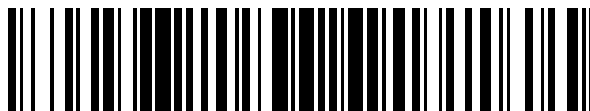


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 579 911**

(21) Número de solicitud: 201630690

(51) Int. Cl.:

G01N 33/497 (2006.01)

A61B 5/08 (2006.01)

(12)

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

(22) Fecha de presentación:

27.05.2016

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

17.08.2016

Fecha de la concesión:

21.12.2016

(45) Fecha de publicación de la concesión:

29.12.2016

(73) Titular/es:

EVERSENS, S.L. (100.0%)
Paseo Universidad, 28
31192 MUTLVA (Navarra) ES

(72) Inventor/es:

PEREZ AZPEITIA , Juan Maria;
ARREGUI SAN MARTIN , Francisco Javier ;
ARANGOA ORTEGA, Miguel Angel ;
RUETE IBARROLA , Leyre y
MATIAS MAESTRO, Ignacio Raul

(74) Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

(54) Título: **DISPOSITIVO DE MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE GASES EN AIRE EXHALADO Y PROCEDIMIENTO DE MEDIDA EMPLEADO**

(57) Resumen:

Dispositivo de medida de la concentración de gases en aire exhalado y procedimiento de medida empleado, comprendiendo el dispositivo una primera entrada de aire (1), una segunda entrada de aire (3) con un filtro de óxido nítrico (4), una bomba (5), un sensor de óxido nítrico (6), una primera válvula (8) situada aguas abajo de la primera entrada de aire (1) y aguas arriba del sensor (6), una segunda válvula (9) situada aguas abajo de la segunda entrada de aire (3) y aguas arriba del sensor (6), una tercera válvula (10) situada aguas abajo del sensor (6) en una primera línea de fluido que dirige el aire hacia una primera salida de aire (12), y una cuarta válvula (11) situada aguas abajo del sensor (6) en una segunda línea de fluido que dirige el aire hacia una segunda salida de aire (13), en donde la bomba (5) está situada en la segunda línea de fluido.

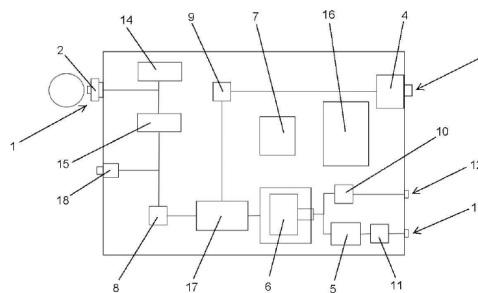


FIG. 1

ES 2 579 911 B2

DESCRIPCIÓN

DISPOSITIVO DE MEDIDA DE LA CONCENTRACIÓN DE GASES EN AIRE EXHALADO Y PROCEDIMIENTO DE MEDIDA EMPLEADO

5

Sector de la técnica

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

Estado de la técnica

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

20

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

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

El documento ES2221596T3 muestra un equipo para analizar el aire exhalado que
comprende una primera entrada de aire con una boquilla a través de la cual el paciente
exhala aire al interior de un depósito de acumulación de aire, una segunda entrada de aire
35 con un filtro de óxido nítrico para introducir aire ambiente filtrado en el equipo, una bomba de

aspiración de aire ambiente al interior del equipo, unas válvulas para controlar la circulación del aire por el interior del equipo y un sensor que mide la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente.

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

El hecho de que el paciente tenga que inhalar aire desde el interior del equipo hace que sea

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

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

25 óxido nítrico.

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

30 este contaminado de óxido nítrico.

Los niveles de óxido nítrico en el ambiente se ha comprobado que varían de forma significativa ante condiciones no controlables como cambios de humedad y temperatura, época del año y contaminación atmosférica. Asimismo, en el interior de los edificios, también

35 pueden darse cambios en función de la ventilación, otros gases y, por tanto, agentes

contaminantes que puedan existir, ocupación de la sala, u otros factores. Este hecho es especialmente importante cuando se emplean analizadores de aire exhalado, ya que estos son equipos portátiles empleados en entornos hospitalarios.

