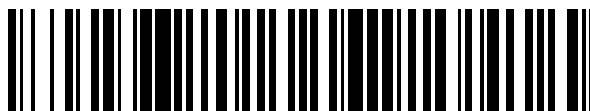


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 318**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011** **E 11774531 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014** **EP 2563222**

54 Título: **Dispositivo para medir la glucosa de manera no invasiva**

30 Prioridad:

20.04.2011 US 201113090535
27.04.2010 US 328344 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.03.2015

73 Titular/es:

A.D. INTEGRITY APPLICATIONS LTD. (100.0%)
102 Ha' Avoda St. P.O. Box 432,
78100 Ashkelon, IL

72 Inventor/es:

GAL, AVNER;
RAYKHMAN, ALEXANDER M.;
NAIDIS, EUGENE;
MAYZEL, YULIA;
KLIONSKY, ALEXANDER y
DIBER, ANATOLY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 531 318 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

Dispositivo para medir la glucosa de manera no invasiva

5 Campo de la Invención

La invención se refiere al campo médico y al tratamiento de enfermedades específicas y, en particular, a un dispositivo para medida no invasiva del nivel de glucosa en sangre de un sujeto paciente.

10 Antecedentes de la Invención

La diabetes y sus complicaciones imponen consecuencias económicas significativas a los individuos, familias, sistemas de salud y países. El gasto anual por la diabetes en 2.007 en EE.UU. sólo se estimó que fue por encima de los 170 billones de dólares, atribuidos tanto a costes directos como indirectos (American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*. 2008 March, 31(3): 1-20). En 2.010, los gastos de asistencia sanitaria en diabetes se espera que representen el 11'6% del gasto total en asistencia sanitaria en todo el mundo. Se estima que aproximadamente 285 millones de personas alrededor del globo tendrán diabetes en 2.010, lo que representa el 6'6% de la población adulta mundial, con una predicción de 438 millones para 2.030 (International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, Fourth edition. International Diabetes Federation, 2009).

En los últimos años, la investigación ha mostrado concluyentemente que un mejor control de la glucosa reduce las complicaciones a largo plazo de la diabetes (DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *North England Journal of Medicine*. 1993 de Sep30; 329(14): 977-986; UKPDS Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in subjects with type 2 diabetes (UKPDS33). *The Lancet*. 1998 Sep12; 352(9131): 837-853). De acuerdo con la American Diabetes Association (ADA), la auto-monitorización de la glucosa en sangre (SMBG) tiene un impacto positivo sobre el resultado de la terapia con insulina, agentes orales y nutrición médica (American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations, Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jan 29: S4-S42). En su publicación "Consensus Statement: A European Perspective", el Diabetes Research Institute de Múnich recomienda SMBG para todos los tipos de estrategias de tratamiento de la diabetes, con el fin de obtener un control apropiado de la glucosa y valores que sean cercanos a los normales, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia (Schnell O et al., *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*, 2009; 4:285-289). Además, directrices especiales con recomendaciones apropiadas fueron emitidas recientemente por la International Diabetes Federation (IDF), para soportar el SMBG para pacientes T2DM tratados sin insulina (Recomendaciones basadas en un taller de la International Diabetes Federation Clinical Guidelines Taskforce en colaboración con el SMBG International Working Group on Self-monitoring of Blood Glucose in Non-insulin Treated Type 2 Diabetics. International Diabetes Federation, 2009).

La SMBG presenta varios beneficios tanto en la educación como en el tratamiento de la diabetes. Puede ayudar a facilitar la gestión de la diabetes de los individuos al proporcionar un instrumento para una retroalimentación objetiva del impacto de los hábitos del estilo de vida cotidiano, perfiles de glucosa individuales, que incluyen el impacto del ejercicio y la ingesta de alimentos sobre ese perfil, y de este modo dar poder al individuo para hacer los cambios necesarios. Además, SMBG puede soportar al equipo de asistencia sanitaria al proporcionar consejo individualizado a medida sobre los componentes del estilo de vida y las medicaciones para reducir la glucosa en sangre (BG), ayudando así a alcanzar objetivos de glucemia específicos.

La incomodidad, costes, dolor y complejidad que implica la SMBG convencional (invasiva), no obstante, conducen a su infrautilización, principalmente en personas con diabetes tipo 2 (Mollema ED, Snoek FJ, Heine RJ, Van der Ploeg HM. Phobia of self-injecting and self-testing in insulin treated diabetes patients: Opportunities for screening. *Diabet Med*. 2001; 18:671-674; Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self-monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med*. 2005; 118(4): 422-425; Hall RF, Joseph DH, Schwartz-Barcott D: Overcoming obstacles to behavior change in diabetes self-management. *Diabetes Educ*. 2003; 29: 303-311). La disponibilidad de un dispositivo preciso, indoloro, barato y fácil de utilizar animaría a realizar pruebas más frecuentes (Wagner J, Malchoff C, Abbott G. Invasiveness as a Barrier to Self-Monitoring of Blood Glucose in Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2005 August; 7(4): 612-619; Soumerai SB, Mah C, Zhan F, Adams A, Baron M, Fajtova V, Ross-Degnan D. Effects of health maintenance organization coverage of self-monitoring devices on diabetes self-care and glycemic control. *Arch Intern Med* 2004; 164: 645-652), conduciendo a un control más estrecho de la glucosa y un retraso/reducción de las complicaciones a largo plazo y sus costes de asistencia sanitaria asociados.

a. La monitorización de la glucosa no invasiva (NI) puede reducir el coste de la SMBG e incrementar significativamente la frecuencia de las pruebas. La principal preocupación en los métodos NI es obtener resultados de precisión elevada, a pesar del hecho de que no se realiza una medida directa de sangre ni de fluido intersticial.

Por lo tanto, como es bien conocido en las técnicas médicas, uno de los componentes de la sangre más importantes a medir para propósitos diagnósticos es la glucosa, especialmente para pacientes diabéticos. La técnica bien

conocida y típica para determinar la concentración de glucosa en sangre es obtener una muestra de sangre y aplicar esa sangre a una tira colorimétrica medicada enzimáticamente o a una sonda electroquímica. En general, esto se lleva a cabo a partir de un pinchazo en un dedo de la mano. Para pacientes diabéticos que pueden necesitar medir la glucosa en sangre unas cuantas veces al día, puede apreciarse inmediatamente que este procedimiento causa mucha incomodidad, considerable irritación en la piel y, en particular, que los dedos son pinchados y, por supuesto, infección.

Durante muchos años, ha habido varios procedimientos para monitorizar y medir el nivel de glucosa en seres humanos y animales. Estos métodos, sin embargo, generalmente implican técnicas invasivas y, de esta manera, tienen algún grado de riesgo o, al menos alguna incomodidad, para el paciente. Recientemente, algunos procedimientos no invasivos han sido desarrollados, pero aún éstos no siempre proporcionan medidas óptimas de la glucosa en sangre. En el presente, no ha habido una solución práctica confirmada.

La mayoría de las técnicas de monitorización no invasivas se han enfocado al uso de radiación incidente, la cual es capaz de penetrar el tejido y explorar la sangre. Las estrategias conocidas actualmente para la medida no invasiva de glucosa se basan principalmente en tecnología óptica. Las medidas eléctricas menos exitosas y relativamente infrecuentes se enfocan a las propiedades dieléctricas de las soluciones en agua en un rango de frecuencia dado, típicamente entre 1-50 MHz. De una forma u otra, tales métodos tratan de monitorizar la influencia de la glucosa u otra concentración analizada sobre la respuesta en frecuencia dieléctrica de o bien la propia glucosa o el efecto secundario sobre el agua.

Aunque se han hecho investigaciones en el uso de monitorización acústica, los estudios pasados han sido dirigidos principalmente a las diferencias en la velocidad acústica entre órganos. Estos estudios han tratado de correlacionar los cambios en la velocidad acústica con estados de enfermedad crónicos o continuos. Además, hay un gran cuerpo de literatura médica y científica que atañen al uso de las propiedades de absorción y dispersión acústicas de los órganos para objetivos de formación de imágenes, terapéuticos e, incluso, diagnósticos.

En las técnicas de la técnica anterior, sólo se mide un parámetro. De esta manera, la posibilidad de un error se incrementa.

Freger (documento de patente de EE.UU. 6,954,662) divulga una técnica no invasiva y métodos (pero no dispositivos) para medidas de la velocidad del sonido a través de la sangre, la conductividad de la sangre y la capacidad calórica de la sangre. A partir de ahí, se calcula el nivel de glucosa para cada una de las tres medidas y el valor final de glucosa se determina mediante una media ponderada de estos tres valores de glucosa calculados.

Aunque Freger menciona que deben tomarse medidas de la velocidad del sonido a través de la sangre, la conductividad de la sangre y la capacidad calórica de la sangre, no hay ninguna divulgación de cómo puede construirse cualquier dispositivo para efectuar tales medidas. La invención divulgada y reivindicada en este documento, por ello, es una mejora de Freger y especifica un dispositivo específico en el cual pueden efectuarse estas medidas.

Ilana Harman-Boehm et al. "Noninvasive Glucose Monitoring: A Novel Approach", Journal of Diabetes Science and Technology, Volume 3, Issue 2, March 2009, pages 253-260, divulgan un dispositivo para medir de manera no invasiva el nivel de glucosa en un sujeto que comprende una unidad externa unitaria que tiene una primera porción y una segunda porción opuesta configurada para recibir una parte del cuerpo del sujeto entre ellas; (a) un primer elemento transmisor de ultrasonidos situado en la primera porción y un segundo elemento receptor de ultrasonidos situado en la segunda porción opuesta de dicha unidad externa, para medir niveles de glucosa utilizando ultrasonidos; (b) un primer electrodo y un segundo electrodo que constituyen respectivas primera y segunda placas de un condensador con un circuito eléctrico oscilante conectado a ellas para medir niveles de glucosa utilizando electromagnetismo; y (c) medios para medir niveles de glucosa mediante características térmicas.

Por lo tanto, hay una necesidad de un dispositivo no invasivo más exacto para medir nivel de glucosa, por medio de monitorizar múltiples parámetros en un único dispositivo unitario. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención el proporcionar un dispositivo para medir de manera no invasiva el nivel de glucosa en un sujeto. Estos objetivos se alcanzan mediante las particularidades de las reivindicaciones y la siguiente descripción, en particular, mediante los aspectos preferidos que siguen de la invención y que se refieren a realizaciones adicionales y/o alternativas preferidas.

Sumario de la Invención

Estos y otros objetos de la invención se alcanzan mediante un dispositivo, preferiblemente un dispositivo unitario, que es capaz de medir de manera no invasiva el nivel de glucosa en el cuerpo mediante tres protocolos distintos.

