

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 007 612**

51 Int. Cl.:

G01N 33/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2018** **PCT/GB2018/050721**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2018** **WO18172761**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2018** **E 18722135 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024** **EP 3602043**

54 Título: **Dispositivo de condensación del aliento**

30 Prioridad:

20.03.2017 GB 201704367

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2025

73 Titular/es:

EXHALATION TECHNOLOGY LIMITED (100.00%)
50/60 Station Road
Cambridge, Cambridgeshire CB1 2JH, GB

72 Inventor/es:

FUNCH-NIELSEN, HELLE

74 Agente/Representante:

LAMAS MENÉNDEZ, Pablo

ES 3 007 612 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de condensación del aliento

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un dispositivo para analizar el aliento exhalado de mamíferos, especialmente el de un ser humano, pero también el de animales como caballos, perros, etc. El dispositivo se utiliza especialmente para analizar el aire alveolar y se mantiene, durante su uso, dentro de una carcasa para facilitar la recogida del condensado del aliento.
- 10 Antecedentes de la invención
- 15 En una solicitud anterior, EP2173250, asignada al solicitante, se describe un dispositivo que permite la recogida eficaz del aliento exhalado y, en particular, la recogida con una pérdida mínima de componentes volátiles, que introducirían errores en los análisis posteriores. Una vez condensada la muestra de aliento, se dispone de ella para su análisis. Sin embargo, el análisis debe realizarse por separado del dispositivo, lo que significa que los componentes de la muestra pueden cambiar mientras tanto, afectando a los resultados obtenidos.
- 20 El documento del estado de la técnica DE199 51 204 describe un método para condensar el aliento exhalado hasta obtener un volumen predeterminado de muestra. La muestra así obtenida se traslada de la zona de almacenamiento a una zona de detección. Sin embargo, la metodología incluye un retardo entre la recogida y la detección, de modo que cualquier inestabilidad inherente a la muestra afectará a las concentraciones finales determinadas. Por ejemplo, la muestra tiene tiempo suficiente para secarse, las especies de vida corta pueden descomponerse y existe el riesgo de contaminación por fuentes externas.
- 25 DE 101 375 65 aborda los problemas parcialmente mediante la provisión de un casete cerrado para la medición del condensado del aliento. Dentro del dispositivo, se incluyen soluciones tampón (*buffer*) y/o soluciones de calibración del sensor. Sin embargo, algunos de los reactivos líquidos utilizados tienen una vida útil limitada. Además, se requiere que el operador realice varios pasos manuales, a menudo utilizando dichos reactivos líquidos, lo que puede provocar retrasos y errores potenciales.
- 30 US2010/268106 divulga un dispositivo en el que una muestra de condensado del aliento se analiza mediante sensores electroquímicos de Nanotubos de Carbono - Transistores de Efecto de Campo.
- 35 US2007/173731 divulga un dispositivo de recogida en el que los componentes del aliento exhalado se separan mediante una válvula de 3 vías, y los componentes separados se analizan si es necesario. Una fracción se condensa en un elemento condensador que depende hacia abajo, cayendo desde allí sobre un sensor.
- 40 US2005/130226 se refiere al análisis de proteínas mediante el uso de un "laboratorio o un chip", utilizando microfluidos inteligentes. Se divulga un chip cuya superficie está modificada con marcadores de proteínas cardíacas.
- 45 El documento US2008/045825 divulga un dispositivo para determinar la presencia de glucosa en condensados de aliento exhalado. Las gotitas de aerosol en el aliento se recogen y pasan a una región de análisis en la que se analiza la muestra, por ejemplo, utilizando métodos fotométricos o electroquímicos.
- Resumen de la invención
- 50 En un primer aspecto amplio e independiente, se proporciona un dispositivo de cartucho para recoger y analizar un condensado del aliento, el dispositivo comprende una zona de condensación, para condensar el aliento exhalado de un sujeto, la zona de condensación es operablemente conectable a un medio de refrigeración, el dispositivo incluye una o más regiones discretas adicionales para la detección del analito y la medición del analito, el dispositivo de cartucho comprende además una vía de fluido que conecta la zona de condensación con la o cada región discreta, una superficie de una región discreta que incluye un revestimiento superficial, dicho revestimiento que incluye reactivos para atrapar el condensado y determinar la composición, caracterizado porque la región discreta incluye 2 o más electrodos en conexión operable con la zona de condensación, manteniéndose los
- 55 electrodos a diferentes potenciales.

- 5 Esta configuración es particularmente ventajosa porque la naturaleza integrada del dispositivo permite intervenciones mínimas por parte de un operador y, por lo tanto, aumenta la precisión y la fiabilidad del análisis producido y sólo se requiere condensado de una única respiración exhalada o de un ciclo corto de respiración, realizado, por ejemplo, durante 60 segundos. Esta configuración también minimiza el riesgo de que se produzca cualquier contaminación cruzada o pérdida de muestra. La separación espacial de una región de otra permite que las regiones se mantengan a diferentes temperaturas y condiciones, y como el condensado dispone de una ruta de flujo natural hacia los canales y zonas de detección de las regiones discretas, no hay necesidad de interferencia por parte de un operador, eliminando así una de las mayores fuentes de imprecisión: el error del usuario al realizar tareas manuales.
- 10
- 15 La naturaleza integrada del dispositivo también permite que el dispositivo se proporcione como una pieza de cartucho autónoma y de inserción extraíble que puede funcionar junto con una carcasa para proporcionar un dispositivo de análisis más complejo. Por lo tanto, un dispositivo como el descrito puede proporcionarse como un cartucho reemplazable para un dispositivo de análisis.
- 20 Según un aspecto no reivindicado, la zona de condensación tiene una tapa que cubre al menos parcialmente dicha zona de condensación. Esta configuración es particularmente ventajosa porque una tapa parcial ayuda a la retención del condensado dentro del dispositivo y canaliza el condensado del aliento hacia los canales y las zonas de detección.
- 25 Preferiblemente, el dispositivo incluye medios de iniciación de análisis para detectar la presencia de un condensado.
- 30 Esta configuración es particularmente ventajosa porque permite que las funciones para el análisis de un condensado de aliento se lleven a cabo en un único dispositivo integrado que disminuye cualquier retraso y probabilidad de error asociado con el movimiento de las muestras de condensado. Proporciona un nivel adicional de control del sistema para producir el análisis sin necesidad de que intervenga un operador.
- 35 Preferiblemente, la o cada región discreta tiene un volumen especificado, lo que permite calcular las mediciones basándose en los volúmenes.
- El volumen especificado puede ser de hasta aproximadamente 4 µl.
- 40 Preferiblemente, una o más regiones discretas tienen un volumen especificado tal que hay una zona de detección de analito cuyo volumen es menor que el volumen de condensado de una respiración exhalada. Esto permite la medición de un volumen determinado del condensado de la respiración.
- 45 Preferiblemente, el revestimiento de la superficie tiene un grosor comprendido entre 1 µm y 15 µm.
- 50 Preferiblemente, el potencial entre el par de electrodos es variable. El uso de electrodos permite la determinación precisa del analito y, además, proporciona un medio de análisis de larga duración, permitiendo que un dispositivo se almacene durante periodos prolongados sin degradación de la precisión.
- 55 Opcionalmente, se añade un reactivo a dicho condensado en otra región de preparación discreta.
- Esto permite el uso de productos químicos y reactivos que serían intrínsecamente incompatibles si se formularan juntos, o se almacenaran en contacto íntimo para ser preparados dentro del dispositivo, excepto con la adecuada separación física para evitar la interacción, reacción y o degradación durante la fabricación y el almacenamiento.
- Según un aspecto no reivindicado, una o más regiones son de temperatura controlada.
- Esta configuración es particularmente ventajosa porque las diferentes funciones del dispositivo requieren diferentes temperaturas a las que trabajar mejor, por lo tanto las zonas pueden mantenerse a la misma temperatura o a diferentes temperaturas y las temperaturas pueden cambiarse durante el funcionamiento del dispositivo y la temperatura dentro de una zona puede controlarse en relación con la temperatura ambiente.

Preferiblemente, los reactivos para el análisis del condensado se cargan en la muestra de condensado durante el paso de la muestra de condensado de la zona de condensación a una zona de detección. Esto ayuda en la detección y análisis de analitos dentro del condensado.

5 Preferiblemente, una región discreta tiene un perímetro que oscila entre 2 y 10 mm, y especialmente un perímetro de 5 mm.

10 Preferiblemente, una región discreta tiene una altura aproximada de 75-750µm, y especialmente una altura de 100µm.

Una región discreta puede comprender una cámara, estando la cámara cerrada por cinco lados con un sexto lado abierto para que el fluido entre en dicha cámara y para que el aire desplazado salga de la misma.

15 Se prefiere que el condensado forme una película en lugar de gotas. Las características descritas de la región favorecen la formación de una película. Las películas tienen un flujo controlado y eliminan la aparición de aire atrapado dentro de la cámara. Opcionalmente, esto se consigue mediante la selección de un material de superficie para la zona de condensación que tenga un ángulo de contacto adecuado con el condensado del aliento. Se prefiere un ángulo de contacto de alrededor de 20°.

20 Preferiblemente, pueden recogerse y analizarse simultáneamente múltiples condensados del aliento, para proporcionar un dispositivo más eficiente.

25 Opcionalmente, el dispositivo incluye medios de transmisión como un cable, Bluetooth (RTM), conexión Wi-Fi para permitir que la información sobre el análisis se transmita al procesamiento y visualización, permitiendo a un usuario revisar los resultados. Las intervenciones del operador se minimizan aún más, por lo que se elimina una de las mayores fuentes de imprecisión debida a errores del usuario al realizar tareas manuales.

30 Según un aspecto no reivindicado, cualquier interferencia en los valores determinados se mide y se tiene en cuenta en la señal final.

Esta configuración es particularmente ventajosa porque permite calibrar la señal para obtener un resultado preciso y con un número reducido de errores.

35 Según un aspecto no reivindicado, la potencia de la zona de condensación se determina permitiendo el cálculo de la tasa de flujo del aliento exhalado, o tasa de condensación del aliento exhalado y el volumen total de aliento exhalado recogido. Esto presenta una serie de ventajas, ya que puede determinarse la eficacia del dispositivo para garantizar que se mantiene dentro de unos parámetros aceptables. Además, el volumen puede utilizarse para determinar la eficiencia respiratoria del usuario.

40 Preferiblemente, el dispositivo comprende además un orificio o canal a través del cual el aire puede escapar del dispositivo, dicho orificio o canal conecta una región discreta con la atmósfera, permitiendo así que el aire salga del dispositivo y evitando que el aire quede atrapado dentro del dispositivo a medida que el condensado de la respiración fluye hacia el interior.

45 Cuando el dispositivo es parte de un dispositivo más complejo, ciertas características, como se establece en otra parte del presente documento, pueden proporcionarse como parte de una carcasa de ese dispositivo complejo. Por ejemplo, los medios para guiar la respiración a la zona de condensación pueden ser externos al dispositivo en forma de cartucho, es decir, dentro de la carcasa, siendo la zona de condensación parte de dicho cartucho. La carcasa puede incluir un puerto para insertar y extraer un cartucho.

50 Según un aspecto no reivindicado, el dispositivo de cartucho puede comprender preferiblemente un escudo de aire de cartucho para proteger el dispositivo de cartucho del contacto directo con el aire ambiente, para evitar en la medida de lo posible, la co-condensación de la humedad ambiente que de otro modo confundiría el análisis a través de la dilución de la muestra.

55

Según un aspecto no reivindicado, el dispositivo de cartucho puede comprender preferiblemente un escudo de luz de cartucho para proteger el dispositivo de cartucho de la luz ambiental, para evitar en la medida de lo posible la descomposición de cualquier especie fotoactiva que pueda estar presente en una muestra de aliento.

