

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 636**

51 Int. Cl.:

**G01N 21/01** (2006.01)

**A61B 5/083** (2006.01)

**G01N 1/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2007 E 07713750 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 1985993**

54 Título: **Método de medición y análisis de gas exhalado y aparato para el mismo**

30 Prioridad:

**03.02.2006 JP 2006027365**

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

**04.03.2015**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
9, KANDATSUKASAMACHI 2-CHOME, CHIYODA-  
KU  
TOKYO 101-8585, JP**

72 Inventor/es:

**KUBO, YASUHIRO y  
MORI, MASAOKI**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 530 636 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

Método de medición y análisis de gas exhalado y aparato para el mismo

5 **Campo técnico**

Se utilizan análisis isotópicos para el diagnóstico de enfermedades en el campo médico, en los que pueden determinarse las funciones metabólicas de un organismo vivo administrando un fármaco que contiene isótopos al organismo vivo y detectando luego un cambio en la razón de concentraciones de los isótopos.

10 La presente invención se refiere a un método de medición y análisis de gas exhalado para medir la concentración de dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  o la razón de concentraciones de  $^{13}\text{CO}_2$  con respecto a  $^{12}\text{CO}_2$  en una exhalación humana basándose en una diferencia en la característica de absorción de luz entre isótopos.

15 **Antecedentes de la técnica**

En general se conoce que las bacterias denominadas *Helicobacter Pylori* (HP) son la causa de úlceras gástricas y gastritis.

20 Si la HP está presente en el estómago de un paciente, debe administrarse un antibiótico o similar al paciente para el tratamiento de eliminación de bacterias. Por tanto, es importante comprobar si el paciente tiene la HP. La HP tiene una actividad ureasa fuerte para descomponer urea en dióxido de carbono y amoníaco.

25 El carbono tiene isótopos que tienen números de masa de 12, 13 y 14, entre los que  $^{13}\text{C}$  que tiene un número de masa de 13 es fácil de manipular debido a su no radioactividad y estabilidad.

30 Si después de administrar urea marcada con  $^{13}\text{C}$  al paciente puede determinarse satisfactoriamente la concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  como producto metabólico final en la respiración del paciente, más específicamente, una razón de concentraciones de  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ , puede confirmarse la presencia de HP.

Sin embargo, la razón de concentraciones de  $^{13}\text{CO}_2$  con respecto a  $^{12}\text{CO}_2$  en dióxido de carbono que se produce de manera natural es 1:100, dificultando la determinación precisa de la razón de concentraciones en la respiración del paciente.

35 Se han dado a conocer métodos para determinar la razón de concentraciones de  $^{13}\text{CO}_2$  con respecto a  $^{12}\text{CO}_2$  o la concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  mediante espectrofotometría infrarroja (véase la publicación de patente japonesa no examinada n.º 53-42890 (1978)).

40 En el método dado a conocer en la publicación de patente japonesa no examinada n.º 53-42890, se preparan dos células que tienen respectivamente un paso largo y un paso corto. Las longitudes de paso de las células se ajustan de manera que una absorbancia de  $^{13}\text{CO}_2$  en una de las células se iguala a una absorbancia de  $^{12}\text{CO}_2$  en la otra célula. Se aplican haces de luz que tienen longitudes de onda adecuadas para los análisis respectivos a las células respectivas y se miden las intensidades de los haces de luz transmitidos. Según este método, una razón de absorbancia para la razón de concentraciones en dióxido de carbono que se produce de manera natural puede establecerse en 1. Por tanto, la razón de absorbancia se cambia correspondientemente a un cambio en la razón de concentraciones. Esto permite la detección del cambio en la razón de concentraciones.

Documento de patente 1: publicación de patente japonesa no examinada n.º 53-42890 (1978)

50 Documento de patente 2: publicación de patente japonesa no examinada n.º 2002-98629

Documento de patente 3: panfleto de publicación internacional n.º WO1997/14029

55 Documento de patente 4: panfleto de publicación internacional n.º WO1998/30888

Documento de patente 5: panfleto de publicación internacional n.º WO2002/25250

Documento de patente 6: panfleto de publicación internacional n.º WO2005/41769

60 El documento WO 00/72754 se refiere a un aparato de análisis de gas y a un método para calibrarlo y para compensar los errores de medición, para su uso durante una prueba de ejercicio cardiopulmonar por un sujeto de prueba. Se miden las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono de la respiración del sujeto. Los errores se compensan basándose en los resultados de la calibración previa. Las mediciones compensadas así como otros datos fisiológicos monitorizados durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar y las cantidades calculadas a partir de estas mediciones, se presentan como una serie de gráficas en un orden lógico para aumentar su valor diagnóstico y pronóstico.

## Descripción de la invención

### Problemas que se resolverán con la invención

5 Cuando se aplica la espectrofotometría infrarroja anterior, si la cantidad de respiración obtenida de un paciente es inferior a una cantidad predeterminada, se deteriora la fiabilidad de los datos medidos.

10 Por tanto, actualmente, se evalúa si la cantidad de respiración es adecuada o no observando visualmente el perfil de la bolsa de respiración. Puesto que la bolsa de respiración es flexible, puede evaluarse si se llena con la respiración mediante su perfil.

15 Sin embargo, mediante dicha observación visual no puede determinarse con precisión si la cantidad de respiración es mayor o menor que la cantidad predeterminada anterior o cuánto menor que la cantidad predeterminada.

20 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un método de medición y análisis de gas exhalado en el que se introduce una exhalación que incluye dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  y dióxido de carbono  $^{12}\text{CO}_2$  como gases componentes en una célula para medir las concentraciones de los gases componentes respectivos mediante espectrofotometría infrarroja, en el que el método puede determinar con precisión si la respiración obtenida es menor que la cantidad predeterminada o no para impedir la emisión de datos erróneos.

### Medios para resolver los problemas

25 Un método de medición y análisis de gas exhalado según la presente invención comprende las etapas de: recoger una exhalación de un organismo humano que incluye dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  y dióxido de carbono  $^{12}\text{CO}_2$  como gases componentes en una bolsa de respiración que puede expandirse y contraerse; succionar un volumen predeterminado de la exhalación recogida en la bolsa de respiración en un contenedor de entrada de gas; medir la presión de la exhalación en el contenedor de entrada de gas; anular la medición al determinar que la cantidad de la exhalación recogida en la bolsa de respiración es insuficiente cuando el valor de presión medida es inferior a una presión atmosférica; apretar el contenedor de entrada de gas para llenar una célula con la exhalación cuando el valor de presión medida es igual a la presión atmosférica; y medir las intensidades de luz transmitida a través de la célula que tiene longitudes de onda a las que la luz se transmite a través de los gases componentes respectivos, seguido por un procesamiento de datos basado en las mismas, midiendo de ese modo la concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  o la razón de concentraciones de dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  con respecto a dióxido de carbono  $^{12}\text{CO}_2$ .

35 Según este método, se succiona un volumen predeterminado de una exhalación de un paciente en un contenedor de entrada de gas y se mide la presión de la exhalación para determinar si la cantidad de la exhalación recogida en la bolsa de respiración es insuficiente o no. Por tanto, la cantidad de la falta de la exhalación puede determinarse con alta precisión. Esto puede impedir la emisión de datos con poca fiabilidad que resulta de una espectrofotometría infrarroja que se lleva a cabo con una cantidad insuficiente de exhalación.

40 Se prefiere que el volumen de capacidad máxima de la bolsa de respiración sea igual o mayor que el "volumen predeterminado" anterior que se succiona en el contenedor de entrada de gas. Esto se debe a que si el volumen de capacidad máxima de la bolsa de respiración es menor que el "volumen predeterminado" anterior, el valor medido de la presión de la exhalación en el contenedor de entrada de gas siempre será inferior a la presión atmosférica y se anulará la medición.

