

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 252**

51 Int. Cl.:
G01N 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03771785 .7**
96 Fecha de presentación: **24.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1527338**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54 Título: **MÉTODO PARA REDUCIR LA TASA DE PÉRDIDA DE OXÍGENO DE SOLUCIONES ACUOSAS.**

30 Prioridad:
26.07.2002 US 398661 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.01.2012

73 Titular/es:
**INSTRUMENTATION LABORATORY COMPANY
101 HARTWELL AVENUE
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:
**SHIN, Jungwon;
MANSOURI, Sohrab y
CONLON, Dennis**

74 Agente: **Izquierdo Faces, José**

ES 2 372 252 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 para reducir la tasa de pérdida de oxígeno de soluciones acuosas.

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. Número de Serie 60/398.661, presentada el 26 de Julio del 2002, la divulgación completa de la cual es incorporada por la presente por referencia.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere al campo de los sensores electroquímicos, y soluciones de calibración, particularmente a la precisión aumentada y a la vida útil efectiva de los sensores de oxígeno.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] En una variedad de situaciones clínicas es importante medir ciertas características químicas de la sangre del paciente como el pH, hematocritos, la concentración de iones de calcio, iones de potasio, iones de cloruro, iones de sodio, glucosa, lactato, creatinina, urea, la presión parcial de oxígeno (O₂), dióxido de carbono (CO₂), y similares. Estas situaciones varían de una visita de rutina de un paciente en la oficina de un médico a la monitorización de un paciente durante una cirugía a corazón abierto. La velocidad, precisión y otras características de rendimiento requeridas varían con cada situación.

[0004] Típicamente, los sistemas de sensores electroquímicos que proporcionan análisis químicos de sangre son máquinas autónomas o están adaptadas para ser conectadas a una derivación extra-corpórea o a una fuente de sangre ex vivo como una máquina corazón / pulmón usada para mantener un paciente durante la cirugía. Así, por ejemplo, muestras de pruebas pequeñas de sangre ex vivo pueden ser desviadas off-line de las líneas de flujo venosas o arteriales de una máquina corazón / pulmón directamente a una cámara expuesta a un banco de microelectrodos que generan señales eléctricas proporcionales a las características químicas de la muestra de sangre de la fluida en tiempo real.

[0005] Los sistemas de sensores electroquímicos son herramientas analíticas que combinan un componente de reconocimiento químico o bioquímico (por ejemplo, un enzima) con un transductor físico como un electrodo de platino. El componente de reconocimiento químico o bioquímico es capaz de interactuar selectivamente con un analito de interés y de generar, directa o indirectamente, una señal eléctrica a través del transductor. Los sistemas de sensores electroquímicos juegan un papel cada vez más importante en la resolución de problemas analíticos y clínicos, y encuentran aplicación en el campo del diagnóstico médico.

[0006] La selectividad de ciertos componentes de reconocimiento bioquímico hace posible desarrollar sensores electroquímicos que pueden detectar exactamente ciertos analitos biológicos incluso en una mezcla de analitos compleja como es la sangre completa. A pesar del alto grado de selectividad de los sensores electroquímicos, la precisión de tales sensores depende de calibrar el sensor contra una solución de calibración que incluye una concentración conocida de analito. Si la concentración real del analito en la solución de calibración es diferente de la concentración que se asume que hay en la solución, el sensor puede ser calibrado incorrectamente y las lecturas del sensor pueden ser inexactas. El oxígeno en una solución de calibración puede ser suprimido por, por ejemplo, la oxidación de otros componentes de la solución o por contaminantes en la solución. La cantidad de oxidación que tiene lugar en la solución de calibración es impredecible y, durante un periodo de tiempo, puede llevar a un contenido de oxígeno en la solución de calibración diferente del contenido de oxígeno que se estima que existe de la preparación de la solución. Una solución de calibración en la que el contenido de oxígeno es desconocido y puede ser diferente del valor estimado puede llevar a una calibración incorrecta del sensor y a lecturas del sensor inexactas.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0007] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para aumentar la precisión y la vida útil efectiva de un sistema de sensor electroquímico, en particular, un método de reducir la tasa de pérdida de contenido de oxígeno de una solución de calibración requerida para la calibración de un sensor de oxígeno del sistema de sensor electroquímico. De acuerdo a la invención descrita en la presente, la adición de colina a una solución que contiene oxígeno como una solución de calibración, por ejemplo, reduce la tasa a la que el oxígeno es perdido de la solución. La reducción en la tasa de pérdida de contenido de oxígeno de la solución estabiliza el contenido de oxígeno en la solución durante un periodo de tiempo. El contenido de oxígeno estabilizado en una solución de calibración aumenta la vida útil efectiva de la capacidad de la solución de calibración para calibrar exactamente un sensor de oxígeno.

[0008] La presente invención proporciona un método para reducir la tasa de pérdida de contenido de oxígeno en una solución, comprendiendo: proporcionar una solución que tiene un contenido de oxígeno conocido; y añadir una

cantidad seleccionada de colina a la solución, en donde la mencionada cantidad de colina es seleccionada de un intervalo de 5 mmol/L a 100 mmol/L.

