

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 515**

51 Int. Cl.:

G01N 33/497 (2006.01)

A61B 5/097 (2006.01)

H01J 49/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2010** **E 10751947 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2361387**

54 Título: **Detección de drogas en aliento exhalado**

30 Prioridad:

09.09.2009 US 240752 P

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

11.08.2014

73 Titular/es:

SENSA BUES AB (100.0%)
Alfred Nobels Allé 10
141 52 Huddinge, SE

72 Inventor/es:

PALMSKOG, GÖRAN y
BECK, OLOF

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 484 515 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

Detección de drogas en aliento exhalado

Campo de la invención

5 La invención pertenece en general al campo de los sistemas y métodos para recoger una muestra a partir del aliento exhalado de un sujeto, y para detectar la presencia o determinar la cantidad cuantitativa de al menos una sustancia dopante en dicho aliento exhalado. Más concretamente la invención se refiere a tales sistemas portátiles.

Antecedentes de la invención

10 Es conocido que el aliento exhalado se usa comúnmente en pruebas de alcoholimetría y la tecnología de hoy en día hace posible realizar pruebas de aliento en el sitio con resultados legalmente defendibles usando espectroscopia de infrarrojos.

15 Beck O et al: "Method for determination of methadone in exhaled breath collected from subjects undergoing methadone maintenance treatment", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: CIENCIAS Y APLICACIONES BIOMÉDICAS, vol. 878, nº 24, 3 de julio de 2010 (03-07-2010), páginas 2.255-2.259, ISSN: 1570-0232, describe la captura de componentes filtrando el aire a través de una superficie de sílice modificada C18. Después de la elución de cualquier metadona atrapada el extracto fue analizado mediante un método tándem de espectrometría de masas cromatografía de líquido combinado.

La DE 19718924 describe el uso de un filtro fibroso para recoger aerosoles exhalados para detección de enfermedades relacionadas con el pulmón.

20 La US 5.195.527 describe un filtro respiratorio incluido en un sistema respiratorio usado para anestesia y/o ventilación de pacientes, que comprende un alojamiento de dos partes para conexión a un tubo de respiración. El alojamiento incluye una membrana de filtro plana, tal como una membrana de filtro electrostática.

25 En la US. 5.478.377 se describe un filtro para un dispositivo respiración de protección de amenaza biológica/química reducida que incluye un alojamiento que tiene un orificio de entrada de aire y un orificio de salida de aire y que encierra un elemento filtrante que incluye una pluralidad de perlas de carbón esféricas unidas dispuestas en una matriz de tipo celda abierta. El elemento filtrante también incluye un aerosol y un elemento filtrante de partículas que tiene una pluralidad de fibras de polipropileno cargadas electrostáticamente.

30 Una prueba para otras drogas de abuso ilícitas tradicionalmente requiere muestras de sangre u orina. Alternativamente se podrían usar especímenes que comprenden pelo, sudor o fluido oral. Las muestras de sangre son invasivas y requieren personal entrenado médicamente, por lo que el sujeto de prueba a menudo tiene que ser transportado a un hospital para tomar las muestras. Esto consume tiempo y esfuerzo. Con plazos de entrega largos el resultado de la prueba será demasiado antiguo. Las muestras de orina se consideran intrusivas en la integridad personal. Incluso surgen otros problemas relacionados con las muestras y especímenes tomados de un sujeto a ser probado. Por ejemplo para muestras de sangre, y especialmente para muestras de orina se corre el riesgo de intercambiar las muestras del sujeto o usar muestras limpias de otro sujeto para evitar ser descubierto con trazas de drogas ilícitas.

35 De esta manera, hay una necesidad de proporcionar un aparato, sistema y/o método no invasivo, no basados en especímenes para detectar la presencia o determinar la cantidad cuantitativa de al menos una sustancia dopante en un sujeto.

40 Por lo tanto, se desea un aparato, sistema y/o método mejorado para toma de muestras en el sitio de un sujeto para sustancias dopantes. Se desearía tal aparato, sistema y/o método para toma de muestras del sujeto para drogas de abuso ilícitas y/o drogas médicas. El aparato, sistema y/o método debería ser eficiente, no voluminoso, fácil de usar tanto para operadores como para el sujeto. Además debería ser no intrusivo y no invasivo.

Compendio de la invención

45 Por consiguiente, la presente invención preferiblemente busca mitigar, aliviar o eliminar una o más deficiencias, desventajas o problemas en la técnica, tales como las identificadas anteriormente, individualmente o en cualquier combinación proporcionando un sistema y un método, según las reivindicaciones de patente adjuntas.

Según la invención, se usa un sistema portátil que está configurado para recoger una muestra a partir del aliento exhalado de un sujeto, y para detectar la presencia o determinar la cantidad cuantitativa de al menos una sustancia dopante en dicho aliento exhalado.

50 El sistema está adaptado para recoger la muestra para análisis adicional usando espectroscopia de masas. El sistema comprende una unidad de toma de muestras y un alojamiento dispuesto para soportar la unidad de toma de muestras. La unidad de toma de muestras está adaptada para recoger componentes orgánicos no volátiles y

volátiles de al menos una sustancia dopante del aliento exhalado de un sujeto. El alojamiento comprende al menos una entrada para que el sujeto exhale en el alojamiento a la unidad de toma de muestras y al menos una salida para que el aliento exhalado salga a través.

5 El volumen de aliento exhalado no se almacena en un volumen para análisis de los contenidos químicos del volumen de aliento entero. En su lugar, se unen trazas de la sustancia dopante a un elemento de recogida y entonces se analizan además a partir de este elemento. El análisis no se hace en línea del volumen de aliento, sino de las trazas en el elemento de recogida. El elemento de recogida se puede extraer de un alojamiento y enviar además para su análisis. La recogida de las trazas se hace rápida, puede ser suficiente una única exhalación. Menos de 10 exhalaciones posteriores son más que suficientes para obtener resultados fiables y robustez mejorada del sistema. Esto es mucho más cómodo y rápido que cualquier método previo de recogida de muestras de aliento.

10 Los componentes exhalados en el aire expirado pueden originarse desde la sangre mediante un mecanismo de producción de una fase de gas en los alveolos. Alternativamente, pueden originarse componentes desde otras partes de las vías respiratorias. Se transfieren componentes no volátiles y volátiles desde los pulmones, posiblemente transportados por un aerosol. Aquí los componentes no volátiles y los volátiles son sustancias dopantes y podrían ser o bien drogas médicas o bien sustancias narcóticas legales o ilegales. Las sustancias dopantes se recogen en el sitio usando un sistema portátil que comprende una unidad de toma de muestras. Las muestras recogidas se podrían enviar a un laboratorio para su análisis adicional. Alternativamente, se puede realizar un análisis compacto en el sitio. El análisis se realiza usando un método de análisis adecuado como espectroscopia o preferiblemente espectroscopia de masas. La unidad de toma de muestras podría o bien ser un elemento adecuado para recoger los componentes no volátiles o bien ser una unidad de toma de muestras que comprende un elemento que es adecuado para recoger tanto componentes no volátiles como volátiles.

20 Dado que el sistema es pequeño y está diseñado para ser fácil de manejar se puede usar por cualquier personal en el sitio. De esta manera el sistema se adapta para ser usado en lugar de pruebas más intrusivas tipo pruebas basadas en las más comunes muestras de orina y sangre.

