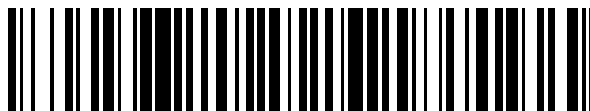


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 006**

21 Número de solicitud: 201531702

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/05 (2006.01)

G01N 22/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

24.11.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.06.2017

Fecha de la concesión:

03.04.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

10.04.2018

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ (90.0%)

Avda. de la Universidad, s/n

03202 Elche (Alicante) ES y

FUNDACION PARA EL FOMENTO DE LA

INVESTIGACION SANITARIA Y BIOMEDICA DE

LA COMUNITAT VALENCIANA (FISABIO) (10.0%)

72 Inventor/es:

SABATER NAVARRO, José María;

TORREGROSA PENALVA, Germán;

BRONCHALO BRONCHALO, Enrique;

ÁVILA NAVARRO, Ernesto y

MORENO PÉREZ, Óscar

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **DISPOSITIVO NO INVASIVO PARA MEDIR NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE Y MÉTODO QUE HACE USO DEL MISMO**

57 Resumen:

Dispositivo no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre y método que hace uso del mismo.

Se describen en este documento un dispositivo y un método que hace uso de dicho dispositivo para medir niveles de glucosa en sangre de manera no invasiva. Para ello se hace uso de antenas de microondas resonadoras dispuestas opuestas entre sí con la lengua del usuario cuyo nivel de glucosa se quiere medir situada entre las dos antenas. Las variaciones en frecuencias de resonancia en las antenas producidas por los cambios en la permitividad dieléctrica del medio, la lengua, permiten determinar el nivel de glucosa en el usuario cuyo nivel de glucosa se quiere medir a partir de ellas de manera que las respuestas a los cambios pueden ser procesadas mediante correlación para determinar dichos niveles de glucosa.

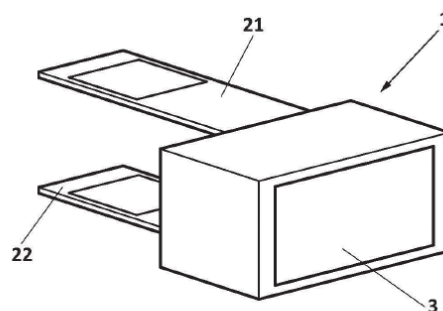


FIG. 4

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

ES 2 621 006 B1

**DISPOSITIVO NO INVASIVO PARA MEDIR NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE Y
MÉTODO QUE HACE USO DEL MISMO**

DESCRIPCIÓN

OBJETO DE LA INVENCION

La invención aquí descrita va dirigida al campo de medidas de nivel de glucosa en sangre, como los denominados glucómetros.

Más concretamente se describe en este documento un dispositivo perteneciente al campo de la caracterización dieléctrica de tejidos biológicos, concretamente en su modalidad no invasiva. La aplicación de este dispositivo se enmarca dentro de la medición no invasiva del nivel de glucosa en sangre, y en este sentido se contextualiza en la tecnología para medicina, concretamente en los dispositivos electrónicos de asistencia para el tratamiento de la diabetes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención tiene como objetivo dotar al usuario de la capacidad de monitorizar siempre que lo desee su nivel de glucosa en sangre evitando los incómodos y molestos pinchazos necesarios para la extracción de la sangre que requieren los dispositivos actuales de medición del nivel de glucosa. Así, se enmarca dentro del campo de la medición no invasiva del nivel de glucosa en sangre.

Uno de los primeros trabajos en este contexto lo encontramos en un dispositivo en contacto con el ojo encargado de detectar diversos parámetros tanto físicos como químicos del cuerpo y suministrar de manera no invasiva diferentes compuestos de acuerdo a las medidas obtenidas (US 7,403,805 B2). Sin embargo, los primeros sistemas de medida no invasiva del nivel de glucosa los encontramos en un dispositivo basado en la transmisión y la reflexión de pulsos de ultrasonidos (US 9,167,993 B2), así como en otro de características similares que emplea emisores y receptores ópticos (US 7,251,516 B2).

