

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 312**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/497** (2006.01)

**A61B 5/08** (2006.01)

**G01N 33/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2017 PCT/ES2017/070327**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.11.2017 WO17203075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2017 E 17802248 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3467496**

54 Título: **Dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado y procedimiento de medición utilizado**

30 Prioridad:

**27.05.2016 ES 201630690**

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

**18.04.2022**

73 Titular/es:

**EVERSENS, S.L. (100.0%)  
C/Tajonar, 22  
31006 Pamplona (Navarra), ES**

72 Inventor/es:

**ARREGUI SAN MARTIN, FRANCISCO JAVIER;  
ARANGO ORTEGA, MIGUEL ANGEL;  
RUETE IBARROLA, LEYRE;  
MATIAS MAESTRO, IGNACIO RAÚL y  
PÉREZ AZPEITIA, JUAN MARÍA**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

**ES 2 906 312 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado y procedimiento de medición utilizado

**5 Sector de la técnica**

La presente invención está relacionada con el análisis de la concentración de gases en el aire exhalado de un ser humano y, en particular, con un dispositivo y un procedimiento para medir la concentración de óxido nítrico (NO) en el aire exhalado por un paciente que es independiente de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente.

10

**Estado de la técnica**

El análisis del aire exhalado es una técnica no invasiva con la que se puede obtener una imagen de la composición de la sangre, la cual permite obtener diagnósticos concluyentes sobre diferentes aspectos del paciente, principalmente en relación con la predicción y el control de asma, aunque también puede aplicarse a la detección de la intolerancia a la lactosa u otras afecciones.

15

Concretamente, la determinación de óxido nítrico en aire exhalado (FE NO) es una técnica no invasiva que proporciona información sobre la inflamación eosinófila de las vías respiratorias, relacionada con la enfermedad del asma, la cual está estandarizada por la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) para el tratamiento de pacientes asmáticos.

20

La concentración de óxido nítrico puede medirse con un analizador de aire que permite detectar un aumento de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente y determinar, en función del aumento de la concentración de óxido nítrico, si hay alguna afección en las vías respiratorias.

25

El documento ES2221596T3 muestra un equipo para analizar el aire exhalado que comprende una primera entrada de aire con una boquilla a través de la cual el paciente exhala aire al interior de un depósito de acumulación de aire, una segunda entrada de aire con un filtro de óxido nítrico para introducir aire ambiente filtrado en el equipo, una bomba de aspiración de aire ambiente al interior del equipo, unas válvulas para controlar la circulación del aire por el interior del equipo y un sensor que mide la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente.

30

Para llevar a cabo la medición del óxido nítrico hay una primera fase en la que se realiza un purgado inicial del equipo recogiendo aire ambiente filtrado del exterior mediante la bomba a través de la segunda entrada de aire que tiene el filtro de óxido nítrico, en una segunda fase, empleando el equipo, el paciente inhala aire filtrado por el filtro de óxido nítrico a través de la boquilla de la primera entrada de aire, y en una tercera fase el paciente exhala el aire al depósito de acumulación. Una vez acumulado el aire en el depósito, la bomba entra en funcionamiento para extraer un flujo constante de aire sobre el sensor de óxido nítrico, y se determina la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente.

35

40

El hecho de que el paciente tenga que inhalar aire desde el interior del equipo hace que sea un proceso incómodo, lo cual resulta en un importante condicionante, teniendo en cuenta que el equipo ha de ser empleado principalmente por pacientes asmáticos. Asimismo, inhalar aire desde el interior del equipo también resulta en un proceso poco higiénico. Por otro lado, el procedimiento de medición es lento, ya que el usuario debe esperar a que el depósito de acumulación de aire se descargue para conocer el resultado de la medición.

45

Son conocidos los analizadores que no requieren que el paciente inhale aire empleado el equipo (como por ejemplo los documentos ES2296917T3 y WO2010094967A1). Con estos equipos, el paciente inhala normalmente aire ambiente y después exhala el aire al interior del equipo, en donde el aire no es almacenado, sino que pasa directamente por el sensor de óxido nítrico.

50

Un dispositivo adicional aparece divulgado en el documento WO 2012/059835, el cual comprende una línea de entrada para la respiración, una línea de entrada para el aire ambiente, válvulas corriente abajo de cada línea, un sensor de NOx y una línea de salida.

55

Este tipo de analizadores funcionan correctamente cuando los niveles de concentración de óxido nítrico en el ambiente son bajos o nulos. Sin embargo, cuando estos niveles son altos, las mediciones se ven afectadas de forma negativa, ya que el paciente puede inhalar aire que este contaminado de óxido nítrico.

60

Los niveles de óxido nítrico en el ambiente se ha comprobado que varían de forma significativa ante condiciones no controlables como cambios de humedad y temperatura, época del año y contaminación atmosférica. Asimismo, en el interior de los edificios, también pueden darse cambios en función de la ventilación, otros gases y, por tanto, agentes contaminantes que puedan existir, ocupación de la sala, u otros factores. Este hecho es especialmente importante cuando se emplean analizadores de aire exhalado, ya que estos son equipos portátiles empleados en entornos hospitalarios.

65

Véase por ejemplo "Marczin, N., Kharitonov, S., Yacoub, M., Barnes, P. (2003), "Disease markers in exhaled breath"; Imperial College of Science, Technology and Medicine; National Heart and Lung Institute; London", en donde se muestran referencias a factores que afectan a la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado, como es el caso de la contaminación ambiental, a la formación de óxido nítrico en diferentes cavidades del cuerpo humano (como justificación a la necesidad de medir a diferentes flujos de aire), y la interpretación de mediciones cruzadas entre óxido nítrico y monóxido de carbono como marcadores de diferentes enfermedades.

Véase también "Boeker, P., Wallenfang, O., Horner, G., Mechanistic model of diffusion and reaction in thin sensor layers – the DIRMAS model; Sensors and Actuators B 83 (2002) 202-208", en donde se muestra un modelo matemático para resolver el problema del efecto acumulativo en sensores.

Se hace por tanto necesario un analizador de aire exhalado que pueda realizar mediciones fiables, rápidas y repetitivas que sean independientes del óxido nítrico presente en el ambiente en el que se realiza la medición y que pueda ser fácil y cómodamente empleado por los pacientes.

### Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo y un procedimiento de medición con los que se pueda evaluar de un modo más fiable y sencillo la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por una persona.

El dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado de la invención comprende:

- una primera entrada de aire para introducir aire ambiente sin filtrar y aire exhalado por un paciente en el dispositivo,
- una segunda entrada de aire con un filtro de óxido nítrico para introducir aire ambiente filtrado en el dispositivo,
- una bomba para succionar aire ambiente al interior del dispositivo,
- un sensor de óxido nítrico para medir la concentración de óxido nítrico en el aire,
- una primera válvula situada corriente abajo de la primera entrada de aire y corriente arriba del sensor de óxido nítrico, y
- una segunda válvula situada corriente abajo de la segunda entrada de aire y corriente arriba del sensor de óxido nítrico,
- una tercera válvula situada corriente abajo del sensor de óxido nítrico en una primera línea de fluido que dirige el aire exhalado por el paciente hacia una primera salida de aire, y
- una cuarta válvula situada corriente abajo del sensor de óxido nítrico en una segunda línea de fluido que dirige el aire ambiente hacia una segunda salida de aire, y en donde la bomba para succionar aire ambiente está situada en la segunda línea de fluido.

El dispositivo de medición no tiene un depósito para almacenar el aire exhalado por el paciente como los dispositivos del estado de la técnica, de manera que la medición de la concentración de óxido nítrico se realiza directamente en el momento en que el paciente sopla por la primera entrada de aire, con lo que los resultados de la medición se pueden obtener aproximadamente 5 segundos después de terminar de exhalar el aire. Realizar la medición directamente también es ventajoso para que el dispositivo pueda ser empleado por niños/as, ya que con ellos/as es necesario realizar varias mediciones seguidas con una corta separación de tiempo entre mediciones.

Por otro lado, la disposición de las válvulas primera y segunda corriente arriba del sensor de óxido nítrico permite cerrar el paso de aire establecido con las entradas de aire primera y segunda, y la disposición de las válvulas tercera y cuarta corriente abajo del sensor de óxido nítrico permite cerrar el paso de aire establecido con el exterior del dispositivo, de manera que las cuatro válvulas permiten aislar al sensor de óxido nítrico durante la medición, de manera que las mediciones de óxido nítrico se realizan con el sensor en modo estanco, lo cual permite estabilizar la curva de óxido nítrico obtenida por el sensor y mejorar así su eficacia de medición.

Corriente abajo de la primera entrada de aire se dispone un sensor de presión y un medidor de flujo para medir la presión y el caudal del aire exhalado por el paciente, representado estas mediciones en una pantalla que permite al paciente mantener el flujo de su exhalación dentro de los rangos exigidos por la Sociedad Americana del Tórax (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS).

Corriente arriba del sensor de óxido nítrico se dispone un estabilizador de humedad para estabilizar la humedad del aire ambiente y la humedad del aire exhalado por el paciente antes de que pase por el sensor de óxido nítrico.

Corriente abajo de la primera entrada de aire se dispone un escape de aire para reducir la presión del aire en el interior del dispositivo y que el paciente no sienta una presión excesiva en su boca durante la exhalación del aire.

El procedimiento para medir la concentración de gases en aire exhalado de la invención comprende las siguientes etapas:

- realizar una primera medición M1 de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente filtrado tomando aire

ambiente a través de la segunda entrada de aire con filtro de óxido nítrico,

- realizar una segunda medición M2 de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente sin filtrar tomando aire ambiente a través de la primera entrada de aire,
- realizar una tercera medición M3 de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente filtrado tomando aire ambiente a través de la segunda entrada de aire con filtro de óxido nítrico,
- realizar una cuarta medición M4 de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por un paciente a través de la primera entrada de aire, y
- calcular la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$[\text{concentración de óxido nítrico} = (M4 - M3) - (M2 - M1)]$$

De acuerdo con dicho procedimiento, se puede mejorar la precisión y repetitividad de las mediciones en condiciones cambiantes de la concentración de óxido nítrico en el ambiente, ya que para la realización de las mediciones se tiene en consideración la concentración de óxido nítrico en el ambiente en donde se está realizando la prueba. Además, la primera medición M1 y la tercera medición M3 permiten limpiar los caminos de circulación de aire del interior del dispositivo que han estado en contacto con el óxido nítrico del aire ambiente sin filtrar o del aire exhalado, dejando el dispositivo preparado para que la siguiente medición no se vea contaminada. Por otro lado, el sensor de óxido nítrico debe realizar mediciones en cortos periodos de tiempo, por lo que los periodos de tiempo de recuperación del sensor apenas se respetan, pudiendo llegar a producirse pseudoderivas que afecten a la medición. Experimentalmente, se ha observado que dichas primera medición M1 y tercera medición M3 permiten corregir estas pseudoderivas, obteniendo valores de medición del óxido nítrico más exactos.

La segunda medición y la cuarta medición M4 de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente se realiza con la primera válvula, la segunda válvula, la tercera válvula y la cuarta válvula cerradas, quedando el sensor de óxido nítrico en estado estanco durante la realización de la medición para poder estabilizar la curva de respuesta del sensor, y poder así garantizar una adecuada medición de la concentración de óxido nítrico.

El procedimiento comprende, además, al menos una etapa de limpieza que se puede dar antes de realizar la primera medición o después de realizar cualquiera de las mediciones. La etapa de limpieza tiene un primer paso en el que se limpia el camino de aire establecido entre la segunda entrada de aire y la segunda salida de aire, un segundo paso en el que se limpia el camino de aire establecido entre la primera entrada de aire y la segunda salida de aire, y un tercer paso en el que se vuelve a limpiar el camino de aire establecido entre la segunda entrada de aire y la segunda salida de aire.

Con todo ello, así se obtiene un dispositivo con el que se pueden realizar mediciones del óxido nítrico presente en el aire exhalado por un paciente de una forma fiable, rápida y repetitiva, sin incomodar al paciente que emplea el dispositivo, ya que no requiere la inhalación del aire a través del dispositivo, de una forma más rápida que con los dispositivos del estado de la técnica ya que no requiere de un almacenamiento del aire exhalado, y en donde las mediciones obtenidas son independientes del óxido nítrico presente en el ambiente en el que se realiza la medición.

#### Descripción de las figuras

La figura 1 muestra una vista esquemática del dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado de la invención.

La figura 2 muestra una etapa del procedimiento de la invención en donde se realiza una medición de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente a través del filtro de óxido nítrico del dispositivo.