25 El alojamiento se podría hacer de cualquier material tipo plástico, metal o vidrio siempre que sea posible limpiar o hacer aséptico el alojamiento. El alojamiento se podría hacer alternativamente o además de un material desechable. En este sentido el alojamiento se puede tirar, después de ser usado para tomar muestras, y para algunas realizaciones también como parte del paso de análisis.

30 Algunos ejemplos del sistema comprenden un elemento de boquilla desmontable conectable a la entrada y que está en comunicación con dicho elemento de alojamiento.

35 La boquilla desmontable podría ser o bien una boquilla similar a las boquillas usadas en pruebas de alcoholimetría o bien una máscara o cualquier otro tipo de boquillas adecuadas para exhalar a través. La boquilla se podría equipar con válvulas o sensores de flujo. La válvula se podría usar para separar el aire inspirado del expirado y también sirve como una trampa de saliva. La boquilla se podría usar o bien para hacer más fácil la inhalación en el sistema portátil o bien por higiene cuando el sistema no es un sistema desechable y por lo tanto necesita ser limpiado entre usos.

En otro ejemplo, el sistema portátil podría comprender una bomba dispuesta aguas abajo de la unidad de toma de muestras.

La bomba se podría colocar después del elemento de alojamiento y antes o después de al menos una salida. La bomba se dispone para ayudar al sujeto a pasar el aliento exhalado a través del sistema portátil.

40 Esta asistencia respiratoria podría beneficiar y ayudar a los sujetos de pruebas que tiene una capacidad respiratoria baja o reducida.

45 Aún en otro ejemplo, el sistema portátil tiene una caída de presión a través del sistema no más alta de 2 cm de agua. Para ser capaz de recoger muestras de aliento exhalado de la mayoría de sujetos la caída de presión a través del sistema tiene que ser tan baja como sea posible. 2 cm de agua es lo que puede respirar a través una persona diagnosticada con Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

50 En algunos ejemplos la unidad de toma de muestras comprende al menos una membrana de filtro. La membrana de filtro tiene preferiblemente un tamaño de malla para recoger partículas del aliento exhalado con un tamaño de 0,2-0,7 μm . E incluso más preferiblemente la membrana de filtro se elige de manera que ocurra una caída de presión de menos de 2 cm de agua entre dicha entrada y salida a una tasa de flujo de exhalación de por encima de 0 y hasta 9 litros por segundo.

La tasa de flujo de una exhalación del sujeto depende de algunos parámetros por ejemplo la edad del sujeto, el estado mental (MR, Alzheimer), situación médica (septicemia, Parkinson) u otras medicaciones como benzodiacepinas, opiáceos, neurolépticos, anestésicos o estupefacientes locales, etc.

La membrana de filtro se podría eliminar fácilmente, después de que el sujeto haya exhalado a través del sistema, y

enviar a un laboratorio para ser analizada. El sistema portátil entonces se podría limpiar y se podría poner en su lugar un nuevo filtro. La membrana de filtro también se podría colocar directamente dentro del cartucho SPE antes mencionado que es o bien usado como un alojamiento o bien como parte de o una unidad de muestra dentro de un alojamiento.

- 5 En algunos ejemplos, las partículas recogidas del filtro son analizables por una espectroscopia de masas.

La espectroscopia de masas es el método preferido, también para otras realizaciones distintas de aquéllas que comprenden un filtro en la unidad de toma de muestras, dado que la tecnología tiene una selectividad muy alta y una sensibilidad de bioanálisis especialmente con respecto a trazar analitos en muestras biológicas. La interfaz preferida es una cromatografía líquida.

- 10 Según la invención, la membrana de filtro es una membrana de filtro electrostático.

Un filtro electrostático se define aquí como un filtro que tiene una carga electrostática que tiene una polaridad opuesta de las partículas que se deberían recoger a partir del aliento exhalado.

El filtro se podría hacer altamente selectivo a ciertas sustancias dopantes.

- 15 En un ejemplo adicional los filtros se vacían de las partículas recogidas y analizan disolviendo las partículas recogidas a partir del aliento exhalado en un solvente y colocando la solución en un sustrato de Espectroscopia Raman de Superficie Mejorada (SERS) a ser analizadas usando espectroscopia de Raman. El análisis también se podría realizar usando un sensor SERS tal como una sonda SERS.

- 20 En un ejemplo la al menos una membrana de filtro tiene al menos dos membranas de filtro para discriminar al menos dos sustancias dopantes diferentes. Esto se proporciona teniendo membranas de filtro con diferente selectividad de filtro.

Esto se puede proporcionar apilando o disponiendo al menos dos filtros adyacentes entre sí. Cada filtro puede tener diferentes tipos de malla o cargas electrostáticas. La unidad de toma de muestras de esta manera podría discriminar entre al menos dos sustancias dopantes diferentes. Esto podría mejorar el análisis.

- 25 En un ejemplo la unidad de toma de muestras comprende al menos un cartucho de micro extracción de fase sólida (SPME) para ser analizado además usando cromatografía de gases – espectroscopia de masas GC-MS.

El cartucho SPME es una fibra hueca que está dispuesta de manera que atraparé las sustancias dopantes exhaladas. El cartucho SPME entonces se podría analizar directamente usando GC-MS.

- 30 En algún ejemplo, el sistema portátil comprende un compartimento para recoger saliva y/o condensación. El compartimento se podría disponer entre la al menos una entrada y la unidad de toma de muestras y/o después de la unidad de toma de muestras y la al menos una salida. Esto puede impedir el atasco de la unidad de toma de muestras, por ejemplo cuando se tienen filtros hidrofóbicos que pueden llegar a estar saturados por humedad condensada o saliva de los alientos exhalados.

- 35 Disponiendo la unidad de toma de muestras dentro del alojamiento de manera que el alojamiento llegue a estar dividido, se podrían formar dos espacios: un espacio entre al menos una entrada y la unidad de toma de muestras y un espacio entre la unidad de toma de muestras y la al menos una salida. Disponiendo un compartimento que comunica con el espacio entre la al menos una entrada y la unidad de toma de muestras se puede recoger saliva y/o condensación formada, a partir de la humedad en el aliento exhalado, en las paredes del alojamiento y en la unidad de toma de muestras. Un compartimento similar capaz de recoger condensación se podría disponer comunicando con el espacio después de la unidad de toma de muestras y la al menos una salida.

- 40 Esto podría ayudar a evitar que la unidad de toma de muestras sea saturada debido a que llegue a estar húmeda por saliva, humedad y/o condensación.

- 45 Las composiciones de las partículas exhaladas se considera que reflejan el fluido líquido de las vías respiratorias, que refleja probablemente el contenido en sangre de la droga. Las sustancias dopantes se considera por los inventores que lo más probable es que provengan de la parte central del sistema respiratorio. Las sustancias dopantes no volátiles se transportan como gotitas de líquido (aerosol) que se forman durante la respiración normal por el flujo de aire turbulento que hace nebulizar el fluido de revestimiento de las vías respiratorias. Es posible recoger los aerosoles como condensaciones de aliento exhalado. La teoría viene de estudios de Anestésicos que han demostrado que la potencia de Anestésicos se correlaciona con la solubilidad en lípidos. Es cierto a través de especies e implica que cuando una región hidrofóbica específica está ocupada cuanto más soluble es el agente anestésico en sangre más rápido pasa la droga dentro del cuerpo. Las sustancias dopantes también podrían ser volátiles como parte del aliento exhalado.