Ejemplos posteriores contemplaron electrónicas de control para diversos tipos de dispositivos para el monitorizado de más componentes (además de la glucosa) en el torrente sanguíneo,

tanto humano como animal (WO 2010131029 A1). Más adelante, sistemas de medida no invasiva de glucosa más precisos fueron desarrollados gracias a las amplias posibilidades que ofrecen las antenas resonadoras a frecuencias de microondas (CN 103298399 A, CN 103298399 B). En este tipo de dispositivos se empleó la idea de medir la frecuencia de resonancia al acercar la antena resonadora al tejido biológico, y observar los cambios en la misma y relacionarlos con el nivel de glucosa en sangre.

También se ha explorado en campo de la transmisión de señales a través de los vasos sanguíneos y la monitorización de las variaciones en sucesivas transmisiones debidas a cambios en la composición química de la sangre (US 9,119,580 B2). Por otro lado, el campo de los soportes para este tipo de dispositivos también ha sido abordado mediante invenciones de estructuras para alojar de manera correcta los dispositivos y proporcionar soporte para actuar en consecuencia a las medidas obtenidas (US 8,328,420 B2).

Por último, cabe destacar que también se ha trabajado en el campo del calibrado de este tipo de dispositivos, así como la caracterización precisa de las propiedades dieléctricas de la sangre y su alteración por acción de la glucosa, sobre todo empleando tecnologías basadas en guías de ondas (CN 103558155 A).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención consiste en un dispositivo no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre, dispositivo que está basado en un sensor electrónico capaz de determinar el nivel de glucosa en sangre de un individuo de manera no invasiva. En otras palabras, el sensor es capaz de determinar el nivel de glucosa en sangre sin llegar a estar en contacto con la sangre, y por lo tanto sin existir la necesidad de extraer ninguna cantidad de sangre del propio individuo. El sensor se compone de dos antenas resonadoras a frecuencias de microondas diferenciadas, que actúan a frecuencias diferentes. Las frecuencias de medida se establecen dentro del rango de las microondas, entre 1 y 3 GHz.

De este modo, el funcionamiento se basa en la medida simultánea de la frecuencia de resonancia de ambas antenas, frecuencia que varía en función de la permitividad dieléctrica del medio colindante a la antena. Si las antenas son colocadas sobre un tejido biológico, como por ejemplo la lengua de un usuario, sus frecuencias de resonancia se verán afectadas por la

permitividad de dicha lengua. Estudios previos han demostrado que la permitividad dieléctrica de los tejidos biológicos (como es en este caso la lengua) se ve afectada por el nivel de glucosa en sangre. Así, al acercar ambas antenas a la lengua sus frecuencias de resonancia cambiarán en función de la permitividad dieléctrica de la misma, la cual a su vez se verá
5 afectada por el nivel de glucosa en sangre (glucemia).

El sensor se encarga de obtener las dos frecuencias de resonancia de las antenas resonadoras e identificar en cada una de ellas la variación que se ha producido con respecto a la frecuencia de resonancia en vacío. Al caracterizar los desplazamientos frecuenciales que sufren las
10 respuestas espectrales de las antenas y obtener una comparación diferencial (es decir, comprobar cuánto se ha alejado una respuesta de una antena de la respuesta en vacío con respecto a cuánto lo ha hecho la otra antena) es posible inferir la permitividad dieléctrica del tejido biológico en ese determinado instante mediante el algoritmo numérico de inferencia reivindicado en esta patente, y a partir de este parámetro el sensor obtiene el nivel de glucemia
15 instantáneo mediante el algoritmo de calibración reivindicado en esta patente.

Por motivos de integración del sistema, velocidad de procesado y facilidad de uso del dispositivo, las antenas se desarrollan utilizando tecnología microstrip, la cual produce una respuesta rápida y precisa que es fácilmente integrable con el resto de la electrónica. Además,
20 esta tecnología permite implementar las antenas en un tamaño reducido y adecuado para un sistema portable que se ajuste a las dimensiones necesarias para un sistema personal y portable.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo
30 siguiente:

Figura 1.- Muestra un diagrama de flujo de un posible modo de funcionamiento del dispositivo objeto de la invención.

