

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 213**

21 Número de solicitud: 202230112

51 Int. Cl.:

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 27/26 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

11.02.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

06.09.2023

71 Solicitantes:

**SMARTHEALTH, S.L. (100.0%)
CALLE BURDEOS, 4
03730 JAVEA (Alicante) ES**

72 Inventor/es:

ALBALAT ESTELA, Salvador

74 Agente/Representante:

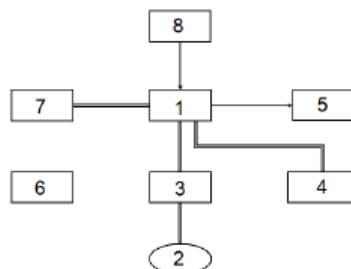
ESCAMILLA CONDÉS, Mónica

54 Título: **Dispositivo portable y método para la estimación no invasiva del nivel de valores fisiológicos**

57 Resumen:

Dispositivo portable y método para la estimación no invasiva del nivel de valores fisiológicos, como la glucosa y colesterol en sangre, que comprende una unidad central de procesamiento (1) que incorpora conexiones con un emisor de señales a través de unos electrodos en contacto con la piel, que al ser procesadas por un microcontrolador de bioimpedancia y por dicha unidad (1) obtiene valores como hidratación, índice de masa corporal, índice óseo; un sensor óptico digital (4) que permite calcular el valor de oxígeno en sangre, frecuencia cardiaca y temperatura; unos sensores enzimáticos (5), que determinan la cantidad de glucosa o lactato; calculando dicha unidad de procesamiento (1) los valores fisiológicos en base a un algoritmo de aprendizaje automático que ha sido entrenado con un conjunto de datos de historial clínico de un grupo de pacientes de los que se dispone al menos de valores de bioimpedancia, temperatura, oxígeno y frecuencia cardiaca.

Fig. 1



DESCRIPCIÓN

Dispositivo portable y método para la estimación no invasiva del nivel de valores fisiológicos

5 Sector de la invención

El sector de la invención aquí descrita se engloba en el área de la investigación o análisis de los materiales por determinación de sus propiedades químicas o físicas (procedimientos de medida, de investigación o de análisis diferentes de los ensayos inmunológicos, en los que intervienen enzimas o microorganismos). En la investigación o análisis de materiales por la utilización de medios ópticos, es decir, utilizando rayos infrarrojos, visibles o ultravioletas. Asimismo, se engloba en el área de las medidas encaminadas a establecer un diagnóstico

Más concretamente el objeto de la invención tiene cabida en la ingeniería biomédica y la tecnología médica, para el desarrollo de dispositivos electrónicos portables de monitorización de variables fisiológicas de las personas y de su estado de salud, en general, y del nivel de glucosa y colesterol en sangre, en particular.

Antecedentes de la invención

En el mundo hay 425 millones de personas que tienen diabetes mellitus y se estima que esta cifra aumentará a 629 millones en 2045 como consecuencia del crecimiento y envejecimiento de la población, la creciente urbanización, la prevalencia de la obesidad, el sedentarismo y otros hábitos de vida poco saludables. Uno de cada once adultos tiene diabetes y uno de cada siete embarazos está afectado por la diabetes gestacional. Un control eficiente de la enfermedad requiere del seguimiento del nivel de glucosa en sangre. Los glucómetros, los cuales miden el nivel de glucosa a partir de muestras de sangre, son los dispositivos comúnmente empleados para la medida de la glucosa debido a su precisión. Este método resulta doloroso y molesto, especialmente en los casos en los que es necesario un seguimiento del nivel de glucosa. Para evitar este problema en los últimos años se han propuesto numerosos métodos para la medida no invasiva de la glucosa en sangre.

La espectroscopía de impedancia está basada en la inyección de corriente en múltiples frecuencias y en la medida de la tensión producida en la región corporal de medida. La

medida de la glucosa se realiza de forma indirecta a partir del análisis de su influencia sobre el espectro de impedancias. Algunos ejemplos de patentes basadas en esta técnica son ES2445700, ES2582185, WO2007/053963, US2005/0192488, US2016/0007891 y US2015/016438

5

La técnica de medida de bioimpedancia se basa en la inyección en el cuerpo humano o en un tejido a medir, de una corriente eléctrica alterna de intensidad muy pequeña, muy por debajo de los umbrales de percepción. La corriente eléctrica produce una caída de tensión eléctrica, tanto mayor cuanto mayor sea la impedancia eléctrica del tejido.

