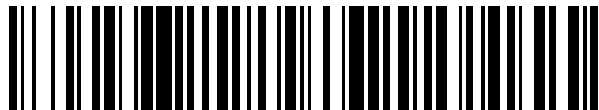


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 336**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2015 PCT/FR2015/051649**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15197962**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2015 E 15736559 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3157599**

54 Título: **Procedimiento de realización, en una sala de exposición, de una atmósfera cargada de alérgenos, homogénea y con parámetros elegidos**

30 Prioridad:

23.06.2014 FR 1455821

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

25.03.2020

73 Titular/es:

**ALYATEC (50.0%)
23 rue des Glacières
67000 Strasbourg, FR y
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
(HUS) (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DE BLAY, FRÉDÉRIC y
SANTAILLER, GÉRARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 750 336 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

- 5 Procedimiento de realización, en una sala de exposición, de una atmósfera cargada de alérgenos, homogénea y con parámetros elegidos
- La presente invención se refiere a un procedimiento de realización de una atmósfera cargada de alérgenos homogénea, cuyo contenido de alérgenos y el tamaño de dichos alérgenos se eligen y controlan en una sala de exposición a los alérgenos destinada a recibir a pacientes para una provocación alérgica en dichos pacientes.
- 10 La sala de exposición a los alérgenos es un recinto cerrado, del tipo EEC (denominado Environmental Exposure Chamber o European Exposure Chamber), conocido asimismo con el nombre de cámara para pruebas de alergia.
- Las alergias son una plaga mundial que afecta a más de una de cada cuatro personas en occidente. Se estima que de aquí a unos cuantos años, casi el 50 % de la población de los países desarrollados se verá afectada por al menos una enfermedad alérgica. Por ello, la investigación médica en el ámbito de las alergias y en concreto la relacionada con el desarrollo de medicamentos antialérgicos o de tratamientos de desensibilización es un sector que se está desarrollando considerablemente.
- 15 Para realizar estudios clínicos relacionados con la alergia o para evaluar la eficacia de nuevos medicamentos o de tratamientos de desensibilización, es indispensable observar la reacción de pacientes alérgicos cuando se ven expuestos a los alérgenos naturales.
- La realización de dichas observaciones en un medio natural, de manera científica y objetiva, es muy difícil a causa de las importantes fluctuaciones de la cantidad de alérgenos inhalados por un paciente en función, por ejemplo, de la estación, de las condiciones climáticas o de los lugares frecuentados por el paciente. Efectivamente, la cantidad de alérgenos naturalmente presentes en el aire ambiente es muy variable según por ejemplo, la región donde se encuentre, la temporada, las condiciones meteorológicas, en concreto la temperatura, la humedad o la presencia de viento, el momento del día o incluso la altura respecto del nivel del suelo.
- 20 Para poder evitar estos parámetros tan variados que fluctúan de manera difícilmente controlable, en la técnica anterior se desarrollaron dispositivos denominados cámaras para pruebas de alergia o EEC (European/Environmental Exposure Chamber).
- Estos dispositivos permiten recibir a uno o varios pacientes en un lugar cerrado en el que se difunde una cantidad controlada de alérgenos y observar científicamente su reacción fisiológica después de un tiempo de exposición más o menos largo. Los diferentes parámetros experimentales en el interior de la cámara deben ser constantes y estar controlados a lo largo de todo el experimento. Así se pueden realizar pruebas en condiciones reproducibles en varios pacientes o varias veces en un mismo paciente y obtener inmediatamente y de manera fiable resultados comparables unos con otros.
- 25 Tales dispositivos posibilitan las pruebas de inhalación de alérgenos en condiciones controladas cercanas al estado natural y reproducibles. Buscan garantizar resultados fiables, completos, comparables y utilizables científicamente en el marco de estudios clínicos. Así se pueden utilizar por ejemplo para probar *in vivo* la eficacia de tratamientos de desensibilización o de nuevos medicamentos antialérgicos y por ejemplo para determinar las dosis que hay que prescribir o la duración de la eficacia.
- 30 Así, se conoce por ejemplo la cámara para pruebas de alergia que se describe en la patente europea n.º EP 1335750 con el nombre de HORAK o las descritas en las solicitudes de patente FRAUNHOFER WO 2010/063714 y PATEL WO 2007/140601.
- 50 En estos dispositivos anteriores conocidos, hay una preocupación constante por la obtención de una concentración de alérgenos homogénea en toda la sala de exposición. Efectivamente, para obtener resultados fiables y explotables, es muy importante asegurarse de que los pacientes están expuestos a la misma concentración de alérgenos, sea cual sea su posición en la sala. Por tanto se han imaginado diferentes dispositivos de distribución y de reparto de los alérgenos en la sala de exposición a estos efectos en la técnica anterior.
- En la patente HORAK, se introduce por un lado el polvo de alérgeno mediante un distribuidor de partículas sólidas de aire comprimido colocado en el techo de la sala de exposición y, por otro lado, aire limpio desprovisto de alérgenos mediante toberas esféricas, independientes del distribuidor de partículas, también situadas en el techo pero en lugares diferentes y orientadas en direcciones diferentes para provocar una corriente de aire turbulenta.
- 60 Las turbulencias resultantes del aire limpio introducido arrastran las partículas sólidas de alérgenos en suspensión y provocan la distribución de estas últimas en la sala de exposición.
- 65 Sin embargo, un tal sistema de distribución no es muy satisfactorio. De hecho, es muy difícil homogeneizar partículas introducidas en forma seca. Las partículas de alérgenos sólidos son arrastradas por su peso y tienen tendencia a caer

hacia el suelo, creando así un gradiente de concentración en alérgenos en función de la altura respecto del nivel del suelo.

5 Para remediar esos inconvenientes, en las patentes FRAUNHOFER y PATEL se ha decidido utilizar una preparación líquida de alérgenos a partir de la cual se genera un aerosol. Una vez introducido en la sala de exposición, este aerosol se mezcla, mediante uno o varios ventiladores, con el aire ambiente que se encuentra en la sala de exposición y proviene de entradas de aire diferentes.

10 En este caso también, estos dispositivos presentan graves inconvenientes. La utilización de ventiladores es particularmente desventajosa. Efectivamente, la rotación de las palas de los ventiladores genera ondas de choques mecánicos susceptibles de degradar los alérgenos que son compuestos particularmente frágiles.

15 Además, un ventilador crea una mezcla de aire errática y no controlable. El reparto del aire agitado no es homogéneo en el espacio. Bajo el ventilador se encuentra una columna neutra en la que la agitación es casi inexistente, la cual, al contrario, es máxima en la periferia del ventilador. Por tanto, no se puede garantizar de ninguna manera una concentración homogénea en el tiempo y el espacio con tales dispositivos.

20 Se conoce, asimismo, la cámara de exposición descrita en la solicitud de patente JP 2010 063967 que busca igualmente proporcionar un dispositivo capaz de mantener una concentración uniforme y constante de una sustancia en el interior de una sala de exposición. Para ello, se envía la sustancia a la sala de exposición a través de una multitud de aberturas situadas en el techo de esta, y después se aspira fuera de la sala de exposición a través de una multitud de aberturas situadas en el techo de esta. La sustancia aspirada regresa hacia el dispositivo de inyección para volver a ser enviada a la sala de exposición, pues el dispositivo funciona en circuito cerrado.

25 Con un tal reciclaje de la sustancia inyectada, es imposible garantizar una concentración constante en el tiempo, porque la cantidad de sustancia presente en las emisiones no es controlable.

