

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 380**

51 Int. Cl.:

A61B 10/00 (2006.01)
A61B 5/08 (2006.01)
A61B 5/097 (2006.01)
G01N 1/22 (2006.01)
G01N 1/02 (2006.01)
G01N 33/497 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2015 PCT/US2015/038391**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15200924**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2015 E 15812260 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3160361**

54 Título: **Cartucho de análisis y método de uso del mismo**

30 Prioridad:

27.06.2014 US 201462018448 P
20.04.2015 US 201562149988 P
04.05.2015 US 201562156441 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2019

73 Titular/es:

PULSE HEALTH LLC (100.0%)
2 Centerpointe Dr., No 500
Lake Oswego, OR 97035, US

72 Inventor/es:

KRAUSS, MARTIN;
MAHON, MAURA;
KING, ANDREW, E.;
COOPER, STEVE;
INGLE, JAMES;
THOMAS, GERALD;
BARSIC, DAVID;
ANDREWS, NEAL;
YOUNG, BRIAN;
LARA, JUVEN y
NOLL, CHARLES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 734 380 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

Cartucho de análisis y método de uso del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención está dirigida al campo de la detección y cuantificación de carbonilo, y en particular a la detección y cuantificación de la concentración de restos conteniendo carbonilo en muestras biológicas.

10 Antecedentes de la invención

Se conoce la detección de restos conteniendo carbonilo, pero no se conoce la detección precisa de bajas concentraciones específicas de restos conteniendo carbonilo específicos en muestras biológicas. Se sabe que el uso de carbonilos para inducir la polimerización de o-fenilendiamina y p-fenilendiamina a alta temperatura produce polímeros sólidos para su uso posterior en la fabricación de productos, pero no se conoce el uso de derivados de fenilendiamina en métodos para detectar restos conteniendo carbonilo en una serie de muestras biológicas. Además, se conoce la medición de la fluorescencia de una especie fluorogénica en solución para determinar la presencia de moléculas correspondientes a la especie, así como la cuantificación de la concentración de dichas moléculas en una muestra dada. Además, se conocen dispositivos de análisis del aliento que incluyen niveles de alcohol.

La patente US 7.837.936 describe un dispositivo de mano que detecta la presencia de una sustancia preseleccionada en la respiración. Un alojamiento deformable forma una cámara de prueba para interactuar un reactivo indicador con la respiración. Los contenidos de la cámara de prueba están expuestos a la respiración introducida en la cámara. La presencia de una sustancia en la respiración hace que el reactivo indicador experimente un cambio visualmente comprobable. El reactivo indicador está asegurado dentro de la cámara de prueba entre un par de tapones de filtro que tienen varios retenes para evitar el deslizamiento de los filtros.

El documento WO 2013/172873 describe un dispositivo para el análisis del aliento con un filtro que atrapa el analito y una solución que debe liberarse durante el uso.

También se hace mención de Solicitudes de Patente de EE.UU. 2003/0208133 y US 2011/0003395.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en perspectiva del sistema de análisis del aliento según una realización preferida de la presente invención con la compuerta abierta para mostrar el cartucho de análisis en el bolsillo;
 La Fig. 2 es una vista en alzado transversal del cartucho de análisis;
 La Fig. 3A es una vista en perspectiva en sección transversal del cartucho de análisis;
 La Fig. 3B es una vista en perspectiva en despiece ordenado de la sección transversal del cartucho de análisis;
 La Fig. 4 es una vista en despiece del conjunto del mango;
 La Fig. 5A es una vista en perspectiva en sección transversal del cartucho de análisis antes de conectarse al conjunto del mango;
 La Fig. 5B es una vista en perspectiva de la sección transversal del cartucho de análisis después de haber sido conectado al conjunto del mango;
 La Fig. 6A es una vista en perspectiva del cartucho de análisis antes de conectarse al conjunto del mango;
 La Fig. 6B es una vista en perspectiva del cartucho de análisis conectado al conjunto del mango;
 La Fig. 7 es una vista en planta inferior del cartucho de análisis;
 La Fig. 8 es una vista en perspectiva de la parte posterior del dispositivo de análisis;
 La Fig. 9 es una vista en perspectiva de la parte posterior del dispositivo de análisis con la tapa de la batería retirada;
 La Fig. 10 es una vista en perspectiva del dispositivo de análisis con la mitad del estuche retirado;
 La Fig. 11 es una vista en perspectiva en despiece ordenado del dispositivo de análisis;
 La Fig. 12 es una vista en perspectiva desde arriba del conjunto de rotación con el cartucho de análisis en el bolsillo;
 La Fig. 13 es una vista en perspectiva en despiece ordenado del conjunto de rotación;
 La Fig. 14 es otra vista en perspectiva de la vista en perspectiva inferior del conjunto de rotación;
 La Fig. 15 es una vista en perspectiva del conjunto de rotación con el cartucho de análisis en el bolsillo;
 La Fig. 16 es una vista en perspectiva de la parte giratoria con el cartucho de análisis en el bolsillo;
 La Fig. 17A es una vista en perspectiva en despiece ordenado de la parte giratoria con el cartucho de análisis en el bolsillo;
 La Fig. 17B es otra vista en perspectiva en despiece ordenado de la parte giratoria;
 La Fig. 17C es una vista en perspectiva en despiece ordenado del sistema óptico;
 La Fig. 17D es una vista en planta de la mitad inferior del alojamiento del sistema óptico;
 La Fig. 17E es una vista en perspectiva del sistema óptico;
 La Fig. 18 es una vista en perspectiva del segundo miembro fijo que incluye la pista de leva;

La Fig. 19A es una vista en perspectiva del conjunto de rotación con el brazo en la posición replegada;
 La Fig. 19B es una vista en perspectiva del conjunto de rotación con el brazo en la posición desplegada;
 La Fig. 20 es una vista en perspectiva de una parte del conjunto giratorio con la segunda mitad del alojamiento retirada para mostrar los componentes del sistema óptico;

5 La Fig. 21A es una vista terminal de la sección transversal del conjunto de rotación que muestra la parte giratoria en la primera posición (también conocida como posición de inicio);

La Fig. 21B es una vista terminal de la sección transversal del conjunto de rotación que muestra la parte giratoria en la segunda posición (también conocida como la primera posición de mezcla);

10 La Fig. 21C es una vista terminal de la sección transversal del conjunto de rotación que muestra la parte giratoria en la tercera posición (también conocida como en este documento como la posición de lectura basal);

La Fig. 21D es una vista terminal de la sección transversal del conjunto de rotación que muestra el brazo en una posición replegada y la parte giratoria que gira hacia la cuarta posición;

15 La Fig. 21E es una vista terminal de la sección transversal del conjunto de rotación que muestra la porción giratoria en una cuarta posición (también conocida como posición de inserción) y el brazo en la posición desplegada;

La Fig. 22 es una vista terminal de la sección transversal del conjunto de rotación que muestra la parte giratoria en la quinta posición (también conocida como posición de análisis);

La Fig. 23 es una vista terminal de la sección transversal del conjunto de rotación que muestra la parte giratoria en la sexta posición, donde se puede extraer el cartucho de análisis;

20 La Fig. 24 es una vista en perspectiva en despiece ordenado de un sistema de cartucho de análisis que incluye un cartucho de análisis del aliento y un cartucho de análisis de fluorescencia de acuerdo con otra realización preferida de la presente invención;

La Fig. 25 es una vista en sección transversal del cartucho de análisis del aliento de la Fig. 24 con el conjunto de ampolla en alzado;

25 La Fig. 25A es una vista en sección transversal del conjunto de ampolla del cartucho de análisis del aliento;

La Fig. 26 es una vista en sección transversal del cartucho de análisis del aliento de la Fig. 24 con el conjunto de la ampolla en alzado y el miembro de ampolla empujado hacia adentro;

La Fig. 26A es una vista en sección transversal del conjunto de ampolla del cartucho de análisis del aliento;

30 La Fig. 27 es una vista en sección transversal del cartucho de análisis de fluorescencia de la Fig. 24;

La Fig. 28 es una vista en alzado del sistema de análisis de cartuchos de la Fig. 24 con el cartucho de análisis del aliento recibido en el cartucho de análisis de fluorescencia;

La Fig. 29 es una vista en sección transversal del sistema de análisis de cartuchos de la Fig. 24;

La Fig. 30 es una vista en sección transversal de un cartucho de análisis de acuerdo con otra realización preferida de la presente invención;

35 La Fig. 31A muestra derivados de fenilendiamina alternativos con dependencia reducida de tensioactivo;

La Fig. 31B muestra un derivado de fenilendiamina alternativo.

La Fig. 31C muestra una ruta para la síntesis del derivado de fenilendiamina alternativo que se muestra en la Fig. 31B;

40 La Fig. 31D muestra una ilustración de una respuesta de Fret del derivado de fenilendiamina alternativo que se muestra en la Fig. 31B a la polimerización inducida por aldehído de *m*-fenilendiamina;

La Fig. 31E muestra gráficos que representan el aumento en la fluorescencia del derivado de fenilendiamina alternativo que se muestra en la Figura 31B en presencia de hexanal 1 μ M;

La Fig. 32 muestra gráficos que representan el espectro de emisión de la reacción de mPDA con 1-hexanal en función del tiempo;

45 La Fig. 33 muestra un gráfico que representa el aumento de la fluorescencia con el tiempo de la reacción de mPDA con el 1-hexanal que es el resto conteniendo carbonilo;

La Fig. 34A muestra un gráfico que muestra el aumento de la fluorescencia con el tiempo de la reacción con 1-hexanal en función de la concentración de dodecil sulfato de sodio ("SDS") del 0,01 al 0,4 % (p/v);

50 La Fig. 34B muestra un gráfico que muestra el aumento de la fluorescencia con el tiempo de reacción con 1-hexanal en comparación con un blanco, con una concentración de SDS del 0,2 %;

La Fig. 34C muestra un gráfico que muestra el aumento de la fluorescencia con el tiempo de reacción con 1-hexanal en comparación con un blanco, con una concentración de SDS del 0,4 %;

La Fig. 35 muestra un gráfico que muestra la fluorescencia en función de la concentración de 1-hexanal;

55 La Fig. 36 muestra un gráfico que representa la fluorescencia relativa en función de la longitud de la cadena de aldehído; y

La Fig. 37 muestra un gráfico que representa la fluorescencia relativa de pequeñas aminas aromáticas seleccionadas.

Sumario de la invención

60 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un cartucho de análisis que incluye una porción del cuerpo principal que tiene una parte superior que define una cámara superior y una parte inferior que define una cámara de fluido, y un conjunto de filtro que se puede mover a lo largo de una trayectoria del conjunto de filtro entre una primera posición y una segunda posición. El conjunto de filtro tiene una abertura definida a través del mismo. En la primera posición, la abertura define parcialmente la cámara superior y en la segunda posición la abertura define parcialmente la cámara de fluido. En una realización preferida, el conjunto de filtro se puede mover dentro de un manguito

cilíndrico que se extiende desde la cámara superior hasta la cámara de fluido. Preferiblemente, el manguito incluye una abertura superior de modo que una superficie superior del conjunto de filtro quede expuesta a un exterior de la porción del cuerpo principal.

5 En una realización preferida, el conjunto de filtro incluye un soporte de filtro con forma cilíndrica que incluye la abertura que se extiende transversalmente a través del mismo y dos filtros ubicados de manera que abarquen la abertura. Los filtros definen un espacio de sustrato entre ellos y un sustrato está dispuesto en el espacio de sustrato. En una realización preferida, el sustrato es sílice y la cámara de fluido incluye una solución de elución o enjuague en su interior.

10 La cámara superior es una cámara de respiración que incluye una abertura de entrada de respiración, una abertura de salida de respiración y una vía de respiración entre ellas. En una realización preferida, el cartucho de análisis incluye un orificio de medición de presión definido en una pared de la parte superior que comunica la cámara de respiración con un túnel de presión que se extiende a través de la porción del cuerpo principal y a un rebaje de presión definido en la parte inferior.

15 Se dispone un derivado de fenilendiamina en el cartucho de análisis. El cartucho de análisis incluye un miembro de ampolla que tiene un espacio de cromóforo de fluorescencia con el derivado de fenilendiamina dispuesto en el mismo y la cámara de fluido incluye una solución de elución dispuesta en su interior. El miembro de ampolla se puede mover entre una primera posición, donde el derivado de fenilendiamina se separa de la solución de elución, y una segunda posición, donde el derivado de fenilendiamina se dispone en la solución de elución. En una realización preferida, el derivado de fenilendiamina es *m*-fenilendiamina.

20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método que incluye (a) obtener un cartucho de análisis de acuerdo con la presente invención o una de las realizaciones reivindicadas en las reivindicaciones dependientes 2 o 3. El método también incluye (b) capturar una muestra de aliento en el conjunto del filtro, (c) mover el conjunto del filtro de la primera posición a la segunda posición, y (d) eluir los constituyentes de la muestra de aliento a la solución de elución para formar una solución constituyente.

25 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un sistema de cartucho de análisis que incluye un cartucho de análisis del aliento según la presente invención y un cartucho de análisis de fluorescencia. El cartucho de análisis de fluorescencia incluye una porción del cuerpo principal que incluye una parte superior que define una cámara superior y una parte inferior que define una cámara de fluido. La cámara superior incluye una abertura frontal que está adaptada para recibir el miembro receptor del cartucho de análisis del aliento en su interior.

30 El cartucho de análisis de fluorescencia también incluye un conjunto de filtro que se puede mover a lo largo de una trayectoria del conjunto de filtro entre una primera posición y una segunda posición. El conjunto de filtro tiene una abertura definida a través del mismo y, en la primera posición la abertura define parcialmente la cámara superior y, en la segunda posición, la abertura define parcialmente la cámara de fluido. En una realización preferida, tanto en el cartucho de análisis del aliento como en el cartucho de análisis de fluorescencia, la cámara de respiración o superior está sellada de la cámara de fluido cuando el conjunto de filtro está en la primera posición.

35 En una realización preferida, el cartucho de análisis del aliento incluye un miembro de ampolla que se puede deslizar dentro de un tubo deslizando entre las posiciones primera y segunda. Preferiblemente, el miembro de ampolla incluye al menos una abertura en el mismo que está sellada de la comunicación de fluido con la cámara de fluido cuando el miembro de ampolla está en la primera posición, y está en comunicación de fluido con la cámara de fluido cuando el miembro de ampolla está en la segunda posición. En una realización preferida, el conjunto de filtro divide la cámara superior del cartucho de análisis de fluorescencia en una cámara frontal y una cámara trasera. La cámara frontal incluye un miembro de perforación dispuesto en el mismo que está adaptado para perforar una barrera rompible del miembro de ampolla. Preferiblemente, la cámara trasera del cartucho de análisis de fluorescencia incluye un miembro de absorción ubicado en su interior.

40 En una realización preferida, el cartucho de análisis del aliento incluye una boquilla extraíble que define una abertura central que está en comunicación con la cámara de respiración. La boquilla incluye una porción de manguito que se recibe en la abertura de entrada de respiración y una porción de boquilla. Preferiblemente, la boquilla incluye un tapón que se apoya en la parte principal del cuerpo. El tope incluye un miembro de alineación que se extiende desde el mismo que se recibe en una abertura de alineación en la porción del cuerpo principal. En una realización preferida, el cartucho de análisis de fluorescencia incluye ventanas opuestas de entrada de luz y salida de luz situadas en lados opuestos de la cámara de fluido, y una ventana de fluorescencia situada en la parte inferior de la porción del cuerpo principal. Preferiblemente, las ventanas de entrada de luz y salida de luz incluyen cada una una superficie exterior, y en las que las superficies exteriores son paralelas entre sí. Preferiblemente, la ventana de fluorescencia incluye una superficie exterior y la superficie exterior de la ventana de fluorescencia es perpendicular a la superficie exterior de la ventana de entrada de luz.

45 En el presente documento también se describe un método que no forma parte de la presente invención que incluye obtener un sistema de cartucho de análisis que incluye un cartucho de análisis biológico y un cartucho de análisis de constituyentes identificados. El cartucho de análisis biológico tiene una cámara superior y una cámara de fluidos, y el

cartucho de análisis de constituyentes identificados tiene una cámara superior y una cámara de fluidos. El método también incluye capturar una muestra biológica como se describe a continuación en un sustrato como se describe a continuación ubicado en la cámara superior en el cartucho de análisis biológico, moviendo el sustrato desde la cámara superior a la cámara de fluido, que incluye una primera solución de elución como se describe a continuación, eluyendo los constituyentes de la muestra biológica en la primera solución de elución para formar una solución constituyente como se describe a continuación, liberando un resto en la segunda solución para formar una primera solución identificable de componentes, transfiriendo la primera solución identificable de componentes como se describe a continuación a la cámara superior del cartucho de análisis de constituyentes identificados, de manera que los constituyentes identificados se capturan en un sustrato ubicado en la cámara superior, moviendo el sustrato desde la cámara superior a una cámara de fluido que incluye una segunda solución de elución como se describe a continuación, y eluyendo los constituyentes identificados en la segunda solución de elución para formar una segunda solución de componentes identificables como se describe a continuación.

Preferiblemente, el cartucho de análisis biológico es un cartucho de análisis del aliento, el cartucho de análisis de constituyente identificado es un cartucho de análisis de fluorescencia, y la muestra biológica es una muestra de aliento. Preferiblemente, el resto es un cromóforo de fluorescencia como se describe a continuación.

En el presente documento también se describe un método que no forma parte de la presente invención para formar una solución dentro de un cartucho de análisis del aliento que incluye una porción del cuerpo principal con una parte superior que define una cámara de respiración y una parte inferior que define una cámara de fluido que tiene una solución de elución dispuesta en ella y un miembro de ampolla que se puede mover entre una primera posición y una segunda posición. El miembro de ampolla incluye un espacio de cromóforo de fluorescencia que tiene un cromóforo de fluorescencia dispuesto en él. El método incluye mover el miembro de ampolla de la primera posición donde el espacio del cromóforo de fluorescencia y el cromóforo de fluorescencia se separan de la cámara de fluido a la segunda posición donde el espacio del cromóforo de fluorescencia está en comunicación con la cámara de fluido y mezclar el cromóforo de fluorescencia con la solución de elución.

En el presente documento también se describe un cartucho de análisis que no forma parte de la presente invención que incluye una porción del cuerpo principal que incluye una parte superior que define una cámara de respiración y una parte inferior que define una cámara de fluido. La cámara de respiración incluye una abertura de entrada de respiración, una abertura de salida de respiración y una ruta de respiración entre ellas. El cartucho de análisis también incluye un conjunto de filtro que se puede mover a lo largo de una trayectoria de conjunto de filtro entre una primera posición y una segunda posición. El conjunto de filtro tiene una abertura definida a través del mismo y, en la primera posición, la abertura define parcialmente la cámara de respiración y es parte de la trayectoria de la respiración y en la segunda posición la abertura define parcialmente la cámara de fluido. Preferiblemente, el conjunto de filtro incluye un primer y segundo filtros ubicados en la abertura y los filtros primero y segundo definen un espacio de sustrato entre ellos con un sustrato dispuesto en el mismo. Preferiblemente, el sustrato se incorpora con un agente de captura reactivo activo. Preferiblemente, el agente de captura reactivo activo es un compuesto de hidrazina o aminooxi fluorescente.

En el presente documento también se describe un método que no forma parte de la presente invención para formar una solución fluorescente dentro de un cartucho de análisis que incluye una porción del cuerpo principal con una parte superior que define una cámara de respiración, una parte inferior que define una cámara de fluido que tiene una solución de elución dispuesta en él y un conjunto de filtro que se puede mover a lo largo de una trayectoria de conjunto de filtro entre una primera posición y una segunda posición. El conjunto de filtro tiene una abertura definida a través del mismo y, en la primera posición, la abertura define parcialmente la cámara de respiración y en la segunda posición la abertura define parcialmente la cámara de fluido. El conjunto de filtro incluye un sustrato incorporado con un agente de captura reactivo activo dispuesto en él. El método incluye capturar restos conteniendo restos carbonilo sobre el sustrato, moviendo el conjunto de filtro de la primera posición a la segunda posición, y eluyendo los cromóforos de fluorescencia conteniendo carbonilo y el agente de captura reactivo activo en la solución de elución para formar la solución fluorescente.

También se describe en el presente documento un conjunto de captura de aliento que no forma parte de la presente invención que incluye un conjunto de mango que tiene una parte de cuerpo principal alargada que define un interior de mango, una tapa dispuesta en un extremo de la parte de cuerpo principal que incluye una abertura de presión definida en el mismo y un transductor de presión dispuesto en el interior del mango. El conjunto de captura del aliento también incluye un cartucho de análisis recibido en un extremo superior del conjunto del mango. El cartucho de análisis incluye una porción del cuerpo principal que tiene una parte superior que define una cámara de respiración y una parte inferior que define una cámara de fluido. La cámara de respiración incluye una abertura de entrada de respiración, una abertura de salida de respiración y una ruta de respiración entre ellas. El cartucho de análisis incluye un conjunto de filtro que se puede mover a lo largo de una trayectoria de conjunto de filtro entre una primera posición y una segunda posición. El conjunto de filtro tiene una abertura definida a través del mismo y, en la primera posición, la abertura define parcialmente la cámara de respiración y es parte de la trayectoria de la respiración y en la segunda posición la abertura define parcialmente la cámara de fluido.

Preferiblemente, el orificio de medición de presión está definido en una pared de la parte superior del cartucho de

análisis y comunica la cámara de respiración con un túnel de presión que se extiende a través de la parte principal del cuerpo. Se define una trayectoria de presión desde la cámara de respiración, a través del orificio de medición de presión, el túnel de presión, la abertura de presión y el transductor de presión. Preferiblemente, la tapa del conjunto de mango incluye una protuberancia de presión que se extiende hacia arriba desde el mismo que se recibe herméticamente en un rebaje de presión en el cartucho de análisis. El rebaje de presión está en comunicación con el túnel de presión, y la apertura de presión se define en la protuberancia de presión.

Preferiblemente, la tapa incluye un asiento definido a su alrededor, y un collarín que pende hacia abajo del cartucho de análisis se recibe en el asiento. La tapa incluye preferiblemente una protuberancia de fijación que se extiende radialmente hacia fuera desde la misma que se recibe en un rebaje de fijación definido en el collarín del cartucho de análisis.

Preferiblemente, una extensión hueca tiende hacia abajo desde la tapa del conjunto del mango y hacia el interior del mango. La extensión hueca es parte de la trayectoria de presión. Preferiblemente, se recibe un tubo de presión en la extensión hueca y está en la trayectoria de presión entre la extensión hueca y el transductor de presión.

Preferiblemente, el cartucho de análisis incluye una barrera rompible dispuesta entre la cámara de respiración y la cámara de fluido cuando el conjunto de filtro está en la primera posición para sellar la cámara de respiración de la cámara de fluido.

En el presente documento también se describe un dispositivo de análisis que no forma parte de la presente invención que incluye una caja que define un interior de caja, una compuerta móvil entre una posición abierta y una posición cerrada, y un conjunto de rotación ubicado en el interior de la caja que incluye un primer y segundo miembros fijos y una porción giratoria ubicada entre el primer y segundo miembros fijos. La parte giratoria es giratoria alrededor de un eje de rotación con respecto a los miembros fijos primero y segundo. La parte giratoria incluye una cubierta que tiene una parte de embudo definida en ella para recibir un objeto a rotar. La cubierta incluye una abertura de bolsillo definida en la parte superior de la misma y el conjunto de rotación incluye un conjunto de detección de fluorescencia ubicado generalmente debajo de la cubierta. El dispositivo de análisis también incluye un motor que controla la rotación de la parte giratoria y un controlador que controla el motor y el conjunto de detección de fluorescencia.

Preferiblemente, la cubierta incluye una abertura de bolsillo y una abertura de análisis opuestas entre sí, y la cubierta incluye paredes que se estrechan entre la abertura de bolsillo y la abertura de análisis. El conjunto de detección de fluorescencia incluye preferiblemente un alojamiento que tiene una parte receptora de cartucho de análisis con un espacio bien definido en el mismo que está alineado con la abertura de análisis en la cubierta para formar un bolsillo de análisis.

Preferiblemente, la porción de recepción del cartucho de análisis coopera con la cubierta para definir una abertura de entrada de luz, una abertura de salida de luz y una abertura de fluorescencia. Preferiblemente, el conjunto de detección de fluorescencia incluye una luz que está configurada para dirigirse a lo largo de una trayectoria de luz que se extiende a través de una cámara de luz definida en el alojamiento, a través de la abertura de entrada de luz, a través de la abertura de salida de luz, y en una trampa de luz.

Preferiblemente, el conjunto de detección de fluorescencia incluye un detector para recibir la fluorescencia emitida a través de la abertura de fluorescencia y a través de una cámara de fluorescencia definida en el alojamiento. Preferiblemente, la cámara de fluorescencia generalmente es ortogonal a la cámara de luz. Preferiblemente, el dispositivo de análisis incluye un brazo que pivota entre una posición replegada y una posición desplegada. El brazo incluye un primer extremo que se extiende a través de una abertura del brazo definida en la cubierta cuando está en la posición desplegada. Cuando la parte giratoria gira desde una posición de inicio hasta una posición de inserción, el brazo pivota desde la posición replegada posición replegada hasta la posición desplegada.

Preferiblemente, el brazo se inclina hacia la posición replegada e incluye un segundo extremo que está asociado operativamente con una superficie de la leva en el segundo miembro fijo. La superficie de la leva tiene preferiblemente un extremo replegado que está asociado con la posición replegada del brazo y un extremo desplegado que está asociado con el extremo desplegado del brazo e incluye un radio creciente desde el extremo replegado hasta el extremo desplegado. Preferiblemente, el brazo incluye un cojinete de bolas en el segundo extremo del mismo que interactúa con la superficie de la leva. Preferiblemente, el brazo pivota sobre un eje que se extiende desde la cubierta.

En el presente documento también se describe un conjunto de rotación que no forma parte de la presente invención que incluye miembros fijos primero y segundo, y una parte giratoria situada entre los miembros fijos primero y segundo que puede girar alrededor de un eje de rotación con respecto a los miembros fijos primero y segundo. La parte giratoria incluye una cubierta que tiene una parte de embudo definida en ella para recibir un objeto que debe rotarse y un brazo que pivota entre una posición replegada y una posición desplegada. El brazo incluye un primer extremo que se extiende a través de una abertura del brazo definida en la cubierta cuando está en la posición desplegada. El dispositivo de análisis también incluye un motor que impulsa la rotación de la parte giratoria. Cuando

la parte giratoria se gira desde una posición de inicio a una posición de inserción, el brazo pivota desde la posición repliegada a la posición desplegada.

Preferiblemente, la cubierta incluye una abertura de bolsillo y una abertura de análisis opuestas entre sí y paredes que se estrechan entre la abertura de bolsillo y la abertura de análisis.

5 Preferiblemente, la cubierta incluye un primer y segundo miembros de eje que se extienden hacia fuera desde el mismo que se reciben en apertura en el primer y segundo miembros fijos, respectivamente. Preferiblemente, la cubierta incluye al menos un miembro receptor del sujetador roscado internamente que se extiende desde el mismo. El alojamiento del conjunto de detección de fluorescencia incluye al menos un tubo receptor y un receptor roscado
10 se extiende a través del tubo receptor y dentro del miembro receptor del sujetador para asegurar la cubierta al alojamiento. Preferiblemente, el alojamiento incluye una primera y segunda mitades de alojamiento. Un primer tubo receptor está ubicado en la primera mitad del alojamiento y un segundo tubo receptor está ubicado en la segunda mitad del alojamiento. El receptor roscado se extiende a través del primer y segundo tubos del receptor y dentro del miembro receptor del sujetador para asegurar la cubierta al alojamiento.

15 En el presente documento también se describe un conjunto del mango que no forma parte de la presente invención para su uso con un sistema de análisis del aliento que incluye un cartucho de análisis y un dispositivo de análisis. El mango incluye una porción del cuerpo principal alargada que define un interior del mango, una tapa dispuesta en un extremo de la porción del cuerpo principal que incluye una abertura de presión definida en el mismo, un transductor
20 de presión dispuesto en el interior del mango y una trayectoria de presión definida entre la apertura de presión y el transductor de presión.

Preferiblemente, la tapa incluye una protuberancia de presión que se extiende hacia arriba desde la misma y la
25 abertura de presión se define en la protuberancia de presión. Preferiblemente, el interior del mango incluye un imán dispuesto en el mismo que interactúa con un imán en el dispositivo de análisis. El imán se coloca en un rebaje de imán definido en la tapa.

En este documento también se describe un conjunto de filtro que no forma parte de la presente invención que
30 incluye una porción del cuerpo principal que tiene una forma generalmente cilíndrica que define un primer eje, una abertura definida transversalmente a través de la porción del cuerpo principal que generalmente se extiende perpendicularmente al primer eje, primero y segundos filtros que abarcan la abertura y definen un espacio de sustrato entre ellos, y un sustrato dispuesto en el espacio de sustrato. Preferiblemente, los filtros primero y segundo comprenden un plástico que tiene poros definidos a través de los mismos. Preferiblemente, la porción del cuerpo principal incluye carriles de guía en una superficie exterior del mismo que generalmente se extienden paralelos al
35 eje. Preferiblemente, la porción del cuerpo principal incluye una superficie inferior que incluye al menos un perforador que se extiende hacia abajo desde el mismo.

En el presente documento también se describe un método que no forma parte de la presente invención para fabricar
40 un conjunto de filtro que incluye obtener un soporte de filtro que tiene una parte de cuerpo principal con una forma generalmente cilíndrica que define un primer eje e incluye una abertura definida transversalmente a través de la parte de cuerpo principal que generalmente se extiende perpendicularmente al primer eje, dosificando un primer filtro con un sustrato, presionando un segundo filtro sobre el sustrato, y colocando el primer filtro, el sustrato y el segundo filtro en la abertura de manera que el primer y segundo filtros abarquen la abertura. El primer y segundo filtros y el sustrato se pueden poner en la abertura juntos o por separado.

45 También se describe en el presente documento un conjunto de detección de fluorescencia que incluye un emisor, un detector, un alojamiento que define una cámara de luz, una cámara de fluorescencia y un pozo, una trayectoria de luz que se extiende desde el emisor, a través de la cámara de luz y a través del pozo, y una trayectoria de fluorescencia que se extiende desde el pozo, a través de la cámara de fluorescencia y hasta el detector.

50 Preferiblemente, el conjunto de detección de fluorescencia incluye una primera lente y un primer filtro ubicado dentro de la trayectoria de la luz. Preferiblemente, el conjunto de detección de fluorescencia incluye una segunda lente y un segundo filtro ubicado dentro de la trayectoria de fluorescencia.

55 Preferiblemente, el conjunto de detección de fluorescencia incluye al menos uno de un primer deflector de luz ubicado dentro de la trayectoria de luz entre el emisor y la primera lente, un segundo deflector de luz ubicado dentro de la trayectoria de luz entre la primera lente y el primer filtro y un tercer deflector de luz ubicado dentro de la trayectoria de la luz entre el primer filtro y el pozo. El primer deflector incluye una primera abertura deflectora de luz definida en el mismo que tiene un diámetro interno más pequeño que un diámetro interno de la cámara de luz. El
60 segundo deflector incluye una segunda abertura del deflector de luz definida en el mismo que tiene un diámetro interno más pequeño que el diámetro interno de la primera abertura del deflector de luz. El tercer deflector incluye una tercera abertura del deflector de luz definida en el mismo que tiene un diámetro interno más pequeño que el diámetro interno de la segunda abertura del deflector de luz.

65 Preferiblemente, la trampa de luz se coloca en un extremo distal de la trayectoria de la luz e incluye una primera pared que está inclinada entre aproximadamente 25° y aproximadamente 45° con respecto a la trayectoria de la luz.

Preferiblemente, la trampa de luz incluye una segunda pared conectada a la primera pared y la segunda pared no es perpendicular a la trayectoria de la luz. Preferiblemente, el alojamiento está compuesto por una mitad superior del alojamiento y una mitad inferior del alojamiento y la mitad inferior del alojamiento incluye una parte receptora del cartucho de análisis que define el pozo.

5 Preferiblemente, la mitad superior del alojamiento incluye una pestaña que se extiende hacia abajo desde ella y se superpone a una pestaña que se extiende hacia arriba desde la mitad inferior del alojamiento.

10 Preferiblemente, un cartucho de análisis se coloca en el pozo que incluye una ventana de entrada de luz, una ventana de salida de luz y una ventana de fluorescencia. La ventana de entrada de luz y la ventana de salida de luz se colocan a lo largo de la trayectoria de la luz.

15 Preferiblemente, el alojamiento está compuesto de una mitad superior del alojamiento y una mitad inferior del alojamiento que cooperan para definir un primer bolsillo de lente que alberga la primera lente, un primer bolsillo de filtro que alberga el primer filtro, un segundo bolsillo de lente que alberga la segunda lente, y un segundo bolsillo de filtro que alberga el segundo filtro. Preferiblemente, el conjunto de detección de fluorescencia incluye una cubierta conectada al alojamiento que incluye una abertura de bolsillo y una abertura de análisis opuestas entre sí y una porción de embudo entre ellas. La porción de embudo coopera con el pozo para definir un bolsillo de análisis y la cubierta define al menos parcialmente la abertura de entrada de luz y la abertura de fluorescencia.

20 En el presente documento también se describe un método que no forma parte de la presente invención para detectar fluorescencia que incluye emitir luz desde un emisor a una cámara de luz y a lo largo de una trayectoria de luz que incluye una cámara de detección a lo largo del mismo. La cámara de detección incluye una solución fluorescente en su interior. La luz emitida pasa a través de la solución de fluorescencia y produce una luz de fluorescencia, y en la
25 que la luz de fluorescencia se emite desde la cámara de detección hacia una cámara de fluorescencia a lo largo de una trayectoria de fluorescencia, y detecta una señal de fluorescencia de la luz de fluorescencia.

30 En el presente documento también se describe un método que no forma parte de la presente invención de detección de fluorescencia que incluye insertar un cartucho de análisis en un bolsillo de análisis. El cartucho de análisis incluye un conjunto de filtro que incluye un sustrato que tiene un resto conteniendo carbonilo en el mismo. El método también incluye rotar el cartucho de análisis desde una posición de inicio a una posición de inserción, mover el conjunto del filtro dentro del cartucho de análisis desde una cámara superior a una cámara de fluido conteniendo una solución de elución, rotar el cartucho de análisis desde la posición de inserción a una posición de análisis tal que
35 la solución de elución drena a través del conjunto de filtro y el resto conteniendo carbonilo se eluye en la solución de elución para formar una solución fluorescente, y se analiza la fluorescencia de la solución fluorescente.

También se describe en el presente documento un sistema de análisis del aliento que no forma parte de la presente invención que incluye un conjunto de captura del aliento que incluye un conjunto de mango que incluye una parte de cuerpo principal alargada que define un interior de mango, una abertura de presión definida en un extremo de la
40 porción del cuerpo principal alargado, y un transductor de presión dispuesto en el interior del mango. El sistema de análisis del aliento también incluye un cartucho de análisis recibido en un extremo superior del conjunto del mango. El cartucho de análisis incluye una porción del cuerpo principal que incluye una parte superior que define una cámara de respiración, y una parte inferior que define una cámara de fluido. La cámara de respiración incluye una abertura de entrada de respiración, una abertura de salida de respiración y una ruta de respiración entre ellas. El
45 cartucho de análisis incluye un conjunto de filtro que se puede mover a lo largo de una trayectoria de conjunto de filtro entre una posición de captura del aliento y una posición de análisis. El conjunto del filtro tiene una abertura definida a través del mismo y, en la posición de captura de la respiración, la abertura define parcialmente la cámara de la respiración y es parte de la trayectoria de la respiración y en la posición de análisis la abertura define parcialmente la cámara de fluido. El sistema también incluye un dispositivo de análisis que incluye una caja que
50 define un interior de la caja, una compuerta que se puede mover entre una posición abierta y una posición cerrada, y un conjunto de rotación ubicado en el interior de la caja que incluye una cubierta que tiene una parte de embudo definida para recibir el cartucho de análisis. El sistema también incluye un controlador que controla el motor y el conjunto de detección de fluorescencia.

