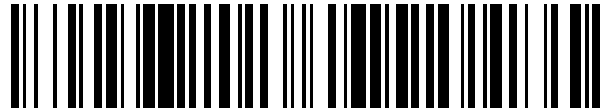


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 640**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2010 E 10722703 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2440114**

54 Título: **DISPOSITIVO PARA LA MEDICIÓN TRANSCUTÁNEA IN VIVO DE LA CONCENTRACIÓN DE AL MENOS UN ANALITO EN UN ORGANISMO VIVO**

30 Prioridad:

09.06.2009 AT 8912009

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

28.07.2016

73 Titular/es:

**JOANNEUM RESEARCH
FORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH (50.0%)
Steyrergasse 17
8010 Graz, AT y
TECHNISCHE UNIVERSITÄT GRAZ (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KÖHLER, HANS y
KLIMANT, INGO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 578 640 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 LA MEDICIÓN TRANSCUTÁNEA IN VIVO DE LA CONCENTRACIÓN DE AL MENOS UN ANALITO EN UN ORGANISMO VIVO**

La invención hace referencia a un dispositivo para la medición transcutánea in-vivo de la concentración de al menos un analito en un organismo vivo con un soporte que se coloca en el organismo y un indicador de luminiscencia inmovilizado en el soporte, que reacciona al cambiar la concentración del analito que se va a medir con un cambio de al menos una propiedad óptica, donde el indicador de luminiscencia está conectado a una fuente por vía transcutánea a una fuente que proporciona la radiación de excitación y a un detector para el registro de la radiación medida.

Por el término de indicador de luminiscencia se entiende no solo un colorante fluorescente o fosforescente tras la excitación, sino también un revestimiento, que recoge el colorante en un material de matriz funcional.

Para los pacientes que deben controlar de forma constante la concentración de un analito determinado en el cuerpo y deben introducir en su cuerpo medicamentos para adaptar este analito a los valores fisiológicos, esto representa un esfuerzo considerable.

Así que, por ejemplo, los pacientes con diabetes deben medir diariamente varias veces la glucosa en sangre, que se consulta como base de una decisión terapéutica. Por ejemplo, con ayuda de una lanceta se perfora la piel y la sangre se recoge en una tira de medición como parte de un sistema de medición. Tras saber el valor medido se calcula la dosis de insulina, y se inyecta en el tejido graso la insulina con ayuda de una aguja. Este ciclo de medición/inyección está unido a dos penetraciones cutáneas que provocan dolor. Además, la insulina se administra en una dosis "no fisiológica". Para optimizar la dosis uniforme se han desarrollado bombas de insulina que expulsan la insulina de forma continuada a través de un catéter implantable. Además de la ventaja de la expulsión continuada de insulina, el catéter de bombeo puede permanecer en el tejido durante un periodo de tiempo largo por lo que se evita una punción reiterada y la incomodidad que ello representa.

De la AT 408 182 B se conoce a este respecto un sensor de glucosa, en el cual con ayuda de una aguja se coloca un catéter en el tejido de un organismo vivo. Tras la colocación del catéter en el tejido se retira la aguja y se sustituye por un soporte en forma de tubo con un sensor electroquímico. El sensor está en la periferia del soporte de forma tubular en la zona de una abertura de la pared del catéter introducido en el tejido, de manera que puede realizarse un contacto para su medición. La línea eléctrica de conexión del sensor pasa por una hendidura en forma de anillo entre el soporte en forma de tubo y el catéter hacia fuera en dirección a una unidad de evaluación. El lumen interior del soporte en forma de tubo así como el conducto en forma de anillo entre el soporte en forma de tubo y el catéter está conectado a una bomba de inyección, con la cual se pueden introducir los líquidos en el tejido. En caso de una administración de insulina con este dispositivo únicamente se necesita una penetración de la piel para la medición y aplicación.

