

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 116**

51 Int. Cl.:

A61J 15/00 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61M 25/01 (2006.01)
A61B 5/06 (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2007 E 07733747 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2023883**

54 Título: **Catéter con una zona sensora para reacciones redox**

30 Prioridad:

08.06.2006 GB 0611297

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

16.11.2015

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF HULL (100.0%)
Cottingham Road
Hull, North Humberside, HU6 7RX, GB**

72 Inventor/es:

**WADHAWAN, JAY;
GREENMAN, JOHN;
EL-HABBAL, MAGDI;
SHIELDS, LINDA;
IMRIE, CAMERON y
ELLIOTT, BARBARA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 551 116 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

Catéter con una zona sensora para reacciones redox

Campo de la invención

5 La presente descripción se refiere a catéteres, por ejemplo catéteres que están adaptados de manera que el usuario es capaz de determinar si se han colocado correctamente dentro del sujeto. También se incluyen en la presente descripción medios para detectar la posición del catéter y combinaciones de un catéter y un medio detector. La presente descripción también se refiere a métodos para determinar la posición de un catéter en, por ejemplo, un cuerpo humano o animal, así como otra materia objeto.

Antecedentes de la invención

10 La atención médica, de enfermería y veterinaria implica frecuentemente procedimientos en los que se introducen a ciegas instrumentos en el cuerpo humano o animal. Se puede utilizar la obtención de imágenes por rayos X y fibra óptica para guiar ciertos procedimientos de alto riesgo, pero la gran mayoría de los procedimientos de rutina se llevan a cabo "a ciegas" de manera que el profesional no puede ver a dónde va el instrumento ni identificar claramente su ubicación final.

15 Los catéteres son tubos que típicamente drenan fluido del cuerpo o introducen fluido en el mismo. Los catéteres han existido desde el siglo dieciocho, y su uso es actualmente una práctica común en la medicina. Se utilizan ampliamente en recién nacidos en las unidades neonatales y se pueden insertar catéteres, por ejemplo, a través de la nariz o la boca hasta el estómago o el yeyuno para la alimentación. La alimentación nasogástrica o nasoyeyunal es el método preferido para proporcionar apoyo nutricional a pacientes críticamente enfermos de todas las edades.
20 También se pueden insertar catéteres para alimentación directamente en el estómago, a través de una incisión en la pared abdominal (conocidos como tubos de gastrostomía).

Existen dos categorías principales de catéteres que se utilizan actualmente para proporcionar apoyo nutricional. Una incluye tubos de plástico firmes, de gran calibre, que se utilizan típicamente para la alimentación durante períodos cortos. La otra categoría incluye tubos de poliuretano más suaves, de calibre estrecho, que presentan menos efectos secundarios, como úlceras y sangrado de la nariz, faringe y estómago que los tubos firmes, pero sin estar estos mismos desprovistos de riesgos. En particular, puesto que requieren un estilete para su inserción, se han descrito lesiones traqueopulmonares asociadas con la inserción de estos tubos (Rubenoff R. y Ravich W.J., Pneumotorax due to nasogastric feeding tubes, *Archives of Internal Medicine* 149 184 - 188 (1989)).

30 Sea cual sea el tipo de catéter que se utilice, y con independencia de la edad del paciente, la cuestión clave para el profesional es la verificación de la colocación correcta del catéter. Esto debe realizarse cuando se introduce por primera vez el catéter y, por ejemplo, antes de cada alimentación o administración de medicamento. Pueden surgir problemas particulares con grupos específicos de pacientes, como neonatos o pacientes críticamente enfermos que están paralizados y ventilados.

35 A menudo es necesario, sobre todo en pediatría, enseñar a personas que no son profesionales sanitarios (por ejemplo, los padres) el empleo de catéteres para administrar alimentación y medicamentos por vía enteral, de manera que puedan prestar cuidados, ya sea bajo supervisión en el hospital o bien en el domicilio, donde no hay supervisión directa ni fácil acceso a apoyo de enfermería.

40 Se puede considerar que un catéter para alimentación está mal situado si está situado en el tracto respiratorio, en el esófago o en el intestino si se desea alimentación gástrica, o bien en el estómago si la intención era la alimentación intestinal. Aunque rara vez se describen complicaciones graves y fallecimientos, los catéteres mal colocados pueden causar problemas en los pacientes, por ejemplo intolerancia a alimentos. La introducción de un catéter es desagradable tanto para adultos como para niños, y el tener que repetir la operación porque el catéter está en un sitio incorrecto, o porque no se puede comprobar la ubicación, es costoso tanto en tiempo como en molestias para el paciente. Para quienes introducen el tubo, ya sean enfermeras, médicos o padres/cuidadores, el miedo a introducir alimentos en los pulmones crea una ansiedad considerable y no es propicio para favorecer la confianza.

45 Se han utilizado, o se utilizan en la actualidad, una diversidad de métodos para verificar la posición de catéteres para alimentación. Sin embargo, los estudios de investigación publicados que se han realizado han hallado que estos indicadores clínicos son poco fiables (Metheny *et al.*, *Nutrition in Clinical Practice*, 19 (5) 487 - 495 (2004); Rassias *et al.*, *Clinical Care* 2 (1) 25 - 28 (1998); Rubenoff y Ravich, *loc. cit.*; Bohnker, Artman y Hoskins, *Nutritional Clinical Practice*, 2 203 - 209 (1987)). Los métodos más comunes para verificar la colocación de un catéter incluyen lo siguiente:

55 La auscultación implica inyectar aire en el catéter y escuchar un silbido fuerte cuando este aire entra en el estómago. Este procedimiento no solo es poco fiable, sino que también puede ser peligroso si el tubo está mal colocado. Por ejemplo, si el tubo está ubicado erróneamente en los pulmones y se inyecta directamente aire en el parénquima pulmonar, es posible inducir un neumotórax (Rubenoff y Ravich, *loc. cit.*). En los neonatos, el estómago y los pulmones están tan cerca que es prácticamente imposible distinguir entre el sonido de aire que se inyecta en el

estómago y aire que se inyecta en los bronquios. Incluso en pacientes adultos se puede oír sobre la región epigástrica el sonido del aire inyectado, con independencia de la ubicación del tubo.

La observación del paciente en busca de dificultades respiratorias (como tos, asfixia, disfagia o incapacidad para hablar) es también un indicador poco fiable de colocación errónea del tubo. Los tubos de pequeño calibre pueden entrar en las vías respiratorias con escasos o nulos síntomas (Metheny *et al.*, Heart Lung Journal of Acute Critical Care 19, 631 - 638 (1990)), y en el tracto respiratorio pueden entrar tubos de calibres grandes sin síntomas, en particular si el paciente está inconsciente (Rassias *et al.*, *loc. cit.*). La observación en busca de burbujeo cuando se introduce en agua el extremo del tubo no es fiable, ya que el estómago también puede contener aire y producir burbujeo.

Durante algunos años se ha utilizado el análisis del aspirado del tubo, midiendo el pH, por ejemplo. Existen estudios que han descrito que, exceptuando la confirmación radiográfica, una lectura de pH de 4 o inferior es el indicador más fiable de la colocación del tubo en el estómago (Metheny *et al.*, *loc. cit.*, Metheny y Titler, Am. Journal of Nursing 101 36 - 45, (2001)). Sin embargo, aunque se afirma que el análisis del pH del aspirado es una prueba sencilla y fácil en el ámbito clínico (Westhus, Am. Journal Maternal Child Nursing 29 282 - 291, (2004)), se presentan problemas con este método. En particular, los neonatos plantean cuestiones específicas, ya que tienen un pH gástrico intrínsecamente más alto. Los medicamentos y la alimentación continua también pueden afectar al pH gástrico, y el aspirado intestinal y pulmonar tiene un pH mayor que 5, por lo que este método no podría utilizarse para distinguir entre estas dos ubicaciones. El pH del aspirado tampoco es útil para actuar como medio diferenciador entre la ubicación esofágica y gástrica, ya que el reflujo esofágico puede originar tanto lecturas ácidas como lecturas alcalinas.

Los análisis de laboratorio respecto a enzimas gastrointestinales, pepsina y tripsina, son predictores más precisos de la ubicación (Gharpure *et al.*, Critical Care Medicine 25 2962 - 2966, (2000)), pero en la actualidad no existen pruebas simples para estas enzimas, que se puedan aplicar en el lugar de atención. Además, como en el caso de la determinación del valor de pH, tales pruebas requerirían la aspiración de fluido desde el estómago.

Muy pocos de los estudios de investigación sobre la evaluación del aspirado se ocupan de las dificultades que se pueden presentar cuando se intenta obtener aspirado de pacientes. Esto constituye un problema, en particular, en neonatos y cuando se utilizan tubos de calibre pequeño. La National Patient Safety Agency ofrece consejos sobre la manera de abordar los problemas de obtener aspirado de neonatos, que las enfermeras deben seguir. Sin embargo, evidencias anecdóticas sugieren que, para obtener aspirado, las enfermeras pueden utilizar jeringas de tamaño inadecuado que pueden lesionar la mucosa gástrica del recién nacido o hacer que el catéter se colapse, cosas que son ambas potencialmente perjudiciales y por lo menos requieren retirar el tubo e insertar uno nuevo. Se han desarrollado y utilizado clínicamente tubos con sondas de pH incorporadas, que no dependen de la obtención de aspirado. Sin embargo, se han utilizado principalmente para distinguir entre la colocación en el estómago y en el intestino delgado, más que para distinguir entre la colocación gástrica y la pulmonar (Berry, Shoettker y Orr, Nutrition 10 419 - 423 (1994)). Tales tubos son caros y requieren una formación especial para utilizarlos.

Desde hace tiempo se ha considerado el examen por rayos X como la única determinación definitiva de la ubicación de catéteres. Por ello los catéteres son generalmente radiopacos o bien poseen una banda radiopaca, a fin de que puedan ser vistos mediante un examen por rayos X. Sin embargo, la interpretación de los rayos X puede ser difícil, en particular en el paciente críticamente enfermo, y se pueden producir errores en la interpretación que dan lugar a una morbilidad significativa (Rassias *et al.*, *loc. cit.*). La exposición a la radiación también conlleva riesgos significativos a largo plazo, sobre todo en neonatos.

Por lo tanto, no existe un método actual, definitivo y no radiográfico, para determinar la colocación correcta de un catéter, por ejemplo distinguiendo entre la ubicación respiratoria, esofágica, gástrica y en el intestino delgado.

Por consiguiente, la presente invención está dirigida a superar o mejorar estos problemas de la técnica anterior, y a proporcionar productos y métodos para determinar la correcta colocación de un catéter dentro de un conducto o cavidad corporal.

El documento WO 92/17150 A describe un catéter que comprende un tubo para alimentación nasogástrica y electrodo combinados. Se describe que el electrodo es un electrodo de ECG para medir el ritmo cardíaco.

El documento EP 0245168 A2 describe un sensor de iones que comprende una capa redox.

50 Breve compendio de la descripción

En la reivindicación 1 se define la invención. En las reivindicaciones se definen realizaciones preferidas.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un catéter que tiene un extremo externo que, en uso, permanece fuera del sujeto que está siendo cateterizado (extremo distal) y un extremo de inserción (extremo proximal) a introducir en una ubicación preseleccionada en un sujeto, y un par de conductores eléctricos que se extienden entre ambos que, en uso, tienen una diferencia de potencial constante entre los mismos, en donde al menos uno de dichos conductores eléctricos está en contacto eléctrico con un copartícipe de unión para un agente

biológico específico de dicha ubicación preseleccionada, de manera que la unión, durante el uso, de un agente biológico a dicho copartícipe de unión cambia una corriente que circula en dichos conductores eléctricos.

5 En una realización, el copartícipe de unión puede ser un reactivo redox o un intermediario de un reactivo redox, por ejemplo, una forma reducida del reactivo redox o una forma oxidada del reactivo redox. En una realización, el agente biológico pueden ser, por ejemplo, protones situados dentro de la ubicación preseleccionada.

10 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un catéter que comprende una primera parte terminal que tiene una zona sensora que comprende al menos un reactivo redox que está en conexión eléctrica con un electrodo y que es capaz de experimentar una reacción redox cuando está en un entorno corporal seleccionado, en donde la velocidad de la reacción redox depende del entorno corporal seleccionado, caracterizado por que el catéter es un tubo nasogástrico y en donde el reactivo redox es un compuesto quinónico y además en donde el entorno corporal seleccionado es el estómago. En una realización, el reactivo redox experimenta una reacción redox cuando la zona sensora se encuentra en el cuerpo de un sujeto, a una velocidad que depende del entorno de la zona sensora. La velocidad puede ser nula o prácticamente nula en uno o más entornos. En una clase de realizaciones, el reactivo redox experimenta una reacción redox medible en la ubicación preseleccionada.