En un ejemplo, la sustancia dopante detectable está incluida en la lista no exhaustiva que comprende Anfetaminas, éxtasis, Cannabis (THC y cannabinoides), Opiáceos heroína/morfina, 6-AM, Cocaína, Benzodiacepinas,

Propoxifeno, Metadona, Buprenorfina, Tramadol, LSD, drogas de diseño/Internet, Catinona, GHB, Meprobamato, drogas Z, Triptaminas, Esteroides anabólicos, marcadores/Alcohol pero no se limitan a éstos dado que otras drogas ilícitas no incluidas en la lista también podrían ser detectables debido a intercambios similares con el cuerpo humano que las sustancias dopantes ilícitas mencionadas anteriormente.

- 5 Según la invención, se proporciona un método, para recoger de manera portátil una muestra a partir del aliento exhalado de un sujeto, y para detectar la presencia o determinar la cantidad cuantitativa de al menos una sustancia dopante en el aliento exhalado. El método comprende recoger la muestra usando el sistema antes mencionado, desde el sujeto, y analizar los componentes no volátiles y volátiles recogidos de al menos una sustancia dopante usando espectroscopia de masas, o usando SERS.

10 Breve descripción de los dibujos

Estos y otros aspectos, rasgos y ventajas de los que son capaces las realizaciones de la invención serán evidentes y dilucidados a partir de la siguiente descripción de las realizaciones de la presente invención, haciendo referencia a los dibujos anexos, en los que:

- 15 La Fig. 1 es una ilustración esquemática que muestra una realización de un sistema portátil configurado para recoger una muestra a partir del aliento exhalado de un sujeto;

La Fig. 2a-c es una realización que muestra un alojamiento con la unidad de toma de muestras que comprende un elemento de recogida que es una membrana de filtro;

La Fig. 2d es una realización que muestra un alojamiento con una unidad de toma de muestras que es un elemento de recogida que es una membrana de filtro;

- 20 La Fig. 2e es un ejemplo que muestra un alojamiento con un cartucho SPE como parte de la unidad de toma de muestras, el cual está fuera del alcance de la invención;

La Fig. 3a es una ilustración esquemática que muestra un ejemplo de un sistema portátil configurado para recoger una muestra de aliento exhalado de un sujeto en el que la unidad de toma de muestras y el elemento de recogida es un cartucho SPME, el cual está fuera del alcance de la invención;

- 25 La Fig. 3b es un ejemplo que muestra un sistema portátil configurado para recoger una muestra a partir del aliento exhalado de un sujeto en el que la unidad de toma de muestras y el elemento de recogida comprenden un cartucho SPME, el cual está fuera del alcance de la invención;

La Fig. 4 es un gráfico que muestra la caída de presión como una función del flujo de gas usando el diámetro del filtro como parámetro;

- 30 La Fig. 5 es una ilustración esquemática que ilustra un ejemplo de un sistema portátil configurado para recoger una muestra a partir del aliento exhalado de un sujeto;

La Fig. 6 es un diagrama de flujo que ilustra un método para usar un sistema portátil configurado para recoger una muestra a partir del aliento exhalado de un sujeto;

- 35 La Fig. 7 muestra un cromatograma que indica la presencia de anfetaminas y metanfetaminas en el aliento exhalado.

Descripción de las realizaciones

- 40 Ahora se describirán ejemplos específicos de la descripción con referencia a los dibujos anexos. Esta invención se puede realizar, no obstante, de muchas formas diferentes y no se debería interpretar como limitada a las realizaciones expuestas en la presente memoria; en su lugar, estos ejemplos se proporcionan de manera que esta descripción será minuciosa y completa, y transmitirá completamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica. La terminología usada en la descripción detallada de las realizaciones ilustradas en los dibujos anexos no se pretende que sea limitante de la invención. En los dibujos números iguales se refieren a elemento iguales.

- 45 En una realización según la Fig. 1 se muestra un sistema de toma de muestras portátil 10. El sistema comprende un alojamiento 12 para soportar la unidad de toma de muestras 14. El alojamiento 12 podría ser o bien un único elemento o bien estar construido a partir de dos o más partes. El alojamiento se podría hacer de cualquier material o combinaciones de los mismos tales como, metal, plástico, cristal o cerámicas.

- 50 El alojamiento 12 comprende al menos una entrada 15 que está diseñada para permitir a un sujeto exhalar dentro. La entrada está dimensionada en una realización para encajar una boquilla 11 opcional preferiblemente del mismo tamaño o tipo que una boquilla convencional usada para la prueba de alcoholemia. La boquilla 11 impide la contaminación entre sujetos al tomar las muestras.

El aliento exhalado entonces entrará en una primera cámara del alojamiento que está diseñada para esparcir o

concentrar el aliento exhalado por encima o sobre la unidad de toma de muestras 14. El gas exhalado se transmite de esta manera en el alojamiento 12 a la unidad de toma de muestras 14 y se pone en contacto con la unidad de toma de muestras 14.

La unidad de toma de muestras comprende una disposición que soporta un elemento 13 para recoger al menos una sustancia dopante siendo los componentes no volátiles y volátiles del volumen de aliento exhalado transmitidos en el flujo en el alojamiento 12. Se debería señalar que la unidad de toma de muestras 14 no tiene que ser confundida con una unidad de toma de muestras electrónica. El elemento de recogida 13 es una entidad física en la que se recoge la sustancia dopante. La recogida se puede basar en diferentes realizaciones en diversos principios, individualmente o en combinación, que comprenden depósito, captura, fijación, condensación de componentes no volátiles y/o volátiles en el elemento de recogida 13.

El elemento para recoger 13 la al menos una sustancia dopante es una membrana de filtro.

La al menos una sustancia dopante comprende uno o más componentes dopantes.

Para permitir una caída de presión baja a través del sistema 10 la salida 16 es, en un ejemplo, la parte trasera entera del alojamiento 12, que es la abertura de la salida 16. El filtro en este ejemplo está unido por ejemplo al alojamiento 12 con elementos de retención, tales como presillas. El filtro también se puede unir al alojamiento 12 por medio de un segundo elemento de alojamiento, que puede ser un elemento formado en anillo que o bien se atornilla o bien se desliza sobre el primer elemento de alojamiento reteniendo el filtro. El filtro en sí mismo entonces formará la abertura de salida trasera 16 del alojamiento 12 mientras que se mantiene extraíble en el alojamiento 12 por los medios de retención.

En un ejemplo, el segundo elemento de alojamiento, que o bien se atornilla o bien se desliza sobre el primer elemento de alojamiento, comprende una salida central 16. Alternativamente, o además, se disponen muchas salidas 16 sobre la superficie de la segunda salida 16 de tal manera que la caída de presión sea tan baja como sea posible cuando se exhala aliento a través del sistema 10.

Aún en otro ejemplo la unidad de toma de muestras 14 que comprende el elemento adecuado para recoger las sustancias dopantes 13 se mantiene en su lugar por o hace de piezas separadoras unidas a las paredes del alojamiento 12 y o bien la unidad de toma de muestras 14 o bien directamente sobre el elemento adecuado para recoger las sustancias dopantes 13. De esta manera se crean pasos que permitirán a un sujeto exhalar fácilmente el aliento a través del sistema de toma de muestras portátil 10.

En un ejemplo la unidad de toma de muestras 14 se dispone de manera que hay un paso de aire alrededor de ella de manera que el aire aún puede fluir a través de la unidad de toma de muestras 14 incluso si el filtro comprendido (elemento de recogida 13) llega a estar saturado causando una caída de presión alta indeseada. Este tipo de disposición de la unidad de toma de muestras 14 además mejora de esta manera la dispersión de aliento exhalado dentro del alojamiento 12, por lo cual la superficie de la unidad de toma de muestras 14 se usa de manera más óptima.

