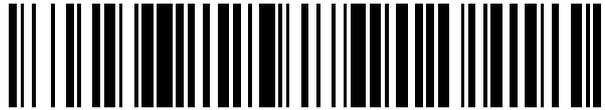


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 101**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/04 (2006.01)

A61B 5/0488 (2006.01)

A61B 5/0484 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2017 PCT/IB2017/053254**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017 WO17212377**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2017 E 17742538 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3463054**

54 Título: **Dispositivo, sistema y método relacionado para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa**

30 Prioridad:

06.06.2016 IT UA20164123

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

01.12.2020

73 Titular/es:

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI (100.0%)
Via Università n. 40
09124 Cagliari, IT**

72 Inventor/es:

**TOMASSINI BARBAROSSA, IOLE;
CRNJAR, ROBERTO MASSIMO;
SOLLAI, GIORGIA;
MELIS, MELANIA;
PANI, DANILO;
COSSEDDU, PIERO y
BONFIGLIO, ANNALISA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 797 101 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, sistema y método relacionado para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa

5 Alcance de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo, a un sistema y a un método relacionado para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa.

10 Técnica anterior

Se han llevado a cabo estudios de nutrición en humanos sobre la implicación de la sensibilidad gustativa en las preferencias alimentarias y en el estado nutricional y de salud de las personas, llegando a conclusiones controvertidas.

15 Esto puede deberse en parte al hecho de que el análisis sensorial en humanos generalmente se realiza a través de una variedad de métodos psicofísicos que, aunque son simples de aplicar, implican evaluaciones altamente subjetivas, y también pueden generar errores de medición que, según se estima, justifican incluso el 20 % de la varianza fenotípica.

20 A pesar de las dificultades anteriores, las pruebas psicométricas se usan comúnmente porque son los únicos métodos actualmente en uso que se pueden aplicar en poblaciones de individuos a bajo coste y sin causar molestias o dolor al sujeto que se está examinando.

25 Se conocen tipos de mediciones del grado de activación del sistema gustativo humano tanto a nivel central como periférico.

Las medidas de activación conocidas a nivel central se realizan utilizando la técnica de resonancia magnética funcional (RMF), que obviamente no se puede aplicar a un gran número de sujetos.

30 Se conoce un método de medición a nivel periférico (Feldman et al. 2003; 2009), el cual utiliza un pequeño sensor de succión por vacío aplicado a la lengua para detectar la respuesta electrofisiológica a varios estímulos gustativos de la lengua humana. Este método también se describe en la patente de EE. UU. n.º 4.940.056.

35 El uso de esta metodología es muy limitado. De hecho, su implementación es considerablemente complicada, por lo tanto, requiere mucho trabajo y altos costes, y su uso es muy invasivo para evitar su aplicación a un gran número de sujetos.

40 Los principales inconvenientes encontrados en las soluciones existentes para detectar el grado de activación del sistema gustativo son los altos costes y/o la dificultad de implementar los sistemas propuestos en soluciones desechables no invasivas que pueden usarse simplemente en poblaciones con un gran número de individuos.

45 Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar un procedimiento no invasivo que permita medir directa y objetivamente el grado de activación del sistema gustativo y que sea fácil de usar, fiable, aplicable a un gran número de sujetos y rentable.

Sumario de la invención

50 Por lo tanto, el objeto de la presente invención es un dispositivo, un sistema y un método relacionado para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa, destinados a superar los inconvenientes anteriores.

El objeto de la presente invención es un sistema configurado para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa de una persona, caracterizado por que comprende:

- 55 - un primer electrodo configurado para aplicación directa en la superficie dorsal de la punta de la lengua, y que comprende:
- un área de película metálica biocompatible, teniendo al menos una abertura central o microagujeros, estando adaptada dicha área para adherirse directamente a la superficie dorsal de la punta de la lengua y estando conectada a un conductor eléctrico, estando adaptada dicha al menos una abertura central o dichos microagujeros para permitir la instilación de líquido estimulante en la lengua para activar dicha evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa;
- 60 - una película de plástico biocompatible y aislante, depositada alrededor de dicha área de película de plata, y envolviendo una primera parte de dicho conductor eléctrico, estando adaptada dicha película de plástico aislante para adherirse directamente a la lengua;
- 65 - un segundo electrodo de metal biocompatible configurado para su aplicación en contacto con la superficie ventral de la lengua de la persona;
- un tercer electrodo adaptado para adherirse a la persona en una posición eléctricamente neutral;

- un sistema de medición de biopotencial, en donde dicho primer electrodo está conectado a un terminal positivo del sistema, dicho segundo electrodo está conectado a un terminal negativo del sistema, dicho tercer electrodo está conectado a un terminal de referencia del sistema, proporcionando dicho sistema de medición un acoplamiento de corriente continua con dichos electrodos primero y segundo;
- una unidad de procesamiento electrónico (5) adaptada para recibir las señales generadas por dicho sistema de medición de biopotencial (4), y adaptada para procesar dichas señales para analizarlas y visualizar su tendencia a lo largo del tiempo, con el fin de obtener la medición de dicha evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa.

También es un objeto de la presente invención un electrodo configurado para aplicarse directamente a la superficie dorsal de la punta de la lengua de la persona para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa.

Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para fabricar el electrodo.

Un objeto adicional de la presente invención es un dispositivo configurado para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa de una persona.

Un objeto adicional de la presente invención es un proceso para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa de una persona usando dicho sistema.

Un objeto particular de la presente invención es un dispositivo, un sistema y un método para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa, tal y como se describe mejor en las reivindicaciones que forman parte integral de la presente descripción.

Breve descripción de las figuras

Los objetos y las ventajas adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de una realización ejemplar de la misma (y de variantes de la misma) y con referencia a los dibujos adjuntos, que son meramente ilustrativos y no limitativos, en los que:

- la figura 1 muestra un ejemplo de realización de los electrodos objeto de la presente invención;
- la figura 2 muestra un ejemplo de aplicación de los electrodos a la persona;
- la figura 3 muestra un diagrama de bloques del dispositivo;
- la figura 4 muestra un ejemplo de la tendencia a lo largo del tiempo de la señal resultante del uso del dispositivo;
- la figura 5 muestra un diagrama de flujo del método de uso del dispositivo;
- la figura 6 muestra los valores medios \pm EE de un ancho de despolarización (mV) (arriba) y el valor máximo de la derivada (mV/s) (abajo), respectivamente, medido en sujetos de tipo supersaboreador, saboreador medio, no saboreador y en sujetos homocigotos para la variante sensible del receptor gustativo PAV/PAV, sujetos heterocigotos PAV/AVI y sujetos homocigotos para la variante no sensible AVI/AVI;
- la figura 7 muestra las tendencias de evaluación de la sensibilidad humana de las cualidades gustativas referidas a diferentes sustancias.