45 La disposición puede ser tal que después de que se succiona un volumen predeterminado de la exhalación recogida en la bolsa de respiración en el contenedor de entrada de gas, se abre una válvula de modo que el contenedor de entrada de gas se comunica con el interior de la célula que se mantiene a la presión atmosférica al haberse llenado previamente con un gas prescrito y se mide la presión del gas después de la comunicación por un sensor de presión unido a la célula. En este caso, la medición puede realizarse utilizando el sensor de presión unido a la célula. Puesto que la célula está dotada habitualmente de un sensor de presión, este sensor de presión puede utilizarse también para este fin. Por consiguiente, no es necesario proporcionar un sensor de presión unido directamente al contenedor de entrada de gas anterior, de modo que puede simplificarse la estructura del aparato.

50 El gas prescrito mencionado anteriormente es generalmente un gas de referencia que no absorbe luz que tiene longitudes de onda a las que la luz se transmite a través de los gases componentes respectivos. Este gas de referencia puede ser aire. Alternativamente, puede usarse gas nitrógeno.

55 Cuando se evalúa que la cantidad de la exhalación recogida en la bolsa de respiración es insuficiente, se aplica presión a la exhalación en el contenedor de entrada de gas hasta la presión atmosférica y el cambio en el volumen del contenedor de entrada de gas puede mostrarse como la cantidad de falta al medidor. Por tanto, el medidor puede hacer referencia a esto cuando se intenta otra exhalación.

60 También se describirá un aparato para la medición y análisis de gas exhalado, que puede usarse para realizar el

método anterior.

Estas y otras ventajas, características y efectos de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones de la misma con referencia a los dibujos adjuntos.

5 **Breve descripción de los dibujos**  
 [Figura 1] La figura 1 es un diagrama de bloques que muestra una configuración global de un aparato para la medición y análisis de gas exhalado que puede usarse para realizar el método de la invención.

10 [Figura 2] La figura 2 es una vista en planta que muestra un contenedor de entrada de gas para inyectar cuantitativamente el gas que va a medirse.

15 [Figura 3] La figura 3 es una vista frontal del contenedor de entrada de gas.

[Figura 4] La figura 4 muestra una trayectoria de flujo de gas en una medición de referencia.

[Figura 5] La figura 5 muestra una trayectoria de flujo de gas en una medición de referencia.

20 [Figura 6] La figura 6 muestra una trayectoria de flujo de gas en una medición de presión de gas.

[Figura 7] La figura 7 muestra una trayectoria de flujo de gas en una medición de presión de gas.

25 [Figura 8] La figura 8 muestra una trayectoria de flujo de gas en una medición de presión de gas.

[Figura 9] La figura 9 es un diagrama de flujo que muestra las etapas de un proceso de medición de presión de gas base.

30 [Figura 10] La figura 10 muestra una trayectoria de flujo de gas en una medición de intensidad de luz.

[Figura 11] La figura 11 muestra una trayectoria de flujo de gas en una medición de intensidad de luz.

35 [Figura 12] La figura 12 es una gráfica en la que está representado un promedio de presión interior de célula con respecto a una cantidad de falta de gas de muestra en el ejemplo.

**Descripción de los símbolos de referencia**

- L Dispositivo de fuente de luz infrarroja
- 40 N1, N2 Boquilla
- V1-V6 Válvula
- 45 11a Primera célula de muestra
- 11b Segunda célula de muestra
- 11c Célula falsa
- 50 15 Filtro
- 16 Sensor de presión
- 21 Contenedor de entrada de gas
- 55 21a Mesa de soporte
- 21b Cilindro
- 60 24a Primer filtro de longitud de onda
- 24b Segundo filtro de longitud de onda
- 25a Primer dispositivo de detección
- 65 25b Segundo dispositivo de detección

**Mejor modo de llevar a cabo la invención**

5 A continuación en el presente documento, se describirá en detalle una realización de la presente invención en la que se administra un medicamento para el diagnóstico de urea marcado con un isótopo  $^{13}\text{C}$  a un organismo humano y se mide la concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  en una exhalación del paciente mediante espectrofotometría infrarroja haciendo referencia en detalle a los dibujos adjuntos.

**I. Prueba de respiración**

10 En primer lugar, se recoge una exhalación del paciente antes de la administración del medicamento para el diagnóstico de urea en una bolsa de respiración. Entonces, se administra el medicamento para el diagnóstico de urea por vía oral. Aproximadamente 20 minutos después de la administración, se recoge una exhalación del paciente en la bolsa de respiración de la misma manera que antes de la administración.

15 La bolsa de respiración puede expandirse y contraerse y comprende un recipiente de resina sintética con flexibilidad, un recipiente de caucho con elasticidad, o similares. La bolsa de respiración puede inflarse con una respiración exhalada del paciente. La relación entre el volumen máximo VBolsa de exhalación que puede contener la bolsa de respiración en el estado inflado y el volumen Va que va a succionarse por el pistón descrito más adelante se expresa de la siguiente manera:

$$\text{VBolsa}=(1+\beta)\text{Va}$$

25 donde  $\beta$  representa una constante no negativa que se establece en el intervalo de  $0 \leq \beta < \beta_{\text{máx}}$ . El valor límite superior  $\beta_{\text{máx}}$  es una constante positiva; por ejemplo,  $\beta_{\text{máx}}=0,5$ .

Las bolsas de respiración respectivas antes y después de la administración del fármaco se ajustan a boquillas predeterminadas del aparato de medición y análisis de gas exhalado y se realizan las siguientes mediciones automáticas.

**II. Aparato para medición y análisis de gas exhalado**

La figura 1 es un diagrama de bloques que muestra una configuración global de un aparato para medición y análisis de gas exhalado.

35 La bolsa de respiración en la que se recoge la exhalación después de la administración del fármaco (que a continuación en el presente documento se denomina "gas de muestra") y la bolsa de respiración en la que se recoge la exhalación antes de la administración del fármaco (que a continuación en el presente documento se denomina "gas base") se ajustan a una boquilla N1 y una boquilla N2, respectivamente. La boquilla N1 está conectada a una válvula electromagnética (a continuación en el presente documento denominada simplemente "válvula") V4 a través de un tubo de metal (a continuación en el presente documento denominado simplemente "tubo") y la boquilla N2 está conectada a una válvula V3 a través de un tubo. Además, una válvula V5 está conectada a un tubo que recibe aire a través de un filtro 15 de polvo.

45 Mientras tanto, un gas de referencia (en este caso se usa aire del que se elimina  $\text{CO}_2$ ) suministrado desde una sección 30 de suministro de gas de referencia (descrita más adelante) se conduce a una válvula V1.

Las válvulas V1, V3, V4 y V5 están conectadas a un contenedor 21 de entrada de gas para inyectar cuantitativamente el gas de referencia, gas de muestra o gas base. El contenedor 21 de entrada de gas es un dispositivo de tipo jeringa que tiene un pistón y un cilindro. El pistón se activa mediante la actuación conjunta de un husillo 21c conectado a un motor 21f de impulsos y una tuerca 21d fijada al pistón (descrito más adelante).

El contenedor 21 de entrada de gas está vinculado a una primera célula 11a de muestra y una segunda célula 11b de muestra a través de una válvula V2.

55 Una cámara 11 de células está constituida por, tal como se muestra en la figura 1, la primera célula 11a de muestra que tiene una longitud más corta para medir la absorbancia de  $^{12}\text{CO}_2$ , la segunda célula 11b de muestra que tiene una longitud más larga para medir la absorbancia de  $^{13}\text{CO}_2$  y una célula 11c falsa que contiene un gas que no presenta absorción en la banda de absorción de  $\text{CO}_2$ . La primera célula 11a de muestra se comunica con la segunda célula 11b de muestra, de modo que el gas introducido en la primera célula 11a de muestra se introduce en la segunda célula 11b de muestra y sale a través de una válvula V6 de escape.

Un sensor 16 de presión para medir la presión de gas dentro de la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra está previsto anterior a la válvula V16 de escape. El tipo de detección de este sensor 16 de presión no se limita a ninguno específico, sino que puede ser del tipo que detecta el movimiento de un diafragma mediante un elemento piezoeléctrico.