10

Esta técnica comenzó a aplicarse en 1930, cuando Atzler y Lehman comprobaron que los cambios de fluidos en la cavidad torácica como resultado del bombeo de la sangre por el corazón producían también cambios en la impedancia torácica. Holzer et al fueron los primeros en aplicar una señal alterna para evitar los problemas de polarización de electrodos en las medidas de bioimpedancia. En 1966, en colaboración con el programa Apollo, se desarrolló el primer dispositivo para la monitorización de parámetros hemodinámicos, abriendo paso al desarrollo de la cardiografía de impedancia para la estimación del volumen sistólico. Este principio es la base del cardiógrafo de impedancias, el cual también ha sido utilizado durante varias décadas para la estimación del gasto cardiaco mediante la ecuación de Kubicek.

20

A partir de entonces, la bioimpedancia ha sido aplicada en el desarrollo de nuevos instrumentos y dispositivos de diagnóstico médico. En 1978 Webster y Henderson intentaron reproducir las técnicas de tomografía de rayos X, aplicando señales eléctricas de baja frecuencia. Pero no fue hasta los años 80, cuando la Universidad de Sheffield desarrolló las bases de lo que se entiende hoy por tomografía de impedancia eléctrica, a partir de la cual, midiendo los potenciales eléctricos sobre la superficie del cuerpo, se pueden obtener imágenes relacionadas con la distribución de impedancias en el interior de un cuerpo.

25

Teniendo en cuenta que la impedancia de los tejidos cambia de acuerdo con el estado fisiológico de los mismos, esta técnica también ha sido utilizada para monitorizar la viabilidad de los órganos trasplantados, para conocer el estado de hidratación de la piel o el diagnóstico de patologías cutáneas, e incluso como método de medida no invasiva del nivel de glucosa en sangre. Además, la bioimpedancia ha sido utilizada en el laboratorio clínico

30

como herramienta para medidas celulares (contador cou/ter, medidas de hematocrito o monitorización de cultivos celulares) y la detección de sustancias en Lab-on-a-Chip.

Una de las aplicaciones más importantes de la bioimpedancia es el estudio de la composición corporal, de gran utilidad clínica en diferentes áreas: nefrología, nutrición, obstetricia, gastroenterología, en el seguimiento del postoperatorio, de pacientes infectados con VIH, con déficit de la hormona del crecimiento, obesos o en cuidados críticos. En 1963, Tomasset realizó las primeras estimaciones del agua corporal total a partir de la medida de la bioimpedancia de todo el cuerpo utilizando una corriente alterna de frecuencia fija.

Desde entonces, las medidas de bioimpedancia han sido utilizadas de forma amplia en numerosas patentes, que presentan métodos y dispositivos tanto para la cuantificación de la composición corporal, la estimación de los volúmenes de líquidos y la localización anatómica de masas (músculos, grasas, agua), así como para otras aplicaciones como la estimación de la presión arterial, el volumen sistólico, el gasto cardiaco, la frecuencia respiratoria y ritmo cardíaco, el nivel de glucosa en sangre o la monitorización de tejidos, entre otros.

Existen diversas patentes que explican los componentes internos que componen los dispositivos que protegen, así como su operación, para la obtención de la señal de bioimpedancia. Aquellas patentes que muestran un mayor detalle, se limitan a describir una panorámica global de los principales elementos empleados por el dispositivo patentado para llevar a cabo la medición. De forma generalizada, el esquema empleado comprende los siguientes elementos: una etapa de sensorización compuesta por varios electrodos junto a la electrónica encargada de la captación de la señal de bioimpedancia, la cual normalmente incluye etapas de filtrado, amplificadores y convertidores analógico/digitales (A/D) y digitales/analógicos (D/A); un procesador o elemento de computación; una memoria para el almacenamiento de datos relevantes; y, solo en algunos casos, una etapa de comunicaciones para el envío de los datos procesados al exterior. Sin embargo, el grado de descripción a nivel interno de estos módulos suele ser insuficiente, y en particular, el análisis de la electrónica de detección y acondicionamiento de la señal es mayoritariamente escaso.

La patente (US7917202), cuya principal aportación al estado de la cuestión es un modelo refinado que incluye las contribuciones de los tejidos intracelulares para permitir una medida más precisa a dos o más frecuencias. Sin embargo, para la medición de la señal de

bioimpedancia, los autores remiten a instrumentación médica especializada (del fabricante Xitron Technologies), sin entrar en más detalles.