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

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

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

Objeto de la invención

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

30 El dispositivo de medida de la concentración de gases en aire exhalado de la invención comprende:

- una primera entrada de aire para introducir aire ambiente sin filtrar y aire exhalado por un paciente en el dispositivo,
- 35 – una segunda entrada de aire con un filtro de óxido nítrico para introducir aire ambiente

filtrado en el dispositivo,

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

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

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

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

Respiratoria Europea (ERS).

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

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

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

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

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

De acuerdo con dicho procedimiento se puede mejorar la precisión y repetitividad de las medidas en condiciones cambiantes de la concentración de óxido nítrico en el ambiente, ya que para la realización de las medidas se tiene en consideración la concentración de óxido nítrico en el ambiente en donde se está realizando la prueba. Además, la primera M1 y tercera medida M3 permiten limpiar los caminos de circulación de aire del interior del dispositivo que han estado en contacto con el óxido nítrico del aire ambiente sin filtrar o del aire exhalado, dejando el dispositivo preparado para que la siguiente medida no se vea

contaminada. Por otro lado, el sensor de óxido nítrico debe realizar medida en cortos periodos de tiempo, por lo que los periodos de tiempo de recuperación del sensor apenas se respetan, pudiendo llegar a producirse pseudo derivas que afecte a la medición. Experimentalmente se ha observado que dichas primera M1 y tercera medida M3 permite
5 corregir estas pseudo derivas obteniendo valores de medida del óxido nítrico más exactos.

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

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

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

Descripción de las figuras

La figura 1 muestra una vista esquemática del dispositivo de medida de la concentración de gases en aire exhalado de la invención.
30

La figura 2 muestra una etapa del procedimiento de la invención en donde se toma una
35 medida de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente a través del filtro de óxido

nítrico del dispositivo.

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

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

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

Descripción detallada de la invención

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

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

La unidad de control (7) tiene una memoria interna en donde se pueden almacenar datos de las mediciones realizadas con el sensor de óxido nítrico (6), las cuales pueden ser

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

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

Aguas abajo de la primera entrada de aire (1) se dispone un sensor de presión (14) y un medidor de flujo (15) que determinan la presión y el caudal del aire exhalado por el paciente, empleándose dicha información para determinar la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado. La información de la presión y el caudal del aire exhalado por el paciente se representa en un pantalla (16) para que el paciente mantenga la presión de exhalación dentro de unos límites recomendados (5 – 20 cm H₂O) para la obtención de la medida. La información del caudal puede representarse digitalmente por la pantalla (16), o se puede emplear un medidor de flujo (15) analógico provisto de una aguja que señale el caudal del aire que está siendo exhalado por el paciente.

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

Aguas abajo de la primera entrada de aire (1), y preferentemente aguas abajo del medidor

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

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

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

De esta manera, la bomba (5) recoge aire ambiente sin filtrar durante aproximadamente 10 segundos a un flujo de aproximadamente 3 l/min y, en aproximadamente los 5 segundos

siguientes se cierran las válvulas (8,9,10,11) para estabilizar la curva de respuesta del sensor de óxido nítrico (6) y se toma la medida de concentración de óxido nítrico durante el intervalo de tiempo en el que las válvulas (8,9,10,11) están cerradas.

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

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

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

concentración de óxido nítrico durante dicho intervalo de tiempo.

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

Etapas	Primera válvula	Segunda válvula	Tercera válvula	Cuarta válvula	Bomba
Etapas 1	Cerrada	Abierta	Cerrada	Abierta	Activa
Etapas 2; Primera subetapa	Abierta	Cerrada	Cerrada	Abierta	Activa
Etapas 2; Segunda subetapa	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Desactiva
Etapas 3	Cerrada	Abierta	Cerrada	Abierta	Activa
Etapas 4; Primera subetapa	Abierta	Cerrada	Abierta	Cerrada	Desactiva
Etapas 4; Segunda subetapa	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Cerrada	Desactiva

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

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

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

Resulta evidente para un experto en la técnica que la tercera y cuarta etapa se pueden

llevar a cabo antes de la primera y segunda etapas, sin que esta alteración de las etapas del procedimiento altere el objeto de la invención.

