



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 109**

51 Int. Cl.:
G01N 33/497 (2006.01)
G01N 33/00 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97101979 .9**
86 Fecha de presentación : **07.02.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **0790499**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.1997**

54 Título: **Procedimiento para calibrar sensores para medir gases disueltos y procedimiento para medir la concentración de CO₂ en sangre con ayuda de dicho procedimiento de calibración.**

30 Prioridad: **13.02.1996 DE 196 05 246**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2008

73 Titular/es: **SPHERE Medical Limited**
Harston Mill Royston Road, Harston
Cambridge, Cambridgeshire CB2 5GG, GB

72 Inventor/es: **Gumbrecht, Walter y**
Stanzel, Manfred

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

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

Procedimiento para calibrar sensores para medir gases disueltos y procedimiento para medir la concentración de CO₂ en sangre con ayuda de dicho procedimiento de calibración.

La invención se refiere a un procedimiento para calibrar un sensor para medir la concentración de gases disueltos en líquidos de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1, y a un procedimiento para medir la concentración de CO₂ disuelto en sangre con ayuda de dicho procedimiento de calibración.

Como ejemplos de sensores para medir la concentración de gases disueltos en líquidos se pueden mencionar los sensores químicos para medir la concentración de gases en sangre, principalmente de CO₂, O₂ y/o N₂ disueltos en sangre.

Entre los sensores para medir la concentración de un gas disuelto en un líquido se pueden distinguir, por ejemplo:

- a) sensores que generan un valor de medida proporcional a un logaritmo de la concentración del gas disuelto en el líquido y
- b) sensores que generan un valor de medida directamente proporcional a la concentración del gas disuelto en el líquido.

Un ejemplo de un sensor del tipo indicado en a) consiste en un sensor químico potenciométrico para medir la concentración de CO₂ disuelto en sangre, que genera un valor de medida correspondiente a la concentración de CO₂ en forma de una tensión eléctrica proporcional al logaritmo de la concentración de CO₂ medida.

Un ejemplo de un sensor del tipo indicado en b) consiste en un sensor químico amperométrico para medir la concentración de O₂ en sangre, que genera un valor de medida correspondiente a la concentración de O₂ medida en forma de una corriente eléctrica cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de O₂ medida.

Como es sabido, la medida de la concentración de un gas disuelto en un líquido es la presión parcial del gas disuelto en dicho líquido y, al menos en medicina, es habitual indicar la concentración del gas disuelto mediante dicha presión. En lo sucesivo, los conceptos “concentración” y “presión parcial” en relación con los gases disueltos en líquidos o contenidos en fases gaseosas se utilizarán como sinónimos cuando no sea esencial diferenciarlos. Cuando sea importante establecer una diferencia, se hará una indicación al respecto.

Para poder asociar los valores de medida suministrados por los sensores a las concentraciones o presiones parciales correctas, los sensores han de calibrarse y, en caso dado, recalibrarse de vez en cuando. Para su calibrado, al sensor se conducen al menos dos líquidos de calibración que contienen un gas en una concentración exactamente definida pero diferentes entre sí, y se obtienen los valores de medida correspondientes a estas concentraciones o presiones parciales diferentes.

Normalmente, la producción de los líquidos de calibración, en cada caso con una concentración exactamente definida del gas disuelto, se lleva a cabo generando los diferentes líquidos de calibración por separado y llevándolos también por separado al sensor para la medida de la concentración.

En el caso de aparatos para medir la concentración de gases en sangre, para la producción de los diferentes líquidos de calibración, diversos fabricantes de aparatos para análisis clínicos (por ejemplo las firmas Ciba-Corning, Instrumentation Laboratory, NOVA, radiómetro o AVL) emplean diversos procedimientos:

- De dos botellas de gas comprimido que contienen mezclas de gases definidas y diferentes entre sí, consistentes por ejemplo en CO₂, O₂ y/o N₂, se extraen las mezclas y se conducen en estado humedecido a través del sensor correspondiente, consistiendo los líquidos de calibración en las mezclas de gases humedecidas.
- Con los gases contenidos en dos botellas de gas comprimido, que consisten por ejemplo en aire sintético y CO₂, se obtienen mezclas de gases definidas y diferentes mediante un equipo de mezcla de gases incorporado y se conducen en estado humedecido a través del sensor correspondiente, consistiendo los líquidos de calibración en las mezclas de gases humedecidas.
- Se extrae CO₂ de una botella de gas comprimido y se mezcla con aire ambiental en un equipo de mezcla de gases, de modo que se dispone de diferentes mezclas de gases con concentraciones de CO₂ diferentes entre sí con las que se pueden producir diferentes líquidos de calibración mediante la introducción de una corriente de gas, en cada caso en una solución tampón de pH, y tonometría de la misma.

Dos fabricantes de sistemas intraarteriales de control de gases en sangre (Puritan Bennet, Paratrend 7) utilizan un procedimiento en el que, para llevar a cabo una única calibración de estos sistemas, antes de la puesta en servicio de los mismos, se toman diferentes mezclas de gases de dos o tres botellas de gas comprimido y se conducen a través de cubetas de calibración.

ES 2 300 109 T3

La firma Mallinkrot sigue otro camino, en éste prescinde por completo de botellas de gas comprimido y prepara dos líquidos de calibración que se someten a tonometría en bolsas de plástico revestidas de metal e impermeables al gas para determinados aparatos de análisis de dicha firma.

5 El documento US-A-4,221,567 da a conocer un procedimiento para calibrar sensores de medida de gases disueltos y para medir la concentración de CO₂ en sangre con ayuda de dicho procedimiento de calibración, calibrándose el sensor mediante una medida en dos puntos con O₂ y CO₂.

10 La invención tiene por objetivo crear un procedimiento de calibración del tipo indicado en la introducción, que sea más fácil de realizar que los procedimientos de calibración de este tipo conocidos.

Este objetivo se resuelve mediante las características indicadas en la parte característica de la reivindicación 1.

15 Una ventaja del procedimiento según la invención consiste en que sólo es necesario producir un líquido de calibración de forma convencional: el líquido de calibración predeterminado. Ventajosamente, gracias a ello, los aparatos de análisis que emplean un procedimiento de calibración de este tipo se pueden simplificar, reducir de tamaño y abaratar.

20 La variación de la concentración del gas disuelto en el líquido de calibración predeterminado a la otra concentración predeterminada tiene lugar mediante el transporte de sustancias entre el líquido de calibración predeterminado y una fase gaseosa predeterminada.

25 La fase gaseosa a utilizar se puede elegir dentro de los más amplios márgenes y su única limitación consiste en que el transporte de sustancias, por ejemplo el intercambio de gases, entre el líquido de calibración predeterminado y dicha fase gaseosa ha de provocar una variación de la concentración del gas disuelto en dicho líquido de calibración.

30 Para ello se emplea preferentemente el procedimiento indicado en la reivindicación 2, en el que, cuando la presión parcial del gas es mayor en la fase gaseosa que en el líquido de calibración predeterminado, la presión parcial del gas en dicho líquido de calibración se aumenta mediante el transporte de sustancias entre la fase gaseosa y el líquido de calibración; y, cuando la presión parcial del gas es menor en la fase gaseosa que en el líquido de calibración predeterminado, la presión parcial del gas en dicho líquido de calibración se reduce mediante el transporte de sustancias entre la fase gaseosa y el líquido de calibración.

35 Este es uno de los casos en los que hay que diferenciar entre presión parcial y concentración, ya que la concentración y la presión parcial de un gas disuelto en un líquido están relacionadas con un factor de proporcionalidad diferente al del caso de un gas contenido en una fase gaseosa. El transporte de sustancias entre el líquido y la fase gaseosa debido a una diferencia de presión parcial finaliza cuando se igualan las presiones parciales del gas en la fase gaseosa y en el líquido. Pero en esta situación, debido a la diferencia entre sí entre los factores de proporcionalidad de la fase gaseosa y el líquido, la concentración del gas en la fase gaseosa es diferente a la concentración del gas en el líquido. Sin embargo, en todos los casos en los que los factores de proporcionalidad sean iguales o comparables entre
40 sí de modo que no sea necesario diferenciarlos, por ejemplo en el caso de un gas disuelto en dos líquidos similares o contenido en dos fases gaseosas similares, tampoco es necesario establecer una diferencia entre concentración y presión parcial. En lo sucesivo, en este último caso, "p" representa tanto la presión parcial como la concentración. La concentración de sustancias no volátiles disueltas en el líquido se designa con "c".

