

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 759**

51 Int. Cl.:

A61B 5/097 (2006.01)

A61B 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2017 PCT/GB2017/050094**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.11.2017 WO17187120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2017 E 17701179 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2023 EP 3448256**

54 Título: **Sistemas y dispositivos de captación de muestras de aliento**

30 Prioridad:

25.04.2016 US 201662327200 P

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

03.05.2024

73 Titular/es:

**OWLSTONE MEDICAL LIMITED (100.0%)
127 Cambridge Science Park Milton Road
Cambridge, Cambridgeshire CB4 0GD, GB**

72 Inventor/es:

**ALLSWORTH, MAX;
APTHORP, DUNCAN;
VANDERSCHEE, MARC;
SMITH, ROB;
BOSCHMANS, JASPER y
KITCHEN, SIMON**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 967 759 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

Sistemas y dispositivos de captación de muestras de aliento

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a un dispositivo médico y protocolos para facilitar el diagnóstico de afecciones médicas basadas en el análisis de biomarcadores volátiles del aliento y el cuerpo, y en particular, a un aparato, sistema y procedimiento que recoge biomarcadores volátiles para la evaluación de la salud y el diagnóstico de enfermedades, el seguimiento y la evaluación del pronóstico.

Antecedentes de la invención

10 El metaboloma es el conjunto de pequeñas moléculas que se originan en los procesos metabólicos de todo el organismo. El análisis metabolómico resulta atractivo para las aplicaciones biomédicas, ya que cambios relativamente pequeños en la expresión génica o la actividad de las proteínas pueden tener un efecto profundo en las concentraciones de los metabolitos derivados. Una fracción significativa de estos metabolitos son volátiles. Estos biomarcadores son de interés específico en la salud y la enfermedad, ya que se excretan a través del aliento, la orina, las heces y la piel, proporcionando un acceso no invasivo. Los biomarcadores volátiles (VB) consisten tanto en compuestos orgánicos volátiles (COV) como en compuestos inorgánicos volátiles (CIV). Algunos ejemplos de VB implicados en la salud y la enfermedad son los alcanos, los alquenos, la acetona, el isopreno, el NO, el CO y los aldehídos.

15 Cualquier cambio en la función de un organismo modifica el metabolismo celular por definición. En consecuencia, esto afecta al metaboloma y a su fracción volátil. Por lo tanto, los cambios resultantes en los VB pueden servir como biomarcadores para la evaluación de una amplia gama de procesos fisiológicos y fisiopatológicos normales.

20 La velocidad a la que se exhalan los VB es el efecto neto de varios procesos (bio)químicos que interactúan: la degradación intra y extracelular, la solubilidad del compuesto en el líquido extracelular, la grasa y la sangre, la afinidad con la matriz extracelular y las proteínas transportadoras, el gradiente de concentración entre el aire alveolar y bronquial, la presión de vapor y la ventilación alveolar. Esto da lugar a un equilibrio químico de un compuesto determinado entre el aliento, la sangre y la grasa que puede describirse mediante la constante de partición fisicoquímica de esa sustancia.

25 Hasta la fecha, se han identificado varios miles de VB individuales que generalmente se encuentran en el rango de partes por millón / partes por billón. Los BAV pueden ser de origen local, sistémico o exógeno (FIG. 1).

30 En la respiración, los compuestos producidos localmente se difunden directamente a los alvéolos o al lumen de las vías respiratorias a lo largo del tracto respiratorio. Un ejemplo es el mecanismo biológico que subyace a la formación de COV en presencia de especies reactivas del oxígeno (ROS). Las ROS son responsables del aumento de los niveles de estrés oxidativo asociado a las enfermedades en general. Las ROS provocan la peroxidación de los lípidos de la pared celular, con la consiguiente producción de etano y n-pentano. Estas sustancias sólo presentan una baja solubilidad en la sangre, por lo que se excretan en el aliento pocos minutos después de su formación en los tejidos. Por lo tanto, las concentraciones exhaladas de etano y n-pentano pueden utilizarse para controlar el grado de daño oxidativo en el organismo.

35 Los volátiles de origen sistémico proceden de la circulación tras originarse en procesos metabólicos en otros lugares y disolverse en la sangre. Por lo tanto, incluso las enfermedades no pulmonares contribuyen a los VB exhalados, que se han utilizado con éxito en la evaluación de neoplasias malignas no pulmonares. Un grupo bien conocido de COV de origen sistémico son los cuerpos cetónicos como la acetona, el acetoacetato y el hidroxibutirato, que se oxidan a través del ciclo de Krebs en los tejidos periféricos como parte del metabolismo de la glucosa.

40 Los VB exógenos pueden inhalarse o absorberse a través de la piel. Proceden principalmente de fuentes no humanas y existen en tres categorías. En primer lugar, los VB que entran y salen sin ninguna interacción con el cuerpo. Un segundo grupo de VB exógenos sí interactúa con el tejido humano y puede almacenarse en el interior del organismo durante largos periodos de tiempo³. Por lo tanto, estos últimos volátiles pueden servir como biomarcadores potenciales de exposiciones ambientales y acumulación de toxinas como el carcinógeno del humo del cigarrillo N-Nitrosomina. El tercer grupo de VB exógenos es de origen microbiano (residente) (predominantemente bacterias, pero también hongos y virus), lo que les confiere un interés específico a la hora de identificar enfermedades infecciosas o vinculadas a cambios en el microbioma. Dado que los VB exhalados reflejan esta amplia gama de procesos (pato)fisiológicos, tienen un uso potencial en 1. la evaluación de los procesos metabólicos normales 2. la evaluación de la exposición ambiental 2. la estratificación de la terapia 3. la monitorización de la respuesta a la terapia 4. la monitorización de la actividad de la enfermedad y la predicción de exacerbaciones 5. la monitorización de la actividad de la enfermedad y la predicción de exacerbaciones. Identificación y caracterización de microorganismos en un huésped 6. Evaluación de la respuesta del huésped a los microorganismos 7. Evaluación de la respuesta del huésped a los microorganismos 55 Detección de afecciones premórbidas 8. Detección precoz de la enfermedad en sujetos asintomáticos. Estas aplicaciones potenciales son relevantes en enfermedades pulmonares y no pulmonares.

Sin embargo, aunque el análisis de fluidos corporales (sangre, esputo, orina) para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades es una práctica clínica rutinaria, las metodologías de análisis del aliento humano que explotan la naturaleza no invasiva de tales diagnósticos están aún poco desarrolladas y no han sido adoptadas en la práctica clínica. Entre las razones que explican esta falta de adopción figuran las siguientes:

- 5 1. Reproducibilidad de la tecnología: La mayoría de las técnicas utilizadas hasta la fecha muestran una reproducibilidad inter e intra dispositivos inadecuada para permitir su implantación.
2. Sensibilidad tecnológica: Los VB, especialmente los COV, suelen aparecer en el rango ppb ppt, muchos sistemas analíticos no tienen esta sensibilidad.
- 10 3. Selectividad de la tecnología: Dado que la composición de los VB es compleja, un sistema debe ser selectivo en la detección de los compuestos objetivo.
4. Recogida de muestras poco fiable: La recogida de muestras suele estar poco normalizada y validada.
5. Costes tecnológicos: Los costes de los instrumentos analíticos químicos clásicos son prohibitivos para el despliegue de una prueba basada en VB.

15 Los documentos US 2014/228699, WO 2008/060165, US 3661528, WO 2015/031838 y WO 2013/026902 divulgan diferentes tipos de aparatos y procedimientos para tomar muestras de aliento de un paciente. El documento US 2014/228699 enseña un dispositivo de captación de muestras de aliento en el que se utilizan válvulas y una bomba para controlar la recogida de muestras de gas en un registro de muestras para su posterior análisis.

20 El documento WO 2008/060165 enseña el uso de un tubo de muestreo venturi para separar la muestra de aliento en una "fracción alveolar" y una fracción de "espacio muerto". El documento US 3661528 enseña el uso de una membrana sensora de presión para accionar un interruptor con el fin de recoger muestras de aire exhalado en un conducto de muestreo. El documento WO 2015/031848 enseña un sistema de control neumático que utiliza válvulas para adquirir muestras y el documento WO 2013/026902 enseña un dispositivo que utiliza válvulas para recoger y analizar muestras de NO, utilizando una bomba para mantener un flujo de exhalación a una velocidad predeterminada.

Sumario de la invención

25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un dispositivo para recoger una porción de aliento de un paciente para su análisis que tiene las características preferentes según lo establecido en las reivindicaciones.

30 La finalidad y las ventajas de las realizaciones ilustradas que se describen a continuación se expondrán y se desprenderán de la descripción que sigue. Se realizarán y lograrán ventajas adicionales de las realizaciones ilustradas mediante los dispositivos, sistemas y métodos particularmente señalados en la descripción escrita y las reivindicaciones del presente, así como en los dibujos adjuntos..

35 Para conseguir estas y otras ventajas y de acuerdo con el propósito de las realizaciones ilustradas, en un aspecto, un aparato portátil de recogida de aliento controlado por microprocesador recoge fracciones preespecificadas de VB de aire inhalado o exhalado (por ejemplo, alveolar) en tubos absorbentes que luego se analizan mediante técnicas analíticas químicas tales como técnicas de Cromatografía de Gases y Espectrometría de Masas y Espectrometría de Movilidad Iónica (IMS), y en particular, técnicas de Espectrometría de Movilidad Iónica Asimétrica de Campo (FAIMS) para el diagnóstico de enfermedades.

40 Se describe un aparato, sistema y procedimiento que recoge y analiza biomarcadores para la evaluación de procesos fisiológicos y fisiopatológicos en la salud y la enfermedad (por ejemplo, enfermedades infecciosas, inflamatorias y neoplásicas) en un organismo, incluido un ser humano (en lo sucesivo denominado colectivamente "paciente"). En una o más realizaciones ilustradas, se recoge una cantidad medida de aliento (u otra fuente de VB) de un paciente, que posteriormente se analiza para detectar la presencia de marcadores de VB para la evaluación del metabolismo en la salud y la enfermedad.

45 Por lo tanto, es de apreciar que un objeto de la presente invención es recoger una o más muestras de los VB (incluyendo los COV y CIV) en el aliento de un paciente para su posterior análisis in vitro. Uno de los objetivos de la recogida de muestras de COV es facilitar el diagnóstico, el seguimiento y la predicción del pronóstico de enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, como el cáncer de pulmón.

En consecuencia, se proporciona un dispositivo médico de alta precisión que es económico, fácil de manejar, portátil y recoge los VB del aliento de forma reproducible para el uso posterior de estos biomarcadores en una prueba de cribado o diagnóstico con un alto grado de precisión.

50 La presente invención proporciona un dispositivo para el análisis diagnóstico de los VB exhalados y los emitidos por muestras tisulares y/o biológicas para un uso sanitario fiable, de bajo coste y no invasivo.

El dispositivo puede estar provisto de:

- Zona calentada GC-FAIMS para minimizar la condensación al final de la columna
- Separación y purga de muestras de aliento para tratar la humedad
- Instalación de una trampa de frío por encima del punto de congelación para eliminar la humedad
- 5 • Selección del absorbente Tenax / Carbotrap para cubrir la gama de sustancias químicas que esperamos encontrar en el aliento, garantizando al mismo tiempo que ambos absorbentes sean hidrófobos para que repelan el alto nivel de vapor de agua que se encuentra en el aliento.
- Justificación de la recogida de múltiples fracciones respiratorias
- Posibilidad de recoger aire inspirado para evaluar la exposición
- Potencial de recogida de aire inspirado para corrección frente a VB ambientales
- 10 • Posibilidad de recoger biomarcadores volátiles procedentes de microorganismos
- Posibilidad de utilizar el suministro de aire para cargar el aire inhalado con componentes para realizar experimentos de lavado y/o exposición.

Funciones de captura selectiva del aliento

- 15 • Uso de un sensor de presión y un sensor de CO₂ en el dispositivo para seguir el patrón respiratorio del paciente.
- Uso de estos algoritmos para poder seleccionar la respiración de una porción concreta del aire del sistema respiratorio: por ejemplo, respiración total, respiración total pero sin aire de la boca, sólo aire de las vías respiratorias superiores, sólo aire de las vías respiratorias inferiores, respiración combinada de las vías respiratorias superiores e inferiores, aire de la orofaringe y la nasofaringe, así como aire procedente del estómago.
- 20

Tomar muestras de aire de una parte del pulmón es importante para localizar la respiración de la zona del pulmón que está generando los COV.

- Muestreo de diferentes partes de la respiración para proporcionar un control que pueda utilizarse para eliminar los picos exógenos
- 25 • Muestreo de las partes del aliento que excluyen el volumen de la boca para reducir los picos exógenos
- Utilización de bombas basadas en la tecnología piezoeléctrica de alta frecuencia que pueden encenderse y apagarse lo suficientemente rápido como para tomar muestras de una parte de la respiración
- Utilización de aberturas fijas de resistencia al flujo para reducir el efecto de la variación de la resistencia del tubo de muestreo
- 30 • Muestreo del aire inhalado para corregir la presencia de compuestos exógenos
- Creación de un archivo de registro detallado de todos los datos recogidos durante la recogida de la respiración para analizarlos posteriormente y comprobar que la recogida de la respiración ha sido válida.
- Utilización de dos canales de muestreo separados para poder comparar diferentes porciones del aliento del mismo paciente y utilizar las diferencias entre las dos muestras y sus similitudes en el diagnóstico de enfermedades.
- 35 • Tener la capacidad de funcionar con cero, uno o dos tubos de absorbente en cada bomba para poder cubrir una amplia gama de casos de uso. Esto incluye la capacidad de analizar las muestras de cada tipo de muestra tanto en MS-FAIMS como en GC-MS.

