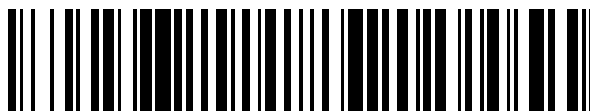


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 032**

51 Int. Cl.:

G01N 33/49 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2005** **E 05761370 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 1774324**

54 Título: **Sensor electroquímico para mediciones in vivo o ex vivo de la presión parcial de dióxido de carbono de tejido vivo**

30 Prioridad:

16.07.2004 GB 0416004

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2013

73 Titular/es:

SENSOCURE AS (100.0%)
Raveien 205
3184 Horten, NO

72 Inventor/es:

OMTVEIT, TORE y
MIRTAHERI, PEYMAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 415 032 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

Sensor electroquímico para mediciones *in vivo* o *ex vivo* de la presión parcial de dióxido de carbono de tejido vivo.

La invención se refiere a un sensor fisiológico, en particular, para la presión parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), por ejemplo, *in vivo* o *ex vivo*, por ejemplo, en o sobre las superficies de tejidos u órganos corporales.

- 5 La isquemia es un término médico para una deficiencia de suministro de sangre a un órgano. Si es severa, puede conducir a muerte del tejido afectado (infarto). Se puede proporcionar un sensor para medir la $p\text{CO}_2$ del tejido, que es un parámetro que aumenta de forma significativa durante las etapas temprana y reversible de la isquemia. Dicho sensor proporciona preferiblemente la capacidad para identificar el comienzo de eventos de isquemia a través de datos de tiempo real.
- 10 La isquemia es la causa más prevalente de muerte en el mundo occidental. Así, por ejemplo, el infarto de miocardio, el infarto cerebral y otras afecciones caracterizadas por hipoperfusión a uno o más órganos, son factores principales en la mortalidad.

La reperfusión, inversa de la isquemia, es frecuentemente posible si se detecta una isquemia a tiempo. De este modo, la detección temprana de isquemia seguida por tratamiento químico apropiado (por ejemplo, un agente tal como

- 15 estreptocinasa, urocinasa o t-PA, el cual sirve para lisar trombos o émbolos) o intervención quirúrgica, pueden salvar el órgano afectado así como la vida del paciente.

Mientras que el corazón puede ser monitorizado de forma continua para detectar isquemias usando un electrocardiógrafo (ECG), otros órganos pueden llegar a ser severamente isquémicos e incurrir en daño irreversible antes de que se detecte algún síntoma. De hecho, muchos órganos son "silentes" cuando llegan a la isquemia. El

- 20 fenómeno de infarto de miocardio silencioso es ahora bien reconocido. Además, el hígado y riñón pueden ser severamente isquémicos sin síntomas de alerta antes de que el daño al órgano sea irreversible.

Se sabe que existe una correlación característica entre la $p\text{CO}_2$ en o sobre la superficie de un órgano y la presencia de una isquemia en dicho órgano. Durante la acidosis metabólica del tejido, por ejemplo, durante el metabolismo anaeróbico que se produce en una isquemia, en cualquier órgano o tejido se forman grandes cantidades de dióxido de carbono. El CO_2 es, en términos prácticos, libremente permeable a través de la membrana celular y puesto que en la isquemia el flujo sanguíneo para transportar el CO_2 , está ausente o restringido, se producirá acumulación de CO_2 en el tejido isquémico y la $p\text{CO}_2$ aumentará en o sobre el tejido isquémico. En general, en el cuerpo sano, la $p\text{CO}_2$ máxima en la sangre (sangre venosa) es 7-10 kPa y la $p\text{CO}_2$ máxima en tejido sano (aeróbico), es aproximadamente 1-6 kPa superior, aunque el máximo puede variar entre órganos, por ejemplo, 8-12 kPa para el riñón, 7-11 kPa para el

- 25 hígado, 8-12 kPa para la serosa intestinal, y 12-19 kPa para mucosa intestinal. Cuando el aporte de oxígeno cae por debajo del nivel crítico de suministro de oxígeno, los valores de $p\text{CO}_2$ medidos en el tejido, pueden elevarse de 3 a 10 veces y los niveles elevados de $p\text{CO}_2$, dan una indicación clara de metabolismo anaeróbico y por ello, si es apropiado, de isquemia.

Un sensor simple particularmente adecuado para la medición de $p\text{CO}_2$, especialmente como parte de una técnica para la monitorización de isquemias, se describe en el documento WO 00/04386.

- 35

El sensor comprende una cámara cerrada unida, al menos parcialmente, por una membrana permeable a dióxido de carbono y sustancialmente hermética al agua. La cámara contiene al menos dos electrodos y una película de líquido sustancialmente exento de electrolito, tal como agua desionizada. El líquido entra en contacto con la membrana y ambos electrodos, de manera que el dióxido de carbono que cruza la membrana, aumenta la concentración de iones bicarbonato en el, y por tanto, la conductividad del, líquido.

- 40

Los autores de la presente invención han identificado que en algunas circunstancias, incluso una membrana sustancialmente hermética puede permitir el transporte de fluido a través de la membrana si existe un gradiente osmótico suficientemente grande a través de la membrana. Por ejemplo, si se usa el sensor *in vivo*, puede ocasionarse una presión osmótica suficientemente grande a través de la membrana por la diferencia en osmolaridad entre el cuerpo y el líquido en la cámara, provocando que el agua cruce la membrana. Esto es indeseable puesto que se verá afectada la concentración de iones de bicarbonato en la cámara.

- 45

La presente invención busca solucionar este problema recientemente identificado.

Considerada desde un primer aspecto, la invención proporciona un dispositivo sensor fisiológico para la medición de $p\text{CO}_2$, comprendiendo el dispositivo:

- 50 una cámara cerrada unida, al menos parcialmente, por una membrana permeable a dióxido de carbono; y
- al menos dos electrodos dentro de la cámara,
- en el que la cámara contiene un líquido sustancialmente exento de electrolito, en contacto con los electrodos y la membrana, y

en el que el líquido contiene un excipiente no iónico.

De este modo, de acuerdo con la invención, el líquido en la cámara contiene un excipiente no iónico. De este modo, la osmolaridad del líquido en la cámara se puede aumentar para prevenir la salida del líquido a través de la membrana, sin afectar las características eléctricas del líquido.