De la WO 96/36275 se conoce un procedimiento y un dispositivo para la medición transcutánea de un analito en el tejido vivo, según el cual se implanta en el tejido un indicador de fluorescencia inmovilizado en un tejido soporte. Como soporte se emplea una membrana plana o cilíndrica, por ejemplo una membrana de celulosa, que es permeable a la glucosa. La membrana contiene un indicador de fluorescencia tolerado por el tejido, que reacciona al cambio de la concentración de glucosa con una variación de su tiempo de relajación de la fluorescencia o con una desviación de la frecuencia. La radiación de excitación es irradiada a través del tejido por una fuente luminosa situada en el exterior, y la radiación formada pasa por el tejido y la piel hacia el detector situado fuera, cuyas señales son conducidas a una unidad de evaluación y visualización. La administración de un medicamento se ha previsto o bien es posible a través del dispositivo sensor implantado, de manera que por ejemplo para una dosis de insulina sería necesaria una penetración adicional de la piel.

Además se conocen una serie de aplicaciones (ver por ejemplo, US 2009/0088615A1) en las cuales se han realizado unas mediciones de glucosa in vivo con un conductor de luz óptico que se introduce en el tejido, de manera que se describen las distintas aplicaciones con las que se puede separar la radiación medida de la radiación de excitación.

De la WO 2006/102412 A2 se conoce un dispositivo, que tiene una bomba de insulina y una instalación para la medición de la glucosa. Se han descrito variantes de configuración en las cuales se fijan dispositivos de medición electroquímicos a una cánula de infusión para un medicamento, que constan de electrodos de trabajo, referencia y contraelectrodos, para medir la concentración de un analito tras introducir la cánula en el tejido. De acuerdo con otra variante de la configuración se ha configurado un sensor electroquímico con varios electrodos a ser posible pequeño y se ha arrollado a la periferia del catéter introducido en el tejido. Todas estas variantes de configuración son muy costosas desde el punto de vista técnico, amplían el acceso de la cánula al tejido y perjudican el material de la superficie de la cánula de manera que se dificulta su introducción en el tejido.

La patente americana 2008/269723A1 publica un sistema de sensores de glucosa, un dispositivo de control y un sistema de administración de insulina.

El sistema tiene un sensor con un extremo lector que presenta electrodos al descubierto y se introduce en un tejido subcutáneo del cuerpo del usuario.

5 La patente americana 2006/0263839A1 publica una configuración de un dispositivo, en el cual un tubo está unido a un módulo sensor, como por ejemplo un catéter. Por la cara exterior del tubo se puede colocar un electrodo de visualización que está conectado eléctricamente al módulo sensor a través de un rail o vía conductor.

10 El cometido de la invención es proponer mejoras, en base a las soluciones conocidas para la medición de un analito y la dosificación de un medicamento en el organismo, que permitan un tratamiento no traumático con un coste mínimo de la instalación.

15 Este cometido se resuelve conforme a la invención de manera que el indicador de luminiscencia está inmovilizado en la periferia de un catéter, que se emplea para la descarga o dosificación de un medio líquido, por ejemplo un medicamento, en el organismo o bien sirve para aspirar un líquido del cuerpo. Como catéter se utiliza una aguja desechable fina, por ejemplo de acero o de plástico, como la que se utiliza en la terapia insulínica.

20 La invención combina, por ejemplo, la aplicación de un medicamento con la medición de una concentración de analito, de manera que la cara exterior de un catéter de tejido se encuentre recubierta de un indicador óptico de luminiscencia. La respuesta específica para el analito del indicador de luminiscencia se registra con ayuda de un detector en la superficie cutánea y se calcula la concentración de analito. Preferiblemente la excitación del luminóforo y la medición de la radiación de luminiscencia se realiza de forma no invasiva como una radiación electromagnética a través del tejido, de manera que no se aplique en el tejido ninguna conexión como en el caso de sensores electroquímicos o de conductores de luz, como en los sensores ópticos. Existen grandes ventajas de esta técnica frente a la citada en WO 96/36275 donde el indicador de fluorescencia es implantado junto con la matriz soporte. Un gasto adicional puede ser la extirpación del sensor implantado una vez finalizado el periodo de uso.

