

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 700**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/053 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2009 E 09778119 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2344025**

54 Título: **Método no invasivo para estimar la variación del nivel de glucosa en la sangre de una persona y aparato para llevar a cabo el método**

30 Prioridad:

29.08.2008 EP 08015256

03.11.2008 EP 08019159

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

04.03.2014

73 Titular/es:

GERINOVA AG (100.0%)

Stansstaderstrasse 54

6370 Stans , CH

72 Inventor/es:

GERICKE, MONIKA;

PARAMONOV, BORIS, A. y

TURKOVSKIY, IVAN, IVANOVICH

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 445 700 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método no invasivo para estimar la variación del nivel de glucosa en la sangre de una persona y aparato para llevar a cabo el método.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un método no invasivo para estimar la variación del nivel de glucosa ΔG en la sangre de una persona y a un aparato para llevar a cabo el método.

Antecedentes de la invención

10 En la actualidad, se conoce una variedad de métodos y dispositivos para la estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre: dispersión y absorción de luz de láser, dispersión combinacional (Raman) (patentes US 7054514, 7454429, 5448992), métodos de resonancia magnética nuclear (RMN) (documento US 7295006) y espectroscopía de impedancia (patentes US 2002/0155615, RU 2001/115028). Los dispositivos de medición basados en tales tecnologías tienen todavía, y más probablemente tendrán, un coste neto alto y, por lo tanto, un alto precio inasequible para un consumidor individual.

15 Los métodos de impedancia o conductometría se han considerado asequibles y por tanto métodos prometedores para el consumo de masas, a pesar, hablando estrictamente, del carácter indirecto de la estimación del nivel de glucosa en sangre. Los documentos WO2008/094077 A y WO2007/053963 A describen métodos no invasivos y aparatos para la estimación del nivel de glucosa en sangre de una persona basados en medidas de impedancia de la piel. El documento WO2008/094077 describe la aplicación de electrodos tetrapolares en direcciones perpendiculares, con el fin de aislar cambios en el nivel de glucosa en sangre de otros efectos. Tales métodos
20 postulan la presencia de una conexión entre las cantidades eléctricas de tejido y la concentración de glucosa en sangre. Sin embargo, los parámetros eléctricos del tejido natural son directamente dependientes no sólo del mantenimiento de la glucosa o de otras sustancias, sino también de su estado de hidratación. A pesar de todos estos mecanismos fisiológicos conocidos, todavía no hay glucómetros no invasivos buenos y fiables que trabajen en base a la medida de conductividad.

25 Descripción de la invención

Es por tanto un objetivo de la presente invención proporcionar un método fiable para la estimación no invasiva de la variación del nivel de glucosa en sangre de una persona basada en un método de conductometría. Otro objetivo más de esta invención es proporcionar un aparato de bajo coste para llevar a cabo el método inventivo.

30 Éstos y otros objetivos se consiguen por el método de la reivindicación 1 y el aparato de la reivindicación 10. Las formas preferidas de llevar a cabo la invención y las realizaciones preferidas del aparato de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

35 Para la estimación de la variación del nivel de glucosa en sangre de una persona, la presente invención usa la variación del volumen de los compartimentos de fluido intersticial en el tejido muscular debido a un movimiento de fluido entre los compartimentos extracelulares e intracelulares causado por variaciones de la presión osmótica de los fluidos extracelulares que, a su vez, se correlaciona con el nivel de glucosa. Los fluidos extracelulares incluyen, aparte del fluido intersticial, la sangre y la linfa. El nivel de glucosa en todos estos fluidos es casi idéntico.

40 La presión osmótica de los fluidos biológicos en compartimentos biológicos depende de la concentración de sustancias que son tanto osmóticamente activas como poco permeables para las membranas plasmáticas. Tales sustancias se acumulan en uno de los compartimentos e iguala el nivel de osmolaridad en su propio beneficio por medio de la redistribución de agua entre los compartimentos. Tales sustancias "tiran del agua". La glucosa es una de estas sustancias en el cuerpo humano. Las membranas de las células tienen una baja permeabilidad para la glucosa. La glucosa se queda en los compartimentos extracelulares y se adentra en las células sólo con un retraso esencial.

45 La variación del nivel de glucosa en los fluidos extracelulares, incluyendo el plasma sanguíneo, es muy dinámica. La explicación fisiología clásica de porqué un organismo no crea una reserva de energía móvil en forma de glucosa disuelta en sangre, es la siguiente: la glucosa disuelta en sangre incrementa fuertemente la presión osmótica de la sangre. Así, teniendo en cuenta que los fluidos de los tejidos de un organismo adulto contienen aproximadamente 15 g de glucosa, esto sólo es suficiente para suministrar energía al organismo durante no más de varias decenas de minutos. La misma cifra, desde el punto de vista de la presión osmótica, representa 5-6 mM/l (mM/l significa milimol por litro)
50 desde aproximadamente 300, es decir, alcanza el 2 %. Exactamente dentro de la precisión del 2 %, la uniformidad de la presión osmótica se mantiene en nuestro organismo: en el caso de que la osmolaridad del plasma sanguíneo tenga una variación límite de más o menos el 2 %, el organismo inicia mecanismos de preservación o

eliminación de agua: la orina secundaria formada se convierte esencialmente en hipo- o hiperosmolar. Por otro lado, excepto en los casos exclusivos de diarreas profusas, vómitos, la ingesta de medicinas diuréticas y similares, ingerimos más de 400 g de glucosa en forma de carbohidratos por día, al menos 2,5 mol. Como resultado, la glucosa en sangre "se renueva" 25-30 veces al día y es muy dinámica.

- 5 Por otro lado, la concentración de glucosa dentro de las células se mantiene a un nivel bastante estable y bajo 1 – 1,2 mM/l. Después de entrar en una célula, la molécula de glucosa se fosforila y se convierte en glucosa-6-fosfato que, a su vez, o bien "se quema" en reacciones de glicolisis o bien se polimeriza formando glucógeno de alto contenido molecular.

10 De hecho, las mismas leyes son aplicables en el caso de un incremento de osmolaridad del compartimento extracelular debido a cualquier otro factor que no sea la "glucosa". El sodio es un ejemplo de tal factor. Sin embargo, para aumentar la osmolaridad de los plasmas en un 2 % por medio de sodio, es necesario comer aproximadamente 2,5-3 g de cloruro de sodio – ¡la mitad de la ración diaria! En condiciones normales no comemos varios gramos de sal de mesa y no perdemos electrolitos en las mismas cantidades durante varias decenas de minutos. Pero una comida normal – sólo una tarta adornada – lleva exactamente a los mencionados cambios de osmolaridad en los
15 compartimentos extracelulares en situaciones más bien normales ("regulares") y no "exclusivas". Los aminoácidos libres entran en la sangre y se usan por ésta para que su concentración se mantenga a un nivel de mM/l con una alta constancia, y los ácidos grasos forman coloides y por tanto "esconden" también su presión osmótica, estando casi totalmente ausentes en la sangre en forma de moléculas libres. Los componentes minerales de los fluidos extracelulares constituyen la cuota principal de sus niveles de presión osmótica – más del 95 % - pero se mantienen
20 bastante estables en un organismo vivo y su circulación diaria es insignificante. Se pueden continuar con un número de ejemplos, pero la conclusión es clara: la glucosa es el regulador principal de los componentes variables de la sangre y del intervalo diario de la presión osmótica de otros fluidos extracelulares.

