está siendo explorado activamente, y la tecnología de sensores puede jugar un papel también en esta área.

Un ensayo no invasivo particularmente valioso que está basado en la detección del aliento exhalado, es el ensayo para Helicobacter pylori, la bacteria responsable de las úlceras de estómago. Se administran a los sujetos con la bebida 75 mg de urea marcada con isótopos de carbono y se evalúa el aliento exhalado en busca de dióxido de carbono marcado. Helicobacter pylori secreta la enzima ureasa para proteger el organismo de la acidez del estómago. La ureasa destruye la urea marcada en amoníaco y dióxido de carbono. Si bien los ensayos convencionales miden el dióxido de carbono marcado, llevan tiempo y resultan costosos. Se podría utilizar la tecnología de sensores para medir el amoníaco en el aliento rápidamente y de forma poco costosa y aliviar la necesidad de utilizar un compuesto radiomarcado.

Se pueden desarrollar otros ensayos no invasivos para la detección de otros organismos patológicos en el tracto gastrointestinal y en los fluidos corporales que se aprovechen de la tecnología de sensores.

35 Ejemplo IV: Selección de Sensores

Los siguientes son ejemplos de diversas tecnologías de sensores que se pueden utilizar en la puesta en práctica del método de la presente invención:

Polímeros Conductores

Los sensores de polímeros conductores prometen un tiempo de respuesta rápido, un bajo coste, y una buena sensibilidad y selectividad. El concepto de la tecnología es relativamente simple. Un material conductor, tal como el carbono, se mezcla homogéneamente en un polímero no conductor específico y se deposita en forma de una película fina sobre un sustrato de óxido de aluminio. Las películas se encuentran entre dos cables eléctricos, creando una quimiorresistencia. A medida que el polímero se somete a diferentes vapores químicos, se expande, aumentando la distancia entre partículas de carbono, y aumentando de ese modo la resistencia. La matriz de polímero se embebe puesto que el vapor del analito se absorbe en la película hasta un punto determinado por el coeficiente de reparto del analito. El coeficiente de reparto define la distribución en equilibrio de un analito entre la fase de vapor y la fase condensada a una temperatura especificada. Cada elemento detector individual requiere una cantidad adsorbida mínima de analito para provocar una respuesta perceptible por encima del ruido de la línea base. La selectividad para diferentes vapores se logra cambiando la composición química del polímero. Esto permite adaptar cada sensor a vapores químicos específicos. Por lo tanto, para la mayor parte de las aplicaciones se requiere una matriz de sensores de respuesta ortogonal para mejorar la selectividad. Con independencia del número de sensores de la matriz, la información de los mismos debe ser procesada con un programa de reconocimiento del patrón para identificar correctamente los vapores químicos de interés. Según se informa la concentración de sensibilidad es buena (decenas de ppm). La tecnología es portátil (pequeñas y con un consumo de energía bajo), con un tiempo de respuesta relativamente bajo (menos de 1 minuto), de bajo coste, y debe ser resistente y fiable.

Sensores Electroquímicos

Los sensores electroquímicos se basan en una reacción química irreversible para la medición. Contienen un electrolito que reacciona con un gas específico, produciendo una señal de salida que es proporcional a la cantidad de gas presente. Los sensores electroquímicos existen para gases tales como cloro, monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno, e hidrógeno, pero no se pueden utilizar para medir hidrocarburos. El número de gases que se puede detectar utilizando esta tecnología es relativamente pequeño, pero creciente de año en año.

Los sensores electroquímicos son excelentes para detectar concentraciones de pocas partes por millón. También son resistentes, consumen poca energía, son lineales y no requieren un soporte electrónico significativo ni la manipulación de vapores (bombas, válvulas, etc.). Tienen un coste moderado (entre 50\$ y 200\$ en pequeñas cantidades) y tienen un tamaño pequeño.