30 Además, para ser inyectada, la sustancia pasa a través de las palas de un ventilador, lo que supone un fuerte riesgo de dañar una sustancia frágil como los alérgenos. Todos estos dispositivos anteriores no permiten garantizar la obtención en toda la sala de exposición de una concentración en alérgenos predefinida, controlada, homogénea y sensiblemente constante. Por tanto, no permiten ajustar la cantidad de alérgenos inhalada por un paciente durante su exposición y asegurarse de que todos los pacientes presentes en la sala de exposición inhalen la misma cantidad de alérgenos, sea cual sea su posición en la sala de exposición.

35 Sin embargo, la obtención de este objetivo es una condición indispensable para poder garantizar la reproducibilidad de los resultados medidos y poder comparar válidamente los efectos de la exposición con los alérgenos en los diferentes pacientes o de una sesión a otra. Por ello, cabe poner en duda la fiabilidad y la validez científica de los estudios clínicos realizados mediante cámaras de pruebas de alergia de la técnica anterior.

40 Además, ninguno de estos dispositivos de la técnica anterior se interesa por el tamaño de las partículas de alérgenos enviadas a la sala de exposición. Sin embargo, se trata de un criterio muy importante en cuanto al desencadenamiento de las reacciones fisiológicas alérgicas en los pacientes.

45 Existe por tanto una necesidad real de un tal dispositivo y procedimiento que permita alcanzar tales objetivos en una cámara de prueba de alergia de este tipo.

50 Precisamente eso es lo que ofrece la invención, al mostrar un dispositivo y un procedimiento que permiten generar, en una sala de exposición, una atmósfera cargada de alérgenos cuyo contenido y tamaño de partículas son homogéneos en toda la sala, estables a lo largo de toda la exposición, controlados y corresponden a los valores previamente elegidos.

55 El procedimiento según la invención permite ventajosamente, y de manera completamente inédita en la técnica anterior, dirigir y controlar la exposición a los alérgenos a la que se someterán los pacientes presentes en la sala de exposición, tanto a nivel de la difusión de alérgenos, es decir, de la concentración en alérgenos del aire mezclado en la sala de exposición, como a nivel del perfil de estos alérgenos, es decir, del reparto de tamaño de las partículas alérgicas difundidas expresado en MMAD («Mass Médian Aerodynamic diameter» en inglés o «diámetro aerodinámico medio de la masa» en español).

60 Según el estudio realizado y el alérgeno estudiado, se fijan previamente los parámetros de exposición para la difusión y el perfil de los alérgenos que hay que obtener en la sala de exposición para reflejar, por ejemplo, las condiciones de exposición reales a este alérgeno en la naturaleza.

65 El procedimiento según la invención permite ventajosamente garantizar que estos parámetros previamente elegidos se obtendrán con tolerancias razonables en toda la sala de exposición y a lo largo de toda la exposición.

Para ello, la invención proporciona un procedimiento de realización, en una sala de exposición a los alérgenos, de una

atmósfera cargada de alérgenos, homogénea y cuya concentración en alérgenos $C_{\text{exposición}}$ y MMAD (diámetro aerodinámico medio de la masa) de alérgenos $D_{\text{exposición}}$ se eligen y controlan previamente.

5 Según la invención, el procedimiento se lleva a cabo mediante un dispositivo de nebulización por ultrasonidos, a partir de una composición acuosa de alérgenos y de un flujo de aire desprovisto de alérgenos que presenta un caudal d_{aire} constante.

El procedimiento según la invención comprende las siguientes etapas:

- 10 - se eligen los valores $C_{\text{exposición}}$ y $D_{\text{exposición}}$ que se desean obtener dentro de la tolerancia en la atmósfera de la sala de exposición;
- en función del valor $D_{\text{exposición}}$ elegido, se determina la frecuencia F a la que se debe hacer funcionar el dispositivo de nebulización por ultrasonidos y la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ que debe presentar la composición acuosa de alérgenos para obtener en la atmósfera de la sala de exposición un MMAD de los alérgenos correspondiente al valor $D_{\text{exposición}}$ elegido dentro de la tolerancia;
- 15 - en función del valor $C_{\text{exposición}}$ elegido, del caudal d_{aire} que presenta el flujo de aire desprovisto de alérgenos, del rendimiento del dispositivo de nebulización por ultrasonidos y de la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ determinada, se determina el caudal $d_{\text{composición}}$ con el que se debe introducir la composición acuosa de alérgenos en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos, para obtener en la atmósfera de la sala de exposición una concentración de alérgenos correspondiente al valor $C_{\text{exposición}}$ elegido dentro de la tolerancia;
- 20 - se suministra o se prepara la composición acuosa de alérgenos con la concentración en alérgenos $C_{\text{composición}}$ determinada;
- se introduce con el caudal $d_{\text{composición}}$ determinado la composición acuosa de alérgenos en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos que funciona a la frecuencia F determinada;
- 25 - se produce, a partir de la composición acuosa de alérgenos y mediante el dispositivo de nebulización por ultrasonidos, un nebulizado húmedo, formado de gotas de composición acuosa de alérgenos en suspensión en el aire;
- se seca el nebulizado húmedo mediante un flujo de aire de secado para obtener un nebulizado seco, formado por partículas de alérgenos solidas en suspensión en el aire;
- 30 - se mezcla, fuera de la sala de exposición, el nebulizado seco con el flujo de aire desprovisto de alérgenos que presenta el caudal d_{aire} para obtener un flujo de aire cargado de alérgenos;
- se introduce en la sala de exposición el flujo de aire cargado de alérgenos, a través de al menos una boca de difusión situada en la parte alta de la sala de exposición;
- 35 - se aspira el flujo de aire cargado de alérgenos fuera de la sala de exposición a través de al menos una boca de evacuación situada en la parte baja de la sala de exposición.

Además, según un modo de realización preferido de la invención, se realizan mediciones particulares continuamente para vigilar que no se sobrepasen los umbrales de seguridad.

- 40 Además, según un modo de realización preferido de la invención, se realiza un proceso de calificación que comprende al menos una de las siguientes etapas:
- se mide la concentración y el MMAD de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición para controlar que corresponden respectivamente a los valores $C_{\text{exposición}}$ y $D_{\text{exposición}}$ elegidos dentro de la tolerancia;
- 45 - se mide el rendimiento del dispositivo de nebulización por ultrasonidos en las condiciones de funcionamiento que corresponden a la aplicación del procedimiento;
- se utilizan varias bocas de evacuación repartidas en diferentes lugares de la parte baja de la sala de exposición y se elige el número, el emplazamiento y/o la abertura de las bocas de evacuación utilizadas para aspirar el flujo de aire cargado de alérgenos, para obtener una difusión homogénea de dicho flujo de aire cargado de alérgenos en toda la sala de exposición.
- 50

Según un modo de realización preferido del procedimiento, se prepara la composición acuosa de alérgenos con la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ determinada, y se verifica su concentración de alérgenos mediante la técnica ELISA.

- 55 Según un modo de realización preferido del procedimiento, la medición del rendimiento del dispositivo de nebulización por ultrasonidos se hace por extracción del nebulizado seco durante una duración determinada; por puesta en solución del nebulizado seco extraído y medición de la concentración $C_{\text{extracción}}$ de esta solución mediante la técnica ELISA; mediante el cálculo de la cantidad de alérgenos que se encuentran en la extracción a partir de la concentración $C_{\text{extracción}}$ medida; y por comparación de la cantidad de alérgenos que se encuentra en la extracción con la cantidad de alérgenos introducida en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos durante ese mismo tiempo, calculada a partir de la concentración $C_{\text{composición}}$ y del caudal $d_{\text{composición}}$.
- 60

- 65 Según un modo de realización preferido del procedimiento, la medición de la concentración de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición se realiza por extracción aeráulica y después por dosificación de la extracción mediante la técnica ELISA.