En particular, el dispositivo de acuerdo con la presente invención incluye, preferiblemente, una Unidad Principal, que contiene hardware y también las aplicaciones de software, y preferiblemente, una unidad(es) externa(s)/dispositivo(s) externo(s) (preferiblemente una pinza de oreja) para su fijación al paciente. La unidad

externa comprende primera y segunda porciones la cuales están conectadas una a la otra, en las que las primera y segunda porciones está situadas en lados opuestos de una parte del sujeto, a la cual está fijada dicha unidad externa. Por ejemplo, cuando la unidad externa está fijada al lóbulo de una oreja del paciente, los dos lados opuestos están situados sobre los dos lados opuestos del lóbulo de la oreja, respectivamente.

Es preferible incorporar en la unidad externa unitaria al menos uno de los siguientes tres elementos, los cuales efectúan tres medidas de glucosa no invasivas distintas y por separado. Adicionalmente, se prefiere además proporcionar al menos dos o tres elementos para efectuar dos o tres medidas de glucosa no invasivas distintas y por separado, respectivamente. De acuerdo con la presente invención, al menos tres elementos diferentes para efectuar tres medidas de glucosa no invasivas distintas y por separado se proveen dentro de un dispositivo externo unitario único, por ejemplo, dentro de una única envolvente.

Mediante la combinación de los tres canales de medida en un dispositivo unitario, se obtienen medidas desde tres canales de medida únicos y por separado, optimizando con ello la medida final.

Para medidas no invasivas mediante el uso de ultrasonidos, se montan un transmisor (tal como un transmisor de ultrasonidos) y un receptor (tal como un receptor de ultrasonidos) en lados opuestos de la unidad externa. Cuando la unidad externa está fijada al paciente, una porción del cuerpo del paciente (tal como el lóbulo de una oreja) está situada entre el transmisor y el receptor. A la recepción de la señal resultante, después de que pasa a través del paciente, el receptor envía la señal a la Unidad Principal para su procesamiento mediante algoritmos adecuados. Se usan membranas para cubrir y proteger el transmisor y el receptor.

Para efectuar una medida electromagnética, se define un condensador en la unidad externa. Las placas del condensador están situadas en lados opuestos del dispositivo externo y la parte del cuerpo (tal como el lóbulo de una oreja) dispuesta entre las partes de la unidad externa sirve como dieléctrico. Las membranas usadas para proteger o cubrir el transmisor y el receptor sirven también como placas del condensador.

La tercera tecnología se basa en tecnología térmica para medir el nivel de glucosa. A este propósito, se proveen un calentador y un sensor en el dispositivo externo. De acuerdo con la invención, el calentador y el sensor están montados en el mismo lado de los dos lados opuestos, por ejemplo, en la punta de un lado de la unidad externa están situados un calentador y un sensor.

Los objetos de la presente invención se resuelven, por ejemplo, mediante los siguientes aspectos de la invención.

De acuerdo con un primer aspecto, un dispositivo unitario para medir de manera no invasiva el nivel de glucosa en un sujeto comprende: piezoelementos ultrasónicos situados en porciones opuestas del dispositivo y que rodean una parte del cuerpo del sujeto a la cual se puede fijar el dispositivo; placas de condensador situadas en lados opuestos de dicho dispositivo y que rodean dicha parte del cuerpo del sujeto a la cual los medios externos se pueden fijar y medios auto-oscilantes conectados a dichas placas de condensador; y un calentador y un sensor situados en estrecha yuxtaposición a dicha parte del cuerpo del sujeto a la cual se puede fijar el dispositivo.

El dispositivo comprende, además, unos medios externos (tales como una pinza para oreja) para su fijación al cuerpo del sujeto, en donde los piezoelementos ultrasónicos, las placas del condensador y el calentador y el sensor están contenidos dentro de dichos medios externos.

También puede haber, preferiblemente, una unidad principal para controlar medidas y calcular el nivel de glucosa; y medios para conectar eléctricamente la unidad principal y los medios externos, bien galvánicos o inalámbricos.

Membranas cubren los piezoelementos ultrasónicos.

Los piezoelementos ultrasónicos pueden, preferiblemente, incluir un transductor y un receptor.

Las placas del condensador comprenden membranas. Las membranas también cubren los piezoelementos ultrasónicos.

Una realización preferida puede incluir medios para determinar una distancia entre porciones opuestas de dichos medios externos. En algunas realizaciones, estos medios pueden incluir un imán y un sensor.

También puede haber, preferiblemente, un tornillo de ajuste que fija la distancia entre porciones opuestas de dichos medios externos.

En algunas realizaciones, puede incluirse un sensor de temperatura ambiente.

De acuerdo con otros aspectos, los canales de medida individuales pueden ser utilizados por separado.

Otros aspectos, particularidades y ventajas de la presente invención quedarán más claros con la lectura de la descripción detallada que sigue en conjunto con los dibujos y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

El tema de discusión considerado como la invención está señalado particularmente y reivindicado con claridad en la sección final de la especificación. La invención, no obstante, tanto con respecto a organización como a método de operación, junto con otros objetos, particularidades y ventajas de la misma, puede ser entendida mejor mediante la referencia a la descripción detallada que sigue cuando se lee con los dibujos que acompañan, los cuales ilustran ejemplos de realizaciones de la invención, en los cuales:

la figura 1 es una vista de la presente invención, que muestra la Unidad Principal (MU) y la pinza de oreja personal (PEC);
la figura 2 es una lateral, con arrancamiento parcial y en sección, de la PEC;
la figura 3 es una vista de la estructura sensor-tejido para una realización del canal térmico de medida;
la figura 4 es una gráfica que muestra el proceso básico de calentamiento de la estructura sensor-tejido en un sujeto, que refleja diferentes niveles de glucosa;
la figura 5 es una gráfica que muestra la señal térmica equivalente integrada y corregida por temperatura en un sujeto frente a nivel de glucosa;
la figura 6A es una representación esquemática del lóbulo de oreja entre los dos piezoelementos ultrasónicos para el canal de medida por ultrasonidos;
la figura 6B es una gráfica que muestra el desplazamiento de fase entre las ondas transmitida y recibida, medida como $\Delta\phi$;
la figura 7 es una gráfica que muestra el desplazamiento de fase frente a la frecuencia de entrada del transductor en la región de bajas frecuencias; y, los valores de desplazamiento de fase amplificados son vistos a una frecuencia escogida, la cual se encontró que era la frecuencia óptima durante la calibración para un sujeto;
la figura 8 es una gráfica para un sujeto, en el canal ultrasónico, que muestra el desplazamiento de fase (medido a una frecuencia escogida), corregido por temperatura frente a nivel de glucosa.
la figura 9 es un esquema que muestra el canal electromagnético;
la figura 10 es una es una gráfica que muestra la señal electromagnética (frecuencia) corregida por temperatura frente a nivel de glucosa, para un sujeto;
la figura 11 es una vista en perspectiva de la pinza de oreja;
la figura 12 es una vista lateral de la pinza de oreja;
la figura 13 es una vista lateral, con arrancamiento y en sección parcial, de la pinza de oreja;
la figura 14A es una vista en perspectiva de los elementos del canal térmico;
la figura 14B es una vista desde el extremo, en sección parcial, de los elementos de una realización alternativa del canal térmico;
la figura 14C es una vista similar a la figura 14B y que muestra una realización alternativa;
la figura 15 es una vista lateral en sección transversal de una primera membrana para el transductor de ultrasonidos, la cual, preferiblemente, sirve también como una de las placas del condensador del canal electromagnético;
la figura 16 es una vista lateral en sección transversal de una segunda membrana para el transductor de ultrasonidos, la cual, preferiblemente, sirve también como una de las placas del condensador del canal electromagnético;
la figura 17A es una vista lateral en sección transversal aumentada de la punta de la pinza de oreja y que muestra los elementos que constituyen los canales de medida; y
la figura 17B es una vista desde arriba en sección transversal aumentada de una porción de la punta de la pinza de oreja.

Descripción detallada de la realización preferida

En la descripción detallada que sigue, se describen numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar un entendimiento minucioso de la invención. Sin embargo, se entenderá por los expertos en la técnica que la presente invención puede ser puesta en práctica sin estos detalles específicos. En otros casos, métodos, procedimientos y componentes bien conocidos no han sido descritos con detalle para no oscurecer la presente invención.

La realización preferida del sistema y sus ventajas se entenderán mejor al hacer referencia a los dibujos y la siguiente descripción en donde números iguales indican partes iguales y correspondientes de los diferentes dibujos. Las referencias a realizaciones preferidas son para ilustración y entendimiento y no deben ser tomadas como limitativas.

Aunque la descripción de este documento es en relación con un paciente humano, puede apreciarse que el dispositivo de este documento puede ser usado para medir la glucosa en cualquier sujeto, incluyendo animales.

En particular, el dispositivo incluye una Unidad Principal 10 que contiene las aplicaciones de software y una unidad externa 12 para su fijación al paciente. Típicamente, la unidad externa es colocada sobre el lóbulo de una oreja del

paciente (o sujeto o animal), por ello, la unidad externa estará configurada típicamente como una pinza de oreja.

Preferiblemente, se usa un cable 14 para proporcionar una conexión de trabajo entre la Unidad Principal 10 y la unidad externa 12. Puede apreciarse que tecnología inalámbrica (por ejemplo, Bluetooth) también puede usarse y puede evitarse el cable.

Debe apreciarse que la unidad externa 12 puede ser colocada sobre cualquier otra ubicación adecuada del cuerpo del sujeto, tal como un dedo del pie, un dedo de la mano, el cartílago entre el pulgar y el 2º dedo de la mano (índice). En general, debe ser una parte del cuerpo que tenga piel y tejido característicos similares a los del lóbulo de la oreja. Cuando la unidad externa es colocada sobre el cuerpo en un punto distinto que el lóbulo de la oreja, pueden ser necesarios algunos ajustes de los algoritmos, pues las características de la piel y el tejido no son uniformes por todo el cuerpo.

Haciendo referencia a la figura 1, hay mostrado un dispositivo unitario no invasivo para medir múltiples valores de glucosa y, luego, obtener una lectura de glucosa final. Con el fin de incrementar la exactitud de una medida no invasiva de glucosa, el dispositivo, de acuerdo con la presente invención, usa una combinación de más de un método no invasivo, preferiblemente tres métodos no invasivos: ultrasónico, electromagnético y térmico. Estos métodos representan la respuesta fisiológica del tejido a las variaciones de glucosa, que dan como resultado cambios de propiedades físicas tales como impedancia eléctrica y acústica, así como las características de transferencia de calor (HT) de los compartimentos intersticiales y de plasma celulares, debido a cambios en la concentración iónica, densidad, compresibilidad e hidratación de ambos compartimentos.