55 En el presente documento también se describe un método que no forma parte de la presente invención para detectar y cuantificar restos conteniendo carbonilo en la respiración. El método incluye (a) proporcionar un cartucho de análisis, (b) conectar el cartucho de análisis a un conjunto de mango, (c) recoger una muestra de aliento de restos conteniendo carbonilo en un conjunto de filtro, (d) etiquetar los restos conteniendo carbonilo para proporcionar una solución marcada, (e) insertar la solución marcada en un dispositivo de análisis, (f) dirigir luz dentro de un rango de
60 longitud de onda predeterminado a través de la solución marcada, produciendo así una fluorescencia, y (g) detectar la fluorescencia.

Los constituyentes de la respiración distintos de los restos conteniendo carbonilo (RCC) o los aldehídos se pueden capturar y analizar según se desee. Publicaciones de patentes de EE.UU. 2003/0208133 y 2011/0003395.

65 **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

Los términos utilizados en esta memoria descriptiva generalmente tienen sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la divulgación, y en el contexto específico donde se usa cada término. Ciertos términos que se utilizan para describir la divulgación se analizan a continuación, o en otra parte de la memoria descriptiva, para proporcionar orientación adicional al profesional con respecto a la descripción de la divulgación. Por conveniencia, ciertos términos se pueden resaltar, por ejemplo, con cursiva y/o comillas: El uso del resaltado no tiene influencia en el alcance y significado de un término; el alcance y el significado de un término es el mismo, en el mismo contexto, esté o no resaltado. Se apreciará que lo mismo se puede decir de más de una manera.

En consecuencia, se pueden usar un lenguaje y sinónimos alternativos para uno o más de los términos descritos en este documento. Tampoco debe darse ningún significado especial sobre si un término no se elabora o se describe en este documento. Se proporcionan sinónimos para ciertos términos. El recitado de uno o más sinónimos no excluye el uso de otros sinónimos. El uso de ejemplos en cualquier parte de esta memoria descriptiva, incluidos los ejemplos de los términos discutidos en este documento, es solo ilustrativo y no pretende limitar adicionalmente el alcance y el significado de la divulgación o de cualquier término ejemplificado.

Sin intención de limitar aún más el alcance de la divulgación, a continuación se proporcionan ejemplos de instrumentos, aparatos, métodos y sus resultados relacionados de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación. Téngase en cuenta que para conveniencia del lector pueden usarse títulos o subtítulos en los ejemplos, lo que de ninguna manera debe limitar el alcance de la divulgación. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que se refiere esta descripción. En caso de conflicto, prevalecerá el presente documento, incluidas las definiciones.

Se apreciará que los términos como "delantero", "trasero", "superior", "inferior", "lado", "corto", "largo", "arriba", "abajo" y "debajo" utilizados en el presente documento son meramente para facilitar la descripción y se refieren a la orientación de los componentes como se muestra en las figuras. Debe entenderse que cualquier orientación de los componentes descritos en el presente documento está dentro del alcance de la presente invención.

Las Fig. 1-30 muestran un sistema de análisis del aliento 10 para analizar los restos conteniendo carbonilo ("RCC") en la respiración de un paciente. Como se muestra en la Fig. 1, el sistema 10 generalmente incluye un conjunto de mango 12, un cartucho de análisis 14 y un dispositivo de análisis 16. En general, el clínico y el paciente utilizan el conjunto de mango 12 y el cartucho de análisis 14 para capturar ciertos componentes de la respiración del paciente (como se describe más completamente abajo), y el dispositivo de análisis 16 se utiliza para analizar los componentes capturados.

Ahora se describe el cartucho de análisis 14 que se muestra en las Fig. 2-7 y 21A-23. En la presente invención, el cartucho de análisis 14 incluye una porción del cuerpo principal 11 que incluye una parte superior 29 que define una cámara superior o de respiración 30 y una parte inferior 31 que define una cámara inferior o de fluido 32. La cámara de respiración 30 incluye una abertura frontal o la abertura de entrada de respiración 33, una abertura de salida de respiración 40 y una trayectoria de respiración P1 entre ellas. En una realización preferida, la cámara de respiración 30 se estrecha hacia la abertura de salida de respiración 40; sin embargo, esto no es una limitación. El cartucho de análisis 14 también incluye un conjunto de filtro 19 que se puede mover a lo largo de una trayectoria de conjunto de filtro P2 entre una primera posición o posición de captura del aliento (Fig. 2) y una segunda posición o posición de análisis (Fig. 21E). El conjunto de filtro 19 tiene una abertura 17 definida a través del mismo que incluye al menos uno y preferiblemente dos filtros 26 ubicados en el mismo. En la posición de captura del aliento, la abertura 17 define parcialmente la cámara de respiración 30 y forma parte de la trayectoria de respiración P1 y en la posición de análisis la abertura 17 define parcialmente la cámara de fluido 32.

En una realización preferida, el cartucho de análisis 14 incluye una boquilla extraíble 18, el conjunto de filtro 19 en la parte superior y un miembro de ampolla 22 en la parte inferior. Como se muestra en la Fig. 3B, la boquilla 18 incluye una porción de manguito 15 que se recibe en la abertura de entrada de aliento 33 en la porción de cuerpo principal 11, una porción de boquilla 18a, un tapón 21 que se apoya en la porción de cuerpo principal 11 y un miembro de alineación 21a que se recibe en una abertura de alineación complementaria en la porción del cuerpo principal 11 (no mostrada). La boquilla 18 define parcialmente la cámara de respiración 30 y la trayectoria de respiración P1. El conjunto de filtro 19 incluye preferiblemente dos filtros o placas de frita 26 (a veces denominados juntos como una pila de frita) que se sostienen por un soporte de frita 20. Las placas de frita 26 se abren a la abertura 17.

En una realización preferida, el soporte de frita 20 incluye al menos un perforador 20a en la superficie inferior del mismo para perforar una barrera rompible analizada a continuación. Preferiblemente, el soporte de frita 20 incluye al menos un carril de guía 39 en una superficie exterior para ayudar a guiar el conjunto de frita 19 a medida que se mueve a lo largo de la trayectoria del conjunto de filtro. El perforador 20a puede estar en la parte inferior del carril de guía 39. Antes de su uso, la pila de fritas 26 se coloca en la cámara de respiración 30. Como se muestra en la Fig. 2, se define un espacio de sustrato 27 entre las placas de frita 26. En una realización preferida, un sustrato 28, tal como sílice, se dispone en el espacio de sustrato 27 entre las placas de frita 26. Se apreciará que las placas de frita 26 son suficientemente porosas para que la respiración pueda pasar a través de él, pero no tan poroso como para

que el sustrato 28 atrapado entre ellas pueda escapar. Los filtros o las placas de fritas 26 están hechos preferiblemente de esferas de polietileno que se comprimen y se empaquetan juntas en una forma. Cuando se presionan juntas en forma de disco o placa, la forma esférica o redondeada crea los huecos o poros necesarios para que la respiración pueda pasar. Las esferas pueden estar hechas de diferentes materiales plásticos (por ejemplo, polietileno, polipropileno, etc.) o teflón en diferentes diámetros. En otra realización, los filtros 26 pueden comprender esferas, todas hechas de los mismos materiales plásticos y de los mismos diámetros o de diámetros diferentes. En una realización a modo de ejemplo, las fritas 26 son fritas de polietileno o teflón con tamaños de poro de 10 µm o 20 µm. Como se describe más detalladamente a continuación, en uso, cuando un paciente sopla a través de la cámara de respiración 30, el RCC, incluidos los aldehydos, se acumula en el sustrato 28 (también denominado material de captura de RCC). En una realización preferida, la sílice se usa como sustrato o material de captura de RCC. Sin embargo, esto no es una limitación de la presente invención y se pueden usar otros sustratos con la capacidad de capturar RCC o aldehydos.

En una realización preferida, las placas o filtros de fritas 26 que se abren a través de la abertura 17 preferiblemente se ajustan a presión en ellos. El método para crear el conjunto de filtro incluye presionar las piezas de plástico esféricas en el primer y segundo filtros 26, presionar el primer filtro 26 en la abertura 17 en el soporte de fritas 20. A continuación, el sustrato 28 (preferiblemente sílice) se dosifica en la primera fritas 26, un segundo filtro 26 se presiona a continuación en la abertura 17 sobre la sílice 28 usando una presión predefinida. En otra realización, la sílice 28 se puede dosificar sobre la primera fritas 26 y a continuación la segunda fritas 26 se puede presionar sobre la sílice 28 para crear una pila de fritas, antes de presionar la pila de fritas en la abertura 17 en el soporte de fritas 20. En otra realización, los filtros pueden estar dispuestos en ranuras definidas en la pared interior del soporte de fritas 20.

Como se muestra en las Fig. 2-3B, el miembro de ampolla 22 comprende una porción del cuerpo principal 23 que tiene un espacio o canal cromóforo de fluorescencia 25 definido en el mismo que incluye un borde superior 23a y una superficie inferior 23b. El canal 25 incluye un derivado de fenilendiamina ("derivado de FD") 24 dispuesto en el mismo. El miembro de ampolla 22 se puede mover entre una primera posición donde el canal 25 y el derivado de FD 24 están separados de la cámara de fluido 32 por una primera barrera rompible 36a y una segunda posición donde el canal 25 está en comunicación con la cámara de fluido 32 (donde el derivado de FD 24 y la solución de elución 34 se mezclan en la cámara de fluido 32, como se describe a continuación). La barrera rompible 36a puede ser una lámina o similar. En una realización preferida, el miembro de ampolla 22 se puede mover dentro de un túnel de ampolla 130 que se define en la porción inferior 31 del cartucho de análisis 14. En una realización preferida, el miembro de ampolla 22 incluye un reborde o tope 23c que se apoya en una superficie de tope 132 en el cartucho de análisis 14 cuando el miembro de ampolla 22 se mueve a la segunda posición. El tope 23c evita que el miembro de ampolla 22 se mueva demasiado hacia el interior del túnel de ampolla 130 y/o hacia la cámara de fluido 32. En una realización preferida, el túnel de ampolla 130 es ortogonal a la cámara de fluido 32. Sin embargo, esto no es una limitación.

Como se muestra en las Fig. 2-3B, la cámara de fluido 32 está ubicada entre la cámara de respiración 30 y el miembro de ampolla 22 y el túnel de ampolla 130. Una solución de elución 34 está dispuesta en la cámara de fluido 32. En una realización preferida, la solución de elución 34 incluye agua y etanol; sin embargo, esto no es una limitación de la presente invención. En una realización preferida, la cámara de fluido 32 está sellada desde el túnel de ampolla 130. Esto puede hacerse mediante cualquier método de sellado. En una realización preferida, la cámara de fluido 32 está sellada desde el túnel de ampolla 130 por la primera barrera rompible 36a. En una realización preferida, la cámara de fluido 32 está sellada de la cámara de respiración 30. Esto puede hacerse mediante cualquier método de sellado. En una realización preferida, una segunda barrera rompible 36b está ubicada a través de la ruta del conjunto de filtro P2 (dividiendo el manguito de conjunto de filtro 53) entre la cámara de respiración 30 y la cámara de fluido 32. La abertura entre el fluido y las cámaras de respiración se denomina en el presente documento como la abertura de conjunto de filtro 134 e incluye un saliente en el que se asegura la segunda barrera rompible 36b. La cámara de fluido 32 también incluye orificios de ventilación 37 para evitar que la solución de elución 34 quede "bloqueada por aire" durante la mezcla.

Los expertos en la materia apreciarán que antes de usar el cartucho de análisis 14 (es decir, antes de que se fije o conecte al conjunto de mango 12), el conjunto de filtro 19 se encuentra en la posición de captura de aliento y el miembro de ampolla 22 está en la primera posición. En esta configuración, la solución de elución 34 en la cámara de fluido 32 está separada del conjunto de filtro 19 en la cámara de respiración 30 por la segunda barrera rompible 36b y el miembro de ampolla 22 en el túnel de ampolla 130 por la primera barrera rompible 36a.

La Fig. 4 es una vista en despiece del conjunto del mango 12 y sus componentes. En una realización preferida, el conjunto de mango 12 incluye una porción de cuerpo principal alargada 101 con las primeras y segundas mitades 102 que definen un interior del mango 99 (véase Fig. 5A), tapas de extremo superior e inferior 103 y 105, un agarre 104, un cable 106 que se conecta al dispositivo de análisis 16 (eléctrico y/o de datos) a través del enchufe 107 y un transductor de presión 50 y componentes asociados (placa de circuito 108, tubo de presión 110, etc.). El conjunto de mango 12 también incluye preferiblemente un imán 111 que interactúa con un imán 150a en el bolsillo de almacenamiento de mango 66 y el tubo 150 descrito a continuación. Una protuberancia de presión 49 se extiende hacia afuera desde la superficie superior 52 de la tapa de extremo superior 103 (véase Fig. 5A). Una abertura de presión 113 se define en la parte superior de la protuberancia de presión 49. En una realización preferida, la

protuberancia de presión incluye una junta tórica 115 a su alrededor que sella la protuberancia de presión 49 cuando está acoplada al cartucho de análisis 14. Preferiblemente, la protuberancia de presión 49 se recibe en un receso de presión 139 (véase Fig. 7) definido en la parte inferior 31 del cartucho de análisis. Como se muestra en las Fig. 5 y 5A, en una realización preferida, la trayectoria de presión dentro del conjunto de mango 12 se extiende desde la abertura de presión 113, a través de una extensión 117 en la superficie inferior de la tapa de extremo superior 103 (que se recibe en el tubo de presión 110), a través del tubo de presión 110 y al transductor de presión 50 (uno de cuyos extremos se recibe en el tubo de presión 110). En general, la trayectoria de presión se define entre la abertura de presión 113 y el transductor de presión 50. El cable 106 está conectado a la placa de circuito 108. Por lo tanto, la lectura de presión del transductor de presión 50 se puede comunicar a la placa de circuito principal 74 del análisis dispositivo 16.

Las Fig. 5A-6B muestran el cartucho de análisis 14 que está unido al conjunto de mango 12. En una realización preferida, el cartucho de análisis 14 incluye un collarín 138 que se extiende hacia abajo desde la porción del cuerpo principal 11. El collarín 138 incluye al menos uno y preferiblemente una pluralidad de rebajes de fijación 140 definidos en el mismo. Uno de los rebajes 140 se acopla con una protuberancia de alineación o de unión 142 en la tapa del extremo superior 103 del conjunto de mango 12 (en otra realización puede haber más protuberancias de unión 142). El collarín 138 también se recibe en un asiento 144 que forma parte de la tapa del extremo superior 103. Una protuberancia anular se extiende hacia afuera desde la tapa 103 que se acopla con una ranura recortada en el collarín 138 y que crea un ajuste a presión. Un ajuste por fricción también está dentro del alcance de la presente invención. Los rebajes de fijación 140 permiten que el collarín se expanda cuando se asegura en la parte superior del conjunto del mango 12.

El rebaje de presión 139 para recibir la protuberancia de presión 49 en la parte superior del conjunto del mango 12 está definido dentro del collarín 138. El rebaje de fijación complementario 140 y la protuberancia de fijación 142 alinean el cartucho de análisis 14 y el conjunto del mango 12 durante el proceso de fijación de modo que la protuberancia de presión 49 se recibe en el rebaje de presión 139. El asiento 144 puede incluir un material de goma o similar para proporcionar un ajuste por fricción con el collarín 138. Cualquier método para unir el cartucho de análisis 14 al conjunto de mango 12 está dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, el cartucho de análisis 14 puede conectarse al conjunto del mango 12 mediante un ajuste roscado, un ajuste a presión, un ajuste por fricción o similar.

Como se muestra en la Fig. 5A, en la primera posición, el miembro de ampolla 22 se extiende hacia abajo desde la parte inferior 31 del cartucho de análisis 14. Por lo tanto, cuando el cartucho de análisis 14 está conectado al conjunto de mango 12, la superficie inferior 23b del miembro de ampolla 22 contacta con la superficie superior 52 del conjunto de mango 12, empujando así el miembro de ampolla 22 hacia arriba, rompiendo así la primera barrera rompible 36a, y moviendo el miembro de ampolla desde la primera posición hasta la segunda posición. Esto facilita la transferencia del derivado de FD 24 a la cámara de fluido 32 y la solución de elución 34. Se apreciará que el derivado de FD 24 se mantiene separado de la solución de elución 34 hasta que el cartucho de análisis 14 se conecta al conjunto del mango 12. La solución de elución 34 y el derivado de FD 24 se mezclan para formar una solución de fenilendiamina ("solución de FD") 35 (la mezcla adicional de la solución de elución 34 y el dispositivo de análisis 16 del derivado de FD 24 se describe a continuación).

Con referencias a las Fig. 2-7, otra característica incluida en el cartucho de análisis 14 es la capacidad de medición de la presión respiratoria. Esto permite que un paciente que sopla en el cartucho de análisis sepa a través de la pantalla 60 en el dispositivo de análisis 16 si la presión de soplado está dentro de un rango predeterminado. En general, se define una trayectoria de presión entre un orificio de medición de presión 42 en la parte superior 29 del cartucho de análisis 14 (que está en comunicación con la cámara de respiración 30) y el transductor de presión 50 en el conjunto del mango 12. Como se muestra en la Fig. 3A, la trayectoria de presión se extiende desde el orificio de medición de presión 42 hasta un canal de presión 44 que se extiende parcialmente alrededor del conjunto de filtro 19, y hacia un túnel de presión 46 que se extiende hacia abajo a través de la porción del cuerpo principal 11. Se apreciará que la Fig. 3A muestra una cubierta de anillo superior 47 omitida en el cartucho de análisis 14. La cubierta de anillo superior 47 (u otra pared o barrera) encierra el canal de presión 44 para mantener la presión.

La Fig. 7 muestra la parte inferior del cartucho de análisis 14 y el extremo del túnel de presión 46 que se comunica con el receso de presión 139. Cuando se recibe la protuberancia de presión 49 en el receso de presión 139, el túnel de presión 46 se comunica con la abertura de presión 113. Por lo tanto, la trayectoria de presión completa se extiende desde el orificio de medición de presión, a través del canal de presión, a través del túnel de presión, a través de la abertura de presión, a través de la extensión hueca 117, a través del tubo de presión 110 y al transductor de presión 50.

Cuando un paciente sopla a través de la cámara de respiración 30 (y las placas de fritas 26), se toma una medición de presión. En una realización preferida, esto requiere un cálculo de flujo diferencial de presión. A medida que se sopla el aliento a través de la cámara de respiración, dependiendo de cuán fuerte sopla la persona, se crea un diferencial de presión en el espacio distal 38 de la cámara de respiración 30 entre la placa de fritas posterior 26 y el orificio de salida de respiración 40. El orificio de medición de la presión 42 se define en la pared dentro del espacio distal 38 y es esencialmente un grifo para medir la diferencia de presión ambiental y distal. La presión de la

respiración en el espacio distal 38 a través del orificio de medición de presión 42 presuriza el aire existente dentro del canal de presión (trayectoria de presión). La trayectoria de presión se extiende a través del orificio de medición de presión 42 hacia el canal 44 y se canaliza hacia arriba y a continuación hacia abajo a través del túnel de presión 46 y hacia el conjunto de mango 12. La presión que se encuentra dentro del espacio distal 38 de la cámara de respiración 30 se mide con el transductor de presión 50 y, en función de la medición de presión, se puede calcular el caudal a través de la cámara de respiración 30. La electrónica del transductor de presión 50 está ubicada en el conjunto del mango 12 (es decir, en la placa de circuito 108).

En uso, una vez que el cartucho de análisis 14 se coloca en el conjunto del mango 12, un usuario sopla a través de la boquilla 18 y la cámara de respiración 30, de modo que se exhala un volumen predeterminado de aire o respiración (por ejemplo, 3 litros) a través de la cámara de respiración 30. Por lo tanto, los RCC se filtran de un volumen de respiración predeterminado o conocido y se recolectan en el sustrato 28. Una vez que se han recolectado los RCC, el usuario retira el cartucho de análisis 14 del conjunto del mango 12, retira la boquilla 18 y coloca el cartucho de análisis 14 en el dispositivo de análisis 16, como se describe a continuación. El cartucho de análisis 14 y el conjunto de mango 12 en combinación (mostrados en la Fig. 6B) se denominan en el presente documento el conjunto de captura de aliento 13.

Como se muestra en las Fig. 6A-7, el cartucho de análisis incluye una ventana inferior y dos ventanas laterales. La ventana inferior se denomina en el presente documento ventana de fluorescencia 170 y las ventanas laterales se denominan en el presente documento ventana de entrada de luz 172a y ventana de salida de luz 172b. La ventana de fluorescencia 170, la ventana de entrada de luz 172a y la ventana de salida de luz 172b se usan junto con un sistema óptico 77 (también denominado en el presente documento conjunto de detección de fluorescencia o fluorómetro) en el dispositivo de análisis 16 descrito a continuación. En una realización preferida, las ventanas 170 y 172a y 172b son de plástico transparente y son del mismo material que el resto de la porción del cuerpo principal 11. Sin embargo, las ventanas pueden ser de un material diferente. Preferiblemente, las ventanas 170 y 172a y 172b están pulidas ópticamente y están orientadas de tal manera que la superficie exterior es ortogonal a los componentes apropiados del sistema óptico 77 (descrito a continuación). En una realización preferida, el resto de la porción del cuerpo principal 11 no es ópticamente transparente e incluye un calado para que las ventanas 170 y 172a y 172b estén aisladas (es decir, los lados o la parte inferior del cartucho están en ángulo o no paralelos a la superficie exterior de las ventanas). Preferiblemente, las ventanas de entrada de luz y salida de luz 172a y 172b son paralelas entre sí y la ventana de fluorescencia 170 es perpendicular a las ventanas de entrada de luz y salida de luz 172a y 172b.

En una realización preferida, el cartucho de análisis 14 está hecho de plástico (por ejemplo, policarbonato, PMMA, etc.) y las diversas piezas están unidas por ultrasonidos entre sí. Sin embargo, esto no es una limitación y el cartucho de análisis puede estar hecho de cualquier material deseable y adherirse como se desee.

Las Fig. 1 y 8-23 muestran el dispositivo de análisis 16. Como se muestra en las Fig. 1 y 8-11, en general, el dispositivo de análisis 16 incluye una caja 48 (compuesta por dos mitades 48a y 48b), una compuerta 54 que se puede deslizar entre las posiciones abierta y cerrada, una cubierta 56, un bolsillo de análisis 58 definido en la cubierta 56 (se recibe donde el cartucho de análisis), una parte inferior 57, una placa de circuito principal 74, un conjunto de rotación 76 y una pantalla 60 (que preferiblemente es una pantalla táctil). Se apreciará que el bolsillo de análisis completo 58 incluye la porción de embudo cónico 58a y el pozo 173 descrito a continuación. El dispositivo de análisis 16 también incluye un botón de encendido/apagado 62, un altavoz 64, un bolsillo de almacenamiento de mango 66, un puerto USB 68 y un puerto de alimentación de entrada de CC 70 (véase Fig. 8). El dispositivo de análisis 16 también incluye una batería 72, como se muestra en la Fig. 9 y una compuerta de la batería 156 que se muestra en la Fig. 11. La batería es preferiblemente recargable; sin embargo esto no es una limitación.

La cubierta 56 es la interfaz entre el cartucho de análisis 14 y el dispositivo de análisis 16. En uso, después de tomar una muestra de aliento con el cartucho de análisis 14, el usuario coloca el cartucho de análisis en el bolsillo de análisis 58 (a través de la abertura del bolsillo 58b) y cierra la compuerta 54. La Fig. 10 muestra el dispositivo de análisis 16 con la mitad inferior de la caja 48b retirada. Como se muestra, el dispositivo de análisis 16 incluye la placa de circuito principal 74 y el conjunto de rotación 76 para mezclar la solución de elución 34 y los aldehídos, como se describe a continuación. El conjunto de rotación 76 también incluye el sistema óptico 77. La placa de circuito principal 74 (placa madre) es el controlador e incluye (o está en comunicación eléctrica con), pero no está limitada a, el puerto USB 68, el puerto de alimentación de entrada de CC 70, cable(s) para comunicarse con un motor 78 y el sistema óptico 77 (y las tarjetas ópticas 160 y 162 descritas a continuación), un cable para comunicarse con el conjunto de mango 12 (a través de los enchufes 107 y 148, el cable 106 y la placa de circuito 108), la pantalla 60, el interruptor de encendido/apagado 62, la batería 72 y los sensores ópticos para detectar si la compuerta 54 está abierta o cerrada.

La Fig. 11 muestra el dispositivo de análisis 16 en despiece e ilustra la primera y segunda mitades de la caja 48a y 48b, la compuerta deslizable 54, la placa de circuito principal 74 y el conjunto de rotación 76. Como se muestra, el dispositivo de análisis 16 también incluye una tapa de extremo 146 que tiene un enchufe 148 en el mismo para la conexión del cable 106, y un tubo 150 que define el bolsillo de almacenamiento del mango 66. Como se ha mencionado anteriormente, el bolsillo de almacenamiento del mango 66 y el tubo 150 incluyen un imán 150a que

interactúa con el imán 111 en el conjunto del mango 12. La interacción de los dos imanes ayuda a mantener el conjunto del mango 12 en el bolsillo de almacenamiento del mango 66. En una realización preferida, la primera mitad de la caja 48a incluye una abertura 152 que se alinea con la cubierta 56 para definir el bolsillo de análisis 58. La apertura/cubierta 154 en la caja 48 alberga la pantalla 60. En una realización preferida, la segunda mitad de la

5 caja 48b incluye la parte inferior 57, la compuerta de la batería 156 y las aberturas para el puerto USB 68 y el puerto de alimentación de entrada de CC 70, que forman parte de la placa de circuito principal 74.

Las Fig. 12-20 muestran el conjunto de rotación 76 con la mayoría de los otros componentes omitidos. Como se muestra en las Fig. 12-13, el conjunto de rotación 76 generalmente incluye una porción giratoria 86, un primer y segundo miembros fijos 88a y 88b, un motor 78, un tren de engranajes 81 (que incluye preferiblemente un piñón 83 que impulsa un engranaje grande 84), la cubierta 56 y el sistema óptico 77. El motor 78 incluye un eje de transmisión (no mostrado) que impulsa el piñón 83, que engrana y gira con el engranaje grande 84. El motor 78 está controlado preferiblemente por la placa de circuito principal 74. Se apreciará que la parte central (la parte giratoria 86) gira, y los miembros fijos 88a y 88b permanecen estacionarios dentro de la caja 48. El engranaje grande 84 incluye preferiblemente una ranura arqueada 186 que recibe una protuberancia de guía 188 en el miembro fijo 88a. Los extremos de la ranura arqueada 186 proporcionan topes (al interactuar con la protuberancia de guía 188) de modo que la porción giratoria 86 solo puede girar un cierto grado en cada dirección.

10

15

Las Fig. 16-17B muestran la parte giratoria 86 sola. La parte giratoria 86 incluye un primer y segundo miembros de eje 164 y 166 que se conectan a la cubierta a través de una relación de llave y chavetero. Esto no es una limitación. En otra realización, el primer y segundo miembros de eje 164 y 166 pueden estar pegados o unidos a la cubierta o pueden ser unitarios con la cubierta. Como se muestra en la Fig. 13, en una realización preferida, la cubierta 56 incluye protuberancias cilíndricas alineadas axialmente 174 con una llave 56a en sus lados opuestos. Las protuberancias 174 reciben un primer y segundo miembros de eje 164 y 166 que incluyen chaveteros complementarios 176 allí definidos. El primer y el segundo miembro del eje 164 y 166 están preferiblemente codificados de modo que solo encajan en la cubierta 56 en una orientación.

20

25

El primer y segundo miembros de eje 164 y 166 tienen cojinetes 178 sobre los mismos que cooperan con las aberturas centrales 180 en los elementos fijos 88a y 88b y permiten que la parte giratoria 86 gire. La parte giratoria 86 está conectada al engranaje grande 84 a través de al menos una llave 166a que engrana con al menos un chavetero 84a en la abertura central del engranaje grande 84. El segundo miembro del eje 166 también incluye un tope 184 para el engranaje grande 84 y un rebaje de paso de cable 165 que permite que un cable (no mostrado) que viene de la placa de circuito principal 74 y que se extiende al sistema óptico 77 pase a través del mismo. Por lo tanto, el motor 78 acciona el piñón 83, que acciona el engranaje grande 84, que engrana con y acciona el segundo miembro de eje 166, que impulsa la cubierta 56 (conteniendo el cartucho de análisis 14 en el bolsillo de análisis 58) y todos los demás componentes conectados al mismo, como el sistema óptico 77 y un brazo 80 (que se analiza a continuación).

30

35

En una realización preferida, el dispositivo de análisis 16 incluye un conjunto de cerradura de compuerta donde la compuerta 54 está bloqueada por el movimiento del conjunto de rotación 76. Preferiblemente, el conjunto de cerradura de compuerta incluye un sensor de detección de compuerta que detecta si la compuerta está abierta o cerrada. La cubierta 56 incluye una característica de leva 114 (véase Fig. 16) sobre ella que interactúa con un miembro de pestaña pivotante sobre la caja. La característica de leva 114 se posiciona de manera que cuando el conjunto de rotación 76 se desplaza a la posición de carga, la pestaña se desengancha, lo que permite que la compuerta se deslice para abrirla. En todas las otras orientaciones del conjunto de rotación 76, la pestaña está hacia arriba y eso bloquea la compuerta y evita que se deslice hacia afuera.

40

45

Como se describirá más adelante, la parte giratoria 86 gira con el cartucho de análisis 14 en ella para mezclar la solución de FD 35 en ella y para permitir que el sistema óptico 77 realice su análisis. Además, la parte giratoria 86 incluye un sistema de leva y palanca para trasladar el movimiento de rotación al movimiento de pivote, de modo que el brazo 80 empuja el conjunto de filtro 19 desde la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido 32. Las Fig. 17A-19C muestran el sistema de leva y palanca y cómo el conjunto de rotación 76 mueve el brazo 80. El brazo 80 pivota sobre el poste 191 que define un eje de pivote e incluye un primer extremo 80a con un cojinete de bolas 122 en el mismo que se apoya en una superficie de leva 120 y un segundo extremo que se mueve hacia adentro y hacia afuera de una abertura 56b del brazo en el lado de la cubierta 56. En una realización preferida, el brazo 80 pivota sobre el poste 191 y está sujeto a una lengüeta 192 que se extiende desde el primer miembro del eje 164, como se muestra en la Fig. 17B. Preferiblemente, el brazo 80 incluye una abertura 189 que recibe el poste 191, que se extiende hacia abajo desde la cubierta 56 (véase Fig. 17B). El resorte 124 se forma de manera que la sección de la bobina forma una abertura que recibe el poste 191. Un sujetador 190 se extiende a través de la abertura 192a en la lengüeta 192 y hacia el extremo del poste 191. El primer extremo 80a del brazo 80 con el rodamiento de bolas 122 se extiende en un canal de leva 194 definido en el segundo miembro fijo 88b (véase Fig. 18).

50

55

60

El brazo 80 se puede mover entre una posición replegada (Fig. 19A) y una posición desplegada (Fig. 19B). El resorte 124 empuja el brazo a la posición replegada. Como se muestra en la Fig. 18, la superficie de la leva 120 está curvada e incluye un radio creciente a lo largo de la trayectoria que recorre el rodamiento de bolas 122. A medida que la parte giratoria 86 (y el brazo 80) gira, el rodamiento de bolas 122 se desplaza sobre la superficie de la leva

65

120. El radio creciente de la superficie de la leva 120 hace que el brazo 80 gire alrededor del eje de pivote y, por lo tanto, empuje el segundo extremo o extremo de trabajo 80b del brazo 80 en la abertura del brazo 56b en la cubierta 56. Comparar la Fig. 19A donde el brazo no pivota hacia adentro con la Fig. 19B donde se pivota hacia dentro. Debido a la colocación del cartucho de análisis 14 dentro de la cubierta 56, el segundo extremo 80b del brazo 80 empuja el conjunto de filtro 19 desde la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido 32. La superficie de la leva 120, el rodamiento de bolas 122, el brazo pivotante (y el resorte sesgado a través del resorte 124) trabajan en conjunto para convertir el movimiento de rotación en un movimiento de pivote.

Las Fig. 17B-17D y 20 muestran el sistema óptico 77. El sistema óptico 77 incluye un alojamiento 196 compuesto por la primera y la segunda mitades 197a y 197b (la segunda mitad 197b se omite en la Fig. 20). El alojamiento 196 se sujeta preferiblemente a la cubierta 56 mediante sujetadores roscados 196a (véase Fig. 10). En una realización preferida, la cubierta 56 incluye cuatro miembros receptores de sujetador 175 que reciben los sujetadores roscados alargados 196a que se extienden a través de los primeros y segundos tubos receptores complementarios 177a y 177b en la primera y segunda mitades de alojamiento 197a. Los miembros receptores de sujetadores 175 se pueden roscar internamente o se pueden hacer de modo que se creen roscas en el plástico cuando el sujetador roscado 196a se enrosca en ellos. Como se muestra en la Fig. 17B, se incluye un conjunto adicional de primero y segundo tubos receptores 177a y 177b que no corresponden a un miembro receptor sujetador 175 en la cubierta 56. Los sujetadores roscados 196a, por lo tanto, aseguran las dos mitades del alojamiento y aseguran el alojamiento 196 a la cubierta 56.

La cubierta 56 incluye una abertura de análisis 200 en su parte inferior a través de la cual se extiende la parte posterior del cartucho de análisis 14 cuando está en el bolsillo de análisis 58. La abertura de análisis 200 está alineada con un pozo 173 en la segunda mitad 197b del alojamiento 196 que recibe la parte posterior del cartucho de análisis 14 en el mismo. El alojamiento 196 incluye una porción de recepción de cartucho de análisis 204, como se muestra en la Fig. 17C que define el pozo 173. El alojamiento 196 está formado de modo que la primera y la segunda mitades del alojamiento 197a y 197b cooperan para definir una cámara de luz 198, una cámara de fluorescencia 207, una trampa de luz 94 y el pozo 173. La cubierta 56 incluye tres rebajes 203 en la superficie inferior del mismo que cooperan con los rebajes en la parte de recepción del cartucho de análisis 204 para definir una abertura de entrada de luz 216, una abertura de fluorescencia 217 y una abertura de trampa de luz 218.

El sistema óptico 77 también incluye una primera placa de circuito óptico o microcontrolador 162 que incluye un LED 79 y una segunda placa de circuito óptico 160 que incluye un receptor o detector 82 (por ejemplo, un fotodiodo). Ambas placas de circuitos ópticos incluyen enchufes o conectores 163 para conectar cables (no mostrados) para la comunicación y el control desde la placa de circuitos principal 74. El sistema óptico 77 también incluye al menos una primera lente 90 y al menos un primer filtro 92 ubicado en la cámara de luz 198, y al menos una segunda lente 96 y al menos un segundo filtro 98 que están ubicados en la cámara de fluorescencia 207. El alojamiento 196 está formado de modo que la primera y la segunda mitades del alojamiento 197a y 197b cooperen para definir un primer bolsillo de lente 199, un primer bolsillo de filtro 201, un segundo bolsillo de lente 203 y un segundo bolsillo de filtro 205.

Como se muestra en las Fig. 17C-17E y 20, la mitad superior del alojamiento 197a incluye un primer y segundo rebajes 212 y 214 definidos allí que cooperan con el primer y segundo rebajes 213 y 215 en la superficie superior de la parte de recepción del cartucho de análisis 204 para formar al menos parcialmente la abertura de entrada de luz 216 y la abertura de fluorescencia 217. Las mitades superior e inferior del alojamiento 197a y 197b también cooperan para formar al menos parcialmente la abertura de la trampa de luz 218. Cuando el cartucho de análisis 14 se coloca en el pozo 173, la ventana de entrada de luz 172a se alinea con la abertura de entrada de luz 216, la ventana de fluorescencia 170 se alinea con la abertura de fluorescencia 217, y la ventana de salida de luz 172b se alinea con la abertura de trampa de luz 218.