En algunos ejemplos, el sistema 10 comprende una bomba 17, dispuesta aguas abajo de la unidad de toma de muestras 14, después del alojamiento 12 y antes o después de al menos una salida 16 del alojamiento 12. La bomba 17 está adaptada para asistir al sujeto a pasar el aliento exhalado a través de dicho sistema 10. La bomba 17 genera una presión negativa sobre la unidad de toma de muestras 14. Por ejemplo si el sujeto tiene una capacidad pulmonar reducida debido al abuso de drogas o enfermedad, esto es ventajoso. La toma de muestras está asistida por el flujo a través de la unidad de toma de muestras 14 generado por la bomba 17.

En algunos ejemplos, se dispone un sensor de flujo aguas abajo de la entrada 15. El sensor se podría disponer para medir un volumen exhalado o flujo de aliento exhalado. El sensor puede ser un sensor de presión diferencial para medir la presión diferencial a través de la unidad de toma de muestras 14. La salida del sensor de presión diferencial está en un flujo no turbulento lineal con el flujo a través de la unidad de toma de muestras 14 que se podría usar para calcular el volumen de aliento exhalado que ha pasado la unidad de toma de muestras 14. Esto se podría usar entonces para el cálculo de la concentración de sustancias dopantes en el aliento exhalado. Alternativamente, o además, el dato de volumen se puede usar para determinar si se ha alcanzado suficiente volumen en la unidad de toma de muestras 14 para determinar de manera fiable la presencia o la cantidad cuantitativa de una sustancia dopante en el aliento exhalado.

Algunos ejemplos del sistema 10 comprenden al menos un compartimento para recoger saliva y/o condensación. El compartimento se podría disponer o bien entre dicha al menos una entrada 15 y dicha unidad de toma de muestras 14 y/o bien después de dicha unidad de toma de muestras 14 y dicha al menos una salida 16. Esto permitiría que la saliva comprendida en el aliento exhalado o la condensación formada, a partir de la humedad en el aliento exhalado, en la unidad de toma de muestras 14 sea recogida y no afecte a la unidad de toma de muestras 14 y el elemento de recogida 13 comprendido de cualquier forma negativa. Formas negativas podrían ser aquí un elemento de toma de muestras 13 húmedo o atascado que recoge las sustancias dopantes es decir una membrana de filtro o un cartucho SPME.

La Fig. 2a es una realización que muestra un alojamiento 12 con una salida 16 y una boquilla 11 en comunicación fluida con una entrada. La salida 16 cubre la parte principal de la parte trasera del alojamiento 12. En la Fig. 2b se puede ver la unidad de toma de muestras 14 que comprende un elemento de recogida 13, que es una membrana de filtro, a través de la salida 16. La Fig. 2c muestra las partes principales de este ejemplo del sistema portátil 10; una primera parte de alojamiento 12a; una segunda parte de alojamiento 12b; una unidad de toma de muestras 14 que comprende una membrana de filtro. El alojamiento 12 se hace de dos partes la primera parte 12a comprende una entrada 15 que puede estar en comunicación fluida con una boquilla 11 y una segunda parte 12b con una salida 16 grande.

La Fig. 2d es una realización alternativa o adicional que muestra un alojamiento 12 que comprende una unidad de toma de muestras que es una membrana de filtro. Este ejemplo comprende dos partes que cuando se unen forman un alojamiento 12 que soporta una membrana de filtro. El alojamiento comprende una entrada 15 adecuada para una boquilla 11 y una salida 16. Este ejemplo es muy pequeño, ligero y fácil de transportar.

La membrana de filtro se hace de un material absorbente adecuado, a pesar de todo permeable al gas. La membrana de filtro tendrá una estructura que captura y recoge las sustancias dopantes que son, partículas exhaladas, componentes no volátiles o volátiles que permiten el paso de gas a través. Preferiblemente la membrana de filtro es operable para tomar muestras o eliminar componentes químicos (sustancias dopantes) del aire con una capacidad volumétrica alta mientras que mantiene una caída de presión baja a través del sustrato del filtro.

La membrana de filtro es un filtro electrostático según la invención.

La membrana de filtro puede ser de una red fibrosa polimérica no tejida que se transforma en un electreto. El electreto es un material dieléctrico que presenta una carga eléctrica casi permanente. Los filtros de electreto normalmente liberan su carga tras un uso a largo plazo. No obstante, en la presente solicitud, el filtro no se usará extensivas veces. Una única exhalación puede ser suficiente para recoger suficientes trazas para un análisis fiable. Por lo tanto, la pérdida de carga eléctrica no será una preocupación en implementaciones de ejemplos de filtro de electreto.

Los inventores consideran que podría haber diferentes mecanismos que hacen posible usar la membrana de filtro para recoger sustancias dopantes que podrían ser o bien componentes orgánicos volátiles o bien componentes orgánicos no volátiles.

La membrana de filtro preferiblemente es una membrana de filtro de capas pero también podría ser una membrana de filtro de capa única.

La membrana de filtro también puede estar corrugada para mejorar el área de filtrado dentro de un volumen de alojamiento dado.

Cómo funciona la recogida de los analitos no está totalmente investigado. No obstante, los solicitantes consideran que la primera capa recoge gotitas mediante la absorción de partículas a partir del aliento exhalado. Además, o alternativamente, también podría ser a partir de absorción o condensaciones del aliento exhalado y la pequeña cantidad de agua entonces se evapora, dejando de esta manera miles de analitos a partir del aliento exhalado en la primera superficie. Además, o alternativamente, los analitos pueden ser parte de un aerosol transmitido por el aliento exhalado, cuyas partículas de aerosol se pegan a la primera capa. También puede tener lugar una evaporación de aerosol, la cual deja entonces las trazas de los analitos en la primera capa para su análisis.

La primera capa es permeable al gas de esta manera los analitos no recogidos en la primera capa pasarán a través entrando en la segunda capa que es un filtro tipo fibra hecho de un material sintético, natural o semi sintético. La segunda capa tiene una densidad de fibra que crea un volumen de superficie. El gas pasará a través de la segunda capa que recogerá los analitos mediante un mecanismo similar que el descrito anteriormente pero también podría ser debido a cargas de las fibras que harán que los analitos se peguen a la superficie de las fibras.

En algunos ejemplos el material de filtro comprende fibras de vidrio, que portan una carga electrostática permanente para mejorar la eficiencia de la fibra en la solicitud actual. Las fibras de vidrio se pueden orientar aleatoriamente. Las fibras de vidrio se pueden mantener en su lugar mediante capas exteriores adecuadas de un material diferente. Las fibras de vidrio también se pueden fundir parcialmente juntas para proporcionar un cartucho de filtro sólido. Un filtro altamente eficiente para recoger trazas de componentes químicos a partir del aliento exhalado se puede proporcionar de esta manera mientras que se mantiene una caída de presión baja a tasas de exhalación altas, como se desea.

Debido al corto tiempo de uso, no hay riesgo de atascar los filtros o alcanzar un aumento de la caída de presión debido a atasco del filtro.

La Fig. 4 es un gráfico 40 que muestra la caída de presión en mm de agua Y en función del flujo de gas X en la unidad de litros por minuto y en donde el diámetro del filtro es un parámetro. Los diámetros de los filtros probados son 10 mm (curva 41), 13 mm (curva 42), 16 mm (curva 43), 19 mm (curva 44) y 22 mm (curva 45).