Los números y letras de referencia iguales en las figuras identifican elementos o componentes iguales.

Descripción detallada

Con referencia a las figuras, un objeto de la invención es un nuevo tipo de sensor (electrodo) adaptado para adherirse a la superficie dorsal de la lengua, que expone un área para depositar una muestra de sustancia estimulante.

El área de detección del sensor (electrodo 2) es de metal biocompatible, preferentemente plata pura, evaporado en una película delgada de una película de plástico biocompatible tal como poliimida, PET, parileno, etc., de un espesor entre 0,5 μ m y 20 μ m; cada otra parte del electrodo está aislada eléctricamente por pasivación con una película (por ejemplo, espesor de 2 μ m) de material biocompatible, por ejemplo, parileno C. El espesor y el tipo de materiales garantizan una buena adhesión del electrodo a la superficie de la lengua sin el uso de sustancias adhesivas, con buena estabilidad de contacto y una comodidad adecuada para el sujeto.

Como metal, puede usarse oro, tungsteno u otros, por ejemplo, para el electrodo, dicho metal debe formar una interfaz no polarizable con la película líquida que cubre la superficie de la lengua.

El procedimiento de medición consiste en una derivación electrofisiológica diferencial, a través del electrodo propuesto y un contraelectrodo (que consiste, por ejemplo, en una bola plateada colocada en contacto con la superficie ventral de la lengua), de las variaciones en el potencial generado por la estimulación gustativa. La señal se adquiere y se transmite a un PC para su análisis en tiempo real o casi en tiempo real.

El procedimiento permite la evaluación cuantitativa de la activación del sistema gustativo a través de derivaciones electrofisiológicas de los potenciales bioeléctricos generados por la estimulación gustativa. El potencial detectado en la lengua con este método es el resultado de la suma de las respuestas bioeléctricas de las células gustativas

estimuladas.

Se detecta una señal eléctrica por medición diferencial entre los dos electrodos pasivos mencionados anteriormente, colocado uno (1) en contacto con la superficie ventral de la lengua y el otro (2) en la superficie dorsal de la punta de la lengua. Un tercer electrodo (3) adaptado para la medición de biopotenciales de superficie (tal como electrocardiográfico, electromiográfico, etc.), preferentemente adhesivo desechable de gel sólido Ag/AgCl, se utiliza como terminal de referencia (*señal de tierra*) para el instrumento de medición, y se aplica a la persona en una posición eléctricamente neutral con respecto al fenómeno bajo observación (típicamente cara o cuello del sujeto, no dentro de la cavidad bucal).

Tal y como se puede ver en las figuras, el par de electrodos para la derivación electrofisiológica diferencial es de forma heterogénea. El extremo distal del electrodo (1) consiste en un metal biocompatible, tal como depositado en Kapton o un filamento de plata (por ejemplo: 0,50 mm de alambre de plata de 9,14 m (30 pies); WPI, Sarasota, EE. UU.) (provisto de un área de aproximadamente 5 mm de diámetro), por ejemplo enrollado para formar una pequeña bola. El tamaño es tal que garantiza una buena superficie para el contacto eléctrico y hace que el electrodo (1) sea seguro con respecto a posibles lesiones o irritación de la membrana mucosa sublingual. Sin embargo, en función de estas consideraciones, el tamaño no es vinculante, como tampoco lo es la forma en que se construye este electrodo. Se pueden usar otras formas, siempre que se obtenga un resultado equivalente. Equivalentemente, puede usarse un electrodo del mismo material que el electrodo (2), de diferente forma, o incluso un electrodo similar al adoptado en la superficie dorsal de la lengua, con una forma diferente.

Desde el punto de vista de la medición, es preferible utilizar metales que formen el elemento biológico (especialmente con la película líquida que lo cubre, como un electrolito), un llamado contacto "no polarizable". También son adecuados otros metales u otros pares de materiales de los cuales uno es metálico, tal como el par plata/cloruro de plata. Otros criterios de selección están relacionados con la biocompatibilidad y, por supuesto, con la simplicidad de fabricación y, de este modo, con el coste.

El electrodo (2), que es el componente principal del sistema de medición, se coloca en contacto con la superficie dorsal de la lengua tal y como se describe a continuación. Este electrodo se fabrica depositando, por ejemplo, mediante una técnica de evaporación de alto vacío o pulverización catódica, o técnicas de impresión como serigrafía o inyección de tinta, una película de metal biocompatible, tal como plata de 50-100 nm de espesor, sobre una película delgada de una película de plástico biocompatible, tal como poliimida, PET, parileno, etc., con un espesor nominal de entre 0,5 μm y 20 μm . La extrema delgadez de la película permite su perfecta adhesión a la lengua cuando se seca, utilizando un trozo de papel de filtro u otro método equivalente, respecto de la película de saliva normalmente presente. Un aspecto importante es que esta adhesión se obtiene directamente en la lengua, sin el uso de adhesivos u otras sustancias. También se debe tener en cuenta que la poliimida es un material inerte que se utiliza en una variedad de aplicaciones biomédicas, también invasivas (por ejemplo: Ordonez et al., Improved polyimide thin-film electrodes for neural implants, 2012) y que la plata se ha utilizado durante mucho tiempo para fabricar electrodos que entran en contacto con la mucosa (por ejemplo: electrodos de tubo endotraqueal Cobra® de Neurovision Medical Products™).

Estos aspectos hacen que el dispositivo sea particularmente seguro y, al mismo tiempo, simple, práctico y de bajo coste.

En el ejemplo descrito en el presente documento, el extremo distal del electrodo (2) tiene un área de detección, por ejemplo, de plata y de forma anular. Los tamaños típicos son 15 mm de diámetro exterior (área de 47 mm²) y 6 mm de diámetro interior (área de 19 mm²). La figura 1 muestra el área general B. Estas dimensiones representan un buen compromiso entre la selectividad del electrodo (que se deriva de la limitación del área afectada por su aplicación) y la generación de una señal (*patrón de interferencia*) de forma regular. Otra forma utilizable es el área microperforada en la que se instila el fluido estimulante en gotas, tal y como se describe a continuación.