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

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

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

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

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

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

Según otro ejemplo de realización de la invención, el dispositivo de medida adicionalmente comprende otros sensores de gases diferentes al sensor de óxido nítrico (6) para por un lado medir las correlaciones cruzadas de gases interferentes en los sensores, y por otro lado, tomar esas medidas como indicadores de la raíz del problema de diferentes enfermedades. Así, es dispositivo adicionalmente puede comprender un sensor de monóxido de carbono para medir la concentración de monóxido de carbono en el aire, y/o un

sensor de hidrogeno para medir la concentración de hidrogeno en el aire, disponiéndose estos sensores adicionales en unos caminos de aire paralelos al camino de aire del sensor de óxido nítrico (6).

REIVINDICACIONES

1.- Dispositivo de medida de la concentración de gases en aire exhalado comprendiendo

– una primera entrada de aire (1) para introducir aire ambiente sin filtrar y aire exhalado por un paciente en el dispositivo,

– una segunda entrada de aire (3) con un filtro de óxido nítrico (4) para introducir aire ambiente filtrado en el dispositivo,

– una bomba (5) para aspirar aire ambiente al interior del dispositivo,

– un sensor de óxido nítrico (6) para medir la concentración de óxido nítrico en el aire,

– una primera válvula (8) situada aguas abajo de la primera entrada de aire (1) y aguas arriba del sensor de óxido nítrico (6), y

– una segunda válvula (9) situada aguas abajo de la segunda entrada de aire (3) y aguas arriba del sensor de óxido nítrico (6), caracterizado porque el dispositivo adicionalmente comprende:

– una tercera válvula (10) situada aguas abajo del sensor de óxido nítrico (6) en una primera línea de fluido que dirige el aire exhalado por el paciente hacia una primera salida de aire (12), y

– una cuarta válvula (11) situada aguas abajo del sensor de óxido nítrico (6) en una segunda línea de fluido que dirige el aire ambiente hacia una segunda salida de aire (13), y en donde la bomba (5) para aspirar aire ambiente está situada en la segunda línea de fluido.

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

3.- Dispositivo de medida de la concentración de gases en aire exhalado, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que aguas arriba del sensor de óxido nítrico (6) se dispone un estabilizador de humedad (17).

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

5.- Dispositivo de medida de la concentración de gases en aire exhalado, según la reivindicación anterior, caracterizado por que aguas abajo de la primera entrada de aire (1) se disponen tres escapes de aire cada uno de los cuales está configurado para estrangular aire de acuerdo a un determinado caudal que es función del aire exhalado por el paciente.

5

6.- Dispositivo de medida de la concentración de gases en aire exhalado, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que adicionalmente comprende un sensor de monóxido de carbono para medir la concentración de monóxido de carbono en el aire.

10

7.- Procedimiento de medida de la concentración de gases en aire exhalado que emplea un dispositivo definido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que comprende las etapas de:

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

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

8.- Procedimiento de medida de la concentración de gases en aire exhalado, según la reivindicación anterior, caracterizado por que la cuarta medida (M4) de la concentración de óxido nítrico en el aire exhalado por el paciente se realiza con la primera (8), segunda (9), tercera (10) y cuarta (11) válvulas cerradas, quedando el sensor de óxido nítrico (6) en estado estanco durante la realización de la cuarta medida (M4).

9.- Procedimiento de medida de la concentración de gases en aire exhalado, según la

reivindicación 7 o 8, caracterizado por que la segunda medida (M2) de la concentración de óxido nítrico en el aire ambiente sin filtrar se realiza con la primera (8), segunda (9), tercera (10) y cuarta (11) válvulas cerradas, quedando el sensor de óxido nítrico (6) en estado estanco durante la realización de segunda medida (M2).

5

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

10

11.- Procedimiento de medida de la concentración de gases en aire exhalado, según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado por que al realizar la segunda medida (M2) hay una primera subetapa en donde se activa la bomba (5) mientras la segunda (9) y la tercera válvula (10) están cerradas y la primera (8) y la cuarta válvula (11) están abiertas, y una segunda subetapa en donde se desactiva la bomba (5) y se cierran todas las válvulas (8,9,10,11), quedando el sensor de óxido nítrico (6) en estado estanco durante la realización de la segunda medida (M4).