La figura 3 muestra otra etapa del procedimiento de la invención en donde se realiza una medición de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente a través de la boquilla del dispositivo.

La figura 4 muestra otra etapa del procedimiento de la invención en donde se realiza una medición de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente a través de la boquilla del dispositivo.

La figura 5 muestra la curva de respuesta obtenida por el sensor de óxido nítrico aplicando el procedimiento de la invención.

#### Descripción detallada de la invención

En el sentido de la presente invención, con relación a una sección del curso del aire por el interior del dispositivo, se entiende que un punto está corriente abajo, si se sitúa después de la sección considerada, avanzando en el sentido de la corriente de aire, y se entiende que un punto está corriente arriba, si se sitúa después de la sección considerada, avanzando en dirección contraria a la corriente de aire. La dirección de la corriente de aire por el interior del dispositivo viene representada mediante una línea a puntos en las figuras 2 a 4.

En la figura 1 se muestra una vista esquemática del dispositivo de medición de concentración de gases en aire

exhalado de la invención. El dispositivo comprende una primera entrada de aire (1) que tiene una boquilla (2) provista de un filtro antibacteriano a través de la cual el paciente exhala aire al interior del dispositivo y a través de la cual también se introduce aire ambiente sin filtrar al interior del dispositivo, una segunda entrada de aire (3) con un filtro de óxido nítrico (4) por la que se introduce aire ambiente filtrado de óxido nítrico, una bomba (5) con la que se fuerza la introducción de aire ambiente, filtrado y sin filtrar, al interior del dispositivo, un sensor de óxido nítrico (6) para medir la concentración de óxido nítrico y una unidad de control (7) que comanda la apertura y cierre de unas válvulas (8, 9, 10, 11) que controlan el paso del aire por el interior del dispositivo.

La unidad de control (7) tiene una memoria interna en donde se pueden almacenar datos de las mediciones realizadas con el sensor de óxido nítrico (6), las cuales pueden ser exportadas a un fichero externo para su posterior tratamiento. Asimismo, la unidad de control (7) tiene unos medios de comunicación para gestionar de forma remota los datos de las mediciones obtenidos, como, por ejemplo, medios de comunicación de tipo USB, o medios de comunicación inalámbricos como Bluetooth, ZigBee, o similares. El dispositivo comprende una primera válvula (8) situada corriente abajo de la primera entrada de aire (1) y corriente arriba del sensor de óxido nítrico (6), una segunda válvula (9) situada corriente abajo de la segunda entrada de aire (3) y corriente arriba del sensor de óxido nítrico (6), una tercera válvula (10) situada corriente abajo del sensor de óxido nítrico (6) en una primera línea de fluido que conecta con una primera salida de aire (12) y una cuarta válvula (11) situada corriente abajo del sensor de óxido nítrico (6) en una segunda línea de fluido que conecta con una segunda salida de aire (13). La bomba (5) está situada en la segunda línea de fluido, preferentemente corriente arriba de la cuarta válvula (11).

Las válvulas (8, 9, 10, 11) son unas electroválvulas que pueden conmutar entre un estado que permite el paso de fluido a su través y un estado que obstaculiza el paso, si bien las válvulas primera y segunda (8, 9) pueden ser electroválvulas de tres vías, que pueden conmutar entre un estado que permite la comunicación de la primera entrada de aire (1) hacia el sensor de óxido nítrico (6), o un estado que permite la comunicación de la segunda entrada de aire (3) hacia el sensor de óxido nítrico (6).

Corriente abajo de la primera entrada de aire (1) se dispone un sensor de presión (14) y un medidor de flujo (15) que determinan la presión y el caudal del aire exhalado por el paciente, empleándose dicha información para determinar la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado. La información de la presión y el caudal del aire exhalado por el paciente se representa en una pantalla (16) para que el paciente mantenga la presión de exhalación dentro de unos límites recomendados (entre 5 y 20 cm H<sub>2</sub>O) para la obtención de la medición. La información del caudal puede representarse digitalmente por la pantalla (16), o se puede emplear un medidor de flujo (15) analógico provisto de una aguja que señale el caudal del aire que está siendo exhalado por el paciente.

Corriente arriba del sensor de óxido nítrico (6) y corriente abajo de la primera válvula (8) y la segunda válvula (9) se dispone un estabilizador de humedad (17) que permite estabilizar tanto la humedad del aire ambiente como la humedad del aire exhalado por el paciente.

Corriente abajo de la primera entrada de aire (1), y preferentemente corriente abajo del medidor de flujo (15) y corriente arriba de la primera válvula (8), se dispone un escape de aire (18) que reduce la presión del aire en el interior del dispositivo, de manera que el paciente no tenga que realizar un gran esfuerzo en la exhalación, debido al incremento de presión en la boca. De esta manera, es el propio paciente quien, modulando la exhalación en función del caudal de aire indicado en la pantalla (16), puede controlar el flujo de aire exhalado de acuerdo a unos límites establecidos para la medición del óxido nítrico. El escape de aire (18) puede ser una electroválvula o una válvula fija, o cualquier otro tipo de válvula de escape que permita realizar una estrangulación del aire para reducir la presión ejercida por el usuario.

Con todo ello así el procedimiento para medir la concentración de gases de la invención tiene una primera etapa, representada en la figura 2, en donde se realiza una primera medición (M1) de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente filtrado en donde se realiza la prueba, de manera que se establece un punto de referencia inicial para la medición de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente sin filtrar que se va a realizar en una segunda etapa. Para ello se activa la bomba (5) mientras la primera válvula (8) y la tercera válvula (10) están cerradas y la segunda válvula (9) y la cuarta válvula (11) están abiertas, de manera que se toma aire ambiente filtrado por el filtro de óxido nítrico (4) haciéndolo pasar por el sensor de óxido nítrico (6) y sale al exterior del dispositivo por la segunda salida de aire (13) de la segunda línea de fluido.

En la segunda etapa, representada en la figura 3, se realiza una segunda medición (M2) de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente sin filtrar, de manera que se mide directamente la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente en donde se va a realizar la prueba. La segunda etapa tiene una primera subetapa en donde se activa la bomba (5) mientras la segunda válvula (9) y la tercera válvula (10) están cerradas y la primera válvula (8) y la cuarta válvula (11) están abiertas, de manera que se toma aire ambiente sin filtrar a través de la boquilla (2) de la primera entrada de aire (1) haciéndolo pasar por el sensor de óxido nítrico (6) y sale al exterior del dispositivo por la segunda salida de aire (13) de la segunda línea de fluido. Seguidamente, hay una segunda subetapa en donde se desactiva la bomba (5) y se cierran todas las válvulas (8, 9, 10, 11), de manera que la medición del óxido nítrico se realiza con el sensor de óxido nítrico (6) en modo estanco, lo cual permite estabilizar la curva de óxido nítrico obtenida por el sensor (6).

