



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 165 320**

② Número de solicitud: 200001108

⑤ Int. Cl.⁷: G01N 33/52
G01N 21/63

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **03.05.2000**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2002**

Fecha de concesión: **13.05.2003**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.06.2003**

⑯ Fecha de publicación del folleto de patente:
16.06.2003

⑰ Titular/es: **DENTAID, S.L.**
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, ES

⑱ Inventor/es: **Rodríguez Fernández, Julio;**
Pereiro García, Rosario;
Sanz Medel, Alfredo;
Menéndez Collar, Manuel;
Tejerina Lobo, José María;
Sicilia Felechosa, Alberto Ignacio;
Masdevall Noguera, Enric y
Arumi Torredemer, Jaime

⑲ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

⑳ Título: **Dispositivo óptico para la cuantificación de compuestos volátiles de azufre (CVS) a través de medidas de absorción/reflectancia.**

㉑ Resumen:

Dispositivo óptico para la cuantificación de compuestos volátiles de azufre (CVSs) a través de medidas de absorción/reflectancia.

Comprende un elemento sensor óptico sensible a los CVSs, que a su vez comprende reactivo colorimétrico redox sensible a los CVSs inmovilizado sobre un soporte sólido.

Dicho elemento sensor puede empaquetarse en una célula de flujo colocada en el paso óptico de un instrumento o alternativamente situarse en el extremo común de un haz de fibras ópticas para la detección remota.

Los cambios ópticos (absorbancia y reflectancia) producidos en dicho elemento sensor al interaccionar con los CVSs pueden cuantificarse mediante el acoplamiento de dicho dispositivo a un sistema de detección UV/VIS.

Dicho dispositivo puede aplicarse para la determinación de halitosis u ocnosis en un paciente.

ES 2 165 320 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Dispositivo óptico para la cuantificación de compuestos volátiles de azufre (CVSs) a través de medidas de absorción/reflectancia.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo dispositivo óptico cuyos cambios de absorción/reflectancia se utilizan para la cuantificación de los compuestos volátiles de azufre en muestras gaseosas.

10 En particular, dicho dispositivo puede aplicarse para la cuantificación de CVSs en el aliento de las personas, como determinación objetiva de la halitosis.

Dicho elemento sensor puede acoplarse a fibras ópticas proporcionando así un "optrodo" que permitiría llevar a cabo medidas de dichos compuestos volátiles de azufre en zonas puntuales o remotas.

15

Estado de la técnica anterior a la invención

Frente al desarrollo de grandes equipos automatizados para el análisis, en los últimos años se ha manifestado un interés creciente por el desarrollo de sensores químicos, es decir, instrumentación simple capaz de monitorizar de manera sencilla una concentración de una especie de forma continua y directa, para su utilización en campos tales como la medicina, la biotecnología, el control medioambiental o el control y la automatización de procesos industriales, en donde se necesitan determinaciones rápidas, discretas y a tiempo real.

20

Aunque los sensores más utilizados hasta el momento en Química Analítica son los sensores de tipo electroquímico, la conjunción de las excelentes propiedades que ofrecen las fibras ópticas como vías de transmisión de luz, con la abundante información química, cuantitativa y cualitativa que se puede obtener mediante técnicas analíticas espectroscópicas, han llevado a un espectacular desarrollo de sensores de fibra óptica (optrodos) en los últimos años. Estos sensores ópticos pueden proporcionar sistemas muy versátiles y con grandes posibilidades de aplicación en los campos más variados.

25

30

Un campo importante de aplicación de dichos sensores ópticos es el campo de la biomedicina donde el desarrollo de dispositivos sencillos, capaces de controlar y cuantificar *in situ* especies de interés biomédico, es cada vez más importante. Concretamente en el campo de la estomatología el tema del control de la Halitosis o mal aliento es hoy de gran actualidad e importancia social. Hoy en día los métodos de diagnóstico más empleados son los "tests organolépticos" como el test de Rosemberg (M.Rosemberg, "Bad breath. Research perspectives", Ramot Publishing, 1995) o el de Iwakura (M.S.Alonso, I.Z.Andonegui, J.G.Hernández, ROE, Vol. 1, (1996), 97-104) que dan una aproximación subjetiva al problema tratado basándose en una escala de valores supeditada a la capacidad de percepción olfativa del especialista que realiza el test. Aunque para conseguir unos resultados del test más fiables, en ocasiones se realiza dicho test con varios jueces, con el fin de eliminar las posibles subjetividades inherentes al estado de un determinado juez en un momento dado, la prueba es solo aproximativa y sería deseable una forma más fiable de cuantificar dicha halitosis.

