

## ÖZET

### VERİLEN NEFESTE İLAÇ TESPİTİ

5

Bir deneğin vermiş olduğu nefesten bir numunenin toplanmasıyla yönelik bir taşıyabilir sistem (10) olup, burada numune, kütle spektroskopisi kullanılarak ilaç tespit edilmesi için toplanmaktadır. Sistem, bir numune alma birimi (14), numune alma birimini (14) tutan bir muhafazaya (12) içermekte, numune alma birimi (14), deneğin vermiş olduğu nefesten uçucu olmayan ilaç maddelerini toplamak için iki tabakalı filtre membranı (13) içermektedir. Muhafaza (12), bir girişe (15) ve bir çıkışa (16) sahip olmaktadır.

10

## İSTEMLER

1. Bir deneğin verdiği nefesten analiz edilmek üzere bir numune toplamak için yapılandırılan bir taşınabilir numune alma sistemi olup, burada söz konusu sistem, aşağıdakileri içermektedir:

bir numune alma birimi (14) ve söz konusu numune alma birimini (14) tutmak için düzenlenen bir muhafaza (12),

söz konusu numune alma birimi (14), iki tabaka içeren en az bir filtre membranından (13) içermektedir, burada birinci tabaka, gaz geçirgen tabaka olmakta ve ikinci tabaka, söz konusu deneğin vermiş olduğu söz konusu nefesten uçucu olmayan ilaç bileşiklerini toplamak için uyarlanan bir elyaf benzeri tabaka olmaktadır

söz konusu muhafaza (12), söz konusu deneğin söz konusu muhafaza içine nefes vermesi için uyarlanmış en az bir girişi (15) ve söz konusu verilen nefesin söz konusu muhafazadan çıkması için en az bir çıkışı (16) içermektedir;

söz konusu girişe bağlanabilen çıkarılabilir ağzık elemanı ve söz konusu sistem, yeterli verilen nefes hacminin söz konusu filtre membranından geçip geçmediğini belirlemek için yapılandırılan bir akış sensörü ile karakterize edilmektedir ve söz konusu akış sensörü, söz konusu ağzıkta veya söz konusu girişin aşağı tarafında düzenlenmektedir.

2. Söz konusu sistem boyunca olan basınç düşüşünün 2 cm sudan daha az olduğu istem 1'e göre sistem.

3. Bir pompa içeren, söz konusu pompanın söz konusu filtre membranından aşağısında düzenlendiği istemler 1 ile 2'den herhangi birine göre sistem.

4. Söz konusu filtre membranından 0,2 ila 0,7  $\mu\text{m}$ 'lik bir boyuta sahip söz konusu verilen nefesten gelen parçacıkları toplamak için uygun bir gözenek boyutuna sahip olduğu; ve/veya söz konusu filtre membranından sentetik veya doğal veya yarı sentetik malzemeden yapılmış ve/veya söz konusu filtre membranından dokunmamış polimerik lifli ağ olduğu; ve/veya söz konusu ikinci tabakanın elektrostatik olduğu istemler 1 ile 3'ten herhangi birine göre sistem.

5. Yaklaşık 0 ila 9 litre/dk'lık bir nefes verme akış hızında söz konusu giriş ile çıkış arasında 2 cm sudan daha az bir basınç düşüşü gerçekleşecek şekilde söz konusu filtre membranından

seçildiği istemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre sistem.

- 6.** Söz konusu filtreden toplanan söz konusu parçacıkların kütle spektroskopisi vasıtasıyla analiz edilebilir olduğu istemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre sistem.

5

- 7.** Söz konusu numune alma biriminin en az iki farklı uçucu olmayan bileşik arasında ayrım yapmak için yapılandırılan en az iki filtre membranından olduğu istemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre sistem.

- 10 **8.** Tükürük ve/veya kondensat toplanmasına yönelik bir bölmenin söz konusu bir giriş ile söz konusu numune alma birimi arasında ve/veya söz konusu numune alma biriminden ve söz konusu en az çıkıştan sonra düzenlendiği istemler 1 ila 7'den herhangi birine göre sistem.

- 15 **9.** Söz konusu uçucu olmayan bileşiklerin söz konusu verilen nefeste akciğer membranı vasıtasıyla deneklerin kanından geçebilen bileşikler olan en az bir ilaç maddesi olduğu; ve/veya söz konusu uçucu olmayan bileşiğin söz konusu verilen nefeste en az bir ilaç maddesi olduğu ve Amfetamin, ekstazi, Kenevir, THC ve kannabinoidler, uyuşturucu ilaçlar, eroin, morfin, 6-AM, Kokain, Benzodiazepin, Propoksifen, Metadon, Buprenorfin, Tramadol, LSD, Modifiye ilaçlar/İnternette satılan ilaçlar, Katinon, GHB, Meproamat, Z grubu ilaçlar, Triptaminler veya Anabolik steroidleri içeren listede yer aldığı istemler 1 ila 8'den herhangi birine göre sistem.

20

- 10.** Bir deneğin verdiği nefesten bir numunenin taşınabilir bir şekilde toplanmasına ve en az bir ilaç maddesinin mevcudiyetinin tespit edilmesine veya kantitatif miktarının belirlenmesine yönelik bir yöntem olup, söz konusu yöntem, aşağıdaki adımları içermektedir:

25

önceki istemlerin herhangi birine göre bir taşınabilir sistem vasıtasıyla söz konusu deneğin verdiği nefesten (61) söz konusu numunenin toplanması (62); ve kütle spektroskopisi kullanılarak söz konusu en az bir ilaç maddesinin toplanan uçucu olmayan bileşiklerin analiz edilmesi.

30

- 11.** Söz konusu toplama adımı söz konusu deneğin söz konusu muhafazanın en az bir girişinden söz konusu filtre membranına ve oradan da söz konusu muhafazadan çıkması için en az bir çıkışa nefes vermesini içerdiği; ve/veya söz konusu yöntemin söz konusu filtre membranının aşağısında düzenlenen bir pompa vasıtasıyla bir emme hareketinin

35

oluşturulması içerdiği; ve/veya söz konusu emme hareketinin söz konusu deneğin söz konusu vermiş olduğu nefesi söz konusu filtre membranından geçirilmesine yardımcı olduğu istem 10'a göre yöntem.

5 **12.**Söz konusu verilen nefes akışının söz konusu numune alma birimi üzerinde 2 cm sudan daha yüksek olmayan bir basınç düşüşü oluşturduğu; ve/veya söz konusu filtre membranından 0,2 ila 0,7 µm'lik bir boyuta sahip söz konusu verilen nefesten gelen parçacıkları toplamak için uygun bir gözenek boyutuna sahip olduğu; ve/veya söz konusu filtre membranından sentetik veya doğal ya da yarı-sentetik malzemeden yapıldığı; ve/veya  
10 söz konusu filtre membranından dokunmamış polimerik lifli ağ olduğu; ve/veya söz konusu iki tabakalı filtre membranından söz konusu ikinci tabakasından elektrostatik olduğu istemler 10 ila 11'den herhangi birine göre yöntem.

15 **13.**Söz konusu bir giriş ile söz konusu filtre membranı arasında düzenlenen bir bölme kullanılarak söz konusu verilen nefesten tükürüğün ve/veya kondensatın toplanması içeren; ve/veya en az iki filtre membranı vasıtasıyla en az iki farklı uçucu olmayan bileşik arasında ayrılmış yapıldığı içeren istemler 10 ila 12'den herhangi birine göre yöntem.

20 **14.**Söz konusu uçucu olmayan bileşiklerin söz konusu verilen nefeste akciğer membranı vasıtasıyla deneklerin kanından geçebilen bileşikler olan en az bir ilaç maddesi olduğu; ve/veya söz konusu uçucu olmayan bileşiğin söz konusu verilen nefeste en az bir ilaç maddesi olduğu ve Amfetamin, ekstazi, Kenevir, THC ve kannabinoidler, uyuşturucu ilaçlar, eroin, morfin, 6-AM, Kokain, Benzodiazepin, Propoksifen, Metadon, Buprenorfin, Tramadol, LSD, Modifiye ilaçlar/İnternette satılan ilaçlar, Katinon, GHB, Meprobamat, Z grubu ilaçlar,  
25 Triptaminler veya Anabolik steroidleri içeren listede yer aldığı istemler 10 ila 13'ten herhangi birine göre yöntem.

30 **15.**İlaç maddelerine ilişkin olarak bir denekte kullanıldığı bir şekilde nefes testi yapılması ilişkin; veya kan veya idrar numunesinin alınması yerine söz konusu ilaç maddesine ilişkin söz konusu deneğin test edilmesinin yerini alan istemler 1 ila 9'dan herhangi birine göre bir sistemin veya istemler 10 ila 14'ten herhangi birine göre bir yöntemin kullanılması

## TARİFNAME

### VERİLEN NEFESTE İLAÇ TESPİTİ

#### Teknik Alan

5

Mevcut buluş, genel itibarıyla bir deneğin verdiği nefesten bir numunenin toplanması ve söz konusu verilen nefeste en az bir ilaç maddesinin varlığını tespit edilmesi veya kantitatif miktarın belirlenmesine yönelik sistemler ve yöntemler alanıyla ilgilidir. Bilhassa mevcut buluş, bu tür taşınabilir sistemlerle ilgilidir.

10

#### Önceki Teknik

Verilen nefesin yaygın olarak alkol testinde kullanıldığı bilinmekte ve günümüz teknolojisi, kızılötesi spektroskopisi kullanılarak yasal olarak savunulabilir sonuçlara sahip yerinde nefes testi gerçekleştirilmesini mümkün hale getirmektedir.