Figura 2.- Muestra un diagrama de flujo de un posible modo alternativo de funcionamiento del dispositivo objeto de la invención.

Figura 3.- Muestra una ilustración donde se aprecia la colocación de las antenas con respecto de la lengua para llevar a cabo la medida de glucosa.

Figura 4.- Muestra una vista en perspectiva del dispositivo objeto de la invención donde se aprecian las antenas y la pantalla del mismo.

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

En un posible modo de realización de la invención, el medio donde realizar las medidas es un tejido biológico (4) de un usuario cuyo nivel de glucosa se quiere determinar. En una realización preferente, el tejido biológico (4) es tejido comprendido en la lengua del usuario cuyo nivel de glucosa se quiere medir; las razones de esta selección vienen justificadas por diversos factores, por un lado, es muy beneficioso su bajo contenido en grasa, pues la grasa es un elemento con mayor presencia en otras partes del cuerpo que dificulta las variaciones de la permitividad dieléctrica mientras que por otro lado, la escasa influencia de la saliva en la permitividad de la lengua, cosa que permite asociar las medidas únicamente a la permitividad de la sangre circulante por la lengua. En este sentido, la lengua comprende el tejido biológico (4) adecuado porque es una zona muy vascularizada que acusa notablemente los cambios de permitividad en la sangre. Además, la estabilidad térmica de la que suele gozar es un nuevo punto a favor que la señala como una de las zonas idóneas para realizar este tipo de medidas, pues la permitividad dieléctrica se ve afectada severamente por cambios bruscos en la temperatura.

Tal y como se aprecia en la figura 3, donde se puede ver una realización preferente de un dispositivo (1) no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre el cual permite realizar las medidas mediante al menos dos antenas (21,22) resonadoras a frecuencias de microondas y desarrolladas en tecnología *microstrip* correspondientes a los bloques Antena 1 y Antena 2 de las figuras 1 y 2, el tejido biológico (4) del usuario cuyo nivel de glucosa se quiere medir se coloca entre ambas antenas (21,22) resonadoras, pudiendo quedar la primera antena (21) por encima del tejido biológico (4) y la segunda antena (22) por debajo del tejido biológico (4) pero siempre opuestas entre sí al menos de forma parcial, asimismo en este

ejemplo de realización preferente cada una de las antenas (21, 22) resonadoras se situaría encima y debajo de la lengua respectivamente. De este modo cada una de las antenas (21, 22) resonadoras puede realizar su medida por separado como se aprecia en las figuras 1 y 2, pero ambas la realizan en el mismo medio y en el mismo instante.

5

Para realizar la medida se colocan opuestas entre ellas las dos antenas (21,22) resonadoras en una estructura de manera que el tejido biológico (4) del usuario cuyo nivel de glucosa se quiere medir se pueda colocar entre ellas, y quede tal y como se ha descrito antes una de las antenas (21,22) sobre el tejido biológico (4) y la otra debajo de él, y se hacen actuar simultáneamente en frecuencias comprendidas entre 1GHz y 3 GHz.

10

Se recomienda el empleo de una estructura tipo pinza con diferentes niveles graduables de presión que aloje las antenas (21,22) resonadoras para que la presión que ejerza la estructura tipo pinza se transmita a las antenas (21,22) resonadoras y la presión que éstas, al estar alojadas en la estructura tipo pinza, ejerzan sobre el tejido biológico (4) sea siempre la misma.

15

Las antenas (21,22) resonadoras se encuentran conectadas a una unidad de proceso (no mostrada en las figuras) que contiene una electrónica de control y a un generador de señales de frecuencia variable (no mostrado en las figuras) que realiza un barrido en un rango de frecuencias de entre 1 GHz y 3 GHz, preferentemente 1 GHz centrado en la frecuencia de resonancia de cada una de las antena (21,22), es decir, desde una frecuencia situada 0.5 GHz por debajo de la frecuencia de resonancia hasta una situada 0.5 GHz por encima, para cada una de las antenas (21,22) resonadoras. La respuesta de las antenas (21,22) resonadoras a este barrido también es capturada por la electrónica de control de la unidad de proceso y es posteriormente enviada a una electrónica de procesamiento de la unidad de proceso, que digitalizará las señales y las procesará para extraer diversos parámetros como puede ser la frecuencia de resonancia de cada una de las antenas (21,22) resonadoras, la amplitud máxima de cada señal o su ancho de banda a media altura (FWHM).