5 Según un modo de realización preferido del procedimiento, se procede a ajustes de la concentración de alérgenos en $C_{\text{exposición}}$ o del caudal $d_{\text{exposición}}$, si la concentración o el MMAD de los alérgenos medidos en la atmósfera de la sala de exposición durante el proceso de calificación no corresponden respectivamente a los valores $C_{\text{exposición}}$ o $D_{\text{exposición}}$ elegidos dentro de la tolerancia.

10 Según un modo de realización preferido del procedimiento, se mide a la altura de cada sillón que hay en la sala de exposición, la concentración de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición o la dosis total de partículas de alérgenos recibidas en este lugar durante la exposición.

15 La invención muestra asimismo un sistema de exposición a los alérgenos que comprende una sala de exposición a los alérgenos, y es apto para producir en esta sala de exposición una atmósfera cargada de alérgenos, homogénea y cuya concentración en alérgenos $C_{\text{exposición}}$ y MMAD (diámetro aerodinámico medio de la masa) de los alérgenos $D_{\text{exposición}}$ pueden elegirse previamente.

Este sistema de exposición a los alérgenos comporta:

- 20 - un dispositivo de nebulización por ultrasonidos, ajustado para trabajar a una frecuencia F adaptada respecto del valor de $D_{\text{exposición}}$ elegido, y que comprende una zona de preparación de un nebulizado húmedo a partir de una composición acuosa de alérgenos, y una entrada de aire de secado por el cual se lleva un flujo de aire de secado en contacto con el nebulizado húmedo para secarlo y formar así un nebulizado seco de alérgenos;
- una composición acuosa de alérgenos preparada o suministrada con una concentración $C_{\text{composición}}$ dependiente del valor $D_{\text{exposición}}$ elegido y de la frecuencia F ;
- 25 - un medio de introducción, con un caudal ajustable, de la composición acuosa de alérgenos en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos;
- una zona de mezcla, separada de la sala de exposición, que comunica por un lado con la salida del dispositivo de nebulización por ultrasonidos y por otro lado con una llegada de un flujo de aire desprovisto de alérgenos de caudal constante, y en la cual se realiza la mezcla entre el nebulizado seco y el flujo de aire desprovisto de alérgenos para obtener un flujo de aire cargado de alérgenos;
- 30 - al menos una boca de difusión situada en la parte alta de la sala de exposición, que comunica con la cámara de mezcla y por la cual el flujo de aire cargado de alérgenos penetra en la sala de exposición;
- varias bocas de evacuación que permiten aspirar el flujo de aire cargado de alérgenos fuera de la sala de exposición, repartidas en diferentes lugares en la parte baja de la sala de exposición, y cuya abertura puede cerrarse y regularse independientemente las unas de las otras.

35 Según un modo de realización de la invención, el sistema de exposición a los alérgenos comporta al menos un dispositivo de medición particular que permite vigilar continuamente que no se excedan los umbrales de seguridad o medir el MMAD de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición.

40 Este dispositivo de medición particular es preferiblemente un contador de partículas por láser o por cámara.

Según un modo de realización de la invención, el sistema de exposición a los alérgenos comporta un colector de aerosol que permite realizar una extracción del nebulizado seco por extracción aeráulica, o una placa fría que permite realizar una extracción del nebulizado seco por condensación de este.

45 Según un modo de realización de la invención, el sistema de exposición a los alérgenos comporta al menos un dispositivo de medición de la concentración de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición.

50 Otras características y ventajas de la invención aparecerán con la lectura de la descripción detallada que sigue, descripción hecha en referencia a los dibujos adjuntos en los que:

- la figura 1 es una vista superior esquemática de conjunto de un ejemplo de sistema de exposición a los alérgenos según la invención;
- 55 - la figura 2 es una vista esquemática en corte transversal de un ejemplo de sistema de exposición según la invención;
- la figura 3 es un organigrama general que ilustra un ejemplo de procedimiento según la invención.

60 En las figuras 1 y 2 se ha representado el plano general de un ejemplo de realización de un sistema de exposición a los alérgenos 1 según la invención.

Este sistema de exposición a los alérgenos 1 comprende varias habitaciones, una de las cuales es una sala de exposición 2 que está destinada a recibir a los pacientes que hay que se observar y en la que se puede realizar, en presencia o en ausencia de pacientes, mediante el procedimiento según la invención, una atmósfera con un contenido de alérgenos controlado y cuyo reparto de tamaño está perfectamente dirigido.

65 La sala de exposición 2 es un recinto confinado, cuya presión ambiente es inferior a la presión de referencia (que es

la de las estancias que rodean el sistema de exposición 1) y a la del resto del sistema de exposición 1.

El tamaño y la forma de la sala de exposición 2 dependen del lugar de implantación del sistema, de las limitaciones técnicas que hay que respetar y de los deseos de los usuarios.

5 Contiene uno o varios sillones 3 en los que los pacientes pueden sentarse cómodamente a lo largo de toda la exposición.

10 Una esclusa de entrada 4 y una esclusa de salida 5 presurizadas respecto de la sala de exposición 2 y respecto del exterior, permiten entrar y salir de la sala de exposición 2 sin que se produzca contaminación por los alérgenos en el exterior del sistema de exposición a los alérgenos 1. Estas esclusas 4 y 5 permiten asimismo impedir que los contaminantes externos (otros alérgenos, compuestos químicos) entren en la sala de exposición 2.

15 Una sala de control 6 asimismo presurizada respecto de la sala de exposición 2 y respecto del exterior, permite a los operarios ajustar y controlar los diferentes parámetros de experimentación y vigilar la sala de exposición 2.

20 El sistema de exposición a los alérgenos 1 puede comportar además un laboratorio 7 en el que se prepara una composición acuosa de alérgenos 8 utilizada en el marco del procedimiento según la invención. Este laboratorio 7 está equipado de manera que permite esta preparación con toda seguridad.

El sistema 1 comporta asimismo un dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9, que por ejemplo está dispuesto en la sala de control 6 y que permite preparar un nebulizado seco 10 de alérgenos a partir de la composición acuosa de alérgenos 8 inicialmente en forma líquida.

25 Según un modo de realización preferido de la invención, el dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 es un atomizador por ondas capilares.

30 Comprende una zona de preparación 34 de un nebulizado húmedo a partir de la composición acuosa de alérgenos 8, y una entrada de aire de secado 35 por la cual se lleva un flujo de aire de secado 30 en contacto con el nebulizado húmedo para secarlo y formar así el nebulizado seco 10 de alérgenos. En el ejemplo representado en la figura 2, la composición acuosa de alérgenos 8 preparada en el laboratorio 7 se vierte en un depósito 11, y después se envía al dispositivo de nebulización por ultrasonidos mediante una bomba 12.

35 El nebulizado seco 10 obtenido se mezcla con un flujo de aire desprovisto de alérgenos 13 fuera de la sala de exposición, en una zona de mezcla separada de la sala de exposición 2 y formada preferiblemente por una cámara de mezcla 14.

40 Se trata de un volumen hueco, delimitado por paredes 15 que forman un cajón, distinto y separado de la sala de exposición 2 y asimismo distinto y separado del conducto de llegada de aire, por ejemplo, situado en el falso techo parcialmente por encima de la sala de exposición 2 y de la sala de control 6.

45 Esta cámara de mezcla 14 comporta al menos una entrada de alérgenos 16 que comunica con la salida del dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 y por el cual penetra el nebulizado seco 10, y al menos una entrada de aire 17 por la cual llega el aire desprovisto de alérgenos 13 destinado a ventilar la sala de exposición 2.