5 Según un aspecto no reivindicado, el dispositivo de cartucho puede además comprender un sensor de temperatura para medir la temperatura del aliento.

10 De este modo, el dispositivo de cartucho mide opcionalmente parámetros físicos y químicos en el aliento del paciente, incluyendo: la tasa de exhalación del aliento, el contenido de agua de la exhalación del aliento, la temperatura del aliento exhalado, los niveles de dióxido de carbono en el aliento exhalado, la presión del aliento, etc.

15 El dispositivo es capaz de monitorizar estos diversos sensores y utilizarlos para proporcionar información al usuario en tiempo real, de modo que el usuario pueda modular su perfil respiratorio. Esta retroalimentación puede darse de varias formas, incluyendo visual o auditiva.

20 El dispositivo de cartucho puede ser adaptado para que cuando el dispositivo de cartucho haya determinado que se ha recogido suficiente condensado sea capaz de activar eléctricamente el cartucho y hacer mediciones sobre el condensado del aliento exhalado, determinando así la concentración de analitos dentro del condensado del aliento exhalado.

Según un aspecto no reivindicado, el ensayo se inicia automáticamente cuando se cumple una condición de llenado del cartucho, como el cortocircuito eléctrico de dos electrodos por la muestra líquida.

25 Según un aspecto no reivindicado, los analitos se convierten opcionalmente mediante una reacción enzimática en una molécula electroquímicamente activa, que se detecta mediante análisis electroquímico. La formulación enzimática es una formulación soluble o insoluble. La formulación soluble permite que la enzima o enzimas se disuelvan en la muestra condensada y que la reacción se produzca en la fase homogénea. En el caso de la
30 formulación insoluble, la enzima o las enzimas pueden estar ligadas a una matriz polimérica. Una reacción electroquímica se inicia con la aplicación de un voltaje, la corriente subsiguiente es proporcional al analito de interés.

35 La conexión eléctrica de un dispositivo de cartucho a una carcasa se realiza a través de una pluralidad de contactos asignados bien a la detección del ensayo, a la monitorización de la temperatura, al control de la temperatura, al inicio automático del ensayo o a la detección electroquímica.

40 El dispositivo lleva un identificador único que contiene información relativa a los detalles de calibración y a la fecha de fabricación del dispositivo. Estos datos pueden ser leídos por el dispositivo lector y utilizados para mejorar la precisión del dispositivo en general.

Cerca de la finalización del llenado de una cámara, el condensado de la película de aliento disuelve parches de sal, la sal es necesaria tanto para fijar el potencial en un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata como para proporcionar una muestra de impedancia relativamente baja.

45 Este diseño significa que no hay manipulación manual de la muestra, la muestra está protegida de la contaminación accidental hay piezas móviles requeridas para mover la muestra, y la muestra puede ser guiada dentro de una cámara sin atrapar aire. Una vez condensada, la muestra está en contacto con el cartucho durante el transporte y el análisis.

50 Según un aspecto no reivindicado, la adición de reactivos a un condensado se consigue mediante una penúltima disolución de sustancias químicas en el condensado del aliento durante el paso de la muestra sobre una superficie, o la absorción de la muestra en películas funcionalizadas.

55 El aliento exhalado se condensa sobre una superficie funcionalizada, cuya funcionalización está optimizada para maximizar la eficiencia de condensación de una película de aliento, la superficie ha sido sistemáticamente

- 5 optimizada y caracterizada para minimizar la formación de gotas y en su lugar formar una película a través de la superficie. A diferencia de dispositivos anteriores en los que se incorpora una cámara microfluídica, la cámara de análisis final no tiene preferentemente una salida de aire para la expulsión del aire atrapado, sino que en el presente concepto el aire sale por la misma ruta por la que entra el líquido. El líquido es guiado inicialmente hacia el fondo de la cámara, por lo que la cámara se llena de abajo hacia arriba y así las burbujas de aire no quedan atrapadas.
- El dispositivo está diseñado para que se puedan llevar a cabo múltiples pasos químicos y bioquímicos en el condensado, ya sea en paralelo o secuencialmente.
- 10 Dentro del dispositivo se colocan distintos parches de reactivos, incluyendo: sales *buffer* y enzimas.
- El condensado de la película de aliento se conduce a las cámaras de detección de volumen fijo. A medida que la solución entra en la cámara, alcanza secuencialmente las enzimas y las sales. La disolución de ambos parches puede ser distinta o solaparse con respecto al tiempo.
- 15 Los analitos específicos de interés para la medición pueden detectarse en la cámara de detección final mediante el uso de moléculas, macromoléculas, iones, etc., incluyendo, pero no exclusivamente: antígenos, anticuerpos, ARN, ADN, proteínas, enzimas, ionóforos, etc. Estas reacciones bioquímicas están diseñadas para dar una señal proporcional al analito de interés.
- 20 El dispositivo inventivo para recoger condensado de aliento exhalado y para determinar sustancias dentro del condensado incluye al menos una zona de condensación y al menos una zona de detección. Las zonas están unidas de tal manera que se acelera la transferencia del condensado a la zona de detección mientras se somete a cualquier purificación necesaria o mejora de la muestra. La disposición de los fluidos es cónica, de modo que la película se acumula en una zona grande que se va estrechando hasta llegar a una zona cada vez más pequeña, concentrándose así la película en una zona de detección final.
- 25 Después de un corto período de tiempo, y una vez que la muestra adecuada alcanza la zona de detección, puede realizarse un ensayo o medición de la muestra. La iniciación del ensayo puede automatizarse mediante una condición de inicio que puede ser una señal eléctrica producida aplicando un voltaje entre dos electrodos, leyendo un voltaje generado entre dos electrodos diferentes.
- 30 En otra realización no reivindicada, la temperatura de la zona de condensación puede fijarse en relación con la temperatura ambiente y la potencia necesaria para mantener la temperatura es a la vez indicativa de la tasa de aliento exhalado y de la potencia necesaria en el cambio de fase de la fase gaseosa, vapor y aerosol a la fase líquida condensada. Muchas reacciones bioquímicas, de biología molecular y químicas son sensibles a la temperatura, por lo que la zona de reacción tiene un calentador integrado preferentemente en la parte posterior para elevar la temperatura por encima de la temperatura ambiente y por encima de la temperatura de la zona de condensación.
- 35 El calentamiento activo de la zona de temperatura permite que los ensayos se lleven a cabo en entornos fríos, como establos de caballos, donde las temperaturas pueden estar por debajo de 10 a 15 Celsius.
- 40 El dispositivo ha sido cuidadosamente diseñado para ofrecer un dispositivo cuyo funcionamiento requiera intervenciones mínimas por parte del operador, eliminando así una de las mayores fuentes de imprecisión debida a errores del usuario al realizar tareas manuales. Además, el dispositivo se ha diseñado sin piezas móviles, sino que se utiliza una combinación de buen diseño y ciencia de los materiales para enfriar, guiar y preparar la muestra, sin complejas estrategias de bombeo. La película de condensado del aliento es guiada por un trazado fluídico que se estrecha hacia una cámara final. La fuerza impulsora del flujo de la película de condensado del aliento procede de una combinación de gravedad, capilaridad y canales cónicos. Además, el dispositivo puede introducir múltiples reactivos en la muestra, todos los cuales se depositan y/o empaquetan y almacenan en el dispositivo de forma seca, optimizando así la estabilidad de la vida útil. Todo el dispositivo está integrado, por lo que la muestra nunca abandona el dispositivo desde la condensación hasta la detección final, eliminando así el riesgo de contaminación o pérdida de la muestra. Del mismo modo, se eliminan las preocupaciones relativas a la contaminación cruzada entre muestras, ya que todas las partes húmedas pueden desecharse después de cada ensayo. En funcionamiento, el dispositivo está protegido de la humedad ambiental tras paredes y válvulas, lo que reduce la co-condensación de la humedad ambiental que, de otro modo, diluiría y contaminaría la película de condensado del aliento.
- 45
- 50
- 55

La señal recogida directamente del analito o medida de interés puede calibrarse en relación con otras señales, incluyendo: temperatura de la zona de detección, conductividad de la muestra, temperatura ambiente, perfil de flujo respiratorio, perfil de condensación respiratoria, perfil de dióxido de carbono respiratorio.

5

Con muchos sistemas basados en sensores, la magnitud de la señal final y la sensibilidad de la señal al analito o medida de interés puede ser variable entre sensores del mismo lote de fabricación y para sensores de diferentes lotes de fabricación. En el sistema actual, los errores causados por la variabilidad del sensor dentro de un mismo lote y entre lotes se eliminan tanto mediante la caracterización del dispositivo en el punto de uso como mediante factores de calibración determinados durante la fabricación del dispositivo. Por último, cualquier cambio en la sensibilidad de los dispositivos debido al envejecimiento puede calibrarse mediante factores de calibración cuya entrada es la edad del dispositivo.

10

Breve descripción de los dibujos

15

La invención se describe ahora con respecto a los dibujos adjuntos que muestran, sólo a modo de ejemplo, realizaciones de un colector de condensado de aliento y un dispositivo de análisis. En los dibujos:

La figura 1 ilustra la disposición de un dispositivo;

La figura 1a ilustra además la disposición de un dispositivo;

20

La figura 1b es otra representación ilustrativa de un dispositivo;

La figura 2 ilustra una segunda realización del dispositivo, que incluye tapas para retener la muestra y guiar el flujo dentro del dispositivo;

La figura 3 ilustra otras características de un dispositivo;

La figura 4 ilustra la disposición de una realización del dispositivo;

25

La figura 5 ilustra una vista en primer plano de la disposición de la zona de detección del dispositivo;

La figura 6 ilustra un ejemplo de las reacciones químicas que se producen en la cámara de detección;

La figura 7 ilustra un ejemplo de una realización de un revestimiento de película;

La figura 8 ilustra una disposición alternativa del dispositivo;

La figura 9 ilustra una disposición alternativa del dispositivo;

30

La figura 10 es un gráfico que muestra datos de ruido bruto;

La figura 11 es un gráfico que muestra los picos de ruido eléctrico; y

Las figuras 12a - 12f ilustran un sistema de válvula para impedir la entrada del aire del ambiente en una muestra condensada.

35

Descripción detallada de la invención

40

El análisis del aliento exhalado para determinar disfunciones fisiológicas en una persona o animal se conoce desde hace muchos años. La presencia o no de componentes del aliento puede mostrar deficiencias en el organismo, como la función pulmonar o la función celular. Con este fin, se han desarrollado dispositivos cuyo objetivo es recoger el aliento exhalado, incluidos los componentes más volátiles, que de otro modo no se captan y escapan así al análisis. En muchos dispositivos, el aliento se condensa primero en forma líquida o sólida, que luego se analiza.

45

Sin embargo, existen problemas que deben superarse para obtener un resultado analítico. Muchos dispositivos dejan al usuario con el problema de llevar a cabo el análisis. A menudo es necesario transportar la muestra condensada a un lugar alejado de aquel en el que se realizó el análisis. Sin embargo, algunos de los componentes del aliento que deben caracterizarse, como el peróxido de hidrógeno, son intrínsecamente inestables, por lo que se habrán descompuesto en cierta medida antes de que se realice cualquier análisis. Aunque se pueden tomar medidas para paliar este problema, como enfriar la muestra en tránsito y extrapolar hacia atrás, basándose en el

tiempo transcurrido desde que se tomó la muestra, hasta un valor estimado, estas medidas pueden ser difíciles de llevar a cabo y aumentar los límites de error para cualquier resultado concreto.