10 Cromatografía de Gases/Espectroscopía de Masas (GC/MS)

La cromatografía de gases/Espectrometría de Masas (GC/MS) es en realidad una combinación de dos tecnologías. Una tecnología separa los componentes químicos (GC) mientras la otra los detecta (MS). Técnicamente, la cromatografía de gases es la separación física de dos o más compuestos basándose en su distribución diferencial entre dos fases, la fase móvil y la fase estacionaria. La fase móvil es un gas portador que mueve una muestra vaporizada a través de una columna recubierta con una fase estacionaria donde tiene lugar la separación. Cuando un componente de la muestra separada eluye de la columna, un detector convierte el eluyente de la columna en una señal eléctrica que es medida y registrada. La señal es registrada como un pico en el gráfico del cromatograma. Los picos de la cromatografía se pueden identificar a partir de sus correspondientes tiempos de retención. El tiempo de retención se mide desde el momento de la inyección de la muestra hasta el momento del máximo del pico, y no resulta afectado por la presencia de otros componentes de la muestra. Los tiempos de retención pueden oscilar entre segundos y horas, dependiendo de la columna seleccionada y del componente. La altura del pico hace referencia a la concentración de un componente en la mezcla de muestra.

Tras la separación, es necesario seleccionar los componentes químicos que se van a detectar. La espectroscopía de masas es uno de estos métodos de detección, que bombardea las moléculas del componente de la muestra separada con un haz de electrones a medida que eluyen de la columna. Esto hace que las moléculas pierdan un electrón y formen iones con una carga positiva. Algunos de los enlaces que mantienen la molécula junta se rompen en el proceso, y los fragmentos resultantes se pueden reordenar o romperse más para formar fragmentos más estables. Un compuesto dado se ionizará, se fragmentará, y se reordenará de manera reproducible en un conjunto de condiciones dadas. Esto hace posible la identificación de las moléculas. Un espectro de masas es un gráfico que muestra la razón masa/carga frente a los datos de abundancia para los iones de la molécula de la muestra y sus fragmentos. Esta razón es normalmente igual a la masa de ese fragmento. El pico más grande del espectro es el pico base. La GC/MS es exacta, selectiva y sensible.

Espectroscopía de Infrarrojos (FTIR, NDIR)

La espectroscopía de infrarrojos (IR) es una de las técnicas espectroscópicas más comunes utilizadas por los químicos orgánicos e inorgánicos. Simplemente, es la medida de la absorción de diferentes frecuencias de IR por una muestra situada en la trayectoria de un haz IR. La radiación IR abarca una amplia sección del espectro electromagnético que tiene longitudes de onda de 0,78 a 1.000 micrometros (micras). Generalmente la absorción de IR está representada por su número de onda, que es el inverso de su longitud de onda 10.000 veces. Para una muestra dada que va a ser detectada utilizando la espectroscopía IR, la molécula de la muestra debe ser activa en la región IR, lo que significa que la molécula debe vibrar cuando se expone a la radiación IR. Se encuentran disponibles varios libros de referencia que contienen estos datos, incluyendo el Handbook of Chemistry and Physics de CRC Press.

Existen dos clases generales de espectrómetros de IR, dispersivos y no dispersivos. En un espectrómetro de IR dispersivo típico, la radiación desde la fuente de banda ancha pasa a través de la muestra y es dispersada en un monocromador en las frecuencias de los componentes. Los haces caen después sobre un detector, típicamente un detector térmico o de fotones, que genera una señal eléctrica para su análisis. Los espectrómetros de infrarrojo con transformada de Fourier (FIR) han sustituido al espectrómetro de IR dispersivo debido a su superior velocidad y sensibilidad. El FIR elimina la separación física de las frecuencias de los componentes ópticos utilizando un interferómetro de Michelson con espejo móvil y tomando la transformada de Fourier de la señal.

Por el contrario, en el espectrómetro de IR no dispersivo (NDIR), en lugar de suministrar un espectro de IR amplio para analizar una gama de gases de muestra, el NDIR suministra una longitud de onda específica que corresponde a la longitud de onda de absorción de la muestra objetivo. Esto se logra utilizando una fuente de IR relativamente amplia y utilizando filtros espectrales para restringir la emisión a la longitud de onda de interés. Por ejemplo, el NDIR se utiliza frecuentemente para medir monóxido de carbono (CO), que absorbe energía IR a una longitud de onda de 4,67 micras. Afinando cuidadosamente la fuente de IR y el detector durante el diseño, se fabrica el sensor de la producción de CO de alto volumen. Esto es particularmente impresionante, ya que el dióxido de carbono es un interferente común y tiene una longitud de onda de absorción de IR de 4,26 micras, que es muy próxima a la del CO.