25 Por consiguiente, la glucosa en las células se mantiene en un nivel bastante constante, y fuera de las células, cambia esencialmente. Esto lleva a fluctuaciones del volumen del compartimento intersticial: la glucosa aumenta y el volumen de los fluidos intersticiales también aumenta ya que el agua se mueve desde las células al compartimento extracelular, igualando la presión osmótica del fluido biológico dentro y fuera de la célula.

La variación del volumen de los compartimentos de fluido intersticial se detecta, según la invención, por medio de una medida de conductividad no invasiva poniendo electrodos en contacto con la piel de la persona que cubre una porción de tejido blando que incluye fibras musculares.

30 Las medidas de conductividad se llevan a cabo por lo menos con una corriente alterna que tiene una frecuencia relativamente baja de 1×10^4 Hz – 5×10^4 Hz. Debido a la alta resistencia activa y capacitiva de las membranas celulares, las corrientes de tal frecuencia son principalmente corrientes iónicas que se propagan fundamentalmente a lo largo del espacio extracelular que envuelve a las células y otras estructuras membranosas. Su tamaño depende de la composición electrolítica del fluido extracelular y el tamaño de su volumen o el área seccional efectiva. Los
35 tejidos deshidratados y liofilizados son aislantes eléctricos y, en la práctica, no llevan corriente eléctrica.

Los componentes de la sangre y la linfa del fluido extracelular corren por los vasos. Una parte de la conductividad medida se debe, por lo tanto, a la conductividad de los vasos que son principalmente vasos capilares en el tejido de interés para la presente invención (tal como los músculos estriados en particular). Sin embargo, en el cuerpo humano, el volumen de los vasos está controlado por varios mecanismos fisiológicos de regulación refleja y humoral que mantiene la constancia del volumen de la sangre que circula por los vasos y, a diferencia del volumen del
40 componente intersticial, no se correlaciona con la presión osmótica y el nivel de glucosa.

Para eliminar el efecto adverso de la conductividad de los vasos capilares, la invención mide la conductividad de los tejidos independientemente en dos direcciones, concretamente en sentido paralelo y en sentido transversal a las
45 fibras musculares. Debido a la orientación caótica de los vasos capilares, una variación de la conductividad causada por una variación del volumen de los vasos debería ser casi igual en ambas direcciones de medición. Por otro lado, la conductividad paralela a la dirección de las fibras musculares se determina, a mayor escala, por el volumen del fluido intersticial que es transversal a las fibras musculares. Así, una variación del volumen del compartimento intersticial tiene un mayor efecto sobre la conductividad paralela a las fibras musculares que la transversal a ellas.

Utilizando tales conexiones, la invención supone una variación del volumen del compartimento intersticial que se ha producido (por una variación de la presión osmótica y, a su vez, por una variación del nivel de glucosa en el fluido intersticial) dentro de un periodo de tiempo Δt dado si el cambio relativo de la conductividad medida paralela a la
50 dirección de las fibras musculares es mayor o menor que el cambio relativo de la conductividad medida transversal a las fibras musculares. No se supone tal cambio, si los cambios relativos de la conductividad medida paralela y transversal a la dirección de las fibras musculares son casi idénticos. En este último caso, los cambios relativos en la
55 conductividad se atribuyen sólo a cambios del volumen de los vasos.

Si el cambio relativo de la conductividad medida paralela a la dirección de las fibras musculares es mayor que el cambio relativo de la conductividad medida transversal a la dirección de las fibras musculares, entonces se supone una variación positiva del nivel de glucosa en el fluido intersticial. Si el cambio relativo de la conductividad medida paralela a la dirección de las fibras musculares es menor que el cambio relativo de la conductividad medida transversal a la dirección de las fibras musculares, entonces se supone una variación negativa del nivel de glucosa en el fluido intersticial.

Se estima que el valor absoluto del cambio del nivel de glucosa está en el intervalo de 0,15 – 1,0 $\mu\text{M/l seg}$.

Los cambios de conductividad indicados más arriba pueden medirse con suficiente precisión dentro de un intervalo de tiempo de medición Δt de no más de 15 seg, en particular dentro de 2 – 12 seg.

Existe otro efecto adverso en las conductividades medidas debido a la resistencia de contacto de los electrodos y la superficie de la piel. Tal resistencia desgraciadamente también depende de la concentración de glucosa en sangre. Un incremento del nivel de glucosa en sangre ocasiona un incremento de la resistencia del contacto al aumentar la sequedad de la superficie de piel. La transpiración y la hidratación se reducen. Como resultado, la conductividad medida incrementa debido al incremento del volumen de fluido extracelular pero disminuye como consecuencia de la mayor resistencia de contacto.

Para eliminar la influencia de la resistencia de contacto, la invención utiliza un esquema de electrodos tetrapolares con un par externo y un par interno de electrodos. Se aplica una corriente a un par de tales electrodos (preferiblemente al par externo) mientras se mide el voltaje entre el otro par de electrodos. La eliminación de la influencia de la resistencia de contacto se debe al hecho de que las resistencias de contacto de ambos pares de electrodos y la superficie de la piel son casi iguales y se compensan entre sí. Por supuesto, se utilizan electrodos tetrapolares tanto para las medidas paralelas como para las medidas transversales a las fibras musculares.

De acuerdo con una forma preferida de llevar a cabo la invención, las medidas de conductimetría se realizan adicionalmente con una segunda corriente alterna que tiene una frecuencia relativamente alta en el intervalo de $0,5 \times 10^6 \text{ Hz} - 5 \times 10^6 \text{ Hz}$. Las corrientes de tales frecuencias son mayoritariamente corrientes de polarización ya que plasmolemas son casi transparentes para ellas y el tamaño de tales corrientes depende del área seccional efectiva de todos los fluidos de tejidos, intracelular y extracelular. Las medidas de alta frecuencia adicionales también se realizan de forma paralela y transversal a la dirección de las fibras musculares del mismo tejido de la persona utilizando asimismo los electrodos tetrapolares.

Los cambios relativos medidos de la conductividad de alta frecuencia se utilizan para obtener una estimación más precisa de la variación del nivel de glucosa: se supone que hay una mayor variación del nivel de glucosa (que generalmente se ha detectado por las medidas de baja frecuencia) dentro del periodo de tiempo Δt si un cambio relativo de la conductividad medida en paralelo a la dirección de las fibras musculares mayor o menor que el cambio relativo de la conductividad medida transversal a la dirección de las fibras musculares se puede "ver" también en la alta frecuencia. De otra forma, es decir, cuando no se dan tales diferencias en alta frecuencia, se supone que el cambio del nivel de glucosa es menor.

Se estima que los valores absolutos de los cambios del nivel de glucosa están dentro del intervalo de 0,15 – 0,5 $\mu\text{M/l seg}$ en el caso de la variación pequeña y dentro del intervalo de 0,3 – 1,0 $\mu\text{M/l seg}$ en el caso de la variación mayor.

En comparación con las medidas de baja frecuencia, las medidas de alta frecuencia son menos sensibles a las variaciones en el fluido extracelular con relación a todos los fluidos de los tejidos. Por otro lado, el contacto electrodo/piel es menos crítico. De acuerdo con otra forma preferida para llevar a cabo la invención, la temperatura de la porción de tejido se mide adicionalmente por medio de un sensor de temperatura en contacto con la piel para poder rectificar los valores de la conductividad medida para su dependencia de la temperatura.