- 5 El excipiente debe tener al menos concentración isotónica, es decir, debe ser isosmótico con una solución acuosa de NaCl 0,9% p/v. Así, la osmolaridad del excipiente en la cámara puede ser mayor que la de NaCl acuoso p/v 0,9%, preferiblemente mayor que la de NaCl acuoso p/v 1,8% (dos veces la concentración isotónica). Se pueden usar osmolaridades mayores que la de NaCl acuoso p/v 4,5% (cinco veces la concentración isotónica), o incluso mayores que la de NaCl acuoso p/v 9% (diez veces la concentración isotónica).
- 10 Se puede usar cualquier excipiente adecuado que es añadido a la reacción de bicarbonato en la cámara. El excipiente también debe ser soluble en el líquido, por ejemplo, agua. De forma deseable, el excipiente es también un excipiente farmacéuticamente aceptado para uso intravenoso y con baja viscosidad para el llenado simple de la cámara. El excipiente debe ser preferiblemente esterilizable y estable al almacenamiento. De forma deseable, el excipiente debe inhibir el crecimiento microbiológico.
- 15 Un excipiente adecuado es polietilenglicol (PEG) y el excipiente actualmente preferido es propilenglicol.

Sustancialmente exento de electrolito significa que el líquido tiene una osmolaridad iónica no mayor que la de una solución acuosa de cloruro de sodio 5 mM a 37 °C, preferiblemente no más que la de una solución de cloruro de sodio 500 µM, más especialmente, no mayor que la de una solución de HCl 10^{-5} a 10^{-6} .

- 20 Preferiblemente, el líquido en contacto con los electrodos es acuoso y especialmente de manera preferible es agua, sustancialmente exenta de electrolito, como se ha definido antes. Del mismo modo, se pueden usar otros disolventes que reaccionan con CO₂ aumentando o disminuyendo su conductancia, por ejemplo, por la producción o neutralización de iones. En la práctica, sin embargo, se ha encontrado que funciona particularmente bien el agua desionizada o destilada con o sin la adición de un ácido fuerte (por ejemplo HCl) a una concentración de 0,1 a 100 µM, preferiblemente de 0,5 a 50 µM, ~~as~~ especialmente de aproximadamente 1 µM. La función de esta pequeña
- 25 adición de ácido es, en general, mantener el pH del líquido en 6 o por debajo para evitar contribuciones significativas a la conductancia por iones hidroxilo y mantener la linealidad de las mediciones de pCO₂.

- 30 Los componentes primarios del sensor de pCO₂ son una cámara de electrodo, una membrana permeable a CO₂ que forma al menos parte de la pared de la cámara de electrodo, primer y segundo electrodos que tienen superficies dentro de dicha cámara (o que proporcionan superficies internas a dicha cámara), y un líquido (en general, agua sustancialmente exenta de electrolito) en la cámara de electrodo en contacto con la membrana y el primer y segundo electrodos. El sensor incluye, o se puede conectar a, una fuente de energía CA, un dispositivo para determinar la conductancia (resistencia), un generador de señal (el cual puede ser parte del medio de determinación), y opcionalmente un transmisor de señal.

- 35 El mecanismo por el cual se determina la pCO₂ usando el dispositivo sensor de la invención es directo. En un disolvente prático puro, por ejemplo, agua, la resistencia eléctrica es elevada a causa de la falta de especies iónicas. La adición de CO₂ da origen a la formación (con agua) de iones H⁺ y HCO₃⁻ y, de este modo, una reducción de la resistencia eléctrica. Puesto que el único factor responsable de la reducción en la resistencia en el sensor es el CO₂ que pasa a través de la membrana, el cambio en la resistencia permite la medición de la pCO₂.

- 40 A partir de la constante de equilibrio para el equilibrio de H₂O + CO₂ a H⁺ + HCO₃⁻, la concentración de CO₂ es igual a la αpCO₂ (donde α a 25 °C es 0,310). La conductividad eléctrica de protones es G_{H⁺} = 349,8 S·cm²/mol, que para hidroxilos es G_{OH⁻} = 198,3 S·cm²/mol y para bicarbonato es G_{HCO₃⁻} = 44,5 S·cm²/mol. Las concentraciones de H⁺ y OH⁻ varían inversamente, y las concentraciones de H⁺ y HCO₃⁻ son directamente proporcionales a la pCO₂. Así, la conductancia total de la solución es, efectivamente proporcional a la pCO₂, puesto que la contribución de OH⁻ es mínima. La conductividad de la solución G_{solución} viene dada de este modo por

$$45 \quad G_{\text{solución}} = \theta_{\text{H}^+} [\text{H}^+] G_{\text{H}^+} + \theta_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-] G_{\text{OH}^-} + \theta_{\text{HCO}_3^-} [\text{HCO}_3^-] G_{\text{HCO}_3^-}$$

donde θ_{H^+} , θ_{OH^-} y $\theta_{\text{HCO}_3^-}$ son los coeficientes de actividad para las tres especies iónicas.

La Tabla I siguiente, muestra a modo de ejemplo, valores de pCO₂ y pH medidos y los valores calculados correspondientes para concentraciones de H⁺, OH⁻ y HCO₃⁻, que muestran el aumento de H⁺ y HCO₃⁻ con el aumento de pCO₂.

Número de muestra	pCO ₂ (kPa)	pH	(mmol)	[OH] (mmol/l)	[HCO ₃] (mmol/l)
1	6,38	5,141	7,23E-06	1,38E-09	7,23E-06
2	9,64	5,060	8,71E-06	1,15E-09	8,71E-06
3	15,37	4,891	1,29E-05	7,78E-10	1,29E-05
4	25,88	4,760	1,74E-05	5,75E-10	1,74E-05

Número de muestra	pCO ₂ (kPa)	pH	(mmolM)	[OH] (mmol/l)	[HCO ₃] (mmol/l)
5	31,48	4,664	2,17E-05	4,61E-10	2,17E-05

(pCO₂ y pH medidos con un analizador de gas de sangre estándar, System ABL® 625 a 37 °C).

La conductividad eléctrica se mide en la película de disolvente en el sensor de la invención. Esto se puede realizar aplicando un voltaje constante (o corriente) a los electrodos y midiendo los cambios de corriente (o voltaje) que corresponden a los cambios en la conductividad a medida que conforme el CO₂ entra en el solvente a través de la membrana. Preferiblemente sin embargo, se aplica un voltaje con función de onda sinusoidal alterna con un valor pico constante, y se mide la caída de voltaje a través de los electrodos. La conductividad de la solución es entonces igual a la corriente que pasa a través del electrodo dividido por la caída de voltaje a través de los electrodos.