35

40

La halitosis ha venido relacionándose desde antiguo con la presencia de compuestos volátiles de azufre (CVSs) en el aliento producidos como consecuencia de la degradación de los fragmentos de comida que quedan retenidos entre los dientes por la flora bacteriana y en particular por determinadas bacterias anaerobias residentes en las bolsas periodontales de la cavidad bucal. Ya a principios de los años 70 se relacionó la producción de CVSs con la actividad bacteriana. Estos compuestos eran fundamentalmente: sulfuro de hidrógeno (H_2S), metilmercaptano (CH_3SH) y dimetil sulfuro, (CH_3SCH_3). Tonzetich fue uno de los primeros investigadores que detectó e identificó estos compuestos por cromatografía de gases (J.Tonzetich, J.Periodontol., Vol. 48, (1977), 13-20). Posteriormente otros trabajos han ratificado los hallazgos de Tonzetich.

45

50

La búsqueda de dispositivos para objetivar la halitosis ha ido dirigida hacia el desarrollo de instrumentos capaces de cuantificar dichos compuestos volátiles de azufre. El análisis cuantitativo de estos compuestos se ha llevado a cabo tradicionalmente por cromatografía de gases con distintos detectores, por ejemplo, un detector fotométrico de llama (M.Rosemberg *et al.*, J. Periodontol., Vol. 62, (1991), 487-489), o un detector de captura electrónica (D.Clauss *et al.*, "Bad Breath: A Multidisciplinary Approach", Ed. D.Van Steenberghe, M. Rosemberg, Leven University Press, 1996), donde los compuestos volátiles de azufre se recogen sobre una columna de TENAX GR, preconcentrándolos de esta forma para posteriormente ser analizados por cromatografía de gases con detección por captura electrónica. La gran

55

60

desventaja de estos equipos es que suelen ser complejos, costosos y requieren una preparación especial del operador para su utilización, por lo que su empleo rutinario en la consulta de un médico queda descartado.

5 Más recientemente, se han desarrollado instrumentos sensores de CVSs capaces de cuantificar el mal aliento de un modo más sencillo, destinados particularmente al empleo por el clínico en la consulta. Suelen ser equipos basados en medidas electroquímicas, como es el caso del HalimeterTM (Interscan Corporation; patent U.S. 4017373) basado en medidas electroquímicas operando bajo condiciones de difusión controladas. Las moléculas del gas procedentes del mal aliento se adsorben sobre la superficie de un electrodo catalítico que genera una corriente eléctrica directamente proporcional a la concentración del gas. 10 Posteriormente, esta corriente eléctrica es transformada en un voltaje a través de un microprocesador.

Otro instrumento comercial empleado para la medida de volátiles de azufre en pacientes enfermos de halitosis es la Diamond Probe[®] (Patent U.S. 5275161 y 5628312), un sensor de sulfuros que responde 15 a varias formas del mismo (S^{2-} , HS^- , H_2S y CH_3SH). Se emplea para medir la actividad bacteriana en las bolsas periodontales como consecuencia de la producción de CVSs debido a la degradación de las proteínas por efecto de las bacterias anaeróbicas. También en este caso las medidas son electroquímicas ya que lo que se mide son potenciales eléctricos que, en principio, serían proporcionales a la concentración de volátiles de azufre, (por tanto, a la actividad bacteriana).

20 Existen otras patentes (U.S. 4822465 y GB 1510823) que describen equipos para la determinación de sulfuros en medios gaseosos a través de medidas electroquímicas, y, por ello, condicionados por diferentes problemas, entre los que destacan la estabilidad de la corriente eléctrica o el elevado número de interferencias que suelen presentar.

25 Dado que las medidas espectroscópicas se muestran a priori como medidas más robustas y específicas, el primer propósito de la presente invención es el desarrollo de un dispositivo óptico para la cuantificación de compuestos volátiles de azufre en muestras gaseosas que pueda ser acoplado fácilmente a un detector instrumental y que sea capaz de cuantificar los CVSs en aliento humano como medida objetiva de la 30 presencia de halitosis en tales pacientes.

Finalmente, una aportación adicional de la presente invención es la integración de dichas fases sensoras a un sistema de fibras ópticas, con el fin de obtener un optrodo capaz de monitorizar concentraciones de analito en zonas puntuales o lugares remotos de difícil acceso (por ejemplo en la parte posterior de 35 la lengua donde existe una población importante de bacterias productoras de CVSs y, por tanto, conteniendo previsiblemente una elevada concentración de dichos compuestos volátiles).

Breve descripción de los dibujos

40 En las Figuras 1 y 2 se muestran dos ejemplos de dispositivos ópticos según la invención acoplados a haces de fibras ópticas, donde se detalla el diseño, el emplazamiento del elemento sensor y su conexión con las fibras ópticas.