Cálculo de umbrales

- 40 • Monitorización de la presión para calcular el punto de una respiración que se origina en una parte concreta del pulmón con el fin de provocar la activación de una bomba
- Uso del primer o segundo diferencial de la presión para calcular el punto de una respiración que se origina en una parte concreta del pulmón con el fin de activar una bomba

- Escalado de los umbrales de presión o presión diferencial en función del patrón respiratorio de un paciente concreto
- Uso de una compensación definida por el usuario en los umbrales aprendidos para permitir que se aplique una pequeña cantidad de solapamiento en las secciones de la respiración
- 5 • Escalado de cualquier desplazamiento definible por el usuario con la magnitud de la respiración para que se comporten de la misma manera en diferentes pacientes
- Utilización de un número de respiraciones previas para modificar activamente los puntos calculados a lo largo del tiempo a fin de tener en cuenta los cambios en el aliento de los pacientes a lo largo del tiempo
- 10 • Aplicación de filtros o recorte de valores atípicos a los datos de respiración aprendidos para excluir patrones respiratorios anómalos (hablar, toser o inspiraciones repentinas) antes de utilizar la presión o el primer diferencial de la presión para calcular los umbrales
- Aplicación de una ventana de funcionamiento de un número fijo de las respiraciones más recientes para tener en cuenta las tendencias a largo plazo en el muestreo (el paciente se relaja y se acostumbra al muestreo)
- 15 • Uso de límites estrictos en el tiempo de muestreo de una respiración individual y la diferencia de presión a lo largo de una respiración para minimizar el efecto de un patrón respiratorio anómalo
- Uso del CO₂ para calcular el punto de una respiración que se origina en una parte concreta del pulmón con el fin de activar una bomba
- Uso del punto de CO₂ máximo para identificar una parte concreta del pulmón con el fin de activar una bomba
- Utilización de la presión en el punto de máximo CO₂ como desencadenante de la activación de una bomba
- 20 • Si el CO₂ se retrasa con respecto a la respiración debido a su tiempo de respuesta, cálculo del retraso y utilizarlo para encontrar la presión correcta en el punto de CO₂ máximo
- Si el CO₂ se retrasa con respecto a la respiración debido a su tiempo de respuesta, utilización del final de la respiración para calcular el retraso y utilizarlo para encontrar la presión correcta en el punto de CO₂ máximo
- 25 • Monitorización de la frecuencia respiratoria del paciente y proporcionar información al usuario del software para optimizar la recogida del aliento
- Monitorización de la presión en la máscara para detectar una máscara mal ajustada y proporcionar información al usuario del software si se detecta
- Comparación de la caída de presión dentro del sistema para generar un caudal determinado con el comportamiento esperado de la bomba a lo largo del tiempo, con el fin de detectar una fuga en el sistema o un fallo de la bomba
- 30

Control de la seguridad de los pacientes

- El sensor de CO₂ puede utilizarse para controlar la adecuación de la respiración de los pacientes y establecer umbrales apropiados para abortar el procedimiento de muestreo en caso de hiper o hipocapnia.
- 35 • El sensor de presión puede utilizarse para controlar la frecuencia respiratoria y establecer umbrales adecuados para abortar el muestreo en caso de hipo o hiperventilación.
- El suministro de aire del aparato puede utilizarse para proporcionar al paciente oxígeno adicional durante la toma de muestras si está médicamente indicado.

Tecnología de sensores FAIMS para la detección de COV

- 40 • Utilizar una trampa fría que utilice los mismos absorbentes que los tubos de muestreo para garantizar que captura con precisión los COV encontrados en el tubo.
- Mantener el sifón frío a una temperatura superior a la de congelación para que el agua no se congele en el sifón frío.
- Dividir la muestra para hacer pasar sólo una parte por el instrumento de análisis, a fin de reducir el impacto de los daños causados por el agua y evitar sobrecargar el instrumento.

- Cargar los estándares internos en los tubos de absorbente o en la trampa fría para permitir el control interno de calidad de la medición analítica.
- Usar una columna GC no polar para reducir la interacción con el agua en la fase estacionaria y proporcionar un procedimiento más robusto cuando se procesan grandes volúmenes de muestras.
- 5 • Corregir los tiempos de retención a través de la columna de GC mediante pruebas periódicas de mezclas de QC conocidas en tubos absorbentes entre el análisis de las muestras de aliento y la medición del tiempo que tardan estos compuestos de QC en pasar a través de la columna de GC y su uso para corregir los datos de muestras de aliento posteriores.
- 10 • Porque un sistema FAIMS como el fabricado por Owlstone Inc. puede escanear muy rápidamente y luego escanear continuamente múltiples valores DF mientras la muestra de aliento pasa por la columna GC para mejorar la resolución de los analitos. Utilice la separación adicional disponible en el sistema FAIMS para separar los COV que tardan el mismo tiempo en pasar por la columna GC.
- Hacer funcionar el FAIMS a alta temperatura para evitar que el agua y otros compuestos se condensen en la entrada del FAIMS. Esto mejora la calidad de los espectros resultantes y evita daños en la columna GC.
- 15 • Ejecutar muestras de aliento tanto en el GC-FAIMS como en el GC-MS y combinar los datos de ambas plataformas para generar el clasificador de cáncer. Esto es importante porque hay algunos COV que la GC-FAIMS detecta mejor y otros que la GC-MS detecta mejor.
- Compruebe el sistema haciendo pasar una serie homóloga de compuestos para comprobar tanto los tiempos de retención GC como el rendimiento FAIMS. Esto es especialmente importante porque el FAIMS puede funcionar a una amplia gama de temperaturas.
- 20

Soluciones completas in situ

- Extracción de una sección de aliento en una trampa fría para concentrar la muestra antes de la medición en un sistema DMS
- 25 • Extracción de diferentes secciones de aliento en varias trampas frías para concentrar la muestra antes de la medición en un sistema DMS en secuencia
- Así como muestras de aliento aspiradas en el aire ambiente sobre una trampa para eliminar los compuestos exógenos
- Utilización de un micro GC o un GC compatible con aire corto en un sistema DMS para realizar una preseparación básica
- 30 • Funcionamiento en condiciones isotérmicas de GC a baja temperatura para evitar la degradación de los compuestos del aliento
- Utilización de una estructura metalorgánica como absorbente para permitir el uso de aire como gas portador
- Recoger de nuevo la muestra y repetir la operación con un perfil de desorción térmica o una temperatura de GC diferentes para obtener una separación adicional
- 35 • Ejecutar las muestras recogidas sólo si se observa un determinado pico/característica/patrón - optimizar para el procedimiento negativo rápido (all clear)
- Combinación con una medición NDIR/FTIR para proporcionar información química adicional
- 40 • Muestreo directo en un sistema DMS y utilización de acetona u otro compuesto de alta intensidad como marcador de la sección de respiración. Utilizar el DMS como selector de la parte de la respiración y cargar una trampa fría o un tubo absorbente. Una vez finalizada la recogida, desorber la muestra preconcentrada en el DMS

Breve descripción de los dibujos

Los apéndices y/o dibujos que se acompañan ilustran diversos aspectos inventivos, no limitativos, a modo de ejemplo, de acuerdo con la presente divulgación:

- 45 La figura 1 ilustra una visión general a nivel de sistema de una realización de la presente invención;

Las figuras 2A y 2B ilustran una vista en perspectiva (figura 2A) y en sección transversal (figura 2B) de un dispositivo de muestreo de aliento de una realización de la presente invención;

Las figuras 3 y 4 muestran el análisis de los datos de prueba relativos a la captura del aliento de un paciente mediante el dispositivo de la figura 2 y el sistema de la figura 1;

5 Las figuras 5-7 ilustran varias vistas en perspectiva del dispositivo de la figura 2;

La figura 8 ilustra una válvula unidireccional utilizada en el dispositivo de la figura 2;

La figura 9 ilustra una vista en perspectiva de un tubo absorbente y un recipiente de embalaje utilizado para transportar el tubo absorbente utilizado con el dispositivo de la figura 2;

10 La figura 10 ilustra un gráfico con datos relativos al funcionamiento de las bombas utilizadas en el dispositivo de la figura 2; y

La figura 11 ilustra un ejemplo de dispositivo/sistema informático que puede utilizarse en el dispositivo de la figura 2;

La figura 12 ilustra una interfaz de usuario proporcionada por el dispositivo/sistema informático y diversos ajustes, opciones y orientaciones proporcionadas al usuario.

15 Descripción detallada

Las realizaciones ilustradas se describen ahora más detalladamente con referencia a los dibujos adjuntos, en los que números de referencia similares identifican características estructurales/funcionales similares. Las realizaciones ilustradas no se limitan en modo alguno a lo que se ilustra, ya que las realizaciones ilustradas que se describen a continuación son meramente ejemplares, que pueden materializarse de diversas formas, según aprecie un experto en la materia. Por lo tanto, debe entenderse que los detalles estructurales y funcionales aquí expuestos no deben interpretarse como limitativos, sino meramente como base para las reivindicaciones y como representación para enseñar a un experto en la materia a emplear de diversas formas las realizaciones comentadas. Además, los términos y frases utilizados en el presente documento no pretenden ser limitativos, sino más bien proporcionar una descripción comprensible de las realizaciones ilustradas.

20 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento también se puede utilizar en la práctica o en las pruebas de las realizaciones ilustradas, a continuación se describen procedimientos y materiales ejemplares.

30 Cabe señalar que, tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un estímulo" incluye una pluralidad de tales estímulos y la referencia a "la señal" incluye la referencia a una o más señales y equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la materia, y así sucesivamente.

35 Es de apreciar que las realizaciones ilustradas que se discuten a continuación son preferiblemente un algoritmo de software, programa o código que reside en un medio utilizable por ordenador que tiene lógica de control para permitir la ejecución en una máquina que tiene un procesador de ordenador. La máquina suele incluir una memoria de almacenamiento configurada para proporcionar los resultados de la ejecución del algoritmo o programa informático.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "software" se entiende como sinónimo de cualquier código o programa que pueda estar en un procesador de un ordenador host, independientemente de si la implementación está en hardware, firmware o como un producto informático de software disponible en un disco, un dispositivo de almacenamiento de memoria o para su descarga desde una máquina remota o su ejecución en la nube. Las realizaciones aquí descritas incluyen dicho software para implementar las ecuaciones, relaciones y algoritmos descritos anteriormente. Un experto en la materia apreciará otras características y ventajas de las realizaciones ilustradas basadas en las realizaciones descritas anteriormente. En consecuencia, las realizaciones ilustradas no deben limitarse a lo que se ha mostrado y descrito en particular, excepto como se indica en las reivindicaciones adjuntas.

45 El análisis de los VB en el aliento es un procedimiento no invasivo. Los análisis de aliento son potencialmente más sensibles que los de sangre porque la cantidad de análisis recogidos sólo está limitada por la capacidad del aparato de recogida de aliento y la paciencia del donante. Como tal, el análisis VB del aliento permite analizar la fracción metabólica de una gran fracción de sangre.

50 Lo que se describe a continuación, y de acuerdo con una o más realizaciones ilustrativas, es un dispositivo muestreador de aliento (por ejemplo, el dispositivo 10 mostrado en las figuras descritas a continuación) configurado y

- funcional para capturar una pluralidad (por ejemplo, cuatro(4)) muestras de los Biomarcadores Volátiles (VB) en el aire inhalado o exhalado de un paciente para su posterior análisis in vitro en un entorno de laboratorio separado (por ejemplo, el dispositivo 12 mostrado en las figuras descritas a continuación). El muestreador de aliento de la presente invención está diseñado y es funcional para no causar un peligro inaceptable al paciente o al personal clínico que lo utiliza. La electrónica y/o el software utilizados en el dispositivo de muestreo 10 tampoco interfieren con las funciones corporales vitales del paciente (por ejemplo, la respiración). En primer lugar, la máscara de muestreo no impone una mayor resistencia a la respiración. El sensor de presión y CO₂ incorporado permite rastrear la frecuencia y la eficacia de la respiración. El operador y/o el usuario final pueden programar una alarma para que suene si se produce hiper/hipoventilación o hipo/hipercapnia.
- El dispositivo de muestreo de aliento 10 también está configurado y es funcional para ser cómodo para el paciente mientras le permite respirar por la boca y/o por la nariz. Además, el dispositivo de toma de muestras de aliento 10 está diseñado y configurado de forma que ninguno de sus componentes reutilizables entre en contacto con contaminación biológica alguna (bacterias o virus) presente en el aliento del paciente. Además, debe apreciarse que el dispositivo de muestreo de aliento 10 está diseñado y configurado para aceptar un suministro de aire limpio (p. ej., de un suministro de aire limpio 14) de forma que cualquier VB presente en el aire ambiente de la sala no sea capturado por el dispositivo 10. El suministro de aire limpio se diseñó para proporcionar una presión exhaladora final positiva al sujeto, lo que facilita su uso en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas. Además, el dispositivo 10 funciona si a este suministro de aire limpio se le añade oxígeno adicional, hasta el 100% de oxígeno inclusive. Esto permite utilizar el dispositivo en pacientes que requieren asistencia ventilatoria y en experimentos de exposición con gases enriquecidos inhalados por los sujetos, como es habitual en las pruebas de difusión. Los materiales del dispositivo de muestreo de aliento 10 preferiblemente no emiten ningún VB que pudiera afectar al posterior análisis in vitro en el aliento recogido. De acuerdo con una realización preferente, el dispositivo de muestreo de aliento 10 captura hasta cuatro muestras separadas de los VB en el aliento del paciente, después de lo cual cada muestra es fácilmente y con precisión identificable para asegurar que es fácil de rastrear de qué paciente proviene.
- Con respecto a las muestras de aliento capturadas, el dispositivo de muestreo de aliento 10 es preferiblemente configurable por el usuario para seleccionar lo siguiente para cada par de muestras de COV de aliento: a) la porción de aliento inspirado o exhalado que se va a muestrear (por ejemplo, aire inspirado, aire oral, aliento alveolar, aliento bronquiolar o aliento total); y b) el volumen de aliento que se va a muestrear para cada una de estas fracciones. De acuerdo con una realización preferente, el dispositivo de muestreo de aliento 10 comienza la recogida de aliento dentro de un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, 30 segundos) a partir del momento en que el paciente respira a través de él, al tiempo que registra su configuración y las lecturas de los sensores y actuadores designados durante la recogida del aliento, que preferiblemente se registran en una base de datos central, incluidas las advertencias o errores que se hayan generado durante el proceso de recogida del aliento. Durante este período de tiempo inicial, los COV ambientales se lavan y el software de recogida de aliento. El dispositivo de recogida de muestras de aliento 10 también proporciona preferiblemente una interfaz de usuario a través de una unidad de visualización para guiar al usuario del dispositivo a través del proceso de recogida de muestras de aliento, confirmar los resultados de la recogida y proporcionar cualquier mensaje de advertencia.
- De acuerdo con las realizaciones ilustradas aquí descritas, el dispositivo 10 es preferiblemente programable para recoger el aliento de una porción predeterminada de aire entrante o saliente en el sistema ventilatorio de un paciente, incluyendo nasofaringe, orofaringe, bronquios y alvéolos. Debe entenderse que esto es particularmente ventajoso porque los procesos metabólicos específicos afectan a los VB de forma diferente en distintas porciones de la respiración. Por ejemplo, las enfermedades de los alvéolos dejan COV en la última porción del aliento exhalado por el paciente, mientras que las enfermedades de los bronquiolos dejan COV en el aliento exhalado al principio de la exhalación. Además, esto permite evaluar el aire inspirado para cuantificar las exposiciones ambientales o los experimentos normalizados de provocación y exposición.
- El dispositivo de toma de muestras de aliento 10 descrito en el presente documento se monta y desmonta preferiblemente con facilidad, preferiblemente sin el uso de herramientas o herramientas especiales, y está diseñado y configurado de tal manera que los componentes que son reutilizables no entran en contacto con ninguna contaminación biológica (microorganismos) en el aliento del paciente (con la excepción de los tubos de toma de muestras 20, ya que después de una toma de muestras de aliento, los tubos 20 se devuelven a un entorno de laboratorio donde se reciclan y limpian completamente después del análisis).
- Las muestras de aliento capturadas se envían preferiblemente para su análisis en un embalaje protector adecuado, de forma que las muestras de aliento capturadas en los tubos 20 no requieran refrigeración o congelación durante un proceso de envío.
- De acuerdo con las realizaciones ilustradas descritas (y como se ha mencionado anteriormente), el dispositivo de muestreo de aliento 10 de la presente invención está configurado y es funcional para capturar una pluralidad de muestras de aliento de pacientes (por ejemplo, de 1 a 4). Preferiblemente, se capturan dos controles de muestras independientes, cada uno capaz de recoger hasta dos muestras en paralelo entre sí. Por ejemplo, para cada control de muestra, el dispositivo de toma de muestras de aliento 10 permite preferiblemente al usuario configurar qué parte del aliento se va a recoger de la siguiente manera: 1) cuántas muestras se recogen (0, 1 ó 2); 2) si se utiliza CO₂ o presión para controlar la recogida; 3) si se pone en marcha una bomba de recogida cuando la lectura del sensor de