15

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

20

25

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

30

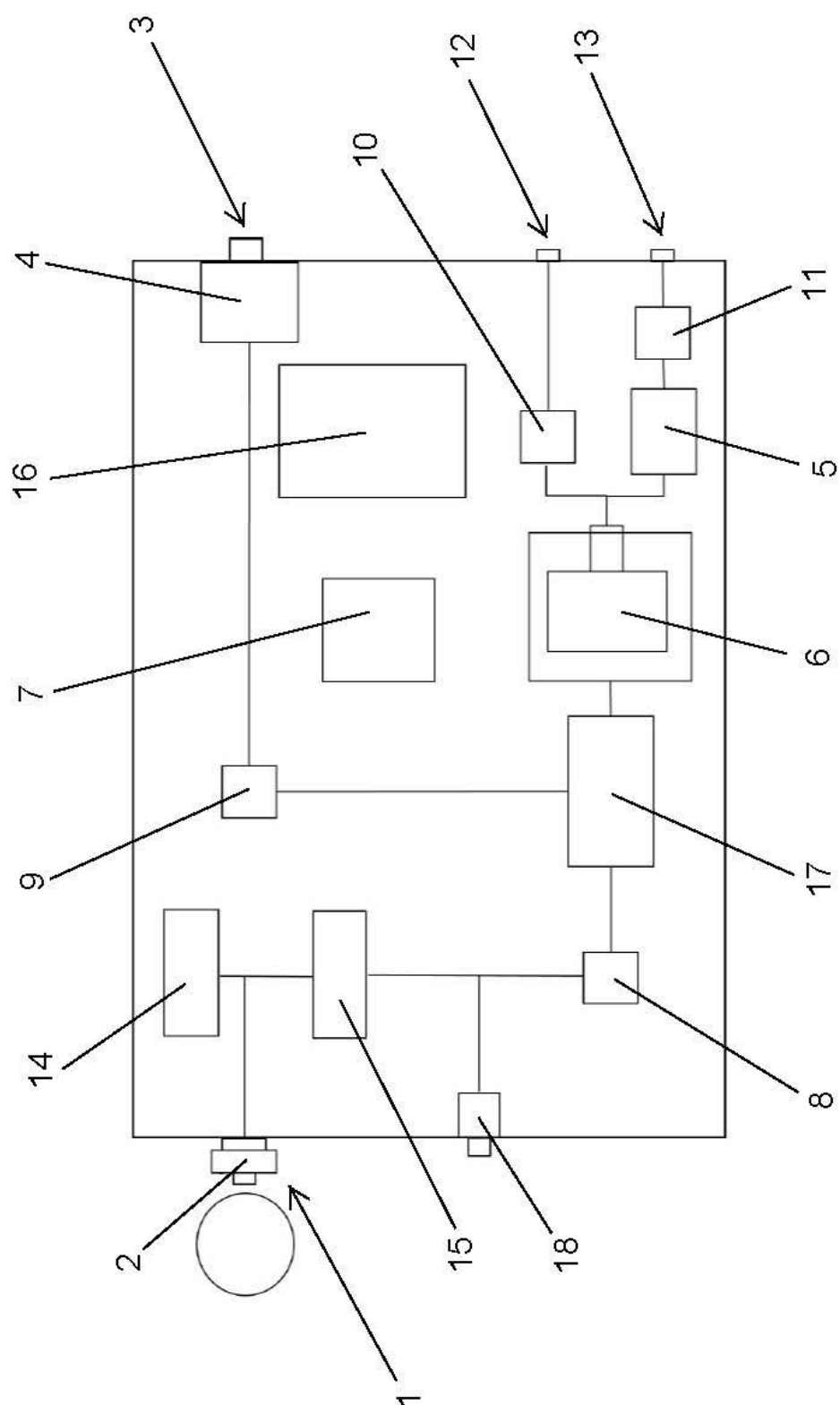


FIG. 1

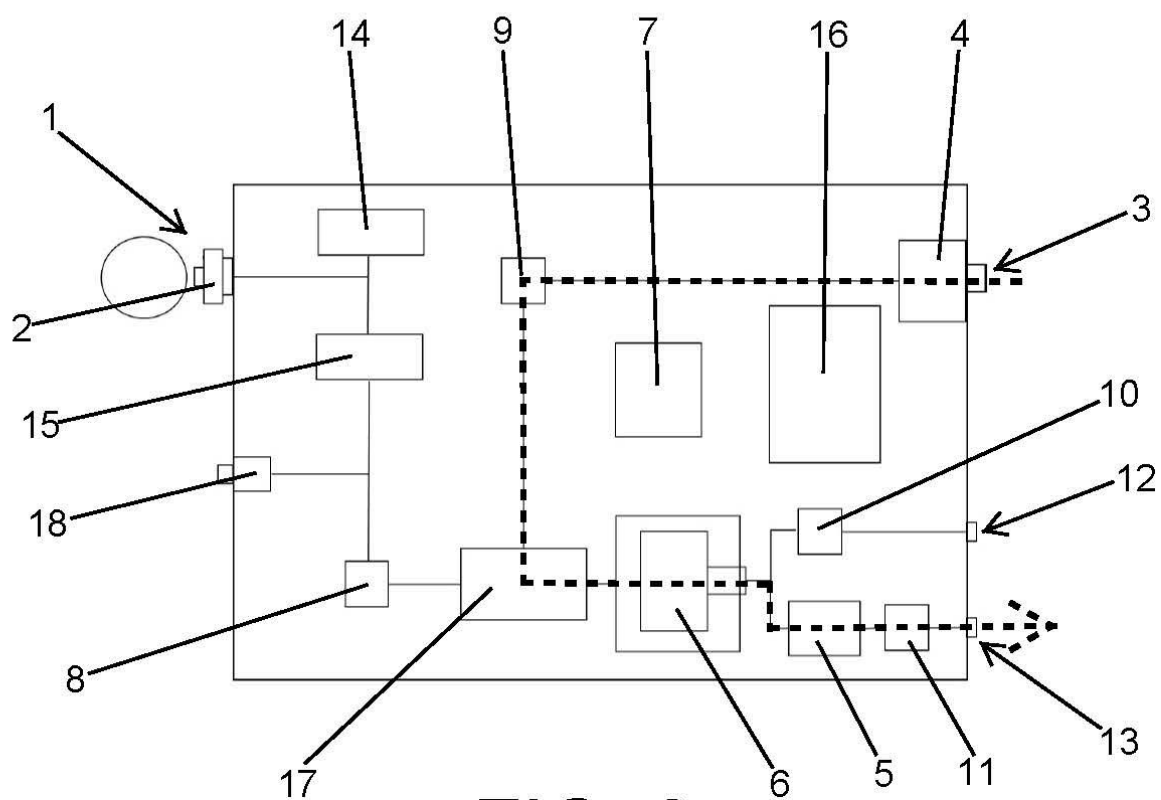


FIG. 2

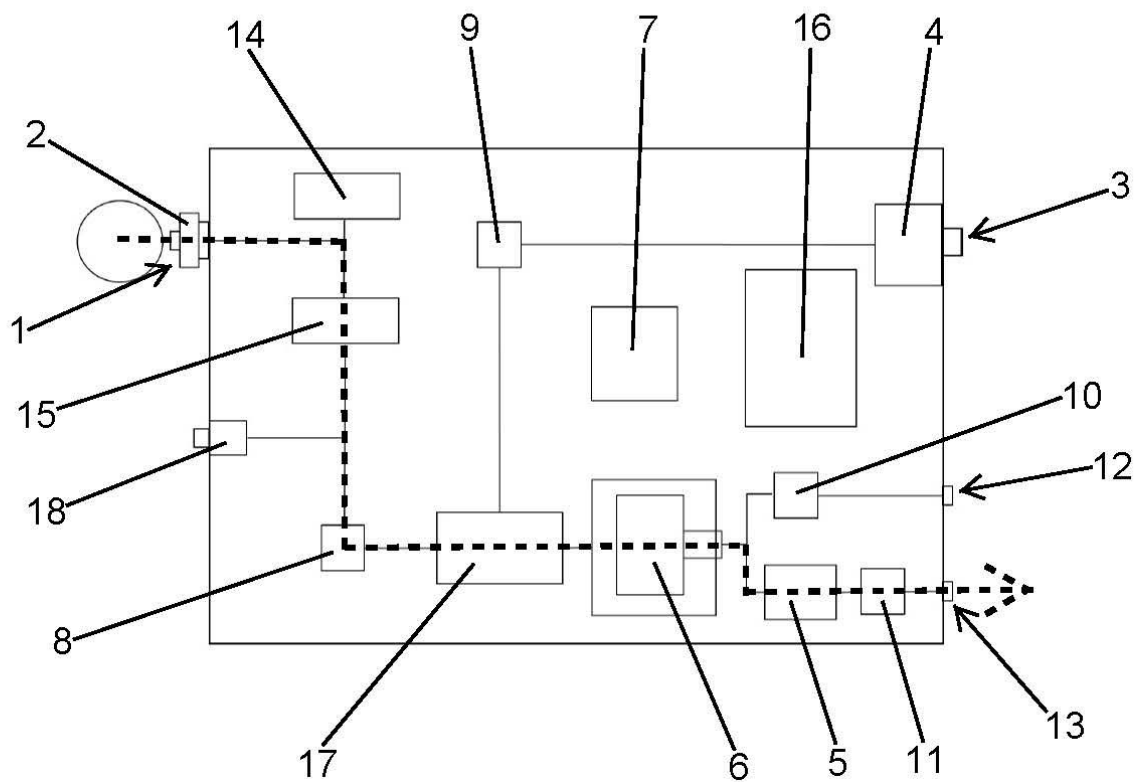


FIG. 3

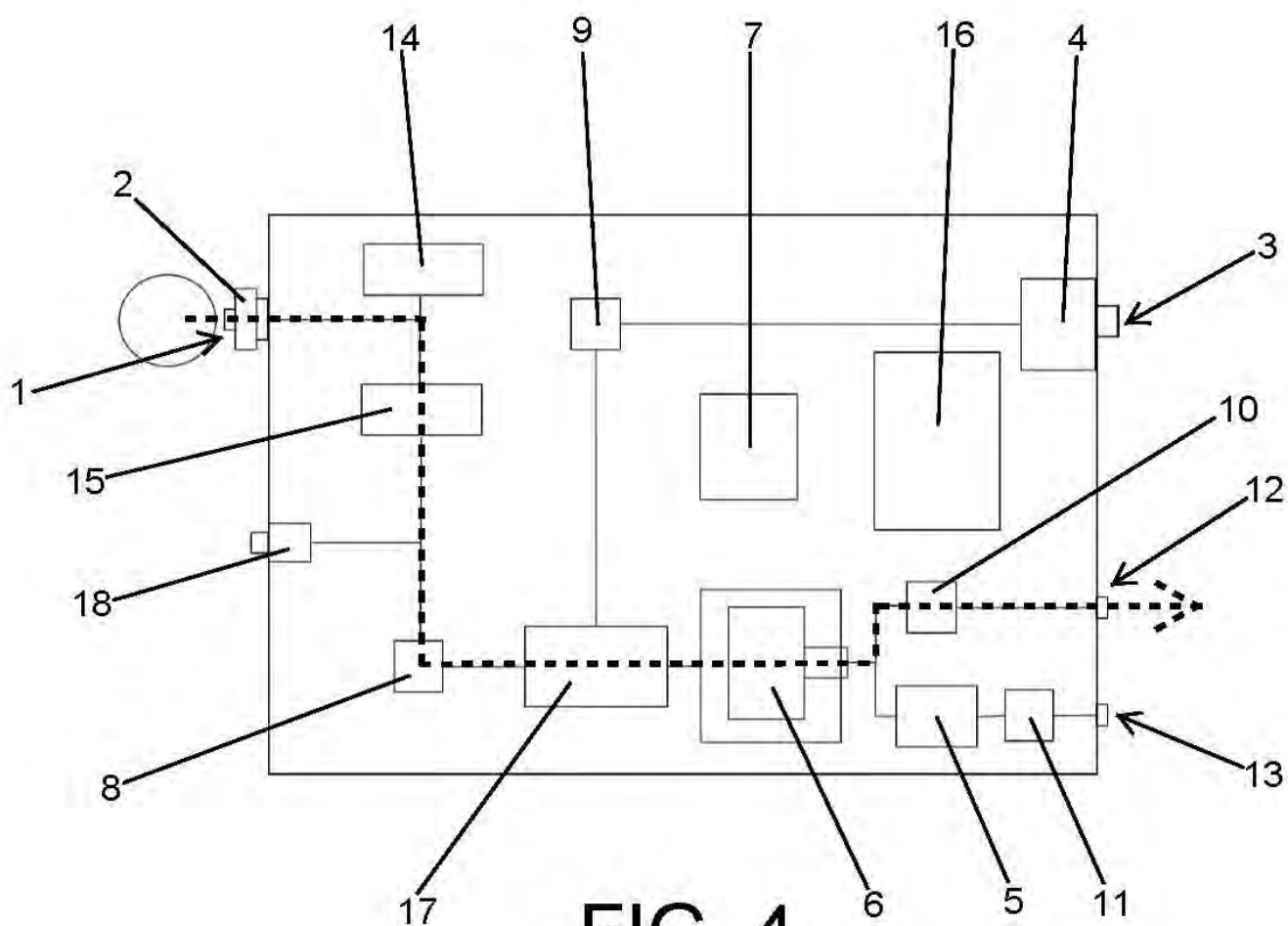


FIG. 4

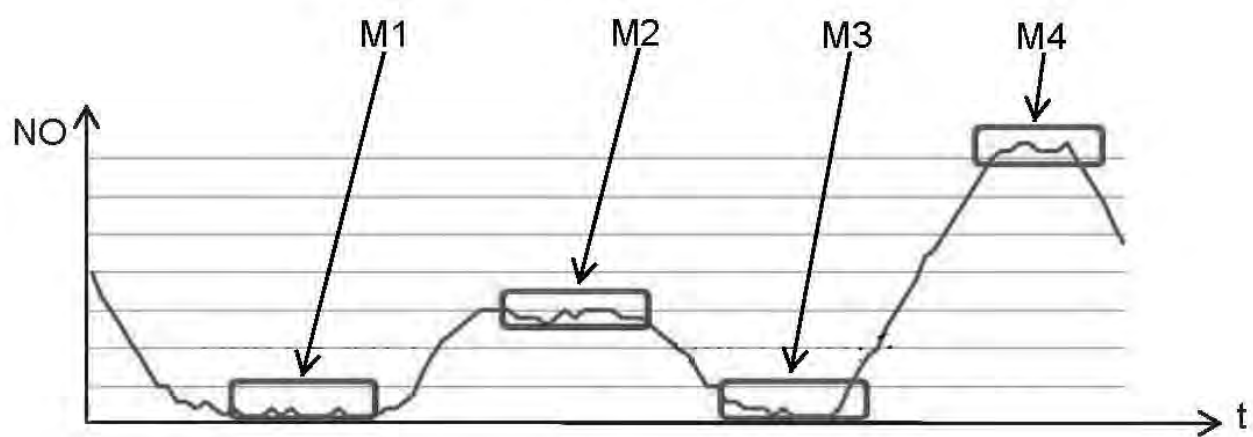


FIG. 5



- ②① N.º solicitud: 201630690
②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.05.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **G01N33/497** (2006.01)
A61B5/08 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2012059835 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV et al.) 10/05/2012, páginas 1 - 11; figuras 1- 3.	1-13
A	US 2014305810 A1 (VON BAHR PONTUS et al.) 16/10/2014, párrafos [0013] - [0124]; figura 1.	1-13
A	WO 2010094967 A1 (BEDFONT SCIENT LTD et al.) 26/08/2010, páginas 1 - 26; figuras 1 - 3.	1-13
A	ES 2296917T T3 (AEROCRINE AB) 01/05/2008, páginas 2 - 4; figura 1.	1-13
A	WO 2011104567 A1 (BEDFONT SCIENT LTD et al.) 01/09/2011, páginas 1 - 50; figuras 1 - 2.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
04.08.2016

Examinador
B. Tejedor Miralles

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G01N, A61B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, bases de datos de literatura no patente

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.08.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2012059835 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV et al.)	10.05.2012

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El documento D01 se considera como el documento del estado de la técnica más próximo al objeto reivindicado (entre paréntesis las referencias al documento citado).