15

Diğer yasadışı ilaç bağınımlı testi, geleneksel olarak kan veya idrar numunelerini gerektirmektedir. Alternatif olarak saç, ter veya ağzı sıvısı içeren numuneler, kullanılabilmektedir. Kan numunesi alma işlemi invaziv olmakta ve tıbbi olarak eğitilmiş personelin bulunması gerektirmekte, bu yüzden test deneğinin numune alınması için sıkı bir hastaneye taşınması gerekmektedir. Bu, zaman ve çaba harcatan bir durumdur. Uzun hazırlık süreleriyle birlikte test sonucu çok eski olmaktadır. İdrar numunesinin alınması işlemi, kişisel bütünlüğe tecavüz ettiği düşünülmektedir. Test edilecek bir denekten alınan numuneler ve örneklerle ilgili diğer sorunlar da ortaya çıkmaktadır. Örneğin, kan numunelerine ve idrar numunelerine ilişkin olarak deneğin numuneleri değiştirme veya yasadışı ilaç izlerinin keşfedilmesini önlemek için diğer denekten temiz numuneleri kullanma riski bulunmaktadır. İlaveten, Beck vd. (J. Chromatography B, 878 (2010), sayfa 2255-2259), invaziv olmayan, numunelere dayalı olmayan bir cihazla bağlayan bir nefes testini, bir denekte en az bir ilaç maddesinin mevcudiyetinin tespit edilmesi veya kantitatif miktarın belirlenmesine yönelik sistem ve/veya yöntemi tarif etmektedir.

30

Dolayısıyla, ilaç maddelerine ilişkin olarak bir denekten yerinde numune alınması yönelik bir gelişmiş cihaz, sistem ve/veya yöntem istenmektedir. Yasadışı ilaç bağınımlı ve/veya tıbbi ilaçlara ilişkin olarak denekten numune alınması ilişkin bu tür bir cihaz, sistem ve/veya yöntem de arzu edilmektedir. Cihaz, sistem ve/veya yöntemin verimli, hem operatörler hem

35

de denek için kullanılabildiği olmasının gerekmektedir. Aynı zamanda gizliliği tecavüz etmemesi ve invaziv olmaması gerekmektedir.

### **Buluşun Kısa Açıklaması**

5

Buna bağlı olarak, mevcut buluşun yapıldığı alanlardaki patent istemlerine göre bir sistem ve yöntem sağlamak suretiyle, yukarıda tanımlananlar gibi teknikte bulunan bir veya daha fazla eksikliği, dezavantaj veya sorunu tek başına veya herhangi bir kombinasyon halinde hafifletmeyi, yatıştırmayı veya ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır.

10

Mevcut buluşun bir yönüne göre, bir deneğin verdiği nefesten bir numuneyi toplamak için yapıldığı ve söz konusu verilen nefeste en az bir ilaç maddesinin mevcudiyetinin tespit edilmesi veya kantitatif miktarını belirlenmesine yönelik bir taşınabilir sistem sağlanmaktadır.

15

Sistem, kütle spektroskopisi kullanılarak ek analiz yapmak için numuneyi toplamak için uyarlanmaktadır. Sistem, numune alma birimini ve numune alma biriminin tutulması için düzenlenen bir muhafazayı içermektedir. Numune alma birimi, deneğin verdiği nefesten en az bir ilaç maddesinin uçucu olmayan organik bileşiklerini toplamak için uyarlanmaktadır. Muhafaza, deneğin muhafazanın içine numune alma birimine nefes vermesi için en az bir girişi ve verilen nefesın dışarı çıkması için en az bir çıkışı içermektedir.

20

Verilen nefesin hacmi, bütün nefes hacminin kimyasal içeriklerinin analiz edilmesine ilişkin bir hacimde depolanmamaktadır. Bundan ziyade, ilaç maddesinin izleri, toplama elemanına bağlanmakta ve daha sonra ilaveten bu elemandan analiz edilmektedir. Analiz, nefes hacminde çevrimiçi olarak yapılmak yerine toplama elemanındaki izlerde yapılmaktadır. Toplama elemanı, muhafazadan çıkarılabilmekte ve analiz için daha ileri gönderilmektedir. İzlerin toplanması, hızlı yapmakta ve tek bir nefes verme yeterli olabilmektedir. 10'dan daha az ardışık nefes verme, güvenli sonuçlar elde etmek ve sistemin sağlamlığını geliştirmek için gayet yeterli olmaktadır. Bu, önceki herhangi nefesten numune toplama yöntemlerinden çok daha uygun ve hızlıdır.

25

30

Solunmuş havada verilen bileşikler, alveollerde bir gaz fazı üretme mekanizmasıyla kandan kaynaklanabilmektedir. Alternatif olarak, bileşikler, diğer solunum yollarından kaynaklanabilmektedir. Uçucu olmayan bileşikler, akciğerlerden aktarılmakta ve

35

muhtemelen bir aerosol tarafından taşınmaktadır. Burada uçucu olmayan bileşikler, ilaç maddeleri olmakta ve tıbbi ilaçlar veya yasal veya yasal olmayan uyuşturucu maddeler olabilmektedir. İlaç maddeleri, bir numune alma birimini içeren bir taşınabilir sistem kullanılarak yerinde toplanmaktadır. Toplanan numuneler, ek analiz için bir laboratuvara gönderilebilmektedir. Alternatif olarak, kompakt yerinde analiz gerçekleştirilebilmektedir. Analiz, spektroskopi veya tercihen kütle spektroskopisi gibi bir uygun analiz yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Numune alma birimi, uçucu olmayan bileşiklerin toplanması için uygun bir eleman olabilmekte veya her uçucu olmayan bileşiği toplamak için uygun olan bir eleman içeren bir numune alma birimi olabilmektedir.

10

Sistemin küçük olması ve kullanımı kolay olacak şekilde tasarlanması sayesinde, olay yerindeki herhangi bir personel tarafından kullanılabilir. Dolayısıyla sistem, çok yaygın idrar ve kan numunelerine dayalı testler gibi daha kullanışlı testler yerine kullanılmak için uyarlanmaktadır.

15

Muhafaza, muhafazanın temizlenmesi veya aseptik hale getirilmesi mümkün olduğu sürece plastik, metal veya cam gibi herhangi bir malzemeden yapılabilir. Muhafaza, alternatif olarak veya ilaveten, tek kullanımlık malzemeden yapılabilir. Bu şekilde, muhafaza, numunenin alınması için kullanıldıktan sonra ve aynı zamanda analiz adımı bir parçası olan bazı yapılandırmalara ilişkin olarak, atılabilir. Mevcut buluşun atılabilir numune alma sistemi, girişe bağlanabilen ve söz konusu muhafaza elemanı ile iletişim halinde olan çıkarılabilir ağzı eleman içermektedir.

20

Çıkarılabilir ağzı, alkol testleri tarafından kullanılan ağzılara benzer bir ağzı veya bir maske ya da nefes verilmesi için uygun olan diğer herhangi bir tip ağzı olabilmektedir. Ağzı, valfler veya aktif sensörleriyle donatılabilir. Valf, solunmuş havadan geri solunan havayı ayırtmak için kullanılabilir ve aynı zamanda tükürük tuzağı olarak da görev yapmaktadır. Ağzı, taşınabilir sistemin içine yapılan solumanın daha kolay hale getirilmesi veya sistemin tek kullanımlık sistem olmaması durumunda temizlik için kullanılabilir ve dolayısıyla kullanıcılar arasında temizlenmesi gerekmektedir.

25

30

Mevcut buluşun bir yapılandırılmasında, taşınabilir sistem, numune alma biriminin aşağıda düzenlenen bir pompayı içerebilir.

35

Pompa, muhafaza elemanından sonra veya en az bir çıkıştan önce veya sonra

yerleştirilebilmektedir. Pompa, deneğin verdiği nefesi taşınabilir sistemin içinden geçirmesine yardımcı etmek için düzenlenmektedir.

5 Bu nefes alma yardımıyla düşük veya az nefes alma kapasitesine sahip test deneklerine yardımcı olabilmekte ve faydası dokunabilmektedir.

10 Mevcut buluşun diğer yapılandırılmasında, taşınabilir sistem, sistem boyunca 2 cm sudan daha yüksek olmayan bir basınç düşüşüne sahiptir. Çoğu deneğin verdiği nefes numunelerini toplayabilmek amacıyla, sistem boyunca olan basınç düşüşünün mümkün olduğunda düşük olması gerekmektedir. 2 cm su, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (COPD) teşhisi konulan bir bireyin soluyabildiği bir miktardır.

15 Mevcut buluşa göre, numune alma birimi, iki tabaka içeren en az bir filtre membranını içermekte, burada birinci tabaka, bir gaz geçirgen tabaka olmakta ve ikinci tabaka ise hastanın verdiği nefesten uçucu olmayan bileşikleri toplamak için uyarlanmaktadır. Bu tür tabakalar, solunum filtreleri alanında bilinmektedir (örneğin, bkz. US5195527 ve US6209541 sayılı patentler). Filtre membranı tercihen verilen nefesten 0,2 ila 0,7 µm'lik boyuttaki partikülleri toplamak için uygun bir gözenek boyutuna sahiptir. Hatta daha tercihen, filtre membranı saniyede 0'ın üzerinde ve 9 litreye kadar olan verilen nefes akış hızında söz konusu giriş ile çıkış arasında 2 cm sudan daha az bir basınç düşüşü meydana gelecek şekilde seçilmektedir.