Generalmente, la conductividad específica de los electrolitos, tales como fluidos biológicos, depende de la temperatura: si la temperatura aumenta, la conductividad iónica crece. Ahora, el aumento de glucosa en sangre inicia una emisión de insulina que es la hormona anabólica básica. Las reacciones catabólicas se reprimen temporalmente y, como consecuencia, la temperatura corporal disminuye. Esto tiene un efecto decreciente sobre la conductividad, siendo dicho efecto contrario al efecto creciente de la glucosa sobre la conductividad causado por el aumento del volumen del compartimento de fluido extracelular.

La invención responde a este efecto midiendo la temperatura de la piel, cerca del punto de medición, con un sensor de temperatura e introduciendo un factor de corrección de temperatura a los niveles de conductividad medidos. Se emplean diferentes factores de corrección de la temperatura para la corrección del valor de la conductividad a altas y bajas frecuencias. La conductividad de alta frecuencia se reduce en un 1,5 – 2,5 % por $^{\circ}\text{C}$ de reducción de temperatura, mientras que la conductividad de baja frecuencia se reduce en más de 2 veces con relación a la conductividad de alta frecuencia. El factor de corrección de temperatura para la baja frecuencia llega hasta un 4,5 –

6,5 % por °C.

Para que el resultado de las mediciones sea fiable, la temperatura ambiente no debe ser extrema (por ejemplo, ni por debajo de los -5 °C ni por encima de los 25 °C) y tampoco debe variar demasiado en un espacio de tiempo corto. En tales casos, por ejemplo, se puede utilizar un segundo sensor de temperatura para medir la temperatura ambiente y para producir una señal de alarma.

De acuerdo con la presente invención, y como se ha explicado anteriormente, los intervalos de frecuencias adecuadas deben estar comprendidos entre 1×10^4 Hz - 5×10^4 Hz para las frecuencias bajas y entre $0,5 \times 10^6$ Hz - 5×10^6 Hz para las frecuencias altas. Reducir la frecuencia baja hasta por debajo de los 10 KHz tiene restricciones severas debido a la polarización de los electrodos y a una dependencia de la impedancia de la calidad del contacto tejido-electrodo. Incrementar la frecuencia alta hasta los 10 MHz y por encima de esto, conduce a perturbaciones de inducción y del condensador (jet): la conductividad depende de la posición de los elementos colindantes, de su tamaño y de su conductividad.

Para averiguar las orientaciones correctas y/o óptimas de medición para los dispositivos de electrodos tetrapolares en un punto específico del tejido de una persona, se puede contar con ocho dispositivos de electrodos tetrapolares en vez de sólo dos. Los ocho dispositivos de electrodos tetrapolares se ponen en contacto con la piel de dicha persona en dicho punto orientado a lo largo de ocho ejes formando un esquema radialmente simétrico. Se mide un valor de conductividad de dicho tejido con cada uno de los ocho dispositivos de electrodos tetrapolares para definir el eje con la mínima conductividad y el eje con la máxima conductividad. Entonces se utiliza el dispositivo de electrodos tetrapolares orientado a lo largo del eje con la máxima conductividad para la medición a lo largo de la dirección de las fibras musculares. De manera similar, se utiliza el dispositivo de electrodos tetrapolares orientado a lo largo del eje con la mínima conductividad para la medición transversal a la dirección de las fibras musculares.

De esta manera, no es necesario que las orientaciones correctas y/o óptimas de medición que reflejan la anisotropía de la conductividad del tejido se presenten *a priori* – según los puntos de referencia anatómicos (muscular o vascular) – sino que se definen *a posteriori* – como resultado de una medición. Así, el método de la invención puede aplicarse de forma correcta por personas sin conocimientos de dichos puntos de referencia anatómicos en el punto del tejido en el cual se quiere llevar a cabo el método.

Breve descripción de los dibujos

En las siguientes figuras se describen realizaciones y formas preferidas de llevar a cabo la invención con referencia a los dibujos que se acompañan, donde:

- 30 La Figura 1 es un diagrama de bloques de la presente invención que tiene dos sensores de conductividad;
- La Figura 2 es un diagrama de tiempos que muestra un ciclo de medición;
- La Figura 3 es una representación esquemática de una cualquiera de los dos sensores de conductividad del aparato de la figura 1;
- 35 La Figura 4 es una representación de la disposición geométrica relativa preferida de los electrodos de los dos sensores de conductividad;
- La Figura 5 es una representación de un brazo de un paciente que lleva adherido al mismo, a modo de brazalete, por lo menos una parte del aparato de la figura 1;
- 40 Las Figuras 6 – 8 son diagramas de tiempos que muestran la variación del nivel de glucosa de tres pacientes obtenida de acuerdo con la presente invención en comparación con datos obtenidos por medio de un sistema invasivo de medición convencional y
- La Figura 9 es una representación de la disposición geométrica relativa preferida de los electrodos de un total de ocho sensores de conductividad para su uso en una realización preferida de la presente invención;

45 Descripción de una realización preferida

El aparato de la figura 1 comprende: un procesador digital de señales (DSP) 1, una memoria de acceso aleatorio (RAM) 2, una memoria de solo lectura (ROM) 3, una entrada-salida de ordenador (interfaz RS232) 4, un convertidor de sistema analógico a sistema digital (ADC) 5, un multiplexor (MUX) 6, un detector de cuadratura 7, un oscilador de

doble frecuencia 8, un potenciómetro digital 9, un sensor de corriente 10, dos conmutadores de sensor de conductividad 11a y 11b, dos amplificadores diferenciales 12/1 y 12/2, dos sensores de conductividad 13 y 14 y dos sensores de temperatura 15 y 16.

5 El procesador digital de señales 1 dirige el proceso de medición, acepta los resultados de las mediciones provenientes del convertidor de sistema analógico a sistema digital 5, realiza un procesamiento preliminar de las señales y las transfiere a un ordenador externo o PDA (no mostrado y que no forma parte integral del aparato) a través de la interfaz 4. El programa operativo del procesador se almacena en la memoria de solo lectura reprogramable (ROM) 3.

10 El funcionamiento del aparato es como sigue: el oscilador 8 forma intercambiamente voltajes alternos c.a. con frecuencias F1 (30 KHz) y F2 (1 MHz). Tales voltajes atraviesan el potenciómetro digital 9, el sensor de corriente 10 y el dispositivo de conmutación 11a que conecta intercambiamente los voltajes a los electrodos conductores de corriente "ENTRADA" (Fig. 3) de los sensores 13 y 14. El oscilador 8 también forma señales de control que se aplican al detector de cuadratura 7 con fines de sincronización.

15 El potenciómetro digital 9, controlado por el procesador 1, soporta automáticamente amplitudes de voltaje en el electrodo conductor de corriente "IN" (Fig. 3) de los sensores de conductividad 13 y 14 que son adecuados para la resistencia inicial de contacto con la piel de la persona. Permite aumentar un intervalo dinámico de medidas de conductividad e incrementar la precisión de las mediciones.

20 Las señales procedentes de los electrodos centrales "SALIDA" (Figura 3) de los sensores de conductividad 13 y 14 se amplifican por amplificadores diferenciales 12 y, a través del segundo conmutador del sensor de conductividad 11b, llegan a una de las entradas identificadas por U~ del detector de cuadratura 7. Se aplica un voltaje proporcional a la corriente del electrodo conductor de corriente "ENTRADA" (Figura 3) desde el sensor de corriente 10 a una segunda entrada identificada por I~ del detector de cuadratura 7.