45 La fase gaseosa puede consistir en una mezcla de gases que no contiene el gas disuelto en el líquido de calibración predeterminado o que lo contiene proporcionalmente con una presión parcial mayor o menor que en el líquido de calibración predeterminado.

50 Preferentemente se utiliza una fase gaseosa consistente en aire (reivindicación 3), que ventajosamente es el aire ambiental en el que se encuentra el aparato de análisis correspondiente, ya que de este modo no se requiere ninguna medida o recipiente para preparar la fase gaseosa, lo cual complicaría y encarecería el aparato correspondiente.

55 Además, se puede utilizar una fase gaseosa consistente únicamente en el gas que está disuelto en el líquido de calibración predeterminado. También en este caso, dependiendo de la diferencia entre la presión del gas que forma la fase gaseosa y la presión parcial de este gas disuelto en el líquido de calibración predeterminado, la presión parcial o la concentración del gas en dicho líquido de calibración se aumenta o se reduce mediante el transporte de sustancias.

60 También se pueden utilizar fases gaseosas en las que la concentración o la presión parcial del gas disuelto en el líquido de calibración se modifica por el transporte de sustancias debido a otro mecanismo de acción diferente y no sólo por igualación de presiones parciales. Por ejemplo, debido al transporte de sustancias o al intercambio de gases se puede iniciar una reacción química en el líquido de calibración predeterminado que haga desaparecer en parte el gas disuelto en este líquido y, de este modo, reduzca la concentración o la presión parcial de este gas en dicho líquido de calibración, o que permita una formación adicional de dicho gas y, de este modo, aumente la concentración o la presión parcial del gas en dicho líquido de calibración.

65 La ejecución del procedimiento indicada en la reivindicación 4 muestra una ventaja especial del procedimiento según la invención. Esta ejecución del procedimiento muestra, por una parte, que en el procedimiento según la invención los líquidos de calibración se pueden conducir a los sensores a través de tubos flexibles permeables al gas conven-

cionales y económicos, y, por otra parte, que para la producción del líquido de calibración con la otra concentración predeterminada del gas, que es diferente a la concentración de dicho gas en el líquido de calibración predeterminado, no se requiere ninguna medida especial, sobre todo ninguna medida constructiva, sino que, ventajosamente, la poca permeabilidad al gas de los tubos flexibles económicos es precisamente una condición previa para la ejecución del procedimiento. Además existe la ventaja de que tanto el líquido de calibración predeterminado como el líquido de calibración con la otra concentración predeterminada producido a partir de éste son conducidos al sensor correspondiente a través de un único tubo flexible, con lo que, ventajosamente, basta un único tubo flexible para llevar los dos líquidos de calibración al sensor.

Preferentemente, el líquido de calibración predeterminado se extrae de un recipiente impermeable al gas (reivindicación 5). El tubo flexible para conducir los líquidos de calibración al sensor se puede conectar a dicho recipiente. El recipiente puede consistir en una bolsa impermeable al gas, preferentemente una bolsa de plástico metalizada. El líquido de calibración predeterminado se puede extraer del recipiente mediante una bomba, por ejemplo con una bomba dosificadora.

Aunque no está limitado por ello, el procedimiento según la invención se puede emplear tanto en caso de sensores que generan un valor de medida proporcional al logaritmo de la concentración o de la presión parcial del gas disuelto en el líquido (reivindicación 6), como en el caso de sensores que generan un valor de medida directamente proporcional a la concentración o la presión parcial del gas disuelto en el líquido (reivindicación 7).

Con frecuencia, la concentración o la presión parcial del gas disuelto en un líquido de calibración es una función definida y no constante del valor pH de dicho líquido de calibración. Por ejemplo, en un procedimiento para determinar la concentración de CO₂ en sangre descrito más adelante se utiliza un líquido de calibración predeterminado de este tipo.

En este caso, generalmente resulta conveniente que, de acuerdo con la reivindicación 8, la otra concentración del líquido de calibración producido a partir del líquido de calibración predeterminado, por ejemplo mediante el transporte de sustancias o el intercambio de gases entre la fase gaseosa y el líquido de calibración predeterminado, se determine averiguando el pH del líquido de calibración así producido.

En este contexto, de acuerdo con la reivindicación 9, en casos especiales se puede utilizar un líquido de calibración predeterminado en el que el logaritmo de la concentración de gas disuelto en dicho líquido de calibración sea una función lineal no constante "f" del pH de este líquido de calibración. Un ejemplo de un líquido de calibración de este tipo consiste en la solución acuosa descrita más adelante, que tiene disueltos CO₂ y bicarbonato, es decir, HCO₃⁻, y que aparte de este sistema tampón no contiene ninguna otra sustancia tampón de pH.

En el caso de la reivindicación 9, en el que el sensor genera un valor de medida proporcional al logaritmo de la concentración de gas disuelto en el líquido, se lleva a cabo un procedimiento según la reivindicación 7 u 8 convenientemente, tal como se indica en la reivindicación 10.

En principio, el procedimiento según la invención se puede emplear para todos los gases disueltos para los que existan sensores con los que se pueda medir la concentración o la presión parcial de dichos gases disueltos. Como ejemplos de sensores que generan un valor de medida proporcional al logaritmo de la concentración de gas, además del sensor para medir la concentración de CO₂ disuelto en líquido, se pueden mencionar los sensores para medir la concentración de NH₃, SO₂, NO₂ o H₂S disueltos en líquido.

Son especialmente importantes los gases que están disueltos en un fluido corporal fisiológico o en un tejido fisiológico, entre ellos el CO₂ disuelto en sangre. Los procedimientos de acuerdo con las reivindicaciones 11 a 14 están orientados a estos casos particulares.

El procedimiento de calibración según la invención de acuerdo con las reivindicaciones 11 y 13 ó 14 se utiliza de forma especialmente ventajosa en un procedimiento para medir la concentración de CO₂ disuelto en sangre con un sensor de CO₂ para medir la concentración de CO₂ y generar un valor de medida proporcional al logaritmo de la concentración de CO₂. La reivindicación 15 se refiere a un procedimiento de este tipo según la invención, para medir la concentración de CO₂ en sangre, que se basa en la siguiente problemática:

Las sustancias disueltas en la sangre, entre ellos los gases sanguíneos N₂, O₂ y CO₂ y otras sustancias no volátiles, por ejemplo K⁺, Ca²⁺ y biomoléculas como glucosa, lactato, etc., y en caso dado el pH de la sangre, se miden mediante sensores asignados a estas sustancias, utilizando un líquido básico, preferentemente con un pH tamponado, contenido dentro de un recipiente preferentemente impermeable al gas y conocido también como líquido *baseline*, y otro líquido de calibración contenido dentro de otro recipiente impermeable al gas, líquidos que contienen las sustancias sanguíneas disueltas a medir en una concentración fisiológica definida en cada caso con la mayor exactitud posible y que, si es necesario, presentan un pH fisiológico definido en cada caso con la mayor exactitud posible.

La concentración fisiológica de una sustancia significa la concentración en la que dicha sustancia está presente en un organismo vivo, ya sea en un fluido corporal o en un tejido del organismo y/o bien en un organismo sano o en uno enfermo. Correspondientemente, el pH fisiológico significa el pH existente en el organismo vivo, ya sea en un fluido corporal o en un tejido del organismo y/o bien en un organismo sano o en uno enfermo.

ES 2 300 109 T3

La concentración fisiológica de CO_2 en sangre de una persona, por ejemplo, oscila entre una presión parcial de 10 torr y 150 torr, siendo un torr igual a 133,3224 Pa y aproximadamente igual a 1 mmHg. El pH fisiológico de esta sangre oscila entre 6,8 y 7,8.

5 La concentración fisiológica normal de una sustancia significa toda concentración fisiológica de dicha sustancia presente normalmente en el organismo sano. Correspondientemente, el pH fisiológico normal significa todo pH fisiológico presente normalmente en el organismo sano.

10 La concentración fisiológica normal de CO_2 en sangre de una persona, por ejemplo, oscila entre una presión parcial de 35 torr y 45 torr. El pH fisiológico normal de esta sangre oscila entre 7,35 y 7,45.

Para la medida, se conducen a cada sensor, por ejemplo alternativamente, el líquido básico mencionado desde su recipiente y, por ejemplo, sangre arterial, midiendo dicho sensor la concentración o la presión parcial de la sustancia correspondiente en el líquido básico y en la sangre.