30 El dispositivo conforme a la invención se puede emplear también para aspirar un líquido corporal. Por ejemplo, se puede absorber la secreción de la herida de una operación y al mismo tiempo se puede medir la concentración de oxígeno en la cara exterior del catéter como indicador de la alimentación local del tejido. De ese modo se puede obtener un reflujo indirecto en el proceso de curación de la herida.

35 Mediante el inmovilizado del indicador de luminiscencia directamente en el catéter de infusión se extrae éste automáticamente al extraer el catéter del cuerpo. Además del acceso común, transcutáneo para medir y aplicar medicamentos o bien obtener el líquido corporal, otra ventaja es que el sistema se puede fabricar de forma económica, porque únicamente debe intercambiarse el catéter por el revestimiento, y el resto que es la unidad con la electrónica y la óptica se pueden utilizar varias veces.

40 De acuerdo con la invención, el catéter puede presentar por ejemplo en la periferia una cavidad en forma de anillo o una corrosión o bien rugosidad para alojar el indicador de luminiscencia presente preferiblemente en una capa soporte.

45 También es posible inmovilizar el indicador de luminiscencia en al menos un segmento del catéter mediante la fijación física o el enlace químico. El segmento revestido con el indicador de luminiscencia está en contacto directo con el líquido corporal, de tal forma que el revestimiento del catéter también se puede realizar parcialmente (por ejemplo, unilateralmente). El segmento comprende una superficie grande que compensa o equilibra las irregularidades de la concentración de analito que se va a medir en el organismo.

50 Una aplicación especialmente simple del dispositivo conforme a la invención se garantiza en una configuración en la que el catéter se dispone en un elemento de base de una carcasa mirando hacia fuera, de forma que el elemento de base puede ser reemplazado al introducir el catéter en la superficie del organismo.

55 Además conforme a la invención se ha previsto que en la carcasa exista una unidad electrónica, que controle la preparación de la radiación de excitación y el registro de la radiación medida, calcule la concentración de analito y/o establezca una dosis de medicamento que dependa de la concentración de analito. Además la unidad electrónica puede regular la unidad de dosificación para el medicamento y aplicar en el organismo preferiblemente de forma automática la dosis de medicamento previamente establecida.

60 A continuación se aclara la invención mediante dibujos esquemáticos en las figuras siguientes:

- Figura 1 una primera variante de la configuración de la invención en una representación en corte parcial,
 Figura 2 una representación en corte conforme a la línea II-II en la figura 1,
 Figura 3 una variante de la configuración simplificada del dispositivo conforme a la invención en una representación en corte, así como la
 65 Figura 4 una representación esquemática de cada uno de los componentes funcionales del dispositivo con-

forme a la invención.

