



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 156 582**

51 Int. Cl.:
G01N 33/497 (2006.01)
A61B 5/097 (2006.01)
B01L 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99948568 .3**
96 Fecha de presentación : **29.04.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1075659**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2001**

54 Título: **Sistema para la recogida, almacenamiento y/o transporte de muestras de gas.**

30 Prioridad: **30.04.1998 SE 9801532**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.09.2009

73 Titular/es: **AEROCRINE AB.**
Svärdvagen 15
182 33 Danderyd, SE

72 Inventor/es: **Alving, Kjell;**
Gustafsson, Lars, Erik;
Lundberg, Jon y
Weitzberg, Eddie

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 156 582 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

Sistema para la recogida, almacenamiento y/o transporte de muestras de gas.

5 La presente invención se refiere a la medición fuera de línea de componentes en muestras de gas tomadas del cuerpo humano, a partir de aire espirado y, en particular, muestras que contienen óxido nítrico y a un sistema para la recogida, almacenamiento y/o transporte de dichas muestras.

Antecedentes de la invención

10 Hace mucho tiempo que se observó que el aire espirado contiene una mezcla compleja de gases aunque la comprensión de la importancia clínica de estos gases cada vez crece más. Por ejemplo, el óxido nítrico se ha identificado como un marcador de la inflamación en las vías respiratorias. Adicionalmente, los compuestos orgánicos volátiles se han relacionado con trastornos metabólicos, el amoníaco se ha relacionado con trastornos gástricos y el dióxido de carbono es un marcador bien conocido de la función de intercambio de los pulmones.

Entre otros, se ha demostrado que el nivel de óxido nítrico (NO) en el aire espirado de un sujeto humano es indicativo de ciertos trastornos (enfermedades), incluyendo riesgos para adquirirlos. Este concepto se ha mostrado útil al menos para el diagnóstico de afecciones inflamatorias de las vías respiratorias tales como asma y rinitis alérgica e infecciones del tracto respiratorio en seres humanos y síndrome de Kartagener. En particular, pueden diagnosticarse infecciones en el tracto respiratorio inferior. Los sistemas para la determinación de los niveles de NO en aire espirado y los métodos de diagnóstico para trastornos relacionados con niveles de NO anormales se han descrito en solicitudes de patente anteriores de los presentes inventores, por ejemplo el documento WO 95/02181 (Kjell Alving *et al.*) y el documento WO 93/05709 (Lars E. Gustafsson).

25 El principio de analizar muestras de gas humanas, tal como muestras de aire espirado o gases tomados de cavidades corporales tales como del lumen de los intestinos ofrece muchas ventajas, tal como facilidad y velocidad. La recogida de muestras no es invasiva, es indolora y, de esta manera, es adecuada tanto para niños como para pacientes sensibles o debilitados. Hasta ahora, los métodos conocidos implicaban casi exclusivamente mediciones en línea, es decir, la muestra de aire se conducía directamente o se aspiraba a la entrada de un analizador de gases. Cuando el componente gaseoso a determinar es óxido nítrico, un analizador adecuado es por ejemplo un sistema quimioluminiscente (por ejemplo, el analizador de óxido nítrico Sievers Modelo 280 de NOA™).

30 En algunos casos, el aire espirado se ha muestreado en un recipiente intermedio, tal como una jeringuilla y en un corto periodo de tiempo, se ha inyectado en el analizador. Se ha intentado también recoger muestras de aire en recipientes de tipo balón sencillos tales como balones Mylar® recubiertos con metal. Sin embargo, la estabilidad de la muestra sigue siendo mala, puesto que los componentes de la muestra de gas, tal como una muestra de aire espirado, experimentan diversas reacciones químicas durante el almacenamiento.

35 En una aplicación específica, es decir, la medición de material orgánico volátil en muestras de respiración y en particular de etanol en respiración alveolar, se han sugerido diferentes soluciones:

El documento US 3.618.394 describe un método y dispositivo para almacenamiento y conservación de gases orgánicos que tienen un constituyente orgánico volátil capaz de degradarse por la acción de microorganismos. De acuerdo con una realización, se usa un recipiente que consiste en una longitud de tubo de indio estrechado en ambos extremos. De acuerdo con otra realización, las paredes interiores de un recipiente se recubren con un agente antimicrobiano.

45 El documento WO 92/05738 describe una boquilla para un aparato para detectar la presencia de alcohol o fármacos en la respiración de un usuario, incluyendo dicha boquilla un manguito calefactor para evitar la condensación y un medio para atrapar la mayor parte de la saliva y otros contaminantes.

50 El documento US 4 947 861 describe un diagnóstico no invasivo de gastritis y duodenitis, en el que el paciente ingiere urea y posteriormente la espira en un aparato de recogida de respiración. Un detector está presente en el aparato que indica la presencia de amoníaco en la muestra de respiración para indicar la presencia de *Compylobacter pylori*.

55 La introducción de un sistema para recogida, almacenamiento y/o transporte de muestras de gas humanas que contienen sustancias inorgánicas, tales como muestras de aire espirado que contienen óxido nítrico ofrecería numerosos beneficios. En hospitales, o un laboratorio central podría realizar dicho análisis, eliminando de esta manera la necesidad de invertir en diversos analizadores y también garantizando que el análisis se realiza cada vez de una manera normalizada. Las clínicas menores y los pacientes externos podrían enviar las muestras por correo a un laboratorio central. De esta manera, el desarrollo de ciertas enfermedades indicadas por un nivel anormal o alterado de óxido nítrico podría seguirse o la dosis médica correcta podría ajustarse sin visitas repetidas al médico que le está tratando.

60 Los problemas que permanecen sin resolver comprenden la cuestión de cómo conseguir un muestreo preciso y repetible, cómo asegurar una manipulación fácil y segura y, quizás lo más importante, la cuestión de la estabilidad de la muestra.