15 Cada sensor se calibra adicionalmente con ayuda del líquido de calibración, en el que han de estar disueltas las sustancias contenidas en el líquido básico en una concentración diferente a la de la del líquido básico y que, en caso necesario, ha de presentar un pH diferente del pH del líquido básico. Después de la primera calibración, de vez en cuando se puede llevar a cabo una recalibración con dicho líquido de calibración.

20 Cuando se ha de medir la concentración o la presión parcial de CO_2 disuelto en sangre y como líquido básico se utiliza una solución acuosa saturada de aire bajo condiciones normales, es decir, a temperatura ambiente y bajo una presión de aire normal, se plantea un problema. Bajo condiciones normales, el aire contiene CO_2 a una presión parcial inferior a 1 torr. El líquido básico saturado con este aire contiene el CO_2 en una concentración que equivale a la presión parcial del CO_2 en el aire, que es igual a menos de 1 torr. Por consiguiente, esta concentración de CO_2 del líquido básico es mucho más baja que el límite inferior de la concentración fisiológica de CO_2 en sangre, lo que corresponde a una presión parcial de aproximadamente 10 torr. Además, por regla general, no se conoce con suficiente exactitud la concentración de CO_2 del líquido básico saturado de aire.

30 Por estos motivos, no pueden utilizarse los líquidos básicos saturados de aire de este tipo para calibrar el sensor de CO_2 .

Para, a pesar de ello, poder calibrar el sensor de CO_2 en este caso, además del líquido de calibración habría que utilizar un segundo líquido de calibración que tuviera disuelto el CO_2 en una concentración fisiológica exactamente definida pero diferente a la concentración en el primer líquido de calibración y que, en caso necesario, presentara un pH fisiológico exactamente definido pero diferente del pH del primer líquido de calibración. Este segundo líquido de calibración tendría que estar contenido en un recipiente adicional impermeable al gas, lo que aumentaría inaceptablemente la complejidad y, en consecuencia, el coste del aparato de medida de CO_2 .

40 Dado que en el procedimiento según la invención para medir la concentración de CO_2 en sangre indicado en la reivindicación 15 el segundo líquido de calibración requerido se obtiene de forma sencilla por sí mismo a partir del primer líquido de calibración, es decir, el líquido de calibración predeterminado, aparte del recipiente impermeable al gas para el líquido básico, dicho procedimiento sólo requiere ventajosamente el recipiente impermeable al gas para el líquido de calibración predeterminado, de modo que se puede utilizar ventajosamente un dispositivo ya propuesto para realizar un procedimiento para medir la concentración de sustancias disueltas en sangre con ayuda de un líquido básico y un líquido de calibración, sin necesidad de llevar a cabo ninguna modificación.

Las reivindicaciones 16 a 23 indican configuraciones preferentes y ventajosas del procedimiento según la reivindicación 15.

50 La invención es particularmente adecuada para sistemas de control en línea de gases en sangre.

La invención se explica más detalladamente a modo de ejemplo en la siguiente descripción con referencia a las figuras. En éstas:

55 Figura 1: representación esquemática de un dispositivo ya propuesto para realizar un procedimiento para medir la concentración de sustancias disueltas en sangre con ayuda de un líquido básico y un líquido de calibración;

60 Figura 2: muestra la diferencia ΔU_{pCO_2} entre un valor de medida U_{pCO_2} del sensor de CO_2 medido en el líquido a analizar y el valor de medida $U_{\text{pCO}_2}(\text{BF})$ del sensor de CO_2 medido en el líquido básico, en función del logaritmo $\log(\text{pCO}_2)$ de la presión parcial pCO_2 del CO_2 disuelto en el líquido a analizar;

Figura 3: muestra la diferencia ΔU_{pH} entre un valor de medida U_{pH} del sensor de pH medido en el líquido a analizar y el valor de medida $U_{\text{pH}}(\text{BF})$ del sensor de pH medido en el líquido básico, en función del valor pH del líquido a analizar;

65 Figura 4: curva de medida registrada por el sensor de CO_2 en la realización del procedimiento según la invención para medir la concentración de CO_2 en sangre con un dispositivo de acuerdo con la Figura 1, indicando la evolución del valor de medida U_{pCO_2} de este sensor en función del tiempo; y

Figura 5: curva de medida registrada por el sensor de pH en la realización del procedimiento según la invención para medir la concentración de CO₂ en sangre con un dispositivo de acuerdo con la Figura 1, indicando la evolución del valor de medida U_{pH} de este sensor en función del tiempo.

El dispositivo ya propuesto a modo de ejemplo y representado en la Figura 1 presenta una cánula 11 introducida en un vaso sanguíneo 10, por ejemplo una arteria, abierta en su punta 110, que se encuentra dentro del vaso sanguíneo 10 en la corriente sanguínea B que circula por éste, y con un extremo abierto 111 que se encuentra fuera del vaso sanguíneo 10.

El extremo 111 está conectado a un recipiente impermeable al gas 15 que contiene líquido básico BF a través de un tubo flexible 12, siendo la pared del tubo 120 permeable al gas, y conectado a una bomba 14, y conectado a un recipiente impermeable al gas 18 que contiene el líquido de calibración predeterminado C a través de un tubo flexible 16, siendo la pared del tubo 160 permeable al gas, y una bomba 17.

Un canal de líquido 19, por ejemplo también un tubo flexible permeable al gas, se extiende desde el interior de la cánula 11 hasta un dispositivo sensor 100, dotado como mínimo del sensor de CO₂ 1. No obstante, además del sensor de CO₂ 1, el dispositivo sensor 100 también puede presentar otro u otros sensores para medir la presión parcial o la concentración de otras sustancias volátiles y/o no volátiles determinadas contenidas en la sangre B, por ejemplo para las sustancias O₂, K⁺, Ca²⁺, lactato, etc..., indicadas más abajo, y/o un sensor de pH 2.

Un canal de líquido 20 se extiende desde el dispositivo sensor 100 a través de una bomba 21 hasta un recipiente colector (no representado en los dibujos) para el líquido medido por los sensores, que ha de ser evacuado.

Para medir la concentración de un gas G diferente del CO₂, una sustancia no volátil o el valor pH pH(B) de la sangre B, al sensor asociado a dicho gas G, sustancia no volátil o valor pH en el dispositivo sensor 100 se le suministran alternativamente el líquido básico BF desde el recipiente 15 y la sangre B del vaso sanguíneo 10.

El suministro del líquido básico BF al sensor correspondiente tiene lugar de la siguiente manera: la bomba 14 aspira dicho líquido básico BF del recipiente 15 y lo bombea a través del tubo flexible permeable al gas 12 hasta la cánula 11, de modo que la cánula 11 se llena por completo con el líquido básico BF, y la sangre B que se encuentra en la cánula 11 es expulsada de ésta a través del extremo 110 de la misma al interior del vaso sanguíneo 10.

Desde la cánula 11 que ya sólo contiene el líquido básico BF, dicho líquido BF es aspirado por la bomba 21 a través del canal de líquido 19 y transportado al dispositivo sensor 100, donde el sensor correspondiente mide la concentración exactamente definida del gas G o de la sustancia no volátil contenidas en el líquido básico BF, o el valor pH exactamente definido de dicho líquido BF.

El líquido básico BF medido en el dispositivo sensor 100 es transportado por la bomba 21 a través del canal de líquido 20 hasta el recipiente colector, donde es recogido, por ejemplo para su evacuación.

Estando cerrada la alimentación de líquido básico BF desde el recipiente 15 en el tubo flexible 12, la sangre B es conducida al dispositivo sensor 100 de la siguiente manera: la bomba 14 aspira sangre B del vaso sanguíneo 10 al interior de la cánula 11 a través de la punta abierta 110 de ésta, hasta que la cánula 11 está completamente llena de sangre B, y la bomba 21 transporta la sangre B desde la cánula 11 llena de sangre hasta el dispositivo sensor 100 a través del canal de líquido 19, donde el sensor correspondiente en cada caso mide la concentración del gas G o de la sustancia no volátil y/o el valor pH de la sangre B.

La sangre B medida en el dispositivo sensor 100 es transportada por la bomba 21 a través del canal de líquido 20 hasta el recipiente colector, donde es recogida, por ejemplo para su evacuación.

Para calibrar el sensor correspondiente, la bomba 17 aspira un líquido de calibración predeterminado C del recipiente 18 y lo transporta hasta el interior de la cánula 11 a través del tubo flexible permeable al gas 16, hasta que la cánula 11 se llena por completo con el líquido de calibración predeterminado C y la sangre B o el líquido básico BF contenido en la cánula 11 se desplaza al interior del vaso sanguíneo 10 a través del extremo 110 de ésta.

