

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①① Número de publicación: **2 186 566**

②① Número de solicitud: 200102152

⑤① Int. Cl.⁷: A61B 5/053

G01N 33/49

①②

PATENTE DE INVENCION

B1

②② Fecha de presentación: **25.09.2001**

④③ Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2003**

Fecha de concesión: **29.01.2004**

④⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **01.03.2004**

④⑤ Fecha de publicación del folleto de patente: **01.03.2004**

⑦③ Titular/es: **UNIVERSIDAD DE JAEN**
Paraje "Las Lagunillas", s/n - Edificio 10
23071 Jaén, ES
UNIVERSIDAD DE GRANADA

⑦② Inventor/es: **Abarca Alvarez, Antonio;**
Martín Cuenca, Eugenio Angel y
Abril Ouro, Jesús Manuel

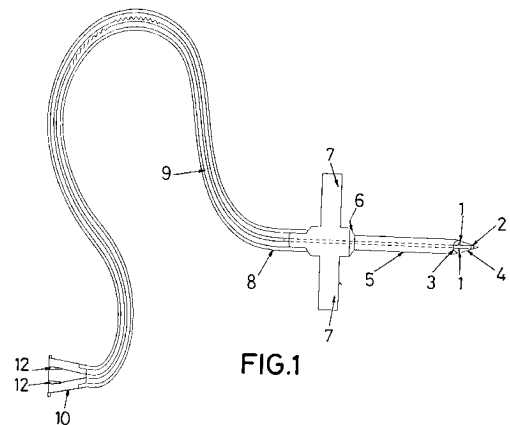
⑦④ Agente: **Fernández Marquina, Pilar**

⑤④ Título: **Biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea.**

⑤⑦ Resumen:

Biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea.

Este dispositivo consiste en una estructura con diferentes materiales biocompatibles, montados en el interior de una estructura tubular de acero inoxidable de pared delgada que denominamos cabeza sensora [(1), (2), (3), (4), (5) y (6)] y que actuará de aguja hipodérmica, en cuyo interior se albergan ambos electrodos (1) que serán los encargados de la medida. Dos aletas flexibles (7) encargadas de poder fijar el dispositivo a la piel para inmovilizarlo, y una funda elástica (8) encargada de proteger a los conductores eléctricos que llevan la información del sensor al sistema electrónico de medida por medio del cable [(13), (14), (15), (16) y (17)]. Un circuito electrónico será el encargado de generar la señal patrón (19) procesar la información [(22) y (23)] y visualizar el parámetro en una pantalla (25) con sus unidades adecuadas de conductividad.



ES 2 186 566 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea.

Objeto de la invención

La presente invención pertenece al sector de los biosensores para la medida de parámetros biológicos, perteneciendo al grupo de los sensores invasivos, por actuar directamente atravesando la capa dérmica y produciendo una inclusión en el organismo de un cuerpo extraño.

En este caso el biosensor es aplicable al ser humano, pero sin descartar la posibilidad de utilización en organismos vivos que posean circulación sanguínea.

Esta medida de conductividad se consigue mediante la incorporación de dos electrodos ubicados en el interior de una aguja hipodérmica, cuyo conjunto formará la cabeza sensora.

Mediante este sistema se consiguen notables mejoras en la exactitud de la medida, ya que no hay que efectuar by-pass del circuito venoso o arterial de forma externa, para que el fluido pase por una celda de conductividad, pudiendo así realizar la medida de dicho parámetro, con el inconveniente de la variación de temperatura, la cual afectará negativamente al sistema de medida dada su dependencia con dicho parámetro.

El objeto de la invención es conseguir un sensor que permite medir el parámetro de conductividad sanguínea, arterial o venosa indistintamente, en tiempo real, para poder estudiar la variación de dicho parámetro en sangre con diferentes patologías o enfermedades crónicas, como por ejemplo diabetes o la arteriosclerosis, así como otras enfermedades que tienen relación directa con determinados parámetros bioquímicos, como la glucosa, ácidos grasos, hormonas, alcohol, etc.

Antecedentes de la invención

Son conocidas las medidas de conductividad desde que empezaron las investigaciones sobre el tema al comienzo del siglo XIX.