Quando se analizan los filtros, se prefiere un volumen de filtro pequeño desde el que extraer. Esto se podría hacer, para esta membrana de filtro particular, haciendo el diámetro más pequeño. Pero al mismo tiempo el volumen exhalado a través de la membrana de filtro no debería generar una caída alta de presión. Preferiblemente, la membrana de filtro debería recoger sustancias dopantes a partir de un volumen tan grande como sea posible de un aliento exhalado profundamente y al mismo tiempo no generar una caída de presión alta. Una persona saludable debería ser capaz de manejar una caída de presión de alrededor de 20 mm de agua. Según la Fig. 4 un tamaño de filtro, para esta membrana de filtro particular, de alrededor de 16 mm debería ser posible usar y aún tiene una caída de presión aceptable. Modificando las propiedades físicas o las químicas de la membrana de filtro o quitando capas, pueden ser posibles diámetros más pequeños.

La sensibilidad del método LC/MS usado y esta membrana de filtro particular hacen posible detectar sustancias dopantes a partir de un aliento exhalado.

Más adelante está una tabla (tabla 3) que muestra los resultados de un estudio previo en cinco sujetos en tres ocasiones diferentes. Aquí se mide la metadona (Mtd) en aliento exhalado en pictograma por minuto de exhalación de los cinco sujetos usando tres tiempos de recogida diferentes, un tiempo de recogida en cada ocasión. Todas las mediciones fueron realizadas después de que el sujeto tuvo dispensada su dosis individual de metadona.

Tabla 3

Caso nº	Dosis de metadona (mg/d)	Mtd pg/min 1 min	Mtd pg/min 3 min	Mtd pg/min 10 min
1	90	200	170	3.840
2	120	50	40	27
3	100	10.900	233	150
4	110	100	167	120
5	100	220	117	90

En la primera ocasión el sujeto exhaló durante 1 minuto, en la segunda ocasión durante tres minutos y la tercera ocasión durante 10 minutos. Excepto para el sujeto número dos que no era compatible y los valores excepcionalmente altos para el sujeto número tres y una a una de las ocasiones respectivamente, los resultados indican que son posibles tiempos de recogida cortos e incluso deberían ser realizables tiempos de recogida más cortos usando esta membrana de filtro particular dado que la sensibilidad del método LC-MS permite detecciones de cantidades inferiores que las medidas. La cantidad medida de sustancia dopante también se podría obtener mediante un volumen de filtro pequeño desde el que extraer. Esto según lo que se ha descrito previamente.

La Fig. 5 es una ilustración esquemática que ilustra un ejemplo de un sistema portátil 50 configurado para recoger una muestra a partir del aliento exhalado de un sujeto 51. El sujeto exhalará a través de una boquilla 52 opcional que está en comunicación fluida con un alojamiento 54 a través al menos de una entrada 53. El alojamiento comprende una unidad de toma de muestras 55 que podría ser o bien un elemento de recogida o bien comprende un elemento de recogida para recoger sustancias dopantes a partir del aliento exhalado. El aliento exhalado sale del alojamiento a través de al menos una salida 56. La unidad de toma de muestras 55 y/o el elemento de recogida se envía a un laboratorio 57 para ser analizado. En algunos ejemplos del sistema portátil 50 el alojamiento 54 podría ser la unidad de toma de muestras 55.

El sistema de toma de muestras y los elementos para recoger sustancias dopantes se deberían mantener limpios y preferiblemente ser asépticos pero no necesitan ser estériles.

La Fig. 6 es un diagrama de flujo que ilustra un método 60 para usar un sistema portátil configurado para recoger una muestra 62 de aliento exhalado y para detectar la presencia o determinar la cantidad cuantitativa 63 de al menos una sustancia dopante en la muestra recogida. El método comprende los pasos de: Un sujeto que exhala 61 en el sistema portátil inventado; una unidad de toma de muestras recogerá una muestra 62 que comprende sustancias dopantes; la muestra recogida se analizará usando un espectroscopio de masas 63.

En la Fig. 7 se muestran cromatogramas 70 de la identificación de anfetamina (A) y metanfetamina (B) en el aliento exhalado de un sujeto después del consumo de "anfetamina". Aquí Y está representando la respuesta (CPS) y X el tiempo (min). Los datos de orina y plasma analizados convencionalmente del mismo sujeto tomados por razones de comparación sugieren posibles consumos de metanfetamina con anfetamina. La identificación usando una unidad de toma de muestras y un análisis LC-MS-MS se basó en la presencia de componentes con tiempo de retención correcto y con abundancia relativa correcta de dos iones de producto. La identificación de los analitos detectados se

basó en un tiempo de retención relativo correcto (para anfetamina d_5). Se monitorizaron dos iones de producto de las moléculas protonadas para anfetamina (m/z 136 $\rightarrow$ 119 75; 136 $\rightarrow$ 91 73) dos para metanfetamina (m/z 150 $\rightarrow$ 119 76; 150 $\rightarrow$ 91 74). Ninguno de los sujetos de control sin consumo de drogas mostró ninguno de estos picos cuando se analizó desde la unidad de toma de muestras implementada. De esta manera, la detección de anfetamina (A) y metanfetamina (B) en las muestras de aliento exhalado se demuestra de manera fiable. Más adelante se dan ejemplos adicionales.

Con referencia a la Figura 6 se usa un esquema de flujo para ilustrar el método inventado. Un sujeto exhalará 61 dentro y fuera o bien durante un cierto tiempo o un número fijo de veces tales como de 1 a 10 veces en un sistema portátil. Cuando se respira un número fijo de veces cada exhalación se podría fijar que dure un tiempo fijo. La exhalación también se podría realizar hasta que se haya obtenido un cierto volumen de aliento exhalado. Se prefiere una respiración profunda para alcanzar el aliento exhalado de las partes de pulmones que están profundas tales como las regiones pulmonares central o la periférica.

El aliento exhalado entonces se recogerá 62 mediante la unidad de toma de muestras que comprende al menos un elemento adecuado para recoger sustancias dopantes antes de que salga del sistema. La unidad de toma de muestras entonces se eliminará de manera que se pueda analizar 63 el al menos un elemento adecuado para recoger sustancias dopantes usando un método de espectroscopia de masas adecuado. Alternativamente, para algunas de las realizaciones descritas previamente, se podría enviar a analizar el alojamiento entero.