Reivindicación 1:

El documento D01 divulga un dispositivo de medida de la concentración de gases en aire exhalado comprendiendo:

- una primera entrada de aire (120) para introducir aire ambiente sin filtrar y aire exhalado por un paciente en el dispositivo (124),
- una segunda entrada de aire (104) con un filtro de óxido nítrico (114),
- una bomba (5) para aspirar aire ambiente al interior del dispositivo,
- un sensor de óxido nítrico (112) para medir la concentración de óxido nítrico en el aire,
- una primera válvula (126) situada aguas abajo de la primera entrada de aire y aguas arriba del sensor de óxido nítrico, y
- una segunda válvula (128) situada aguas abajo de la segunda entrada de aire y aguas arriba del sensor de óxido nítrico.

Se diferencia de la primera reivindicación en que no dispone de una tercera una tercera válvula situada aguas abajo del sensor de óxido nítrico en una primera línea de fluido que dirige el aire exhalado por el paciente hacia una primera salida de aire, y una cuarta válvula situada aguas abajo del sensor de óxido nítrico en una segunda línea de fluido que dirige el aire ambiente hacia una segunda salida de aire, y en donde la bomba para aspirar aire ambiente está situada en la segunda línea de fluido.

El efecto técnico que se consigue es cerrar el paso de aire establecido con el exterior del dispositivo y así aislar el sensor de óxido nítrico durante la medición, es decir, teniéndolo en modo estanco. El problema técnico a resolver es cómo realizar mediciones del aire exhalado independientes del óxido nítrico presente en el ambiente.

No se ha encontrado en el estado de la técnica ningún documento que contenga todas las características técnicas expuestas en la primera reivindicación. Por lo tanto, dicha reivindicación presentaría novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la ley de patentes 11/1986.

Reivindicaciones dependientes 2-6:

En ninguno de los documentos citados, que reflejan el estado de la técnica anterior más próximo al objeto de la invención, se han encontrado presentes todas las características técnicas que se definen en la reivindicación 1 de la solicitud. Así mismo, se considera que las características técnicas diferenciales no parecen derivarse de una manera evidente de ninguno de los documentos citados, ni de manera individual ni mediante una combinación evidente entre ellos. Por ello, la reivindicación independiente 1, y por consiguiente, todas sus dependientes 2-6, satisfarían los requisitos de novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la ley de patentes 11/1986. No obstante, los elementos técnicos citados en las reivindicaciones dependientes se encuentran divulgados en los documentos citados.

Reivindicación 7:

El documento D01 divulga un procedimiento de medida de la concentración de gases en aire exhalado. Se diferencia de la séptima reivindicación en que no se divulgan las condiciones en las que hay que realizar cada una de las medidas que se indican en dicha reivindicación. El efecto técnico que se consigue es obtener medidas independientemente del óxido nítrico presente en el ambiente en el que se realiza la medida. No se ha encontrado en el estado de la técnica ningún documento que contenga todas las etapas descritas en dicha reivindicación. Por lo tanto, dicha reivindicación presentaría novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la ley de patentes 11/1986.

Reivindicaciones dependientes 8-13:

En ninguno de los documentos citados, que reflejan el estado de la técnica anterior más próximo al objeto de la invención, se han encontrado presentes todas las características técnicas que se definen en la reivindicación 7 de la solicitud. Así mismo, se considera que las características técnicas diferenciales no parecen derivarse de una manera evidente de ninguno de los documentos citados, ni de manera individual ni mediante una combinación evidente entre ellos. Por ello, la reivindicación independiente 7, y por consiguiente, todas sus dependientes 8-13, satisfarían los requisitos de novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la ley de patentes 11/1986.