Los fundamentos del análisis conductimétrico fueron establecidos por Kolrausch, que estudió seriamente la medida de este parámetro en 1880, Berthelot en 1891, Dutoit en 1910 y Kolthoff en 1920. También son de destacar las aportaciones de Jander y Pfundt en 1935, que desarrollaron la mayor parte de sus aplicaciones Treadwell en 1923, que sugirió numerosos sistemas experimentales, y Briton que sistematizó perfectamente esta técnica en 1930.

Estas investigaciones indicaron que las soluciones acuosas de distintas sustancias químicas conducían la corriente eléctrica en diferentes medidas. En general, se podían clasificar como buenos conductores, por ejemplo las soluciones acuosas de HCl, NaOH y NaCl; como conductores pobres las soluciones acuosas de ácido acético (NH₄OH) y, como no conductores las soluciones acuosas del etanol.

Existen en la actualidad diferentes sistemas para medir la conductividad de un líquido, entre las que cabe destacar las siguientes; aunque ninguno de ellos cumple con la aplicación específica que se describe:

- Celdas de conductividad estándar con factor $K=1$, que no son capaces de medir con-

ductividades de volúmenes de líquido por debajo de 1 ml.

- Electrodos de inmersión con valores K correspondientes a 0.1, 1 y 10 en función de la separación de los electrodos y su superficie, que necesitan como parámetro auxiliar la temperatura para su funcionamiento con precisión, y que no son aplicables a mediciones biomédicas invasivas por su gran tamaño.

- Sensores conductimétricos con tecnología de 4 electrodos que son capaces de cubrir con una sola celda un amplio rango de medida, tienen un desgaste menor, no necesitan chapado de los electrodos y evitan que los valores medidos se distorsionen por la formación de recubrimientos físicos, como pueden ser compuestos bioquímicos en disolución. Están destinados principalmente para una función de medida y control automático en la industria. Estos adolecen, como los anteriores, de no poseer un tamaño milimétrico, no ser desechables, y no estar enfocados al análisis biomédico.

Descripción de la invención

El biosensor para la medida de la conductividad sanguínea que la invención propone es del tipo de los biosensores invasivos, y se basa en la medida de la resistividad, parámetro que se obtiene al hacer pasar una corriente eléctrica entre sus electrodos.

Como se conoce desde antiguo las soluciones electrolíticas obedecen a la ley de Ohm, y para citar la capacidad que tiene una solución para conducir electricidad, se necesita definir el parámetro de conductividad. La conductividad es la inversa de la resistividad (R) y la definimos con la letra (G). Este parámetro se determina con los valores de voltaje y corriente de acuerdo con la ley de Ohm mencionada anteriormente:

$$G = 1/R = I/V = \text{amperios/voltios}$$

Donde G , R , I y V son respectivamente la conductividad, la resistencia, la intensidad de la corriente que circula por la solución electrolítica, y el potencial que se aplica a los electrodos.

El principio físico del biosensor para la medida de la conductividad es simple: dos electrodos biocompatibles sumergidos en la muestra y un potencial aplicado a través de los mismos, el cual tiene una forma de onda senoidal para evitar procesos electrolíticos entre aniones y cationes, proceso que se producirá si se aplicara un potencial continuo.

La resistencia, y por tanto, la conductividad de cualquier solución, depende de la naturaleza de dicha solución, del tamaño de los electrodos y de la distancia que los separa.

La unidad básica de la conductividad es el siemens (S), denominado mho. Como la geometría y tamaño de la celda afecta al valor de la conductividad, hay que estandarizar las medidas, para lo cual éstas se expresan en unidades de conductividad específica (S/cm) para compensar las variaciones de dimensión del electrodo.

La conductividad específica (C) es simplemente el producto de la medida de conductividad determinado por (G) y la constante K de la celda, la cual es la relación entre la separación de los electrodos y el área de los mismos.

$$K = L/A = \text{cm}^{-1}$$

Donde K es la constante del electrodo, L la distancia entre electrodos, y A es el área del electrodo. Por tanto tenemos que la conductividad será:

$$C = G [L/A]$$

A título de ejemplo se puede indicar que si la constante de la celda es 1 cm^{-1} la conductividad específica coincide con la conductividad medida en la solución.