REIVINDICACIONES

1. Un método para recoger de manera portátil una muestra del aliento exhalado de un sujeto, y para detectar la presencia o determinar la cantidad cuantitativa de al menos una sustancia dopante en dicho aliento exhalado, dicho método que comprende los pasos de:
 - 5 recoger (62) dicha muestra de dicho sujeto que exhala (61) mediante un sistema portátil que comprende una unidad de toma de muestras (14) y un alojamiento (12) dispuestos para soportar dicha unidad de toma de muestras (14), el alojamiento (12) que comprende al menos una entrada (15) y al menos una salida (16) para el aliento exhalado, y la unidad de toma de muestras (14) que comprende al menos una membrana de filtro (13) que es una membrana de filtro electrostático; y
 - 10 analizar (63) dicha muestra recogida para componentes no volátiles de dicha al menos una sustancia dopante usando espectroscopia de masas o Espectroscopia Raman de Superficie Mejorada.
2. El método según la reivindicación 1 en donde dicha recogida que comprende dicha exhalación del sujeto en al menos una entrada de dicho alojamiento a dicha membrana de filtro y además a al menos una salida para salir de dicho alojamiento.
- 15 3. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende generar una succión por medio de una bomba dispuesta aguas abajo de dicha membrana de filtro; y/o en donde dicha succión está asistiendo a dicho sujeto para pasar dicho aliento exhalado a través de dicha membrana de filtro.
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde un flujo de dicho aliento exhalado está generando una caída de presión no más alta de 2 cm de agua sobre dicha unidad de toma de muestras.
- 20 5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha membrana de filtro tiene un tamaño de malla para recoger partículas de dicho aliento exhalado con un tamaño de 0,2-0,7µm.
6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha membrana de filtro comprende una primera y una segunda capa, en donde dicha segunda capa está hecha de material sintético o natural o semi sintético.
- 25 7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha membrana de filtro es una red fibrosa polimérica no tejida.
8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende recoger saliva y/o condensación de dicho aliento exhalado usando un compartimento dispuesto entre dicha al menos una entrada y dicha membrana de filtro; y/o que comprende discriminar entre al menos dos sustancias dopantes diferentes por medio de al menos dos membranas de filtro.
- 30 9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dichos componentes no volátiles de dicha al menos una sustancia dopante en dicho aliento exhalado son componentes que pueden pasar desde la sangre de los sujetos a través de la membrana del pulmón; y/o, en donde dichos componentes no volátiles de dicha al menos una sustancia dopante en dicho aliento exhalado está comprendida en la lista que comprende Anfetaminas, éxtasis, Cannabis, THC y cannabinoides, Opiáceos, heroína, morfina, 6-AM, Cocaína, Benzodiazepinas, Propoxifeno, Metadona, Buprenorfina, Tramadol, LSD, drogas de diseño/Internet, Catinona, GHB, Meprobamato, drogas Z, Triptaminas, o Esteroides Anabólicos.
- 35 10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicha membrana de filtro comprende una primera y una segunda capa, o comprende dos capas en donde una primera capa es una capa permeable al gas y una segunda capa está adaptada para recoger dicha muestra.
- 40 11. El uso de un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para prueba de aliento de manera no intrusiva de un sujeto para sustancias dopantes; o como sustituto de la prueba de dicho sujeto para dichas sustancias dopantes en lugar de tomar una muestra de sangre u orina.

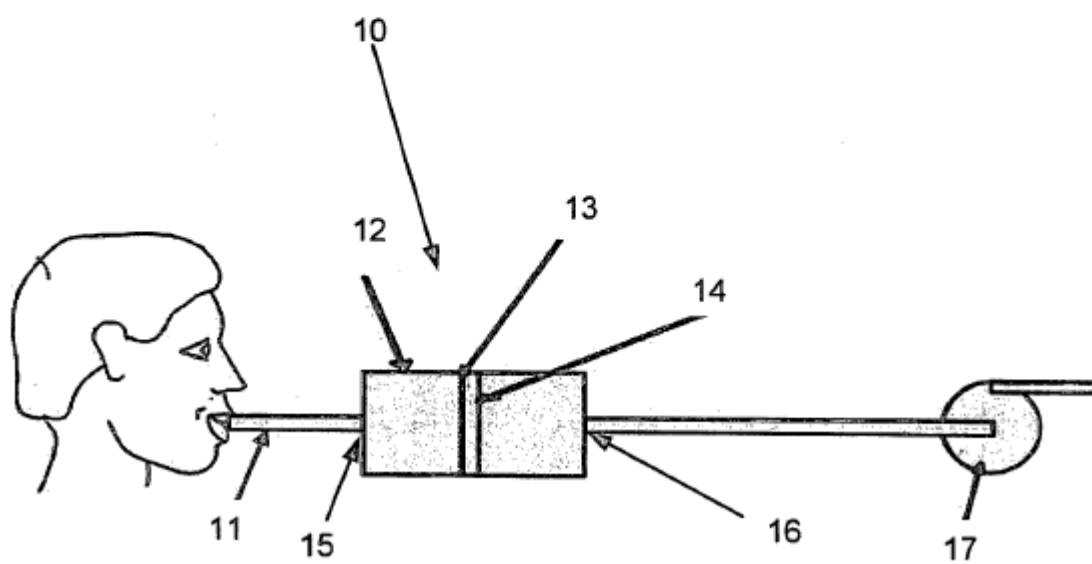
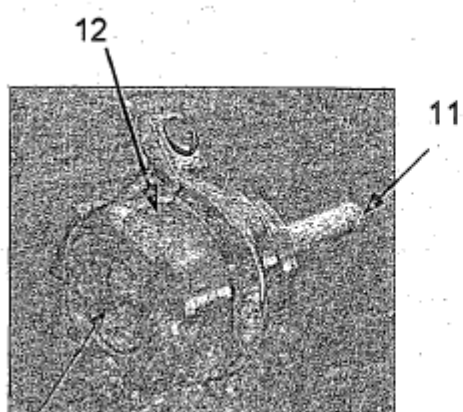
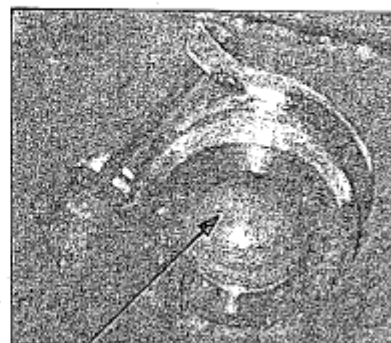