5 **[0009]** En una realización, la tasa de pérdida de oxígeno en la solución está en el intervalo de alrededor de 0,05 milímetros de mercurio / mes (mmHg/mes) a alrededor de 5,0 mmHg/mes. En una realización, la colina en la solución incluye cloruro de colina. En realizaciones alternativas, otras sales de colina como el citrato de hidrógeno de colina, el bitartrato de colina, el bicarbonato de colina, el citrato de tricolina, el ascorbato de colina, el borato de colina, el gluconato de colina, el fosfato de colina, di(colina)sulfato de colina y el mucato de dicolina pueden ser fuentes de colina en la solución. En una realización la concentración de colina en la solución es de alrededor de 20 mmol/L.

10 **[0010]** En una realización de la invención, el contenido de oxígeno en la solución está en el intervalo de alrededor de 10 mmHg a alrededor de 300mmHg. En otras realizaciones de la invención, el contenido de oxígeno en la solución es de alrededor de 100 mmHg a alrededor de 180 mmHg.

15 **[0011]** En una realización de la presente invención, la solución para la calibración de un sensor de oxígeno además incluye CO₂. La solución puede también incluir gas de helio. En otra realización la solución puede incluir Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ y/o HCO₃⁻. Tales compuestos pueden funcionar como estándares de calibración para sensores electroquímicos específicos para el compuesto. En otra realización, la solución incluye además un surfactante. La solución puede también incluir un conservante inerte y/o regulador biológico.

20 **[0012]** En una realización de la invención, la solución comprende una solución de calibración.

25 **[0013]** Estos y otros objetos, junto con ventajas y características de la presente invención revelada aquí, serán aparentes a través de la referencia a la siguiente descripción, los dibujos acompañantes, y las reivindicaciones. Además, se entenderá que las características de las varias realizaciones descritas en la presente no son exclusivas mutuamente u pueden existir en varias combinaciones y permutaciones.

30 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0014] Lo precedente y otros objetos, características y ventajas de la presente invención aquí revelada, así como la misma invención serán más completamente entendidos de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas y de las reivindicaciones, cuando se lean junto con los dibujos acompañantes. Los dibujos no están necesariamente a escala, en lugar se pone generalmente el énfasis en ilustrar los principios de la invención.

35 La Figura 1 es un diagrama esquemático de los componentes de un aparato de sensor electroquímico que incluye un cartucho de sensor con un banco de sensores y un bloque térmico para la hidratación y calibración acelerada de los sensores.

40 La Figura 2 recoge un gráfico de barras de tasas de pérdida de concentración de oxígeno de soluciones en presencia o ausencia de cloruro de colina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

45 **[0015]** La presente invención está dirigida a mejorar la vida útil efectiva de las soluciones de calibración para calibrar un sensor de oxígeno estabilizando el contenido de oxígeno de la solución de calibración durante un periodo de tiempo prolongado.

Definiciones

50 **[0016]** Para indicar más claramente y concisamente y describir el contenido que el solicitante refiere como la invención, se proporcionan las siguientes definiciones para ciertos términos usados en la siguiente descripción y reivindicaciones.

55 **[0017]** Como se usa en la presente, el término "electrodo" se refiere a un componente de un dispositivo electroquímico que hace el interfaz entre el conductor eléctrico externo y el medio iónico interno. El medio iónico interno es típicamente una solución acuosa con sales disueltas. El medio puede también incluir proteínas en una matriz estabilizante.

60 **[0018]** Los electrodos son de tres tipos: electrodos de trabajo o indicadores, electrodos de referencia, y electrodos contadores. Un electrodo de trabajo o indicador mide una especie química específica, como un ión. Cuando los potenciales eléctricos son medidos por un electrodo de trabajo, el método es denominado potenciometría. Todos los electrodos selectivos de iones operan por potenciometría. Cuando la corriente es medida por un electrodo de trabajo, el método es denominado amperometría. La medición de oxígeno es realizada por amperometría. Los electrodos de trabajo pueden también funcionar incluyendo un enzima como parte de una capa de enzimas que es parte de una capa compuesta que está en contacto cercano con el electrodo. El enzima, que es específico para un analito particular, puede producir peróxido de hidrógeno, un subproducto de la reacción catalítica del enzima en el

analito. El peróxido de hidrógeno es detectado por el electrodo y convertido en una señal eléctrica. Un electrodo de referencia sirve como un punto de referencia eléctrica en un dispositivo electroquímico contra el que los potenciales eléctricos son medidos y controlados. En una realización, el nitrato de plata-plata forma los electrodos de referencia. Otros tipos de electrodos de referencia son el cloruro de mercurio-mercurioso, el cloruro de potasio o el cloruro de potasio-cloruro plata-plata. Un electrodo contador puede actuar como un disipador para el recorrido de la corriente.

