

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 004**

51 Int. Cl.:

G01N 21/35 (2006.01)

A61B 5/08 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

A61B 5/097 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.1996 E 03021664 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 1380833**

54 Título: **Aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico**

30 Prioridad:

09.10.1995 JP 26174495 09.10.1995 JP 26174595

09.10.1995 JP 26174695 11.10.1995 JP 26330495

11.10.1995 JP 26330595 01.12.1995 JP 31449095

23.01.1996 JP 954596 14.03.1996 JP 5805296

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

15.07.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kandatsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**KUBO, YASUHIRO;
MORISAWA, KATSUHIRO;
ZASU, YASUSHI;
IKEGAMI, EIJI;
TSUTSUI, KAZUNORI y
HAMAO, TAMOTSU**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 413 004 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

Aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a aparatos para medir espectrométricamente la concentración de un gas isotópico, en base a una diferencia en las características de absorción de luz del isótopo.

Antecedentes técnicos

10 Los análisis isotópicos son útiles para diagnosticar una enfermedad en una aplicación médica, en la que las funciones metabólicas de un cuerpo vivo pueden determinarse midiendo un cambio en la concentración o proporción de concentración de un isótopo después de la administración de un fármaco que contiene el isótopo. En otros campos, los análisis isotópicos se usan para estudios de la fotosíntesis y metabolismo de plantas y para el seguimiento ecológico en una aplicación geoquímica.

15 Se sabe en general que la úlcera gástrica y la gastritis están provocadas por bacterias denominadas helicobacter pylori (HP) así como por estrés. Si la HP está presente en el estómago de un paciente, un antibiótico o similar debería administrarse al paciente para el tratamiento de eliminación de bacterias. Por lo tanto, es indispensable comprobar si el paciente tiene la HP. La HP tiene una fuerte actividad ureasa para descomponer urea en dióxido de carbono y amoníaco.

El carbono tiene isótopos que tienen números másicos de 12, 13 y 14, entre los cuales ^{13}C , que tiene un número másico de 13, es fácil de manipular debido a que no es radiactivo y es estable.

20 Si la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ (un producto metabólico final) o la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ a $^{12}\text{CO}_2$ en la respiración de un paciente se mide con éxito después de que la urea marcada con el isótopo ^{13}C se administra al paciente, puede confirmarse la presencia la HP.

Sin embargo, la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ a $^{12}\text{CO}_2$ en dióxido de carbono de origen natural es 1:100. Por lo tanto, es difícil determinar la proporción de concentración en la respiración del paciente con alta precisión.

25 Se conocen procedimientos para determinar la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ a $^{12}\text{CO}_2$ mediante espectroscopia de infrarrojos (véanse los documentos JP 53 042 889 A y JP 53 042 890 A).

30 En el procedimiento desvelado en el documento JP 53 042 890 A, se proporcionan dos celdas que tienen respectivamente una trayectoria larga y una trayectoria corta, cuyas longitudes de trayectoria se ajustan de manera que la absorción de luz por $^{13}\text{CO}_2$ en una celda es igual a la absorción de luz por $^{12}\text{CO}_2$ en la otra celda. Los rayos de luz transmitidos a través de las dos celdas son conducidos a un medio espectrométrico, en el que las intensidades de luz se miden en longitudes de onda cada una de las cuales proporciona la sensibilidad máxima. De acuerdo con este procedimiento, la proporción de absorción de luz puede ajustarse a "1" para la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ a $^{12}\text{CO}_2$ en dióxido de carbono de origen natural. Si la proporción de concentración cambia, la proporción de absorción de luz cambia también en una cantidad de cambio en la proporción de concentración. Por tanto, el cambio en la proporción de concentración puede determinarse midiendo un cambio en la proporción de absorción de luz.

35 En el procedimiento desvelado en el documento JP 53 042 890 A, la longitud de la celda se reduce y, por lo tanto, un espacio sin celda se llena con aire. El espacio de aire impide una medición altamente precisa. Si las longitudes de las trayectorias entre la fuente de luz y la celda y entre la celda y el fotorreceptor aumentan, puede dificultarse una medición altamente precisa.

40 Más específicamente, puesto que la absorbancia del $^{13}\text{CO}_2$ presente en una cantidad traza se mide en la medición de gas isotópico, incluso una pequeña alteración externa reduce la precisión de la medición. Un pequeño porcentaje de $^{12}\text{CO}_2$ y una cantidad traza de $^{13}\text{CO}_2$ están presentes en dicho espacio de aire y en los espacios entre la fuente de luz y la celda y entre la celda y el fotorreceptor. Un espectro de $^{13}\text{CO}_2$ se solapa parcialmente con un espectro de $^{12}\text{CO}_2$ y, si se usa un filtro, el ancho de paso de banda del mismo influye en la medición. Por lo tanto, la presencia de $^{12}\text{CO}_2$ influye indirectamente en la medición de la absorbancia de $^{13}\text{CO}_2$, y la cantidad traza de $^{13}\text{CO}_2$ influye directamente en la medición de la absorbancia de $^{13}\text{CO}_2$. Para eliminar la influencia del CO_2 presente en una trayectoria de luz, se ha propuesto un aparato (véase el documento JP 59 197 837 A) en el que una fuente de luz, una celda de muestra, una celda de referencia, un filtro de interferencia, un elemento de detección y elementos similares se acomodan en una caja sellada que está conectada a una columna cargada con un absorbente de CO_2 a través de un tubo y una bomba de circulación para hacer circular aire dentro de la caja sellada y la columna para retirar el CO_2 del aire en la caja sellada.

50 El aparato desvelado en el presente documento puede retirar el CO_2 , que puede afectar negativamente a la medición, pero requiere que la columna se cargue con el absorbente de CO_2 , el tubo y una gran caja sellada para acomodar los elementos respectivos, dando como resultado una construcción a gran escala. Además, la fabricación

del aparato requiere un procedimiento laborioso tal como para el sellado de una gran caja.

Adicionalmente, un flujo no uniforme de aire dentro de la caja sellada provoca un cambio de temperatura local y un cambio de concentración incidental, haciendo de esta manera que la señal de detección de luz fluctúe.

5 El documento US 4288693 (A) describe un analizador de gas por infrarrojos no dispersivo. La sensibilidad cruzada de un analizador de gas por infrarrojos de dos haces se elimina usando dos celdas de diferente longitud para medir el gas en las dos trayectorias del haz y usando un filtro de interferencia al menos en la trayectoria del haz que contiene la celda más grande.

10 En el documento JP 56066738 A se describe un espectrómetro para medición de gas. Un flujo luminoso desde una fuente de luz se hace paralelo a una lente colimadora que pasa a través de una celda de calibrado con una trayectoria óptica corta, y después se refleja repetitivamente en una celda de gas con trayectoria óptica larga, que es incidente en un espectrómetro desde una rendija de entrada en una lente condensadora. La luz de longitud de onda específica separada se convierte en una señal eléctrica en un convertidor fotoeléctrico, la señal de salida se procesa en un circuito de procesamiento y se muestra en un dispositivo de visualización.

15 El documento EP 0 503 511 A2 describe un aparato y un procedimiento para medición simultánea de dióxido de carbono y agua. Para medir el vapor de agua y el dióxido de carbono, un analizador de gas incluye una fuente de luz, una celda de flujo de referencia, una celda de flujo de muestra, un detector y una fuente de gas. La fuente de luz, las celdas de flujo y el detector están dispuestos de manera que el detector detecta la luz transmitida desde dicha fuente de luz a través de las celdas de flujo.

Divulgación de la invención

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar un aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico, que se emplea para determinar con precisión la concentración o proporción de concentración de un componente gaseoso en una muestra de ensayo gaseosa que contiene una pluralidad de gases componentes mediante espectrometría cuando la muestra de ensayo gaseosa se introduce en una celda.

25 La presente divulgación proporciona un aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico, que está adaptado para determinar las concentraciones de una pluralidad de gases componentes, por ejemplo $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$, en una muestra de ensayo gaseosa por introducción de la muestra de ensayo gaseosa en una celda, midiendo a continuación la intensidad de la luz transmitida a través de la muestra de ensayo gaseosa a longitudes de onda adecuadas para los gases componentes respectivos y procesando los datos de intensidad de luz, y la celda, para recibir la muestra de ensayo gaseosa introducida en su interior, está situada en una trayectoria de luz entre una
30 fuente de luz y un fotorreceptor, y una celda de referencia cargada con un gas de referencia que no tiene absorción a las longitudes de onda para la medición, está dispuesta en una porción de la trayectoria de luz no ocupada por la celda, y un medio para inyectar un gas de muestra en la celda, caracterizado porque el medio que genera flujo de gas está provisto para hacer pasar constantemente el gas de referencia durante la medición a través de la celda de referencia a un caudal constante.

35 Cuando no se proporciona un recipiente de medición con la celda de referencia y se carga con aire que contiene los gases componentes de la misma clase que los contenidos en la muestra gaseosa, se provoca un efecto negativo debido a los gases componentes presentes en el recipiente de medición. Con la construcción mencionada anteriormente, sin embargo, la celda de referencia, cargada con el gas de referencia que no tiene absorción a la longitud de onda de medición, está dispuesta en la trayectoria de la luz, eliminando de esta manera el efecto ópticamente negativo. De esta manera, la medición de concentración puede realizarse con mayor precisión.

40 Un aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico de acuerdo con la presente invención, está adaptado para determinar concentraciones de una pluralidad de gases componentes, por ejemplo $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$, en una muestra de ensayo gaseosa, introduciendo la muestra de ensayo gaseosa en dos celdas, midiendo después la intensidad de la luz transmitida a través de la muestra de ensayo gaseosa a longitudes de onda adecuadas para los gases componentes respectivos y procesando los datos de intensidad de luz, y las dos celdas, para recibir la muestra de ensayo gaseosa introducida en su interior, están dispuestas en paralelo a lo largo de las trayectorias de luz entre una fuente de luz y un fotorreceptor y tienen diferentes longitudes, y una celda de referencia cargada con un gas de referencia que no tiene absorción a las longitudes de onda para la medición, está dispuesta entre la más
45 corta de las dos celdas y el fotorreceptor o entre la fuente de luz y la celda más corta y un medio para inyectar un gas de muestra en la celda, caracterizado porque el medio de generación de flujo de gas se proporciona para hacer pasar constantemente el gas de referencia durante la medición a través de la celda de referencia a un caudal constante.

50 Al tener las celdas diferentes longitudes, un gran espacio está presente entre la celda más corta y el fotorreceptor o entre la fuente de luz y la celda más corta, y los gases componentes de la misma clase que los contenidos en la muestra gaseosa están presentes en el espacio y afectan negativamente a la medición óptica. Puede asegurarse una medición más precisa de la concentración proporcionando en el espacio la celda de referencia cargada con el gas de referencia que no tiene absorción a la longitud de onda de medición.

El paso del gas de referencia a través de la celda de referencia está basado en la siguiente consideración. Si la celda de referencia se sella con el gas de referencia cargado en su interior, el gas de referencia se fuga gradualmente desde una junta de la celda y es reemplazado con aire del exterior. El aire que ha entrado en la celda contiene gases componentes de las mismas clases que los contenidos en la muestra gaseosa, dando como resultado un efecto ópticamente negativo. Adicionalmente, el gas de referencia que fluye constantemente a una velocidad constante no genera un flujo de gas no uniforme dentro de la celda de referencia, evitando de esta manera que una señal de detección de luz fluctúe.

El medio de generación de flujo de gas puede comprender una válvula para introducir el gas de referencia desde un recipiente de gas, una tubería y un caudalímetro, por ejemplo.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, el aparato mencionado anteriormente para medir espectrométricamente un gas isotópico incluye adicionalmente un medio de mantenimiento de temperatura para mantener la celda para recibir la muestra gaseosa introducida en su interior y la celda de referencia a una temperatura constante.

Manteniendo constante la temperatura dentro de la celda y la celda de referencia, puede eliminarse una diferencia de temperatura entre la muestra gaseosa y el gas de referencia, de manera que las condiciones térmicas de la muestra gaseosa y el gas de referencia pueden mantenerse equivalentes. Por lo tanto, las absorbancias pueden determinarse con precisión.

Los anteriores y otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción con referencia a los dibujos adjuntos.

20 **Breve descripción de los dibujos**

En lo sucesivo en el presente documento, la concentración de $^{12}\text{CO}_2$ se denomina " $^{12}\text{Conc}$ ", la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ se denomina " $^{13}\text{Conc}$ ", la absorbancia de $^{12}\text{CO}_2$ se denomina " ^{12}Abs " y la absorbancia de $^{13}\text{CO}_2$ se denomina " ^{13}Abs ".

La Figura 1 es una representación gráfica en la que las concentraciones $^{12}\text{Conc}$ y las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, habiéndose determinado las concentraciones $^{12}\text{Conc}$ y $^{13}\text{Conc}$ y las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ usando curvas de calibrado preparadas en base a las mediciones de las absorbancias ^{12}Abs y ^{13}Abs de los gases componentes en las muestras gaseosas que tienen la misma proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ pero diferentes concentraciones de los gases componentes;

La Figura 2 es una representación gráfica en la que las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ se representan con respecto a los contenidos de oxígeno, habiéndose determinado las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ midiendo muestras gaseosas que contienen $^{13}\text{CO}_2$ diluido con oxígeno y nitrógeno que tienen la misma proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ pero diferentes concentraciones de oxígeno, normalizándose las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ en base a una proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ para un contenido de oxígeno del 0%;

La Figura 3 es una representación gráfica que ilustra el resultado de la medición en la que se midieron muestras gaseosas que tienen diferentes proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ y que no contienen oxígeno, en la que la representación gráfica de las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ real y las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ medidas se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, y las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ se normalizaron en base a la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ mínima;

La Figura 4 es una representación gráfica que ilustra el resultado de la medición en la que se midieron muestras gaseosas que tienen diferentes proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ y que contienen diversas concentraciones de oxígeno (hasta el 90%), en las que la representación gráfica de las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ real y las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ medida se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, y las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ están normalizadas en base a la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ mínima;

La Figura 5 es una vista que ilustra el aspecto de una bolsa de muestreo de respiración que va a conectarse a las boquillas de un aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico;

La Figura 6 es una vista parcial que ilustra tuberías conectadas a un extremo de la bolsa de muestreo de respiración;

La Figura 7 es un diagrama de bloques que ilustra la construcción global del aparato espectrométrico;

La Figura 8 es una vista en sección que ilustra la construcción de la cámara 11 de celdas;

La Figura 9 es un diagrama de bloques que ilustra esquemáticamente un mecanismo para ajustar la temperatura de la cámara de celdas;

Las Figuras 10A y 10B son una vista en planta y una vista lateral, respectivamente, de un inyector de gas para inyectar cuantitativamente una muestra gaseosa;

La Figura 11 es un diagrama que ilustra una trayectoria de flujo de gas a través de la cual se hace pasar un gas de referencia limpio para limpiar la trayectoria de gas y la cámara de la celda del aparato espectrométrico;

La Figura 12 es un diagrama que ilustra una trayectoria de flujo de gas a través de la cual se hace pasar el gas

de referencia limpio para limpiar la trayectoria del gas y la cámara de celdas del aparato espectrométrico y para realizar una medición de referencia;

La Figura 13 es un diagrama que ilustra un estado donde un gas de base se aspira desde una bolsa de muestreo de respiración mediante el inyector 21 evitándose que el gas de referencia fluya a través de la primera y segunda celdas 11a y 11b de muestra;

La Figura 14 es un diagrama que ilustra una trayectoria de flujo de gas a emplear cuando el gas de base aspirado en el inyector 21 de gas es empujado mecánicamente hacia fuera a una velocidad constante por el inyector 21 de gas para realizar la medición de la intensidad de la luz mediante los elementos 25a y 25b de detección;

La Figura 15 es un diagrama que ilustra un estado donde un gas de muestra se aspira desde la bolsa de muestreo de respiración mediante el inyector 21 de gas, evitándose que el gas de referencia fluya a través de la primera y segunda celdas 11a y 11b de muestra;

La Figura 16 es un diagrama que ilustra una trayectoria de flujo de gas a emplear cuando el gas de muestra aspirado en el inyector 21 de gas es empujado mecánicamente hacia fuera a una velocidad constante por el inyector 21 de gas para realizar la medición de la intensidad de luz por los elementos 25a y 25b de detección;

La Figura 17A es una representación gráfica en la que las concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ y las absorbancias de $^{12}\text{CO}_2$ se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, para la preparación de una curva de calibrado, habiéndose medido las absorbancias de $^{12}\text{CO}_2$ para 20 puntos de medición en un intervalo de concentración de $^{12}\text{CO}_2$ de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 6%;