El sensor de pCO₂ puede funcionar aplicando un potencial eléctrico alterno a los electrodos, por medio de lo cual, se produce un corriente alterna en el líquido. El líquido debe ser reactivo al dióxido de carbono para alterar su conductancia. El potencial eléctrico puede tener una frecuencia de 20 a 10.000 Hz, preferiblemente 100 a 4.000 Hz.

Los sensores de pCO₂ de la invención están provistos de, o pueden ser conectados a, una fuente de energía eléctrica dispuesta para aplicar un potencial eléctrico alterno a través de los electrodos con una frecuencia de 100 a 10.000 Hz. La frecuencia es preferiblemente mayor de 1 kHz. La frecuencia es preferiblemente menor de 5 kHz, más preferiblemente, menor de 2 kHz. A frecuencias por debajo de 100 Hz, la sensibilidad de la determinación de pCO₂ es menor, debido a la electropolarización y, por otro lado, el tiempo de respuesta del instrumento llega a ser excesivamente lento, mientras que a frecuencias superiores a 10 kHz, la sensibilidad es nuevamente menor debido a la baja impedancia de las capacitancias en el sensor.

La fuente de energía puede ser una fuente de energía de CA o, de forma alternativa, una fuente de CC, combinada con un oscilador, es decir, una combinación que constituye en conjunto, una fuente de energía de CA.

La fuente de energía es preferiblemente tal, que la densidad de corriente máxima a través del líquido en los electrodos no es mayor de 50 A/m², preferiblemente no mayor de 30 A/m², más preferiblemente, no mayor de 20 A/m², en particular, no mayor de 10 A/m², y lo más preferiblemente, aproximadamente 1 A/m² o inferior. Valores superiores de densidad de corriente de 20 A/m² o superiores solo deben usarse a las frecuencias superiores, por ejemplo, 1-10 kHz. La densidad de corriente máxima más pequeña se determina por límites de detección, pero se pueden usar valores menores de 10⁻⁸ A/m². Sin embargo, la densidad de corriente máxima más pequeña será en general, al menos 0,1 µA/m².

Operando tales densidades de corriente y frecuencias de voltaje, y mediante una construcción apropiada, el sensor puede determinar la conductancia/resistencia del líquido en el que migra el CO₂, sin pérdida significativa de exactitud que se origine como un resultado de la electropolarización de los electrodos.

Para una exactitud particularmente alta, el potencial o corriente a través de los electrodos (y, por ello, la resistencia o conductancia del líquido entre el electrodo), se determina usando un amplificador sensible a fase ajustado a la misma frecuencia que la del generador de voltaje o fuente de energía eléctrica.

Por otro lado, se prefiere incorporar en la detección un filtro de alto paso para seleccionar la corriente con una frecuencia menor de 100 Hz, preferiblemente menor de 150 Hz. El filtro es preferiblemente un filtro pasivo, por ejemplo, un condensador y un resistor.

La fuente de energía y el circuito detector pueden, si se desea, estar incluidos en el sensor de la invención. En este caso, si se desea que el sensor sea inalámbrico, preferiblemente también se dotará de medios que permitan la detección de la señal de forma remota, por ejemplo, un transmisor, por ejemplo, un transmisor de RF. De esta forma, el sensor puede ser implantado, por ejemplo, en un paciente en riesgo.

Se puede proporcionar otro electrodo, que está eléctricamente conectado al paciente, por ejemplo, a la piel del paciente. La señal de este electrodo adicional, puede ser procesada con la señal del sensor para compensar el ruido electromagnético del paciente.

Los efectos de electropolarización se reducen de forma considerable aumentando el área de la superficie de los electrodos en contacto con el líquido, por ejemplo, situando los electrodos en cavidades dispuestas lejos del plano de la membrana, o usando superficies de electrodos no planas, por ejemplo, superficies rugosas o con textura. Por tanto, en general, es deseable tener la relación del área de la superficie del electrodo al contacto del líquido lo más alta posible, y la profundidad de líquido lo más baja posible respecto a un valor tan alto como sea posible de su área de contacto con la membrana. De esto modo, se reduce el tiempo de respuesta, se reduce la electropolarización, se pueden usar frecuencias más bajas y se reducen considerablemente los efectos capacitancia parásita.

La mayor resistencia eléctrica con respecto a la resistencia en los electrodos puede lograrse restringiendo el área de la sección transversal de la trayectoria eléctrica a través del líquido entre los electrodos en la zona en la que el líquido está en contacto con la membrana, por ejemplo, disminuyendo la profundidad del líquido para una parte de la trayectoria entre los electrodos, y/o garantizando un área de contacto relativamente grande entre cada electrodo y el

líquido.

La resistencia del líquido en la membrana y entre los electrodos se puede aumentar mediante el uso de elementos estructurales para definir canales de líquido a través de la membrana entre los electrodos, por ejemplo, disponiendo la membrana a través de, o adyacente a, una porción de pared de cámara aislante en la que se forman tales canales, por ejemplo, por ataque químico. Del mismo modo, puede disponerse un separador poroso entre la membrana y la pared de la cámara para definir la profundidad del líquido.

De hecho, tales separadores son importantes para usar en lugares en los que, bajo las condiciones de presión experimentadas en uso, la membrana es suficientemente flexible y la profundidad del líquido detrás de la membrana es suficientemente pequeña, para que la conductancia medida varíe con la presión.

10 En una disposición preferida, el sensor comprende:

un cuerpo de sensor que tiene un eje longitudinal;

al menos dos electrodos separados en una dirección transversal al eje longitudinal del cuerpo de sensor;

una pluralidad de elementos de soporte que se extienden hacia el exterior del eje del cuerpo de sensor y que definen entre elementos de soporte adyacentes al menos un canal de líquido que proporciona una trayectoria de fluido entre los electrodos; y

15 una membrana permeable a gas soportada por los elementos de soporte y que proporciona una pared externa del(los) canal(es) de líquido.

Esta disposición proporciona una configuración compacta del sensor con una geometría longitudinal que es adecuada para inserción en un órgano. Además, los elementos de soporte son capaces de proporcionar soporte físico a la membrana, así como también definir canales de líquido de área de sección transversal pequeña, que permiten la medición exacta.

20 Para reducir el efecto de electropolarización citado antes, los electrodos pueden estar localizados en un hueco en el cuerpo de sensor que tenga un área de sección transversal mayor que los canales de líquido. De esta forma, la densidad de corriente alrededor de los electrodos se reduce por el volumen mayor de líquido.

25 Los electrodos del sensor, pueden extenderse longitudinalmente, por ejemplo, paralelos al eje longitudinal del cuerpo de sensor.