[0019] Como se usa en la presente, el término “sensor” es un dispositivo que responde a variaciones en la concentración de una especie química dada, como la glucosa o el oxígeno, en una muestra, como una muestra de fluido corporal. Un sensor electroquímico es un sensor que funciona en base a un principio electroquímico y requiere al menos dos electrodos. Para mediciones selectivas de iones, los dos electrodos incluyen un electrodo selectivo de iones y un electrodo de referencia. Los electrodos de enzimas amperométricos requieren adicionalmente un tercer electrodo, un electrodo contador. Por otra parte también son comunes, los sensores de enzimas basados en dos electrodos, un electrodo de trabajo y de referencia.

[0020] Como se usa en la presente, el término “electrodo selectivo de iones” se refiere generalmente a un cable de plata recubierto con un cloruro de plata en contacto con una solución reguladora que contiene una concentración de cloruro (la solución interior). La solución reguladora puede ser recubierta con una membrana selectiva de iones polimérica que está en contacto con la solución de prueba. La membrana selectiva de iones típicamente incluye un cloruro de polivinilo (PVC) de alto peso molecular, un plastificante, un ionóforo específico para un ion particular, y una sal de borato. La superficie de una membrana polimérica está en contacto con la muestra de prueba en un lado y con la solución reguladora interior en el otro lado de la membrana.

[0021] Como se usa en la presente, el término “calibración” se refiere al proceso por el que las características de respuesta de un sensor a un analito específico son determinadas cuantitativamente. Para calibrar un sensor, el sensor puede ser expuesto a al menos dos muestras reactivas, cada muestra reactiva teniendo una concentración diferente, conocida de un analito. Las respuestas, es decir, las señales, medidas por el sensor, en relación con las concentraciones del analito en las dos muestras reactivas diferentes, sirven como puntos de referencia para mediciones del analito en muestras que tienen concentraciones desconocidas del analito.

[0022] Como se usa en la presente, el término “contenido de oxígeno” se refiere a la cantidad de oxígeno disuelto en una solución. El contenido de oxígeno de una solución puede ser medido en términos de milímetros de mercurio (mmHg). El contenido de oxígeno de una solución es análogo a la concentración de un analito en la solución.

[0023] Como se usa en la presente, el término “punto de partida en el tiempo” se refiere a un punto en el tiempo durante la vida útil de una solución que contiene oxígeno como, por ejemplo, una solución de calibración. El punto de partida en el tiempo de la solución puede, por ejemplo, coincidir con o seguir inmediatamente la solución que se coloca en un contenedor sellado. La edad de la solución es medida del punto de partida en el tiempo de la solución.

[0024] Como se usa en la presente, el término “contenido de oxígeno original” se refiere al contenido de oxígeno de una solución en el punto de partida en el tiempo de la solución.

[0025] Como se usa en la presente, el término “tasa de pérdida de contenido de oxígeno” se refiere a una tasa a la que el oxígeno es perdido de una solución particular en un contenedor o ambiente particular. La tasa de pérdida de contenido de oxígeno es determinada experimentalmente midiendo la pérdida de contenido de oxígeno de una solución sobre una serie de puntos en el tiempo. Los puntos en el tiempo pueden ser medidos, por ejemplo, diariamente, semanalmente, o mensualmente.

[0026] Como se usa en la presente, el término “tasa estimada de pérdida de contenido de oxígeno” se refiere a, por ejemplo, una mediana o media de tasas de pérdida de concentración de oxígeno de una pluralidad de lotes de una solución. Cada lote de la pluralidad de lotes debe tener composiciones idénticas, métodos de preparación idénticos y existir en contenedores o ambientes idénticos para que la tasa estimada de pérdida de contenido de oxígeno calculada de la pluralidad de lotes sea representativa de la tasa de pérdida de contenido de oxígeno para cualquiera de los lotes. Cualquier variación en las composiciones, métodos de preparación, o contenedores o ambientes entre los lotes puede aumentar la variabilidad de las tasas de pérdida de contenido de oxígeno entre los lotes. Una tasa estimada de pérdida de contenido de oxígeno calculada de una pluralidad de lotes no idénticos puede no ser representativa de cualquier lote individual y en consecuencia puede no representar exactamente la tasa de pérdida de contenido de oxígeno para cualquier solución.

[0027] Como se usa en la presente, el término “contenido de oxígeno estimado” se refiere a un valor de contenido de oxígeno que es calculado por el sistema de sensor electroquímico para, por ejemplo, estimar la cantidad de oxígeno en la solución de calibración. El contenido de oxígeno estimado de la solución de calibración se calcula determinando el producto de la tasa estimada de pérdida de contenido de oxígeno para la solución de calibración y el tiempo transcurrido desde el punto de partida en el tiempo de la solución de calibración. El producto resultante es sustraído del contenido de oxígeno original para determinar el contenido de oxígeno estimado. El contenido de oxígeno estimado es el valor de contenido de oxígeno asignado por el sistema de sensor electroquímico para la

solución de calibración. El contenido de oxígeno estimado de la solución de calibración es el valor usado por el sistema de sensor electroquímico al calibrar el sensor de oxígeno.