El intervalo de variación de estos valores dimensionales está limitado por la anatomía (dimensiones de la lengua) y por el área de interés de detección. Cuando se coloca el electrodo, el agujero interior deja un área circular del lado frontal de la superficie dorsal de la lengua expuesta, donde se aplica la estimulación gustativa, tal y como se describe más adelante, durante las grabaciones electrofisiológicas. La selección de esta posición y esta área se debe al hecho de que proporciona mediciones fiables de la densidad de papilas fungiformes que se correlacionan altamente con el número total de papilas en la lengua. Las estimulaciones gustativas se realizan instilando el fluido estimulante en el área. Por ejemplo, colocando un papel de filtro o material absorbente equivalente, comparable en tamaño al diámetro interior de la corona circular del electrodo (2), impregnado con una solución estimulante del sistema gustativo, en concentraciones apropiadas para el propósito y el tamaño del electrodo. Por ejemplo, como estimulante, en el ejemplo descrito a continuación, se pueden utilizar 30 μl de una concentración, por ejemplo, 3,2 mM de 30 μl de 6-n-propiltiouracilo (PROP).

Como alternativa, se pueden utilizar soluciones de sacarosa, NaCl, ácido cítrico, cafeína y umami en concentraciones suficientes para evocar la respuesta de las células gustativas (para el análisis de las 5 cualidades gustativas). El ácido oleico también se puede usar, ya que ahora la grasa comienza a ser aceptada como una sexta cualidad gustativa.

Como alternativa, se puede usar un electrodo con características idénticas pero con diferentes formas de la superficie de detección (mientras se mantiene el área), es decir, con área de detección circular completa con un diámetro de entre 6 mm y 15 mm, microperforada (con agujeros de diámetro que oscilan entre 0,8 mm y un mínimo de aproximadamente 0,1 mm) para que la sustancia estimulante se pueda aplicar en gotas en la parte microperforada, o con un hisopo o un método equivalente, penetrando a través de los agujeros y contactando con la superficie dorsal de la lengua, garantizando, de este modo, un contacto directo con las papilas sometidas a estimulación.

Se suelda un cable aislado (mediante el uso de un adhesivo epoxídico conductor) a un extremo del electrodo (2) (área A en la figura 1) y, en condiciones de uso adecuadas, permanece fuera de la boca del paciente y no en contacto con la lengua. Este procedimiento permite una conexión más fiable del electrodo al instrumento de medición.

Una película delgada (espesor nominal de 2 μm) de material aislante y biocompatible, tal como parileno C, se deposita preferentemente de manera adicional, como capa protectora, en toda la estructura diseñada para cubrir ambos lados del electrodo con la excepción del área B, que es la parte del electrodo que debe estar en contacto eléctrico con la lengua.

La forma circular de la corona del electrodo no es vinculante, aunque se considera preferente: se pueden usar otras formas, como polígonos regulares o elipses, siempre que tengan una superficie equivalente, tanto en lo que respecta al área general B como al interior vacío.

Los electrodos, fabricados tal y como se ha descrito y colocados tal y como se muestra en la figura 2, están conectados a un sistema de medición de biopotencial (sustancialmente conocido, personalizado o comercial, por ejemplo: Porti7 de TMS International) adecuado para su uso en humanos, por ejemplo, tal y como se muestra en la figura 3. El sistema (4) comprende un bioamplificador diferencial, conocido como tal, y un sistema de adquisición de datos digitales conocido como tal, permite la adquisición de datos, su digitalización y transmisión, utilizando una conexión por cable aislada (5) o mediante una conexión inalámbrica, a una unidad de procesamiento electrónico, tal como un PC (6), donde el procesamiento que es necesario para la visualización y el análisis de la señal en tiempo real o casi en tiempo real. El aspecto fundamental es que el dispositivo de medición (4) asegura un acoplamiento directo (AD), dependiendo del contenido de baja frecuencia de la señal detectada por los electrodos. La medición es diferencial, lo que significa que los electrodos (2) y (1) están conectados a los terminales positivo y negativo de un bioamplificador, respectivamente, mientras el electrodo aplicado fuera de la boca del sujeto (3) está conectado al potencial de referencia (*señal de tierra*) del bioamplificador. El sistema de medición no aplica ningún componente de tensión adicional a los electrodos, la única contribución de tensión es la generada por las papilas gustativas de la lengua, estimuladas tal y como se ha descrito anteriormente.

El análisis de la señal (figura 4) permite una cuantificación objetiva de la sensibilidad gustativa a una sustancia dada a través de la evaluación del alcance y la dinámica de los biopotenciales adquiridos. En el ejemplo de realización descrito en el presente documento, la señal de banda estrecha, pero que, por razones de resolución temporal, se debe muestrear preferentemente a frecuencias superiores a 1000 Hz (como alternativa, la señal se puede adquirir a una frecuencia de muestreo baja, por ejemplo: 50-100 Hz, y luego realizarse un sobremuestreo digital para mejorar la resolución del tiempo) primero se procesa previamente de manera digital para limitarlo en una banda por debajo de 10 Hz, luego se procesa para extraer sus características útiles para la clasificación, es decir, la atribución del sujeto sobre el que se realiza la medición a diferentes clases dependiendo de la sensibilidad a la sustancia de prueba. Las características son del tipo morfológico, es decir, están relacionadas con la forma y la dinámica de la evolución del biopotencial. Estas incluyen, pero sin limitación, la amplitud del salto de despolarización, la velocidad de despolarización instantánea y promedio, el área bajo la curva de despolarización, el producto de esto y su derivada (que es un ejemplo de "señal característica"), el término de la despolarización y los tiempos de despolarización media, la primera y segunda derivada, etc., evaluándose directamente en la señal o una versión simplificada de la misma estabilizada después de eliminar tendencias, el filtrado lineal y no lineal, los procesos de ajuste, etc. La extracción de características puede requerir la delineación de la señal, es decir, la identificación de puntos fiduciales en ella. También se pueden usar características tales como el contenido espectral y las características del dominio del tiempo que se pueden describir en el dominio de la escala de tiempo. Las características extraídas se pueden usar para clasificar las muestras usando enfoques no supervisados (por ejemplo, agrupamiento) o supervisados (máquinas de vectores de soporte (SVM), redes neuronales (MLP), etc.), donde en el segundo caso se ha realizado un proceso apropiado de etiquetado de muestras y capacitación.