control aumenta o disminuye; 4) el umbral porcentual de lectura del sensor en el que se inicia la recogida; 5) si se detiene la bomba cuando la lectura del sensor de control aumenta o disminuye; 6) el umbral porcentual de lectura del sensor en el que se detiene la recogida; y 7) el volumen de aliento que se va a recoger.

5 El dispositivo de muestreo de aliento 10 está preferiblemente configurado y funciona de tal manera que registra el volumen recogido en cada uno de los tubos de muestreo (por ejemplo, el tubo absorbente 20) y detiene la recogida al final del evento de recogida en el que se alcanza el volumen requerido. Por ejemplo, cuando el dispositivo de muestreo de aliento 10 recoge dos muestras en un canal de muestreo, el volumen de muestra de aliento recogido se divide uniformemente entre las dos muestras en tubos respectivos. De acuerdo con una realización preferente, el dispositivo de muestreo de aliento 10 está preferiblemente preconfigurado con ajustes que prescriben y controlan el funcionamiento del dispositivo 10 para capturar uno de los alientos alveolares, aliento bronquial y aliento completo.

10 Pasando ahora descriptivamente a los dibujos, en los que caracteres de referencia similares denotan elementos similares a lo largo de las diversas vistas, la FIG. 1 representa un sistema de recogida de biomarcadores volátiles, u otro cuerpo animal, incluye un dispositivo de muestreo de vapor 10 y un aparato detector/analizador separado 12, una fuente de suministro de aire limpio 14 y un dispositivo informático externo 16 que se acopla al dispositivo 10. Para facilitar la descripción, las realizaciones ilustradas descritas en el presente documento se describen en referencia a un dispositivo de muestreo de vapor 10, como un muestreador de aliento, para recoger muestras de aliento de un paciente humano para recoger biomarcadores volátiles con fines biomédicos. Sin embargo, las realizaciones ilustradas no deben entenderse limitadas a ello, ya que pueden abarcar dispositivos de muestreo de vapor para capturar otros vapores de un cuerpo, como los que emiten las heces y la orina, como podría ser de interés para detectar la presencia de cáncer de colon y cáncer de próstata. Además, mientras que la FIG. 1 representa el dispositivo de muestreo de vapor 10, el aparato detector/analizador 12, la fuente de suministro de aire limpio 14 y el dispositivo informático externo 16 como unidades separadas, las realizaciones ilustradas no deben entenderse limitadas a ello, ya que también pueden abarcar un dispositivo 10 que incorpore uno o más de los componentes auxiliares mencionados.

15 Con referencia simultánea a las Figuras 2A y 2B, se representa una realización ilustrativa de un dispositivo de muestreo de aliento 10 (Figura 2A) y su vista en sección transversal (Figura 2B). En las figuras 5-7 también se muestran vistas adicionales del dispositivo 10.

20 Lo que se describe a continuación es una muestra de vapor (por ejemplo, una muestra de aliento), se obtiene del paciente a través del dispositivo de muestreo de aliento 10, que luego se captura y se mantiene en tubos absorbentes 20. Los tubos absorbentes 20 se retiran posteriormente del dispositivo de muestreo de aliento 10 y se colocan dentro de un aparato detector/analizador 12, que es funcional para extraer la muestra de aliento del tubo absorbente 20 con el fin de realizar preferiblemente un análisis FAIM en el mismo para detectar los VB en la muestra de aliento para diagnosticar cáncer de pulmón. Debe entenderse que el dispositivo 10 de la FIG. 2 representa dos (2) tubos de absorbente, pero debe apreciarse que el dispositivo 10 puede configurarse para alojar cualquier número deseable de tubos de absorbente 20.

25 Como se ha mencionado anteriormente, el dispositivo 10 recoge los VB en tubos absorbentes 20 (FIG. 9). Por ejemplo, un tubo absorbente 20 utilizado con el dispositivo 10 es preferiblemente un tubo de acero inoxidable que mide aproximadamente 76 mm de largo (3") y tiene un diámetro de 6,4 mm (1/4") que contiene un material absorbente (por ejemplo, similar al carbón activado) que está específicamente diseñado para absorber los VB y luego volver a emitirlos cuando el tubo 20 se calienta preferiblemente en el aparato detector/analizador 12. Se aprecia que los tubos 20 pueden almacenarse durante varios días y pueden enviarse a través de empresas de correo y paquetería mediante, preferiblemente, un contenedor de embalaje 40 (FIG. 9). Debe entenderse que los tubos absorbentes 20 son preferiblemente tubos de acero inoxidable recubiertos de vidrio y rellenos de resinas absorbentes (absorbentes) diseñadas para atrapar VB. Cuando los tubos se calientan posteriormente en un entorno de laboratorio 12, liberan los VB permitiendo su análisis. Como se muestra en las Fig. 2, 5 y 6, los tubos absorbentes 20 empujan a través de los orificios formados en la máscara 30 y luego se conectan al armazón del dispositivo en la parte inferior del dispositivo 10. Los tubos de absorbente 20 se sujetan preferentemente mediante un dispositivo de abrazadera para simplificar su instalación y extracción del dispositivo 10. Los tubos de absorbente 20 se montan preferentemente de forma desigual (por ejemplo, con una separación de 12 mm en una porción delantera y de 14 mm en una porción trasera del dispositivo 10), de modo que el bloque de los tubos de absorbente 20 sólo encaje en la unidad de captura de aliento mediante una orientación diseñada.

30 Por ejemplo, los tubos absorbentes 20 son cada uno preferiblemente tubos huecos de acero inoxidable pasivado de vidrio dimensionados para ser de 89 mm de largo por 6,4 mm (3,5" por 1/4") de diámetro exterior empaquetados con Tenax GR y Carbograph 5TD, que es la mezcla absorbente adaptada para atrapar los COV del aliento de un paciente. Una vez recogida la muestra de aliento en los tubos 20, éstos se sellan y se retiran del dispositivo 10 para su posterior análisis en el dispositivo analítico/detector 12, en el que los tubos 20 se calientan preferentemente para liberar los COV en el instrumento analítico 12. Debe entenderse que el material absorbente se retiene en cada extremo del tubo 20 mediante guata de vidrio y gasa de acero inoxidable bien ajustada en cada extremo del tubo 20. Esto garantiza que el material absorbente no pueda escapar del tubo 20. Con referencia a la Figura 9, cada tubo de absorbente 20 está preferiblemente etiquetado con un número de serie único y un código de barras para facilitar su identificación, y se proporciona preferiblemente un indicador de flecha para mostrar la dirección del flujo respiratorio. También se muestra en la figura 9 un dispositivo de transporte de envases 40 utilizado para transportar los tubos 20 extraídos del dispositivo

de muestras de aliento 10 a un dispositivo de análisis/detección 12 situado a distancia, preferiblemente en un entorno de laboratorio.

5 En cuanto a la construcción y el montaje del dispositivo 10, incluye preferentemente un sensor de CO₂ y de presión 22, un filtro bacteriano reemplazable 24, un suministro de aire limpio 26, una(s) bomba(s) 28, una máscara facial flexible reemplazable 30 y una placa de control 32 para controlar el funcionamiento de los componentes primarios mencionados del dispositivo 10. La funcionalidad de los componentes primarios antes mencionados se discute más adelante, y debe entenderse que la tarjeta de control 32 incluye uno o más de los componentes del sistema mostrados en la FIG. 11 (como también se describe a continuación).

10 Durante un procedimiento de respiración tidal, el sensor 22 de CO₂ y presión supervisa preferiblemente la adecuación y frecuencia de la respiración mientras que la(s) bomba(s) 28 facilita(n) el paso, y captura, de una porción de la respiración del paciente en los tubos 20 de absorbente. Preferiblemente, el sensor 22 está configurado además para medir la presión y la temperatura dentro de la máscara 30, así como el nivel de CO₂ en la máscara 30. Por ejemplo, el sensor 22 puede incluir un componente de sensor de CO₂ 22 (por ejemplo, como un sensor de tipo Sprint™ IR-W-X fácilmente disponible para medir/detectar un nivel de CO₂) en la máscara 30, que puede utilizarse opcionalmente para seleccionar una porción de la respiración del paciente que el dispositivo 10 recoge en los tubos de absorbente 20 (como se describe en el presente documento).

20 De acuerdo con una realización ilustrada, el componente sensor de presión del sensor 22 puede ser un sensor combinado de presión y temperatura Bosch™ BMP280 fácilmente disponible configurado y funcional para monitorizar la presión en la máscara 30, que como se describe en el presente documento se utiliza para seleccionar una porción predeterminada de la respiración de un paciente para capturar (a través de los tubos absorbentes 20). Preferiblemente, el dispositivo 10 contiene seis sensores de temperatura de presión absoluta 22. Por ejemplo, el sensor 22 se monta preferentemente en la máscara 30 para medir la presión y la temperatura del aliento del paciente. Otro sensor 22 se monta preferentemente en la entrada y en la salida de cada bomba 28 y el otro sensor o sensores controlan la presión y la temperatura ambiente en relación con el dispositivo 10. Por ejemplo, los mencionados sensores 22 se utilizan de forma que el sensor de presión de la máscara 22 mide la presión en la máscara, que se utiliza para determinar los puntos correctos para encender y apagar las bombas de recogida 28 para recoger una porción designada de la respiración del paciente (por ejemplo, alveolar) para su captura en los tubos absorbentes 20. El sensor de CO₂ 22 mide el nivel de CO₂ en el aliento del paciente y es una alternativa a la presión para el control de la bomba. Se observa que la diferencia entre el sensor de presión de la máscara y el sensor de presión de entrada de la bomba se utiliza preferentemente para detectar fugas y obstrucciones en el tubo de absorbente 20 y los conductos de aire asociados, y para detectar si un tubo de absorbente 20 no está correctamente ajustado en el dispositivo 10. Además, debe entenderse que la diferencia entre la presión de entrada de la bomba y la presión de salida de la bomba también se utiliza para determinar si una bomba 28 está funcionando correctamente, para comprobar si hay bloqueos o fugas, y para medir el caudal a través de cada bomba 28. El caudal se integra para determinar la cantidad de respiración recogida de un paciente. Además, debe entenderse que la diferencia entre la presión de salida de la bomba y la presión ambiente también puede utilizarse para determinar si una salida de la bomba está bloqueada.

35 De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, los sensores 22 tienen las siguientes especificaciones:

Parámetro	Valor	Notas
Rango de presión	300 - 1.100 mBar	
Precisión absoluta	±1,0 mBar	Más de 950 - 1.050 hPa
Precisión relativa	±0,12 mBar	
Rango de Temperatura	-40 a +85 °C	
Resolución de presión	0,01 mBar	
Resolución de temperatura	0,1 °C	
Velocidad de medición (modo más lento)	23,1 Hz	El peor caso

40 Debe entenderse que la salida de los sensores mencionados 22 es preferiblemente digital, de forma que pueda proporcionarse una especificación de medición completa al software mencionado que se ejecuta en el dispositivo informático externo 16.

Durante las pruebas de una realización preferente del dispositivo 10, se determinó que el rango de presión en la máscara 30 era típicamente ± 500 Pa (± 5 mBar) a cada lado de la atmosférica. Para controlar la precisión del muestreo cuando se utiliza la presión como entrada, el dispositivo de muestreo del aliento 10 está preferiblemente configurado y es funcional para establecer la presión máxima y mínima en cada ciclo respiratorio, y luego poder resolver la presión máxima y mínima en cada ciclo respiratorio. En funcionamiento se prefieren las siguientes especificaciones para la medición de la presión de la máscara:

- 5 • Rango de medición: 790 - 1.100 mBar
 - Precisión relativa: ± 100 Pa (± 1 mBar)
 - Resolución: 10 Pa ($\pm 0,1$ mBar)
- 10 Debe apreciarse que 790 mBar es la presión atmosférica esperada en la ciudad más alta de Europa y América (Santa Fe, Nuevo México 2.213 m). La presión atmosférica más alta jamás medida en la Tierra es de 1083 mBar (Agata, Siberia, Rusia 31/12/1968). Por lo tanto, debe entenderse que la precisión relativa es la precisión con la que el sensor de presión de la máscara 22 puede medir la diferencia entre la presión en la máscara 30 y la presión en la habitación (medida por el sensor de presión ambiental) una vez que se ha corregido la desviación entre ambas (si es necesario),
- 15 preferiblemente con la máscara 30 no colocada en el paciente y el suministro de aire externo 14 desconectado.