15 La presente invención proporciona un catéter que es adecuado para su inserción en el cuerpo de un sujeto. La provisión de un catéter que comprende un copartícipe de unión, por ejemplo, un reactivo redox, en comunicación eléctrica con un electrodo (también denominado en la presente memoria un conductor eléctrico) puede dar lugar a que se produzca una señal eléctrica específica del entorno o dependiente del entorno cuando se inserta el catéter en el cuerpo de un sujeto. Después se puede procesar la señal eléctrica mediante, por ejemplo, un procesador de información, por ejemplo un transductor como se describe en la presente memoria, y utilizarla para determinar si se ha insertado el catéter en el entorno corporal deseado, formando tales catéteres una realización de la invención. La señal eléctrica producida cuando el catéter está insertado se puede comparar después con un patrón (un nivel predeterminado de señal eléctrica), a fin de determinar si el catéter está colocado correctamente; por tanto, el patrón puede representar un umbral, a un lado del cual el nivel de corriente indica una inserción correcta y al otro lado del cual la corriente indica que el catéter está, o puede estar, insertado incorrectamente. Así, si se ha insertado el catéter en un entorno incorrecto, el reactivo redox experimenta una reacción redox a una velocidad indicativa de la inserción incorrecta (demasiado alta o demasiado baja). En una realización, cuando el catéter (más precisamente, su zona sensora) se encuentra en un entorno incorrecto, o bien el reactivo redox no experimenta una reacción redox, o bien experimenta una reacción redox a un nivel inferior de lo que se hubiera predicho si se hubiese insertado en el entorno correcto (la ubicación preseleccionada). En esta realización, la señal eléctrica producida cuando el catéter está situado incorrectamente será inferior al nivel predeterminado, indicando la incorrección de la colocación del catéter y permitiendo así colocar de nuevo el catéter.

Por tanto, la presente invención proporciona un aparato que puede ser simple de usar y que ofrece una respuesta definitiva a la cuestión de si un catéter ha sido colocado en un entorno correcto en el cuerpo de un sujeto.

35 También se describe un catéter para su inserción en el cuerpo de un sujeto, que comprende, en un extremo proximal del mismo, una zona sensora para su inserción en el cuerpo del sujeto, en donde la zona sensora comprende un reactivo redox.

40 También se describe un sensor para su inserción en el cuerpo de un sujeto, que comprende un reactivo redox que es capaz de experimentar una reacción redox en un entorno corporal preseleccionado para formar un producto redox y un agente que es capaz de provocar o facilitar la regeneración del reactivo redox a partir del producto redox. En una realización, el sensor comprende una combinación de reactivo redox y agente regenerador que permite que tenga lugar una reacción redox continua cuando se inserta el sensor en una ubicación preseleccionada. En una realización, el sensor comprende un par de electrodos a los que se aplica durante el uso la diferencia de potencial mediante una fuente de alimentación externa, de corriente continua, con el fin de iniciar un proceso redox primario.

45 También se describe un catéter que comprende un par de electrodos que se aplican a la superficie externa del miembro tubular. También se proporciona un catéter que comprende un miembro tubular y un par de electrodos formados sobre la superficie externa del miembro tubular o aplicados como revestimiento sobre la misma. En una realización, el par de electrodos se forma a partir de pintura metálica. En una realización, el catéter comprende un miembro tubular al que se aplican los electrodos.

50 La invención también se refiere, en un aspecto, a una combinación de un catéter como se define en la presente memoria y un procesador de información para detectar o medir una señal eléctrica. La señal eléctrica puede generarse por la unión del copartícipe de unión a un agente biológico. En una realización, la señal eléctrica puede generarse por una reacción redox que implique al reactivo redox. En una realización, el sensor o catéter comprende al menos dos electrodos. En una realización, la combinación puede comprender además medios para aplicar una diferencia de potencial entre los electrodos.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para detectar la ubicación de un catéter, que comprende detectar o medir una propiedad eléctrica de un catéter que tiene un extremo de inserción en un sujeto y un extremo externo fuera del sujeto, teniendo además el catéter un par de conductores eléctricos que se

extienden entre dichos extremos y, en contacto eléctrico con al menos uno de los conductores eléctricos, un copartícipe de unión para un agente biológico específico para dicha ubicación preseleccionada, teniendo los conductores eléctricos una diferencia de potencial constante aplicada a través de los mismos. En una realización, la propiedad eléctrica es la corriente que pasa a través de los conductores eléctricos.

5 Tal como se utiliza aquí, la expresión "extremo proximal" del catéter se refiere a un extremo del catéter que se inserta en el sujeto. Así, el extremo proximal es el extremo del catéter que, durante el uso, está situado en el entorno corporal preseleccionado. En una realización, la zona sensora del catéter está situada en o cerca del extremo proximal del catéter.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "extremo distal" del catéter se refiere a un extremo del catéter que está en el extremo del catéter opuesto al extremo proximal. Típicamente, el extremo distal del catéter está situado fuera del cuerpo del sujeto durante el uso, y puede ser el extremo del catéter que se encuentre más cercano a un operador del catéter. En una realización se puede conectar el extremo distal del catéter a un procesador de información, por ejemplo un transductor de señal, que esté situado externo al cuerpo del sujeto.

15 También se proporcionan en la presente memoria métodos, que no forman parte de la invención reivindicada, que son adecuados para que tanto el personal con formación médica como el personal sin ella, los utilice para determinar si se ha insertado un catéter o sensor en el entorno correcto del cuerpo de un sujeto. Típicamente, tales métodos implican el uso de los catéteres que se describen en la presente memoria.

También se describe un método, que no forma parte de la invención reivindicada, para colocar un catéter dentro de un tracto gastrointestinal que comprende:

20 (a) insertar un extremo proximal de un catéter, que comprende una zona sensora como se define en la presente memoria, en una cavidad o conducto corporal; (b) detectar o medir una señal eléctrica producida como resultado de la inserción del catéter en la cavidad o conducto.

El paso (b) puede detectar o medir una señal eléctrica producida como resultado de una reacción de electrólisis que implique un reactivo redox.

25 El método puede comprender además procesar la señal eléctrica, por ejemplo una producida por la reacción redox, para producir una lectura que indique si el catéter se encuentra en un entorno deseado, por ejemplo dentro del tracto gastrointestinal. El entorno deseado puede ser el estómago.

30 También se proporcionan métodos y aparatos que se puede emplear para detectar si un catéter está ubicado en un entorno preseleccionado, por ejemplo colocado correctamente en el cuerpo de un sujeto, por ejemplo antes de que se administren apoyo nutricional y/o fármacos mediante el catéter. Los métodos y aparatos descritos en la presente memoria se pueden utilizar también para determinar si se ha insertado correctamente un catéter antes de tomar muestras, por ejemplo muestras de fluido, de un entorno preseleccionado del cuerpo de un sujeto.

35 Las realizaciones de la invención incluyen la aplicación de una diferencia de potencial constante entre los electrodos de un catéter de la invención, cuando está en uso. Se genera una señal eléctrica en respuesta a un entorno dependiente de la ubicación en donde el reactivo redox experimenta una reacción redox (electrólisis), tiene lugar una transferencia de carga, cuya tasa de cambio es la corriente que fluye entre los dos electrodos. En una realización, el reactivo redox está en contacto eléctrico con un electrodo y, al experimentar la reacción redox, se produce un cambio en la resistencia del circuito eléctrico generado por los electrodos, y por lo tanto un cambio en la carga que fluye a los electrodos. El cambio en la corriente se detecta utilizando un procesador de información externo al sujeto.

40 Más adelante se describe uno de tales procesadores de información que es adecuado para este propósito.

Por lo tanto, en algunas realizaciones la presente invención proporciona un catéter que, cuando se le introduce en la ubicación preseleccionada correcta de un sujeto, detecta un entorno específico de dicha ubicación y da como resultado una señal eléctrica que el usuario puede detectar y procesar. Se proporciona así, en el lugar de atención, una confirmación simple de la correcta colocación del catéter, con un riesgo mínimo de efectos adversos para el

45 sujeto.

A lo largo de la descripción y reivindicaciones de la presente memoria, las palabras "comprender" y "contener", y variaciones de las palabras, por ejemplo "que comprende" y "comprende", significan "incluir, pero sin limitación", y no se pretende que excluyan (y no excluyen) otros restos, aditivos, componentes, números enteros o pasos.

50 A lo largo de la descripción y reivindicaciones de la presente memoria, el singular abarca el plural salvo que el contexto exija otra cosa. En particular, cuando se usa el artículo indefinido, debe entenderse que la memoria descriptiva contempla tanto pluralidad como la singularidad, salvo que el contexto exija otra cosa.

Los rasgos distintivos, números enteros, características, compuestos, restos químicos o grupos descritos en conexión con un aspecto, realización o ejemplo particulares de la invención, se han de entender aplicables a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descrito en la presente memoria, salvo que sean incompatibles con el

55 mismo.

Descripción detallada

5 Como se ha descrito más arriba, la presente invención proporciona un catéter que comprende un par de electrodos y una primera parte terminal que tiene una zona sensora que comprende al menos un reactivo redox que está en conexión eléctrica con un electrodo y que es capaz de experimentar una reacción redox cuando está en un entorno corporal seleccionado, en donde la velocidad de la reacción redox depende del entorno corporal seleccionado.

10 En una realización, el reactivo redox puede experimentar una reacción redox, cuya velocidad depende del entorno en el cual se encuentra el reactivo, de manera que la corriente que fluye entre los electrodos depende de la velocidad de la reacción redox y, por lo tanto, la señal producida puede indicar si la corriente producida alcanza un valor patrón. En realizaciones alternativas, el reactivo redox puede experimentar una reacción redox en más de un entorno del cuerpo del sujeto, pero no va a experimentar una reacción redox en más de una cavidad o conducto adyacente en la cual se pueda insertar el catéter. Por ejemplo, cuando hay que determinar la correcta colocación del catéter en el estómago, será posible hacerlo mediante la detección de una reacción redox que sea específica para el estómago, pero que no se encuentre o, como alternativa, que se encuentre a un nivel significativamente diferente, en órganos o conductos conectados directamente con el estómago, tales como el intestino. Por lo tanto, se puede detectar una serie de reacciones redox, que permiten así aplicar la invención a una diversidad de entornos corporales, sin comprometer la especificidad de la invención.

15 El reactivo redox experimenta una reacción dependiente del entorno, por ejemplo a una velocidad que depende de uno o más factores ambientales. Por tanto, durante el uso el reactivo redox experimenta una reacción redox a una velocidad que depende de la cavidad corporal en la que se encuentra.

20 A continuación se describen con más detalle algunas de las características de realizaciones de la invención:

Catéteres

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un catéter para su inserción en el cuerpo de un sujeto, que comprende, en un extremo proximal del mismo, una zona sensora para inserción en el cuerpo del sujeto, en donde la zona sensora comprende un reactivo redox.

25 Un catéter según la presente invención es cualquier tubo invasivo, catéter o dispositivo a modo de catéter, que es apto para su inserción en un sujeto, por ejemplo un tubo para inserción en el cuerpo. Se incluyen aquellos dispositivos que pueden no denominarse (siempre) catéteres (por ejemplo, porque pertenecen a una subclase de catéteres con su propio nombre), pero que se pueden insertar en un sujeto, como tubos de alimentación, cánulas, endoscopios y dispositivos de suministro. Típicamente, los catéteres según la invención pueden ser adecuados para la administración de fluidos o agentes, y por lo tanto pueden ser flexibles con el fin de sortear conductos corporales. Los catéteres tienen distinto tamaño, dependiendo de su uso propuesto, y la presente invención es aplicable a todos los tamaños y tipos de catéteres, que tengan un diámetro desde, por ejemplo, de 0,1 mm a 1 cm o más. Así, el catéter puede tener un diámetro de, por ejemplo, 0,2 mm, 0,4 mm, 0,5 mm, 0,75 mm, 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 10 mm, 15 mm, 20 mm, 25 mm, 30 mm, 35 mm, 40 mm, 45 mm, 50 mm o superior, como en el caso de un catéter veterinario.

35 Los catéteres de la presente invención incluyen, por ejemplo, catéteres venosos centrales de inserción periférica (CVCIP), catéteres coronarios, catéteres de arteria pulmonar, catéteres epidurales, catéteres venosos centrales, catéteres vasculares periféricos, etc., así como dispositivos de catéter alternativos (por ejemplo, tubos de alimentación tales como tubos nasogástricos, tubos de esofagostomía, tubos de alimentación gástrica, tubos endotraqueales, catéteres uretrales, etc.

45 Los ejemplos de otros catéteres adecuados incluyen catéteres de pulmón artificial, dispositivos para otorrinolaringología (por ejemplo, tubos de drenaje ótico), dispositivos renales y artículos de diálisis (por ejemplo, tubos, membranas, injertos), catéteres urinarios, catéteres para la presión arterial y para injerto de estent, tubos para infusión de fármaco implantados, catéteres para acceso venoso central, catéteres para acceso vascular, extractores de tejido en cirugía endoscópica, catéteres de aterectomía, catéteres para extracción de coágulos, catéteres para angioplastia transluminal percutánea (PTA, por sus siglas en inglés), catéteres para angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), catéteres para infusión de fármaco, catéteres angiográficos, catéteres para hemodiálisis, catéteres de globo neurovascular, tubos de drenaje, catéteres de drenaje por succión de la cavidad torácica, catéteres para terapia de accidente cerebrovascular, catéteres para drenaje de abscesos, productos para drenaje biliar, catéteres para diálisis, catéteres para acceso venoso central, catéteres para alimentación enteral. Los catéteres enumerados en lo que antecede pueden ser microporosos. En una realización, el catéter puede estar adaptado para su uso tanto por personal no sanitario como por profesionales de la medicina.

