



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0513428-5 B1

(22) Data do Depósito: 18/07/2005

(45) Data de Concessão: 22/10/2019



(54) Título: DISPOSITIVO DE DETECÇÃO FISIOLÓGICA PARA A MEDIÇÃO DE PCO₂

(51) Int.Cl.: G01N 33/49; A61B 5/00.

(30) Prioridade Unionista: 16/07/2004 GB 0416004.0.

(73) Titular(es): ALERTIS MEDICAL AS.

(72) Inventor(es): PEYMAN MIRTAHERI; TORE OMTVEIT.

(86) Pedido PCT: PCT GB2005002820 de 18/07/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/008505 de 26/01/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/01/2007

(57) Resumo: DISPOSITIVO DE DETECÇÃO FISIOLÓGICA PARA A MEDIÇÃO DE pCO₂~ 2~ A dispositivo de detecção fisiológica para a medição de pCO₂~ 2~ inclui uma câmara fechada delimitada, pelo menos parcialmente, por uma mecanismo permeável a dióxido de carbono (12). Existem dois eletrodos (10) na câmara. A câmara contém um líquido substancialmente livre de eletrólito com eletrodos (10) e a membrana (12). o Líquido contém um excipiente não iônico a fim de impedir a entrada de água por causa de um gradiente osmótico através da membrana (12) em uso.

“DISPOSITIVO DE DETECÇÃO FISIOLÓGICA PARA A MEDIÇÃO DE $p\text{CO}_2$ ”

A invenção diz respeito a um sensor fisiológico, em particular para pressão parcial de dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), por exemplo, *in vivo* ou *ex vivo*, por exemplo, na superfície, ou sobre a superfície, de tecidos ou órgãos do corpo.

Isquemia é um termo médico para uma redução de suprimento de sangue a um órgão. Se severa, pode levar à morte do tecido afetado (enfarte). Um sensor pode ser provido para medir $p\text{CO}_2$ do tecido, que é um parâmetro que aumenta significativamente durante os estágios iniciais e reversíveis de isquemia. Um sensor como esse preferivelmente fornece a capacidade de identificar o início de ação de eventos de isquemia por meio de dados em tempo real.

Isquemia é a causa mais prevalecente de morte no mundo ocidental. Assim, por exemplo, infarto do miocárdio, infarto cerebral e outras condições caracterizadas por hipoperfusão de um ou mais órgãos são os principais fatores de mortalidade.

Reperusão, ao contrário de isquemia, é freqüentemente possível se uma isquemia for detectada a tempo. Assim, detecção prematura de isquemia seguida pelo tratamento químico apropriado (por exemplo, com um agente tal como estreptoquinase, uroquinase ou t-PA que serve para lisar trombolismo ou embolismo), ou intervenção cirúrgica pode salvar o órgão afetado, bem como a vida do paciente.

Embora o coração possa ser monitorado continuamente com relação a isquemias usando um eletrocardiograma (ECG), outros órgãos podem tornar-se severamente isquêmicos e incorrer em dano irreversível antes que qualquer sintoma seja detectado. Certamente, muitos órgãos são "silenciosos" quando apresentam isquemia. O fenômeno de enfarto do miocárdio silencioso é agora bem reconhecido. além disso, fígado e rim

podem ser severamente isquêmicos, sem sintomas de alerta antes de o dano no órgão ficar irreversível.

Sabe-se que existe uma correlação distinta entre $p\text{CO}_2$ na superfície ou sobre a superfície de um órgão e a presença de uma isquemia nesse órgão. Durante acidose metabólica de tecido, por exemplo, durante o metabolismo anaeróbico que ocorre em uma isquemia em qualquer órgão ou tecido, grandes quantidades de dióxido de carbono são formadas. CO_2 é em termos práticos livremente permeável a célula-membrana e, uma vez que na isquemia o fluxo sanguíneo para transportar para fora o CO_2 é ausente ou restrito, o acúmulo de CO_2 no tecido isquêmico ocorrerá e $p\text{CO}_2$ no ou sobre o tecido isquêmico aumentará. Em geral, no corpo sadio, a $p\text{CO}_2$ máxima no sangue (sangue venoso) é 7-10 kPa e a $p\text{CO}_2$ máxima em tecido sadio (aeróbico) é algo como 1-6 kPa mais alta, embora o máximo possa variar de órgão para órgão, por exemplo, 8-12 kPa para o rim, 7-11 para o fígado, 8-12 para a aerosa intestinal, e 12-19 kPa para a mucosa intestinal. No caso de o suprimento de oxigênio cair abaixo do nível de entrega de oxigênio crítico, valores de $p\text{CO}_2$ medidos no tecido podem subir 3 a 10 vezes e os níveis de $p\text{CO}_2$ elevados dão uma clara indicação de metabolismo anaeróbico e, conseqüentemente, se apropriado, de isquemia.

Um único sensor particularmente adequado para medição de $p\text{CO}_2$, especialmente como parte de uma técnica para monitorar isquemias, está descrito em WO 00/04386.

O sensor compreende uma câmara fechada delimitada, pelo menos parcialmente, por uma membrana permeável a dióxido de carbono substancialmente hermética a água. A câmara contém pelo menos dois eletrodos e um filme de líquido substancialmente livre de eletrólito, tal como água deionizada. O líquido faz contato com a membrana e ambos os eletrodos, para que dióxido de carbono que atravessa a membrana aumente a concentração de íons de bicarbonato no líquido e, conseqüentemente, da

condutividade do mesmo.

Os inventores identificaram que em algumas circunstâncias, mesmo uma membrana substancialmente hermética a água, pode permitir o transporte de fluido através a membrana se houver um gradiente osmótico suficientemente grande através da membrana. Por exemplo, se o sensor for usado *in vivo*, uma pressão osmótica suficientemente grande pode ser causada através da membrana pela diferença na osmolaridade entre o corpo e o líquido na câmara para fazer com que água cruze a membrana. Isto é indesejável, já que a concentração de íons de bicarbonato na câmara será afetada.