Según se muestra en la figura 1, este controlador de glucosa no invasivo comprende una Unidad Principal (MU) 10, la cual pilota una pluralidad de diferentes canales de sensor, preferiblemente, tres diferentes canales de sensor (preferiblemente uno por tecnología), situados en una unidad externa configurada como una Pinza de Oreja Personal (PEC) 12 (figura 1). Con el fin de realizar una medida puntual, la PEC 12 es pinzada externamente sobre el lóbulo de una oreja del usuario durante la duración de la medida (alrededor de un minuto) y es quitada después. Un cable 14 (o cualquier tecnología inalámbrica bien conocida (por ejemplo, Bluetooth)) conecta estos dos componentes del dispositivo.

El único aspecto de la invención es que la (única) unidad externa 12 aloja más de un canal/protocolo de medida. Más preferiblemente, aquella aloja todos los elementos para efectuar una pluralidad de medidas de glucosa no invasivas distintas por separado. Preferiblemente, la unidad externa aloja elementos para efectuar tres medidas de glucosa no invasivas distintas por separado mediante tres tecnologías distintas y separadas. Este único dispositivo externo proporciona la ventaja de que sólo un único dispositivo tiene que ser fijado al cuerpo del sujeto, lo cual es conveniente para un médico y/o paciente. En la realización preferida, la unidad externa está configurada como una pinza de oreja 12.

Por consiguiente, cada canal de medida puede ser usado de manera aislada por sí mismo (o también con otros canales de medida). Al combinar los tres canales de medida en un dispositivo unitario, se obtienen medidas desde tres canales de medida únicos y separados, optimizando con ello la lectura final.

Las variaciones de la glucosa en sangre afectan a las características de Transferencia de Calor (HT) a través de cambios en la capacidad calorífica (Zhao Z. Pulsed Photoacoustic Techniques and Glucose Determination in Human Blood and Tissue, *Acta Univ. Oul C* 169. Oulu, Finland, 2.002), la densidad (Toubal M, Asmani M, Radziszewski E, Nongaillard B. Acoustic measurement of compressibility and thermal expansion coefficient of erythrocytes. *Phys Med Biol.* 1999; 44:1277-1287) y la conductividad térmica (Muramatsu Y, Tagawa A, Kasai T. Thermal Conductivity of Several Liquids Foods. *Food Sci. Technol.* Res.2005; 11(3):288-294) del tejido, debido a los cambios en agua/electrolitos (Hillier TA, Abbot RD, Barret EJ. Hyponatremia: evaluating a correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999 Apr; 106(4):399-403; Moran SM, RL Jamison. The variable hyponatrenic response to hyperglycemia. *West J Med.* 1985 Jan; 142(1): 49-53). De esta manera, la alteración de los procesos de transferencia de calor que ocurren en una estructura mecánica de sensor-tejido multicapa es un resultado directo de cambios en la concentración de glucosa (Wissler EH. Pennes' 1948 paper revisited. *J Appl Physiol.* 1998 Jul; 85(1): 35-41). Cuanto mayor es la concentración de glucosa, es menor la capacidad calorífica y es menor la conductividad térmica, causando así mayor elevación de temperatura en las capas de tejido externas en respuesta al calentamiento. Puesto que el(los) sensor(es) (por ejemplo, termistor(es)), de acuerdo con la presente invención, es (son) montados/fijados preferiblemente sobre la capa de la epidermis, la tasa y magnitud medias del cambio de temperatura con el calentamiento es mayor que en los tejidos internos.

El método Térmico, de acuerdo con la presente invención, aplica un cantidad de energía específica al tejido. Preferiblemente, ambas la tasa y/o la magnitud del cambio de temperatura, causado por la aplicación de la cantidad conocida de energía al tejido, son funciones de la capacidad calorífica, la densidad y la conductividad térmica del tejido. De esta manera, el dispositivo de acuerdo con la presente invención proporciona medios de tal forma que el nivel de glucosa es evaluado, preferiblemente, de manera indirecta mediante la medida de los cambios en las características de HT, obtenidas después de calentar el tejido durante un período de tiempo predeterminado.

La figura 3 muestra una estructura sensor-tejido, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. Una placa inferior sirve como calentador 18 y están incluidos conductores de calor 20 (véase la figura 17). Un sensor térmico 22 está situado en el medio entre los conductores 20. Según se muestra en la figura 2, el sensor térmico está situado en la punta 24 de la pinza de oreja (PEC) 12.

Haciendo referencia ahora a las figuras 12 y 13, el módulo térmico, el cual comprende preferiblemente un termistor 22, un calentador 18 y conductores 20, situado sobre una oreja 26 que se extiende desde el extremo de un lado de la pinza de oreja 12 (por ejemplo, sobre la primera porción de la pinza de oreja). La superficie opuesta 28 (es decir, la segunda porción de la pinza de oreja) está preferiblemente vacía sin ningún elemento termistor. En otras palabras, se prefiere que el calentador 18 y el sensor térmico 22 estén situados en el mismo lado de la pinza de oreja. En particular, se prefiere que el calentador 18 y el sensor térmico 22 estén situados en el mismo lado con respecto al lóbulo de una oreja, cuando la unidad externa 12 está fijada al lóbulo de la oreja.

Como se representa en las figuras 14 A, 14B y 14C, el calentador 18 está preferiblemente hecho como una placa o bloque y está constituido, preferiblemente, por un resistor. Dos placas 20 están fijadas a la parte superior de la placa para conducir la energía calórica y servir como los conductores 20. Esto puede hacerse mediante adherencia, encolado o pegado o cualesquiera otros medios adecuados. Preferiblemente, los conductores 20 son de aluminio pero cualquier material conductor del calor puede ser usado. En la parte inferior de la placa, se proveen preferiblemente puntos de soldadura 30 los cuales pueden ser usados para conectar el calentador 18 a placas de circuitos integrados 42 (véase la figura 13). Preferiblemente, una envoltura contiene todos los componentes modulares del sensor (por ejemplo termistor). Idealmente, para un sistema de 4 voltios, el resistor (por ejemplo, la placa calentadora) tiene una resistencia entre 23 y 43 ohmios y es, preferiblemente, de 33 ohmios. Esto genera calor en el rango de unos 15° - 45° C y es preferiblemente unos 42 - 45 ° centígrados. Puede usarse cualquier sensor de calor adecuado.

El calentador envía energía calórica a la oreja. Comienza el proceso de calentamiento a una temperatura ambiente estándar 15- 35 °C. Usualmente, la superficie del lóbulo de la oreja está un poco más caliente a 28 - 32 °C. La potencia del calentador provee, preferiblemente, un máximo de 0'5 vatios y, preferiblemente, un mínimo de 0'1 vatios. De acuerdo con otras realizaciones preferidas, no obstante, pueden usarse calentadores con energía calórica menor los cuales, preferiblemente, calientan durante tiempos más largos. También, puede usarse un calentador con una energía calórica mayor el cual, preferiblemente, calienta durante un tiempo más corto.

Como puede apreciarse, el módulo de termistor debería ser suficientemente pequeño como para ajustar en la punta de la pinza de oreja. Preferiblemente, la placa del resistor, que constituye el calentador 18, es de unos 5 milímetros de largo, 0'6 milímetros de grosor y 2'4 milímetros de ancho. Los conductores 20 son, preferiblemente, de 1'5 milímetros de largo, 0'7 milímetros de grosor y 2'4 milímetros de ancho. Como para el sensor 22, es preferible 1'30 milímetros de largo, 0'8 milímetros de grosor y 2'0 milímetros de ancho. Estos son elementos estándar disponibles en el mercado; y, por tanto, el sensor estándar disponible no es tan ancho como la placa del resistor y los conductores y se extiende ligeramente por encima de los conductores. Una pequeña diferencia en las dimensiones totales no es crítica.

Hay varias posibles realizaciones para el canal térmico. Una realización preferida se muestra en la figura 14 A. Esta realización consta del termosensor (termistor) 22, el calentador 18 y los termoconductores 20. La superficie del módulo térmico, la cual hace contacto con el lóbulo de la oreja, está revestida con un revestimiento 64 termoconductor biocompatible. Cuando el calentador 18 es encendido, el flujo de calor pasa a través de los termoconductores 20 y del termistor 22 a través del revestimiento hasta el lóbulo de la oreja (u otra parte del cuerpo). La absorción de calor del lóbulo de la oreja depende del nivel de glucosa. El termistor 22 mide los cambios de temperatura en el lóbulo de la oreja, los cuales están influidos por la intensidad de calentamiento y la absorción del lóbulo de la oreja. Esta temperatura se usa para su análisis por procesar los datos y para determinar el nivel de glucosa.

La figura 14B representa otra realización preferida del canal térmico. Éste consta del termosensor (termistor) 22, el calentador 18 y una membrana de metal 58, la cual tiene una conductividad térmica elevada. Estos componentes - la membrana 58, el termistor 22 y el calentador 18 - están pegados juntos con un adhesivo 54 termoconductor. Preferiblemente, la membrana 58 está adherida a la PEC 12 con un adhesivo 56. La superficie externa de la membrana 58 tiene un buen contacto térmico con el lóbulo de la oreja. Cuando el calentador 18 es encendido, el flujo de calor pasa a través del termistor 22 y la membrana 58 hasta el lóbulo de la oreja (u otra parte del cuerpo). El cambio de temperatura del lóbulo de la oreja depende del nivel de glucosa, y el termistor 22 mide los cambios de temperatura en el lóbulo de la oreja, lo cual se usa para procesar los datos y determinar el nivel de glucosa.

Una tercera realización preferida del canal térmico se muestra en la figura 14C. Ésta consta del termosensor (termistor) 22, dos calentadores 18, la placa de circuito impreso (PCB) 60 y la membrana 58 de metal, la cual tiene una conductividad térmica elevada. Estos componentes - la membrana 58, el termistor 22 y los calentadores 18 - están adheridos con un adhesivo 54 termoconductor. Preferiblemente, la membrana 58 está pegada a la PEC 12

con un adhesivo 56. Los calentadores 18 y el termistor 22 están soldados sobre la PCB 60. La superficie externa de la membrana 58 tiene un buen contacto térmico con el lóbulo de la oreja. Cuando los calentadores 18 son encendidos, el flujo de calor pasa a través de la membrana 58 hasta el lóbulo de la oreja (u otra parte del cuerpo). El cambio de temperatura del lóbulo de la oreja depende del nivel de glucosa, y el termistor 22 mide los cambios de temperatura en el lóbulo de la oreja, lo cual se usa para procesar los datos y determinar el nivel de glucosa.

La figura 4 representa el proceso básico de calentamiento de la estructura sensor-tejido de un sujeto. Las diferentes formas de curva del proceso de calentamiento representan diferentes concentraciones de glucosa. La temperatura está representada en grados Celsius en la Figura 4.