De esta manera, la bomba (5) recoge aire ambiente sin filtrar durante aproximadamente 10 segundos a un flujo de aproximadamente 3 l/min y, en aproximadamente los 5 segundos siguientes se cierran las válvulas (8, 9, 10, 11) para estabilizar la curva de respuesta del sensor de óxido nítrico (6) y se toma la medición de concentración de óxido nítrico durante el intervalo de tiempo en el que las válvulas (8, 9, 10, 11) están cerradas.

En una tercera etapa, representada igualmente en la figura 2, se realiza una tercera medición (M3) de la concentración de óxido nítrico en aire ambiente filtrado, estableciéndose otro punto de referencia inicial para la medición de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente que se va a realizar en una cuarta etapa. El procedimiento es idéntico al de la primera etapa, se activa la bomba (5) mientras la primera válvula (8) y la tercera válvula (10) están cerradas y la segunda válvula (9) y la cuarta válvula (11) están abiertas, tomando aire ambiente filtrado por el filtro de óxido nítrico (4), haciéndolo pasar por el sensor de óxido nítrico (6), y saliendo el aire al exterior del dispositivo por la segunda salida de aire (13) de la segunda línea de fluido.

En la cuarta etapa, representada en la figura 4, se realiza una cuarta medición (M4) de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente a través de la primera entrada de aire (1). La cuarta etapa tiene una primera subetapa en donde la segunda válvula (9) y la cuarta válvula (11) están cerradas y la primera válvula (8) y la tercera válvula (10) están abiertas, de manera que el paciente exhala aire por la boquilla (2) de la primera entrada de aire (1), el cual pasa a través del sensor de óxido nítrico (6) y sale al exterior del dispositivo por la primera salida de aire (12) de la primera línea de fluido. Seguidamente, hay una segunda subetapa en donde se cierran todas las válvulas (8, 9, 10, 11), de manera que la medición de óxido nítrico se realiza con el sensor de óxido nítrico (6) en modo estanco para lograr una estabilización de la curva obtenida por el sensor de óxido nítrico (6).

De esta manera, el usuario inhala normalmente aire ambiente del entorno en el que se encuentra, y seguidamente realiza una exhalación a través de la boquilla (2) manteniendo un flujo constante de aproximadamente 3 l/min durante aproximadamente 10 segundos, para lo cual tiene la ayuda de la información del sensor de presión (14) y del medidor de flujo (15) representada en la pantalla (16). Durante la exhalación de la primera subetapa, el sensor de óxido nítrico (6) comienza a establecer el perfil de la curva de respuesta obtenida en función de la aportación de óxido nítrico del paciente. Una vez terminada la exhalación, en la segunda subetapa, el sensor de óxido nítrico (6) queda en modo estanco cerrándose todas las válvulas (8, 9, 10, 11) durante aproximadamente 5 segundos para estabilizar la curva de respuesta del sensor de óxido nítrico (6) y poder tomar mediciones de la concentración de óxido nítrico durante dicho intervalo de tiempo.

A continuación, se muestra una tabla resumen con el estado de apertura y cierre de las válvulas (8, 9, 10, 11), así como el estado de activación y desactivación de la bomba (5), durante las cuatro etapas del procedimiento de la invención:

Etapa	Primera válvula	Segunda válvula	Tercera válvula	Cuarta válvula	Bomba
Etapa 1	Cerrada	Abierta	Cerrada	Abierta	Activa
Etapa 2; Primera subetapa	Abierta	Cerrada	Cerrada	Abierta	Activa
Etapa 2; Segunda subetapa	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Inactiva
Etapa 3	Cerrada	Abierta	Cerrada	Abierta	Activa
Etapa 4; Primera subetapa	Abierta	Cerrada	Abierta	Cerrada	Inactiva
Etapa 4; Segunda subetapa	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Inactiva

Con los valores de las cuatro mediciones (M1, M2, M3, M4) obtenidas por el sensor de óxido nítrico (6) se procede a calcular la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente, teniendo en cuenta para dicho cálculo la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente en donde se encuentra el dispositivo. Para ello se realiza el cálculo según la siguiente ecuación:

$$[\text{concentración de óxido nítrico} = (M4 - M3) - (M2 - M1)]$$

De esta manera, se compara la medición (M4) de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente respecto de la medición (M2) de la concentración de óxido nítrico en aire ambiente de donde el paciente inhala el aire. Asimismo, la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente y la concentración de óxido nítrico en aire ambiente se comparan respectivamente respecto de una medida de referencia (M1, M3) del aire ambiente filtrado por el filtro de óxido nítrico (6), con lo que se garantiza la precisión y repetitividad en las mediciones tomadas con independencia de la variabilidad de la concentración de óxido nítrico existente en el aire ambiente en donde se encuentra el paciente, lo cual es especialmente relevante para dispositivos portátiles empleados en ambientes

hospitalarios, como es el caso de la presente invención.

Resulta evidente para un experto en la técnica que las etapas tercera y cuarta se pueden llevar a cabo antes de las etapas primera y segunda, sin que esta alteración de las etapas del procedimiento altere el objeto de la invención.

5 Experimentalmente, se ha comprobado que una comparación directa de las mediciones cuarta y segunda (M4) y (M2) no permite obtener mediciones exactas y repetitivas, lo cual es esencial en este tipo de dispositivos. Esto es debido a que el dispositivo debe realizar mediciones de bajas concentraciones de óxido nítrico en un espacio de tiempo muy corto, por lo que se minimizan los tiempos de respuesta y recuperación del sensor (6), y como consecuencia no se respeta el tiempo de recuperación del sensor (6) pudiendo aparecer pseudoderivas en la curva de medición del sensor (6) como las descritas en "Boeker, P., Wallenfang, O., Horner, G., *Mechanistic model of diffusion and reaction in thin sensor layers – the DIRMAS model; Sensors and Actuators B 83 (2002) 202-20 208*". Al realizarse las mediciones primera y tercera (M1) y (M3) se permite corregir esa pseudoderiva en el valor medido por el sensor (6) y obtener un valor más exacto.