50 En una realización, el catéter puede estar adaptado para uso por personal no sanitario y también por profesionales de la medicina.

55 La presente invención permite determinar la posición de un catéter en relación con un entorno preseleccionado en un sujeto. Dichos entornos pueden incluir, pero sin limitación, cualquier conducto o cavidad que sea adecuado para recibir un catéter. Estos incluyen, pero sin limitación, vasos sanguíneos como venas y arterias, conductos como

esófago, tráquea, recto, uretra o uréter, cavidades, entre ellas los pulmones, estómago, intestino, vejiga, cámaras cardíacas, articulaciones, áreas del sistema reproductivo, por ejemplo el útero, y ventrículos cerebrales. En una realización, el catéter está previsto para inserción en cualquier entorno corporal del cual se pueda extraer fluido (por ejemplo, sangre, líquido cefalorraquídeo), por ejemplo espacios pulmonares, intestino grueso, intestino delgado, cavidad peritoneal y pericardio.

El catéter de la presente invención comprende típicamente dos extremos, comprendiendo cada uno una abertura interconectada a través de un conducto, de manera tal que del catéter se puedan recibir o descargar fluido o agentes, tanto al interior como al exterior del sujeto. Puede proveerse una abertura en ambos extremos, a lo largo de la sección transversal del catéter o bien, como alternativa, puede estar cerrado un extremo del catéter y proveerse una abertura en una pared (tubular) circunferencial del mismo. Uno de los extremos, definido en la presente memoria como el extremo distal, permanece típicamente fuera del cuerpo cuando el catéter está en uso. Por lo tanto, puede estar adaptado para acoplarse con un recipiente, tubo o dispositivo, que por ejemplo pueda servir como una fuente de fluido a suministrar al catéter o bien como una evacuación para el fluido del cuerpo. Para ello, el extremo distal del catéter puede comprender medios de acoplamiento adecuados, por ejemplo en forma de un conector macho o hembra que sea capaz de conectar con un correspondiente conector hembra o macho de un recipiente o tubo. El otro extremo del catéter, el extremo proximal, puede denominarse en la presente memoria "extremo de inserción" o "primera zona terminal". El extremo proximal también puede estar adaptado para acoplarse, por ejemplo a través de su abertura, a un envase o dispositivo, tal como uno que vaya a ser insertado en el cuerpo. En una realización, el acoplamiento del catéter a un recipiente o dispositivo es reversible.

El catéter de la presente invención puede estar destinado al uso en, por ejemplo, un ser humano o un animal no humano. En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano, por ejemplo un mamífero. En una realización, el sujeto puede estar seleccionado de por ejemplo, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, una oveja, elefante, etc.

Electrodos

En una realización, el catéter comprende un par de electrodos, uno de los cuales corresponde a un ánodo y el otro corresponde a un cátodo durante el uso. En una realización, el reactivo redox experimenta una reacción redox con una velocidad predeterminada cuando (1) se encuentra en un entorno corporal seleccionado y (2) se aplica una diferencia de potencial entre los electrodos. Se puede detectar la reacción redox, o medir su velocidad, observando el cambio en la corriente que fluye entre los electrodos. Así, por ejemplo, se puede comparar una corriente con un valor de referencia para determinar si el reactivo redox (la zona sensora) se encuentra en la ubicación deseada. Los valores de referencia se pueden determinar empíricamente.

Se entenderá por lo tanto que el término "medir", como se utiliza en la presente memoria, incluye comparar un valor observado, por ejemplo, el flujo de corriente a través del circuito, con un valor de referencia o patrón.

El electrodo o los electrodos, a los que se denomina también en esta memoria "conductores eléctricos", pueden estar formados de cualquier material que sea capaz de conducir la electricidad. Los electrodos están formados típicamente de un material no tóxico, químicamente inerte y biocompatible. Los materiales de electrodo adecuados incluyen los que son capaces de transferir electrones como resultado de una reacción redox, que incluyen, por ejemplo, carbono (por ejemplo, grafito, nanotubos) o un metal inerte, por ejemplo oro, platino, plata, en formato de, por ejemplo, cable, tinta o pintura. En una realización, se pueden aplicar los electrodos a la superficie externa del catéter o a un miembro tubular del catéter. En cualquier catéter, los electrodos pueden ser idénticos o diferentes entre sí.

En realizaciones, preferiblemente se fijan los electrodos al catéter o a un miembro tubular del mismo, de manera suficientemente segura para evitar o minimizar el desprendimiento durante el uso, que puede ser perjudicial para el sujeto. Esta fijación no es necesariamente permanente y, en algunas realizaciones, los electrodos se pueden desprender del catéter. La fijación de los electrodos al catéter se puede lograr por cualquier medio adecuado, por ejemplo cables a través de un obturador, o mediante impresión o pintado de los electrodos directamente sobre el catéter.

Los electrodos pueden estar dispuestos longitudinalmente. En una realización, los electrodos están espaciados a igual distancia sobre la superficie externa del catéter o un miembro tubular del mismo. En una realización, el catéter puede comprender más de dos electrodos. Se prevé que se puedan utilizar una pluralidad (es decir, dos o más) de pares de conductores eléctricos, siendo cada par, por ejemplo, específico para un agente biológico distinto, por ejemplo el reactivo redox o la forma reducida u oxidada del mismo. En una realización, el catéter comprende seis, ocho o diez, por ejemplo, donde se detectan más de un agente.

Se apreciará que si se utiliza más de un reactivo redox, también puede modificarse el procesador de información, por ejemplo el transductor, de manera que se puedan leer diferentes corrientes en diferentes escalas, permitiendo así la detección combinatoria de las reacciones redox. Como alternativa, se puede modificar la diferencia de potencial aplicada a los electrodos para permitir la detección de las señales producidas por las reacciones redox.

Procesador de información

Como se ha descrito más arriba, en una realización el catéter comprende un par de electrodos. En una realización, el reactivo redox está en comunicación eléctrica con uno de los electrodos. Durante el uso, el par de electrodos corresponde a un cátodo y un ánodo.

- 5 El reactivo redox puede estar en comunicación eléctrica, por ejemplo a través del electrodo o los electrodos, con un procesador de información que está adaptado para detectar señales eléctricas generadas por la reacción redox. En una realización, los electrodos tienen una parte terminal distal que está adaptada para ser conectada a un procesador de información a fin de detectar o medir una señal eléctrica producida por la reacción redox. El catéter puede estar conectado a través de conectores al procesador de información. El procesador de información típicamente también procesa la señal producida por la reacción redox. La señal puede ser la corriente cuyo nivel se detecta o se mide.

- 15 El procesador de información puede procesar la señal producida por la reacción redox en cualquiera de una multitud de maneras. Así, el procesador de información puede ser, pero no necesariamente es, un microprocesador. De hecho, el procesador de información puede ser cualquier elemento que se active por, responda a, trabaje sobre, o mida, alguna característica de una corriente eléctrica. Por ejemplo, el procesador de información puede comprender una bombilla, una alarma, un interruptor electroactivado o cualquier otro tipo de dispositivo o combinación de dispositivos que trabaje sobre una corriente eléctrica.

- 20 En una realización, el procesador de información es o comprende un dispositivo detector para detectar una característica de la corriente o información comunicada por la corriente. El dispositivo detector puede estar combinado con un procesador, por ejemplo un microprocesador, para traducir la corriente o información a otra forma (un valor numérico, una lectura en un medidor, una nueva señal, etc.). En una realización, el procesador de información es un amperímetro, en el cual la característica sería la magnitud de la corriente (que puede expresarse, por ejemplo, en miliamperios). Un amperímetro u otro procesador de información podrían comprender un visualizador para visualizar la intensidad de la corriente; el amperímetro podría comprender adicionalmente o de manera alternativa un visualizador para indicar una comparación con un valor de referencia.

- 25 El procesador de información puede ser, o incluir, un transductor de señal que convierta en una señal diferente una señal producida por la reacción redox. Así, los procesadores de información adecuados incluyen cualquier medio que sea capaz de traducir la señal eléctrica transmitida por los conductores eléctricos a una indicación detectable, por ejemplo cuando la corriente eléctrica transmitida por los electrodos alcanza un valor umbral predeterminado o se sitúa en un lado seleccionado del mismo. La indicación puede ser visual, auditiva o sensorial, por ejemplo una vibración o señal sonora. En una realización, la indicación será visual, por ejemplo en forma de una luz u otra presentación visual.

- 30 En una realización, el procesador de información está adaptado para detectar o medir la corriente que fluye entre los dos electrodos. En consecuencia, se puede usar el procesador de información para detectar si el catéter está colocado en la ubicación actual, ya que la corriente que fluya entre los electrodos dependerá de la velocidad de la reacción redox y, por lo tanto, del entorno del reactivo redox. Después se puede calibrar el procesador de información de manera que se considere que valores de corriente por encima (o por debajo) de un nivel preespecificado representan la ubicación correcta del catéter, mientras que se considera que valores de corriente por debajo (o por encima) de un cierto nivel representan la colocación incorrecta del catéter.

- 40 En una realización, el procesador de información puede ser calibrado antes de su uso para correlacionarse con la posición del catéter en el cuerpo del sujeto. La correlación puede originarse a partir de datos empíricos predeterminados o de un algoritmo, como es bien conocido en la técnica. En una realización, el procesador de información se calibra empíricamente, por ejemplo como una medida de pH. En una realización, el procesador de información se calibra en ácido acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico. Se pueden emplear otros ácidos para calibrar el procesador de información, por ejemplo ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido fosfórico o ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, etc.

- 45 En una realización, el procesador de información comprende o está conectado a una fuente de alimentación que está adaptada para suministrar una diferencia de potencial constante a los electrodos. En una realización, la fuente de alimentación es una fuente de alimentación de corriente continua. La fuente de energía puede ser, por ejemplo, una batería o una célula solar.

- 50 En una realización, el catéter está destinado para su inserción en el estómago de un sujeto. El pH del estómago varía de un sujeto a otro. Por ejemplo, el pH del estómago de un niño humano es usualmente mayor que pH 4, mientras que el pH de un ser humano adulto sano puede estar en el intervalo de pH 1 a 2. Por lo tanto, el procesador de información se calibra típicamente teniendo en cuenta el sujeto y el entorno corporal en el que se va a insertar un catéter de la invención. Por ejemplo, cuando el entorno es la sangre, se puede utilizar la presión parcial de oxígeno para calibrar el procesador de información.

55 En una realización, el sujeto es un niño y el procesador de información se calibra suponiendo un pH gástrico de 4. En una realización, si se considera que el pH del estómago del niño es 4, se considera que una lectura de corriente

superior a, por ejemplo, aproximadamente 60 microamperios (μA) representa la colocación correcta del catéter. Las lecturas de corriente inferiores a aproximadamente 60 microamperios serían considerados como entornos "no estómago" y por lo tanto el catéter estaría colocado incorrectamente. Entonces se puede retirar el catéter del sujeto e insertarlo de nuevo.

5 En la técnica se conocen otros métodos para calibrar el procesador de información.

También se incluye en la presente invención una combinación de un catéter según la presente invención y un procesador de información para procesar (por ejemplo, detectar o medir) una señal eléctrica producida por una reacción redox que implique al reactivo redox. En una realización, el procesador de información, por ejemplo como se ha descrito más arriba, está adaptado para aplicar una diferencia de potencial predeterminada entre los electrodos. En una realización, el procesador de información comprende, o está conectado a, una fuente de alimentación de corriente continua. En una realización, la fuente de corriente continua debe proporcionar una diferencia de potencial a través de un par de electrodos, uno de los cuales está en contacto eléctrico con el reactivo redox.

15 La fuente de alimentación de corriente continua tiene típicamente 1,5 V como máximo, por ejemplo una batería, una célula solar, u otro tipo de dispositivo capaz de permitir el suministro portátil de una fuente de alimentación de corriente continua. La fuente de alimentación de corriente continua suministra una diferencia de potencial predeterminada entre los electrodos. Típicamente, se utiliza una fuente de corriente continua de baja tensión, ya que la aplicación de corrientes alternas tiende a ser peligrosa para los animales. El procesador de información puede entonces procesar una salida referente al grado de electrólisis que se produce. La lectura procedente del catéter se puede incorporar en el procesador de información, que puede adoptar la forma de, por ejemplo, una lectura digital o un aparato de medida analógico de bobina móvil. Además, el procesador puede incorporar también un diodo emisor de luz o una bombilla, que pueden requerir amplificación basada en transistor, para verificar la integridad del catéter y de los circuitos del procesador de información. El procesador puede comprender también un conmutador para hacer que el circuito "pruebe" el sistema antes de la inserción (luz de "encendido") y cuando ya esté en el estómago (luz "de encendido" en la "zona verde", es decir, el estómago). El mecanismo de conmutador limitará el gasto de energía, prolongando la vida útil de la fuente de energía. Así pues, la detección de la colocación del catéter puede ser continua, a lo largo de múltiples intervalos, o activarse según los acontecimientos.