50 Esta entrada de aire 17 comunica con un conducto de llegada de aire 18 preferentemente equipado con un dispositivo de filtración 19 adaptado, por ejemplo un cajón filtrante encastrable o en un conducto, que impide que otros alérgenos, partículas indeseables o incluso ciertos contaminantes químicos penetren en la cámara de mezcla 14 y por consiguiente en la sala de exposición 2.

El tamaño de este dispositivo de filtración 19, en concreto su superficie filtrante, está definido en función del caudal d_{aire} del flujo de aire desprovisto de alérgenos 13 entrante y por tanto del volumen de la sala de exposición 2 que se tiene que ventilar.

55 Efectivamente, el caudal d_{aire} del flujo de aire desprovisto de alérgenos 13 debe ser proporcional al volumen de la sala de exposición 2, para garantizar una agitación satisfactoria en la sala de exposición, y preferentemente conforme a la norma 14644-1 permitiendo así obtener para la sala de exposición 2 una clasificación particular fuera de la exposición de clase ISO8.

60 En la cámara de mezcla 14, el flujo de aire 13 que llega por la entrada de aire 17 desemboca en una zona de entrada cuya sección es más importante que la del conducto de llegada de aire 18. Constituye así una ampliación respecto a este conducto de llegada de aire 18, que provoca una dilatación por expansión del flujo de aire desprovisto de alérgenos 13 cuando penetra en la cámara. La velocidad del flujo de aire 13 se ralentiza entonces.

65 El flujo de aire 13 ralentizado arrastra entonces el nebulizado seco 10 que llega por la entrada de alérgenos 16.

5 Dada la disposición relativa de las entradas de aire 17 y de alérgenos 16, la forma y el tamaño limitados de la cámara de mezcla 14, la presurización de la cámara de mezcla 14 por la entrada de aire desprovisto de alérgenos 13 y la reducción de la velocidad del flujo de aire 13 en su entrada en la cámara de mezcla, dentro de la cámara de mezcla 14 se crean microturbulencias que permiten realizar una mezcla suave y satisfactoria del nebulizado seco 10 con el flujo de aire desprovisto de alérgenos 13 sin que sea necesario añadir un dispositivo de mezcla como un ventilador u otro.

10 Con esta mezcla del nebulizado seco 10 y del flujo de aire desprovisto de alérgenos 13, se obtiene un flujo de aire cargado de alérgenos 20 que se introduce en la sala de exposición 2 a través de una o varias bocas de difusión 21 que se encuentran en la parte alta de la sala de exposición.

15 El experto en la materia elige el número, el tamaño, la disposición y la orientación de estas bocas de difusión 21 en función del tamaño, del aforo y de la forma de la sala de exposición 2. En función de los parámetros geométricos de la sala de exposición 2, la o las bocas de difusión 21 están dispuestas de manera que garanticen una distribución homogénea del flujo de aire cargado de partículas con alérgenos 20 en toda la sala de exposición 2, sin dirección preferente ni zona preferida.

20 Estas bocas de difusión 21 pueden eventualmente estar equipadas con una rejilla o cualquier otro dispositivo apropiado que permita orientar o ajustar el flujo de aire cargado de partículas de alérgenos 20 sin romperlo, ni dañar las partículas de alérgenos.

25 Según la invención, la sala de exposición 2 está equipada con varias bocas de evacuación 22 que permiten aspirar el flujo de aire cargado de alérgenos 20 fuera de la sala de exposición 2 de manera que ponen en circulación el aire presente en la sala de exposición 2 y así realizan una ventilación de esta sala de exposición 2.

Estas bocas de evacuación 22 están dispuestas en diferentes lugares en la parte baja de la sala de exposición 2 y están repartidas preferentemente alrededor de la sala de exposición 2.

30 Estas bocas de evacuación 22 presentan una abertura ajustable independientemente las unas de las otras, por ejemplo mediante una válvula tipo iris. Así pueden estar, cada una e independientemente las unas de las otras, completamente cerradas, completamente abiertas o parcialmente abiertas con un grado de abertura elegido, para homogeneizar la distribución del flujo en toda la sala de exposición 2.

35 El sistema de exposición a los alérgenos 1 representado comporta asimismo sensores como los 23, dispuestos en los lugares apropiados del sistema y por ejemplo en la sala de exposición 2, preferentemente a la altura de cada sillón 3, y/o en la cámara de mezcla 14 según la cadena metrológica que se detallará a continuación. Estos sensores 23 están unidos a dispositivos de medición tales como los 24 por ejemplo situados en la sala de control 6.

40 Puede tratarse entonces, por ejemplo, de un sensor de temperatura, de presión o de humedad, de un sensor conectado a un dispositivo de medición particular o de un dispositivo de extracción, tal como por ejemplo un colector de aerosol o una placa fría de condensación o de cualquier otro sensor útil para vigilar, controlar o pilotar el desarrollo del procedimiento según la invención.

45 Puede tratarse asimismo de un dispositivo 36 de medición de la concentración de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición, por ejemplo, en forma de un dispositivo de medición portátil que permita medir en cualquier lugar de la sala de exposición, o incluso de uno o varios dispositivos de medición fija situados cerca o a la altura de uno, de varios o de cada sillón que equipan la sala de exposición.

50 Como se representa en la figura 1, el sistema de exposición a los alérgenos 1 puede comprender además una habitación técnica 25 en la que se encuentren por ejemplo los aparatos 26 necesarios para la ventilación, la humidificación, la climatización y/o el calentamiento de las diferentes piezas del sistema de exposición a los alérgenos 1 o cualquier otro equipo o material voluminoso necesario para el funcionamiento del sistema 1.

55 El conjunto puede completarse con una sala de recepción y de espera 27 para los pacientes.

Este sistema de exposición a los alérgenos 1 permite poner en marcha el procedimiento según la invención que se va a describir con más detalle a continuación, en referencia al organigrama de la figura 3.

60 Cuando se quiere conseguir en la sala de exposición 2 una atmósfera cargada de alérgenos, homogénea y cuyos parámetros relativos a los alérgenos se eligen y controlan, se puede utilizar ventajosamente el procedimiento según la invención que necesita, como se ha dicho anteriormente, la utilización de un dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9, una composición acuosa de alérgenos 8 y un flujo de aire desprovisto de alérgenos 13 de caudal d_{aire} impuesto por el volumen de la sala de exposición 2.

65 Para ello, se comienza por definir una consigna 28 sobre los parámetros relativos a los alérgenos que se desea obtener en la atmósfera que se va a realizar en la sala de exposición 2. Se elige así la concentración de alérgenos, denominada

ES 2 750 336 T3

$C_{\text{exposición}}$ y el diámetro aerodinámico medio en la masa o MMAD de los alérgenos, denominado $D_{\text{exposición}}$, que se desea obtener en la sala de exposición 2 dentro de la tolerancia.

5 Así se puede elegir por ejemplo para $C_{\text{exposición}}$ un valor sensiblemente igual a 60 ng/m^3 de aire difundido con una tolerancia del 20 %, y para $D_{\text{exposición}}$ un valor sensiblemente igual a $10 \text{ }\mu\text{m}$ con una tolerancia del 20 %.

En función de los valores de consigna elegidos, se determinan a continuación los diferentes parámetros de funcionamiento del sistema que permitirán alcanzar esta consigna.

10 A partir del valor $D_{\text{exposición}}$ elegido, se determina la frecuencia F a la que se debe hacer funcionar el dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 y la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ que debe presentar la composición acuosa de alérgenos 8.