Los sensores NDIR prometen un bajo coste (menos de 200\$), costes no recurrentes, una buena sensibilidad y selectividad, sin necesidad de calibrado y con una alta fiabilidad. Son pequeños, necesitan poca energía y responden rápidamente (menos de 1 minuto). El tiempo de calentamiento es simbólico (menos de 5 minutos). Desafortunadamente, solo detectan un gas objetivo. Para detectar más gases se requieren filtros espectrales y detectores adicionales, así como una óptica adicional para dirigir la fuente de IR de banda ancha.

Espectrometría de Movilidad Iónica (IMS)

La espectroscopía de Movilidad Iónica (IMS) separa muestras moleculares ionizadas basándose en sus tiempos de transición cuando son sometidas a un campo eléctrico en un tubo. A medida que la muestra se introduce en el aparato, es ionizada por una fuente radiactiva débil. Las moléculas ionizadas se deslizan a través de la celda bajo la influencia de un campo eléctrico. Una rejilla obturadora electrónica permite la introducción periódica de los iones en el tubo de flujo donde se separan basándose en la carga, la masa, y la forma. Los iones más pequeños se mueven más rápido que los iones más grandes a través del tubo de flujo y llegan antes al detector. La corriente amplificada desde el detector se mide como una función del tiempo y se genera un espectro. Un microprocesador evalúa el espectro en busca del compuesto objetivo, y determina la concentración basándose en la altura del pico.

La IMS es un método extremadamente rápido y permite aproximarse al análisis en tiempo real. También es muy sensible, y debe ser capaz de medir todos los analitos de interés. La IMS tiene un coste moderado (varios miles de dólares) y un tamaño más grande y mayor consumo de energía.

Sensores de Semiconductores de Óxidos Metálicos (MOS)

Los sensores de Semiconductores de Metales Pesados (MOS) utilizan un cristal de óxido metálico semiconductor, típicamente óxido de estaño, como material de detección. El cristal de óxido metálico se calienta a aproximadamente 400°C, en cuyo punto la superficie adsorbe oxígeno. Los electrones del donador del cristal se transfieren al oxígeno adsorbido, dejando una carga positiva en el espacio de la región de carga. De este modo, se forma un potencial de superficie, que aumenta la resistencia del sensor. La exposición del sensor a gases des-oxidantes, o reductores elimina el potencial de superficie, lo que disminuye la resistencia. El resultado final es un sensor que cambia su resistencia eléctrica con la exposición a gases des-oxidantes. La carga de la resistencia es aproximadamente logarítmica.

Los sensores MOS tienen la ventaja de tener un coste extremadamente bajo (menos de 8\$ en pocas cantidades), con un tiempo de análisis rápido (milisegundos a segundos). Tienen tiempos de funcionamiento prolongados (más de cinco años) sin que se hayan referido problemas de vida útil.

Detectores de Foto-Ionización (PID)

Los Detectores de Foto-Ionización se basan en el hecho de que todos los elementos y compuestos químicos pueden ser ionizados. La energía requerida para desplazar un electrón e "ionizar" un gas se denominada su Potencial de Ionización (IP), medido en electronvoltios (eV). Un PID utiliza una fuente de luz ultravioleta (UV) para ionizar el gas. La energía de la fuente de luz UV debe ser al menos tan grande como el IP del gas de la muestra. Por ejemplo, el benceno tiene un IP de 9,24 eV, mientras el monóxido de carbono tiene un IP de 14,01 eV. Para que el PID detecte el benceno, la lámpara de UV debe tener al menos 9,24 eV de energía. Si la lámpara tiene una energía de 15 eV, tanto el benceno como el monóxido de carbono serían ionizados. Una vez ionizado, el detector mide la carga y convierte la información de la señal en una concentración visualizada. Desafortunadamente, la visualización no diferencia entre los dos gases, y simplemente lee las concentraciones totales de ambos sumadas entre sí.