De manera similar, el (los) canal(es) de líquido pueden ser transversales, por ejemplo, perpendiculares al eje longitudinal del cuerpo de sensor. En una disposición preferida, el sensor comprende una pluralidad de canales de líquido. Por ejemplo, el sensor puede comprender al menos, tres canales de líquido.

30 Los elementos de soporte pueden ser transversales al eje longitudinal del cuerpo de sensor. Por ejemplo, los elementos de soporte pueden ser perpendiculares al eje longitudinal del cuerpo de sensor en la dirección circunferencial. En una disposición preferida, los elementos de soporte están en la forma de anillos conformados alrededor del eje longitudinal del cuerpo de sensor. La sección transversal de los elementos de soporte puede ser cualquier forma adecuada. Se ha encontrado en particular, que elementos de soporte con una sección transversal sustancialmente triangular, en particular de diente de sierra, son particularmente fácilmente conformados mediante moldeo por inyección. De forma alternativa, se puede usar una sección transversal sustancialmente rectangular. Los elementos de soporte se pueden conformar de forma solidaria con el cuerpo de sensor, por ejemplo, mediante moldeo por inyección. El sensor preferiblemente comprende al menos, cuatro elementos de soporte.

40 El cuerpo de sensor y/o el sensor, pueden ser en general cilíndricos. La membrana puede estar dispuesta para circundar el cuerpo de sensor.

La geometría descrita puede ser aplicada a cualquier sensor adecuado. En la disposición preferida, el sensor es un sensor de $p\text{CO}_2$.

45 Cuando el sensor se construye con la película líquida en su lugar, los electrodos son preferiblemente de, están metalizados con, un material inerte, de manera tal que la resistividad del líquido no cambiará significativamente con el almacenamiento. Los materiales adecuados incluyen platino (especialmente negro de platino), oro, plata, aluminio y carbono. El oro es particularmente preferido. En general, se prefieren electrodos inertes que no generan iones solvatados.

50 La membrana puede ser cualquier material que sea permeable a CO_2 , y sustancialmente impermeable al disolvente del líquido, cualquier electrolito y agua. Se pueden usar politetrafluoroetileno, por ejemplo, Teflón®, caucho de silicona, polisiloxano, poliolefinas u otras películas poliméricas aislantes, por ejemplo, a un grosor de 0,5 a 250 μm . En general, a mayor grosor de la membrana, más lento será el tiempo de respuesta del sensor. Sin embargo, cuanto más delgada sea la membrana, mayor es el riesgo de no uniformidades o de perforación u otros daños. Convenientemente, sin embargo, el grosor de la membrana variará de 1 a 100 μm , preferiblemente de 50 a 100 μm .

Las paredes de la cámara del sensor de la invención pueden ser de cualquier material adecuado, por ejemplo, plástico. Preferiblemente, el material debe ser capaz de soportar las condiciones normalmente usadas en esterilización, por ejemplo, esterilización por radiación (por ejemplo, usando radiación gamma) o esterilización térmica (por ejemplo, usando temperaturas de aproximadamente 121 °C como se usa en la esterilización por autoclave). En el caso de esterilización térmica, el líquido en general se llenará estéril en el sensor, después de la esterilización. Las paredes de la cámara y la membrana, pueden ser del mismo material, por ejemplo, Teflón®, mecanizado para tener paredes autosoportadas y una membrana permeable a gas más delgada.

Los sensores de la invención son en general, relativamente baratos y así, a diferencia de los sensores de la técnica anterior, pueden ser dispositivos de un único uso. Sin embargo, la cámara de electrodo puede realizarse extremadamente pequeña sin dificultad (a diferencia de los electrodos de vidrio de la técnica anterior, que contienen sensores para los cuales la miniaturización plantea problemas de impedancia insuperables).

Esta disposición proporciona un sensor, en particular, un sensor de pCO_2 , que se puede insertar fácilmente en el tejido de un mamífero, incluyendo un ser humano, que puede ser retenido en el tejido durante la monitorización y que puede ser retirado fácilmente cuando se complete la monitorización.

El dispositivo es suficientemente pequeño para que no ocasione alteración indebida al tejido que se esté monitorizando. Por consiguiente, el dispositivo puede tener un diámetro máximo de 2 mm, preferiblemente 1 mm.

Los sensores de acuerdo con la invención se producen con facilidad con un tamaño y configuración particularmente adecuados para medir la pCO_2 en la superficie de, o en, un órgano, conducto o tejido, por ejemplo, cerebro, corazón, hígado, riñón, intestino o músculos. Esto es de particular interés puesto que permite el funcionamiento del órgano, conducto o tejido a monitorizar, por ejemplo, durante y después del trasplante en cuidados intensivos, después de una lesión, etc., y así permite la detección temprana de isquemias.

La presión parcial determinada por el sensor puede ser un valor cuantificado o puede ser simplemente una indicación de que el pCO_2 está por encima o por debajo de uno o más valores umbrales indicativos de isquemia o no isquemia, valores que se pueden variar de acuerdo con la ubicación del lugar de medida de la pCO_2 .

El sensor se puede usar para una medición única de pCO_2 , o más preferiblemente, se puede usar para la monitorización continua o repetida, especialmente de un paciente en riesgo, por ejemplo, un paciente en cuidado intensivos, que se somete o se recupera de una operación de trasplante de tejido u órgano, valorado por tener angina inestable, que se recupera de una operación de desviación de arteria coronaria, que sufre traumatismo (por ejemplo, del músculo esquelético), o que sufre de hipovolemia (por ejemplo, choque).

El dispositivo puede comprender una pluralidad de sensores para respectivos parámetros fisiológicos. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender un conjunto de sensores. Tales sensores pueden medir una o más de las presiones parciales de dióxido de carbono, la presión parcial de oxígeno, la temperatura, el pH o la concentración de glucosa, por ejemplo. En la realización actualmente preferida, el dispositivo comprende un sensor de temperatura y un sensor de pCO_2 .

A continuación se describirá una realización de la invención, únicamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos acompañantes en los que:

la Figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de sensor completo que incorpora el sensor de la invención;

la Figura 2 es un diagrama esquemático que ilustra el principio de medición para el sensor en el sistema de la Figura 1;

la Figura 3 es una vista parcialmente en corte de un sensor de acuerdo con la invención;

la Figura 4 es una vista en sección transversal a lo largo de la línea A-A de la Figura 3;

la Figura 4a es una vista ampliada del detalle indicado por el círculo en la Figura 4; y

la Figura 5 es una vista del sensor de la Figura 3 con la membrana retirada.