En uso, el LED 79 ilumina la luz a lo largo de una trayectoria de luz (TL) a través de la primera lente 90, a través de un primer filtro 92, a través de la abertura de entrada de luz 216, a través de la ventana de entrada de luz 172a en el cartucho de análisis 14 (donde el RCC está en la solución fluorescente 206 para emitir fluorescencia dentro de la cámara de detección 32b), a través de la ventana de salida de luz 172b, a través de la abertura de la trampa de luz 218 y dentro de la trampa de luz 94. La trampa de luz 94 está configurada con paredes en ángulo para que la luz que entra en ella rebote y no pueda escapar a través de la abertura de entrada y se reflejará de cualquier manera hacia el detector 82. La luz reflejada desde el RCC fluorescente sale del cartucho de análisis 14 a lo largo de una trayectoria de fluorescencia (TF) a través de la ventana de fluorescencia a un ángulo de aproximadamente 90 grados desde la luz que entra al cartucho de análisis 14. La trayectoria de fluorescencia se desplaza a través de la abertura de fluorescencia 217, a través de la segunda lente 96 y el segundo filtro 98 y al detector 82. Este generalmente es una configuración detectora de emisores. En una realización preferida, el detector 82 está a aproximadamente noventa grados con respecto al emisor 79. Otros ángulos están dentro del alcance de la invención.

En una realización preferida, la luz emitida desde el LED 79 y dirigida a lo largo de la trayectoria de luz TL está tan colimada como sea posible. Preferiblemente, la cámara de luz 198 está diseñada para eliminar tanta luz que no esté colimada como sea posible. Para lograr esto, la cámara de luz 198 incluye al menos la primera lente 90, y una serie

de deflectores y aberturas (que se describen a continuación) ubicados en la trayectoria de luz TL. La Fig. 17D muestra que la trayectoria de la luz TL se dirige paralelamente al eje de la cámara de luz 198. Sin embargo, es posible que parte de la luz emitida por el LED 79 no se extienda paralela al eje. Véase, por ejemplo, las líneas discontinuas en la Fig. 17D. En una realización preferida, la primera lente 90 es una lente de Fresnel. Sin embargo, esto no es una limitación de la presente invención. En una realización a modo de ejemplo, la primera lente 90 es una lente de Fresnel con una longitud focal de aproximadamente 10 mm, con unas dimensiones totales de 25,4 mm x 25,4 mm x 22 mm con un diámetro de lente de 12,7 mm (la segunda lente puede tener las mismas propiedades). Sin embargo, ninguna de estas dimensiones es limitante. La primera lente 90 está ubicada e incluye especificaciones de manera que, preferiblemente, enfoca la luz del LED 79 dentro de la cámara de detección 32b, dentro del pozo 173. En una realización a modo de ejemplo, el haz de luz colimado tiene aproximadamente 4 mm de diámetro en el centro de la cámara sensora 32b.

Como se muestra en la Fig. 17C-17D, en una realización preferida, la cámara de luz 198 incluye un primer deflector de luz 244 ubicado en su interior que incluye una primera abertura deflectora de luz 244a definida en la misma. El primer deflector de luz 244 se coloca a lo largo de una trayectoria de luz TL antes de la primera lente 90. La cámara de luz 198 también incluye un segundo deflector de luz 246 ubicado en el mismo que incluye una segunda abertura deflectora de luz 246a definida en el mismo. El segundo deflector de luz 244 se coloca a lo largo de la trayectoria de luz TL entre la primera lente 90 y el primer filtro 92. Preferiblemente, un tercer deflector de luz 248 que incluye una tercera abertura deflectora de luz 248a se coloca en la trayectoria de luz TL después del primer filtro 92. Preferiblemente, los deflectores de luz primero y segundo son ortogonales a la dirección de la trayectoria de luz TL y el tercer deflector de luz no es ortogonal a la dirección de la trayectoria de luz TL. La Fig. 17D solo muestra la segunda mitad del alojamiento 197b.

Una vez que la luz pasa a través del cartucho de análisis, pasa a través de la abertura de la trampa de luz 218 y entra en la trampa de luz 94. En una realización preferida, las paredes de la trampa de luz son negras, lo que absorberá la mayoría de la luz que entra. La Fig. 17D muestra una vista en planta de la trampa de luz 94. En una realización preferida, la trampa de luz 94 incluye paredes curvas que ayudan a dispersar la luz cuando rebota. Sin embargo, como se muestra en la Fig. 17D, con respecto a la trayectoria de la luz TL, las paredes forman ángulos diseñados para absorber la mayor parte de la luz porque son negros, pero también para reflejar cualquier luz que se refleje hacia otra pared, de manera que prácticamente no se escapa por la abertura de la trampa de luz 218. La trampa de luz 94 incluye preferiblemente una primera pared 94a que recibe la luz después de que entre en la trampa de luz. La primera pared está preferiblemente en un ángulo entre aproximadamente 25° y aproximadamente 45° con respecto a la trayectoria de luz TL. En una realización a modo de ejemplo, está en un ángulo a 35° de la trayectoria de luz TL. La trampa de luz 94 también incluye preferiblemente una segunda pared 94b que está en un ángulo con respecto a la trayectoria de luz TL. Preferiblemente, no está en ángulo recto con la trayectoria de luz TL. En una realización a modo de ejemplo, cuando la luz entra en la trampa de luz 94, cada vez que rebota en una pared diferente, aproximadamente el 80 % se absorbe y el 20 % se refleja. Después de rebotar en las paredes con una relación de absorción a reflexión del 80 % al 20 %, la luz restante será despreciable.

La trayectoria de fluorescencia TF también incluye deflectores y aberturas en ella junto con la segunda lente 96 y el segundo filtro 98. Como se muestra en la Fig. 17D, en una realización preferida, la trayectoria de fluorescencia TF incluye a lo largo de la misma un primer deflector de fluorescencia 250 y una abertura relacionada, que es la abertura de fluorescencia 217 que está formada por el segundo rebaje 215 en la superficie superior de la porción de recepción del cartucho de análisis 204 y definida en la misma, la segunda lente 96, un segundo deflector de fluorescencia 252, que incluye una segunda abertura del deflector de fluorescencia 252a definida en la misma y un segundo filtro 98. Preferiblemente, la segunda lente 96 tiene las mismas especificaciones que la primera lente 90. Sin embargo, esto no es una limitación y las dos lentes pueden ser diferentes. En otra realización, cualquiera o ambas de la trayectoria de la luz y la trayectoria de la fluorescencia pueden incluir más de una lente en la misma.

Se apreciará que la luz emitida por el LED no está completamente colimada. Por lo tanto, los deflectores de luz y las aberturas están provistos para bloquear parte de la luz que se refleja desde el interior de la cámara de luz 198 y cualquier luz extraña. Las aberturas en el primer, segundo y tercer deflectores de luz 244, 246 y 248 tienen diámetros más pequeños que la cámara de luz 198, lo que hace que los deflectores de luz bloqueen o eliminen la luz no colimada y ayudan a crear un rayo más colimado que se desplaza a lo largo de la trayectoria de la luz TL a través de la cámara de luz 198.

En una realización preferida, los diámetros del primer, segundo y tercer deflectores de luz se hacen más pequeños a medida que se encuentran a lo largo de la trayectoria de la luz. En una realización a modo de ejemplo, la cámara de luz 198 tiene un diámetro interno de aproximadamente 16 mm, la primera abertura del deflector de luz tiene un diámetro interno de aproximadamente 10 mm, la segunda abertura del deflector de luz tiene un diámetro interno de aproximadamente 9 mm y la primera abertura del deflector de luz tiene un diámetro interno de aproximadamente 5 mm. En cuanto a la cámara de fluorescencia 207, en una realización a modo de ejemplo, la primera abertura del deflector de fluorescencia tiene un diámetro interno de aproximadamente 5 mm y la segunda abertura del deflector de fluorescencia tiene un diámetro interno de aproximadamente 7 mm.

Como se muestra en la Fig. 17D, en una realización preferida, el primer bolsillo de la lente 199, el primer bolsillo de

filtro 201, el segundo bolsillo de la lente 203 y el segundo bolsillo de filtro 205 incluyen cada uno rebordes de aplastamiento que ayudan a mantener la lente o el filtro en una posición estable y evitan que vibre. Sin embargo, los rebordes de aplastamiento se pueden omitir. Además, el pozo 173 puede incluir un miembro de alineación 254 en su interior y un drenaje 256 para drenar cualquier fluido en el pozo 173.

5 El primer filtro 92 se proporciona para filtrar longitudes de onda de luz no deseadas del haz de luz emitido desde el LED 79. Cualquier filtro está dentro del alcance de la presente invención. En una realización preferida, el primer filtro permite la transmisión de luz en un primer rango. Por ejemplo, el primer filtro puede incluir una región de transmisión de 300 nm a 540 nm $T < 0,0001 \%$, $DO > 6$, una región de transición de 540 nm a 550nm, $0 \% < T < 100 \%$, y una
10 región de bloqueo que bloquea la luz entre 550 nm y 800nm, $T > 90 \%$. Sin embargo, esto es solo un ejemplo y cualquier filtro está dentro del alcance de la presente invención. En una realización preferida, el segundo filtro permite la transmisión de luz dentro de un segundo rango. Por ejemplo, el segundo filtro puede incluir una región de bloqueo que bloquea la luz entre 300 nm y 555nm, $T < 0,0001 \%$, $DO > 6$, una región de transición de 555 nm a 565 nm, $0 \% < T < 100 \%$ y una región de transmisión de 565 nm a 800 nm, $T > 90 \%$. Sin embargo, esto es solo un
15 ejemplo y cualquier filtro está dentro del alcance de la presente invención. El segundo filtro 98 está diseñado para bloquear toda la luz LED que de alguna manera llegó a la cámara de fluorescencia 207 y permitir que la luz fluorescente solo pase a una longitud de onda predeterminada (por ejemplo, un filtro de paso largo).

20 En una realización preferida, para separar adicionalmente las señales de fluorescencia, se usa la amplificación de bloqueo. Se usa un amplificador de bloqueo para ayudar a eliminar las señales que tienen un origen en la luz de fondo (por ejemplo, luces de la sala, tableros de circuitos dentro del dispositivo, retroiluminación de la pantalla y cualquier otra fuente blanca que pueda llegar al detector 82). En una realización a modo de ejemplo de uso de esta técnica, el LED se enciende y apaga a una primera velocidad (por ejemplo, entre 400 Hz y 1000 Hz). Esto ayuda a no depender de la CC, lo que ayuda a los problemas de ruido. A continuación, si se detecta una señal que no tiene
25 la misma frecuencia y está muy cerca en fase a la frecuencia a la que se enciende el LED, existe la posibilidad de que la luz provenga de alguna otra fuente (por ejemplo, luz de fondo), por lo que se elimina de la señal. Generalmente, el amplificador de bloqueo toma la señal, promedia la señal cuando el LED está encendido y a continuación promedia la señal cuando el LED está apagado y resta los dos. Esto produce preferiblemente una señal de fluorescencia con poco ruido.

30 Como se muestra en la Fig. 17C, en una realización preferida, la mitad superior del alojamiento 197a incluye un borde o pestaña 258 que se extiende hacia abajo y se superpone a otro borde o pestaña 260 que se extiende hacia arriba desde la mitad inferior del alojamiento 197b. Las pestañas complementarias ayudan a bloquear la luz para entrar o salir de la cámara de luz 198 o la cámara de fluorescencia 207. Preferiblemente, las pestañas están
35 desplazadas entre sí de manera que se solapan.

Como se analiza en el presente documento, los componentes del sistema óptico 77 se ajustan específicamente para la química de un cartucho de análisis y para este derivado de FD particular y la cantidad de fluorescencia que se va a medir. El ángulo de noventa grados permite que el fotodetector 82 detecte la luz emitida por el RCC fluorescente.
40 En otras palabras, el detector 82 no recibe ninguna luz del LED, sino que solo detecta las partículas de aldehído que fluorescen.

A partir de la descripción del presente documento, debe entenderse que el sistema de análisis del aliento se usa preferiblemente para obtener una muestra de aliento de un paciente en el cartucho de análisis 14 y a continuación la muestra de aliento se analiza en el dispositivo de análisis 16. Una vez que se coloca el cartucho de análisis 14 en el bolsillo de análisis 58 en el dispositivo de análisis 16 y se extiende hacia el pozo 173, el conjunto de rotación 76 hace girar el cartucho de análisis 14 varias veces para mezclar el contenido, para mover el conjunto de filtro 19 de la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido 32 y dejar que el sistema óptico 77 realice un análisis.
45

50 Las Fig. 21A-23 muestran las etapas de cómo el conjunto de rotación 76 mezcla la solución de FD 35, mueve el conjunto de filtro 19 de la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido 32, mezcla la solución de FD y los aldehídos de respiración (RCC) para formar una solución fluorescente 206 y cómo el sistema óptico 77 realiza un análisis de la solución fluorescente 206. Cada una de las figuras muestra una vista en alzado del extremo de la sección transversal del conjunto de rotación 76 con el cartucho de análisis 14 en el bolsillo de análisis 58. En una
55 realización preferida, como se muestra en la Fig. 21A, cuando el cartucho de análisis se coloca en el bolsillo de análisis 58 y la parte posterior se extiende a través de la abertura de análisis 200 hacia el pozo 173, se recibe un miembro de alineación 208 en el orificio de salida de respiración 40.

60 En la Fig. 21A, el cartucho de análisis 14 está en el bolsillo de análisis 58 en el conjunto de rotación 76 y está en la configuración ya que el clínico lo acaba de sacar del conjunto del mango 12 y lo ha puesto en el bolsillo de análisis 58 (denominado en el presente documento como posición de inicio). En uso, el conjunto de rotación 76 hace girar el cartucho de análisis 14 a través de al menos un pivote o rotación para introducir o mezclar el derivado de FD 24 en la solución de elución 34. La Fig. 21B muestra la orientación de la parte giratoria 86 y el cartucho de análisis 14 en una segunda posición después de la rotación (denominado en el presente documento primera posición de mezcla).
65 La parte giratoria 86 puede moverse entre la posición de inicio y la primera mezcla un número predeterminado de veces para una correcta agitación o mezcla. Como se ha descrito anteriormente, la parte giratoria 86 se mueve a

través del motor 78 (véase Fig. 15), que hace girar la parte giratoria 86 y básicamente salpica la solución de FD 35 de un lado a otro para asegurarse de que el derivado de FD 24 esté completamente en solución. Esta es la etapa de mezcla.

5 La Fig. 21C muestra la orientación de la parte giratoria 86 y el cartucho de análisis 14 en una tercera posición (denominada en el presente documento posición de lectura basal). En esta etapa (denominada en el presente documento etapa de lectura basal), el cartucho de análisis 14 se gira de tal manera que la cámara de fluido 32 está hacia arriba y hacia abajo. Por lo tanto, toda la solución de FD 35 está en la parte trasera o en la cámara de detección 32b de la cámara de fluido 32. En este punto, el sistema óptico 77 toma una lectura basal. En una
10 realización preferida, esto se hace encendiendo el LED 79 (la placa de circuito principal 74 se comunica con la primera placa de circuito óptico 162) y mide la fluorescencia de la solución de FD 35 sin ningún RCC en su interior, utilizando el detector 82. La lectura basal se comunica por la segunda placa de circuito óptico 160 a la placa de circuito principal 74.

15 A continuación, como se muestra en las Fig. 21D-21E, la parte giratoria 86 y la cubierta 56 (y el cartucho de análisis) se mueven a través y pasan la primera posición de mezcla (mostrada en la Fig. 21D) y hasta una cuarta posición mostrada en la Fig. 21E (denominada en el presente documento como posición de inserción), donde el brazo 80 empuja el conjunto del filtro 19 y lo mueve a lo largo de la trayectoria P2 del conjunto del filtro (véase Fig. 2) desde la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido 32. En otras palabras, en esta etapa, el conjunto de filtro 19 se
20 inserta en la cámara de fluido 32 mediante el brazo 80. Cuando esto sucede, la segunda barrera rompible 36b se rompe. Se apreciará que el brazo 80 empuja el conjunto de filtro 19 como resultado de la trayectoria de leva 120 descrita anteriormente. Como se muestra en la Fig. 21D, el brazo 80 aún está en la posición replegada después de la etapa de lectura basal. Por lo tanto, durante la etapa de mezcla y la etapa de lectura basal y la rotación entre la posición de inicio, la primera posición de mezcla y la posición de análisis, la trayectoria de leva 120 está configurada
25 de tal manera que el brazo 80 permanezca en la posición replegada. Sin embargo, cuando la parte giratoria 86 gira más allá de la primera posición de mezcla, el radio creciente de la superficie de la leva 120 empuja el rodamiento de bolas 122 hacia afuera, pivotando así el segundo extremo 80b del brazo 80 y empujando el conjunto de filtro 19 hacia adentro, como se muestra en la Fig. 21E. En esta posición, todo el fluido está hacia abajo en la parte delantera 32a de la cámara de fluido 32 y el conjunto de filtro 19 (placas de fritas 26 y sustrato 28) está ahora en la cámara de fluido 32. Sin embargo, la solución de FD 35 aún no ha tocado ninguno de las placas de fritas 26 o sustrato 28 debido al volumen de fluido.

A continuación, como se muestra en la Fig. 22, la parte giratoria 86 y la cubierta 56 (y el cartucho de análisis) giran a una quinta posición (denominada en el presente documento posición de análisis), donde la cámara de fluido 32 está
35 una vez más recta hacia arriba y hacia abajo. Se apreciará que la posición de la parte giratoria 86 es la misma en la posición de análisis y en la posición de lectura basal. En esta posición, la solución de FD 35 se filtra a través de la abertura 17 en el soporte de la pila de fritas 20 y las placas de fritas 26 y el sustrato 28 sumergiendo así las placas de fritas 26 y la sílice 28 en la solución de FD 35. Además, el brazo 80 se ha retraído a la posición replegada, pero el conjunto de filtro 19 se ha mantenido en su lugar. A medida que la solución de FD se drena y gotea a través de las
40 placas de fritas 26, el RCC se lava del sustrato 28 y se introduce en la solución (denominada en el presente documento solución fluorescente 206). El cartucho de análisis 14 se deja en esta orientación durante un período de tiempo predeterminado; tiempo suficiente para que la solución de FD 35 se drene y se acumule en la cámara de detección 32b de la cámara de fluido 32 (la etapa de drenaje). Durante esta etapa, los RCC se marcan o se pintan con la solución de FD. En otra realización, se puede añadir otra etapa de mezcla para mezclar adicionalmente la
45 solución fluorescente. A continuación, el sistema óptico 77 toma una lectura de fluorescencia para analizar la solución fluorescente. La lectura original era la línea basal sin ningún RCC en la solución y ahora se toma una medición con RCC.

Después de la etapa de análisis, el conjunto de rotación 76 gira a una sexta posición, que es la misma que la
50 primera posición. En otras palabras, la parte giratoria 86 vuelve a la posición de inicio para que se pueda extraer el cartucho de análisis 14, como se muestra en la Fig. 23. El cartucho de análisis 14 puede entonces desecharse. En una realización preferida, todas las etapas descritas anteriormente se realizan automáticamente. Básicamente, el usuario abre la compuerta 54, coloca el cartucho de análisis 14, cierra la compuerta 54 y pulsa el botón de activación o similar en la pantalla 60.

55 Las Fig. 24-29 muestran otra realización de la presente invención donde algunas de las etapas analizadas anteriormente con el cartucho de análisis 14 se dividen en un sistema que incluye un cartucho de análisis del aliento 220 y un cartucho de análisis de fluorescencia 222. Los dos cartuchos juntos se denominan en este documento un sistema de análisis de cartuchos 219. La estructura del cartucho de análisis del aliento 220 y del cartucho de análisis de fluorescencia 222 es similar al cartucho de análisis 14 descrito anteriormente, de modo que pueden encajar en el bolsillo de análisis 58, como se describe a continuación. Números homólogos en las Fig. 24-29 se refieren a componentes similares en las Fig. 1-23.

65 El sistema de cartucho de análisis 219 se utiliza para capturar aldehídos de respiración (RCC) y analizarlos con el sistema óptico 77 en el dispositivo similar al cartucho de respiración y el sistema descrito anteriormente. Las etapas generales para usar el sistema de cartucho de análisis 219 son las siguientes: 1) soplar a través de la cámara de

respiración 30 en el cartucho de análisis del aliento 220 para capturar el RCC; 2) colocar el cartucho de análisis del aliento 220 en el bolsillo de análisis 58; 3) permitir que el conjunto de rotación 76 y el brazo 80 empujen para mover el conjunto de filtro 19 desde la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido 32 donde el RCC se mezcla con la solución de elución 34 para formar una solución de RCC; 4) retirar el cartucho de análisis del aliento 220 del bolsillo de análisis 58; 5) mover el miembro de ampolla de la primera posición a la segunda posición para permitir que la solución de RCC se mezcle con el derivado de FD para formar la solución de RCC pintada 209; 6) conectar el cartucho de análisis del aliento 220 al cartucho de análisis de fluorescencia 222 para que la solución de RCC pintada drene hacia la cámara superior del cartucho de análisis de fluorescencia 222 y atraviese el conjunto de filtro 19. El sustrato 28 en el conjunto de filtro 19 captura el RCC pintado de la solución de RCC pintada 209 y el miembro de absorción 238 absorben la solución restante; 7) colocar el cartucho de análisis de fluorescencia 222 en el bolsillo de análisis 58; 8) permitir que el conjunto de rotación 76 y el brazo 80 muevan el conjunto de filtro 19 desde la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido 32 donde el RCC pintado se eluye en una segunda solución de elución 202 para formar la solución fluorescente 206; 9) realizar un análisis de detección de fluorescencia de la solución fluorescente 206 con el sistema óptico 77. En una realización preferida, el segundo enjuague con solución de elución comprende más del 50 % de acetonitrilo y preferiblemente un 90 % de etanol.

Como se muestra en la Fig. 25, el cartucho de análisis del aliento 220 incluye una cámara superior o de respiración 30, una cámara de fluido 32 y un conjunto de filtro 19 (con sustrato 28 en su interior). Una tapa 221 cubre y sella la cámara de fluido 32. El cartucho de análisis del aliento 220 incluye un conjunto de ampolla 224 ubicado en la parte posterior de la cámara de fluido 32. La solución de elución 34 está dispuesta en la cámara de fluido 32, y la cámara de fluido 32 está sellada de la cámara de respiración 30. Esto se puede hacer mediante una barrera de lámina rompible, como se describe anteriormente o mediante otro método de sellado. Por ejemplo, el soporte de la pila de fritas 20 puede sellar la abertura del conjunto del filtro 134. En uso, un paciente sopla a través de la cámara de respiración 30 para que los aldehídos de la respiración se acumulen en el sustrato 28. A continuación, el cartucho de análisis del aliento 220 se coloca en la bolsa de análisis 58 en la posición de inicio (véase Fig. 21A). A continuación, el conjunto de rotación 76 gira la cubierta 56 y el cartucho de análisis del aliento 220 a la posición de inserción (véase Fig. 21E) de modo que el conjunto de filtro 19 se mueve desde la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido. En la cámara de fluido, los RCC se eluyen en la solución de elución 24 para formar la solución de RCC. El cartucho de análisis del aliento 220 se retira del bolsillo de análisis 58.

En una realización preferida, el conjunto de ampolla 224 incluye un miembro de ampolla 226 que se recibe y se puede deslizar dentro de un tubo deslizante 228. El miembro de ampolla 226 es preferiblemente un cilindro que define un interior 226a, incluye extremos cerrados y tiene al menos uno y preferiblemente dos aberturas de fluido 230 definidas en su pared lateral. El extremo que sobresale fuera de la cámara de fluido está encerrado con una barrera rompible 231. Como se muestra en la Fig. 25, el derivado de FD 24 está dispuesto en el interior del miembro de ampolla o en el espacio del cromóforo de fluorescencia 226a. El miembro de ampolla 226 se puede mover dentro del tubo deslizante 228 entre una primera posición en la que el derivado de FD 24 está separado de la cámara de fluido 32 y una segunda posición donde el interior del miembro de ampolla 226 está en comunicación con la cámara de fluido 32. En una realización preferida, cuando el miembro de ampolla 226 está en la primera posición, las aberturas de fluido 230 se colocan dentro del tubo deslizante 228 y, por lo tanto, están selladas para permitir que la solución de elución 34 penetre en su interior, como se muestra en la Fig. 25. Sin embargo, cuando el miembro de ampolla 226 se desliza a la segunda posición, las aberturas 230 están ahora en comunicación de flujo con la cámara de fluido 32, lo que permite que el fluido en la cámara de fluido 32 entre en el interior 226a del miembro de ampolla. La Fig. 26 muestra el miembro de ampolla 226 en la segunda posición. Como se muestra en las Fig. 24-25, en una realización preferida, el conjunto de ampolla 224 está alojado en un miembro receptor 232 que se acopla con el cartucho de análisis de fluorescencia 222 como se describe a continuación. En uso, después de retirar el cartucho de análisis del aliento 220 del bolsillo de análisis 58, como se describe anteriormente, el usuario presiona el miembro de ampolla 226 y lo mueve desde la primera posición hasta la segunda posición.

Como se muestra en la Fig. 27, en una realización preferida, el cartucho de análisis de fluorescencia 222 incluye una cámara superior 30, una cámara de fluido 32 y un conjunto de filtro 19 (con sustrato 28 en su interior). La segunda solución de elución 202 está dispuesta en la cámara de fluido 32. Una tapa 221 cubre y sella la cámara de fluido 32. Un miembro de perforación 234 está dispuesto en la cámara superior 30 adyacente a la abertura frontal 33. El miembro de perforación 234 es un miembro tubular hueco que incluye una parte de cuerpo principal 235 con un perforador 236 que se extiende desde el mismo. El perforador 236 tiene un diámetro más pequeño que la porción del cuerpo principal y la cámara superior 30.

En uso, como se muestra en las Fig. 28-29, el miembro receptor 232 del cartucho de análisis del aliento 220 se inserta en la abertura delantera 33 del cartucho de análisis de fluorescencia 222. El perforador 236 a continuación perfora la barrera rompible 231, comunicando así el interior del miembro de ampolla 226a con la cámara inferior 32 del cartucho de análisis de fluorescencia 222. Cuando la barrera rompible 231 se perfora, la solución de RCC pintada 209 fluye hacia la cámara superior 30 del cartucho de análisis de fluorescencia 222 y se lava sobre los filtros 26 y el sustrato 28 en el conjunto de filtro 19 y el RCC pintado es capturado por el sustrato 28. Cualquier exceso de solución se absorbe en el miembro de absorción 238 en la parte trasera de la cámara superior 30.

El cartucho de análisis de fluorescencia 222 se coloca a continuación en el bolsillo de análisis 58 en el dispositivo de

análisis 16 en la posición de inicio (véase Fig. 21A). El conjunto de rotación 76 a continuación gira el cartucho de análisis de fluorescencia 222 a la posición de inserción (véase Fig. 21E) donde el RCC pintado se eluye en la segunda solución de elución 202 para formar la solución fluorescente 206. El conjunto de rotación 76 a continuación gira el cartucho de análisis de fluorescencia 222 a la posición de análisis (véase Fig. 22) y se realiza un análisis de fluorescencia de la solución fluorescente 206, como se describe anteriormente.

La Fig. 30 muestra otra realización de un cartucho de análisis 240. La estructura del cartucho de análisis 240 es similar al cartucho de análisis 14 descrito anteriormente, de modo que pueden encajar en el bolsillo de análisis 58, como se describe a continuación. Números homólogos en la Fig. 30 se refieren a componentes similares en las Fig. 1-29. Como se muestra en la Fig. 30, el cartucho de análisis 240 incluye una cámara superior o cámara de respiración 30, una cámara de fluido 32, un conjunto de filtro 19 (con filtros 26 separados por un espacio de sustrato 27) y una tapa de ventilación 242 para sellar la cámara de fluido 32. El sustrato que se pre-carga con el derivado de FD (denominado en el presente documento sustrato de FD) se dispone en el espacio del sustrato 27 y la solución de elución 34 se dispone en la cámara de fluido 32.

En uso, el cartucho de análisis 240 se coloca en el conjunto del mango 12, un usuario sopla a través de la boquilla 18 y la cámara de respiración 30 durante un tiempo predeterminado y a una presión predeterminada (o dentro de un rango de presión predeterminado) hasta que se recolectan los RCC en el sustrato de FD 241. Una vez que se haya recogido el RCC, el usuario retira el cartucho de análisis 240 del conjunto de mango 12, retira la boquilla 18 y coloca el cartucho de análisis 240 en el dispositivo de análisis 16.

Al principio, el cartucho de análisis 240 está en el bolsillo de análisis 58 en la posición de inicio (véase Fig. 21A). En una realización preferida, no se necesita una primera etapa de lectura de mezcla o línea basal. Sin embargo, en otra realización, se pueden incluir estas etapas. El conjunto de rotación 76 a continuación gira el cartucho de análisis 14 y pasa por la posición mostrada en la Fig. 21D y a la posición de inserción donde el brazo 80 empuja el conjunto de filtro 19 y lo mueve a lo largo de la trayectoria del conjunto de filtro P2 desde la cámara de respiración 30 a la cámara de fluido 32. En otras palabras, en esta etapa, el conjunto de filtro 19 se inserta en la cámara de fluido 32 por el brazo 80. Se apreciará que el brazo 80 empuja el conjunto de filtro 19 como resultado de la trayectoria de leva 120 descrita anteriormente. Cuando la parte giratoria 86 gira a la posición de inserción, el radio creciente de la superficie de la leva 120 empuja el rodamiento de bolas 122 hacia afuera, girando así el segundo extremo 80b del brazo 80 y empujando el conjunto de filtro 19 hacia adentro, como se muestra en la Fig. 21E. En esta posición, todo el fluido está hacia abajo en la parte delantera 32a de la cámara de fluido 32 y el conjunto de filtro 19 está ahora en la cámara de fluido 32. Sin embargo, la solución de elución 34 aún no ha tocado ninguna de las placas de fritas 26 o el sustrato de FD 241 debido al volumen de fluido.

A continuación, como se muestra en la Fig. 22, la parte giratoria 86 y la cubierta 56 (y el cartucho de análisis) giran a la posición de análisis, donde la cámara de fluido 32 está nuevamente hacia arriba y hacia abajo. En esta posición, la solución de elución 34 se filtra a través de la abertura 17 en el soporte de la pila de fritas 20 y las placas de fritas 26 y el sustrato de FD 241, sumergiendo así las placas de fritas 26 y el sustrato de FD 241 en la solución de elución 34. A medida que la solución de elución 34 drene hacia abajo y gotea a través de las placas de fritas 26, lava el RCC pintado del sustrato de FD 241 y lo introduce en la solución (denominada en el presente documento solución fluorescente 206). El cartucho de análisis 240 se deja en esta orientación durante un período de tiempo predeterminado; tiempo suficiente para que la solución de elución 34 se drene y se acumule en la cámara de detección 32b de la cámara de fluido 32 (la etapa de drenaje). En otra realización, se puede añadir otra etapa de mezcla para mezclar adicionalmente la solución fluorescente. A continuación, el sistema óptico 77 toma una lectura de fluorescencia para analizar la solución fluorescente.

Después de la etapa de análisis, el conjunto de rotación 76 vuelve a la posición de inicio para que se pueda extraer el cartucho de análisis 240, como se muestra en la Fig. 23. El cartucho de análisis 240 a continuación se puede desechar.

El dispositivo de análisis 16 y su pantalla 60 incluyen la capacidad de guiar a un paciente y al médico a través de las etapas necesarias para realizar un análisis del aliento. Por ejemplo, la pantalla proporciona a un usuario información sobre, por ejemplo, la tasa de flujo para que el paciente sepa si está soplando demasiado fuerte o demasiado suave.

A continuación se describe un conjunto a modo de ejemplo de etapas que utilizan el sistema 10 y la interfaz de usuario (IU) en la pantalla 60. Se entenderá que esto es solo un ejemplo y que las etapas se pueden reorganizar y/u omitir o añadir según se desee. Además, se entenderá que todas las entradas se están realizando en la interfaz de usuario. En otra realización, los botones de la IU y el teclado pueden ser botones manuales y un teclado. Las etapas del profesional son las siguientes: 1) Encender el dispositivo presionando el botón de encendido 62 ubicado sobre la pantalla táctil. 2) Pulsar el botón de inicio en la IU. 3) Pulsar el botón de lista en la parte inferior izquierda del teclado de la IU y seleccionar el nombre del profesional en la esquina superior derecha. Esto rellena automáticamente la ID del profesional. Pulsar el botón de activación. 4) Ingrese la identificación del paciente en el campo Identificación del paciente (podría ser un número o la dirección de correo electrónico del paciente). Presiona el botón de activación. 5) Introducir el número de lote de 6 dígitos en el campo del número de lote del cartucho de análisis. Pulsar el botón de activación. 6) Abrir el paquete del cartucho de análisis. 7) Retirar el conjunto del mango 12 del bolsillo de

almacenamiento del mango 66. Pulsar el botón de flecha ">" para continuar. 8) Entregar el conjunto de captura de aliento 13 al paciente. Pulsar el botón de flecha ">" para continuar. 9) Pulsar inicio.

5 Las etapas del paciente son las siguientes. 1) Pulsar "tocar para comenzar". 2) Proporcionar la muestra de aliento soplando a través de la boquilla 18, manteniendo el círculo en la zona verde en la interfaz de usuario. Aparecerá un anillo en el exterior del círculo que representa el volumen total. Mantenga el círculo verde hasta que el anillo muestre el 100 % completo. 2) Cuando se alcanza el 100 % del volumen total, deje de soplar y entregue el mango al profesional.

10 Las etapas continuas del profesional son las siguientes. 10) Pulsar "siguiente". 11) Desconectar el cartucho de análisis 14, 220 o 240 del conjunto del mango 12. Pulsar el botón de flecha ">" para continuar. 12) Colocar el conjunto del mango nuevamente en el bolsillo de almacenamiento del mango 66. Pulsar el botón de flecha ">" para continuar. 13) Desconectar la boquilla 18 del cartucho de análisis 14, 220 o 240. Pulsar el botón de flecha ">" para continuar. 14) Abrir la compuerta 54. Pulsar el botón de flecha ">" para continuar. Insertar el cartucho de análisis 14, 15 220 o 240 en el bolsillo de análisis 58. Pulsar el botón de flecha ">" para continuar. 15) Cerrar la compuerta 54. 16) Presionar "hecho". 17) El dispositivo de análisis 16 comenzará a procesar la muestra. Cuando haya terminado, se mostrará "100 %". 18) Toque para revelar la puntuación. 19) Presionar "hecho".

20 Se apreciará que si se usa el sistema de análisis de cartucho 219, las últimas etapas cambiarán. Después de la etapa 16 las etapas son las siguientes. 17) El dispositivo de análisis 16 empujará el conjunto de filtro 19 en el cartucho de análisis del aliento 220 a la segunda posición. Cuando haya terminado, se mostrará "hecho". 18) Abrir la compuerta 54 y retirar el cartucho de análisis del aliento. 19) Presionar el miembro de ampolla. 20) Conectar el cartucho de análisis del aliento al cartucho de análisis de fluorescencia para permitir que la solución de RCC pintada entre en el cartucho de análisis de fluorescencia. 21) Desconectar el cartucho de análisis del aliento del cartucho de 25 análisis de fluorescencia. 22) Insertar el cartucho de análisis de fluorescencia 222 en el bolsillo de análisis 58. Pulsar el botón de flecha ">" para continuar. 23) Cerrar la compuerta 54. 24) Presionar "hecho". 25) El dispositivo de análisis 16 comenzará a procesar la muestra. Cuando haya terminado, se mostrará "100 %". 26) Toque para revelar la puntuación. 27) Pulsar "hecho".

30 Si el dispositivo está conectado a una red Wi-Fi, el dispositivo cargará automáticamente el registro de prueba a un portal. Si no, almacenará la puntuación hasta que encuentre una conexión segura. La puntuación también se puede cargar a través del puerto USB 168.

35 Se apreciará que pueden realizarse modificaciones a la invención. Por ejemplo, la boquilla puede ser no extraíble.

La presente invención está dirigida a un método y dispositivo útil para la detección, cuantificación y ensayo de restos conteniendo carbonilo ("RCC") que incluyen aldehídos, en muestras biológicas, y preferiblemente a bajas concentraciones en la muestra biológica. A este respecto, se define que RCC incluye uno o más restos conteniendo carbonilo diferentes.