La Figura 17B es una representación gráfica en la que las concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ y las absorbancias de $^{12}\text{CO}_2$ en cinco puntos de datos en un intervalo de concentración de $^{12}\text{CO}_2$ relativamente estrecho varían alrededor de una concentración de $^{12}\text{CO}_2$ determinada usando la curva de calibrado de la Figura 17A se representan como abscisa y ordenada, respectivamente;

La Figura 18A es una representación gráfica en la que las concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ y las absorbancias de $^{13}\text{CO}_2$ se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, para la preparación de una curva de calibrado, habiéndose medido las absorbancias de $^{13}\text{CO}_2$ para 20 puntos de medición en un intervalo de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ de aproximadamente el 0,00% a aproximadamente el 0,07%;

La Figura 18B es una representación gráfica en la que las concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ y las absorbancias de $^{13}\text{CO}_2$ en cinco puntos de datos en un intervalo de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ relativamente estrecho aproximadamente a una concentración de $^{13}\text{CO}_2$ determinada usando la curva de calibrado de la Figura 18A se representan como abscisa y ordenada, respectivamente;

La Figura 19 es una representación gráfica en la que las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ representadas como ordenada se normalizan en base a la proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ obtenidas cuando $^{12}\text{Conc}$ es del 0,5%;

La Figura 20 es una representación gráfica que ilustra la relación de $^{12}\text{Conc}$ (representada como abscisa) frente a la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ (representada como ordenada) que se determinó midiendo las concentraciones $^{12}\text{Conc}$ de $^{12}\text{CO}_2$ y las concentraciones $^{13}\text{Conc}$ de $^{13}\text{CO}_2$ de las muestras gaseosas;

La Figura 21 es una representación gráfica que ilustra la relación de $^{12}\text{Conc}$ (representada como abscisa) frente a la proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ (representada como ordenada), que se determinó midiendo las concentraciones $^{12}\text{Conc}$ de $^{12}\text{CO}_2$, y las concentraciones $^{13}\text{Conc}$ de $^{13}\text{CO}_2$ de las muestras gaseosas y corrigiendo las proporciones de concentración obtenidas $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$;

La Figura 22 es una representación gráfica que ilustra la relación de $^{12}\text{Conc}$ (representada como abscisa) frente a la proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ (representada como ordenada) que se obtuvo determinando las concentraciones $^{12}\text{Conc}$ de $^{12}\text{CO}_2$ y las concentraciones $^{13}\text{Conc}$ de $^{13}\text{CO}_2$ de las muestras gaseosas en base a las absorbancias medidas en las muestras gaseosas usando las curvas de calibrado mostradas en las Figuras 17A y 18A;

La Figura 23 es una representación gráfica que ilustra la relación de $^{12}\text{Conc}$ (representada como abscisa) y la proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ (representada como ordenada) que se obtuvo determinando las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ de las muestras gaseosas en primer lugar en base a las curvas de calibrado mostradas en las Figuras 17A y 18A y después en base de las curvas de calibrado en los intervalos limitados mostrados en las Figuras 17B y 18B; y

La Figura 24 es una representación gráfica que ilustra el resultado de la medición en la que se midieron muestras gaseosas que tienen diferentes proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ y que contienen diversas concentraciones de oxígeno (hasta el 90%) y las mediciones se sometieron a un procedimiento de corrección de acuerdo con la presente divulgación, en el que la representación gráfica de las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ real y las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ medidas se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, y las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ se normalizan en base a la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ mínima.

Mejor modo para realizar la invención

Una realización preferida de la presente invención se describirá en lo sucesivo en el presente documento con referencia a los dibujos adjuntos. La realización está adaptada para un caso en el que una concentración de $^{13}\text{CO}_2$ o una proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ en una muestra de ensayo de respiración se determina espectrométricamente después de la administración de un fármaco de diagnóstico de urea marcado con un isótopo

¹³CI. Ensayo de respiración

5 Antes de que el fármaco para diagnóstico de urea se administre a un paciente, la respiración del paciente se muestrea en una bolsa de muestreo de respiración. El volumen de la bolsa de muestreo de respiración puede ser de aproximadamente 250 ml. Después, el fármaco de diagnóstico de urea se administra al paciente y, después de un lapso de 10 a 15 minutos, la respiración del paciente se muestrea en una bolsa de muestreo de respiración de la misma manera que en el muestreo de respiración previo.

10 La Figura 5 es una vista que ilustra el aspecto de la bolsa 1 de muestreo de respiración a conectar a las boquillas N₁ y N₂ del aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico. La bolsa 1 de muestreo de respiración incluye una cámara 1a de muestreo de respiración para muestrear la respiración del paciente después de la administración del fármaco de diagnóstico de urea y una cámara 1b de muestreo de respiración para muestrear la respiración del paciente antes de la administración del fármaco de diagnóstico de urea, estando las cámaras 1a y 1b de muestreo de respiración moldeadas integralmente y unidas entre sí para formar un solo cuerpo.

15 Una tubería 2a está fijada a un extremo de la cámara 1a de muestreo de respiración y una tubería 2b está fijada a un extremo de la cámara 1b de muestreo de respiración. Los extremos 5a y 5b inferiores de las cámaras 1a y 1b de muestreo de respiración están cerrados. Las tuberías 2a y 2b tienen cada una dos funciones, es decir, las tuberías 2a y 2b sirven no solo como puertos para soplado de respiración desde los que la respiración se sopla dentro de las cámaras 1a y 1b de muestreo de respiración, sino también para introducir las muestras de respiración desde las cámaras 1a y 1b de muestreo de respiración dentro del aparato espectrométrico cuando la bolsa de muestreo de respiración se conecta a las boquillas N₁ y N₂ del aparato.

20 Cuando se muestrea la respiración, un filtro 7a o 7b cilíndrico (como un filtro de cigarrillo) se ajusta en la tubería 2a o 2b, y después la respiración se sopla dentro de la bolsa 1 de muestreo de respiración. Los filtros 7a y 7b se usan para retirar la humedad en la respiración.

25 Como se muestra en la Figura 6, las válvulas 3a y 3b de retroceso de flujo se proporcionan en las tuberías 2a y 2b respectivamente para evitar que la respiración soplada en la bolsa de muestreo de respiración fluya hacia atrás.

30 Las tuberías 2a y 2b tienen cada una porción que tiene un menor diámetro interno (por ejemplo, una porción 4a o 4b de menor diámetro) para generar una resistencia al soplado de la respiración. La resistencia al soplado de la respiración permite que el paciente espire aire desde sus pulmones. Se ha confirmado experimentalmente que el aire espirado desde los pulmones de un paciente proporciona una concentración de CO₂ más estable que el aire presente en la cavidad oral del paciente.

35 Después de completarse el muestreo de la respiración, los filtros se retiran, y las tuberías 2a y 2b se insertan en las boquillas N₁ y N₂, respectivamente, del aparato espectrométrico. Las boquillas N₁ y N₂ tienen diferentes diámetros internos, y las tuberías 2a y 2b tienen diferentes diámetros externos correspondientes a los diámetros internos de las boquillas N₁ y N₂. Esto evita que las tuberías 2a y 2b se inserten en las boquillas N₂ y N₁ equivocadas, evitando de esta manera que las muestras de respiración obtenidas antes y después de la administración del fármaco de diagnóstico de urea se manipulen erróneamente.

40 Las boquillas N₁ y N₂ del aparato espectrométrico tienen proyecciones 6a y 6b, respectivamente, que están adaptadas para deshabilitar la función de las válvulas 3a y 3b de retroceso de flujo cuando las tuberías 2a y 2b se insertan en las boquillas N₁ y N₂.

45 Aunque los diámetros externos de las tuberías 2a y 2b son diferentes en esta realización, puede emplearse cualquier otra construcción para evitar el error de conexión entre las tuberías 2a y 2b y las boquillas N₁ y N₂. Por ejemplo, las tuberías pueden tener diferentes longitudes y las boquillas N₁ y N₂ del aparato espectrométrico pueden tener diferentes profundidades correspondientes a las longitudes de las tuberías. Con esta construcción, la más larga de las tuberías insertada erróneamente en una boquilla que tiene una menor profundidad falla a la hora de ajustarse perfectamente en la boquilla. Por lo tanto, un usuario detecta un error de conexión de las tuberías. Como alternativa, las tuberías pueden tener diferentes secciones transversales (por ejemplo, secciones transversales redondas, rectangulares o triangulares).

Tras completarse la conexión de la bolsa 1 de muestreo de respiración, el aparato espectrométrico realiza el siguiente control automático.

50 II. Aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico

La Figura 7 es un diagrama de bloques que ilustra la construcción global del aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico.

La bolsa de muestreo de respiración se ajusta al aparato de manera que una cámara de muestreo de respiración de la misma que contiene la respiración muestreada después de la administración del fármaco (denominado en lo

sucesivo en el presente documento "gas de muestra") y la otra cámara de muestreo de respiración de la misma que contiene la respiración (denominado en lo sucesivo en el presente documento "gas de base") muestreada antes de la administración del fármaco se conectan a las boquillas N_1 y N_2 , respectivamente. La boquilla N_1 se conecta a un puerto de una válvula V_1 de tres vías a través de una tubería de resina transparente (en lo sucesivo en el presente documento denominada simplemente "tubería") y la boquilla N_2 se conecta a un puerto de la válvula V_2 de tres vías a través de una tubería.

Se suministra un gas de referencia (cualquier gas que no tenga absorción a la longitud de onda para la medición, por ejemplo gas nitrógeno) desde una bombona de gas al aparato. El gas de referencia fluye a través de una trayectoria de flujo que se divide en dos trayectorias. Una trayectoria está conectada a través de un caudalímetro M_1 a una celda 11c de referencia. La otra trayectoria está conectada a través de un caudalímetro M_2 a un puerto de una válvula V_3 de tres vías. El gas de referencia fluye hacia la celda 11c de referencia y se descarga desde la misma.

Los otros puertos de la válvula V_3 de tres vías están conectados a otro puerto de la válvula V_1 de tres vías y a una primera celda 11a de muestra para medir una absorbancia de $^{12}\text{CO}_2$. Los otros puertos de la válvula V_2 de tres vías están conectados a una primera celda 11a de muestra a través de una válvula V_4 de dos vías y el otro puerto de la válvula V_1 de tres vías.

Un inyector 21 de gas (volumen: 60 cm^3) para inyectar cuantitativamente el gas de muestra o el gas de base está interpuesto entre la válvula V_3 de tres vías y la primera celda 11a de muestra. El inyector 21 de gas es un dispositivo de tipo jeringa que tiene un pistón y un cilindro. El pistón es impulsado por cooperación de un motor, un tornillo conectado al motor y una tuerca fijada al pistón (que se describirán posteriormente).

Como se muestra en la Figura 7, una cámara 11 de celdas tiene la primera celda 11a de muestra que tiene una longitud menor para medir en su interior una absorbancia de $^{12}\text{CO}_2$, una segunda celda 11b de muestra que tiene una mayor longitud para medir en su interior una absorbancia de $^{13}\text{CO}_2$, y la celda 11c de referencia a través de la cual se hace pasar el gas de referencia. La primera celda 11a de muestra se comunica con la segunda celda 11b de muestra. El gas de muestra o el gas de base se introduce en la primera celda 11a de muestra y después en la segunda celda 11b y se descargan desde la misma. El gas de referencia se introduce en la celda 11c de referencia y después se descarga desde la misma. Específicamente, la primera y segunda celdas 11a y 11b de muestra tienen longitudes de 13 mm y 250 mm, respectivamente, y la celda 11c de referencia tiene una longitud de 236 mm.

Una tubería de descarga que se extiende desde la segunda celda 11b de muestra está provista de un sensor 18 de O_2 . Como el sensor 18 de O_2 pueden utilizarse los sensores de oxígeno disponibles en el mercado, tales como el sensor de gas de electrolito sólido (por ejemplo, sensor de zirconio) y un sensor de gas electroquímico (por ejemplo, sensor de celda galvánica).

Un carácter L de referencia denota una fuente de luz infrarroja que tiene dos guías 23a y 23b para guiar los rayos infrarrojos para la irradiación. La generación de los rayos infrarrojos puede conseguirse de cualquier manera. Por ejemplo, puede usarse un calentador cerámico (temperatura superficial: $450\text{ }^\circ\text{C}$) y similares. Se proporciona un obturador 12 rotatorio para bloquear periódicamente los rayos infrarrojos adyacentes a la fuente L de luz infrarroja. Los rayos infrarrojos emitidos desde la fuente L de luz infrarroja se transmiten a la primera celda 11a de muestra y la celda 11c de referencia a través de una primera trayectoria de luz, y a la segunda celda 11b de muestra a través de una segunda trayectoria de luz (véase la Figura 8).

Un carácter D de referencia denota un detector infrarrojo para detectar los rayos infrarrojos transmitidos a través de las celdas. El detector de infrarrojo D tiene un primer filtro 24a de longitud de onda y un primer elemento 25a de detección dispuesto en la primera trayectoria de luz, y un segundo filtro 24b de longitud de onda y un segundo elemento 25b de detección dispuesto en la segunda trayectoria de luz.

El primer filtro 24a de longitud de onda (ancho de banda: aproximadamente 20 nm) deja pasar un rayo infrarrojo que tiene una longitud de onda de aproximadamente 4.280 nm que se usará para la medición de la absorbancia de ^{12}CO . El segundo filtro 24b de longitud de onda (ancho de banda: aproximadamente 50 nm) deja pasar un rayo infrarrojo que tiene una longitud de onda de aproximadamente 4.412 nm que se usará para la medición de la absorbancia de $^{13}\text{CO}_2$. Puede utilizarse como el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección cualquier elemento capaz de detectar los rayos infrarrojos. Por ejemplo, se usa un sensor infrarrojo semiconductor tal como PbSe.

El primer filtro 24a de longitud de onda y el primer elemento 25a de detección se alojan en un paquete 26a cargado con un gas inerte tal como Ar. Análogamente, el segundo filtro 24b de longitud de onda y el segundo elemento 25b de detección se alojan en un paquete 26b cargado con un gas inerte.

El detector D de infrarrojo en su conjunto se mantiene a una temperatura constante ($25\text{ }^\circ\text{C}$) mediante un calentador y un elemento de Peltier. Las temperaturas interiores de los paquetes 26a y 26b se mantienen a $0\text{ }^\circ\text{C}$ mediante un elemento de Peltier.

La cámara 11 de celdas está formada de acero inoxidable y se intercala vertical y lateralmente entre placas 12 metálicas (por ejemplo, placas de latón). Se proporciona un calentador 13 en los lados superior, inferior y lateral de la cámara de celda. La cámara 11 de celdas se sella con aislantes 14 tal como espuma de poliestireno con el

calentador 13 interpuesto entre ellos. Aunque no se muestra, se proporciona un sensor de temperatura (por ejemplo, un sensor de temperatura de platino) para medir la temperatura de la cámara 11 de celdas en la cámara 11 de celdas.

5 La cámara 11 de celdas tiene dos niveles. La primera celda 11a de muestra y la celda 11c de referencia están dispuestas en un nivel y la segunda celda 11b de muestra está dispuesta en el otro nivel.

La primera trayectoria de luz se extiende a través de la primera celda 11a de muestra y la celda 11c de referencia que están dispuestas en serie, y la segunda trayectoria de luz se extiende a través de la segunda celda 11b de muestra. Los caracteres de referencia 15, 16 y 17 denotan ventanas de transmisión de zafiro a través de las cuales se transmiten los rayos infrarrojos.

10 La Figura 9 es un diagrama de bloques que ilustra un mecanismo para ajustar la temperatura de la cámara 11 de celdas. El mecanismo de ajuste de la temperatura está constituido por el sensor 32 de temperatura proporcionado en la cámara 11 de celdas, un sustrato 31 de ajuste de la temperatura y el calentador 13. La temperatura y el sustrato 31 de ajuste de la temperatura pueden ajustarse de cualquier manera. Por ejemplo, el ajuste de la temperatura puede conseguirse cambiando la proporción de utilización de una corriente pulsada que fluye a través del calentador 13 en base a una señal de medición de temperatura del sensor 32 de temperatura. El calentador 13 se controla en base a este procedimiento de ajuste de la temperatura tal como para mantener la cámara 11 de celdas a una temperatura constante (40 °C).

Las Figuras 10A y 10B son una vista en planta y una vista lateral, respectivamente, del inyector 21 de gas para inyectar cuantitativamente una muestra gaseosa.