Se encuentran disponibles comúnmente tres energías de lámparas UV: 9,8, 10,6 y 11,7 eV. Se puede lograr una cierta selectividad seleccionando la lámpara de energía más baja mientras todavía se tenga energía suficiente para ionizar los gases de interés. El grupo más grande de compuestos medidos por un PID son los compuestos orgánicos (compuestos que contienen carbono), y se pueden medir típicamente en concentraciones en partes por millón (ppm). Los PID no miden gases con un IP mayor de 11,7 eV, tales como nitrógeno, oxígeno, dióxido de carbono y vapor de agua. El CRC Press Handbook of Chemistry and Physics incluye una tabla que enumera los IP para diferentes gases.

Los PID son sensibles (pocas ppm), tienen un coste bajo, responden rápidamente, son detectores portátiles. También consumen poca energía.

Sensores de Ondas Acústicas de Superficie (SAW)

Los sensores de Ondas Acústicas de Superficie (SAW) se construyen con electrodos metálicos interdigitados fabricados sobre sustratos piezoeléctricos tanto para generar como para detectar ondas acústicas de superficie. Las ondas acústicas de superficie son ondas que tienen su máxima amplitud en la superficie y cuya energía está casi toda contenida en 15 a 20 longitudes de onda de la superficie. Debido a que la amplitud es máxima en la superficie, tales dispositivos son muy sensibles en la superficie. Normalmente, los dispositivos SAW se utilizan como filtros de paso de banda electrónicos en teléfonos móviles. Son empaquetados herméticamente para asegurarse de que su funcionamiento no cambiará debido a una sustancia que entre en contacto con la superficie del dado del SAW.

Los sensores químicos SAW se aprovechan de esta sensibilidad de superficie para funcionar como sensores. Para incrementar la especificidad hacia compuestos específicos, los dispositivos SAW están recubiertos frecuentemente con una película de polímero fina que afectará a la frecuencia y la pérdida de inserción del dispositivo de una manera predecible y reproducible. Cada sensor de una matriz de sensores está recubierto con un polímero diferente y el número y tipo de recubrimientos poliméricos se seleccionan basándose en el compuesto químico que se vaya a detectar. Si el dispositivo con el recubrimiento polimérico es sometido después a vapores químicos que se absorben en el material polimérico, la frecuencia y la pérdida de inserción del dispositivo cambiarán adicionalmente. Es este cambio final el que permite que el dispositivo funcione como sensor químico.

Si varios dispositivos SAW están recubiertos cada uno con un material polimérico diferente, la respuesta a un vapor químico dado variará de dispositivo a dispositivo. Las películas poliméricas se seleccionan normalmente de manera que cada una tenga una afinidad química diferente para una variedad de clases de productos químicos orgánicos, esto es, carbono, alcohol, cetona, oxigenados, clorados, y nitrogenados. Si las películas poliméricas se seleccionan apropiadamente, cada vapor químico de interés tendrá un único efecto global sobre el grupo de dispositivos. Los sensores químicos SAW son útiles en la gama de compuestos orgánicos desde el hexano de los compuestos semi-volátiles o extremadamente volátiles, ligeros a los de baja volatilidad extrema, pesados.

Se utilizan motores, bombas y válvulas para llevar la muestra hacia el interior y a través de la matriz. La sensibilidad del sistema se puede intensificar para bajas concentraciones de vapor teniendo la opción de utilizar un pre-concentrador químico antes de la matriz. En funcionamiento, el pre-concentrador absorbe los vapores de ensayo durante un período de tiempo y después se calienta para liberar los vapores a lo largo de un período tiempo mucho más corto aumentando de ese modo la concentración eficaz del vapor en la matriz. El sistema utiliza algún tipo de electrónica para la conducción y detección a la matriz. Se utiliza un microprocesador a bordo para controlar las secuencias del sistema y proporcionar la energía computacional para interpretar y analizar los datos de la matriz.