La patente (US6615077), que incluye un método para determinar el peso seco del cuerpo de un paciente mediante medidas segmentales basadas en análisis de bioimpedancia eléctrica, también utiliza una solución del mismo fabricante para la toma de datos de bioimpedancia. De nuevo, la patente (US7945317), que describe un método mejorado multifrecuencial para realizar un análisis de bioimpedancia de un segmento corporal del sujeto, sugiere que para la aplicación de la corriente y la grabación de tensión se utilice una solución comercial. Lo mismo sucede con la patente (US20110275922), que en este caso señala que el procesamiento de los datos puede realizarse mediante este equipamiento u on-line usando una computadora aparte. La patente (US20060122540) proporciona un método para determinar el estado de hidratación de pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, y describe entre los módulos empleados un dispositivo para calcular de forma continua la circunferencia de un segmento corporal, basado en un procesador digital de señal (DSP). Aunque, al igual que las anteriores, para el sistema de medida se recomienda emplear instrumentación médica del fabricante referenciado.

Por otro lado, hay un conjunto de patentes que realizan aportaciones puntuales al esquema global anteriormente planteado, para la mejora de alguno de los elementos de la electrónica del dispositivo que interviene en el proceso de medición. Por ejemplo, la patente (US20130046165), que describe un sensor de bioimpedancia capacitivo, que incluye un pre-procesador de señal ad-hoc, que está acoplado al sensor. Además, en una de sus realizaciones preferentes, el circuito de sensado mide la impedancia relativa al emplear uno o más puentes de Wheatstone. La patente (US20060004300) presenta un método para estimar la bioimpedancia a múltiples frecuencias mediante un circuito LFSR (Linear Feedback Shift Register), que produce una secuencia pseudo-aleatoria que alimenta al conversor D/A.

La patente (US7457660) incluye un mecanismo de eliminación de errores en las medidas de bioimpedancia, basado la separación del valor de bioimpedancia de otras fuentes de error a partir de las medidas sobre dos secciones corporales similares. La patente (US20050012414) presenta un aparato especialmente diseñado para suministrar una segunda fuente de alimentación para dispositivos electrónicos de tipo flotante, y así se

consigue que el aparato satisfaga los requisitos de seguridad médica para la medida de bioimpedancia.

5 La patente (US20040171963) presenta un método de estimación más precisa de la composición corporal que corrige un parámetro de la impedancia bioeléctrica, el cual reduce la carga en la distribución de fluido extracelular. Emplea para ello una unidad de intercambio de electrodos que permite utilizar configuraciones de hasta 8 electrodos.

10 En la patente (US7974691) refieren a Hartley et al (US6076015), que utiliza para las mediciones pulsos de microamperios de 20 microsegundos repetidos en intervalos de 50 milisegundos en los que se mide la respuesta en tensión. El circuito de impedancia de la patente (US6370424) usa un pulso de corriente bifásico balanceado que evita la transferencia de carga neta a los electrodos, y así se reduce la corrosión y deposición de los electrodos para una mejor biocompatibilidad. La patente (US20100081960) presenta un
15 sensor de bioimpedancia que destaca, frente a otras aproximaciones basadas en la inyección de corriente en el tejido, por emplear métodos ópticos cuya precisión es mayor, aunque también lo es la electrónica asociada. La patente (EP2567657A1), en una de sus reivindicaciones, incluye como principal aportación el agrupamiento de una unidad de referencia y una o más unidades de medidas conectadas juntas en un bus que incluye uno o
20 más conductores eléctricos. Por otro lado, la patente (US20070142733) presenta un método de separación de la señal basado en un algoritmo específico que se realiza en parte en un dispositivo implantable, con el fin de reducir interferencias.

La patente (US7706872) describe un método para la medida de bioimpedancia eléctrica
25 caracterizado por una señal de excitación periódica en forma de pulsos cuadrados, que se aplica a la entrada del objeto a medir, cuya salida se conecta a un detector síncrono. En la patente se resalta que el uso de señales rectangulares asegura que el dispositivo tiene un diseño simple y bajo consumo, y describe un método para incrementar la precisión de las medidas de bioimpedancia mediante un conjunto de bloques funcionales.

30 Si bien se han comentado algunas de ellas, existe un conjunto más amplio de prestaciones relevantes a incluir en el diseño de los dispositivos de bioimpedancia patentados, como son su portabilidad, bajo coste, bajo consumo energético, capacidad de comunicación con el entorno, y personalización al usuario, entre otras. Así se abre paso, mediante la utilización

de estos dispositivos, al desarrollo de nuevos paradigmas emergentes de atención sanitaria, como la e-Salud o la m-Salud.

5 La patente (US7930021) detalla un aparato de pequeño tamaño para la medida de la composición corporal, por medio de electrodos dispuestos en la empuñadora del aparato, que debe ser sujetado por ambas manos. La ventaja de este aparato frente a otros es su tamaño, lo cual permite que pueda ser llevado por el sujeto. En una de las reivindicaciones de la patente (US20050101875), que está destinada de forma general a la monitorización de señales vitales cardíacas, se presenta un monitor/sensor preferentemente portable, de bajo
10 coste y limitada batería, que puede ser desechable. Además, la electrónica del monitor puede incluir un enlace cableado o inalámbrico para transmitir datos.