- 5 Llevar a cabo un análisis in situ, directamente cuando se toma la muestra, supera lo anterior en gran medida, pero conlleva problemas de análisis, especialmente cuando se trata de un animal, que puede estar alejado de cualquier edificio. También será necesario que el analista tenga reactivos calibrados a mano.

La presente invención pretende paliar las desventajas anteriores proporcionando un dispositivo portátil que recoge y analiza el aliento exhalado.

- 10 Para lograr esto, en un aspecto amplio, el dispositivo primero recoge el condensado en un colector, luego transporta una muestra del condensado a un analizador, conectado fluidamente al colector donde el análisis se lleva a cabo utilizando un elemento analítico de estado sólido. El uso de un elemento de estado sólido elimina la necesidad de calibrar los reactivos líquidos y elimina el riesgo de errores de dilución. Además, este tipo de dispositivo tiene una vida útil más larga que los convencionales y es más fácil de fabricar. Para reducir el número de piezas móviles dentro del dispositivo y aumentar así la fiabilidad, el condensado se mueve preferiblemente a través del dispositivo por acción capilar, y también opcionalmente utilizando superficies funcionalizadas para aumentar el flujo entre regiones. Idealmente, entre la condensación de la muestra y el análisis no deben transcurrir más de 30 segundos.

- 20 En más detalle, el aliento exhalado se condensa en una superficie, opcionalmente funcionalizada de tal manera que cualquier funcionalización se optimiza para maximizar la eficiencia de la condensación y para maximizar el flujo por gravedad o de otro modo de la fase condensada desde la zona de condensación al canal fluido integrado proporcionado. El dispositivo está diseñado de forma que puedan llevarse a cabo múltiples pasos químicos y bioquímicos en el condensado, ya sea en paralelo o secuencialmente. La disposición de los canales permite que, cuando se utilicen productos químicos y reactivos durante el análisis, éstos puedan añadirse secuencialmente a una muestra a medida que ésta fluye por la serie de zonas de productos químicos y reactivos previstas para ello. Esta disposición permite que los reactivos inestables, incluidos los que son inestables en presencia de otros reactivos, se preparen o almacenen muy cerca unos de otros, pero separados espacialmente para evitar la interacción. Los reactivos y aditivos acondicionadores de muestras pueden añadirse en varios puntos diferentes dentro del dispositivo.

- 30 Finalmente, el condensado entra en una o más cámaras de detección, cada una con un volumen fijo. Cualquier reactivo restante, que puede incluir proteínas, enzimas, macromoléculas, surfactantes, iones, etc. necesarios para el análisis pueden estar presentes aquí como formulaciones secas móviles o inmovilizadas en proximidad cercana o intermedia al punto final de análisis. Los analitos específicos de interés pueden detectarse en la cámara de detección final mediante el uso de dichos reactivos, que pueden incluir además antígenos, anticuerpos, ARN, ADN, proteínas, enzimas, etc. Los analitos a detectar incluyen, pero no se limitan a: glucosa, lactato, cetonas, peróxido de hidrógeno y óxido nítrico y pueden detectarse directa o indirectamente.

- 40 La detección se lleva a cabo preferentemente de forma electroquímica para aumentar la precisión y reproducibilidad de los resultados. En una realización, se proporcionan dos electrodos paralelos, que cuando no están en uso están eléctricamente aislados entre sí. En presencia de un líquido entre los electrodos, se provoca un cortocircuito suave que produce una señal eléctrica medible, que puede utilizarse para determinar el nivel de analito. Dicha señal también puede utilizarse para determinar la llegada de condensado al cartucho e iniciar así otros pasos analíticos. En otra realización, no ilustrada, se proporcionan 2 o más electrodos.

- 50 Los reactivos utilizados están diseñados para dar una señal que tiene una relación conocida, como ser proporcional, a la concentración del analito de interés. Los reactivos pueden estar presentes en una forma tal como secado en el lugar, una perla liofilizada o una película o cualquier otra forma adecuada. La ventaja de utilizar un reactivo seco es que dichos reactivos tienden a ser más estables durante el almacenamiento y es probable que su concentración se conozca con mayor precisión. El reactivo puede ser una película, como una mezcla de polímeros que contenga un polímero biológicamente compatible, una molécula macrobiológica o un mediador. Además, también pueden estar presentes otros reactivos como un polímero biológicamente compatible, por ejemplo, poliuretano, peroxidasa de rábano picante o un tensioactivo como dodecilsulfato sódico. Como ejemplos de mediadores, a continuación, para el análisis de peróxido de hidrógeno en particular, ferrocianuro de potasio y / o ferricianuro se puede utilizar.

Como ejemplo, ilustrado en la Figura 6, el peróxido de hidrógeno puede detectarse indirectamente con el uso de peroxidasa de rábano picante (HRP - por sus siglas en inglés). La forma reducida de la HRP reacciona inicialmente

- 5 con el peróxido de hidrógeno para producir una forma oxidada. La forma oxidada reacciona posteriormente con hexacianoferrato de potasio (II) (ferrocianuro de potasio) para producir hexacianoferrato de potasio (III) (ferricianuro de potasio). A continuación, el ferricianuro de potasio se detecta mediante un método electroquímico como la amperometría, en el que la corriente fluye desde un electrodo. La corriente que fluye es proporcional a la concentración del ferricianuro de potasio producido, por lo que la corriente final está indirectamente relacionada con la concentración inicial de peróxido de hidrógeno en la muestra. Al detectar la especie de ferricianuro, ésta se reduce de nuevo al ferrocianuro.
- 10 La temperatura de la zona de condensación puede fijarse en relación con la temperatura ambiente. La potencia necesaria para mantener la diferencia de temperatura puede utilizarse para determinar la tasa de generación del aliento exhalado. Para ello, se controla la potencia necesaria para mantener la temperatura. Como ésta es una función de la energía térmica generada por el cambio de fase del aliento exhalado a la fase de condensado líquido, la medición de la energía puede convertirse en un volumen de condensado producido.
- 15 En una realización preferida, puede utilizarse un dispositivo Peltier para enfriar la zona de condensación. La temperatura en la cara de la zona de enfriamiento puede ser estática o dinámica. En una realización preferida, la temperatura sería de alrededor de 10°C, aunque debe apreciarse que la temperatura puede cambiar dependiendo de los diversos parámetros, incluidas las condiciones ambientales. En caso de que se excluya el aire atmosférico, como en ciertas realizaciones opcionales del dispositivo, puede utilizarse una temperatura inferior de unos 5°C.
- 20 La naturaleza integrada del dispositivo producido permite la provisión de un dispositivo cuyas operaciones requieren intervenciones mínimas de un operador que elimina una fuente de inexactitud de los resultados. Además, la ausencia de piezas móviles en la preparación y el análisis de la muestra mejora de nuevo los resultados obtenidos y también confiere una vida útil más larga al dispositivo. Además, el dispositivo puede introducir múltiples reactivos en una muestra, todos los cuales se almacenan dentro del dispositivo de forma seca, lo que mejora la vida útil de los reactivos. Por último, la muestra analizada no sale del dispositivo entre el momento de la condensación y la detección final, lo que minimiza el riesgo de contaminación o pérdida de la muestra. Además, los elementos utilizados como parte del análisis pueden desecharse después de su uso, lo que reduce de nuevo el riesgo de contaminación cruzada. Además, los elementos analíticos del dispositivo pueden incorporarse en una sección extraíble, como un cartucho, que permite, una vez que los elementos de recogida del dispositivo se han limpiado o preparado para su uso, insertar un nuevo cartucho listo para su uso posterior. De este modo, pueden realizarse rápidamente mediciones separadas en diferentes sujetos, y el análisis de un sujeto puede efectuarse mientras se obtienen los resultados de un sujeto anterior. Alternativamente, las mediciones de diferentes exhalaciones hechas para el mismo sujeto relativamente cerca unas de otras en el tiempo.
- 30 Se prevé que el volumen de líquido utilizable dentro de un cartucho sea de 5 - 40 µl y preferiblemente de 10 - 30 µl.
- 35 En el análisis, la señal generada por el analito o la medición de interés puede calibrarse en relación con otras señales, como la temperatura de la zona de detección, la conductividad de la muestra, la temperatura ambiente, etc. Una vez más, por lo tanto, los errores causados por la variabilidad del sensor dentro de los lotes y entre lotes se elimina tanto a través de la caracterización del dispositivo en el punto de uso y también por factores determinados durante la fabricación del dispositivo.
- 40 Con el fin de eliminar las variaciones en los resultados analíticos llevados a cabo utilizando electrodos, debido a las diferentes concentraciones de ion cloruro en una muestra, entonces una concentración estándar de cloruro en el electrodo, típicamente una solución saturada, puede ser formada de la muestra. Esto puede lograrse mediante el paso del condensado sobre o dentro de una superficie a la que se ha añadido un cloruro, como el cloruro sódico. Puede ser, por ejemplo, dentro de una capa de gel, a partir de la cual los iones de cloruro pueden difundirse fácilmente. Por lo tanto, las señales obtenidas de un electrodo pueden atribuirse a un analito de interés, ya que la respuesta del electrodo debida a la sal puede filtrarse.
- 45 Las señales del análisis y también del uso de energía de la refrigeración aplicada a la zona de condensación pueden alimentarse a un procesador, ya sea conectado al dispositivo o externo, que genera entonces los datos requeridos por el usuario. Además, mediante la realización de un cálculo de equilibrio de masas en el condensado recogido y el condensado que entra en la cámara de detección, el dispositivo puede calcular la distribución de la muestra en todo el dispositivo y determinar si un cartucho ha tenido una fuga o se ha bloqueado, lo que permite incorporar controles de calidad en el dispositivo.
- 50
- 55

Refiriéndose ahora a la Figura 1, ésta ilustra una primera realización de un dispositivo integrado de recogida y análisis. El dispositivo, generalmente referenciado como 10, está unido operativamente a una boquilla (no mostrada aquí) a través de la cual el aliento exhalado se dirige a una porción de recogida de aliento 11 que tiene una zona de condensación 12. La zona de condensación 12 está en conexión fluida con el aliento exhalado. La zona de condensación 12 está en conexión fluida con la zona de detección 13 en la que puede tener lugar el análisis del fluido de aliento condensado recogido. Se apreciará que cuando el dispositivo 10 se mantiene de hecho de tal manera que la zona de condensación 12 es superior, entonces el flujo de fluido en la zona de detección 13 es facilitado por la gravedad. Aunque no se ilustra en la figura 1, la zona de condensación 12 y la zona de detección 13 están fluidamente conectadas mediante uno o más canales, para proporcionar un flujo controlado de fluido. Las dimensiones de un canal son de un orden de magnitud inferior a las del dispositivo global 10, aunque las dimensiones de un canal pueden variar dependiendo de la función del canal. Además, las dimensiones de un canal pueden variar a lo largo de la longitud del canal. En otra realización no ilustrada, el flujo del fluido desde la zona de condensación a la zona de detección es controlada por medio de la recolección y retención del fluido condensado en una región y, posteriormente, haciendo que una parte del fluido recogido fluya hacia la zona de detección en alícuotas definidas.

En una realización preferida, las dimensiones totales del dispositivo 10 son 66mm x 30mm x 5mm, como se ilustra en las Figuras 4 y 5. La zona de condensación 12 y la zona de detección 13 son aproximadamente circulares en la realización preferida, aunque pueden tener una forma poligonal. El tamaño puede variar según el uso. Preferiblemente, la zona de condensación 12 tiene una dimensión mayor que la de todo el dispositivo 10. La zona de detección 13 puede tener un perímetro de aproximadamente entre 2-10mm y de aproximadamente 5mm. La altura puede ser aproximadamente de 75-750µm y especialmente de 100µm.