Sumario de la invención

La presente invención elimina los problemas asociados con las prácticas y dispositivos conocidos y, adicionalmente, hace posible la medición fuera de línea económica y eficaz de los componentes gaseosos en muestras de gas, a partir de aire espirado de seres humanos. Esto se consigue mediante un sistema de acuerdo con la reivindicación 1 y mediante un método de acuerdo con la reivindicación 3. Adicionalmente, los inventores describen un adaptador para usarlo con el dispositivo de recogida de muestras y un sistema para usarlo como se especifica en las reivindicaciones adjuntas.

10 Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá con mayor detalle en la siguiente descripción con referencia a los dibujos adjuntos, en los que

15 Las Figuras 1a, b, c y d muestran diferentes realizaciones de un dispositivo de recogida de muestras con un compartimento interno para reactivo de acuerdo con la presente invención;

20 Las Figuras 2a, b y c muestran una realización de un dispositivo de recogida de muestras con un compartimento externo para reactivo de acuerdo con la presente invención;

25 Las Figuras 3a y b muestran vistas detalladas de la entrada/salida de una realización de un dispositivo de recogida de muestras de acuerdo con la presente invención;

La Figura 4 ilustra el principio de un sistema para la recogida de muestras de acuerdo con la presente invención;

30 La Figura 5 muestra una vista en perspectiva de un adaptador, adecuado para usarlo en la recogida de muestras de aire espirado;

La Figura 6 muestra una sección transversal esquemática del adaptador de la Figura 5;

La Figura 7 ilustra el principio de otro sistema para la recogida de muestras de acuerdo con la presente invención;

35 La Figura 8 muestra una realización del dispositivo de recogida de muestras de acuerdo con la presente invención en el que una muestra se aspira desde un primer dispositivo de recogida;

La Figura 9 muestra una realización de un dispositivo de recogida de muestras con una cámara de recogida de dos compartimentos y una cámara de reactivo externa, extraíble; y

40 La Figura 10 muestra una realización de un dispositivo de recogida de muestras con una cámara de recogida de un compartimento y una cámara de reactivo externa, extraíble.

Descripción

45 Los presentes inventores describen un dispositivo, un sistema y un método que resuelve los problemas asociados con los dispositivos y métodos conocidos.

En primer lugar, tiene que garantizarse la estabilidad de la muestra y, en particular, del componente específico a determinar durante un tiempo suficiente para permitir el transporte y almacenamiento más corto de la muestra. Esto puede conseguirse eliminando o neutralizando los componentes no deseados, forzando la muestra de aire espirado a que pase al menos por un filtro o llevando la muestra a contacto con reactivos, neutralizando o absorbiendo los componentes no deseados. En el caso de muestras de gas y, en particular, de aire espirado, en las que quiere determinarse el contenido de óxido nítrico, podría suponerse que el óxido nítrico (NO) se transforma en dióxido nítrico (NO₂) bajo la influencia del oxígeno. Por consiguiente, el contenido de NO disminuiría con el tiempo. Sin embargo, se ha mostrado que el contenido de dióxido de carbono del aire espirado y el agua influye en la estabilidad del óxido nítrico en la muestra. La materia particulada y las gotas de agua que contienen bacterias pueden influir también en la estabilidad del NO. Los ensayos realizados por los inventores han mostrado que el nivel de NO sorprendentemente aumenta con el tiempo. La expresión "componentes no deseados" anterior en este contexto debe entenderse como cualquier componente que interfiere con la señal de NO o componentes que comprometen la estabilidad de la muestra durante el almacenamiento.

60 Para retirar las partículas y reducir la cantidad de humedad, el aire espirado puede forzarse a pasar al menos por un filtro, tal como un filtro particulado, por ejemplo un filtro de tipo HEPA. Para neutralizar el contenido de dióxido de carbono del aire espirado, pueden ponerse diferentes reactivos en contacto con la muestra. Pueden elegirse compuestos adecuados higroscópicos y básicos. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, aunque sin limitación, NaOH, KOH; 65 Mg(OH)₂, NaHCO₃ y K₃PO₄xH₂O.

Otro enfoque a la cuestión de la retirada o neutralización de componentes no deseados es el uso de materiales selectivamente permeables o absorbentes. La muestra de aire espirado, por ejemplo, puede forzarse a pasar a través

ES 2 156 582 T3

de un tubo, selectivamente permeable para componentes específicos. Una realización puede comprender una longitud de tubo, una resistencia en el extremo lejano del tubo y un compartimento de recogida de muestra. Cuando se pasa a través del tubo bajo una ligera presión, los componentes no deseados se absorben en las paredes del tubo o se hacen pasar a través de dichas paredes. A la inversa, el componente a determinar puede pasar a través de las paredes y puede recogerse en un compartimento de muestra que rodea al tubo. De acuerdo con una realización relacionada, una muestra de gas, por ejemplo una muestra de aire se espira hacia un dispositivo de recogida de muestras que consiste en dos bolsas de recogida de muestras, de las cuales la bolsa interna es permeable al componente de interés pero no es permeable a los componentes no deseados. La bolsa interna se infla con la muestra de gas, por ejemplo, aire espirado. Después de un período de tiempo, suficiente para que el compuesto de interés migre a través de la pared de la bolsa interna, dicha bolsa interna se retira de dicha bolsa externa sin permitir la entrada de aire ambiente en el sistema y dicha bolsa externa se sella. La bolsa interna puede ser, por ejemplo, una membrana de diálisis, permeable a gases pero no al agua.

En este contexto, es importante observar que el dispositivo de recogida de muestras y, en particular, las superficies en contacto prolongado con la muestra deben ser químicamente inertes y se eligen de manera que no tengan lugar interacciones no deseadas entre la muestra de gas y las superficies. Adicionalmente, de acuerdo con realizaciones específicas, el material debería permitir el sellado térmico del compartimento de la muestra, separándolo de la cámara del reactivo o la parte que contiene reactivo del dispositivo. Los materiales adecuados incluyen, aunque sin limitación, láminas de plástico metalizadas como por ejemplo Mylar®, películas de plástico intercaladas tales como materiales normalmente usados en bolsas para líquidos de infusión y en envasado.