El volumen de la primera célula 11a de muestra es de aproximadamente 0,085 ml y el volumen de la segunda célula 11b de muestra es de aproximadamente 3,915 ml. Específicamente, las longitudes de la primera célula 11a de muestra, la segunda célula 11b de muestra y la célula 11c falsa son de 5 mm, 140 mm y 135 mm, respectivamente. La cámara 11 de células está encerrada por un aislador térmico (no mostrado).

El símbolo L indica un dispositivo de fuente de radiación infrarroja. El dispositivo L de fuente de radiación infrarroja incluye dos fuentes de luz para irradiar haces infrarrojos. La generación de radiación infrarroja puede conseguirse a través de cualquier medio deseado, concretamente, puede usarse un calentador cerámico (temperatura de superficie: 700°C) y similar. Se proporciona un interruptor 22 para bloquear y dejar pasar periódicamente los haces infrarrojos. El interruptor 22 se hace rotar por un motor 23 de impulsos.

Una trayectoria de luz formada por una parte de haces infrarrojos irradiados desde el dispositivo L de fuente de radiación infrarroja que se transmite a través de la primera célula 11a de muestra y la célula 11c falsa se denomina en el presente documento "primera trayectoria L1 de luz", mientras que una trayectoria de luz formada por una parte de los haces infrarrojos que se transmite a través de la segunda célula 11b de muestra se denomina en el presente documento "segunda trayectoria L2 de luz" (véase la figura 1).

Un dispositivo de detección de haces infrarrojos para detectar haces infrarrojos que se han transmitido a través de las células incluye un primer filtro 24a de longitud de onda y un primer elemento 25a de detección dispuestos en la primera trayectoria de luz y un segundo filtro 24b de longitud de onda y un segundo elemento 25b de detección dispuestos en la segunda trayectoria de luz.

El primer filtro 24a de longitud de onda está diseñado para transmitir un haz infrarrojo con una longitud de onda de aproximadamente 4280 nm que es la banda de longitud de onda de absorción de  $^{12}\text{CO}_2$  para la medición de la absorbancia de  $^{12}\text{CO}_2$  y el segundo filtro 24b de longitud de onda está diseñado para transmitir un haz infrarrojo con una longitud de onda de aproximadamente 4412 nm que es la banda de longitud de onda de absorción de  $^{13}\text{CO}_2$  para la medición de la absorbancia de  $^{13}\text{CO}_2$ . Los elementos 25a y 25b de detección primero y segundo son elementos receptores de luz para la detección de haces infrarrojos y están constituidos por diodos PIN o similares.

El primer filtro 24a de longitud de onda, el primer elemento 25a de detección, el segundo filtro 24b de longitud de onda y el segundo elemento 25b de detección se mantienen a una temperatura constante mediante un bloque 27 de control de temperatura que usa un elemento Peltier.

Además, un ventilador 28 disipa el calor irradiado desde el elemento Peltier del bloque de control de temperatura hacia el exterior del aparato.

Además, una sección 30 de suministro de gas de referencia para suministrar aire del que se ha eliminado el  $\text{CO}_2$  está unida al cuerpo principal del aparato para medición y análisis de gas exhalado. La sección 30 de suministro de gas de referencia incluye un filtro 31 de polvo y una sección 36 de absorción de gas de dióxido de carbono conectados en serie.

La sección 36 de absorción de gas de dióxido de carbono usa, por ejemplo, cal sodada (una mezcla de hidróxido de sodio e hidróxido de calcio) como absorbente de dióxido de carbono.

Las figuras 2 y 3 son una vista en planta y una vista frontal, respectivamente, que muestran el contenedor 21 de entrada de gas para inyectar cuantitativamente el gas que va a medirse.

El contenedor 21 de entrada de gas tiene una construcción que incluye una mesa 21a de soporte sobre la que está dispuesto un cilindro 21b que aloja un pistón 21c, y una tuerca 21d móvil vinculada al pistón 21c, un husillo 21e engranado con la tuerca 21d y un motor 21f de impulsos para hacer rotar el husillo 21e que están previstos por debajo de la mesa 21a de soporte.

El motor 21f de impulsos anterior se activa para rotar de manera normal y a la inversa por un circuito de accionamiento no mostrado en el dibujo. Cuando el husillo 21e se hace rotar por la rotación del motor 21f de impulsos, la tuerca 21d se mueve hacia atrás y hacia delante según el sentido de rotación, mediante lo cual el pistón 21c se mueve hacia atrás y hacia delante hacia cualquier ubicación deseada. Por tanto, pueden controlarse libremente la introducción del gas que va a medirse en el cilindro 21b y la descarga del gas que va a medirse desde el cilindro 21b.

### III. Procedimiento de medición

El procedimiento de medición incluye una medición del gas de referencia, una medición del gas base, una medición del gas de referencia, una medición del gas de muestra y una medición del gas de referencia que deben realizarse en este orden. Ahora, esto se describe haciendo referencia a las figuras 4-8. En estos dibujos, las flechas indican el flujo de gas.

III-1. Medición del gas de referencia

5 Tal como se muestra en la figura 4, la válvula V1 está abierta con las otras válvulas cerradas y se succiona un gas de referencia por medio del contenedor 21 de entrada de gas. En este momento, el pistón 21c se mueve hacia atrás y hacia delante para limpiar el interior del cilindro 21b.

10 Entonces, tal como se muestra en la figura 5, la válvula V1 está cerrada y la válvula V2 y la válvula V6 de escape están abiertas de modo que el gas de referencia dentro del contenedor 21 de entrada de gas se transfiere al interior de la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra. De esta manera, se hace fluir un gas de referencia limpio a través de la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de células para limpiar la trayectoria de flujo de gas y la cámara 11 de células.

15 Después, se inyecta el gas de referencia para la medición desde el contenedor 21 de entrada de gas a la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra y se miden las intensidades de luz por los elementos 25a y 25b de detección respectivos.

20 Las intensidades de luz así obtenidas por el primer elemento 25a de detección y el segundo elemento 25b de detección están representadas por  $^{12}\text{R1}$  y  $^{13}\text{R1}$ , respectivamente.

III-2. Medición de la presión del gas base

25 A continuación se describirá el proceso de medición de la presión del gas base haciendo referencia a los dibujos del proceso de las figuras 6-8 y el diagrama de flujo de la figura 9.

Tal como se muestra en la figura 6, la válvula V3 está abierta con las otras válvulas cerradas, se succiona el gas base dentro de la bolsa de respiración por medio del contenedor 21 de entrada de gas con un volumen Va requerido para la medición y se detiene el pistón (etapa S1). El volumen Va es de, por ejemplo, 35 ml.

30 En este caso, puesto que las válvulas V2 y V6 están cerradas, el gas de referencia a la presión atmosférica se mantiene dentro de la célula 11.

35 Posteriormente, tal como se muestra en la figura 7, la válvula V3 está cerrada y la válvula V2 está abierta de modo que el interior del contenedor 21 de entrada de gas, la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra se comunican entre sí.

40 Es decir, un espacio cerrado herméticamente se forma por el interior del contenedor 21 de entrada de gas, la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra. En este estado, la presión se mide por el sensor 16 de presión (etapa S2).

45 Cuando la cantidad de la exhalación contenida en la bolsa de respiración es menor que el volumen Va a la presión atmosférica, el volumen a la presión atmosférica del gas base que se ha succionado por el contenedor 21 de entrada de gas es menor que Va y la presión dentro del contenedor 21 de entrada de gas es inferior a la presión atmosférica. Cuando la válvula V2 está abierta, el gas de referencia dentro de la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra fluye de vuelta al contenedor 21 de entrada de gas. Como resultado, la presión de gas del contenedor 21 de entrada de gas y la primera célula 11a de muestra en conjunto se vuelve inferior a la presión atmosférica. Este valor de presión se lee por el sensor 16 de presión.