40 Como se usa en este documento, una " muestra biológica" se refiere a gases, como la respiración.

Un RCC es un compuesto que tiene al menos un grupo carbonilo. Un grupo carbonilo es el grupo divalente $>C=O$, que se produce en una amplia gama de compuestos químicos. El grupo consiste en un átomo de carbono unido por un doble enlace a un átomo de oxígeno. La funcionalidad carbonilo se ve con mayor frecuencia en tres clases principales de compuestos orgánicos: aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos. Tal como se usa en el presente documento, "aldehído" tiene su significado químico ordinario y el método de la presente invención es útil para detectar la concentración de aldehídos en muestras biológicas. En particular, la presente invención es útil para 50 detectar diversas formas de aldehídos que incluyen, sin limitación, 1-hexanal, malondialdehído, 4-hidroxinonal, acetaldehído, 1-propanal, 2-metilpropanal, 2,2-dimetilpropanal, 1-butanal y 1-pentanal.

La cantidad de RCC capturada por el sustrato puede variar, pero generalmente para un sustrato que consiste en 200 mg de una partícula de malla 50-270 (300-50 μm) con un diámetro de lecho de 12,5 mm, en general, será equivalente a la cantidad en el aliento de un ser humano después de respirar en un tubo como un alcoholímetro. 55 Preferiblemente será de 75 a 0,1 ppb (400 a 4 pmol) y más preferiblemente de 20 ppb a 0,01 ppb (80 a 0,4 pmol).

La invención es susceptible de formatos de ensayo de "mezcla y lectura" y "en tiempo real" para la detección de RCC. La invención puede aplicarse a la detección de RCC en solución. La invención se puede aplicar a la detección de trazas de RCC en fase gaseosa mediante la adición de un proceso de captura primaria (en un sustrato como se describe a continuación) y liberación (elución del sustrato cargado como se describe a continuación). 60 Preferiblemente, en una etapa del proceso, los RCC en fase gaseosa, por ejemplo, los aldehídos de la respiración de un ser humano, se capturan en un sustrato.

El sustrato de la presente invención está formado deseablemente a partir de un material sólido, pero no necesariamente rígido. El sustrato sólido puede formarse a partir de varios materiales, como una película, papel, tela no tejida, tejido de punto, tela tejida, espuma, vidrio, etc. Por ejemplo, los materiales utilizados para formar el

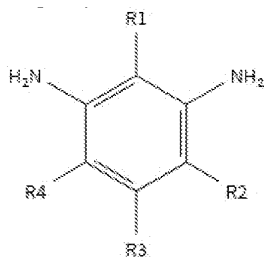
5 sustrato sólido pueden incluir, pero no se limitan a materiales naturales, sintéticos o naturales que se modifican sintéticamente, como polisacáridos (por ejemplo, materiales de celulosa como papel y derivados de celulosa, como acetato de celulosa y nitrocelulosa); poliéter sulfona; polietileno; nailon; fluoruro de polivinilideno (PVDF); poliéster; polipropileno; sílice; materiales inorgánicos, como alúmina desactivada, tierra de diatomeas, $MgSO_4$, u otro material inorgánico finamente dividido uniformemente dispersado en una matriz porosa, con polímeros tales como cloruro de vinilo, copolímero de clorhidrato de vinilo y copolímero de cloruro de vinilo y acetato de vinilo; tela, tanto natural (por ejemplo, algodón) como sintética (por ejemplo, nailon o rayón); geles porosos, tales como gel de sílice, agarosa, dextrano y gelatina; películas poliméricas, tales como poli(acrilamida); etc. Preferiblemente, el sustrato es una matriz de sílice en fase sólida, opcionalmente espaciada entre fritas. El tamaño del sustrato se selecciona de manera que el sustrato capture una cantidad medible de RCC. El tamaño puede variar, pero generalmente es de aproximadamente 10 2 ml, preferiblemente de aproximadamente 1 ml y más preferiblemente de aproximadamente 0,25 ml.

15 El sustrato normalmente consiste en un lecho de partículas con poros de 50-60 angstrom, con una malla de 50-270 (300-50 μm), y una masa de 75 a 300 mg, preferiblemente una malla de 60-120 (250-125 μm) con una masa de 100 a 200 mg y más preferiblemente una malla de 50-120 (210-125 μm) con una masa de 125 a 175 mg.

20 En otra etapa del proceso, se añade un cromóforo de fluorescencia, tal como un derivado de fenilendiamina, a una solución de elución para formar una solución de fenilendiamina. Derivados de fenilendiamina útiles en conexión con la presente invención incluyen, pero no se limitan a muchos derivados de fenilendiamina incluyendo, sin limitaciones *meta*-fenilendiamina ("MPDA") y sus derivados, y los mostrados en la Figura 1A y la Figura 1B, con la mPDA siendo preferida para detectar aldehídos que incluyen, sin limitación, 1-hexanal. Si bien ciertos derivados de p-PDA u o-PDA pueden ser útiles en el método de la presente invención, no son útiles para detectar 1-hexanal ya que producen una suspensión coloidal turbia que no es útil para la detección basada en métodos ópticos que se analiza a continuación.

25

Otros derivados de fenilendiamina incluyen los siguientes o mezclas de los mismos:



30 donde R1, R2, R3, R4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alquilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamina, aminotiocarbonilamino, aminocarbonoiloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, carboxilo, carboxil éster, (carboxiléster) amino, (carboxi éster) oxi, ciano, halo, hidroxilo, SO₃⁻, sulfonilo, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tioal, alquiltio, alquiltio sustituido, acilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclos y heterociclos sustituidos.

35

40 Con referencia a la Figura 1B, se muestra mPDA-naranja, en concreto, piridinio-4-[2-[4-(di(etilamino) fenil-etil)]-1-[1-(3,5-diminobenzamida)-pentilamino-5-oxihexil]]-1. El derivado de mPDA, mPDA-naranja, aprovecha tanto a) la sensibilidad a los cambios ambientales como b) el potencial para modular la dependencia de tensioactivo de la polimerización inducida por mPDA-aldehído. El esquema utilizado para sintetizar mPDA-naranja se ilustra en la Fig. 2C. El esquema básico era conjugar mPDA con el resto estililpiridinio a través de un enlazador de alquilamida.

40

45 mPDA-naranja exhibe un aumento del rendimiento cuántico a medida que la molécula se incorpora al polímero mPDA inducido por aldehído. Además, las propiedades de excitación y emisión del resto estililpiridinio proporcionan una señal generada por FRET (transferencia de energía de Forster) a partir del polímero mPDA. El resto estililpiridinio exhibe una amplia excitación con un máximo a 470 nm y un máximo de emisión a 570 nm. El perfil de excitación proporciona una superposición suficiente con el perfil de emisión del polímero mPDA para proporcionar una generación de señal basada en FRET. Una generación de señal basada en FRET se manifestaría mediante una excitación en el polímero mPDA (405 nm) y la emisión en la emisión del resto estililpiridinio a 570 nm. En la Figura 50 ID se muestra una ilustración de una respuesta FRET de mPDA-naranja a la polimerización inducida por aldehído de mPDA.

50

55 Una polimerización inducida por aldehído directo de mPDA-naranja sola no genera una señal de respuesta debido a la extinción del estililpiridinio a las altas concentraciones requeridas para la inducción del polímero. Solo se esperaría una respuesta cuando el mPDA-naranja esté contenido dentro de una mezcla de mPDA y mPDA-naranja. De hecho, solo se observa una respuesta del aldehído cuando el mPDA-naranja se dopa en mPDA en proporciones molares significativamente diluidas mPDA/mPDA-naranja de 1000:1 a 10.000:1. La respuesta al aldehído se ilustra en la Figura 1E. Se observa un aumento en la emisión de mPDA-naranja a 570 nm cuando se excita a 405 nm

55

cuando se añade hexanal 1 μM al sistema. No se observa un aumento de la emisión cuando el resto de mPDA-estirilpiridinio se excita directamente a 470-490 nm. La respuesta es aproximadamente 3X sobre el fondo, véase la Figura IE, donde las condiciones son mPDA 7 mM, mPDA-naranja 5 μM (relación molar 15.000:1), NaCl 90 mM, 15 % de etanol, 0,1 % de SDS, citrato 50 mM a pH 2,5. La excitación es a 405 nm y la emisión a 575-585 nm. Como

5 puede verse, en ausencia de aldehído, el nivel de fondo permanece bastante constante y la autoinducción que da lugar a la incorporación de mPDA-naranja parece ser mínima. Aunque la respuesta para mPDA-naranja es mucho menos de 3X frente a 15X solo para mPDA, el derivado ofrece varias ventajas: 1) aumenta la discriminación de longitud de onda producida por el gran desplazamiento de Stokes entre la excitación y la emisión y 2) la estabilidad de referencia mejorada.

10 En general, la concentración del derivado de fenilendiamina en la solución de fenilendiamina varía de 0,5 mM a 25 mM. Para mPDA, la concentración de mPDA en la solución de fenilendiamina generalmente varía de 0,5 a 21 mM, preferiblemente de 2 a 10 mM, y de manera óptima a 5 mM para aldehídos tales como 1-hexanal. Sin perjuicio de lo anterior, para mPDA-naranja, debe diluirse en mPDA a una relación molar baja, preferiblemente a 1000-10.000.

15 En general, la solución de elución incluye una sal, un tampón, un tensioactivo y un disolvente orgánico. Los rangos de concentración de la sal pueden ser de 5 mM a 200 mM y preferiblemente de 20 mM a 80 mM; la concentración del tampón puede variar de 25 mM a 200 mM y preferiblemente de 40 mM a 60 mM; y la concentración del agente tensioactivo puede variar del 0,05 % (1,7 mM) al 0,4 % (13,9 mM), y preferiblemente del 0,15 % (5,2 mM) al 0,25 % (8,7 mM). Óptimamente se utiliza el 0,2 % o 6,96 mM. La sal puede ser cualquier sal que no afecte negativamente a la solución fluorescente y controle los efectos de la sal en la solución de elución, y puede incluir NaCl, LiCl, KCl, sulfatos y fosfatos y mezclas de los mismos, con el NaCl siendo preferido.

20 El tampón se emplea para mantener la solución de elución ligeramente ácida y preferiblemente a un pH de entre 2 y 4,5, más preferiblemente 2,5. El tampón puede ser un tampón borato, un tampón fosfato, un tampón citrato, un tampón orgánico tal como HEPES (ácido 1-piperazineetanosulfónico) o también un tampón TRIS (tris (hidroximetil) aminoetano), preferiblemente un tampón citrato para su uso en la detección de aldehídos.

30 El tensioactivo puede incluir decilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio ("SDS"), tetradecilsulfato de sodio y Standapol ES-1, con SDS que incluye la versión de SDS C10, C12 y C14. También podrían usarse TritonX-100, Ninat 11, Georpon 71, Tetraonic 1357, Cremapor-el, Chemal la-9, Silwet L7900, Surfynly468, Surfactant 10G y Tween 80, pero no dieron buenos resultados con la solución de elución preferida, el RCC de 1-hexanal y mPDA.

35 En ausencia de SDS, la polimerización y la respuesta del aldehído como se explica a continuación se inhibe severamente. La mPDA es altamente soluble en agua y la presencia de SDS puede proporcionar un andamio para organizar y orientar la mPDA en una matriz para facilitar la reacción de polimerización.

40 El disolvente puede incluir una solución acuosa de EtOH, MeOH, propanol e isopropanol, siendo preferido un 15 % de EtOH.

La relación molar entre la concentración de sal y la concentración de fenilendiamina es importante. En general, la relación debe oscilar entre 0,03 y 0,5. Para el RCC 1-hexanal, se encontró que una relación molar de mPDA a NaCl de 0,165 proporciona una respuesta óptima.

45 La temperatura para poner en práctica el método de la presente invención varía preferiblemente de 15 a 35 °C, siendo más preferido de 25 a 30 °C.

50 Para los aldehídos tales como 1-hexanal, una realización preferida de la solución de elución comprende NaCl 33 mM, citrato 50 mM, pH 2,5, EtOH al 15 % y SDS al 0,2 %. Otras soluciones de elución preferidas incluyen citrato 50 mM, pH 2,5, propanol al 15 % y decilsulfato de sodio al 0,4 %.

55 Usando la solución de elución conteniendo un derivado de fenilendiamina, el RCC se eluye en la solución de fenilendiamina para formar una solución fluorescente. El RCC y la mPDA reaccionan para formar una especie fluorogénica, cuya presencia en la solución fluorescente se detecta al medir la fluorescencia emitida por la especie fluorogénica en la solución fluorescente.

60 El contenido de aldehído se cuantifica mediante la monitorización del aumento de la señal (punto final) y/o la tasa de cambio de la señal (cinética) que varía en función de la concentración de aldehído para una concentración de mPDA dada, y comparando dichos datos con una muestra de población de carbonilo de la respiración. En la práctica, el impacto de los carbonilos distintos del carbonilo seleccionado debe ser filtrado. Hay dos modos de detección o formato de ensayo general. Se describen genéricamente como punto final y cinético. En un ensayo de punto final, el sistema se incuba durante un tiempo determinado y se lee la señal. La señal en ese punto refleja la cantidad de analito en el sistema. Para un ensayo positivo, cuanto mayor sea la concentración del analito, mayor será el aumento de la señal. En un ensayo cinético, la tasa de cambio se controla durante un tiempo determinado. La tasa de cambio está correlacionada con la cantidad de analito. Preferiblemente, con la presente invención se emplea el ensayo de punto final.

Las mediciones de los ensayos se pueden realizar en un espectrómetro de fluorescencia típico que incluye un espectrómetro de barrido convencional, un lector de placas o un espectrómetro basado en diodos/LED siguiendo las prácticas de ensayo convencionales. Para ilustrar, los datos mostrados en la Fig. 2 se obtuvieron mezclando un total de 2 ml de la solución de reacción y el aldehído en una cubeta de fluorescencia convencional y midiendo el aumento de la intensidad utilizando un espectrómetro LED/diodo en segmentos de tiempo particulares para simular una determinación del punto final. El espectrómetro LED/diodo utilizado consistió en un espectrómetro Ocean Optics Jazz con fuente de LED y detección de diodo acoplado mediante fibra óptica a un soporte de muestra de fluorescencia de temperatura controlada Qpod-e (Quantum Northwest). La excitación a 405 nm se produjo con un LED violeta (voltios: 3,3 V, I: 0,03 A). La señal se detectó utilizando una detección de diodo ILX-5118 con emisión ajustada a un paso de banda de 495-505 nm y una integración de 250 ms. Como la mayoría de los ensayos basados en fluorescencia, los ajustes óptimos dependen del rendimiento y las características de rechazo de luz parásita del espectrómetro utilizado y deben determinarse empíricamente para cada instrumento.

En una realización preferida, el derivado de fenilendiamina reacciona con el RCC en solución para producir una especie fluorescente o fluorogénica. Se cree que el derivado de fenilendiamina se acopla oxidativamente al RCC y el derivado de fenilendiamina se polimeriza a dímeros, trímeros, oligómeros y/o polímeros. No está claro si el RCC se convierte realmente en parte del polímero en crecimiento, aunque la polimerización está modulada por la presencia de RCC y hay una respuesta a la dosis.

El proceso de usar un RCC para polimerizar el derivado de fenilendiamina se puede describir como polimerización en dispersión. Se han utilizado polifenilendiaminas para construir nanoestructuras y dispersiones coloidales de diferentes formas, tubos, esferas y similares. Sin embargo, si la polimerización da lugar a grandes estructuras de alto peso molecular, se produce la precipitación en solución, lo que, en la presente invención, puede dificultar la detección óptica. Por lo tanto, los ingredientes utilizados en el método de la presente invención deben elegirse para evitar tener elementos en la solución fluorescente que inhiban la detección y cuantificación del RCC.

La presente invención utiliza la capacidad del RCC para modular (iniciar, catalizar y acelerar) el acoplamiento oxidativo y la polimerización de derivados de fenilendiamina para detectar y cuantificar trazas de aldehídos, cetonas y carbonatos conteniendo analitos en una muestra biológica. El acoplamiento oxidativo y la polimerización de la fenilendiamina generan especies cromóforas y fluorogénicas. En el caso de mPDA y aldehídos, la formación de polímeros o multímeros da lugar a una amplia banda de absorbancia óptica a 405 nm y una banda de emisión asociada a 505 nm. La absorbancia del monómero se encuentra en la región UV <350 nm. Como resultado, la producción del polímero puede ir seguida convenientemente por una absorbancia convencional o por espectroscopia de fluorescencia. A este respecto, debe apreciarse que las bandas de absorbancia y emisión pueden variar dependiendo del RCC y del derivado de fenilendiamina elegido, pero todas las bandas de este tipo útiles en la práctica de esta invención son parte de la invención.

Por ejemplo, con referencia a la Figura 2, se muestra el espectro de emisión de la reacción de mPDA en presencia de 1-hexanal 1 μ M en función del tiempo. Las condiciones de la solución fluorescente son: 1-hexanal 1 μ M, mPDA 5,4 mM, NaCl 33 mM, citrato 50 mM (pH 2,5), 15 % de EtOH y 0,1 % de SDS. La emisión aumenta drásticamente en función del tiempo.

Con referencia a la Figura 3, se observan la reacción y las respuestas con y sin aldehído ("blanco"). Las condiciones de la solución fluorescente son: 1-hexanal 1 μ M, mPDA 5,4 mM, NaCl 33 mM, citrato 50 mM (pH 2,5), 15 % de EtOH y 0,1 % de SDS. El grado de aumento de la emisión y la tasa de aumento dependen de la concentración de aldehído en la solución de fenilendiamina. A mayores concentraciones de aldehído, se observa un aumento de señal más grande y más rápido. En ausencia de aldehído, el "blanco" pasa por un aumento de señal pequeño, lento y gradual, que indica la polimerización lenta de mPDA en las condiciones examinadas. La polimerización se debe presumiblemente a la presencia de oxidantes traza, como hierro, especies reactivas de oxígeno y otros iniciadores. Con la adición de un RCC, se observa una mejora significativa de la señal sobre el blanco o el fondo. De particular interés es que la tasa de cambio se sigue fácilmente. Como resultado, el sistema de detección es susceptible de diseños de cinética y de punto final y de las modalidades de detección. La respuesta se puede cuantificar en puntos de tiempo específicos, por ejemplo, 15 minutos (porción de tiempo) o monitorizando la pendiente en función del aldehído. La velocidad cinética es lo suficientemente lenta como para que no se requiera una adición rápida y alta de reactivos. La modulación de la reacción de polimerización por un RCC como un aldehído y su uso como sensor cuantitativo de RCC es otro descubrimiento y aplicación novedosos descritos en esta memoria descriptiva. Otras alternativas incluyen marcar, pintar o etiquetar el RCC para su posterior análisis.

Con referencia a las Figuras 4A, 4B y 4C, la reacción de polimerización inducida por RCC con el derivado de fenilendiamina se muestra sensible a las condiciones ambientales y a los componentes del sistema de reacción, como la concentración de SDS. Las condiciones de la solución fluorescente en estas figuras son: 1-hexanal 1 μ M, mPDA 5,4 mM, NaCl 33 mM, citrato 50 mM (pH 2,5) y 15 % de EtOH. Por ejemplo, la reacción y el rendimiento del ensayo de aldehído dependen del contenido de sal, el contenido de mPDA, el tensioactivo, el pH y la temperatura. Debido a que la reacción implica una transición "cuasifísica" de monómero a polímero, una concentración de mPDA insuficiente produce una reacción lenta con un cambio de señal limitado. En contraste, un gran exceso de mPDA da

como resultado una reacción muy rápida y la formación de precipitados insolubles que limitan la detección óptica. Adicionalmente, un gran exceso da como resultado un aumento del fondo o una señal de "blanco".

5 Con referencia a la Figura 4A, la señal aumenta en función de la concentración de SDS. A una concentración de SDS del 0,4 %, el aumento de la señal es casi 3 veces la señal observada al 0,2 %.

10 Las Figuras 4B y 4C muestran una comparación de la respuesta del aldehído frente al blanco para SDS al 0,2 % y SDS al 0,4 %, respectivamente. El aumento en la concentración de SDS también resulta en un aumento en la señal de "blanco" o de fondo. Tanto la señal como el fondo están modulados por la concentración de SDS y no se puede determinar la concentración de SDS optimizada mediante la monitorización de la respuesta de la señal sola. Como resultado, la concentración de SDS debe optimizarse para proporcionar la mayor discriminación entre la señal y la generación de señal de fondo. Para la realización especificada, la concentración óptima de SDS cae dentro de una banda de concentración estrecha, y pequeñas desviaciones pueden resultar en una mayor variabilidad y limitar la sensibilidad del ensayo.

15 Con referencia a la Figura 5, se muestra la respuesta de fluorescencia para mPDA en función de la concentración de 1-hexanal, con el fondo corregido. Se observa una respuesta lineal de 1-hexanal de 0,1 a 1 μM . Los puntos de datos son el promedio de muestras por triplicado. La señal se mide a los 20 minutos después de añadir el aldehído a la solución de fenilendiamina. En estas condiciones, se puede alcanzar un mPDA 10,8 mM, NaCl 65,5 mM, citrato 50 mM (pH 2,5), SDS al 0,2 % a 25 °C, un límite de solución (LOD) de 0,1 μM .

20 Con referencia a la tabla en la Figura 6, la mPDA muestra una respuesta diferencial para los aldehídos alifáticos en función de la longitud de la cadena. La tabla refleja la señal de fluorescencia a los 20 minutos después de la adición de aldehído y las siguientes condiciones: mPDA 5,4 mM, NaCl 33 mM, citrato 50 mM (pH 2,5), 15 % de EtOH y 0,1 % de SDS. La señal se mide a los 20 minutos y este intervalo de tiempo sirve como método de análisis de pseudo punto final. Para los aldehídos alifáticos, la respuesta relativa aumenta con la longitud de la cadena alifática. La respuesta del acetilaldehído es solo el 12 % de la respuesta observada para 1-hexanal. En contraste, la respuesta del decil (C_{10}) aldehído es un 30 % mayor que para 1-hexanal.

25 La naturaleza de la diamina aromática también es importante a considerar al emplear el método de la presente invención. La o-PDA es altamente reactiva y sufre una rápida oxidación general. La alta reactividad de la o-PDA impide su uso como sensor de aldehído en la realización preferida de la presente invención. Con referencia a la Figura 7, se muestra la respuesta de fluorescencia relativa de un subconjunto de diaminas e ilustra la influencia de la posición y los efectos electrónicos en la respuesta de fluorescencia de aldehído. Los efectos tradicionales de la donación y extracción de electrones aromáticos deberían modular la reactividad y susceptibilidad del derivado de fenilendiamina hacia la polimerización. No se observó una respuesta aldehídica tanto para la nitrofenilendiamina como para la naftalendiamina en las condiciones preferidas, incluso cuando se exponen al exceso de aldehído. Se ha encontrado que la detección de aldehído se basa en la modulación de la polimerización de la reacción. Si la molécula elegida es altamente reactiva y se induce fácilmente a la polimerización, entonces los oxidantes generales pueden estimular el proceso de reacción y limitar su utilidad como sensor. Por otro lado, si la molécula está "demasiado" estabilizada, el proceso de polimerización se inhibe y no puede ser estimulado adecuadamente por el aldehído y requerirá un oxidante mucho más fuerte para producir una respuesta.

30 La presente invención discutida anteriormente también incluye un dispositivo para emplear el método de la presente invención. El dispositivo comprende una cámara de respiración, preferiblemente hecha de plástico y que tiene un sustrato en la cámara de respiración. El sustrato está hecho de los materiales discutidos anteriormente y preferiblemente sílice. El sustrato soporta un resto conteniendo carbonilo de la respiración de un animal, por ejemplo, aldehídos. El dispositivo también incluye una cámara de fluido. La cámara de fluido incluye una solución acuosa comprendiendo un alcohol (por ejemplo, 15 % de EtOH), una sal (por ejemplo, NaCl), un tensioactivo (por ejemplo, SDS) y un tampón (por ejemplo, citrato). La solución también puede comprender un derivado de fenilendiamina tal como mPDA.

35 El siguiente ejemplo demuestra una forma de usar la presente invención para determinar si la muestra de aliento de un ser humano contiene una concentración de aldehído medible y la concentración del aldehído en el aliento. Empleando la metodología discutida anteriormente, se realizan una serie de mediciones de fluorescencia para proporcionar patrones para varios aldehídos específicos y mezclas de los mismos que se sabe que están contenidos en una muestra de aliento humano (una población), y patrones para concentraciones de dichos diversos patrones y sus mezclas. Usando estos patrones, se puede determinar la presencia en una muestra de aliento humano de un aldehído particular o mezcla de aldehídos y la concentración de dicho aldehído particular o mezcla de aldehídos. En general, en una realización, las etapas son las siguientes:

- 40
- a. Capturar los aldehídos de la muestra de aliento humano en sílice;
 - b. Formar una solución comprendiendo una sal, un tampón, un tensioactivo en un alcohol en condiciones ligeramente ácidas;
 - 45 c. Añadir un derivado de fenilendiamina a la solución de la etapa b;
 - d. Eluir los aldehídos capturados en la solución de la etapa c;
- 50
- 55
- 60

- e. Determinar la señal de fluorescencia de la solución de la etapa c;
 f. Determinar la señal de fluorescencia de la solución de la etapa d;
 g. Restar la señal de fluorescencia de la etapa e de la señal de fluorescencia de la etapa f; y
 h. Comparar la señal de fluorescencia resultante neta de la etapa g con la fluorescencia patrón de aldehídos conocidos (una curva de calibración, es decir, una respuesta a concentraciones conocidas mediante un ensayo) para determinar la concentración de aldehídos en la solución fluorescente. En pocas palabras, esta es una comparación de los valores del eje "y" para proporcionar el valor del eje "x" o, alternativamente, resolver x conociendo y y la función de calibración $y = f(x)$.
- 10 En otra realización de la presente invención, el sustrato puede precargarse con un agente de captura reactivo activo que se une covalentemente al RCC (el "Agente") incluyendo, sin limitación, un compuesto de hidrazina o aminooxi fluorescente. Algunos ejemplos de compuestos aminooxi son los siguientes: aminooxi 5(6) tetrametilrodamina (aminooxi 5(6) TAMRA), con un solo isómero de 5 o 6 preferido; y aminooxi 5(6) carboxifluoresceína (aminooxi 5(6) FAM), con un solo isómero de 5 o 6 preferido, por ejemplo aminooxi-C5-5-FAM. Otros incluyen el ácido aminooxi 7-amino-3-acetil-4-metilcourman-6-sulfónico; ácido 5-aminoxi acético rodamina B; y dinitrofenilhidracina. En los ejemplos anteriores, el grupo reactivo se especifica sin el grupo de enlace, que sería bien conocido por los expertos en la materia. Además de lo anterior, en la presente invención están incluidas las versiones de hidracina o hidrazida. Preferiblemente el Agente es algo polar.
- 15 Por ejemplo, para un sustrato que consiste en 200 mg de una partícula de malla 50-270 (300-50 μm) con un diámetro de lecho de 12,5 mm, la cantidad de Agente puede ser de 5,5 mg a 0,1 mg, y preferiblemente de 2,5 mg a 0,4 mg.
- 20 En otra realización más de la presente invención, se usa una metodología de dos soluciones. Después de cargar el sustrato con el RCC, el RCC se eluye en una primera solución de elución o solución de "enjuague" comprendiendo generalmente el 30 % de etanol y preferiblemente citrato 50 mM, 30 % de etanol a pH 2,5. El Agente se añade a la solución de enjuague, lo que resulta en un RCC pintado. Esta solución a continuación se pasa a través de otro sustrato, preferiblemente una pila de fritas de sílice, para capturar el RCC pintado. El RCC pintado a continuación se eluye del sustrato con el RCC pintado capturado en él usando una segunda solución de elución o solución de "enjuague" comprendiendo más del 50 % de acetonitrilo y preferiblemente un 90 % de etanol. Uno de los beneficios de esta segunda realización es que no es necesaria una lectura basal para eliminar el ruido.
- 25 A menos que el contexto claramente requiera lo contrario, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, las palabras "comprenden", "comprendiendo" y similares deben interpretarse en un sentido inclusivo, en oposición a un sentido exclusivo o exhaustivo; es decir, en el sentido de "incluyendo, pero no limitado a". Tal como se usa en el presente documento, los términos "conectado", "acoplado" o cualquier variante de los mismos, significa cualquier conexión o acoplamiento, directo o indirecto, entre dos o más elementos; el acoplamiento de conexión entre los elementos puede ser físico, lógico o una combinación de los mismos. Además, las palabras "en el presente documento", "arriba", "abajo" y las palabras de importancia similar, cuando se usan en esta solicitud, se referirán a esta solicitud en su totalidad y no a ninguna parte en particular de esta solicitud. Cuando el contexto lo permita, las palabras en la Descripción detallada anterior de las Realizaciones preferidas que usan el número singular o plural también pueden incluir el número plural o singular respectivamente. La palabra "o" en referencia a una lista de dos o más elementos, cubre todas las siguientes interpretaciones de la palabra: cualquiera de los elementos en la lista, todos los elementos en la lista y cualquier combinación de los elementos en la lista.
- 30
35
40
45

REIVINDICACIONES

1. Un cartucho de análisis (14) que comprende:

5 una porción del cuerpo principal (11) que incluye una parte superior (29) que define una cámara superior (30), y una parte inferior (31) que define una cámara de fluido (32), en donde la cámara superior (30) es una cámara de respiración que incluye una abertura de entrada de respiración (33), una abertura de salida de respiración (40) y una trayectoria de respiración entre ellas, y
 10 un conjunto de filtro (19) que se puede mover a lo largo de una trayectoria de conjunto de filtro entre una primera posición y una segunda posición, en donde el conjunto de filtro tiene una abertura definida a través del mismo, y en donde en la primera posición, la abertura define parcialmente la cámara superior y en la segunda posición la abertura define parcialmente la cámara de fluido; y
 15 un miembro de ampolla (22) que tiene un espacio de cromóforo de fluorescencia con un derivado de fenilendiamina dispuesto en el mismo, en donde la cámara de fluido incluye una solución de elución dispuesta en su interior, en donde el miembro de ampolla es móvil entre una primera posición en la que el derivado de fenilendiamina se separa de la solución de elución y una segunda posición en la que el derivado de fenilendiamina se dispone en la solución de elución.

2. El cartucho de análisis de la reivindicación 1, en el que el conjunto de filtro es móvil dentro de un manguito cilíndrico (53) que se extiende desde la cámara superior (30) a la cámara de fluido (32).

3. El cartucho de análisis de la reivindicación 2, en el que el manguito (53) incluye una abertura superior de tal manera que una superficie superior del conjunto de filtro está expuesta a un exterior de la porción del cuerpo principal (11).

25 4. Un método que comprende las etapas de:
 (a) obtener un cartucho de análisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
 (b) capturar una muestra de aliento en el conjunto del filtro,
 30 (c) mover el conjunto del filtro de la primera posición a la segunda posición, y
 (d) eluir los constituyentes de la muestra de aliento en la solución de elución para formar una solución constituyente.

5. El método de la reivindicación 4, en el que el conjunto de filtro incluye un soporte de filtro de forma cilíndrica (20) que incluye la abertura que se extiende transversalmente a través del mismo, y dos filtros ubicados de manera que se extienden por la abertura, en donde los filtros definen un espacio de sustrato entre ellos, y en donde un sustrato (28) está dispuesto en el espacio del sustrato.

6. El método de la reivindicación 5, en el que el sustrato (28) es sílice.

40 7. El método de la reivindicación 5, en el que antes de la etapa (c) el método incluye las etapas de insertar el cartucho de análisis en un bolsillo de análisis y girar el cartucho de análisis a una posición de inserción donde un brazo realiza la etapa (c).

45 8. Un sistema de cartucho de análisis que comprende:
 un cartucho de análisis del aliento que incluye

el cartucho de análisis de la reivindicación 1, en el que la parte inferior del cartucho de análisis incluye un miembro receptor que se extiende desde el mismo, y
 50 un cartucho de análisis de fluorescencia que incluye una porción de cuerpo principal que incluye una porción superior que define una cámara superior, y una porción inferior que define una cámara de fluido, en donde la cámara superior incluye una abertura frontal que está adaptada para recibir el miembro receptor del cartucho de análisis del aliento en su interior, y
 55 un conjunto de filtro que se puede mover a lo largo de una trayectoria de conjunto de filtro entre una primera posición y una segunda posición, en donde el conjunto de filtro tiene una abertura definida a través del mismo, y en donde en la primera posición, la abertura define parcialmente la cámara superior y en la segunda posición la abertura define parcialmente la cámara de fluidos.

9. El sistema de cartucho de análisis de la reivindicación 8, en el que en el cartucho de análisis del aliento, la cámara de respiración está sellada de la cámara de fluido cuando el conjunto de filtro está en la primera posición, y en el que en el cartucho de análisis de fluorescencia, la cámara superior está sellada de la cámara de fluido cuando el conjunto del filtro está en la primera posición.

65 10. El sistema de cartucho de análisis de la reivindicación 8, en el que el cartucho de análisis de fluorescencia incluye ventanas opuestas de entrada de luz (172a) y salida de luz (172b) situadas en lados opuestos de la cámara de fluido, y una ventana de fluorescencia (170) ubicada en la parte inferior de la porción del cuerpo principal.

11. El sistema de cartuchos de análisis de la reivindicación 10, en el que las ventanas de entrada de luz (172a) y salida de luz (172b) incluyen cada una de ellas una superficie exterior, y en el que las superficies externas son paralelas entre sí.

5

12. El sistema de cartuchos de análisis de la reivindicación 11, en el que la ventana de fluorescencia (170) incluye una superficie exterior, y en el que la superficie exterior de la ventana de fluorescencia es perpendicular a la superficie exterior de la ventana de entrada de luz (172a).