En segundo lugar, debe considerarse la seguridad del sujeto. Por razones de seguridad, no debe permitirse nunca que los reactivos anteriores entren en contacto con el paciente que usa el dispositivo. La inhalación accidental de reactivos debe evitarse mediante el diseño del dispositivo, construyendo elementos de seguridad tales como válvulas de una vía, filtros o similares. En algunos casos, también es deseable limitar el tiempo de contacto entre la muestra y el reactivo o reactivos. Para limitar el tiempo de contacto entre la muestra y el reactivo, los presentes inventores sugieren que el extremo distal que contiene reactivo de la bolsa de muestras se separe del extremo proximal, es decir, el extremo más cercano a una entrada. Esta separación puede conseguirse mediante el sellado térmico de la bolsa o cerrándola mediante medios mecánicos tal como por precintado o medios similares. Los presentes inventores contemplan también que la cámara de reactivo o la parte que contiene reactivo, después del sellado térmico, se separe físicamente del dispositivo de recogida de muestras y se deseche.

Como alternativa, el reactivo o reactivos pueden separarse de la muestra de gas mediante una membrana permeable a gases, preferiblemente una membrana selectivamente permeable para ayudar a separar los componentes no deseados de aquellos a determinar. Las membranas que son selectivamente permeables a diversos compuestos gaseosos están disponibles en el mercado para la separación de gases y para propósitos de envasado, por ejemplo para mantener una atmósfera controlada en productos alimentarios envasados, carne fresca, frutas y verduras.

En tercer lugar, debe abordarse la cuestión de una manipulación fácil y repetible. La bolsa de muestra y los posibles adaptadores y equipo adicional tienen que construirse de manera que se sostenga una manipulación fácil y consistente. Las características de construcción y diseño tienen que funcionar juntas para soportar la comodidad del paciente y un uso preciso. El adaptador sugerido por los presentes inventores pretende garantizar que el dispositivo de recogida de muestra se use consistentemente, por ejemplo proporcionando un sistema de bio-retroalimentación para controlar el caudal de espiración.

Los presentes inventores, por consiguiente, describen un sistema para la recogida, almacenamiento y/o transporte de muestras de gases, por ejemplo muestras de aire, espirado por un mamífero, caracterizado por que dicho sistema comprende: un dispositivo de recogida de muestras, un adaptador que tiene un extremo capaz de conectarse a dicho dispositivo de recogida de muestras y un extremo que forma una conexión anatómicamente adecuada al mamífero tal como una máscara o boquilla y un dispositivo para desviar un volumen del aire espirado correspondiente al espacio muerto del mamífero que suministra la muestra.

Dicho sistema puede comprender adicionalmente un filtro para retirar los componentes no deseados en el aire espirado. Un filtro o filtros para retirar la materia particulada, bacterias y aerosoles acuosos aumentarían la estabilidad de la muestra. Un filtro sugerido es un filtro particulado altamente eficaz, conocido también como filtro HEPA. La incorporación de los filtros tiene también el beneficio adicional de introducir una cierta contrapresión o resistencia, que facilita la espiración a una velocidad uniforme y también cierra el velo del paladar, eliminando de esta manera la posible contaminación de las vías respiratorias nasales. Dicho filtro o filtros que constituyen una parte del sistema de la invención pueden localizarse en el adaptador o en la entrada al dispositivo de recogida de muestras, preferiblemente en el adaptador.

Preferiblemente, dicho sistema comprende adicionalmente un dispositivo para indicar el caudal de espiración. Adicionalmente, se prefiere que el dispositivo para desviar un volumen del aire espirado correspondiente al espacio muerto del mamífero que suministra la muestra consista en una bolsa no elástica de un cierto volumen, correspondiente al volumen del espacio muerto. Esta bolsa puede suministrarse en una forma plegada, que permite su expansión a su volumen determinado con una resistencia pequeña o insignificante. Se sugiere que estas bolsas se produzcan en diferentes volúmenes, correspondientes al espacio muerto de un niño, un hombre adulto y una mujer adulta, etc.

ES 2 156 582 T3

Se contempla que el adaptador podría comprender un aparato para ensayar la función pulmonar o que algunas características del adaptador anterior pueden integrarse en dicho aparato.

5 Los presentes inventores presentan adicionalmente un método para la recogida, almacenamiento y/o transporte de muestras de aire espiradas por un mamífero, caracterizado por que dicho método comprende las siguientes etapas: un sujeto espira a través de un adaptador hacia un dispositivo de recogida de muestras; un reactivo o mezcla de reactivos encerrados en un compartimento de reactivo se ponen en contacto con la muestra de aire espirado; el contacto entre la muestra y el reactivo o mezcla de reactivos se interrumpe separando una parte principal del volumen de muestra del compartimento de reactivo; el dispositivo de recogida de muestras se transporta a las proximidades de un analizador de gas; y la muestra de aire espirado se suministra a la entrada de un analizador de gas, por ejemplo un equipo capaz de detectar y cuantificar los componentes de interés.

Dicho método puede comprender también la determinación de otro componente, distinto del componente principal de interés, es decir, otro distinto del componente indicativo de una enfermedad o el riesgo de adquirir una enfermedad. 15 La concentración de este otro componente puede usarse como un patrón interno, es decir, como una indicación del tiempo de almacenamiento y/o las condiciones y el resultado usado para compensar las variaciones dependientes del almacenamiento en la concentración del componente de interés principal.

Las realizaciones de la invención mostradas en las Figuras 1 a 10, se explicarán con mayor detalle a continuación.

Una realización mostrada en la Figura 1a consiste en una bolsa de muestra 1 que tiene una entrada/salida 2 y un compartimento de reactivo 3 que contiene un reactivo y/o absorbente adecuado 4, por ejemplo en forma de gránulos. Para asegurar el contacto apropiado entre la muestra gaseosa y el reactivo, el compartimento de reactivo se perfora, siendo el diámetro de las perforaciones menor que el diámetro más pequeño de los gránulos contenidos en su interior. 25 Los gránulos de reactivo pueden comprender, por ejemplo, NaOH, KOH; Mg(OH)₂, NaHCO₃ y K₃PO₄xH₂O o una mezcla de los mismos.