10 A presente invenção procura abordar este problema recém-identificado.

Vista de um primeiro aspecto, a invenção fornece um dispositivo de detecção fisiológico para a medição de $p\text{CO}_2$, o dispositivo compreendendo:

- 15 uma câmara fechada delimitada, pelo menos parcialmente, por uma membrana permeável a dióxido de carbono; e
- pelo menos dois eletrodos dentro da câmara;
- em que a câmara contém um líquido substancialmente livre de eletrólito em contato com os eletrodos e a membrana; e
- 20 em que o líquido contém um excipiente não iônico.

Assim, de acordo com a invenção, o líquido na câmara contém um excipiente não iônico. Desta maneira, a osmolalidade do líquido na câmara pode ser aumentada para impedir ingresso do líquido através da membrana, sem afetar as características elétricas do líquido.

25 O excipiente deve ter concentração pelo menos isotônica, isto é, deve ser isosmótica com uma solução aquosa de 0,9 % w/v de NaCl. Assim a osmolalidade do excipiente na câmara pode ser maior que a de NaCl aquoso 0,9 % w/v, preferivelmente maior que a de NaCl aquoso 1,8 % (o dobro da concentração isotônica). Osmolalidades superiores à de NaCl aquoso 4,5 %

p/v (cinco vezes a concentração isotônica), ou mesmo superiores à de NaCl aquoso 9 % p/v (dez vezes a concentração isotônica) podem ser usadas.

Qualquer excipiente adequado pode ser usado que é inserido na reação de bicarbonato na câmara. O excipiente deve também ser solúvel no líquido, por exemplo, água. O excipiente é também desejavelmente um excipiente farmacêutico aceitável para uso intravenoso e com baixa viscosidade para simples enchimento da câmara. O excipiente preferivelmente deve ser esterilizável e estável no armazenamento. Desejavelmente, o excipiente deve inibir o crescimento microbiológico.

Um excipiente adequado é poli(etileno glicol) (PEG) e o excipiente atualmente preferido é propileno glicol.

Por substancialmente livre de eletrólito, entende-se que o líquido tem uma osmolalidade iônica não maior que a 37 °C de uma solução de cloreto de sódio 5 mM, preferivelmente não mais que a de uma solução de cloreto de sódio 500 µM, mais especialmente não mais que a de uma solução de HCl 10^{-5} a 10^{-6} .

Preferivelmente, o líquido em contato com os eletrodos é aquoso e de forma especialmente preferível é água, substancialmente livre de eletrodo, na forma supradefinida. Outros solventes que reagem com CO₂ para aumentar ou diminuir sua condutância, por exemplo, pela produção ou neutralização de íons, pode ser similarmente usados. Na prática, entretanto, água deionizada ou destilada com ou sem a adição de um ácido forte (por exemplo, HCl) a uma concentração de 0,1 a 100 µM, preferivelmente 0,5 a 50 µM, mais especialmente cerca de 1 µM, foi considerada funcionar particularmente bem. A função desta pequena adição de ácido é em geral de manter o pH do líquido em 6 ou menos para evitar contribuições significativas para a condutância por íons hidroxila e para manter a linearidade das medições de pCO₂.

Os componentes primários do sensor de pCO₂ são uma câmara

de eletrodo, uma membrana permeável a CO_2 que forma pelo menos parte da parede da câmara do eletrodo, primeiro e segundo eletrodos que têm superfícies dentro da dita câmara (ou que fornecem superfícies internas à dita câmara) e um líquido (em geral água substancialmente livre de eletrólito) na câmara de eletrodo em contato com a membrana e o primeiro e segundo eletrodos. O sensor inclui ou é conectável a um suprimento de energia CA, um dispositivo de determinação de condutância (ou resistência), um gerador de sinal (que pode ser parte do mecanismo de determinação) e opcionalmente um transmissor de sinal.

O mecanismo pelo qual pCO_2 é determinada usando o dispositivo sensor da invenção é direto. Em um solvente prótico, por exemplo, água, a resistência elétrica é alta em virtude da escassez de espécies iônicas. Além de CO_2 resultar em formação (com água) de íons H^+ e HCO_3^- e assim uma redução na resistência elétrica. Uma vez que o único fator responsável pela redução na resistência no sensor é CO_2 que passa através da membrana, a mudança na resistência permite que pCO_2 seja medida.

Pela constante de equilíbrio para o equilíbrio $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ para $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$, a concentração de CO_2 é igual a αpCO_2 (onde α a 25°C é 0,310). A condutividade elétrica para prótons é $G_{\text{H}^+} = 349,8 \text{ S.cm}^2/\text{mol}$, que para hidrólise é $G_{\text{OH}^-} = 198,3 \text{ S.cm}^2/\text{mol}$ e que para bicarbonato é $G_{\text{HCO}_3^-} = 44,5 \text{ S.cm}^2/\text{mol}$. As concentrações de H^+ e OH^- variam inversamente, e as concentrações de H^+ e HCO_3^- são diretamente proporcionais a pCO_2 . A condutância total da solução é assim efetivamente proporcional a pCO_2 uma vez que a contribuição de OH^- é mínima. A condutividade da solução $G_{\text{solução}}$ é assim dada por:

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

onde θ_{H^+} , θ_{OH^-} e $\theta_{\text{HCO}_3^-}$ são os coeficientes de atividade das três espécies iônicas.

A tabela 1 a seguir mostra, a título de exemplo, valores de

6 P10513408

pCO₂ e pH medidos e os valores calculados correspondentes para concentrações de H⁺, OH⁻ e HCO₃⁻ mostrando o aumento de H⁺ e HCO₃⁻ com o aumento da pCO₂.

Número da amostra	pCO ₂ (kPa)	pH	[H ⁺] (mmol/l)	[OH ⁻] (mmol/l)	[HCO ₃ ⁻] (mmol/l)
1	6,38	5,141	7,23E-06	1,38E-09	7,23E-06
2	9,64	5,060	8,71E-06	1,15E-09	8,71E-06
3	15,37	4,891	1,29E-05	7,78E-10	1,29E-05
4	25,88	4,760	1,74E-05	5,75E-10	1,74E-05
5	31,48	4,664	2,17E-05	4,61E-10	2,17E-05

(pCO₂ e pH medidos com um analisador de gás de sangue padrão, ABL® System 625 a 37 °C).