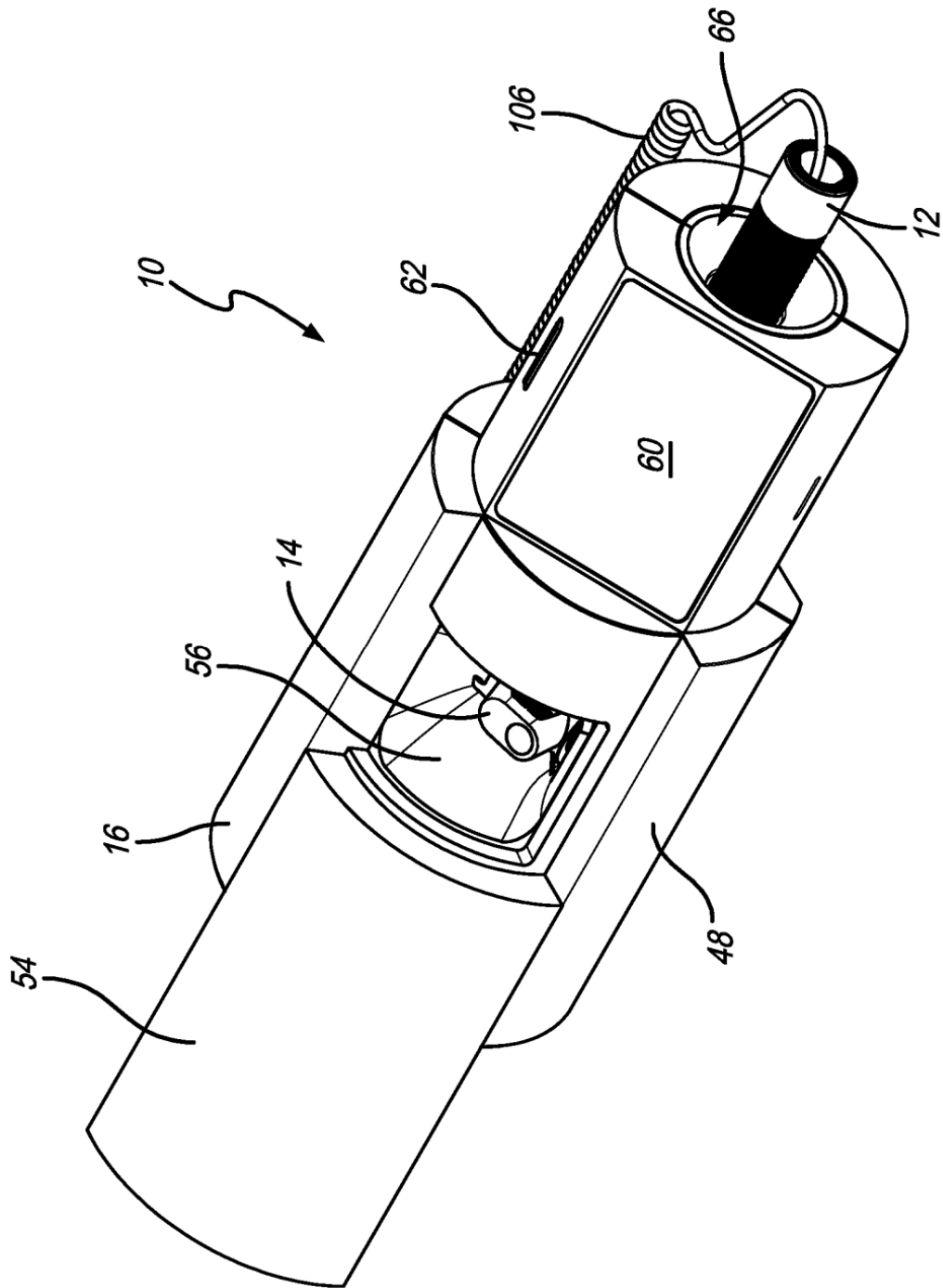


FIG. 1

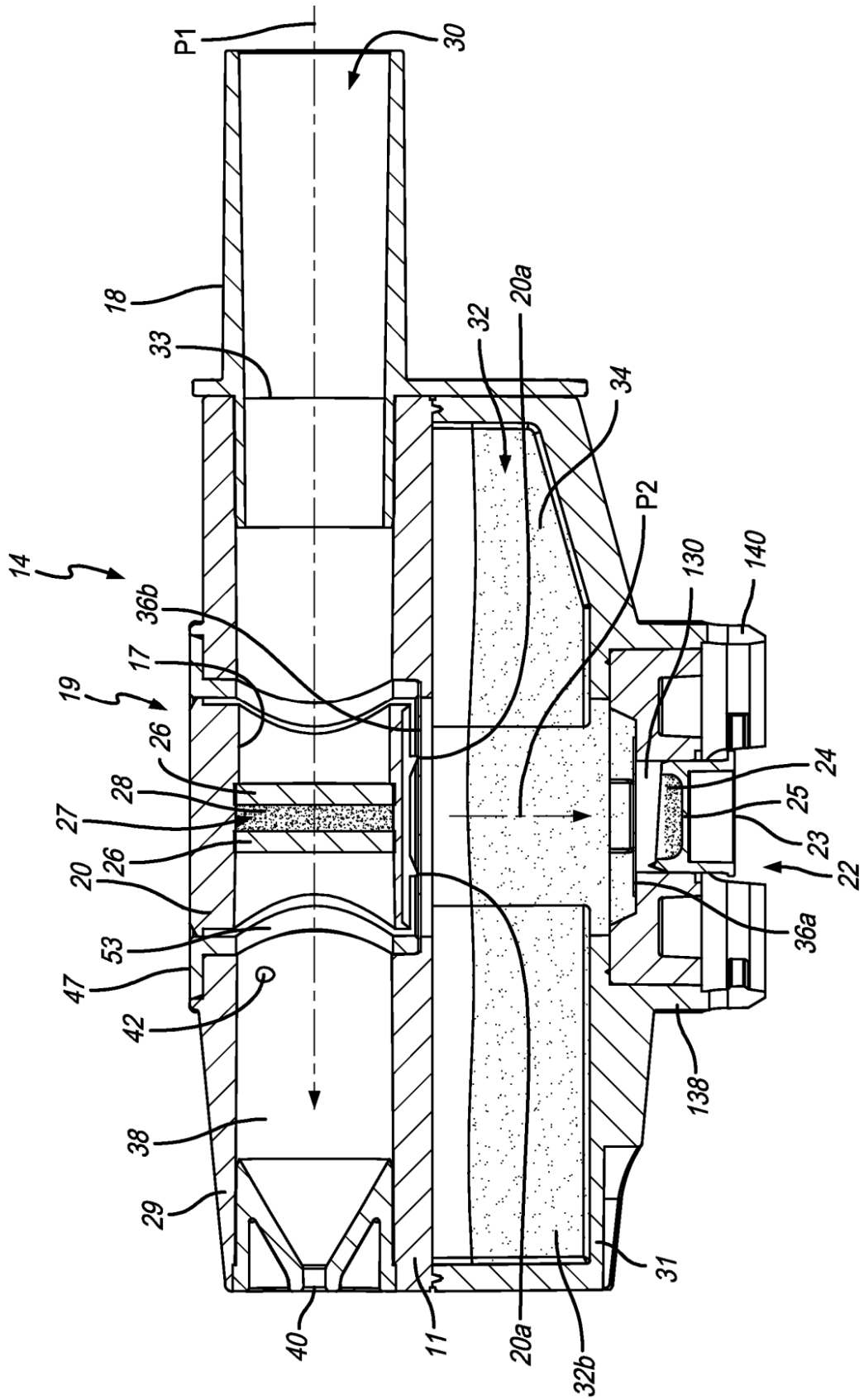
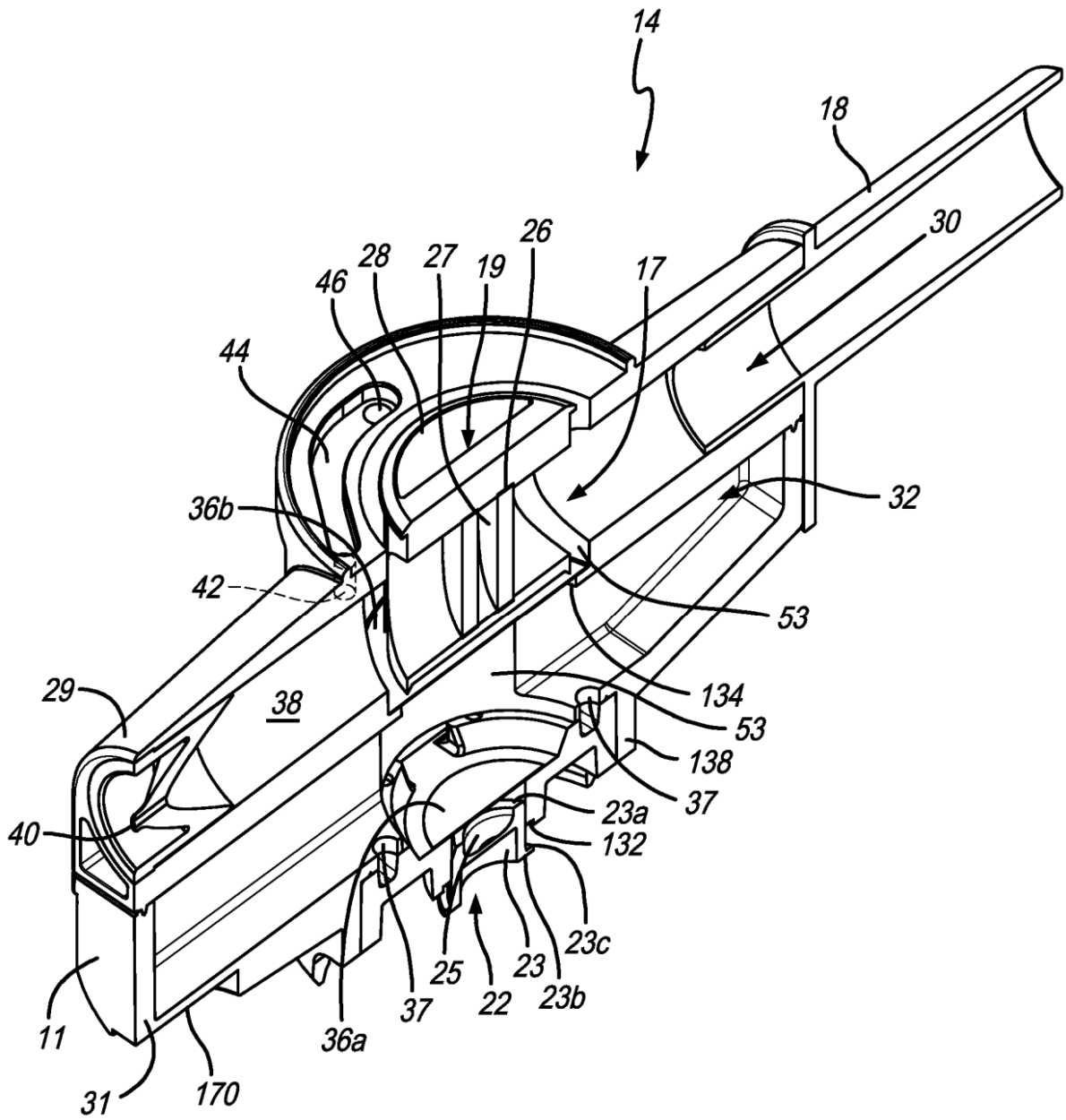