La Figura 1b muestra otra realización en la que la bolsa de muestra 1 tiene un estrechamiento 5, que encierra el compartimento de reactivo en la parte distal de la bolsa 1 y que evita que se mueva a las proximidades de la entrada/salida 2. Se concibe que la parte distal de la bolsa puede aislarse de la parte proximal cerrando el estrechamiento, por ejemplo, mediante un sellado térmico o precintado. Los términos distal y proximal se usan en este contexto para denotar regiones distales o proximales respecto a la entrada/salida 2.

La Figura 1c muestra otra realización más, en la que el reactivo está encerrado en una parte de la bolsa de muestra 1, preferiblemente distal respecto a la entrada 2. La masa de reactivo está separada del volumen principal de la bolsa de muestra mediante una membrana o malla 6 que tiene aberturas o una permeabilidad, asegurando el funcionamiento apropiado del reactivo/absorbente, es decir, la neutralización o eliminación de componentes no deseados en la muestra de aire espirado. Esta realización es muy adecuada para la separación del extremo distal que contiene el reactivo del extremo proximal que contiene la muestra de la bolsa. Los términos distal y proximal de nuevo se usan en relación con la posición de la entrada/salida.

La Figura 1d muestra una realización, donde el extremo distal de la bolsa de muestra 1 que contiene el compartimento de reactivo 3 está separado del extremo proximal por una grapa 7, dispuesta a través de la bolsa.

Otro enfoque a la cuestión de seguridad y tiempo de contacto limitado entre la muestra y los reactivos se ilustra en las Figuras 2a, b y c. El reactivo y/o absorbente se encierra en un elemento externo, que puede ser un elemento alargado 9 con un extremo afilado 9' adecuado para penetrar en la membrana por la entrada/salida 2. El compartimento de reactivo 9 se encierra en una funda protectora 8, preferiblemente impermeable al aire, cerrada por una tapa 10. Dicha tapa puede funcionar también como un elemento que limita la longitud de inserción. El elemento alargado 9 es preferiblemente un cilindro de plástico hueco que encierra los gránulos de reactivo/absorbente, teniendo dicho cilindro aberturas para asegurar un contacto suficiente entre el entorno circundante y los gránulos de reactivo y mantener también el reactivo en su sitio en el cilindro.

Las Figuras 3a y b tratan sobre la construcción de la entrada/salida 2. Preferiblemente, dicha entrada/salida está adaptada para una conexión fácil a una boquilla, un adaptador o un equipo comparable que facilita el procedimiento de muestreo, es decir, la situación en la que se toma una muestra de un paciente, por ejemplo cuando un paciente espira en una bolsa. Igualmente, se prefiere que dicha entrada/salida esté adaptada para una conexión fácil a un analizador o para aspiración de una muestra para suministrar a un analizador. Por supuesto, la bolsa puede estar equipada con una entrada y salida separadas. La construcción sugerida en las Figuras 3a y b sólo constituye una realización.

La Figura 3a muestra una sección transversal de dicha entrada/salida unida a una membrana 11 que define una bolsa 1, mostrando una membrana 21, un sistema de bloqueo tal como un montaje de bayoneta 22, roscas internas 23, una cubierta protectora 24 y, opcionalmente, un tapón roscado separado, de quita y pon. La cubierta 24 y el tapón opcional 25 aseguran la integridad de la membrana durante el almacenamiento y transporte. Las roscas internas 23 están adaptadas para conectar el tapón 25 pero pueden servir también para conectar la bolsa a otro equipo, tal como una boquilla o adaptador para el muestreo, un analizador o equipo para aspirar el gas y suministrarlo a un analizador.

ES 2 156 582 T3

La Figura 3b muestra una vista en perspectiva de la entrada/salida con el tapón opcional enganchado y la cubierta protectora en su sitio.

La bolsa 1 puede ser una parte de un sistema más grande que posibilita el muestreo fuera de línea de gases, incluyendo por ejemplo un adaptador que puede tener diversas funciones. Por ejemplo, es deseable poder distinguir entre diferentes fracciones del aire espirado, correspondientes al espacio muerto en las vías respiratorias. También es deseable que la espiración se realice con un flujo uniforme. La complacencia del usuario también es un aspecto importante. Para asegurar procedimientos de muestreo apropiados y la comodidad del paciente, el adaptador debe diseñarse de manera que sea fácil y práctico de usar, minimizando las fuentes de error, etc. Un adaptador puede funcionar también como un alojamiento para filtros, retirando vapor de agua y partículas (por ejemplo, aerosoles y bacterias) del flujo de aire antes de que entre en la bolsa de muestra.

En la Figura 4, se presenta esquemáticamente un sistema, que comprende una bolsa 1 para la recogida de muestras, un adaptador 30 y un dispositivo 40 para manipular el volumen espirado correspondiente al espacio muerto. La bolsa 1 puede ser una bolsa como se ha descrito anteriormente. El adaptador se presentará en mayor detalle a continuación. El dispositivo 40, en su forma más simple, puede ser una bolsa impermeable al aire, inflable, de un volumen conocido correspondiente al volumen del espacio muerto. En otra realización, el dispositivo 40 puede comprender reguladores de flujo. En la primera fase de la espiración, el dispositivo 40 recibe y dispone un volumen correspondiente al volumen del espacio muerto, con lo que posteriormente el flujo de aire espirado se dirige a la bolsa de muestra 1. Esto puede conseguirse, por ejemplo, disponiendo una resistencia a flujo en la trayectoria que conduce a la bolsa de muestra y proporcionando una segunda trayectoria con una resistencia considerablemente menor, que conduce al dispositivo 40. Cuando se ha desviado un volumen correspondiente al volumen del espacio muerto, la espiración restante se dirige a la bolsa de muestra. Esto se consigue usando una válvula y un caudalímetro, cerrándose dicha válvula cuando se ha desviado un volumen predeterminado.