La temperatura ambiente que define las condiciones de contorno de la temperatura superficial de la piel y la temperatura inicial del sensor también tiene influencia sobre el proceso. Por ello, el proceso térmico es integrado y normalizado para considerar la temperatura superficial de la piel inicial, seguido por la compensación de la diferencia entre el ambiente y las temperaturas de la piel (Ecuación 1). La señal integrada, corregida y compensada (señal Calor) se muestra en la figura 5, como una función de la concentración de glucosa.

$$Heat_signal = \left[\int_{t_0}^{t_f} F(Heat_process) dt - T_{ear} \cdot (t_f - t_0) \right] - k \cdot (T_{ear} - T_{amb}) \quad (EC. 1)$$

donde t_0 y t_f son el tiempo de arranque y el de acabado del proceso de calentamiento; T_{ear} y T_{amb} son las temperaturas en el tejido y el ambiente, respectivamente y k es el factor de corrección de la temperatura.

La figura 5 muestra una señal de calor integrada y corregida por temperatura en un sujeto frente al nivel de glucosa.

Cambios en la concentración de glucosa pueden ser evaluados indirectamente midiendo la velocidad del sonido a través del tejido. Según se incrementa la concentración de glucosa, la velocidad de propagación se incrementa también (Zhao Z. Pulsed Photoacoustic Techniques and Glucose Determination in Human Blood and Tissue, *Acta Univ. Oul C* 169. Oulu, Finland, 2.002; Toubal M, Asmani M, Radziszewski E, Nongaillard B. Acoustic measurement of compressibility and thermal expansion coefficient of erythrocytes. *Phys Med Biol.* 1999; 44:1277-1287; documento de patente de EE.UU. 5,119,819). Puesto que la velocidad de propagación depende linealmente de la concentración de glucosa, cuanto mayor sea el contenido de glucosa en el tejido, la onda ultrasónica se propaga más rápido a través de él, reduciéndose así el tiempo de propagación.

El canal de medida por Ultrasonidos consta de piezoelementos, específicamente un transmisor de ultrasonidos 34 y un receptor de ultrasonidos 36, fijado (o susceptible de ser fijado) cerca del lóbulo 16 de una oreja del sujeto. Preferiblemente, también se provee un circuito electrónico para el canal de medida por Ultrasonidos. El transmisor 34 (piezoelemento de ultrasonidos) está situado en el dispositivo externo, de tal forma que (cuando el dispositivo externo está fijado al lóbulo de la oreja) una onda ultrasónica continua producida por el transmisor se desplaza a través del lóbulo de la oreja con velocidad característica, causando un desplazamiento de fase ($\Delta\phi$) entre la onda transmitida y recibida (figura 6B).

Los piezoelementos – transmisor 34 y receptor 36 (opcionalmente seguidos por un amplificador) – están dispuestos uno en cada lado del lóbulo de la oreja de un sujeto (véase por ejemplo la figura 6 A). La unidad principal (MU) 10 envía una señal al transmisor 34 para transmitir una señal. Después de propagarse a través del lóbulo 16 de la oreja, el receptor 36 eleva la señal recibida y la envía de vuelta a la MU 10 para procesarla con un algoritmo para obtener el correspondiente valor de glucosa.

Los piezoelementos – transmisor 34 y receptor 36 – están dispuestos en lados opuestos de la pinza de oreja 12. En general, estos elementos de ultrasonidos son sensibles a la presión mecánica. Con el fin de proteger los elementos y mantener la eficacia los elementos, se colocan membranas 38 y 40 sobre los elementos de ultrasonidos (véanse las figuras 15 y 16). Preferiblemente, un adhesivo o pegamento conductor de ultrasonidos, tal como epoxi, se coloca entre las membranas y los elementos de ultrasonidos para mantener las membranas firmemente sobre los elementos de ultrasonidos. Generalmente, el adhesivo o pegamento epoxi debería ser adecuado para conducir ondas de ultrasonidos, por ello hay una pérdida de señal mínima. Una capa de 0'05 mm es adecuada generalmente para el material de adherencia.

Puesto que los piezoelementos de ultrasonidos están dispuestos también en la pinza de oreja, aquí de nuevo deberían ser hechos pequeños. Éstos pueden ser de cualquier tamaño adecuado, pero preferiblemente, los elementos de ultrasonidos son redondos de unos 9'0 milímetros de diámetro y menos de 3'0 milímetros de grosor en la realización preferida mostrada en este documento. Las membranas 38, 40 están hechas, preferiblemente, redondas y tienen un diámetro de unos 9'5 milímetros. Puede apreciarse que cualquier tamaño es aceptable en tanto en cuanto quepa en la pinza de oreja.

Preferiblemente, un revestimiento conductor eléctrico y biocompatible es colocado sobre la superficie externa de la membrana 38, 40 para mejorar la propagación de la señal. Típicamente, un revestimiento de 0'01 mm es adecuado.

5 Las membranas pueden, preferiblemente, estar hechas de níquel, el cual es en general estable biológicamente y conduce señales bien. Cualquier otro material adecuado, tal como oro o titanio, puede ser usado.

10 Preferiblemente, las membranas 38, 40 están hechas de cobre con un revestimiento de níquel. En una realización alternativa, las membranas pueden estar hechas de acero inoxidable y no se necesitaría ningún revestimiento.

En una realización preferida, se ha encontrado que es ventajoso si una membrana 40 es plana y la otra 38 es convexa. Esta combinación "híbrida" proporciona la mejor solución desde un punto de vista de ajuste, y mantiene de manera segura el dispositivo sobre el lóbulo de la oreja del sujeto.

15 Las frecuencias pueden variar desde 180 Kilociercios (180 KHz) hasta 1 Megahercio (1 MHz) y las amplitudes de señal pueden variar desde 0'5 voltios hasta 3 voltios. La amplitud de la señal recibida puede variar entre 5 mV y 50 mV. Preferiblemente, el receptor amplifica la señal en al menos 20 veces.

20 Según se ilustra en las figuras 15 y 16, los piezoelementos de ultrasonidos preferiblemente se fijan a las respectivas membranas con la capa de adhesivo (o epoxi) entre ellos.

La velocidad está relacionada con la fase (Ecuación 2):

$$25 \quad V = (f \ G \ d) \ G \ 2\pi / \Delta\phi \quad (EC. 2)$$

donde f: frecuencia (Hz); $\Delta\phi$: desplazamiento de fase (radianes); y d: distancia entre piezoelementos de los sensores (m).

30 Durante la calibración, se eligieron dos frecuencias óptimas, una de un rango de bajas frecuencias y una de un rango de altas frecuencias, en donde los rangos de frecuencia no se solapan. Después de la calibración, las medidas fueron realizadas en las dos frecuencias escogidas.

35 La figura 7 presenta una gráfica de los valores de desplazamiento de fase medidos como una familia de funciones que tienen la frecuencia de excitación como un argumento y el valor de la glucosa como un parámetro de la familia. El espesor del tejido determina la parte del ciclo de desplazamiento de fase medido (ascendente o descendente). En la disposición mostrada en la figura 7, se ve la parte descendente del ciclo, causando que $G_1 \times \Delta\phi$ se incremente con el aumento del nivel de glucosa.

40 Esta gráfica de la figura 7 muestra el desplazamiento de fase frente a la frecuencia de entrada al transductor en la región de bajas frecuencias. Los valores de desplazamiento de fase amplificados son vistos a la frecuencia escogida, la cual se encontró que era la frecuencia óptima durante la calibración para un sujeto. Las diferentes curvas de la gráfica aplican a diferentes niveles de glucosa.

45 Es bien conocido que la velocidad de las ondas de ultrasonidos depende de la temperatura del medio de propagación (documento de patente de EE.UU. 5,119,819; Zips A, Faust U. Determination of biomass by ultrasonic measurements. *Appl Environ Microbiol.* 1989 July; 55(7): 1801-1807; Sarvazyan A, Tatarinov A, Sarvazyan N. Ultrasonic assessment of tissue hydration status. *Ultrasonics.* 2005; 43: 661-671). La temperatura ambiente afecta a los parámetros del sensor, mientras que la temperatura del tejido afecta a la propagación de la onda en el propio tejido. Por lo tanto, es necesaria una corrección por temperatura usando tanto la temperatura ambiente como la del tejido. La corrección por temperatura se realiza sobre el desplazamiento de fase amplificado medido (figura 8), usando la fórmula siguiente (Ecuación 3):

$$55 \quad Phase_shift_cor = Phase_shift \pm G_2 \times (1 - \frac{T_{amb}}{T_{cor}}) \quad (EC. 3)$$

60 donde Phase_shift_cor es el desplazamiento de fase amplificado corregido por temperatura; G_2 – factor de corrección; T_{amb} – temperatura ambiente; T_{ear} – temperatura superficial del lóbulo de la oreja. El signo de la corrección depende del cambio de la dirección del desplazamiento de fase con la frecuencia.

La figura 8 es una gráfica que muestra el desplazamiento de fase (medido a la frecuencia escogida) frente a la glucosa, corregido por temperatura para un sujeto.

65

Un transporte de agua y iones inducido por la glucosa a través de la membrana celular conduce a cambios en las propiedades eléctricas de los compartimentos celulares y consiguientemente extracelulares (Genet S, Costalat R, Burger J. The influence of plasma membrane electrostatic properties on the stability of cell ionic composition. *Biophys J.* 2001 Nov; 81(5): 2442-2457; Hayashi Y, Livshits L, Caduff A, Feldman Y. Dielectric spectroscopy study of specific glucose influence on human erythrocyte membranes. *J Phys D: Appl Phys.* 2003; 36: 369-374). Principalmente, se observa el cambio en las propiedades dieléctricas (Gudivaka R, Schoeller D, Kushner RF. Effect of skin temperature on multi-frequency bioelectrical impedance analysis. *Appl Physiol.* 1996 Aug; 81(2): 838-845), lo cual, en consecuencia, se refleja en cambios de la impedancia de todo el tejido. Para reflejar los cambios en la impedancia eléctrica del tejido causados por la variación de la glucosa, el canal electromagnético (EMC) incluye un circuito auto-oscilante espacial y el lóbulo de la oreja, el cual funciona como un material dieléctrico, situado entre dos electrodos conectados a la circuitería (figura 9).

La figura 9 muestra el Canal de Medida Electromagnético (EMC) en el que R_{in} – resistencia de entrada; $Z(D, \epsilon)$ – operador de transferencia del elemento sensible – un integrador del EMC que incluye el tejido del lóbulo de la oreja en la retroalimentación; las constantes de tiempo del operador de transferencia dependen de la constante dieléctrica

del tejido denotada como ϵ ; $D = \frac{d}{dt}$; C_p – Capacitancia parásita; f-meter – circuito de medida con auto-oscilación de frecuencia (f); T – elemento de relé con histéresis que crea una retroalimentación positiva en el circuito auto-oscilante; E_s – potencial eléctrico en la superficie de la piel.

Las mismas membranas 38 y 40 usadas para el canal de ultrasonidos también sirven como placas de condensador y el lóbulo de la oreja 16 sirve como el dieléctrico. Se usa un oscilador para generar señales y estas señales dependen de los parámetros del lóbulo de la oreja. Las frecuencias pueden variar desde 5 kilohercios (5 KHz) hasta 100 kilohercios (100 KHz) y las amplitudes varían desde unos 0'1 voltios hasta 1'5 voltios.