La bomba 21 aspira el líquido de calibración predeterminado C de la cánula 11, que ya sólo contiene dicho líquido C, a través del canal de líquido 19 y lo transporta hasta el dispositivo sensor 100, donde el sensor correspondiente en cada caso mide la concentración exactamente definida del gas G o de la sustancia no volátil contenidas en el líquido de calibración C o el valor pH exactamente definido de este líquido C.

El líquido de calibración C medido en el dispositivo sensor 100 es transportado por la bomba 21 a través del conducto 20 hasta el recipiente colector, donde es recogido, por ejemplo para su evacuación.

Si se ha de medir la concentración de CO₂ en la sangre B, de acuerdo con la invención se aprovecha la permeabilidad al gas de las paredes 120, 160 de los dos tubos flexibles 12 y 16, en particular la permeabilidad al gas de la pared del tubo flexible 160. Estas paredes de tubo flexible permeables al gas 12 y 16 permiten un intercambio de gases o el transporte de sustancias entre el líquido contenido en el tubo flexible 12 ó 16 y el medio que rodea el exterior de la pared de tubo flexible 120 ó 160, por ejemplo la fase gaseosa Gph, lo que conduce a una variación deseada de la

ES 2 300 109 T3

concentración o de la presión parcial del CO_2 o de un gas G diferente de éste, que está disuelto en el líquido contenido en el tubo flexible 12 ó 16.

Como fase gaseosa circundante Gph se utiliza ventajosamente aire ambiental, es decir, el aire del espacio en el que se encuentra el aparato de medición. A temperatura ambiente, es decir, a una temperatura de 20 a 23°C, y bajo una presión normal del aire a altura normal, es decir, bajo una presión de 720 a 760 torr, el aire ambiente contiene el CO_2 a una presión parcial inferior a 1 torr.

Como líquido básico BF se utiliza una solución saturada de aire en la que el CO_2 está disuelto, similarmente a como está contenido en el aire ambiente Gph, con una presión parcial $\text{pCO}_2(\text{BF})$ inferior a 10 torr, que no es necesario conocer con precisión.

En cambio, se utiliza un líquido de calibración C en el que el CO_2 está disuelto con una presión parcial fisiológica $\text{pCO}_2(\text{C})$ exactamente definida.

Tal como se ha descrito más arriba, el líquido básico BF se conduce al sensor de CO_2 1 a través del tubo flexible 12. Un tiempo de permanencia mayor del líquido básico BF en el tubo flexible permeable al gas 12 es admisible o deseable, ya que las presiones parciales de CO_2 $\text{pCO}_2(\text{BF})$ o $\text{pCO}_2(\text{Gph})$ del líquido básico BF y del aire circundante Gph tienen valores similares y, en caso de un tiempo de permanencia mayor, la presión parcial del CO_2 $\text{pCO}_2(\text{BF})$ del líquido básico BF a lo sumo se iguala a la presión parcial del CO_2 $\text{pCO}_2(\text{Gph})$ del aire ambiente Gph por transporte de sustancias o por intercambio de gases y, en consecuencia, sólo varía ligeramente o varía de forma definida a lo largo de un tiempo de permanencia constante.

Por estos motivos se puede utilizar un tubo flexible 12 con un lumen 121 grande en relación con una cantidad de líquido básico BF a suministrar al sensor de CO_2 1 en una unidad de tiempo determinada.

El lumen 121 relativamente grande se puede determinar ventajosamente a través de un transductor de presión 13 que posibilita la transmisión de amplitudes de presión arterial médicamente significativas y que está integrado en el canal de líquido para el líquido BF, que se extiende desde el recipiente 15 hasta la cánula 11 y contiene el tubo flexible 12.

Las relaciones son diferentes en el caso del líquido de calibración predeterminado C. En el líquido de calibración predeterminado C, el CO_2 está disuelto a una presión parcial fisiológica $\text{pCO}_2(\text{C})$ exactamente definida que es considerablemente más alta que la presión parcial del CO_2 $\text{pCO}_2(\text{Gph})$ del aire ambiente Gph.

Para que la presión parcial del CO_2 exactamente definida $\text{pCO}_2(\text{C})$ del líquido de calibración predeterminado C no varíe más allá de una medida admisible, prefijable, debido a la gran diferencia de las presiones parciales del CO_2 entre el líquido de calibración predeterminado C y el aire ambiente Gph, dicho líquido C sólo puede permanecer en el tubo flexible permeable al gas 16 como máximo durante un tiempo corto determinado por dicha medida admisible.

Por este motivo, en relación con una cantidad de líquido de calibración predeterminado C a suministrar al dispositivo sensor 100 o al sensor de CO_2 1 en una unidad de tiempo determinada, el tubo flexible 16 ha de presentar un lumen 161 de pequeñas dimensiones para que el líquido de calibración C no sufra ninguna variación en la concentración $\text{pCO}_2(\text{C})$ del CO_2 disuelto en dicho líquido C más allá de la medida admisible prefijable, durante su transporte al dispositivo sensor 100 o al sensor de CO_2 1.

De acuerdo con la invención, el segundo líquido de calibración necesario para calibrar el sensor de CO_2 1 se genera mediante el transporte de sustancias o el intercambio de gases entre el líquido de calibración predeterminado C y el aire ambiente Gph, en la presente situación mediante desprendimiento temporal de CO_2 desde el líquido de calibración predeterminado C al aire ambiente Gph. Para ello, el líquido de calibración C' que se ha de producir a partir del líquido de calibración predeterminado C y que presenta la otra concentración de CO_2 $\text{pCO}_2(\text{C}')$ se genera mediante una permanencia temporal del líquido de calibración predeterminado C en el tubo flexible 16 y el desprendimiento del CO_2 desde el líquido de calibración predeterminado C al aire ambiente Gph, a través de la pared del tubo flexible 160.

La determinación de la otra concentración $\text{pCO}_2(\text{C}')$ del líquido de calibración C', producido a partir del líquido de calibración predeterminado C mediante el transporte de sustancias o el intercambio de gases, se puede llevar a cabo ventajosamente mediante la medida del pH cuando se utiliza un líquido de calibración predeterminado C en el que el logaritmo de la concentración $\text{pCO}_2(\text{C})$ del CO_2 disuelto en dicho líquido de calibración C es una función definida y no constante f del pH variable pH(C) de dicho líquido de calibración C. En este caso, la otra concentración determinada $\text{pCO}_2(\text{C}')$ del líquido de calibración C' generado se puede determinar midiendo el pH $\text{pH}(\text{C}')$ del líquido de calibración C' así producido, mediante el sensor de pH 2 del dispositivo sensor 100, que ya ha sido calibrado a través del valor pH del líquido básico BF y del líquido de calibración predeterminado C.

Con ayuda del valor pH $\text{pH}(\text{C}')$ identificado por el sensor de pH 2 en el líquido de calibración C' producido a partir del líquido de calibración predeterminado C se puede determinar el logaritmo de la otra concentración de CO_2 $\text{pCO}_2(\text{C}')$ de dicho líquido de calibración C' mediante

$$\log(p\text{CO}_2(\text{C}')) = f(\text{pH}(\text{C}'))$$

y este logaritmo determinado se puede asociar al valor de medida $U_{\text{CO}_2}(\text{C}')$ medido por el sensor de CO_2 1.

Sin embargo, cuando el líquido de calibración sólo contiene el sistema tampón consistente en ácido carbónico y HCO_3^- y ninguna otra sustancia tampón de pH, $\log(p\text{CO}_2)$ es ventajosamente una función lineal del valor pH que se puede representar de la siguiente manera:

$$\log(p\text{CO}_2(\text{C}')) = \text{pH}(\text{C}) - \text{pH}(\text{C}') + \log(p\text{CO}_2(\text{C}))$$

En este caso, para calibrar el sensor de CO_2 1 basta una calibración de dos puntos, es decir, además de la concentración de CO_2 exactamente definida $p\text{CO}_2(\text{C})$ del líquido de calibración predeterminado sólo se ha de determinar otra concentración de CO_2 $p\text{CO}_2(\text{C}')$ de un líquido de calibración C' .