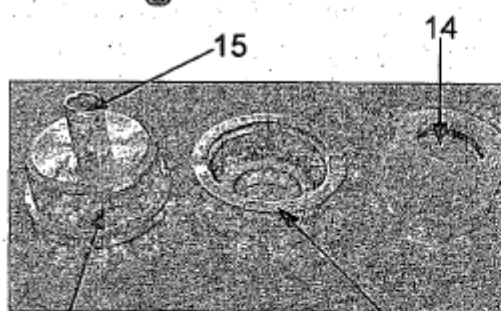
Fig. 1



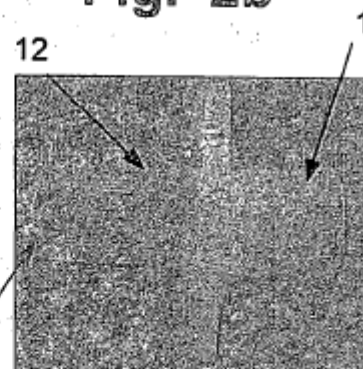
16 **Fig. 2a**



13, 14 **Fig. 2b**



12a **Fig. 2c** 12b



15 **Fig. 2d**

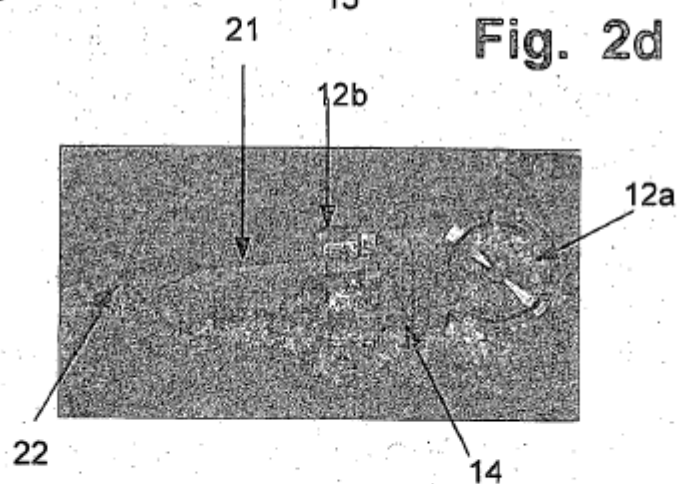


Fig. 2e

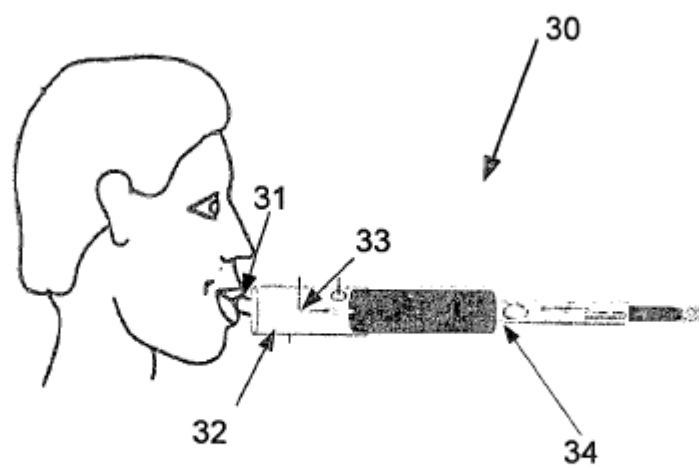