FIG. 2



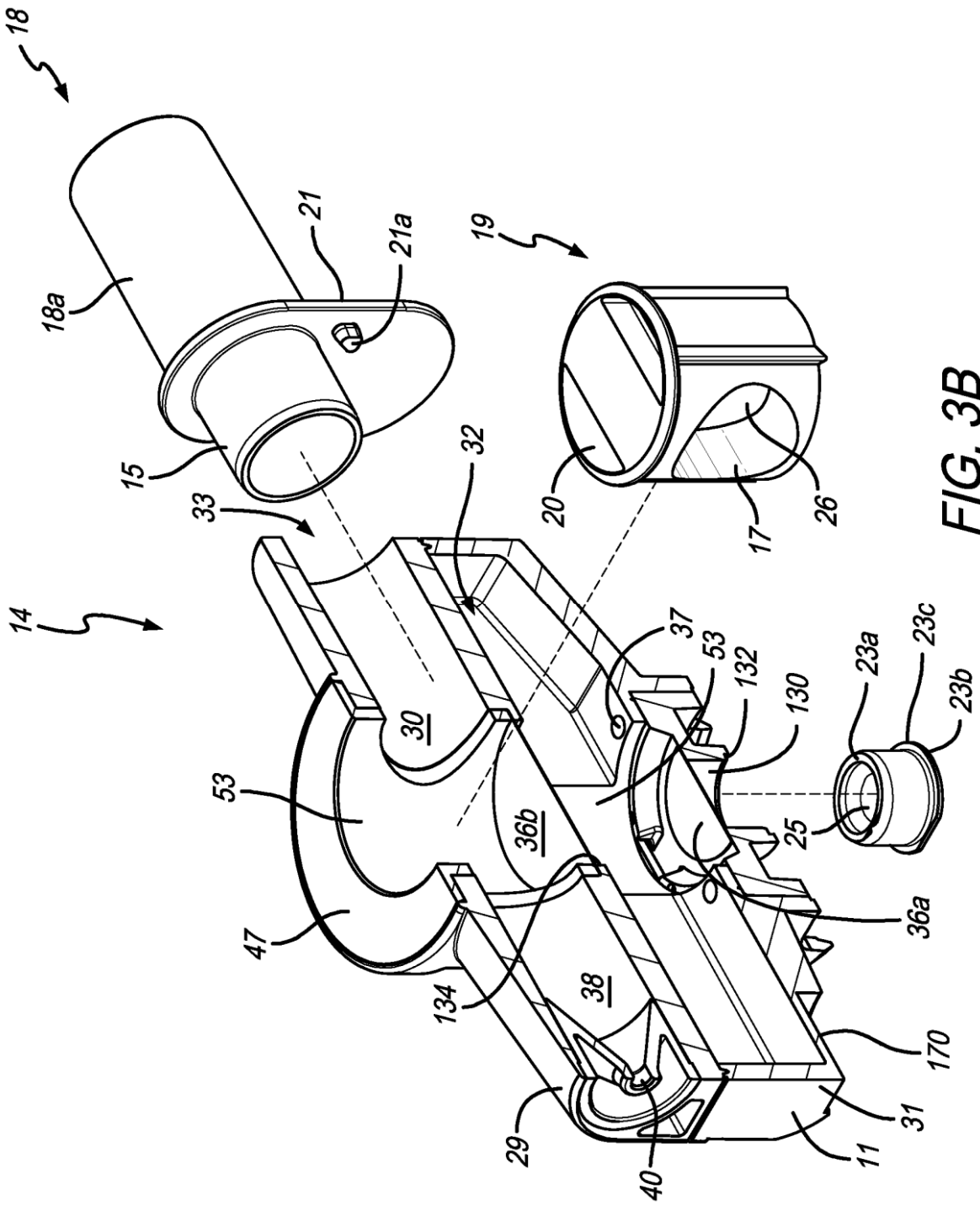


FIG. 3B

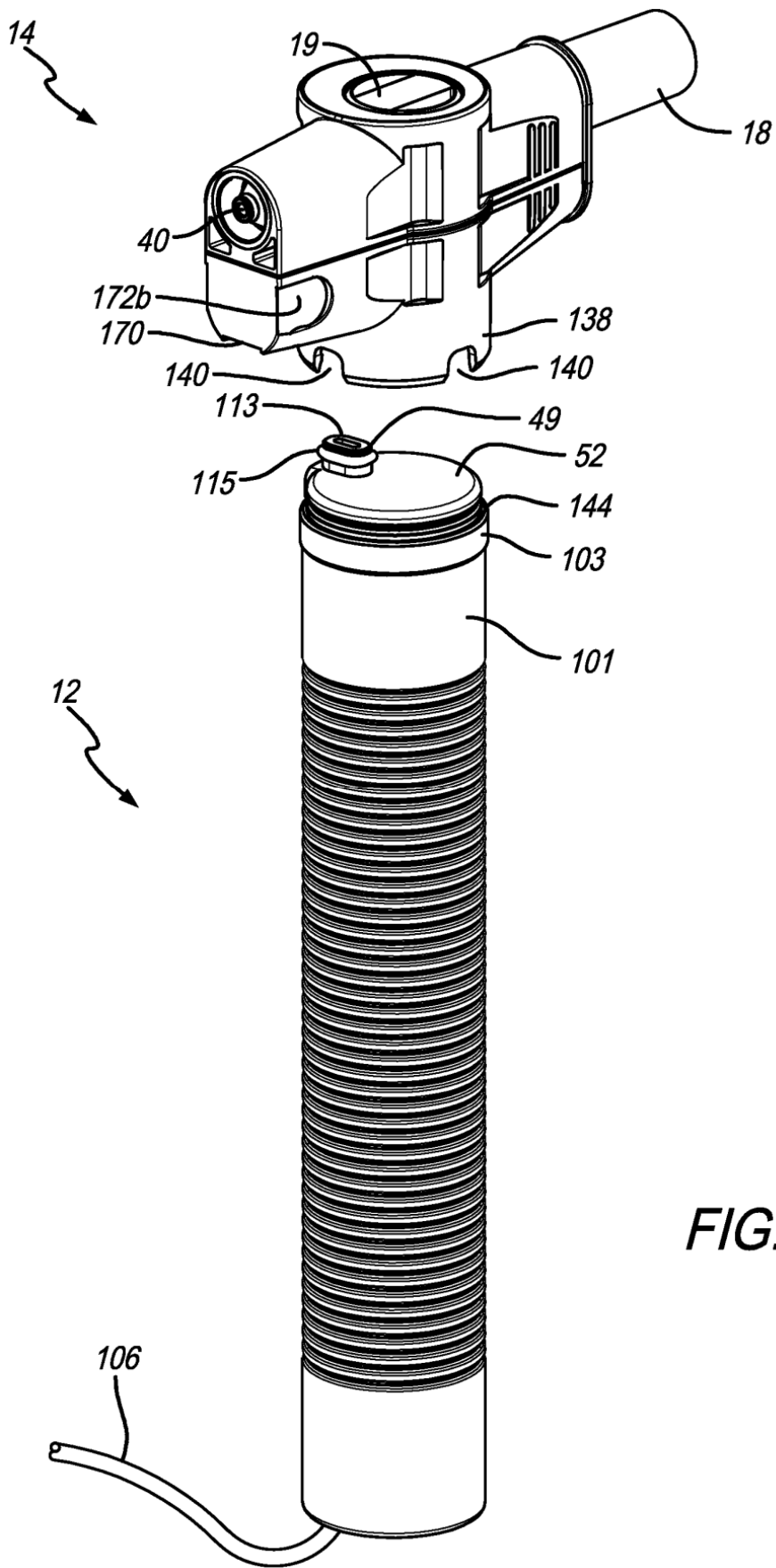


FIG. 6A

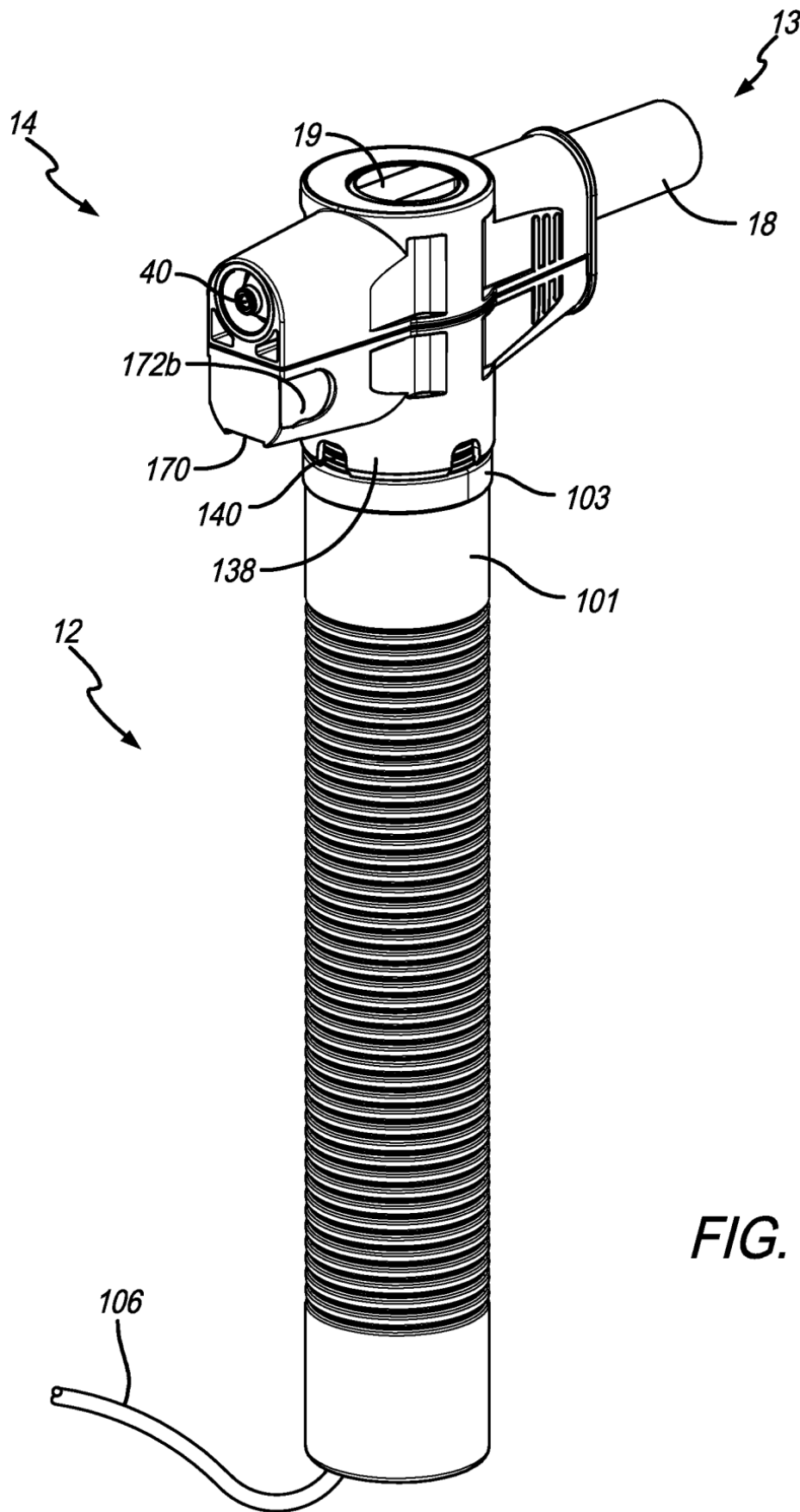


FIG. 6B

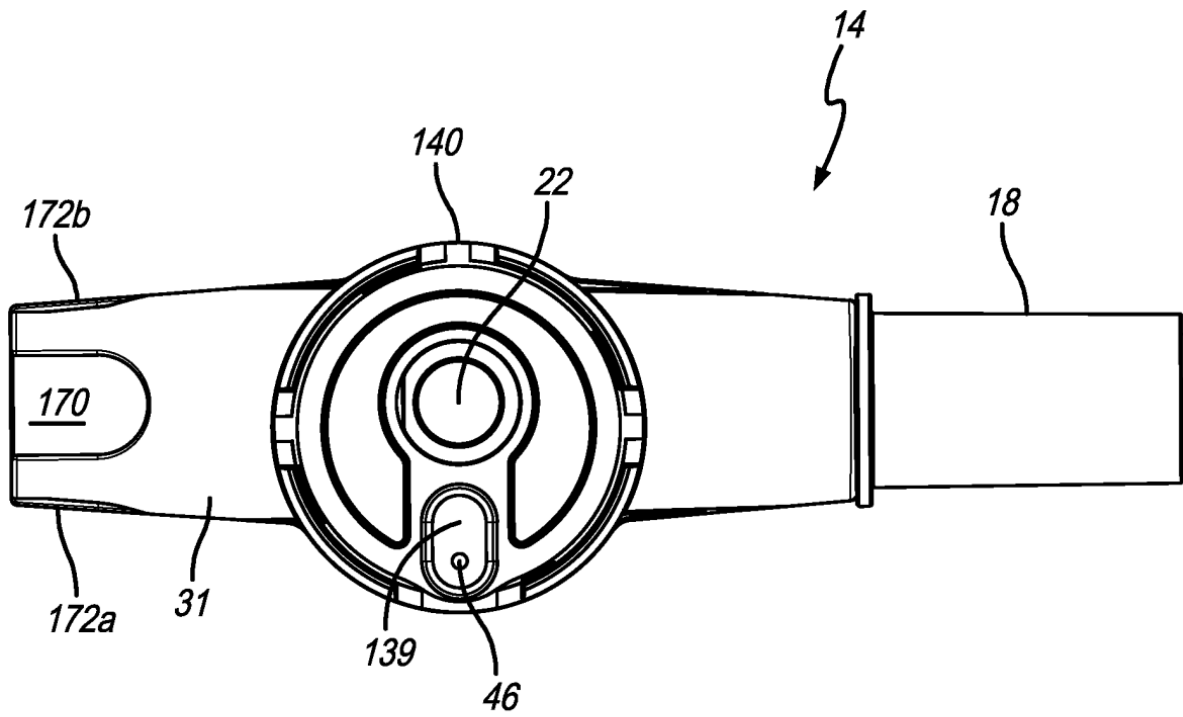


FIG. 7

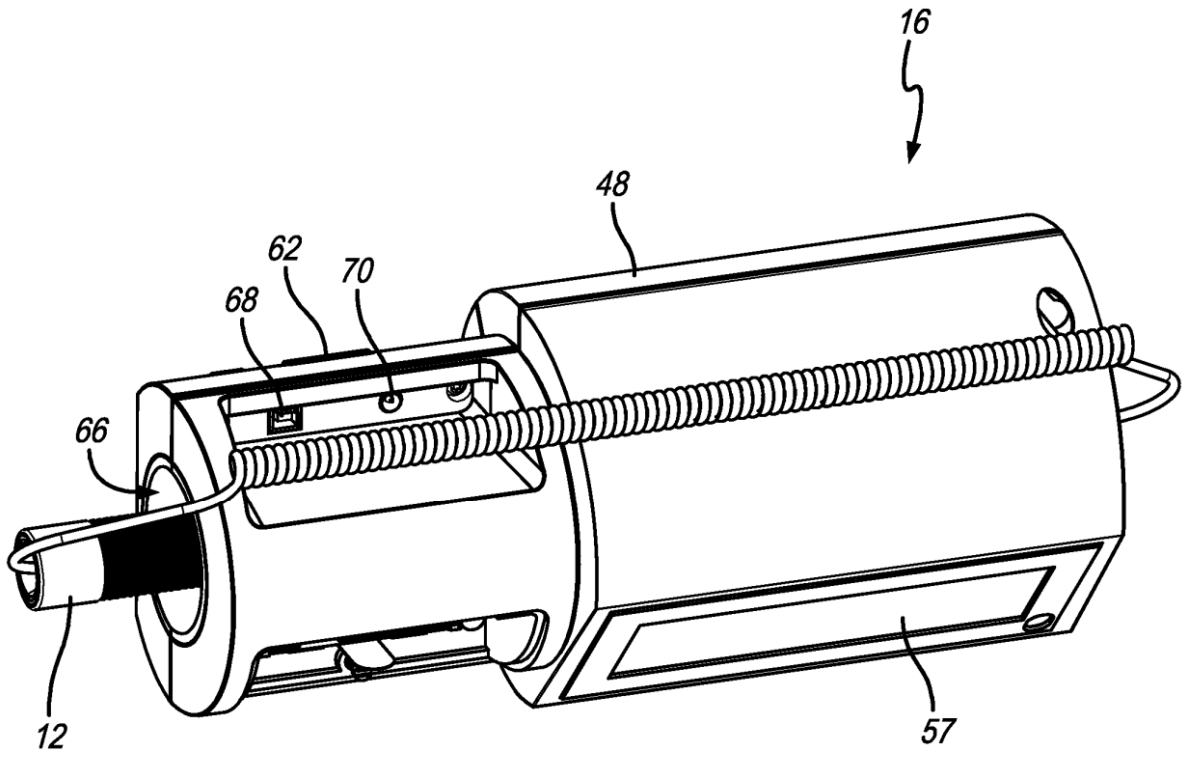


FIG. 8

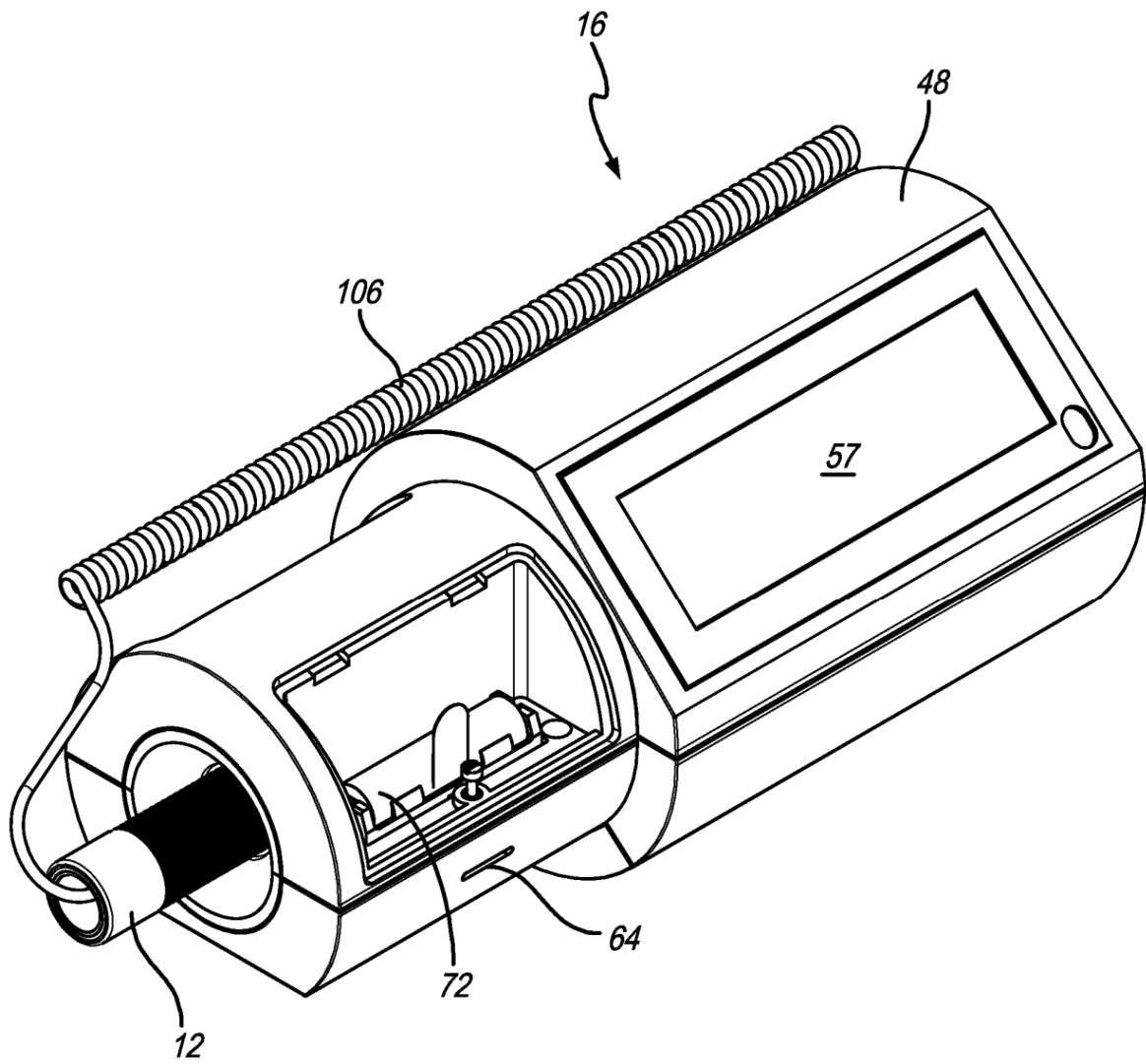


FIG. 9

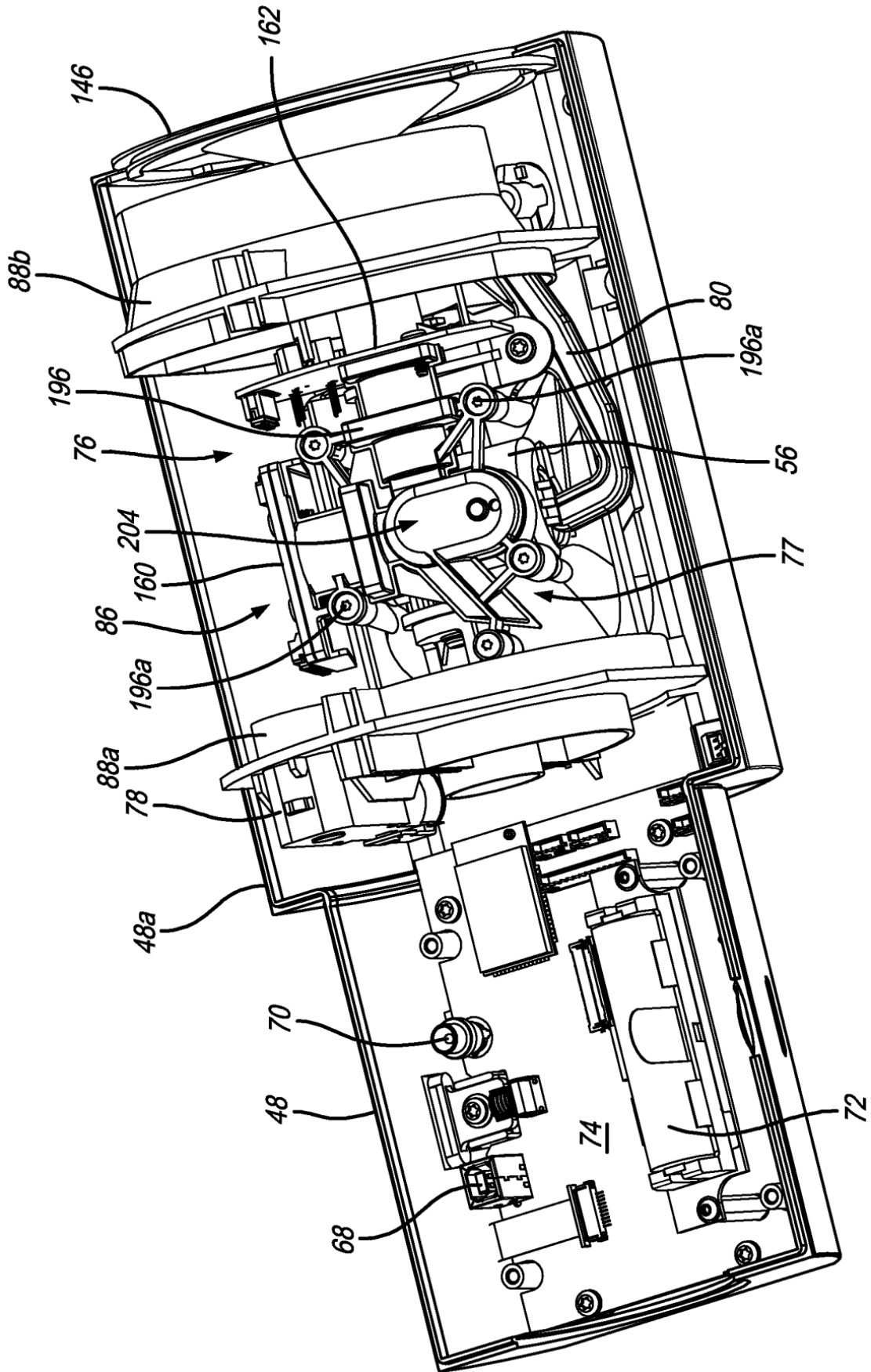


FIG. 10

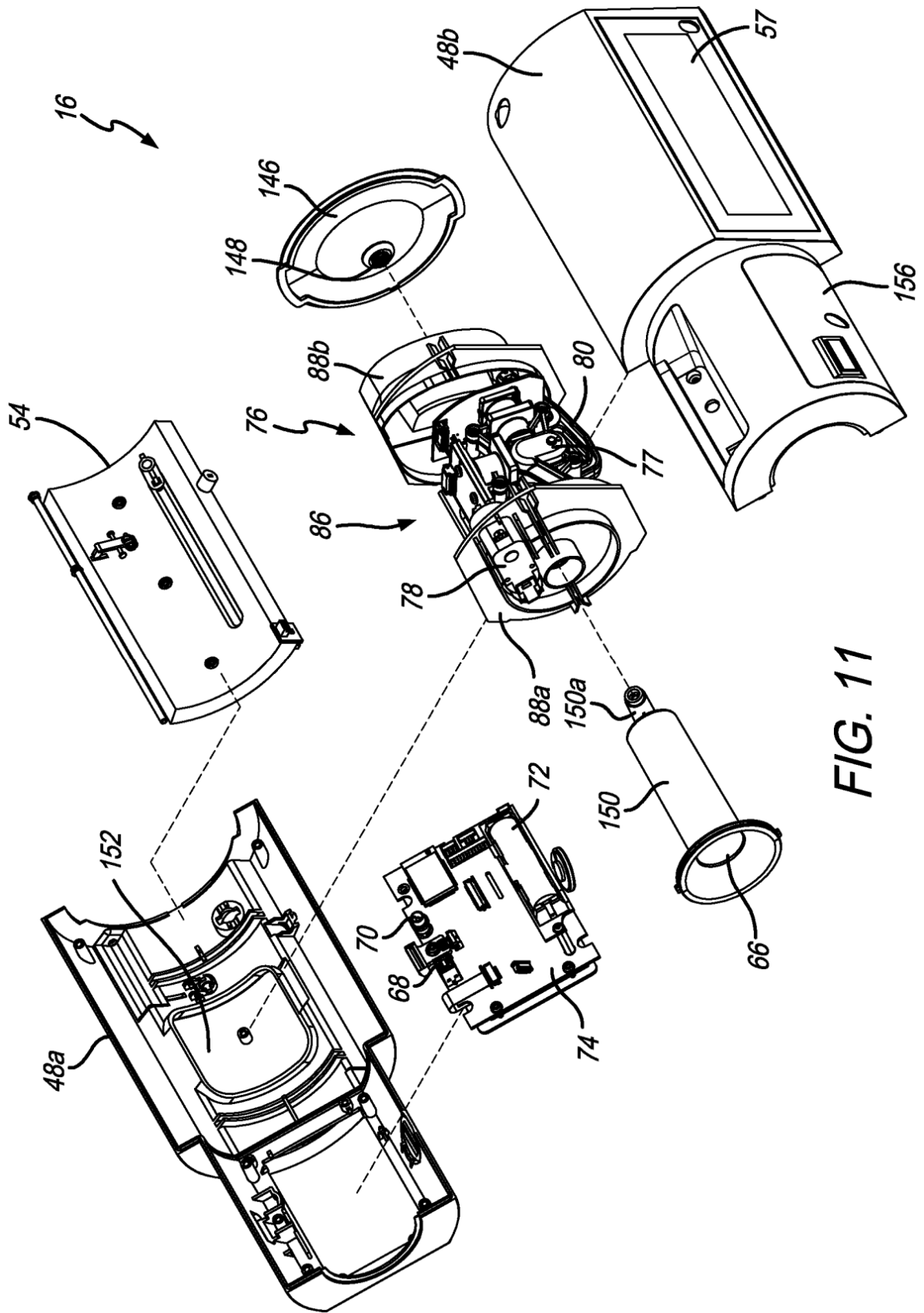


FIG. 11

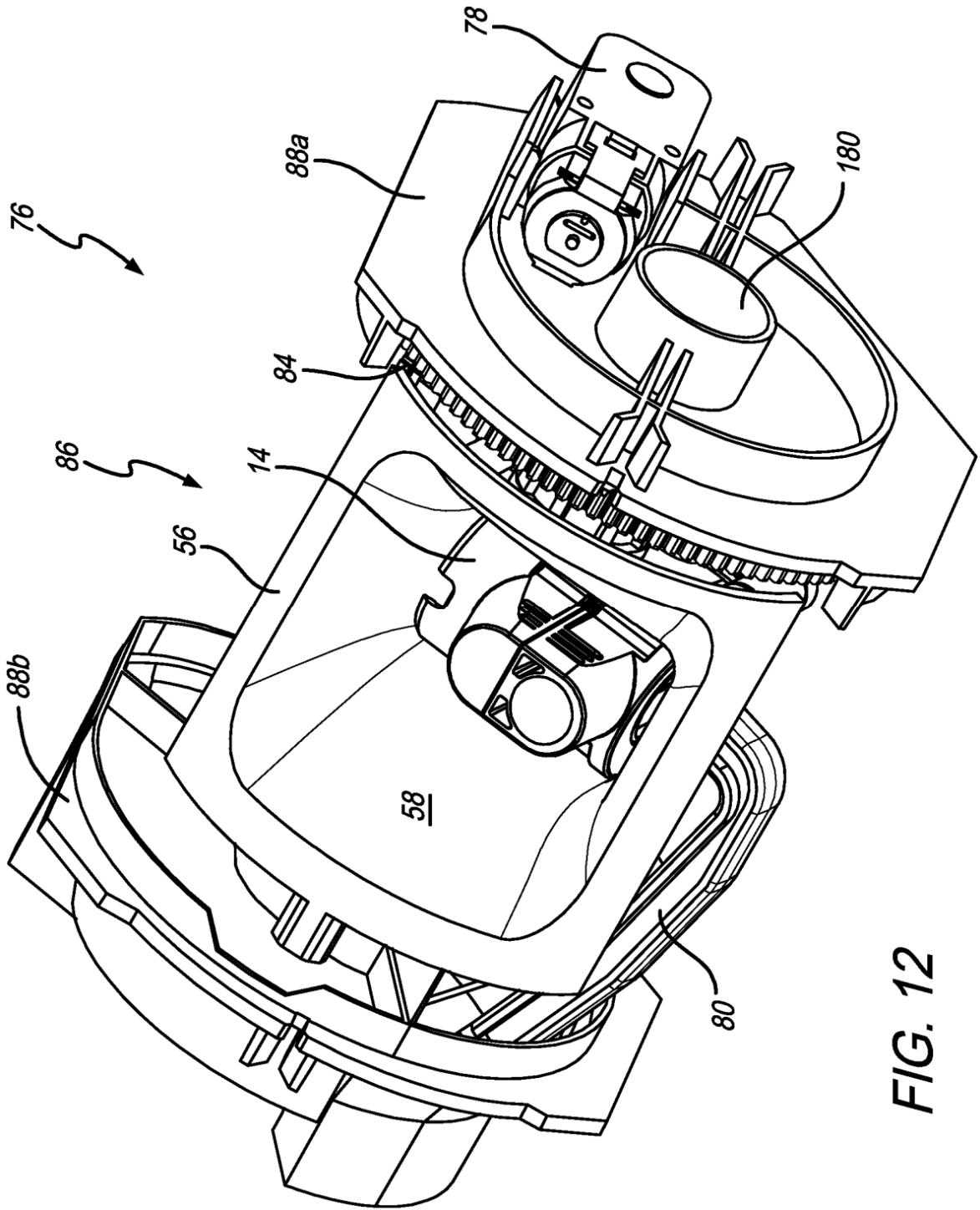


FIG. 12

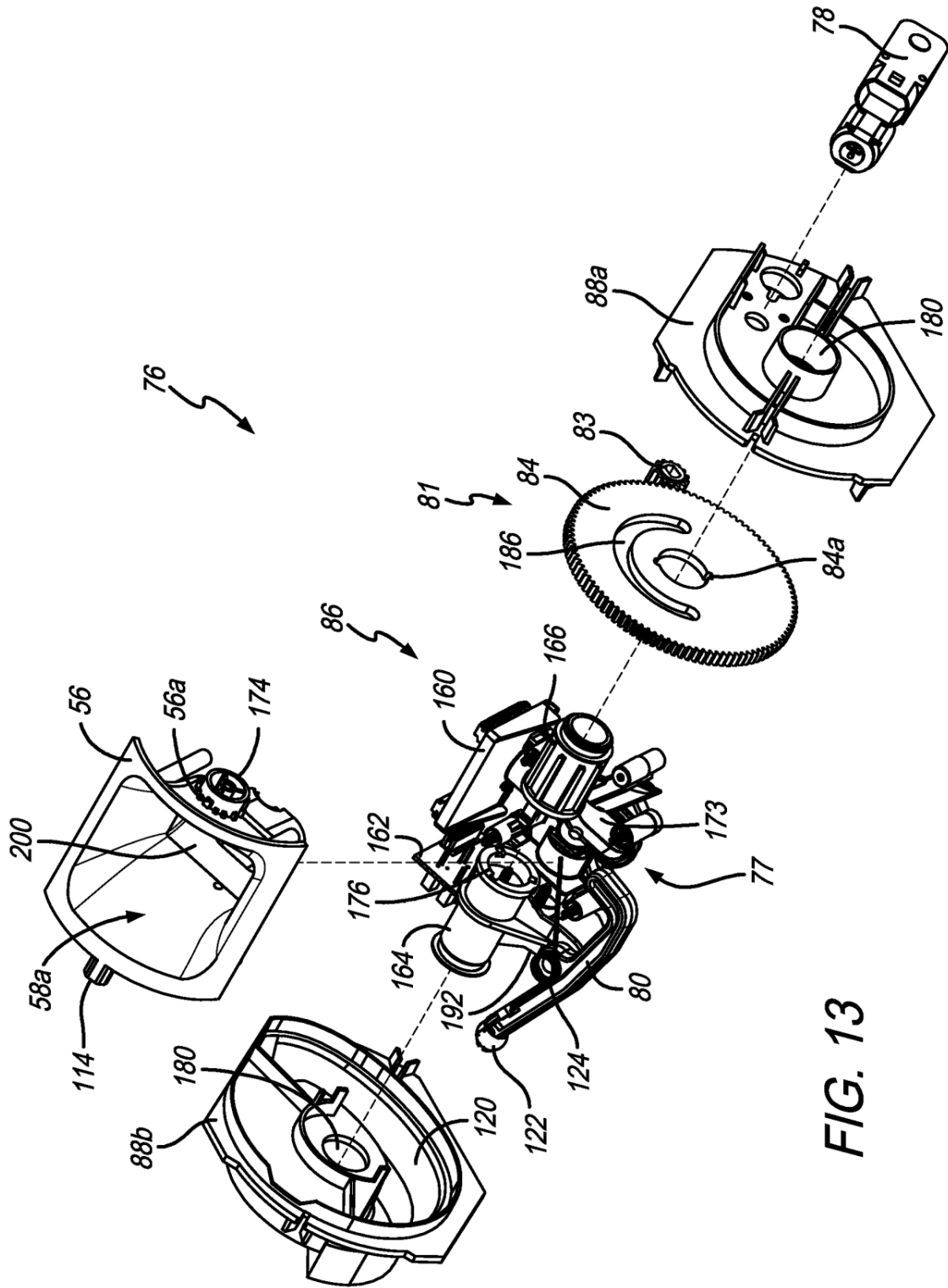


FIG. 13

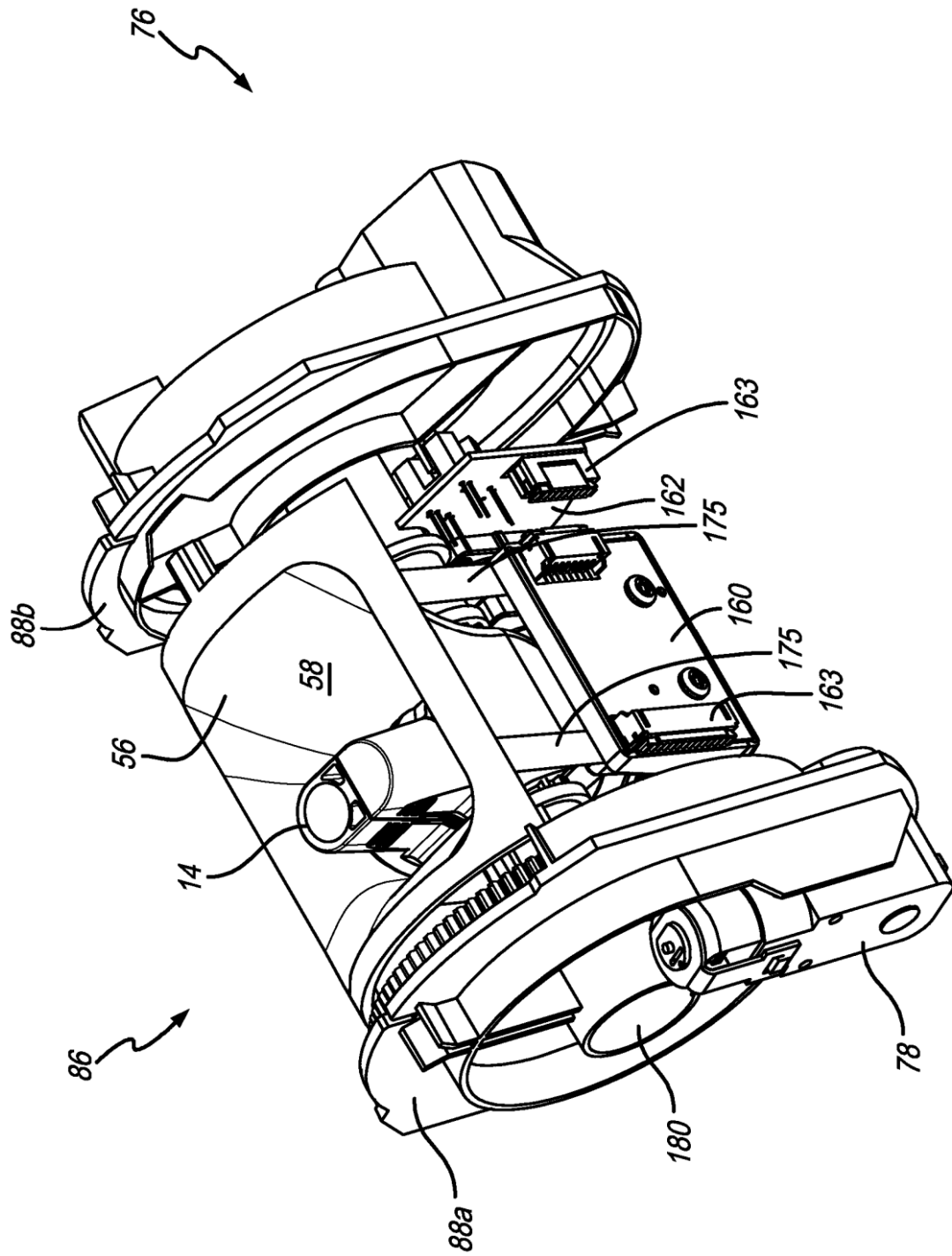


FIG. 15

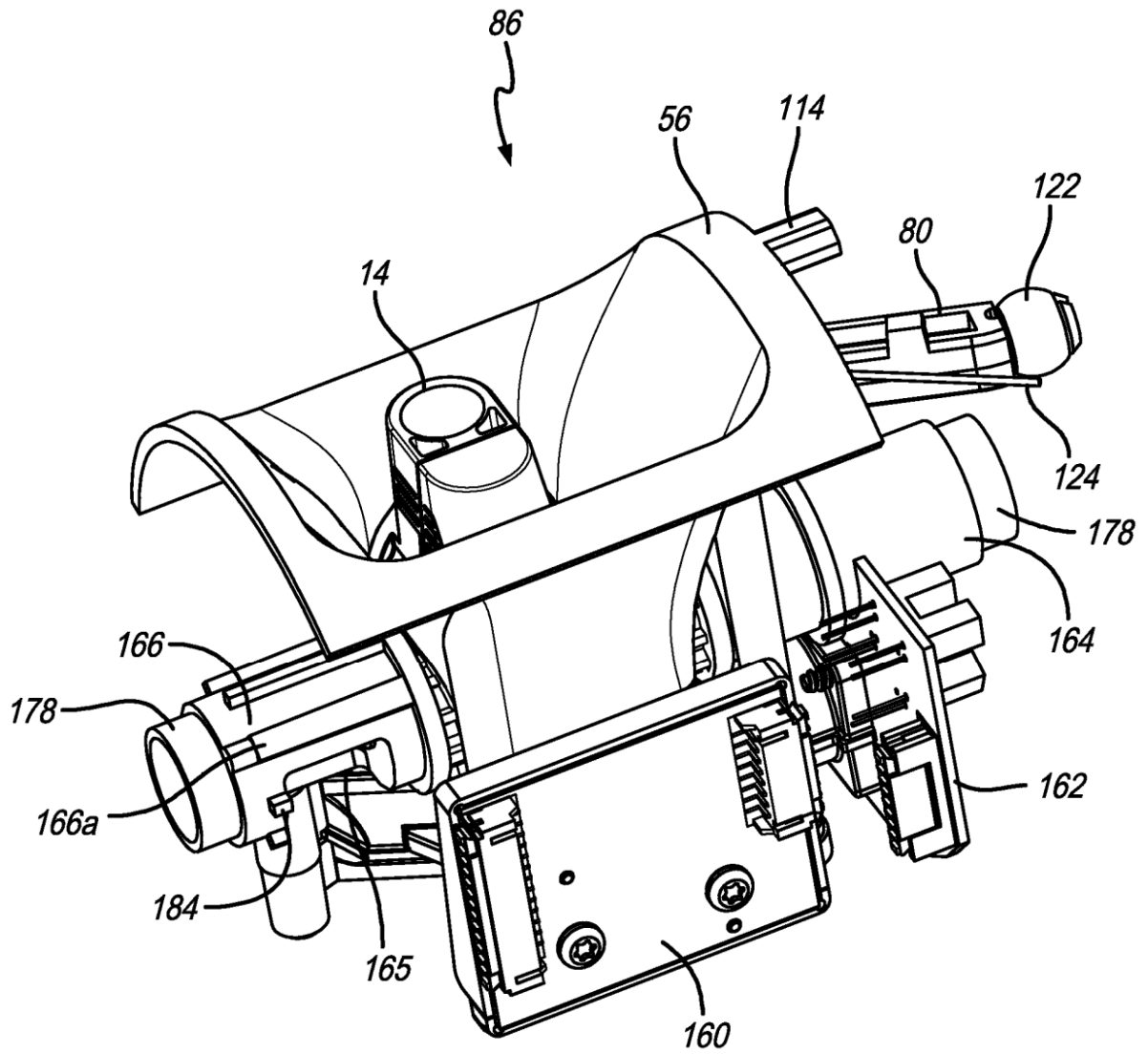


FIG. 16

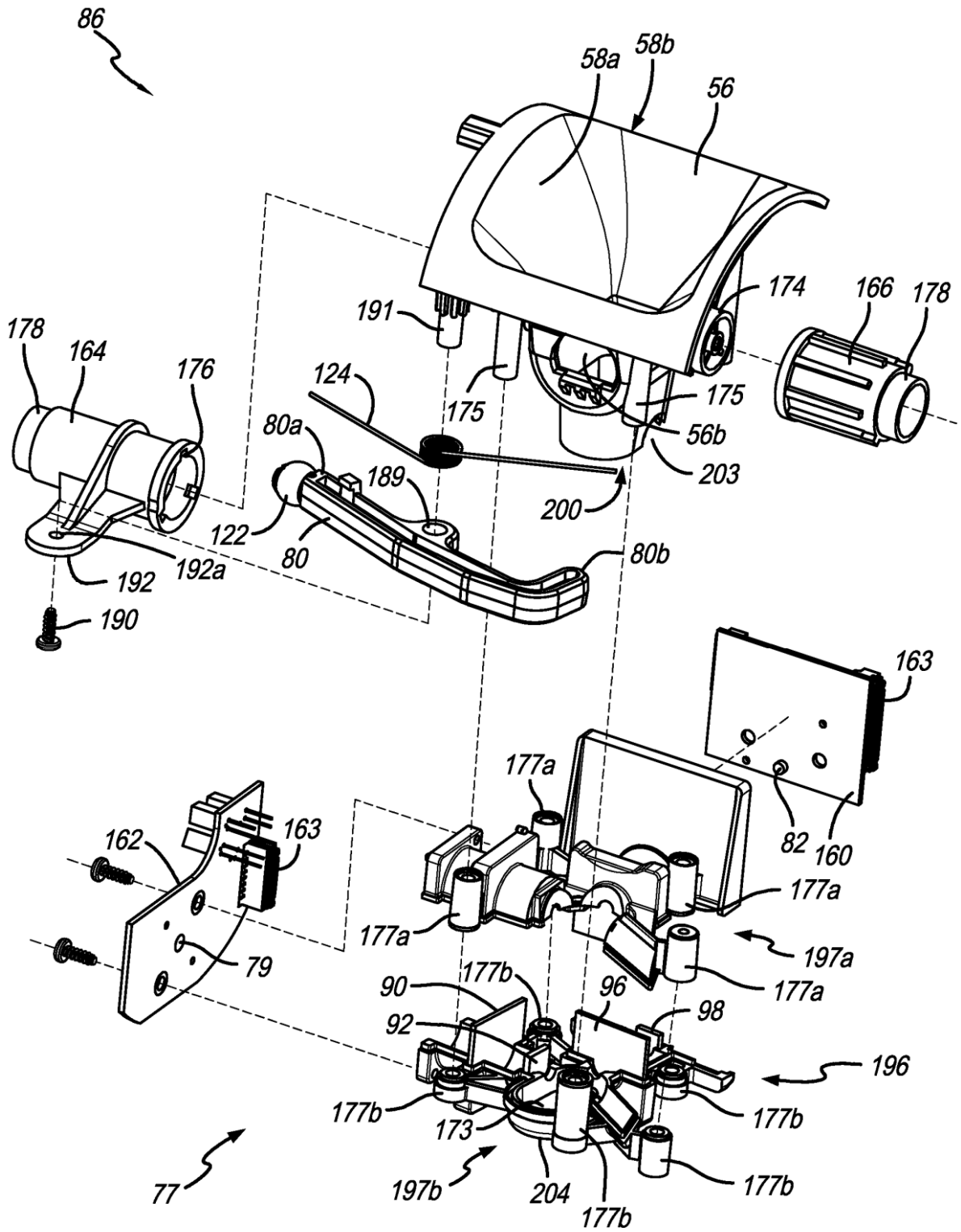
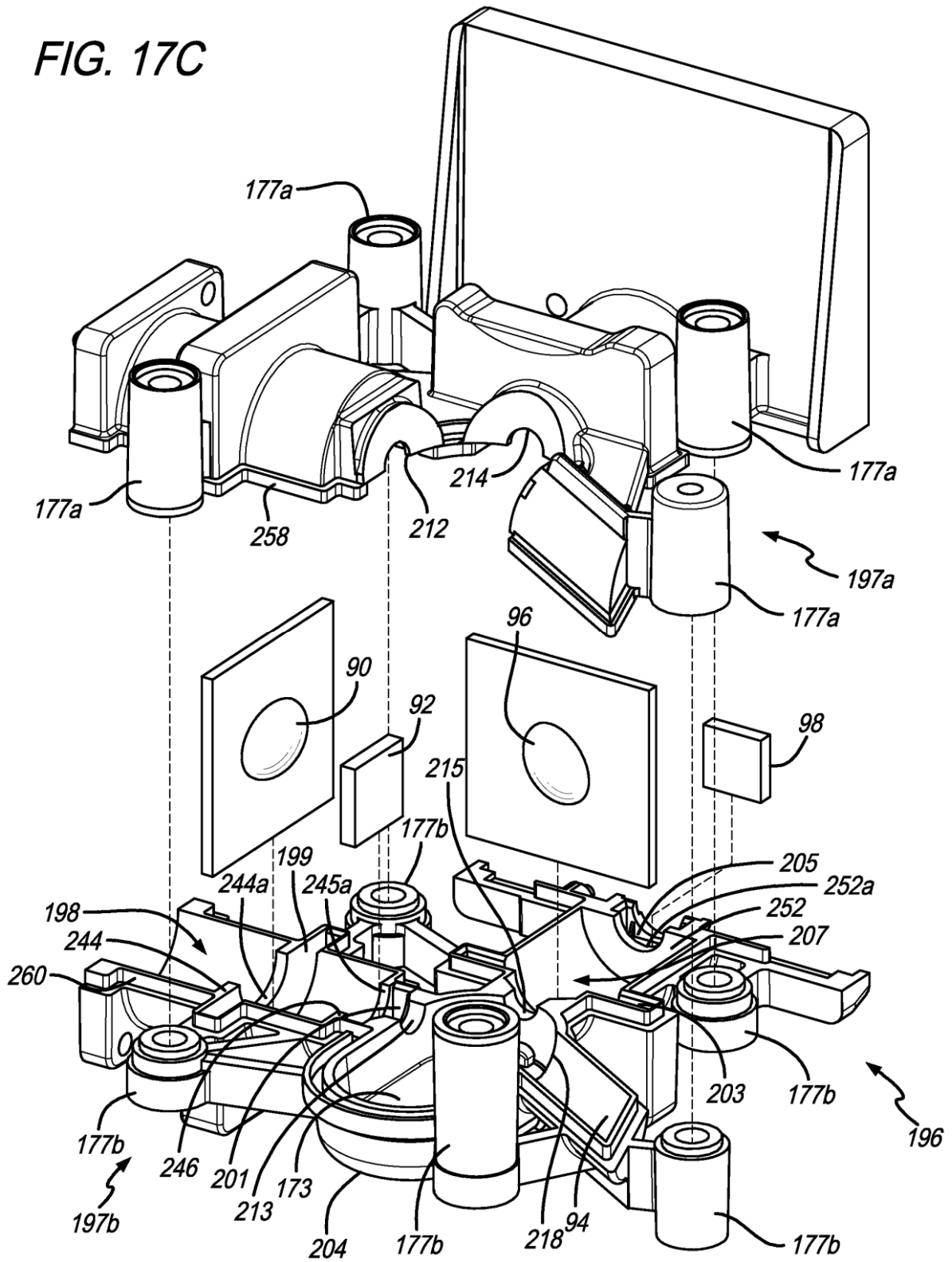