25 Deneğin verdiği nefesin akış hızı, bazı parametrelere, örneğin deneğin yaşına, akli durumuna (MR, Alzheimer hastalığı), tıbbi durumuna (sepsis, Parkinson hastalığı) veya benzodiazepin, uyuşturucu ilaçlar, nöroleptikler (sinir sistemi üzerinde etkili olan ilaçlar), lokal anesteziler veya sarhoş eden maddeler ve benzeri gibi diğer ilaçlara bağlıdır.

30 Filtre membranı deneğin sisteme nefesini üflemesinden sonra, kolaylıkla çıkarılabilmekte ve analiz edilmek üzere bir laboratuvara gönderilebilmektedir. Taşınabilir sistem, daha sonra temizlenebilmekte ve yeni bir filtre yerleştirilebilmektedir.

Mevcut buluşun yapılandırılmalarında, filtreden gelen parçacıklar, kütle spektroskopisi vasıtasıyla analiz edilebilmektedir.

35 Kütle spektroskopisi, aynı zamanda numune alma biriminde bir filtre içerenlerin dışındaki diğer



yapılandırmalar için de tercih edilen yöntem olmakta, çünkü bu teknoloji, biyolojik numunelerde özellikle eser miktar analitleri bakımından çok yüksek selektiviteye ve biyoanaliz hassasiyetine sahip olmaktadır. Tercih edilen arabirim ise sıvı kromatografisidir.

- 5 Mevcut buluşun diğer yapılandırmalarında, filtre membranı bir elektrostatik filtre membranıdır.

Bir elektrostatik filtre, burada verilen nefesten toplanması gereken partiküllere zıt bir polariteye sahip bir elektrostatik yüke sahip bir filtre şeklinde tanımlanmaktadır.

- 10 Filtre, belirli ilaç maddelerine oldukça selektif olabilir.

Mevcut buluşun ilave bir yapılandırmasında, filtrelerden toplanan partiküller boşaltılmakta ve verilen nefesten toplanan partiküllerin bir solventte çözünmesi ve solüsyonun Raman spektroskopisi kullanılarak analiz edilmesi için bir Yüzeyde Güçlendirilmiş Raman Spektroskopisi (SERS) substratına yerleştirilmesi vasıfıyla analiz edilmektedir. Analiz, aynı zamanda bir SERS probu gibi bir SERS sensörü kullanılarak da gerçekleştirilebilmektedir.

- 20 Mevcut buluşun bir yapılandırmasında, en az iki filtre membranı en az bir filtre membranı en az iki farklı ilaç maddesini ayır edebilmektedir. Bu, farklı filtre selektivitesine sahip filtre membranları sahip olunması vasıfıyla sağlanmaktadır.

- 25 Bu, en az iki filtrenin birbirine bitişik bir halde istiflenmesi veya düzenlenmesi vasıfıyla sağlanabilmektedir. Her bir filtre, farklı gözenek tiplerine veya elektrostatik yüklere sahip olabilmektedir. Böylelikle numune alma birimi, en az iki farklı ilaç maddesini ayır edebilmektedir. Bu, analizi geliştirebilmektedir.

- 30 Mevcut buluşun bazı yapılandırmalarında, taşıyabilir sistem, tükürük ve/veya kondensatın toplanması için bir bölme içermektedir. Bölme, en az bir giriş ve numune alma birimi arasında ve/veya numune alma biriminden ve en az bir çıkıştan sonra düzenlenebilmektedir. Bu, örneğin yoğunlaşan nem veya verilen nefesten gelen tükürük vasıfıyla doymuş hale gelebilen hidrofobik filtreler sahip olunması durumunda, numune alma biriminin tıkanması önleyebilmektedir.

- 35 Muhafazanın içinde numune alma biriminin düzenlenmesi ve böylelikle muhafazanın bölünmüş hale gelmesi vasıfıyla, iki boşluk oluşturulabilmekte: bir boşluk en az bir giriş ile

numune alma biriminin arasında olmakta ve diğer boşluk ise numune alma birimi ile en az bir çıkış arasında olmaktadır. En az bir giriş ile numune alma birimi arasındaki boşlukla iletişim kuran bir bölmenin düzenlenmesi sayesinde, verilen nefesteki nemden dolayı muhafazan duvarlarında veya numune alma biriminde oluşan tükürük ve/veya kondensat toplanabilmektedir. Kondensat toplama kabiliyetine sahip benzer bir bölme, numune alma biriminden ve en az bir çıkıştan sonra olan boşlukla iletişim kuracak şekilde düzenlenebilmektedir.

Bu, numune alma biriminin tükürük, nem ve/veya kondensattan dolayı ıslak hale gelmesinden dolayı doğmuş hale gelmesinin önlenmesine yardımcı olabilmektedir.

Verilen nefesteki parçacık bileşimlerinin solunum yoluyla akciğerden yansıtılma ve bunun da muhtemelen kandaki ilaç içeriğini yansıttığına inanılmaktadır. Mevcut buluş sahipleri, ilaç maddelerinin kuvvetle muhtemel bir şekilde solunum sisteminin merkezi kısmından geldiğine inanmaktadır. Uçucu olmayan ilaç maddeleri, türbülanslı hava akışından normal nefes alıp verme sırasında oluşturulan sıvı damlacıklar şeklinde taşınmakta ve solunum yolundaki akciğerden ince sprej haline gelmesine sebep olmaktadır. Aerosollerin verilen nefes kondensatları şeklinde toplanması mümkündür. Bu kuram, anestetik potansiyelin lipid çözünübilirliğiyle ilişkili olduğunu gösteren Anestetik çalışmalarından gelmektedir. Bu kuram, türler arasında gerçek olmakta ve spesifik hidrofobik bölgenin işgal edilmesi durumunda anestetik maddenin kanda daha fazla çözünübilir olduğunu ve ilacın vücuda daha hızlı girdiğini ima etmektedir.

Mevcut buluşun bir yapılandırılmasında, tespit edilebilir ilaç maddesi, Amfetamin, ekstazi, kenevir (THC ve kannabinoidler), uyuşturucu eroin/morfin, 6-AM), kokain, benzodiazepin, propoksifen, metadon, buprenorfin, tramadol, LSD, modifiye ilaçlar/internette satılan ilaçlar, Kathinon, GHB, Meprobamat, Z grubu ilaçlar, Triptaminler, Anabolik steroidler, Alkol/işaretleyicileri içeren kapsamlı olmayan listeye dahil olmakta, ancak listeye dahil edilmeyen diğer yasadışı ilaçlar da insan vücudunda, yukarıda bahsedilen yasadışı ilaç maddeleriyle benzer değişimlere sahip olmasından dolayı tespit edilebilir olmasından gerektiğinden ötürü bu ilaçlarla sınırlanamamaktadır.

Mevcut buluşun diğer yönüne göre, bir deneğin verdiği nefesten bir numunenin taşınabilir bir şekilde toplanması ve verilen nefesteki en az bir ilaç maddesinin mevcudiyetinin tespit edilmesine ve kantitatif miktarının belirlenmesine yönelik bir yöntem sağlanmaktadır. Yöntem,

mevcut buluşun yukarıda bahsedilen yönüne göre bir sistem kullanılarak denekten numunenin toplanması ve en az bir ilaç maddesinin toplanan uçucu olmayan bileşiklerinin kütle spektroskopisi kullanılarak analiz edilmesini içermektedir. Toplama adımı, denegin vermiş olduğu nefesten en az bir ilaç maddesinin uçucu olmayan bileşiklerinin sistemin muhafazasında tutulan bir numune alma biriminde toplanmasını içermektedir.

Yöntemin diğer yapılandırılmasında, toplama adımı, denegin muhafazadan en az bir girişinin içine ve numune alma birimine ve daha sonra muhafazadan çıkması için en az bir çıkışa nefesini üflemesini (vermesini) içermektedir.

Diğer yapılandırılarda, yöntem, en az iki numune alma elemanı vasıtasıyla en az iki farklı ilaç maddesi arasında ayrı ayrı yapılmasını içermektedir.

Numune alma elemanı ilaç maddelerinin uygun bir şekilde toplanması yönelik bir eleman şeklinde tanımlanmaktadır. Bu, numune alma biriminin kendisi veya numune alma biriminde düzenlenmiş filtre veya elyaf prob ucu gibi bir toplama elemanı olabilir.

Bir yapılandırılarda, yöntem, numune alma biriminde düzenlenen en az bir filtre membranı kullanılarak en az bir ilaç maddesinin toplanmasını içermektedir.

Mevcut buluşun ilave yapılandırılmaları bağli sistemlerde tanımlanmakta, burada mevcut buluşun ikinci ve sonraki yönlerine yönelik özellikler, gerekli değişiklikler ile (mutatis mutandis) birinci yöne ilişkin olmaktadır.

Mevcut tarifnamede kullanılan "içerir/içeren" terimlerinin belirtilen özelliklerin, tam sayılar, adları veya bileşenlerin mevcudiyetini belirlemek için kullanıldığı, ancak bir veya daha fazla diğer özelliğin, tam sayı, ad, bileşenin veya bunları grupları mevcudiyetini veya ilave edilmesini kapsam dışı bırakmadığı vurgulanmalıdır.

### **Şekillerin Kısa Açıklaması**

Mevcut buluşun yapılandırılmaları yapabilir olduğu bu ve diğer yönler, özellikler ve avantajlar, mevcut buluşun yapılandırılmaları aşağıdaki açıklamasında görünür olacak ve açıklanacak ve burada referans, ekteki şekillere yapılacaktır burada;

Şekil 1, deneğin verdiği nefesten bir numuneyi toplamak için yapılandırılan bir taşınabilir sistemin bir yapılandırılmasını gösteren bir şematik gösterimdir.