15 Adicionalmente, antes de realizar la primera medición (M1), o después da cada una de las mediciones (M1, M2, M3, M4), se puede realizar una etapa de limpieza de los caminos de circulación del aire para eliminar posibles restos de aire de una utilización anterior. Se ha previsto que la etapa de limpieza comprenda un primer paso de aproximadamente 10 segundos en el que se limpia el camino de aire establecido entre la segunda entrada de aire (3) y la segunda salida de aire (13), para lo cual la primera válvula (8) y la tercera válvula (10) están cerradas y la segunda válvula (9) y la cuarta válvula (11) están abiertas, un segundo paso de aproximadamente 40 segundos en el que se limpia el camino de aire establecido entre la primera entrada de aire (1) y la segunda salida de aire (13), para lo cual la segunda válvula (9) y la tercera válvula (10) están cerradas y la primera válvula (8) y la cuarta válvula (11) están abiertas, y un tercer paso de aproximadamente 10 segundos en el que se vuelve a limpiar el camino de aire establecido entre la segunda entrada de aire (3) y la segunda salida de aire (13), para lo cual la primera válvula (8) y la tercera válvula (10) están cerradas y la segunda válvula (9) y la cuarta válvula (11) están abiertas.

A continuación, se muestra una tabla resumen con el estado de apertura y cierre de las válvulas (8, 9, 10, 11) y el estado de activación y desactivación de la bomba (5) durante los tres pasos de una etapa de limpieza.

Paso	Primera válvula	Segunda válvula	Tercera válvula	Cuarta válvula	Bomba
Primer paso	Cerrada	Abierta	Cerrada	Abierta	Activa
Segundo paso	Abierta	Cerrada	Cerrada	Abierta	Activa
Tercer paso	Cerrada	Abierta	Cerrada	Abierta	Activa

35 Es conocido que el óxido nítrico se produce a lo largo de todo el árbol traqueobronquial, diferenciándose entre el óxido nítrico procedente de alveolos (Calv,NO) y el óxido nítrico que se sintetiza en las vías respiratorias más centrales (Dalv,NO). El flujo de exhalación que realiza el paciente es el que permite determinar qué tipo de óxido nítrico contribuye en mayor medida al resultado final del óxido nítrico medido por el sensor. Para poder obtener mediciones de los diferentes tipos de óxido nítrico se requiere al paciente que exhale aire a diferentes flujos, como por ejemplo 3 l/min, 6 l/m, y 9 l/m, para lo cual se ayuda de la información del sensor de presión (14) y del medidor de flujo (15) representada en la pantalla (16).

40 Para reducir la presión del aire que se puede producir en el interior del dispositivo debido a los diferentes flujos de exhalación, y que el paciente no tenga que realizar un gran esfuerzo en la exhalación por incremento de presión en la boca, según un ejemplo de realización de la invención, se ha previsto disponer tres escapes de aire corriente abajo de la primera entrada de aire (1) que conducen parte del aire exhalado al exterior, y cada uno de los cuales está configurado para dosificar el aire de acuerdo con un determinado caudal relacionado con los diferentes flujos de exhalación del paciente. Por ejemplo, un primer escape de aire que dosifica el aire a un caudal de 1,5 l/min cuando el flujo de exhalación es de 3 l/min, un segundo escape de aire que dosifica el aire a un caudal de 4,5 l/min cuando el flujo de exhalación es de 6 l/min, y un tercer escape de aire que dosifica el aire a un caudal de 7,5 l/min cuando el flujo de exhalación es de 9 l/min.

50 Según otro ejemplo de realización de la invención, el dispositivo de medición comprende, además, otros sensores de gases diferentes al sensor de óxido nítrico (6) para, por un lado, medir las correlaciones cruzadas de gases interferentes en los sensores y, por otro lado, realizar esas mediciones como indicadores de la raíz del problema de diferentes enfermedades. Así, este dispositivo puede comprender, además, un sensor de monóxido de carbono para medir la concentración de monóxido de carbono en el aire, y/o un sensor de hidrogeno para medir la concentración de hidrogeno en el aire, disponiéndose estos sensores adicionales en unos caminos de aire paralelos al camino de aire del sensor de óxido nítrico (6).

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado, que comprende:

- 5 - una primera entrada de aire (1) para introducir aire ambiente sin filtrar y aire exhalado por un paciente en el dispositivo,
- una segunda entrada de aire (3) con un filtro de óxido nítrico (4) para introducir aire ambiente filtrado en el dispositivo,
- 10 - una bomba (5) para succionar aire ambiente al interior del dispositivo,
- un sensor de óxido nítrico (6) para medir la concentración de óxido nítrico en el aire,
- una primera válvula (8) situada corriente abajo de la primera entrada de aire (1) y corriente arriba del sensor de óxido nítrico (6), y
- una segunda válvula (9) situada corriente abajo de la segunda entrada de aire (3) y corriente arriba del sensor de óxido nítrico (6), **caracterizado por que** el dispositivo comprende, además:
- 15 - una tercera válvula (10) situada corriente abajo del sensor de óxido nítrico (6) en una primera línea de fluido que dirige el aire exhalado por el paciente hacia una primera salida de aire (12), y
- una cuarta válvula (11) situada corriente abajo del sensor de óxido nítrico (6) en una segunda línea de fluido que dirige el aire ambiente hacia una segunda salida de aire (13), y en donde la bomba (5) para succionar aire ambiente está situada en la segunda línea de fluido.

20 2. El dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado según la reivindicación 1, **caracterizado por que** corriente abajo de la primera entrada de aire (1) se dispone un sensor de presión (14) y un medidor de flujo (15) para medir la presión y el caudal del aire exhalado por el paciente.

25 3. El dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** corriente arriba del sensor de óxido nítrico (6) se dispone un estabilizador de humedad (17).

30 4. El dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** corriente abajo de la primera entrada de aire (1) se dispone al menos un escape de aire (18) para reducir la presión del aire en el interior del dispositivo.

35 5. El dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** corriente abajo de la primera entrada de aire (1) se disponen tres escapes de aire, cada uno de los cuales está configurado para dosificar aire de acuerdo con un determinado caudal que es una función del aire exhalado por el paciente.