En una implementación ejemplar, la señal se somete a un filtro de paso bajo de 10 Hz, sometido a eliminación de tendencias descendente (identificando la rodilla de la curva de despolarización a través del análisis conjunto de la variabilidad de la curva en sí y su primera derivada aproximada por diferencia central en 5 puntos, y luego estimando la línea recta que mejor se aproxima a los mínimos cuadrados del tramo de 5 segundos antes de la rodilla en sí, y restándola a toda la señal), si la tendencia es razonable, o no hay repolarización con estímulo aún aplicado, y luego segmentada para detectar el término de la despolarización. La señal resultante se simplifica utilizando un ajuste con una suma de exponenciales o una función racional (relación de polinomios), y se extraen diferentes características, incluida la amplitud de despolarización, el tiempo de reducción a la mitad del área bajo la curva del producto entre la señal y su primera derivada (obtenida analíticamente), la misma área, el máximo de dicha curva, el área bajo la curva de despolarización, la duración de la despolarización, la velocidad de despolarización promedio, la amplitud de

despolarización dos segundos después de su comienzo, y similares.

Usando 6-n-propiltiouracilo (PROP) como sustancia para la estimulación gustativa, los resultados muestran que es posible discriminar automáticamente entre sujetos con alta sensibilidad gustativa (supersaboreadores) y aquellos con baja o nula sensibilidad gustativa (no saboreadores) con respecto a PROP con una precisión superior al 95 %, entre no saboreadores y saboreadores (sujetos supersaboreadores y saboreadores medios, con sensibilidad gustativa moderada) con una precisión superior al 80 % y entre supersaboreadores, no saboreadores y saboreadores medios, con una precisión de aproximadamente el 65 %, lo que está en línea con los errores cometidos por los métodos analíticos actuales, que utilizan un SVM o un KNN como clasificador.

Las clasificaciones erróneas en realidad están en línea con las observaciones experimentales, en el sentido de que en la gran mayoría de los casos no es el clasificador el que sale mal, sino que el etiquetado de los datos realizados en escalas de percepción subjetiva por el sujeto bajo examen es inexacto.

Una vez definido el algoritmo, se pueden implementar las funcionalidades descritas anteriormente incluso en un dispositivo personalizado que realiza la adquisición, la digitalización, el procesamiento y la clasificación, sin agregar ningún PC a la configuración de medición. Por supuesto, en este caso, los algoritmos de análisis deben implementarse en el sistema integrado que incluirá no solo el bioamplificador y el convertidor de analógico a digital, sino también una unidad de microprocesador y salidas que permiten ver la señal y/o informar la clase del sujeto bajo examen dependiendo del resultado de la clasificación realizada en el biopotencial.

Un diagrama de flujo relacionado con la ejecución de una medición se muestra en la figura 5. Se cree que las descripciones en los bloques de la figura se explican por sí mismas y no requieren más aclaraciones.

Las derivaciones electrofisiológicas obtenidas con esta configuración instrumental en respuesta a la estimulación gustativa con la sustancia estimulante utilizada en el ejemplo descrito, en concreto, 6-n-propiltiouracilo (PROP), han sido validadas comparando las amplitudes de las señales con la intensidad de la sensación evocada por la estimulación gustativa evaluada mediante pruebas psicofísicas, con el fenotipo y el genotipo de la sensibilidad gustativa a PROP de sujetos conocidos. El PROP fue seleccionado para la validación de esta configuración instrumental, ya que se consideró como un marcador de la sensibilidad gustativa general de un sujeto.

La estimulación con PROP evoca potenciales monofásicos negativos, caracterizados por una rápida despolarización inicial seguida de una lenta disminución. La amplitud de las señales se correlaciona linealmente con la densidad de las papilas fungiformes ($r = 0,504$; $P = 0,00057$) y con la intensidad de la amargura percibida ($r = 0,741$; $P < 0,00001$). El valor máximo de la primera derivada (utilizado como índice de la velocidad de despolarización) también está correlacionado linealmente con los mismos parámetros que definen el fenotipo PROP (con una densidad de papila de $r = 0,518$; $P = 0,00037$, o intensidad de amargura percibida $r = 0,511$; $P = 0,00053$). El coeficiente de correlación r es un índice estadístico que indica la correlación lineal entre dos variables y puede tomar valores entre -1 y 1. Los valores positivos indican la existencia de una correlación lineal positiva; los valores negativos indican una correlación negativa; el valor 0 indica que no hay correlación. P indica el nivel de significancia y, en el caso del análisis de correlación lineal entre dos variables, valores de $P < 0,05$ indican que las dos variables están significativamente relacionadas.

La amplitud de las señales, así como el valor máximo de la primera derivada, se asocia al estado de los sujetos para la sensibilidad a PROP (ANOVA unidireccional; amplitud: $F_{2,40} = 12,836$; $P = 0,00005$; valor máximo de la primera derivada: $F_{2,40} = 7,6284$; $P = 0,00156$), y con diplotipos *TAS2R38* (ANOVA unidireccional; amplitud: $F_{2,40} = 7,552$; $P = 0,00165$; valor máximo de la primera derivada: $F_{2,40} = 3,699$; $P = 0,0333$). Los valores altos de F y los valores de $P < 0,05$ indican que las variables están significativamente asociadas.

La prueba *post hoc* de Newman-Keuls (conocida como tal) muestra que los valores de amplitud de señal determinados en no saboreadores son más pequeños que los medidos en sujetos saboreadores medios ($P = 0,0072$), que a su vez dan valores más bajos que los supersaboreadores ($P = 0,02776$), y los valores de los sujetos con genotipo AVI/AVI son más pequeños que aquellos con genotipos PAV/PAV o AVI (PAV/P $< 0,0128$). Los valores de $P < 0,05$ indican variaciones significativas.

Además, los valores máximos de las primeras derivadas en no saboreadores o AVI/AVI son más pequeños, respectivamente, que los de los supersaboreadores ($P = 0,00049$; de acuerdo con la prueba de Duncan conocida como tal), o aquellos con al menos una variante de saboreador (PAV) en el gen *TAS2R38* ($P \leq 0,0317$; prueba de Newman-Keuls).

Véase la figura 6, que muestra los valores medios \pm EE de un ancho de despolarización (mV) (arriba) y el valor máximo de la derivada (mV/s) (abajo), respectivamente, medidos en supersaboreadores ($n=15$), saboreadores medios ($n=15$), no saboreadores ($n=13$), y en sujetos con genotipo PAV/PAV ($n=7$), PAV/AVI ($n=25$), AVI/AVI ($n=11$). Las barras con letras diferentes son estadísticamente diferentes entre sí según la prueba de Newman-Keuls, posterior a la prueba ANOVA unidireccional ($p \leq 0,0317$), y el valor de p indica el nivel de significancia.

Las barras con letras diferentes son valores promedio estadísticamente diferentes según la prueba estadística

utilizada.

EE es el error estándar que indica la extensión en que los valores se desvían de la media.