FIG. 17B

FIG. 17C



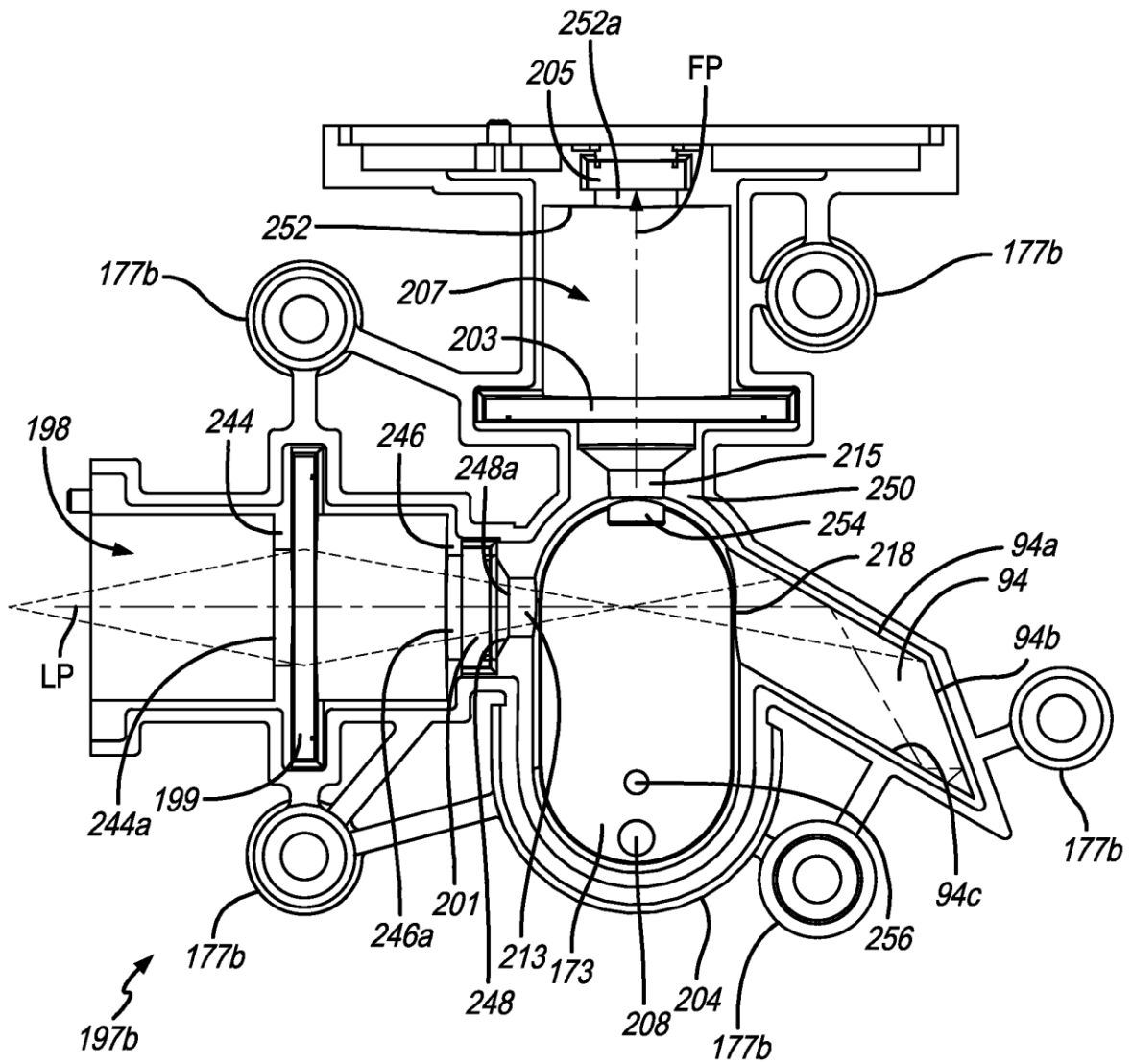


FIG. 17D

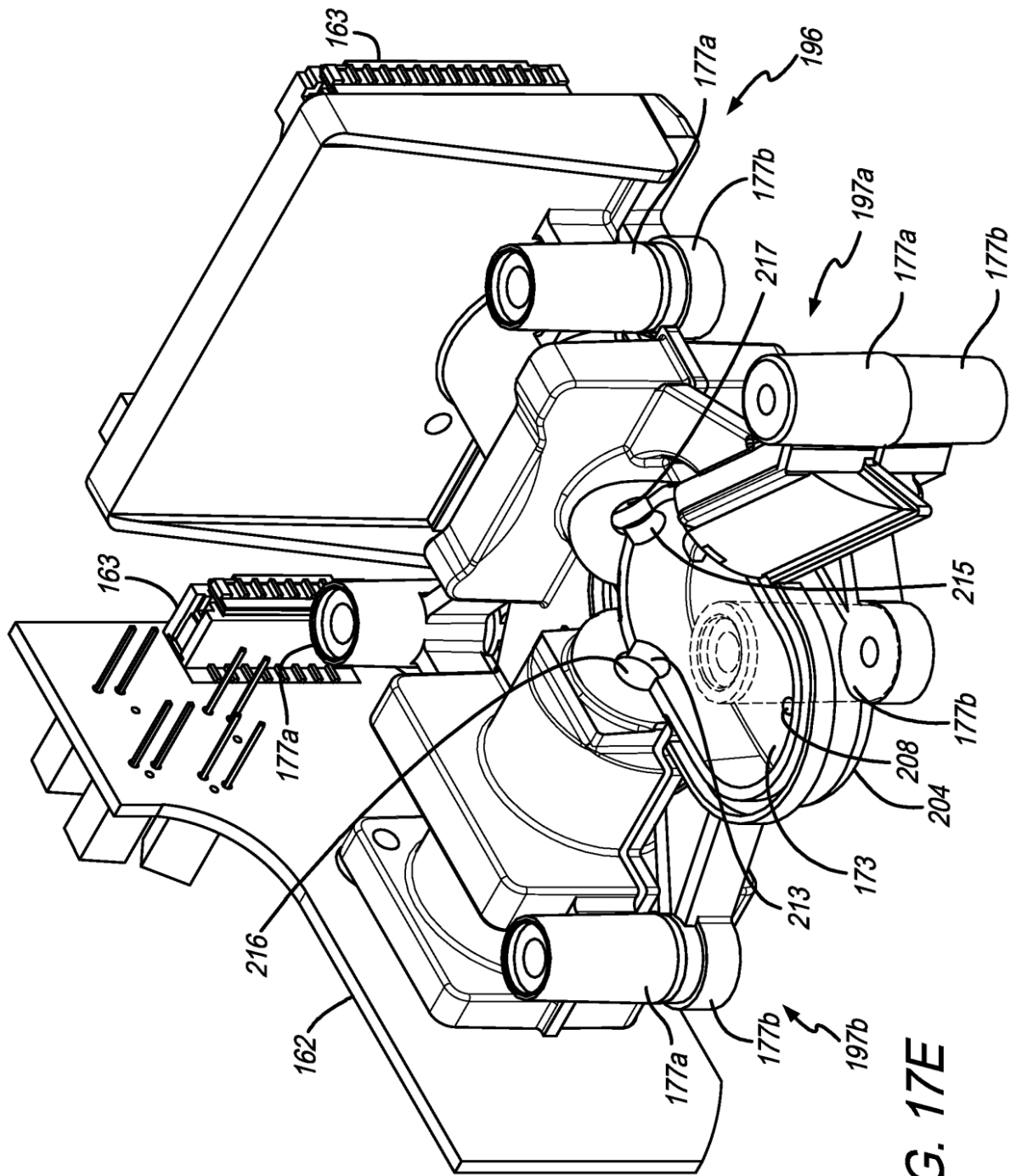


FIG. 17E

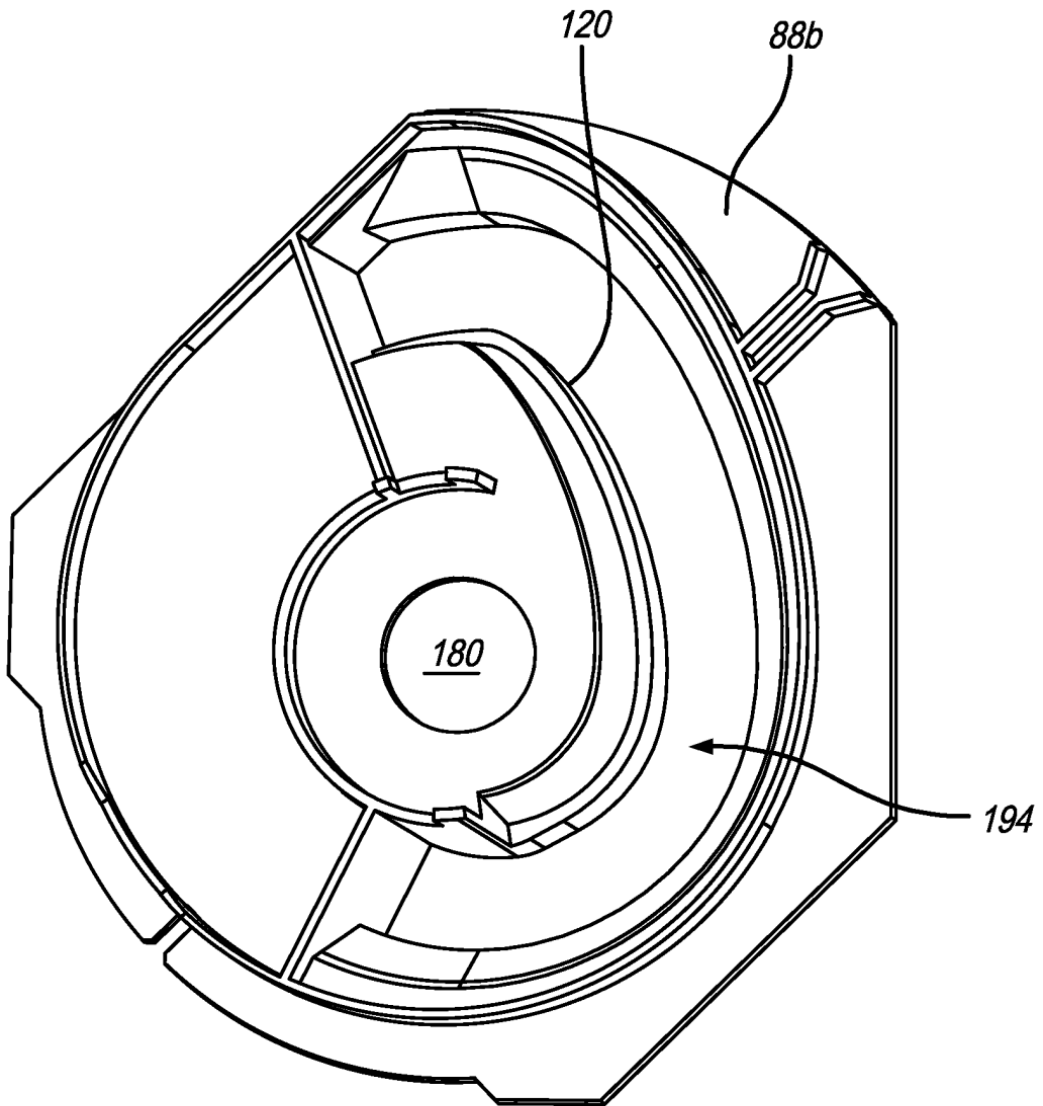


FIG. 18

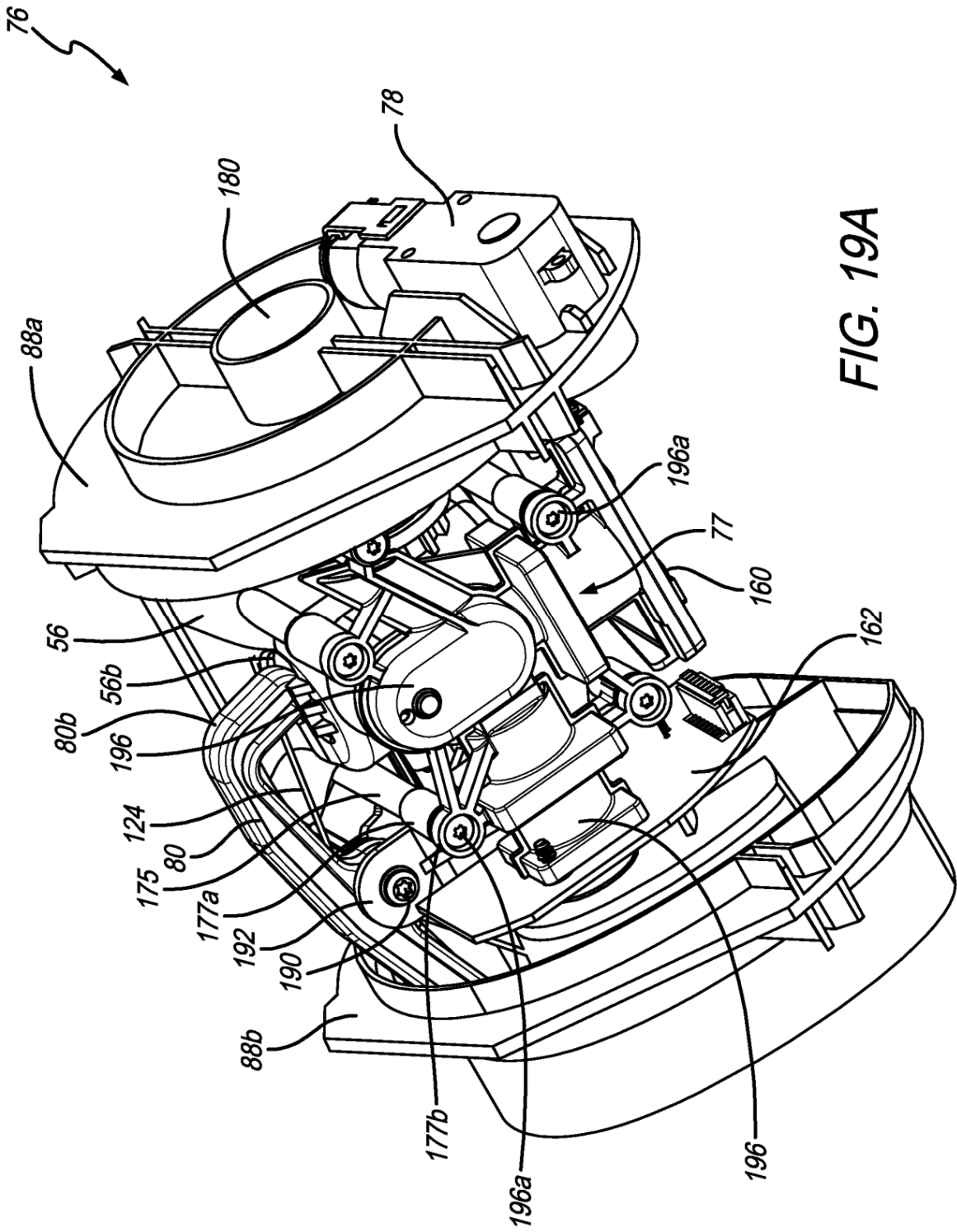


FIG. 19A

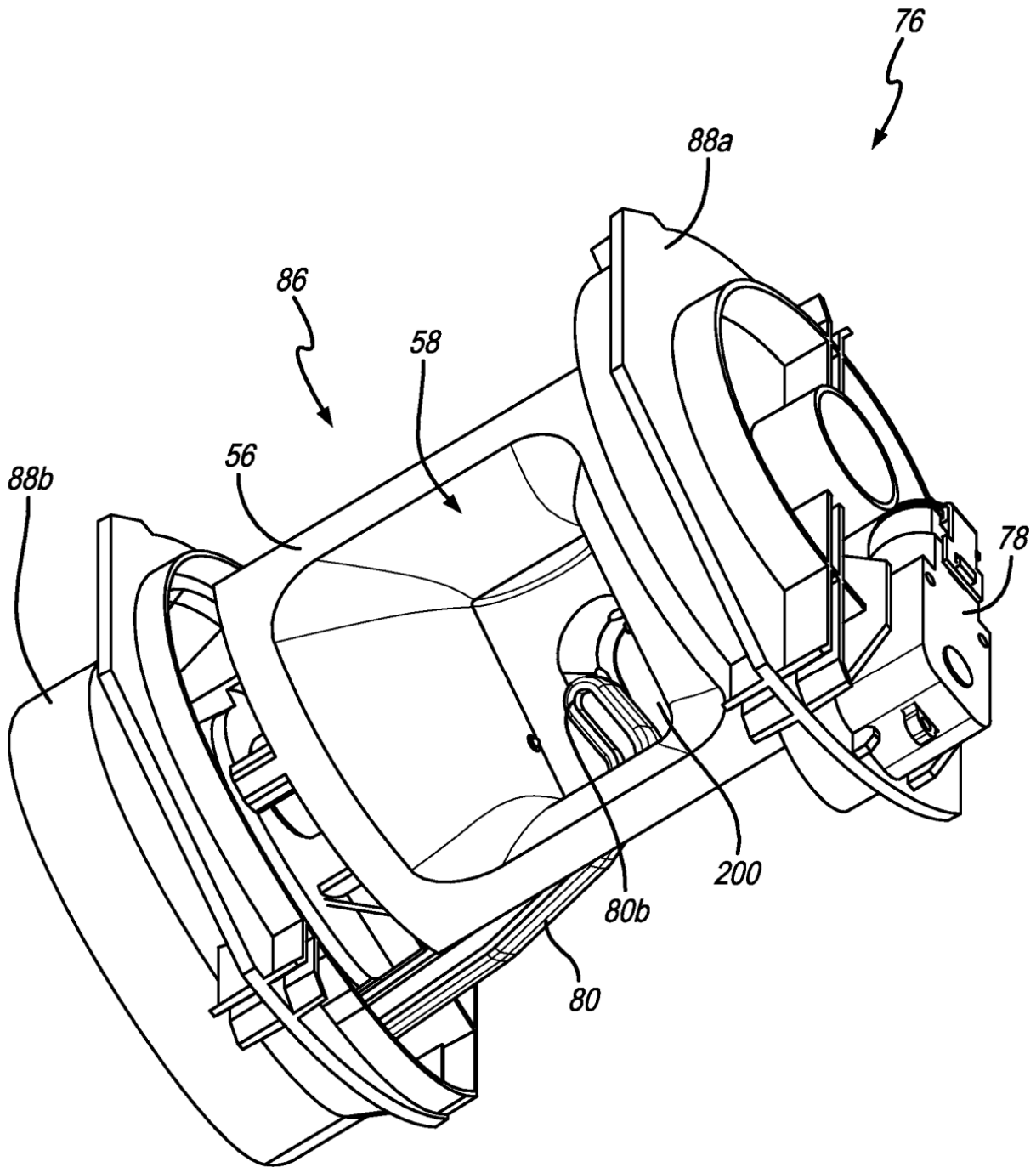


FIG. 19B

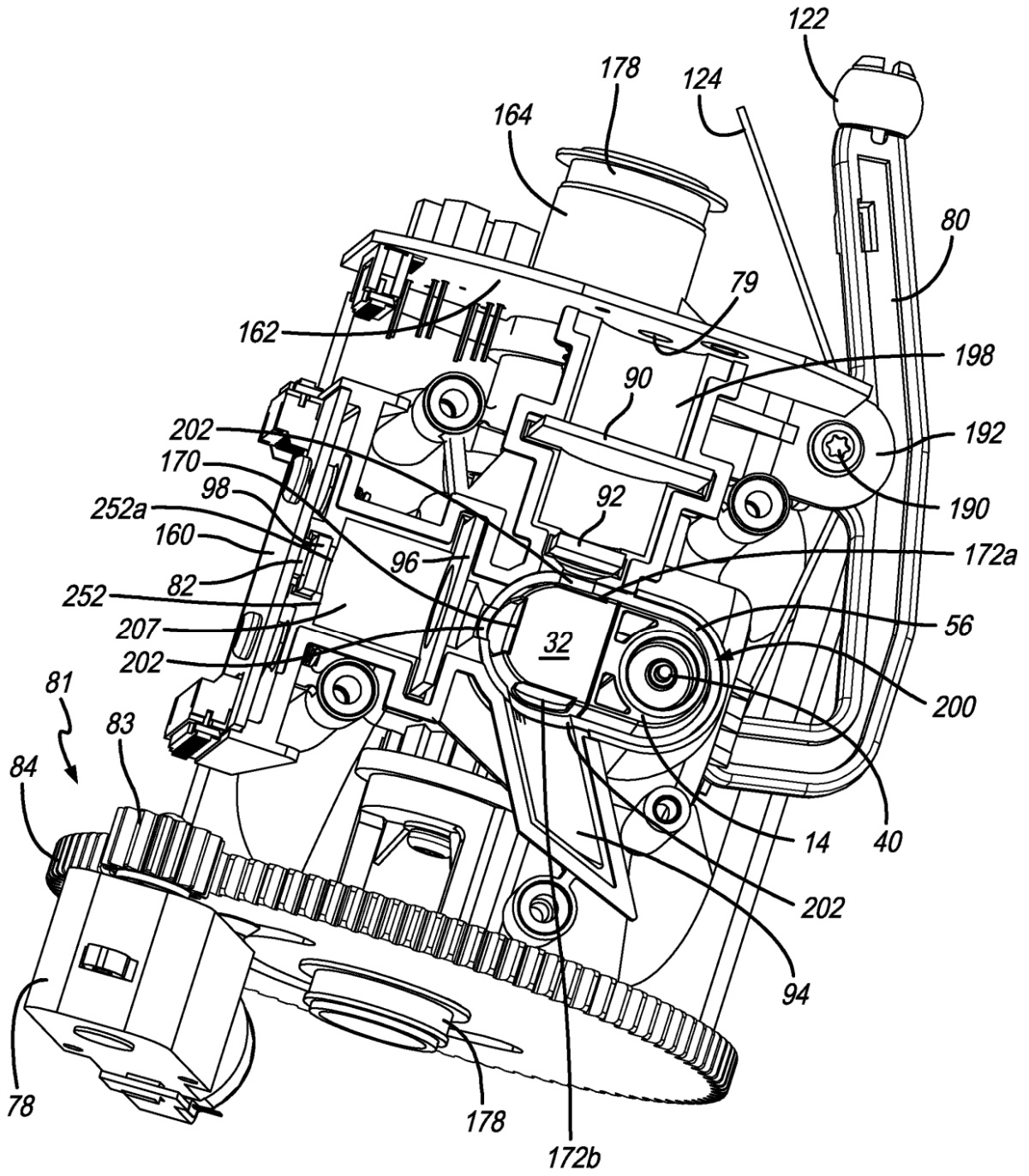


FIG. 20

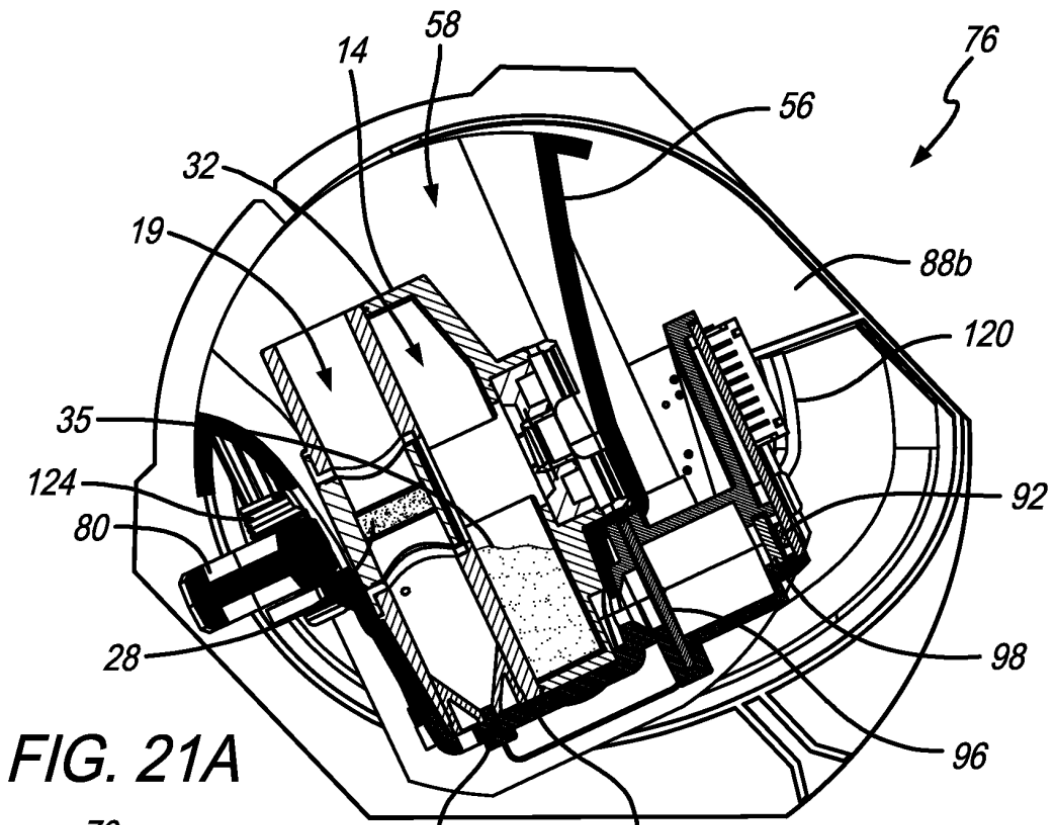


FIG. 21A

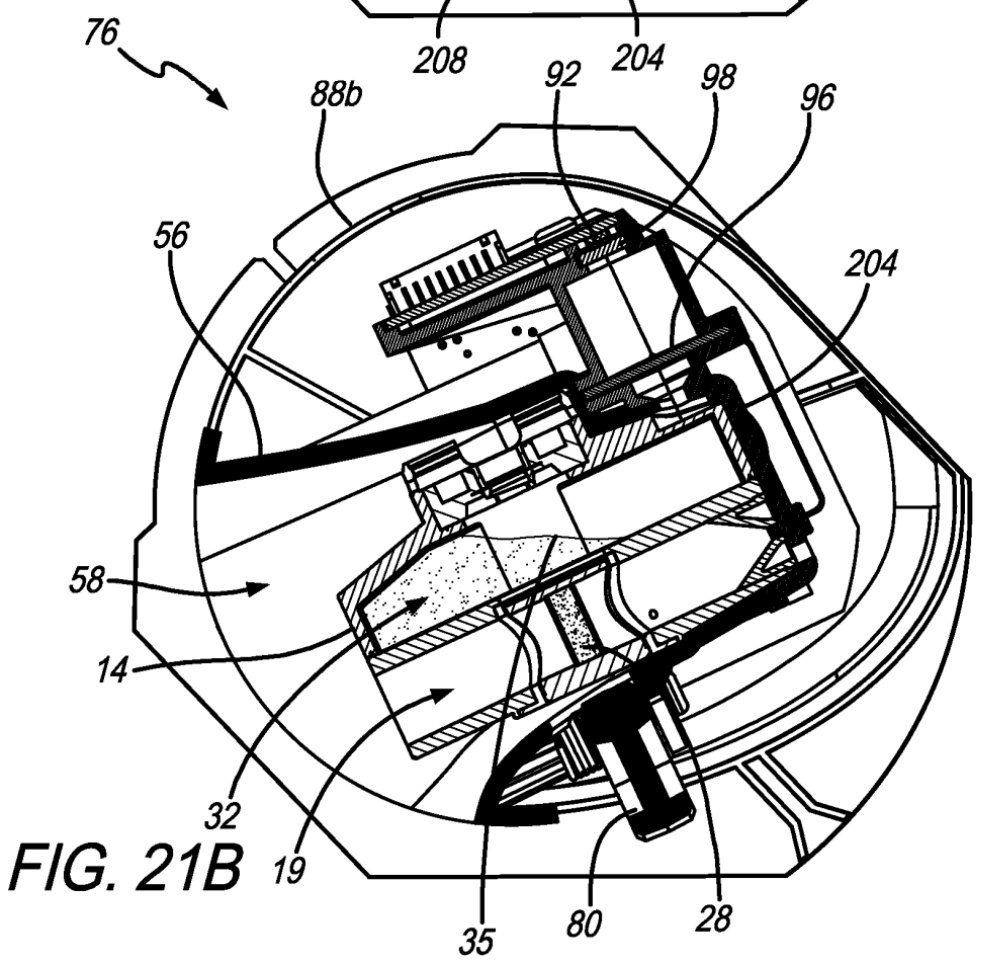
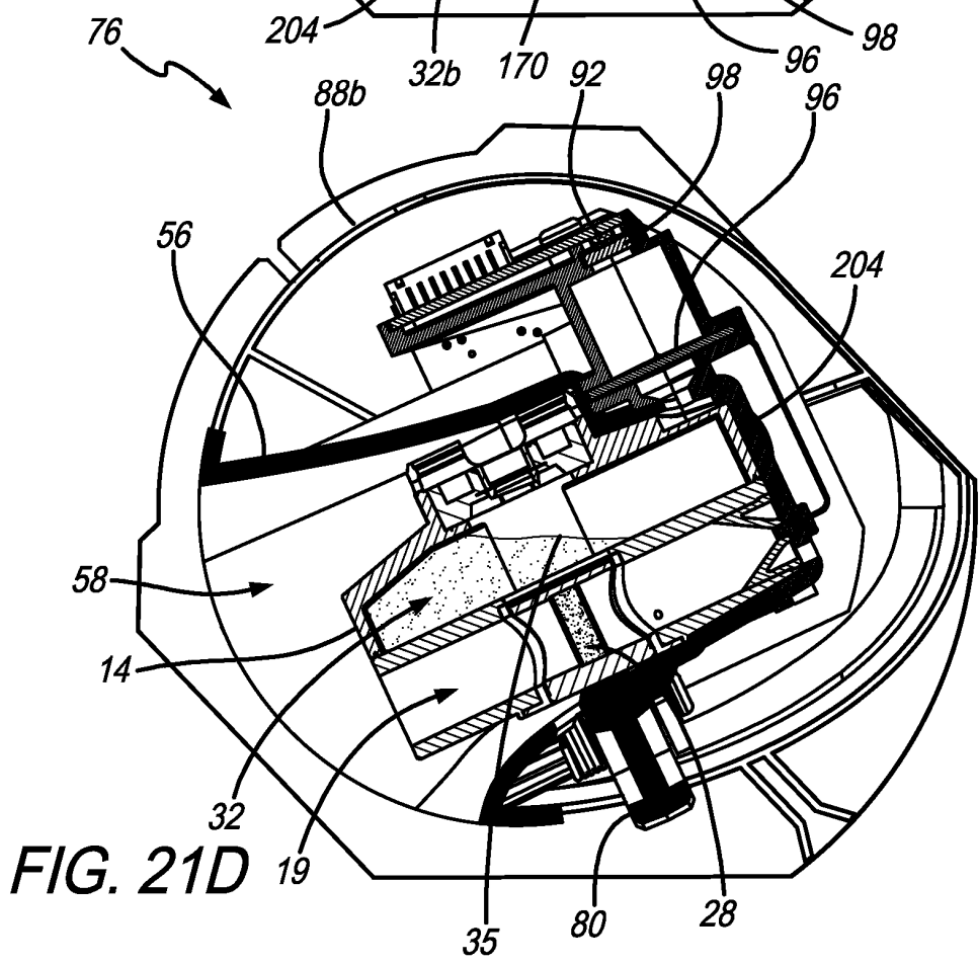
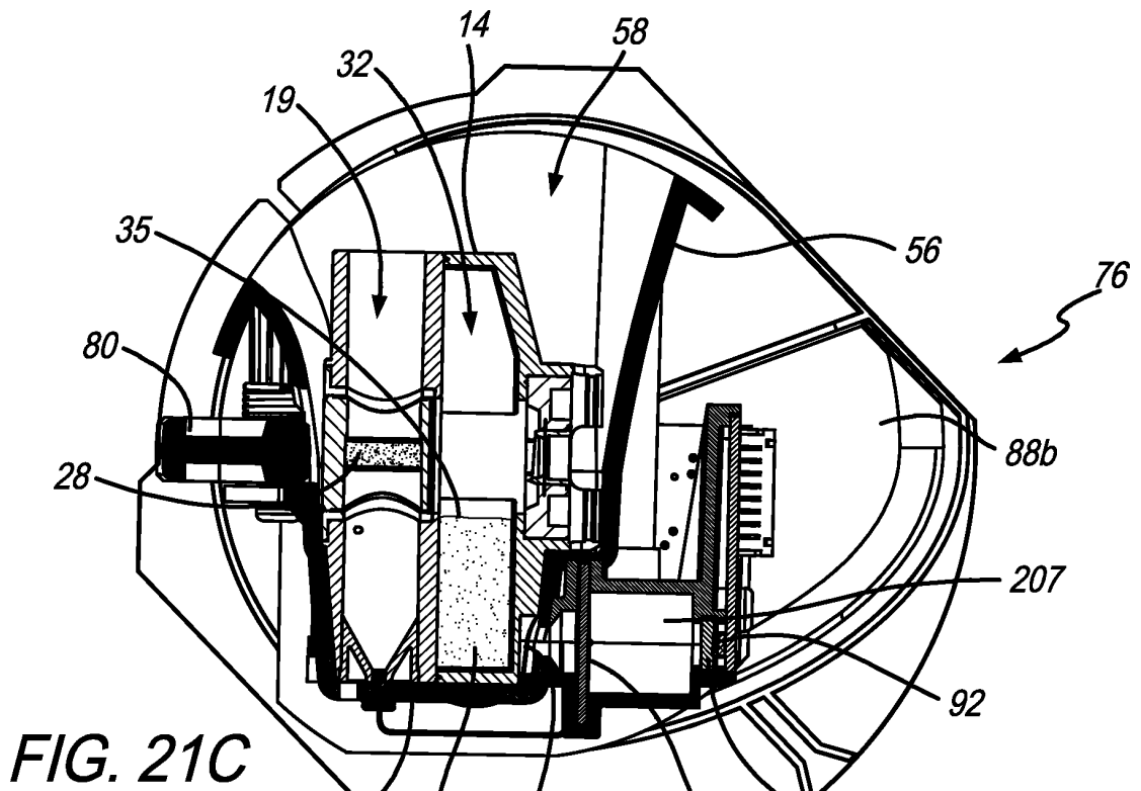


FIG. 21B



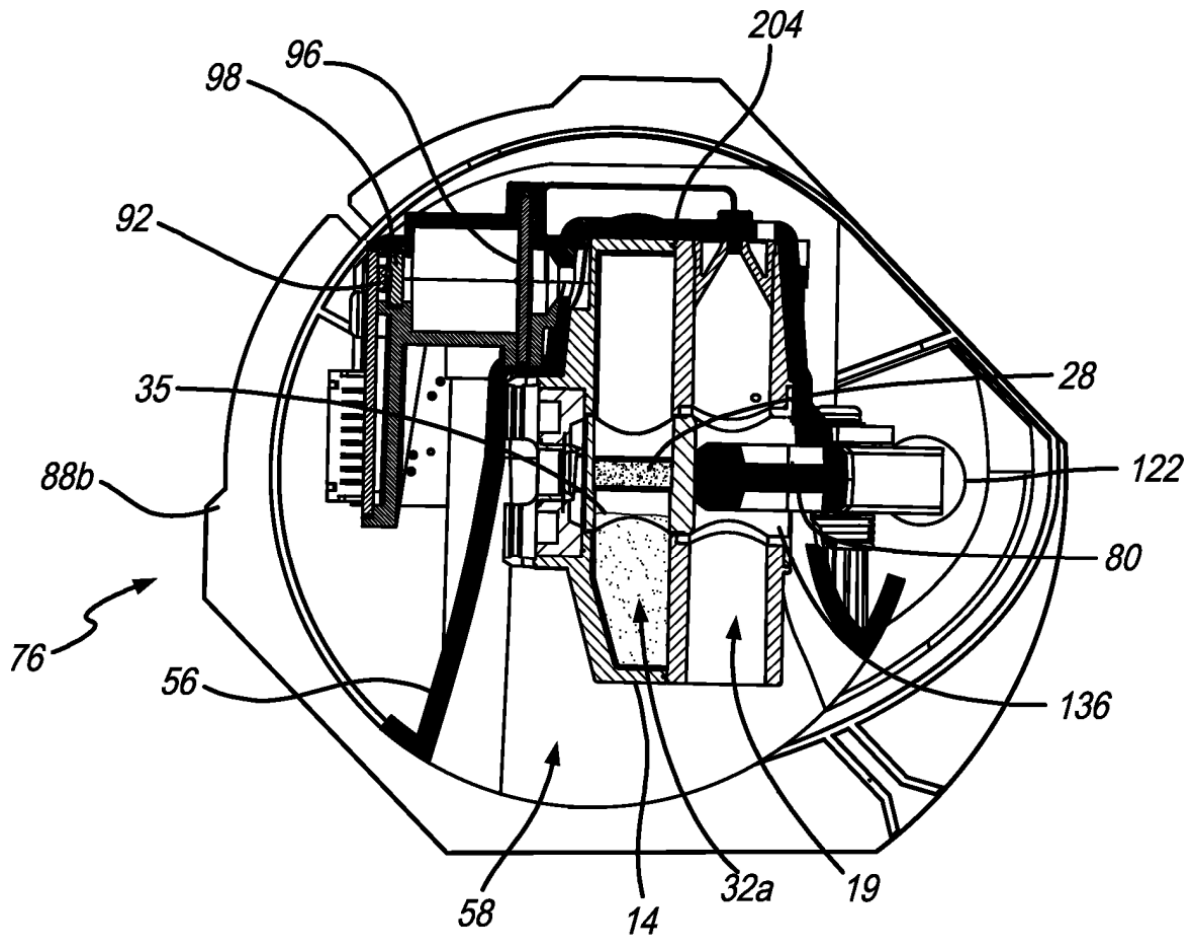


FIG. 21E

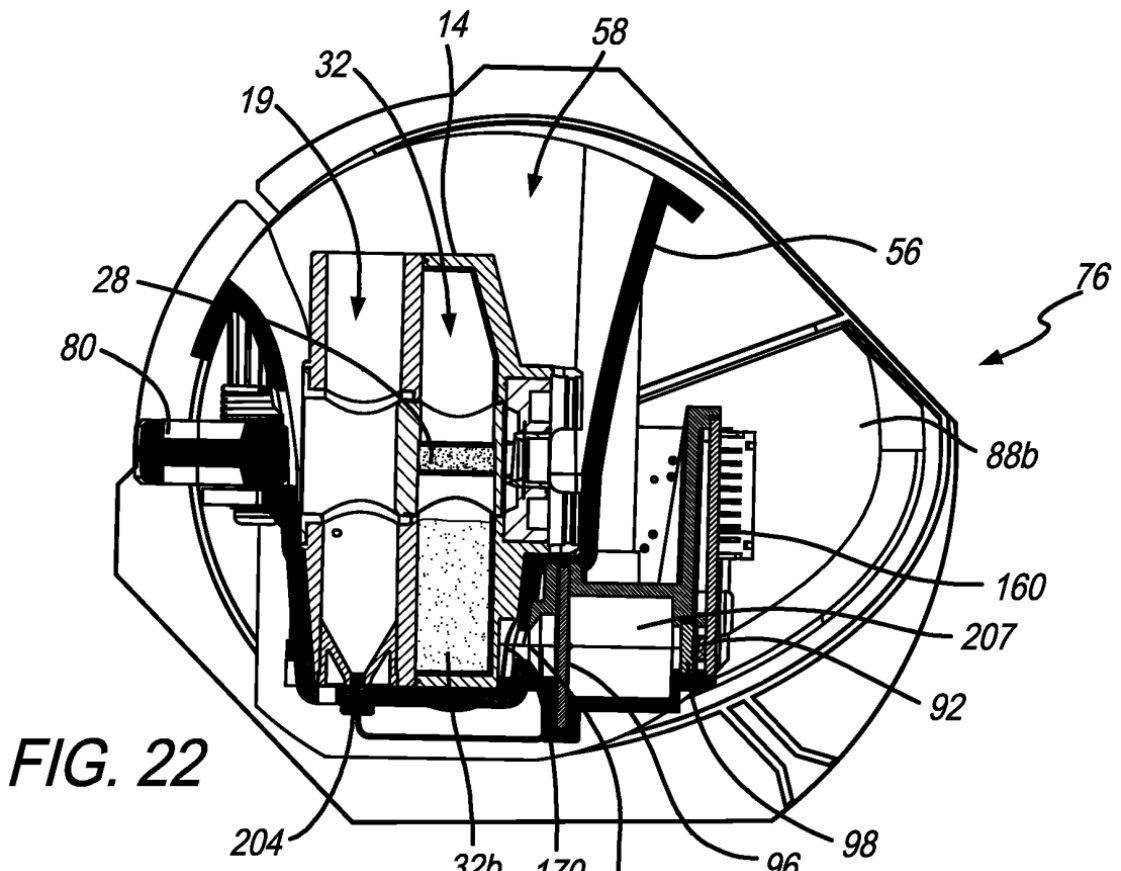


FIG. 22

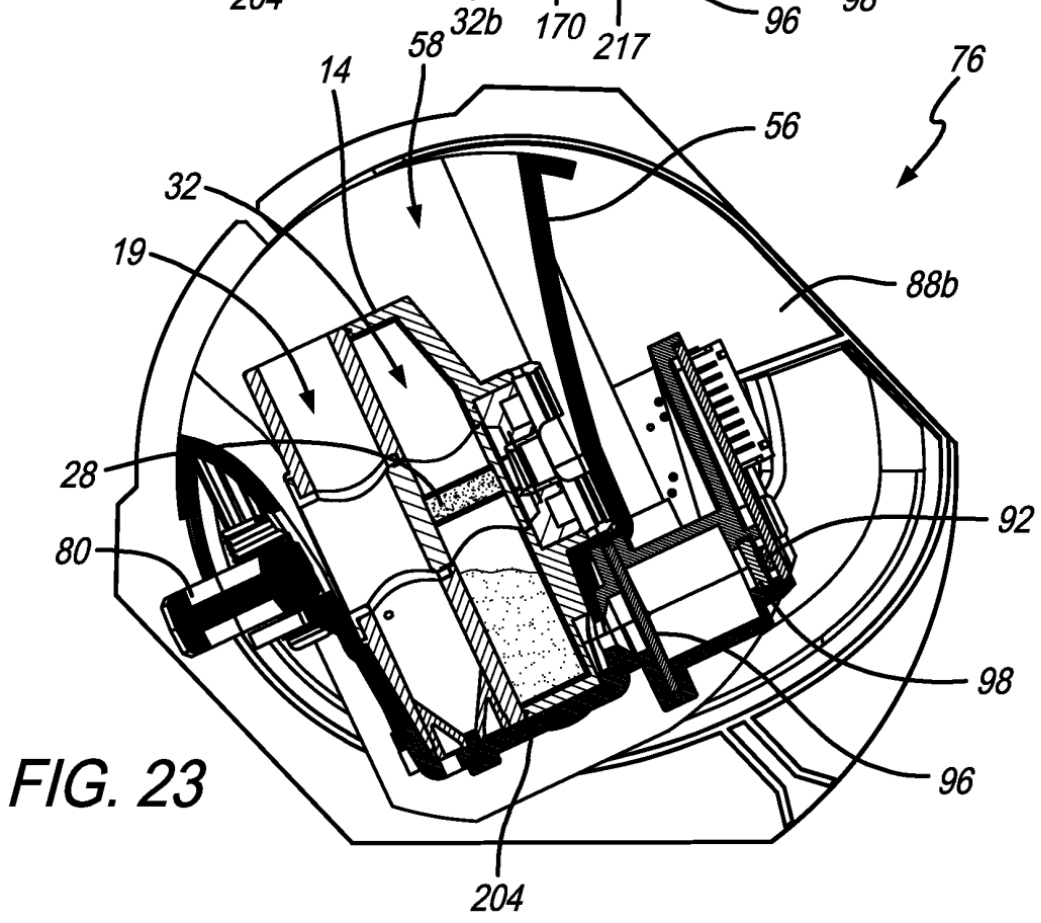
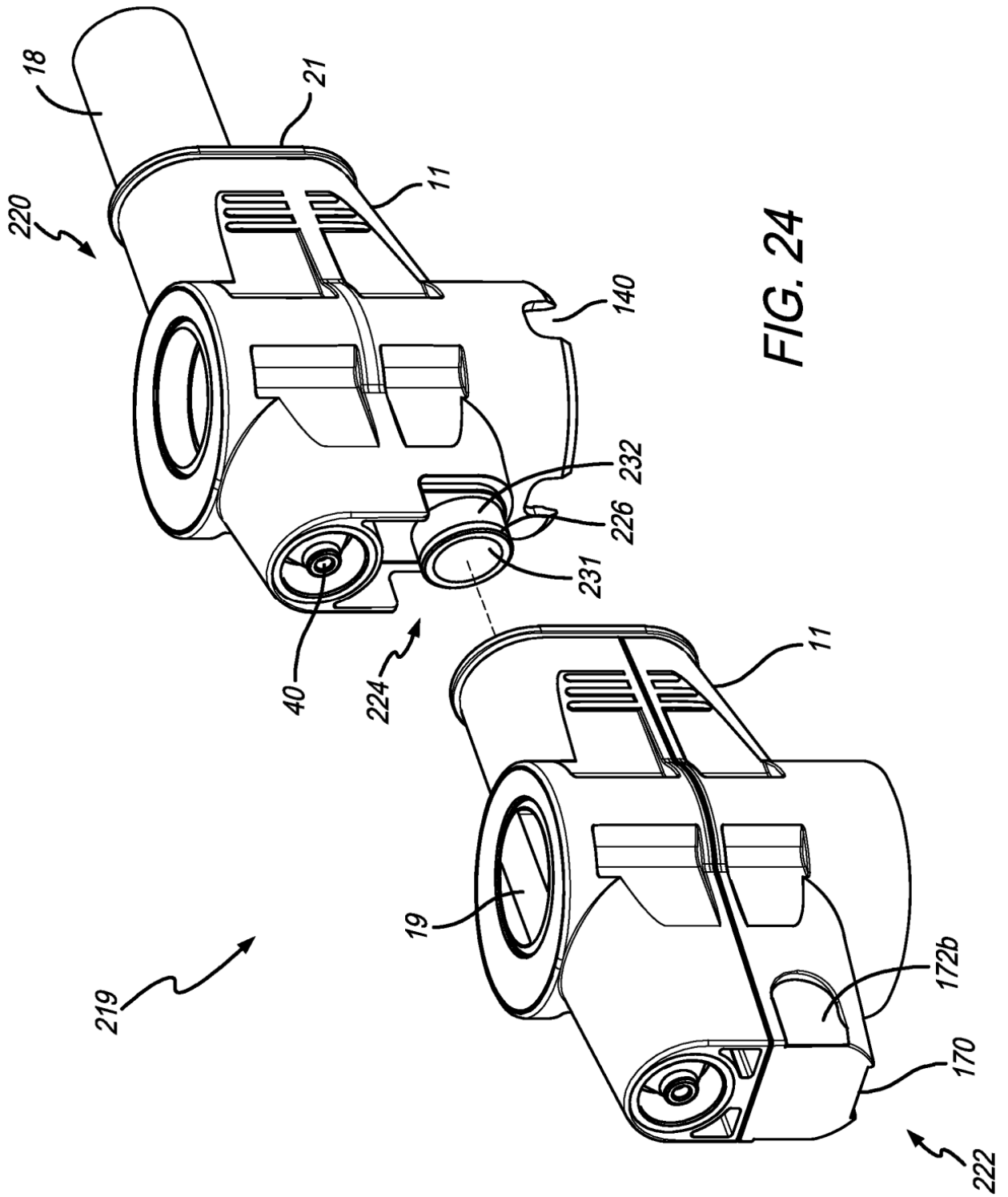