40 6. El dispositivo para medir la concentración de gases en aire exhalado según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** comprende, además, un sensor de monóxido de carbono para medir la concentración de monóxido de carbono en el aire.

7. Un procedimiento de medición para medir la concentración de gases en aire exhalado que utiliza un dispositivo definido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** comprende las etapas de:

- 45 - realizar una primera medición (M1) de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente filtrado tomando aire ambiente a través de la segunda entrada de aire (3) con filtro de óxido nítrico (4),
- realizar una segunda medición (M2) de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente sin filtrar tomando aire ambiente a través de la primera entrada de aire (1),
- 50 - realizar una tercera medición (M3) de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente filtrado tomando aire ambiente a través de la segunda entrada de aire (3) con filtro de óxido nítrico (4),
- realizar una cuarta medición (M4) de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por un paciente a través de la primera entrada de aire (1), y
- calcular la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente de acuerdo con la siguiente ecuación:

55 
$$[\text{concentración de óxido nítrico} = (M4 - M3) - (M2 - M1)]$$

60 8. El procedimiento de medición para medir la concentración de gases en aire exhalado según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** la cuarta medición (M4) de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente se realiza con la primera válvula (8), la segunda válvula (9), la tercera válvula (10) y la cuarta válvula (11) cerradas, quedando el sensor de óxido nítrico (6) en estado estanco durante la realización de la cuarta medición (M4).

65 9. El procedimiento de medición para medir la concentración de gases en aire exhalado según la reivindicación 7 u 8, **caracterizado por que** la segunda medición (M2) de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente sin filtrar se realiza con la primera válvula (8), la segunda válvula (9), la tercera válvula (10) y la cuarta válvula (11) cerradas, quedando el sensor de óxido nítrico (6) en estado estanco durante la realización de la segunda medición (M2).

10. El procedimiento de medición para medir la concentración de gases en aire exhalado según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizado por que**, al realizar la primera medición (M1) o la tercera medición (M3), se activa la bomba (5) mientras la primera válvula (8) y la tercera válvula (10) están cerradas y la segunda válvula (9) y la cuarta válvula (11) están abiertas.

5 11. El procedimiento de medición para medir la concentración de gases en aire exhalado según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, **caracterizado por que**, al realizar la segunda medición (M2), hay una primera subetapa en la que se activa la bomba (5) mientras la segunda válvula (9) y la tercera válvula (10) están cerradas y la primera válvula (8) y la cuarta válvula (11) están abiertas, y una segunda subetapa en donde se desactiva la bomba (5) y se cierran todas las válvulas (8, 9, 10, 11), quedando el sensor de óxido nítrico (6) en estado estanco durante la realización de la segunda medición (M2).

10 12. El procedimiento de medición para medir la concentración de gases en aire exhalado según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, **caracterizado por que**, al realizar la cuarta medición (M4), hay una primera subetapa en la que la segunda válvula (9) y la cuarta válvula (11) están cerradas y la primera válvula (8) y la tercera válvula (10) están abiertas, y una segunda subetapa en la que se cierran todas las válvulas (8, 9, 10, 11), quedando el sensor de óxido nítrico (6) en estado estanco durante la realización de la cuarta medición (M4).

15 20 13. El procedimiento de medición para medir la concentración de gases en aire exhalado, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, **caracterizado por que** el procedimiento comprende, además, al menos una etapa de limpieza que tiene un primer paso en el que se limpia el camino de aire establecido entre la segunda entrada de aire (3) y la segunda salida de aire (13), un segundo paso en el que se limpia el camino de aire establecido entre la primera entrada de aire (1) y la segunda salida de aire (13) y un tercer paso en el que se vuelve a limpiar el camino de aire establecido entre la segunda entrada de aire (3) y la segunda salida de aire (13).