En la Figura 1 se muestra un ejemplo de un dispositivo según la invención “tipo célula de flujo” con 45 fibras ópticas correspondiente al Ejemplo 1. En dicha Figura se puede apreciar: un elemento sensor (1a) empaquetado en el interior del compartimento, donde se lleva a cabo la reacción con el analito; a ambos lados del elemento sensor, en los extremos del compartimento, se colocan dos porciones de nylon (1b) para evitar que la corriente gaseosa arrastre a la fase sólida sensora fuera de la célula de flujo. Sobre el elemento sensor se puede colocar una ventana de cuarzo o vidrio (1c) que impida el contacto de las fibras 50 ópticas con la fase sólida evitando así su degradación o rayado, pero que permita el paso de la luz a la longitud de onda de interés. Finalmente están los haces de fibras ópticas: (3) para llevar la luz desde la fuente al elemento sensor óptico y (4) para recoger la luz reflejada de dicho elemento sensor y llevarla hasta el detector visible-ultravioleta.

55 En la Figura 2 se muestra un dispositivo según la invención más sencillo “tipo sonda”, siendo: (2a) un elemento sensor óptico, (2b) una membrana permeable a los compuestos volátiles de azufre y (3) y (4) las dos ramas de fibras ópticas.

60 Las Figuras 3 a 5 muestran sistemas para la cuantificación de CVSs que comprenden un dispositivo según la invención acoplado a un sistema de detección UV/VIS.

La Figura 3 muestra un el diseño de un sistema sencillo para la cuantificación de CVSs que comprende

un dispositivo según la invención tipo “célula de flujo” colocado en el paso óptico del instrumento. Dicho sistema consta de: (3a) una lámpara, (3b) una unidad de potencia de la lámpara, (3c) un filtro espectral, (3d) un dispositivo según la invención empaquetado en una célula de flujo adecuada (por ejemplo de *cromatografía líquida* (no sería *cromatografía de gases*???) (3e) un detector visible-ultravioleta y (3f) un procesador de señales.

En la Figura 4 se muestra un sistema para la cuantificación de CVSs correspondiente al Ejemplo 1. Dicho sistema comprende un dispositivo según la invención tipo célula de flujo acoplado a un haz de fibras ópticas bifurcado. El sistema consta de: un medidor de flujo (4a), un humidificador (4b), un diluidor exponencial (4c), un dispositivo según la invención tipo célula de flujo acoplado a fibras ópticas con el elemento sensor en su interior (4d), un espectrofluorímetro operando de modo que pueda medir reflectancia (4e), una ordenador como procesador de señales (4f) y un frasco de desechos para recoger el H₂S que haya podido pasar por el sistema sin reaccionar.

La Figura 5 ilustra un sistema más sencillo para la cuantificación de CVSs en muestras gaseosas que comprende también un dispositivo óptico según la invención tipo célula de flujo acoplado a un haz de fibras ópticas bifurcado. El sistema consta de: (5a) una fuente de luz, (5b) una unidad de alimentación para la lámpara, (5c) un filtro espectral de la luz (aislamiento de la longitud de onda adecuada) procedente de la fuente, (3) una rama de un haz de fibras ópticas bifurcado, (5d) un dispositivo óptico según la invención tipo célula de flujo con un elemento sensor óptico en su interior, (4) la otra rama del haz de fibras ópticas, (5e) un detector de luz VIS-UV y (5f) un sistema de procesamiento de la señal analítica.

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo óptico para la cuantificación de CVSs que comprende un elemento sensor óptico sensible a los CVSs.

Dicho elemento sensor comprende un reactivo colorimétrico redox inmovilizado sobre un soporte sólido.

Dicho elemento sensor puede empaquetarse en una célula de flujo situada en el paso óptico de un instrumento o alternativamente integrarse en un sistema de fibras ópticas (“optrodo”) que permite la cuantificación de CVSs en zonas remotas.

La cuantificación de los CVSs en muestras gaseosas utilizando un dispositivo según la presente invención se basa en medidas de absorción o reflectancia a través del acoplamiento de dicho dispositivo a un sistema de detección UV/VIS.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo para la cuantificación de CVSs en muestras gaseosas caracterizado por el hecho de que comprende un sensor óptico sensible a los CVSs. En presencia de CVSs, dicho sensor óptico experimenta cambios de absorción y reflectancia proporcionales a la proporción de CVSs, que permiten la cuantificación de dichos CVSs.

Dicho sensor óptico comprende un reactivo colorimétrico sensible a los CVSs y un soporte sólido.

Los reactivos colorimétricos redox adecuados para un elemento sensor óptico según la invención son reactivos capaces de ser reducidos por los CVSs y que tienen diferente color en la forma oxidada y reducida.