La figura 1a ilustra características del dispositivo 10 con más detalle. El aliento se condensa en la zona de condensación 12 y forma una película en la superficie de la misma. El fluido condensado sale de la zona de condensación 12 por acción capilar, a través de los canales 18, que conducen el fluido al elemento sensor 19. El elemento sensor 19, tal como se muestra, es un contador combinado y un electrodo de referencia, aunque en una realización separada, éstos pueden estar situados por separado. El electrodo de trabajo 20 está alojado como parte de un sensor cerámico 21. Las almohadillas de contacto eléctrico 22 situadas en el extremo distal del sensor cerámico 21 permiten la conexión eléctrica con los elementos correspondientes de la carcasa del aparato en la que encaja el dispositivo 10 cuando está en uso. Se proporciona una cubierta 23 (Figura 1b) que define entonces una cámara microfluidica debajo de la cubierta 23.

Para ayudar a la alineación correcta del dispositivo 10 dentro de la carcasa, se proporcionan orificios clave 24 que se encajan a proyecciones correspondientes en la carcasa. Además, para facilitar la inserción del dispositivo 10 en la carcasa, el extremo distal 25 del dispositivo 10 tiene forma de cuña. El elemento sensor 19, el sensor cerámico 21 y la cubierta 23 se mantienen en posición con respecto al cuerpo del dispositivo 10a mediante una fijación de resina epoxi 26, aunque también pueden utilizarse otros medios de fijación, incluidos los mecánicos.

En otra realización preferida, el o cada canal (no ilustrado) tiene un medio para permitir que el aire abandone el dispositivo 10, por ejemplo, cuando la muestra fluye hacia un canal. Un ejemplo de los medios puede ser otro canal o una abertura a través de la cual pueda salir el aire. De este modo se evita que el aire quede atrapado en el dispositivo 10 al entrar el fluido, ya que el aire tiene una vía por la que puede salir. En las figuras 4 y 5 se muestra un ejemplo de esta realización.

En una realización alternativa, el dispositivo puede incluir un canal de escape de aire 60 como se ilustra en la Figura 4.

Para condensar el aliento exhalado, que comprende una mezcla de gases y vapores, en un volumen, la zona de condensación 12 está provista de medios de refrigeración. Los elementos constituyentes de la zona de detección 13 también pueden estar provistos de medios de enfriamiento o calentamiento, cuando sea necesario, para ayudar en el análisis del aliento condensado. Por ejemplo, cuando un ensayo incorpora una reacción catalizada enzimáticamente, suele ser ventajoso llevar a cabo la reacción aproximadamente a la temperatura corporal normal. Un ejemplo de calentador que puede utilizarse para elevar la temperatura de una reacción es una tira conductora, que puede serigrafarse y fijarse a la parte posterior de un sensor adyacente a una zona de detección. Al pasar una corriente a través de la tira, utilizando por ejemplo calentamiento Ohmico, la temperatura puede ser controlada utilizando un voltaje pulsado a través del calentador.

Adicionalmente, o alternativamente, un sensor termopar también puede ser incluido, preferiblemente impreso en

el sensor para lograr un contacto íntimo con el sensor y dar un valor exacto para la temperatura del sensor. No obstante, también puede utilizarse un sensor de temperatura externo.

- 5 Para facilitar la recogida de condensado en una región de la zona de condensación 12, la zona de condensación 12 puede tener una superficie revestida para dirigir el aliento condensado opcionalmente hacia una región particular de la zona de condensación 12 cuya región particular puede mantenerse a una temperatura más baja que otras regiones de la zona de condensación 12. El revestimiento de la superficie es preferiblemente de naturaleza hidrofóbica, pero también puede ser hidrofílica cuando sea adecuado. Además, puede proporcionarse un revestimiento que sea a la vez hidrofóbico y lipofóbico, de modo que tanto los aceites como el agua se deslicen fácilmente por la superficie. Tales revestimientos pueden ser los conocidos en la técnica, como los polímeros perfluorados, por ejemplo, los comercializados con el nombre comercial Teflon (RTM). Una vez seco, el espesor del revestimiento puede oscilar entre 1 μm y 15 μm . El revestimiento puede hincharse hasta alcanzar un espesor mayor cuando entra en contacto con la muestra. La figura 7 muestra un ejemplo de recubrimiento por una película de un área circular. En esta realización, el área circular cubierta por el revestimiento de película tiene una altura de 5 μm .
- 10
- 15
- 20 Una o ambas zonas de condensación 12 o zona de detección 13 (véase la Figura 2) pueden estar cubiertas al menos parcialmente por una tapa 14 o 15 respectivamente. En la Figura 2, se muestra una tapa 14, situada alrededor del perímetro de la zona de condensación 12, cuya tapa 14 actúa para retener condensado dentro de la zona de condensación 12. La tapa 14, que cubre parcialmente la zona de condensación 12, también actúa para minimizar la salida de aliento de la porción de recogida 11, y restringe la pérdida de aliento que no se condensa inmediatamente al entrar en contacto con la zona de condensación 12. El área abierta entre las regiones perimetrales permite que el aliento exhalado alcance la superficie de la zona de condensación 12.
- 25 La tapa 15, situada sobre las cámaras de detección de la zona de detección 13 y los canales, permite controlar el volumen y retener la muestra, al tiempo que favorece la absorción de la muestra a lo largo de uno o varios canales. El volumen de la muestra se mantiene pequeño mediante el uso de la tapa para facilitar el análisis, la tapa también elimina el flujo turbulento y la mezcla.
- 30 La figura 3 ilustra un dispositivo 30, que tiene otra zona de preparación de la muestra 31, en la que pueden añadirse reactivos iniciales u otros modificadores a la muestra para facilitar el análisis en la zona de detección 32. La pureza de la muestra también puede determinarse antes de que la muestra atraviese la zona de detección 32 y pase a la región de análisis 33.
- 35 Opcionalmente, las cámaras de detección están conectadas operativamente a un sensor de muestra que determina si hay una muestra presente. Además, también se puede determinar el nivel de muestra dentro de una cámara de detección. Una vez que se alcanza un nivel preestablecido, el sensor de nivel transmite una señal para que el ensayo comience automáticamente sin intervención del operador. Esto reduce el tiempo de inicio del análisis.
- 40 Las figuras 8 y 9 muestran realizaciones alternativas en las que las zonas de detección 42, 52 pueden estar dispuestas dentro del dispositivo 40, 50, ya sea paralelas entre sí por debajo de la zona de condensación 41, 51 (figura 8) o secuencialmente (figura 9).
- 45 Las figuras 10 y 11 muestran cómo la interferencia de diversas fuentes, tanto conocidas como desconocidas, puede distorsionar la señal producida. En la realización preferida, los picos dentro de la señal sin procesar serán identificados primero por el lector y la contribución de los picos se eliminará de la señal sin procesar antes de que se calcule la concentración de analito.
- 50 En una realización alternativa de un dispositivo, no ilustrada, el dispositivo incluye medios de control para gobernar el paso del fluido condensado de la zona de condensación a la zona de detección. Esto permite mover el aliento condensado para su análisis de una manera conocida y controlada.
- 55 A modo de ejemplo, el aliento puede recogerse con el dispositivo orientado de modo que la zona de condensación y, en particular, la conexión de fluido entre la zona de condensación y la zona de detección tengan una orientación no vertical, tal vez horizontal, de modo que el fluido fluya de forma relativamente lenta o tal vez irregular desde allí. El cartucho puede girarse a mano o, opcionalmente, mecánicamente para darle una orientación vertical. Este proceso puede ser automático, ya que un sensor, que determina la presencia de una muestra, envía una señal al

cartucho, activando los medios de rotación a la orientación requerida. El sensor puede conectarse mediante un procesador a un nivel de burbuja o similar para conocer la orientación actual del cartucho y la conexión de fluido.

5 Adicional o alternativamente, pueden incluirse medios de vibración para causar el movimiento del fluido en la zona de condensación mediante la vibración de la zona de condensación.

10 En otra realización alternativa, se incluyen medios para evitar que la saliva de un sujeto alcance la zona de condensación y contamine la muestra de aliento. La saliva se sabe para tener 10-100 veces el contenido de peróxido de hidrógeno que está presente en el aire de los pulmones. Tal medio de prevención debe ser tal que no interfiera con la respiración normal del sujeto, a menudo referido como técnica Tidal Breathing (Respiración Tidal). Una opción de los medios de prevención comprende un camino enrevesado, y opcionalmente una o más válvulas. Los medios de prevención pueden reunirse en una carcasa común con el dispositivo 10, de forma que la respiración que sale de los medios de prevención se dirija a la zona de condensación 12. Los medios de prevención, normalmente formados en una boquilla en la que respira un paciente, son preferiblemente reemplazables una vez
15 utilizados, para mejorar la higiene y precisión del aparato.

En otra realización, también se pueden incluir medios para evitar que la humedad del aire del ambiente se condense en la zona de condensación y contamine la muestra, principalmente por dilución, pero también posiblemente por la introducción de contaminantes transportados por el aire. Esto se ilustra en las Figuras 12.

20 Una de las fuentes potenciales de contaminación del condensado del aliento exhalado es la condensación coincidente de la humedad del aire del ambiente, que será un proceso incontrolado que causará concentraciones incontroladas de peróxido de hidrógeno. El sistema de válvulas ilustrado en las figuras 12a - 12f impide que el aire del ambiente llegue fácilmente al enfriador Peltier y se condense dentro del cartucho. Además, la pieza bucal 120
25 permite el uso eficaz de accesorios en caso necesario, tales como: colectores de saliva, filtros, limitadores de flujo y pinzas nasales. Por lo tanto, el dispositivo puede utilizarse en varios modos de funcionamiento dependiendo de si se utilizan o no accesorios.

30 El uso de válvulas y deflectores garantiza que la mayor parte del aliento exhalado se vea obligado a pasar cerca de la zona de condensación refrigerada del cartucho, lo que garantiza una buena eficacia en la condensación del vapor del aliento exhalado. La boquilla con válvula puede tener una o más cámaras en su interior, con cámaras directamente conectadas o conectadas a través de una válvula. En la realización mostrada hay tres cámaras, con una válvula entre la Cámara Uno 121 y la Cámara Dos 122, mientras que la Cámara Dos 122 y la Cámara Tres 123 están en contacto directo. En la realización ilustrada, la boquilla es asegurable a una carcasa por medio de orejetas externas 128.
35

La lógica de las válvulas es que todas las válvulas están normalmente cerradas cuando el dispositivo no está en funcionamiento. Al inhalar, la Válvula Tres 126 se abre, mientras que la Válvula Uno 124 y la Válvula Dos 125 permanecen cerradas. Al exhalar, la válvula tres 126 se cierra y las válvulas dos 125 y una 124 se abren. El dispositivo permite el análisis inmediato de los analitos condensados del aliento exhalado, en el que el aire ambiente queda excluido del cartucho tras una o más válvulas normalmente cerradas. El dispositivo que dirige el aire hacia los pulmones y desde los pulmones hacia el cartucho puede tener una o más cámaras dispuestas en serie o en paralelo.
40

45 Como ejemplo de válvulas adecuadas para la presente invención, pueden citarse las válvulas de diafragma. Las válvulas de diafragma se utilizan de tal manera que cuando un usuario está inhalando una válvula se abre para permitir la entrada de aire, mientras que la otra está cerrada. Al exhalar, el estado de la válvula se invierte.