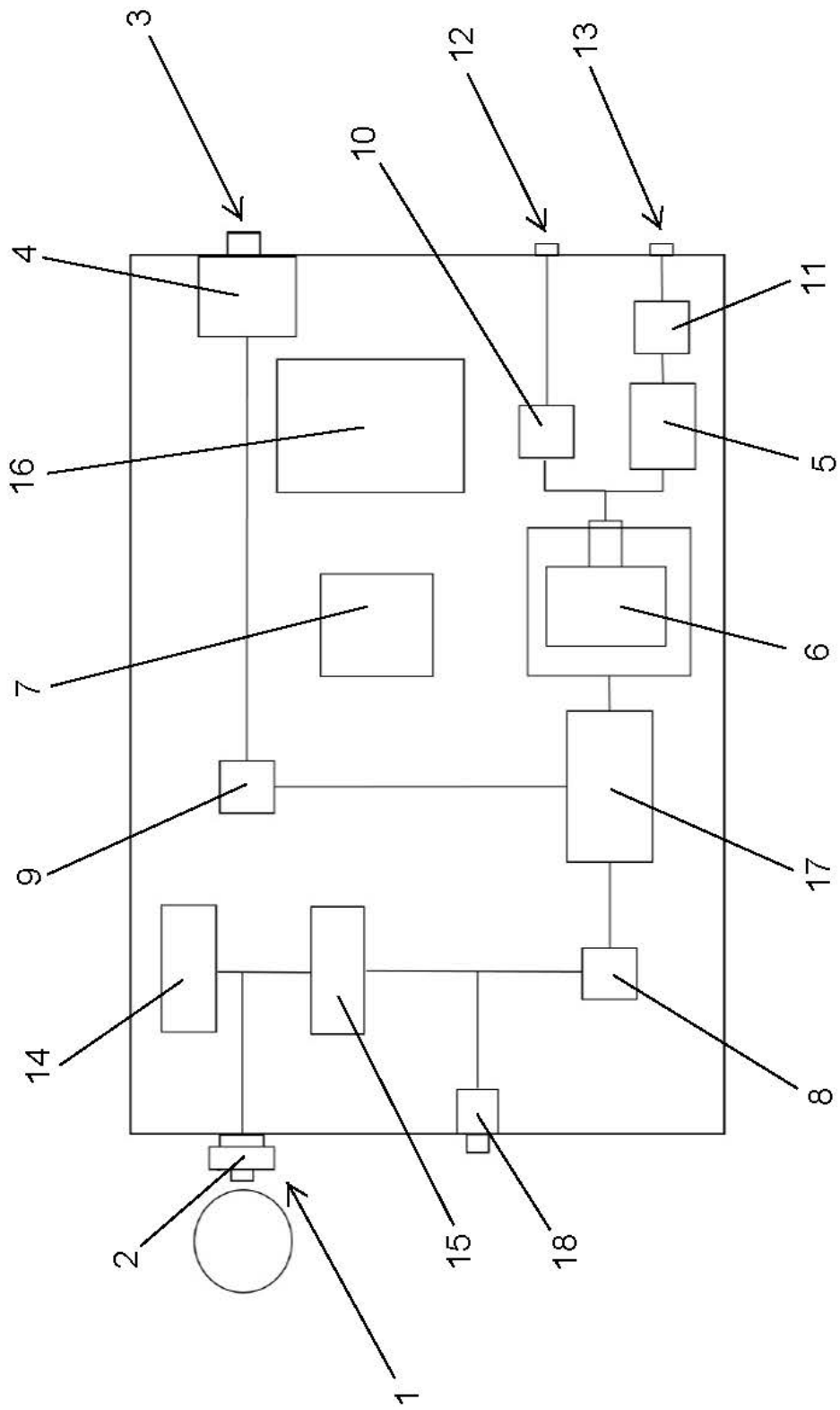
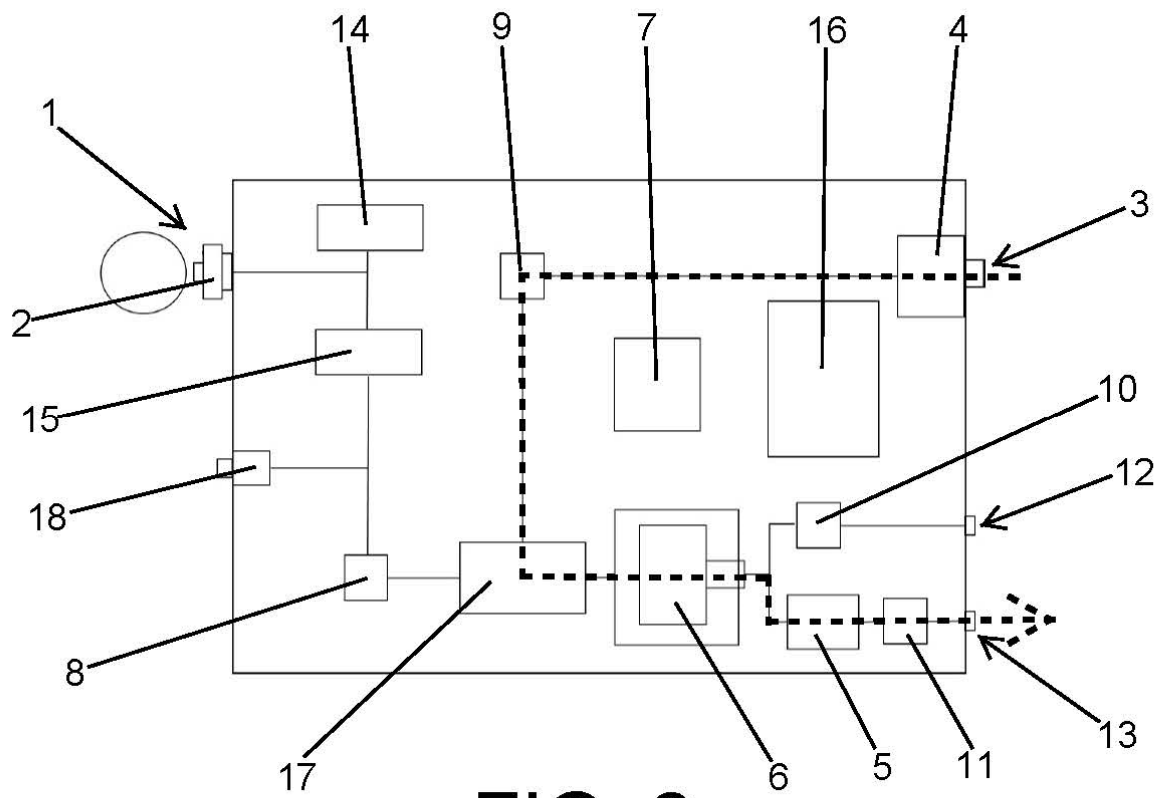
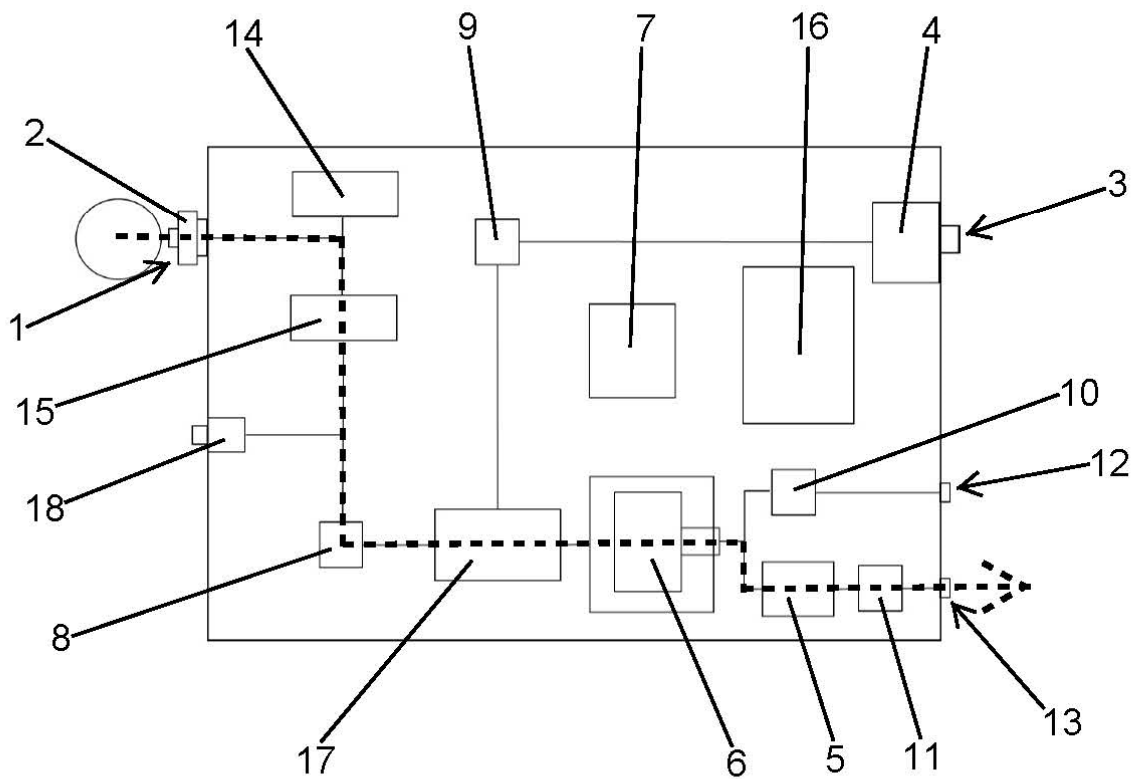