Convenientemente, en este caso se obtiene la magnitud de calibración $K_{p\text{CO}_2}$ mediante

$$-K_{p\text{CO}_2} = (U_{p\text{CO}_2}(\text{C}) - U_{p\text{CO}_2}(\text{C}')) / (U_{\text{pH}}(\text{C}) - U_{\text{pH}}(\text{C}'))$$

En este caso, se lleva a cabo convenientemente un procedimiento para medir la concentración o la presión parcial $p\text{CO}_2(\text{B})$ del CO_2 disuelto en la sangre con un sensor de CO_2 1 para medir la concentración de CO_2 $p\text{CO}_2$ y generar un valor de medida $U_{p\text{CO}_2}$ proporcional al logaritmo de la concentración de CO_2 $p\text{CO}_2$, de tal manera que, sucesivamente y en cualquier orden,

- al sensor de CO_2 1 y al sensor de pH 2 se les suministra
- el líquido de calibración predeterminado C en el que están disueltos el CO_2 con una presión parcial fisiológica $p\text{CO}_2(\text{C})$ exactamente definida y el HCO_3^- con una concentración fisiológica cHCO_3^- exactamente definida, y que presenta un valor pH fisiológico $\text{pH}(\text{C})$ exactamente definido, y
- el líquido de calibración C' producido a partir del líquido de calibración predeterminado C mediante el intercambio de gases entre dicho líquido C y la fase gaseosa determinada Gph, que sólo se diferencia del líquido de calibración predeterminado C por la presión parcial fisiológica de CO_2 $p\text{CO}_2(\text{C}')$ distinta de la presión parcial de CO_2 $p\text{CO}_2(\text{C})$ del líquido de calibración predeterminado C, y por el valor pH fisiológico $\text{pH}(\text{C}')$ condicionado sólo por ello y distinto del valor pH $\text{pH}(\text{C})$ del líquido de calibración predeterminado C, y
- al sensor de pH (2) se le suministra además
- un líquido básico BF en el que está disuelto el CO_2 con una concentración $p\text{CO}_2(\text{BF})$ correspondiente a una presión parcial inferior a 10 torr y que presenta un pH fisiológico $\text{pH}(\text{BF})$ diferente del valor del pH $\text{pH}(\text{C})$ del líquido de calibración predeterminado C, y
- se determina el valor de medida $U_{p\text{CO}_2}(\text{C})$ correspondiente a la presión parcial de CO_2 $p\text{CO}_2(\text{C})$ del líquido de calibración predeterminado C,
- se determina el valor de medida $U_{p\text{CO}_2}(\text{C}')$ correspondiente a la presión parcial de CO_2 $p\text{CO}_2(\text{C}')$ del líquido de calibración C' producido a partir del líquido de calibración predeterminado C,
- se determina el valor de medida $U_{\text{pH}}(\text{C})$ correspondiente al valor pH $\text{pH}(\text{C})$ del líquido de calibración predeterminado C,
- se determina el valor de medida $U_{\text{pH}}(\text{C}')$ correspondiente al valor pH $\text{pH}(\text{C}')$ del líquido de calibración C' producido a partir del líquido de calibración predeterminado C, y también
- el valor de medida $U_{\text{pH}}(\text{BF})$ correspondiente al valor pH $\text{pH}(\text{BF})$ del líquido básico BF.

Con estos valores de medida calculados $U_{p\text{CO}_2}(\text{C})$, $U_{p\text{CO}_2}(\text{C}')$, $U_{\text{pH}}(\text{C})$, $U_{\text{pH}}(\text{C}')$ y $U_{\text{pH}}(\text{BF})$, y con los valores pH definidos $\text{pH}(\text{C})$ y $\text{pH}(\text{BF})$ del líquido de calibración predeterminado C y del propio líquido básico BF se obtiene la magnitud

$$S_{p\text{CO}_2} = K_{p\text{CO}_2} \cdot S_{\text{pH}}$$

con

$$K_{pCO_2} = - [(U_{pCO_2}(C) - U_{pCO_2}(C')) / (U_{pH}(C) - U_{pH}(C'))]$$

y

$$S_{pH} = (\Delta U_{pH}(C)) / (pH(C) - pH(BF))$$

con

$$\Delta U_{pH}(C) = U_{pH}(C) - U_{pH}(BF),$$

magnitud S_{pCO_2} mediante la cual se puede determinar

- la presión parcial del CO_2 $pCO_2(B)$ disuelto en la sangre B con ayuda de
- un valor de medida $U_{pCO_2}(B)$ correspondiente a la presión parcial de CO_2 $pCO_2(B)$ de la sangre B y calculado mediante el suministro de sangre B al sensor de CO_2 1, y
- un valor de medición $U_{pCO_2}(BF)$ correspondiente a la presión parcial de CO_2 $pCO_2(BF)$ del líquido básico BF y calculado mediante el suministro de líquido básico BF al sensor de CO_2 1,

en base a

$$\log(pCO_2(B)) = (\Delta U_{pCO_2}(B) - \Delta U_{pCO_2}(C) / S_{pCO_2} + \log(pCO_2(C))$$

con

$$\Delta U_{pCO_2}(B) = U_{pCO_2}(B) - U_{pCO_2}(BF)$$

y

$$\Delta U_{pCO_2}(C) = U_{pCO_2}(C) - U_{pCO_2}(BF)$$

En general, el líquido de calibración predeterminado C y todo líquido de calibración C' producido con éste deberían presentar, en cada caso en todos sus componentes, entre ellos el CO_2 , valores de presión parcial y concentración y valores pH fisiológicos normales.

Como ya se ha indicado anteriormente, la presión parcial de CO_2 $pCO_2(BF)$ del líquido básico BF en el tubo flexible 12 puede variar ligeramente de forma constante debido a tiempos de permanencia diferentes en el tubo flexible 12 y/o a la presión atmosférica no constante del aire ambiente circundante Gph, es decir, la presión parcial de CO_2 $pCO_2(BF)$ del líquido básico BF suministrado al sensor de CO_2 1 puede variar.

Si la presión parcial de CO_2 $pCO_2(BF)$ del líquido básico BF varía con el transcurso del tiempo t, se obtiene

- la magnitud $\Delta U_{pCO_2}(C)$ con un valor de medida $U_{pCO_2}(BF(t_c))$ de la presión parcial de CO_2 $pCO_2(BF)$ del líquido básico BF, medido en un tiempo cercano a la medición de CO_2 realizada en el líquido de calibración predeterminado C, mediante

$$\Delta U_{pCO_2}(C) = U_{pCO_2}(C) - U_{pCO_2}(BF(t_c))$$

y

- la magnitud $\Delta U_{pCO_2}(B)$ con un valor de medida $U_{pCO_2}(BF(t_b))$ de la presión parcial de CO_2 $pCO_2(BF)$ del líquido básico BF, medido en un tiempo cercano a la medición de CO_2 realizada en la sangre B, mediante

$$\Delta U_{pCO_2}(B) = U_{pCO_2}(B) - U_{pCO_2}(BF(t_b))$$

El pH $pH(BF)$ del líquido básico debería estar definido con la mayor exactitud posible y permanecer constante en el tiempo, para que no sea necesario medirlo continuamente. Para que esto sea posible, el líquido básico debería tener el pH tamponado. Las sustancias tampón deberían ser fisiológicamente compatibles. Determinados compuestos de fosfato, por ejemplo hidrogenofosfato HPO_4^{2-} , dihidrogenofosfato $H_2PO_4^-$, fosfato orgánico, etc..., son sustancias adecuadas.

No obstante, en caso de que el valor del pH definido $pH(BF)$ del líquido básico BF varíe de modo similar a la presión parcial de CO_2 $pCO_2(BF)$, se puede proceder de la siguiente manera:

- las magnitudes $\Delta U_{pH}(C)$ y $\Delta U_{pH}(C')$ necesarias para la magnitud S_{pH} se obtienen con un valor de medida $U_{pH}(BF(t_c))$ del valor $pH(BF(t_c))$ del líquido básico (BF), medido en un tiempo cercano a la medición de CO_2 realizada en el líquido de calibración predeterminado (C), mediante

$$\Delta U_{pH}(C) = U_{pH}(C) - U_{pH}(BF(t_c))$$

$$\Delta U_{pH}(C') = U_{pH}(C) - U_{pH}(BF(t_c))$$

En la Figura 2 se representa, en un diagrama a modo de ejemplo, una característica de un sensor de CO_2 1 para medir la concentración o la presión parcial pCO_2 del CO_2 disuelto en un líquido. En este diagrama se representa el valor de CO_2 del sensor 1 con respecto al valor de medida de CO_2 $U_{pCO_2}(BF)$ de un líquido básico, es decir, la magnitud o diferencia ΔU_{pCO_2} , en función de $\log(pCO_2)$, para un ejemplo de intervalo de $\log(pCO_2)$ que corresponde a un intervalo de presión parcial de CO_2 de 0 a algo más de 40 torr. La recta II con la inclinación S_{pCO_2} muestra la relación entre ΔU_{pCO_2} y $\log(pCO_2)$.