Şekil 2a-c, bir filtre membranı olan bir toplama elemanı içeren numune alma birimine sahip bir muhafazayı gösteren bir yapılandırılmalıdır.

5 Şekil 2d, bir filtre membranı olan bir toplama elemanı içeren bit numune alma birimine sahip bir muhafazayı gösteren bir yapılandırılmalıdır.

Şekil 2e, mevcut buluşun kapsamında olmayan ve numune alma biriminin bir parçası olarak bir SPE-kartuşuna sahip bir muhafazayı gösteren bir örnektir.

10 Şekil 3a, bir deneğin verdiği nefesten bir numuneyi toplamak için yapılandırılmış bir taşınabilir sistemin mevcut buluşun kapsamında olmayan bir örneğini gösteren bir şematik gösterim olmakta, burada numune alma birimi ve toplama elemanı bir SPME kartuşu olmaktadır.

15 Şekil 3b, bir deneğin verdiği nefesten bir numune toplamak için yapılandırılmış bir taşınabilir sistemi gösteren mevcut buluşun kapsamı dahilinde olmayan bir örnek olmakta, burada numune alma birimi ve toplama elemanı bir SPME kartuşunu içermektedir.

Şekil 4, parametre olarak filtrenin çapı kullanılarak gaz akışının bir fonksiyonu olarak basınç düşüşünü gösteren bir grafikdir.

Şekil 5, bir deneğin verdiği nefesten bir numune toplamak için yapılandırılan bir taşınabilir sistemin yapılandırılmasını gösteren bir şematik gösterimdir.

20 Şekil 6, bir deneğin verdiği nefesten bir numune toplamak için yapılandırılan bir taşınabilir sistemin kullanılmasına yönelik bir yöntemi gösteren bir akış çizelgesidir.

Şekil 7, verilen nefeste amfetamin ve metamfetamin mevcudiyetini işaret eden bir kromatogram göstermektedir.

## 25 **Yapılandırılmalar açıklaması**

Şimdi mevcut buluşun spesifik yapılandırılmaları ekteki şekillere atıfta bulunarak tarif edilecektir. Ancak mevcut buluş, birçok farklı biçimde yapılandırılabilmekte ve burada belirtilen yapılandırılmalarla sınırlı olduğu şeklinde bir yorumlamanın yapılmaması gerekmektedir; bundan ziyade bu yapılandırılmalar, mevcut buluşun tam ve kapsamlı olacağı ve teknikte uzman kişilere mevcut buluşun kapsamını tam olarak aktaracağı şekilde sağlanmaktadır. Ekteki şekillerde gösterilen yapılandırılmaları ayrıntılı açıklamasında kullanılan terminolojinin mevcut buluşu sınırlaması amaçlanmamaktadır. Şekillerde, benzer numaralar benzer elemanları ifade etmektedir.

Şekil 1a'ya göre mevcut buluşun bir yapılandırılmasında, bir taşıyabilir numune alma sistemi (10) gösterilmektedir. Sistem, numune alma biriminin (14) tutulmasına ilişkin bir muhafaza (12) içermektedir. Muhafaza (12), tek bir eleman olabilmekte veya iki veya daha fazla parçadan oluşturulabilmektedir. Muhafaza, metal, plastik, cam veya seramik gibi herhangi bir malzemeden veya bunların kombinasyonlarından yapılabilmektedir.

Muhafaza (12), deneğin nefesini üflemesine izin vermek için tasarlanan en az bir girişi (15) içermektedir. Giriş, bir yapılandırılmasında, tercihen alkol testi için kullanılan konvansiyonel ağızla aynı boyutta veya tipte olan bir opsiyonel ağız (11) yerleştirmek için uygun boyutta olmaktadır. Ağız (11), denekler arasında numunenin kirlenmesini önlemektedir.

Verilen nefes, daha sonra verilen nefesi numune alma biriminin (14) üzerine veya üstüne yaymak veya odaklamak için tasarlanan muhafazanın birinci odasına girecektir. Verilen gaz (hava), böylelikle muhafazada (12) numune alma birimine (14) taşınmakta ve numune alma birimiyle (14) temas haline getirilmektedir.

Numune alma birimi, muhafazadaki (12) akışta taşınan verilen nefes hacminden gelen uçucu olmayan bileşikler olan en az bir ilaç maddesinin toplanmasına yönelik bir eleman (13) tutan bir düzenlemeyi içermektedir. Numune alma biriminin (14) elektronik numune alma birimiyle karşılaştırılmasına gerektiği dikkate alınmalıdır. Toplama eleman (13), üzerinde ilaç maddesinin toplandığı fiziksel bir varlıktır. Toplama işlemi, farklı yapılandırılmalarda, uçucu olmayan bileşiklerin toplama elemanında (13) biriktirilmesi, yakalanması, bağlanması, yoğunlaştırılması içeren çeşitli ilkelere tek başına veya kombinasyon halinde dayanabilmektedir.

En az bir ilaç maddesinin toplanmasına yönelik eleman (13), bir filtre membranıdır.

En az bir ilaç maddesi, bir veya daha fazla ilaç bileşiğini içerebilmektedir.

Sistem (10) boyunca bir düşük basınç düşüşünü sağlamak için mevcut buluşun bir yapılandırılmasında çekiş (16), çekişin (16) açıldığı muhafazanın (12) arka tarafında tamamı olmaktadır. Örneğin bu yapılandırılmasında filtre, klipsler gibi tutturma elemanları vasıtasıyla muhafazaya (12) bağlanmaktadır. Filtre, aynı zamanda filtreyi tutan birinci muhafaza elemanına vidalanan veya sürgülenen bir halka ile oluşturulmuş eleman olabilen ikinci muhafaza elemanı vasıtasıyla muhafazaya (12) bağlanabilmektedir. Filtrenin kendisi, muhafazanın (12) arka çekiş açığı (16) oluştururken tutturucu araçlar vasıtasıyla

muhafazada (12) çözümlenebilir bir şekilde tutulmaktadır

Bir yapılandırılma, birinci muhafaza elemanına vidalanan veya sürgülenen ikinci muhafaza elemanı bir merkezi çukur (16) içermektedir. İlaveten veya alternatif olarak, basınç düşüşü 5 sistem (10) içerisine nefesin verilmesi sırasında mümkün olduğunca düşük olacak şekilde ikinci çukuru (16) yüzeyi üzerinde birçok çukur (16) düzenlenmektedir.

Yine diğer yapılandırılma, ilaç maddelerinin (13) toplanması için uygun olan elemanları içeren numune alma birimi (14), muhafazanın (12) duvarlarına ve numune alma birimine (14) veya 10 doğrudan ilaç maddelerinin (13) toplanması için uygun olan elemanları üzerine bağlanan ara parçalar tarafından yerinde tutulmakta veya bu ara parçalardan yapılmaktadır. Böylelikle, deneyin taşınabilir numune alma sistemine (10) kolaylıkla nefesini üflemesine olanak sağlayan geçitler oluşturulmaktadır

15 Bir yapılandırılma, numune alma birimi (14), etrafında bir hava geçidi olacak şekilde düzenlenmekte ve böylelikle bulunan filtrenin (toplama elemanı (13)) istenmeyen yüksek basınç düşüşüne sebep olarak doymuş hale gelmesi durumunda bile numune alma biriminin (14) içinden hava halen akabilmektedir. Böylelikle bu tür bir numune alma birimi (14) düzenlemesi, muhafazanın (12) içinde verilen nefesin yayılması daha fazla geliştirmekte ve 20 böylelikle numune alma biriminin (12) yüzeyi daha optimum bir şekilde kullanılmaktadır

Bazı yapılandırmalarda, sistem (10), numune alma biriminin (14) aşağısında, muhafazadan (12) sonra ve muhafazanın (12) en az bir çukurundan (16) önce veya sonra düzenlenen bir pompa (17) içermektedir. Pompa (17), deneyin vermiş olduğu nefesi söz konusu sistemden 25 (10) geçirmesine yardımcı olmak için uyarlanmaktadır. Pompa (17), numune alma birimi (14) üzerinde bir negatif basınç oluşturmaktadır. Örneğin, deneyin ilaç bağlama veya hastalardan dolayı azalan akciğer kapasitesine sahip olması durumunda bu avantajlı olmaktadır. Numune alma işlemine pompa (17) tarafından oluşturulan numune alma birimi (14) boyunca olan akış yardımcı olmaktadır. Verilen nefes hacminin veya verilen nefes akışının ölçülmesine yönelik 30 bir akış sensörü, girişin (15) aşağısında veya ağızda düzenlenmektedir. Sensör, numune alma birimi (14) boyunca olan diferansiyel basınç ölçülmesine yönelik bir diferansiyel basınç sensörü olabilmektedir. Diferansiyel basınç sensöründen gelen çukur numune alma biriminden (14) geçirilen verilen nefes hacmini hesaplamak için kullanılan numune alma biriminden (14) geçen akışa doğrusal olan türbülanssız akış. Bu, daha sonra verilen nefesteki ilaç 35 maddelerinin konsantrasyonunun hesaplanması için kullanılabilmektedir. Mevcut buluşa göre,

hacim verileri, verilen nefesteki bir ilaç maddesinin mevcudiyetinin veya kantitatif miktarının güvenli bir şekilde belirlenmesi amacıyla yeterli hacmin numune birimine (14) ulaşım sağlamadığını belirlenmesi için kullanılmaktadır