Sistema de Sensor Electroquímico

5 **[0028]** En referencia a la Figura 1, el sistema de sensor electroquímico ejemplar 8 emplea un montaje de sensor, generalmente indicado como 10, incorporando una pluralidad de electrodos 9 adaptados para hacer mediciones eléctricas en una muestra, como una muestra de sangre, introducida en el montaje de sensor 10. Las muestras de sangre pueden ser obtenidas por, por ejemplo, flebotomía o están derivadas en una base periódica de un circuito de flujo de sangre extracorpóreo conectado a un paciente durante, por ejemplo, cirugía a corazón abierto. Un sistema electroquímico de un tipo similar es descrito en la U.S.S.N. 09/872.240, la U.S.S.N. 09/871.885, y la U.S.S.N. 09/872.247, la totalidad de cada una de las tres solicitudes es incorporada en la presente por referencia. Un sistema electroquímico de un tipo similar es el sistema GEM Premier 3000 fabricado por Instrumentation Laboratory, Lexington, Massachusetts 02421.

15 **[0029]** El sistema de sensor electroquímico 8 incluye un cartucho desechable 37. Un cartucho de un tipo similar es expuesto en detalle en la Patente U.S. N° 4.734.184, la totalidad de la cual está incorporada por referencia en la presente. El sistema electroquímico 8 también incluye una bomba 26 para extraer fluidos a los electrodos 9, un montaje de calentador de bloque 39 de una máquina de análisis químico de sangre adecuadamente adaptada, y un microprocesador 40.

20 **[0030]** El sistema de sensor electroquímico 8 incorpora en el cartucho 37 al menos dos contenedores preenvasados 14 y 16, cada uno conteniendo una solución de calibración que tienen valores conocidos de los parámetros a ser medidos por el sistema de sensor electroquímico 8. Para propósitos de referencia, la solución contenida dentro del contenedor preenvasado 14 será denominada solución de calibración A, y la solución contenida dentro del contenedor preenvasado 16 será denominada solución de calibración B. El sistema de sensor electroquímico 8 puede incluir un tercer contenedor preenvasado 23 conteniendo la solución de calibración C. Cada uno de los contenedores preenvasados 14, 16 y 23 contiene una cantidad suficiente de su solución de calibración respectiva para permitir que el sistema de sensor electroquímico 8 sea calibrado un número sustancial de veces antes de que el contenedor preenvasado 16 se vacíe, por ejemplo, 1000 veces con la solución de calibración B o 100 veces con la solución de calibración A.

Soluciones de calibración y Contenedores

35 **[0031]** Las siguientes soluciones de calibración no son parte de la presente invención. Una composición de solución de calibración A, preparada a 37° C y a una presión atmosférica tonometrada con un 9% de CO₂, 14% de O₂ y 77% de gas de helio, es como sigue: pH = 6,9; presión parcial de CO₂ (pCO₂) = 63 mmHg; pO₂ = 100 mmHg; Na⁺ = 100 mmol/L; K⁺ = 7 mmol/L; Ca⁺⁺ = 2,5 mmol/L; HCO₃⁻ = 11,5 mmol/L; glucosa = 150 miligramos/decilitro (mg/dL); lactato = 4 mmol/L; creatina = 0,4 mmol/L; creatinina = 0,3 mmol/L; un regulador biológico, por ejemplo, ácido 3-Morfolinopropanosulfónico (MOPS) = 100 mmol/L; un surfactante, por ejemplo, por ejemplo, polioxietileno 23 lauril éter (Brij[®] 35) = 50 miligramos/litro (mg/L); y un conservante inerte, por ejemplo, clorhidrato de 2-metilo-isotiazolin-2-uno (MIT) = 0,3 gramos/litro (g/L).

45 **[0032]** Una composición de solución de calibración B, preparada a 37° C y a una presión absoluta de 700 mmHg tonometrada con un 27 % de O₂, un 5% de CO₂, y un 68% de gas de helio, es como sigue: pH = 7,4; pCO₂ = 34 mmHg; pO₂ = 180 mmHg; Na⁺ = 140 mmol/L; K⁺ = 3,5 mmol/L; Ca⁺⁺ = 1,0 mmol/L; HCO₃⁻ = 20,0 mmol/L; cloruro de clorina = 20 mmol/L; un regulador biológico, por ejemplo MOPS = 100 mmol/L; un surfactante, por ejemplo Brij[®] 35 = 50 mg/L; y un conservante inerte, por ejemplo, MIT = 0,3 g/L.

50 **[0033]** Una solución de calibración C contienen una solución acuosa de sales Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, y HCO₃⁻ con concentraciones de Na⁺ = 140 mmol/L, K⁺ = 4 mmol/L, Ca⁺⁺ = 0,2 mmol/L, y HCO₃⁻ = 13 mmol/L; 15 mmol/L de m-fenilenediamina, 20 mmol/L de sulfito; 50 mg/L de un surfactante, por ejemplo, Brij[®] 35; 0,3 g/L de un conservante inerte, por ejemplo, MIT; 50 mmol/L de un regulador biológico, por ejemplo, MOPS; pH = 7,2; y pCO₂ = 30 mmHg.