La temperatura del lóbulo de la oreja también se considera en la medida, puesto que la impedancia del tejido es dependiente de la temperatura (Gudivaka R, Schoeller D, Kushner RF. Effect of skin temperature on multi-frequency bioelectrical impedance analysis. *Appl Physiol.* 1996 Aug; 81(2): 838-845). Entre las variables que representan la disturbancia del canal EM, la temperatura ambiente juega dos papeles: a) influir en los parámetros del tejido; b) afectar a los parámetros electromagnéticos del sensor tales como la capacitancia parásita de los electrodos. Por ello, la señal electromagnética se corrige por ambas, temperaturas ambiente y de la oreja, usando la Ecuación 4, como se muestra en la figura 10.

$$\text{Electromagnetic_signal_cor} = \text{Electromagnetic_signal} - D \times \left(1 - \frac{T_{amb}}{T_{ear}}\right) \quad (\text{EC. 4})$$

en donde: Electromagnetic_signal_cor es una señal electromagnética corregida por temperatura (frecuencia de auto-oscilación); D – factor de corrección; T_{amb} – temperatura ambiente; y T_{ear} – temperatura superficial del lóbulo de la oreja.

En una realización preferida, hay también un sensor de distancia en la pinza de oreja (PEC) 12 – un imán 44 en un lado y un sensor 46 en el otro lado. El sensor 46, preferiblemente un sensor de medida de campo magnético, mide la intensidad del campo magnético para asegurar que la distancia entre las membranas es la misma que en la etapa de calibración.

La figura 11 muestra la realización preferida de la pinza de oreja 12. Preferiblemente, está hecha de plástico ABS, pero cualquier material adecuado será efectivo. El tamaño depende del tamaño del lóbulo de la oreja del sujeto. En una realización preferida, es preferible unos 25 milímetros de largo y un ancho parecido. Puede ser apuntada. Preferiblemente, habrá pinzas de diferentes tamaños para adaptarse a los sujetos de diferentes tamaños de lóbulo de oreja.

Como es bien conocido para las pinzas, preferiblemente un lado pivota alrededor del otro. Un lado tiene una espiga de pivotamiento que encaja en un asiento apropiado en la otra pieza de la pinza de oreja. Se usa un resorte para forzar el cierre.

Preferiblemente, también se provee un sensor 52 de temperatura ambiente el cual puede estar situado en la unidad externa 12, la unidad principal 10 y/o puede estar colocado en el cable 14 (véase la figura 1).

Preferiblemente, como es común en los dispositivos electrónicos modernos, placas de circuitos integrados 42 están montadas dentro de la pinza de oreja 12 (véase la figura 13). Los componentes antedichos de los tres canales – ultrasónico, electromagnético y térmico – están montados sobre ellas. Entonces, o bien a través del cable o a través

de tecnología inalámbrica (tal como Bluetooth), se establece comunicación con la Unidad Principal. Según se requiera, la Unidad Principal envía señales para activar cada uno de los canales de medida y para, luego, recoger los datos y después de ello calcular el valor de glucosa.

Preferiblemente, se realiza una calibración antes de las medidas de glucosa, de forma que la influencia de los factores cuasi-estables individuales, tales como la estructura del tejido, puede ser minimizada. El sensor es ajustado individualmente para un ajuste óptimo, de acuerdo con el grosor del lóbulo de la oreja del usuario, antes de la calibración. Preferiblemente, se usa un tornillo 50 de ajuste (figuras 2, 14 y 16) para ajustar la distancia entre los sensores y, en consecuencia, la presión sobre el lóbulo de la oreja para un encaje óptimo. Esta acción puede ser guiada por la Unidad Principal 10. El sensor de distancia 44, 46 opcional, preferiblemente, asegura que esta distancia prefijada se mantiene.

Después de ajustar la pinza de oreja (PEC) 12, comienza el proceso de calibración. Un procedimiento preferido para la calibración se describe en este documento.

El procedimiento de calibración consiste en correlacionar datos de glucosa en sangre invasivos basales y postprandiales, tomados de sangre capilar de la punta del dedo de la mano, con seis medidas secuenciales tanto con el dispositivo como con un dispositivo invasivo usado como referencia, generando una curva de calibración que es exclusiva de cada individuo.

Los primeros tres puntos de calibración son realizados al mismo nivel de glucosa (en ayunas) y ayudan a establecer un punto inicial bastante exacto para el modelo usado en la calibración. Estos son realizados en estado en ayunas, consistiendo en una medida invasiva y tres medidas no invasivas consecutivas, seguidas por un consumo de comida y bebida, con el fin de incrementar la glucosa en sangre en al menos el 30% del valor en ayunas pero no menos de 30 mg/dl. En algunos casos, esto puede ser hecho en un estrado no en ayunas. 20 minutos después de la comida, se toman un conjunto de cinco pares de medidas secuenciales, con intervalos de tiempo de unos 10 minutos entre ellos. En total, el proceso de calibración lleva alrededor de 1'5 a 2 horas.

En el primer punto de calibración, la distancia es medida automáticamente (por medio del sensor de distancia 44, 46 opcional provisto en la pinza de oreja 12 o usando un método alternativo) y se fija como una distancia de referencia (situación original o punto de referencia prefijado) de los sensores, la cual, en los siguientes puntos de calibración así como puntos de medida, será comprobada antes de comenzar las medidas. El lóbulo de la oreja es, generalmente, un tejido paralelo con superficie homogénea. Por ello, si la distancia en cualquiera de los puntos de calibración, o en unos puntos de medida habituales difiere (dentro de cierto intervalo de tolerancia) del punto de referencia prefijado, el usuario es guiado por el dispositivo para mover la PEC 12 según se requiera, con el fin de obtener la distancia de referencia. Una vez que la calibración se ha completado, se establece un vector de parámetros del modelo lineal individual para la salida de cada una de las tecnologías.

Para la tecnología térmica, la intensidad de calentamiento es comprobada durante la medida del primer punto y se calcula un factor de corrección para la intensidad de calentamiento óptima, para ser usado en las medidas subsiguientes. Este factor se calcula de manera individual para cada usuario, con el fin de asegurar el incremento de la temperatura superficial del tejido por encima de un umbral de incremento mínimo.

Para la tecnología electromagnética, las oscilaciones se realizan en tres rangos de frecuencias cercanos pero diferentes. El rango de frecuencias óptimo se escoge como una función de la sensibilidad individual a los cambios de glucosa durante la calibración. Además, las desviaciones máxima y mínima entre el rango de frecuencias de trabajo y el siguiente rango de frecuencias cercano se establecen como valores umbral para el filtro de validez de la señal electromagnética (Ecuación 5):

$$EM_{\min} < \frac{EM_i}{EM_j} < EM_{\max} \quad (\text{EC. 5})$$

donde: $EM_{\min}$ y $EM_{\max}$ son los valores umbral de señal electromagnética mínimo y máximo, como corresponde; EM_i – la señal electromagnética en el rango de frecuencias de trabajo; y EM_j – la señal electromagnética en el rango de frecuencias vecino.

Con el fin de escoger las frecuencias de trabajo óptimas para el método de medida acústico, se realiza un barrido de dos regiones de frecuencias, en las regiones de bajas y altas frecuencias, durante la calibración. En cada región se selecciona la frecuencia óptima, de acuerdo con la amplitud de la señal (la potencia de la señal propagada) y la sensibilidad del desplazamiento de fase a los cambios de glucosa a esa frecuencia en particular. Después de la calibración, las medidas se realizan en estas 2 frecuencias seleccionadas (una de la región de bajas y otra de la región de altas).

En cada punto de calibración, se prefiere que se tomen las temperaturas tanto del ambiente como del tejido. Al final del proceso de calibración, se encuentra una correlación entre las dos temperaturas. Esta correlación se usa más tarde para descubrir discrepancias en las temperaturas medidas de la oreja y ambiente para cada medida.

Después de la calibración, pueden realizarse medidas puntuales de glucosa pinzando la pinza de oreja 12 al lóbulo de la oreja durante el tiempo de la medida (alrededor de un minuto) y quitándola después.

A continuación de la verificación de la posición del sensor (por el dispositivo), usando la distancia de referencia establecida durante el ajuste, la medida empieza. Cada uno de los canales de medida produce varias salidas, a las cuales se aplica un procesamiento de señal de tres etapas: validación de señal y reconocimiento de valores atípicos; compensación de temperatura y corrección por temperatura.

En la primera etapa para el canal Ultrasónico, la amplitud de señal para cada frecuencia elegida se comprueba para asegurar una propagación de onda adecuada a través del tejido.

Puesto que los sensores electromagnético y ultrasónico están montados físicamente en la misma zona del tejido, una amplitud medida baja señala una calidad de contacto pobre. En este caso, la medida es desechada y se proporciona al usuario una notificación de fallo. En la tecnología térmica, el sensor está montado en una zona de tejido diferente que los sensores electromagnético y ultrasónico. Por ello, una buena calidad de contacto de estas dos últimas tecnologías, no garantiza la misma para el canal térmico. Así, el proceso de calentamiento también se comprueba una elevación del umbral de temperatura mínima y máxima, a través de un filtro de validación. Una elevación fuera de rango se considera como una calidad de contacto pobre y produce una notificación de fallo para el usuario. Para la salida del canal electromagnético, también se comprueban desviaciones máxima y mínima entre el rango de frecuencias de trabajo y el adyacente, según se discutió en la sección de calibración.

Puesto que tanto la temperatura ambiente como la del tejido se usan para la compensación en cada uno de los canales de medida, primero debe comprobarse su validez. Por ello, en la segunda etapa, se revisan las temperaturas para establecer la correlación con respecto a la calibración. Por lo tanto, para cada medida, una correlación baja indica interferencia en una de las temperaturas medidas. La temperatura perturbada se compensa primero de acuerdo con la otra temperatura y, luego, ambas se usan para la corrección por temperatura de la señal, orquestada a través de las tres tecnologías.

La tercera etapa incluye la corrección por temperatura para las salidas de las tres tecnologías, según se discutió antes. Además, el valor de glucosa se calcula para cada canal de medida usando los coeficientes del modelo que se establecieron dentro del procedimiento de calibración.

Los valores de glucosa recibidos desde cada uno de los canales de medida, se revisan para establecer la correlación. Subsiguientemente, se asignan pesos a cada uno de los tres valores, de acuerdo con el grado de correlación. Finalmente, una combinación ponderada de las salidas de las tres tecnologías produce una lectura de glucosa más exacta.

La glucosa y otros solutos en sangre tienen influencia en diferentes propiedades del tejido tales como conductividad, permisividad, capacidad calorífica, densidad y compresibilidad en diferentes compartimentos del tejido (por ejemplo, espacio intersticial, sangre, células). Así, medir tales propiedades puede conducir a la evaluación del nivel BG en un cuerpo humano.