5 Estos resultados sugieren que la estimulación con el sabor amargo de PROP evoca potenciales monofásicos negativos, que representan la medición de la suma de las variaciones de tensión que resultan de la respuesta de las células gustativas estimuladas, como lo muestra la correlación directa y lineal encontrada entre la amplitud de la despolarización provocada por la estimulación con PROP y la densidad de las papilas fungiformes medidas en la misma área de la lengua donde se aplicó la estimulación PROP. Por otro lado, la correlación directa y lineal encontrada
10 entre la amplitud y la velocidad de despolarización, y la intensidad de la amargura percibida durante la estimulación con PROP, indican que las mediciones bioeléctricas realizadas son totalmente compatibles con las observaciones psicofísicas actuales comunes en la evaluación sensorial gustativa en humanos. Por otra parte, la relación directa entre las amplitudes de las señales, así como la velocidad de despolarización, y los parámetros que definen el genotipo y el fenotipo de sensibilidad a PROP, muestran que el método descrito en el presente documento es una tecnología
15 simple, altamente fiable y levemente no invasiva para la medición cuantitativa de la función gustativa, que no se ve influida por factores subjetivos que puedan generar confusión.

El sistema también puede aplicarse a la evaluación de la sensibilidad humana a otras cualidades gustativas, tal y como se muestra en la figura 7, que muestra las tendencias alcanzadas, respectivamente (de arriba a abajo) con: 5,2 mM de ácido cítrico; 6,7 mM de cafeína, 100 mM de sacarosa, 80 mM de L-glutamato, 100 mM de NaCl. El registro se lleva a cabo en un sujeto en respuesta a 30 μ l de solución de cada estímulo durante aproximadamente 15 segundos.
20

Son posibles variantes de realización del ejemplo no limitativo descrito sin desviarse del alcance de protección de la presente invención, que comprende todas las realizaciones equivalentes para un experto en la materia.
25

Los elementos y las características que se muestran en las diferentes realizaciones preferentes pueden combinarse sin desviarse del alcance de protección de la presente invención.
30

Las ventajas resultantes de la aplicación de la presente invención son claras.

El aspecto innovador de la presente invención es el hecho de implementar un proceso que utiliza electrodos fáciles de usar, desechables y de bajo costo; por lo que se obtiene una medición pasiva, cuantitativa, objetiva, no invasiva y fiable del grado de activación del sistema gustativo periférico del sujeto.
35

A partir de la descripción anterior, el experto en la materia puede implementar el objeto de la invención sin introducir ningún detalle de construcción adicional.

REIVINDICACIONES

1. Electrodo (2) configurado para una aplicación directa en la superficie dorsal de la punta de la lengua, y para permitir una evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa de una persona, caracterizado por que comprende:

- un área de película metálica biocompatible, teniendo al menos una abertura central o microagujeros, estando adaptada dicha área para adherirse directamente a la superficie dorsal de la punta de la lengua y estando conectada a un conductor eléctrico, estando adaptada dicha al menos una abertura central o dichos microagujeros para permitir la instilación de líquido estimulante en la lengua para activar dicha evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa;
- una película de plástico biocompatible y aislante, depositada alrededor de dicha área de película metálica biocompatible, y envolviendo una primera parte de dicho conductor eléctrico, estando adaptada dicha película de plástico aislante para adherirse directamente a la lengua.

2. Electrodo (2) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

- dicha área hecha de película metálica biocompatible tiene forma de anillo circular que tiene un diámetro exterior de 15 mm y un diámetro interior de 6 mm, con un espesor de 50-100 nm, o tiene forma de elipse o polígono regular, o está hecha de metal biocompatible que comprende microagujeros, con un área igual a la de dicha forma circular y con el mismo espesor;
- dicha película plástica aislante biocompatible es parileno C con un espesor nominal de 2 pm.

3. Electrodo (2) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha película metálica biocompatible es plata pura, u oro, o tungsteno, o plata/cloruro de plata.

4. Proceso para fabricar un electrodo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o 3, caracterizado por que comprende las etapas de:

- depositar, por evaporación de alto vacío o pulverización o impresión por chorro de tinta o serigrafía, dicha área de película metálica biocompatible sobre una película de plástico aislante biocompatible, tal como poliimida, PET, parileno, que tiene un espesor en el intervalo de 0,5 pm a 20 pm, para envolver también dicha primera parte del conductor eléctrico;
- aplicar, por pasivación, dicha película de plástico biocompatible alrededor de dicha área de película metálica biocompatible y a una primera parte de dicho conductor eléctrico.

5. Dispositivo configurado para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa de una persona, caracterizado por que comprende:

- un primer electrodo (2) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3;
- un segundo electrodo (1) de metal biocompatible configurado para una aplicación en contacto con la superficie ventral de la lengua de la persona;
- un tercer electrodo (3) adaptado para adherirse a la persona en una posición eléctricamente neutral.

6. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho metal biocompatible en dicho segundo electrodo (1) es un filamento de plata enrollado que tiene un diámetro de 5 mm.

7. Sistema configurado para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa de una persona, caracterizado por que comprende:

- el dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-6;
- un sistema de medición de biopotencial (4), en donde dicho primer electrodo está conectado a un terminal positivo del sistema, dicho segundo electrodo está conectado a un terminal negativo del sistema, dicho tercer electrodo está conectado a un terminal de referencia del sistema, proporcionando dicho sistema de medición un acoplamiento de corriente continua con dichos electrodos primero y segundo;
- una unidad de procesamiento electrónico (5) adaptada para recibir las señales generadas por dicho sistema de medición de biopotencial (4), y adaptada para procesar dichas señales para analizarlas y visualizar su tendencia a lo largo del tiempo, con el fin de obtener la medición de dicha evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa.

8. Proceso para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa de una persona, que utiliza un sistema para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa de una persona de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que comprende las etapas de:

- muestrear la señal generada por dicho sistema de medición de biopotencial (4) a frecuencias superiores a 1000 Hz, o adquirir la señal en muestreo de baja frecuencia, por ejemplo, 50-100 Hz, y luego realizar un sobremuestreo digital para mejorar la resolución de tiempo,
- limitar la banda de la señal generada por dicho sistema de medición de biopotencial (4) por debajo de 10 Hz,

- procesar dicha señal de banda limitada para extraer características útiles para fines de clasificación, es decir, para asignar a la persona a diferentes clases en función de su sensibilidad a dicho líquido estimulante, obteniendo, de ese modo, dicha evaluación cuantitativa de la sensibilidad gustativa;
- siendo dichas características del tipo morfológico y estando relacionadas con la forma y la dinámica de evolución del biopotencial.