- 5 El dispositivo conforme a la invención, representado en las figuras 1 y 2, para la medición, transcutánea in vivo de la concentración de un analito (por ejemplo, glucosa) presente en el tejido de un organismo A con una superficie cutánea H tiene un catéter 10 perforador del tejido, que está dispuesto hacia el exterior sobre un elemento base 11 de una carcasa 12 del dispositivo. El catéter 10 presenta en la periferia 13 una cavidad en forma de anillo o una zona corroída 14 para alojar el indicador de luminiscencia presente preferiblemente en una capa soporte.
- 10 La carcasa 12 del dispositivo aloja una fuente 16 para preparar la radiación de excitación a y un detector 17 para registrar la radiación medida m. Para evitar absorciones perturbadoras en el tejido, la radiación de excitación y de medición se debería encontrar en un intervalo de aproximadamente 600 a 1100 nm.
- 15 En el ejemplo representado se ha previsto en la carcasa una unidad de dosificación 18 para administrar un medicamento (por ejemplo, insulina), que está en contacto con el lumen 19 de la cánula 10.
- 20 Inmovilizando el indicador de luminiscencia 15 en una cavidad en forma de anillo 14 de la cánula 10 se puede mantener una superficie lisa, plana de la cánula 10 si que tenga que ensancharse la periferia exterior 13.
- 25 En la carcasa 12 del dispositivo se ha dispuesto además una unidad electrónica 21, que establece una dosis de medicamento que depende de la concentración de analito medida por el indicador de luminiscencia, que se puede aplicar preferiblemente de forma automática en el organismo A. La unidad electrónica 21 sirve también para controlar el proceso de medición y para el cálculo de la concentración de analito.
- 30 La variante de la configuración conforme a la figura 3 muestra un dispositivo conforme a la invención, en el cual el catéter 10 para administrar un medicamento en el organismo A y la carcasa 12, que aloja la fuente de excitación 16 y el detector 17, representan unidades distintas. En esta variante de configuración la carcasa 12 se debe colocar cerca del catéter introducido 10 sobre la superficie cutánea H del organismo A, para excitar el indicador de luminiscencia 15 a través del tejido y registrar la radiación medida m. Por ejemplo, se puede emplear una bomba de insulina convencional, de manera que los valores de medición sean transferidos manual o automáticamente (por cable o señal de radio) por la unidad de medición a la bomba de insulina.
- 35 La figura 4 muestra en una representación esquemática cada uno de los componentes funcionales del dispositivo conforme a la invención. El catéter 10 introducido en el organismo A con el indicador de luminiscencia 15 solamente está en contacto con la unidad dispuesta en el exterior a través de la radiación de excitación y de medición a, m, con la fuente 16 y el detector 17. Un dispositivo dosificador 18 regulado por la unidad electrónica 21 aplica la dosis de medicamento calculada a través del catéter 10 al tejido. Todos los valores de medición y dosificación pueden verse en una unidad de visualización 20.
- 40 El dispositivo conforme a la invención es apropiado preferiblemente para determinar la glucosa en el tejido y administrar las cantidades de insulina necesarias pero también para las mediciones en otros líquidos corporales como sangre, fluido linfático, líquido cerebral entre otros.
- 45 Además de la glucosa se puede medir también el lactato, oxígeno, pH, electrolitos o bien otras sustancias añadidas por vía endógena o exógena.