En una realización preferida de la invención, dicho reactivo colorimétrico es el 2,6-diclorofenolindofenol, sensible a los compuestos volátiles de azufre. En presencia de CVSs se produce una reacción redox entre el 2,6-diclorofenolindofenol y los CVSs, de manera que los CVSs se oxidan y el 2,6-diclorofenolindofenol se reduce, pasando de la forma azoquinónica de color azul a la forma leucocinética incolora.

Soportes sólidos adecuados en un elemento sensor según la invención son soportes inorgánicos, por ejemplo resinas poliméricas o gel de sílice.

La inmovilización de dichos reactivos coloreados redox sobre dichos soportes sólidos puede llevarse a cabo de forma sencilla, preferentemente mediante la adsorción directa del reactivo sobre el soporte sólido, no siendo preciso recurrir a interacciones más fuertes (por ejemplo del tipo enlace covalente) entre el

reactivo y el sólido.

Dicho elemento sensor activo experimenta un cambio de color, y por tanto un cambio de absorción y reflectancia, en presencia de los compuestos volátiles de azufre que es proporcional a la concentración de CVSs en la muestra gaseosa. Este cambio de color puede cuantificarse fácilmente a través de medidas de absorción o reflectancia, de acuerdo con el modelo teórico descrito por Kubelka y Munk (P.Kubelka, F. Munk, Zr. Tech. Phys., 12, (1931), 593-601).

Ventajosamente, la respuesta del sensor es reversible, siendo posible recuperar las propiedades ópticas que tenía inicialmente. Para llevar a cabo la regeneración del sensor es suficiente ponerlo en contacto con una corriente de aire durante un corto intervalo de tiempo. Durante dicho intervalo de tiempo el oxígeno del aire reoxida el reactivo colorimétrico a la forma oxidada, recuperándose de esta manera su color inicial, y por tanto sus propiedades ópticas iniciales.

En una realización preferida de la invención, el sensor comprende además un catalizador. La adición de dicho catalizador mejora las características de reversibilidad y tiempo de respuesta del sensor. Un ejemplo de catalizador según la invención es Cu(II).

En otra realización preferida de la invención, el sensor puede comprender además un colorante para modificar el color percibido.

Para llevar a cabo la detección y cuantificación de compuestos volátiles de azufre en medios gaseosos se precisa el acoplamiento del dispositivo según la invención a un sistema de detección UV/VIS. Debe destacarse que esta detección final no requiere necesariamente el empleo de equipos costosos. Ventajosamente, dicha detección puede llevarse a cabo utilizando sistemas de detección sencillos (por ejemplo el que se muestra en la Figura 5) capaces de medir los cambios de reflectancia que se producen en el elemento sensor al interactuar con los CVSs.

En una realización preferida según la invención, el sensor óptico se empaqueta en una célula de flujo que se encuentra en el paso óptico del dispositivo.

El dispositivo según la invención ofrece la posibilidad de monitorizar concentraciones de analito en lugares remotos de difícil acceso (p.e. zonas puntuales de la cavidad bucal o de las vías respiratorias) mediante el acoplamiento del sensor según la invención a un sistema de fibras ópticas ("optrodo"). Los haces de fibras ópticas permiten llevar la luz desde la fuente hasta el sensor y recoger la luz reflejada por el sensor y llevarla hasta el detector UV/VIS.

En una realización preferida de la invención el sensor óptico se empaqueta en una célula de flujo conectada al menos a un haz de fibras ópticas.

En otra realización preferida de la invención, el elemento sensor óptico se sitúa en el extremo de al menos un haz de fibras ópticas bifurcado.

El dispositivo según la presente invención puede aplicarse para la cuantificación de los compuestos volátiles de azufre presentes en muestras de aliento (por ejemplo en personas enfermas de halitosis) de un modo sencillo y con instrumentación de reducido coste.

Ventajosamente, un dispositivo sensor según la invención puede aplicarse para la determinación de los niveles de compuestos volátiles de azufre presentes en regiones remotas de pequeña superficie o de difícil accesibilidad en un paciente como por ejemplo el surco lingual (determinación indirecta de halitosis) o las vías respiratorias (determinación indirecta de ocnosis).

Ejemplos

A continuación se incluyen algunos ejemplos ilustrativos no limitativos de la invención.