A condutividade elétrica é medida no filme de solvente no sensor da invenção. Isto pode ser feito aplicando uma tensão (ou corrente) constante nos eletrodos e medindo as alterações de corrente (ou tensão) que correspondem a mudanças na condutividade à medida que CO₂ entra no solvente através da membrana. Preferivelmente, entretanto, uma tensão com função de onda senoidal alternada com um valor de pico constante é aplicada e a queda de tensão pelos eletrodos é medida. A condutividade da solução é então igual à corrente que passa através do eletrodo dividida pela queda de tensão através dos eletrodos.

O sensor de pCO₂ pode funcionar aplicando um potencial elétrico alternado nos eletrodos, por meio do que é causada uma corrente no líquido. O líquido deve ser reativo com dióxido de carbono para alterar sua condutância. O potencial elétrico pode ter uma frequência de 20 a 10.000 Hz, preferivelmente 100 a 4.000 Hz.

Os sensores de pCO₂ da invenção são providos ou conectáveis a uma fonte de energia elétrica arranjada para aplicar um potencial elétrico alternado nos eletrodos com uma frequência de 100 a 10.000 Hz. A frequência é preferivelmente maior que 1 kHz. A frequência é preferivelmente menor que 5 kHz, mais preferivelmente menor que 2 kHz. A frequências abaixo de 100 Hz, a sensibilidade da determinação de pCO₂ é

menor por causa de eletropolarização e além disso o tempo de resposta do instrumento torna-se excessivamente curto, enquanto que, a frequências acima de 10 kHz, a sensibilidade é novamente menor por causa da baixa impedância das capacitâncias no sensor.

- 5 A fonte de energia pode ser uma fonte de energia CA ou, alternativamente, uma fonte CC em conjunto com um oscilador, isto é, uma combinação que constitui uma fonte de energia CA.

A fonte de alimentação é preferivelmente de maneira tal que a máxima densidade de corrente através do líquido nos eletrodos não seja mais
10 que 50 A/m², preferivelmente não mais que 30 A/m², mais preferivelmente não mais que 20 A/m², em particular não mais que 10 A/m², e acima de tudo preferivelmente cerca de 1 A/m² ou abaixo. Maiores valores de densidade de corrente de 20 A/m² ou mais devem ser usadas somente a maiores frequências, por exemplo, 1-10 kHz. A menor densidade de corrente máxima
15 é determinada pelos limites de detecção, mas valores baixos de até 10⁻⁵ A/m² são utilizados. Entretanto, a menor densidade de corrente máxima em geral será pelo menos 0,1 µA/m².

Operando a tais densidades de corrente e frequências de tensão, e pela construção apropriada, o sensor pode determinar a
20 condutância/resistência do líquido no qual o CO₂ atenua sem nenhuma perda significativa de precisão que surge em decorrência da eletropolarização dos eletrodos.

Para precisão particularmente alta, o potencial ou corrente pelos eletrodos (e conseqüentemente a resistência ou condutância do líquido
25 entre os eletrodos) é determinada usando um conjunto amplificador síncrono na mesma frequência do gerador de tensão ou fonte de energia elétrica.

Além disso, é preferível incorporar na detecção um filtro passa alta para selecionar corrente com uma frequência menor que 100 Hz, preferivelmente menor que 150 Hz. O filtro é preferivelmente um filtro

passivo, por exemplo, um capacitor e um resistor.

A fonte de energia e o circuito detector podem, se desejado, ser incluídos no sensor da invenção. Neste caso, se for desejado que o sensor seja sem fio, ele preferivelmente também será provido com mecanismos que possibilita que o sinal seja detectado remotamente, por exemplo, um transmissor, por exemplo, um transmissor RF. Desta maneira, o sensor pode ser implantado, por exemplo, em um paciente com risco.

Um eletrodo adicional pode ser provido, o qual é conectado eletricamente no paciente, por exemplo, na pele do paciente. O sinal deste eletrodo adicional pode ser processado com o sinal do sensor a fim de compensar ruído eletromagnético do paciente.

Efeitos de eletropolarização são reduzidos consideravelmente aumentando a área superficial dos eletrodos em contato com o líquido, por exemplo, assentando os eletrodos em poços dispostos fora do plano da membrana ou usando superfícies de eletrodos não planas, por exemplo, com superfícies ásperas ou texturizadas. Em geral, portanto, é desejável ter uma relação de área superficial do eletrodo para contato de líquido o maior possível, e tão raso quanto possível uma profundidade de líquido sobre sua maior área possível de contato com a membrana. Dessa maneira, o tempo de resposta é reduzido, eletropolarização é reduzida, frequências inferiores podem ser usadas e extravios de efeitos de capacitância são reduzidos consideravelmente.

A resistência elétrica aumentada relativa à resistência nos eletrodos pode ser obtida restringindo a área seccional transversal do caminho elétrico através do líquido entre os eletrodos em uma zona na qual o líquido está em contato com a membrana, por exemplo, diminuindo a profundidade do líquido para uma parte do caminho entre os eletrodos e/ou garantindo uma área de contato relativamente grande entre cada eletrodo e o líquido.

A resistência do líquido na membrana e entre os eletrodos

pode ser aumentada pelo uso de elementos estruturais para definir canais de líquido através da membrana entre os eletrodos, por exemplo, dispondo a membrana através ou adjacente a uma parte de parede da câmara isolante na qual tais canais são formados, por exemplo, por ataque químico.

- 5 Similarmente, um espaçador poroso pode ficar disposto entre a membrana e a parede da câmara para definir a profundidade do líquido.

Certamente, tais espaçadores são importantes de usar quando, nas condições de pressão apresentadas em uso, a membrana é suficientemente flexível e a profundidade de líquido detrás da membrana suficientemente pequena, para que a condutância medida varie com a pressão.

10 Em um arranjo preferido, o sensor compreende:
um corpo de sensor que tem um eixo longitudinal;
pelo menos dois eletrodos espaçados em uma direção transversal ao eixo longitudinal do corpo do sensor;

15 uma pluralidade de elementos de suporte que estende-se para fora do eixo do corpo do sensor e que define entre elementos de suporte adjacentes pelo menos um canal de líquido que fornece um caminho de fluido entre os eletrodos; e

20 uma membrana permeável a gás suportada pelos elementos de suporte e que fornece uma parede externa do(s) canal(s) de líquido.

Este arranjo fornece uma configuração compacta do sensor com uma geometria longitudinal que é adequada para inserção em um órgão. Além disso, os elementos de suporte podem dar suporte físico à membrana, bem como definir canais de líquido de pequena área seccional transversal que
25 permite medição precisa.