Los sensores SAW tienen un precio razonable (menos de 200\$) y tienen una buena sensibilidad (decenas de ppm) con una muy buena selectividad. Son portátiles, robustos y consumen una energía simbólica. Se calientan en menos de dos minutos y requieren menos de un minuto para la mayor parte de los análisis. Típicamente no se utilizan con aplicaciones de elevada exactitud cuantitativa, y por lo tanto no requieren calibrado. Los sensores SAW no presentan deriva a lo largo del tiempo, tienen una larga vida de funcionamiento (más de cinco años) y no tienen problemas de vida útil conocidos. Son sensibles a la humedad, pero esto se trata con el uso de un concentrador de desorción térmica y algoritmos de procesamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de liberación de agente anestésico para liberar intravenosamente una dosis deseada de agente anestésico en un paciente que comprende:
- un suministro anestésico intravenoso que tiene un controlador para controlar la cantidad de agente anestésico proporcionada intravenosamente por el suministro;
- 5 un analizador del aliento para analizar el aliento del paciente para determinar la concentración de al menos una sustancia indicativa de la concentración de agente anestésico libre en la corriente sanguínea del paciente que proporciona una señal para indicar la concentración de agente anestésico libre producida por el agente anestésico liberado intravenosamente en el paciente; y
- 10 un sistema controlador conectado al suministro anestésico que recibe la señal y controla la cantidad de anestésico liberada intravenosamente basándose en la señal.
2. El sistema de la reivindicación 1, donde el analizador del aliento comprende un colector para tomar muestras del aliento espirado por el paciente, un sensor para analizar el aliento para determinar la concentración de al menos una sustancia indicativa de la concentración de agente anestésico libre en la sangre del paciente, un procesador para calcular el efecto del agente basándose en la concentración y determinar la profundidad de la anestesia.
- 15 3. El sistema de la reivindicación 2, donde el sensor se selecciona entre la tecnología de sensores de gases semiconductores, la tecnología de sensores de gases poliméricos conductores, o la tecnología de sensores de gases por ondas acústicas de superficie.
4. El sistema de la reivindicación 1, donde el suministro de anestésico intravenoso comprende un medio de liberación intravenosa para liberar intravenosamente de forma controlada dicho agente anestésico en el paciente y
- 20 donde el controlador del sistema está conectado al medio de liberación.
5. El sistema de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, donde dicho agente anestésico se selecciona del grupo que comprende Remifentanil y Propofol.
6. El sistema de la reivindicación 1 o 4, donde el analizador del aliento comprende un colector para tomar muestras del aliento espirado del paciente, y un sensor para analizar el aliento para determinar la concentración de al menos
- 25 una sustancia indicativa de la concentración de agente anestésico libre en la sangre del paciente.
7. El sistema de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicho agente anestésico se selecciona del grupo que comprende Remifentanil y Propofol.
8. El sistema de la reivindicación 1, donde el aparato se adapta para medir la concentración libre de agente anestésico en la sangre del paciente.
- 30 9. El sistema de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicho agente anestésico se selecciona del grupo que comprende Remifentanil y Propofol.
10. El sistema de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un medio para determinar la fracción del aliento recogida para el análisis, de manera que cualquier fracción de aliento concreta pueda ser recogida, incluyendo la fracción del final de la espiración solamente.