20

25

30

A partir de estos parámetros la electrónica de procesamiento procede a calcular el nivel de glucosa en sangre del individuo. Para ello, se procede a medir las variaciones en las frecuencias de resonancia en las antenas (21,22) resonadoras producidas por los cambios en

la permitividad dieléctrica del medio, para posteriormente extraer a partir de ellas el nivel de glucosa en sangre del usuario mediante correlación entre los cambios y cantidad de glucosa, todo ello de manera no invasiva para el mismo. Cabe destacar que las respuestas son medidas y analizadas en modo diferencial, no solo teniendo en cuenta los desplazamientos de las frecuencias de resonancia cerca del usuario con respecto a las del vacío, sino también las diferencias entre los desplazamientos observados en cada una de las antenas (21,22) resonadoras.

En una posible realización alternativa y para mayor precisión se recomienda que el dispositivo (1) posea sensores de temperatura y/o presión para poder considerar estos datos en los cálculos.

Por último, el resultado de la medida se visualiza mediante una pantalla digital (3).

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (1) no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre caracterizado por que
5 comprende:

- una unidad de proceso,
- un generador de señales de frecuencia variable, y
- al menos dos antenas (21,22) resonadoras a frecuencias de microondas adaptadas
10 para funcionar simultáneamente y conectadas a la unidad de proceso y al generador de
señales de frecuencia variable,

donde las dos antenas (21,22) resonadoras se encuentran dispuestas opuestas distanciadas
entre sí de tal manera que un tejido biológico (4) de un usuario cuyo nivel de glucosa se
quiere medir quede situada entre las dos antenas (21,22) resonadoras.

15 2. Dispositivo (1) no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre según reivindicación 1
caracterizado por que el generador de señales de frecuencia variable se encuentra adaptado
para emitir frecuencias comprendidas entre 1 GHz y 3 GHz.

3. Dispositivo (1) no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre según reivindicación 1
20 ó 2 caracterizado por que las antenas (21,22) resonadoras son tipo microstrip.

4. Dispositivo (1) no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre según una cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado por que adicionalmente comprende sensores de
temperatura y/o presión.

25 5. Dispositivo (1) no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre según una cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado por que adicionalmente comprende una estructura
tipo pinza con diferentes niveles graduables de presión destinada a alojar las antenas
(21,22) resonadoras de tal manera que la presión que ejerzan las antenas (21,22)
30 resonadoras, al estar alojadas en la estructura tipo pinza, sobre el tejido biológico (4) sea
siempre la misma.

6. Método no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre que hace uso del dispositivo
(1) descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado por que comprende:

- realizar un barrido mediante el generador de señales de frecuencia variable en un rango de frecuencias de entre 1 GHz y 3 GHz,
- medir variaciones en frecuencias de resonancia en las antenas (21,22) resonadoras producidas por los cambios en la permitividad dieléctrica del tejido biológico (4) en respuesta al barrido, y
- extraer a partir de las variaciones en frecuencias de resonancia en las antenas (21,22) resonadoras el nivel de glucosa en sangre del usuario mediante correlación entre los cambios y cantidad de glucosa.

7. Método no invasivo para medir nivel de glucosa en sangre según reivindicación 6 caracterizado por que el rango de frecuencias se encuentra comprendido en un rango centrado en la frecuencia de resonancia de cada una de las antenas (21,22) resonadoras y que va desde una frecuencia situada 0.5 GHz por debajo de la frecuencia de resonancia para para cada una de las antenas (21,22) resonadoras hasta una frecuencia situada 0.5 GHz por encima de la frecuencia de resonancia para cada una de las antenas (21,22) resonadoras.