A fim de reduzir o efeito de eletropolarização supramencionado, os eletrodos podem ficar localizados em um recesso no corpo do sensor que tem uma maior área seccional transversal que os canais de líquido. Desta maneira, a densidade de corrente em torno dos eletrodos é

reduzida pelo maior volume de líquido.

Os eletrodos do sensor podem estender-se longitudinalmente, por exemplo, paralelos ao eixo longitudinal do corpo do sensor.

5 Similarmente, o(s) canal(s) de líquido pode(m) atravessar, por exemplo, perpendicular ao eixo longitudinal do corpo do sensor. Em um arranjo preferido, o sensor compreende uma pluralidade de canais de líquido. Por exemplo, o sensor pode compreender pelo menos três canais de líquido.

Os elementos de suporte podem ser transversais ao eixo longitudinal do corpo do sensor. Por exemplo, os elementos de suporte podem
10 ser perpendiculares ao eixo longitudinal do corpo do sensor na direção circunferencial. Em um arranjo preferido, os elementos de suporte são na forma de anéis formados em torno do eixo longitudinal do corpo do sensor. A seção transversal dos elementos de suporte pode ser de qualquer forma adequada. Observou-se em particular que elementos de suporte com uma
15 seção transversal substancialmente triangular, em particular como dentes de serra, são de forma particular formados facilmente por moldagem por injeção. Alternativamente, uma seção transversal substancialmente retangular pode ser usada. Os elementos de suporte podem ser formados integralmente com o corpo do sensor, por exemplo, por moldagem por injeção. O sensor,
20 preferivelmente, compreende pelo menos quatro elementos de suporte.

O corpo do sensor e/ou o sensor podem ser no geral cilíndricos. A membrana pode ficar arranjada para envolver o corpo do sensor.

A geometria descrita pode ser aplicada a qualquer sensor
25 adequado. No arranjo preferido, o sensor é um sensor de $p\text{CO}_2$.

No caso em que o sensor é construído com o filme de líquido no lugar, os eletrodos são preferivelmente de um material inerte, o metalizados com ele, de maneira tal que a resistividade do líquido não altere significativamente com o armazenamento. Materiais adequados incluem

platina (especialmente platina preta), ouro, prata, alumínio e carbono. Ouro é particularmente preferido. Em geral, eletrodos inertes que não geram íons solvatados são preferidos.

5 A membrana pode ser qualquer material que é permeável ao CO₂ e substancialmente impermeável ao solvente do líquido, qualquer eletrólito e água. Politetrafluoretileno, por exemplo, Teflon®, borracha de silicone, polissiloxano, poliolefinas ou outros filmes de polímero isolantes podem ser usados, por exemplo, em espessuras de 0,5 a 250 µm. Quando mais espessa a membrana, em geral tanto menor será o tempo de resposta do
10 sensor. Entretanto, quanto mais fina a membrana, tanto maior o risco de não uniformidades ou de perfuração ou outros danos. Convenientemente, entretanto, a espessura da membrana será 1 a 100 µm, preferivelmente 50 a 100 µm.

As paredes da câmara do sensor da invenção podem ser de
15 qualquer material adequado, por exemplo, plástico. Preferivelmente, o material deve ser capaz de suportar condições normalmente usadas em esterilização, por exemplo, esterilização por radiação (por exemplo, usando radiação gama) ou esterilização térmica (por exemplo, usando temperaturas de cerca de 121 °C usadas em esterilização em autoclave). No caso de
20 esterilização térmica, o líquido em geral será cheio estéril no sensor depois da esterilização. As paredes da câmara e a membrana podem ser do mesmo material, por exemplo, Teflon®, usinado para ter paredes auto-sustentáveis e uma membrana permeável a gás mais fina.

Os sensores da invenção são em geral relativamente baratos e
25 assim, diferente dos sensores da tecnologia anterior, podem ser dispositivos de uma única utilização. Além disso, a câmara do eletrodo pode ser feita extremamente pequena sem dificuldade (diferente de sensores contendo eletrodo de vidro da tecnologia anterior para os quais a miniaturização apresenta problemas de impedância insuperáveis).

Este arranjo fornece um sensor, em particular um sensor de $p\text{CO}_2$, que pode ser inserido facilmente no tecido de um animal, incluindo um ser humano, que pode ser retido no tecido durante o monitoramento e que pode ser removido facilmente quando o monitoramento estiver completo.

5 O dispositivo é suficientemente pequeno para não causar perturbação indevida no tecido a ser monitorado. Conseqüentemente, o dispositivo pode ter um diâmetro máximo de 2 mm, preferivelmente 1 mm.

Os sensores de acordo com a invenção são facilmente produzidos com um tamanho e configuração particularmente adequados para
10 medição de $p\text{CO}_2$ na superfície de um órgão, duto ou tecido, ou neles, por exemplo, cérebro, coração, fígado, rim, intestino ou músculo. Isto é de interesse particular já que permite que o funcionamento do órgão, duto ou tecido seja monitorado, por exemplo, durante e depois de transplante, em tratamento intensivo, após lesão, etc. e assim permite a detecção antecipada
15 de isquemias.

A pressão parcial determinada pelo sensor pode ser um valor quantificado ou pode simplesmente ser uma indicação de que a $p\text{CO}_2$ está acima ou abaixo de um ou mais valores limiares indicativos de isquemia ou não isquemia, valores que podem variar de acordo com a localização do ponto
20 de medição de $p\text{CO}_2$.

O sensor pode ser usado para uma única medição de $p\text{CO}_2$ ou, mais preferivelmente, pode ser usado para monitoramento contínuo ou repetido, especialmente de um paciente com risco, por exemplo, um paciente no tratamento intensivo, que passa ou recupera de uma operação de
25 transplante de órgão ou tecido, avaliado como angina instável, recuperando de uma operação de desvio da artéria coronária, que sofre de trauma (por exemplo, do músculo esquelético) ou que sofre de hipovolemia (por exemplo, choque).