25 El detector de cuadratura 7 tiene cuatro salidas. En la salida identificada por U_0^2 el detector de cuadratura 7 proporciona una señal CC que es proporcional al cuadrado de la señal CA en su entrada identificada por U~ en un tiempo t_0 . En la salida identificada por $U_{\pi/2}^2$ el detector de cuadratura 7 proporciona una señal CC que es proporcional al cuadrado de la señal CA en su llegada identificada por U~ en un tiempo $t_{\pi/2}$. En la salida identificada por I_0^2 el detector de cuadratura 7 proporciona una señal CC que es proporcional al cuadrado de la señal CA en su entrada identificada por I~ en un tiempo t_0 . En la salida identifica por $I_{\pi/2}^2$ el detector de cuadratura 7 proporciona una señal CC que es proporcional al cuadrado de la señal CA en su entrada identificada por I~ en un tiempo $t_{\pi/2}$.

30 Dichas señales CC llegan al procesador digital de señales (DSP) 1 a través del multiplexor (MUX) 6 y del convertidor de sistema analógico a sistema digital (ADC) 5, mediante los cuales son digitalizados.

Los voltajes continuos de los dos sensores de temperatura 15 y 16 también llegan al procesador digital de señales (DSP) 1 en forma digitalizada a través del multiplexor 6 y del convertidor analógico a digital 5.

35 El procesador digital de señales (DSP) 1 calcula los valores medios \underline{U} e \underline{I} a partir de las cuatro señales de salida del detector de cuadratura 7 como sigue:

$$\underline{U} = \text{SQRT}(U_0^2 + U_{\pi/2}^2)$$

$$\underline{I} = \text{SQRT}(I_0^2 + I_{\pi/2}^2)$$

y calcula los valores de conductividad a partir de dichos valores medios \underline{U} e \underline{I} mediante

$$C = \underline{I} / \underline{U}$$

40 Dichos valores de conductividad se rectifican adicionalmente usando los valores de temperatura obtenidos por el sensor de temperatura 15.

Dependiendo de los valores de temperatura obtenidos por el sensor de temperatura 16, también puede crearse una señal de alarma por parte del procesador digital de señales (DSP) 1.

El aparato funciona cíclicamente. La Figura 2 muestra un ciclo completo y una parte del ciclo siguiente.

45 Un ciclo comienza con la entrada U~ del detector de cuadratura 7 que está conectado con el sensor 13 por medio del segundo conmutador del sensor de conductividad 11b. El oscilador de doble frecuencia 8 produce, en primer

- lugar, una frecuencia F1 que se aplica, por medio del primer conmutador del sensor de conductividad 11a, al sensor 13. Después, el oscilador de doble frecuencia 8 produce una frecuencia F2 que también se aplica, por medio del primer conmutador del sensor de conductividad 11^a, al sensor 13. La primera mitad del ciclo se acaba con la obtención de los siguientes valores de temperatura de los sensores de temperatura 15 y 16, respectivamente. En la segunda mitad del ciclo se repiten las etapas individuales de la primera mitad del ciclo con la diferencia de que las frecuencias F1 y F2 se aplican, por medio del primer conmutador del sensor de conductividad 11a, al sensor 14. Adicionalmente, la entrada U- del detector de cuadratura 7 también se conecta al sensor 14 por medio del segundo conmutador del sensor de conductividad 11b.
- El almacenamiento de datos, el procesamiento preliminar de los datos recogidos previamente y la transmisión de los datos al ordenador se realizan tal como se indica en Figura 2.
- En el ejemplo de la Figura 2, un ciclo completo de medición de conductividad de alta y baja-frecuencia en ambos sensores tarda 12 segundos. Debe entenderse que este ciclo se da a título ilustrativo pero aún puede reducirse a solo unos pocos segundos.
- El aparato puede ser alimentado por una batería recargable.
- Se usa un esquema de electrodos tetrapolares para ambos sensores de conductividad 13 y 14. La Figura 3 ilustra la posición relativa de los electrodos "ENTRADA" y "SALIDA" de este tipo de sensor. La Figura 4 muestra la disposición mutua-perpendicular preferida de los electrodos tetrapolares de ambos sensores 13 y 14 sobre una base planar común. El sensor de temperatura 15 se posiciona en el centro de los ocho electrodos sobre la misma base. La base puede estar formada por un brazalete adecuado para fijarse, por ejemplo, al brazo de un paciente.
- La Figura 5 muestra un brazo de un paciente al que se ha fijado dicho brazalete 17 con los electrodos no visibles de los sensores 13 y 14 y el sensor de temperatura 15 no visible en el lado interno del mismo que está en contacto con la piel. En la parte exterior del brazalete 17 se provee una pequeña carcasa 18 en la que se alojan preferentemente los componentes electrónicos descritos anteriormente del aparato de la invención así como las baterías. La transferencia de datos descrita a un ordenador puede realizarse a través de una conexión por cable entre la carcasa y el ordenador, o incluso una conexión inalámbrica.
- Debe entenderse que la medición en un brazo se da solo a modo de ejemplo y que también sería posible tomar medidas en cualquier otro punto del cuerpo humano envuelto por tejido muscular blando.
- En particular, en la realización que se ha descrito anteriormente, el aparato de la invención puede llevarse fácilmente y sin alterar gravemente la comodidad de la persona que lo lleva durante varias horas, incluyendo la noche y las horas de sueño. De este modo, el ciclo de medición se repite continuamente.
- Empezando desde algún punto en el tiempo, la variación del nivel de glucosa en sangre puede monitorizarse y preferiblemente almacenarse para que se pueda mostrar en un diagrama de tiempo. Las Figuras 6 – 8 representan tales diagramas de tiempo que muestran la variación del nivel de glucosa de tres pacientes con Diabetes II durante varias horas, cada uno de ellos obtenido de acuerdo con la presente invención. El eje de abscisas representa el tiempo en horas. El eje de ordenadas representa la concentración de glucosa en mmol/l.
- Hay que tener en cuenta que la invención solo proporciona la variación del nivel de glucosa pero no los valores absolutos. Para obtener los valores absolutos será necesaria alguna calibración que puede conseguirse, por ejemplo, al principio de un periodo de medición por medio de un método invasivo convencional.
- En los diagramas de las Figuras 6-8 se muestran, con fines de comparación, los valores de glucosa obtenidos por el conocido y extensamente utilizado sistema ACCU CHECK®.
- La Figura 6 muestra un ensayo de tolerancia a la glucosa realizado con un paciente femenino de 49 años de edad. Se suministraron a la paciente 70 g de glucosa por 130 ml de agua entre las 09:51 y las 09:52 horas.
- La Figura 7 muestra la variación del nivel de glucosa en la sangre de un paciente masculino de 81 años de edad después de una comida entre las 10:41 y las 10:48 horas.
- La Figura 8 muestra la variación del nivel de glucosa en la sangre de un paciente femenino de 69 años de edad después de una comida entre las 10:00 y las 10:05 horas.
- Las curvas de las Figuras 6-8, aunque originalmente eran curvas por etapas, se han suavizado polinómicamente para mostrar mejor la tendencia global de la variación del nivel de glucosa.

5 Como ya se ha descrito, la Figura 4 muestra una disposición mutua preferida de los electrodos tetrapolares de los sensores 13 y 14 en una base planar común. La Figura 9 muestra la disposición de los electrodos tetrapolares de un total de ocho sensores sobre una base planar común, según una realización incluso más preferida de la presente invención. Los cuatro electrodos de cada uno de los ocho sensores están dispuestos a lo largo de ocho ejes a – h formando un esquema radialmente simétrico. Un sensor de temperatura 15 es posicionado de nuevo en el centro del esquema en el eje de rotación del mismo, siendo dicho centro también el centro de todos los aparatos de electrodos tetrapolares. Como en la Figura 4 y la Figura 5, la base puede estar formada por un brazalete 17 adecuado para fijarse al brazo de un paciente.