20 El inyector 21 de gas incluye un cilindro 21b dispuesto en una base 21a, un pistón 21c insertado en el cilindro 21b y una tuerca 21d móvil conectada al pistón 21c, un tornillo 21e de alimentación engranado de forma roscada con la tuerca 21d y un motor 21f para hacer girar el tornillo 21e de alimentación, que están dispuestos por debajo de la base 21a.

25 El motor 21f es accionado para rotación de avance y retroceso mediante un circuito de transmisión no mostrado. A medida que el tornillo 21e de alimentación se hace girar por la rotación del motor 21f, la tuerca 21d se mueve hacia adelante o hacia atrás dependiendo de la dirección rotacional del tornillo de 21e de alimentación. El pistón 21c avanza hacia una posición indicada por una línea discontinua en la Figura 10A. De esta manera, el inyector 21 de gas puede controlarse flexiblemente para introducir y extraer la muestra gaseosa en/del cilindro 21b.

IIIa. Procedimiento de medición 1

30 El procedimiento de medición incluye medición de un gas de referencia, medición de gas de base, medición de gas de referencia, medición de gas de muestra y medición de gas de referencia, que debe realizarse en este orden. Como alternativa, la medición de gas de base, medición de gas de referencia y medición de gas de base y medición de gas de muestra, medición de gas de referencia y medición de gas de muestra puede realizarse en este orden. En el último caso, la medición de gas de base y la medición de gas de muestra se realizaron cada una dos veces y, por lo tanto, la eficacia de la operación se reduce. El primer procedimiento de medición que es más eficaz se describirá posteriormente en el presente documento.

Durante la medición, el gas de referencia fluye constantemente a través de la celda 11c de referencia y el caudal del mismo siempre se mantiene constante mediante el caudalímetro M_1 .

IIIa-1. Medición de referencia

40 Como se muestra en la Figura 11, el gas de referencia limpio se hace pasar a través de una trayectoria de flujo y la cámara 11 de celdas del aparato espectrométrico a una velocidad de 200 ml/minuto durante aproximadamente 15 segundos para limpiar la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de celdas.

45 A su vez, como se muestra en la Figura 12, la trayectoria de flujo de gas se cambia y después el gas de referencia se hace pasar a través de la misma para limpiar la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de celdas. Después de un lapso de aproximadamente 30 segundos, la intensidad de la luz se mide mediante los elementos 25a y 25b de detección.

En base a la medición de referencia, se calculan las absorbancias.

La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante $^{12}R_1$ y $^{13}R_1$, respectivamente.

IIIa-2. Medición del gas de base

50 El gas de base se aspira dentro del inyector 21 de gas desde la bolsa de muestra de respiración, evitándose que el gas de referencia fluya a través de la primera y segunda celdas 11a y 11b de muestra (véase la Figura 13).

Posteriormente, el gas de base es empujado mecánicamente hacia fuera a una velocidad constante (60 ml/minuto) por el inyector 21 de gas, como se muestra en la Figura 14, y al mismo tiempo la intensidad de luz se mide mediante los elementos 25a y 25b de detección.

5 La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante ^{12}B y ^{13}B , respectivamente.

IIIa-3. Medición de referencia

La limpieza de la trayectoria de flujo de gas y las celdas y la medición de intensidad de luz en el gas de referencia se realizan de nuevo (véanse las Figuras 11 y 12).

10 La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante $^{12}\text{R}_2$ y $^{13}\text{R}_2$, respectivamente.

IIIa-4. Medición del gas de muestra

El gas de muestra se aspira en el inyector 21 de gas desde la bolsa de muestreo de respiración, evitándose que el gas de referencia fluya a través de la primera y segunda celdas 11a y 11b de muestra (véase la Figura 15).

15 Posteriormente, el gas de muestra es empujado mecánicamente hacia fuera a una velocidad constante (60 ml/minuto) mediante el inyector 21 de gas, como se muestra en la Figura 16 y, al mismo tiempo, la intensidad de luz se mide mediante los elementos 25a y 25b de detección.

La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante ^{12}S y ^{13}S , respectivamente.

IIIa-5. Medición de referencia

20 La limpieza de la trayectoria de flujo de gas y las celdas y la medición de intensidad de luz en el gas de referencia se realizan de nuevo (véanse las Figuras 11 y 12).

La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante $^{12}\text{R}_3$ y $^{13}\text{R}_3$, respectivamente.

IIIb. Procedimiento de medición 2

25 En el procedimiento de medición 1, las concentraciones de CO_2 del gas de base y el gas de muestra no están ajustadas al mismo nivel.

Si el gas de base y el gas de muestra están al mismo nivel de concentración que el CO_2 , los intervalos de las curvas de calibrado de $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ que se usarán para la determinación de las concentraciones pueden estrecharse. Usando intervalos limitados de las curvas de calibrado, la precisión de medición puede aumentarse.

30 De acuerdo con el procedimiento de medición 2, las concentraciones de CO_2 del gas de base y el gas de muestra se ajustan para que estén sustancialmente al mismo nivel. En primer lugar, las concentraciones de CO_2 del gas de base y el gas de muestra se miden en una medición preliminar. Si la concentración de CO_2 del gas de base obtenida en la medición preliminar es mayor que la concentración de CO_2 del gas de muestra obtenido en la medición preliminar, el gas de base se diluye a un nivel de concentración de CO_2 equivalente al del gas de muestra, y la medición de la concentración se realiza sobre el gas base y después sobre el gas de muestra en una medición principal.

35 Si la concentración de CO_2 del gas de base obtenida en la medición preliminar es menor que la concentración de CO_2 del gas de muestra obtenida en la medición preliminar, la concentración de CO_2 del gas de base se mide en la medición preliminar. El gas de muestra se diluye a un nivel de concentración de CO_2 equivalente al del gas de base y después se mide la concentración de CO_2 del mismo.

40 El procedimiento de medición 2 incluye medición de gas de base preliminar, medición de gas de muestra preliminar, medición de gas de referencia, medición de gas de base, medición de gas de referencia, medición de gas de base y medición de gas de referencia, que se realizan en este orden.

IIIb-1. Medición preliminar del gas de base

45 Se hace pasar gas de referencia limpio a través de la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de celdas del aparato espectrométrico para limpiar la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de celdas y, al mismo tiempo, se mide una intensidad de luz de referencia.

50 A su vez, el gas base se aspira al inyector 21 de gas desde la bolsa de muestreo de respiración, y después es empujado mecánicamente hacia fuera a un caudal constante mediante el inyector 21 de gas. En este momento, la intensidad de la luz transmitida a través del gas de base se mide mediante el elemento 25a de detección para determinar una absorbancia, y la concentración de CO_2 del gas de base se determina en base a la absorbancia

usando una curva de calibrado.

IIIb-2. Medición preliminar del gas de muestra

5 Se hace pasar gas de referencia limpio a través de la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de celdas del aparato espectrométrico para limpiar la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de celdas y, al mismo tiempo, se mide una intensidad de luz de referencia.

10 A su vez, el gas de muestra se aspira al interior del inyector 21 de gas desde la bolsa de muestreo de respiración y después es empujado mecánicamente hacia fuera a un caudal constante mediante el inyector 21 de gas. En este momento, la intensidad de la luz transmitida a través del gas de muestra se mide mediante el elemento 25a de detección para determinar una absorbancia, y la concentración de CO₂ del gas de muestra se determina en base a la absorbancia usando la curva de calibrado.

IIIb-3. Medición de referencia

Se cambia la trayectoria de flujo de gas y después el gas de referencia se hace pasar a través de la misma para limpiar la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de celdas. Después de un lapso de aproximadamente 30 segundos, la intensidad de la luz se mide mediante los elementos 25a y 25b de detección.

15 La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante ¹²R₁ y ¹³R₁, respectivamente.

IIIb-4. Medición del gas de base

20 La concentración de CO₂ del gas de base obtenido por el primer elemento 25a de detección en "IIIb-1. Medición preliminar del gas de base" se compara con la concentración de CO₂ del gas de muestra obtenido por el primer elemento de detección 25a en "IIIb-2. Medición preliminar del gas de muestra". Si la concentración de CO₂ del gas de base es mayor que la concentración de CO₂ del gas de muestra, el gas de base se diluye con un gas de referencia en el inyector 21 de gas a un nivel de concentración de CO₂ equivalente al del gas de muestra, y después la medición de la intensidad de luz se realiza en el gas de base diluido de esta manera.

25 Puesto que las concentraciones de CO₂ de las dos muestras de respiración se ajustan para que estén sustancialmente al mismo nivel por dilución, los intervalos de las curvas de calibrado de ¹²CO₂ y ¹³CO₂ a usar pueden estrecharse.

30 Debe hacerse notar que el procedimiento de medición 2 de esta realización está caracterizado porque las concentraciones de CO₂ de las dos muestras de respiración se ajustan para que estén sustancialmente al mismo nivel, y no necesariamente requiere emplear una etapa de mantenimiento de la concentración de CO₂ a un nivel constante como se describe en el documento JPB 4(1992)-124141. El uso de intervalos limitados de las curvas de calibrado pueden conseguirse simplemente ajustando las concentraciones de CO₂ del gas de base y el gas de muestra sustancialmente al mismo nivel. Puesto que las concentraciones de CO₂ del gas de base y el gas de muestra varían dentro de un intervalo del 1% al 5% en la medición real, es muy difícil mantener siempre las concentraciones de CO₂ a un nivel constante.

35 Si la concentración de CO₂ del gas de base es menor que la concentración de CO₂ del gas de muestra, el gas de base no se diluirá y la medición se realiza en el gas de base.

El gas de base es empujado mecánicamente hacia fuera a un caudal constante por el inyector 21 de gas y la intensidad de la luz se mide mediante los elementos 25a y 25b de detección.

40 La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante ¹²B y ¹³B, respectivamente.

IIIb-5. Medición de referencia

La limpieza de la trayectoria de flujo de gas y las celdas y la medición de la intensidad de luz en el gas de referencia se realizan de nuevo.

45 La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante ¹²R₂ y ¹³R₂, respectivamente.

IIIb-6. Medición del gas de muestra

Si el gas de base en "IIIb-4. Medición del gas de base" está diluido, el gas de muestra se aspira desde la bolsa de muestreo de respiración, y después es empujado mecánicamente hacia fuera a un caudal constante por el inyector 21 de gas. En ese momento, la intensidad de la luz se mide por los elementos 25a y 25b de detección.

50

Si el gas de base en "IIIb-4. Medición del gas de base" no está diluido, el gas de muestra se diluye con el gas de referencia a un nivel de concentración de CO₂ equivalente al del gas de base en el inyector 21 de gas, y después la intensidad de la luz transmitida a través del gas de muestra se mide mediante los elementos 25a y 25b de detección.

5 La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante ¹²S y ¹³S, respectivamente.

IIIb-7. Medición de referencia

La limpieza de la trayectoria de flujo de gas y las celdas y la medición de intensidad de luz en el gas de referencia se realizan de nuevo.

10 La intensidad de la luz obtenida de esta manera por el primer y segundo elementos 25a y 25b de detección se representa mediante ¹²R₃ y ¹³R₃, respectivamente.

IV. Procesamiento de datos

IV-1. Cálculo de las absorbancias para el gas de base

15 Las absorbancias ¹²Abs(B) y ¹³Abs(B) de ¹²CO₂ y ¹³CO₂ en el gas de base se calculan en base a la intensidad de luz transmitida ¹²R₁, ¹³R₁, ¹²R₂ y ¹³R₂ para el gas de referencia y la intensidad de luz transmitida ¹²B y ¹³B para el gas de base obtenidas en el procedimiento de medición 1 o en el procedimiento de medición 2.

La absorbancia ¹²Abs(B) de ¹²CO₂ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$^{12}\text{Abs(B)} = -\log[2 \cdot ^{12}\text{B}/(^{12}\text{R}_1 + ^{12}\text{R}_2)]$$

La absorbancia ¹³Abs(B) de ¹³CO₂ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$^{13}\text{Abs(B)} = -\log[2 \cdot ^{13}\text{B}/(^{13}\text{R}_1 + ^{13}\text{R}_2)]$$

20 Puesto que el cálculo de las absorbancias está basado en la intensidad de luz obtenida en la medición del gas de base y los promedios (¹²R₁ + ¹²R₂)/2 y (¹³R₁ + ¹³R₂)/2 de la intensidad de luz obtenidos en las mediciones de referencia realizadas antes y después de la medición del gas de base, puede eliminarse la influencia de un desplazamiento (una influencia relacionada con el tiempo sobre la medición). Por lo tanto, cuando un aparato se conecta, no hay necesidad de esperar a que el aparato alcance un equilibrio térmico (normalmente tarda varias horas).

25 Cuando se emplea el procedimiento de medición para la medición del gas de base, la medición del gas de referencia y la medición del gas de base y la medición del gas de muestra, la medición del gas de referencia y la medición del gas de muestra como se describe al comienzo de "IIIa", la absorbancia ¹²Abs(B) de ¹²CO₂ en el gas de base se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$30 \quad ^{12}\text{Abs(B)} = -\log[(^{12}\text{B}_1 + ^{12}\text{B}_2)/2 \cdot ^{12}\text{R}]$$

y la absorbancia ¹³Abs(B) de ¹³CO₂ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$^{13}\text{Abs(B)} = -\log[(^{13}\text{B}_1 + ^{13}\text{B}_2)/2 \cdot ^{13}\text{R}]$$

35 en las que ¹²R y ¹³R son la intensidad de luz transmitida por el gas de referencia, ¹²B₁ y ¹³B₁ son la intensidad de luz transmitida para el gas de base obtenidas antes de la medición del gas de referencia y ¹²B₂ y ¹³B₂ son la intensidad de luz transmitida para el gas de base obtenidas después de la medición del gas de referencia.

IV-2. Cálculo de las absorbancias para el gas de muestra

Las absorbancias ¹²Abs(S) y ¹³Abs(S) de ¹²CO₂ y el ¹³CO₂ en el gas de muestra se calculan en base a la intensidad de luz transmitida ¹²R₂, ¹³R₂, ¹²R₃ y ¹³R₃ para el gas de referencia y la intensidad de luz transmitida ¹²S y ¹³S para el gas de muestra obtenido en el procedimiento de medición 1 o en el procedimiento de medición 2.

40 La absorbancia ¹²Abs(S) de ¹²CO₂ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$^{12}\text{Abs(S)} = -\log[2 \cdot ^{12}\text{S}/(^{12}\text{R}_2 + ^{12}\text{R}_3)]$$

La absorbancia ¹³Abs(S) de ¹³CO₂ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$^{13}\text{Abs(S)} = -\log[2 \cdot ^{13}\text{S}/(^{13}\text{R}_2 + ^{13}\text{R}_3)]$$

45 Puesto que el cálculo de las absorbancias está basado en la intensidad de la luz obtenida en la medición del gas de muestra y los promedios de la intensidad de luz obtenidos en las mediciones de referencia realizados antes y después de la medición del gas de referencia, la influencia de un desplazamiento puede eliminarse.

Cuando se emplea el procedimiento de medición para la medición del gas de base, la medición del gas de referencia y la medición del gas base y la medición del gas de muestra, la medición del gas de referencia y la medición del gas de muestra como se ha descrito al comienzo de "IIIa", la absorbancia $^{12}\text{Abs}(S)$ de $^{12}\text{CO}_2$ en el gas de muestra se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$5 \quad ^{12}\text{Abs}(S) = -\log[(^{12}\text{S}_1 + ^{12}\text{S}_2)/2 \cdot ^{12}\text{R}]$$

y la absorbancia $^{13}\text{Abs}(S)$ de $^{13}\text{CO}_2$ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$^{13}\text{Abs}(S) = -\log[(^{13}\text{S}_1 + ^{13}\text{S}_2)/2 \cdot ^{13}\text{R}]$$

10 en las que ^{12}R y ^{13}R son la intensidad de luz transmitida para el gas de referencia, $^{12}\text{S}_1$ y $^{13}\text{S}_1$ son la intensidad de luz transmitida para el gas de muestra obtenidas antes de la medición del gas de referencia y $^{12}\text{S}_2$ y $^{13}\text{S}_2$ son la intensidad de luz transmitida para el gas de muestra obtenidas después de la medición del gas de referencia.

IV-3. Cálculo de concentraciones

La concentración de $^{12}\text{CO}_2$ y la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ se calcula en el uso de las curvas de calibrado.

15 Las curvas de calibrado para $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ se preparan en base a la medición realizada usando las muestras gaseosas de concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ conocidas y muestras gaseosas de concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ conocidas, respectivamente.