O dispositivo pode compreender uma pluralidade de sensores

para os respectivos parâmetros fisiológicos. Por exemplo, o dispositivo pode compreender um arranjo de sensores. Tais sensores podem medir um ou mais da pressão parcial de dióxido de carbono, da pressão parcial de oxigênio, temperatura, pH ou concentração de glicose, por exemplo. Na modalidade atualmente preferida, o dispositivo compreende um sensor de temperatura e um sensor de $p\text{CO}_2$.

Uma modalidade da invenção será agora descrita, apenas a título de exemplo, com referência aos desenhos anexos, em que:

A figura 1 é um diagrama esquemático de um sistema de detecção completo que incorpora o sensor da invenção;

A figura 2 é um diagrama esquemático que ilustra o princípio de medição para o sensor no sistema da figura 1;

A figura 3 é uma vista parcialmente recortada de um sensor de acordo com a invenção;

A figura 4 é uma vista seccional transversal ao longo da linha A-A da figura 3;

A figura 4a é uma vista amplificada do detalhe indicado pelo círculo na figura 4; e

A figura 5 é uma vista do sensor da figura 3 com a membrana removida.

De acordo com a invenção, um sistema de detecção de $p\text{CO}_2$ compreende uma unidade sensora descartável 1, uma unidade eletrônica de superfície 2 e uma unidade de monitoramento 3, mostradas na figura 1.

A unidade sensora descartável 1 é entregue embalada e esterilizada. Ela consiste de um sensor condutométrico protegido por membrana 4 com um diâmetro de menos de 1 milímetro e uma sonda de temperatura 5 integrada na unidade sensora. Fios 6 conectam o sensor 4 e a sonda 5 eletricamente por meio de um conector na unidade eletrônica de superfície 2. Alternativamente, uma conexão sem fio pode ser provida entre a

unidade sensora 1 e a unidade de superfície 2.

A unidade eletrônica de superfície 2 transmite e recebe sinais da unidade sensora 1. Ela é colocada na pele do paciente, realiza processamento de sinal e transmite o sinal condicionado à unidade de monitoramento 5.

A unidade de monitoramento 3 é baseada em um computador pessoal portátil 7 com placa de entrada/saída PCMCIA 8e software Labview (disponível pela National Instruments Corporation de Austin, Texas).

O sensor de $p\text{CO}_2$ 4 é usado para medições do nível (pressão parcial) de CO_2 ($p\text{CO}_2$) em um fluido, de acordo com o princípio de medição ilustrado na figura 2. A câmara de medição consiste de duas cavidades pequenas 9 com um eletrodo 10 posicionado em cada uma delas. As duas cavidades 9 são conectadas por uma ou mais passagens 11 encerradas por uma membrana semipermeável 12, isto é, uma membrana que permite o transporte apenas de CO_2 para dentro e para fora do volume do sensor 4. Todo o volume é cheio com água deionizada e polietilenoglicol 5 %. A condutividade na água depende da $p\text{CO}_2$ e, medindo-se a condutividade entre os eletrodos 10 no volume, pode-se extrair informação a respeito de $p\text{CO}_2$.

Conforme mostrado nas figuras 3 a 5, a unidade sensora 1 compreende um suporte de plástico moldado por injeção 23 que é substancialmente cilíndrico e envolto pela membrana semipermeável 12. O suporte 23 tem uma ponta cônica 24 na sua extremidade distal e uma parte de corpo 25 que estende-se proximalmente a partir da ponta 24. Na parte do corpo 25 estão montados, por meio de cola, dois eletrodos de ouro 10. Os eletrodos 10 estendem-se longitudinalmente ao longo de lados opostos da parte do corpo 25 e são recebidos nos respectivos recessos na parte do corpo 25.

Entre a ponta 24 e a parte do corpo 25, uma projeção frustocônica 26 é provida para prender a membrana 12 por encaixe por atrito.



Uma projeção correspondente 26 é provida na extremidade proximal da parte do corpo 25. A membrana 12 pode ser colada no suporte 23, mas é importante que a cola usada para prender a membrana 12 e os eletrodos 10 seja selecionada de maneira tal que ela não derrame íons na câmara cheia de água formada entre a parte do corpo 25 do suporte 23 e a membrana 12. Além disso, as faces de vedação do suporte 23 podem ser feitas seletivamente hidrofóbicas a fim de evitar a formação de um filme de água no qual íons podem ser derramados.

A membrana 12 pode também ser presa no suporte 23 por meio de conexão por agrafamento e uma gaxeta macia, se necessário. A membrana 12 pode agir como a gaxeta, particularmente no caso em que a membrana 12 é formada de borracha de silicone. Uma camisa de dissipação de calor pode ser usada para formar a conexão de agrafamento. Alternativamente, anéis de agrafamento metálicos podem ser usados nos locais correspondentes aos das projeções de vedação 26.

A parte do corpo 25 do suporte 23 é provida com uma pluralidade de nervuras 27, que são formadas com um perfil de dente de serra para facilidade de moldagem. As nervuras 28 fornecem suporte mecânico à membrana 12 e também definem as passagens de fluido 11 necessárias para o sensor 4 funcionar efetivamente. Entre cada eletrodo 10 e as passagens de fluido formadas entre as nervuras 27 é provido um reservatório 9 formado pelo recesso no qual o eletrodo 10 fica localizado. O reservatório 9 fornece uma parte de densidade de corrente relativamente baixa em torno dos eletrodos 10 a fim de reduzir efeitos de eletropolarização.

Durante a fabricação, a membrana 12 é fixa no suporte 23, enquanto imersa na solução de água deionizada e propileno glicol, para que a câmara delimitada pela membrana 12, os eletrodos 10 e as nervuras 27 sejam completamente cheias com líquido. Assim, esta câmara forma um sensor de pCO₂ mostrado esquematicamente na figura 2.

É possível que o sensor 1 inclua mais de uma câmara de detecção. Por exemplo, dois eletrodos paralelos 10 separados por um elemento de parede podem ser providos em cada lado do suporte 23. A câmara de detecção é assim formada entre um eletrodo 10 e um lado de suporte 23 por meio das passagens de fluido 11 entre as nervuras 27 por cima do suporte 23 para cada um dos eletrodos 10 no outro lado do suporte 23. Uma câmara de detecção correspondente é provida entre os demais eletrodos 10 e as passagens de fluido 11 na base do suporte 11. Um eletrodo 10 de cada uma dessas câmaras pode ser conectado eletricamente no eletrodo correspondente da outra câmara, de maneira tal que o sinal elétrico do sensor reflita a condutividade de ambas as câmaras.