10 Con la disposición de la Figura 9, las direcciones con el mayor diferencial de conductividad pueden encontrarse automáticamente. Para esto, se realiza una medición de prueba inicial consecutivamente a lo largo de cada eje a – h para definir el eje con la máxima conductividad y el eje con la mínima conductividad. El sensor que está orientado a lo largo del eje a lo largo del cual la conductividad es máxima es entonces usado como el sensor 13 de la figura 1. Análogamente, el sensor que está orientado a lo largo del eje a lo largo del cual la conductividad es mínima es entonces usado como el sensor 14 de la figura 1.

15 Lista de signos de referencia.

- 1. procesador digital de señales (DSP)
- 2. memoria de acceso aleatorio (RAM)
- 3. memoria de solo lectura (ROM)
- 4. entrada-salida de ordenador (Interfaz RS232)
- 20 5. convertidor de sistema analógico a sistema digital (ADC)
- 6. multiplexor (MUX)
- 7. detector de cuadratura
- 8. oscilador de doble frecuencia
- 9. potenciómetro digital
- 25 10. sensor de corriente
- 11a primer conmutador del sensor de conductividad (paralelo y transversal)
- 11b segundo conmutador del sensor de conductividad (paralelo y transversal)
- 12/1 amplificador diferencial
- 12/2 amplificador diferencial
- 30 13. sensor de conductividad (C(1) paralelo)
- 14. sensor de conductividad (C(2) transversal)
- 15. sensor de temperatura (T(1) piel)
- 16. sensor de temperatura (T(2) ambiente)
- 17. brazalete
- 35 18. carcasa
- A–h ejes de orientación

REIVINDICACIONES

1. Método no invasivo para estimar una cantidad referida al nivel de glucosa en la sangre de una persona dentro de un intervalo de tiempo Δt , que comprende las etapas de:

- 5 - colocar un primer dispositivo de electrodos tetrapolares en contacto con la piel de dicha persona que cubre una porción de tejido blando que incluye fibras musculares orientado en sentido paralelo a la dirección de las fibras musculares; y
- colocar un segundo dispositivo de electrodos tetrapolares en contacto con la piel de dicha persona que cubre dicha porción de tejido blando orientado en sentido transversal a las fibras musculares;
- 10 - **caracterizado por que** dicha cantidad representa la variación del nivel de glucosa ΔG en la sangre de una persona dentro de dicho intervalo de tiempo Δt ; y **porque** el método comprende las etapas adicionales de:

medir, para este intervalo de tiempo Δt :

- con el primer dispositivo de electrodos tetrapolares, la variación relativa $\Delta C_{\parallel,LF} / C_{\parallel,LF}$ del valor de conductividad $C_{\parallel,LF}$ de dicho tejido paralelo a la dirección de las fibras musculares a una frecuencia baja;
- 15 - con el segundo dispositivo de electrodos tetrapolares, la variación relativa $\Delta C_{\perp,LF} / C_{\perp,LF}$ del valor de conductividad $C_{\perp,LF}$ de dicho tejido transversal a la dirección de las fibras musculares a dicha frecuencia baja;

valorando ΔG como:

- 0,0 si $\Delta C_{\parallel,LF} / C_{\parallel,LF} \approx \Delta C_{\perp,LF} / C_{\perp,LF}$
- +a si $\Delta C_{\parallel,LF} / C_{\parallel,LF} > \Delta C_{\perp,LF} / C_{\perp,LF}$
- a si $\Delta C_{\parallel,LF} / C_{\parallel,LF} < \Delta C_{\perp,LF} / C_{\perp,LF}$

20 donde:

- a esta en el intervalo de 0,15 – 1,0 $\mu M/l$ seg;
- la frecuencia baja está en el intervalo de 1×10^4 Hz - 5×10^4 Hz; y
- "≈" significa "igual dentro del intervalo de +/- 2,5 % - +/- 7,5 %".

2. Método de la reivindicación 1, donde Δt está en el intervalo de no más de 15 seg.

25 3. Método de la reivindicación 1 o 2, que comprende además las siguientes etapas:

medir, para este intervalo de tiempo Δt ,

- con el primer dispositivo de electrodos tetrapolares, la variación relativa $\Delta C_{\parallel,HF} / C_{\parallel,LF}$ del valor de la conductividad $C_{\parallel,HF}$ de dicho tejido paralelo a la dirección de las fibras musculares a una alta frecuencia;
- 30 - con el segundo dispositivo de electrodos tetrapolares, la variación relativa $\Delta C_{\perp,HF} / C_{\perp,LF}$ del valor de conductividad $C_{\perp,HF}$ de dicho tejido transversal a la dirección de las fibras musculares a dicha frecuencia alta

valorando ΔG como:

- +a si $\Delta C_{\parallel,LF} / C_{\parallel,LF} > \Delta C_{\perp,LF} / C_{\perp,LF}$ y $\Delta C_{\parallel,HF} / C_{\parallel,HF} \approx \Delta C_{\perp,HF} / C_{\perp,HF}$
- +b si $\Delta C_{\parallel,LF} / C_{\parallel,LF} > \Delta C_{\perp,LF} / C_{\perp,LF}$ y $\Delta C_{\parallel,HF} / C_{\parallel,HF} > \Delta C_{\perp,HF} / C_{\perp,HF}$
- 35 - - a si $\Delta C_{\parallel,LF} / C_{\parallel,LF} < \Delta C_{\perp,LF} / C_{\perp,LF}$ y $\Delta C_{\parallel,HF} / C_{\parallel,HF} \approx \Delta C_{\perp,HF} / C_{\perp,HF}$
- b si $\Delta C_{\parallel,LF} / C_{\parallel,LF} < \Delta C_{\perp,LF} / C_{\perp,LF}$ y $\Delta C_{\parallel,HF} / C_{\parallel,HF} < \Delta C_{\perp,HF} / C_{\perp,HF}$

40 donde:

- a esta en el intervalo de 0,15 – 0,5 $\mu M/l$ seg;
- b está en el intervalo de 0,3 – 1,0 $\mu M/l$ seg; y
- la alta frecuencia está en el intervalo de $0,5 \times 10^6$ Hz - 5×10^6 Hz.