La patente (US20130046165) anteriormente comentada también presenta un sensor capacitivo desechable de bajo coste. La patente (US6532384) presenta un dispositivo
15 portátil alimentado por baterías, con botones y una pantalla. La patente (US7783344) en una de sus implementaciones, incluye la medida de la impedancia segmental, con capacidad de transmisión inalámbrica a un aparato remoto. La patente (US5876353) presenta un monitor de impedancia para detectar edemas a través de la evaluación del ritmo respiratorio, que se comunica inalámbricamente con un dispositivo portado en la muñeca y éste a su vez con un
20 dispositivo fijo remoto a través de la línea telefónica. Otra aproximación complementaria, consiste en utilizar la capacidad de procesamiento y conectividad de dispositivos portables comerciales, como una PDA (US6790178), para realizar el procesado de múltiples variables fisiológicas (entre ellas la bioimpedancia). En este caso, los sensores son acoplados a la PDA o tienen la posibilidad de transferir los datos a una memoria que puede luego ser
25 insertada en la PDA. En la patente (US20120035432), se analiza un interesante dispositivo que puede comunicarse con el proveedor sanitario dentro de la misma habitación o en remoto de forma inalámbrica mediante un dispositivo intermedio, estableciendo un sistema de comunicaciones bidireccional.

30 Por otra parte, el documento (US20120035432) plantea otra cuestión de diseño relevante: la personalización en las medidas de bioimpedancia para las características específicas de un paciente. Sin embargo, ninguna patente tiene la capacidad de adaptarse en tiempo real al usuario sin su intervención.

En el documento (ES2774983) se describe un dispositivo portable para la estimación no invasiva del nivel de glucosa en sangre, que comprende una unidad de medida y la unidad de monitorización personal, comunicados entre sí de forma inalámbrica. La unidad de medida es un dispositivo portable que se sitúa sobre la piel de una zona del cuerpo humano irrigada por un lecho vascular, y que emite luz en dos longitudes de onda diferentes, una de ellas correspondiente a un máximo de absorbanza en el espectro de absorción en la molécula de la glucosa dentro del rango del infrarrojo cercano. La unidad de medida también capta la luz que atraviesa la zona de medida, y la unidad de monitorización personal estima el nivel de glucosa en sangre en base a esta información, mostrando el resultado de la estimación al usuario.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo y el método empleado por dicho dispositivo para la estimación no invasiva del nivel de glucosa principalmente y otros valores como colesterol o triglicéridos en sangre.

Respecto a los dispositivos comunes de estimación del nivel de la glucosa arterial (los glucómetros), estos necesitan una muestra de sangre para poder realizar mediciones en unas tiras reactivas. La integración del sistema descrito en unos distintos dispositivos como un reloj inteligente o un ratón de ordenador permite realizar mediciones de forma continua sin necesidad de pincharse cada vez. Además, el sistema permite la monitorización a distancia del paciente por parte del especialista médico y el uso de alarmas para el control de los cambios de los niveles de glucosa u otros parámetros que puedan afectar a la salud del paciente.

Por tanto las principales ventajas son:

- Uso inocuo e indoloro que evita cualquier tipo de incomodidad o molestia al usuario.
- Monitorización continua del paciente. Las medidas pueden ser repetidas las veces que se desee.
- Bajo coste, ya que emplea componentes electrónicos de uso común y no necesita de tiras reactivas que encarecerían el coste continuado del dispositivo.

Existen sistemas de medición continua de la glucosa basados en tecnologías de medición intersticial. Respecto a los sistemas clínicos comerciales para la monitorización automática / semi-automática de la glucosa en el líquido intersticial, sus principales ventajas son:

- Bajo coste (no necesita de complementos que encarecen el coste continuado),
- 5 • Inocuidad (no precisa de la inserción de elementos bajo la piel que pueden producir irritaciones, además del peligro de infecciones que esto supone),
- Precisión, ya que analiza la componente de glucosa en sangre en sí y no la del líquido intersticial, lo que puede inducir a errores.