50 Cuando la cantidad de la exhalación contenida en la bolsa de respiración no es menor que el volumen Va a la presión atmosférica, el volumen a la presión atmosférica del gas base succionado por el contenedor 21 de entrada de gas es Va. El interior del contenedor 21 de entrada de gas se mantiene a la presión atmosférica, y cuando la válvula V2 está abierta, la presión del gas que incluye el gas de referencia dentro de la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra también es la presión atmosférica.

55 Esto se resume de la siguiente manera: cuando el gas base que puede succionarse desde la bolsa de respiración al contenedor 21 de entrada de gas es igual al volumen Va a la presión atmosférica, la presión medida por el sensor 16 de presión es la presión atmosférica, mientras que la presión medida por el sensor 16 de presión es inferior a la presión atmosférica cuando el contenedor 21 de entrada de gas no succiona tanto gas base como el volumen Va a la presión atmosférica desde la bolsa de respiración.

60 En este caso, puesto que las mediciones de presión se llevan a cabo dentro del espacio cerrado herméticamente, pueden eliminarse las influencias del entorno exterior, de modo que puedan conseguirse mediciones de presión con alta precisión. Por tanto, puede detectarse con precisión la falta de exhalación aunque la cantidad de la falta sea pequeña.

65 Un valor medido por el sensor 16 de presión menor que la presión atmosférica indica que la cantidad del gas base

contenido en la bolsa de respiración es menor que la cantidad necesaria para la medición. En este caso, se mide la cantidad de falta del gas base.

5 Es decir, tal como se muestra en la figura 8, la válvula V2 está abierta y las otras válvulas están cerradas, y mientras se mide la presión por el sensor 16 de presión, el gas base se transfiere desde el contenedor 21 de entrada de gas hasta la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra (etapa S3).

10 Cuando el valor leído por el sensor 16 de presión alcanza la presión atmosférica, se detiene la operación del contenedor 21 de entrada de gas.

En este estado, se mide un volumen  $V_x$  que corresponde al desplazamiento del pistón del contenedor 21 de entrada de gas.

15 Este  $V_x$  representa la cantidad de falta del gas base.

Entonces, la pantalla (no mostrada) muestra una indicación de anulación de la medición junto con el volumen del gas base necesario para compensar la falta. Entonces, se anula el procesamiento adicional de la medición de gas base (etapa S4).

20 La indicación de la pantalla notifica al medidor la falta del gas base, la anulación de la medición, así como la cantidad de la falta de gas base. Este mensaje se transmitirá al paciente, haciendo que el paciente intente de nuevo llenar la bolsa de respiración con el gas base.

25 Cuando el valor medido por el sensor 16 de presión es la presión atmosférica, el procesamiento avanza a la siguiente etapa de medición del gas base (etapa S5).

### III-3. Medición del gas base

30 Tal como se muestra en la figura 10, las válvulas V2 y V6 están abiertas con las otras válvulas cerradas y el gas base se empuja mecánicamente hacia fuera por medio del contenedor 21 de entrada de gas con un volumen correspondiente a  $V_c$  (en este caso, 4 ml). Mediante esta operación, el gas de referencia en la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra se sustituye por el gas base.

35 En este estado, la válvula V6 está cerrada y el pistón se mueve tal como se muestra en la figura 11. Puesto que la válvula V6 de escape se mantiene cerrada, se aplica presión al interior del contenedor 21 de entrada de gas, la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra.

40 La presión dentro de la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra se mide por el sensor 16 de presión. El valor de presión medida se representa por  $P$ . Cuando el valor de  $P$  se vuelve una presión  $P_0$  predeterminada, por ejemplo, presión atmosférica de 4, se detiene el movimiento del pistón y se cierra la válvula V2, y entonces se miden las intensidades de luz. Por tanto, las intensidades de luz obtenidas por el primer elemento 25a de detección y el segundo elemento 25b de detección se representan por  $^{12}B$  y  $^{13}B$ , respectivamente.

### 45 III-4. Medición de referencia

Entonces, se realizan de nuevo la limpieza de la trayectoria de flujo de gas y la célula y la medición de intensidad de luz del gas de referencia (véase la figura 4(b)). Las intensidades de luz así obtenidas por el primer elemento 25a de detección y el segundo elemento 25b de detección se representan por  $^{12}R_2$  y  $^{13}R_2$ , respectivamente.

### 50 III-5. Medición de la presión del gas de muestra

Se realiza la misma medición que la medición de presión descrita en el punto III-2 anterior, excepto que una bolsa de respiración que contiene un gas de muestra en lugar del gas base se ajusta en la boquilla N1 y la válvula V4 se abre/cierra en lugar de la válvula V3.

55 Cuando el gas de muestra con un volumen de  $V_a$  a la presión atmosférica puede succionarse desde la bolsa de respiración, el procesamiento avanza a la siguiente etapa de medición de gas de muestra.

60 Cuando el gas de muestra con un volumen de  $V_a$  a la presión atmosférica no puede succionarse desde la bolsa de respiración, significa que la cantidad del gas de muestra contenido en la bolsa de respiración es menor que la cantidad necesaria para la medición. En este caso, se mide la cantidad de la falta del gas de muestra y la pantalla (no mostrada) muestra una indicación de anulación de la medición junto con el volumen del gas de muestra necesario para compensar la falta. Entonces, se anula el procesamiento adicional.

65 La indicación de la pantalla notifica al medidor la falta del gas base y la anulación de la medición. Este mensaje se transmitirá al paciente, haciendo que el paciente intente de nuevo llenar la bolsa de respiración con el gas de

muestra.

### III-6. Medición del gas de muestra

5 La medición de intensidad de luz para el gas de muestra se lleva a cabo a través del mismo procedimiento que en la medición del gas base descrita en el punto III-3.

10 Es decir, las válvulas V2 y V6 están abiertas con las otras válvulas cerradas y el gas de muestra se empuja mecánicamente hacia fuera por medio del contenedor 21 de entrada de gas con un volumen correspondiente a Vc (en este caso, 4 ml), con lo que el gas de referencia en la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra se sustituye por el gas de muestra.

15 En este estado, la válvula V6 está cerrada y el pistón se mueve, aplicando de este modo presión al interior de la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra.

20 Cuando la presión dentro de la primera célula 11a de muestra y la segunda célula 11b de muestra medida por el sensor 16 de presión se vuelve la presión P0 predeterminada, por ejemplo, presión atmosférica de 4, se detiene el movimiento del pistón, y en este estado la válvula V2 está cerrada, y luego se miden las intensidades de luz mediante los elementos 25a y 25b de detección respectivos.

25 Las intensidades de luz así obtenidas por el primer elemento 25a de detección y el segundo elemento 25b de detección se representa por  $^{12}S$  y  $^{13}S$ , respectivamente.

### III-7. Medición de referencia

25 Entonces, se realizan de nuevo la limpieza de la trayectoria de flujo de gas y la célula y la medición de intensidad de luz para el gas de referencia (véase la figura 4).

30 Las intensidades de luz así obtenidas por el primer elemento 25a de detección y el segundo elemento 25b de detección se representan por  $^{12}R3$  y  $^{13}R3$ , respectivamente.

### IV. Procesamiento de datos

#### IV-1. Cálculo de absorbancia de gas base

35 En primer lugar, se calculan tanto una absorbancia  $^{12}Abs(B)$  de  $^{12}CO_2$  como una absorbancia  $^{13}Abs(B)$  de  $^{13}CO_2$  en el gas base con el uso de las intensidades  $^{12}R1$ ,  $^{13}R1$  de luz transmitidas del gas de referencia, las intensidades  $^{12}B$ ,  $^{13}B$  de luz transmitidas del gas base y las intensidades  $^{12}R2$ ,  $^{13}R2$  de luz transmitidas del gas de referencia.