En la Figura 2 se ha supuesto, por ejemplo, que $pCO_2(BF) = 6$ torr, $pCO_2(B) = 25$ torr, $pCO_2(C) = 40$ torr y $pCO_2(C') = 16$ torr.

En la Figura 3 se representa, en un diagrama a modo de ejemplo, una característica de un sensor de pH 2 para medir el valor pH de un líquido. En este diagrama se representa el pH del sensor 2 con respecto al valor de medida de pH $U_{pH}(BF)$ de un líquido básico, es decir, la magnitud o diferencia ΔU_{pH} , en función del pH, para un ejemplo de intervalo de pH de 7,0 a 7,8. La recta III con la inclinación S_{pH} muestra la relación entre ΔU_{pH} y el valor pH.

En la Figura 3 se ha supuesto, por ejemplo, que $pH(BF) = 7,8$, $pH(B) = 7,5$, $pH(C) = 7,4$ y $pH(C') = 7,6$.

La Figura 4 muestra una curva de medida IV registrada con el procedimiento según la invención arriba descrito para medir la concentración de CO_2 en la sangre B con el sensor de CO_2 1, que representa la evolución del valor de medida U_{pCO_2} suministrado por dicho sensor 1 en función del tiempo t.

La Figura 5 muestra una curva de medida V registrada en dicho procedimiento con el sensor de pH 2, que representa la evolución del valor de medida U_{pH} suministrado por dicho sensor 2 en función del tiempo t. En esta figura, $\Delta U_{pH}(B)$ es la diferencia $U_{pH}(B) - U_{pH}(BF)$.

Las relaciones que se pueden observar en las Figuras 2 a 5 sirven esencialmente como base para el siguiente ejemplo de realización concreto del procedimiento según la invención para medir la concentración de CO_2 en la sangre B.

En este ejemplo de realización concreto se utilizaron, bajo condiciones normales:

- un líquido básico BF con pH tamponado en forma de una solución acuosa saturada de aire, la cual a $37^\circ C$ presentaba un valor pH fisiológico $pH(BF)$ exactamente definido, por ejemplo de 7,8,
- O_2 con una presión parcial fisiológica $pO_2(BF)$ de aproximadamente 185 torr,
- CO_2 con una presión parcial $pCO_2(BF)$ inferior a 10 torr no determinada de forma precisa,
- K^+ en una concentración $cK^+(BF)$ exactamente definida, por ejemplo de 2,0 mmol/l,
- Ca^{2+} en una concentración $cCa^{2+}(BF)$ exactamente definida, por ejemplo de 1,0 mmol/l,
- lactato en una concentración $cL(BF)$ exactamente definida, por ejemplo de 0,0 mmol/l, y

ES 2 300 109 T3

- un líquido de calibración predeterminado C en forma de una solución acuosa, la cual a 37°C presentaba un valor pH fisiológico pH(BF) exactamente definido, por ejemplo de 7,40,
- O₂ con una presión parcial fisiológica pO₂(C), por ejemplo de 185 torr,
- CO₂ con una presión parcial fisiológica pCO₂(C) exactamente definida, por ejemplo de 40 torr,
- K⁺ en una concentración cK⁺(BF) exactamente definida, por ejemplo de 4,0 mmol/l,
- Ca²⁺ en una concentración cCa²⁺(BF) exactamente definida, por ejemplo de 2,0 mmol/l,
- lactato en una concentración cL(BF) exactamente definida, por ejemplo de 5,0 mmol/l.

Aproximadamente cada 2 ó 3 minutos se llevó a cabo una medida en la sangre B. Cada una de estas medidas implica como mínimo la obtención de U_{pCO₂}(B), U_{pCO₂}(BF), pero también puede incluir la obtención de U_{pH}(B) y U_{pH}(BF) y/o de valores de medida de una o más de las otras sustancias arriba indicada contenidas en la sangre B y en el líquido básico BF, tanto para la sangre B como para el líquido básico BF.

El valor U_{pH}(BF) sólo se ha de determinar una vez, ya que el líquido básico BF está tamponado y pH(BF) permanece constante en el tiempo. De lo contrario, U_{pH}(BF) también ha de ser determinado con más o menos frecuencia, en función de su variación.

El valor U_{pCO₂}(BF) debería obtenerse, en cada caso, en un tiempo t_b cercano a una medida realizada en la sangre B. Lo mismo es aplicable si se ha de determinar el valor U_{pH}(BF) y pH(BF) varía.

Aproximadamente cada 1 a 3 horas se llevó a cabo una medida en el líquido de calibración predeterminado C, para calibrar los sensores. Cada una de estas medidas implica como mínimo obtener U_{pCO₂}(C), U_{pCO₂}(BF), U_{pH}(C), pero también puede incluir la obtención de valores de medida de una o más de las otras sustancias arriba indicada contenidas en el líquido de calibración predeterminado C y en el líquido básico BF, tanto para el líquido de calibración predeterminado C como para el líquido básico BF. Además, como muy tarde ahora se ha de obtener U_{pH}(BF), ya que este valor de medición es necesario para calibrar el sensor de CO₂.

El valor U_{pCO₂}(BF) debería obtenerse en la calibración en un tiempo t_c cercano a una medición realizada en el líquido de calibración predeterminado C. Lo mismo es aplicable para U_{pH}(BF) si pH(BF) varía.

El líquido básico BF se condujo a los sensores 1 y 2 a través de un tubo flexible 12 de una longitud de, por ejemplo, 1 a 2 m y con un lumen 121 de por ejemplo 1,5 mm. El tiempo de permanencia del líquido básico BF en dicho tubo flexible 12 fue de por ejemplo 30 minutos.

El líquido de calibración predeterminado C se condujo a los sensores 1 y 2 a través de un tubo flexible 16 con una longitud de por ejemplo 1 a 2 m y con un lumen 161 de por ejemplo 0,5 mm. El tiempo de permanencia del líquido de calibración predeterminado C en dicho tubo flexible 16 fue de unos segundos.

Los valores U_{pCO₂}(C') y U_{pH}(C') se obtienen en cada caso poco antes de la medida en el líquido de calibración predeterminado C conduciendo tanto al sensor de CO₂ 1 como al sensor de pH 2 el líquido de calibración que ha permanecido más tiempo en el tubo flexible 16 desde la última medición en el líquido de calibración predeterminado C, del que se ha desprendido gas de CO₂ y que constituye el líquido de calibración C' con la otra concentración pCO₂(C') obtenido a partir del líquido de calibración predeterminado C.

Después de esto ya se han obtenido todos los valores de medida necesarios para el cálculo exacto de log(pCO₂(B)) y se puede determinar pCO₂(B), ya que se conoce exactamente el valor pCO₂(C).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para calibrar un sensor (1) para medir la concentración (pG) de un gas (G) disuelto en un líquido (B, C, C') y generar un valor de medida (U_{pG} ; I_{pG}) correspondiente a la concentración (pG) medida, en el que, para la calibración, se conducen al sensor (1)

- a través de un tubo flexible (16), como mínimo dos líquidos de calibración (C, C') que contienen cada uno el gas (G) disuelto en concentraciones exactamente definidas pero diferentes entre sí ($pG(C)$, $pG(C')$), y teniendo el tubo flexible (16) una pared permeable al gas (160), y
- se determinan los valores de medida ($U_{pG}(C)$, ($U_{pG}(C')$; $I_{pG}(C)$, $I_{pG}(C')$),

caracterizado porque como mínimo uno de los dos líquidos de calibración se produce a partir de un líquido de calibración predeterminado mediante una variación de la concentración ($pG(C)$) del gas (G) disuelto en dicho líquido de calibración predeterminado (C) para obtener otra concentración predeterminada ($pG(C')$) de dicho gas (G), y porque la variación de la concentración ($pG(C)$) del gas (G) disuelto en dicho líquido de calibración predeterminado (C) para obtener la otra concentración predeterminada ($pG(C')$) se produce mediante el transporte de sustancias a través de la pared de tubo flexible permeable al gas (160), entre el líquido de calibración predeterminado (C) y una fase gaseosa predeterminada (Gph).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se utiliza una fase gaseosa (Gph) que contiene el gas (G) a una presión parcial ($pG(Gph)$) diferente de la presión parcial del gas (G) disuelto en el líquido de calibración predeterminado (C), de modo que entre la fase gaseosa (Gph) y el líquido de calibración predeterminado (C) existe una diferencia de presión parcial ($\Delta pG(Gph, G)$) con respecto al gas (G), y porque se mantiene un proceso de igualación de esta diferencia de presión ($\Delta pG(A, G)$), condicionado por la propia diferencia de presión ($\Delta pG(A, G)$), hasta obtener un líquido de calibración (C') a una presión parcial ($pG(C')$) de dicho gas (G) correspondiente a la otra concentración predeterminada.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se utiliza una fase gaseosa (Gph) consistente en aire.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque

- el líquido de calibración predeterminado (C) es conducido al sensor (1) a través de un tubo flexible (16) con una pared de tubo flexible (160) permeable al gas rodeada por la fase gaseosa (Gph) y con una sección interior (161) de pequeñas dimensiones con respecto a una cantidad de líquido de calibración predeterminado (C) a suministrar en una unidad de tiempo determinada, al sensor (1), de tal modo que un líquido de calibración (C, C') no sufra durante su transporte al sensor (1) ninguna variación de la concentración ($pG(C)$) del gas (G) disuelto en dicho líquido (C) más allá de una medida admisible prefijable debido al transporte de sustancias entre dicho líquido (C) y la fase gaseosa (Gph) a través de la pared de tubo flexible (160),

y porque

- el líquido de calibración (C') que presenta la otra concentración predeterminada ($pG(C')$) y que se ha de generar a partir del líquido de calibración predeterminado (C) se produce mediante una permanencia temporal del líquido de calibración predeterminado (C) en el tubo flexible (3) y mediante el transporte de sustancias entre dicho líquido (C) y la fase gaseosa (Gph) a través de la pared del tubo flexible (3).

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el líquido de calibración predeterminado (C) se extrae de un recipiente impermeable al gas (18).

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el sensor (1) genera un valor de medida ($I_{kG}(B)$, $I_{kG}(C)$, $I_{kG}(C')$) directamente proporcional a la concentración (pG) del gas (G) disuelto en el líquido (B, C, C') suministrado al sensor (1).

7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el sensor (1) genera un valor de medida ($U_{kG}(B)$, $U_{kG}(C)$, $U_{kG}(C')$) proporcional al logaritmo de la concentración (pG) del gas (G) disuelto en el líquido (B, C, C') suministrado al sensor (1).

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en particular según la reivindicación 7, **caracterizado** porque

- se utiliza un líquido de calibración predeterminado (C) en el que la concentración ($pG(C)$) del gas (G) disuelto en dicho líquido de calibración (C) es una función (f) definida y no constante del valor pH variable ($pH(C)$) de dicho líquido de calibración (C),

y porque

- la otra concentración predeterminada ($pG(C')$) del líquido de calibración (C') producido a partir del líquido de calibración predeterminado (C) se determina con exactitud a través del valor pH ($pH(C')$) del líquido de calibración (C') así producido.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque se utiliza un líquido de calibración predeterminado (C) en el que el logaritmo de la concentración ($pG(C)$) del gas (G) disuelto en dicho líquido de calibración (C) es una función lineal no constante del valor pH variable (pH) de dicho líquido de calibración (C).

10. Procedimiento según la reivindicación 7 y la reivindicación 9, **caracterizado** porque

- el líquido de calibración predeterminado (C) y el líquido de calibración (C') con la otra concentración predeterminada ($pG(C')$) producido a partir del líquido de calibración predeterminado (C) son conducidos a un sensor pH (2) para medir el valor pH y generar un valor de medida (U_{pH}) proporcional al valor pH (pH), y se determinan los valores de medida ($U_{pH}(C)$, $U_{pH}(C')$) correspondiente a los valores pH diferentes entre sí de estos dos líquidos de calibración (C , C'),

y porque

con los valores de medida ($U_{pG}(C)$, $U_{pG}(C')$) determinados por un sensor (1) y los valores de medida ($U_{pH}(C)$, $U_{pH}(C')$) determinados por el sensor pH (2) se obtiene la magnitud

$$- K_{pG} = (U_{pG}(C) - U_{pG}(C')) / (U_{pH}(C) - U_{pH}(C'))$$

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque como sensor (1) para medir la concentración de un gas (G) disuelto en un líquido (B , C , C') se utiliza un sensor de CO_2 (1) para medir la presión parcial (pCO_2) de CO_2 disuelto en un líquido (B).

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque como sensor (1) para medir la concentración de un gas (G) disuelto en un líquido (B , C , C') se utiliza un sensor para medir la presión parcial (pG) de un gas (G) disuelto en un fluido corporal fisiológico (B) y/o en un tejido fisiológico.

13. Procedimiento según las reivindicaciones 11 y 12, **caracterizado** porque se utiliza un sensor de CO_2 (1) para medir la presión parcial (pCO_2) del CO_2 disuelto en la sangre (B).

14. Procedimiento según las reivindicaciones 9 y 11 ó 13, **caracterizado** porque se utiliza un líquido de calibración predeterminado (C) en el que está disuelto HCO_3^- .

15. Procedimiento para medir la presión parcial ($pCO_2(B)$) del CO_2 disuelto en la sangre (B) con un sensor de CO_2 (1) para medir la presión parcial de CO_2 (pCO_2) y generar un valor de medida (U_{pCO_2}) proporcional al logaritmo de la presión parcial de CO_2 (pCO_2) utilizando un procedimiento según las reivindicaciones 10 y 13 y 14, **caracterizado** porque, sucesivamente y en cualquier orden,

- al sensor de CO_2 (1) y al sensor de pH (2) se les suministra
- el líquido de calibración predeterminado (C) en el que están disueltos el CO_2 con una presión parcial fisiológica ($pCO_2(C)$) exactamente definida y HCO_3^- con una concentración fisiológica ($cHCO_3^-$) exactamente definida, y que presenta un valor pH fisiológico ($pH(C)$) exactamente definido, y
- el líquido de calibración (C') producido a partir del líquido de calibración predeterminado (C) mediante el transporte de sustancias entre dicho líquido (C) y la fase gaseosa predeterminada (G_{ph}), que sólo se diferencia del líquido de calibración predeterminado (C) por la presión parcial fisiológica de CO_2 ($pCO_2(C')$) distinta de la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(C)$) del líquido de calibración predeterminado (C), y por el valor pH fisiológico ($pH(C')$) condicionado sólo por ello y distinto del valor pH ($pH(C)$) del líquido de calibración predeterminado (C), y
- al sensor de pH (2) se le suministra además
- un líquido básico (BF) en el que está disuelto el CO_2 con una presión parcial ($pCO_2(BF)$) inferior a 10 torr y que presenta un valor pH fisiológico ($pH(BF)$) diferente del valor pH ($pH(C)$) del líquido de calibración predeterminado (C),

y se determinan

ES 2 300 109 T3

- el valor de medida ($U_{pCO_2}(C)$) correspondiente a la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(C)$) del líquido de calibración predeterminado (C),
- el valor de medida ($U_{pCO_2}(C')$) correspondiente a la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(C')$) del líquido de calibración (C') producido a partir del líquido de calibración predeterminado (C),
- el valor de medida ($U_{pH}(C)$) correspondiente al valor pH ($pH(C)$) del líquido de calibración predeterminado (C),
- el valor de medida ($U_{pH}(C')$) correspondiente al valor pH ($pH(C')$) del líquido de calibración (C') producido a partir del líquido de calibración predeterminado (C), y también
- el valor de medida ($U_{pH}(BF)$) correspondiente al valor pH ($pH(BF)$) del líquido básico (BF),

y

- con estos valores de medida ($U_{pCO_2}(C)$, $U_{pCO_2}(C')$, $U_{pH}(C)$, $U_{pH}(C')$ y $U_{pH}(BF)$) y los valores pH definidos ($pH(C)$, $pH(BF)$) del líquido de calibración predeterminado (C) y del propio líquido básico (BF) se obtiene la magnitud