Para el electrodo desarrollado, el parámetro K se calcula tomando $L = 260 \mu\text{m}$ y $A = \pi 30^2 \mu\text{m}^2$ que corresponde a 0.09195 cm^{-1} con una aproximación del 1% por estar los electrodos colocados en formato de superficie y no poseer sus caras paralelas.

La calibración exacta del dispositivo se realiza con una solución estándar de conductividad, como por ejemplo la solución de 0.01 mol/l KCl que posee una conductividad de $1413 \mu\text{S/cm}$. Otros valores de conductividad estándar en $\mu\text{S/cm}$ son: 5, 10, 20, 50, 147, 500, 840, 1000, 2000, 5000, 10000, 12880, 100000, etc. La precisión de la calibración con estas disoluciones está entre 0.1% y el 0.5%.

Cuando la geometría de los electrodos es compleja o no están colocados de forma paralela, el valor de K calculado puede diferir algo del que realmente tiene el sensor, esto hace que haya que recalcularlo experimentalmente, para lo cual se utilizan dos soluciones estándar que correspondan a los extremos de la escala a medir, partiendo de estos dos valores calcularemos la nueva K del sensor, que se dará como parámetro fijo al sistema electrónico.

Puede darse el valor de la conductividad en rangos de μS o más en función del intervalo de medida para el que esté desarrollado, y respectivamente la conductividad específica en $\mu\text{S/cm}$ o mS/cm , respectivamente, dependiendo del tipo de electrodo y su constante K.

Por tanto la equivalencia de las unidades será:

$$\begin{aligned} 1 \mu\text{S/cm} &= 0.001 \text{ mS/cm} = \\ &= 0.000001 \text{ S/cm} = 1 \mu\text{mho/cm} \end{aligned}$$

El electrodo está pensado para ser desechable, por dicha razón está construido en dos partes, una de ellas que es propiamente dicha la aguja hipodérmica con toda la estructura de los electrodos en su interior, y la otra parte correspondiente a la conexión eléctrica del biosensor al sistema electrónico de medida, la cual es desmontable y reutilizable, este extensor admite la desinfección biológica y el óxido nitroso como agente gaseoso.

La temperatura es otro parámetro que tiene que ser controlado, ya que la conductividad es dependiente de la misma.

La forma en que la temperatura afecta a la medida varía de una solución a otra y puede calcularse utilizando la siguiente relación:

$$G_t = G_{t_{cal}} \{1 + \alpha (t - t_{cal})\}$$

Donde: G_t = conductividad a una temperatura ($^{\circ}\text{C}$).

$G_{t_{cal}}$ = conductividad a la temperatura de calibración t_{cal} ($^{\circ}\text{C}$).

α = coeficiente de la solución a la temperatura de calibración t_{cal} ($^{\circ}\text{C}$).

La variable α está tabulada para las soluciones más utilizadas, de todas formas para el estudio de otras soluciones se determina el coeficiente α de la misma, midiendo la conductividad a diferentes temperaturas y obteniendo la gráfica conductividad-temperatura. Dividiendo la pendiente de la gráfica por $G_{t_{cal}}$ se obtiene dicho coeficiente.

Este control de la temperatura puede ser automático o manual, y en el caso de las medidas bioquímicas, para lo que está destinado el biosensor, se puede fijar este parámetro en 37°C que aparecerá como una constante en el sistema.

El circuito electrónico consta principalmente de cinco bloques bien diferenciados:

Un puente de Wheatstone en el que se coloca el sensor en una de las ramas para la medida de la resistencia y convertirla a conductividad específica, un generador de tensión alterna entre 500 y 1000 Hz para alimentar el puente, una batería de alimentación, un circuito de adaptación y cálculo y un visualizador para la representación de la información y medidas obtenidas.

Descripción de los dibujos

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica del mismo, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

La figura 1.- Muestra una vista general del sensor propiamente dicho, en la que vienen definidas todas las partes, la ubicación, conexiones y forma de ensamblado.

La figura 2.- Muestra un detalle ampliado del conector hembra que lleva ubicado el extremo del biosensor para la conexión eléctrica del dispositivo.

La figura 3.- Muestra el extensor eléctrico con todas sus partes, conector eléctrico macho que va al biosensor, cable eléctrico y conector macho que va al circuito electrónico.

La figura 4.- Muestra un diagrama de bloques del circuito electrónico, detallando las partes más importantes y su interconexión.