- 5 Sistemin (10) bazı yapılandırmalar, tükürük ve/veya kondensatın toplanmasına yönelik en az bir bölme içermektedir. Bölme, söz konusu en az bir giriş (15) ile söz konusu numune alma birimi (14) arasında ve/veya söz konusu numune alma biriminden (14) ve söz konusu en az bir çıkış (16) sonra düzenlenebilmektedir. Bu, numune alma biriminde (14) verilen nefeste oluşan tükürüğün veya verilen nefesteki nemden oluşan kondensatın toplanmasına ve numune olma birimini (14) ve bulunan toplama elemanı (13) herhangi bir negatif şekilde etkilememesine olanak sağlayacaktır. Burada negatif yollar, ilaç maddelerini toplayan sıvı veya tıkanmış numune alma elemanı (13), diğer bir ifadeyle filtre membranı olabilmektedir. Şekil 2a, bir çıkış (16) ve bir girişle akış iletişimi halinde olan bir ağzık (11) sahip bir muhafazayı (12) gösteren bir yapılandırmadır. Çıkış (16), muhafazanın (12) arkasındaki ana kısımda kapsamaktadır. Şekil 2b'de, filtre membranı olan toplama elemanı (13) içeren numune alma birimi (14), çıkış (16) içinden görülebilmektedir. Şekil 2c, birinci muhafaza kısmı (12a), ikinci muhafaza kısmı (12b) ve bir filtre membranı içeren numune alma birimi (14) olmak üzere taşınabilir sistemin (10) bu yapılandırılmasının ana kısımlarını göstermektedir. Muhafaza (12), iki kısımdan yapılmakta, birinci kısım (12a) ağzık (11) akış iletişimi halinde olabilen bir girişi (15) içermekte ve ikinci kısım (12b) büyük bir çıkış (16) sahip olmaktadır

Şekil 2d, bir filtre elemanı olan numune alma birimini içeren bir muhafazayı (12) gösteren bir alternatif veya ek yapılandırma olmaktadır. Bu yapılandırma, bağlandığında bir filtre elemanı tutan bir muhafazayı (12) oluşturan iki parçayı içermektedir. Muhafaza, ağzık (11) için uygun olan bir girişi (15) ve bir çıkış (16) içermektedir. Bu yapılandırma, çok küçük, hafif ve taşınabilir kolaydır. Toplama elemanı (13) bir filtre biçiminde olması sayesinde filtre, verilen nefesin dağılması için bir filtreleme membranı içermektedir. Filtre membranı uygun absorbe edici, ancak gaz geçirgen olan bir malzemeden yapılmaktadır. Filtre membranı verilen nefesteki parçacıklar olan ilaç maddelerini, uçucu olmayan bileşiklerini yakalayıp toplarken içinden gazın geçip gitmesine izin veren bir yapıya sahip olacaktır. Tercihen filtre membranı filtre substratı boyunca düşük basınç düşüşünü korurken yüksek hacimsel kapasiteye sahip havadan gelen kimyasal bileşiklerden (ilaç maddeleri) numune almak veya ortadan kaldırmak için çalıştırılabilir.

- 35 Filtre membranı aynı zamanda bazı yapılandırmalarda bir elektrostatik filtre olabilmektedir.

Filtre membranı bir elektrete (dielektrik madde parçası) dönüştürülen dokunmamış polimerik lifli ağdan oluşabilmektedir. Elektret, yarıkalı elektrik yükü sergileyen bir dielektrik malzemesidir. Elektret filtreleri genellikle uzun süreli kullanımdan sonra yüklerini kaybetmektedir. Ancak mevcut başvuruda, filtre uzun süreler boyunca kullanılmayacaktır.

5 Güvenilir analiz için yeterli izlerin toplanması için tek bir nefes verme yeterli olabilmektedir. Böylelikle, elektrik yükü kaybı elektret filtre yapılandırılmaları uygulanmasında bir sorun olmayacaktır.

Mevcut buluş sahipleri, uçucu olmayan organik bileşikler olan ilaç maddelerinin toplanması amacıyla filtre membranları kullanılabilecek hale getiren farklı mekanizmalar olabileceğine inanmaktadır. Mevcut buluşa göre, filtre membranı bir tabakalı filtre membranı olmaktadır. Analitlerin toplanması nasıl çalıştığı tam olarak incelenmemektedir. Ancak, başvuru sahipleri, birinci tabakanın absorpsiyon vasıtasıyla damlacıklar veya verilen nefesten parçacıkları topladığına inanmaktadır. İlaveten veya alternatif olarak, absorbe edilen verilen

15 nefesten gelen parçacıklar veya kondensatlar ve az miktarda su buharlaşmakta ve böylelikle verilen nefesten gelen binlerce analiti birinci yüzeyde bırakmaktadır. İlaveten veya alternatif olarak, analitler, verilen nefes vasıtasıyla taşınan bir aerosol parçası olabilmekte ve bu aerosol parçacıkları birinci tabakaya yapışmaktadır. Aynı zamanda aerosolde de buharlaşma meydana gelebilmekte ve bu da analit izlerini analiz edilmeleri için birinci tabakaya

20 bırakmaktadır.

Birinci tabaka, gaz geçirgen özellikte olmakta ve böylelikle, birinci tabakada toplanmayan analitler, içeriden geçmekte, sentetik, doğal veya yarısentetik malzemedan yapılan elyaf benzeri filtre olan ikinci tabakaya girmektedir. İkinci tabaka, bir yüzey hacmi oluşturan bir

25 elyaf yoğunluğuna sahip olmaktadır. Dar tabaka, yukarıda tarif edilenle benzer bir mekanizma vasıtasıyla analitleri toplayan ikinci tabakadan geçmekte, ancak aynı zamanda analitleri elyaf yüzeyine yapıştıran elyafların yüklerinden dolayı da bu toplama işlemi gerçekleşmektedir.

Bazı yapılandırılarda, filtre malzemesi, cam elyafları içermektedir. Cam elyaflar, mevcut başvuruda filtrenin verimliliğini geliştirmek için kalınlık elektrostatik yük taşıyabilmektedir. Cam elyaflar, rasgele yönlendirilebilmektedir. Cam elyaflar, farklı malzemedan yapılmış uygun dış

30 tabakalar vasıtasıyla yerinde tutulabilmektedir. Cam elyaflar, aynı zamanda katı filtre kartuşu sağlamak amacıyla birlikte kullanılabilmektedir. Böylelikle verilen nefesten kimyasal

35 bileşik izlerinin toplanması yönelik oldukça verimli bir filtre sağlanabilirken istendiği şekilde



yüksek nefes verme hızlarında düşük basınç düşüşü korunmaktadır

Kısa kullanma süresi sayesinde filtrelerin tıkanması veya filtre tıkanmasından dolayı artan basınç düşüşüne ulaşılmasında yönelik hiçbir risk bulunmamaktadır

5

Şekil 4, bir dakikadaki birim litrede gaz akışının bir fonksiyonu (X) olarak bir mm sudaki basınç düşüşünü (Y) gösteren bir grafik (40) olmakta, burada filtrenin çapı bir parametre olmaktadır. Test edilen filtrelerin çapları 10 mm (eğri 41), 13 mm (eğri 42), 16 mm (eğri 43), 19 mm (eğri 44) ve 22 mm (eğri 45) olmaktadır

10

Filtrelerin analiz edilmesi sırasında, ayrılan küçük bir filtre hacmi tercih edilmektedir. Bu, özellikle bu filtre membranına ilişkin olarak, çapı daha küçük hale getirilmesi vasıtasıyla gerçekleştirilebilmektedir. Ancak aynı zamanda, filtre membranından verilen nefes hacminin yüksek basınç düşüşü oluşturmaması gerekmektedir. Tercihen, filtre membranı verilen derin nefesin büyük hacmi olarak mümkün olduğunda ilaç maddelerini toplaması ve aynı zamanda yüksek basınç düşüşü oluşturmaması gerekmektedir. Sağlıklı bir bireyin takriben 20 mm su değerindeki bir basınç düşüşünü idare edebilmesi gerekmektedir. Şekil 4'e göre, bu belirli filtre membranına ilişkin olarak takriben 16 mm'lik bir filtre boyutunun kullanılması mümkün olmalı ve yine de kabul edilebilir basınç düşüşüne sahip olması gerekmektedir. Filtre membranının fiziksel veya kimyasal özelliklerinin modifiye edilmesi veya tabakaların çıkarılması vasıtasıyla daha küçük çaplar mümkün olabilmektedir.

15

20

Kullanılan LC/MS (Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektroskopisi) yöntemi ve bu belirli filtre membranının hassasiyeti, verilen bir nefesten ilaç maddelerinin tespit edilmesini mümkün hale getirmektedir.

25

Aşağıda üç farklı durumdaki beş denek üzerinde yapılan ön çalışmadan meydana gelen sonuçları gösteren bir tablodur (tablo 3). Burada, bir dakikalık nefes verme başında piktogramdaki verilen nefesteki metadon (Mtd), üç farklı toplama süresi kullanılarak beş denekten ölçülmekte ve her bir durumda bir toplama süresi olmaktadır. Ölçümlerin tamamı deneklerin kendilerine verilen ayrı metadon dozunu almalarından sonra gerçekleştirilmiştir.