Con respecto al sensor de CO₂ 22, las especificaciones ilustrativas incluyen:

Parámetro	Valor
Rango de medición	0 - 20% CO ₂
Precisión absoluta	± 70 ppm $\pm 5\%$ de la lectura
Rango de Temperatura	0 a +50 °C
Rango de presión de funcionamiento	950 mbar a 10 bar
Velocidad de medición	20 Hz
Resolución	0,0001%

20 Se observa que la salida del sensor de CO₂ 22 está preferiblemente en ppm de tal manera que se requieren factores de conversión conocidos para convertir los datos adquiridos a porcentaje de CO₂. También se observa que un requisito para la detección de CO₂ es que el dispositivo 10 lea preferiblemente el CO₂ de la máscara en el intervalo de 0 - 10% de CO₂ a 5 Hz con una resolución mínima de 0,05% y con una precisión general de $\pm 0,5\%$ de CO₂ en el intervalo de respiración normal de 0 - 5% de CO₂. El mencionado sensor de CO₂ 22 tiene preferentemente una resolución de 0,1 ppm o 10-5 % y una precisión absoluta en el "peor de los casos" de ± 70 ppm $\pm 5\%$ del 5% = $\pm 0,257\%$ de CO₂.

25 Con respecto a la medición y precisión del CO₂, se espera que la concentración de CO₂ sea inferior al 0,1% en el aire de entrada y aproximadamente del 4,5% en el aliento exhalado. Al igual que con la presión para controlar el muestreo con precisión cuando se utiliza CO₂ como entrada, el dispositivo de muestreo de aliento 10 está preferiblemente configurado y funcional para establecer los niveles mínimos y máximos de CO₂ para cada ciclo de respiración y para resolver entre los niveles mínimos y máximos de CO₂ para cada ciclo de respiración. En una realización preferente, el dispositivo tiene una tasa de detección como la siguiente:

- 30 • Rango de medición: 0 - 10% (para cubrir niveles altos)
- Precisión de medición: $\pm 0,4\%$ de CO₂ sobre 0 - 5% (10% del intervalo previsto)
- Resolución: 0.04% de CO₂ (uno por ciento del intervalo previsto)

35 Con respecto ahora al filtro bacteriano reemplazable 24 y a la máscara facial flexible 30, evitan preferiblemente casos de contaminación cruzada relativa a la respiración de un paciente. El filtro biológico 24 se monta preferentemente en la máscara 30 y está configurado y construido para garantizar que toda la contaminación biológica presente en el aliento del paciente (por ejemplo, bacterias o virus) entre en contacto con la máscara 30 y el filtro 24 (ambos de un solo uso) y los tubos absorbentes 20 (que se homean preferentemente a unos 300°C antes de cada paciente). La máscara facial 30 está preferiblemente formada de material de silicona diseñado tanto para la comodidad del paciente, como para entrar en contacto con los tubos absorbentes 20, el filtro biológico 24 y una porción de la carcasa para el

dispositivo 10 (como se muestra en la FIG. 2). Se observa que la máscara 30 no oscurece la visión del paciente mientras le permite respirar por la boca y/o la nariz.

Con respecto a la contaminación cruzada, el dispositivo 10 está equipado con una válvula de suministro de aire limpio 26 que toma aire limpio de una fuente externa 14 para evitar la contaminación de la respiración del paciente con el aire ambiente que rodea al dispositivo 10 y al paciente. En la realización ilustrada de la FIG. 2, el dispositivo 10 está configurado para contener un par de tubos de absorbente 20, en los que cada tubo de absorbente 20 puede ser activado independientemente para recoger diferentes fracciones de aliento durante un mismo evento de recogida de aliento. Debe entenderse que los tubos absorbentes 20 contienen muestras de aliento de pacientes que se analizarán fuera de línea (separadas del dispositivo 10) en numerosas plataformas de pruebas, incluidas (entre otras) las plataformas GC-MS y GC-FAIMS en un entorno de laboratorio 12.

También debe entenderse que, en una realización alternativa, el dispositivo 10 puede acoplarse directamente a un aparato detector/analizador 12, obviando así la necesidad de extraer por separado los tubos absorbentes 20. Se aprecia además que el dispositivo 10 puede disponer preferentemente de cuatro placas de orificio calibradas para equilibrar el flujo a través de los tubos de absorbente 20 (FIG. 7).

Con respecto a la(s) bomba(s) 28, debe entenderse que en la realización ilustrada se proporcionan dos bombas 28 controladas por ordenador, cada una configurada para aspirar el aliento de un paciente a través de los tubos absorbentes 20 (p. ej., una bomba 28 para cada par de tubos 20). Cada bomba 28 tiene preferiblemente un sensor de presión absoluta montado directamente aguas arriba y aguas abajo de ella para determinar el caudal que pasa por la bomba 28 y detectar fugas y bloqueos (como se ha mencionado anteriormente). En la tarjeta de control 32 se incluye preferentemente un microprocesador para proporcionar un nivel de control de las bombas 28 y para leer los sensores y proporcionar esta información a través de una conexión USB 70 (FIG. 7) a preferiblemente un dispositivo informático externo 16 (FIG. 1) (por ejemplo, un ordenador de sobremesa, un portátil, una tableta o un dispositivo de tipo informático). Debe apreciarse que la conexión USB 70 facilita además el suministro de energía eléctrica al dispositivo 10. Debe entenderse además que el software se ejecuta preferentemente en el mencionado dispositivo informático externo 16 para controlar el muestreo de datos y registrar los resultados relativos a las muestras de aliento del paciente. También debe entenderse que el mencionado microprocesador 32 está acoplado a la electrónica de accionamiento asociada configurada para accionar las bombas 28, leer los sensores 22 y comunicar dichos datos a dicho dispositivo informático externo 16.

Como se ha mencionado anteriormente, el dispositivo 10 de la realización ilustrada se controla preferentemente mediante software que se ejecuta en un dispositivo informático externo 16. Con respecto al software, debe entenderse que su ejecución afecta a la comunicación a través de la conexión USB 70 con las bombas 28 funcionales para comunicar y leer los sensores proporcionados en el dispositivo 10 (p. ej., sensores 22); controlar las bombas 28 para que se enciendan y apaguen en los momentos designados para recoger una porción seleccionada de la respiración de un paciente; realizar un seguimiento de la cantidad de respiración recogida en cada tubo absorbente 20 y detener la recogida cuando se haya recogido una cantidad suficiente de la respiración del paciente; y guiar a un operador/usuario (por ejemplo, un profesional médico), preferiblemente a través de una pantalla de usuario o GUI proporcionada en el dispositivo informático externo 16 o el dispositivo 10, a través de un proceso de recogida de respiración con la provisión de una retroalimentación adecuada.

Con respecto a la presente realización ilustrada, debe entenderse además que cada bomba 28 tiene preferiblemente un sensor de presión Bosch™ BMP 280 montado aguas arriba y justo aguas abajo de la misma, cuyos sensores de presión se utilizan para determinar el caudal a través de la bomba 28 y para detectar si la bomba 28 y/o un tubo de absorbente 20 tiene fugas o está bloqueado. Es de apreciar que las bombas 28 están preferiblemente configuradas para salir al aire ambiente que rodea al dispositivo 10. Además, las placas de orificio (como se muestra en la FIG. 7) en el dispositivo 10 se proporcionan pequeños limitadores de caudal precisos configurados para proporcionar una resistencia de caudal precisa que posiciona las bombas 28 en una porción correcta de su curva de funcionamiento para mitigar la variación del caudal entre los tubos de absorbente 20 en las bombas 28 causada por diferencias en su resistencia de caudal.

Con referencia ahora a las Figs. 3 y 4, se ilustran los datos reales de los resultados de las pruebas relativas al uso del dispositivo 10 con cien (100) pacientes. La FIG. 3 ilustra la concentración de CO₂, la presión y las trazas de activación de la bomba de un evento de recogida con un algoritmo de activación/desactivación del 50% utilizando la presión. Y la FIG. 4A ilustra los resultados GC-MS de las muestras de aliento incluyendo el tiempo de retención coincidente y la identificación NIST mientras que la FIG. 4B ilustra el control de calidad GC-FAIMS.

Continuando con el funcionamiento del dispositivo 10, debe entenderse que un paciente ajusta la máscara de silicona desechable 30 a la cara del paciente preferiblemente configurada para permitirle respirar por la nariz y/o la boca. Preferiblemente, la máscara facial 30 lleva una correa para la cabeza que sujeta la unidad al paciente. El filtro biológico 24 se proporciona preferiblemente en la porción de salida de la máscara 30 diseñada para evitar que la contaminación procedente del aliento del paciente entre en contacto con el dispositivo de muestreo del aliento 10. Como se ha mencionado anteriormente, un suministro de aire limpio 14 (a través de la válvula 26) permite al paciente respirar aire preferiblemente libre de VB que pudieran estar presentes en el aire ambiente de la habitación que rodea al dispositivo 10, ya que contaminarían la muestra de aliento. Debe entenderse que la porción de salida de la máscara 30 incluye

una válvula unidireccional 80 (FIG. 8) permitir que el paciente exhale hacia la habitación mientras inhala aire limpio (lavado), mediante su acoplamiento a una fuente de suministro de aire limpio 14 (a través de la válvula 26). Debe entenderse que la mencionada válvula unidireccional 80 es preferiblemente una unidad mecánica consistente en una membrana de plástico que permite la salida de aire del dispositivo 10 pero no permite la entrada de aire.

- 5 El dispositivo de muestreo de aliento 10 preferiblemente inicia la recolección dentro de un tiempo predeterminado desde la activación del dispositivo (por ejemplo, 30 segundos) preferiblemente desencadenado por un paciente que respira a través de él y posteriormente confirma al profesional médico que atiende la operación del dispositivo 10 que el proceso de recolección se ha completado. Preferiblemente, un profesional médico puede prescribir un tiempo máximo para la recogida de aliento del paciente, y si el volumen requerido de aliento no se ha recogido en el tiempo prescrito, la recogida cesa (por ejemplo, puede mostrarse un mensaje de error).

10 Con respecto a la tasa de flujo respiratorio a través de los tubos absorbentes 20, debe entenderse que si es demasiado lenta, el paciente tiene que pasar demasiado tiempo respirando en la máscara 30, y si la tasa de flujo respiratorio es demasiado rápida, es probable que los productos químicos más volátiles se pierdan al no ser capturados dentro de los tubos absorbentes 20. Los datos de las pruebas han demostrado que 200 - 300 mL/min es un caudal óptimo a través de cada tubo 20, por lo que el caudal genera una caída de presión a través del tubo 20 de absorbente de 42,5 mBar. Se observa que el volumen de aliento recogido es un compromiso entre la comodidad del paciente y disponer de tiempo suficiente para recoger COV para analizar. De acuerdo con una realización ilustrada, 1,2 litros en cada tubo 20 es óptimo, lo que requiere una duración de la prueba de aproximadamente 6 minutos. No obstante, cabe señalar que el volumen y el caudal reales recogidos pueden ser elegidos por un profesional médico usuario del dispositivo 10.

20 En cuanto al funcionamiento de las bombas 28, cada bomba tiene una característica de caudal como se muestra en la Figura 10. Debe apreciarse que para una recogida óptima, los tubos de absorbente 20 requieren un caudal de hasta 300 mL/min cada uno, por lo que cada bomba 28 debe suministrar hasta 600 mL/min. Además, como se muestra en las características de caudal de la bomba de la figura 10, cada bomba 28 tiene preferiblemente dos unidades de bombeo separadas que pueden conectarse en serie o en paralelo, donde el gráfico representado en la figura 10 muestra que se prefiere una conexión en paralelo.

25 Con respecto al funcionamiento del dispositivo de muestreo de aliento 10, se requiere preferiblemente recoger el 95% del aliento del paciente que el profesional médico espera y no más del 5% de otro aliento. Como se ha mencionado a lo largo de esta descripción, la porción del aliento de un paciente se recoge y se determina por el momento de cada ciclo respiratorio en el que se enciende y se apaga la bomba de recogida de muestras 28. Su precisión viene determinada por: i) la precisión de la medición de la presión de la máscara o del CO₂; ii) la latencia en la lectura de los sensores 22; y iii) la latencia en la conexión o desconexión de las bombas 28. En funcionamiento, las frecuencias respiratorias típicas en adultos son de 16 a 20 respiraciones por minuto, ampliándose a 10-30 respiraciones por minuto en pacientes mayores de 80 años. Por lo tanto, en uso, el dispositivo de muestreo de aliento 10 está preferiblemente configurado y adaptado para operar de 8 - 30 respiraciones por minuto, lo que corresponde a una respiración cada 2,0 - 7,5 segundos. Por lo tanto, para satisfacer estos parámetros de funcionamiento, es preferible recoger el 95% de la respiración correcta y sólo el 5% de la incorrecta, lo que requiere una precisión de tiempo de $\pm 2,5\%$ de una respiración tanto para el inicio como para el final de la recogida del aliento. En consecuencia, la ejecución del firmware integrado en el dispositivo 10 requiere que: el firmware lea el sensor de control (presión de la máscara o CO₂); envíe las lecturas al dispositivo informático 16 acoplado externamente (preferiblemente a través de conexión USB, o conexión inalámbrica). Y el software del PC que se ejecuta en el dispositivo informático 16 conectado externamente lee los datos capturados antes mencionados para determinar el momento de cambiar el estado de la bomba entre encendido/apagado, software que también envía un mensaje al firmware integrado en el dispositivo para ejecutar el funcionamiento de las bombas 28.

30 En cuanto a la precisión de la medición del flujo respiratorio para el dispositivo 10, el dispositivo está configurado y es funcional para derivar la tasa de flujo a través de cada colector de muestras preferentemente en el rango de 0 - 300 mL/min a 5Hz con una precisión de $\pm 5\%$ para cumplir con el requisito de que el volumen de aliento recogido sea preciso en $\pm 5\%$. El caudal se determina preferentemente midiendo la caída de presión a través de las bombas 28. Por lo tanto, la precisión del caudal se genera a partir de la precisión de la medición de la presión y la precisión de la calibración del caudal. El error total aproximado esperado entre las dos lecturas de presión (bomba aguas arriba y bomba aguas abajo) es de $\pm 2,0$ mBar (como se ha indicado anteriormente), lo que equivale a un error de medición del caudal de $\pm 0,67$ mL/min o $\pm 0,34\%$ del caudal esperado de unos 200 mL/min. Así pues, es evidente que se requiere que las características de flujo de cada sistema se calibren con una precisión superior a $\pm 4,6\%$.