Generalmente, los dispositivos no invasivos (en etapas de desarrollo) que producen o bien análisis de tendencia o valores de glucosa en continuo, miden fenómenos fisiológicos que se reflejan mediante cambios en los parámetros del tejido, que se correlacionan con la glucosa en sangre (Khalil OS. Non-invasive glucose measurement technologies: An Update from 1999 to the Dawn of the New Millennium. *Diabetes Technol Ther.* 2004 Oct; 6(5): 660-697; Smith JL. The Pursuit of Noninvasive Glucose: "Hunting the Deceitful Turkey". 2006). No obstante, el valor de glucosa efectivo derivado de tal correlación es diferente que el valor de glucosa real, puesto que otros factores diferentes de la glucosa también tienen influencia sobre los parámetros del tejido. Estos factores perturbadores reducen la relación señal a ruido y causan inexactitudes en las medidas.

Con el fin de minimizar el impacto de esas perturbaciones, se sugiere una metodología que combina múltiples tecnologías y múltiples sensores. Cada tecnología mide diferentes parámetros del tejido que están afectados por el mismo cambio en la concentración de glucosa. Así, cada método por sí mismo es indicador de glucosa pero está limitado por el impacto de los factores que interfieren, debido a una falta de especificidad. Por lo tanto, una evaluación simultánea de los cambios fisiológicos mencionados a través de la medida de diferentes conjuntos de perturbaciones del tejido, inducidas por cambios en la concentración de glucosa, se espera que incremente la validez del resultado final.

La metodología presentada muestra resultados prometedores a favor de una estrategia de tecnologías múltiples y

múltiples sensores, puesto que esta integración contribuye a incrementar la relación señal a ruido. Estos múltiples sensores permiten la determinación de la calidad del contacto de los sensores, que es la causa de la validez de los parámetros medidos, así como la compensación y corrección para las interferencias (tal como la temperatura).

- 5 Aunque ciertas particularidades de la invención han sido ilustradas y descritas en este documento, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes se ocurrirán ahora a los expertos normales en la técnica.

REIVINDICACIONES

1.- Un dispositivo para medir de manera no invasiva el nivel de glucosa de un sujeto, que comprende:

- 5 una unidad externa (12) unitaria que tiene una primera porción y una segunda porción opuesta configurada para recibir una parte del cuerpo del sujeto entre ellas;

10 (a) un primer piezoelemento ultrasónico (34, 36) situado en la primera porción y un segundo piezoelemento ultrasónico situado en la segunda porción opuesta de dicha unidad externa, una primera membrana (38) que cubre el primer piezoelemento ultrasónico y una segunda membrana (40) que cubre el segundo piezoelemento ultrasónico para medir niveles de glucosa utilizando ultrasonidos;
15 (b) constituyendo la primera membrana y la segunda membrana respectivas primera y segunda placas de condensador con unos medios auto-oscilantes conectados a ellas para medir niveles de glucosa utilizando electromagnetismo; y
(c) un calentador (18) y un sensor térmico (22) situados ambos en la primera porción y separados del primer elemento ultrasónico para medir niveles de glucosa mediante características térmicas.
- 2.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos piezoelementos ultrasónicos (34, 36), dichas placas de condensador y dicho calentador y dicho sensor térmico están contenidos dentro de dicha unidad externa.
- 3.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende, además, una unidad principal para controlar las medidas, que recibe valores de nivel de glucosa desde dicha unidad externa y que calcula una combinación ponderada de dichos valores de nivel de glucosa para producir una lectura exacta de la glucosa; y medios para conectar eléctricamente dicha unidad principal y dicha unidad externa.
- 4.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos piezoelementos ultrasónicos incluyen un transductor y un receptor.
- 5.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha unidad externa comprende, además, medios para determinar una distancia entre dicha primera porción y dicha segunda porción opuesta.
- 6.- El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el dichos medios para determinar comprenden un imán y un sensor.
- 7.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicha unidad externa comprende, además, un tornillo de ajuste para fijar una distancia entre dicha primera porción y dicha segunda porción opuesta.
- 8.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicha unidad externa incluye, además, un sensor de temperatura ambiente.
- 9.- El dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3-8, en el que el dispositivo comprende, además, medios (14) para conectar eléctricamente una unidad principal (10) y dichos medios externos (12).
- 10.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha unidad externa unitaria es un dispositivo que comprende una envolvente.
- 11.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la unidad externa unitaria comprende, además, unos medios para detectar un desplazamiento de fase entre una onda transmitida por uno de los piezoelementos ultrasónicos (34) y una onda correspondiente recibida por uno de los piezoelementos ultrasónicos (36), en el que dicho desplazamiento de fase detectado forma una base para unos medios de procesamiento para calcular el nivel de glucosa.
- 12.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la unidad externa unitaria comprende medios para comunicar una señal de impedancia de un tejido hasta unos medios de procesamiento para calcular el nivel de glucosa.
- 13.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la unidad externa unitaria comprende, además, medios para comunicar características de transferencia de calor hasta unos medios de procesamiento para calcular el nivel de glucosa.
- 14.- El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la unidad externa unitaria, la unidad principal de la reivindicación 3 y/o los medios para conectar eléctricamente de la reivindicación 9 comprenden un sensor de temperatura para medir una temperatura ambiente.