En la Figura 5 se muestra una realización adicional de un adaptador de acuerdo con la presente invención. El adaptador 30 comprende una boquilla 31. El término boquilla en este contexto puede comprender también un dispositivo tal como una máscara, que cubre tanto la boca como la nariz incluyendo elementos para separar el aire espirado originado de las vías respiratorias superiores e inferiores, respectivamente. Adicionalmente, el adaptador tiene un elemento conectivo 32, por ejemplo una conexión roscada o un montaje de bayoneta, que permite una unión fácil, rápida y segura del adaptador 30 a la entrada/salida 2 de la bolsa de muestra 1. Preferiblemente, el adaptador 30 puede abrirse, a lo largo de una división 33, por ejemplo, una conexión roscada entre las dos mitades que constituyen el cuerpo del adaptador. En la realización descrita, el adaptador comprende adicionalmente una salida 34 para desviar un volumen correspondiente al volumen del espacio muerto del paciente en cuestión. Dicha salida comprende un caudalímetro/detector y una válvula.

En la sección transversal de la realización del adaptador 30, mostrado en la Figura 6, se presentan otros componentes. El adaptador comprende un dispositivo 35 para realizar al menos una de las siguientes funciones:

a) crear una presión positiva que asegura el cierre del velo del paladar y, de esta manera, elimina los gases nasales, por ejemplo NO, de la medición;

b) medir y preferiblemente regular el flujo de aire, por ejemplo a través de un sistema de bio-retroalimentación que da al sujeto una indicación de cuándo se consigue el flujo deseado, o como alternativa una señal de aviso cuando el flujo es demasiado alto o demasiado bajo;

c) desviar un primer volumen de la respiración espirada, correspondiendo dicho volumen al espacio muerto de la persona sometida al ensayo, del flujo principal y conduciendo esto al segundo recipiente 40 o al aire ambiente.

El dispositivo para medir y también regular el flujo comprende una válvula mecánica con una abertura que cambia de acuerdo con el flujo.

En la realización mostrada en la Figura 6, se muestra un dispositivo 36, que penetra en la membrana 21 por la entrada/salida 2 y, de esta manera, hace posible el paso de gas hacia la bolsa 1. En la Figura 6 este dispositivo se muestra de manera que consiste en una aguja hueca o cánula aunque naturalmente son posibles otros dispositivos. Las características importantes de un dispositivo son que debía permitir una unión fácil y segura a la bolsa 1 y que, tras la separación, la bolsa 1 debería sellarse automáticamente. Una cánula que penetra en una membrana de goma es una realización que satisface este requisito.

Adicionalmente, el adaptador 30 comprende filtros, mostrados aquí como 37 y 37', que indican que puede usarse un módulo de dos o más filtros. Aparte de retirar la humedad, las partículas y otros componentes no deseados de la corriente de aire, el filtro o filtros sirven también para crear una presión positiva en la boca cuando se usa el adaptador, presión que fuerza al sujeto a cerrar el velo del paladar e impide que el NO nasal entre en la bolsa 1.

En la Figura 7, se muestra esquemáticamente un sistema, en el que una disposición de válvula conecta un primer recipiente 50 con la boquilla o máscara a través de la cual el sujeto espira y una bolsa de muestra 1 está conectada adicionalmente a la disposición, a través de una válvula 51 de manera que una muestra puede transferirse desde el primer recipiente 50 a la bolsa de muestra 1. De acuerdo con la presente invención, el primer recipiente 50 comprende

ES 2 156 582 T3

reactivos adecuados para estabilizar el aire de muestra. El sujeto espira a través de la válvula 51 y la muestra entra en contacto con los reactivos en el primer recipiente 50. Después de que haya pasado un período predeterminado de tiempo, la válvula 51 se gira y la muestra, o una parte de la misma, se transfiere a la bolsa de muestra 1.

5 En la Figura 8 se muestra una realización, en la que una bolsa de muestra 1, que tiene una entrada/salida 2 y un recipiente o cápsula de reactivo 3 tiene adicionalmente una entrada 61, que puede conectarse a un dispositivo 60 para aspirar una muestra, por ejemplo una jeringuilla. En esta realización, la muestra reacciona en primer lugar con los reactivos en 3, donde después una parte de la muestra se extrae de la bolsa 1 al dispositivo 60. El dispositivo 60 puede adaptarse naturalmente para almacenamiento y transporte adicional.

10 En la Figura 9 se muestra otra realización, en la que los gránulos de reactivo 4 se disponen entre dos membranas 71 y 72. La primera membrana 71 delimita un primer espacio 70 y la segunda membrana 72 bordea un segundo espacio 73. Se accede a dicho primer espacio 70 a través de la entrada 2, una entrada correspondiente a las entradas descritas previamente. Se accede a dicho segundo espacio 73 a través de una segunda entrada/salida 75, que puede conectarse a un recipiente de muestra 80. Dicha entrada 75 tiene una membrana 74, que puede penetrar, por ejemplo, una aguja hueca 83, que comunica con un volumen 81 en el recipiente de muestra cuando la entrada 75 está conectada al medio de conexión 82 en el recipiente 80.

15 El sistema descrito puede hacerse funcionar de la siguiente manera: la primera entrada 2 se conecta a un adaptador 20 30 o a un dispositivo similar que facilita la recogida del aire espirado en el primer espacio 70. Las membranas 71 y 72 son permeables para los componentes que se desea medir, por ejemplo gases de bajo peso molecular, principalmente o sólo los componentes deseados pasan a través de la capa de reactivo 4 hacia el segundo espacio 73. El recipiente 80, que puede fabricarse de un material rígido puede evacuarse o construirse de otra manera de manera que la muestra de aire se aspira desde el segundo espacio 73 hacia el espacio 81, cuando los medios de conexión 83 están en contacto con la entrada 75 y el dispositivo 83 ha penetrado la membrana 74. Dicho recipiente 80 recibe de esta manera una muestra filtrada y pretratada, adecuada para almacenamiento y/o transporte.