8. Método según reivindicación según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7 caracterizado por que variaciones en frecuencias de resonancia en las antenas (21,22) resonadoras producidas por los cambios en la permitividad dieléctrica del tejido biológico (4), comprenden al menos uno de: frecuencia de resonancia de cada una de las antenas (21,22) resonadoras, amplitud máxima de cada señal y ancho de banda a media altura (FWHM).

9. Método según reivindicación según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 caracterizado por que el tejido biológico (4) corresponde a tejido de la lengua del usuario cuyo nivel de glucosa se quiere medir.

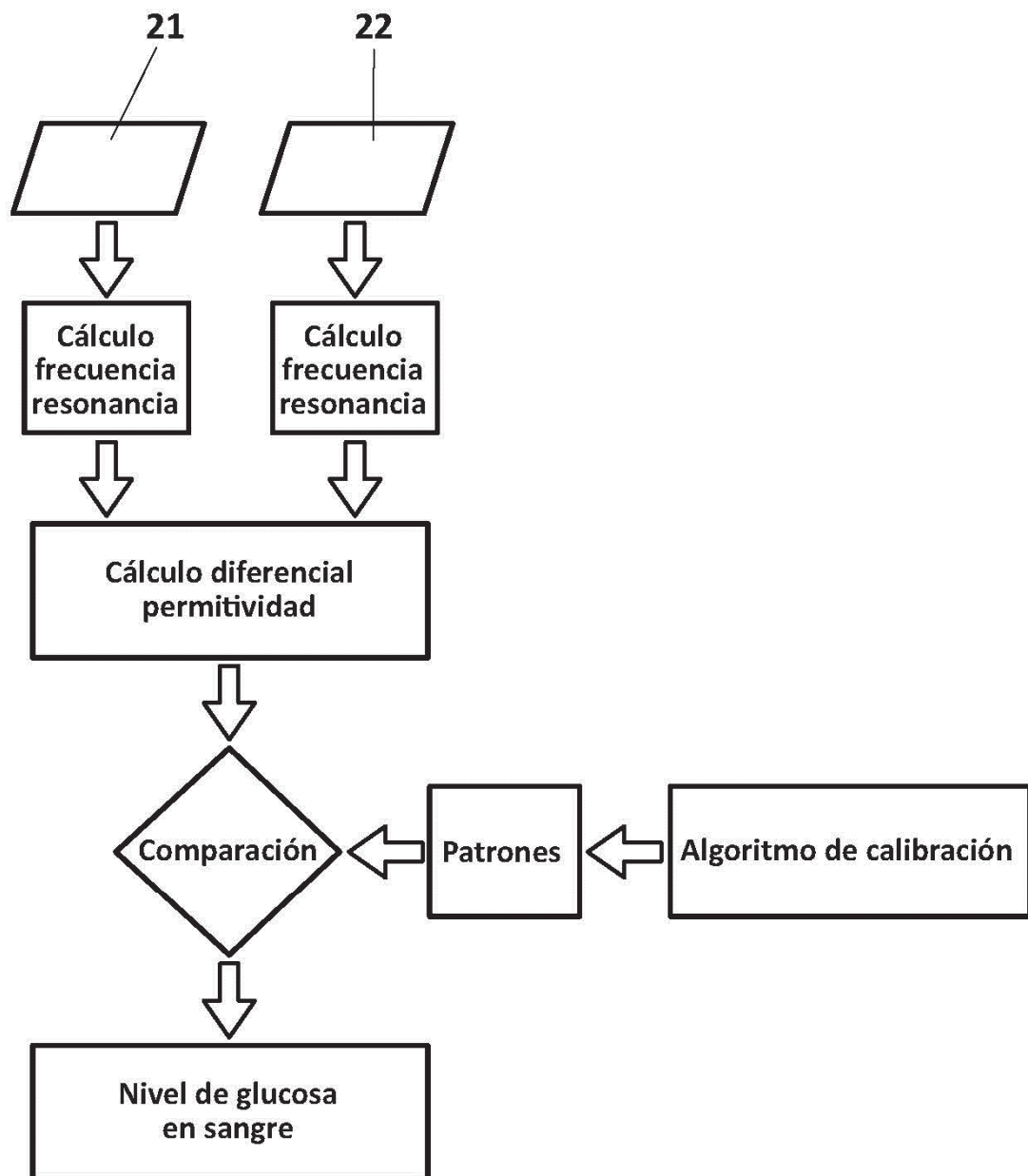


FIG. 1

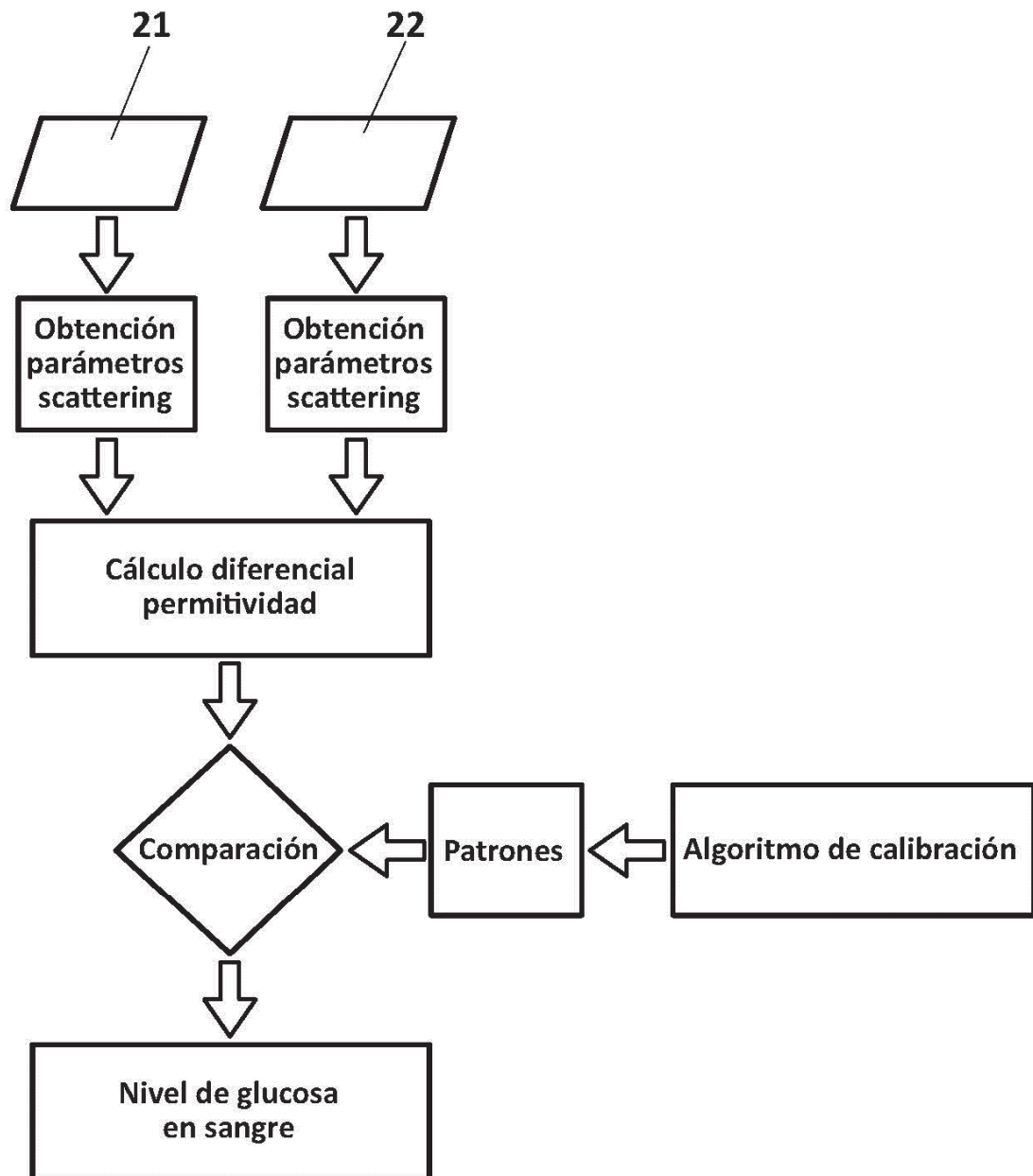


FIG. 2

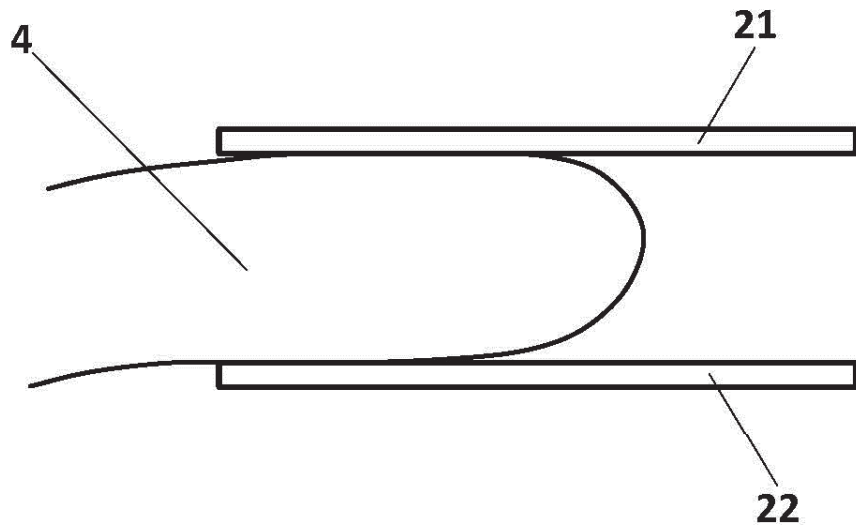


FIG. 3

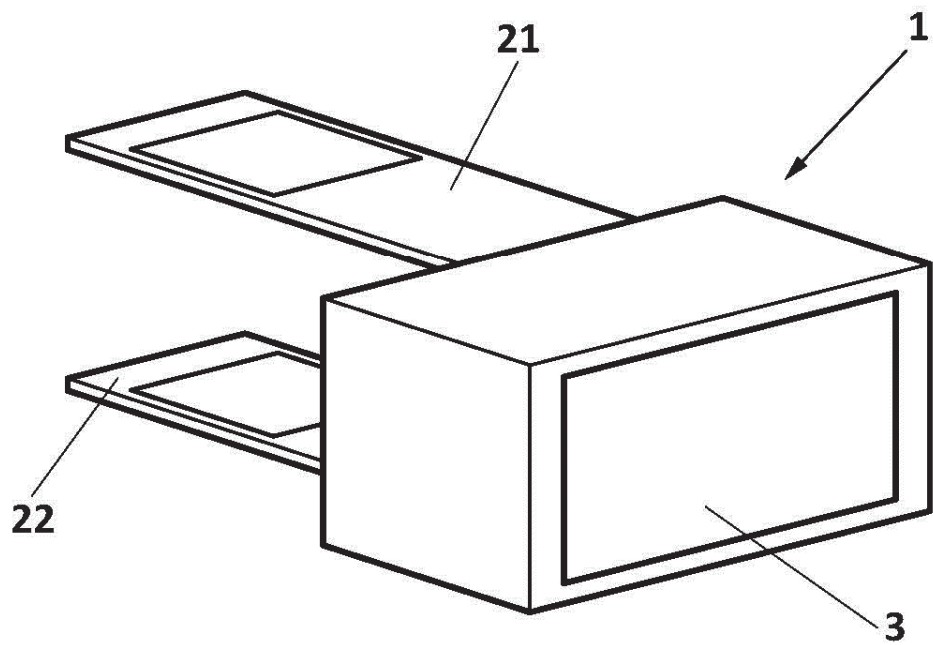


FIG. 4



- ②① N.º solicitud: 201531702
②② Fecha de presentación de la solicitud: 24.11.2015
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2008319285 A1 (HANCOCK CHRISTOPHER PAUL) 25/12/2008, Párrafos [0008] a [0105]; figuras 1-12.	1, 2, 3, 6, 7
Y		4, 5, 8, 9
Y	WO 2012059741 A1 (UNIV CARDIFF et al.) 10/05/2012, Páginas 1 a 6; figuras 1-5.	8
Y	WO 02069791 A1 (PENDRAGON MEDICAL LTD et al.) 12/09/2002, Página 1, línea 14 a página 10, línea 12; figuras 1-9.	4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
15.12.2016