15 Efectivamente, se ha demostrado que cuando se nebuliza agua mediante un dispositivo de nebulización por ultrasonidos, el tamaño de las gotas de agua obtenidas depende únicamente de la frecuencia de trabajo del dispositivo de nebulización.

20 Cuando se sustituye el agua por una composición acuosa de partículas en solución o en suspensión en agua, las partículas se arrastran en esas gotas de agua nebulizadas, formando así un nebulizado húmedo. Después del secado de este nebulizado húmedo, se obtiene un nebulizado seco 10 que ya solo contiene las partículas en suspensión en el aire.

25 En este nebulizado seco, el tamaño de las partículas en suspensión depende del tamaño de las gotas de agua del nebulizado húmedo (por tanto de la frecuencia de trabajo del dispositivo de nebulización) y de la concentración de estas partículas en la composición acuosa inicial.

30 En el marco del procedimiento según la invención, el valor $D_{\text{exposición}}$ elegido para el MMAD permite determinar la gama de frecuencia que hay que prever para el dispositivo de nebulización 9 y elegir un dispositivo que funcione a una frecuencia F adaptada respecto de esta gama.

A partir de los valores $D_{\text{exposición}}$ elegida y F determinada, se puede calcular la concentración $C_{\text{composición}}$ que debe presentar la composición acuosa de alérgenos 8 antes de su introducción en el dispositivo de nebulización 9.

35 Para obtener en la sala de exposición 2 una concentración de alérgenos correspondiente al valor $C_{\text{exposición}}$ elegido dentro de la tolerancia, basta con calcular el caudal $d_{\text{composición}}$ con el que se debe introducir la composición acuosa de alérgenos 8 en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9, con ayuda del valor $C_{\text{exposición}}$ elegido, del caudal d_{aire} que presenta el flujo de aire desprovisto de alérgenos 13, del rendimiento del dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 (que puede estimarse, calcularse, deducirse de los datos técnicos comunicados por el fabricante, o preferentemente determinado en un proceso previo de calificación del procedimiento (como se verá más adelante) y de la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ calculada anteriormente.

Una vez determinados los parámetros de funcionamiento, se suministra o se prepara la composición acuosa de alérgenos 8 con una concentración que corresponde al valor $C_{\text{composición}}$ calculado.

45 Según la naturaleza del alérgeno utilizado, esta composición puede ser una solución o una suspensión de partículas de alérgenos en agua o eventualmente en suero fisiológico.

Se prepara preferentemente a partir de un extracto de alérgenos liofilizado, o de un extracto líquido de alérgenos.

50 Una vez realizada la preparación con la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ determinada o cuando se suministra una composición acuosa de alérgeno directamente a la concentración adecuada, se puede comprobar ventajosamente su concentración de alérgenos mediante la técnica ELISA. Así se puede realizar un ajuste de concentración si es necesario antes de pasar a la siguiente etapa del procedimiento. Esta etapa de control de la concentración aparece con la referencia 29 en el organigrama de la figura 3.

55 Se introduce entonces la composición acuosa de alérgeno 8 de concentración $C_{\text{composición}}$ en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 con el caudal $d_{\text{composición}}$ calculado. Para ello se utiliza cualquier medio apropiado que permita introducir la composición con un caudal elegido y preferentemente regulable. Se utilizará por ejemplo una bomba 12 de caudal regulable, en concreto una bomba peristáltica y de preferencia una bomba peristáltica con un motor controlado paso a paso que permite controlar con precisión el caudal del líquido introducido.

60 El dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9, que es preferentemente un atomizador por ondas capilares, se ajusta para trabajar con la frecuencia F previamente determinada con una potencia P dependiente del material utilizado.

65 Con ayuda de este dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9, a partir de la composición acuosa de alérgenos 8 introducida, se produce un nebulizado húmedo formado por gotas de composición acuosa de alérgenos en suspensión

en el aire.

5 Se envía un flujo de aire de secado 30, de bajo caudal, a este nebulizado húmedo para arrastrarlo y secarlo por evaporación del agua contenida en las gotas. Después del secado, se obtiene un nebulizado seco 10, formado por partículas de alérgenos sólidas en suspensión en el aire.

Se mezcla así este nebulizado seco 10 con el flujo de aire desprovisto de alérgenos 13 previsto para ventilar la sala de exposición 2 con el caudal d_{aire} . Se obtiene así un flujo de aire cargado de alérgenos 20.

10 Esta mezcla se realiza fuera de la sala de exposición 2 y preferentemente en una cámara de mezcla 14 separada de la sala de exposición 2.

15 Como el caudal del flujo de aire de secado 30 es bajo, el caudal del nebulizado seco 10 es despreciable respecto del flujo de aire desprovisto de alérgenos 13. El flujo de aire cargado de alérgenos 20 obtenido presenta por tanto asimismo un caudal sensiblemente igual a d_{aire} .

20 Se introduce este flujo de aire cargado de alérgenos 20 en la sala de exposición 2, a través de la o las bocas de difusión 21 que se sitúan en la parte alta de la sala de exposición 2, y se aspira de nuevo fuera de la sala de exposición 2 a través de las bocas de evacuación 22 que se encuentran repartidas en la parte baja de la sala de exposición 2, garantizando así la ventilación de la sala de exposición 2.

25 Gracias al procedimiento según la invención, el flujo de aire cargado de alérgenos 20 que se introduce en la sala de exposición 2 presenta las características inicialmente elegidas como consigna, es decir, una concentración de alérgenos correspondiente a $C_{exposición}$ dentro de la tolerancia y un diámetro aerodinámico medio en la masa (MMAD) de los alérgenos correspondiente a $D_{exposición}$ dentro de la tolerancia.

30 La obtención de estos valores de consigna en la sala de exposición 2 se controla preferentemente mediante una cadena metrológica completa, que puede comportar a la vez mediciones efectuadas durante un procedimiento previo de calificación del procedimiento 31 y mediciones de control continuas 32.

Previamente, se realiza preferentemente un proceso de calificación que permite calibrar el procedimiento y el sistema 1 según la invención y ajustar los diferentes parámetros de funcionamiento de este sistema en función de los resultados obtenidos de este proceso de calificación 31.

35 Durante este proceso de calificación, en concreto, se puede mejorar la homogeneización de la distribución del flujo de aire cargado de alérgenos 20 en la sala de exposición 2 mediante un ajuste de la abertura de las bocas de evacuación 22.

40 Se ajusta así independientemente cada una de las bocas de evacuación 22, al tiempo que se mantiene constante el caudal total de aire aspirado por el conjunto de bocas de evacuación 22 para que se mantenga conforme al valor total de aspiración predefinido para garantizar una tasa de agitación satisfactoria de la sala de exposición 2 y una puesta en depresión de esta sala respecto del resto del sistema 1 por motivos de seguridad.

45 Se pueden elegir las bocas de evacuación 22 que se utilizarán y las que se cerrarán, así como el grado de abertura de cada una de las bocas de evacuación 22 para obtener en la sala de exposición 2 una difusión lo más homogénea posible sin dirección ni zona preferida. Así, se optimiza la homogeneización de la difusión en función de las particularidades geométricas específicas de la sala de exposición 2.

50 Durante el proceso de calificación, se puede medir asimismo el rendimiento del dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 en las condiciones de funcionamiento que corresponderán a la exposición particular considerada, es decir con la potencia y la frecuencia determinadas para el dispositivo de nebulización 9 y con la naturaleza del alérgeno, la concentración $C_{composición}$ y el caudal $d_{composición}$ que se utilizarán para esta exposición específica.