Realización preferente de la invención

El biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea que la invención propone, es del tipo de los sensores invasivos, y se basa en la aplicación de una tensión alterna de muy bajo valor a los dos electrodos de platino que posee la microestructura, éstos en contacto con el líquido a medir generarán una corriente que mediante la ley de Ohm medirá la resistencia eléctrica y por tanto podremos conocer la resistividad específica.

Las propiedades que debe cumplir este dispo-

sitivo de medida son bastante estrictas y se pueden definir como:

- Construcción con materiales biocompatibles.
- Flexible y ligero.
- Composición inalterable con el tiempo.
- Reducido grosor para la parte invasiva del sensor.
- Bajo coste y desechable.
- Fácil uso y aplicación.
- Sistema de sujeción flexible.

Para conseguir todas estas propiedades se ha desarrollado una estructura que se describe con la ayuda de dibujos y desglosándola en diferentes partes.

El biosensor consta de dos electrodos (1) de platino, material inalterable para esta aplicación, de 60 μm de diámetro que se encuentran separados una distancia fija y constante de 200 μm , este conjunto de electrodos y distancias forma la microcelda de conductividad que va a ser la encargada de realizar la medida.

Para la construcción de este dispositivo micrométrico se ha partido de una lámina de polietileno 220 μm x 700 μm x 40 mm (2) en la que se han adherido por termocompresión los dos hilos de platino de 60 μm , uno por cada cara consiguiendo que cada uno de ellos penetre en la estructura plástica 10 μm de profundidad y queden perfectamente alineados, para conseguir que la separación real entre ellos sea de 200 μm parámetro importante a la hora de calcular la constante K de la celda de conductividad.

Una vez que la estructura de los microelectrodos está solidaria al polietileno, se procede a su encapsulamiento en un microtubo de acero inoxidable cuyo diámetro interior es de 750 μm y la pared de 175 μm que realizará la función de aguja hipodérmica cuando esté cortada, biselada, sellada y pulida.

El centrado de los electrodos se realiza en una bancada óptica con posicionadores micrométricos. Primero se alinea el tubo de acero inoxidable (5) con láser y posteriormente se introduce la estructura electrodos-aislante en su interior, orientándolos en sentido transversal al ángulo de corte [(3) y (4)] que posea el tubo, para que la diferencia de longitud, y por tanto de altura, que se producirá en sentido longitudinal, no haga variar la separación de 200 μm que tiene que existir entre ellos, la cual tiene que ser lo más precisa posible.

Se sella todo el interior con una resina biocompatible de resistencia muy alta para que no interfiera con las medidas, se deja endurecer a temperatura constante o se cura con luz ultravioleta para acelerar el proceso.

El proceso siguiente consiste en el biselado del extremo del tubo que hará la función de aguja hipodérmica, éste se realiza con dos inclinaciones diferentes para realizar una penetración intravenosa más suave, un ángulo de 23° (4) se practica en los últimos 3.5 mm del mismo, siendo la primera parte de 1.9 mm (3) la que posee un ángulo más acusado correspondiente a 20°. El pulido de esta estructura compacta se realiza con una rugosidad inferior a 10 μm para evitar rasgaduras en los microcapilares dérmicos que atravesará antes de que llegue a penetrar la pared arterial, donde quedará ubicada para realizar su función de medida.

El extremo opuesto se sella con resina (6) a una estructura de silicona plana (7) de 1 mm de grosor en la que se ha practicado un moleteado que servirá para sujetar firmemente el dispositivo a la piel con cinta adhesiva transpirable.

Un tubo de silicona (8) de 2.3 mm de diámetro exterior, 450 μm de grosor y 28 mm de longitud, servirá para conducir las conexiones de los microelectrodos (9) desde la cabeza del sensor al conector (12) que ha sido encapsulado en un conector hembra (10) de cono grande estándar para la conexión de jeringas. La separación de los dos electrodos se realiza a 2.54 mm, para adaptarlos a dicho conector. Se sella todo el conunto con resina acrílica (11) para que quede totalmente estanco el conjunto.