30

35

Tablo 3

| Vaka numarası | Metadon dozu (mg/d) | Mtd pg/dk 1 dk | Mtd pg/dk 3 dk | Mtd pg/dk 10 dk |
|---------------|---------------------|----------------|----------------|-----------------|
| 1             | 90                  | 200            | 170            | 3840            |
| 2             | 120                 | 50             | 40             | 27              |
| 3             | 100                 | 10900          | 233            | 150             |
| 4             | 110                 | 100            | 167            | 120             |
| 5             | 100                 | 220            | 117            | 90              |

Birinci durumda, denek bir dakika boyunca nefes vermekte, ikinci durumda üç dakika boyunca ve üçüncü durumda 10 dakika boyunca nefes vermektedir. Uyumlu olmayan iki numaralı denek ve sırasıyla durumları birinde bir ve üç numaralı deneye ilişkin istisnai derecede yüksek değerlerin dışında, sonuçlar, kısa toplama sürelerinin mümkün olduğunu ve hatta daha kısa toplama sürelerinin bu belirli filtre membranı kullanılarak gerçekleştirilmesi gerektiğini belirtmekte, çünkü LC-MS yönteminin hassasiyeti, ölçülenden daha düşük miktarları tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda ölçülen ilaç maddesi miktarı, aynı olacak küçük filtre hacmi vasıtasıyla da elde edilebilmektedir. Bu, önceden tarif edilenlere göre olmaktadır.

Şekil 5, bir deneğin (51) verdiği nefesten bir numunenin toplanması için yapılandırılan bir taşınabilir sistem (50) yapılandırılmasını gösteren bir şematik gösterimdir. Denek, en az bir giriş (53) vasıtasıyla muhafaza (54) ile akış iletişimi halinde olan ağızdan (52) nefes vermektedir. Muhafaza (55), toplama elemanları veya verilen nefesten ilaç maddelerinin toplanması için bir toplama elemanı içeren bir numune alma birimini içermektedir. Verilen nefes, en az bir çıkış (56) vasıtasıyla muhafazadan çıkmaktadır. Numune alma birimi (55) ve/veya toplama elemanı analiz edilmek üzere bir laboratuvara (57) gönderilmektedir. Taşınabilir sistemin (50) bazı yapılandırmalarında, muhafaza (54), numune alma birimi (55) olabilmektedir.

Numune alma birimi (55), birden fazla toplama elemanı içerebilmekte ve/veya muhafaza (54), ilaç maddelerinin toplanması için uygun bir şekilde herhangi bir birleşim halinde birden fazla numune alma birimini içerebilmektedir. Bu, farklı ilaç maddeleri arasında ayrı ayrı yapılmasını mümkün kılacak ve böylelikle analizlerin gerçekleştirilmesini daha kolay hale getirecektir. Numune alma birimi (55), en az bir filtre membranı içermekte, ancak farklı fiziksel ve/veya kimyasal özelliklere sahip bir filtre membranı kümesini içerebilmektedir. Ancak, aynı zamanda farklı filtre membranları yerleştirilmiş alanları içeren numune alma biriminin (55) kullanılması vasıtasıyla birden fazla filtre de kullanılabilir.

Numune alma sistemi ve ilaç maddelerinin toplanmasında yönelik elemanların temiz tutulması ve tercihen aseptik olması gerekmektedir, ancak steril olmasında gerek bulunmamaktadır

Şekil 6, verilen nefeste bir numunenin (62) toplanması için yapılandırılan ve taşınabilir sistemin kullanılması ve toplanan numunede en az bir ilaç maddesinin mevcudiyetinin tespit edilmesine veya kantitatif miktarın (63) belirlenmesine yönelik bir yöntemi (60) gösteren bir akış çizelgesidir. Yöntem: mevcut buluşa ait taşınabilir sisteme bir deneğin nefes vermesi (61); numune alma biriminin ilaç maddelerini içeren bir numuneyi (62) toplaması toplanan numunenin kütle spektroskopisi kullanılarak analiz edilmesi (63) adımları içermektedir.

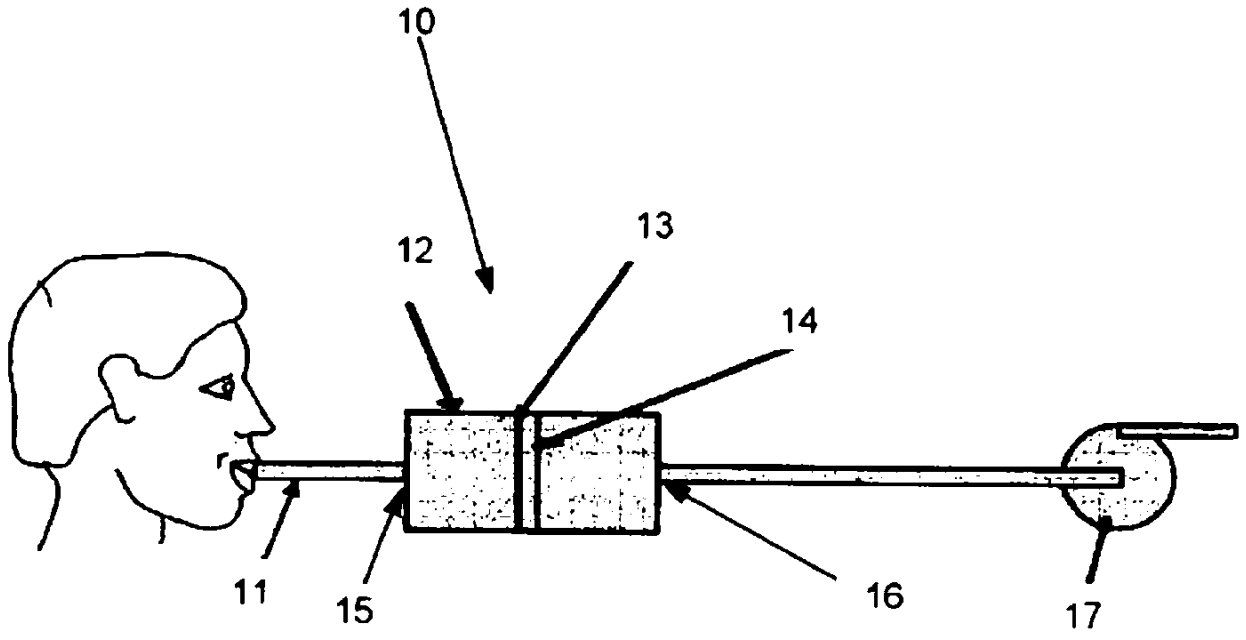
Şekil 7’de, “amfetamin” alınmadan sonra bir deneğin verdiği nefeste amfetamin (A) ve metamfetamin (B) tanımlanmasında ilişkin kromatogramlar (70) gösterilmektedir. Burada (Y), yanıt (CPS) ve (X) ise zaman (dakika) temsil etmektedir. Kıyaslama yapmak amacıyla aynı denekten alınan konvansiyonel olarak analiz edilmiş idrar ve plazma verileri, amfetaminle birlikte olan metamfetamin alınmasını önermektedir. Numune alma birimi ve LC-MS-MS analizi kullanılarak yapılan tanımlama, doğru tutulma süresine ve iki ürün iyonunun doğru bağlılığına sahip bileşiklerin mevcudiyetine dayanmıştır. Tespit edilen analitlerin tanımlaması doğru bağlı (amfetamin-d<sub>5</sub>e) tutulma süresine dayanmıştır. Protonlanmış moleküllerden gelen iki ürün iyonu, amfetamine ilişkin izlenirken (m/z 136->119 75; 136->91 73) iki ürün iyonu da metamfetamine ilişkin izlenmiştir (m/z 150->119 76; 150->91 74). İlaç almayan kontrol deneklerinin hiçbirisi, uygulanan numune alma biriminden analiz edildiklerinde bu zirve noktalarından herhangi birini göstermemiştir. Dolayısıyla, amfetamin (A) ve metamfetaminin (B) verilen nefes numunelerindeki tespiti, güvenli bir şekilde gösterilmektedir. İlave örnekler aşağıda verilmektedir.

Şekil 6’ya atılarak bulunarak, mevcut buluşa ait yöntemin gösterilmesi için bir akış çizelgesi kullanılmaktadır. Bir denek, 1 ila 10 sefer gibi sabit bir sayıda veya belirli bir süre boyunca taşınabilir sistemin içine nefes verecektir (61). Sabit bir sayıda nefes alması sırasında verilen her nefes, sabit bir süre boyunca dayanacak şekilde ayarlanabilmektedir. Nefes verme işlemi, aynı zamanda belirli bir verilen nefes hacminin elde edilmesine dek gerçekleştirilebilmektedir. Merkezi veya periferik akciğer bölgeleri gibi daha derindeki akciğer kısımlarından verilen nefese ulaşmak için bir derin nefes tercih edilmektedir.

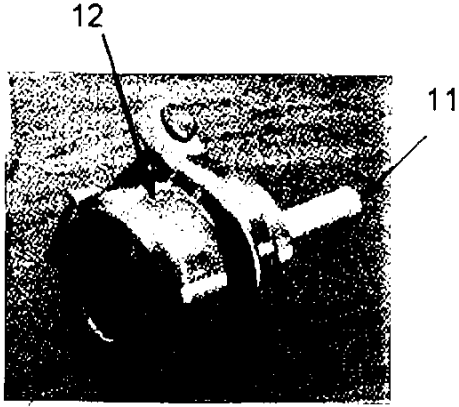
Verilen nefes, daha sonra sistemden çıkmadan önce ilaç maddelerinin toplanması için uygun

olan en az bir elemanıçeren numune alma birimi tarafından toplanacaktır (62). Numune alma birimi, daha sonra çıkarılacak ve böylelikle ilaç maddelerinin toplanması için uygun olan en az bir eleman, uygun kütle spektroskopi yöntemi kullanılarak analiz edilebilmektedir (63). Alternatif olarak, daha önceden tarif edilen yapılarındınalar bir kışınba ilişkin, muhafazanın tamamı analiz edilmek üzere gönderilebilmektedir.