5

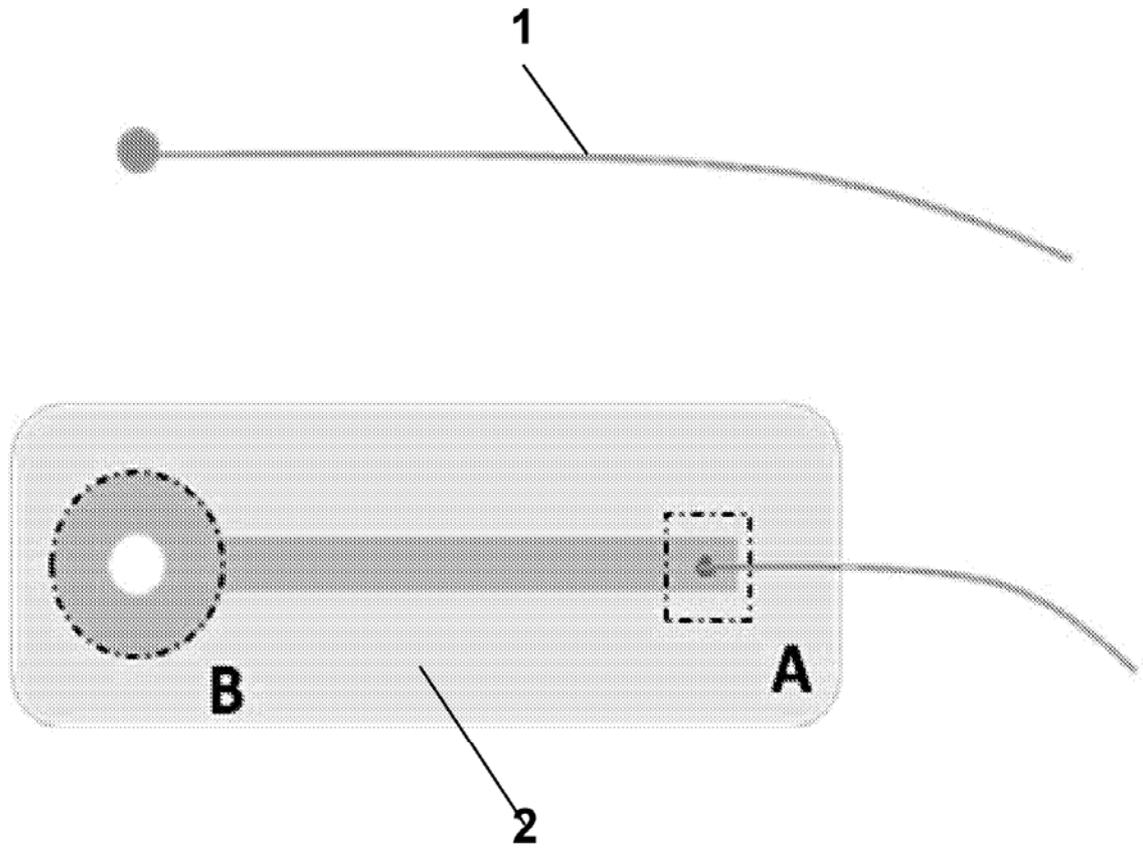


FIG. 1

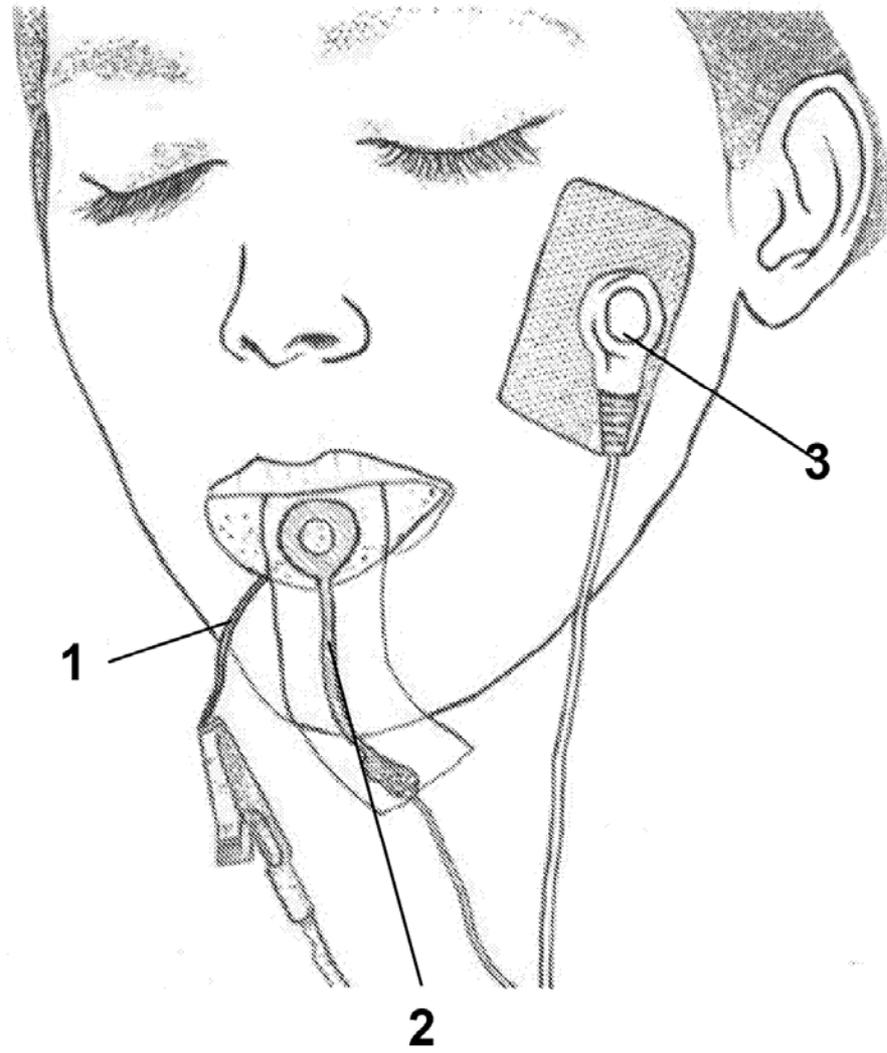


FIG. 2