40 En este caso, la absorbancia  $^{12}Abs(B)$  de  $^{12}CO_2$  se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$^{12}Abs(B) = -\log [2^{12}B / (^{12}R1 + ^{12}R2)]$$

45 La absorbancia  $^{13}Abs(B)$  de  $^{13}CO_2$  se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$^{13}Abs(B) = -\log [2^{13}B / (^{13}R1 + ^{13}R2)]$$

50 Por tanto, cuando se calcula cada absorbancia, se calcula el valor promedio  $(R1 + R2)/2$  de las intensidades de luz obtenidas mediante las mediciones de referencia anterior y posterior y entonces se calcula la absorbancia con el uso del valor promedio así obtenido y las intensidades de luz obtenidas mediante la medición del gas base. Por consiguiente, puede anularse la influencia de dispersión (influencia ejercida sobre la medición del paso del tiempo). Por tanto, la medición puede iniciarse rápidamente sin la necesidad de esperar hasta que el aparato haya alcanzado el equilibrio térmico perfecto al inicio del mismo (generalmente, se requieren varias horas).

#### IV-2. Cálculo de la absorbancia del gas de muestra

55 Entonces, se calculan tanto una absorbancia  $^{12}Abs(S)$  de  $^{12}CO_2$  como una absorbancia  $^{13}Abs(S)$  de  $^{13}CO_2$  en el gas de muestra con el uso de las intensidades  $^{12}R2$ ,  $^{13}R2$  de luz transmitidas del gas de referencia, las intensidades  $^{12}S$ ,  $^{13}S$  de luz transmitidas del gas de muestra y las intensidades  $^{12}R3$ ,  $^{13}R3$  de luz transmitidas del gas de referencia.

60 En este caso, la absorbancia  $^{12}Abs(S)$  de  $^{12}CO_2$  se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$^{12}Abs(S) = -\log [2^{12}S / (^{12}R2 + ^{12}R3)]$$

65 La absorbancia  $^{13}Abs(S)$  de  $^{13}CO_2$  se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$^{13}\text{Abs}(S) = -\log [2^{13}\text{S}/(^{13}\text{R2} + ^{13}\text{R3})]$$

Por tanto, cuando se calcula cada absorbancia, se calcula el valor promedio de las intensidades de luz obtenidas mediante las mediciones de referencia anterior y posterior y luego se calcula la absorbancia con el uso del valor promedio así obtenido y las intensidades de luz obtenidas mediante la medición del gas de muestra. Por consiguiente, puede anularse la influencia de dispersión.

#### IV-3. Cálculo de concentración

La concentración de dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  y la concentración de dióxido de carbono  $^{12}\text{CO}_2$  se obtienen con el uso de curvas de calibración que definen la relación entre la absorbancia y la concentración del dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  y  $^{12}\text{CO}_2$ .

Las curvas de calibración se preparan con el uso de un gas que va a medirse cuya concentración de  $^{12}\text{CO}_2$  es conocida y un gas que va a medirse cuya concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  es conocida.

Se supone que las curvas de calibración se producen a una presión predeterminada (por ejemplo presión atmosférica de 4). Los datos de la relación entre la absorbancia y la concentración en las curvas de calibración y el valor de presión P0 se almacenan en el ordenador de análisis incluido en el aparato para la medición y análisis de gas exhalado.

Para obtener una curva de calibración, se miden las absorbancias de  $^{12}\text{CO}_2$  para concentraciones de  $^{12}\text{CO}_2$  cambiadas en el intervalo de aproximadamente el 0%-8%. Los datos así obtenidos se representan con una concentración de  $^{12}\text{CO}_2$  como abscisa y la absorbancia de  $^{12}\text{CO}_2$  como ordenada. Entonces, la curva se determina mediante el método de mínimos cuadrados.

Para obtener una curva de calibración para  $^{13}\text{CO}_2$ , se miden las absorbancias de  $^{13}\text{CO}_2$  para las concentraciones de  $^{13}\text{CO}_2$  cambiadas en el intervalo de aproximadamente el 0%-0,08%. Los datos así obtenidos se representan con una concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  como abscisa y la absorbancia de  $^{13}\text{CO}_2$  como ordenada. Entonces, la curva se determina mediante el método de mínimos cuadrados.

Las curvas aproximadas por las ecuaciones cuadráticas tienen relativamente menos errores. Por consiguiente, en esta realización se adoptan las curvas de calibración aproximadas por las ecuaciones cuadráticas.

Los datos de concentración respectivos obtenidos usando las curvas de calibración anteriores se representan de la siguiente manera: la concentración de  $^{12}\text{CO}_2$  del gas base se representa por  $^{12}\text{Conc}(B)$ , la concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  del gas base por  $^{13}\text{Conc}(B)$ , la concentración de  $^{12}\text{CO}_2$  del gas de muestra por  $^{12}\text{Conc}(S)$  y la concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  del gas de muestra por  $^{13}\text{Conc}(S)$ .

#### IV-4. Cálculo de razón de concentraciones

Entonces, se determina la razón de concentraciones entre  $^{13}\text{CO}_2$  y  $^{12}\text{CO}_2$ . La razón de concentraciones del gas base se obtiene por:

$$^{13}\text{Conc}(B)/^{12}\text{Conc}(B)$$

La razón de concentraciones del gas de muestra se obtiene por:

$$^{13}\text{Conc}(S)/^{12}\text{Conc}(S)$$

Adicionalmente, las razones de concentraciones también pueden definirse como  $^{13}\text{Conc}(B)/(^{12}\text{Conc}(B)+^{13}\text{Conc}(B))$  y  $^{13}\text{Conc}(S)/(^{12}\text{Conc}(S)+^{13}\text{Conc}(S))$ . Puesto que las concentraciones de  $^{12}\text{CO}_2$  son mucho mayores que las concentraciones de  $^{13}\text{CO}_2$ , se obtienen resultados casi idénticos de cualquier manera.

#### IV-5. Determinación del cambio de $^{13}\text{C}$

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

$$\Delta^{13}\text{C} = [\text{Razón de concentraciones de gas de muestra} - \text{Razón de concentraciones de gas base}] \times 10^3 / [\text{Razón de concentraciones de gas base}(\text{Unidad: por mil})]$$

#### Ejemplo

Se llevó a cabo un examen para ver si se determina con precisión la relación entre las cantidades de falta de gas base o gas de muestra (que a continuación en el presente documento se denominan en conjunto "gas de muestreo") dentro del contenedor 21 de entrada de gas y los valores de presión leídos por el sensor 16 de presión.

En primer lugar, se prepararon 24 bolsas de respiración y se separaron en 3 grupos incluyendo cada uno 8 bolsas de respiración.

- 5 Se inyectó un gas de muestreo en las 8 bolsas de cada grupo en cantidades diferentes de 34, 33, 32, ... 10, 0 ml tal como se muestra en la columna de "CANTIDAD DE MUESTREO" de la tabla 1.

El volumen  $V_a$  del gas de muestreo que iba a succionarse desde el contenedor 21 de entrada de gas fue de 35 ml.

- 10 Por consiguiente, las cantidades de falta de gas fueron de 1, 2, 3,..., 25, 35 ml, respectivamente, tal como se muestra en la tabla 1.

Se prepararon tres aparatos de medición y análisis de gas exhalado n.º 1, n.º 2 y n.º 3.

- 15 En el aparato de medición y análisis de gas exhalado n.º 1, el gas de muestreo se succionó desde las bolsas de respiración hasta el contenedor 21 de entrada de gas y luego, con la válvula V2 abierta, se midió la presión dentro de la célula por el sensor 16 de presión. Como resultado, se obtuvieron los datos de presión interior de célula tal como se muestra en la tabla 1. Cada presión interior de célula se muestra mediante la diferencia con respecto a presión atmosférica de 1 (unidad: MPa).

- 20 Además en los otros aparatos de medición y análisis de gas exhalado n.º 2 y n.º 3, el gas de muestreo se succionó desde las bolsas de respiración hasta el contenedor 21 de entrada de gas y luego, con la válvula V2 abierta, se midió la presión dentro de la célula por el sensor 16 de presión. Como resultado, se obtuvieron los datos de presión interior de célula tal como se muestra en la tabla 1.