Otra realización más, mostrada en la Figura 10, comprende una bolsa de muestra 1 con al menos una entrada 2 (mostrada aquí con dos entradas, por razones de claridad), que puede conectarse a un dispositivo 90 con un espacio 30 lleno con reactivo 91. El dispositivo 90 tiene medios de conexión 92, por ejemplo un montaje de bayoneta correspondiente a la entrada 2 y un dispositivo 93 capaz de crear un paso de gas entre la bolsa de muestra 1 y el espacio que contiene reactivo 91. El medio de conexión 92 puede comprender adicionalmente un medio para liberar automáticamente la conexión después de que haya pasado un tiempo predeterminado, interrumpiendo de esta manera el contacto entre la muestra y el reactivo o reactivos.

35 Otras realizaciones, no ilustradas en los dibujos, incluyen un dispositivo que tiene un compartimento interno de un material elástico, conectado a un compartimento externo mediante un sello que puede romperse y un cartucho, que contiene al menos un reactivo y un filtro opcional. Después de que el sujeto haya llenado el compartimento interno, elástico, con aire espirado, lo desconecta de un adaptador o boquilla y cierra el compartimento, el sello que puede romperse se abre, forzando a la muestra a pasar desde el compartimento interno al compartimento externo a través del cartucho de reactivo y/o filtro. Preferiblemente, dicho cartucho de reactivo y/o filtro está equipado adicionalmente con una válvula de una vía, que evita la reentrada de gas desde el compartimento externo al interno.

Otra realización comprende un dispositivo de recogida de muestras que tiene una entrada equipada con una cámara 45 de reactivo y filtros opcionales y una válvula de una vía, evitando el contacto accidental entre el sujeto y los reactivos. Esta disposición asegura que todo el volumen de muestra atraviesa el filtro, si estuviera presente, y entra en contacto con el reactivo.

50 En todas las realizaciones, se prefiere que el dispositivo de recogida de muestras tenga elementos para llevar información concerniente al tiempo de muestreo, la identidad del sujeto, etc. Esto puede realizarse escribiendo o registrando información de otra manera sobre superficies adaptadas especialmente en el dispositivo de recogida de muestras o uniendo esta información a una etiqueta adhesiva o proporcionando al dispositivo al menos una superficie adecuada para escribir sobre la misma. Naturalmente, la información puede proporcionarse en una forma legible electrónicamente, por ejemplo, en forma de código de barras.

55 Aunque la invención se ha descrito con respecto a sus realizaciones preferidas, que constituyen el mejor modo actualmente conocido para los inventores, debe entenderse que pueden hacerse a la misma diversos cambios y modificaciones, como resultaría obvio para un especialista en esta técnica, sin alejarse del alcance de la invención, que se indica en las reivindicaciones adjuntas a la misma.

60

65

ES 2 156 582 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Un sistema de recogida, almacenamiento y/o transporte de muestras de gas a partir de aire espirado por un ser humano para la medición del contenido de NO en dichas muestras, que comprende:

- un dispositivo de recogida de muestras (1) para recibir la muestra, y

10 - un adaptador (30) que tiene un extremo (32) conectado a dicho dispositivo de recogida de muestras y un extremo que forma una boquilla (31), comprendiendo adicionalmente dicho adaptador:

- al menos un filtro (37, 37') para retirar los componentes no deseados,

15 - medios (35, 37, 37') para crear una presión positiva que asegure el cierre del velo del paladar del ser humano mientras espira a través del sistema,

- medios (35, 34) para desviar un volumen del aire espirado correspondiente a un espacio muerto mediante una válvula y un caudalímetro, en el que dicha válvula se cierra cuando se ha desviado el volumen predeterminado de aire; y

20 - medios (35) para medir y regular el flujo de aire a través del adaptador, que comprende una válvula mecánica con una abertura que cambia de acuerdo con el flujo.

25 2. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un aparato para ensayar la función pulmonar.

3. Un método para medir el contenido de NO de muestras de gas a partir de aire espirado por un ser humano, en el se provoca que el ser humano espire a través de un sistema de acuerdo con la reivindicación 1.

30 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende adicionalmente las siguientes etapas:

- los componentes no deseados en la muestra se retiran o neutralizan; y

- la muestra de aire espirado se suministra a un equipo capaz de detectar y cuantificar los componentes de interés.