4. Método de una de las reivindicaciones 1 a 3, donde los mencionados dispositivos de electrodos tetrapolares están provistos de un par de electrodos internos y un par de electrodos externos y donde, para obtener dichos valores de conductividad, se aplican corrientes alternas que tienen de dicha frecuencia baja o alta a uno de los pares de electrodos de dichos dispositivos de electrodos tetrapolares y donde los voltajes alternos resultantes de tales corrientes se miden en el otro par de los dos pares de electrodos.
5. Método de la reivindicación 4, donde los valores de conductividad C se obtienen del cálculo de las corrientes alternas aplicadas y los voltajes alternos medidos tras la rectificación y digitalización de los mismos.
6. Método de una de las reivindicaciones 1-5, que además comprende las etapas de:
- colocar un sensor de temperatura en contacto con la piel de dicha persona que cubre dicha porción de tejido blando,
 - medir la temperatura T de la piel, y
 - corregir los valores de conductividad por un factor f ,
- donde:
- f es un factor reductor en el caso de una disminución de temperatura;
 - f está en el intervalo de 4,5 – 6,5 % por °C de diferencia de temperatura de T_0 para las medidas de frecuencia baja, y
 - T_0 es una temperatura previamente medida de la piel de dicha persona que cubre dicha porción de tejido blando.
7. Método de las reivindicaciones 3 y 6, donde:
- f está en el intervalo de 1,5 – 2,5 % por °C de diferencia de temperatura de T_0 para las medidas de frecuencia alta.
8. Método de la reivindicación 6 o 7, donde la temperatura T medida de la piel se digitaliza y la corrección de los valores de la conductividad por tal factor f se lleva a cabo por medio de cálculo.
9. Método de una de las reivindicaciones 1 a 8, donde las etapas de colocar un primer dispositivo de electrodos tetrapolares en contacto con la piel de dicha persona que cubre una porción de tejido blando que incluye fibras musculares orientado en sentido paralelo a la dirección de las fibras musculares y colocar un segundo dispositivo de electrodos tetrapolares en contacto con la piel de dicha persona que cubre dicha porción de tejido blando orientado en sentido transversal a las fibras musculares incluyen las siguientes etapas:
- colocar ocho dispositivos de electrodos tetrapolares en contacto con la piel de dicha persona que cubre una porción de tejido blando orientados a lo largo de ocho ejes formando un esquema radialmente simétrico;
 - medir un valor de conductividad de dicho tejido con cada uno de los ocho dispositivos de electrodos tetrapolares para definir el eje que tiene la mínima conductividad y el eje que tiene la máxima conductividad;
 - utilizar el dispositivo de electrodos tetrapolares orientado a lo largo del eje con la máxima conductividad como el primer dispositivo de electrodos tetrapolares; y
 - utilizar el dispositivo de electrodos tetrapolares orientado a lo largo del eje con la mínima conductividad como el segundo dispositivo de electrodos tetrapolares.
10. Aparato diseñado para llevar a cabo el método de una de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende un primer (13) y un segundo (14) dispositivo de electrodos tetrapolares, donde los dispositivos de electrodos tetrapolares (13, 14) están orientados de forma fija en sentido transversal el uno con respecto al otro.
11. Aparato de la reivindicación 10 diseñado además para llevar a cabo el método de la reivindicación 9 y que comprende ocho dispositivos de electrodos tetrapolares orientados a lo largo de ocho ejes (a-h) formando un esquema radialmente simétrico.
12. Aparato de una de las reivindicaciones 10-11, que tiene medios (8) para generar corrientes alternas.
13. Aparato de la reivindicación 10 diseñado para llevar a cabo el método de la reivindicación 4, que tiene medios (7) para rectificar dichas corrientes alternas y dichos voltajes alternos medidos, medios (5) para digitalizar las corrientes rectificadas y los voltajes rectificadas y medios (1) para procesar los datos digitalizados.

14. Aparato de la reivindicación 13, que tiene medios (4) para transmitir los datos procesados a un aparato procesador de datos externo.

5 15. Aparato de una de las reivindicaciones 10-14 diseñado para llevar a cabo el método de la reivindicación 6, que tiene un sensor de temperatura (15), donde el sensor de temperatura (15) está situado en el centro de los dispositivos de electrodos tetrapolares (13, 14)