- 25 Se calcularon los valores promedio de las presiones interiores de célula de los tres aparatos de medición y análisis de gas exhalado en los que las cantidades de la falta de gas de muestreo eran las mismas. Como resultado, se obtuvieron los valores promedio de las presiones interiores de célula y los datos de desviación estándar respectivos tal como se muestra en la tabla 1.

- 30

[Tabla 1]

Unidad: MPa

CANTIDAD DE MUESTREO (ml)	FALTA DE MUESTREO (ml)	PRESIÓN INTERIOR DE CÉLULA			PRESIÓN INTERIOR DE CÉLULA PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
		N.º 1	N.º 2	N.º 3		
34	1	-0,003	-0,002	-0,002	-0,002	0,00058
33	2	-0,006	-0,005	-0,005	-0,005	0,00058
32	3	-0,008	-0,007	-0,007	-0,007	0,00058
31	4	-0,010	-0,010	-0,009	-0,010	0,00058
30	5	-0,012	-0,013	-0,011	-0,012	0,00100
20	15	-0,033	-0,035	-0,034	-0,034	0,00100
10	25	-0,056	-0,055	-0,054	-0,055	0,00100
0	35	-0,078	-0,077	-0,077	-0,077	0,00058

Estos datos de promedio de presión interior de célula se representaron con respecto a las cantidades de falta de muestreo tal como se muestra en la figura 12.

- 35 Como resulta evidente a partir de esta gráfica, la línea recta muestra que el promedio de presión interior de célula con respecto a la cantidad de falta de gas de muestreo se reproduce con alta precisión. Además, los valores de la desviación estándar son pequeños.

- 40 Por tanto, se verifica que la determinación de la falta del gas de muestreo puede realizarse con alta precisión mediante la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Método de medición y análisis de gas exhalado, que comprende las etapas de:
  - 5 (a) recoger una exhalación de un organismo humano que incluye dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  y dióxido de carbono  $^{12}\text{CO}_2$  como gases componentes en una bolsa de respiración que puede expandirse y contraerse;
  - (b) succionar un volumen predeterminado de la exhalación recogida en la bolsa de respiración en un contenedor de entrada de gas;
  - 10 (c) medir la presión de la exhalación en el contenedor de entrada de gas;
  - (d) anular la medición al determinar que una cantidad de la exhalación recogida en la bolsa de respiración es insuficiente cuando el valor de presión medida es inferior a una presión atmosférica;
  - 15 (e) apretar el contenedor de entrada de gas para llenar una célula comunicada con el contenedor de entrada de gas con la exhalación cuando el valor de presión medida es igual a la presión atmosférica; y
  - 20 (f) medir las intensidades de luz transmitida a través de la célula que tiene longitudes de onda a las que la luz se transmite a través de los gases componentes respectivos, seguido por un procesamiento de datos basado en las mismas, midiendo de ese modo la concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  o la razón de concentraciones de dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  con respecto al dióxido de carbono  $^{12}\text{CO}_2$ .
2. Método de medición y análisis de gas exhalado según la reivindicación 1, en el que la bolsa de respiración tiene un volumen de capacidad máxima que es igual a o mayor que el volumen predeterminado de la exhalación succionada en el contenedor de entrada de gas.
3. Método de medición y análisis de gas exhalado según la reivindicación 1, en el que en la etapa (b), después de que la cantidad predeterminada de la exhalación recogida en la bolsa de respiración se succione en el contenedor de entrada de gas, se abre una válvula para la comunicación entre el contenedor de entrada de gas y la célula de modo que el contenedor de entrada de gas y un interior de la célula que se mantiene a la presión atmosférica al haberse llenado previamente con un gas prescrito se comunican entre sí, y
 

35 en la etapa (c), se mide la presión de gas después de la comunicación por un sensor de presión unido a la célula.
4. Método de medición y análisis de gas exhalado según la reivindicación 3, en el que el gas prescrito es un gas de referencia que no absorbe la luz que tiene las longitudes de onda a la que la luz se transmite a través de los gases componentes respectivos.
5. Método de medición y análisis de gas exhalado según la reivindicación 4, en el que el gas de referencia es aire.
6. Método de medición y análisis de gas exhalado según la reivindicación 1, en el que se aplica presión a la exhalación dentro del contenedor de entrada de gas hasta la presión atmosférica cuando se determina que la cantidad de la exhalación recogida en la bolsa de respiración es insuficiente, y
 

50 una cantidad de cambio en el volumen del contenedor de entrada de gas durante la aplicación de presión se muestra como la cantidad de falta a un medidor.
7. Método de medición y análisis de gas exhalado según la reivindicación 3, en el que se aplica presión a la exhalación dentro del contenedor de entrada de gas hasta la presión atmosférica cuando se determina que la cantidad de la exhalación recogida en la bolsa de respiración es insuficiente, y
 

55 una cantidad de cambio en el volumen del contenedor de entrada de gas durante la aplicación de presión se muestra como la cantidad de falta a un medidor.
8. Método de medición y análisis de gas exhalado según la reivindicación 1, que incluye además las etapas de:
 

60 recoger una exhalación de un organismo humano antes de la administración de un fármaco de muestra al mismo para realizar la medición y análisis de gas exhalado que incluyen las etapas de (b) a (f);

65 recoger una exhalación del organismo humano después de la administración del fármaco de muestra al mismo para realizar la medición y análisis de gas exhalado que incluyen las etapas de (b) a (f); y

comparar los resultados de ambas mediciones para obtener de ese modo un cambio en la concentración de  $^{13}\text{CO}_2$  o un cambio en la razón de concentraciones entre el dióxido de carbono  $^{13}\text{CO}_2$  y el dióxido de carbono  $^{12}\text{CO}_2$ .