20 Para la preparación de la curva de calibrado para $^{12}\text{CO}_2$, se miden las absorbancias de $^{12}\text{CO}_2$ para diferentes concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ dentro de un intervalo de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 6%. Las concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ y las absorbancias de $^{12}\text{CO}_2$ se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, y la curva se determina por el procedimiento de mínimos cuadrados. Se emplea una curva cuadrática de aproximación, que incluye errores relativamente pequeños, como la curva de calibrado en esta realización.

25 Para la preparación de la curva de calibrado para $^{13}\text{CO}_2$, se miden las absorbancias de $^{13}\text{CO}_2$ para diferentes concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ dentro de un intervalo de aproximadamente el 0,00% a aproximadamente el 0,07%. Las concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ y absorbancias de $^{13}\text{CO}_2$ se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, y la curva se determina por el procedimiento de mínimos cuadrados. Se emplea una curva cuadrática de aproximación, que incluye errores relativamente pequeños como la curva de calibrado en esta realización.

30 De forma estricta, la absorbancia de $^{13}\text{CO}_2$ determinada por la medición individual de los gases que respectivamente contienen $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ puede ser diferente de la absorbancia de $^{13}\text{CO}_2$ determinada midiendo un gas que contiene tanto $^{12}\text{CO}_2$ como $^{13}\text{CO}_2$. Esto se debe a que cada uno de los filtros de longitud de onda tiene un ancho de banda y el espectro de absorción de $^{12}\text{CO}_2$ solapa parcialmente con el espectro de absorción de $^{13}\text{CO}_2$. Puesto que los gases que contienen tanto $^{12}\text{CO}_2$ como $^{13}\text{CO}_2$ deben medirse en este procedimiento de medición, el solapamiento de estos espectros debe corregirse para la preparación de las curvas de calibrado. Las curvas de calibrado a emplear en esta medición se someten a la corrección para el solapamiento de los espectros de absorción.

35 Para la preparación de la curva de calibrado para la concentración de $^{12}\text{CO}_2$, se miden las absorbancias de $^{12}\text{CO}_2$ para 20 concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ diferentes dentro de un intervalo de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 6%. Las concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ y las absorbancias de $^{12}\text{CO}_2$ se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, como se muestra en la Figura 17A.

La curva, que pasa a través de los puntos de datos respectivos, se determina por el procedimiento de mínimos cuadrados. Una curva cuadrática de aproximación incluye el error mínimo. Por lo tanto, la curva cuadrática de aproximación se emplea como la curva de calibrado para $^{12}\text{CO}_2$ en esta realización.

40 A su vez, se seleccionan cinco puntos de datos que están localizados alrededor de la concentración de $^{12}\text{CO}_2$ del gas base determinados previamente en base a la curva de calibrado para $^{12}\text{CO}_2$. Los cinco puntos de datos están dentro de un intervalo de concentración del 1,5%, que supone un 25% de todo el intervalo de concentración (6%) de la curva de calibrado mostrada en la Figura 17A. Después, los datos dentro del intervalo de concentración limitado se usan para la preparación de una nueva curva de calibrado (véase la Figura 17B). Se confirma que la preparación de la curva de calibrado dentro del intervalo de datos limitado mejora la adaptación de los datos a la curva de aproximación, reduciendo de esta manera notablemente los errores asociados con la preparación de la curva de calibrado. La concentración de $^{12}\text{CO}_2$ del gas de base se determina en base a la absorbancia $^{12}\text{Abs}(B)$ del gas de base usando la nueva curva de calibrado para $^{12}\text{CO}_2$.

La concentración de $^{12}\text{CO}_2$ del gas de muestra se determina de la misma manera.

50 Para la preparación de la curva de calibrado para la concentración de $^{13}\text{CO}_2$, se miden las absorbancias de $^{13}\text{CO}_2$ para 20 concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ diferentes dentro de un intervalo de aproximadamente el 0,00% a aproximadamente el 0,07%. Las concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ y las absorbancias de $^{13}\text{CO}_2$ se representan como abscisa y ordenada, respectivamente, como se muestra en la Figura 18A.

La curva, que pasa a través de los puntos de datos respectivos, se determina por el procedimiento de mínimos cuadrados. Una curva cuadrática de aproximación incluye el error mínimo. Por lo tanto, la curva cuadrática de aproximación se emplea como la curva de calibrado para $^{13}\text{CO}_2$ en esta realización.

5 A su vez, se seleccionan cinco puntos de datos que están localizados alrededor de la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ del gas de base determinada previamente en base a la curva de calibrado para $^{13}\text{CO}_2$. Los cinco puntos de datos están dentro de un intervalo de concentración del 0,015%, que supone aproximadamente 1/4 del intervalo de concentración total (0,07%) de la curva de calibrado mostrada en la Figura 18A. Después, los datos dentro del intervalo de concentración limitado se usan para la preparación de una nueva curva de calibrado (véase la Figura 18B). Se confirma que la preparación de la curva de calibrado dentro del intervalo de datos limitado mejora la adaptación de los datos a la curva de aproximación, reduciendo de esta manera notablemente los errores asociados con la preparación de la curva de calibrado. La concentración de $^{13}\text{CO}_2$ del gas de base se determina en base a la absorbancia ^{13}Abs (B) del gas de base usando la nueva curva de calibrado para $^{13}\text{CO}_2$.

La concentración de $^{13}\text{CO}_2$ del gas de muestra se determina de la misma manera.

15 La concentración de $^{12}\text{CO}_2$ y la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ del gas de base se representan como $^{12}\text{Conc(B)}$ y $^{13}\text{Conc(B)}$, respectivamente. La concentración de $^{12}\text{CO}_2$ y la concentración de $^{13}\text{CO}_2$ del gas de muestra se representan mediante $^{12}\text{Conc(S)}$ y $^{13}\text{Conc(S)}$, respectivamente.

IV-4. Cálculo de las proporciones de concentración

Se determina la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ a $^{12}\text{CO}_2$. Las proporciones de concentración en el gas base y en el gas de muestra se expresan como $^{13}\text{Conc(B)}/^{12}\text{Conc(B)}$ y $^{13}\text{Conc(S)}/^{12}\text{Conc(S)}$, respectivamente.

20 Como alternativa, las proporciones de concentración en el gas de base y en el gas de muestra pueden definirse como $^{13}\text{Conc(B)}/^{12}\text{Conc(B)} + ^{13}\text{Conc(B)}$ y $^{13}\text{Conc(S)}/^{12}\text{Conc(S)} + ^{13}\text{Conc(S)}$, respectivamente. Puesto que la concentración de $^{12}\text{CO}_2$ es mucho mayor que la concentración de $^{13}\text{CO}_2$, las proporciones de concentración expresadas de la primera manera y de la última manera son sustancialmente iguales.

IV-5a. Corrección de las proporciones de concentración

25 Como se ha descrito en los "ANTECEDENTES TÉCNICOS", las proporciones de concentración obtenidas de la manera mencionada anteriormente se desvían de las concentraciones reales, dependiendo de la concentración de $^{12}\text{CO}_2$.

30 Aunque la causa de la desviación aún no se ha elucidado, la desviación supuestamente resulta de cambios en las características espectroscópicas tales como reflectancia, índice de refracción y luz parásita, dependiendo de la concentración de $^{12}\text{CO}_2$ y de las características de error del procedimiento de mínimos cuadrados empleado para la preparación de las curvas de calibrado.

35 Si la proporción de concentración se determina sin corregir la desviación, puede resultar un error crítico. Por lo tanto, se miden las absorbancias ^{12}Abs y ^{13}Abs de $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ en muestras gaseosas que tienen la misma proporción de concentración pero diferentes concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ y las concentraciones de $^{13}\text{CO}_2$ y $^{12}\text{CO}_2$ y las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ de las muestras gaseosas se determinan usando las curvas de calibrado. Después, las concentraciones $^{12}\text{Conc}$ de $^{12}\text{CO}_2$ y las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ se representan como abscisa y ordenada, respectivamente.

El resultado se muestra en la Figura 1.

40 Las proporciones de concentración representadas como ordenada en el gráfico de la Figura 1 no están normalizadas. Las proporciones de concentración pueden normalizarse mediante un fácil procesamiento de los datos. La Figura 19 ilustra un gráfico obtenido mediante normalización de las proporciones de concentración en el que una proporción de concentración en una muestra gaseosa de la menor concentración de CO_2 se considera como "1". (Las proporciones de concentración normalizadas de esta manera se denominan en lo sucesivo en el presente documento "proporciones de concentración normalizadas").

45 Para obtener una curva de aproximación que se adapte a estos datos representados, se emplea el procedimiento de mínimos cuadrados para la aproximación de los datos. Se sabe experimentalmente que una función de cuarto grado expresada mediante la siguiente ecuación (1) proporciona la curva de aproximación más precisa.

$$F(x) = ax^4 + bx^3 + cx^2 + dx + e \dots (1)$$

50 en la que F es una proporción de concentración normalizada, de a a d son coeficientes, e es una constante y x es una concentración de $^{12}\text{CO}_2$. Por lo tanto, la función de cuarto orden (1) se usa como una ecuación de corrección. Como alternativa, puede usarse una función de spline.

Las proporciones de concentración $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ normalizadas se calculan a partir de la ecuación de corrección (1) en base a las concentraciones $^{12}\text{Conc(B)}$ y $^{12}\text{Conc(S)}$ de $^{12}\text{CO}_2$ en las muestras de respiración del paciente.

Después, las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}(\text{B})/^{12}\text{Conc}(\text{B})$ y $^{13}\text{Conc}(\text{S})/^{12}\text{Conc}(\text{S})$ del gas de base y el gas de muestra obtenidas en la medición se dividen respectivamente por las proporciones de concentración normalizadas calculadas a partir de la ecuación de corrección (1). De esta manera, las proporciones de concentración corregidas se obtienen de la siguiente manera:

5 **Proporción de concentración corregida = $^{13}\text{Conc}(\text{B})/[^{12}\text{Conc}(\text{B})\cdot F(^{12}\text{Conc}(\text{B}))]$**

Proporción de concentración corregida = $^{13}\text{Conc}(\text{S})/[^{12}\text{Conc}(\text{S})\cdot F(^{12}\text{Conc}(\text{S}))]$

IV-5b. Corrección de las proporciones de concentración

Las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ del gas de base y el gas de muestra se someten a una corrección para la concentración de oxígeno de acuerdo con la presente divulgación.

10 Las proporciones de concentración $^{13}\text{CO}_2$ se corrigen usando un gráfico (Figura 2) en el que las mediciones de la proporción de concentración $^{13}\text{CO}_2$ se representan con respecto a los contenidos de oxígeno de las muestras gaseosas.

Más específicamente, las proporciones de concentración $^{13}\text{CO}_2$ normalizadas se obtienen a partir del gráfico mostrado en la Figura 2 en base a las concentraciones de oxígeno en las muestras de respiración que se miden mediante el sensor de O_2 . Después, las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ del gas de base y el gas de muestra se dividen respectivamente por las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ normalizadas. De esta manera, pueden obtenerse las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ corregidas dependientes de las concentraciones de oxígeno.

15 IV-6. Determinación del cambio en ^{13}C

20 Se calcula una diferencia en ^{13}C entre el gas de muestra y el gas de base a partir de la siguiente ecuación:

$\Delta^{13}\text{C} = [\text{Proporción de concentración del gas de muestra} - \text{proporción de concentración del gas de base}] \times 10^3 / [\text{Proporción de concentración del gas de base}]$

(Unidad: 0,025 mm (milésima de pulgada))

V. Modificación

25 La presente invención no está limitada a la realización descrita anteriormente. En la realización mencionada anteriormente, se determinan las concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ del gas de base y el gas de muestra, después se calculan las proporciones de concentración de los mismos y las proporciones de concentración se someten a la corrección de la concentración de oxígeno. Como alternativa, las proporciones de concentración pueden determinarse después de determinar las concentraciones $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ del gas de base y del gas de muestra, y las concentraciones de $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$ se corrigen mediante la corrección de la concentración de oxígeno.

30

VI. Experimentos

VI-1.

Se midieron las absorbancias de las muestras gaseosas que contienen respectivamente $^{12}\text{CO}_2$ en concentraciones $^{12}\text{Conc}$ del 1%, 2%, 3%, 4%, 5% y 6% con una proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ del 1,077% de acuerdo con el aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico. Las concentraciones $^{12}\text{Conc}$ de $^{12}\text{CO}_2$ y las concentraciones $^{13}\text{Conc}$ de $^{13}\text{CO}_2$ de las muestras gaseosas se determinaron en base a las absorbancias medidas usando las curvas de calibrado. Las concentraciones $^{12}\text{Conc}$ de $^{12}\text{CO}_2$ y las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ se representaron como abscisa y ordenada, respectivamente, como se muestra en la Figura 20.

35

Los valores máximo y mínimo de las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ fueron 1,083% y 1,076%, respectivamente, y la diferencia entre ellas era del 0,007%.

40

A su vez, las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ se corrigieron usando la ecuación de corrección (1), proporcionando de esta manera una curva menos ondulada como se muestra en la Figura 21. En la Figura 21, los valores máximo y mínimo de las proporciones de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ fueron del 1,078% y 1,076%, respectivamente, y la diferencia entre ellas era del 0,0015%.

45 Por lo tanto, la corrección con la ecuación de corrección (1) redujo notablemente la variación en la proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$.

VI-2.

Se midieron las absorbancias de las muestras gaseosas que contienen respectivamente $^{12}\text{CO}_2$ en concentraciones $^{12}\text{Conc}$ del 1%, 2%, 3%, 4%, 5% y 6% con una proporción de concentración $^{13}\text{Conc}/^{12}\text{Conc}$ del 1,065% de acuerdo con el aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico. La $^{12}\text{Conc}$ y $^{13}\text{Conc}$ se determinaron en base a las

50

absorbancias medidas usando las curvas de calibrado mostradas en las Figuras 17A y 18A. Las concentraciones ^{12}C de $^{12}\text{CO}_2$ y las proporciones de concentración $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ se representaron como abscisa y ordenada, respectivamente, como se muestra en la Figura 22.

5 Los valores máximo y mínimo de las proporciones de concentración $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ fueron del 1,077% y 1,057%, respectivamente, y la diferencia entre ellas era del 0,02%.

10 A su vez, las proporciones de concentración $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ se determinaron usando las curvas de calibrado mostradas en las Figuras 17A y 18A y después usando las curvas de calibrado de intervalo limitado mostradas en las Figuras 17B y 18B, proporcionando de esta manera una curva menos ondulante en la Figura 23. En la Figura 23, los valores máximo y mínimo de las proporciones de concentración $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ fueron del 1,066% y 1,064%, respectivamente, y la diferencia entre ellas era del 0,002%.

Por lo tanto, el aparato de la presente invención, en el que las curvas de calibrado se produjeron de nuevo, redujo notablemente la variación en la proporción de concentración $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$.

VI-3.

15 Se midieron las absorbancias de las muestras gaseosas que tenían diferentes proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ conocidas y que contenían diversas concentraciones de oxígeno (hasta el 90%), y después las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ se determinaron en base a las absorbancias medidas usando las curvas de calibrado. Adicionalmente, las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ determinadas de esta manera se corrigieron usando una línea de corrección como se muestra en la Figura 2.

20 Las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ reales y las proporciones de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ corregidas de esta manera se normalizaron y se representaron como abscisa y ordenada, respectivamente, como se muestra en la Figura 24.

25 En la Figura 24, la relación entre la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ real y la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ medida es de aproximadamente 1:1 (o el alcance de la curva de ajuste en la Figura 24 es de aproximadamente 1). En comparación con la técnica anterior mostrada en la Figura 4, en la que la relación entre la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ real y la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$ medida es de aproximadamente 1:0,3 (o el alcance de la curva de ajuste es de aproximadamente 0,3), la precisión de medición mejoró drásticamente realizando la corrección.

De esta manera, la corrección usando la línea de corrección mejoró notablemente la precisión de la medición de la proporción de concentración de $^{13}\text{CO}_2$.

30 VI-4.

Se midió la concentración de $^{12}\text{CO}_2$ del mismo gas de muestra que contiene dióxido de carbono una pluralidad de veces mediante el aparato para medición espectrométrica de un gas isotópico.

35 Después de una hora de calentamiento del aparato, un procedimiento de medición que consistía en medición del gas de referencia, medición del gas de muestra, medición del gas de referencia, medición del gas de muestra y medición del gas de referencia se realizó diez veces en el mismo gas de muestra. La concentración de $^{12}\text{CO}_2$ se determinó en cada ciclo del procedimiento de medición de acuerdo con el procedimiento A, en el que la absorbancia de $^{12}\text{CO}_2$ en el gas de muestra se determinó en base a los valores promedio obtenidos en las mediciones de gas de referencia realizadas antes y después de la medición del gas de muestra y de acuerdo con el procedimiento B de la técnica anterior, en el que la absorbancia de $^{12}\text{CO}_2$ en el gas de muestra se determinaba en base al valor obtenido en la medición de referencia solo antes de la medición del gas de muestra.