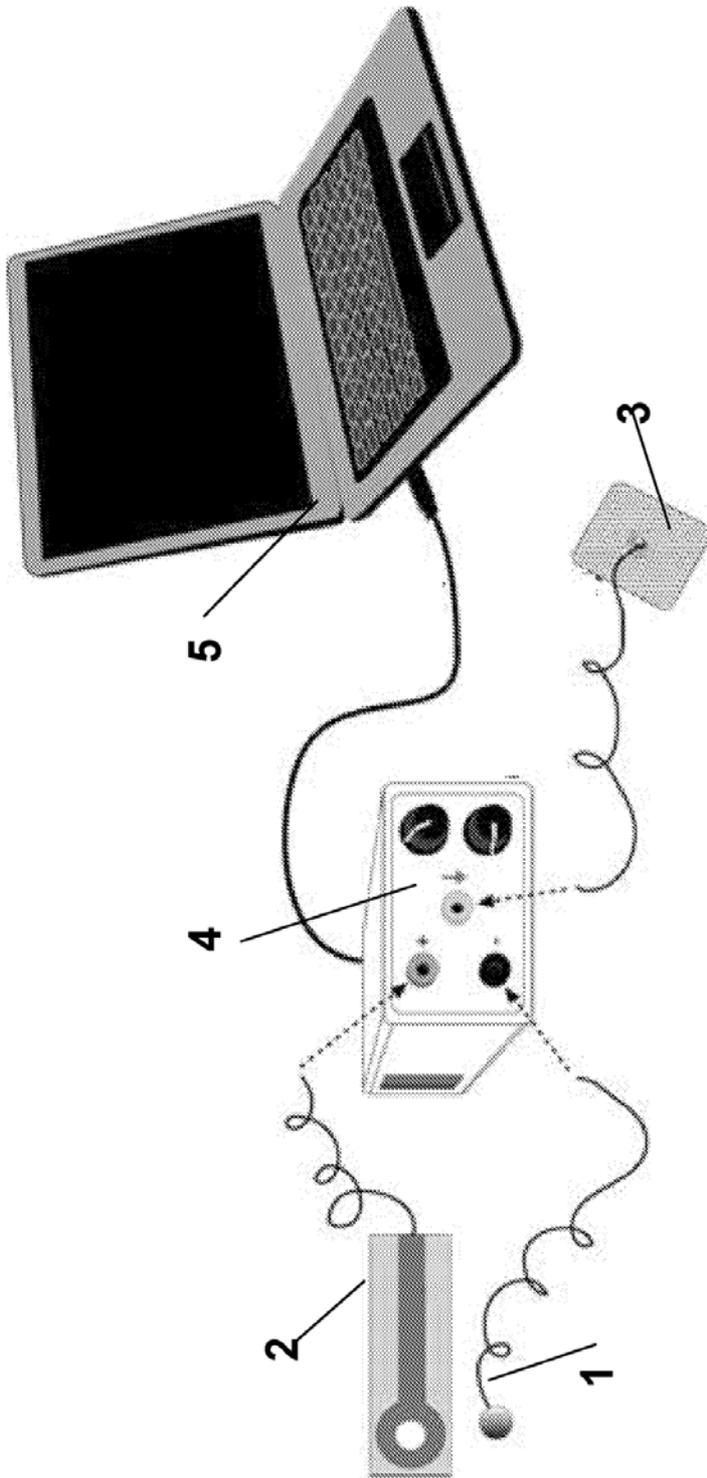


FIG. 3

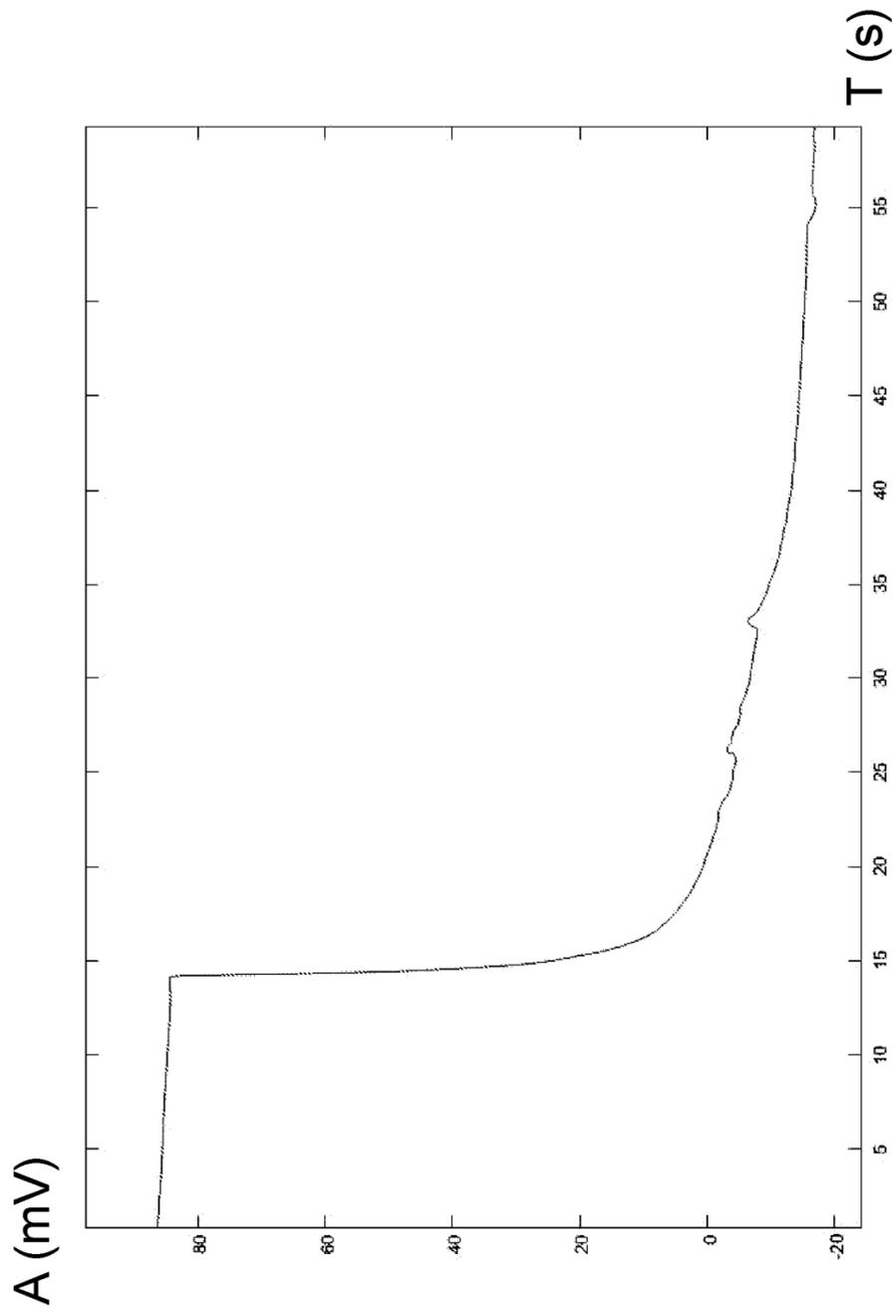


FIG. 4

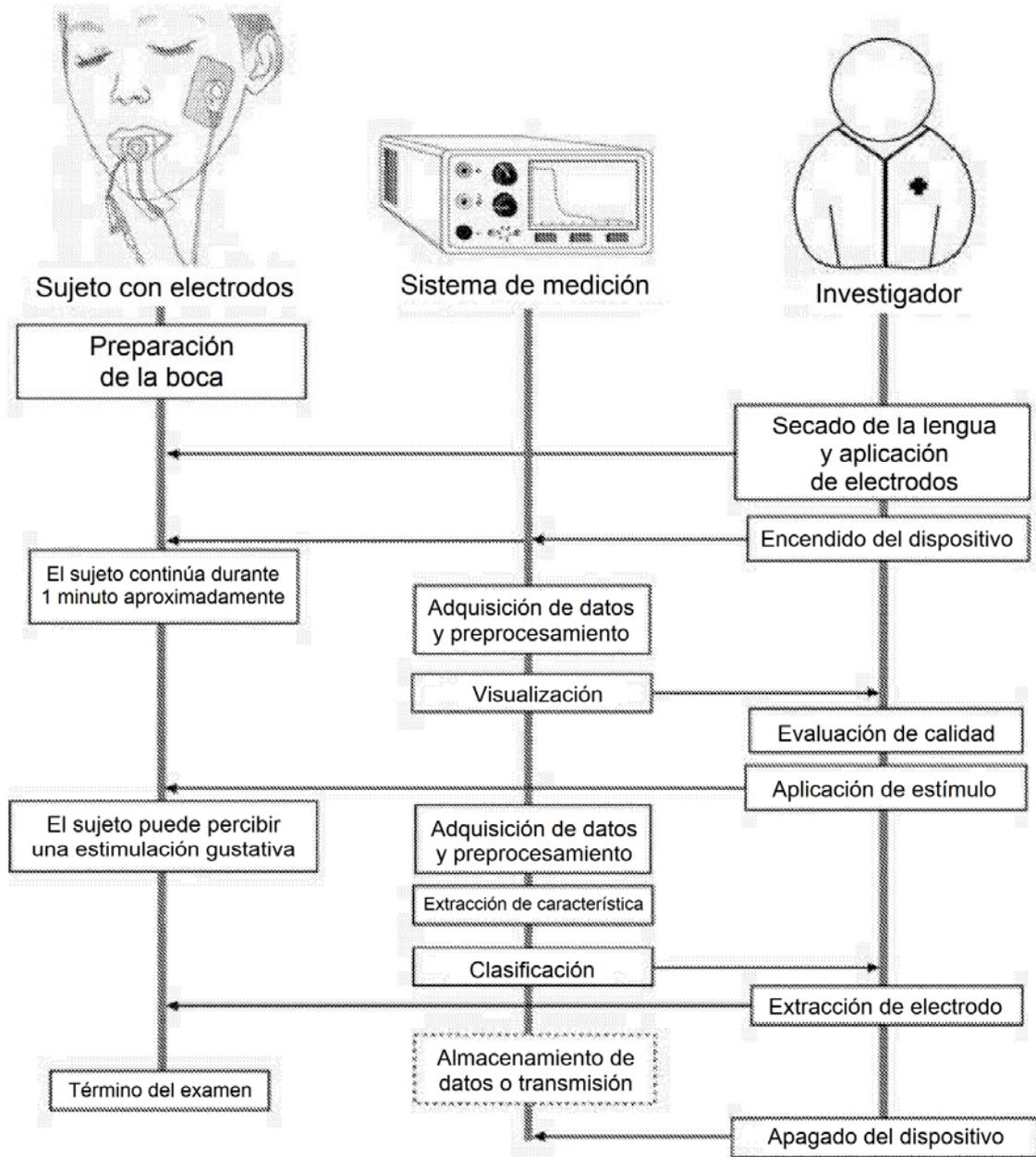