Embutido na extremidade proximal do suporte 23 fica um sensor de temperatura 5 na forma de um termopar. O sensor de temperatura 5 é usado tanto para cálculos corretivos de $p\text{CO}_2$ como para que as temperaturas de tecido medidas sejam exibidas no monitor 3, que é informativo para diagnóstico médico. O sensor de temperatura 5 tem uma faixa de medição mínima de 33-42 °C e uma precisão mínima de $\pm 0,2$ °C.

Um cabo de fita 6 é conectado elétrica e mecanicamente nos eletrodos 10 e no sensor de temperatura 5. Os eletrodos 10 são formados como extensões dos condutores do cabo de fita 6. Alternativamente, os eletrodos podem ser formados por metalização no suporte 23. No caso em que o cabo 6 e a conexão no suporte 23 são suficientemente firmes, o cabo 6 pode ser usado para puxar a unidade sensora 1 de sua posição de uso. Alternativamente, um revestimento Kevlar pode ser provido, por exemplo, incorporado no cabo de fita 6, para fornecer uma conexão mecânica externa firme.

A membrana 12 pode estender-se proximalmente do suporte 23 com o cabo 6 para formar um cateter em torno do cabo 6. Alternativamente, um cateter separado 28 pode ser provido. Neste caso, o

cateter 28 é ligado no suporte 23 proximalmente dos eletrodos 10 e da membrana 12.

5 A ponta do cateter com o sensor integrado 4 é colocada 0,5 – 4 cm para dentro do tecido do órgão durante procedimentos cirúrgicos para monitorar isquemia durante um período de até duas semanas. O sensor pode ser usado em cirurgia ortopédica e reconstrutiva, e em órgãos tais como fígado, rins, músculo do coração, cérebro e intestinos. Uma ferramenta de inserção (não mostrada) pode ser usada para a colocação do sensor 4, e pode haver um auxiliar de fixação para manter a ponta do sensor na posição.

10 A unidade sensora 1 tem um diâmetro máximo de 1 mm e distância máxima da ponta do cateter até o elemento sensor é 2 mm. O sensor 4 tem uma faixa de medição de $p\text{CO}_2$ mínima de 2-25 kPa, com uma diferença de $p\text{CO}_2$ detectável mínima de 0,2 kPa. A resposta máxima do sensor 4 é 20 segundos. A corrente de medição permissível máxima em
15 qualquer área da câmara de fluido é de maneira tal que $j < 1 \text{ mA/cm}^2$, ao passo que a tensão de entrada de medição não é mais que 50 mV RMS.

Os eletrodos 10 são metalizados com ouro e sua área total é aproximadamente $0,3 \text{ mm}^2$. A frequência de medição f_{med} deve ser maior que 100 Hz. A frequências mais baixas, efeitos de polarização na câmara de
20 medição dominam as medições. A frequências acima de 10 kHz, a baixa impedância das capacitâncias torna-se um problema significativo. A resistência da medição $R_{\text{medição}}$ é na faixa de 500 kOhm a 7 MOhm.

O sensor 4 é conectado eletricamente a uma unidade eletrônica de superfície 2 localizada na pele do paciente pelo cabo de fita 6, que tem um
25 comprimento entre 5 cm e 1 metro. O diâmetro máximo do cabo/cateter é 1 mm e o comprimento preferido do cabo/cateter é 25 cm. O cabo/cateter é macio e flexível para que não perturbe excessivamente o tecido ou órgãos vizinhos. O cabo/cateter e suas conexões são também suficientemente robustos para suportar as fortes forças de tração que podem ser causadas tanto

pelo uso normal como anormal.

Durante a esterilização, armazenamento e transporte da unidade sensora 1 é coberta por água deionizada, estéril e livre de endotoxinas para certificar que não existe substancialmente nenhuma perda líquida de água do reservatório do sensor.

Conforme mostrado nas figuras 1 e 2, a unidade eletrônica de superfície 2 compreende um gerador de seno 13 que fornece uma tensão de pelo menos 5 volts e um suprimento de corrente de 50 mV, e é acionado por baterias 14. Um filtro 15 é provido para filtrar ou calcular a média da entrada do amplificador síncrono 16. Um filtro passivo pode ser usado, o qual reduz o consumo de corrente. Um pré-amplificador 17 é combinado com um servomecanismo para remover corrente CC do sinal para reduzir efeitos de eletrólise. De acordo com o servoarranjo, a saída do pré-amplificador é realimenta na sua entrada por meio de um filtro passa baixa. Assim, somente componentes CC da saída são realimentados e anulam qualquer corrente CC extraída pelo sensor pCO₂. Desta maneira, garante-se que não existe corrente CC através do sensor pCO₂, o que degradaria os eletrodos. O amplificador operacional usado neste estágio consome mínima corrente e tem um grande valor CMMR. Ao mesmo tempo, a corrente de polarização é mínima. Um amplificador síncrono 16 amplifica o sinal CA do sensor 4. Este pode ser construído com amplificadores operacionais ou usando um pacote IC com pelo menos 1 % de precisão para a detecção de sinal a frequências inferiores a 1 kHz. Uma divisão 19 tal como um optoacoplador ou um acoplador de bobina é provido para impedir transferência de ruído da unidade de monitoramento 3 e do cabeamento associado 18. O optoacoplador é normalmente favorável em virtude da relação sinal ruído. Uma amplificação do sinal de temperatura e unidade de condicionamento 20 é provida para amplificar o sinal do sensor de temperatura 5. A unidade eletrônica 2 é acionada por uma bateria tipo padrão recarregável e trocável 14. A capacidade

da bateria é suficiente para o monitoramento contínuo em 14 dias. A unidade de superfície 2 é também provida com um LED indicador liga/desliga 21 e um indicador de estado da bateria (não mostrado). A comunicação entre a unidade de superfície 2 e o monitor 3 é análoga através de um cabo blindado 18. Entretanto, a unidade de superfície 2 pode incluir um conversor analógico em digital de maneira tal que comunicação entre a unidade de superfície 2 e o monitor 3 possa ser digital, por exemplo, por transmissão por fio digital ou transmissão sem fio digital. O cabo 18 tem pelo menos 4 metros de comprimento e é leve e flexível.