FIG. 1



**FIG. 2**



**FIG. 3**

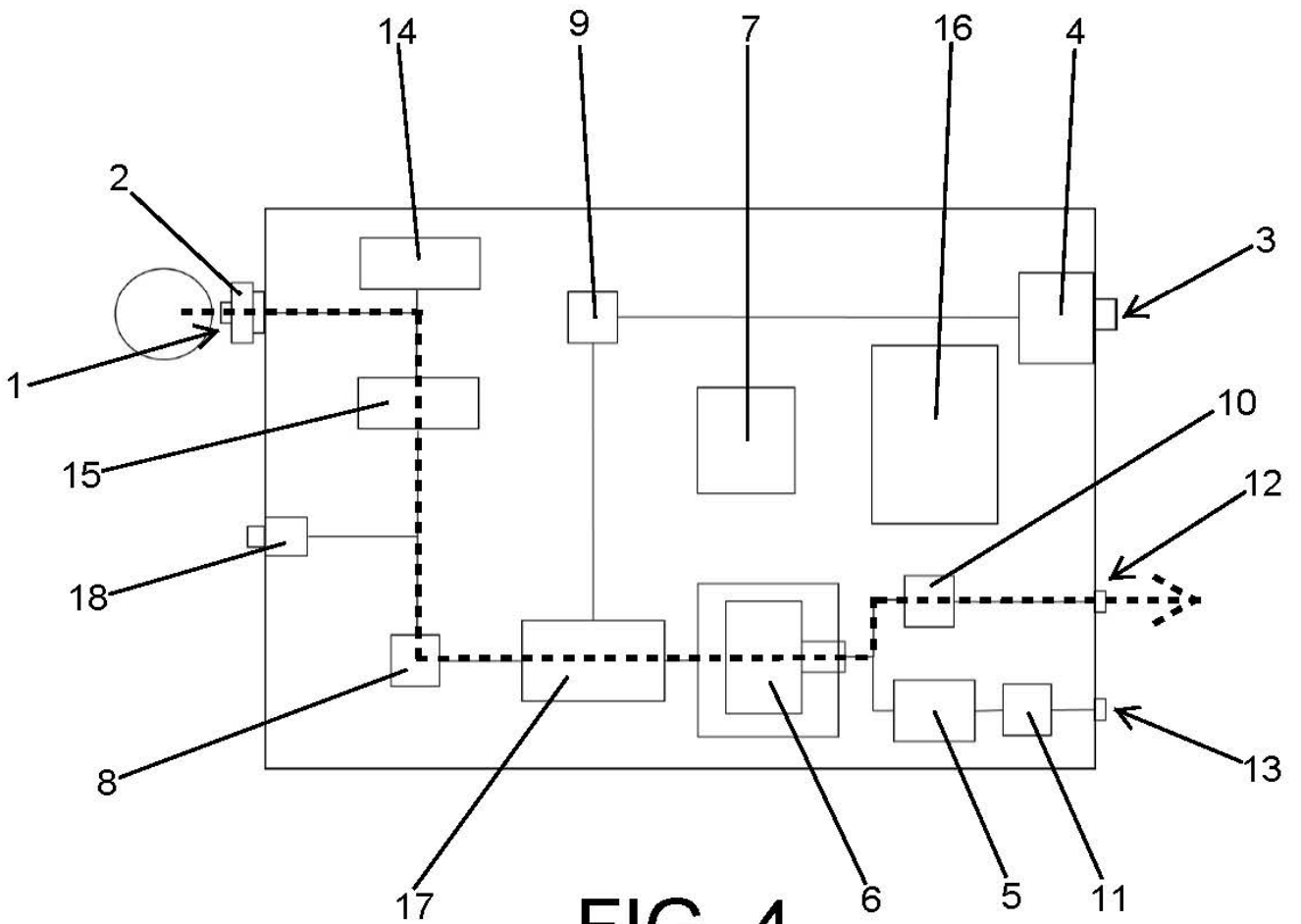


FIG. 4

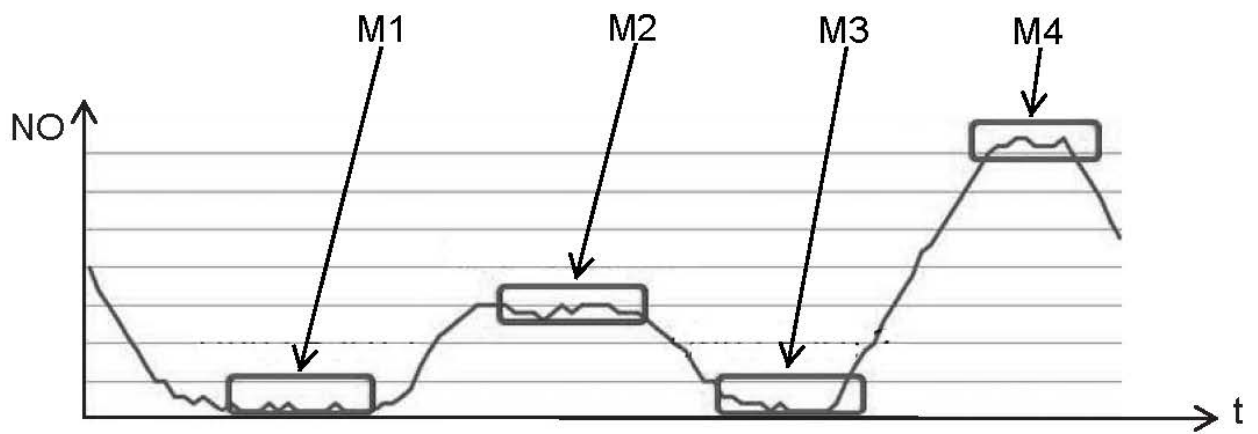


FIG. 5