55 **[0034]** La solución de referencia puede contener AgNO₃ = 0,5 mmol/L; KNO₃ = 1 mol/L; y un surfactante, por ejemplo, Brij[®] 35 = 150 g/L.

60 **[0035]** Las composiciones de las soluciones de calibración A y B son elegidas de tal forma que para cada una de las características medidas por el sistema de sensor electroquímico 8, por ejemplo, una concentración de Na⁺, se obtiene un par de valores que están espaciados sobre el intervalo de valores permisibles que son medidos por el sistema de sensor electroquímico, proporcionando un punto-2 de calibración equilibrado para el instrumento. La composición de la solución de calibración C es seleccionada para permitir la calibración de oxígeno de bajo nivel.

65 **[0036]** Las soluciones de calibración de las composiciones A y B están preparadas premezclando todos los constituyentes en un cierto orden, empezando con el regulador biológico, y añadiendo después las sales de iones de Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, y HCO₃⁻, por ejemplo, sal de bicarbonato de sodio (NaHCO₃). La glucosa, el lactato, la creatina y la

creatinina pueden ser añadidas a la solución de calibración A antes o después de la adición de las sales. La solución es después tonometrada con oxígeno y CO₂ mezclada con helio para producir el nivel deseado de pCO₂ y pO₂.

[0037] La colina, en la forma de, por ejemplo, cloruro de colina, es añadida a la solución de calibración B durante la adición de las sales. La concentración de colina puede ser seleccionada del intervalos de alrededor de 5 mmol/L a alrededor de 100mmol/L. La concentración de colina puede ser, por ejemplo, de alrededor de 20 mmol/L. La colina puede también ser añadida en la forma de, por ejemplo, uno o más de los siguientes compuestos; citrato de hidrógeno de colina, bitartrato de colina, bicarbonato de colina, citrato de tricolina, ascorbato de colina, borato de colina, gluconato de colina, fosfato de colina, di(colina)sulfato de colina y mucato de dicolina.

[0038] La colina en la solución de calibración B reduce la tasa de pérdida de contenido de oxígeno en la solución de calibración B. El mecanismo por el que la colina reduce la tasa de pérdida de contenido de oxígeno en una solución puede ser como sigue. La colina puede funcionar evitando la oxidación de otros compuestos presentes en la solución, y haciéndolo evita el consumo del oxígeno en la solución en la reacción de oxidación. La colina puede funcionar para bloquear la oxidación de los compuestos por, por ejemplo, interactuando con la molécula de oxígeno, con el compuesto a ser oxidado, o con ambos. La colina en la solución puede también alterar el ambiente acuoso de la solución haciéndola menos conducente a la reacción de oxidación.

[0039] El surfactante y el conservante inerte son también añadidos a la solución durante la preparación de la solución de calibración A o B. Estos dos constituyentes pueden ser añadidos a la solución de calibración A o B en cualquier momento durante la preparación de estas soluciones.

[0040] La solución de calibración C es preparada por un procedimiento ligeramente diferente. El regulador biológico y ciertas sales (sales de iones de Na⁺, K⁺, y Ca⁺⁺) son añadidos al agua y la solución es tonometrada con helio para llevar el pO₂ a menos de 30 mmHg. Después, los químicos restantes (sulfito, por ejemplo, sulfito de sodio, sal de iones de HCO₃⁻, por ejemplo, bicarbonato de sodio, y m-fenilenediamina) son añadidos a la solución y la mezcla final es tonometrada con una mezcla de pCO₂ y helio para producir el nivel de pCO₂ deseado. El surfactante y el conservante inerte son también añadidos a la solución durante la preparación de la solución de calibración C. Estos dos constituyentes pueden ser añadidos a la solución de calibración C en cualquier momento durante la preparación de esta solución.

[0041] La temperatura y la presión a la que las soluciones de calibración son preparadas y sus métodos de envasado pueden ser seleccionados para evitar la posibilidad de que gases disueltos salgan de la solución al contenedor y para minimizar la tendencia de los gases de penetrar a través de los materiales extremadamente impermeables del contenedor. Las soluciones de calibración pueden ser envasadas con las soluciones llenando completamente los contenedores, de tal forma que no hay espacio de cabeza, evacuando los contenedores antes de llenarlos de la manera que será posteriormente descrita. La eliminación de un espacio de cabeza en un contenedor es importante para evitar que el oxígeno disuelto en la solución de calibración se difunda fuera de la solución en el espacio de cabeza. La difusión del oxígeno de la solución en el espacio de cabeza puede causar que la tasa de pérdida de concentración de oxígeno en la solución aumente de una manera impredecible.

[0042] Llenando la solución de calibración en los contenedores preenvasados evacuados y de paredes flexibles 14, 16, 23 a temperaturas elevadas y presión subatmosférica, la solución no tendrá una tendencia a temperatura de uso más baja a desgasificar y producir así burbujas de gas en el contenedor. Si se produce desgasificación, las concentraciones de gases en la solución se verán afectadas, creando posiblemente una concentración de oxígeno impredecible en la solución. De manera similar, las soluciones de calibración son preferiblemente no envasadas a una presión que sea demasiado baja, es decir, no por debajo de alrededor de 625 mm de mercurio, porque la capacidad absorbente de la solución para los gases puede aumentar mientras la presión del envase disminuye, y por debajo de ese valor de presión la capacidad absorbente de la solución puede ser suficientemente alta para atraer gases a través de la leve permeabilidad inherente de incluso el material de envasado flexible más impermeable de gas, durante periodos de tiempo prolongados. En consecuencia, se prefiere una presión de envasado en el intervalo de 625 – 700 mm de mercurio.