35 En funcionamiento, el recorrido del flujo de las muestras de aliento (aire) a través de los tubos absorbentes 20 es el siguiente: en primer lugar, la recogida de aliento (aire) comienza en la máscara 30, donde hay preferentemente un sensor de presión (P_{mask}). A continuación, el aire recogido del paciente pasa por los tubos absorbentes 20 y, después, por una placa de orificios (figura 7). Se mide la presión aguas arriba de la bomba 28 (P_{up}), que pasa a través de la bomba 28. La presión también se mide aguas abajo de la bomba (P_{Down}) y luego se purga a la atmósfera.

40 Se debe apreciar que el aumento de presión a través de cada bomba 28 es una función del flujo a través de ella (como se mencionó anteriormente) y como resultado al comparar el aumento de presión a través de una bomba 28 con el esperado para el voltaje aplicado facilita la detección de bloqueos de aire en el dispositivo 10. Por ejemplo, a 24V el

aumento de presión esperado es de unos 80 mBar a 500 mL/min (el caudal esperado), pero cuando se bloquea, el aumento de presión será de 110 mBar. Los sensores de presión pueden medir el aumento de presión hasta $\pm 0,24$ mBar. Cabe señalar que este mismo procedimiento se utiliza para detectar fugas. Es decir, si hay una fuga donde un tubo absorbente 20 se conecta a la unidad de captura de la respiración (por ejemplo, detectada por el cambio en las presiones). De este modo, las diferencias en la resistencia al flujo de un tubo 20 de absorbente en comparación con otro tubo 20 conectado a la misma bomba 28 son evidentes.

En funcionamiento, se observa además que cada tubo 20 tiene una placa de orificio Lee en serie con él y la caída de presión a través de estas placas equilibra el flujo entre los dos tubos 20 de tal manera que aproximadamente una diferencia del 10% en la resistencia del flujo sólo causa un error del 4,8% en el flujo en ese tubo y un error del 0,9% en el otro tubo. Así, el dispositivo 10 está configurado y es funcional para detectar cuando se ha colocado un número incorrecto de tubos de absorbente 20, ya que el caudal será la mitad (o el doble) de lo esperado, esta caída de presión será incorrecta.

A continuación se describe el proceso que realiza el dispositivo 10 para verificar que la muestra de aliento del paciente que ha recogido es correcta. Preferiblemente, durante el funcionamiento del dispositivo 10, se controlan las siguientes lecturas del dispositivo para determinar si se encuentran dentro de unos límites predefinidos: 1) la frecuencia respiratoria del paciente; 2) el nivel de CO₂ durante la exhalación; 3) la presión durante la inspiración; y 4) la presión durante la exhalación. Preferiblemente, el dispositivo 10 realiza una rutina que comprueba que las bombas 28 se han encendido y apagado correctamente durante toda la recogida y que no hay fugas ni obstrucciones en la ruta de recogida de aliento y si hay un bloqueo de aire presente en la ruta de recogida de muestras que pudiera comprometer la captura de las muestras de aliento del paciente.

Con la descripción de una o más realizaciones ilustradas del dispositivo 10 que se ha descrito anteriormente con referencia a las FIG. 1-10, se describirá ahora la placa de control 32 y los componentes y sistemas informáticos asociados utilizados en conjunción con el funcionamiento del dispositivo 10. Con referencia ahora a la FIG. 11, se muestra un sistema informático 200, cuyos componentes pueden estar incluidos en el dispositivo 10 (por ejemplo, la placa de control 32).

Los componentes del sistema 200 pueden incluir, pero no están limitados a, uno o más procesadores o unidades de procesamiento 216, una memoria de sistema 228, y un bus 218 que acopla varios componentes de sistema incluyendo la memoria de sistema 228 al procesador 216.

El bus 218 representa uno o más de cualquiera de varios tipos de estructuras de bus, incluyendo un bus de memoria o controlador de memoria, un bus periférico, un puerto gráfico acelerado, y un procesador o bus local usando cualquiera de una variedad de arquitecturas de bus. A modo de ejemplo, y no de limitación, tales arquitecturas incluyen el bus de Arquitectura Estándar Industrial (ISA), el bus de Arquitectura de Microcanales (MCA), el bus ISA Mejorado (EISA), el bus local de la Asociación de Estándares Electrónicos de Vídeo (VESA) y el bus de Interconexión de Componentes Periféricos (PCI).

El dispositivo informático 200 incluye típicamente una variedad de medios legibles por el sistema informático. Dichos medios pueden ser cualquier medio disponible que sea accesible por el dispositivo 200, e incluye medios volátiles y no volátiles, medios extraíbles y no extraíbles.

La memoria del sistema 228 puede incluir medios legibles por el sistema informático en forma de memoria volátil, como la memoria de acceso aleatorio (RAM) 230 y/o la memoria caché 232. El dispositivo informático 200 puede incluir además otros medios de almacenamiento del sistema informático extraíbles/no extraíbles, volátiles/no volátiles. A modo de ejemplo, el sistema de almacenamiento 234 puede leer y escribir en un soporte magnético no extraíble y no volátil y/o en una unidad de estado sólido (SSD) (no mostrada y denominada habitualmente "disco duro"). Aunque no se muestra, una unidad de disco magnético para leer y escribir en un disco magnético extraíble y no volátil, y una unidad de disco óptico para leer o escribir en un disco óptico extraíble y no volátil, como un CD-ROM, DVD-ROM u otro medio óptico, pueden estar asociadas al sistema 200. En tales casos, cada uno puede conectarse al bus 218 mediante una o más interfaces de medios de datos. La memoria 228 puede incluir al menos un producto de programa que tiene un conjunto (por ejemplo, al menos uno) de módulos de programa que están configurados para llevar a cabo las funciones de las realizaciones del dispositivo 10 descritas en el presente documento.

El programa/utilidad 240, que tiene un conjunto (al menos uno) de módulos de programa 215, como el módulo de suscripción, puede almacenarse en la memoria 228 a modo de ejemplo, y no de limitación, así como un sistema operativo, uno o más programas de aplicación, otros módulos de programa y datos de programa. Cada uno de los sistemas operativos, uno o más programas de aplicación, otros módulos de programa y datos de programa o alguna combinación de los mismos, puede incluir una implementación de un entorno de red. Los módulos de programa 215 generalmente llevan a cabo las funciones y/o metodologías de las realizaciones de la invención tal y como se describen en el presente documento.

El dispositivo 200 también puede comunicarse con uno o más dispositivos externos 214 como un teclado, un dispositivo señalador, una pantalla 224, etc.; uno o más dispositivos que permiten a un usuario interactuar con el dispositivo informático 200; y/o cualquier dispositivo (por ejemplo, tarjeta de red, módem, etc.) que permita al

- dispositivo informático 200 comunicarse con uno o más dispositivos informáticos. Dicha comunicación puede producirse a través de interfaces de Entrada/Salida (E/S) 222. Aun así, el dispositivo 200 puede comunicarse con una o más redes, tales como una red de área local (LAN), una red general de área amplia (WAN), y/o una red pública (por ejemplo, Internet) a través del adaptador de red 220. Tal y como se muestra, el adaptador de red 220 se comunica con los demás componentes del dispositivo informático 200 a través del bus 218. Debe entenderse que, aunque no se muestren, podrían utilizarse otros componentes de hardware y/o software junto con el dispositivo 200. Algunos ejemplos son: microcódigo, controladores de dispositivos, unidades de procesamiento redundantes, matrices de unidades de disco externas, sistemas RAID, unidades de cinta y sistemas de almacenamiento de archivo de datos, etc.
- 5
- 10 Con ciertas realizaciones ilustradas descritas anteriormente, debe apreciarse que varias realizaciones no limitantes descritas en el presente documento pueden utilizarse por separado, combinadas o combinadas selectivamente para aplicaciones específicas. Además, algunas de las diversas características de las realizaciones no limitantes anteriores pueden utilizarse sin el uso correspondiente de otras características descritas. Por lo tanto, la descripción anterior debe considerarse meramente ilustrativa de los principios, enseñanzas y realizaciones ejemplares de esta invención, y no limitativa de los mismos.
- 15
- Debe entenderse que las disposiciones descritas anteriormente son sólo ilustrativas de la aplicación de los principios de las realizaciones ilustradas. Numerosas modificaciones y arreglos alternativos pueden ser ideados por los expertos en la materia sin apartarse del ámbito de las realizaciones ilustradas, y las reivindicaciones adjuntas pretenden cubrir tales modificaciones y arreglos.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10) para recoger una porción de aliento de un paciente para su análisis, que comprende:
 - una estructura de carcasa que incluye:
 - un orificio de entrada (30) para recibir una porción del aliento del paciente;
 - 5 al menos un sensor (22) acoplado operativamente al orificio de entrada (30) para detectar uno o más parámetros relativos al aliento del paciente; y
 - en el que el dispositivo es portátil y el orificio de entrada (30) incluye una estructura de máscara (30) configurada para ajustarse a la cara del paciente y comprende además al menos un tubo absorbente (20) para recoger una porción del aliento del
 - 10 paciente recibida en el orificio de entrada y configurado para ser desmontable de la estructura de carcasa, el al menos un tubo absorbente empujado a través de orificios formados en la estructura de máscara (30) y conectado a un armazón del dispositivo;
 - al menos una bomba (28) configurada para aspirar la respiración del paciente desde el orificio de entrada a través del al menos un tubo absorbente y facilitar tanto el paso de la respiración del paciente a través del al
 - 15 menos un tubo absorbente como la captura de una porción del aliento del paciente en el al menos un tubo absorbente; y
 - un sistema de control (23) para controlar el funcionamiento del al menos un sensor (22) y de la al menos una bomba (28) y que acciona selectivamente la al menos una bomba en función de un nivel de presión de la respiración del paciente detectado por el al menos un sensor.
- 20 2. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que la al menos una bomba tiene un sensor de presión montado aguas arriba de la al menos una bomba y un sensor de presión montado aguas abajo de la al menos una bomba.
3. El dispositivo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la estructura de la máscara es una máscara flexible reemplazable.
4. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la estructura de la máscara tiene un sensor
- 25 de presión y la al menos una bomba tiene un sensor de presión de entrada de la bomba monitorizable para detectar una máscara mal ajustada.
5. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el orificio de entrada incluye un elemento filtrante bacteriano (24).
6. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el dispositivo recibe una fuente de aire (14)
- 30 depurado para que esté libre de compuestos orgánicos volátiles (COV).
7. El dispositivo según la reivindicación 6, en el que la estructura de la carcasa incluye además un orificio de aire configurado para acoplarse a un dispositivo externo que proporciona la fuente de aire depurado.
8. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un sensor (22) incluye un dispositivo sensor configurado para detectar y medir los niveles de CO₂ en el aliento del paciente.
- 35 9. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un sensor (22) incluye un dispositivo sensor configurado para detectar y medir la presión de la respiración del paciente.
10. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un tubo absorbente (20) tiene forma cilíndrica.
11. El dispositivo según las reivindicaciones 9 o 10, en el que el al menos un tubo absorbente está en serie con una
- 40 placa de orificios.
12. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de control (32) acciona selectivamente la al menos una bomba (28) basándose en parámetros de respiración determinados por el al menos un sensor.
13. El dispositivo según la reivindicación 12, en el que el sistema de control (32) está configurado para accionar la al
- 45 menos una bomba (28) basándose en el nivel de CO₂ del aliento del paciente detectado por el al menos un sensor.
14. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en el que el sistema de control (32) está configurado para accionar la al menos una bomba (28) basándose en una función matemática del nivel de CO₂, el nivel de presión, o ambos, el nivel de CO₂ y el nivel de presión del aliento del paciente detectados por el al menos un sensor.
- 50 15. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el sistema de control está configurado para recoger una porción alveolar, bronquiolar, nasofaríngea, orofaríngea, gastrointestinal u otra porción del aliento del paciente o cualquier combinación de estas porciones.

16. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la estructura de la carcasa incluye una pluralidad de sensores, bombas y tubos absorbentes.
17. El dispositivo según la reivindicación 16, configurado para capturar una primera muestra de aliento en uno o más tubos absorbentes (20) o / y una segunda muestra de aliento en uno o más tubos absorbentes diferentes.
- 5 18. El dispositivo según la reivindicación 17, en el que la primera muestra de aliento es diferente de la segunda muestra de aliento.
19. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el orificio de entrada (30) está acoplado fluidamente a un orificio de salida separado de la conexión fluida con el al menos un tubo de absorbente (20).
- 10 20. El dispositivo según la reivindicación 19, en el que el orificio de salida incluye una válvula unidireccional para expulsar el aliento del paciente fuera de la estructura de la carcasa.
21. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un mecanismo para permitir que una porción selectiva del aliento del paciente se transfiera desde el orificio de entrada a el al menos un tubo absorbente.
- 15 22. El dispositivo según la reivindicación 21, en el que el mecanismo que permite transferir una porción selectiva del aliento del paciente es una bomba o una válvula.