Todo este conjunto es la parte desechable y la conexión con el circuito electrónico de medida, se realiza mediante un cable eléctrico delgado (15) de 2.75 mm de diámetro y 60 cm de longitud, con dos conductores eléctricos de 0.2 mm² de sección, el cual posee una terminación en conector macho de 2.54 mm (13) que va unido directamente a la parte desechable y está encapsulado con una funda termorretráctil (14) para protegerlo, mientras que el extremo opuesto, posee dos bananas macho (17) de 2 mm de diámetro y con el mismo tipo de encapsulamiento (16) que sirve de protección.

El circuito electrónico de medida consta de varias partes bien definidas: una batería (18) que alimenta al sistema, un puente de Wheatstone (20) alimentado por un generador de corriente alterna (19) entre 500 Hz y 1000 Hz y en una de cuyas ramas se coloca el sensor (21) descrito anteriormente que genera la señal de desequilibrio necesaria para que el bloque adaptador de señal (22) y el bloque rectificador-amplificador (23) preparen la señal que una vez compensada con el bloque adaptador de temperatura (24) se presente en forma de unidades de conductividad en el módulo (25) de visualización.

La parte desechable del dispositivo se esteriliza con óxido nítrico y se enfunda con plástico en una atmósfera aséptica. Previamente el extremo puntiagudo del biosensor se protege con un tubo de plástico de 2.4 mm de diámetro interior, 0.4 mm de grosor y 30 mm de longitud, el cual se quita antes de la utilización.

REIVINDICACIONES

1. Biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea, que materializándose en un sensor invasivo para análisis bioquímico, se **caracteriza** por estar constituido mediante dos microelectrodos (1), preferentemente de platino, debidamente distanciados, que se encuentran integrados en una aguja hipodérmica (5), preferentemente de acero inoxidable, rematada por su extremidad opuesta a su punta de inserción (4) en una lámina plana (7), preferentemente de silicona, para su fijación a la piel del paciente, microelectrodos (1) que, a través de conductores (9) debidamente encapsulados en una funda (8), se relacionan con un circuito electrónico de medida provisto de un módulo de visualización (25).

2. Biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea, según reivindicación 1^a, **caracterizado** porque la aguja hipodérmica (5) presenta una estructura submilimétrica para poder realizar las medidas dentro de la misma vena o arteria, sin necesidad de un by-pass externo.

3. Biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea, según reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque los conductores eléctricos (9) que relacionan los electrodos (1) con el circuito electrónico, están fragmentados

en dos porciones (9-15), de manera que la primera porción (9) forma con la aguja hipodérmica (5) y sus accesorios un conjunto desechable, monouso, debidamente esterilizado para evitar riesgos de contaminación o contagio, mientras que el otro sector (15) de los conductores eléctricos, provisto de conectores (17) complementarios del conector (10) anteriormente citado es multiuso y cuenta con una clavija de conexión (13) al circuito electrónico.

4. Biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea, según reivindicación 1^a, **caracterizado** porque el circuito electrónico utiliza corriente alterna para la medida de dicho parámetro.

5. Biosensor intravenoso para la medida de la conductividad sanguínea, según reivindicaciones 1^a y 4^a, **caracterizado** porque el circuito electrónico está constituido por una batería de alimentación (18), un generador de corriente alterna (19), un puente de Wheatstone que recibe información del sensor (21), un adaptador de señal (22), un amplificador rectificador (23) que adecua la señal recibida al sensor (21) mediante compensación con la información suministrada por un bloque adaptador de temperatura (24), y un módulo de visualización (25) en el que se muestran las unidades de conductividad.