Fig. 3a

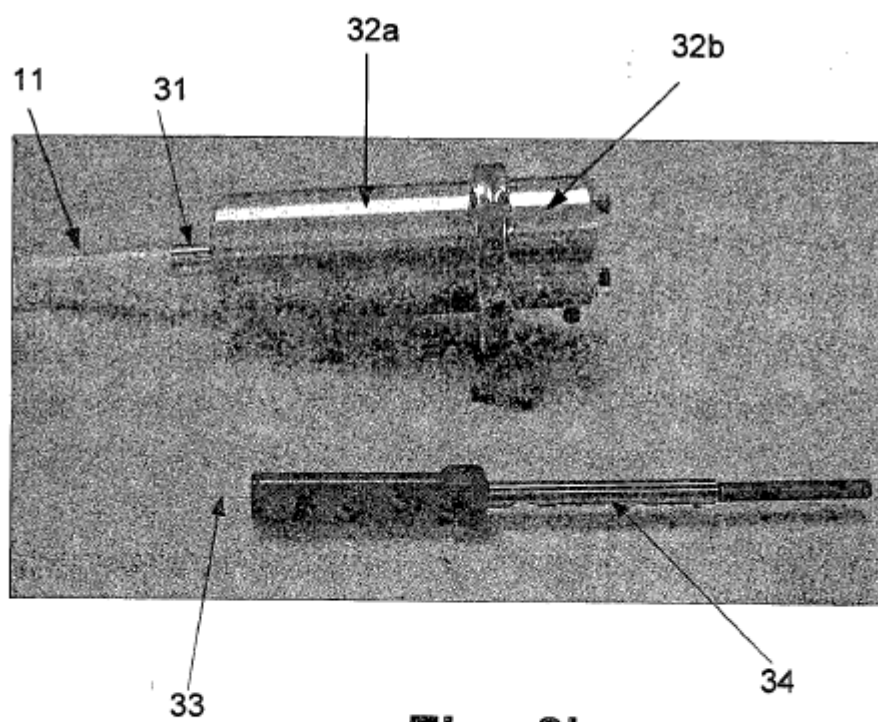


Fig. 3b

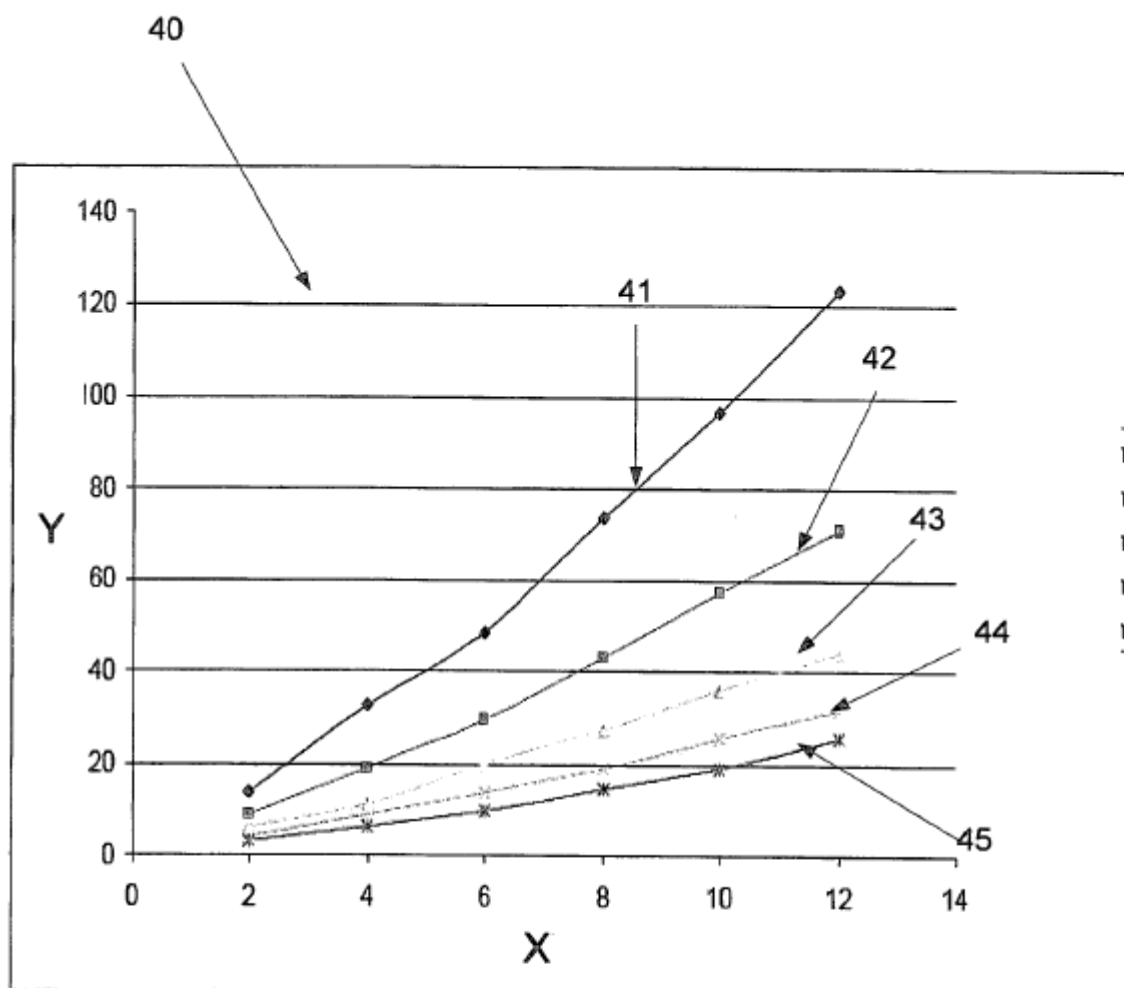


Fig. 4

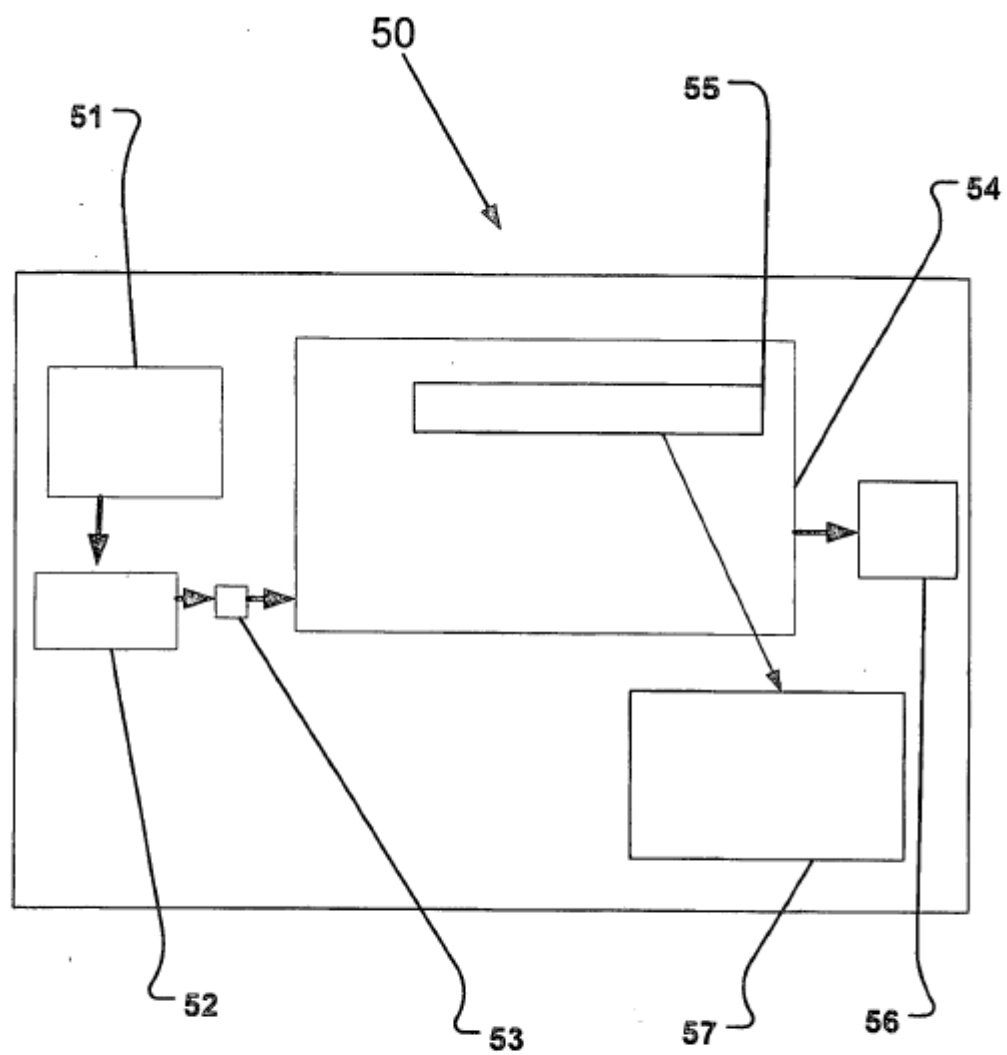


Fig. 5

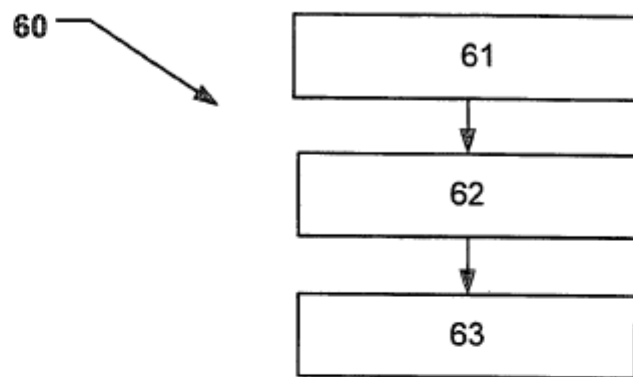


Fig. 6

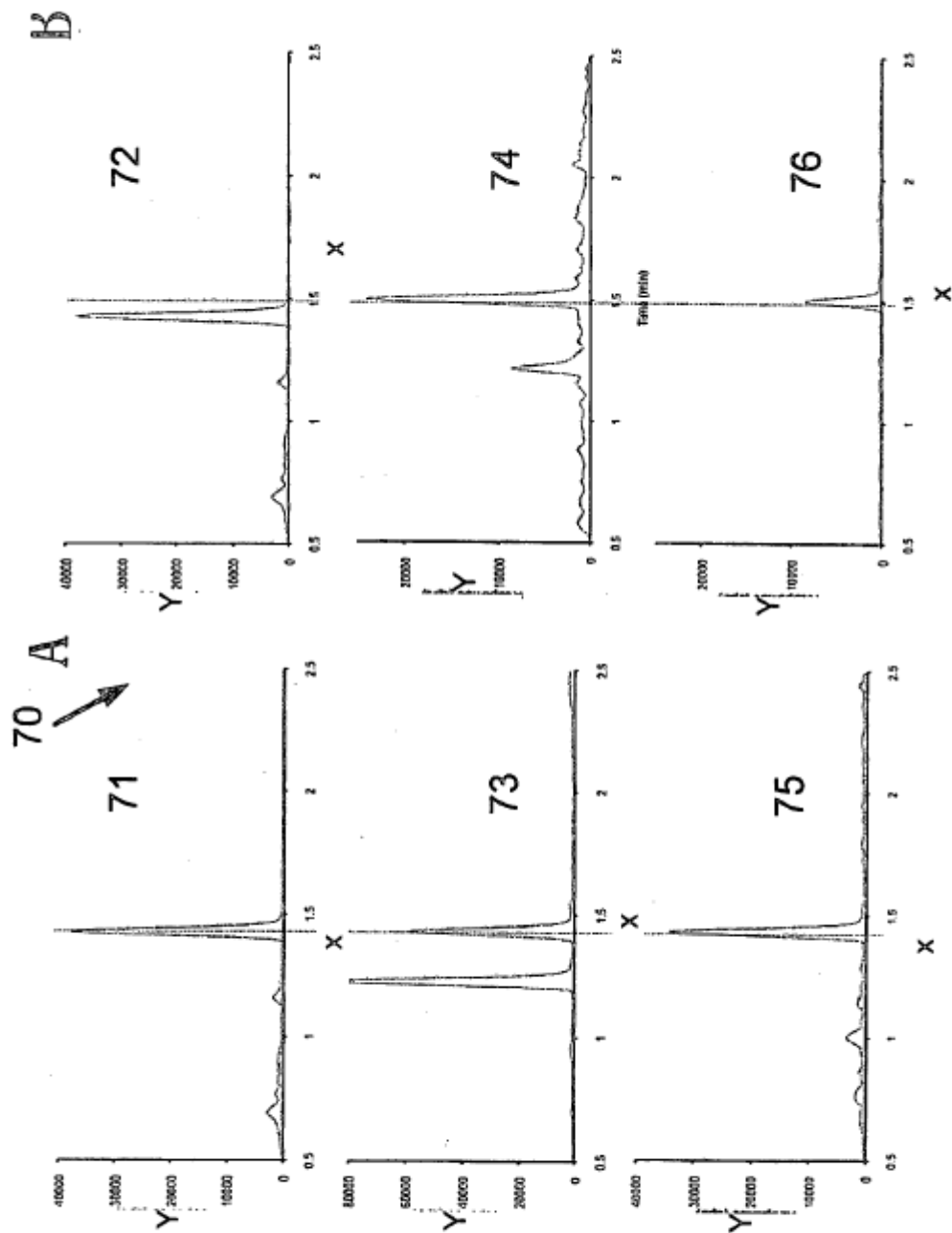


Fig. 7