FIG. 5

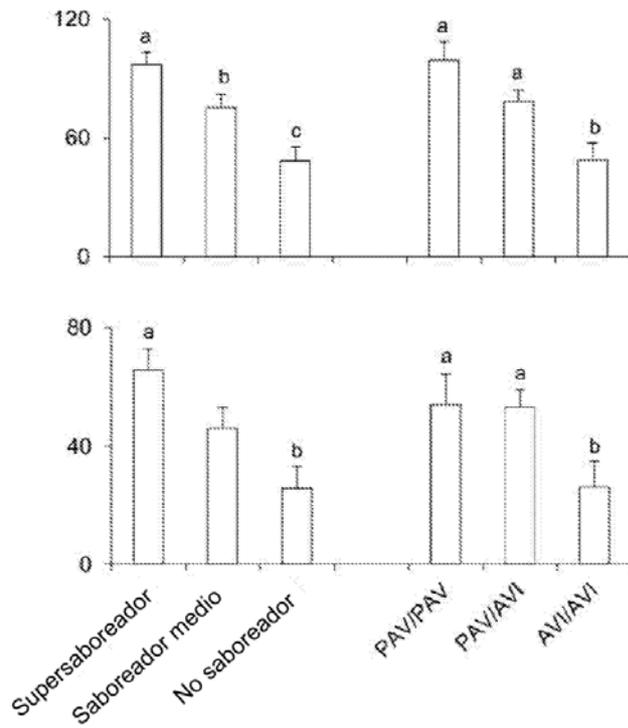


FIG. 6

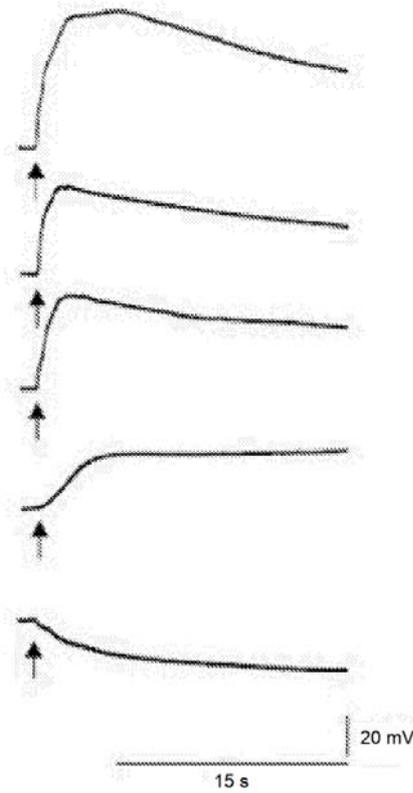


FIG. 7