40 En la Tabla 1 se muestran los resultados del cálculo de las concentraciones de acuerdo con el procedimiento A. En la Tabla 1, las concentraciones obtenidas en la segunda y posteriores mediciones se normalizaron respecto a una concentración obtenida en la primera medición como "1". La desviación típica de los datos de concentración calculados de acuerdo con el procedimiento A fue de 0,0009.

45

Tabla 1

1	2	3	4	5
1	1,0011	0,9996	0,9998	1,0011
6	7	8	9	10
0,9982	1	1,0014	1,0005	1,0006

En la Tabla 2 se muestran los resultados del cálculo de las concentraciones de acuerdo con el procedimiento B. En la Tabla 2, las concentraciones obtenidas en la segunda y posteriores mediciones se normalizaron respecto a una concentración obtenida en la primera medición como "1". La desviación típica de los datos de concentración calculados de acuerdo con el procedimiento B era de 0,0013.

5

1	2	3	4	5
1	1,0024	1,0001	0,9996	1,0018
6	7	8	9	10
0,9986	1	1,0022	1,0014	1,0015

Como puede entenderse a partir de lo anterior, el aparato de la presente invención, en el que las absorbancias se determinan en base a la intensidad de la luz medida en el gas de muestra y un promedio de la intensidad de luz medida en el gas de referencia, proporciona los datos de concentración con poca variación.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para medir espectrométricamente un gas isotópico que está adaptado para determinar concentraciones de una pluralidad de gases componentes, por ejemplo, $^{12}\text{CO}_2$ y $^{13}\text{CO}_2$, en una muestra de ensayo gaseosa, introduciendo la muestra de ensayo gaseosa en dos celdas (11a, 11b), midiendo después la intensidad de la luz transmitida a través de la muestra de ensayo gaseosa a longitudes de onda adecuadas para los gases componentes respectivos y procesando los datos de intensidad de luz, en el que se proporcionan dos celdas (11a, 11b) de muestra y una celda (11c) de referencia, las dos celdas (11a, 11b) de muestra para recibir la muestra de ensayo gaseosa introducida en su interior están dispuestas en paralelo a lo largo de trayectorias de luz entre una fuente (L) de luz y un fotorreceptor (D) y tienen diferentes longitudes, y la celda (11c) de referencia cargada con un gas de referencia que no tiene absorción a las longitudes de onda para la medición está dispuesta entre una celda (11a) más corta de las dos celdas de muestra y el fotorreceptor (D) o entre la fuente (L) de luz y la celda (11a) de muestra más corta, se proporciona un primer medio (21) de generación de flujo de gas para inyectar constantemente la muestra de ensayo gaseosa durante la medición a través de las celdas (11a, 11b) de muestra a un caudal constante, y **caracterizado porque** se proporciona un segundo medio de generación de flujo de gas para hacer pasar constantemente el gas de referencia durante la medición a través de la celda (11c) de referencia a un caudal constante.
2. Un aparato como se expone en la reivindicación 1, **caracterizado** adicionalmente **por** medios (12, 13, 14, 31, 32) de mantenimiento de la temperatura para mantener las celdas (11a, 11b) de muestra que reciben la muestra de ensayo gaseosa introducida en su interior y la celda (11c) de referencia a una temperatura constante.

FIG. 1
(TÉCNICA ANTERIOR)

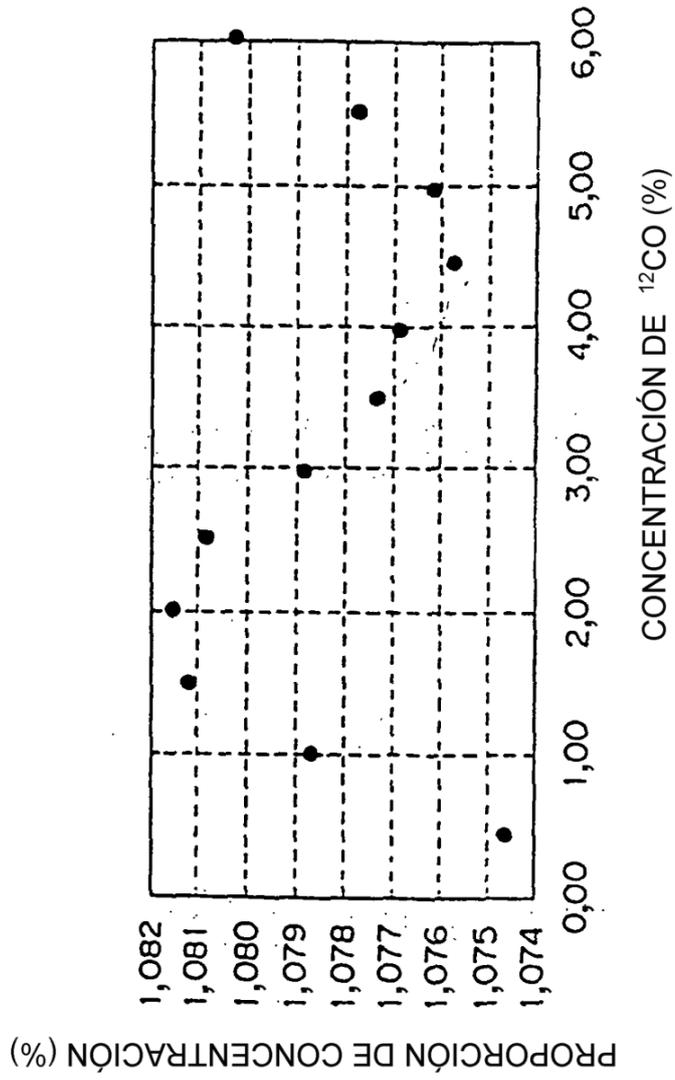


FIG. 2
(TÉCNICA ANTERIOR)

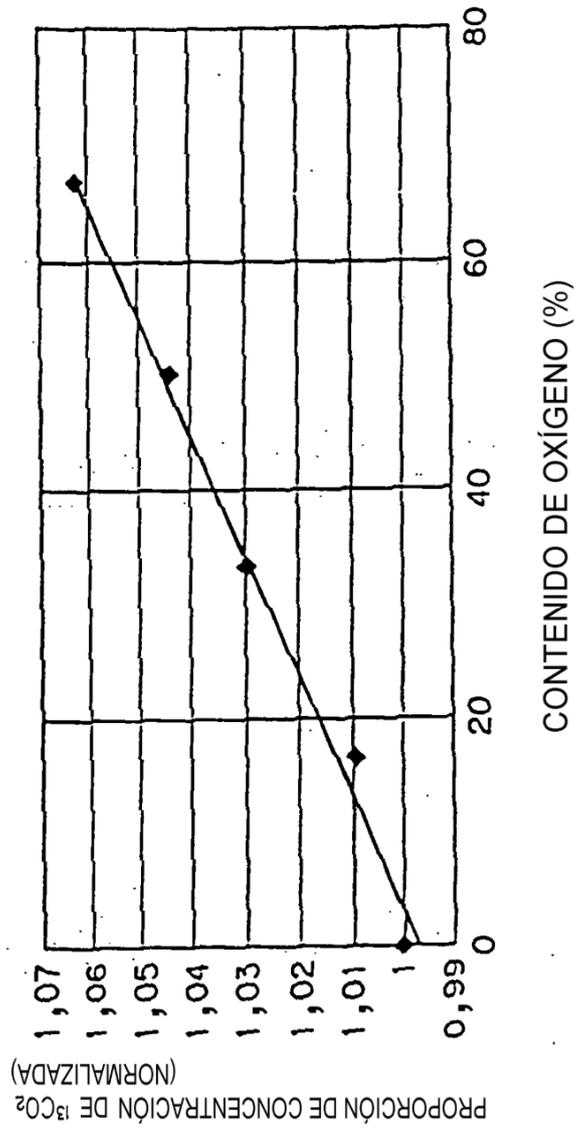


FIG. 3
(TÉCNICA ANTERIOR)

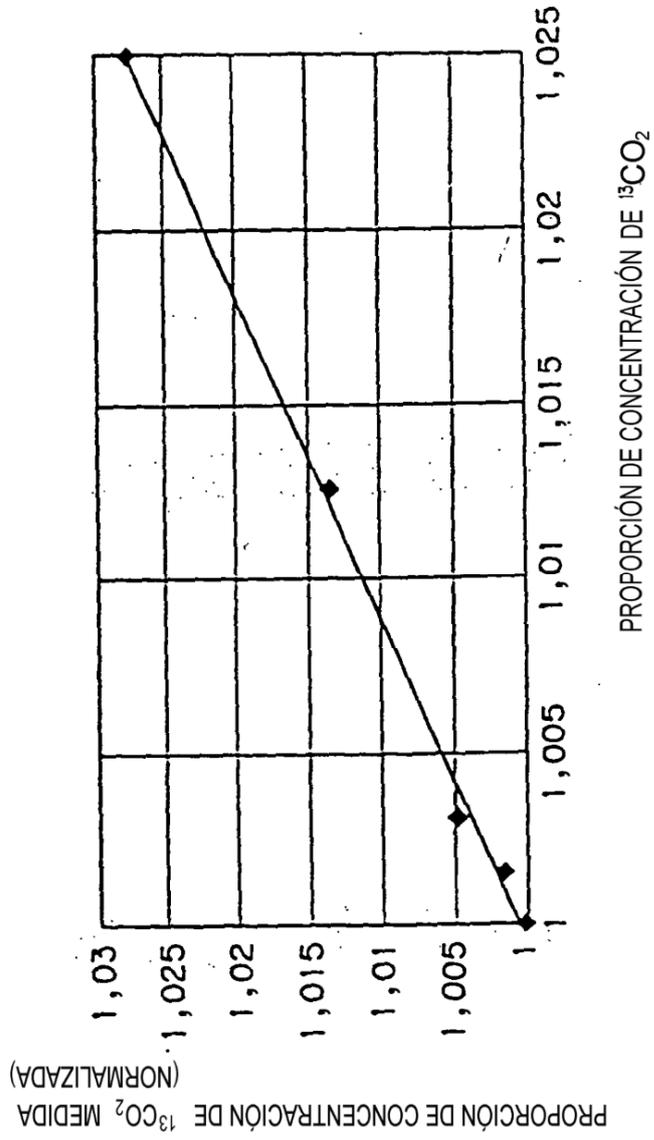


FIG. 4
(TÉCNICA ANTERIOR)