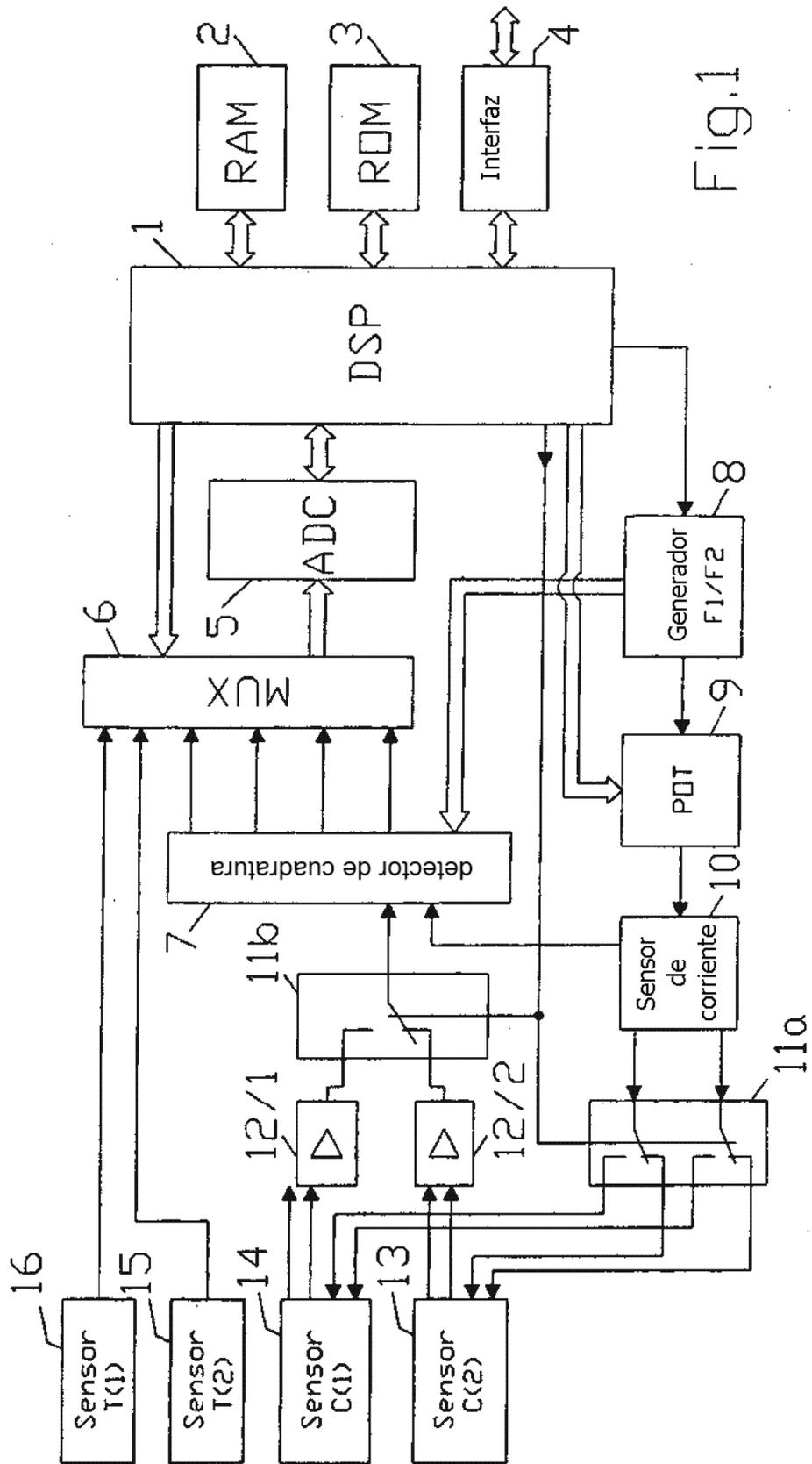


Fig.1

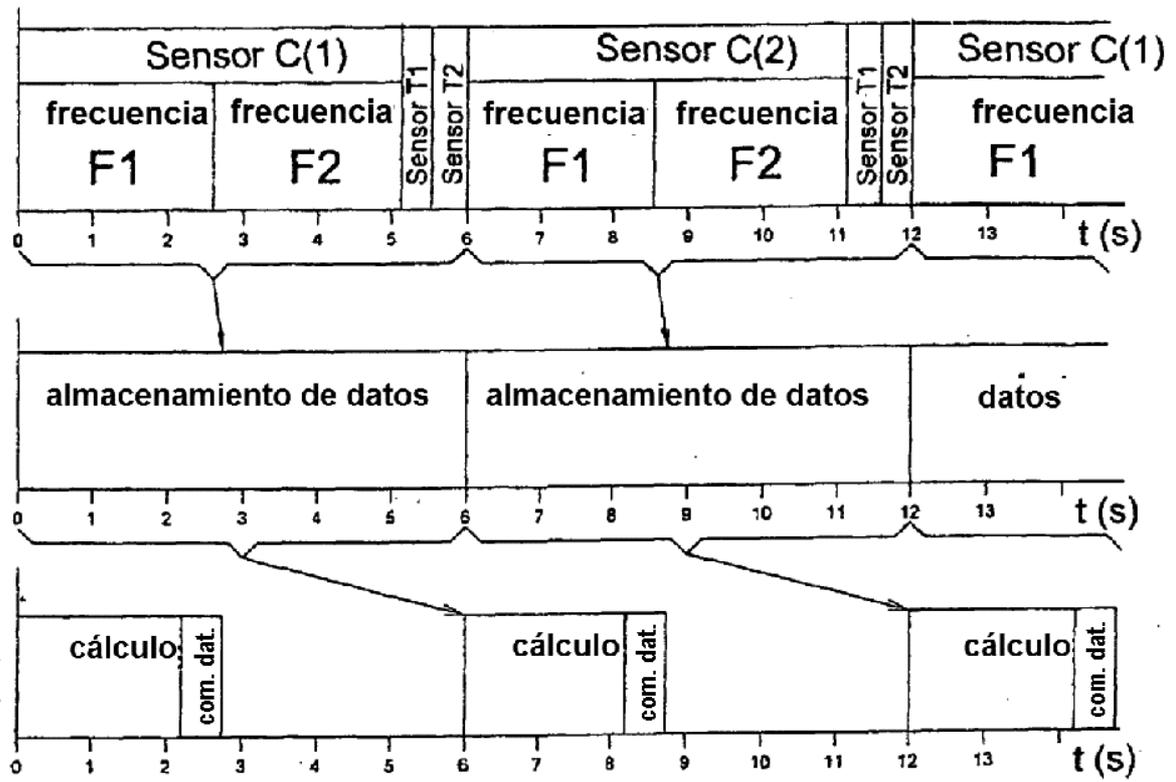


Fig.2

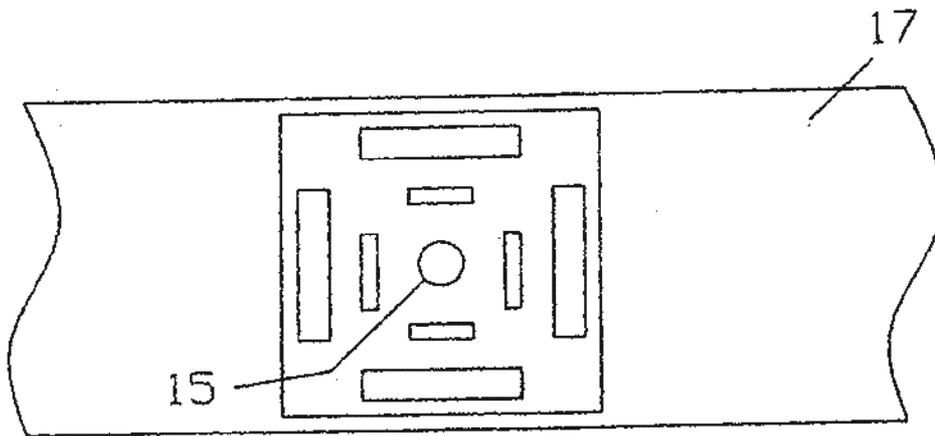
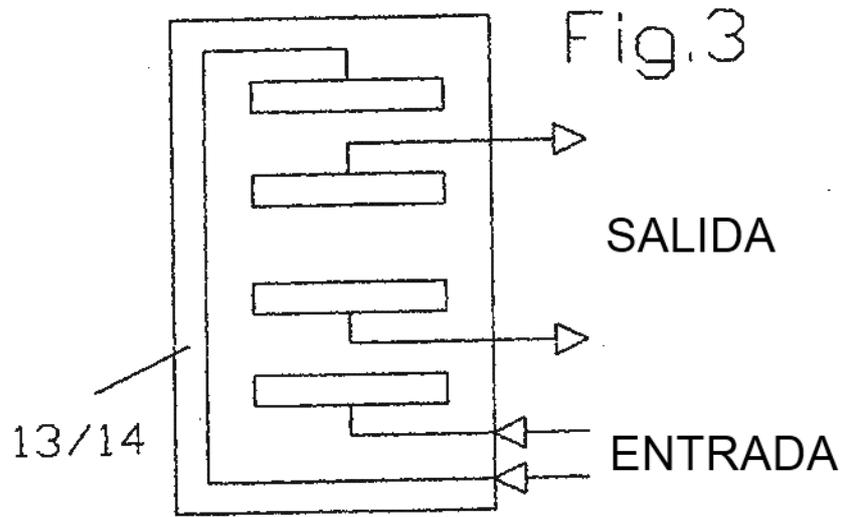
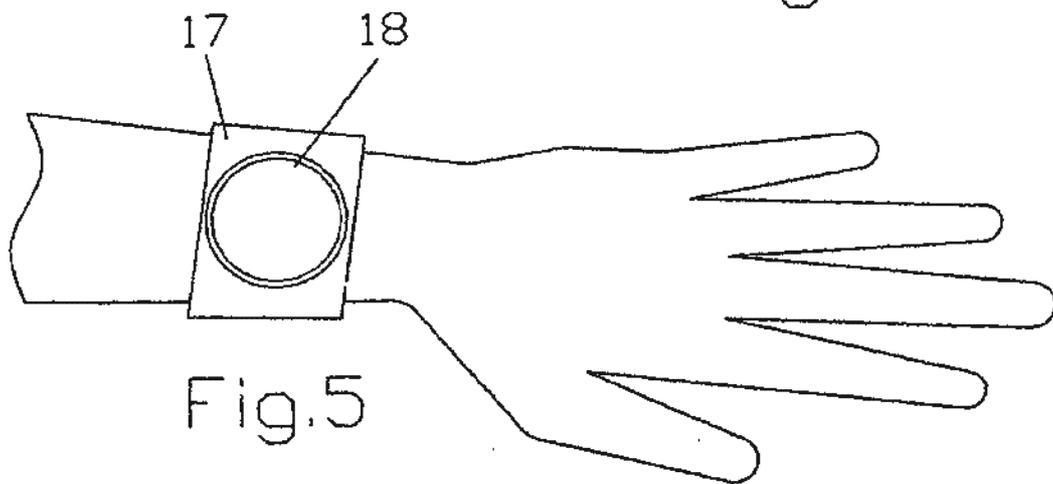