- 50 Como medicamentos se podrían añadir la insulina o análogos de insulina, pero también el glucagón, GLP (glucagón como péptido), las hormonas de crecimiento etc.
- El dispositivo conforme a la invención se puede emplear tanto en medicina humana como también en la medicina en animales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo para la medición transcutánea in-vivo de la concentración de al menos un analito en un organismo vivo (A) con un soporte que puede ser introducido en el organismo y un indicador de luminiscencia (15) inmovilizado en el soporte, que reacciona al variar la concentración del analito que se va a medir con un cambio en al menos una característica óptica, donde el indicador de luminiscencia (15) está conectado por vía transcutánea a una fuente (16) que proporciona la radiación de excitación (a) y a un detector (17) para el registro de la radiación medida (m), donde el indicador de luminiscencia (15) está inmovilizado en una periferia exterior de un catéter(10), que sirve para el transporte de un medio líquido, por ejemplo de un medicamento, al organismo(A) o bien sirve para aspirar un líquido corporal, estando el catéter dispuesto en un elemento de base(11) de una carcasa que sobresale hacia fuera, donde el elemento de base(11) se coloca en la superficie del organismo al introducir el catéter (10, y la carcasa(12) aloja la fuente(16) que proporciona la radiación de excitación(a) y el detector (17) para detectar la radiación de medición (m).
- 10
- 15 2. Dispositivo conforme a la reivindicación 1, que se caracteriza por que el indicador de luminiscencia (15) está inmovilizado en al menos un segmento del catéter (10) por fijación física o unión química.
- 20 3. Dispositivo conforme a la reivindicación 1, que se caracteriza por que el catéter (10) tiene en la periferia exterior (13) un recoveco o hueco (14) o bien una zona corroída para alojar el indicador de luminiscencia (15) que se dispone preferiblemente sobre una capa soporte.
- 25 4. Dispositivo conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza por que el dispositivo tiene una unidad de dosificación (18) para un medicamento conectado al catéter (10) de manera que la dosis de medicamento se ajusta preferiblemente dependiendo de la concentración de analito medida por el indicador de luminiscencia (15).
- 30 5. Dispositivo conforme a la reivindicación 4, que se caracteriza por que la carcasa (12) aloja la unidad de dosificación (18) para el transporte o suministro de un medicamento.
- 35 6. Dispositivo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza por que existe en la carcasa (12) una unidad electrónica (21) que controla la alimentación de la radiación de excitación (a) y la detección de la radiación medida (m), calcula la concentración de analito y determina una dosis de medicamento, dependiendo de la concentración de analito.
- 40 7. Dispositivo conforme a la reivindicación 6 que comprende además las características de la reivindicación 5, que se caracteriza por que la unidad electrónica (21) controla la unidad de dosificación (18) para el medicamento y aplica la dosis determinada de medicamento preferiblemente de forma automática en el organismo (A).
8. Dispositivo conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se caracteriza por que el analito que se va a medir es un metabolito endógeno, por ejemplo glucosa o lactato, o una sustancia administrada por vía endógena.