50 El dispositivo está diseñado para asegurar la condensación eficiente del vapor de la respiración dirigiendo la respiración exhalada a través de la superficie de la zona de condensación del cartucho. Típicamente, una muestra de condensado se formará a lo largo de un número de ciclos de respiración tomados durante, por ejemplo, 60 segundos para recoger suficiente condensado del aliento. Las cámaras pueden estar conectadas entre sí directamente o mediante válvulas. Durante el ciclo respiratorio, el flujo de aire se controla para permitir la entrada de aire en los pulmones, sin exponer el cartucho al aire ambiente; posteriormente, al exhalar, el aliento exhalado se conduce a lo largo de una ruta en la que el aliento pasa por la zona fría antes de ser expulsado al ambiente. El uso juicioso de válvulas impide que el aire ambiente llegue directamente al cartucho cuando el dispositivo está o no en funcionamiento, con la lógica de las válvulas que se muestra en la Tabla 1. Además, el dispositivo tiene uno o más puertos que permiten el intercambio de aire/gas entre el usuario, el aire ambiente y el aire dentro del dispositivo. Estos puertos pueden utilizarse en combinación con los accesorios de, como trampas de saliva,
55

constrictores de flujo y filtros, etc., lo que permite varios modos de acción. Por último, el dispositivo puede utilizarse junto con un dispositivo que impida el flujo de aire a través de las fosas nasales del usuario para forzar un modo de respiración en el que el aire pase únicamente por la boca.

<u>Operación</u>	<u>Lógica de Válvula</u>	<u>Comentarios</u>
Inhalación	Válvula Tres: abierta Válvula dos: cerrada Válvula uno: cerrada	Esto es para permitir al usuario inhalar a través del aparato impidiendo al mismo tiempo que el aire aspirado fluya sobre la zona de condensación.
Exhalación	Válvula Tres: cerrada Válvula dos: abierta Válvula uno: abierta	La lógica de la válvula significa que la respiración exhalada tiene que seguir una trayectoria por la que fluye dentro de las proximidades de la zona de condensación refrigerada del cartucho, lo que conduce a una condensación más eficaz del vapor dentro del aliento exhalado.
No se utiliza	Válvula Tres: cerrada Válvula dos: cerrada Válvula uno: cerrada	Cuando no se utilizan, todas las válvulas están cerradas y, por tanto, reduce la cantidad de vapor ambiental que puede condensarse accidentalmente en el interior del dispositivo.

5

Tabla 1

En otra realización del dispositivo, la velocidad de flujo de la respiración exhalada puede monitorearse, lo que permite a un usuario o a un supervisor controlar la velocidad de flujo o proporcionar orientación. Por lo tanto, el sensor del caudal puede estar incluido en el dispositivo. El sensor transmite así datos en tiempo real, que pueden proporcionar información visual o sonora, de modo que la frecuencia respiratoria pueda ajustarse para mantenerse dentro de unos límites aceptables. Además, la frecuencia respiratoria puede utilizarse como parte de la determinación del diagnóstico.

10

Un dispositivo ejemplar puede tener los tres modos de funcionamiento siguientes:

15

Modo Uno - Analizar el estado de un sujeto a partir de una o más señales en tiempo real, incluyendo: niveles de dióxido de carbono exhalado del aliento, tasa de flujo del aliento, contenido de agua del aliento, presión del aliento; una o más de estas señales se utilizan para determinar el estado del usuario, y/o su funcionalidad pulmonar.

20

Modo Dos - Analizar el estado de un sujeto a partir de un condensado de aliento exhalado recogido; esta medición puede corregirse para parámetros como el perfil de exhalación del aliento, el contenido de agua del aliento, los niveles de dióxido de carbono del aliento, etc. Por ejemplo, la señal de dióxido de carbono puede utilizarse para calcular la concentración de analito fraccionada a partir de la concentración de analito medida.

Modo Tres - Analizar el estado de un sujeto combinando los dos modos descritos anteriormente, de modo que se pueda informar de un condensado del aliento en el contexto del perfil general del aliento exhalado y del análisis de los gases del aliento.

25

En otra realización ejemplar, una boquilla emplea una disposición de deflectores para minimizar la posibilidad de que el aerosol de la boca alcance la zona de condensación. En una disposición, el aire que entra en la boquilla se encuentra con un primer deflector que carga la velocidad del aire en aproximadamente 90°. A continuación, un segundo deflector provoca un cambio de dirección de aproximadamente 180°. De esta manera, las gotas grandes de la boca caen fuera del flujo de aire, permitiendo el paso del vapor de los pulmones.

30

El dispositivo de cartucho se mantiene típicamente, de forma reemplazable, dentro de una carcasa para formar un aparato de análisis, cuya carcasa incluye características tales como refrigeración, calefacción, medios de

procesamiento que pueden utilizarse en cooperación con el dispositivo de cartucho. La carcasa puede incluir un medio de refrigeración, como una placa Peltier, para enfriar el cartucho a una temperatura adecuada para la condensación. Los medios de refrigeración pueden, alternativamente, formar parte del cartucho.

- 5 La carcasa puede incluir un medio de calentamiento para calentar una zona de reacción que forma parte del cartucho. Los medios de calentamiento pueden estar dispuestos en la carcasa o como parte del cartucho. Puede haber una conexión eléctrica entre la carcasa y el cartucho. Los medios de calentamiento pueden ser un calentador óhmico.
- 10 Los medios de calentamiento y enfriamiento permiten tanto la condensación en una película de condensado del aliento como la posterior realización de ensayos enzimáticos sobre la película. Además, el sensor puede calentarse. El calentamiento activo del sensor permite el funcionamiento del cartucho en ambientes más fríos de 10 a 15 Celsius.
- 15 La carcasa puede incluir una serie de deflectores para eliminar el aerosol de saliva de una muestra de vapor, de modo que sólo llegue vapor al cartucho. Alternativa o adicionalmente, una serie de deflectores pueden ser provistos en el cartucho. Alternativamente, puede haber un único deflector en la carcasa y en el cartucho.
- 20 La carcasa puede incluir un sistema de válvulas para proporcionar al menos dos vías de flujo a través del dispositivo complejo. Así, una respiración de exhalación puede ser dirigida a través de una primera trayectoria de flujo y una respiración de inhalación puede ser dirigida a través de una segunda trayectoria de flujo.
- La carcasa puede comprender además un sensor de caudal para medir el caudal de flujo del aliento.
- 25 La carcasa puede comprender además un sensor de dióxido de carbono para medir la concentración de dióxido de carbono en el aliento.
- La carcasa puede incluir además un sensor de humedad. Puede haber más de un sensor de humedad, para detectar la humedad del aliento o del aire del ambiente, por ejemplo.
- 30 La carcasa y/o el cartucho, preferiblemente el cartucho, pueden incluir además un sensor de temperatura para medir la temperatura del aliento.
- 35 La carcasa puede incluir además un sensor de presión para medir la presión del aliento durante la exhalación o la inhalación.
- La carcasa puede comprender además una interfaz electrónica para proporcionar información de uno o más sensores a un dispositivo externo y/o para recibir energía eléctrica de una fuente externa. La interfaz electrónica puede proporcionar información de forma analógica o digital.
- 40 La carcasa puede incluir además una unidad de procesamiento de datos. La unidad de procesamiento de datos puede comprender un convertidor analógico a digital. La carcasa puede comprender además un medio de transmisión para transmitir información o datos a un dispositivo externo. Además, puede incluir un medio de almacenamiento de datos. La carcasa puede incluir una interfaz electrónica para un medio de almacenamiento de datos removible.
- 45 La carcasa puede incluir además una salida de audio para proporcionar al usuario información y/o instrucciones para ayudarle a mantener los parámetros del aliento (como la presión o el caudal o similares) dentro de un intervalo deseado.
- 50 La carcasa puede incluir además una pantalla. La pantalla puede proporcionar al usuario información sobre un ciclo respiratorio en tiempo real o casi real. La pantalla puede proporcionar al usuario información y/o instrucciones para ayudarle a mantener los parámetros del aliento (como la presión o el caudal o similares) dentro de los límites deseados.

- 5 El aparato puede combinar cualquier número de señales para determinar el estado de un paciente o para calibrar una señal. Además, el aparato puede abrir y cerrar válvulas en respuesta al cumplimiento de condiciones definidas, por ejemplo, la recogida de aliento fraccionado activando la válvula cuando se cumplen los criterios de nivel de dióxido de carbono.
- 10 El aparato es ligero y portátil, por lo que puede cogerse y colocarse delante de la boca, y puede funcionar sin estar físicamente atado a una fuente de alimentación o a un dispositivo de terceros.
- 15 El aparato pretende realizar todas las funciones necesarias implicadas en el flujo de trabajo de recogida y análisis del condensado de la respiración sin interferencia manual o intervención de un usuario o clínico. El aparato puede disponer de detección y análisis en tiempo real del aliento y de los parámetros físicos asociados a la respiración.
- 20 En una realización preferida, la película de condensado del aliento se dirige inmediatamente desde la boca del sujeto a través de una ruta de flujo tortuosa hasta el aparato totalmente integrado (es decir, carcasa más cartucho), donde el aliento se condensa en una película de condensado del aliento sobre una zona enfriada. La película condensada resultante es guiada inmediatamente por una combinación de fuerzas capilares y gravedad a través de una superficie funcionalizada hasta una cámara. La película entra en la cámara siguiendo los laterales de la misma y llenándola de abajo hacia arriba. Finalmente, el condensado disuelve varios parches de sal; la disolución de la sal en el condensado de la película de aliento se supervisa eléctrica/electroquímicamente y se comprueba que el perfil de disolución sea correcto como parte del control de calidad del ensayo a bordo. Un perfil incorrecto se utiliza para rechazar el cartucho.
- 25 Un concepto inventivo se refiere a un único dispositivo integrado para condensar el aliento como una película y analizar analitos dentro de la película condensada del aliento exhalado. El dispositivo realiza todas las funciones necesarias implicadas en el flujo de trabajo de recogida y análisis del condensado del aliento sin interferencia manual o intervención de un usuario, como un clínico. El dispositivo incluye al menos una zona de temperatura para la condensación del aliento que está integrada con al menos una zona de detección para la medición sobre el condensado.
- 30 En la realización preferida del aparato, la zona de condensación está conectada a la boca del paciente por una vía de flujo corta y tortuosa, diseñada para permitir el paso del vapor de los pulmones y, en particular, de la parte alveolar del pulmón, excluyendo al mismo tiempo el aerosol de la boca, etc. Tras la condensación del aliento exhalado, la película fluye bajo la influencia de la gravedad y de las fuerzas capilares hacia una cámara, que está cerrada por cinco lados; la película fluye hacia abajo por los lados de la cámara, llenándola efectivamente de abajo hacia arriba.
- 35 Cerca de la finalización del llenado de la cámara, el condensado de la película de aliento disuelve parches de sal, la sal es necesaria tanto para fijar el potencial en un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata como para proporcionar una muestra de impedancia relativamente baja.
- 40