55 Para medir este rendimiento, se puede extraer preferentemente una extracción del nebulizado seco 10 durante una duración determinada, poner en solución el nebulizado seco 10 extraído y a continuación medir la concentración $O_{extracción}$ de esta solución mediante la técnica ELISA: Se calcula entonces la cantidad de alérgenos que se encuentra en la extracción a partir de la concentración $C_{extracción}$ medida y se compara la cantidad de alérgenos que se encuentra en la extracción con la cantidad de alérgenos introducida en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 durante el mismo tiempo, calculada a partir de la concentración $C_{composición}$ y del caudal $d_{composición}$.

60 La extracción del nebulizado seco 10 se realiza después del dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9, justo después de su salida o en la cámara de mezcla 14, si el sistema de exposición a los alérgenos 1 comporta una, de preferencia a la entrada de esta.

65 La extracción del nebulizado seco 10 puede realizarse mediante cualquier medio apropiado imaginable por el experto en la materia, por ejemplo por extracción aerúlica mediante un colector de aerosol o por condensación del nebulizado

seco 10 sobre una placa fría. La extracción obtenida se dosifica a continuación en laboratorio mediante la técnica ELISA.

5 En el primer caso, el nebulizado seco 10 se aspira durante una duración precisa determinada, y después se conduce a un filtro adaptado para retener las partículas de alérgenos. A continuación, se eluye dicho filtro y la solución restante se dosifica con el método ELISA.

10 En el segundo caso, se introduce una placa fría que se interpone sobre el trayecto del nebulizado seco durante una duración precisa determinada, y después se retira esta placa fría y se recupera la solución condensada de la placa para someterla a una dosificación química de tipo ELISA.

15 Al compara la cantidad de alérgenos presente en la extracción deducida de los resultados del análisis ELISA con la cantidad de alérgenos introducida en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 durante la misma duración precisa, se puede calcular el rendimiento del dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9 en estas condiciones particulares de funcionamiento.

Durante el proceso de calificación, se controla que llegue a obtener, con los parámetros de funcionamiento determinados, los valores fijados por consigna en la sala de exposición.

20 Se mide así la concentración de alérgenos en la sala de exposición 2 para controlar que corresponda al valor $C_{\text{exposición}}$ elegido dentro de la tolerancia.

25 Para ello, se realiza una extracción en la sala de exposición mediante cualquier medio apropiado imaginable por el experto en la materia y preferentemente por extracción aerúlica mediante un colector de aerosol como se ha explicado anteriormente. La extracción obtenida se dosifica a continuación en laboratorio mediante la técnica ELISA.

Esta medición puede realizarse en cualquier lugar de la sala de exposición 2, por ejemplo mediante un dispositivo de medición portátil.

30 La medición en la sala de exposición 2 de la concentración en alérgenos de la atmósfera de inhalación puede, además o alternativamente, realizarse a nivel de cada sillón 3 para tener una medición local de esta concentración y poder realizar una cartografía general de la exposición.

35 Se realizan asimismo mediciones particulares mediante cualquier medio apropiado y preferentemente mediante uno o varios contadores de partículas 33 adaptados al tamaño de los alérgenos. Se trata preferentemente de un contador óptico de partículas, preferentemente por láser y por ejemplo un contador de partículas de seis canales o un espectrómetro de medición del diámetro aerodinámico de las partículas, o incluso de un contador de partículas por cámara.

40 Estos contadores de partículas permiten medir la tasa particular (número de partículas por m^3) y la distribución granulométrica (tamaño de las partículas). Un tratamiento estadístico de estos resultados permite obtener el MMAD de las partículas.

45 Las mediciones se realizan con ayuda de una o varias sondas de captación, preferentemente sondas, dispuestas en los puntos de medición deseados y conectadas mediante un tubo a un contador de partículas 33. Según el ejemplo de realización representado en la figura 2 se trata por ejemplo de los sensores 23 conectados al dispositivo de medición 24.

50 Estas mediciones particulares se realizan en uno o varios lugares del sistema de exposición a los alérgenos 1, de preferencia en la cámara de mezcla 14 y en la sala de exposición 2, preferentemente a nivel de cada sillón 3.

55 Estas mediciones particulares se realizan durante el proceso de calificación 31 para calibrar el sistema verificando que el MMAD de los alérgenos presentes en la atmósfera de la sala de exposición corresponde al valor de consigna $D_{\text{exposición}}$ elegido dentro de la tolerancia.

60 Ventajosamente pueden realizarse asimismo continuamente durante el funcionamiento del sistema de exposición a los alérgenos 1 en presencia o en ausencia de pacientes, para vigilar continuamente que no se sobrepasan ciertos umbrales de seguridad. En caso de sobrepasarlos, se pueden activar procedimientos de seguridad si es necesario, como la detención del procedimiento o la evacuación de la sala de exposición 2.

65 Estas mediciones continuas pueden permitir asimismo medir el MMAD mediante los alérgenos presentes en la sala de exposición 2 durante toda la exposición, o conocer su valor en cada momento según el dispositivo de recuento utilizado.

Cuando se realiza una medición a nivel de cada sillón 3, se pueden conocer ventajosamente los parámetros de exposición relativos a cada uno de estos lugares y conocer así por ejemplo la dosis total de partículas de alérgenos a

la que se ha expuesto un paciente que se encuentre en un sillón durante la exposición, con su distribución granulométrica y su MMAD.

5 Si los resultados obtenidos durante el proceso de calificación del procedimiento 31 no son conformes a los valores de consigna, se procede a ajustar los diferentes parámetros de funcionamiento del sistema y se reiteran las mediciones del proceso de calificación hasta la obtención de los valores de consigna dentro de la tolerancia.

10 Según la naturaleza del resultado no conforme, se puede proceder a un ajuste de la concentración en alérgenos $C_{\text{composición}}$ de la composición acuosa de alérgenos 8 y/o del caudal $d_{\text{composición}}$ con el que se introduce la composición acuosa de alérgenos 8 en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9.

Cuando sea posible con el material utilizado, se puede ajustar si es necesario la potencia del dispositivo de nebulización por ultrasonidos 9.

15 Cuando los resultados obtenidos son conformes a los valores de consigna y son reproducibles, el proceso de calificación del proceso 31 termina y puede comenzar la exposición.

20 Gracias al proceso según la invención, la atmósfera cargada de alérgenos realizada en la sala de exposición, presenta ventajosamente una muy buena homogeneidad con una concentración de alérgenos y un MMAD de los alérgenos sensiblemente constantes y que corresponden a los valores de consigna elegidos dentro de la tolerancia. Un tal resultado no se puede obtener con ninguno de los sistemas conocidos en la técnica anterior.