Conforme mostrado nas figuras 1 e 2, uma corrente CA é gerada pelo gerador de seno 13 e alimentada a um dos eletrodos do sensor de pCO_2 10 e um amplificador síncrono 16. O sinal passa alta do outro eletrodo de pCO_2 10 passa através de um filtro 15 para um amplificador de baixo ruído 17 e daí para o amplificador síncrono 16 onde ele é comparado com o sinal de referência gerado pelo gerador de seno 13. Componentes fora de fase, isto é, componentes indesejados, do sinal são rejeitados e a parte remanescente dos sinais é amplificada. O sinal amplificado é proporcional a pCO_2 (ou condutância) e passa para registro ou manipulação adicional ao monitor 3.

A unidade de superfície 2 pode também ser conectada eletricamente a um eletrodo de referência (não mostrado) que é conectado eletricamente na pele do paciente. O sinal do eletrodo de referência pode ser usado para compensar o efeito de ruído eletromagnético gerado pelo paciente nos sinais da unidade sensora 1.

Uma única unidade de superfície 2 pode receber sinais de diversas unidades sensoras 1 e fornecer uma saída multiplexada à unidade de monitoramento 3.

A unidade de monitoramento 3 compreende um PCC portátil 7 incluindo porta CD RW e IR e uma placa I/O PCMCIA 8 que pode coletar sinais de até 4 diferentes unidades de superfície simultaneamente. A placa

PCMCIA 8 pode ter um acoplamento não galvânico integrado. A fonte de alimentação 22 para a unidade de monitoramento 3 é de um tipo medicalmente aprovado que opera tanto com 110 V como 230 V.

As funções de software da unidade de monitoramento 3 podem ser implementadas em Labview, um pacote de software disponível pela National Instruments de Austin, Texas, e capaz de tratar 4 unidades de superfície diferentes simultaneamente. O software fornece a facilidade de calibração do(s) sensor(s) com três pontos de calibração e uma função de calibração de segunda ordem. O software pode ser modificado para suportar qualquer outro número de pontos de calibração e tipo de função de calibração. O software também tem a facilidade de suavizar o sinal do sensor 4 em diferentes intervalos de tempo definidos. É possível ter pelo menos dois níveis de alarmes para os valores de medição e dois níveis de alarme para seus gradientes. Os gradientes do valor de medição são calculados para intervalos de tempo definidos individualmente. O alarme é tanto visível como audível. É possível parar a indicação do alarme mantendo ainda os outros alarmes ativos. O monitor 3 pode registrar todos os valores medidos, ajustes de parâmetros e alarme por uma sessão. Com um intervalo de registro de 30 segundos, deve haver uma capacidade de armazenamento de pelo menos 10 sessões de duas semanas no disco rígido. O registro de sessão pode ser salvo em um CD regravável em um formato legível por Microsoft Excel.

Resumidamente, um dispositivo de detecção fisiológico para a medição de $p\text{CO}_2$ inclui uma câmara fechada ligada, pelo menos parcialmente, por uma membrana permeável a dióxido de carbono. Existem dois eletrodos dentro da câmara. A câmara contém um líquido substancialmente livre de eletrólito em contato com eletrodos e a membrana. O líquido contém um excipiente não iônico a fim de impedir a entrada de água por causa de um gradiente osmótico através da membrana em uso.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de detecção fisiológica para a medição de $p\text{CO}_2$ compreendendo:

uma câmara fechada limitada, pelo menos parcialmente, por uma membrana permeável de dióxido de carbono; e

pelo menos dois eletrodos dentro da câmara;

em que a câmara contém uma mistura em contato com os eletrodos e a membrana; e

pelo menos uma primeira parte e uma segunda parte, sendo a primeira parte um líquido substancialmente livre de eletrólito e a segunda parte um excipiente não iônico, em que o excipiente não iônico está presente no líquido livre de eletrólito, caracterizado pelo fato de que o referido excipiente não iônico está em concentração isotônica, tal que a osmolalidade do fluido na câmara é equivalente à de uma solução de cloreto de sódio 0,9% p/v.

2. Dispositivo de detecção fisiológica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o excipiente não iônico é propileno glicol.