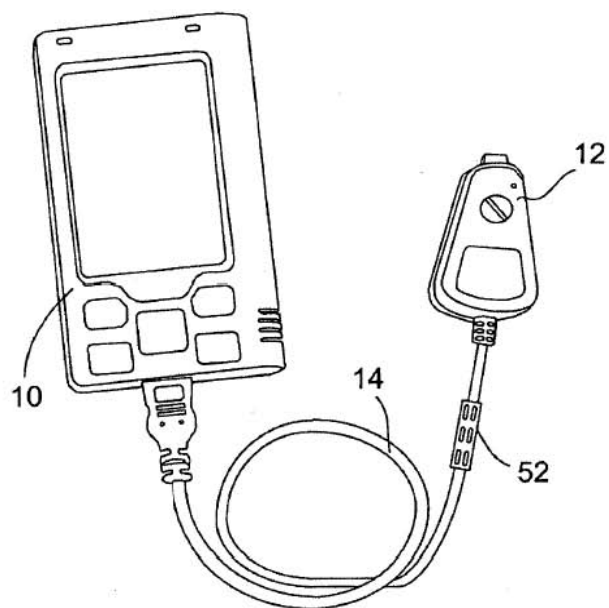


Figura 1

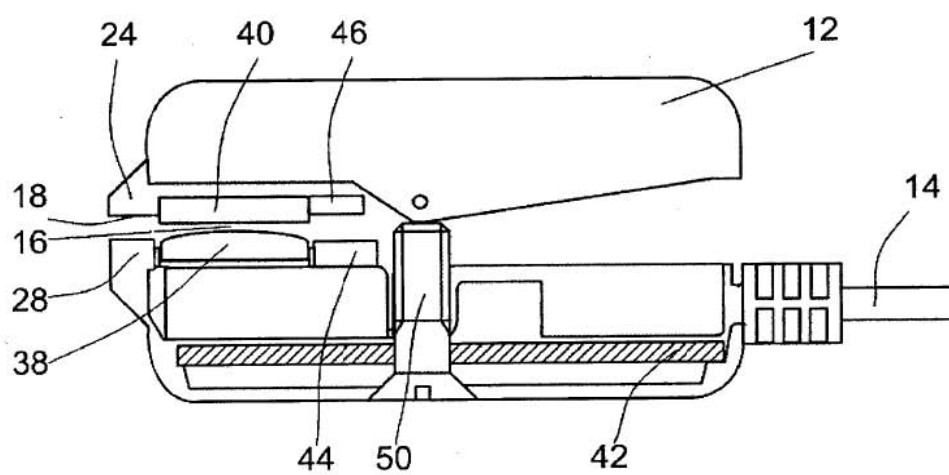


Figura 2

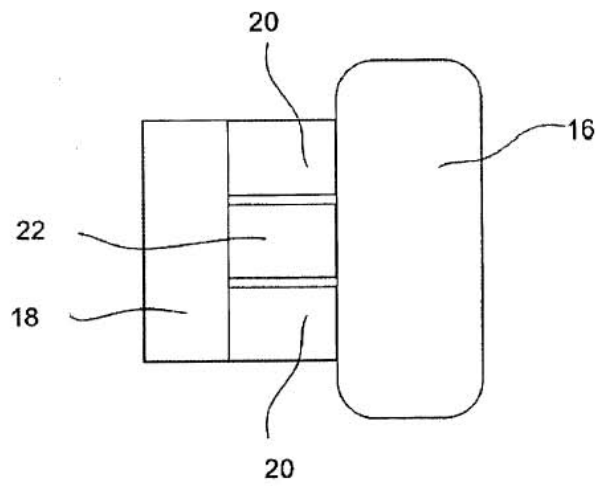


Figura 3

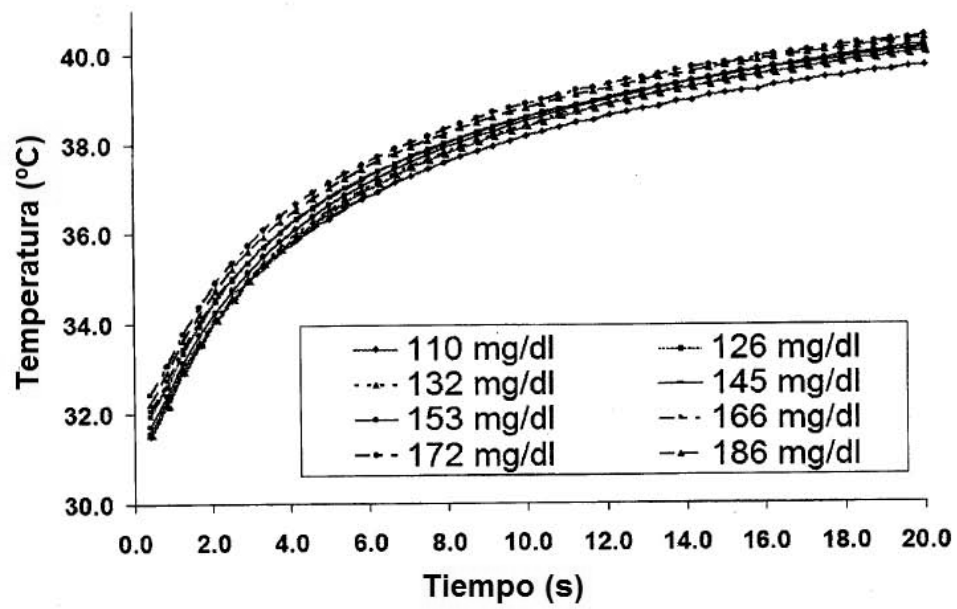


Figura 4

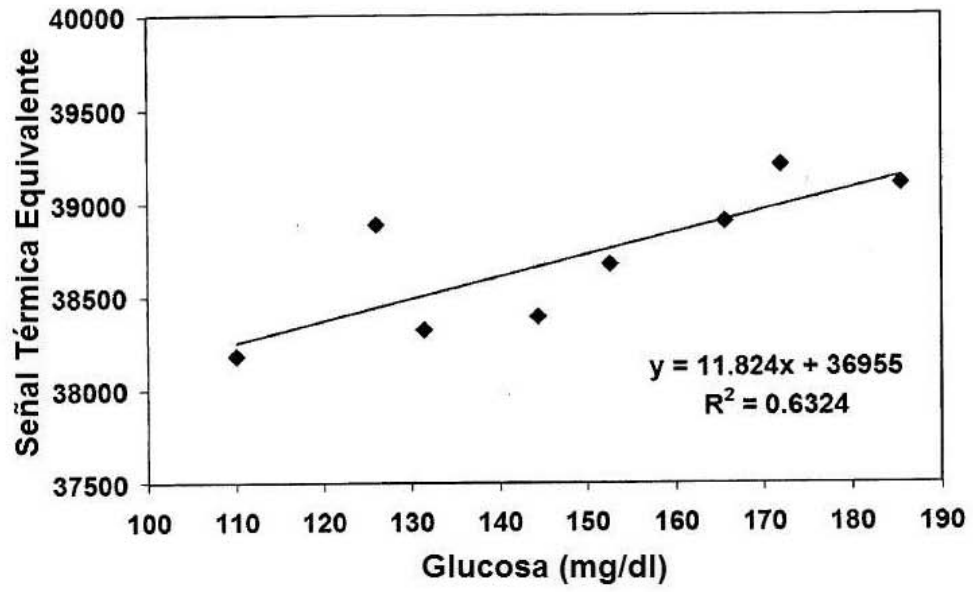


Figura 5

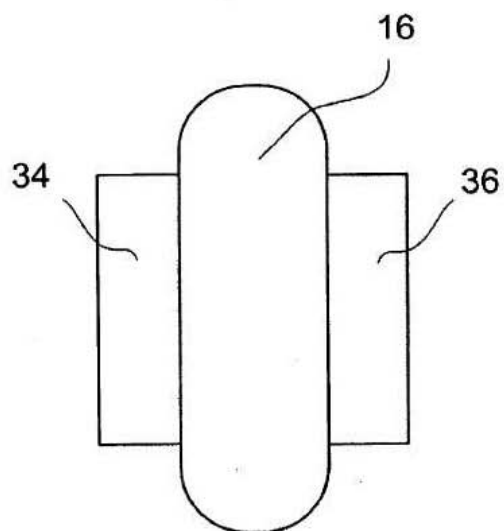


Figura 6A

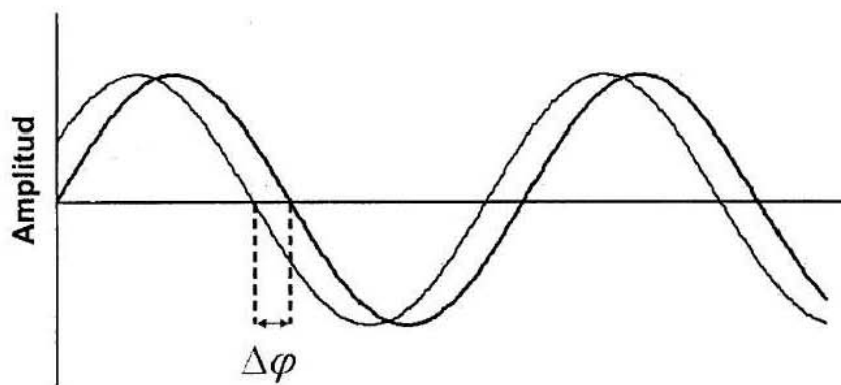


Figura 6B

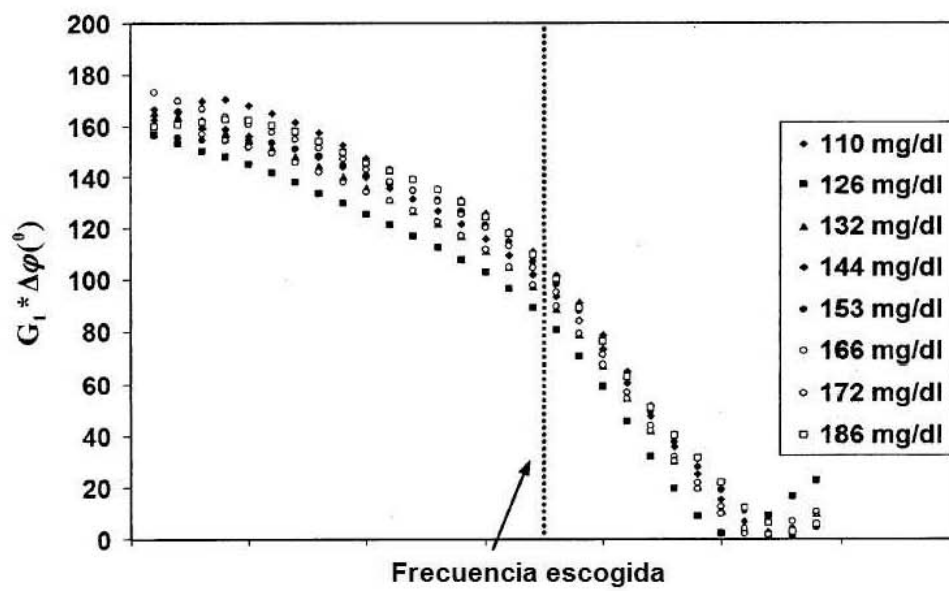


Figura 7

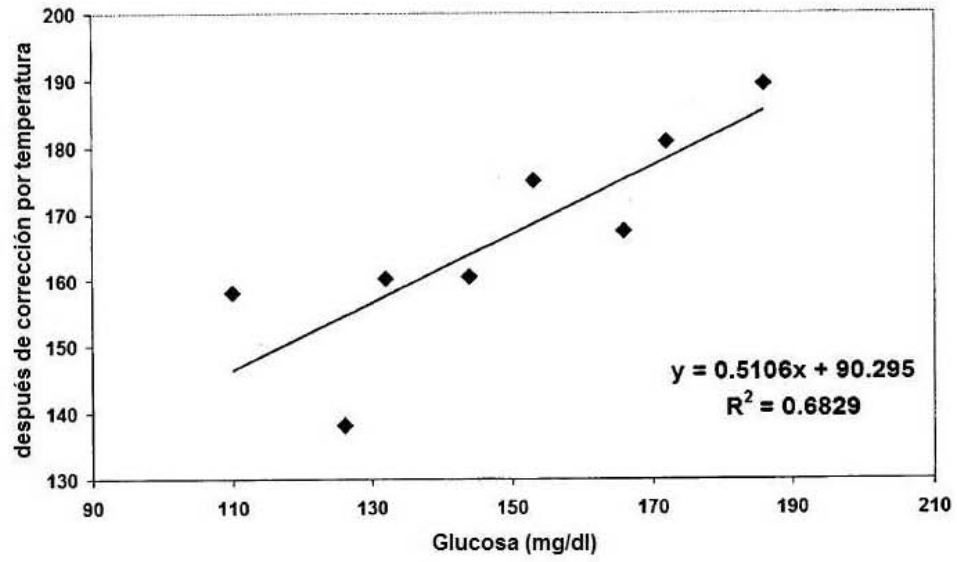


Figura 8

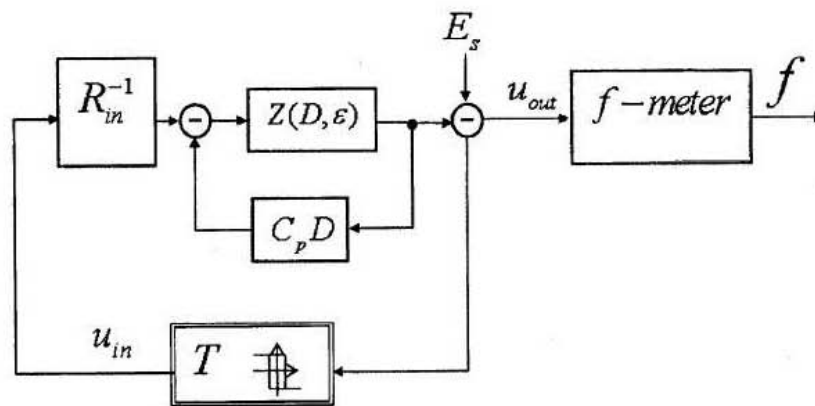


Figura 9