[0043] En una realización, la solución de calibración puede ser preparada a una temperatura en exceso de su temperatura de uso pretendida, reduciendo de este modo la tendencia para desgasificarse de los gases disueltos a temperatura más baja. Esto coopera con el envasado de presión reducido para minimizar la posibilidad de desgasificación. Las soluciones de calibración A y B pueden cada una ser, por ejemplo, preparadas a una temperatura por encima de sus respectivas temperaturas de uso pretendidas a una presión controlada cercana a la presión atmosférica. A través del uso de temperatura elevada (por ejemplo 37° C), las soluciones de calibración pueden ser preparadas a alrededor de la presión atmosférica sin ninguna posibilidad de microburbujas posteriores dentro del contenedor o transferencia de gas a través del contenedor cuando se envasa en un contenedor impermeable de gas flexible con cero espacio de cabeza.

[0044] Los contenedores preenvasados de solución de calibración 14, 16, 23 pueden estar formados de sobres. Estos sobres pueden estar formados, por ejemplo, de hojas rectangulares, termoselladas en los extremos y termoselladas en una esquina a un vástago de entrada de la válvula 18 que es usado para propósitos de llenado. En la realización preferida ilustrada, los contenedores preenvasados 14, 16, y 23 y las líneas de contenedor

preenvasado 20, 22 y 25 están formadas en un grupo unitario con la válvula 18 de tal forma que el espacio muerto de la fase de gas en las líneas 20, 22, 25 es así evitado. En un procedimiento preferido para purgar y llenar las bolsas de sobre, un abolsa es primero evacuada y después llenada con la solución preparada. La bolsa es después agitada mientras el exceso de solución fluye continuamente fuera de la bolsa. Este proceso retira cualquier burbuja de gas residual de la bolsa. La solución es después sellada en el contenedor. En una realización preferida los contenedores preenvasados 14, 16 y 23 incluyen contenedores impermeables al gas que evitan sustancialmente la difusión del oxígeno dentro o fuera del contenedor, cualquiera de las cuales alteraría el contenido de oxígeno estimado usado para calibrar el sensor de oxígeno.

[0045] Las soluciones de calibración en los contenedores preenvasados 14, 16 y 23 tienen una estabilidad excelente y una vida útil larga. Cuando las soluciones de calibración A, B y C están a temperatura de uso y a presión atmosférica, hay una posibilidad mínima de cualquier desgasificación del líquido que forme burbujas de gas dentro de los contenedores preenvasados 14, 16 y 23. Para mejorar más la vida útil de la solución de calibración B la fluctuación en el contenido de oxígeno en la solución de calibración B puede ser estabilizada por el método de la invención. Se puede añadir cloruro de clorina a la solución de calibración B para reducir la tasa de pérdida de contenido de oxígeno de la solución, estabilizando así el contenido de oxígeno en la solución.

Calibración del Sensor de Oxígeno

[0046] El sensor de oxígeno del sistema de sensor electroquímico puede ser calibrado a un punto de calibración superior con referencia a la solución de calibración B y a un punto de calibración más bajo con referencia a la solución de calibración C. La solución de calibración C tiene una concentración de oxígeno de aproximadamente cero como resultado del sulfito barredor de oxígeno presente en la solución. La solución de calibración B es formulada originalmente para contener un contenido de oxígeno original de 180 mmHg.

[0047] El contenido de oxígeno de la solución de calibración B tiende a disminuir durante el tiempo y así difiere del contenido de oxígeno original en un punto del tiempo siguiendo el punto de partida en el tiempo de la solución. Esta disminución en el contenido de oxígeno puede ser medido por la tasa de pérdida de contenido de oxígeno de la solución de calibración B. La causa subyacente de la tasa de pérdida de contenido de oxígeno de la solución de calibración B puede ser la difusión de oxígeno fuera de la solución o una reacción de oxidación que tiene lugar en la solución. La tasa de pérdida de contenido de oxígeno de la solución puede también variar impredeciblemente entre diferentes lotes de una solución de calibración idéntica debido a, por ejemplo, variaciones en los materiales con los que la bolsa de calibración está hecha, variaciones en el proceso de sellado de la bolsa de calibración, variaciones en la temperatura de almacenamiento durante la vida útil, e impurezas que pueden estar presentes en la solución de calibración B.