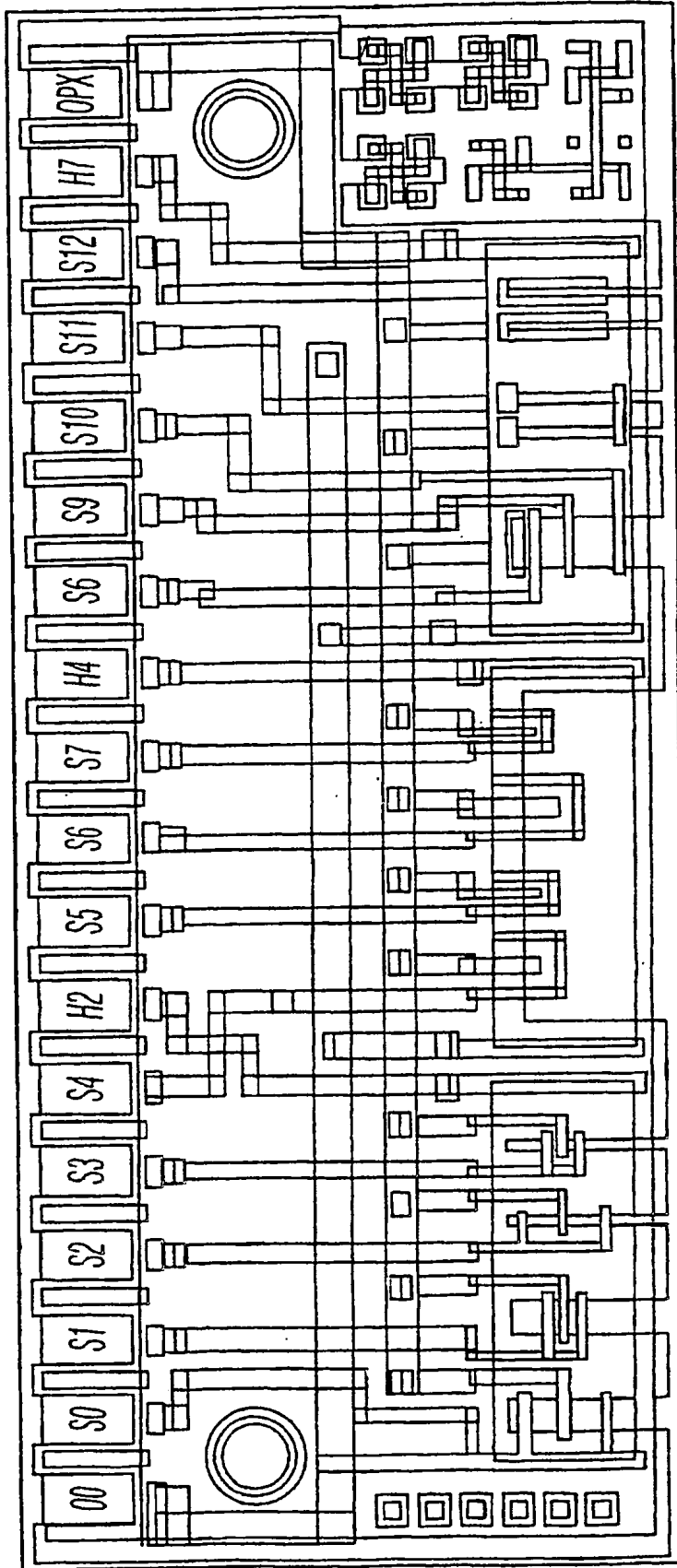


FIG. 1

D12660-8 CAS [2078-54-8]
2,6-Diisopropilfenol

FW 178,28
p.f. 18°C
p.e. 256°C

d 0,962