25 En una realización, existe una diferencia de potencial entre los electrodos, y la señal es el nivel de una corriente que fluye a través del circuito establecido por los electrodos en uso, siendo dicha corriente resultado de la aparición de la reacción redox.

30 Por lo tanto, en una realización el catéter en uso proporciona un circuito, en donde el reactivo redox genera una señal cuando experimenta una reacción redox tal que los electrodos están en comunicación electroquímica entre sí, siendo la señal introducida al circuito. En una realización, el circuito comprende un procesador de información y el procesador de información traduce la señal a información indicativa de la ubicación del catéter.

35 Agentes

En una realización, el catéter comprende un copartícipe de unión. El copartícipe de unión puede ser cualquier sustancia que tenga una afinidad preferencial hacia un agente biológico específico de una ubicación preseleccionada en la cual haya que insertar el catéter. El copartícipe de unión apropiado para cualquier uso particular del catéter se determinará en función de la naturaleza del agente biológico a detectar.

40 En una realización, el copartícipe de unión es un reactivo redox, ya sea en forma oxidada o reducida. En una realización, el reactivo redox del mismo se puede unir a protones en el entorno corporal seleccionado.

45 Como se ha discutido más arriba, en muchas realizaciones el catéter de la presente invención comprende un reactivo redox. En una realización, el reactivo redox experimenta una reacción redox a una velocidad predeterminada (por ejemplo, una velocidad que alcanza, supera o está por debajo de un umbral especificado) solo cuando la zona sensora está insertada en la ubicación seleccionada del cuerpo de un sujeto y no cuando la zona sensora está insertada en otra ubicación del cuerpo del sujeto.

50 En una realización, el reactivo redox es biocompatible y no tóxico para el sujeto. El reactivo redox puede seleccionarse de vitamina K_1 , vitamina K_2 , vitamina K_3 , antraquinonas y benzoquinonas, por ejemplo una ubiquinona, fenotiazina y sus derivados (por ejemplo, azul de metileno, verde de metileno y N,N,N'-trialquil-para-fenilendiaminas y N,N-dialquil-1,4-aminobencenos). Otros ejemplos de reactivos redox adecuados son ferrocenos y sus derivados, ferrocianuros y sus derivados y cianocomplejos de molibdeno, complejos de metales de transición que son capaces de sufrir oxidación o reducción a potenciales inferiores a $\pm 1,0$ V frente al electrodo normal de calomelanos y los que originan la reducción de dióxígeno (por ejemplo cobaltoftalocianina disuelta en una fase oleosa). El reactivo redox se selecciona dependiendo del entorno corporal preseleccionado en el cual se pretende insertar el catéter.

55 Por ejemplo, en una realización el reactivo redox experimenta una reacción redox en un rango de pH específico que se encuentra en un entorno corporal especificado. En una realización, el reactivo redox es vitamina K_1 , que puede experimentar una reacción redox a pH ácido y en presencia de, por ejemplo, un entorno que corresponda al entorno

gástrico. El catéter, cuando el reactivo redox es vitamina K₁, puede ser un tubo de alimentación. En realizaciones en las que la vitamina K₁ sea el reactivo redox, el entorno corporal preseleccionado puede ser el estómago y la reacción redox puede tener lugar en presencia de una hormona, grelina. En una realización, el reactivo redox es la coenzima Q10 (ubiquinona-10).

- 5 El reactivo redox se puede aplicar al catéter a través de diversos métodos. En una realización, se pinta el reactivo redox sobre el catéter. En una realización alternativa, se reticula el reactivo redox al catéter a través de métodos conocidos en la técnica.

10 En una realización, la reacción redox produce un producto redox. La zona sensora del catéter puede comprender además un agente regenerador que regenere el reactivo redox a partir del producto redox. Alternativamente, la zona sensora puede comprender un precursor del agente regenerador. La zona sensora puede comprender al menos una capa de un revestimiento que comprenda el agente o precursor del mismo. En una realización, el reactivo redox está revestido con al menos una capa que comprende el agente regenerador. Como alternativa, se puede co-aplicar el agente regenerador junto con el reactivo redox a la zona sensora del catéter. El agente regenerador puede ser capaz de degradarse en el entorno corporal seleccionado.

- 15 En una realización, el agente cataliza la regeneración del reactivo redox en el entorno corporal preseleccionado y, por tanto, el catéter comprende medios para catalizar la reacción redox que implica al reactivo redox. En esta realización, la señal eléctrica producida por la reacción redox puede reforzarse mediante la provisión del agente regenerador.

20 En una realización, la zona sensora comprende una pluralidad de capas que comprenden el agente regenerador. Las capas pueden situarse en una disposición escalonada, por ejemplo existiendo una parte proximal (es decir, la más cercana hacia el extremo de inserción del catéter) de cada capa que no está revestida por una capa sucesiva y cada capa, salvo la más externa, tiene una parte distal revestida con la siguiente capa externa. En una realización alternativa, la zona sensora comprende una pluralidad de dichas capas, en donde una parte distal (es decir, una parte que está más cerca de la parte externa del catéter) de cada capa está revestida por una capa sucesiva y cada capa, salvo la más externa, tiene una parte proximal revestida con la siguiente capa externa. Cada capa comprende o consiste en el agente regenerador; cualquier capa puede incluir uno o más materiales adicionales (por ejemplo, material de revestimiento), así como el agente regenerador.

25 El número de capas no es esencial para la invención y puede depender de la ubicación prevista del catéter. La zona sensora puede comprender 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más capas que comprendan el agente regenerador. En una realización, la zona sensora comprende entre 1 y 5 de tales capas. En una realización, la parte más proximal de la zona sensora tiene una de tales capas y la parte más distal de la zona sensora tiene 5 de tales capas del agente. Pueden ser iguales todas las capas; en algunas realizaciones, al menos una capa difiere de todas las demás capas.

30 En una realización, la zona sensora puede tener, por ejemplo, 5 cm de longitud (solo a modo de ejemplo). En algunos miembros de esta realización, el primer centímetro más proximal de la zona sensora está revestido solo una vez con gelatina. El siguiente centímetro está revestido dos veces; el tercer centímetro está revestido tres veces; el cuarto centímetro está revestido 4 veces y el quinto centímetro, desde el extremo proximal, está revestido 5 veces. El diferente número de capas permite una detección dependiente del tiempo, a medida que se degradan sucesivamente las capas, exponiendo así más reactivo redox que luego puede experimentar una reacción redox, al menos si se encuentra ubicado en el entorno correcto del cuerpo del sujeto. En una realización, el agente se degrada a través de un proceso de degradación por digestión ácida.

35 En otras realizaciones, la zona sensora puede tener una longitud de, por ejemplo, 0,5 cm, 1 cm, 2 cm, 3 cm, 4 cm, 6 cm, 7 cm, 8 cm o más.

40 La naturaleza o identidad del agente regenerador utilizado dependerá del entorno en el cual se pretenda insertar el catéter. En una realización, el agente regenerador comprende un polímero biocompatible. Los ejemplos de agentes regeneradores adecuados incluyen polímeros basados en péptidos, por ejemplo gelatina, proteína láctea, grelina, celulosa y fibrina.

45 En una realización, el agente regenerador comprende gelatina. Son adecuadas como gelatina todas las gelatinas disponibles comercialmente que se pueden utilizar para fines médicos, por ejemplo gelatinas blandas y gelatinas duras, o composiciones de gelatina que contienen posiblemente otros aditivos adecuados para fines médicos, tales como ablandadores (por ejemplo sorbita), glicerol, sales alcalinas (sales de sodio) de p-hidroxibenzoato de metilo o p-hidroxibenzoato de propilo, y agua o similares. En una realización, se pueden emplear gelatinas blandas o una composición de gelatina que también contenga sorbita, glicerol, la sal de sodio de p-hidroxibenzoato de metilo, la sal de sodio de p-hidroxibenzoato de propilo y agua.

50 En una realización, el catéter (zona sensora o zona no sensora) puede incluir además un agente bioactivo o material medicamentoso adicional, por ejemplo uno seleccionado del grupo consistente en inhibidores de proteína-cinasa, agentes antiproliferativos, agentes antimitóticos, antibióticos, antimetabolitos, anticoagulantes, agentes fibrolíticos, agentes antimigratorios, agentes antiseoretos, agentes antiinflamatorios, agentes no esteroideos, agentes angiogénicos, agentes antiangiogénicos, agentes inmunosupresores, análogos de pirimidina, análogos de purina,

inhibidores de tirosina-cinasa esplénica (SYK) y sus combinaciones. En términos generales, se puede acoplar un agente bioactivo a la superficie de un catéter o un miembro tubular del mismo mediante modificación superficial, incrustación o integración, y se puede liberar desde el interior de materiales poliméricos (tipo matriz), o bien puede estar rodeado por un vehículo y ser liberado a través del mismo (tipo depósito). En estas aplicaciones, los materiales poliméricos deberían actuar óptimamente como barrera biológicamente inerte y no inducir inflamación adicional dentro del cuerpo.

En una realización, el catéter puede comprender también una región no sensora que comprenda aislamiento eléctrico. En particular, los electrodos fuera de la zona sensora pueden estar eléctricamente aislados. La región no sensora o los electrodos en esta región pueden estar aislados eléctricamente por un revestimiento de un material eléctricamente aislante. En una realización, el material eléctricamente aislante es biocompatible y no tóxico. El material eléctricamente aislante puede seleccionarse de silicona, Teflon®, Tecoflex® (Thermedics), Percuflex™ (Boston Scientific Corporation) y Flexima™ (Boston Scientific Corporation). En una realización, el catéter o un miembro tubular del mismo puede comprender una capa eléctricamente aislante que, por ejemplo, se puede haber pulverizado sobre el catéter después de la fabricación. En una realización, la capa eléctricamente aislante comprende una capa de Teflon®. En una realización, se pueden fabricar los electrodos como una parte integral del catéter. En esta realización, se puede producir el catéter a partir de un material eléctricamente aislante. En una realización preferida, el catéter de la invención está aislado para evitar o minimizar la exposición indeseada de los conductores eléctricos hacia el sujeto. En una realización, se provee un manguito aislante sobre el catéter o un miembro tubular del mismo. El manguito aislante puede ser de cualquier material no conductor de la electricidad, y que preferiblemente también sea flexible, resistente al agua y/o no abrasivo. Los materiales adecuados incluyen Teflon®.

El catéter puede consistir esencialmente en un tubo que tiene en una parte terminal una zona sensora y, en la parte terminal opuesta, conectores para conectar los electrodos a un procesador de información. El exterior de al menos una parte del tubo tiene electrodos en el mismo y está aislado eléctricamente.

25 Métodos y usos

En una realización, el catéter está destinado a administrar un fluido a un entorno en el cuerpo de un sujeto. En algunas realizaciones, el catéter está destinado a administrar fármacos a un entorno o ubicación especificados dentro del cuerpo del sujeto. Por tanto, en una realización, se puede utilizar el catéter para administrar un fármaco a, por ejemplo, el estómago, pulmones, sistema sanguíneo, etc. del sujeto.

30 En una realización, el catéter es un catéter venoso central de inserción periférica (CVCIP) y se puede utilizar para administrar fármacos a un sujeto sobre una base continua. El CVCIP puede estar implantado en la vena de un sujeto durante un período prolongado. Durante este tiempo, es posible autoadministrar los fármacos o bien los puede administrar personal médico. El CVCIP es típicamente un tubo suave y flexible que se puede insertar quirúrgicamente en una vena del sujeto.

35 El catéter de la presente invención se puede utilizar para administrar diversos fármacos a una ubicación preseleccionada en el cuerpo del sujeto. Los ejemplos de fármacos que se pueden administrar por medio del catéter de la presente invención incluyen, por ejemplo, fluidos parenterales, antibióticos, fármacos trombolíticos, esteroides, insulina, fármacos citotóxicos, etc.

40 En una realización, el catéter está destinado a administrar soporte nutricional a un sujeto. Así, se puede utilizar el catéter de la presente invención para administrar una alimentación enteral a una ubicación preseleccionada dentro del tracto gastrointestinal. La alimentación enteral administrada puede ser una mezcla de grasa, hidrato de carbono, proteína, agua, electrólitos, minerales y fibra, dependiendo del sujeto a alimentar.

45 En una realización, el catéter está destinado a suministrar un fluido en una ubicación seleccionada del cuerpo de un sujeto. En una realización, el catéter es un tubo de alimentación, por ejemplo un tubo nasogástrico, un tubo de esofagostomía, y un tubo de gastrostomía. En una realización, el catéter sirve para suministrar apoyo nutricional. En una realización, el catéter está destinado para su inserción en el estómago de un sujeto con el fin de suministrar fluidos nutricionales directamente al estómago de un sujeto. Esto puede ser particularmente útil para sujetos que no puedan, por cualquier razón, obtener suficiente nutrición de su dieta por sí sola. Esto puede suceder, por ejemplo, como resultado de una enfermedad. En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un niño o un menor. En una realización, el niño puede ser un niño prematuro es decir, un niño nacido antes del término de un embarazo. En una realización, el niño es un niño nacido a término que requiere alimentación a través de un tubo.