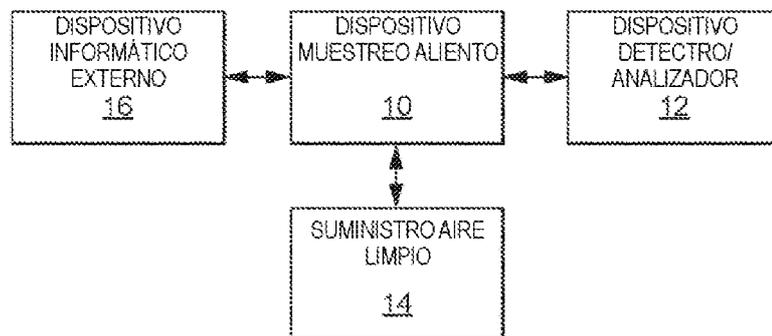


FIG. 1

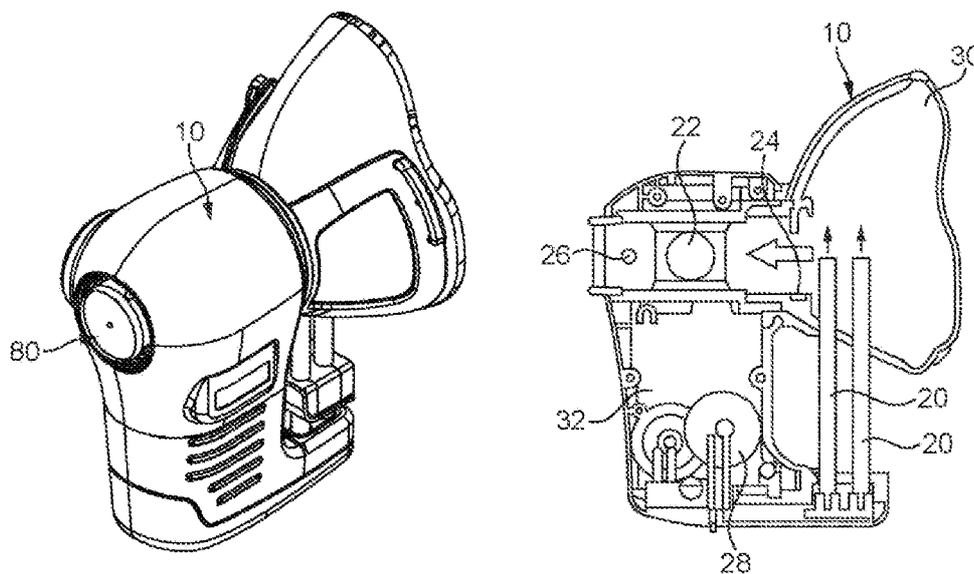
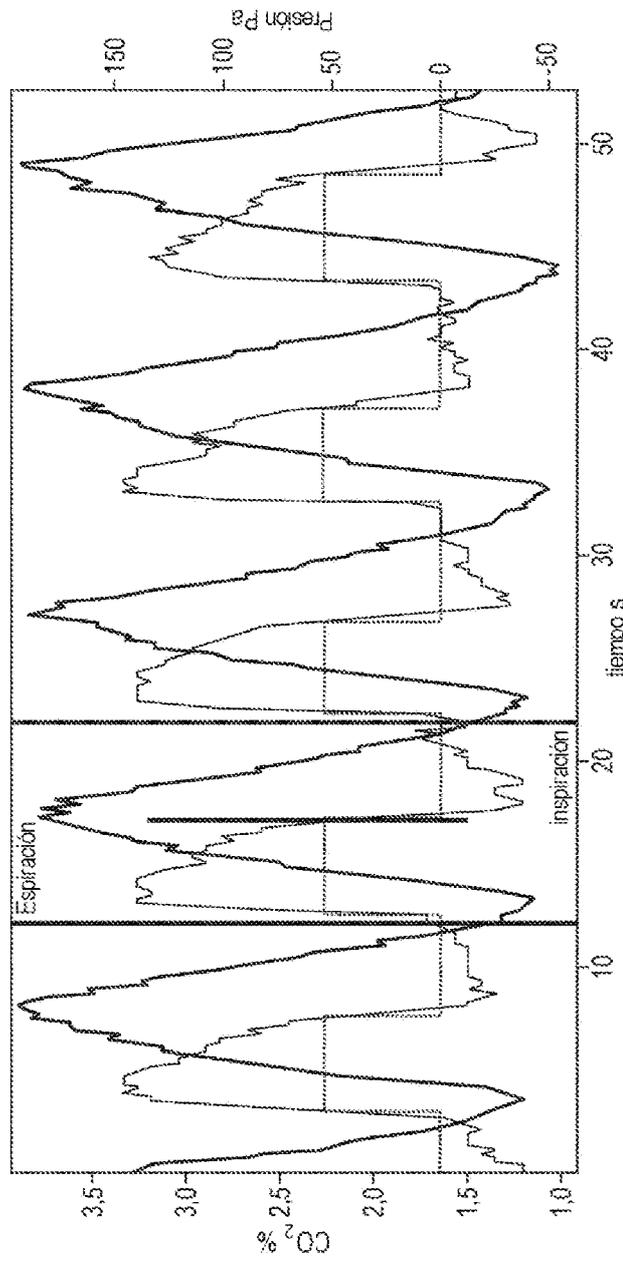
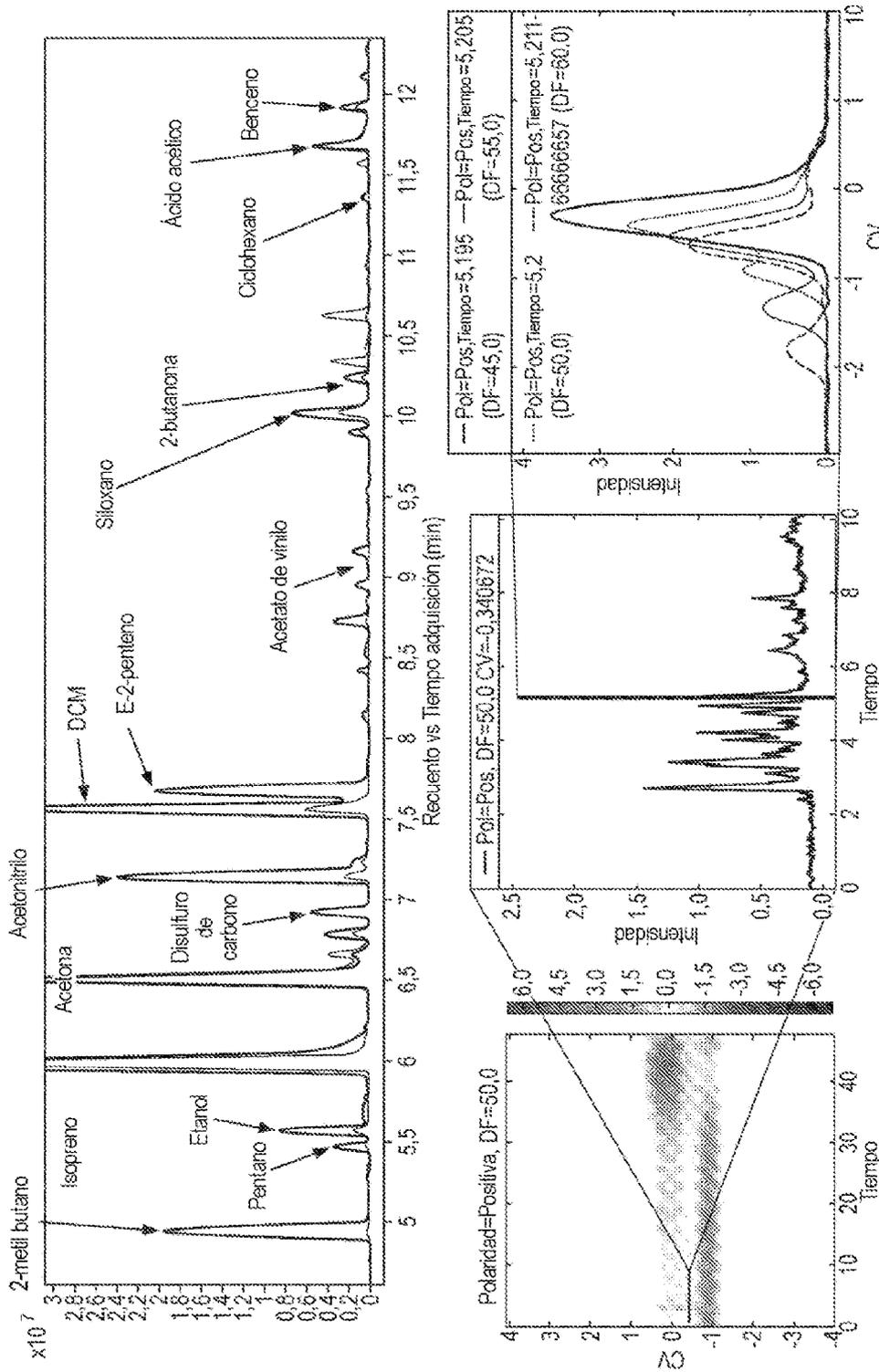


FIG. 2



CO₂ Concentración (—), presión (---) y habilitar bomba (.....)
trazas de evento típico de recogida con algoritmo de activación/desactivación del 50% utilizando presión.t

FIG. 3



Resultados GC-MS de dos muestras de aire incluyendo tiempo de retención coincidente e identificación NIST. b) Control calidad GC-FAIMS

FIG. 4

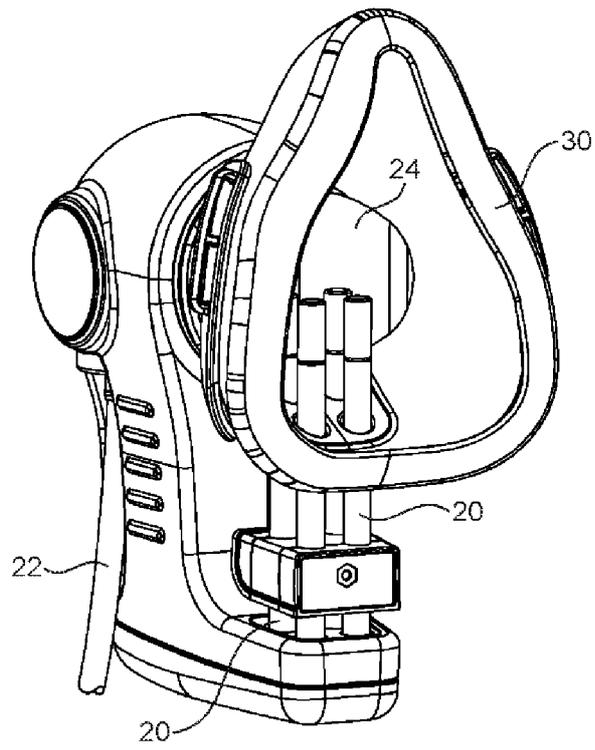


FIG. 5

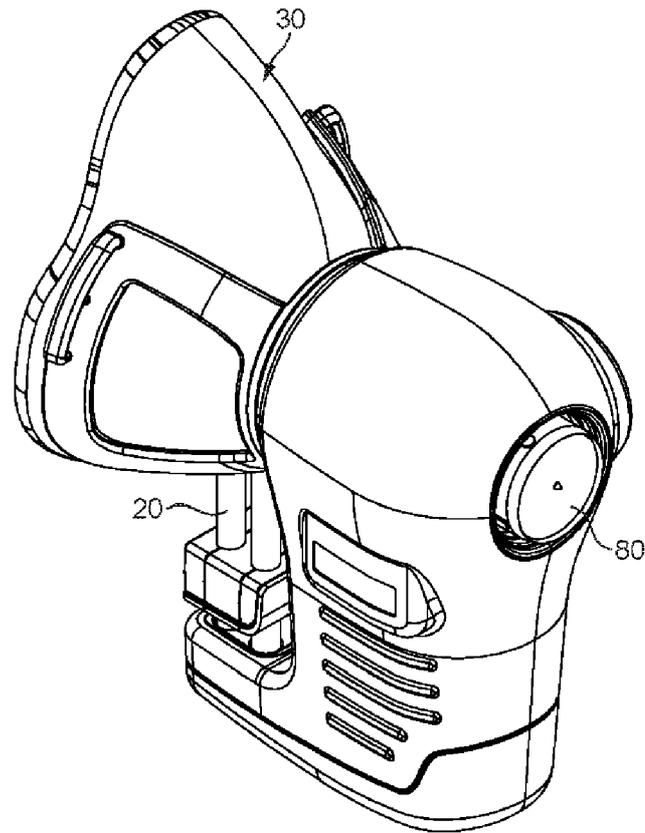


FIG. 6

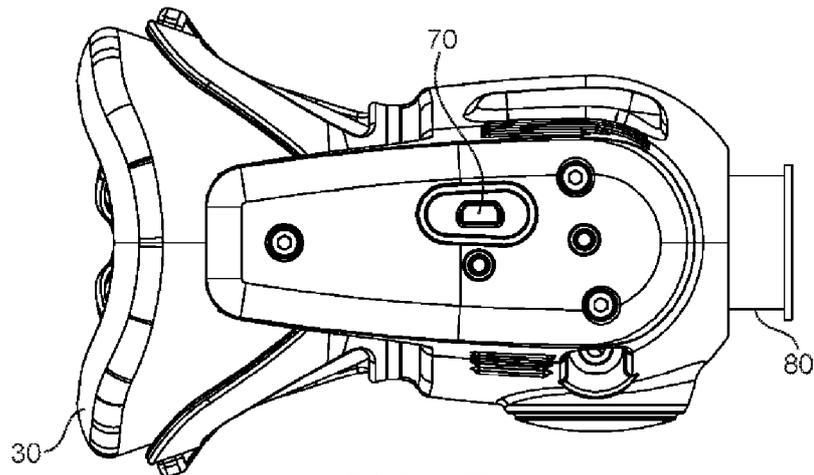


FIG. 7

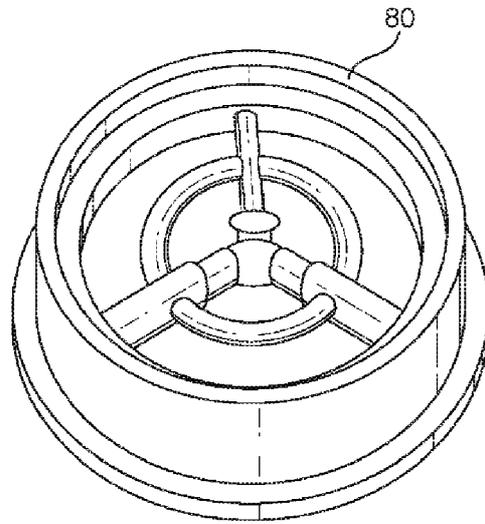


FIG. 8

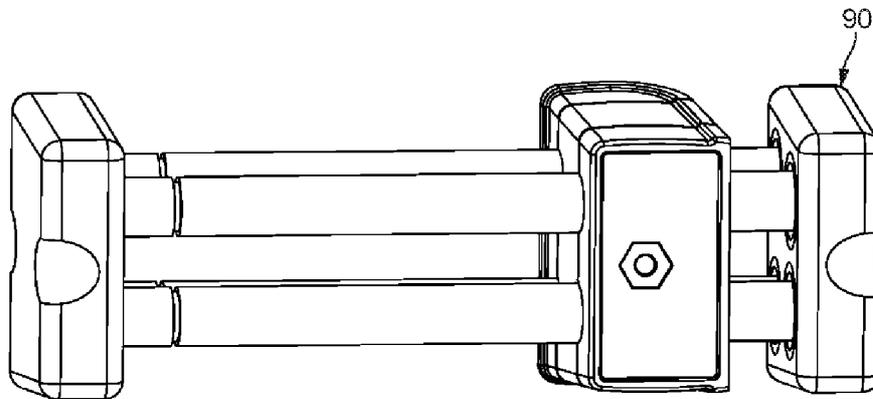
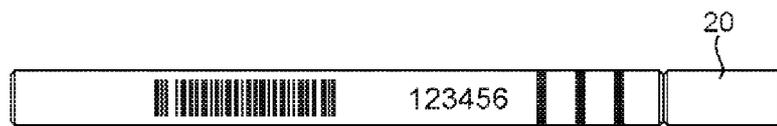