Fp > 235°F
n_D 1,5140

FT-IR I, 1,1082A
IR III, 650E
RMN II, 1,876D

3649,6 1454,1 1201,5
2971,2 1307,0 1150,2
2882,7 1262,6 744,7

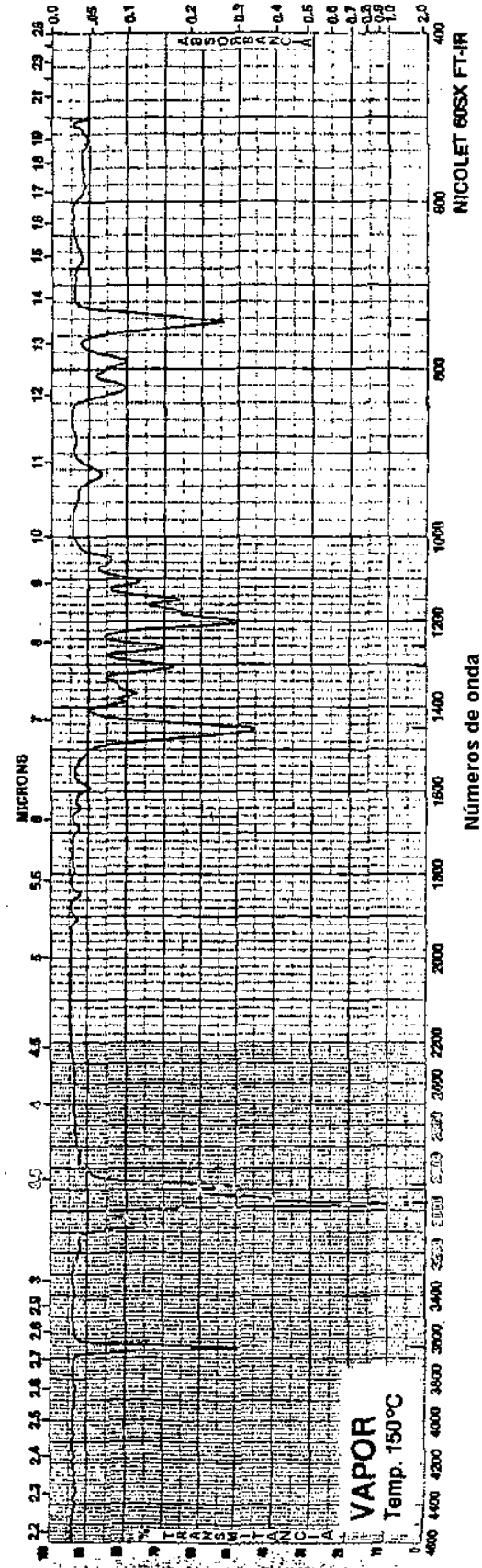


FIG. 2

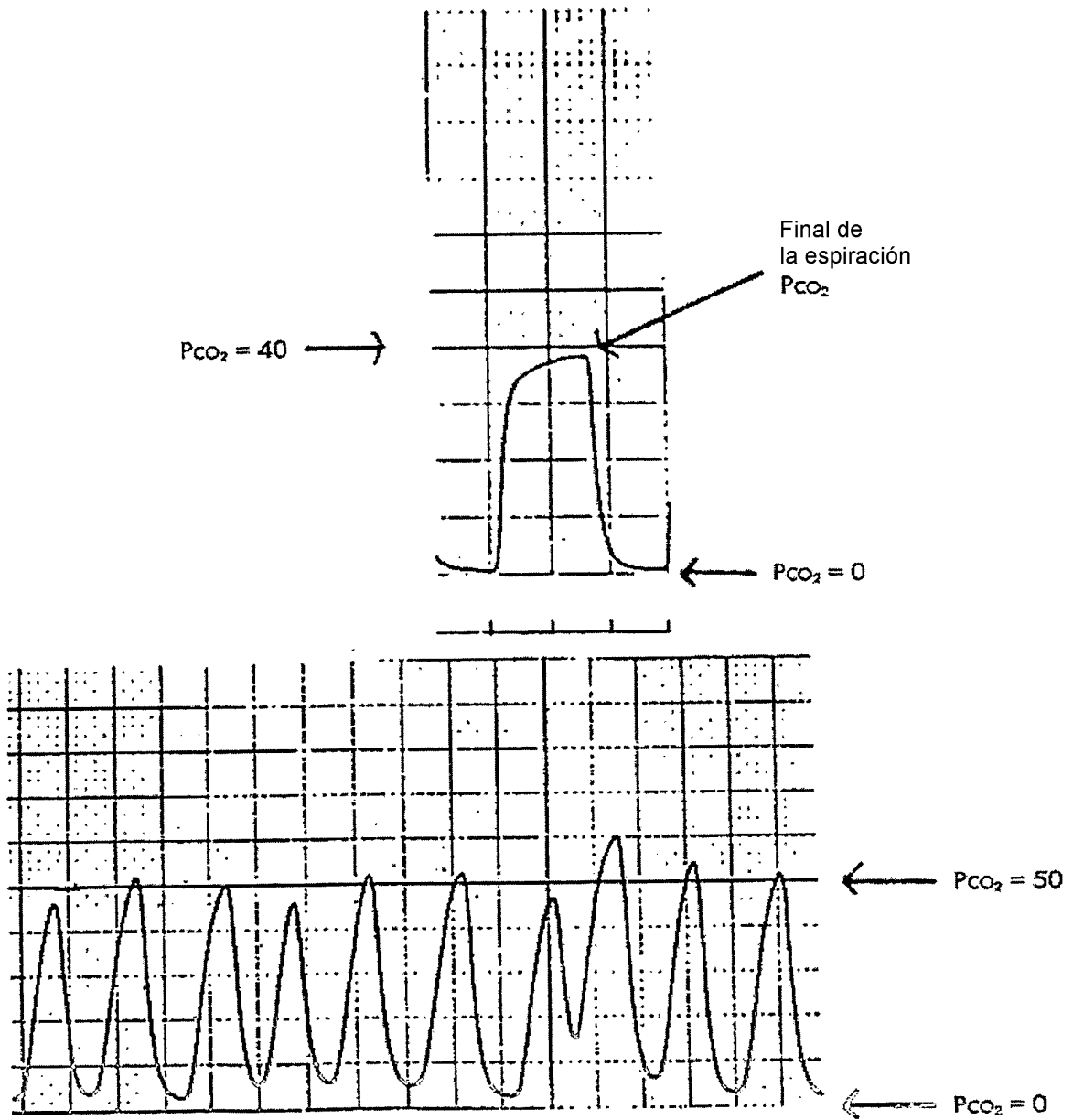


FIG. 3

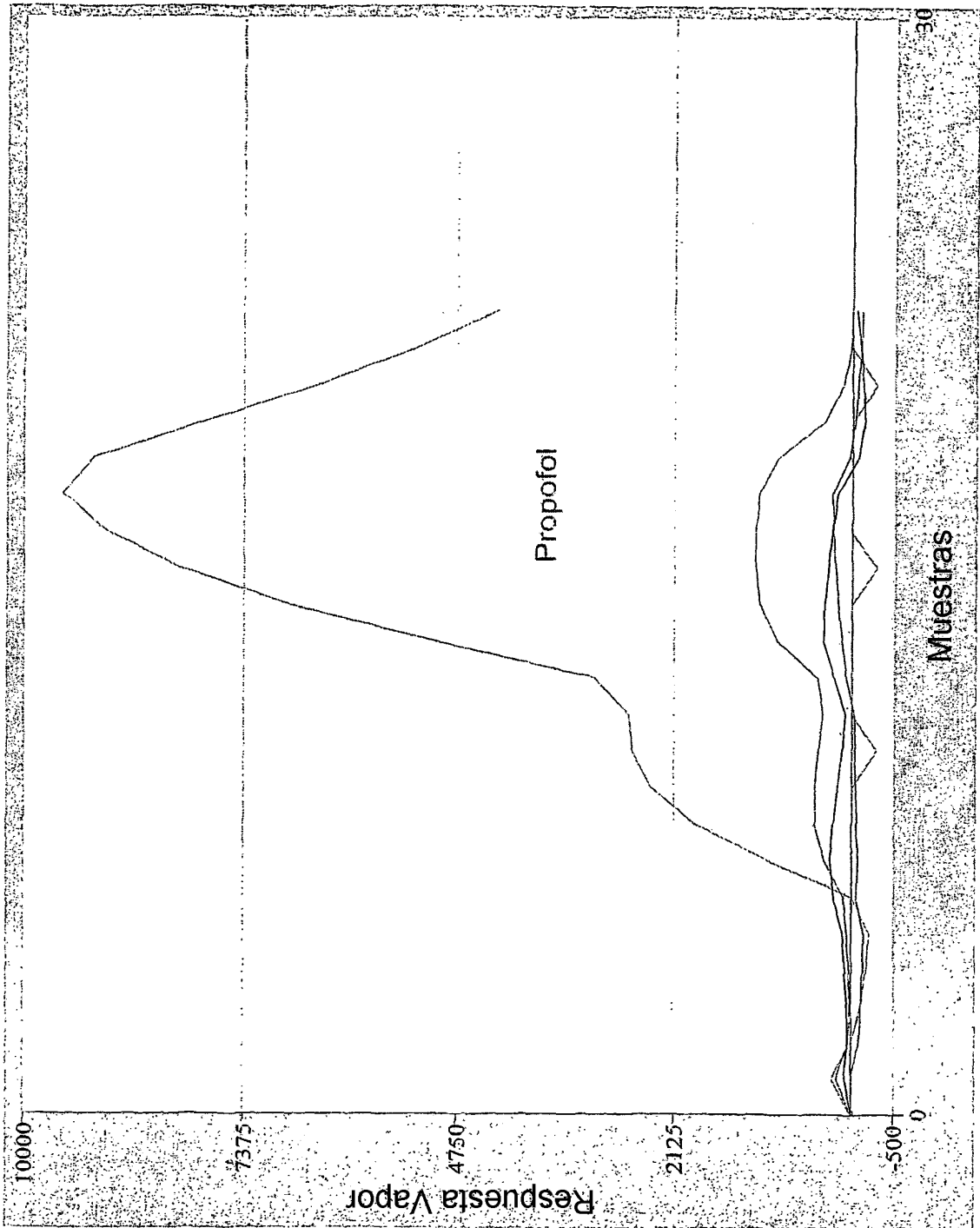


FIG. 4