35

40

45

50

55

60

65

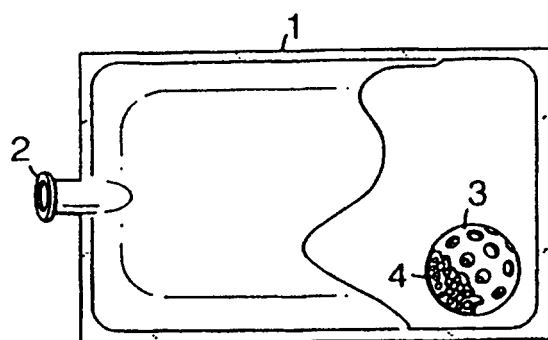


FIG. 1a

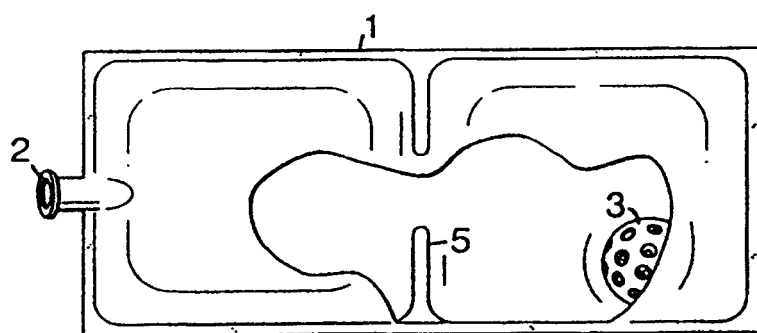


FIG. 1b

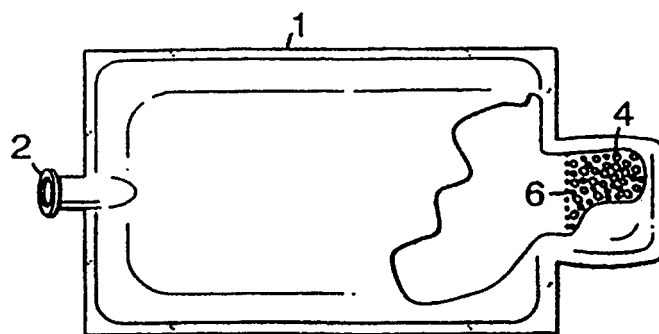


FIG. 1c

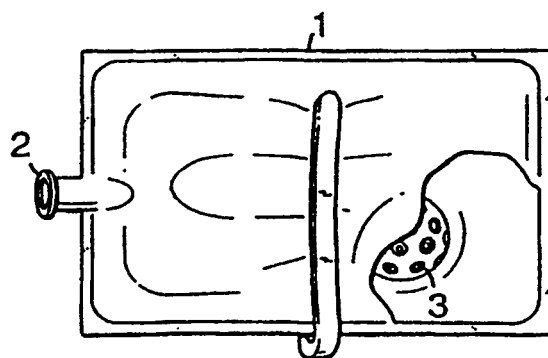


FIG. 1d

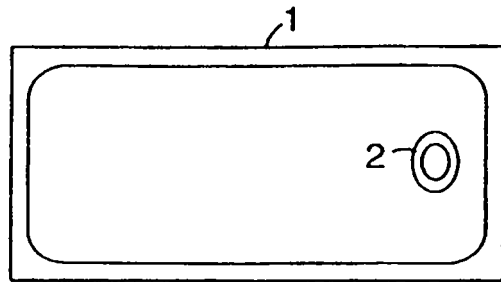


FIG. 2a

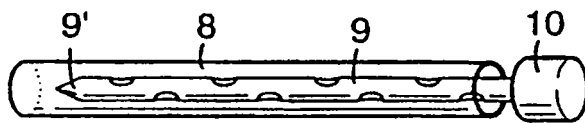


FIG. 2b

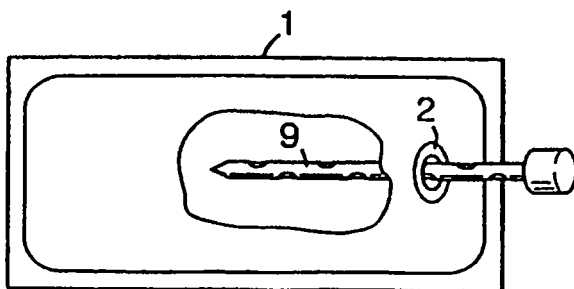


FIG. 2c

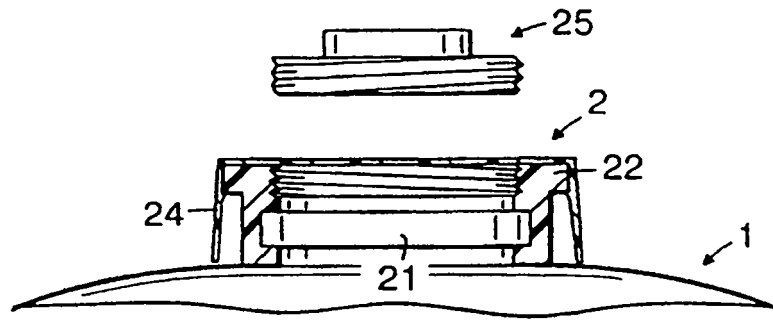