[0048] Una tasa impredecible de pérdida de contenido de oxígeno en la solución de calibración B puede causar que el contenido de oxígeno estimado difiera del contenido de oxígeno de la solución de calibración B. Esta diferencia en los valores entre el contenido de oxígeno estimado y el contenido de oxígeno real de la solución de calibración B puede resultar en la mala calibración del sensor de oxígeno. La calibración de un sensor de oxígeno se produce asignando el valor del contenido de oxígeno estimado de la solución de calibración B a la medición por el sensor de oxígeno del contenido de oxígeno de la solución de calibración B. El grado al que difiere el contenido de oxígeno estimado de la solución de calibración B del contenido de oxígeno de la solución de calibración B es el grado de error de la calibración del sensor de oxígeno.

[0049] La colina, cuando se añade a una solución que contiene oxígeno, disminuye la tasa de pérdida de contenido de oxígeno de una solución, y estabiliza de este modo el contenido de oxígeno en la solución. Una tasa estabilizada de pérdida de contenido de oxígeno reduce el grado potencial de diferencia entre el contenido de oxígeno estimado y el contenido de oxígeno en la solución de calibración B, permitiendo de este modo una precisión aumentada en la calibración del sensor de oxígeno. La precisión aumentada de la calibración del sensor de oxígeno también extiende la duración de la vida útil de la solución de calibración B. La duración de la vida útil extendida de la solución de calibración B se debe a la cantidad aumentada de tiempo que debe transcurrir para que una diferencia entre el contenido de oxígeno estimado y el contenido de oxígeno de la solución de calibración B sea lo suficientemente grande para evitar una calibración precisa del sensor de oxígeno.

EJEMPLIFICACION

[0050] Las muestras de prueba de diferentes soluciones de calibración etiquetadas muestra 1, muestra 2, muestra 3, muestra 4 y muestra 5, se prepararon como sigue. Las muestras 1 y 2 eran idénticas a la solución de calibración B sin cloruro de colina añadido. Las muestras 1 y 2 contenían 15 y 30 unidades/ml de heparina, respectivamente. La heparina es un compuesto que se sabe aumenta las tasas de decaimiento de oxígeno, y añadida a las muestras 1-5 funciona para simular un compuesto degradante de oxígeno que puede ser encontrado en la solución de calibración B. Las muestras 3, 4 y 5 eran idénticas a la solución de calibración B con 20 mmol/L de cloruro de colina añadido. Las muestras 3 y 4 incluían 30 unidades/ml de heparina y eran por lo demás idénticas en su composición. La muestra 5 difería de las muestras 3 y 4 por la inclusión de 60 unidades/ml de heparina. En consecuencia, las

muestras 2, 3 y 4 tenían concentraciones idénticas de heparina, las muestras 3 y 4 incluían cloruro de colina, y la muestra 2 no incluía cloruro de colina.

5 **[0051]** Para la prueba, las concentraciones de oxígeno de los cinco tipos de muestra fueron analizadas una vez al mes durante un periodo de 6 meses. En referencia a la Figura 2, se representa un gráfico de barras incluyendo la tasa de pérdida de contenido de oxígeno de las cinco muestras de prueba. Cada una de las cinco barras representadas en la Figura 2 representan la media de tres muestras preparadas independientemente idénticas. Es presente en las muestras que incluían cloruro de colina una reducción significativa en las tasas de pérdida de contenido de oxígeno. El cloruro de colina en la solución de calibración B como parte de una solución de sistema de sensor electroquímico funciona de manera similar al bajar las tasas de decadencia de oxígeno y aumenta de este modo la vida útil efectiva de la solución de calibración B.

10 **[0052]** La colina añadida a la solución de calibración B en una concentración de 20 mmol/L o mayor es suficiente para reducir la tasa de pérdida de contenido de oxígeno en la solución de calibración B de manera suficiente para extender la vida útil efectiva de la solución de calibración B. Las concentraciones de colina menores de 20 mmol/L pueden no reducir la tasa de pérdida de contenido de oxígeno en la solución de calibración B en la misma medida que una concentración de 20 mmol/L. Una concentración de colina de 100 mmol/L o menor es suficiente para minimizar la interferencia potencial de la colina con analitos en la solución de calibración B, o con electrodos con los que la solución de calibración B entra en contacto. La adición de colina a la solución de calibración B en concentraciones mayores de 100 mmol/L aumenta el potencial de que se den interferencias entre la colina en la solución de calibración B y los analitos en la solución de calibración B, o entre la colina en la solución de calibración B y los electrodos en contacto con la solución de calibración B.

15 **[0053]** La función de la colina en la solución de calibración B es fácilmente aplicada a otras soluciones que contienen oxígeno. Un aspecto de la invención se refiere a un método de estabilizar el contenido de oxígeno de una solución por la adición de colina a la solución. Este método es aplicable a cualquier tipo de solución que contenga oxígeno disuelto y es beneficioso para que el contenido de oxígeno de la solución permanezca estable. Esto incluye soluciones relacionadas con aplicaciones clínicas, farmacéuticas, e industriales.