55 En una realización, el catéter puede estar destinado a suministrar fluidos, por ejemplo, al torrente sanguíneo de un sujeto, al sistema reproductor de un sujeto, por ejemplo un tubo intrauterino, a una articulación de un sujeto, por ejemplo un tubo intraarticular. Como alternativa, el tubo puede estar destinado a retirar fluidos desde un entorno preseleccionado. Por ejemplo, en una realización, el catéter puede estar destinado a retirar fluidos, por ejemplo, del torrente sanguíneo de un sujeto, de la espina dorsal o el cerebro, de una articulación, del sistema reproductor de un sujeto, de un entorno dentro del tracto gastrointestinal de un sujeto (por ejemplo, del estómago del sujeto).

En una realización, se puede utilizar el catéter de la presente invención, una vez situado respecto al entorno correcto dentro del cuerpo de un sujeto, para recoger una muestra del entorno. El término "muestra", como se usa en la presente memoria, puede incluir cualquier fluido biológico. Los ejemplos de muestras que se pueden obtener a partir de muestras biológicas incluyen, por ejemplo, fluidos, por ejemplo orina, líquido cefalorraquídeo, jugos gastrointestinales, fluidos biliares, pleurales, peritoneales, venosos sistémicos, venosos portales, arteriales, urinarios, linfáticos, intracelulares o extracelulares, y fluidos de los sistemas reproductores masculino y femenino, entre ellos, pero sin limitación, fluidos foliculares, menstruales, bulbouretrales, amnióticos, testiculares, seminales y prostáticos. Otros fluidos biológicos pueden consistir en extractos de células, tejidos y órganos del sujeto.

La muestra puede incluir, por ejemplo, neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento, citocinas, monocinas, linfocinas, nutrientes, enzimas y receptores que están ubicados en el entorno en el que se encuentra el sensor. También se puede utilizar el catéter para extraer muestras que incluyan elementos estructurados, por ejemplo, estructuras macromoleculares, orgánulos y células, entre ellos, pero sin limitación, células de origen ectodérmico, mesodérmico y endodérmico, tales como células madre, células sanguíneas, células neuronales, células inmunitarias y células gastrointestinales, y también microorganismos, tales como hongos, virus, bacterias, entre ellos, pero sin limitación, bacterias Gram positivas y Gram negativas, y protozoos.

Se pueden emplear las muestras para indicar la presencia de enfermedad, por ejemplo cáncer, o la presencia de agentes patógenos infecciosos, por ejemplo bacterias, virus, hongos.

Se puede emplear el catéter de la presente invención para determinar su colocación correcta cuando se inserta por primera vez en el cuerpo. También se puede utilizar para verificar que continúa en su correcta colocación, en caso de que deba quedar colocado en el cuerpo del sujeto durante un periodo de tiempo. Un usuario puede vigilar el procesador de información para asegurarse de que la lectura indica que el catéter está correctamente colocado. En una realización, se suministra una alarma además, o como parte, del procesador de información que suena si la señal eléctrica producida por la reacción redox cambia de modo que ya no alcanza el valor umbral. Si el procesador de información muestra que la corriente ya no alcanza el valor patrón, por ejemplo, por medio de un sonido de alarma, el usuario puede realizar primeramente una comprobación para asegurarse de que el procesador de información está funcionando correctamente. Si fuera así, el usuario puede retirar el catéter y volver a insertarlo.

Otras características

También se incluyen en la presente descripción métodos, que no forman parte de la invención reivindicada, que comprenden el uso de un catéter de la invención. En un aspecto de la invención, se proporciona un método para detectar la colocación de un catéter que comprende una zona sensora como se describe en la presente memoria, con respecto a un entorno seleccionado del cuerpo de un sujeto, que comprende;

- (a) insertar un catéter semejante en el cuerpo del sujeto, de manera que la zona sensora quede insertada en el cuerpo;
- (b) detectar o medir una señal eléctrica producida a partir de una reacción redox.

En un ejemplo, el método comprende traducir la señal a la información indicativa de dónde se encuentra el catéter.

En un ejemplo, el método comprende comparar la señal eléctrica producida con un valor predeterminado que indica un valor umbral para indicar la ubicación correcta del catéter. En una realización en la que el catéter comprende un par de electrodos, el método comprende además aplicar una diferencia de potencial entre los electrodos antes de la detección de la señal eléctrica. En una realización, la señal eléctrica es un cambio en la corriente que fluye entre los electrodos.

En un ejemplo, la señal eléctrica producida por el método es menor que el valor umbral. Un valor menor que el valor umbral puede representar una colocación incorrecta del catéter. En una realización, la señal eléctrica es igual o mayor que el valor umbral, lo que representa potencialmente una colocación correcta del catéter. En una realización, el método sirve para determinar si un catéter está colocado en el entorno correcto en el cuerpo de un niño. En una realización, el método sirve para determinar la colocación de un catéter en el cuerpo de un ser humano adulto.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un método, que no forma parte de la invención reivindicada, para cateterizar a un sujeto, que comprende (i) introducir un extremo de inserción de un catéter en una ubicación preseleccionada del sujeto, siendo el catéter como se define en la presente memoria, en donde el reactivo redox experimenta una reacción redox tal que la corriente que fluye entre un par de electrodos cambia, (2) detectar dicho cambio en el flujo de corriente que indica la correcta colocación del catéter, y (3) colocar de nuevo el catéter si no se detecta cambio o bien el cambio es inferior a un nivel predeterminado.

La presente invención también proporciona un catéter para su inserción en el cuerpo de un sujeto, que comprende un par de electrodos, en donde los electrodos se aplican a la superficie externa del catéter. También se incluye en la presente descripción un catéter que tiene un extremo externo que, en uso, queda fuera del sujeto que está siendo cateterizado y un extremo de inserción para su introducción en una ubicación preseleccionada en un sujeto, y un par de conductores eléctricos que se extienden entre ambos, que durante el uso tienen una diferencia de potencial constante entre ellos, en donde al menos uno de dichos conductores eléctricos está en contacto eléctrico con un copartícipe de unión para un agente biológico específico para dicha ubicación preseleccionada, de tal manera que la

unión, durante el uso, de un agente biológico a dicho copartícipe de unión cambia una corriente que fluye en dichos conductores eléctricos.

En una realización, el copartícipe de unión está preferiblemente marcado con una especie electroactiva que es capaz de experimentar una reacción redox para liberar o captar electrones tras la unión de un agente biológico a la misma. En una realización, la especie electroactiva está seleccionada de fluoróforos electroactivos que incluyen fluoresceína, proteínas electroactivas tales como peroxidasa de rábano picante, y oxorreductasas y proteínas que tienen agrupaciones Fe-S y aquellas proteínas que tienen un grupo prostético hemo que funciona como el centro redox de la proteína, tales como peroxidasa de rábano picante. En una realización, el copartícipe de unión es cualquier sustancia que tiene una afinidad preferencial hacia un agente biológico específico de una ubicación preseleccionada en la que deba insertarse el catéter. Por ejemplo, en una realización el copartícipe de unión es un anticuerpo monoclonal o policlonal, antígeno, proteína, con inclusión de una enzima u otra proteína de unión, aptámero, oligonucleótido, azúcar y/o un fragmento del mismo. En una realización, el agente biológico es cualquier resto detectable, entre ellos un antígeno, anticuerpo, oligonucleótido, hormona, aptámero, azúcar, proteína o un fragmento del mismo o un protón. En una realización, la unión entre el agente biológico y el copartícipe de unión es específica.

En una realización, el copartícipe de unión es un reactivo redox o una forma reducida del mismo o una forma oxidada del mismo, y el agente biológico es un protón situado en el cuerpo de un sujeto. En una realización, el agente biológico es oleoiletanolamida o grelina.

En una realización, se proporcionan dos o más copartícipes de unión, cada uno específico para un agente biológico diferente y en contacto eléctrico con un conductor eléctrico sobre el catéter. En una realización, el agente de unión es específico para dos o más agentes biológicos.

En una realización, uno o ambos extremos del catéter comprenden medios para acoplarse de manera desprendible con un recipiente o dispositivo. En una realización, los conductores eléctricos terminan en el extremo de inserción, o inmediatamente próximos al mismo. Los conductores eléctricos pueden extenderse hacia el extremo externo de manera que terminen externamente a un sujeto. En una realización, los conductores eléctricos están conectados operativamente a medios de detección de señal que, tras recibir una señal eléctrica de los conductores eléctricos, proporcionan una indicación al usuario. En una realización, se genera una indicación solo cuando se alcanza un nivel predeterminado de cambio en la corriente eléctrica del conductor eléctrico. En una realización, la indicación es cuantitativa, dependiendo de la cantidad de agente biológico presente en cualquier ubicación preseleccionada en un sujeto.

Como se ha indicado más arriba, para determinar con precisión la posición del catéter, es preferible detectar un agente biológico que sea específico de la ubicación preseleccionada, o al menos un agente biológico que permita hacer una distinción entre cavidades o conductos similares o espacialmente próximos. Así, por ejemplo, un agente biológico adecuado para ser detectado puede estar presente en diversas partes del cuerpo, pero no estará presente en más de una cavidad o conducto adyacente en el cual se pueda introducir el catéter. Así, por ejemplo, cuando haya que determinar si el catéter está colocado en el estómago, será posible hacerlo mediante la detección de un agente biológico que sea específico para el estómago, pero no se encuentre en órganos o conductos conectados directamente al estómago, tales como el intestino. Esto amplía efectivamente la gama de agentes biológicos que se pueden detectar, sin comprometer la especificidad de la invención.

También se incluye en la presente descripción un kit de partes que comprende (i) un catéter que tiene un extremo externo que, en uso, permanece fuera del sujeto que está siendo cateterizado, y un extremo de inserción que se introduce en una ubicación preseleccionada del sujeto, y un par de conductores eléctricos que se extienden entre ambos que, en uso, tienen una diferencia de potencial constante entre ellos, y (ii) un copartícipe de unión para un agente biológico específico de la ubicación preseleccionada.

En un ejemplo, el kit comprende además medios de detección de señal y medios para conexión a una fuente de alimentación de corriente continua.

También se incluye en la presente descripción un método, que no forma parte de la invención reivindicada, para cateterizar a un sujeto, que comprende (1) introducir un extremo de inserción de un catéter en una ubicación preseleccionada del sujeto, comprendiendo el catéter un par de conductores eléctricos que se extienden entre el extremo de inserción y un extremo externo del catéter, que en uso permanece fuera del sujeto, y estando al menos uno de los conductores eléctricos en contacto eléctrico con un copartícipe de unión para un agente biológico específico de la ubicación preseleccionada, tal que la unión del agente biológico con el copartícipe de unión cambia una corriente que fluye en el conductor eléctrico, (2) detectar el cambio en el flujo de corriente en el conductor eléctrico, que indica la colocación correcta del catéter, y (3) colocar de nuevo el catéter si fuera necesario.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un catéter de un primer aspecto que tiene un extremo de inserción abierto.

La Figura 2 muestra un catéter alternativo según la invención.

La Figura 3 muestra una sección longitudinal de una parte terminal del catéter según la invención, que tiene un extremo de inserción abierto.

La Figura 4 muestra una sección transversal longitudinal de una parte terminal del catéter mostrado en la Figura 3.

5 La Figura 5 es una sección transversal transversa de una parte proximal de una zona sensora como se define en la presente memoria, en donde la Figura 5a muestra la sección transversal en un extremo proximal de la zona sensora y la Figura 5b muestra una sección transversal en un extremo distal de la zona sensora.

La Figura 6 es un gráfico que muestra la corriente media producida por tres catéteres en medios de diferente pH.

La Figura 7 es un gráfico que muestra la corriente media producida a partir de medios que contienen jugos gástricos humanos (obtenidos de un voluntario masculino sano, joven, de 28 años de edad) con distinto pH.

10 La Figura 8 es un gráfico que muestra la corriente media producida a partir de un medio que contiene jugos gástricos humanos (extraídos de un voluntario masculino sano, joven, de 28 años de edad) a la temperatura corporal.

La Figura 9 es un diagrama de circuito ilustrativo del procesador de información.

A continuación se describirán realizaciones de la invención con referencia a los dibujos y los siguientes ejemplos no limitantes.

15 La Figura 1 muestra una sección transversal de un catéter (1) según la invención, que tiene un extremo de inserción (2) y un extremo externo (3). Se proveen un par de electrodos (4, 5) sobre la superficie externa (6) del catéter. Estos se extienden a lo largo de una parte del catéter, y están conectados a un dispositivo de visualización (no mostrado) a través de una conexión (7). Se provee una capa aislante (8) sobre la superficie externa (9) de los electrodos, que se extiende desde el extremo (2) de inserción hasta la conexión de los electrodos (4, 5) con el dispositivo de
20 visualización, en cuyo punto los electrodos abandonan la superficie externa del catéter (1).

La Figura 2 es una sección transversal de un catéter (1), en donde el extremo (2) de inserción es ciego, y se provee una abertura (10) en el lado longitudinal (11) del catéter, próximamente al extremo (2) de inserción.