FIG. 2

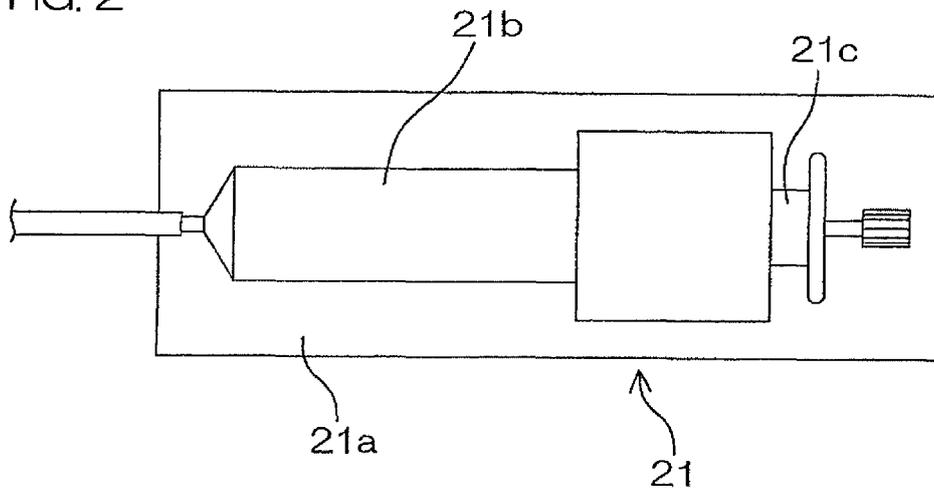


FIG. 3

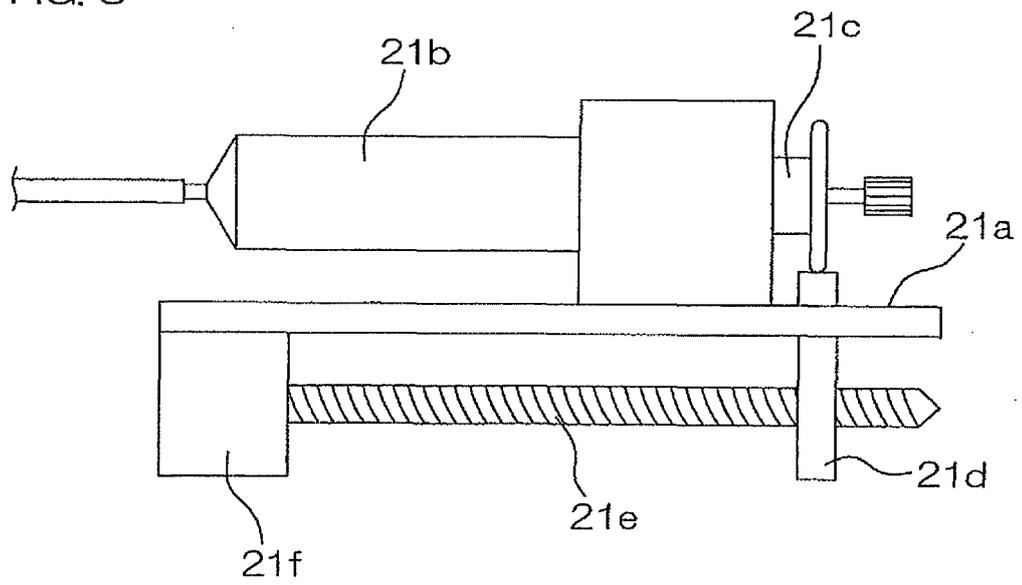


FIG. 4

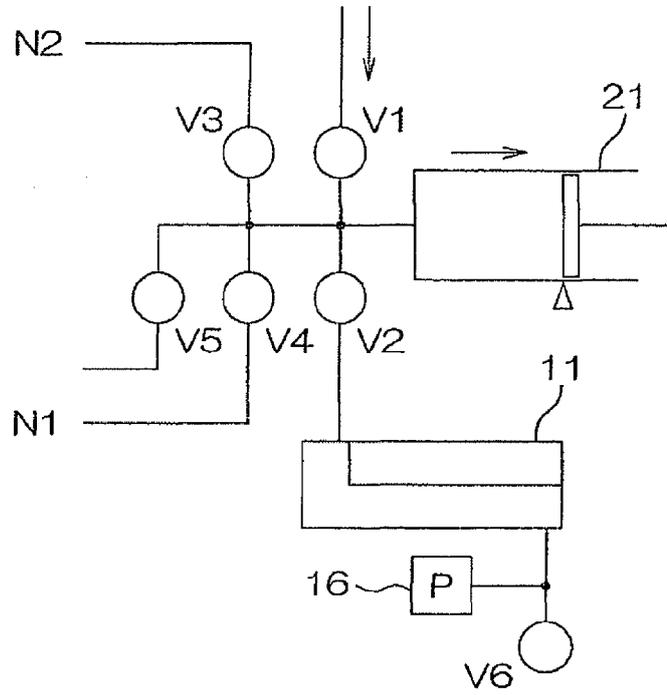


FIG. 5

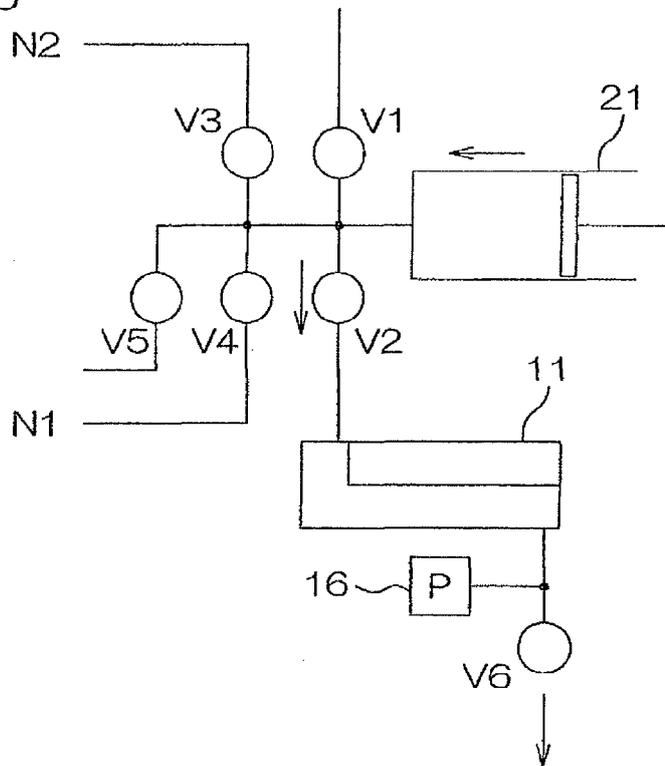


FIG. 6

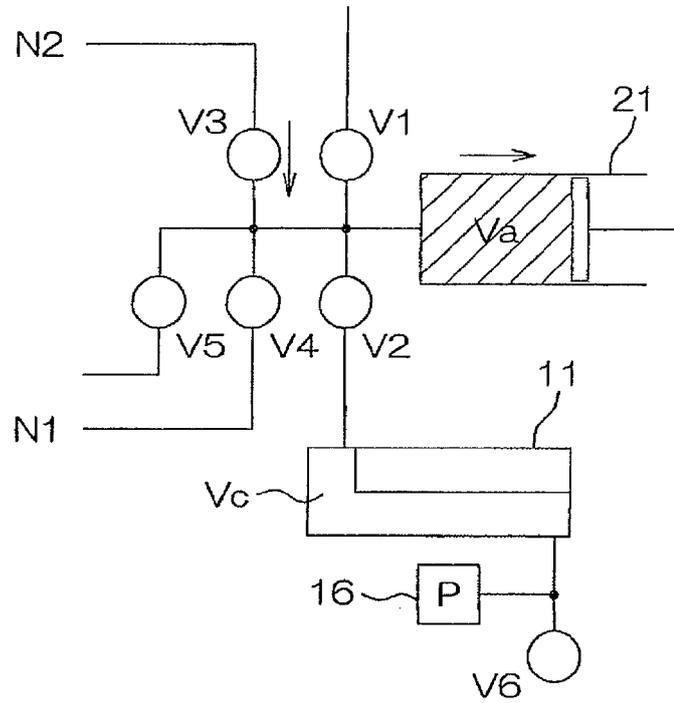


FIG. 7