Ejemplo 1

Dispositivo tipo célula de flujo acoplado a un haz de fibras ópticas integrado en un sistema de flujo

En primer lugar se describe un posible procedimiento de obtención de un elemento sensor para un dispositivo óptico según la invención:

ES 2 165 320 B1

En un matraz de 100 mL se mezclan 500 mg de gel de sílice de tamaño de partícula entre 80 y 160 μm como soporte sólido, con 100 μL de 2,6 -Diclorofenolindofenol de concentración 0,01 % en disolución metanólica, 50 μL de una disolución de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 2×10^{-4} M y 3 mL de una reguladora ($\text{NaHCO}_3/\text{NaOH}$) de pH 12,3 y 0,1 M. Esta mezcla se lleva a sequedad por rotaevaporación a 30 °C, obteniéndose el elemento sensor.

A continuación se recoge la configuración típica de un dispositivo según la invención empaquetado en una célula de flujo acoplada a fibras ópticas (véase la Figura 1).

En el interior de la célula de flujo se coloca el elemento sensor (1a), preparado según se explicó con anterioridad, situando dos pequeños trozos de nylon (1b) a ambos lados de la fase empaquetada para evitar que sea arrastrada por la corriente de aire (de la muestra gaseosa). Posteriormente, se acopla un haz de fibras bifurcado que consta de un haz (3) procedente de la lámpara y un haz (4) que recoge la luz reflejada para llevarla al detector (véase la Figura 1).

Para llevar a cabo las medidas de reflectancia, el sistema de fibras ópticas se acopló a un espectrofluorímetro utilizando la longitud de onda (de excitación y de emisión) de 520 nm, adecuada para cuantificar los cambios observados en la reflectancia producidos como consecuencia del cambio de color del elemento sensor en presencia de analito. El sistema completo, propuesto con un fluorímetro comercial, (4e) se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 2

25 *Cuantificación de CVSs en muestras de aliento humano*

El sistema descrito en el ejemplo 1 se utilizó para cuantificar los CVSs en diferentes muestras de aliento humano.

En primer lugar se llevó a cabo la calibración y evaluación de las características analíticas del sistema empleando un estándar de gas H_2S (puro) a partir del cual se preparan otros estándares de menor concentración (conocidas) por dilución con aire sintético en bolsas TedlarTM (bolsas de plástico fabricadas en un material altamente inerte y por ello recomendadas para el muestreo de gases corrosivos como el H_2S).

Desde estas bolsas de muestreo se inyecta un volumen conocido del aire que contiene el analito, en este caso sulfuro de hidrógeno, en el diluidor exponencial (Figura 4c) y se hacen girar las válvulas de tres vías para que una corriente de aire auxiliar medida en el caudalímetro (Figura 4a) arrastre el analito hacia el elemento sensor (Figura 4d). Las fibras recogen la luz reflejada en el elemento sensor y la envían al detector para que los cambios de color originados como consecuencia de la interacción del analito con el elemento sensor, se transformen en una señal analítica medible.

Debe destacarse que esta detección final no requiere necesariamente el empleo de equipos costosos. La detección puede llevarse a cabo con dispositivos ópticos mucho más sencillos (p.e. el que se muestra en la Figura 5) capaces de medir los cambios de reflectancia que se producen en el elemento sensor al interactuar con los CVSs.

Las características analíticas del sistema sensor desarrollado se resumen en la Tabla 1.

50

55

60

TABLA 1

Características analíticas del elemento sensor desarrollado

5	t_{95} (tiempo de respuesta) [0-535 ppb (v/v)]	< 2 minutos
10	Límite de Detección {3 (b.Conc.)/ I_N }	20 pb (v/v)
15	Precisión (RSD) [para 535 ppb v/v]	2,8 %
	Intervalo de linealidad	hasta 2 ppm (v/v)

20 A continuación se llevó a cabo la determinación de CVSs en muestras de aliento humano utilizando el sistema sensor óptico desarrollado. Para ello se recolectó de forma independiente el aliento de ocho voluntarios en bolsas TedlarTM (mencionadas con anterioridad) y los análisis se realizaron empleando el sistema descrito previamente (Figura 4).

25 Los resultados observados con dicho sistema sensor de contenidos de CVSs en las muestras reales se contrastaron frente a los resultados obtenidos con un equipo comercial electroquímico (un HalimeterTM, establecido entre la comunidad de periodoncistas como instrumento de referencia).

TABLA 2

Análisis de muestras reales [resultados expresados en ppb (v/v)]

30	Halimeter TM	Elemento sensor desarrollado
35	183 ± 11	173 ± 6,9
	631 ± 39	630,7 ± 25,2
	496 ± 31	476 ± 19
	176 ± 11	179,3 ± 7,2
	137 ± 9	121 ± 4,9
40	365 ± 23	385,6 ± 15,4
	561 ± 35	528,9 ± 21,2
	385 ± 24	383,3 ± 15,3

45 La Tabla 2 de resultados comparativos demuestra que existe una buena concordancia entre los resultados que proporcionó la técnica de referencia (HalimeterTM) y el sensor objeto de esta patente para las mismas muestras. Debe destacarse que ambos instrumentos se calibraron de igual modo, utilizando mezclas de sulfuro de hidrógeno y aire sintético saturado de humedad como patrones de calibración.