De acuerdo con la invención, un sistema de sensor de pCO_2 comprende una unidad 1 de sensor desechable, una unidad 2 de superficie electrónica, y una unidad 3 de monitorización, como se muestra en la Figura 1.

La unidad 1 de sensor desechable se suministra envasada y esterilizada. Consiste en un sensor 4 conductométrico protegido por membrana, con un diámetro menor de 1 milímetro, y una sonda de temperatura 5, integrada en la unidad de sensor. Hilos 6 conectados al sensor 4 y sonda 5 eléctricamente por medio de un conector a la unidad 2 de superficie electrónica. De forma alternativa, se puede proporcionar una conexión inalámbrica entre la unidad de sensor 1 y la unidad 2 de superficie.

La unidad 2 de superficie electrónica envía y recibe señales a y desde la unidad 1 de sensor. Se coloca en la piel del

paciente, realiza procesamiento de señal y transmite la señal condicionada a la unidad 5 de monitorización.

La unidad 3 de monitorización se basa en un ordenador personal portátil 7, con tarjeta de entrada/salida PCMCIA 8 y software de Labview (disponible de National Instruments Corporation of Austin, Texas).

El sensor 4 de $p\text{CO}_2$, se usa para medidas del nivel (presión parcial) de CO_2 ($p\text{CO}_2$) en un fluido, de acuerdo con el principio de medida ilustrado en la Figura 2. La cámara de medida consiste de dos pequeñas cavidades 9 con un electrodo 10 posicionado en cada una. Las dos cavidades 9 están conectadas por una o más vías de paso 11 encerradas por una membrana semipermeable 12, es decir, una membrana que solamente permite transporte de CO_2 dentro y fuera del volumen del sensor 4. El volumen completo se llena con agua desionizada y propilenglicol al 5%. La conductividad en el agua depende de la $p\text{CO}_2$, y midiendo la conductividad entre los electrodos 10 en el volumen se puede obtener información acerca de la $p\text{CO}_2$.

Como se muestra en las Figuras 3 a 5, la unidad 1 de sensor comprende un soporte plástico 23 moldeado por inyección, que es sustancialmente cilíndrico y rodeado por la membrana semipermeable 12. El soporte 23 tiene una punta cónica 24 en su extremo distal y una porción 25 de cuerpo que se extiende proximalmente desde la punta 24. En la porción de cuerpo 24 están montados, por encolado, dos electrodos 10 de oro. Los electrodos 10 se extienden longitudinalmente a lo largo de lados opuestos de la porción 25 de cuerpo y son recibidos en huecos respectivos en la porción 25 de cuerpo.

Entre la punta 24 y la porción 25 de cuerpo, se ha dispuesto una proyección troncocónica 26 para asegurar la membrana 12 mediante ajuste por fricción. Se ha dispuesto una proyección correspondiente 26 en el extremo proximal de la porción 25 de cuerpo. La membrana 12 puede ser encolada al soporte 23, pero es importante que el pegamento usado para asegurar la membrana 12 y los electrodos 10, se seleccione de manera tal que no desprenda iones a la cámara llena de agua formada entre la porción 25 de cuerpo del soporte 23 y la membrana 12. Por otro lado, las caras sellantes del soporte 23 pueden ser realizadas, de forma selectiva, hidrófobas para evitar la formación de una película de agua en la cual los iones se pueden desprender.

La membrana 12 puede también ser asegurada al soporte 23 por medio de conexión de engarce y una junta blanda si fuera necesario. La membrana 12 puede actuar como junta, en particular cuando la membrana 12 está conformada en caucho de silicona. Para formar la conexión de engarce se puede usar un manguito termocontraíble. De forma alternativa, se pueden usar anillos de ganchos metálicos en ubicaciones correspondientes a las de las proyecciones sellantes 26.

La porción 25 de cuerpo del soporte 23 está provista de una pluralidad de rebordes 27, que se forman con un perfil de diente de sierra para un moldeo fácil. Los rebordes 28 proporcionan soporte mecánico a la membrana 12 y también definen las vías de paso de fluido 11 requeridos para que el sensor 4 funcione de forma eficaz. Entre cada electrodo 10 y la vía de paso de fluido formada entre los rebordes 27 se ha dispuesto un depósito 9 formado por el hueco en el que está localizado el electrodo 10. El depósito 9 proporciona una región de densidad de corriente relativamente baja alrededor de los electrodos 10 para reducir los efectos de electropolarización.

Durante la elaboración, la membrana 12 está fijada sobre el soporte 23, mientras se sumerge en la solución de agua desionizada y propilenglicol, de manera que la cámara unida por la membrana 12, los electrodos 10 y los rebordes 27 se llena totalmente con líquido. De este modo, esta cámara forma un sensor de $p\text{CO}_2$, como se muestra esquemáticamente en la Figura 2.

Es posible que el sensor 1 incluya más de una cámara de detección. Por ejemplo, dos electrodos paralelos 10 separados por un elemento de pared pueden estar provistos en cada lado del soporte 23. De este modo, una cámara de detección está formada entre el electrodo 10 en un lado del soporte 23 a través de las vías de paso de fluido 11 entre los rebordes 27 en la parte superior del soporte 23 a uno de los electrodos 10 en el otro lado del soporte 23. Entre los electrodos 10 restantes y las vías de paso de fluido 11 en la parte inferior del soporte 11 se proporciona una cámara de detección correspondiente. Un electrodo 10 de cada una de estas cámaras puede ser eléctricamente conectado al electrodo correspondiente de las otras cámaras, de manera tal que la señal eléctrica del sensor refleje la conductividad de ambas cámaras.

Inmerso en el extremo proximal del soporte 23 hay un sensor 5 de temperatura en la forma de un termopar. El sensor 5 de temperatura se usa tanto para cálculos de corrección de la $p\text{CO}_2$ como para las temperaturas de tejido medidas que se van a mostrar en el monitor 3, que es informativo para un diagnóstico médico. El sensor 5 de temperatura tiene un intervalo de medida mínimo de 33-42 °C y una precisión mínima de $\pm 0,2$ °C.

Un cable plano 6 está eléctrica y mecánicamente conectado a los electrodos 10 y al sensor 5 de temperatura. Los electrodos 10 están formados como extensiones de los conductores del cable plano 6. De forma alternativa, los electrodos pueden formarse por metalizado sobre el soporte 23. Cuando el cable 6 y la conexión al soporte 23 son suficientemente fuertes, se puede usar el cable 6 para tirar de la unidad 1 de sensor de su posición de uso. De forma alternativa, puede disponerse una línea de Kevlar, por ejemplo, incorporada con el cable plano 6, para proporcionar una conexión mecánica externa fuerte.