FIG. 9

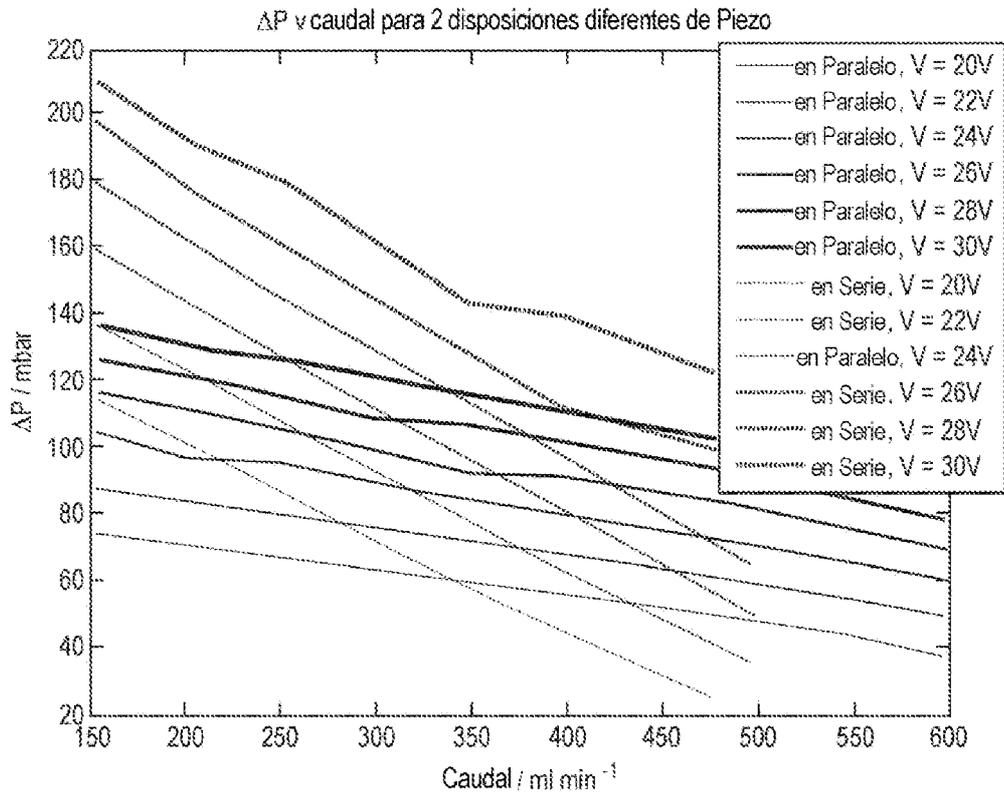


FIG. 10

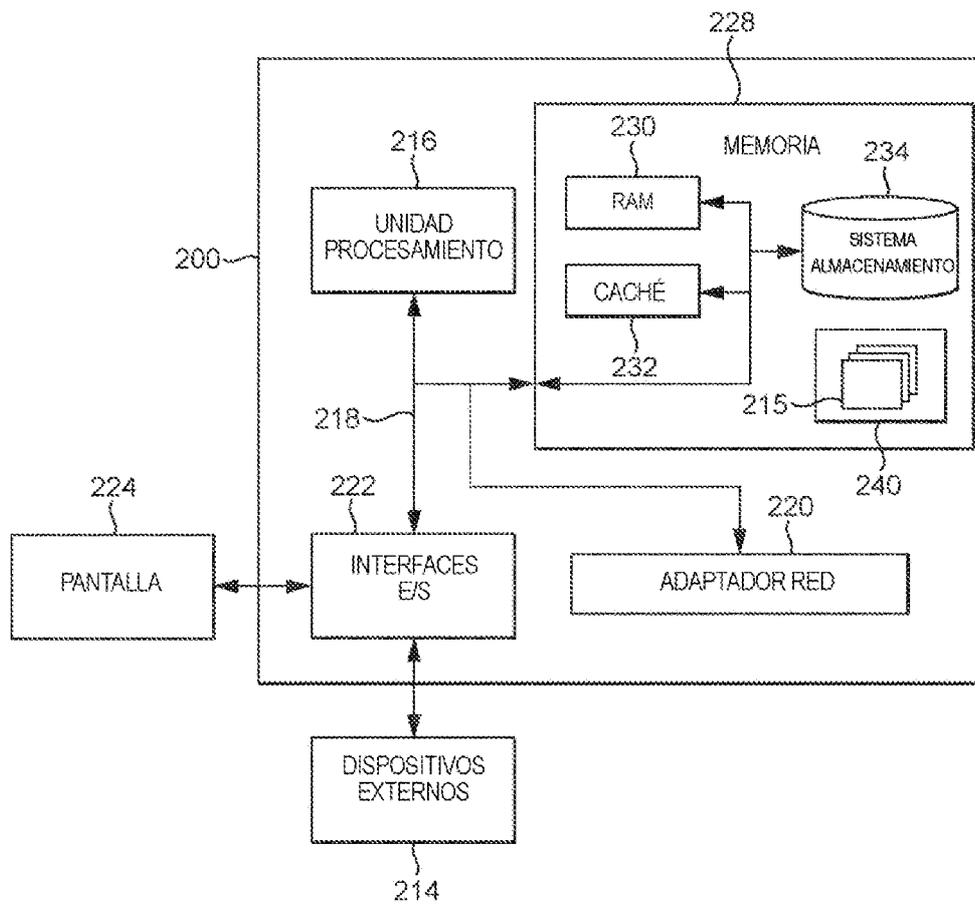


FIG. 11

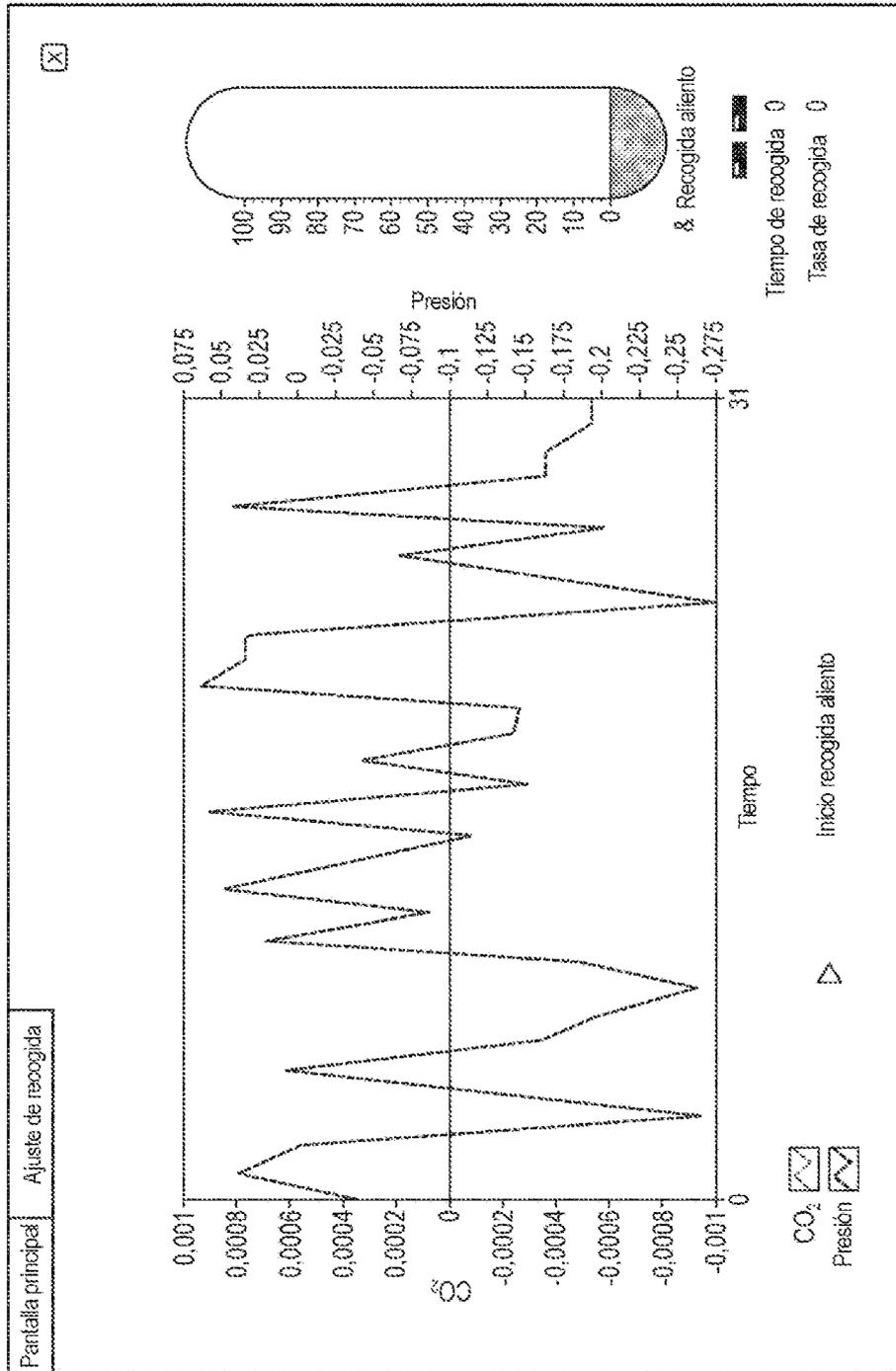


FIG. 12A

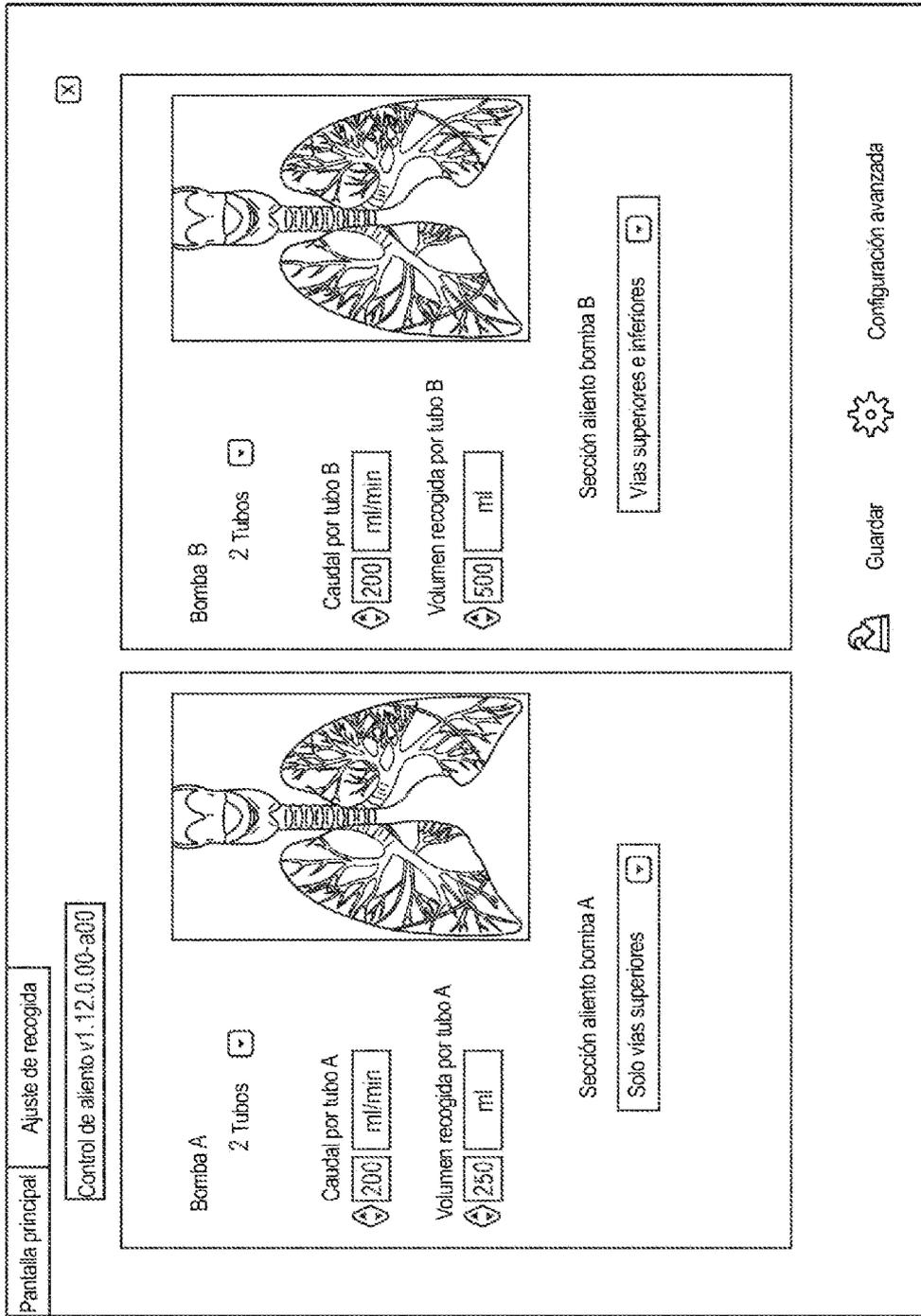


FIG. 12B