Examinador
J. Botella Maldonado

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61B5/145 (2006.01)

A61B5/05 (2006.01)

G01N22/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61B, G01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, XPAIP, XPI3E, INSPEC.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.12.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4, 5, 8, 9	SI
	Reivindicaciones 1-3, 6, 7	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-9	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2008319285 A1 (HANCOCK CHRISTOPHER PAUL)	25.12.2008
D02	WO 2012059741 A1 (UNIV CARDIFF et al.)	10.05.2012
D03	WO 02069791 A1 (PENDRAGON MEDICAL LTD et al.)	12.09.2002

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El documento D01 describe un dispositivo no invasivo para la medida de concentraciones de componentes contenidos en estructuras de tejido biológico, comprende un generador de microondas en un ancho de banda que puede variar entre 1GHz y 100GHz ; una primera antena acoplada a la fuente de microondas para transmitir al menos una porción de la energía microondas al tejido biológico; una segunda antena que recibe al menos una porción de la energía microondas transmitida a través del tejido biológico; un procesador de señales que determina la frecuencia de resonancia de la energía recibida y un procesador de datos que produce una salida con la concentración de componentes en el tejido a partir de la frecuencia de resonancia. La determinación de la frecuencia de resonancia de la señal recibida se puede hacer detectando la frecuencia en la respuesta máxima o mínima o el máximo o mínimo de fase de la relación señal transmitida/recibida. El procesador de señales puede además calcular el ancho de banda a 3 dB en las frecuencias de respuesta del máximo o mínimo y derivar el parámetro Q del tejido y el procesador de datos derivar a partir de él la concentración de un componente en el tejido. La energía de microondas se transmite a una antena plana de transmisión a través de una línea microstrip y se recoge en otra antena plana.

El documento D02 presenta un dispositivo de monitorización no invasivo de la glucosa en sangre que comprende un resonador de microondas cuya salida experimenta una alteración ante la presencia del tejido biológico y unos medios de detección para detectar cambios en la respuesta. El generador produce una primera frecuencia que se ve afectada por el tejido y una segunda que no se afecta significativamente. Los medios de detección miden los picos en las crestas o la profundidad en el corte de una o ambas frecuencias. Típicamente se hace un barrido frecuencial y se miden varios parámetros como la diferencia en frecuencia entre las frecuencias de pico de las señales transmitidas y recibidas, sus picos de amplitud, los anchos de banda de los picos a media amplitud y se calcula a partir de ellos el valor del nivel de glucosa en sangre.

El documento D03 presenta un dispositivo de medida de la concentración de una sustancia en un fluido corporal como por ejemplo el nivel de glucosa en sangre. Un electrodo de banda eléctricamente aislado y un electrodo en anillo en contacto con el tejido forman con condensador dentro de un circuito resonante. Una tensión modulada en el rango de los MHz y próxima a la frecuencia de resonancia se aplica a los electrodos y se mide la respuesta del fluido corporal. Comprende un sensor de temperatura en contacto con el tejido biológico para corregir los resultados obtenidos.

Consideramos que el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª, 6ª y 7ª deriva directamente y sin ningún equívoco del documento D01.

Por lo tanto las reivindicaciones 1ª, 2ª, 3ª, 6ª y 7ª no poseen novedad ni actividad inventiva.

Se considera además que un experto en la materia combinaría las partes principales del documento D01 con las de los documentos D02 y D03 del estado de la técnica más próximo, para obtener las características de las reivindicaciones 8ª y 4ª respectivamente, con una expectativa razonable de éxito.

Además las características de diseño divulgadas en las reivindicaciones dependientes 5ª y 9ª son ejecuciones particulares obvias para un experto en la materia.

Por lo tanto las reivindicaciones de la 1ª a la 9ª no presentan actividad inventiva.