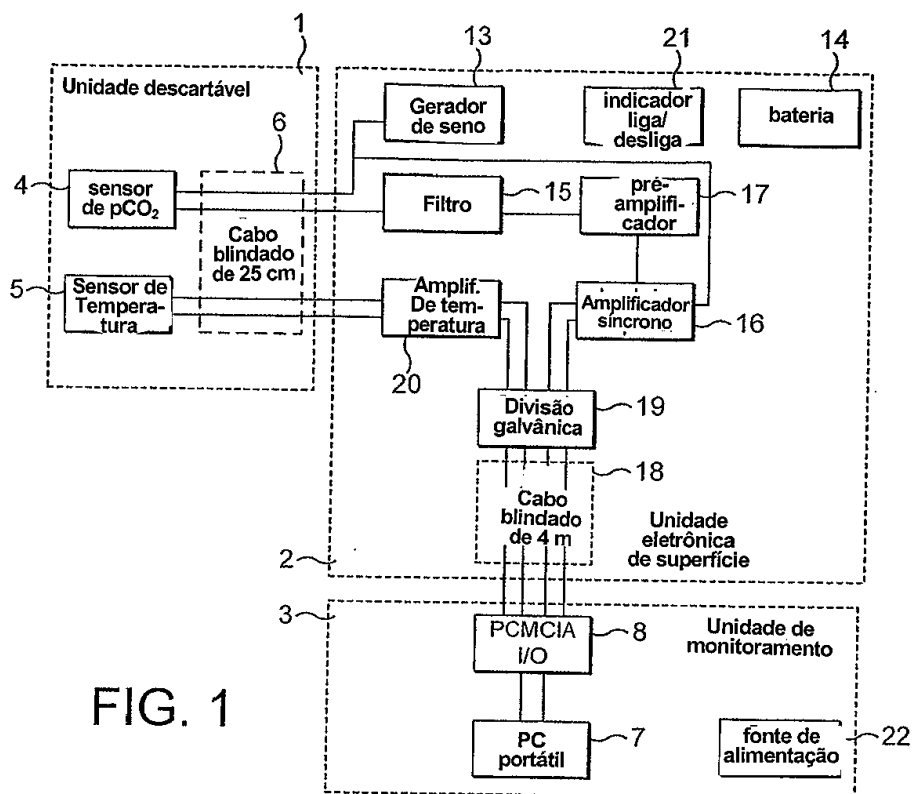


FIG. 1

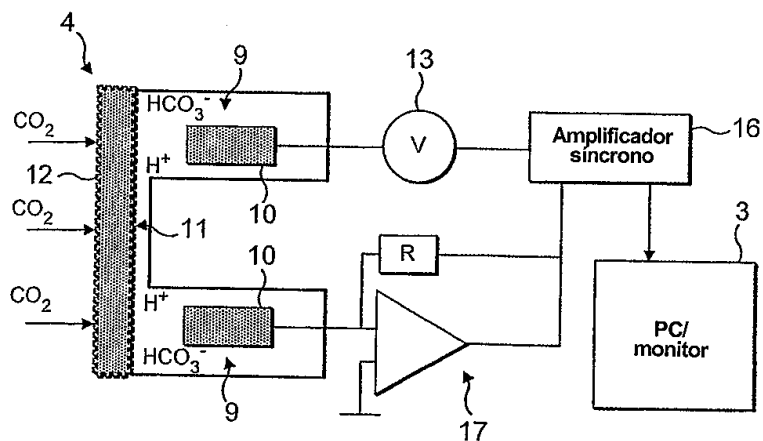


FIG. 2

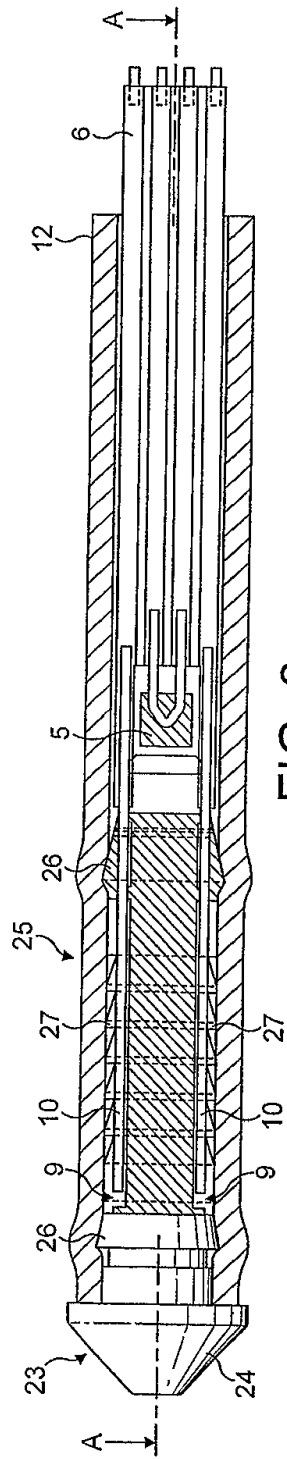


FIG. 3

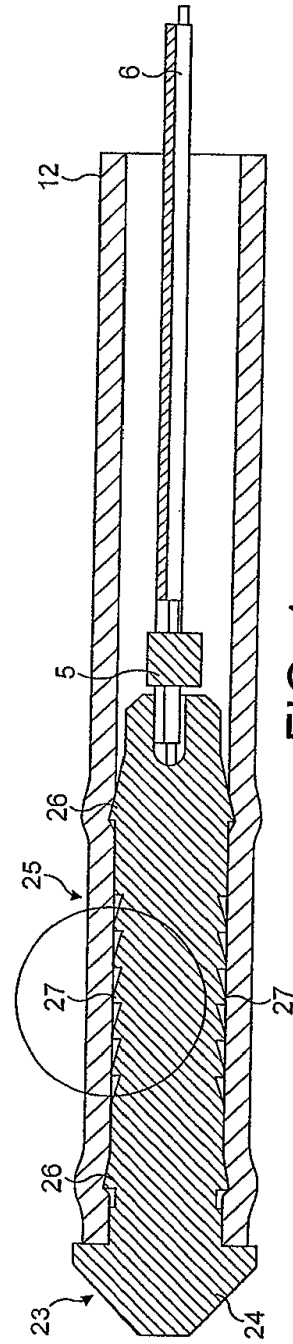


FIG. 4

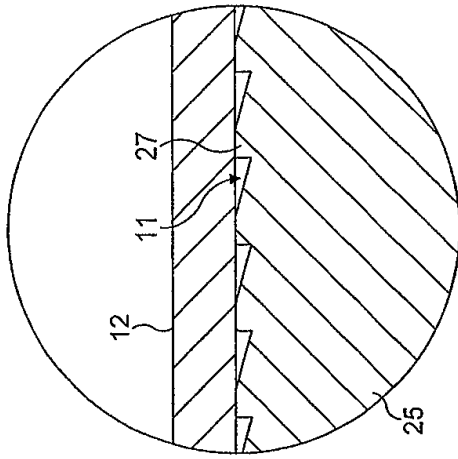


FIG. 4a

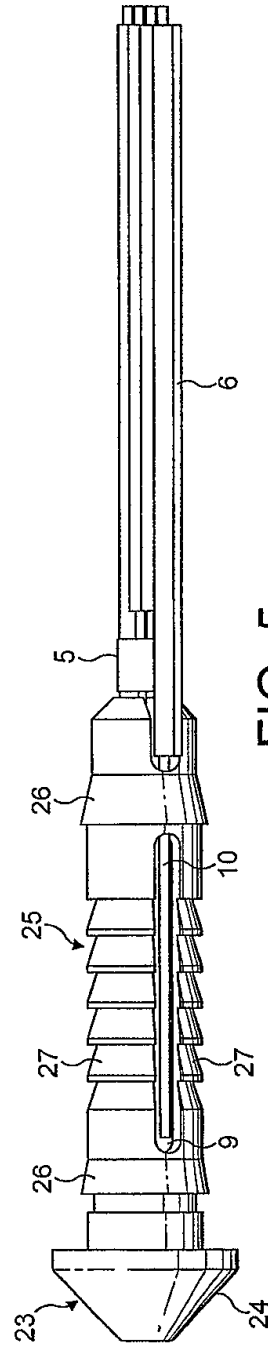


FIG. 5