FIG. 3a

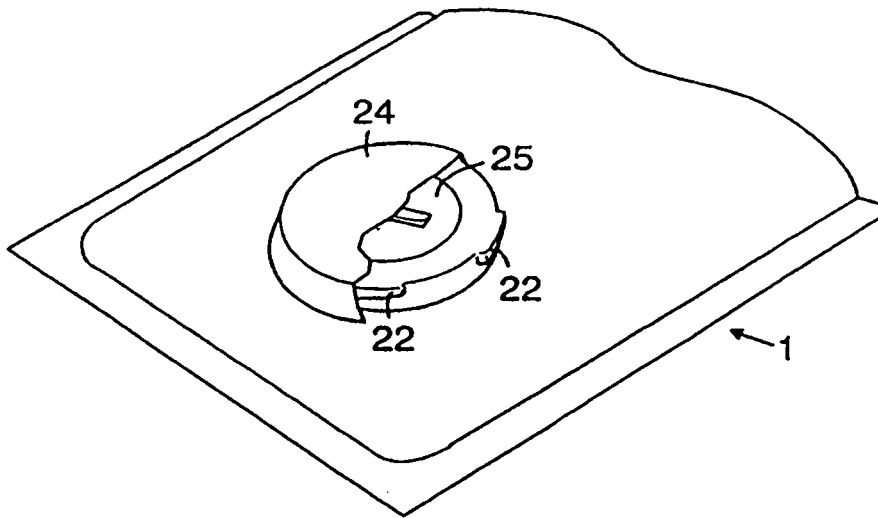


FIG. 3b

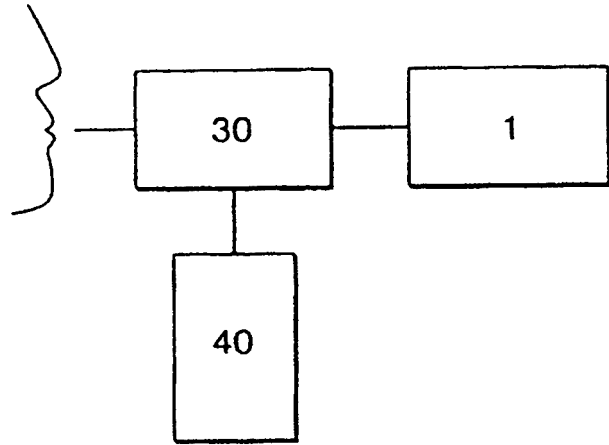


FIG.4

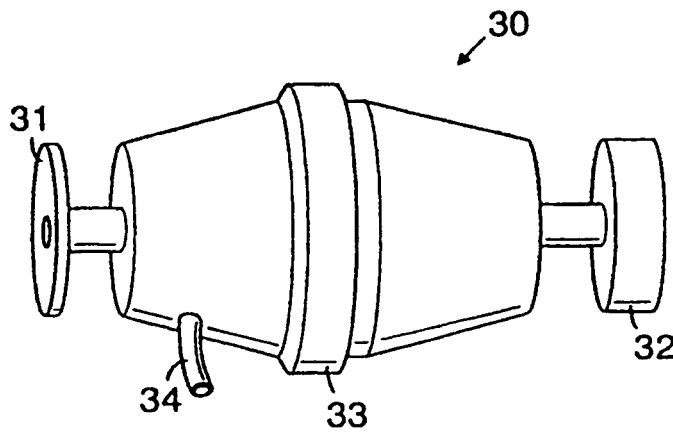


FIG.5

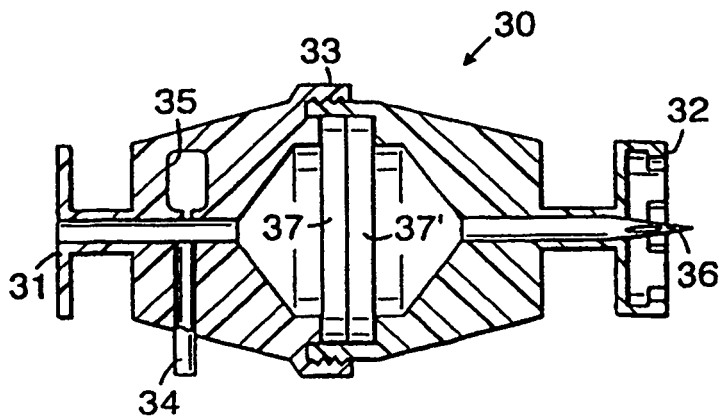


FIG.6

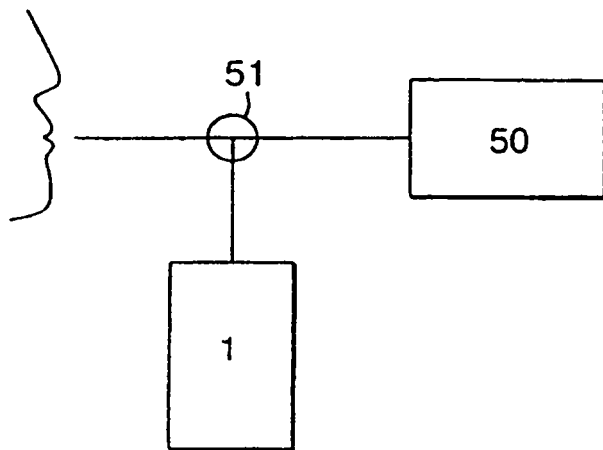


FIG.7

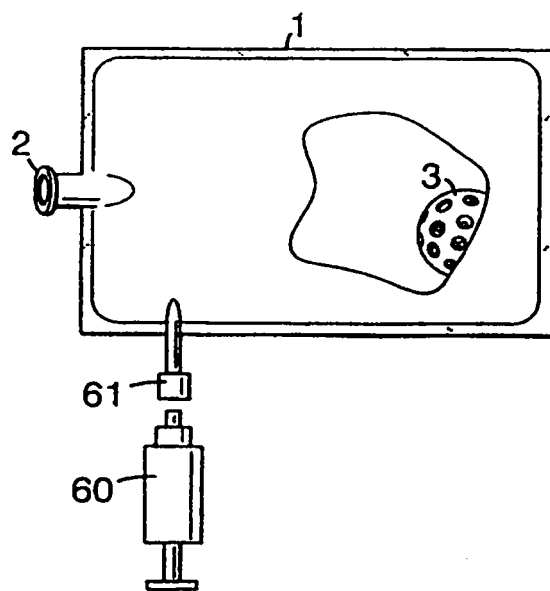


FIG.8

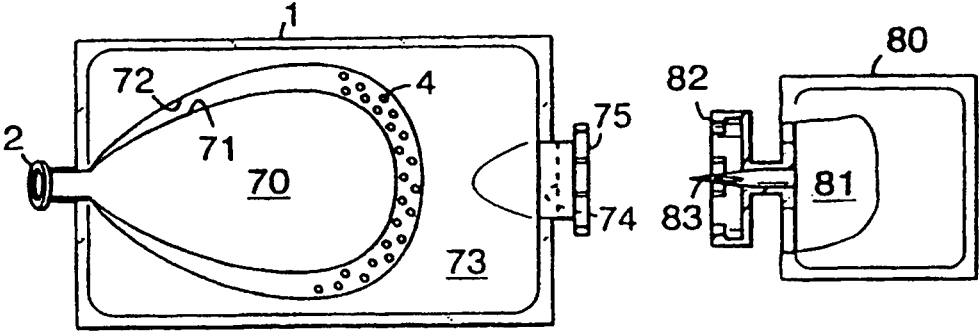


FIG. 9

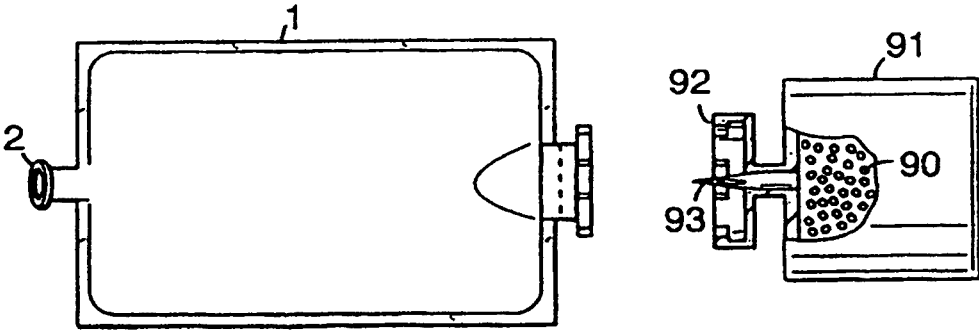


FIG. 10