10 Además, estos dispositivos presentan otras características innovadoras y ventajas técnicas:

- El principio de medida está basado en efectos de varias técnicas como la bioimpedancia, sensores ópticos y enzimáticos, de modo que las medidas son inocuas y pueden repetirse las veces que se desee sin molestias al usuario.
- Se trata de un sistema portable capaz de comunicarse con el exterior mediante
- 15 comunicaciones inalámbricas bidireccionales, para la integración de las medidas en un sistema de e-Salud en el sentido ascendente, y la configuración y personalización remota del dispositivo en el sentido descendente.
- El dispositivo objeto de la invención está basado en la técnica de espectroscopia de bioimpedancia para la toma de valores como el valor de glucosa y la técnica de
- 20 sensores ópticos para la toma de valores como el valor de oxígeno o frecuencia cardíaca y la técnica bioenzimática para tomar valores complementarios de glucosa o lactato.

25 Frente a otras propuestas basadas en la técnica de espectrometría de bioimpedancia y técnicas de fotoplethysmografía, el dispositivo y el método descritos en la presente invención presentan una serie de novedades e innovaciones:

1. Acceso a la componente arterial de la sangre identificando los cambios de resistencia e impedancia en las señales eléctricas emitidas y captadas mediante sensores propios desarrollados.
- 30 2. Normalización relativa ante fluctuaciones en el nivel de las señales captadas mediante señales eléctricas o de bioimpedancia mediante la incorporación de valores captados mediante luz, movimientos, y otros condicionantes, consistente en un análisis comparativo respecto de continua en las señales captadas y su correlación

entre los valores mediante algoritmos de Machine Learning.

3. Determinación de los valores y estimación de los valores sanguíneos de parámetros fisiológicos como la glucosa de cada persona basado en algoritmos de Machine Learning que se han desarrollado a partir de la correlación de distintos valores dependiendo de las características particulares de la persona y valores como el oxígeno, temperatura o frecuencia cardíaca entre otros, que representan el contexto en el que se realiza la medida. Las novedades del objeto de la invención quedan reflejadas en el juego de reivindicaciones que acompañan a esta descripción.

El sistema inteligente que se propone en este documento posee una serie de funcionalidades descritas en la forma de novedosas prestaciones que ninguno de los documentos revisados reúne en su totalidad. La principal aportación es el uso combinado de la técnica de bioimpedancia (que analiza la composición corporal, indicando la cantidad aproximada de músculo, hueso y grasa, etc.) con fotopletismografía (técnica de pletismografía en la cual se utiliza un haz de luz para determinar el volumen de un órgano) y el uso de algoritmos de Machine Learning (aprendizaje automático) para mejorar la precisión del sistema a partir de los datos aportados por ambas técnicas.

Componentes del sistema. Este sistema incorpora como principal novedad la existencia de una unidad de central de procesamiento (1) que es capaz de obtener datos de tres fuentes distintas como son la bioimpedancia, tecnología de sensores ópticos y sensores enzimáticos; así mismo es capaz de procesar conjuntamente estos valores para obtener, mediante algoritmos de Machine Learning integrados en esta unidad, que han sido previamente desarrollados y registrados una correlación de valores que calcula en tiempo real los valores fisiológicos siguientes:

- Glucosa arterial
- Colesterol
- Lactato
- Triglicéridos
- Hormonas
- Potasio
- Sodio
- Otros valores que se obtienen directamente por bioimpedancia, como son la

hidratación, índice de masa corporal, índice de masa ósea, índice graso y demás.

- Otros valores que se obtienen por los sensores ópticos como frecuencia cardíaca, temperatura y electrocardiografía

5 Como ya hemos indicado, el dispositivo (ver Fig. 1) está formado preferentemente por una unidad central de procesamiento (1) que incorpora conexiones con:

- En una de las conexiones esta unidad emite unas señales a través de unos electrodos (2) en contacto con la piel y después recoge las señales a través de otros sensores (3) colocados separadamente en contacto con la piel también.

10 Estos sensores (3) permiten obtener múltiples señales a distintas frecuencias entre 1 kHz y 150Khz. Estas señales son enviadas a la unidad central de procesamiento (1) donde son procesadas por un microcontrolador de bioimpedancia. Este microcontrolador procesa las señales sacando los valores de resistencia y reactancia, a partir de los cuales se obtienen múltiples valores como hidratación,
15 índice de masa corporal, índice óseo, etc.

- La unidad central de procesamiento (1) integra también un sensor óptico digital (4) que emite una señal de luz en distintos colores. Este sensor está en contacto con la piel y recoge la señal emitida que permite calcular el valor de oxígeno en sangre, frecuencia cardíaca y la temperatura.

20 • La unidad central de procesamiento (1) dispone también de conexiones para integrar sensores enzimáticos (5). Estos sensores enzimáticos recogen muestras de sudor o saliva y pueden calcular la cantidad de glucosa o lactato existente en el sudor o saliva.