La membrana 12 puede extenderse en dirección proximal desde el soporte 23 con el cable 6 para formar un catéter

alrededor del cable 6. De forma alternativa, puede disponerse un catéter separado 28. En este caso, el catéter 28 está unido al soporte 23 proximalmente de los electrodos 10 y la membrana 12.

La punta del catéter con el sensor 4 integrado, es colocada 0,5-4 cm en el tejido de órgano durante los procedimientos quirúrgicos, para monitorizar la isquemia durante un periodo de hasta dos semanas. El sensor se puede usar en cirugía ortopédica y reconstructiva, y en órganos tales como hígado, riñones, músculo cardíaco, cerebro e intestinos. Se puede usar una herramienta de inserción (no mostrada) para la colocación del sensor 4, y puede haber un dispositivo auxiliar de fijación para mantener la punta del sensor en posición.

La unidad 1 de sensor tiene un diámetro máximo de 1 mm y la distancia máxima desde la punta del catéter al elemento de sensor es de 2 mm. El sensor 4 tiene un intervalo mínimo de medida de pCO_2 de 2-25 kPa, con una diferencia de pCO_2 mínima detectable de 0,2 kPa. La respuesta máxima del sensor es 4 a 20 segundos. La corriente de medida máxima permisible en cualquier área de la cámara de fluido es tal que $j < 1 \text{ mA/cm}^2$, mientras que el voltaje de entrada de medida no es mayor de 50 mV RMS.

Los electrodos 10 están metalizados con oro y su área total es aproximadamente de $0,3 \text{ mm}^2$. La frecuencia de medida f_{medida} , debe ser superior a 100 Hz. A frecuencias menores, los efectos de la polarización en la cámara de medida dominan las medidas. A frecuencias por encima de 10 kHz, la baja impedancia de los condensadores se convierte en un problema significativo. La resistencia de medida R_{medida} varía en el intervalo de 500 kOhm a 7 MOhm.

El sensor 4 está conectado eléctricamente a una unidad 2 de superficie electrónica localizada en la piel del paciente por el cable plano 6 que tiene una longitud de 5 cm a 1 metro. El diámetro máximo del cable/catéter es 1 mm y la longitud preferida del cable/catéter es 25 cm. El cable/catéter es suave y flexible, de manera tal que no altera excesivamente el tejido y órganos cercanos. El cable/catéter y sus conexiones son también suficientemente robustas para soportar las fuertes fuerzas de tracción que pueden ser provocadas por el uso, tanto normal como "anormal".

Durante la esterilización, almacenamiento y transporte, la unidad 1 de sensor está cubierta por agua desionizada, estéril y exenta de endotoxinas, garantizando que no exista sustancialmente pérdida neta de agua desde el depósito sensor.

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, la unidad 2 de superficie electrónica comprende un generador sinusoidal 13, que proporciona un voltaje de al menos 5 Volts y un suministro de corriente de 50 mV, y es accionado por baterías 14. Se ha provisto un filtro 15 para filtrar o ponderar la entrada del amplificador sensible a fase 16. Se puede usar un filtro pasivo que reduce el consumo de corriente. Se combina un preamplificador 17 con un servomecanismo para extraer la corriente CC de la señal para reducir los efectos de electrólisis. De acuerdo con la disposición del servomecanismo, la salida del preamplificador es retroalimentada a su entrada mediante un filtro de paso bajo. De este modo, solamente los componentes de CC de la salida son retroalimentados y se cancela cualquier corriente CC extraída a través del sensor de pCO_2 . De este modo, se garantiza que no exista corriente CC a través del sensor pCO_2 que podría degradar los electrodos. El op-amp usado en esta etapa, consume corriente mínima y tiene un alto valor CMMR. Al mismo tiempo, la corriente de polarización es mínima. Un amplificador sensible a fase 16 amplifica la señal de CA del sensor 4. Esto puede ser construido con op-amps o usando un paquete IC con una precisión de al menos 1% para la detección de señal a frecuencias menores de 1 kHz. Para prevenir la transferencia de ruido de la unidad 3 de monitorización y el cableado 18 asociado se proporciona una división galvánica 19 tal como un optoacoplador o un acoplador de bobina. El optoacoplador normalmente se ve favorecido debido a la relación señal-ruido. Para amplificar la señal del sensor de temperatura 5 se ha provisto una unidad 20 de amplificación y acondicionamiento de la señal de temperatura. La unidad 2 electrónica es accionada por una batería 14 de tipo estándar cambiabile y recargable. La capacidad de la batería es suficiente para 14 días de monitorización continua. La unidad 2 de superficie también se está provista de un indicador 21 de encendido/apagado LED, y un indicador del estado de la batería (no mostrado). La comunicación entre la unidad 2 de superficie y el monitor 3 es análoga a través de un cable apantallado 18. Sin embargo, la unidad 2 de superficie puede incluir un convertidor analógico a digital tal que la comunicación entre la unidad 2 de superficie y el monitor 3 puede ser digital, por ejemplo, por transmisión alambica digital o transmisión inalámbrica digital. El cable 18 tiene al menos 4 m de longitud y es ligero y flexible.

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, se genera una corriente CA por el generador sinusoidal 13 y se alimenta a uno de los electrodos sensores 10 de pCO_2 y a un amplificador sensible a fase 16. La señal de paso alto del otro electrodo 10 de pCO_2 , se hace pasar a través de un filtro 15 a un amplificador de bajo ruido 17 y desde ahí al amplificador sensible a fase 16, en el que se compara con la señal de referencia generada por el generador sinusoidal 13. De los componentes de fase, es decir, los componentes no deseados de la señal son rechazados y la porción restante de la señal se amplifica. La señal amplificada es proporcional a la pCO_2 (o conductancia) y se hace pasar para el registro o posterior manipulación al monitor 3.

La unidad 2 de superficie también puede ser conectada eléctricamente a un electrodo de referencia (no mostrado) que esté conectado eléctricamente a la piel del paciente. La señal del electrodo de referencia puede ser usada para compensar las señales de la unidad 1 de sensor para el efecto de ruido electromagnético generado por el paciente.

Una unidad 2 de superficie única puede recibir señales de varias unidades 1 de sensor y proporcionar una salida multiplexada a la unidad 3 de monitor.