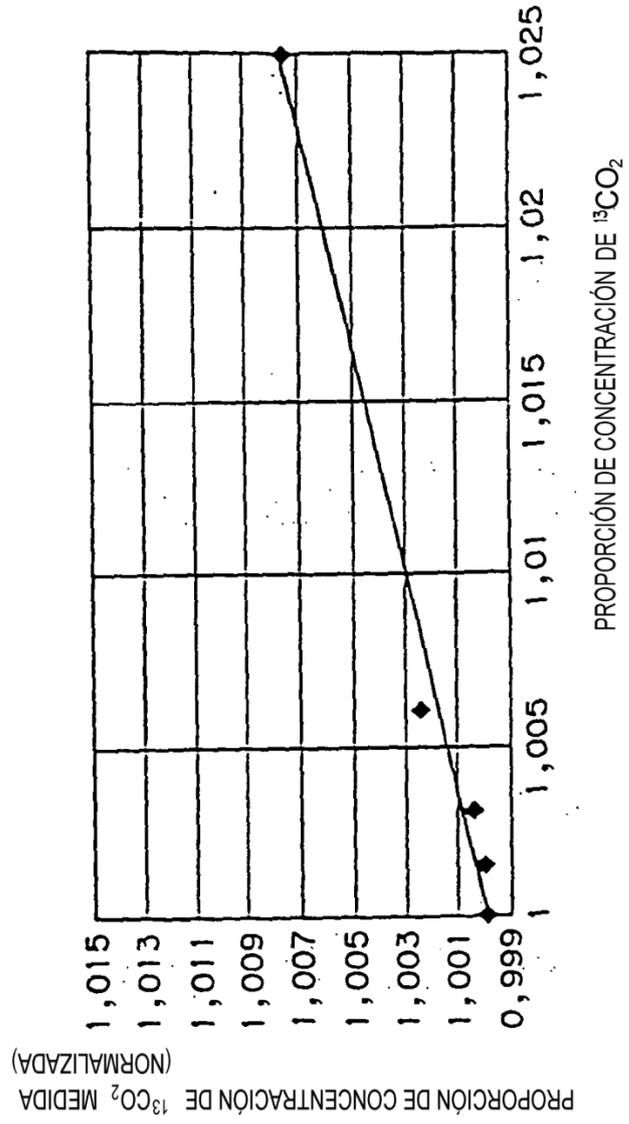


FIG. 5

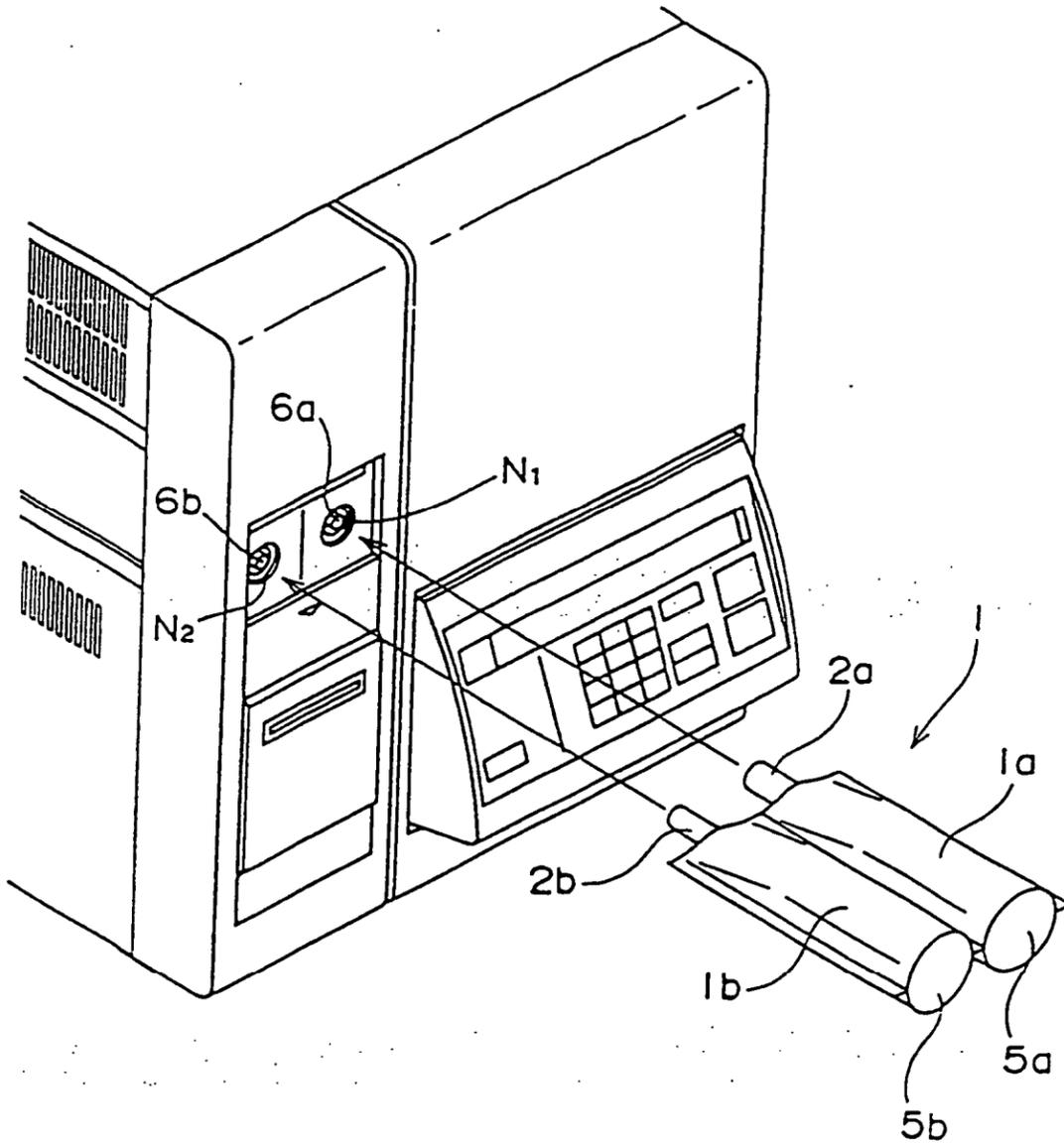


FIG. 6

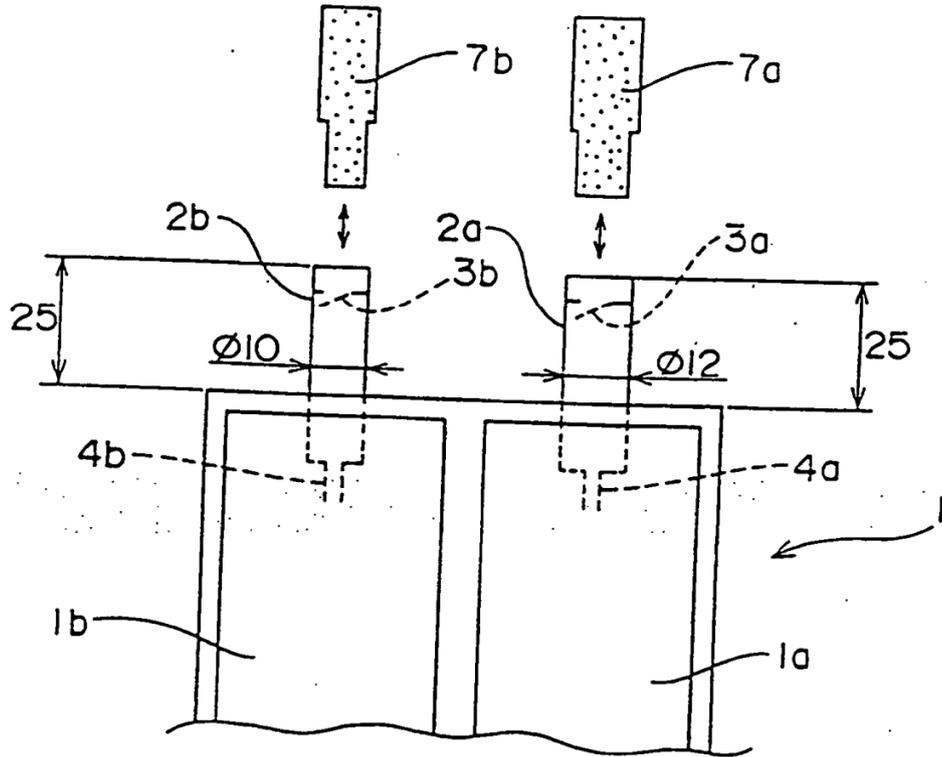


FIG. 7

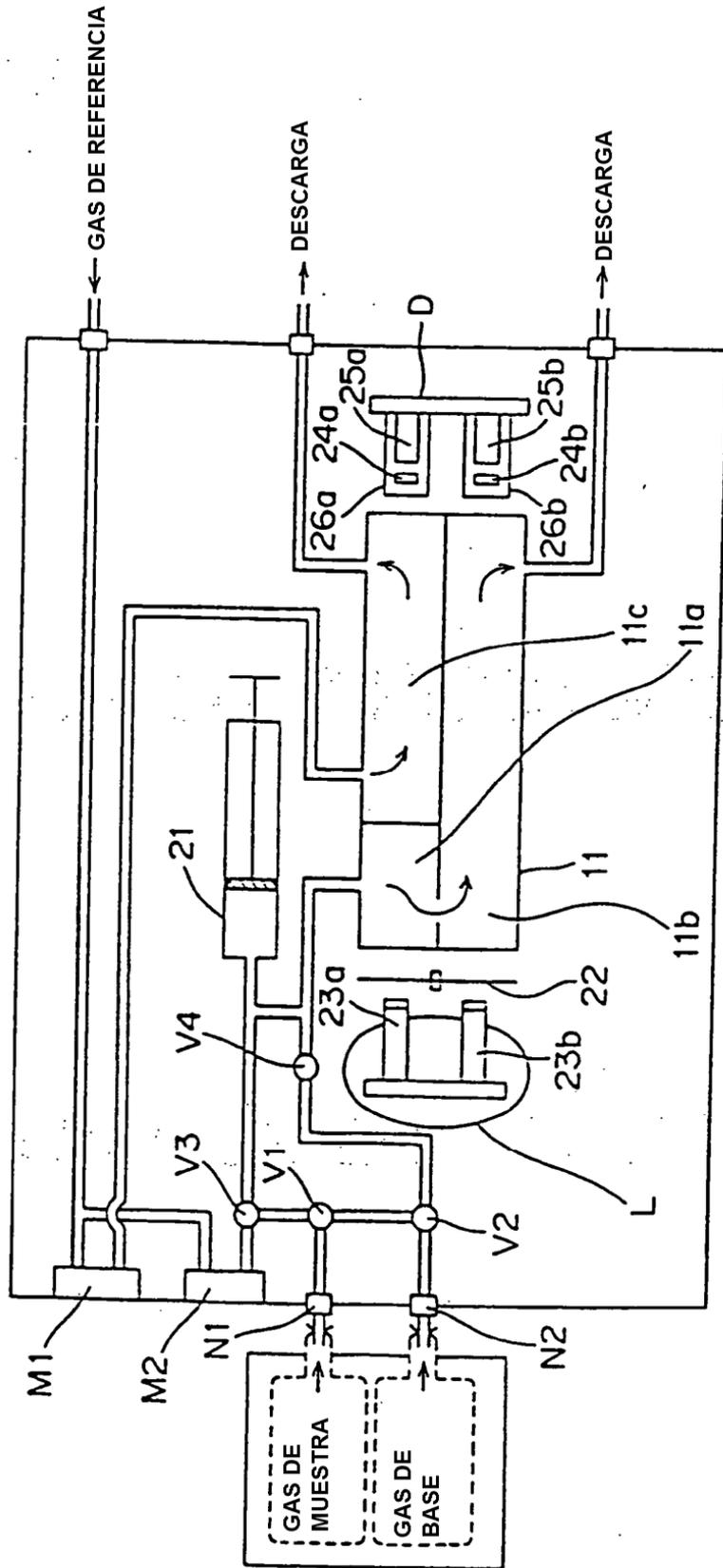


FIG. 8

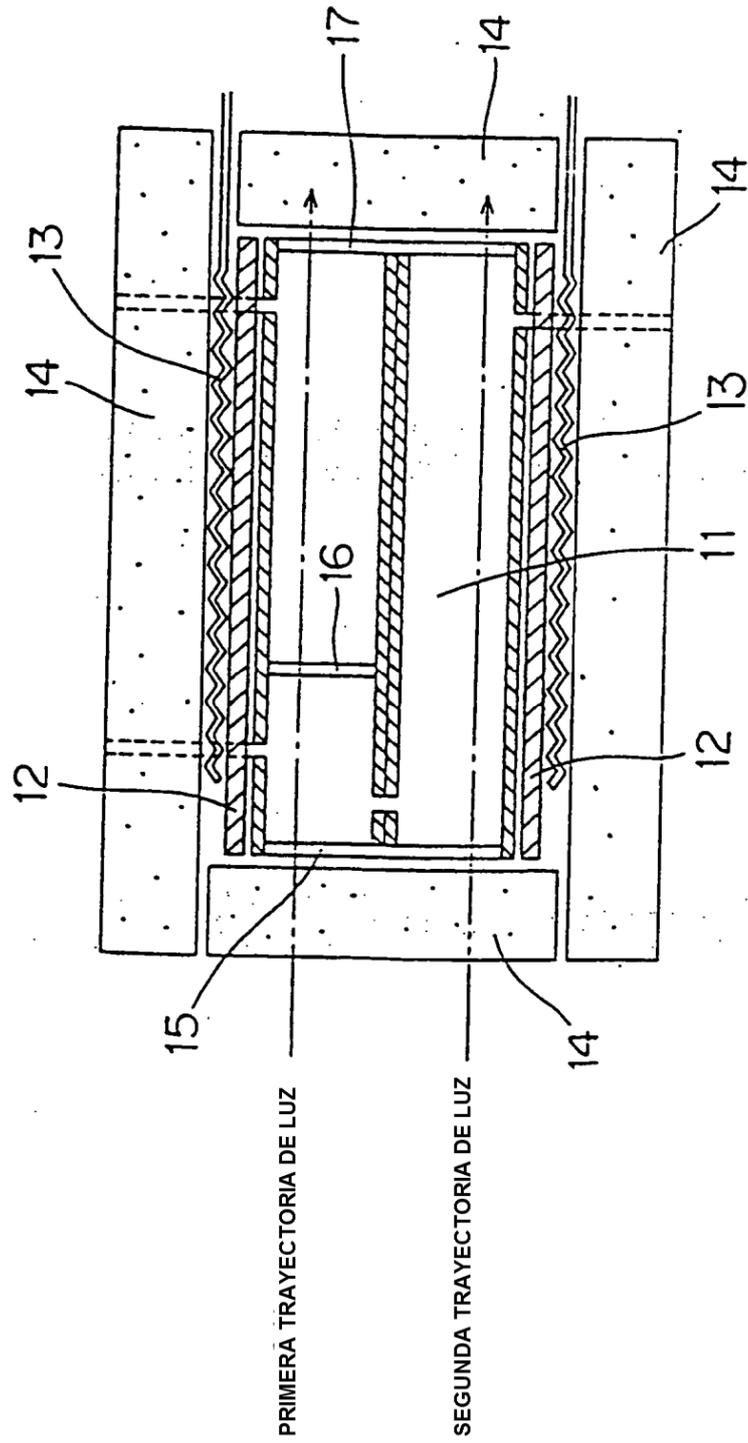


FIG. 9

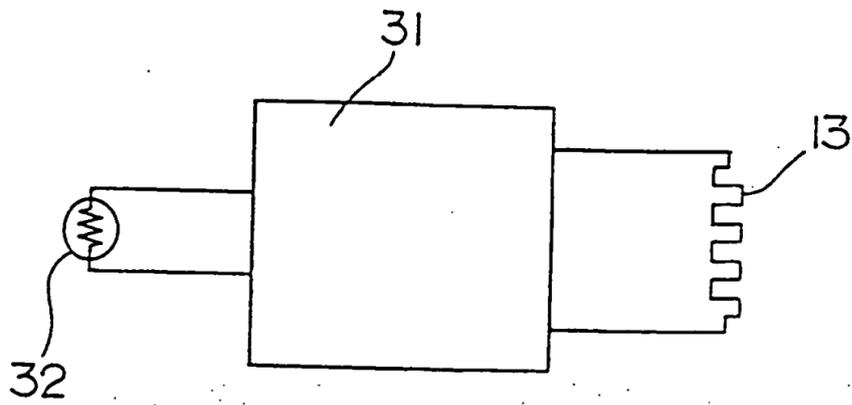


FIG. 10A

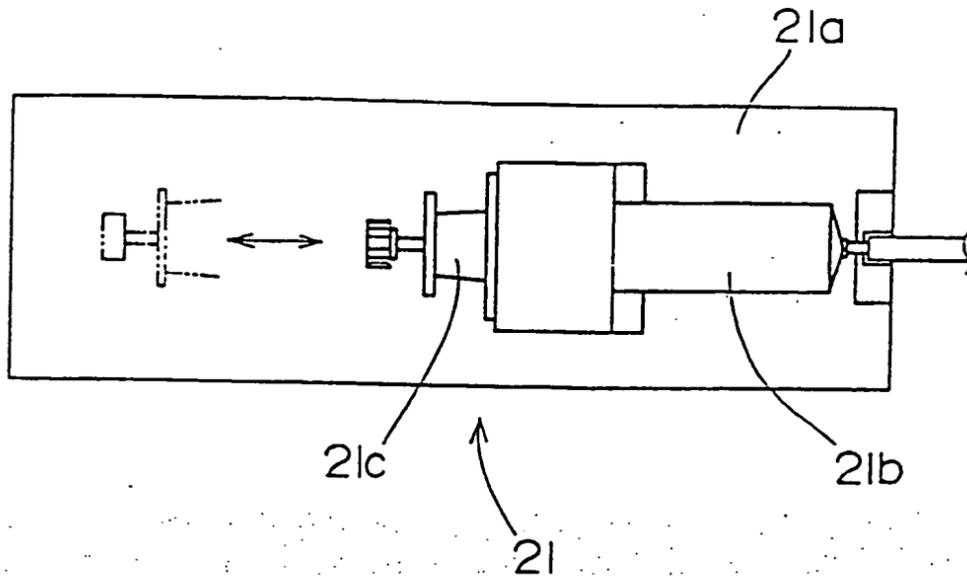


FIG. 10B

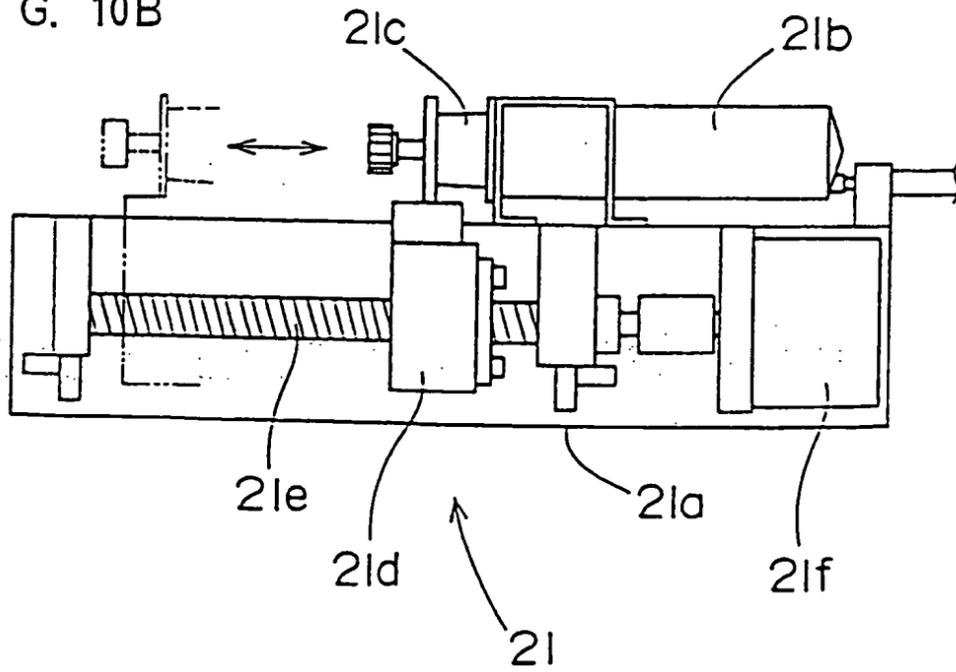