FIG. 23



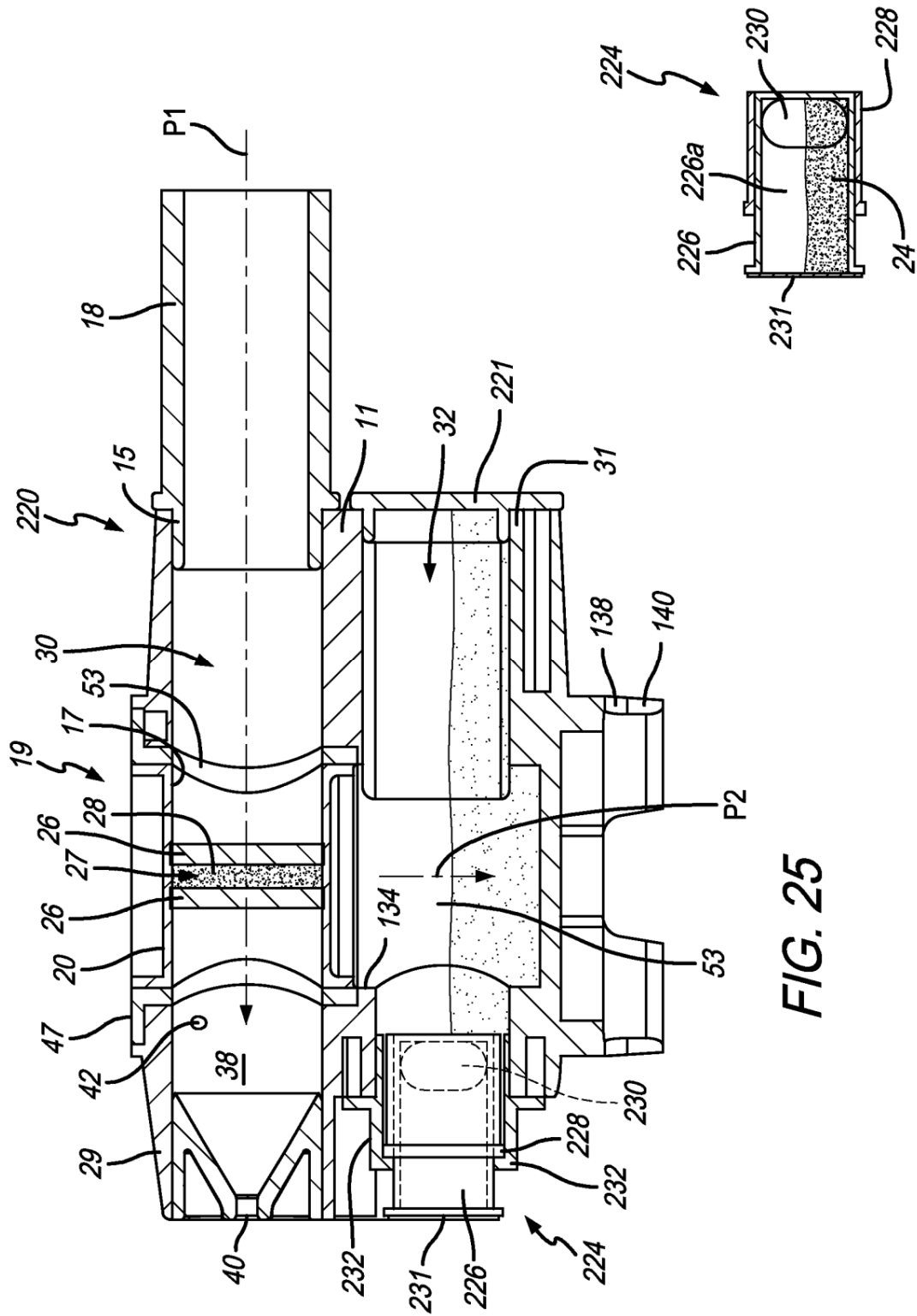


FIG. 25

FIG. 25A

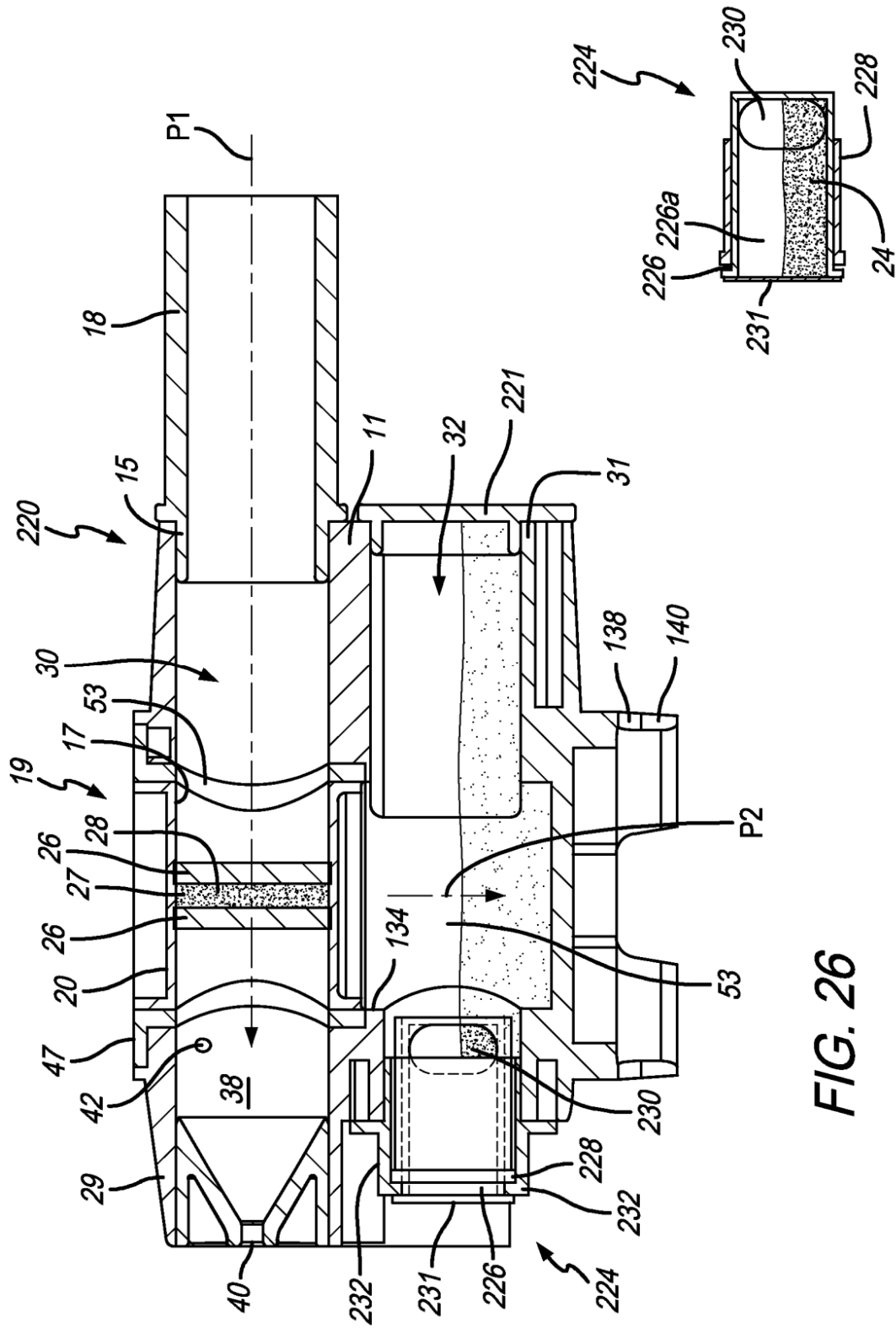


FIG. 26

FIG. 26A

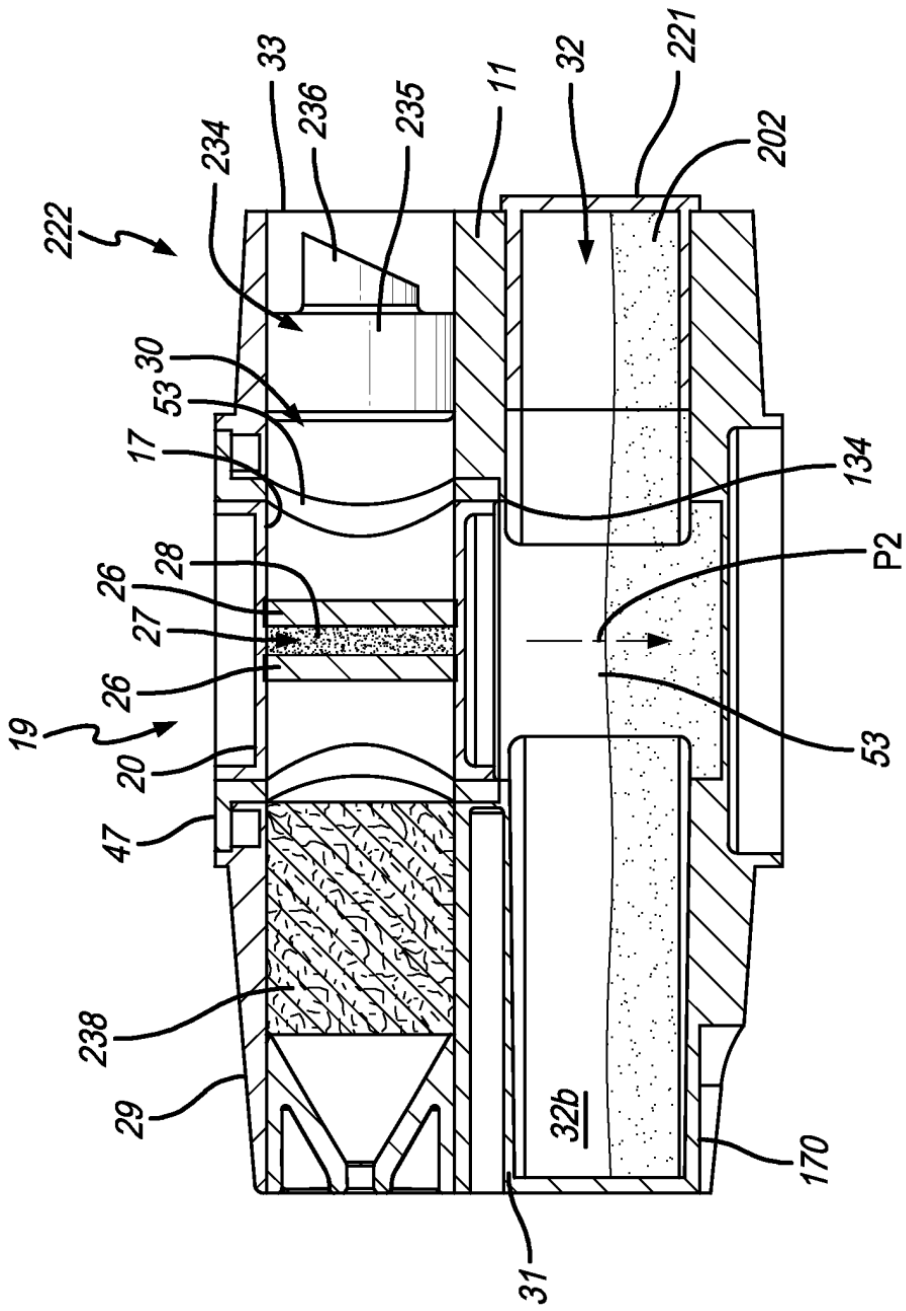


FIG. 27

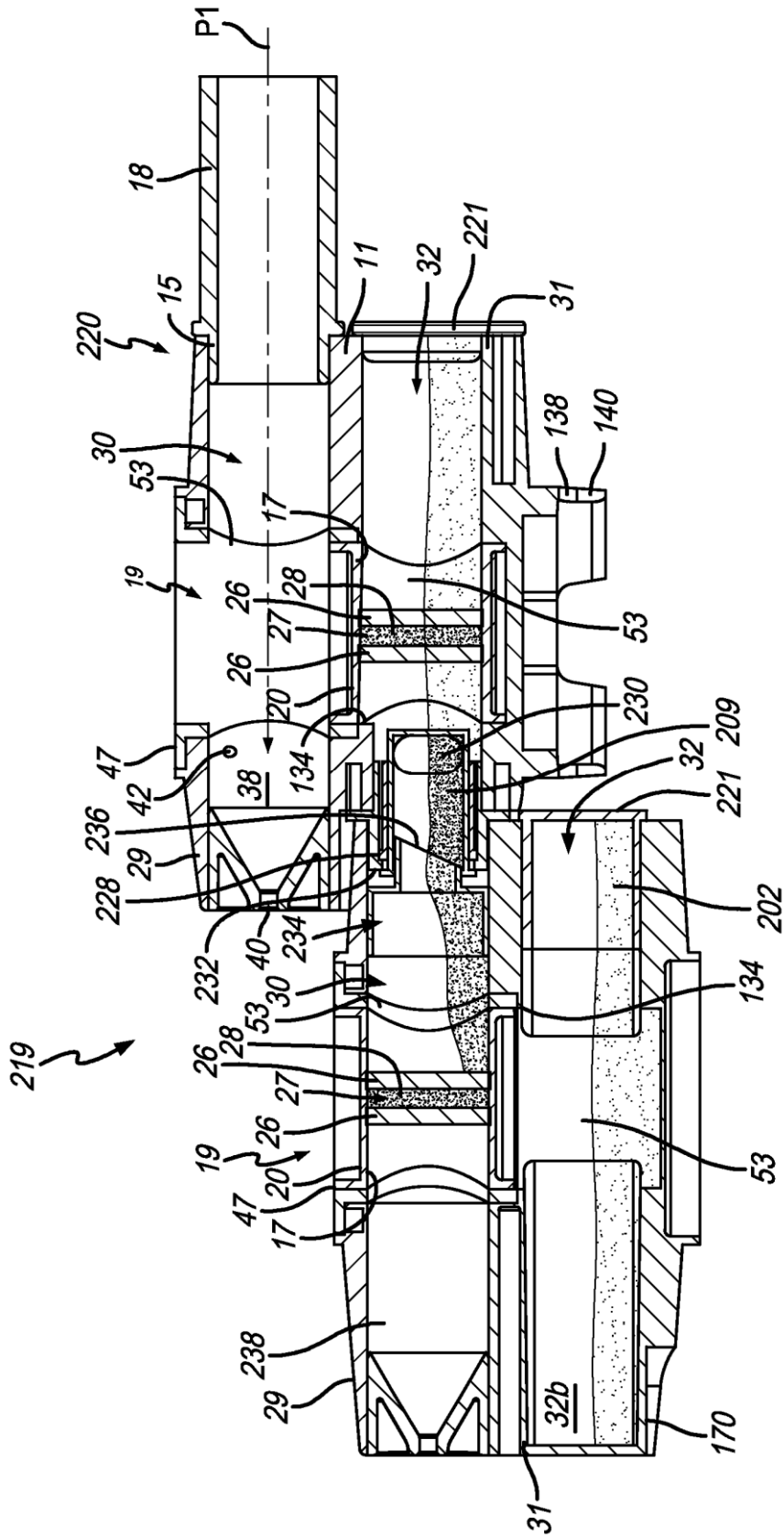


FIG. 28

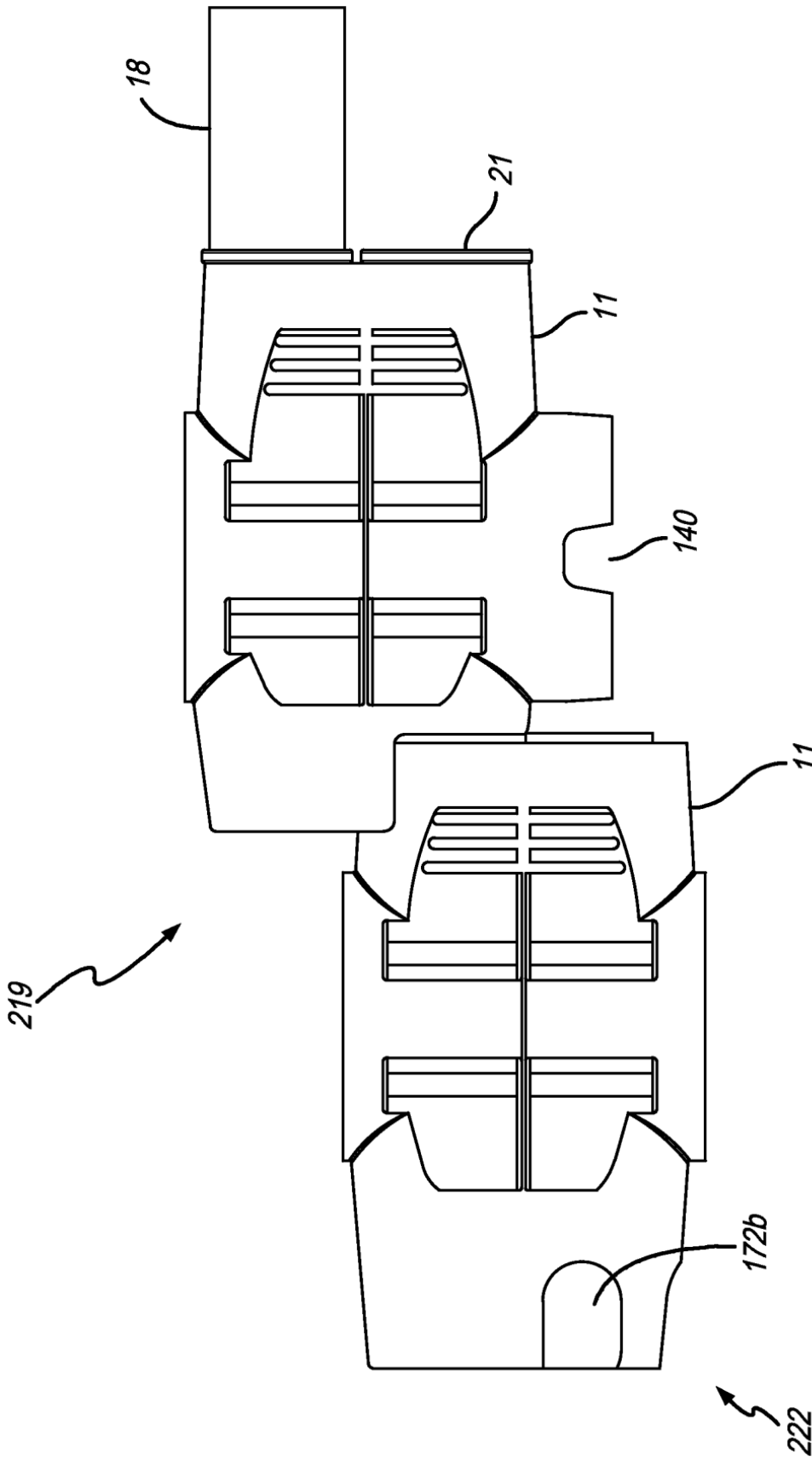


FIG. 29

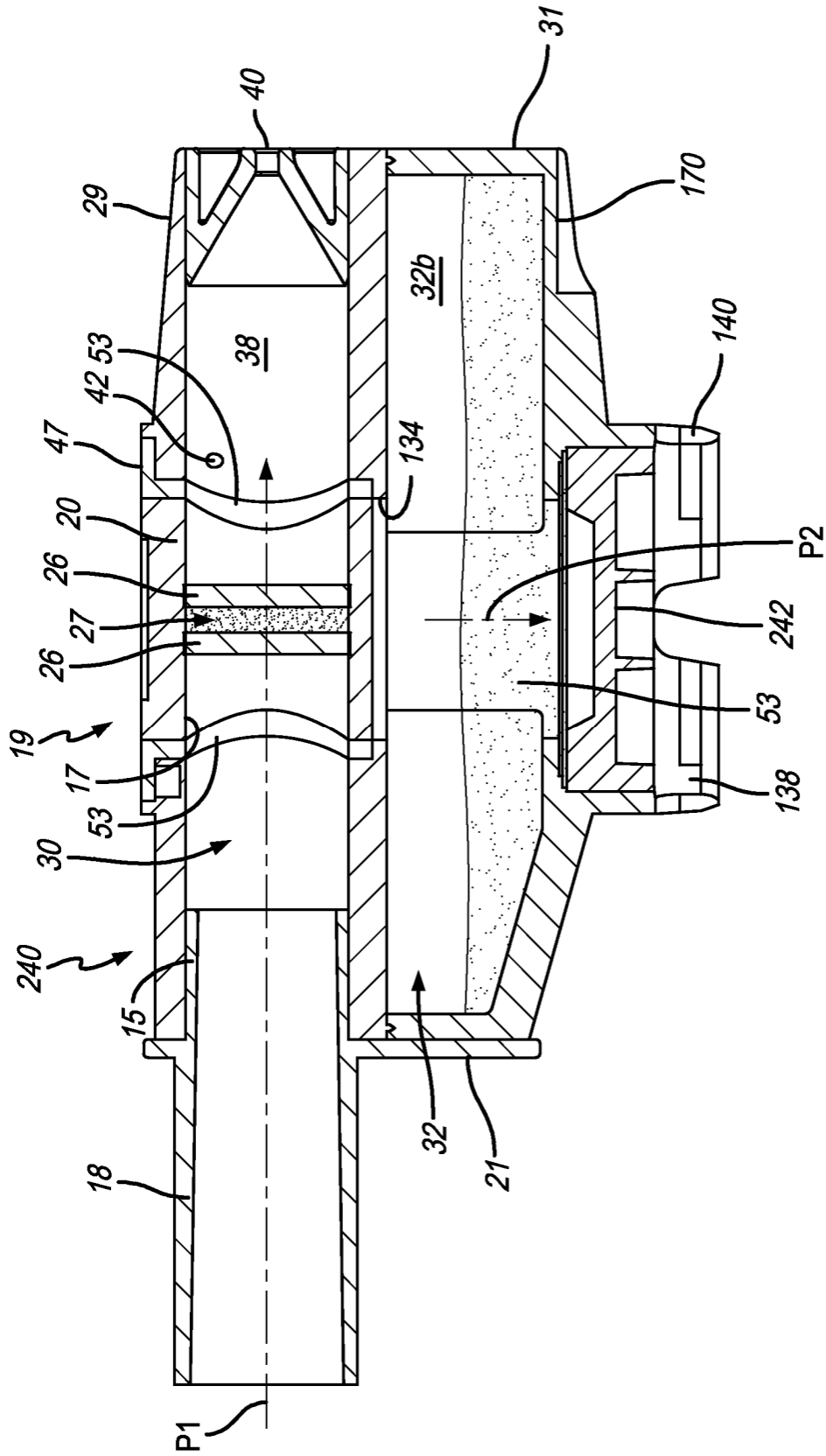


FIG. 30

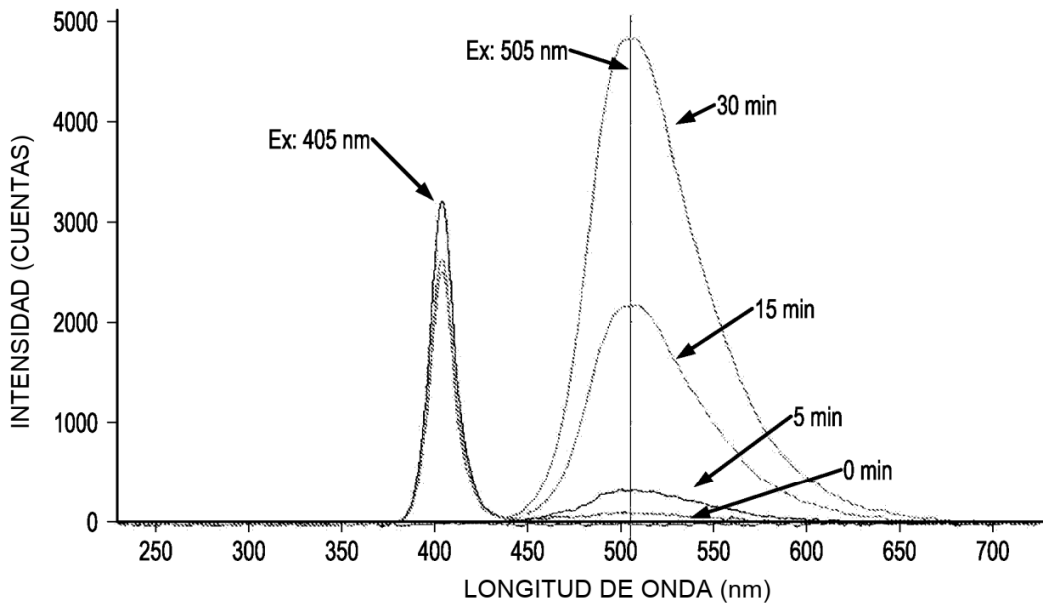


FIG. 31

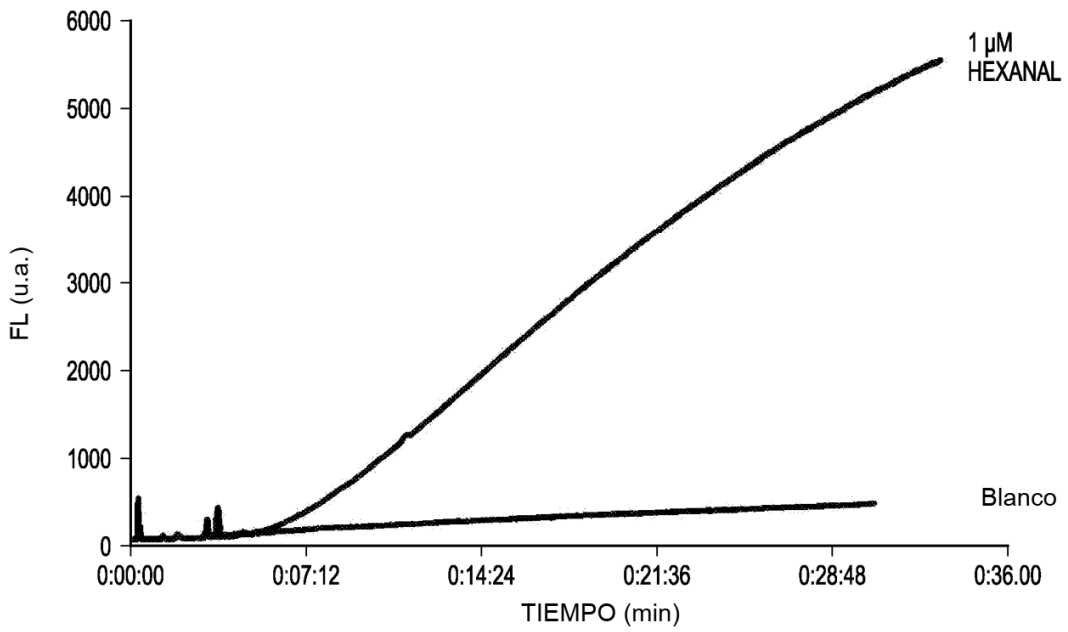


FIG. 32

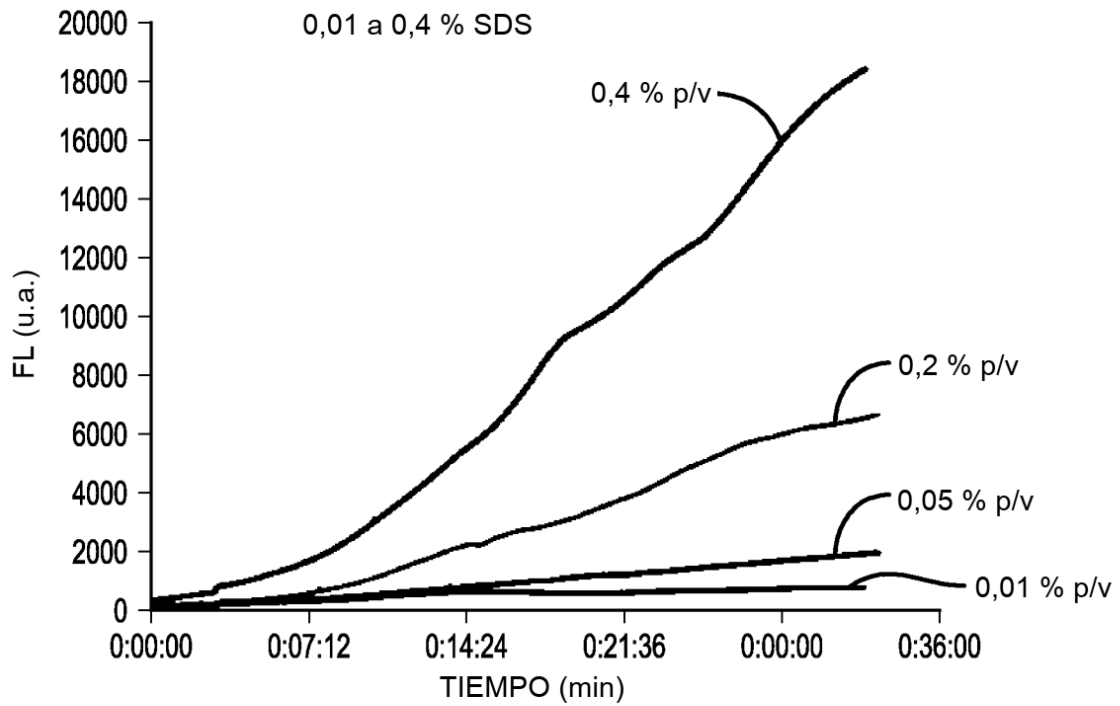


FIG. 33A

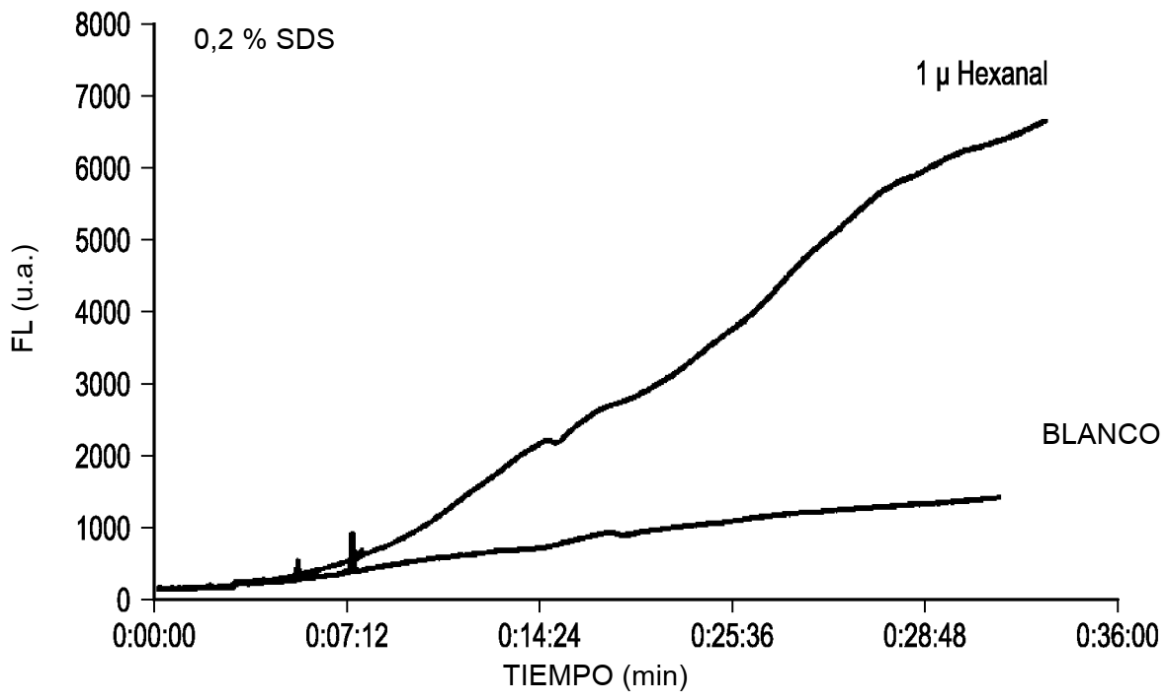


FIG. 33B

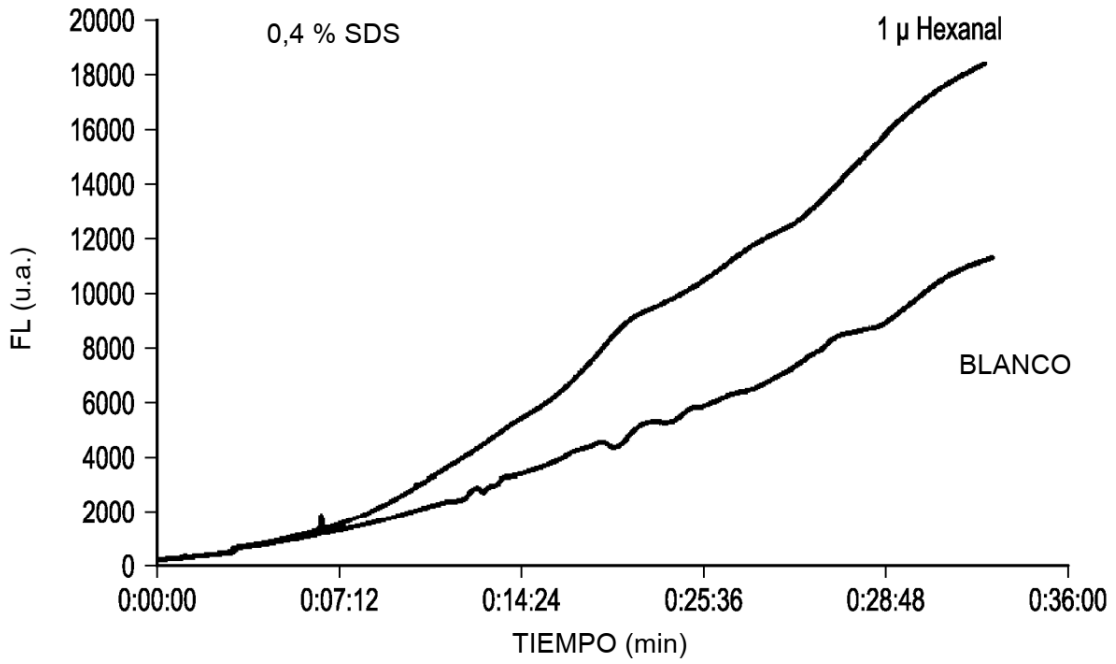


FIG. 33C

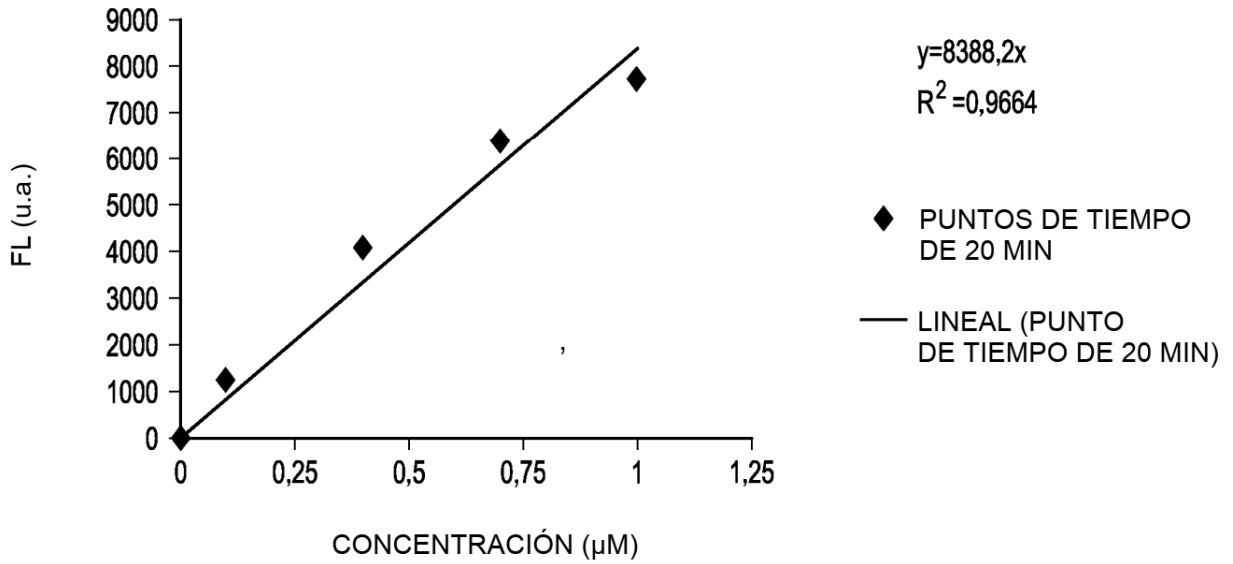


FIG. 34

Aldehído (n.º C)	Respuesta relativa a hexanal (cuentas 30 min)
C2	0,1275
C3	0,1248
C6	1,0000
C10	1,3041

FIG. 35

FIG. 36

Respuesta relativa al aldehído para pequeñas aminas aromáticas seleccionadas