La unidad 3 de monitor, comprende un PC 7 portátil que incluye puertos CD RW e IR, y una tarjeta PCMCIA I/O 8, que puede recibir señales simultáneamente de al menos 4 unidades 2 de superficie diferentes. La tarjeta PCMCIA 8, puede tener un acoplamiento no galvánico integrado. La fuente de energía 22 para la unidad 3 de monitor, es de un tipo médicamente aprobado que opera tanto a 110V como a 230 V.

- 5 Las funciones de software de la unidad 3 de monitor pueden ser implementadas en Labview, un paquete de software disponible de National Instruments of Austin, Texas y que puede manejar simultáneamente hasta 4 unidades de superficie diferentes. El software proporciona la facilidad de calibración del(de los) sensor(es) con tres puntos de calibración y una segunda orden de función de calibración. El software puede ser modificado para que soporte cualquier otro número de puntos de calibración y tipos de función de calibración. El software también tiene la facilidad
- 10 para suavizar la señal del sensor 4 en intervalos de tiempo definidos. Es posible tener al menos dos niveles de alarma para los valores de medición y dos niveles de alarma para sus gradientes. Los gradientes de los valores de medición se calculan a partir de intervalos de tiempo definidos individualmente. La alarma es visible y audible. Es posible detener una indicación de alarma mientras se mantienen las otras alarmas activas. El monitor 3 puede registrar todos los valores medidos, ajuste de parámetros y alarmas a lo largo de una sesión. Con un intervalo de registro de 30
- 15 segundos el disco duro debe tener una capacidad de almacenamiento para al menos 10 sesiones de dos semanas. El registro de la sesión se puede guardar en un CD de escritura en un formato legible por Microsoft Excel.

- En resumen, un dispositivo sensor fisiológico para la medida de la $p\text{CO}_2$ incluye una cámara cerrada unida, al menos parcialmente, por una membrana permeable a dióxido de carbono. En la cámara hay dos electrodos. La cámara contiene un líquido sustancialmente exento de electrolito, en contacto con los electrodos y la membrana. El líquido
- 20 contiene un excipiente no iónico para prevenir la salida de agua debido a un gradiente osmótico a través de la membrana en uso.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo sensor fisiológico (4) para la medición de la $p\text{CO}_2$, comprendiendo el dispositivo:

5 una cámara cerrada unida, al menos parcialmente, por una membrana (12) permeable a dióxido de carbono; y

 al menos dos electrodos (10) dentro de la cámara,

 en el que la cámara contiene un líquido sustancialmente exento de electrolito en contacto con los electrodos y la membrana, y caracterizado porque el líquido contiene un excipiente no iónico.