FIG. 11

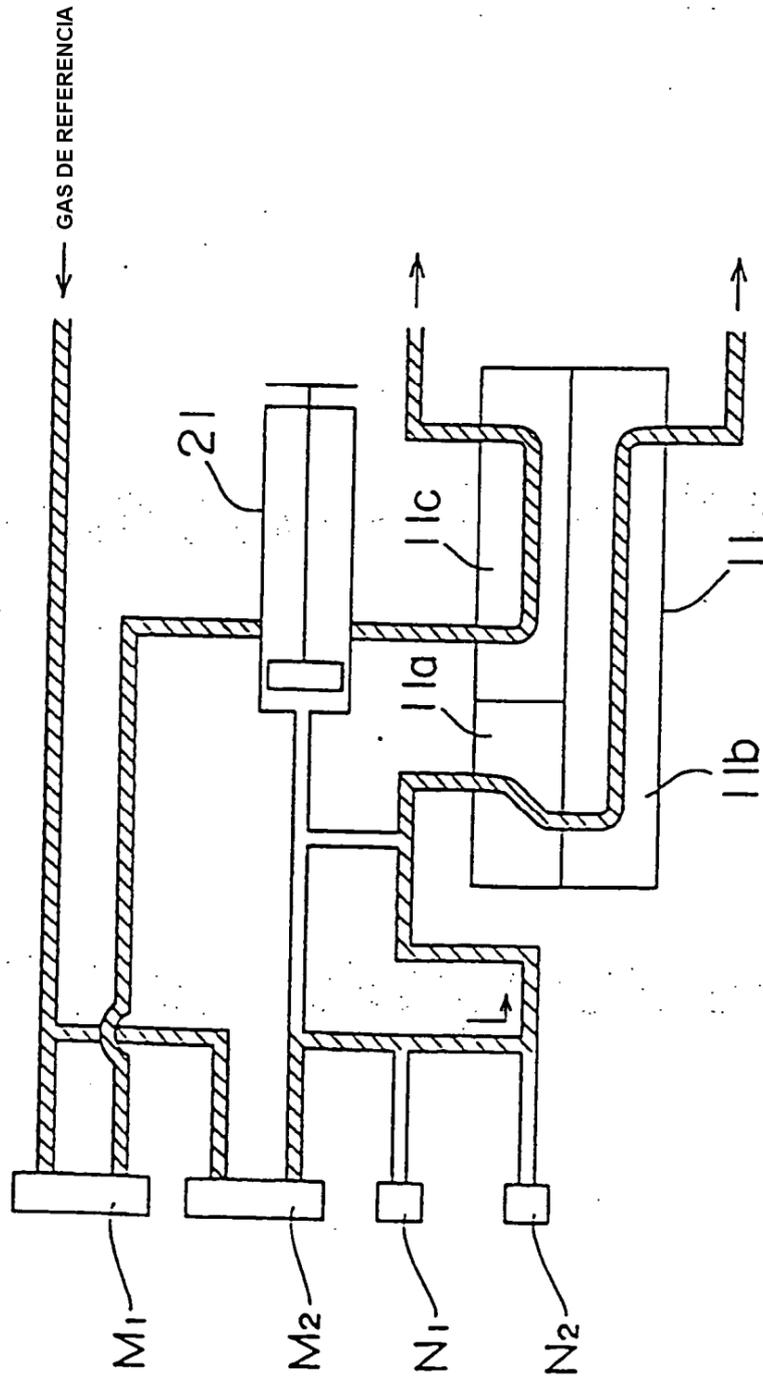


FIG. 12

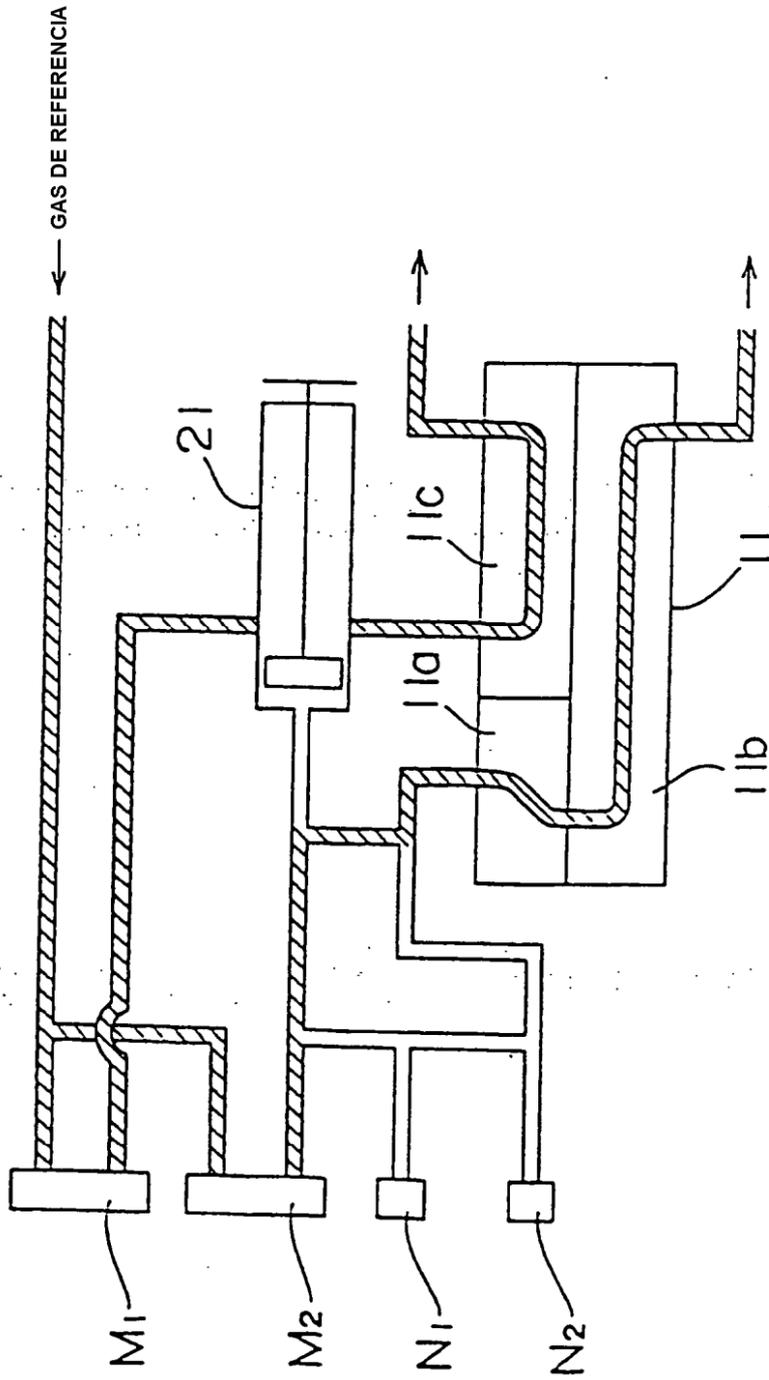


FIG. 13

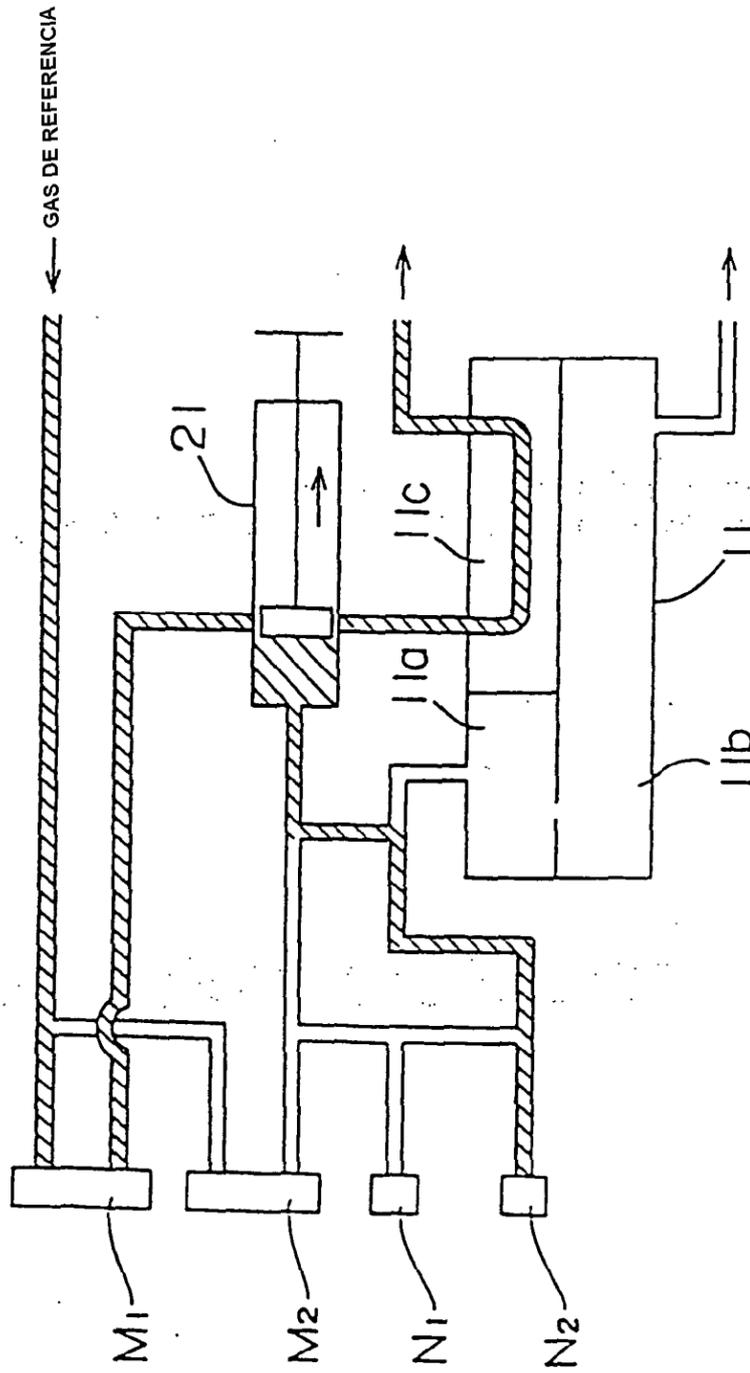


FIG. 14

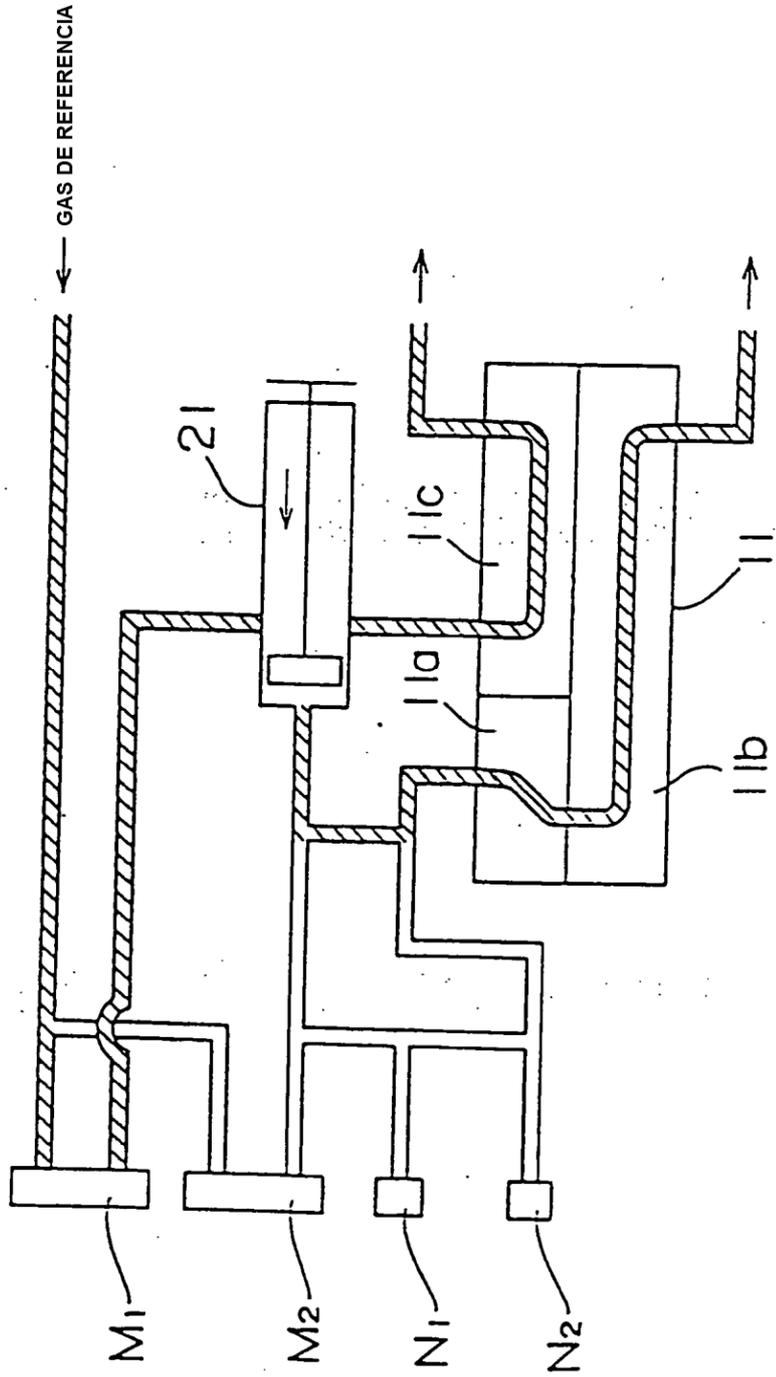


FIG. 15

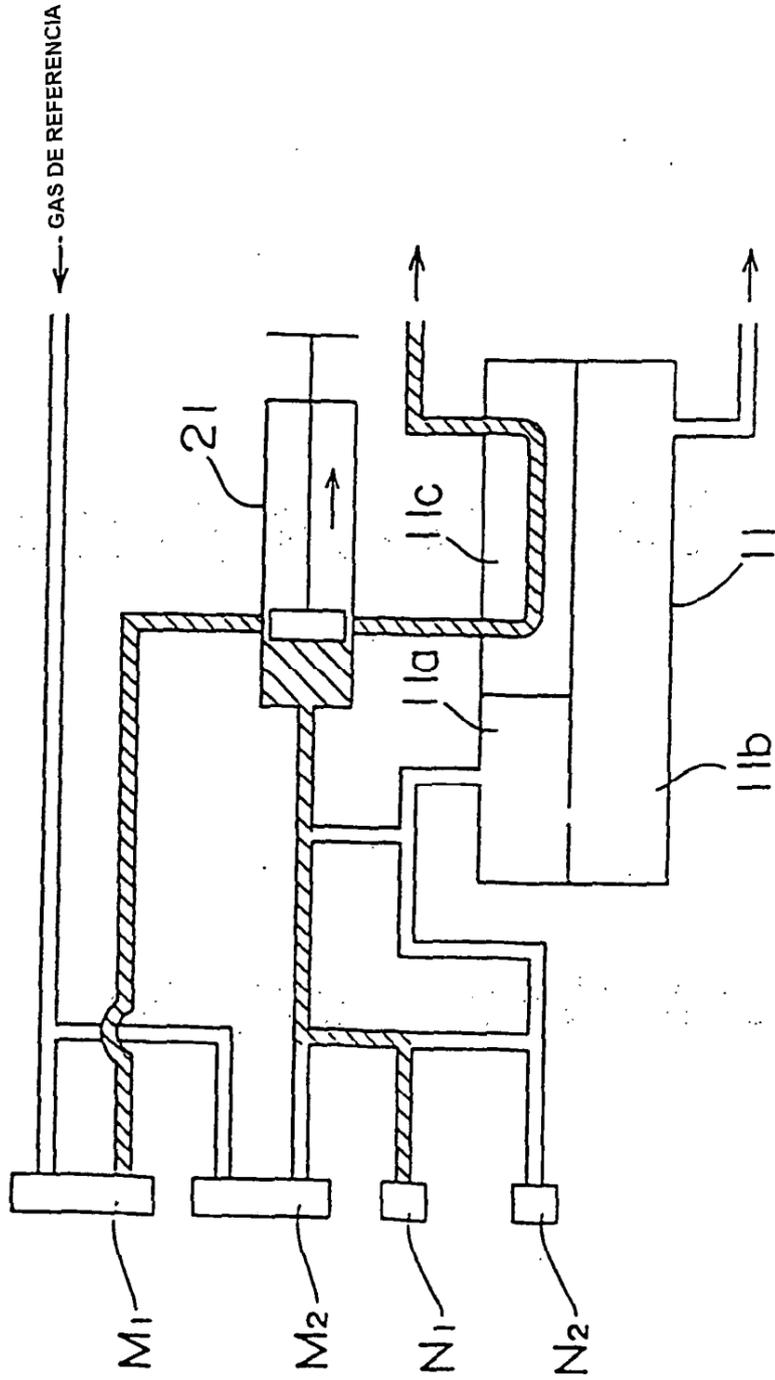


FIG. 16

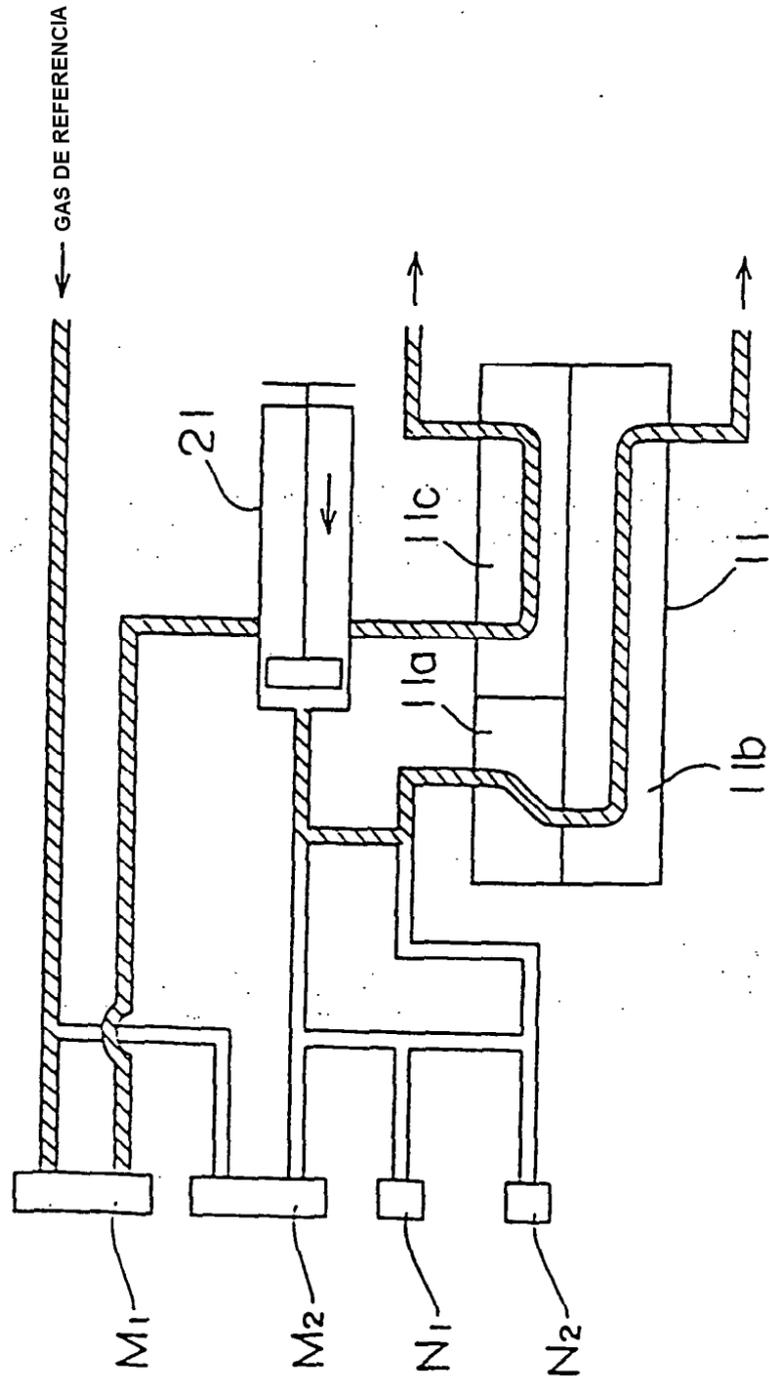


FIG. 17A

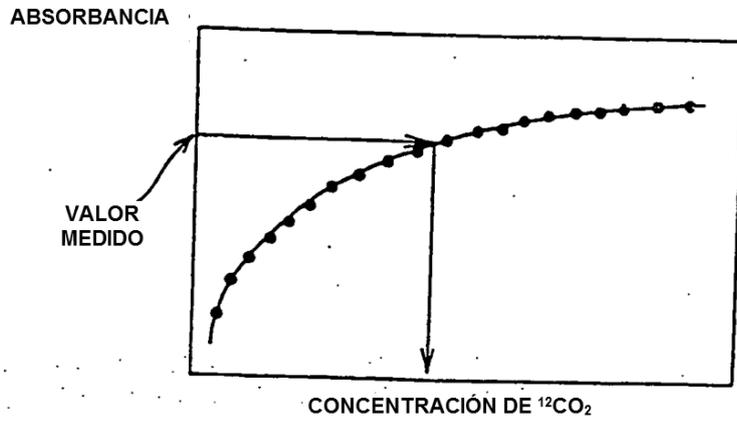


FIG. 17B