25 De manera evidente, la invención no se limita a los modos de realización preferentes descritos anteriormente y representados en las diferentes figuras, el experto en la materia puede aportar numerosas modificaciones e imaginar otras variantes sin salirse ni del alcance ni del marco de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de realización, en una sala de exposición (2) a los alérgenos, de una atmósfera cargada de alérgenos, homogénea y cuya concentración en alérgenos $C_{\text{exposición}}$ y MMAD (diámetro aerodinámico medio de la masa) de alérgenos $D_{\text{exposición}}$ se eligen y controlan previamente, procedimiento **caracterizado**
- 5 **porque** se lleva a cabo mediante un dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9), a partir de una composición acuosa de alérgenos (8) y de un flujo de aire desprovisto de alérgenos (13) que presenta un caudal d_{aire} constante;
- 10 **porque** comprende las siguientes etapas:
- se eligen los valores $C_{\text{exposición}}$ y $D_{\text{exposición}}$ que se desean obtener dentro de la tolerancia en la atmósfera de la sala de exposición (2);
 - en función del valor $D_{\text{exposición}}$ elegido, se determina la frecuencia F a la que se debe hacer funcionar el dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9) y la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ que debe presentar la composición acuosa de alérgenos (8), para obtener en la atmósfera de la sala de exposición un MMAD de los alérgenos correspondiente al valor $D_{\text{exposición}}$ elegido dentro de la tolerancia;
 - en función del valor $C_{\text{exposición}}$ elegido, del caudal d_{aire} que presenta el flujo de aire desprovisto de alérgenos (13), del rendimiento del dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9) y de la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ determinada, se determina el caudal $d_{\text{composición}}$ con el que se debe introducir la composición acuosa de alérgenos (8) en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9) para obtener en la atmósfera de la sala de exposición una concentración de alérgenos correspondiente al valor $C_{\text{exposición}}$ elegido dentro de la tolerancia;
 - se suministra o se prepara la composición acuosa de alérgenos (8) con la concentración en alérgenos $C_{\text{composición}}$ determinada;
 - se introduce con el caudal $d_{\text{composición}}$ determinado la composición acuosa de alérgenos (8) en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9) que funciona a la frecuencia F determinada;
 - se produce, a partir de la composición acuosa de alérgenos (8) y mediante el dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9), un nebulizado húmedo, formado de gotas de composición acuosa de alérgenos en suspensión en el aire;
 - se seca el nebulizado húmedo mediante un flujo de aire de secado (30) para obtener un nebulizado seco (10), formado por partículas de alérgenos sólidas en suspensión en el aire;
 - se mezcla, fuera de la sala de exposición (2), el nebulizado seco (10) con el flujo de aire desprovisto de alérgenos (13) que presenta el caudal d_{aire} para obtener un flujo de aire cargado de alérgenos (20);
 - se introduce en la sala de exposición (2) el flujo de aire cargado de alérgenos (20), a través de al menos una boca de difusión (21) situada en la parte alta de la sala de exposición (2);
 - se aspira el flujo de aire cargado de alérgenos (20) fuera de la sala de exposición (2) a través de al menos una boca de evacuación (22) situada en la parte baja de la sala de exposición.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se realizan mediciones particulares continuamente para vigilar que no se excedan los umbrales de seguridad.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque se realiza un proceso de calificación (31) que comprende al menos una de las etapas siguientes:**
- se mide la concentración y el MMAD de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición (2) para controlar que corresponden respectivamente a los valores $C_{\text{exposición}}$ y $D_{\text{exposición}}$ elegidos con la tolerancia más cercana;
 - se mide el rendimiento del dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9) en las condiciones de funcionamiento que corresponden a la aplicación del procedimiento;
 - se utilizan varias bocas de evacuación (22) repartidas en diferentes lugares de la parte baja de la sala de exposición y se elige el número, el emplazamiento y/o la abertura de las bocas de evacuación (22) utilizadas para aspirar el flujo de aire cargado de alérgenos (20), para obtener una difusión homogénea de dicho flujo de aire cargado de alérgenos (20) en toda la sala de exposición (2).
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque se prepara la composición acuosa de alérgenos (8) con la concentración de alérgenos $C_{\text{composición}}$ determinada y porque se comprueba su concentración de alérgenos mediante la técnica ELISA.**
5. Procedimiento según la reivindicación 3 **caracterizado porque la medición del rendimiento del dispositivo de nebulización (9) por ultrasonidos se hace por extracción del nebulizado seco (10) durante una duración determinada; por puesta en solución del nebulizado seco (10) extraído y medición de la concentración $C_{\text{extracción}}$ de esta solución mediante la técnica ELISA; mediante el cálculo de la cantidad de alérgenos que se encuentran en la extracción a partir de la concentración $C_{\text{extracción}}$ medida; y por comparación de la cantidad de alérgenos que se encuentra en la extracción con la cantidad de alérgenos (9) introducida en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos durante ese mismo tiempo, calculada a partir de la concentración $C_{\text{composición}}$ y del caudal $d_{\text{composición}}$.**
6. Procedimiento según la reivindicación 3 **caracterizado porque la medición de la concentración de los**

alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición (2) se realiza por extracción aerúlica y después por dosificación de la extracción mediante la técnica ELISA.

5 7. Procedimiento según la reivindicación 3 **caracterizado porque** se procede a ajustes de la concentración de alérgenos en $C_{\text{exposición}}$ o del caudal $d_{\text{exposición}}$, si la concentración o el MMAD de los alérgenos medidos en la atmósfera de la sala de exposición (2) durante el proceso de calificación no corresponden respectivamente a los valores $C_{\text{exposición}}$ o $D_{\text{exposición}}$ elegidos dentro de la tolerancia.

10 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** se mide a la altura de cada sillón (3) que hay en la sala de exposición (2), la concentración de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición o la dosis total de partículas de alérgenos recibidas en este lugar durante la exposición.

15 9. Sistema de exposición a los alérgenos (1) que comprende una sala de exposición (2) a los alérgenos, y es apto para producir en esta sala de exposición (2) una atmósfera cargada de alérgenos, homogénea y cuya concentración en alérgenos $C_{\text{exposición}}$ y MMAD (diámetro aerodinámico medio de la masa) de los alérgenos $D_{\text{exposición}}$ pueden elegirse previamente, sistema de exposición a los alérgenos (1) **caracterizado porque** comprende:

20 - un dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9), ajustado para trabajar a una frecuencia F adaptada respecto del valor de $D_{\text{exposición}}$ elegido, y que comprende una zona de preparación (34) de un nebulizado húmedo a partir de una composición acuosa de alérgenos (8), y una entrada de aire de secado (35) por el cual se lleva un flujo de aire de secado (30) en contacto con el nebulizado húmedo para secarlo y formar así un nebulizado seco (10) de alérgenos;

25 - una composición acuosa de alérgenos (8) preparada o suministrada con una concentración $C_{\text{composición}}$ dependiente del valor $D_{\text{exposición}}$ elegido y de la frecuencia F ;

30 - un medio de introducción, con un caudal ajustable, de la composición acuosa de alérgenos (8) en el dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9);

35 - una zona de mezcla (14), separada de la sala de exposición (2), que comunica por un lado con la salida del dispositivo de nebulización por ultrasonidos (9) y por otro lado con una llegada de un flujo de aire desprovisto de alérgenos (13) de caudal constante, y en la cual se realiza la mezcla entre el nebulizado seco (10) y el flujo de aire desprovisto de alérgenos (13) para obtener un flujo de aire cargado de alérgenos (20);

40 - al menos una boca de difusión (21) situada en la parte alta de la sala de exposición (2), que comunica con la cámara de mezcla (14) y por la cual el flujo de aire cargado de alérgenos (20) penetra en la sala de exposición (2);

45 - varias bocas de evacuación (22) que permiten aspirar el flujo de aire cargado de alérgenos (20) fuera de la sala de exposición (2), repartidas en diferentes lugares en la parte baja de la sala de exposición (2), y cuya abertura puede cerrarse y regularse independientemente las unas de las otras.

50 10. Sistema de exposición a los alérgenos (1) según la reivindicación 9, **caracterizado porque** comporta al menos un dispositivo de medición particular (24) que permite vigilar continuamente que no se excedan los umbrales de seguridad o medir el MMAD de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición (2).

11. Sistema de exposición a los alérgenos (1) según la reivindicación 10, **caracterizado porque** el dispositivo de medición particular (24) es un contador de partículas (33) por láser o por cámara.

12. Sistema de exposición a los alérgenos (1) según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizado porque** comporta un colector de aerosol que permite realizar una extracción del nebulizado seco (10) por extracción aerúlica, o una placa fría que permite realizar una extracción del nebulizado seco (10) por condensación de este.