25 • Finalmente, la unidad central de procesamiento (1) dispone de conexiones a una pantalla (7) para visualizar los datos obtenidos y con un interface (8) de introducción de instrucciones o comandos en dicha unidad a fin de gestionar las opciones del dispositivo.

- Este dispositivo dispone de una batería recargable (6) como fuente de alimentación.

30 Descripción de los dibujos

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de facilitar la comprensión de las características de la invención, se acompaña a la presente memoria

descriptiva un juego de dibujos en los que, con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

- La Fig. 1 muestra en un esquema de bloques funcionales los componentes del dispositivo de la invención.
- La Fig. 2 muestra los componentes básicos de hardware y software que conforman este dispositivo.
- Las Fig. 3-5 muestran distintas realizaciones funcionales de dicho dispositivo.

10 Realización de la invención

La presente invención se fundamenta en un sistema que permite la medición continua de valores fisiológicos de uso clínico como la glucosa y el colesterol entre otros muchos valores y realizar un control de las enfermedades crónicas relacionadas con estos valores. El sistema, tal y como muestra la Fig. 2, está formado por un hardware (A) que permite la obtención de múltiples datos a través de distintos tipos de sensores y un software (B) basado en Machine Learning (parte de la Inteligencia Artificial que se ocupa del aprendizaje automático) capaz de analizarlos y obtener una gran precisión.

Descripción del hardware (A). El fundamento principal de la invención es la utilización de la tecnología de espectrometría de bioimpedancia, una técnica de amplio uso hospitalario y cuya validez ha sido demostrada en numerosos ensayos clínicos para distintos usos.

Para obtener el dato de bioimpedancia se utilizan dos sensores (2, 3), uno emisor y otro receptor que emiten una señal eléctrica en 256 frecuencias distintas. Los sensores utilizados han sido diseñados por los inventores y como novedad no necesitan gel para su uso y han sido validados a este respecto.

Además, el hardware desarrollado integra sensores ópticos digitales (4) que aportan mediante técnicas ópticas otros valores como la frecuencia cardiaca y el oxígeno arterial.

El dispositivo comprende además un medio para medir la temperatura (9).

Estos datos (A4) se aportan a un algoritmo de Machine Learning ya que permite ajustar los

valores de bioimpedancia al resultado final de predicción del valor de glucosa junto con los descritos anteriormente para una mejor precisión del conjunto.

El software (B) implementado en este sistema supone una de las principales novedades del mismo, ya que emplea tecnología de inteligencia artificial concretamente el uso de algoritmos de Machine Learning para la detección del valor de la glucosa arterial a partir del uso de espectrometría de impedancia junto con la aportación de otros datos que permiten ajustar la precisión del conjunto del sistema.

Como es bien sabido, el aprendizaje automático (Machine Learning) consiste en alimentar un modelo con un conjunto de datos, entrenarlo hasta que aprenda una función (o algoritmo) que consiga a partir de unos datos de entrada una salida próxima a la que se había producido en los datos de muestra con un grado de precisión razonablemente alta, aunque no se haya analizado durante el entrenamiento ninguna muestra similar. El dataset con el que se ha alimentado el modelo implementado en este dispositivo consisten en el historial clínico (B2) de un grupo de pacientes de los que se dispone de valores de bioimpedancia, temperatura, oxígeno, frecuencia cardíaca (B1). Usando una máquina de vectores de soporte (SVM), de aprendizaje supervisado, que se utiliza habitualmente para problemas de clasificación y regresión y mediante un proceso a partir del valor de espectrometría de bioimpedancia (resistencia y reactancia) junto con los datos clínicos del paciente obtenidos de su historial clínico (B2) y los datos de temperatura (B3) se ha generado un algoritmo que permite obtener un valor de glucosa con una precisión del superior al 94% del valor estándar tomados con un glucómetro convencional.

Los datos obtenidos son representados y enviados a una pantalla (7) del dispositivo de forma continua, existiendo la opción de realizar una medición continua o programada para optimizar el consumo del dispositivo.

Metodología de la medición. Otra de las novedades del sistema es la capacidad de medición directa en la piel de forma continua con sensores propios no fungibles y la utilización y combinación de otras técnicas, como son la espectrometría de bioimpedancia y la tecnología óptica, aplicándole técnicas de aprendizaje automático para poder medir de forma continua y precisa. Además, la incorporación de nuevos datos del paciente de forma continua permite la mejora del algoritmo de forma individualizada y del conjunto de usuarios.

El sistema está diseñado para calibrarse de forma automática.

El método de medición es el descrito a continuación.