REIVINDICACIONES

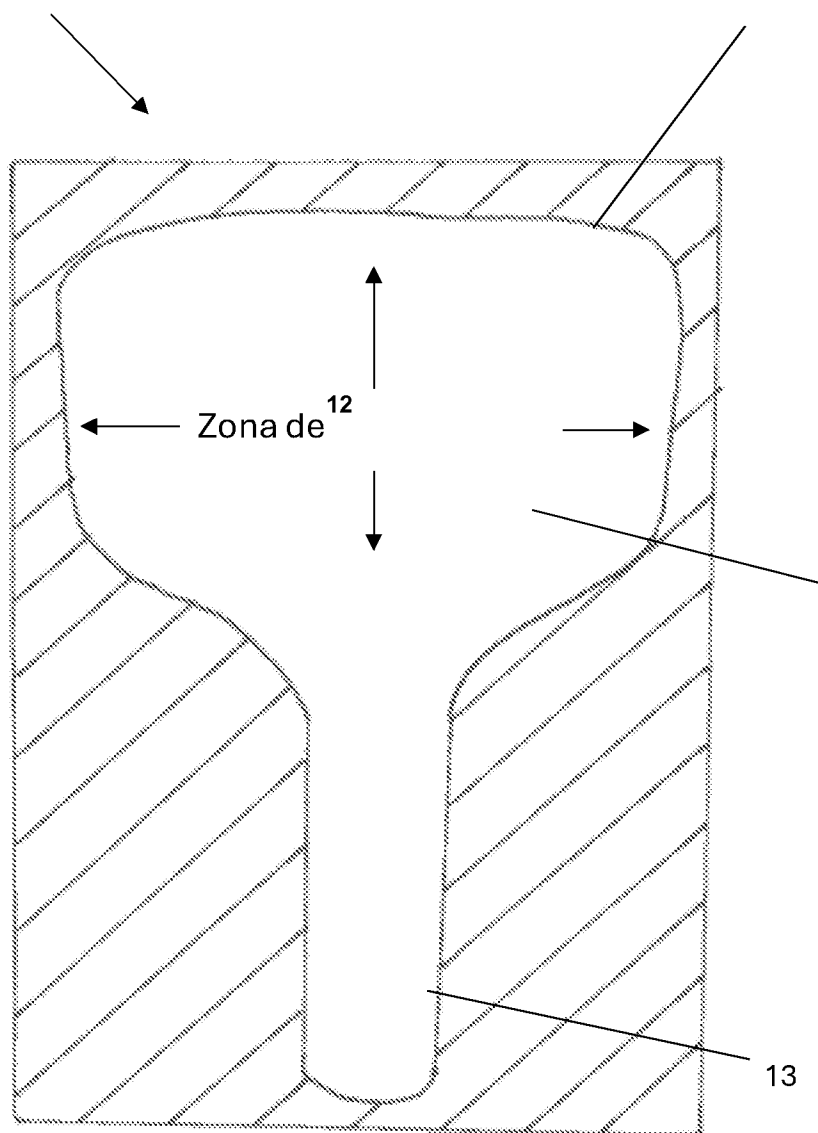
- Un dispositivo (10) de cartucho para recoger y analizar un condensado de aliento, el dispositivo (10) que comprende una zona de condensación para condensar el aliento exhalado de un sujeto, la zona de condensación (12), siendo operablemente conectable a un medio de enfriamiento, el dispositivo (10) que incluye una o más regiones discretas adicionales (32) para la detección de analito y medición de analito, el dispositivo de cartucho (10) que comprende además un paso de fluido (18) que conecta la zona de condensación (12) a la o cada región discreta, una superficie de una región discreta que incluye un revestimiento superficial, dicho revestimiento que incluye reactivos para atrapar el condensado y determinar la composición, caracterizado porque la región discreta incluye 2 o más electrodos (20) en conexión operable con la zona de condensación, manteniéndose los electrodos (20) a diferentes potenciales.
- 5
- 10
2. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que el dispositivo incluye medios de iniciación de análisis para detectar la presencia de un condensado.
- 15
3. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que la o cada región discreta tiene un volumen especificado, que es preferiblemente de hasta 4µl.
- 20
4. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que una o más regiones discretas tienen un volumen especificado tal que hay una zona de detección de analito cuyo volumen es menor que el volumen de condensado de un aliento exhalado.
5. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que, el revestimiento de la superficie tiene un espesor de 1 µm a 15 µm.
- 25
6. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que, el potencial es variable.
7. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que se añade un reactivo adicional a dicho condensado en una región de preparación discreta adicional.
- 30
8. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación anterior, en el que un reactivo adicional para el análisis del condensado se carga en la muestra de condensado durante el paso de la muestra de condensado desde la zona de condensación a una zona de detección.
- 35
9. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que una región discreta tiene un perímetro que oscila entre 2 y 10 mm y preferentemente de 5 mm.
10. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que una región discreta tiene una altura de 75-750µm y preferentemente de 100 µm.
- 40
11. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación precedente, en el que una región discreta comprende una cámara, estando la cámara cerrada por cinco lados con un sexto lado abierto para que el fluido entre en dicha cámara y para que el aire desplazado salga de la misma.
12. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación anterior, en el que el condensado forma una película.
- 45
13. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo incluye medios de transmisión tales como un cable, conexión Wi-Fi.
- 50
14. Un dispositivo de cartucho según cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo comprende además un orificio o canal (60) a través del cual el aire puede escapar del dispositivo, dicho orificio o canal conecta una región discreta con la atmósfera.

DIBUJOS

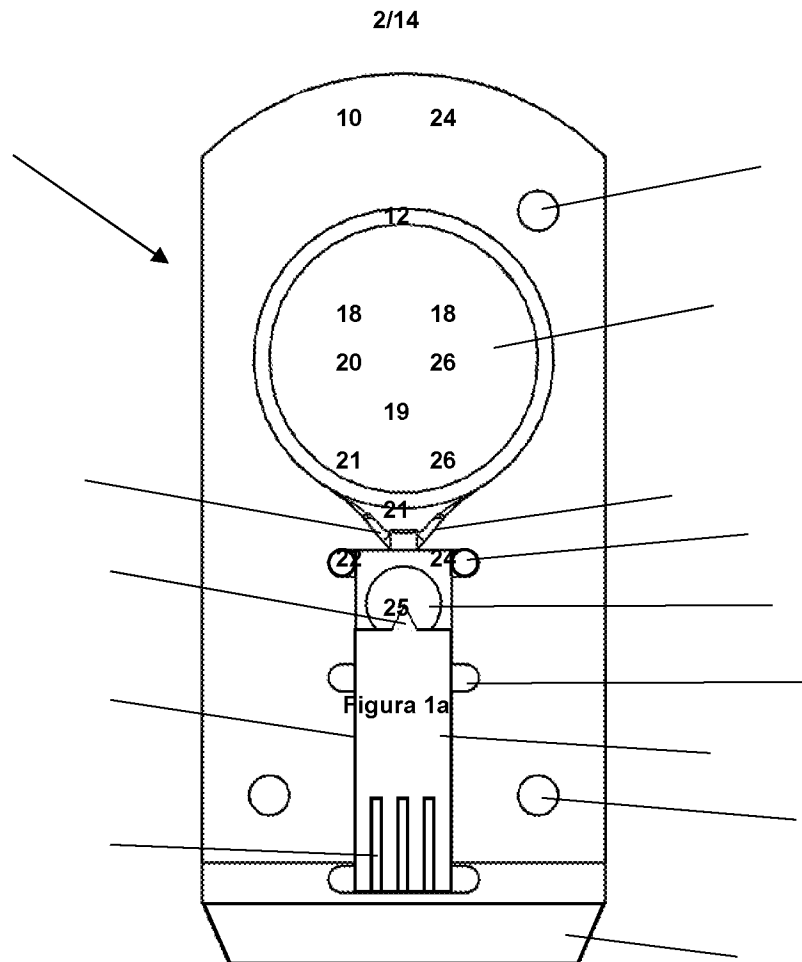
1/14

10

11



Figura



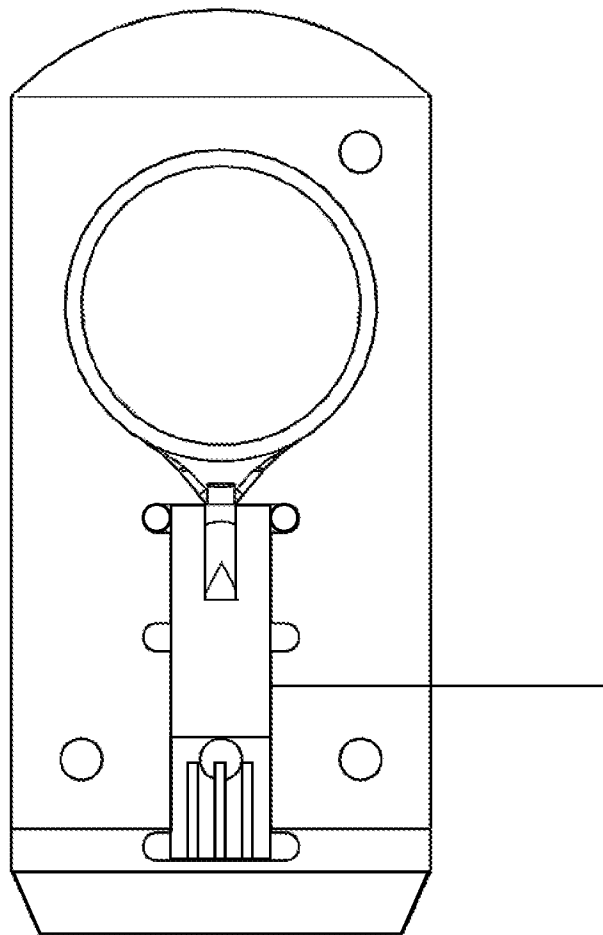
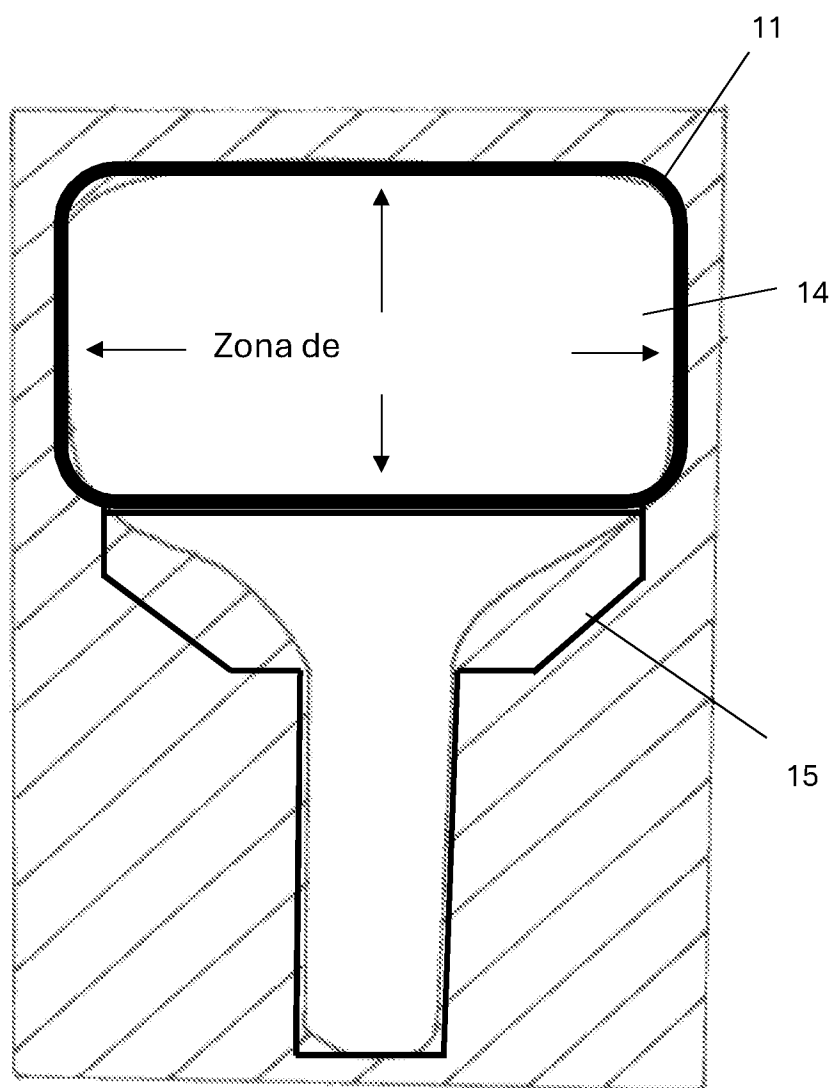
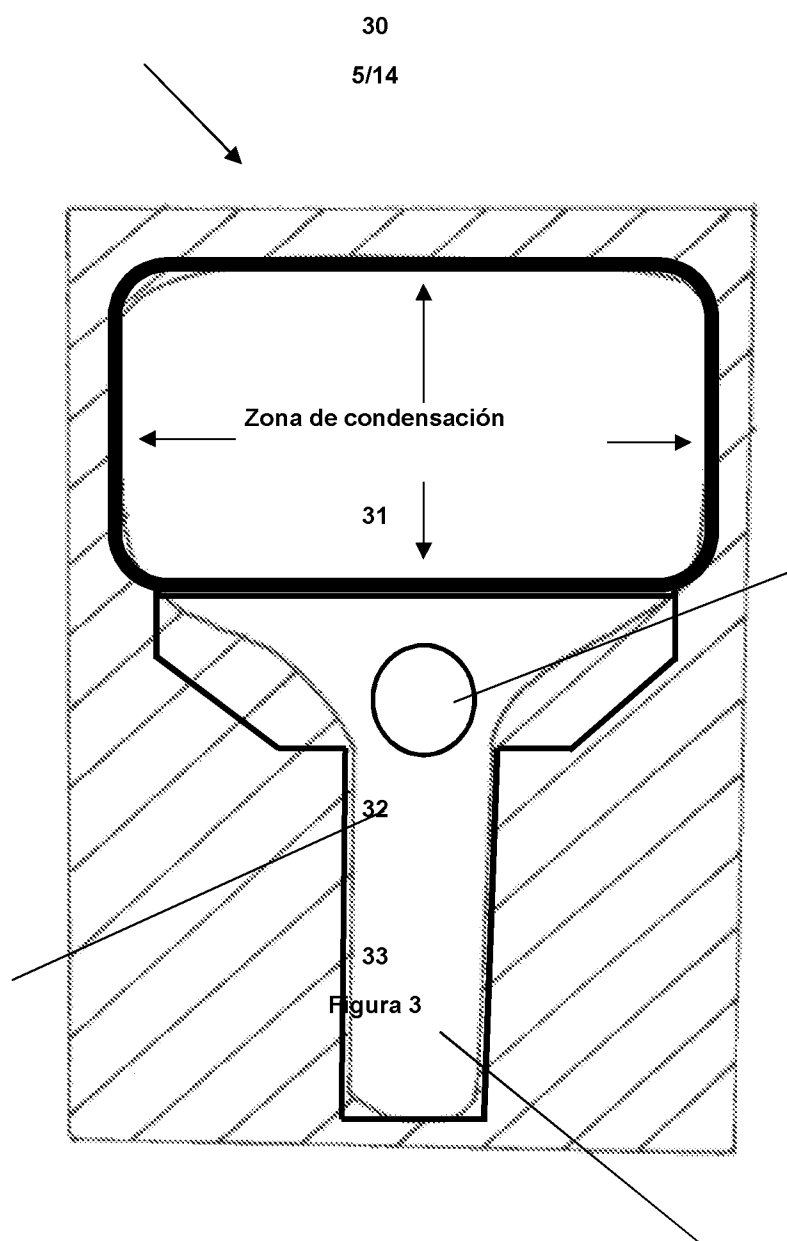