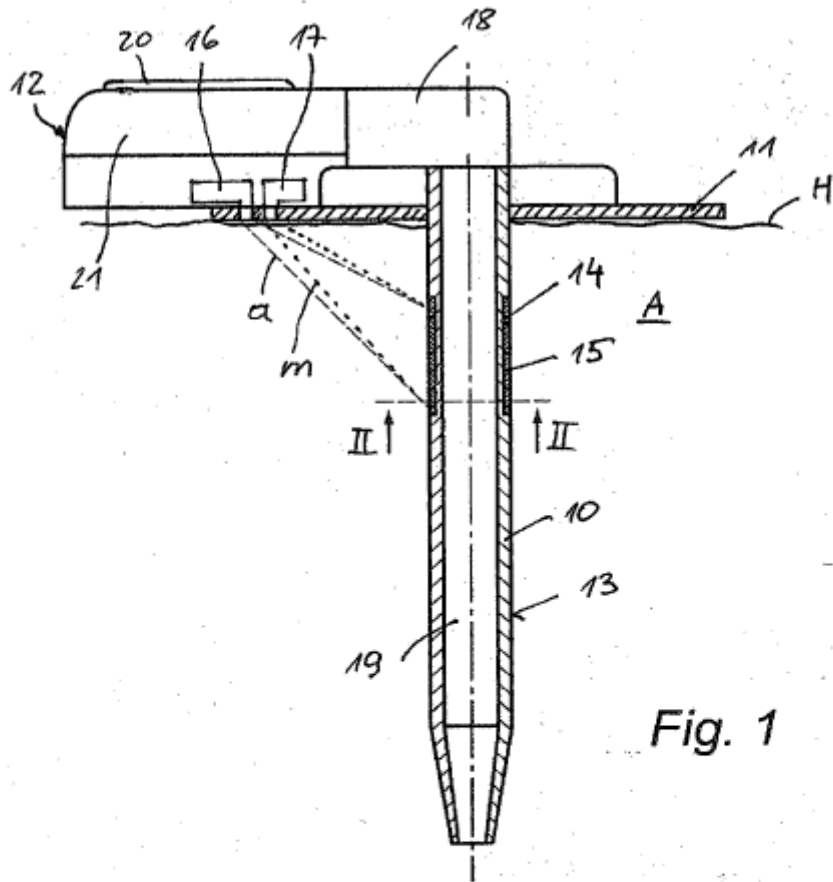


Fig. 1

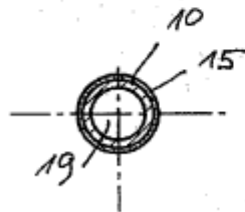


Fig. 2

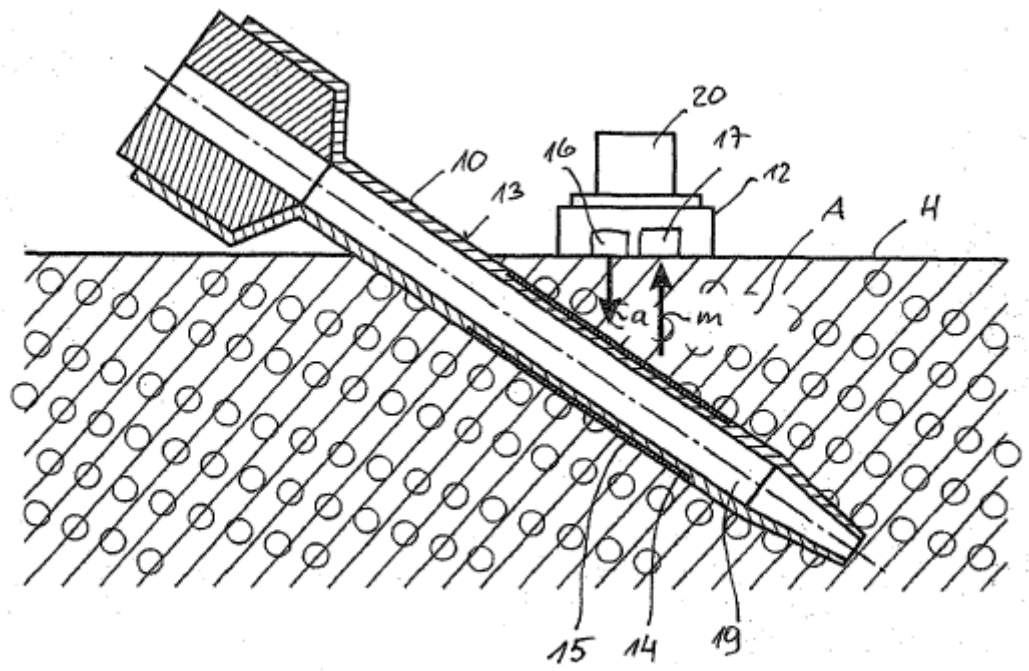


Fig. 3

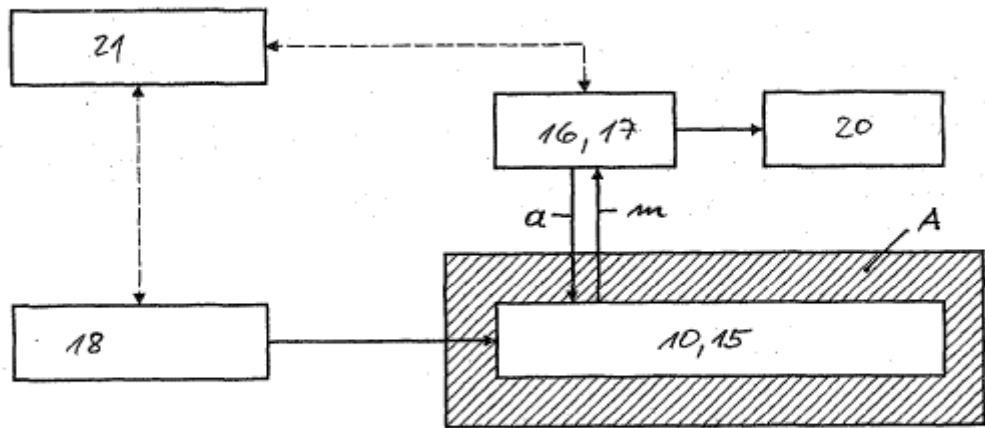


Fig. 4