25 Las Figuras 3 a 5 se refieren a un tubo nasogástrico según la invención. La Figura 3 es una sección longitudinal de una realización del catéter (1) según la invención, que tiene un extremo (2) de inserción y un extremo externo (3). El tubo mostrado en la Figura 3 es un tubo nasogástrico para uso en el suministro de líquidos y productos alimenticios al tracto gastrointestinal de un sujeto, y se le denomina en lo sucesivo un catéter (1). En otras realizaciones de la presente invención, el catéter está destinado a su inserción en otros lugares y entornos dentro del cuerpo de un sujeto.

30 Como se muestra en la Figura 3, el catéter comprende además un cuerpo alargado (13) que define un lumen (15) que permite el movimiento de fluido hacia o desde una ubicación predeterminada en el cuerpo de un sujeto. El cuerpo alargado comprende una entrada (no mostrada) que comunica el tubo a un depósito de fluido. El catéter está hecho típicamente de un material biocompatible, por ejemplo un plástico, por ejemplo PVC o silicona, de grado médico. Preferiblemente, el material biocompatible es suficientemente fuerte para evitar el colapso del tubo cuando se inserta en el cuerpo de un sujeto, pero es suficientemente flexible para permitir el paso del tubo a través de, por
35 ejemplo, la nariz de un sujeto.

El sujeto puede ser un neonato, un niño o un adulto. El tamaño del catéter utilizado en la presente invención puede depender del sujeto y de la ubicación y uso previstos del tubo. Por ejemplo, un catéter que esté destinado a su uso en un niño será más corto y tendrá un diámetro más pequeño que un catéter para uso en un adulto. En una realización, el cuerpo alargado del catéter (1) tiene un diámetro externo de aproximadamente 1 mm. Otros ejemplos de tubos de alimentación incluyen, por ejemplo, desde el calibre francés 3 (1 mm) hasta el calibre francés 34 (11,3 mm).

40 El catéter incluye un extremo (2) de inserción. El extremo (2) de inserción está destinado a su inserción en un entorno preseleccionado en el cuerpo de un sujeto. En la realización ilustrada, el catéter está destinado a su inserción en el estómago de un sujeto. Sin embargo, como se describe en la presente memoria, el catéter de la presente invención también puede ser adecuado para su inserción en otros lugares y entornos.

45 El catéter incluye un par de electrodos. En uso, uno de los electrodos corresponde a un cátodo (4) y uno corresponde a un ánodo (5). Se proveen los electrodos sobre una superficie externa del tubo. Los electrodos (cátodo y ánodo) se extienden a lo largo de la longitud del cuerpo alargado del tubo hasta el extremo externo (3), y están conectados a un procesador de información, por ejemplo un dispositivo de visualización (no mostrado) a través de una conexión (no mostrada). El dispositivo de visualización puede ser parte de un procesador de información que procesa la señal eléctrica producida por una reacción redox que implica a un reactivo redox. En la realización ilustrada, los electrodos son dos tiras separadas compuestas de tinta conductora de la electricidad. Cada uno de los electrodos está aislado eléctricamente del otro sobre el tubo. En otras realizaciones, los electrodos pueden ser una pintura o compuesto eléctricamente conductor. En una realización, los electrodos pueden ser, por ejemplo hilos
50

conductores.

El extremo de inserción está en el extremo más proximal de una primera zona terminal que incluye una zona sensora (11). Al menos uno de los electrodos, o bien ambos electrodos, se extienden hasta la primera zona terminal. Uno de los electrodos está en conexión eléctrica con un reactivo redox (8). En la realización ilustrada, el reactivo redox (8) está aplicado en la superficie de uno de los electrodos. En la realización ilustrada, el reactivo redox es vitamina K₁. Como se muestra en las Figuras 3 a 5, la primera región terminal incluye una cantidad de vitamina K₁ (8) aplicada como revestimiento sobre el cátodo (4). Se describe a continuación la aplicación de la vitamina K₁ a la zona terminal, pero, en resumen, el método para aplicar vitamina K₁ comprende salpicar el catéter con microgotas de vitamina K₁. La vitamina K₁ se puede aplicar disolviendo una cantidad conocida de vitamina K₁ en un disolvente volátil (por ejemplo, acetonitrilo) para proporcionar una concentración milimolar. Se pipetea una parte alícuota de ésta sobre la superficie del tubo, y se deja evaporar el disolvente, dejando la vitamina K₁ sobre el cátodo. Se deja inalterado el ánodo (5), y por lo tanto no se cubre por vitamina K₁ y por lo tanto no está en contacto eléctrico vitamina K con el ánodo.

En una realización, la primera región terminal (11), que también puede denominarse zona sensora (11) tiene aproximadamente 5 cm de largo. Se apreciará que la zona sensora puede ser más corta o más larga en algunas realizaciones. La zona sensora (11) está revestida sustancialmente a lo largo de su longitud por el reactivo redox, por ejemplo vitamina K₁, de manera tal que la vitamina K₁ está en contacto eléctrico solamente con uno de los electrodos, para que la electrólisis puede iniciarse desde la circunferencia de base de la microgota de vitamina K₁ que está simultáneamente en contacto con el electrodo y con el medio acuoso del entorno.

La zona sensora del catéter también comprende un agente regenerador como se define en la presente memoria, que está en contacto con el reactivo redox. El agente regenerador puede ser capaz de intensificar la señal producida por la reducción/oxidación del reactivo redox. En una realización, el agente es capaz de electrocatalisis, por ejemplo como resultado de su degradación. El agente puede ser, por ejemplo, un polímero. En una realización, el agente es una proteína que se hidroliza en ciertos entornos, por ejemplo, el entorno preseleccionado en el que se ha de insertar el catéter.

En una realización, el agente regenerador es gelatina. La zona sensora puede comprender inicialmente un revestimiento del agente (23) de manera que cubra sustancialmente los electrodos (4, 5) y el reactivo redox (8). La inserción de la zona sensora (11) en el entorno preseleccionado da como resultado la degradación del agente regenerador, que deja expuesta la capa de vitamina K₁.

Como se muestra en la Figura 4 y en la Figura 5, la zona sensora (11) está revestida de manera diferente número de capas de gelatina (23). El número de capas puede variar entre distintas partes de la zona sensora (11). Por ejemplo, en la realización ilustrada (véanse la Figura 4 y la Figura 5), el centímetro más proximal de la zona terminal está revestido con una sola capa. El centímetro de la zona terminal siguiente al extremo más proximal está revestido dos veces con la gelatina; el tercer centímetro está revestido tres veces; el cuarto centímetro está revestido 4 veces y el quinto centímetro, desde el extremo proximal, está revestido cinco veces. Estas capas representan capas distintas para una detección dependiente del tiempo basada en la degradación por digestión ácida, proporcionando una huella digital "específica para la ubicación". El revestimiento de agente se degrada, por ejemplo, por digestión ácida.

Así, en el extremo más proximal (véase la Figura 5a) de la zona sensora, el revestimiento de vitamina K₁ y los electrodos pueden estar revestidos con una capa única del agente, por ejemplo gelatina (23). En posición distal con respecto a la región más proximal, la zona sensora comprende además capas adicionales de gelatina. Por tanto, el extremo más proximal de la zona sensora comprende una capa única, exclusivamente de gelatina, que cubre las microgotas de vitamina K₁. La capa única se puede extender aproximadamente un centímetro a lo largo de la primera zona terminal. La zona terminal puede comprender después una parte (19) que incluye dos capas de gelatina (23), que cubre la capa de vitamina K₁ aplicada al tubo situado debajo. Esta parte también puede extenderse aproximadamente un centímetro a lo largo de la longitud de la primera zona terminal del tubo. Una tercera parte (21) de la zona sensora incluye tres capas de gelatina que cubren la capa de vitamina K₁. En la realización ilustrada, el tubo comprende cinco capas de gelatina, en donde el extremo más proximal, que se extiende aproximadamente 1 cm a lo largo del tubo, tiene una única capa, la parte siguiente a la más proximal, de aproximadamente 1 cm de longitud, incluye dos capas, y así sucesivamente hasta la parte más distal de la primera parte terminal, que tiene cinco capas de gelatina.

El escalonamiento de las capas de gelatina permite que quede expuesta una capa "fresca" de reactivo redox, es decir, previamente no expuesta, a las condiciones dentro de la ubicación predeterminada, por ejemplo el estómago. En consecuencia, existe un suministro continuo de reactivo redox que experimenta una reacción redox. Por lo tanto, el tubo de la presente invención se puede utilizar durante un período de tiempo prolongado, si se desea, y se puede utilizar para detectar si el tubo se ha desplazado de manera que ya no esté en el entorno correcto dentro del cuerpo del sujeto. Así, la capa que cubre el extremo más proximal se degradará una vez insertada en el cuerpo del sujeto, exponiendo así la parte más proximal del revestimiento de reactivo redox (por ejemplo, vitamina K₁). La vitamina K₁ experimenta electrólisis reductora para llegar a una forma de quinol (véase Wadhawan, *et al.*, *Electrochemical studies of vitamin K₁ microdroplets: electrocatalytic hydrogen evolution*, *ChemPhysChem*, 2003, 4, 974-82),

produciendo una señal que puede ser amplificada por degradación proteolítica a través de la capa de gelatina y otros restos específicos para el estómago tales como la grelina. La magnitud de la reducción de la vitamina K₁ depende de la acidez específica del entorno (pH ≤4 en los seres humanos "normales"), dando señales óptimas que están intensificadas para una fácil detección.

5 Una vez insertado en la ubicación correcta, que se detecta como se ha discutido en lo que antecede, se puede utilizar el tubo para suministrar fluidos a la ubicación predeterminada en el cuerpo del sujeto, o para extraer fluidos del lugar predeterminado. La capa única del revestimiento de gelatina se hidroliza y, como resultado de la hidrólisis, electrocataliza la reacción redox, regenerando de este modo la vitamina K₁ a partir de su forma reducida. La hidrólisis de la primera capa de la gelatina es seguida por la hidrólisis de la segunda capa de gelatina, que deja
10 expuesta una parte de vitamina K₁ previamente no expuesta. Esta parte de vitamina K₁ experimenta posteriormente una reacción redox, proporcionando así una corriente continuada que fluye al electrodo, y por lo tanto una señal que indica que el catéter permanece en la ubicación correcta. Del mismo modo, la tercera, cuarta y sucesivas capas de revestimiento protector se descomponen eventualmente, exponiendo así la capa de vitamina K₁ situada debajo.

15 Durante el uso, el tubo (1) está conectado a un procesador de información externo a través de dos conectores eléctricos (uno a cada electrodo, no mostrados) que llevan a un procesador de información externo, reutilizable. La conexión se puede lograr utilizando cinta de cobre adhesiva u otra forma de fabricación sencilla que sería conocida para una persona experta en la técnica.

20 El tubo comprende también una capa eléctricamente aislante (no mostrada) que se provee sobre la superficie externa de una zona no sensora (20) del catéter. La zona no sensora es distal con respecto a la zona sensora, y puede servir de prolongación de la zona sensora hasta la conexión de los electrodos (4, 5) con un procesador de información, por ejemplo un dispositivo de visualización, en cuyo punto los electrodos salen de la superficie externa del catéter (1). La capa aislante puede estar pintada sobre el tubo, y puede estar formada, por ejemplo, de un material tal como Teflon. Se pueden utilizar como capa aislante otros materiales biocompatibles.

Ejemplo 1

25 Aplicación de reactivo redox y agente regenerador a cátodo

Se preparó una solución madre 1 mM de vitamina K. Todas las soluciones preparadas en el rango de pH de 0-9 utilizadas durante los experimentos se prepararon a partir de HCl 1 M como solución general de partida, y se ajustaron en consecuencia con más HCl para pH <1 y con Ca(OH)₂/H₂O para pH >1. El jugo gástrico humano se ajustó para mediciones de pH utilizando Ca(OH)₂ acuoso o bien HCl acuoso.

30 Preparación de catéteres (tinta conductora, vitamina K, revestimiento de gelatina)

Se prepararon tubos de Ryle con terminales tanto de electrodo de trabajo como de electrodo de referencia, en un catéter completo, con vitamina K₁ y 5 capas de gelatina de la manera siguiente:

35 Se añadió tinta conductora de curado rápido (código de producto 119-03, suministrada por Creative Materials, Inc., Tyngsboro, MA, EE.UU.) (2-3 gotas en una placa de vidrio) a un platillo con un diluyente (código de producto 113-12, suministrado por Creative Materials, Inc.) (2 gotas). Se batió la mezcla con un pincel de pelo de camello hasta que se obtuvo una pintura metálica con una consistencia uniforme. Se aplicó la pintura de manera uniforme sobre un lado de un catéter, y se dejó secar al aire (durante aproximadamente 1-2 horas); después se pintó también de la misma manera el lado opuesto del catéter y se dejó secar (durante aproximadamente 1 -2 horas) al aire.

40 Se aplicó finamente en capas una alícuota (20 µL) de vitamina K₁ sobre la superficie de una de las tiras del catéter (electrodo de trabajo) y se dejó secar al aire durante unos 10-15 minutos. Después se sumergió el catéter, con agitación, en un vial de muestra con gelatina/agua (8-12 horas para endurecer) a una profundidad a la cual el conjunto del catéter estaba completamente sumergido. Los estudios determinaron que cinco capas de gelatina constituían las condiciones óptimas de revestimiento, por lo que se aplicaron a cada catéter cinco capas separadas, con agitación por remolino, con un período de endurecimiento/secado de una hora entre cada una. El revestimiento
45 del catéter con el revestimiento de gelatina deseado requirió aproximadamente tres horas.