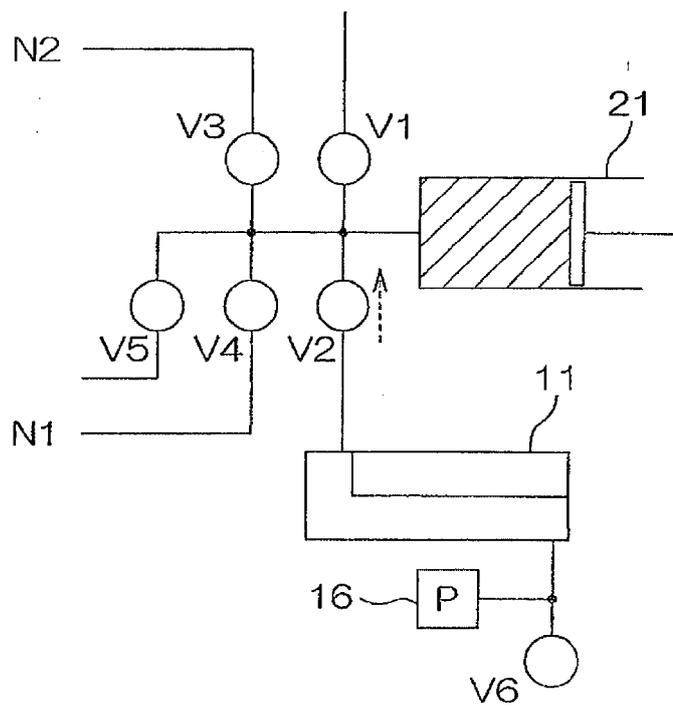


FIG. 8

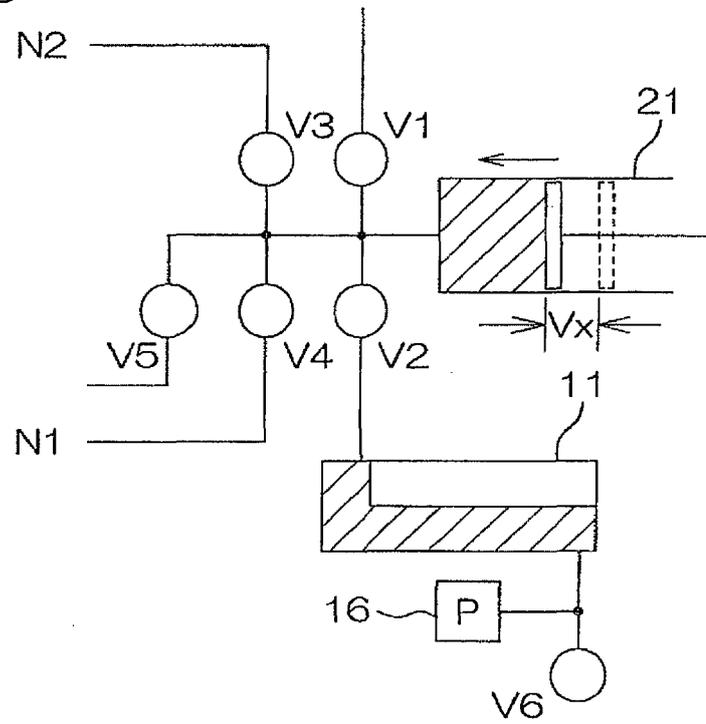


FIG. 9

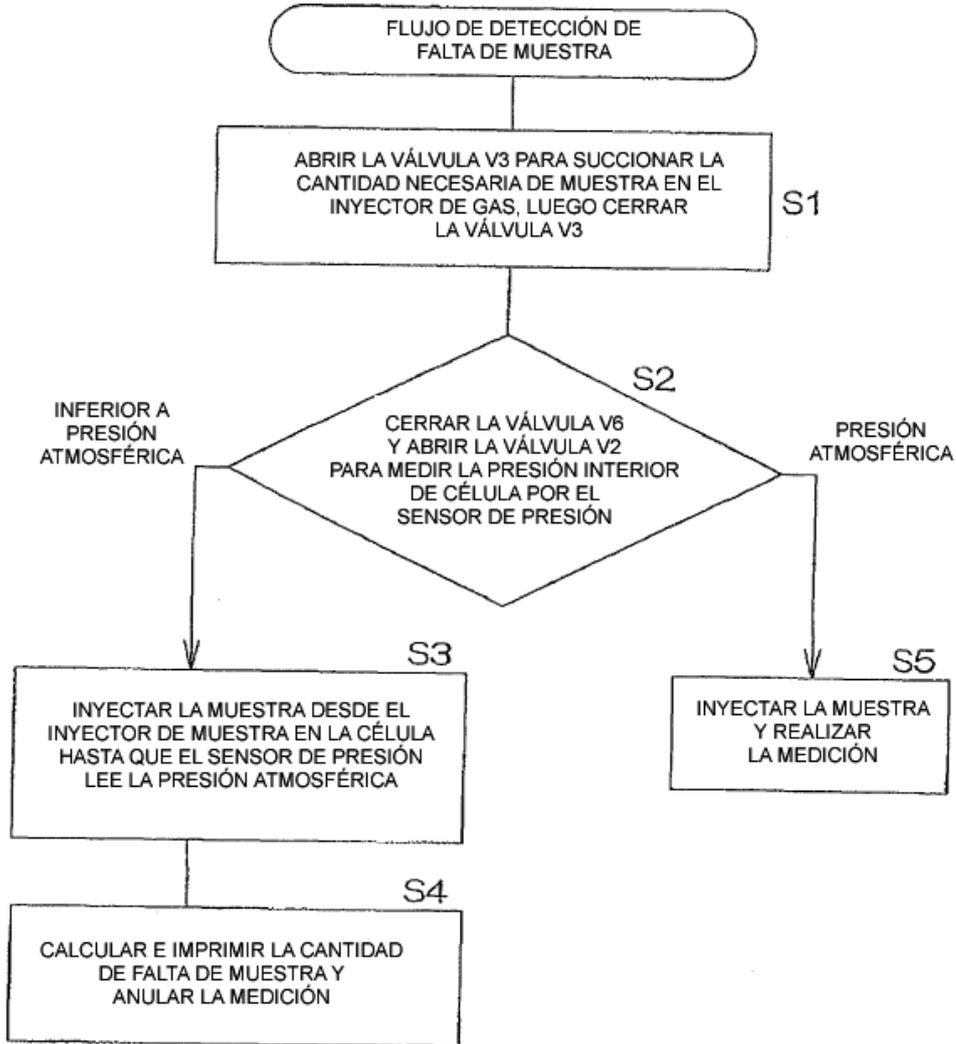


FIG. 10

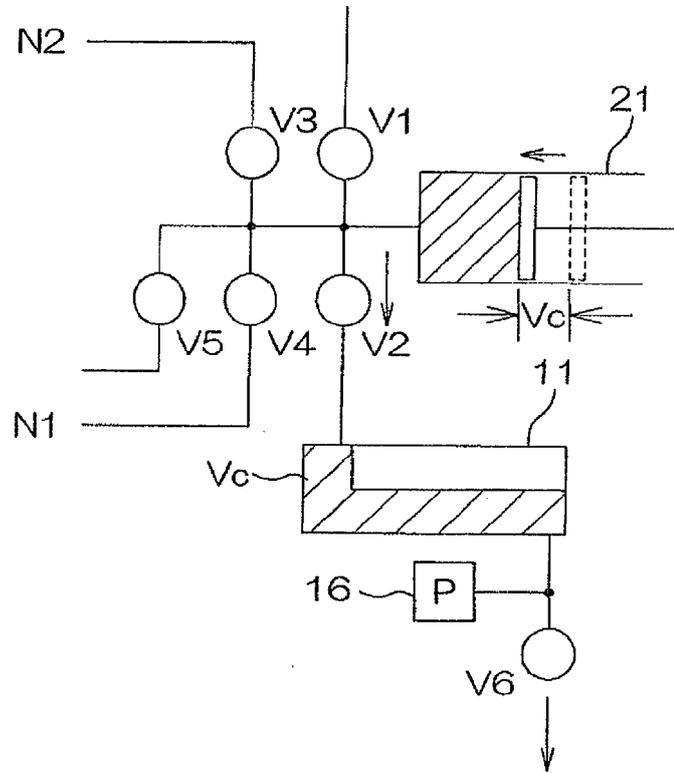


FIG. 11

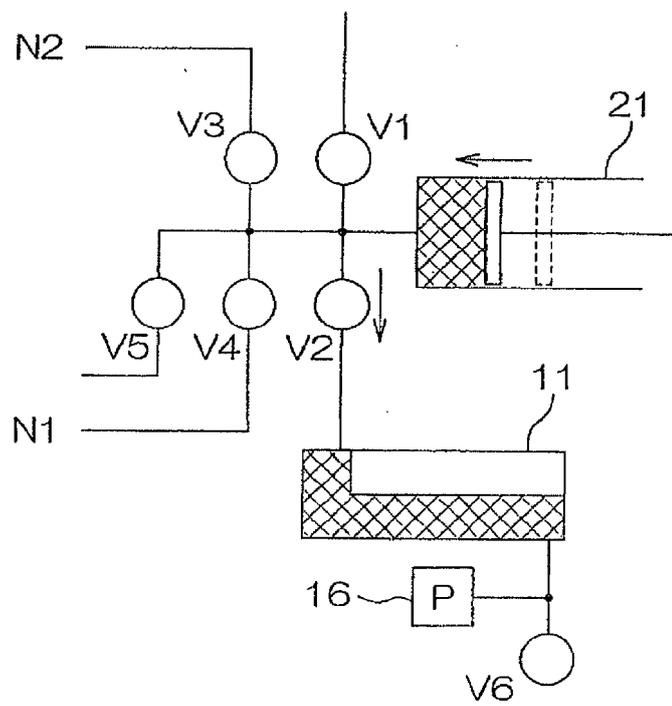


FIG. 12