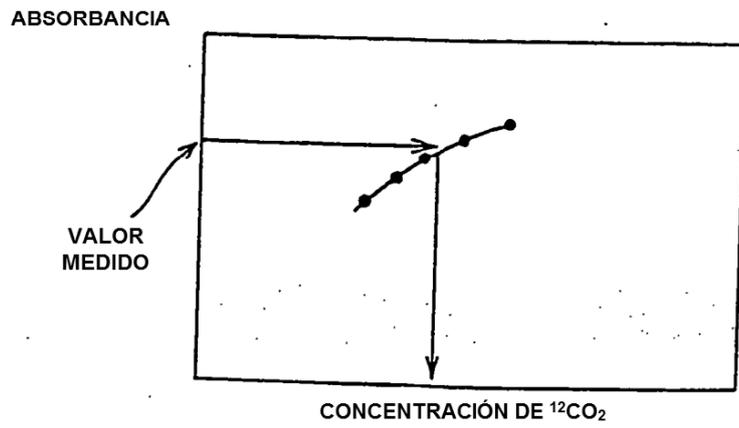


FIG. 18A

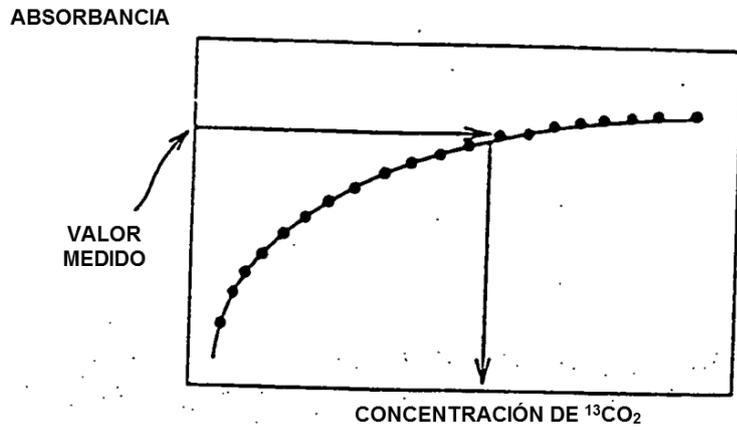


FIG. 18B

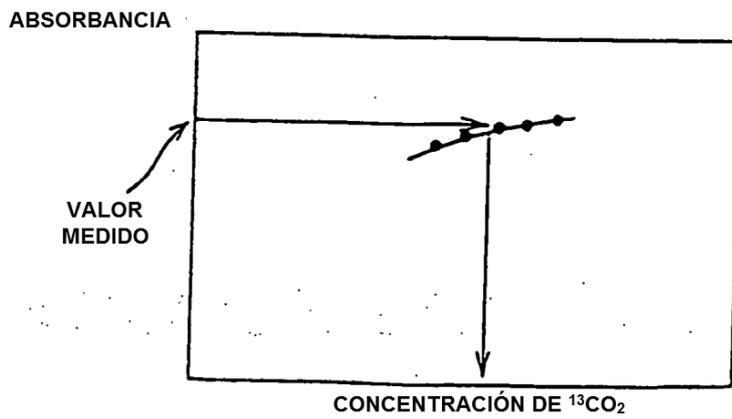


FIG. 19

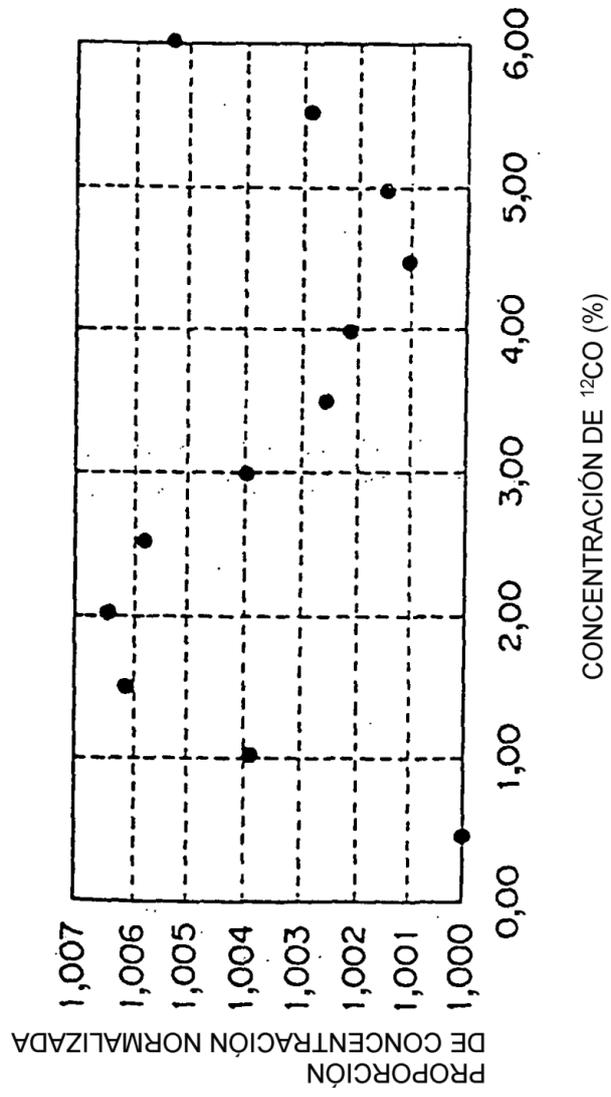


FIG. 20

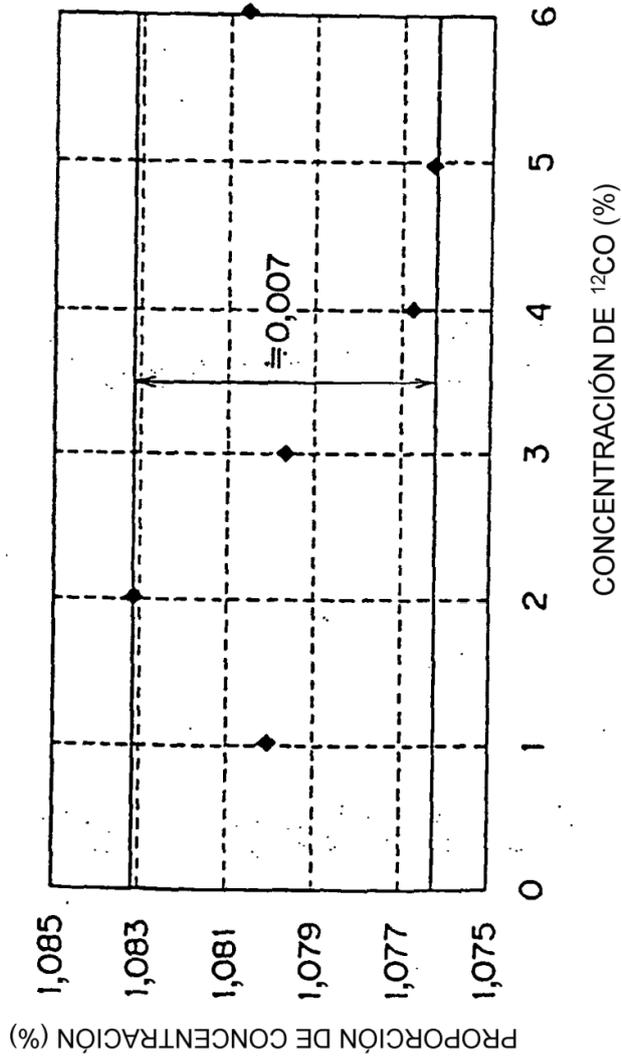


FIG. 21

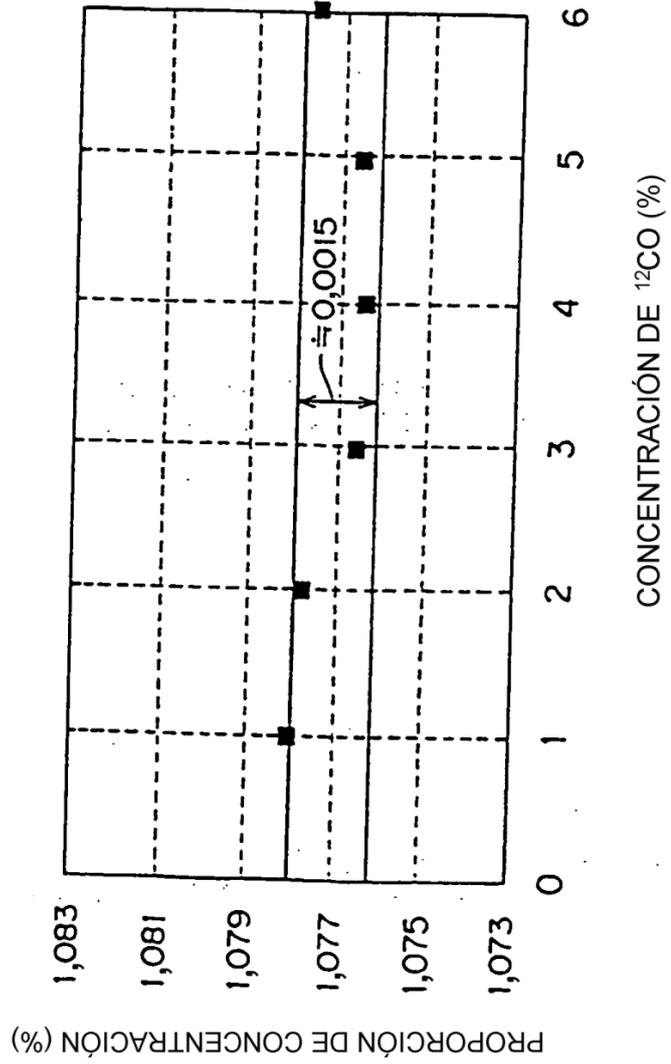


FIG. 22

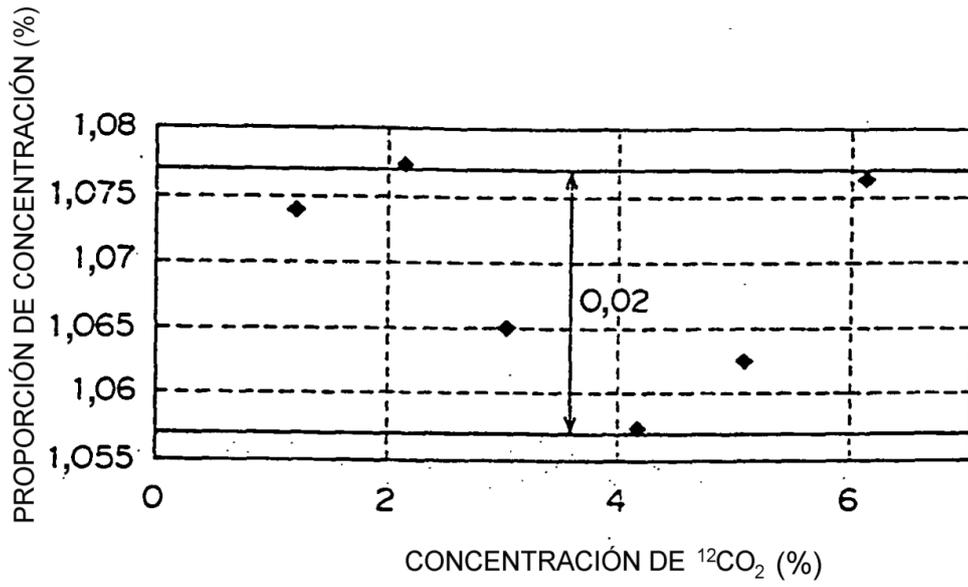


FIG. 23

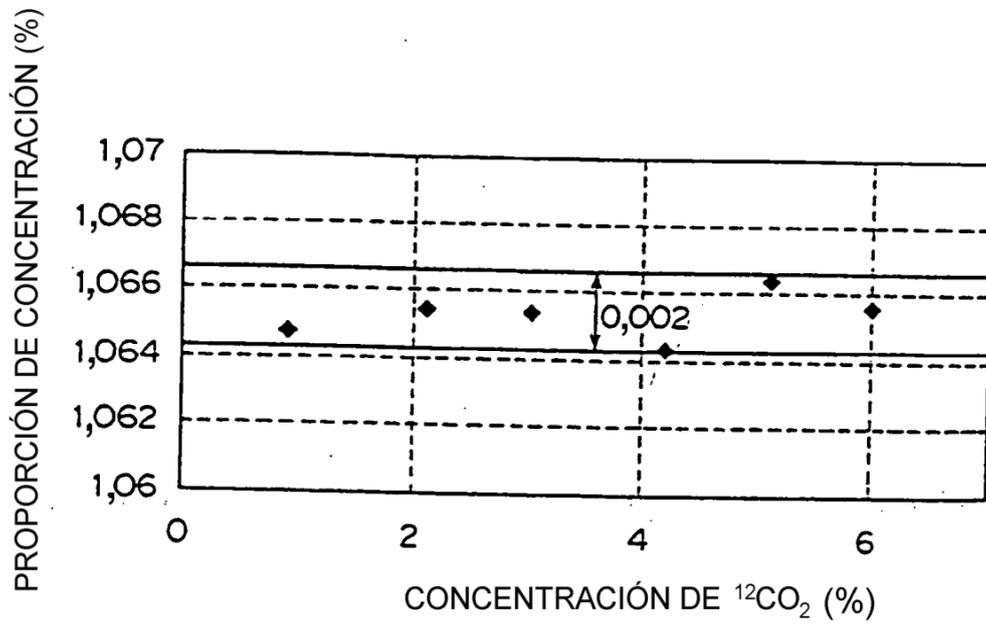


FIG. 24