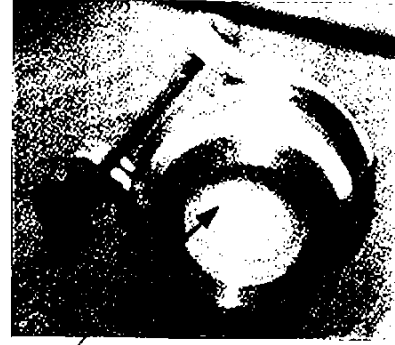
5



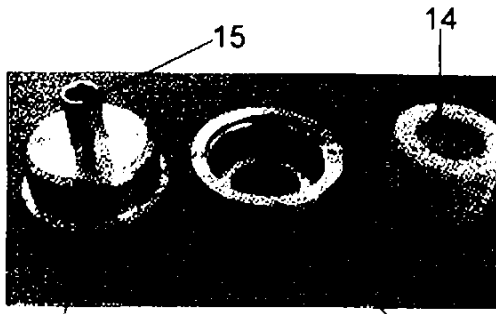
Şekil 1



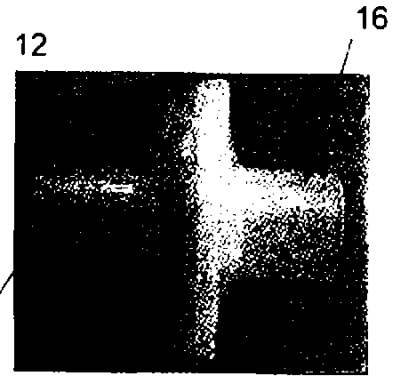
16 **ŞEKİL 2a**



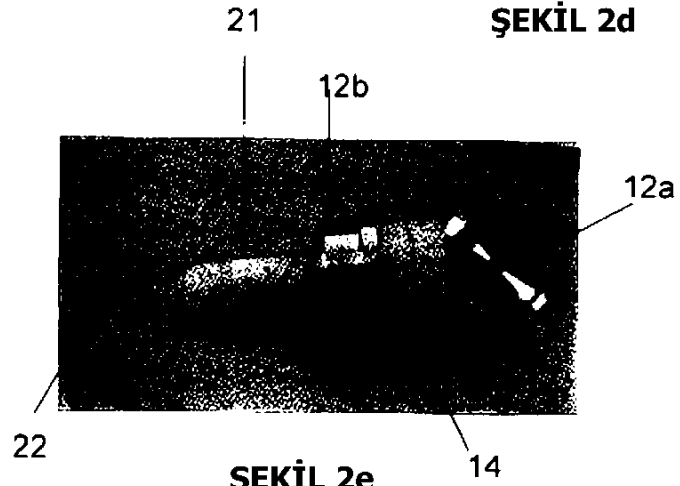
13, 14 **ŞEKİL 2b**



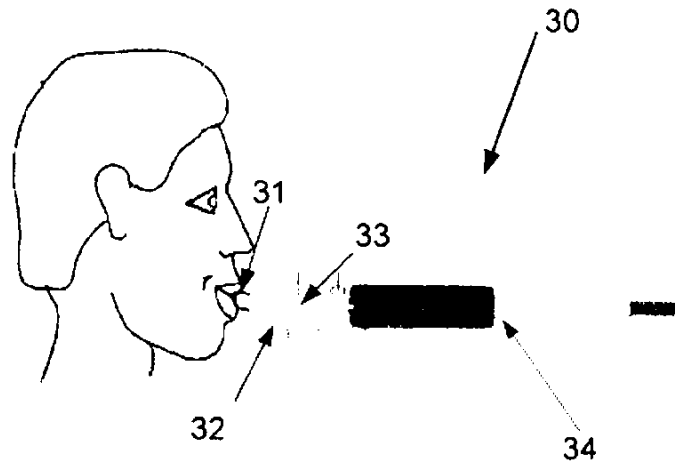
12a 12b **ŞEKİL 2c**