Finalmente, se fijó cinta conductora de cobre alrededor de cada uno de los terminales de trabajo y de referencia, evitando todo contacto entre las dos conexiones. Se refrigeraron los catéteres para mantener la vida útil.

Ejemplo 2

50 Se prepararon varios medios que comprendían HCl acuoso a un pH de entre 0,5 y ≤6,5, ΔpH = 0,2. El pH del medio se ajustó utilizando HCl acuoso o Ca(OH)₂ acuoso

El experimento se llevó a cabo a temperatura ambiente. Se utilizaron tres catéteres que contenían una zona que había sido revestida con vitamina K como se ha descrito más arriba, y que tenían tres revestimientos de gelatina, para determinar el intervalo de corriente cuando se aplican -2,0 V entre los electrodos. La diferencia de potencial se estableció mediante un aparato de medida utilizado para hacer funcionar electrodos Clark de pO₂, suministrado por

Hach-Lange, y las corrientes se midieron utilizando un multímetro multicomprobador analógico de 43 intervalos, Micronata).

Los resultados se muestran en la Figura 6, en donde las corrientes superiores a 60 μA indican las condiciones "gástricas" (que incluyen típicamente un pH inferior a 4).

5 Ejemplo 3

Se prepararon varios medios que comprendían jugo gástrico de distinto pH, entre 0,5 y 6,5, $\Delta\text{pH} = 0,5$. Se ajustó el pH utilizando HCl acuoso o $\text{Ca}(\text{OH})_2$ acuoso. Los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

10 Se utilizaron tres catéteres (con cinco revestimientos de gelatina) para determinar el rango de corriente cuando se aplicaban -2,0 V entre los electrodos (diferencia de potencial establecida con un instrumento comercial (medidor Clark de pO_2 portátil de Hach-Lange, corrientes medidas utilizando un multímetro multicomprobador analógico de 43 intervalos, Micronata). Los resultados se muestran en la Figura 7.

La Figura 7 indica que existe, como antes, un punto de corte amperométrico definido fuera de las condiciones gástricas, respecto a lo observado en el caso del ácido acuoso.

Ejemplo 4 - Determinar el efecto de la temperatura corporal en la lectura

15 Se prepararon diversos medios que comprendían jugo gástrico con distinto pH. El pH variaba de 1,0 a 6,0, $\Delta\text{pH} = 1,0$. El pH se ajustó utilizando HCl acuoso o $\text{Ca}(\text{OH})_2$ acuoso. La temperatura de los medios era de 37°C.

20 Se utilizaron dos catéteres que contenían una zona sensora con vitamina K y hasta cinco revestimientos de gelatina, para determinar el rango de corriente cuando se aplicaban -2,0 V entre los electrodos. La diferencia de potencial se estableció con un instrumento comercial (medidor Clark de pO_2 portátil de Hach-Lange, corrientes medidas utilizando un multímetro multicomprobador analógico de 43 intervalos, Micronata).

Como se muestra en la Figura 8, el aumento de la temperatura hasta la temperatura corporal no pareció afectar a las condiciones amperométricas para determinar si el dispositivo se encontraba o no en el entorno gástrico.

Ejemplo 5 - Uso de otros reactivos redox

25 Se utilizó en un catéter el reactivo redox ubiquinona-10 en lugar de vitamina K_1 , y se realizó una comparación entre ambos. El medio utilizado era jugo gástrico humano con un pH de 4,0. La temperatura del jugo gástrico era 37°C.

30 Se incubaron durante cuatro días en el medio antes indicado dos catéteres con cinco revestimientos de gelatina, uno revestido con vitamina K_1 y el otro revestido con ubiquinona-10, a fin de cuantificar (a través de la medición de la corriente) la dependencia temporal de los catéteres. La diferencia de potencial se estableció con un instrumento comercial (medidor Clark de pO_2 portátil de Hach-Lange, corrientes medidas utilizando un multímetro multicomprobador analógico de 43 intervalos, Micronata).

Se obtuvieron los siguientes datos:

	Corriente inicial/ μA	Corriente tras 4 días de empapamiento/ μA
Catéter de vitamina K_1	60	2,7
Catéter de ubiquinona-10	62,5	2,2

35 Estos datos ilustran la degradación del revestimiento de gelatina con el tiempo después de la incubación termostatzada en el medio ácido. Los datos muestran que los agentes redox quinónicos (vitamina K_1 y ubiquinona-10) funcionan de una manera similar, y experimentan electrólisis con aproximadamente la misma velocidad al aplicarse la diferencia de potencial entre los dos electrodos del circuito.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un catéter que comprende una parte terminal, que es una primera parte terminal que tiene una zona sensora que comprende al menos un reactivo redox que es capaz de experimentar una reacción redox cuando está en un entorno corporal seleccionado, en donde la velocidad de la reacción redox depende del entorno corporal seleccionado, adicionalmente en donde el entorno corporal seleccionado es el estómago y el catéter es un tubo nasogástrico, caracterizado por que el reactivo redox está en conexión eléctrica con un electrodo y por que el reactivo redox es un compuesto quinónico.
- 10 2. Un catéter según la reivindicación 1, que comprende un par de electrodos, en donde el reactivo redox está en comunicación eléctrica con uno de dichos electrodos, y adicionalmente en donde el catéter en uso comprende un cátodo y un ánodo.
3. Un catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde el reactivo redox está en comunicación eléctrica con un procesador de información que está adaptado para detectar o medir señales eléctricas generadas por la reacción redox.
- 15 4. Un catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde la reacción redox produce un producto redox y adicionalmente en donde la zona sensora comprende además un agente regenerador que regenera el reactivo redox a partir del producto redox o un precursor de dicho agente.
- 20 5. Un catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde la zona sensora comprende además al menos una capa que comprende el agente regenerador o precursor del mismo, en donde dicho agente es capaz de ser degradado en el entorno corporal seleccionado.
6. Un catéter según la reivindicación 5, en donde la zona sensora comprende una pluralidad de capas que comprenden el agente regenerador, en donde las capas están en una disposición escalonada, existiendo una parte proximal de cada capa que no está revestida por una capa sucesiva y cada capa, salvo la más externa, tiene una parte distal revestida con la siguiente capa externa.
- 25 7. Un catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde el reactivo redox está seleccionado de vitamina K₁, vitamina K₂, vitamina K₃, derivados de antraquinona y derivados de benzoquinona, por ejemplo una ubiquinona, fenotiazina y sus derivados, por ejemplo azul de metileno, verde de metileno, y N,N,N'-trialquil-para-fenilendiaminas y N,N-dialquil-1,4-aminobencenos.
8. Un catéter según la reivindicación 7, en donde el reactivo redox está seleccionado de vitamina K₁ y vitamina K₂.
- 30 9. Un catéter según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en donde el agente regenerador comprende un polímero biocompatible.
10. Un catéter según la reivindicación 9, en donde el agente regenerador comprende gelatina.
11. Un catéter según la reivindicación 10, en donde el reactivo redox es vitamina K₁ y adicionalmente en donde la gelatina es capaz de regenerar vitamina K₁ a partir de su forma reducida.
- 35 12. Un catéter según cualquier reivindicación precedente, que comprende además una segunda parte terminal opuesta al extremo que comprende la zona sensora del catéter, que está adaptada para ser conectada a un procesador de información para detectar o medir una señal eléctrica producida por la reacción redox.
13. Un catéter según cualquier reivindicación precedente, en donde el catéter comprende una región no sensora que está eléctricamente aislada.
- 40 14. Una combinación de un catéter según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 y un procesador de información para detectar o medir una señal eléctrica producida por una reacción redox que implica al reactivo redox, en donde en uso se aplica una diferencia de potencial entre los electrodos.
15. La combinación según la reivindicación 14, en donde el procesador de información comprende, o está conectado a, una fuente de alimentación de corriente continua.
- 45 16. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, cuando el catéter es como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el procesador de información o la fuente de corriente continua están adaptados para suministrar una diferencia de potencial predeterminada entre los electrodos.

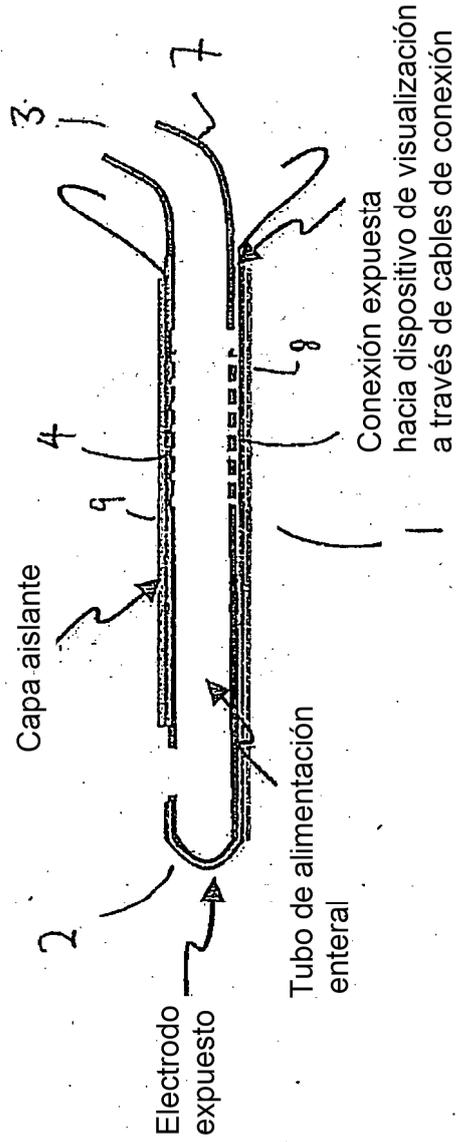
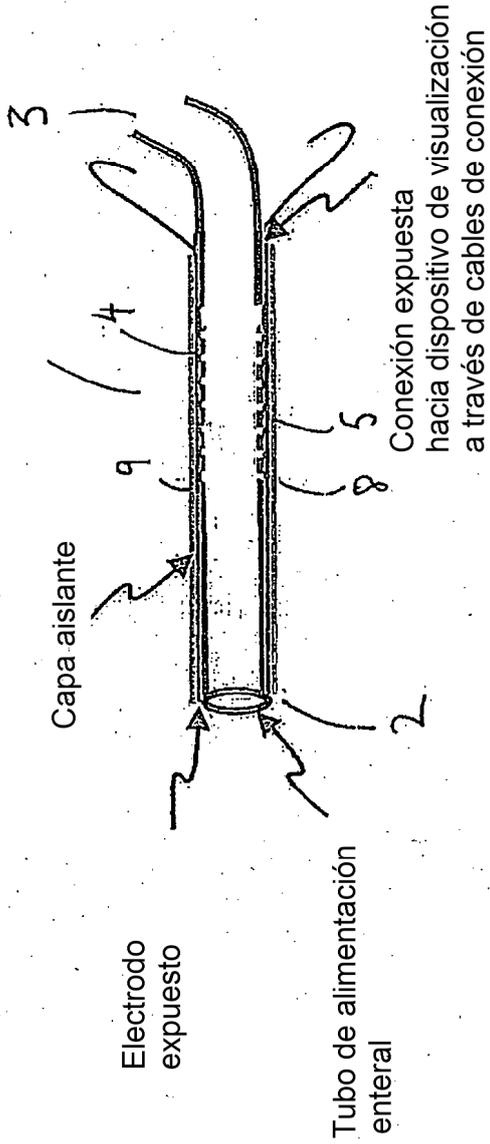
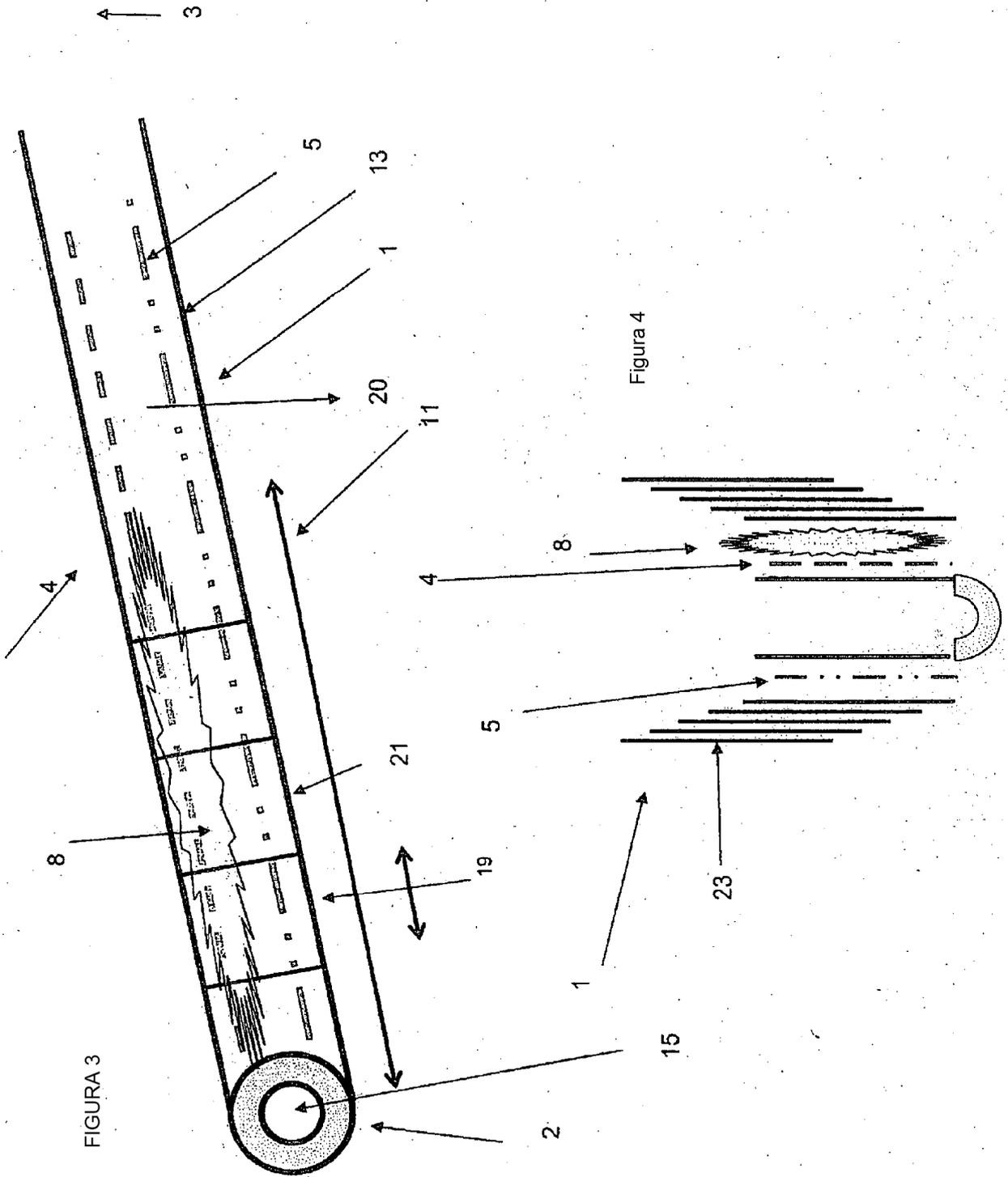