- 5
 - A partir del inicio de la toma del registro de forma manual o programada se emiten una corriente en múltiples frecuencias.
 - Se calcula la magnitud de la fase.
 - El sistema se autocalibra.
 - Se calcula la resistencia y la reactancia a partir de la magnitud.
- 10
 - Se realiza la lectura de los datos con fotoplethysmografía.
 - Se aplican dichos datos a los algoritmos de Machine Learning
 - Se calcula el valor de glucosa

15 Como ya hemos indicado, una de las principales novedades de este sistema frente a los existentes, además de la combinación de distintas técnicas de sonorización, es el uso de la inteligencia artificial para obtener los datos clínicos del paciente como la glucosa a partir de los distintos valores obtenidos por estos sensores.

20 Para la obtención del algoritmo se desarrollo un protocolo de adquisición de datos biomédicos y un estudio de los datos recolectados hasta el momento. Con los pocos datos recolectados se han realizado unos primeros modelos de predicción, centrándose en relacionar los datos de bioimpedancia y glucosa. Los datos usados para el modelo han sido adquiridos siguiendo el protocolo de toma de datos establecido.

25 Con el conjunto de datos adquiridos hasta el momento se han realizado los modelos de predicción, en la literatura se ha demostrado que el nivel de glucosa se correlaciona con valores de bioimpedancia, por ello para los modelos generados se usaran los datos de bioimpedancia, fotoplethysmografía y peso y estatura, tomados manualmente.

30 Dentro de las dos técnicas usadas para predecir un valor de glucosa con el dataset del que se dispone se ha usado SVM Gaussian, ya que se ha comprobado que es el que proporciona una mayor precisión.

En una versión mejorada, el dataset disponible se han aplicado a una red neuronal profunda de hasta cinco capas de (Deep Learning) para generar un algoritmo de salida que generará el valor de la glucosa y otros, en función de las magnitudes medidas por el dispositivo de lectura, con gran precisión.

- 5 El dispositivo de la invención encuentra varias posibles realizaciones, algunas de las cuales describiremos a continuación.

Un micro-dispositivo electrónico, no invasivo, integrado con sensores específicos que miden la espectrometría de bioimpedancia y sensores enzimáticos ambos en contacto con la piel
10 junto con un sensor óptico digital mide valores fisiológicos como la glucosa, colesterol, triglicéridos, lactato y otros valores mediante el uso combinado de los valores aportados de las técnicas descritas y el uso de algoritmos de Machine Learning que combinados entre sí permiten la optimización del sistema y una alta precisión del mismo como aparato medico de utilidad diagnostica en enfermedades crónicas mediante una serie de dispositivos que se
15 describen.

En una realización preferente, una pulsera inteligente integra los componentes descritos anteriormente dentro de una caja en la que va incorporado el circuito electrónico de la unidad de procesamiento (1) conectada a los sensores de bioimpedancia (2, 3) descritos
20 anteriormente. También dispone de un sensor óptico digital (4), preferentemente un sensor de fotoplethysmografía, y una conexión para un sensor enzimático (5). El dispositivo integra una memoria interna con los algoritmos de Machine Learning que se actualizan y conectan a un programa mediante conexión inalámbrica. (Ver Fig. 3)

25 En otra realización preferente, el dispositivo presenta la configuración de un ratón de ordenador inteligente que lleva integrados dos sensores a ambos lados en los que se apoyan de forma natural ambos dedos y permite la monitorización continua de los parámetros de la salud, entre los que se incluyen la glucosa, hidratación, temperatura, pulsioxímetro, frecuencia cardiaca, y otros valores.

30 El ratón se alimenta a través del cable USB o con las propias pilas del mismo. La comunicación se realiza vía inalámbrica o por USB al ordenador. (Ver Fig. 4).

En otra realización alternativa este dispositivo presenta la conformación de un glucómetro inalámbrico, que permite medir la glucosa de forma directa a través de dos sensores de bioimpedancia (2, 3), un sensor óptico digital (4) y en la parte superior integra un sensor enzimático (5). Este sensor es individualizado y se puede intercambiar en cada usuario. La innovación es su posibilidad de uso portátil hospitalario y su posible uso en el hogar. El sistema comunica los datos a una aplicación o al ordenador portátil de forma inalámbrica.

Otra realización preferente se muestra en la Fig. 6, en la que se aprecia que presenta una estructura de una funda de móvil, que se alimenta a través de una antena NFC (6) del propio móvil. Esta funda incorpora en los laterales unos sensores de bioimpedancia (2, 3) para medir la glucosa. En esta realización también se ha previsto una aplicación informática, que una vez instalada en el móvil, es capaz de recoger los datos de bioimpedancia a través de dicha antena NFC y de determinar por medio de un algoritmo de Machine Learning, implantado en la nube o en la propia aplicación, los valores de glucosa, frecuencia cardiaca y oxígeno.