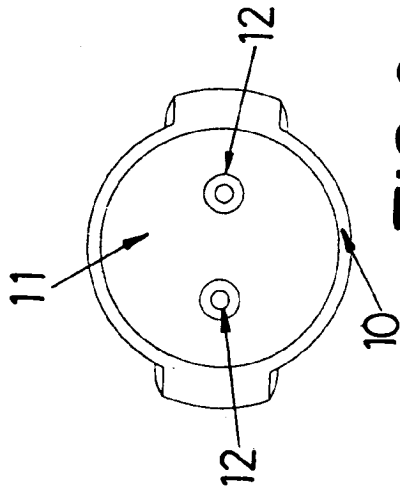


FIG. 2

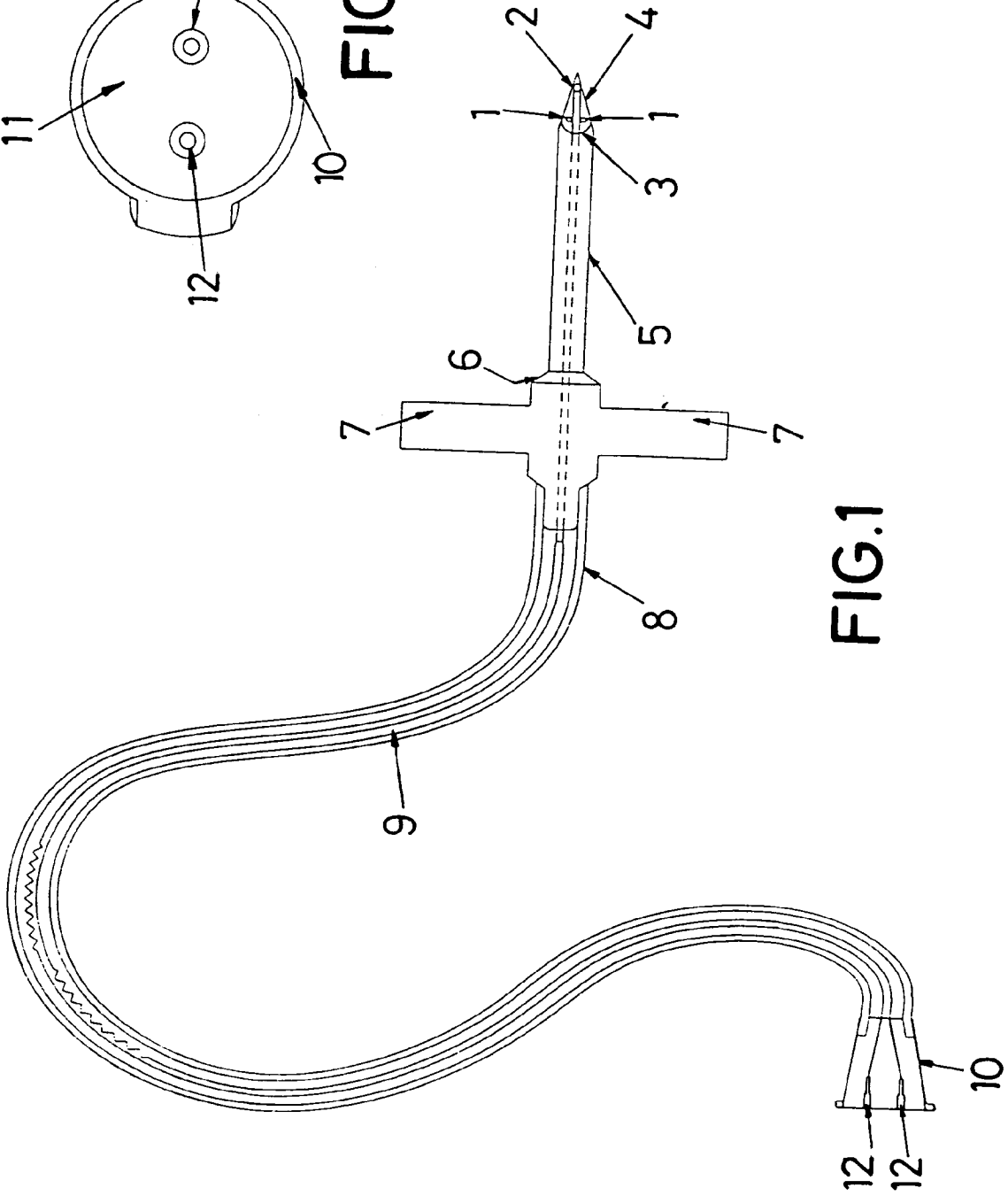


FIG. 1

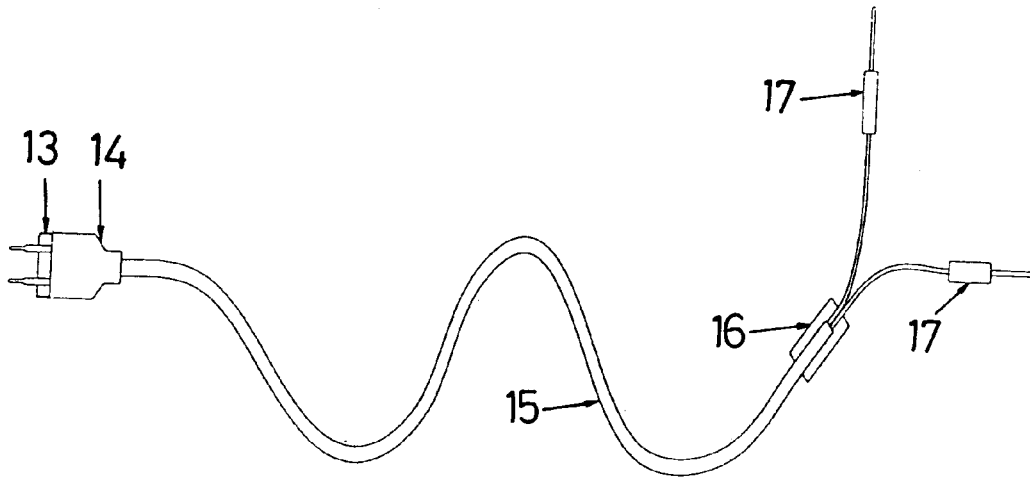


FIG. 3

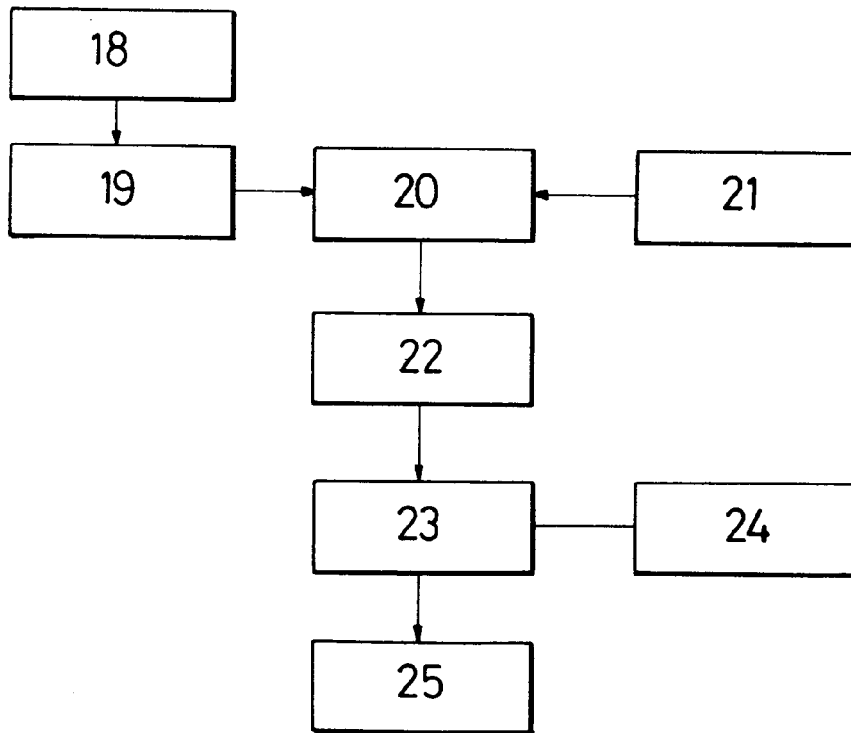


FIG. 4



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁷: A61B 5/053, G01N 33/49

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	DE 3735190 C (HAGEN) 24.05.1989, reivindicaciones 1,7.	1,4,5
A	WO 8200581 A (CORDIS CORPORATION) 04.03.1982, reivindicaciones 1,6.	1,4,5
A	US 5842998 A (GOPAKUMARAN et al.) 01.12.1998, columna 1, línea 66 - columna 2, línea 14; reivindicaciones 1-4.	1,4,5
A	BASE DE DATOS WPI en QUESTEL, semana 199030, Londres: Derwent Publications Ltd., AN 1990-231423, ZA 8900396 A (DE WAAL A), resumen.	1
A	BASE DE DATOS WPI en QUESTEL, semana 198024, Londres: Derwent Publications Ltd., AN 1980-F1949C, DE 2850546 A (HERAEUS CHRIST GMBH), resumen.	1
A	EP 0092438 A (PURDUE RESEARCH FOUNDATION) 26.10.1983, reivindicaciones.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
26.03.2003

Examinador
A. Cardenas Villar

Página
1/1