FIG. 2



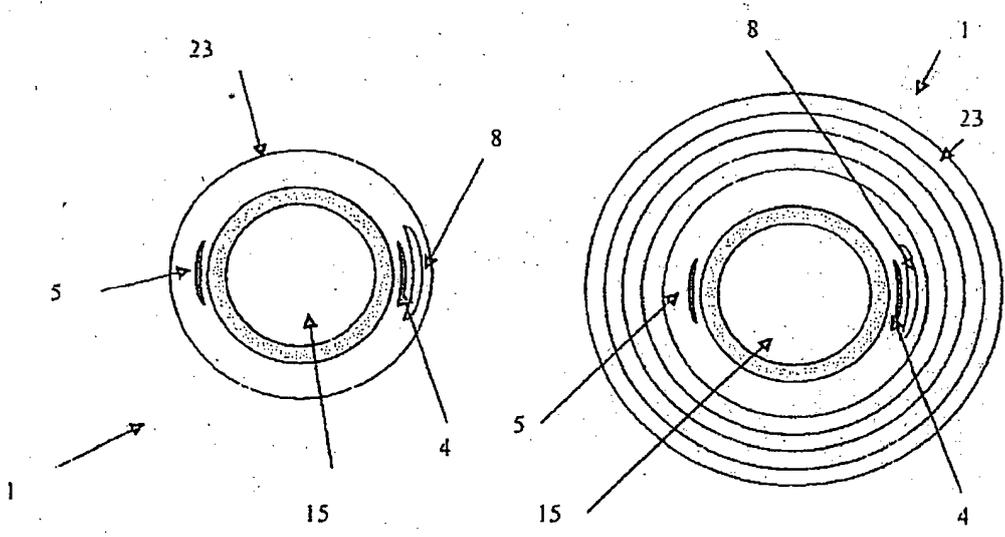


Figura 5a

Figura 5b

Figura 6

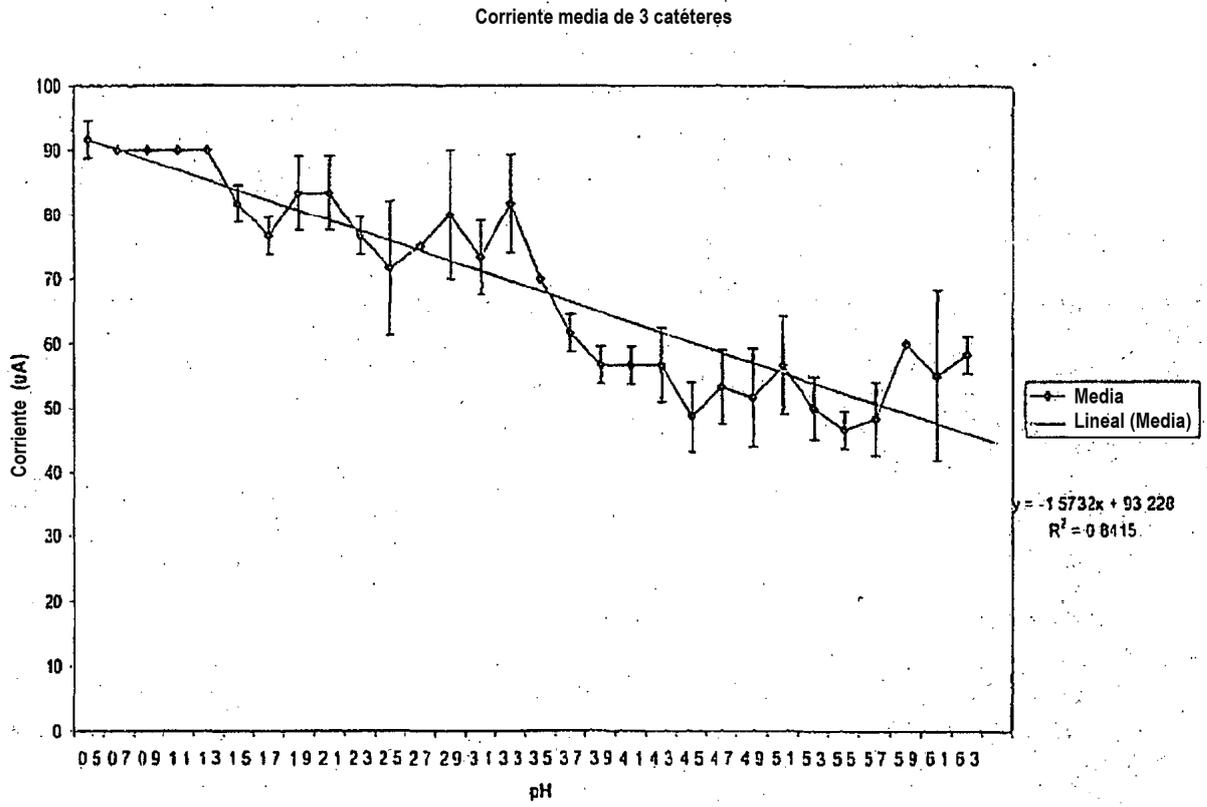


Figura 7

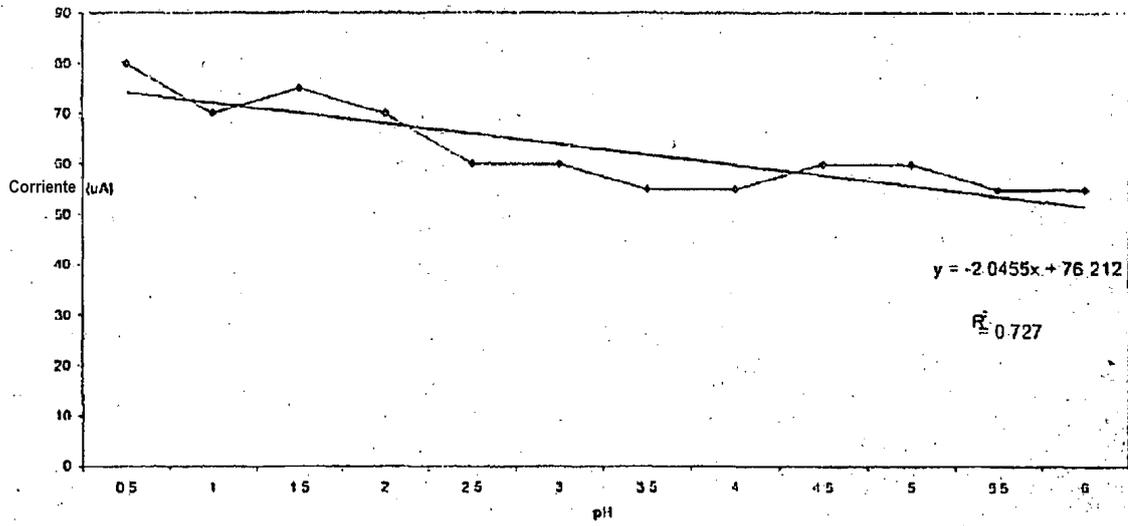
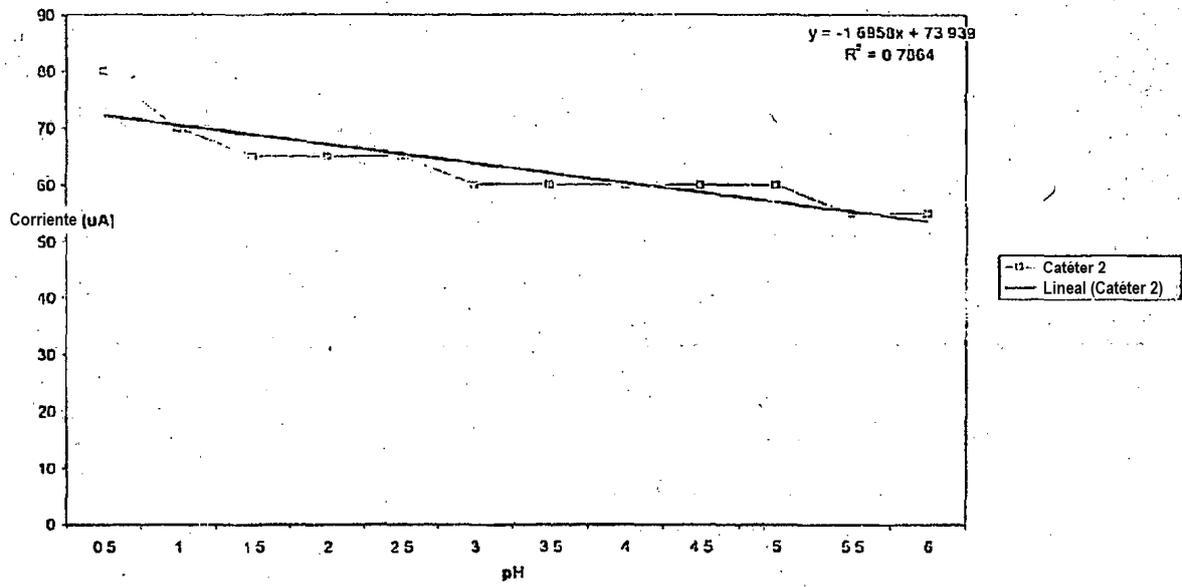


Figura 8



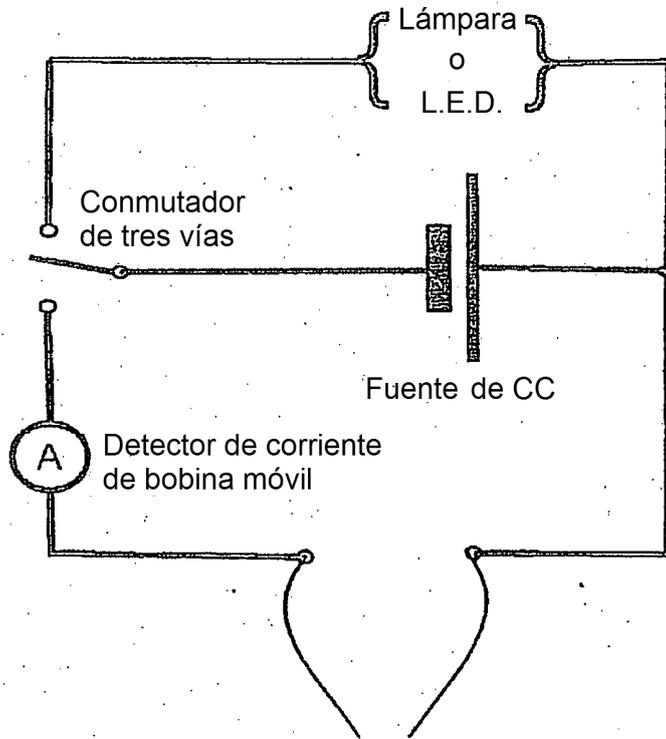


Figura 9