13. Sistema de exposición a los alérgenos (1) según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, **caracterizado porque** comporta al menos un dispositivo (36) de medición de la concentración de los alérgenos en la atmósfera de la sala de exposición (2).

FIG. 1

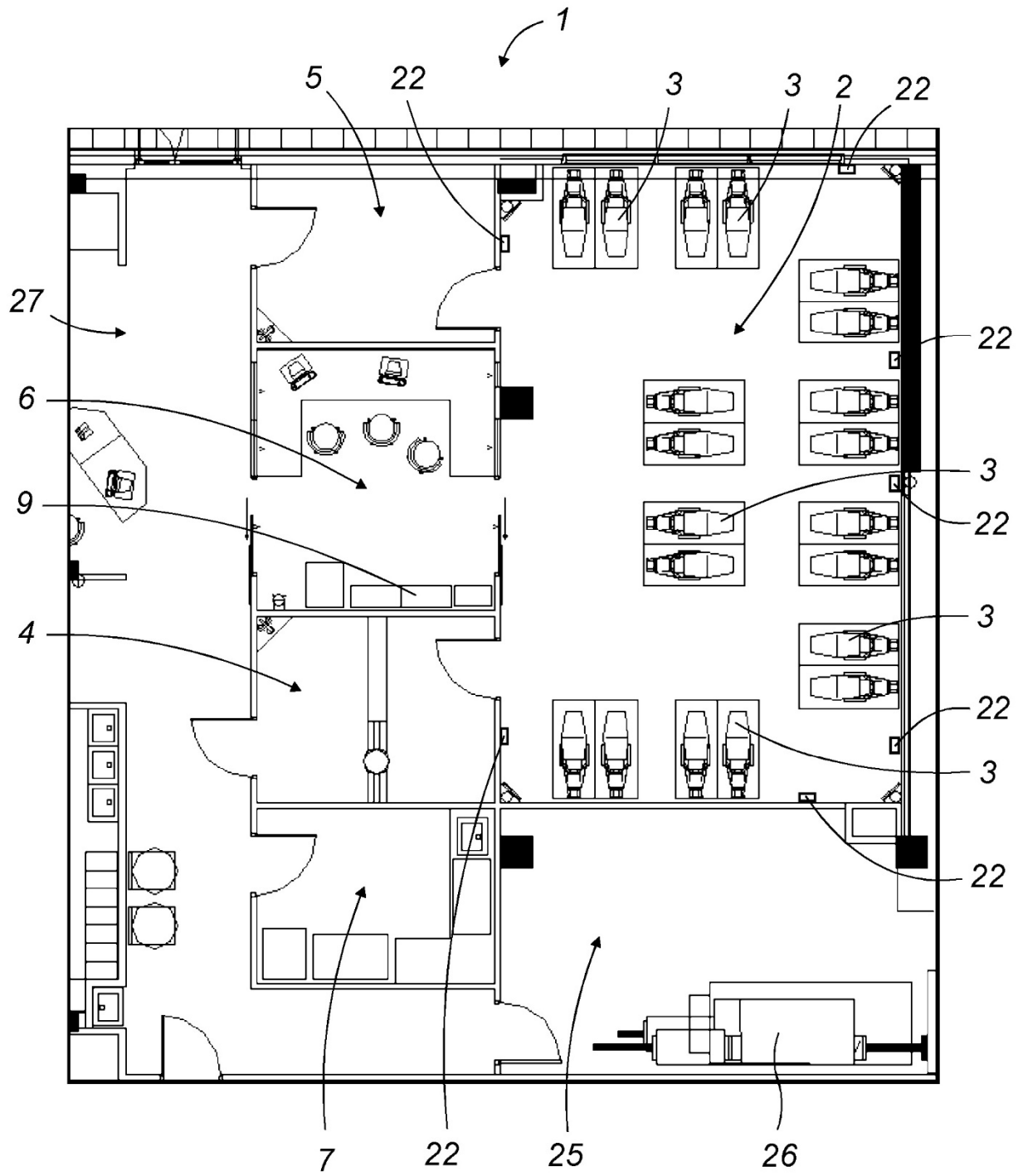


FIG.2

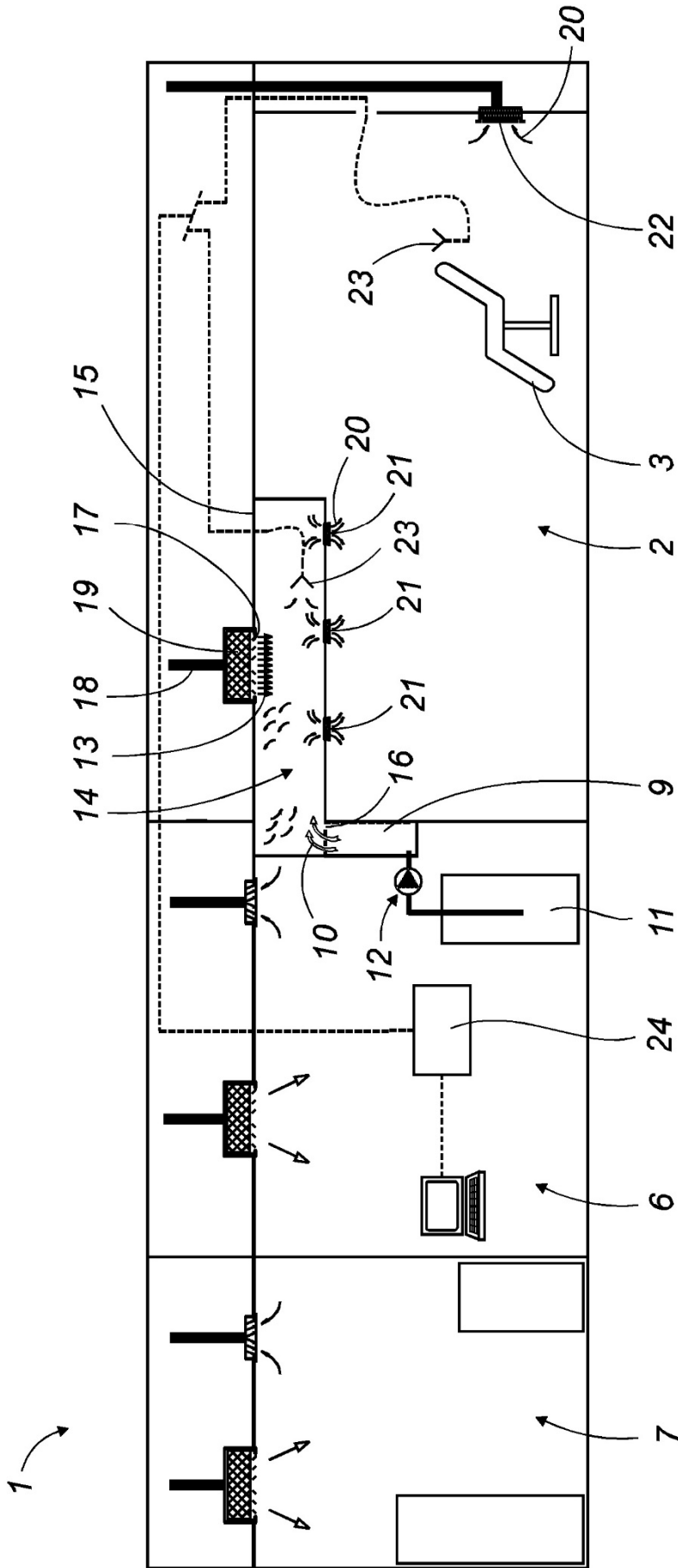


FIG.3