25

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para reducir la tasa de pérdida de contenido de oxígeno en una solución, que comprende:
proporcionar una solución que tiene un contenido de oxígeno conocido; y
añadir una cantidad seleccionada de colina a la solución,
donde la mencionada cantidad de colina es seleccionada de un intervalo de 5 mmol/L a 100 mmol/L,
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en donde la cantidad de colina añadida a la mencionada solución comprende 20 mmol/L.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en donde la colina comprende al menos uno de cloruro de colina, citrato de hidrógeno de colina, bitartrato de colina, bicarbonato de colina, citrato de tricolina, ascorbato de colina, borato de colina, gluconato de colina, fosfato de colina, di(colina)sulfato de colina y mucato de dicolina.
- 20 4. El método de la reivindicación 1, en donde el mencionado contenido de oxígeno está en un intervalo de alrededor de 10 mmHg a alrededor de 300 mmHg; opcionalmente en donde el mencionado contenido de oxígeno comprende
(i) alrededor de 100 mmHg; o
(ii) alrededor de 180 mmHg
5. El método de la reivindicación 1, en donde la mencionada solución comprende una solución de calibración.
6. El método de la reivindicación 1, en donde la mencionada solución comprende al menos uno de CO₂; gas de helio; Na⁺; K⁺; Ca⁺⁺; HCO₃⁻; un surfactante; un conservante inerte; y un regulador biológico.

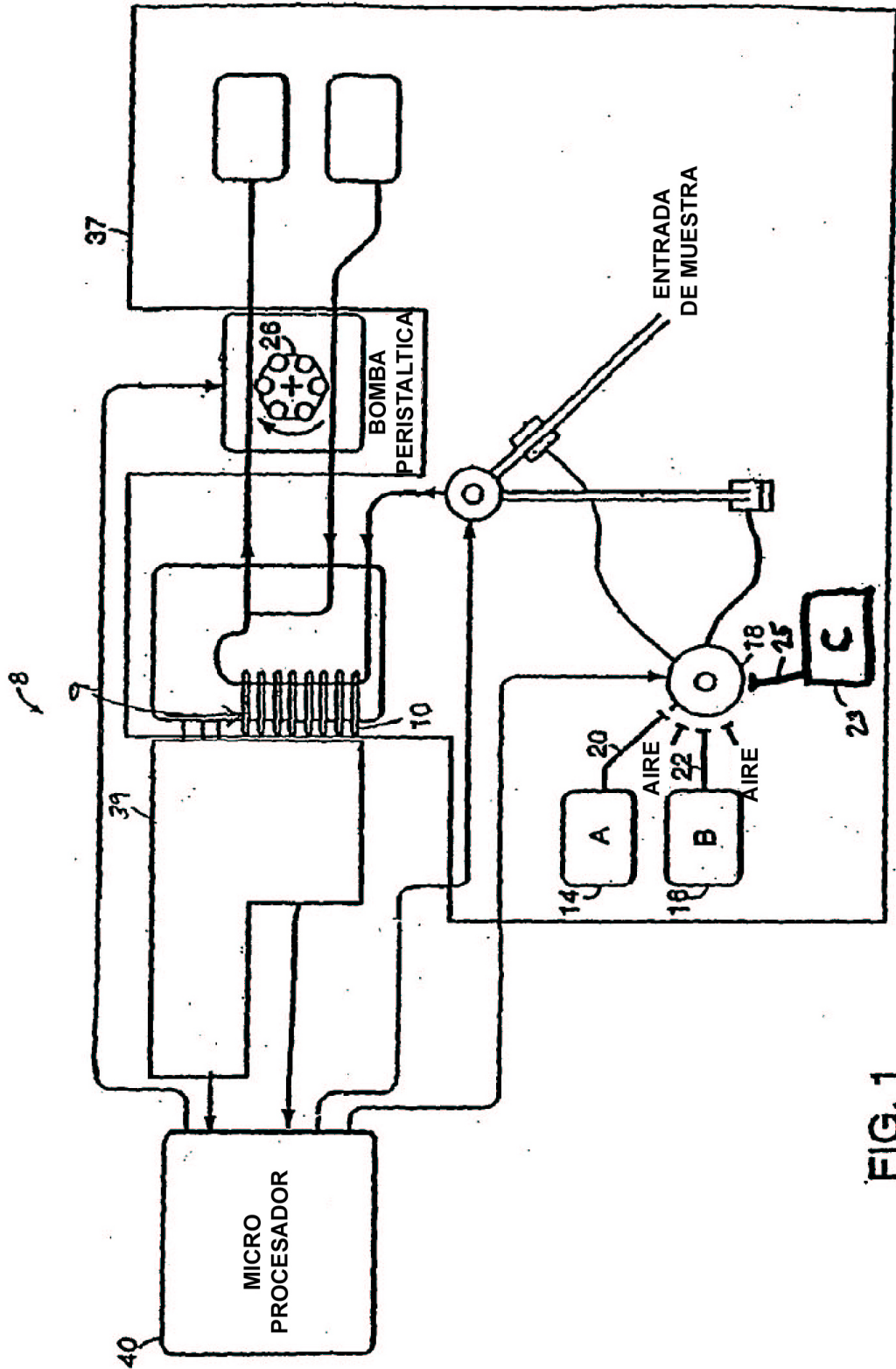


FIG. 1

FIG. 2