$$S_{pCO_2} = K_{pCO_2} \cdot S_{pH}$$

con

$$K_{pCO_2} = - [(U_{pCO_2}(C) - U_{pCO_2}(C')) / (U_{pH}(C) - U_{pH}(C'))]$$

y

$$S_{pH} = (\Delta U_{pH}(C)) / (pH(C) - pH(BF))$$

con

$$\Delta U_{pH}(C) = U_{pH}(C) - U_{pH}(BF),$$

magnitud S_{pCO_2} mediante la cual

- se puede determinar la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(B)$) disuelto en la sangre (B) con ayuda de
- un valor de medida ($U_{pCO_2}(B)$) correspondiente a la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(B)$) de la sangre (B) y calculado mediante el suministro de sangre (B) al sensor de CO_2 (1), y
- un valor de medida ($U_{pCO_2}(BF)$) correspondiente a la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(BF)$) del líquido básico (BF) y calculado mediante el suministro de líquido básico (BF) al sensor de CO_2 (1),

siendo

$$\Delta U_{pCO_2}(B) = U_{pCO_2}(B) - U_{pCO_2}(BF)$$

$$\Delta U_{pCO_2}(C) = U_{pCO_2}(C) - U_{pCO_2}(BF)$$

16. Procedimiento según la reivindicación 15, **caracterizado** porque

- la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(BF)$) del líquido básico (BF) varía con el transcurso del tiempo (t),

y porque se obtiene

- la magnitud $\Delta U_{pCO_2}(C)$ con un valor de medida $U_{pCO_2}(BF(t_c))$ de la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(BF)$) del líquido básico (BF), medido en un tiempo cercano a la medida de CO_2 realizada en el líquido de calibración predeterminado (C), mediante

$$\Delta U_{pCO_2}(C) = U_{pCO_2}(C) - U_{pCO_2}(BF(t_c))$$

y

- la magnitud $\Delta U_{pCO_2}(B)$ con un valor de medida $U_{pCO_2}(BF(t_b))$ de la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(BF)$) del líquido básico (BF), medido en un tiempo cercano a la medida de CO_2 realizada en la sangre (B), mediante

$$\Delta U_{pCO_2}(B) = U_{pCO_2}(B) - U_{pCO_2}(BF(t_b))$$

17. Procedimiento según la reivindicación 15 ó 16, **caracterizado** porque se utiliza un líquido de calibración predeterminado (C) en el que está disuelto el $NaHCO_3$ en una concentración fisiológica.

18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 15 a 17, **caracterizado** porque el líquido de calibración (C') generado a partir del líquido de calibración predeterminado (C) se produce mediante el desprendimiento temporal de CO_2 desde el líquido de calibración predeterminado (C).

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque

- el líquido de calibración predeterminado (C) es conducido a los sensores (1, 2) a través de un tubo flexible (16) con una pared de tubo flexible (160) permeable al gas rodeada por la fase gaseosa (Gph) y con una sección interior (161) de pequeñas dimensiones con respecto a una cantidad de líquido de calibración predeterminado (C) a suministrar en una unidad de tiempo determinada a los sensores (1, 2), de tal modo que ninguno de los líquidos de calibración (C, C') sufre, durante su transporte a los sensores (1, 2), ninguna variación de la concentración ($pCO_2(C)$) del CO_2 disuelto en dicho líquido (C) más allá de una medida admisible prefijable,

y porque

- el líquido de calibración (C') que presenta la otra concentración predeterminada ($pCO_2(C')$) del CO_2 y que se ha de generar a partir del líquido de calibración predeterminado (C) se produce mediante una permanencia temporal del líquido de calibración predeterminado (C) en el tubo flexible (16) y mediante el transporte de sustancias entre dicho líquido (C) y la fase gaseosa (Gph) a través de la pared de tubo flexible (160).

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 15 a 19, **caracterizado** porque se utiliza un líquido básico (BF) saturado de aire bajo condiciones normales.

21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 20, **caracterizado** porque el líquido básico (BF) se conduce a los sensores (1, 2) a través de un tubo flexible (12) permeable al gas con una sección interior (121) grande en relación con una cantidad de líquido básico (BF) a suministrar a los sensores (1, 2) en una unidad de tiempo determinada, de tal modo que durante el suministro del líquido básico (BF) a los sensores (1, 2), éste permanece en el tubo flexible (12) durante un tiempo suficiente para adaptarse a una presión ambiental.

22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 15 a 21, **caracterizado** porque el líquido básico (BF) se extrae de un recipiente impermeable al gas (15).

23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 15 a 22, **caracterizado** porque una magnitud definida S_{pCO_2} , que se determina una vez, se utiliza para la determinación reiterada de la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(B)$) en la sangre (B), calculando en cada caso el valor de medida ($U_{pCO_2}(B)$) correspondiente a la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(B)$) en la sangre (B) y el valor de medida ($U_{pCO_2}(BF)$) correspondiente a la presión parcial de CO_2 ($pCO_2(BF)$) del líquido básico (BF).

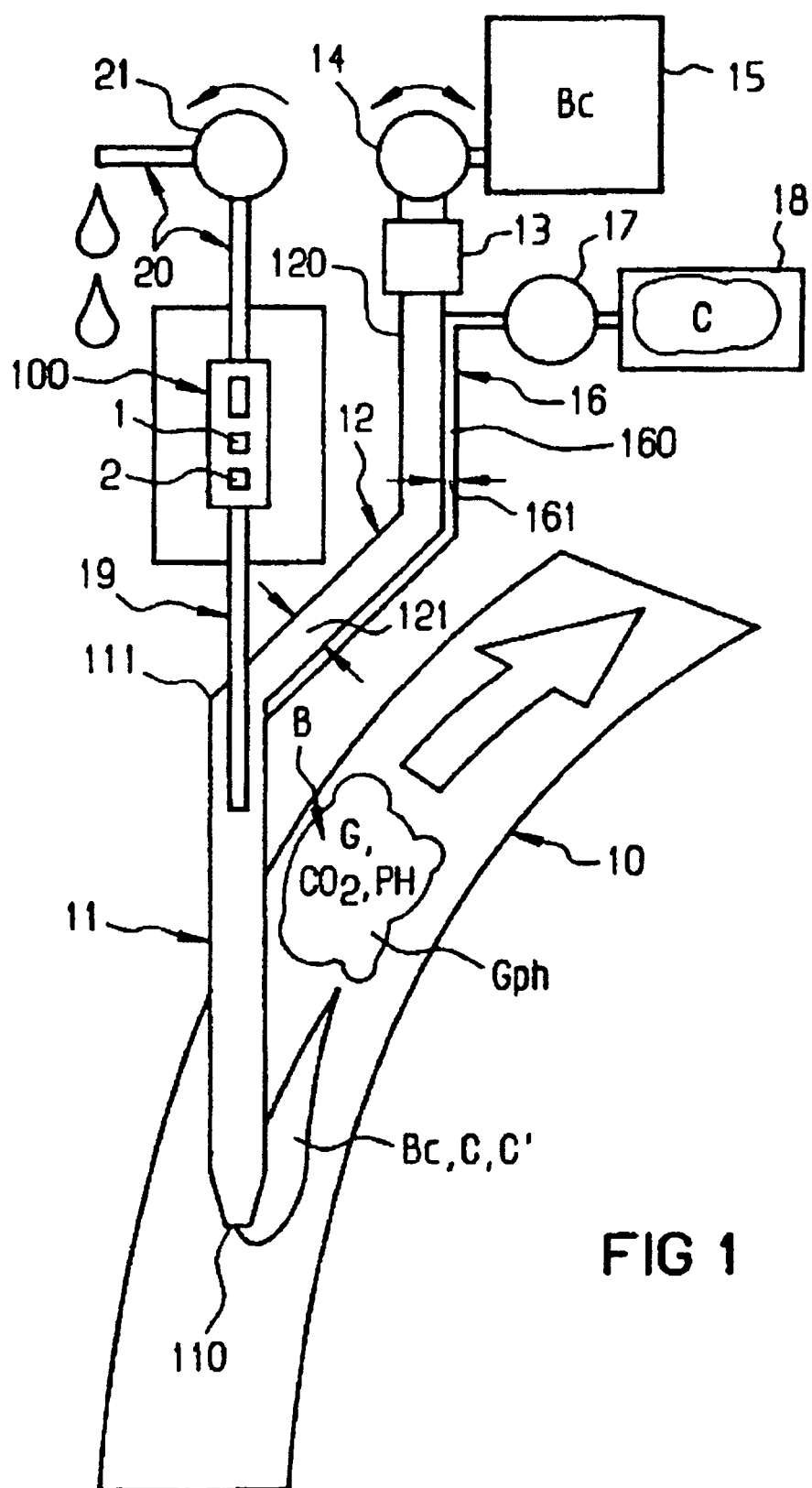


FIG 1