50 En resumen, los resultados descritos demuestran la utilidad del sensor de reflectancia propuesto para cuantificar CVSs en el aliento de enfermos de halitosis, además de su posible utilización general para la determinación de H₂S y/o metil-mercaptano en muestras gaseosas.

55

60

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la cuantificación de CVSs en muestras gaseosas **caracterizado** por el hecho de que comprende un sensor óptico sensible a los CVSs.

5

2. Dispositivo según la reivindicación 1, donde dicho sensor comprende un reactivo colorimétrico sensible a los CVSs y un soporte sólido.

10

3. Dispositivo según la reivindicación 2, donde dicho reactivo colorimétrico es 2,6-diclorofenolindofenol.

4. Dispositivo según la reivindicación 2, donde dicho soporte sólido es de naturaleza inorgánica.

15

5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho sensor comprende además un catalizador.

6. Dispositivo según la reivindicación 5, donde dicho catalizador es Cu (II).

20

7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho sensor comprende además un colorante.

8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** en que dicho sensor está empacotado en una célula de flujo.

25

9. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho sensor está integrado en un sistema de fibras ópticas.

10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores acoplado a un sistema de detección de luz visible/ultravioleta.

30

11. Utilización de un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la determinación del grado de halitosis en un paciente.

35

12. Utilización de un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la determinación del grado de ocnosis en un paciente.

13. Utilización de un dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la cuantificación de CVSs en zonas remotas de difícil acceso, preferentemente en zonas concretas de la cavidad bucal o de las vías respiratorias.