2. Un dispositivo sensor fisiológico según la reivindicación 1, en el que el excipiente no iónico es propilenglicol.

10

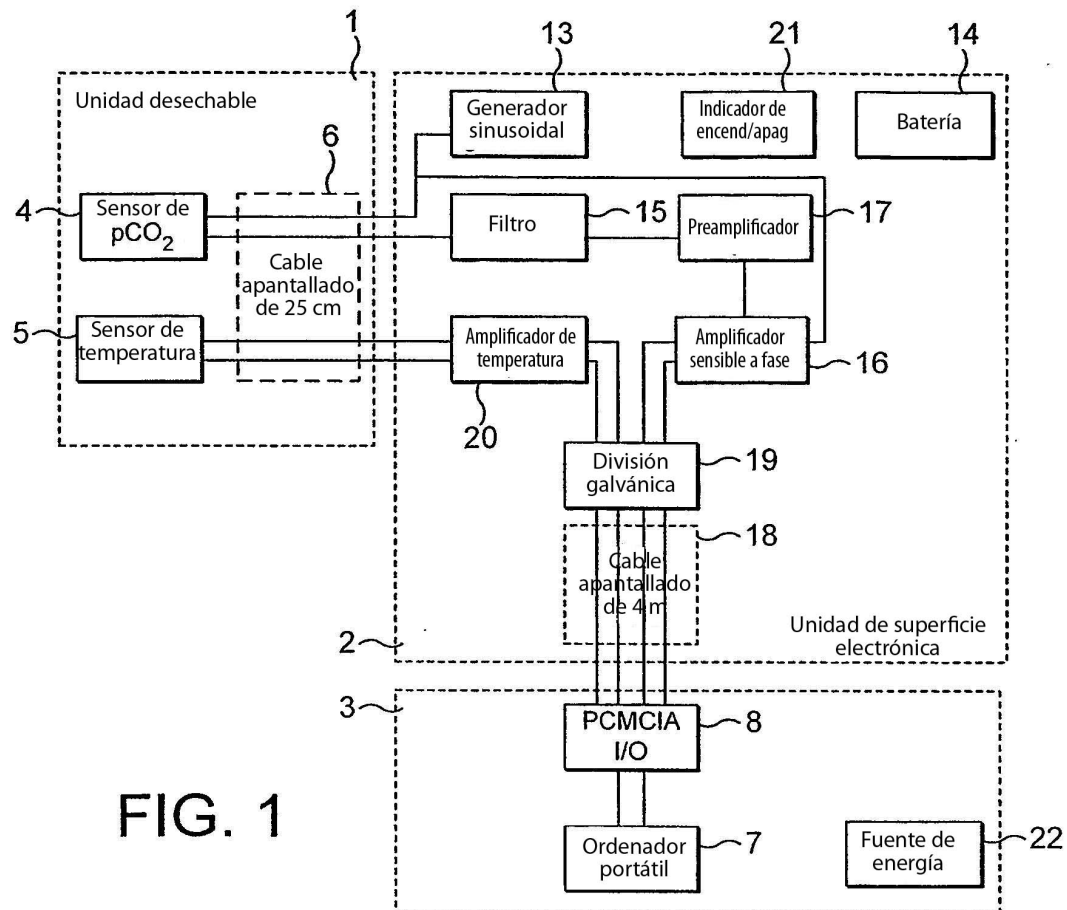


FIG. 1

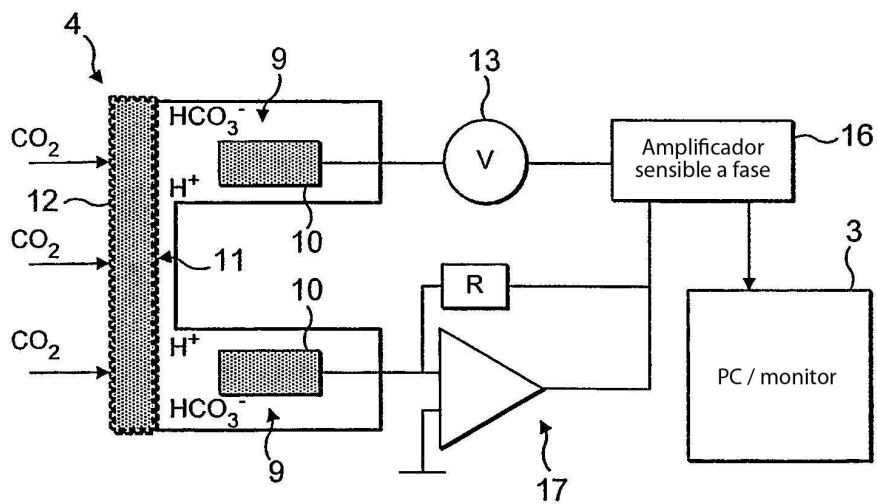
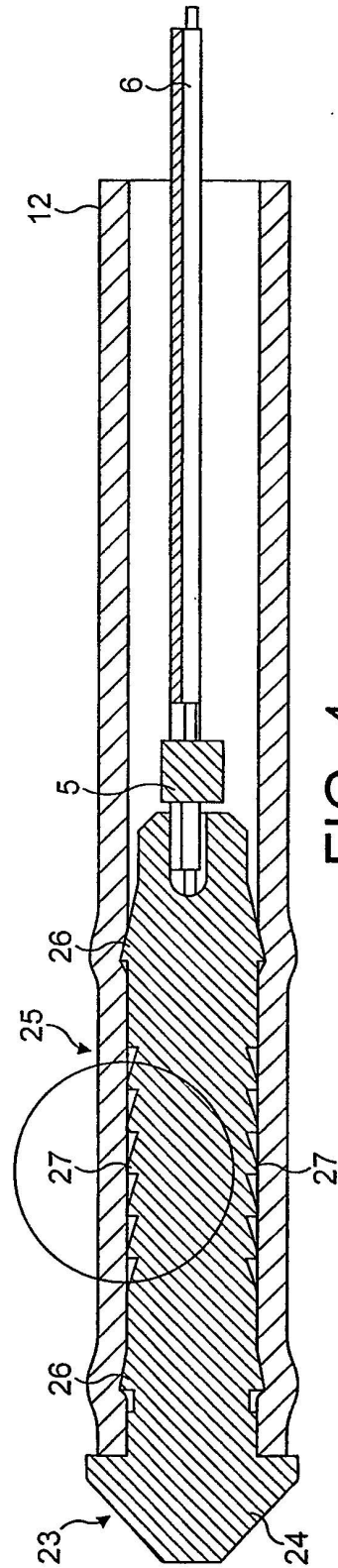
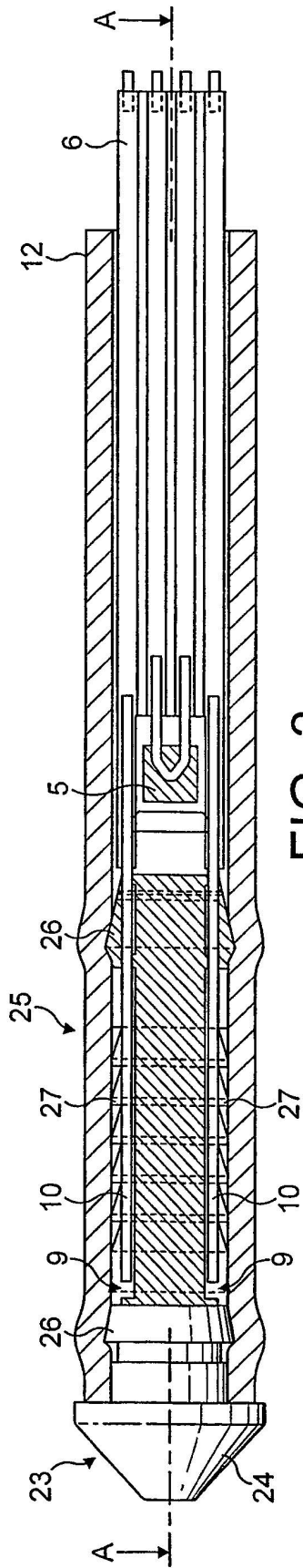


FIG. 2



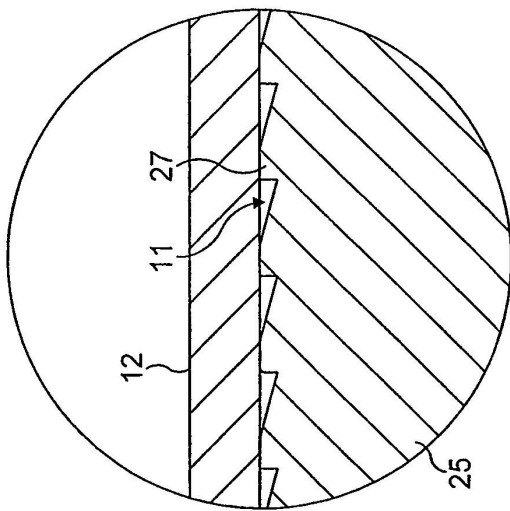


FIG. 4a

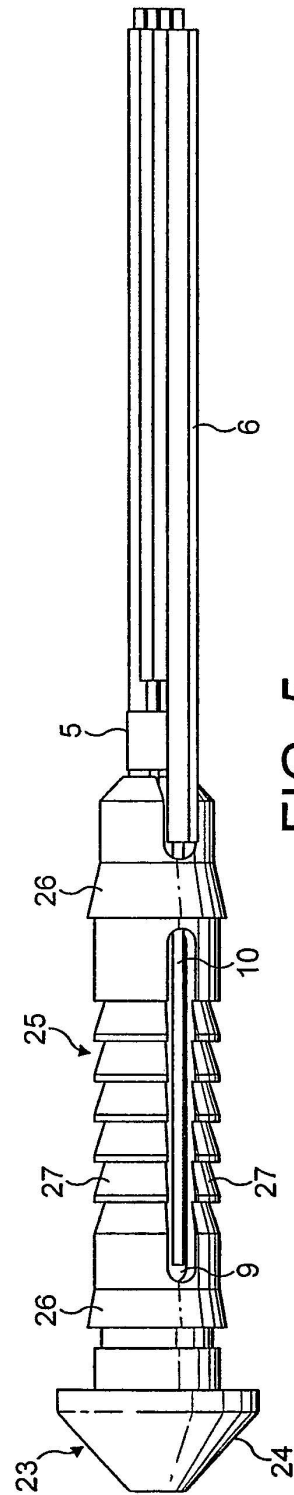


FIG. 5