Figura 1b

4/14



Figura



6/14

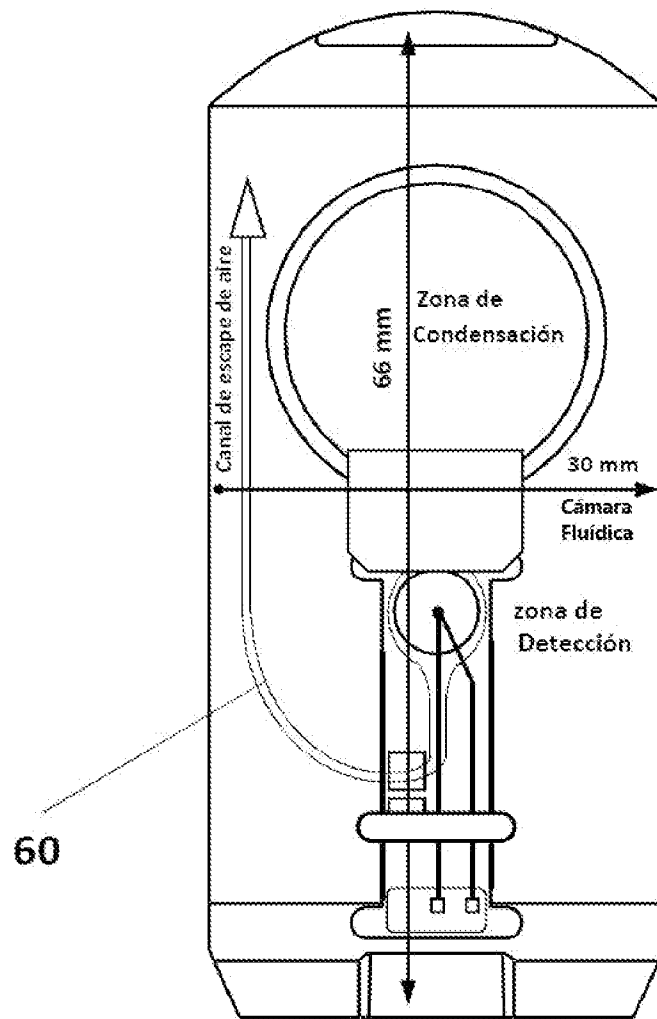


Figura 4

7/14

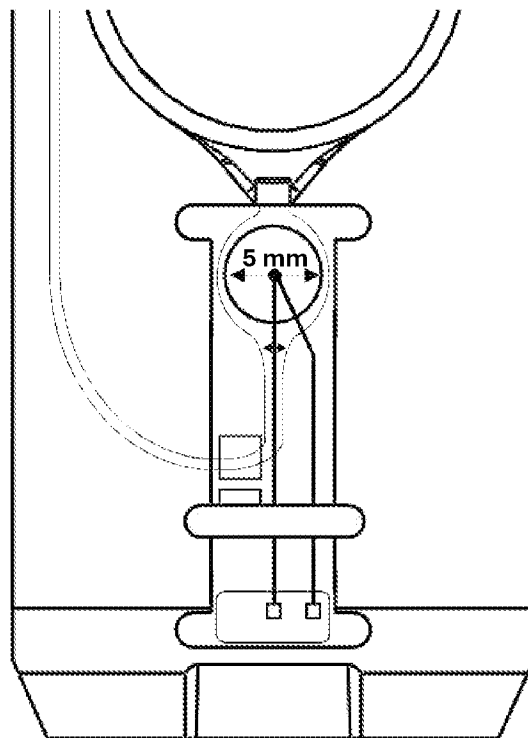


Figura 5

8/14

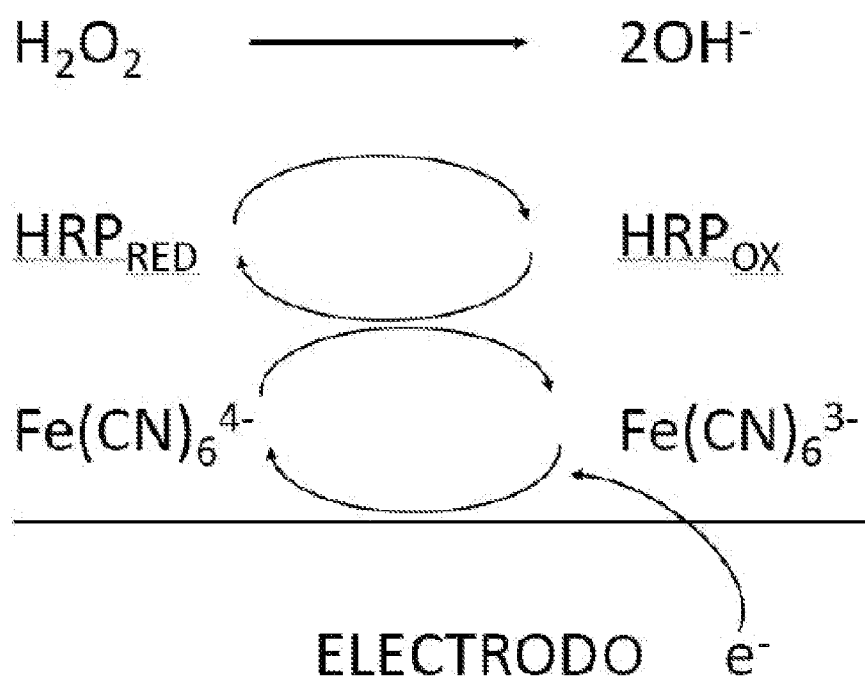


Figura 6

9/14

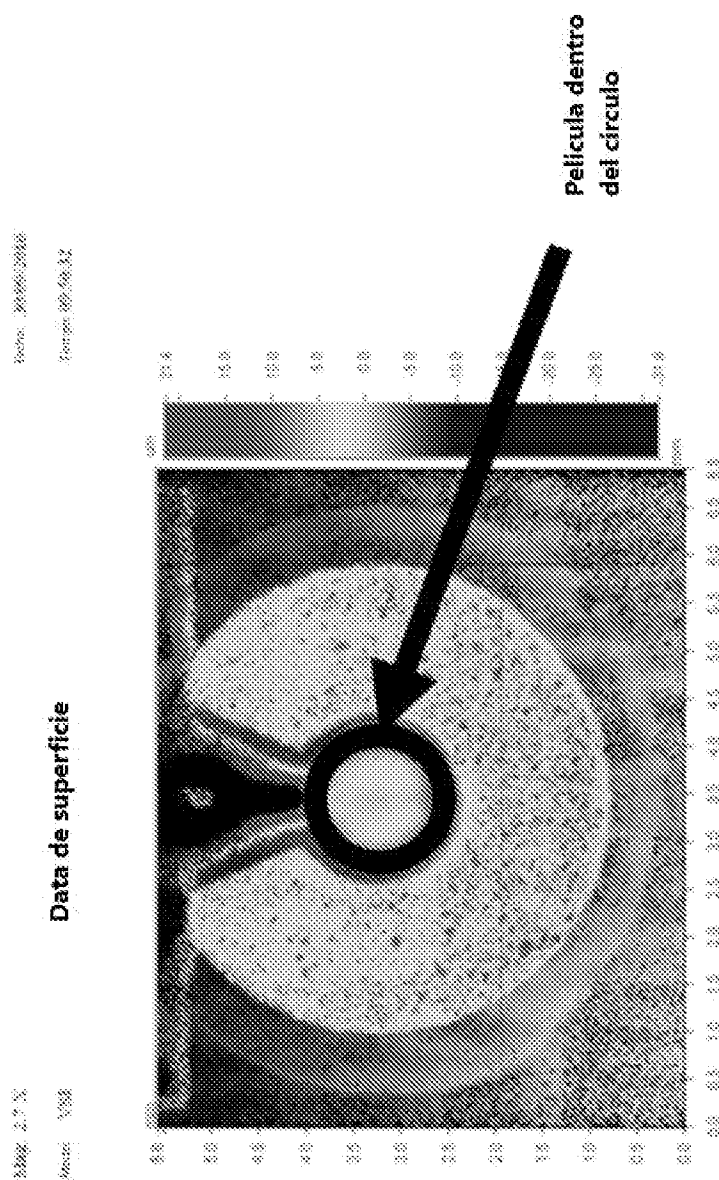


Figura 7

10/14

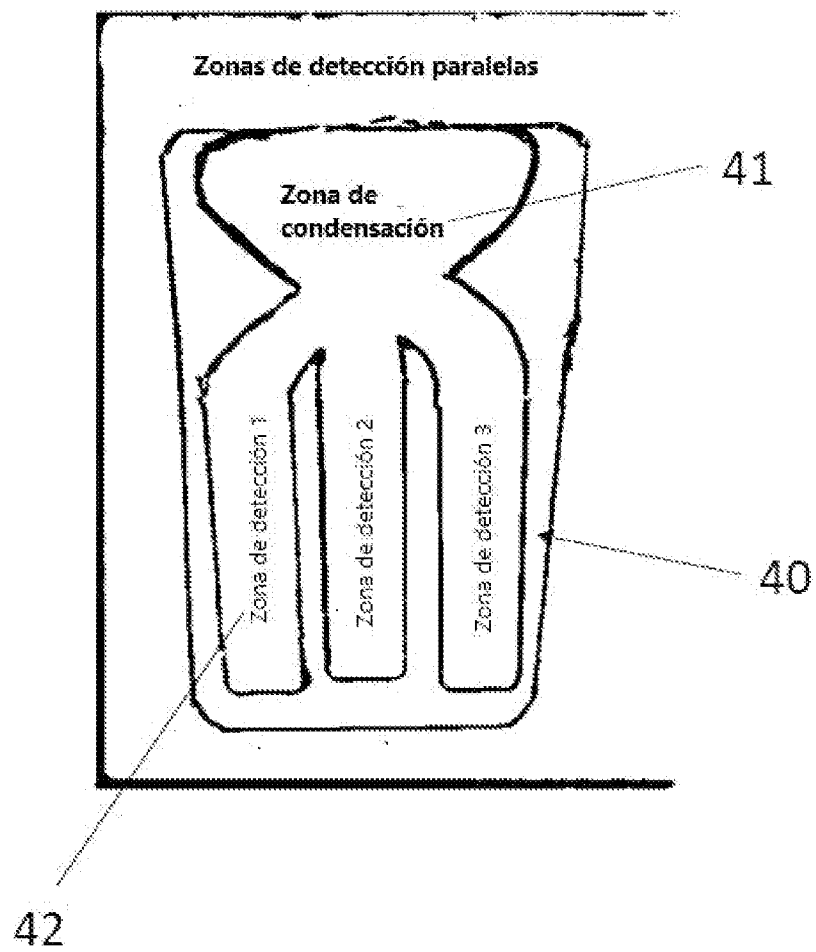


Figura 8

11/14

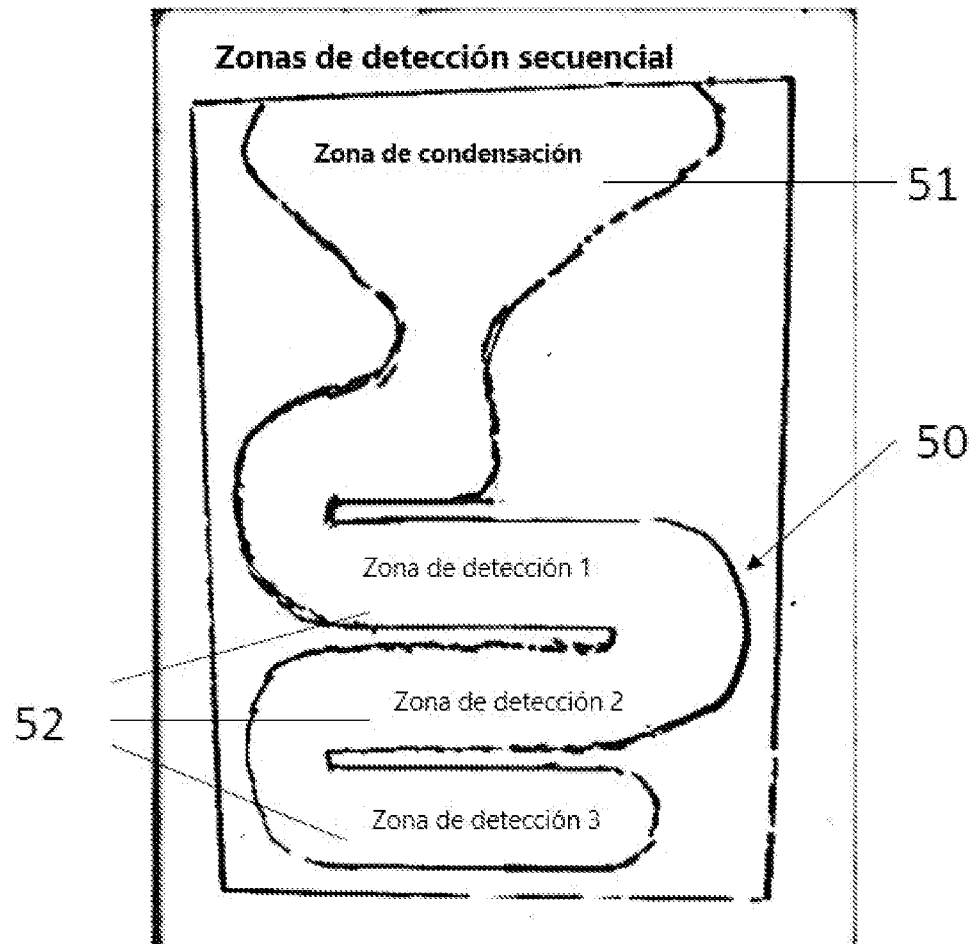
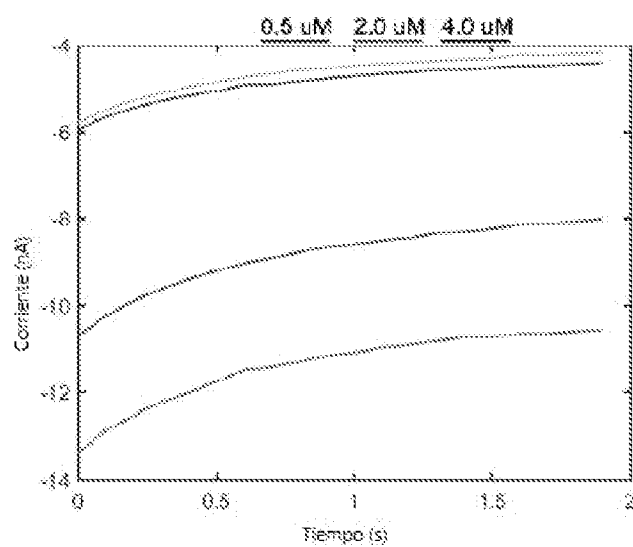


Figura 9

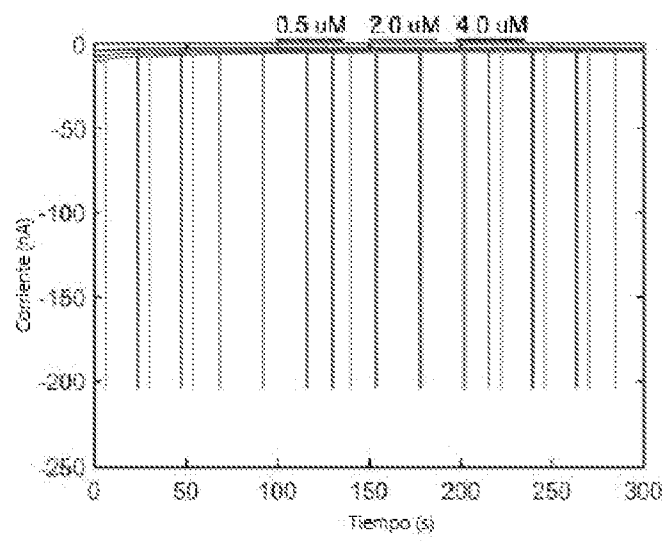
12/14



Datos ampliados evitando una región contenida
sonido eléctrico

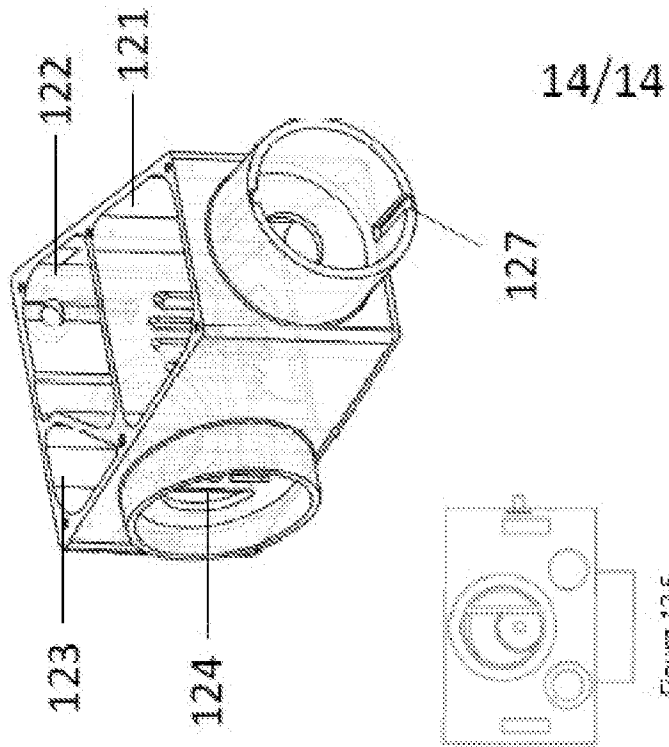