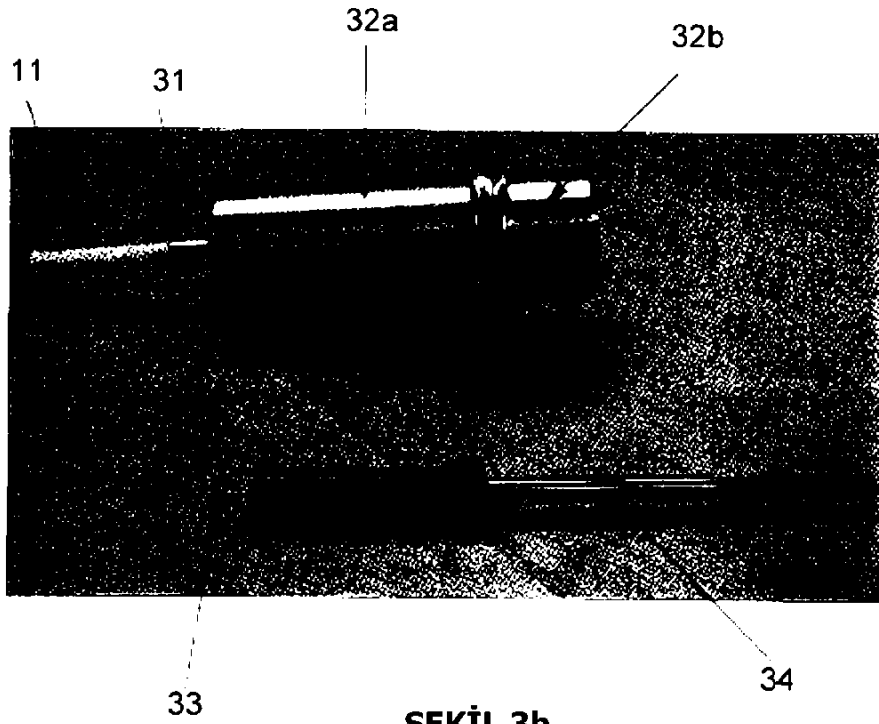
15 **ŞEKİL 2d**



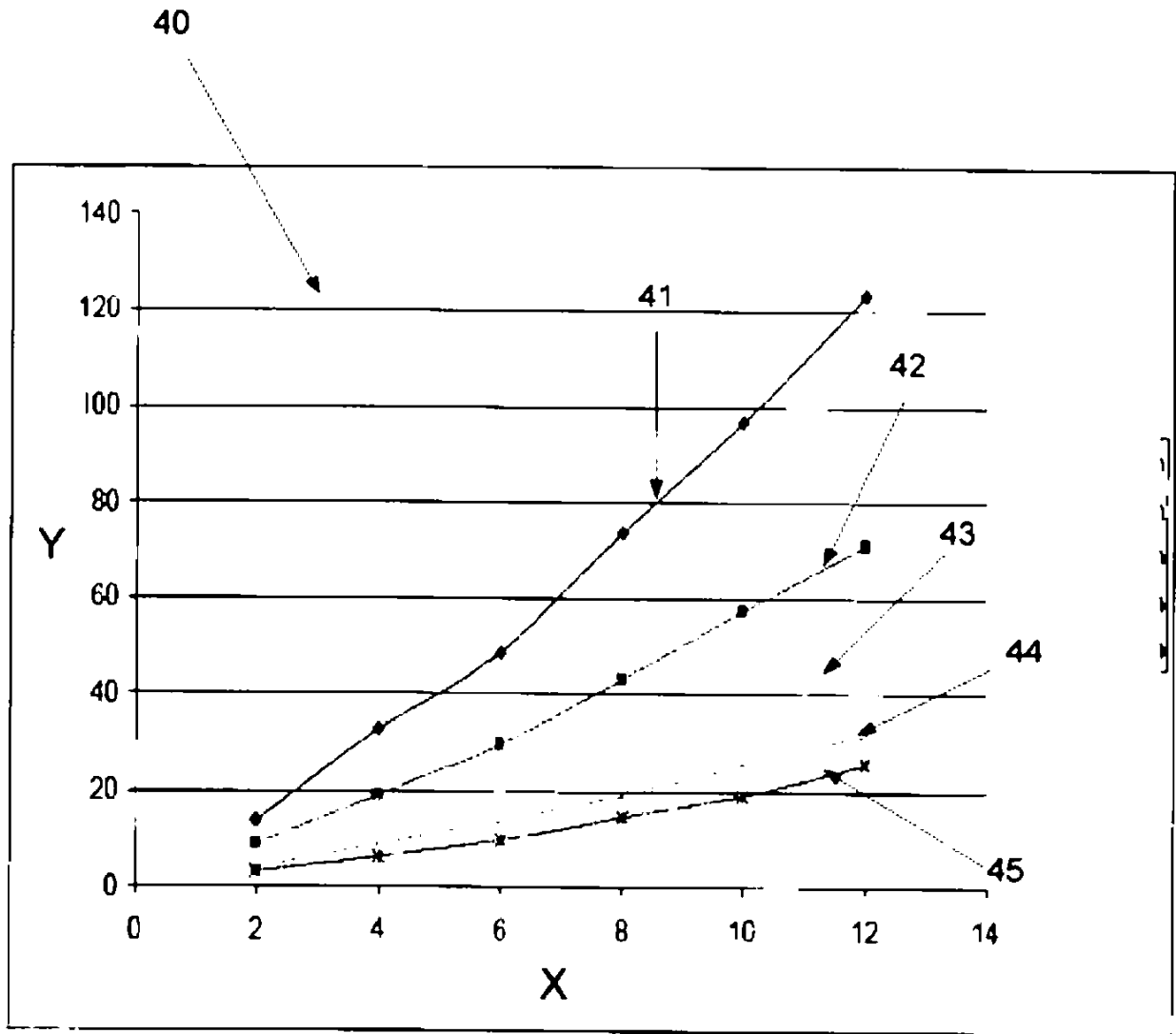
22 **ŞEKİL 2e**



ŞEKİL 3a

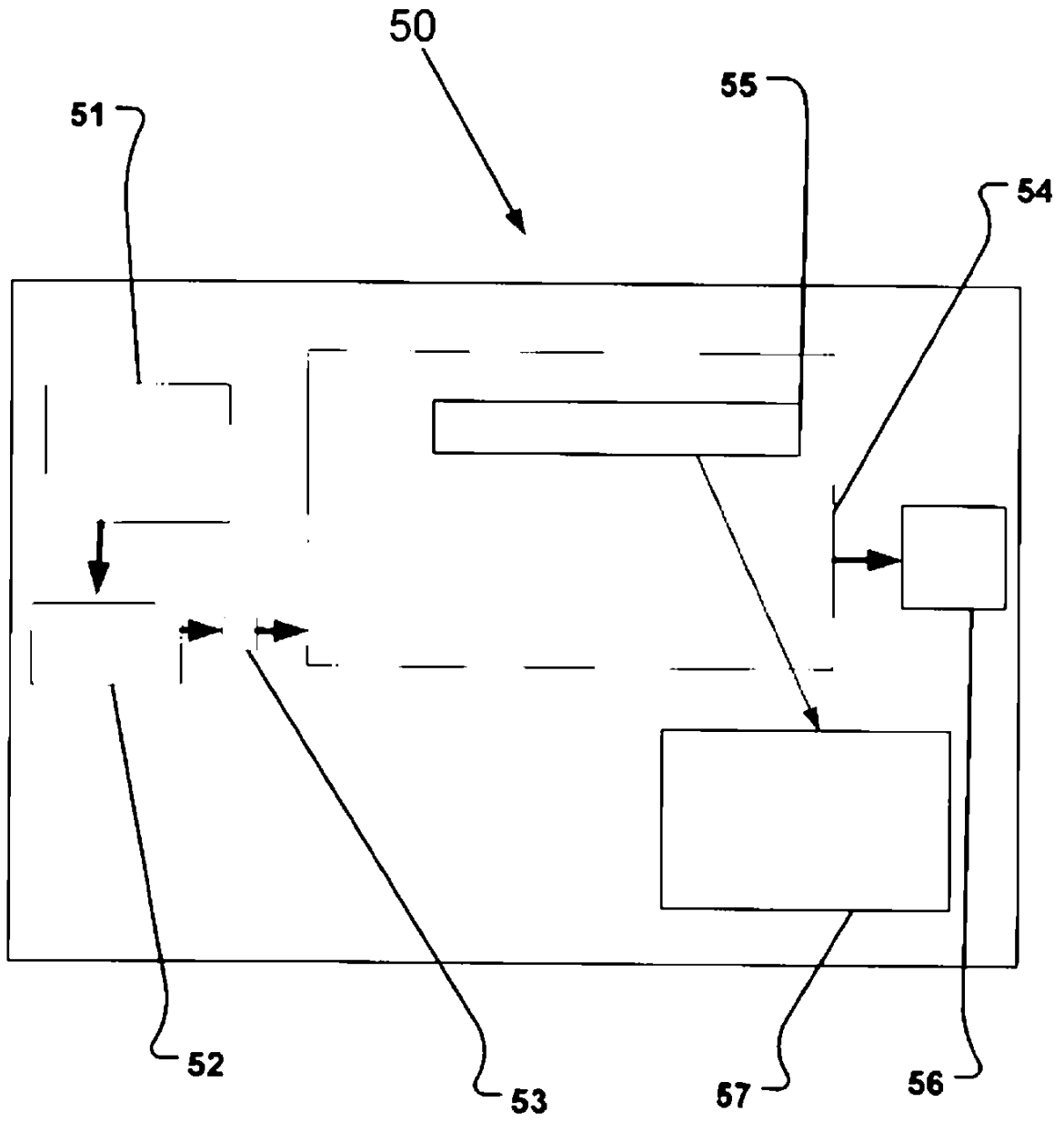


ŞEKİL 3b

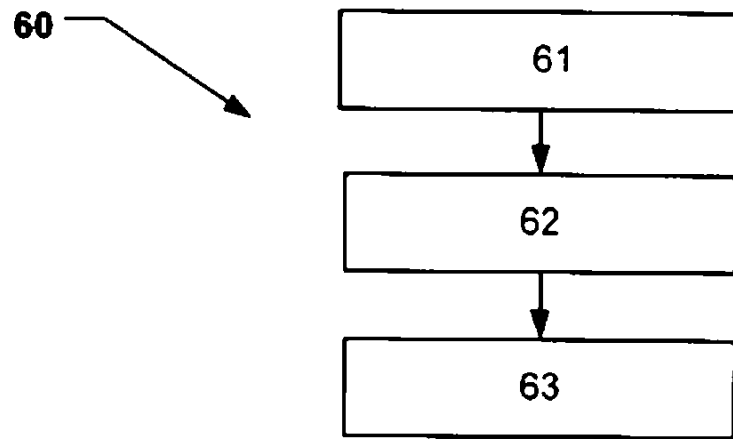


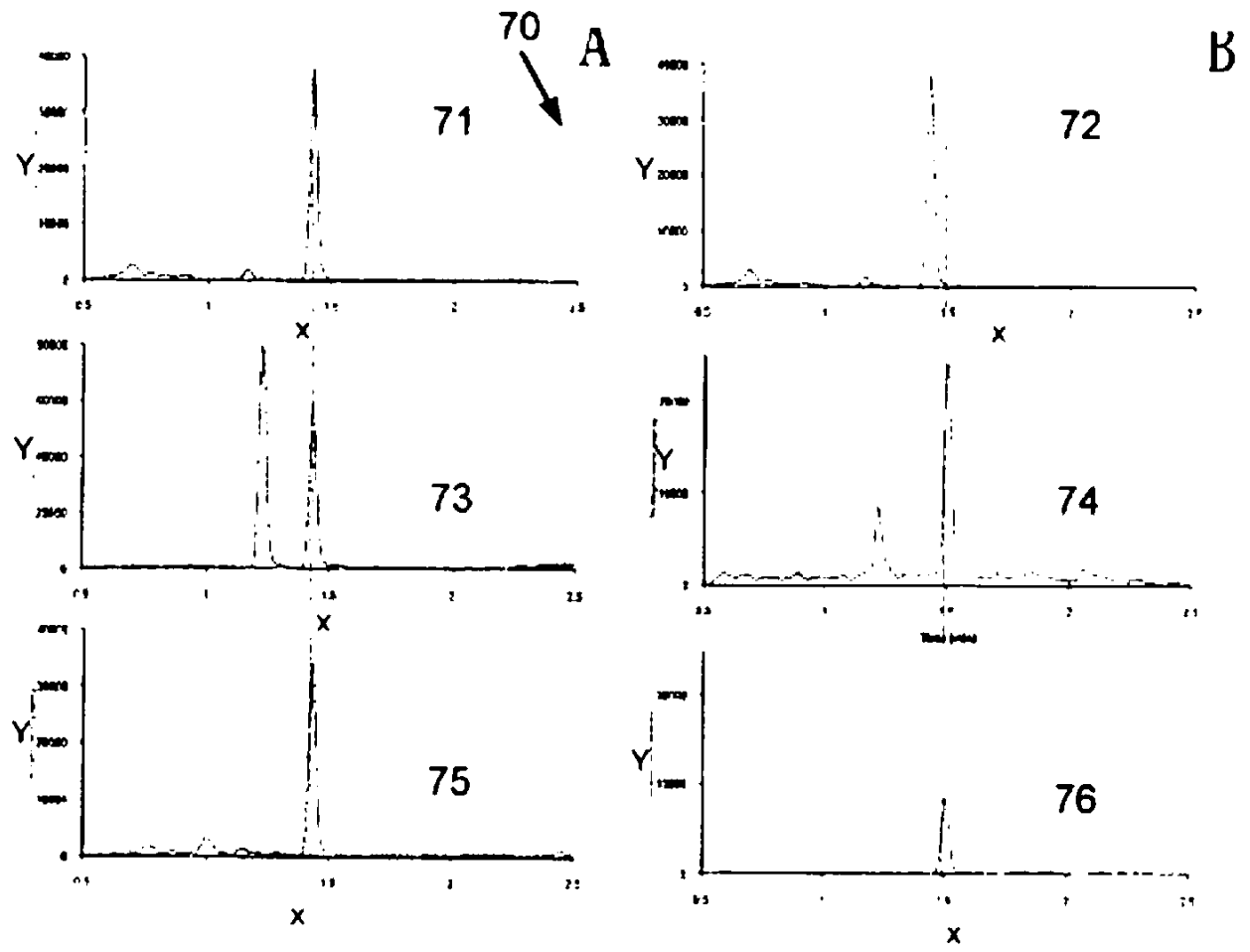
Şekil 4





Şekil 5

**Şekil 6**



Şekil 7