Fig.4



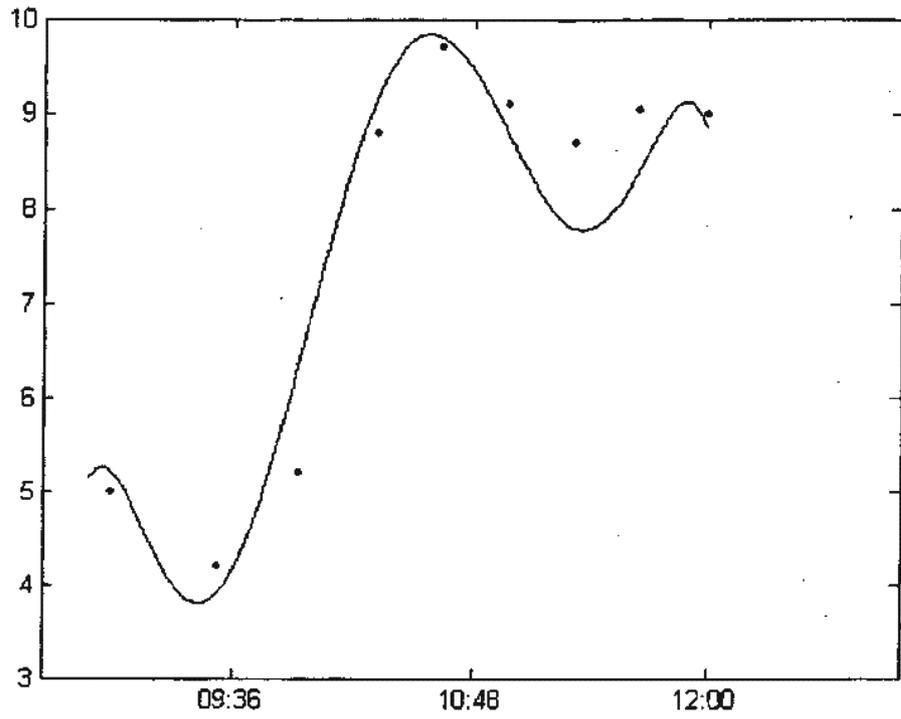


Fig.6

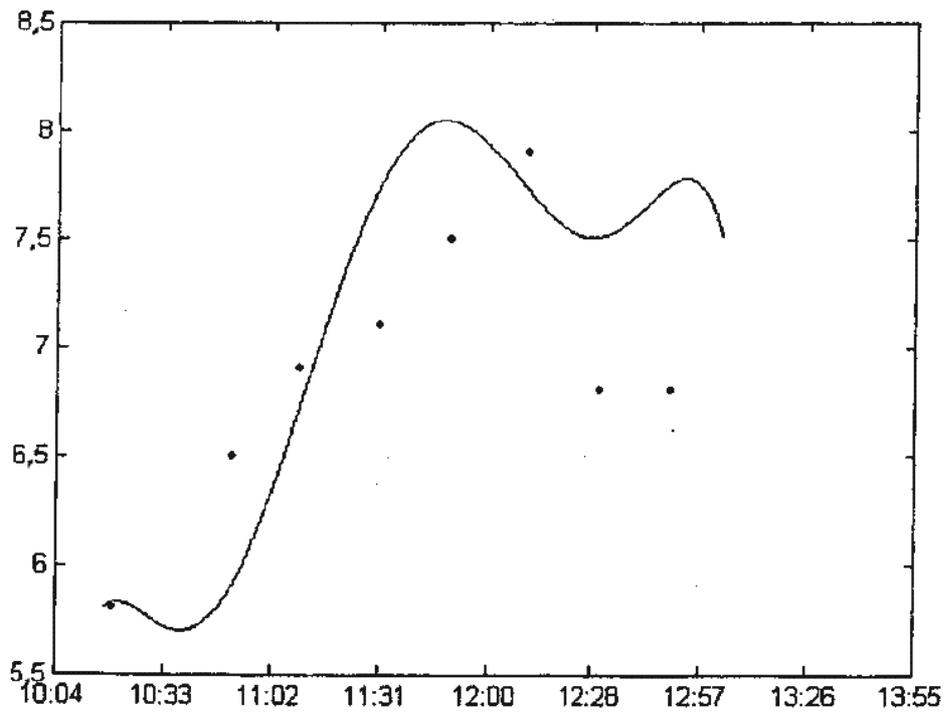


Fig.7

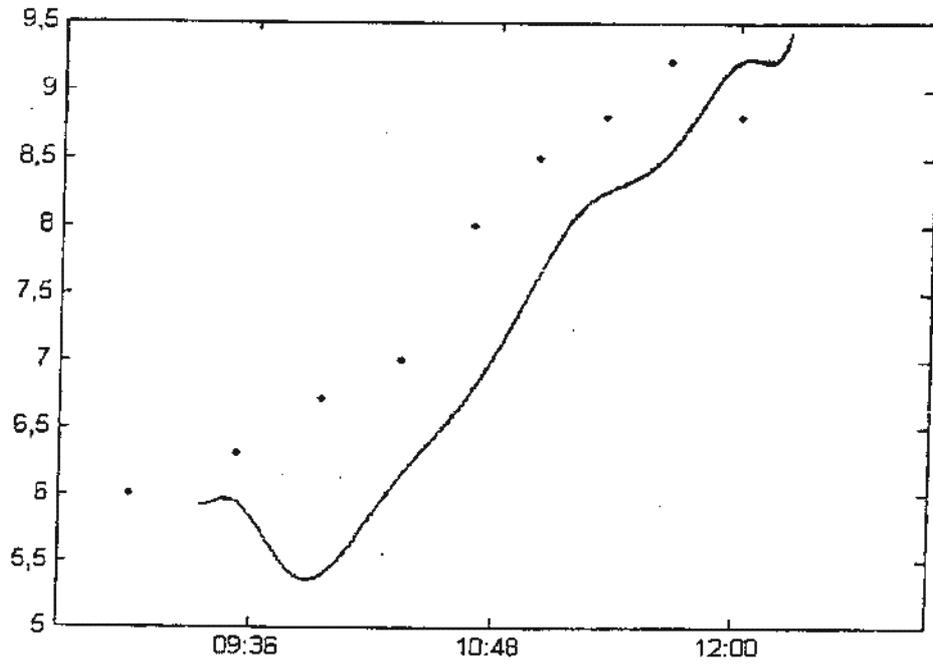


Fig.8

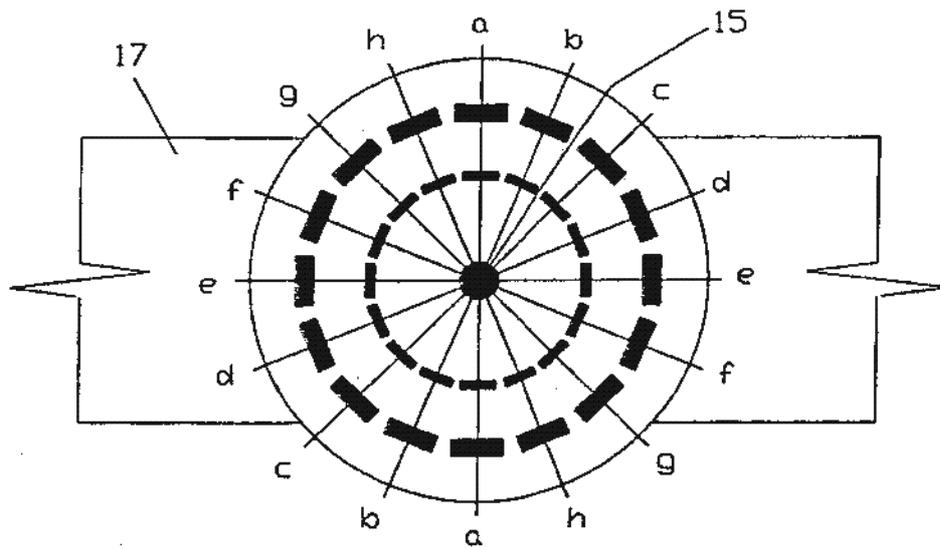


Fig.9