Figura 10

13/14



Datos brutos con pico de ruido eléctrico

Figura 11



14/14

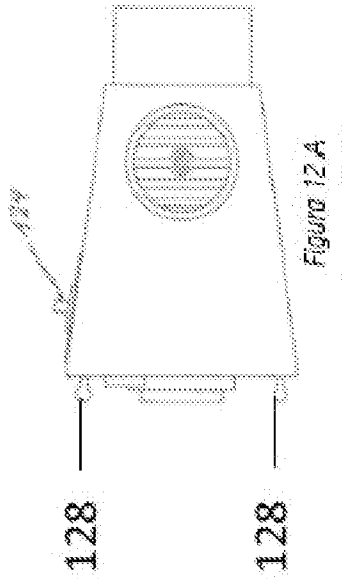
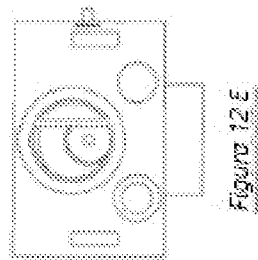


Figura 12 A

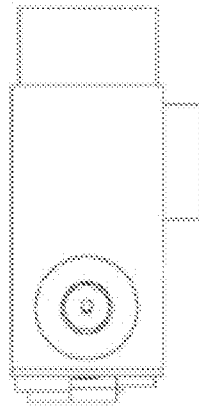


Figura 12 D

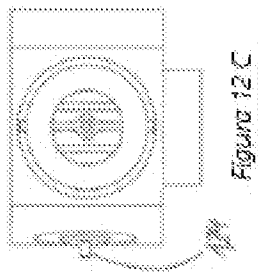


Figura 12 C

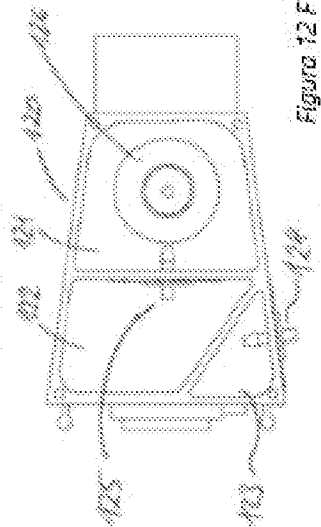
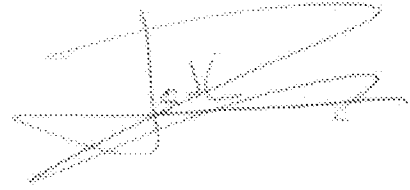


Figura 12 F

Figura 12

ES 3 007 612 T3

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Pablo Lamas Menéndez', written in a cursive style.

Pablo Lamas Menéndez
Agente de la Propiedad nº 1060X