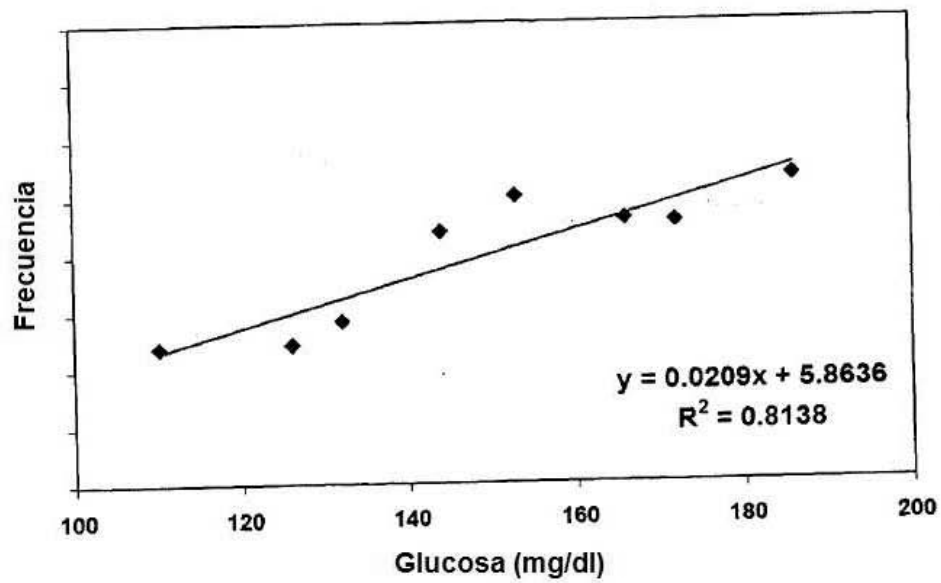


Figura 10

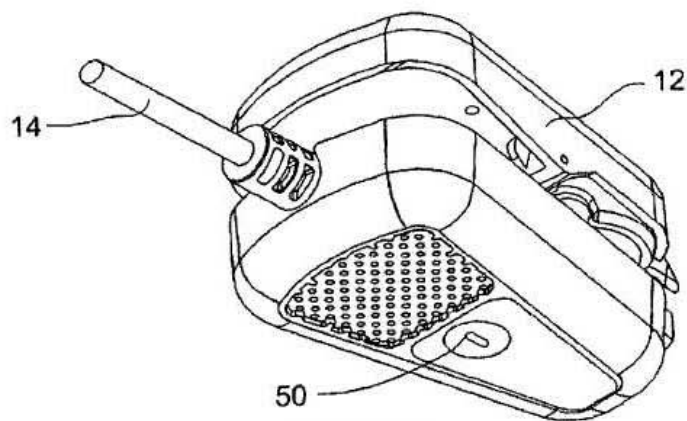


Figura 11

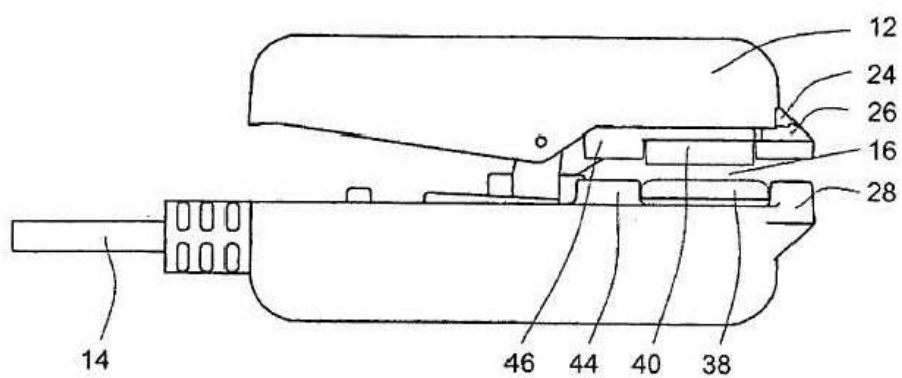


Figura 12

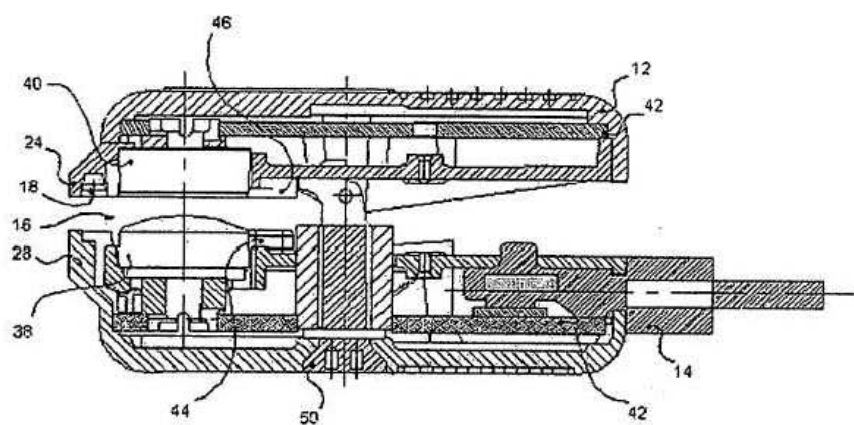


Figura 13

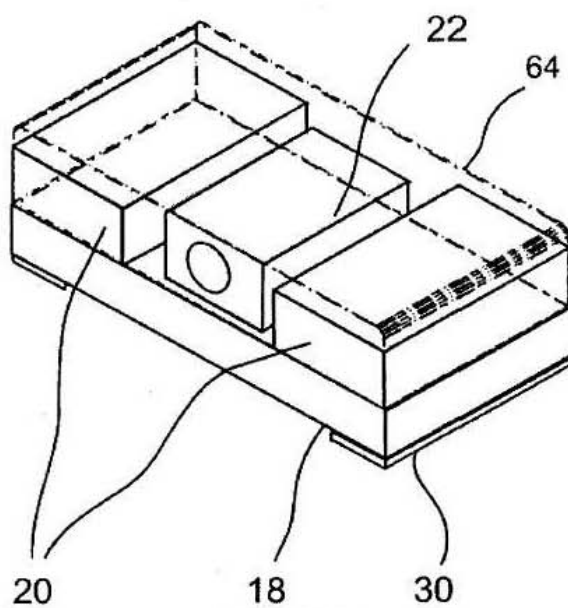


Figura 14A

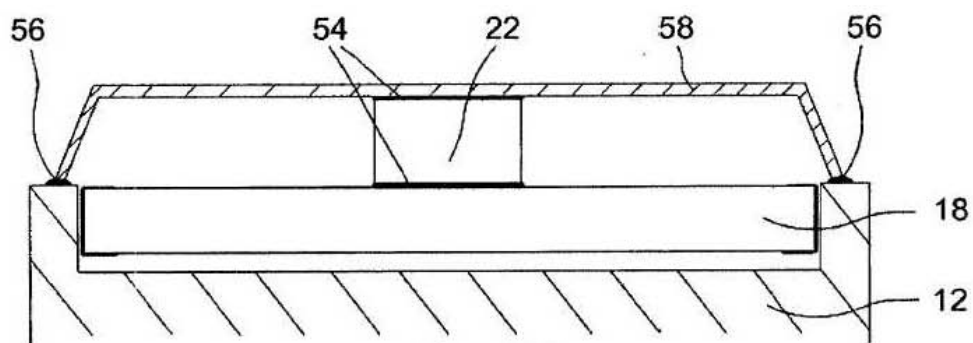
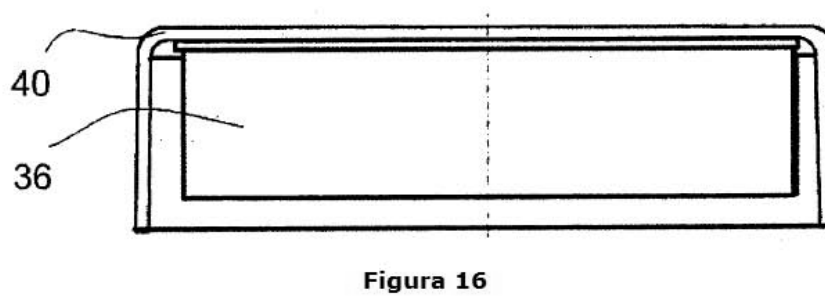
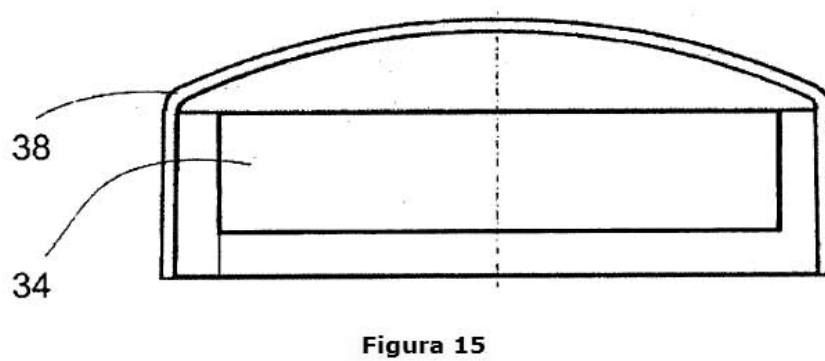
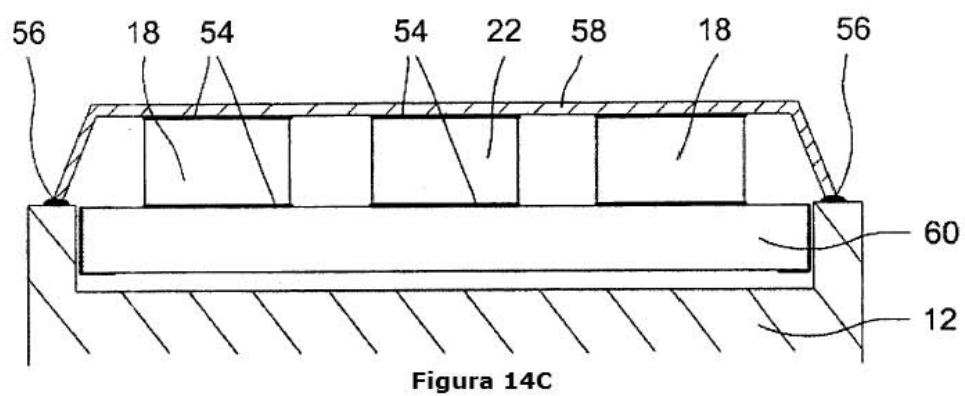


Figura 14B



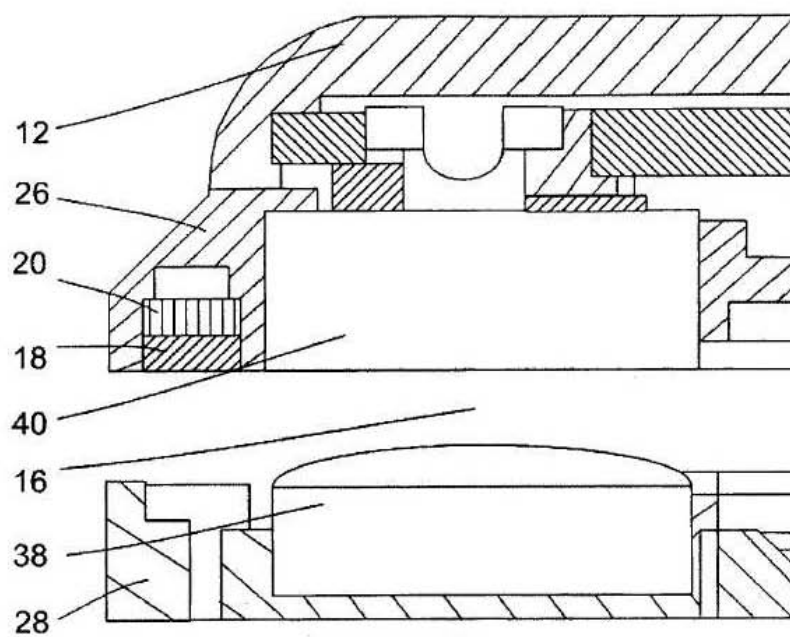


Figura 17A

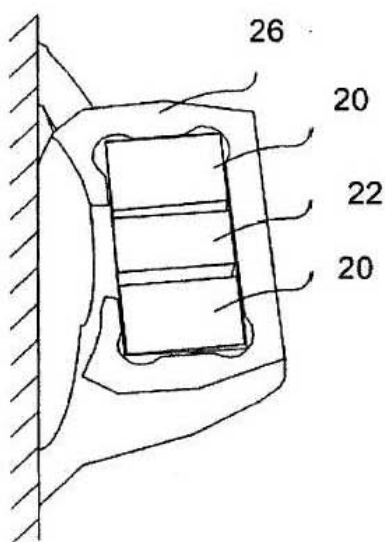


Figura 17B