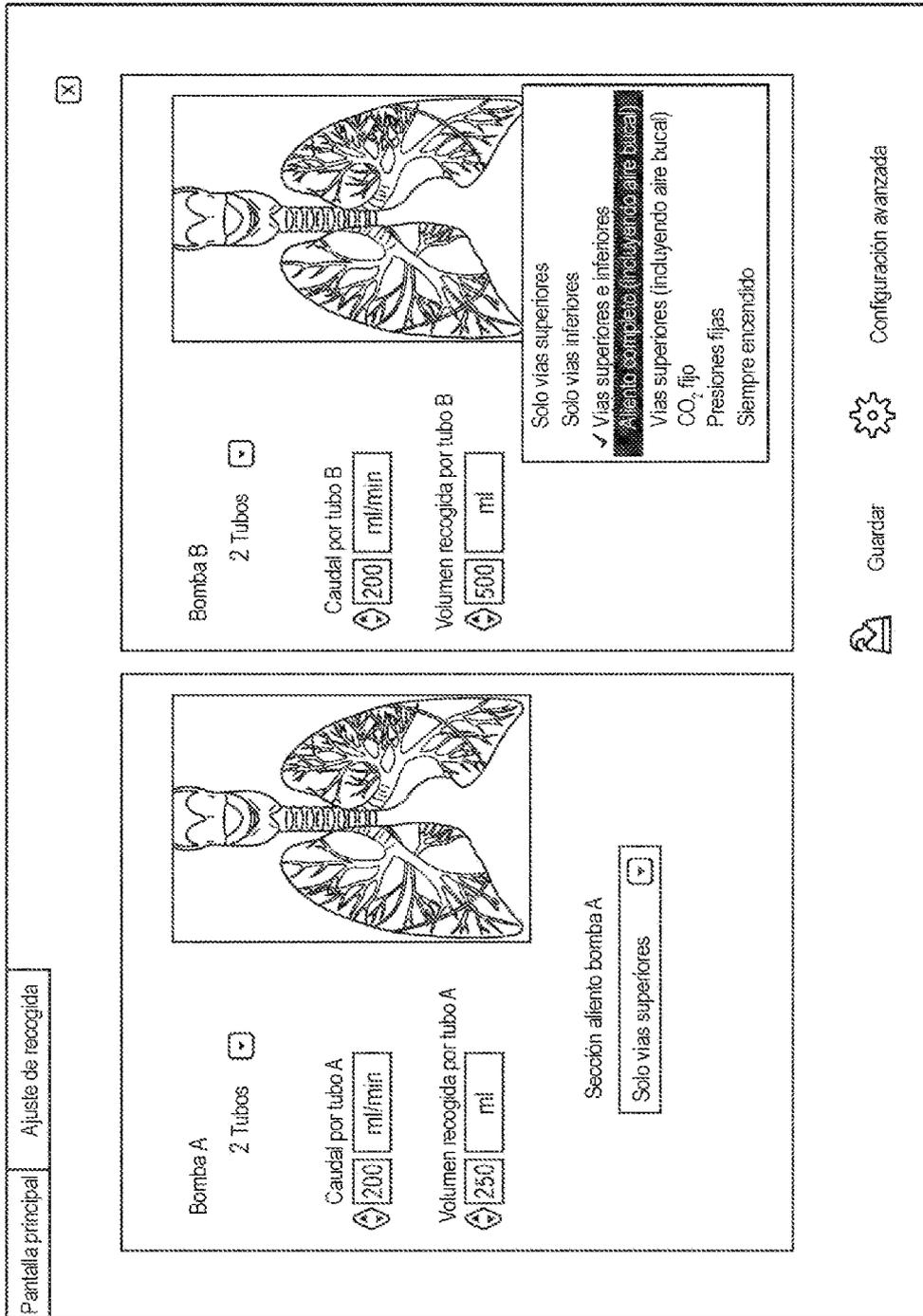


FIG. 12C

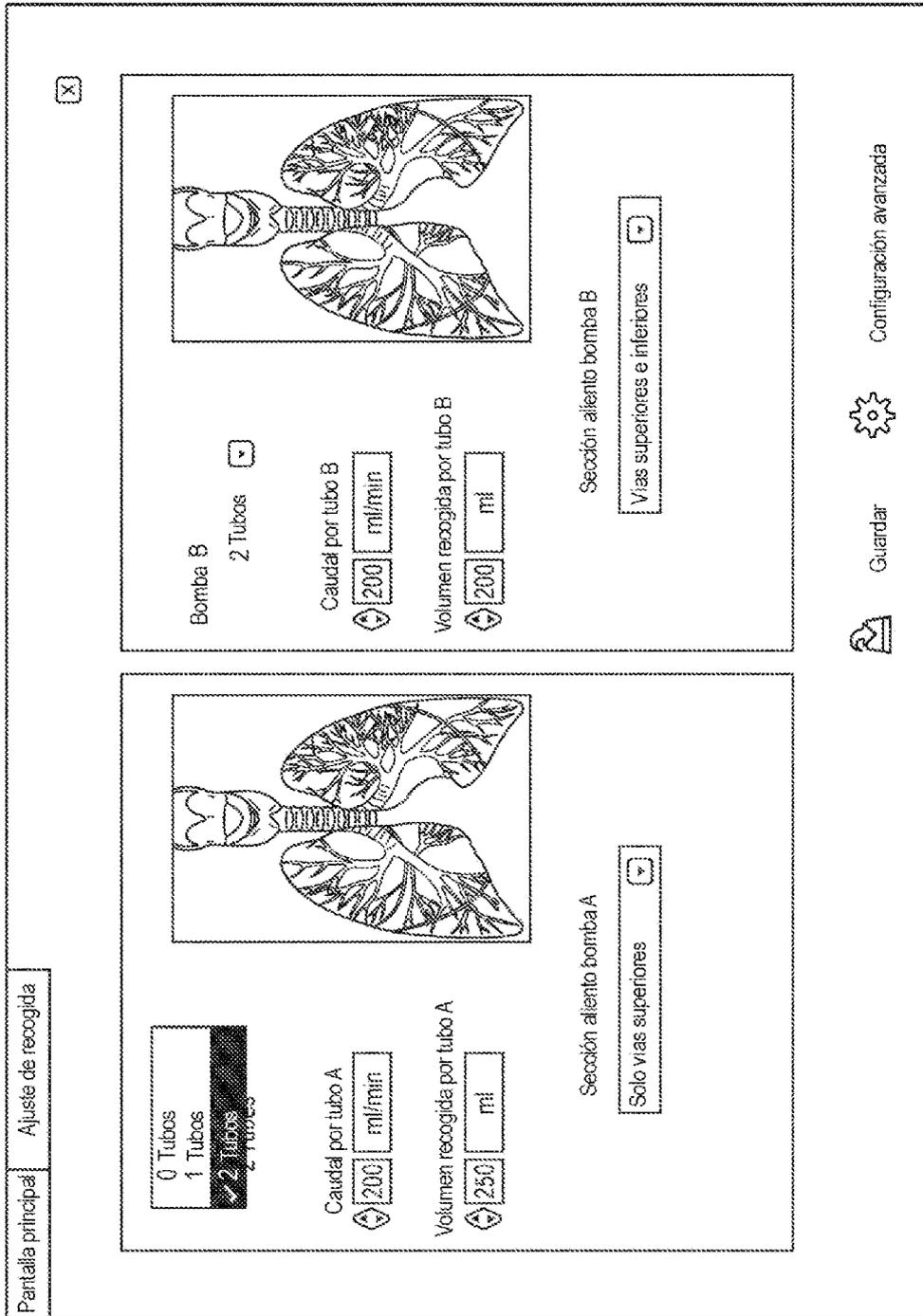


FIG. 12D

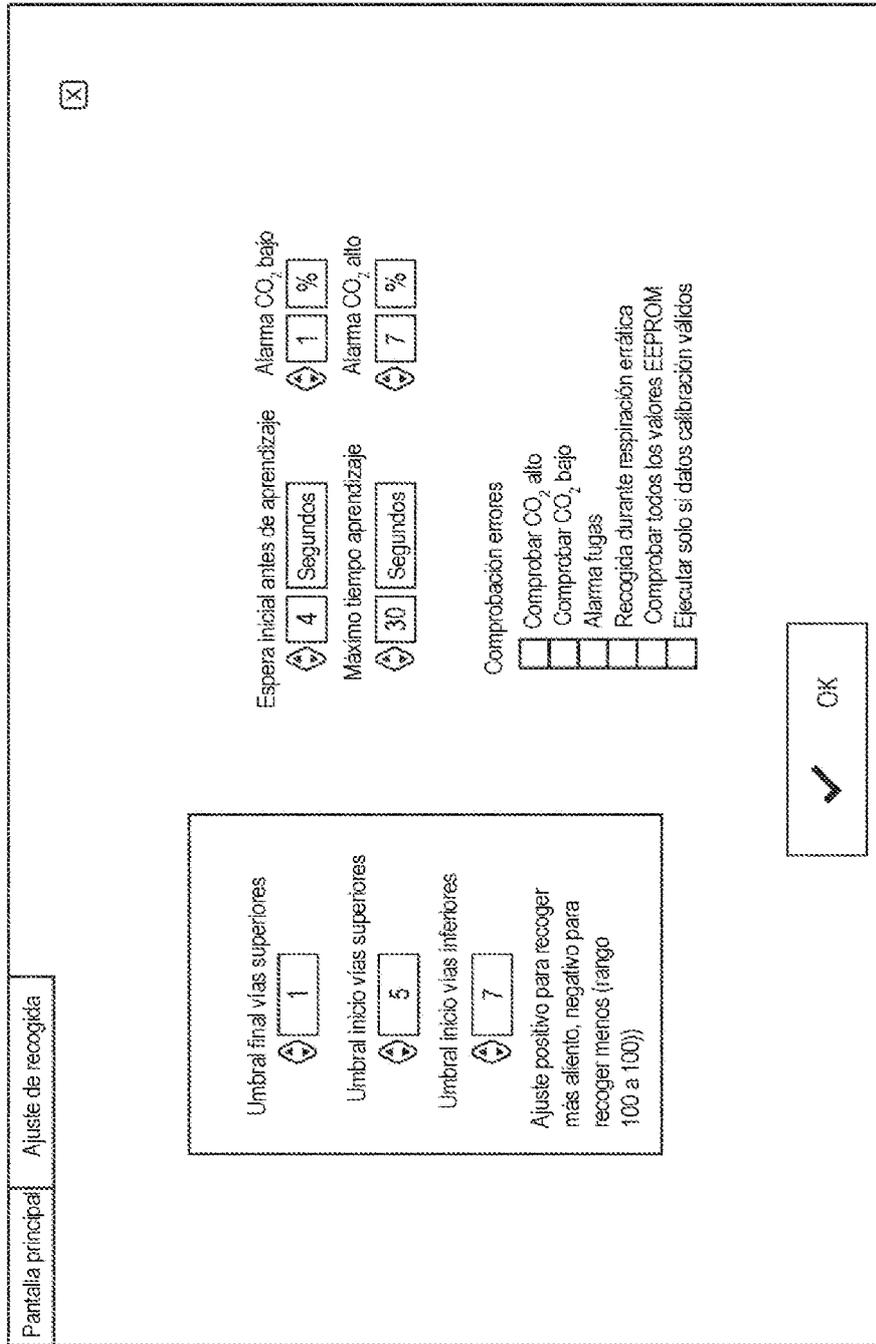


FIG. 12E

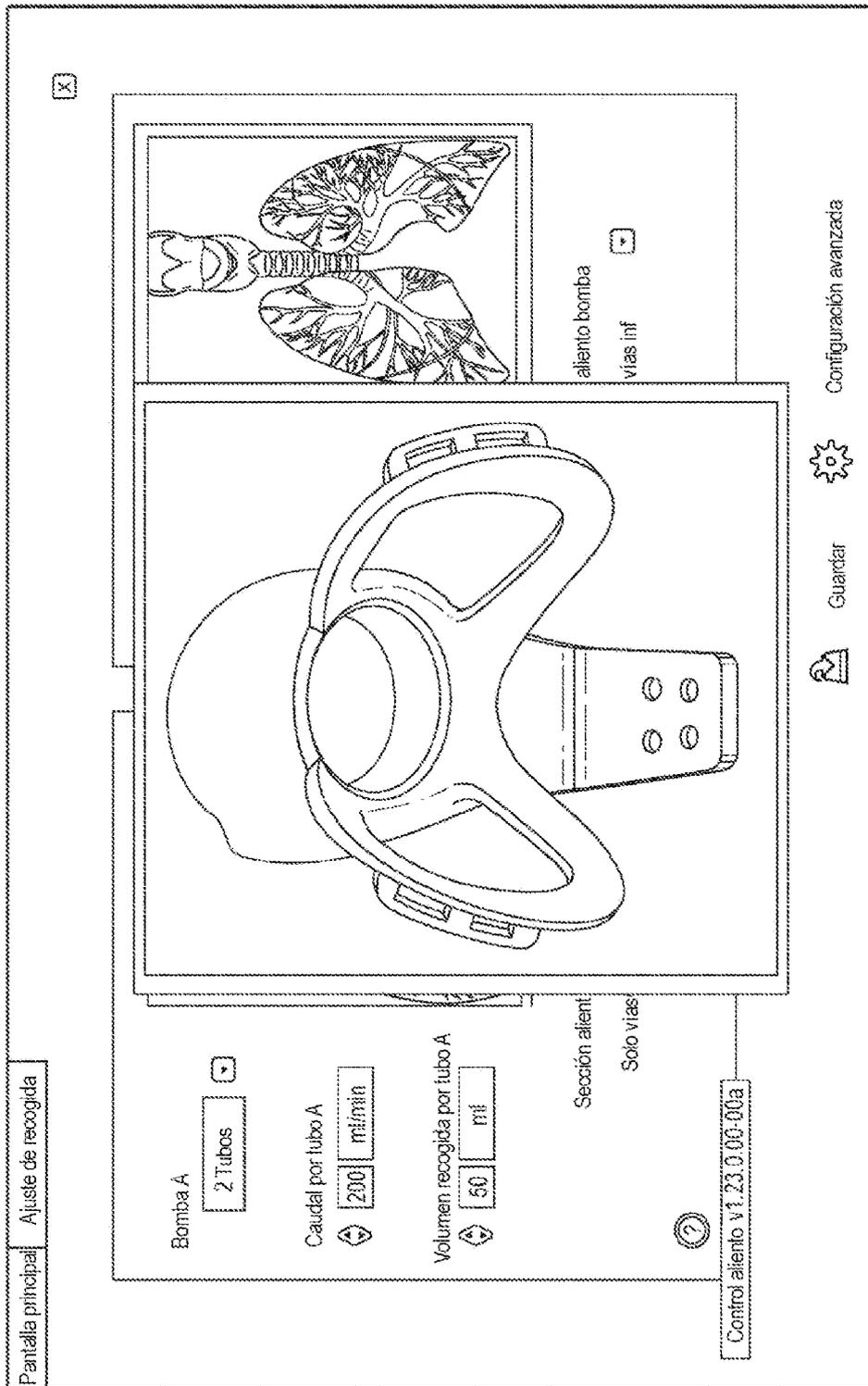


FIG. 12F