40

45

50

55

60

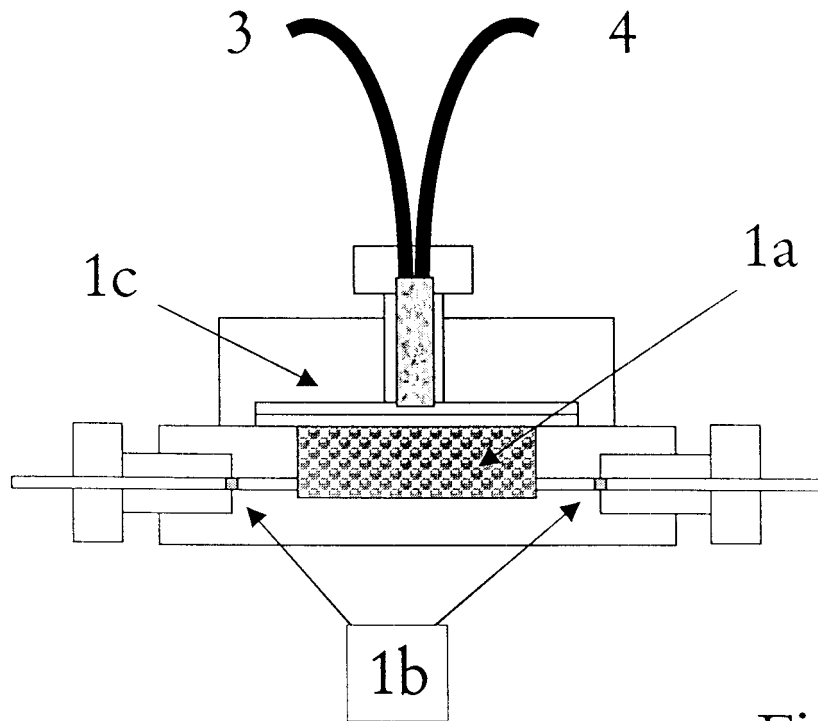


Figura 1

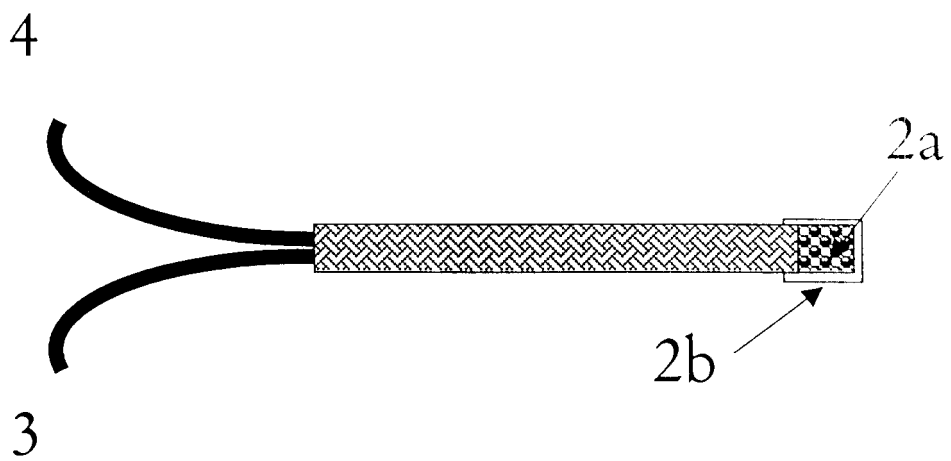


Figura 2

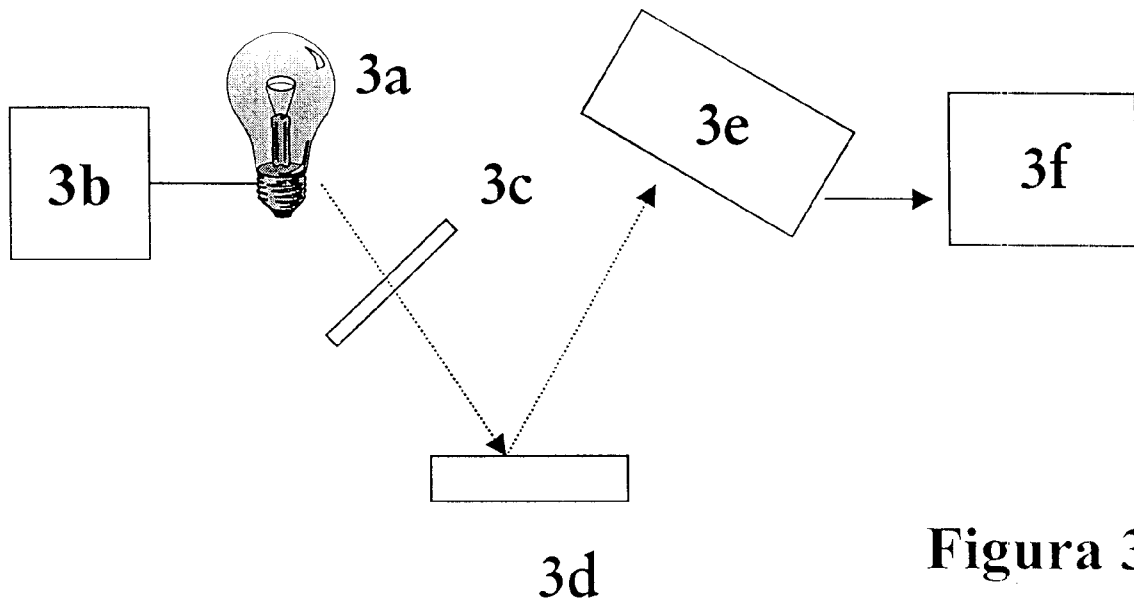


Figura 3

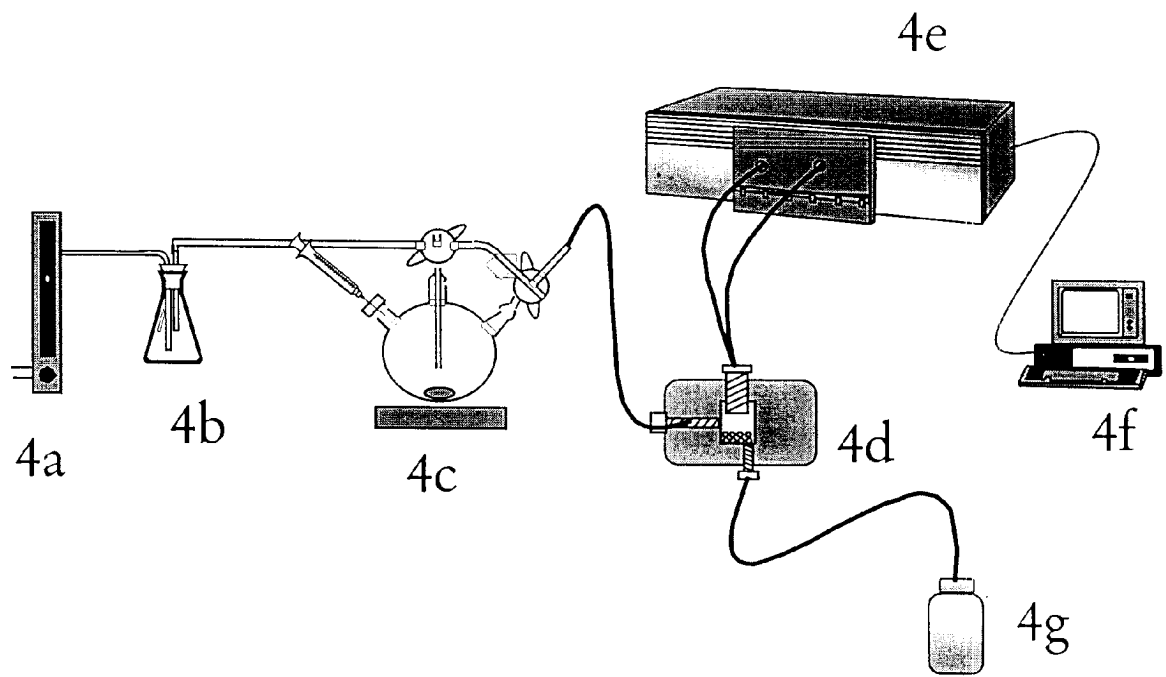


Figura 4

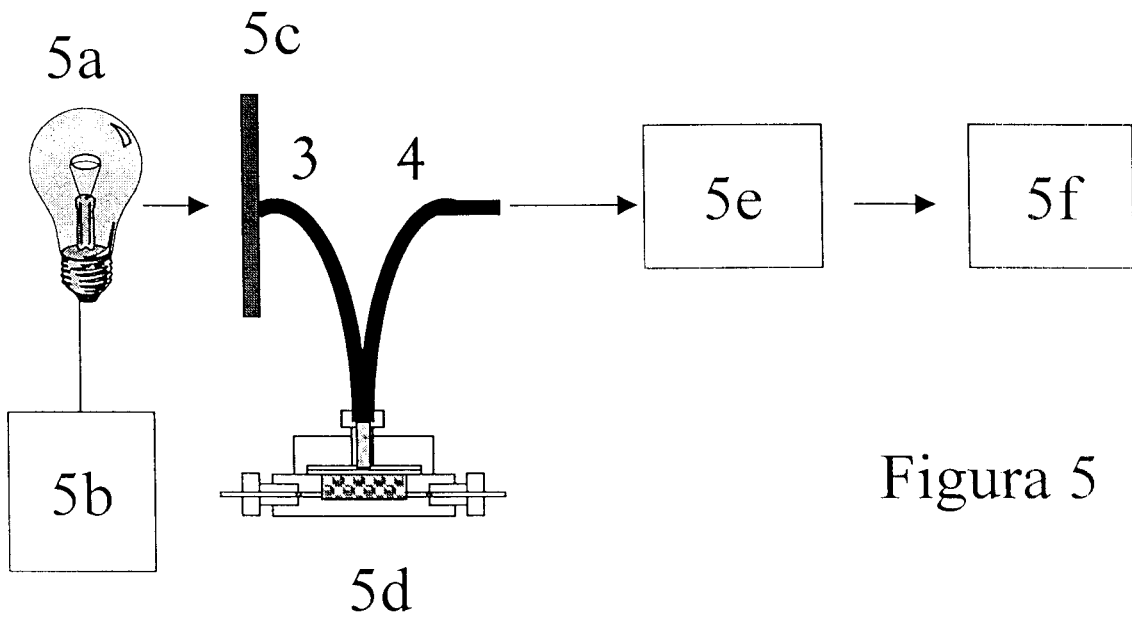


Figura 5



① ES 2 165 320

② N.º solicitud: 200001108

③ Fecha de presentación de la solicitud: 03.05.2000

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁷: G01N 33/52, 21/63

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	GB 2269014 A (BRITISH TECHNOLOGY GROUP LIMITED) 26.01.1994, resumen; página 5, líneas 11-24; figura 2.	1,2,4,5, 7-11
Y	JP 11-248701 A (GREAT & GRAND KK) 17.09.1999 (resumen) World Patents Index [en línea]. Londres (Reino Unido): Derwent Publications, Ltd. [recuperado el 05.10.2001]. Recuperado de: Questel/Orbit, París (Francia). DW 9949, N.º de acceso 99-574746	1,2,4,5, 7-11
A	WO 9705482 A1 (THE ORALIFE GROUP, INC.) 13.02.1997, página 1, línea 4 - página 5, línea 5; reivindicaciones.	1-8,11, 12
A	US 5082630 A (PARTIN, J. et al.) 21.01.1992, todo el documento.	1,2,4,5, 7-10
A	EP 819940 A2 (MARX, I.) 21.01.1998, resumen; reivindicaciones.	1-5,8,11
A	EP 424634 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 02.05.1991, página 2, línea 35 - página 3, línea 30.	1,2,4,5, 7-9
A	EP 1046910 A2 (TANITA CORPORATION) 25.10.2000	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

09.10.2001

Examinador

O. González Peñalba

Página

1/1