REIVINDICACIONES

1.- Dispositivo portable para la estimación no invasiva del nivel de valores fisiológicos, como la glucosa y colesterol en sangre **que comprende** una unidad central de procesamiento (1) que incorpora conexiones con:

- un emisor de señales a través de unos electrodos en contacto con la piel, que son recogidas a través de unos sensores (2, 3) colocados separadamente en contacto con la piel, que obtienen múltiples señales a distintas frecuencias que son procesadas por un microcontrolador de bioimpedancia que saca de ellas valores de resistencia y reactancia, en base a las cuales la unidad de procesamiento (1) obtiene valores de hidratación, índice de masa corporal y/o índice óseo;
- un sensor óptico digital (4) que emite una señal de luz en distintos colores, colocado en contacto con la piel, que recoge la señal emitida a fin de calcular el valor de oxígeno en sangre, frecuencia cardiaca y temperatura;
- unos sensores enzimáticos (5), que recogen muestras de sudor o saliva a fin de calcular la cantidad de glucosa o lactato existente en estos fluidos; y
- con una pantalla (7) para visualizar los datos obtenidos y un interface (8) de introducción de instrucciones o comandos en dicha unidad, para gestionar las opciones del dispositivo;

determinando dicho unidad de procesamiento (1) los valores fisiológicos estimados en base a un algoritmo de aprendizaje automático que ha sido entrenado con un conjunto de datos de historial clínico de un grupo de pacientes de los que se dispone al menos de valores de bioimpedancia, temperatura, oxígeno y frecuencia cardiaca.

2.- Dispositivo, según la reivindicación 1, **caracterizado** por que presenta una estructura a modo de pulsera inteligente que integra en una caja el circuito electrónico de la unidad de procesamiento (1) conectada a unos sensores de bioimpedancia (2, 3), con un sensor óptico digital (4), preferentemente un sensor de fotoplethysmografía, y una conexión para un sensor enzimático (5); así como una memoria interna en la que guarda los algoritmos de Machine Learning que se actualizan y conectan mediante conexión inalámbrica.

3.- Dispositivo, según la reivindicación 1, **caracterizado** por que presenta una estructura a modo de un ratón de ordenador inteligente que integra dos sensores a ambos lados en los

que se apoyan de forma natural ambos dedos y permite la monitorización continua de los parámetros como la glucosa, hidratación, temperatura, oxígeno y/o frecuencia cardíaca, el cual se alimenta a través del cable USB o con las propias pilas del mismo y se comunica vía inalámbrica o por USB con un ordenador.

5

4.- Dispositivo, según la reivindicación 1, **caracterizado** por que presenta una estructura de un glucómetro inalámbrico para medir la glucosa de forma directa a través de unos sensores de bioimpedancia (2, 3), un sensor óptico digital (4) que calcula el valor de oxígeno en sangre, frecuencia cardíaca y temperatura, y que además integra un sensor enzimático (5) individualizado para cada usuario, provisto de medios de comunicación de los datos obtenidos de forma inalámbrica.

10

5.- Dispositivo, según la reivindicación 1, **caracterizado** por que presenta una estructura de una funda de móvil, que se alimenta a través de una antena NFC (6) del móvil, y que incorpora en los laterales de la misma unos sensores de bioimpedancia (2, 3) para medir la glucosa, que comprende además una aplicación informática instalada en el móvil, que es capaz de recoger los datos de bioimpedancia a través de dicha antena NFC y de determinar por medio de un algoritmo de Machine Learning, implantado en la nube o en la propia aplicación, los valores de glucosa, frecuencia cardíaca y oxígeno.

20

6.- Método para la estimación no invasiva del nivel de valores fisiológicos, como la glucosa y colesterol en sangre **que comprende** las siguientes fases:

25

- tomar la señal de múltiples frecuencias de unos sensores (2, 3) colocados separadamente en contacto con la piel, que obtienen múltiples señales a distintas frecuencias que son procesadas por un microcontrolador de bioimpedancia que saca de ellas valores de resistencia y reactancia, en base a las cuales obtienen valores como hidratación, índice de masa corporal e índice óseo;
- calcular el valor de oxígeno en sangre, frecuencia cardíaca y temperatura en base a la señal recogida de la emitida por un sensor óptico digital que emite una señal de luz en distintos colores, en contacto con la piel; y
- aplicar dichos datos a unos algoritmos de Machine Learning que determinan en base a ellos el valor de glucosa y colesterol en sangre.

30

7.- Método, según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende una fase de

recogida de muestras de sudor o saliva en unos sensores enzimáticos, a fin de calcular la cantidad de glucosa o lactato existente en estos fluidos.

Fig. 1

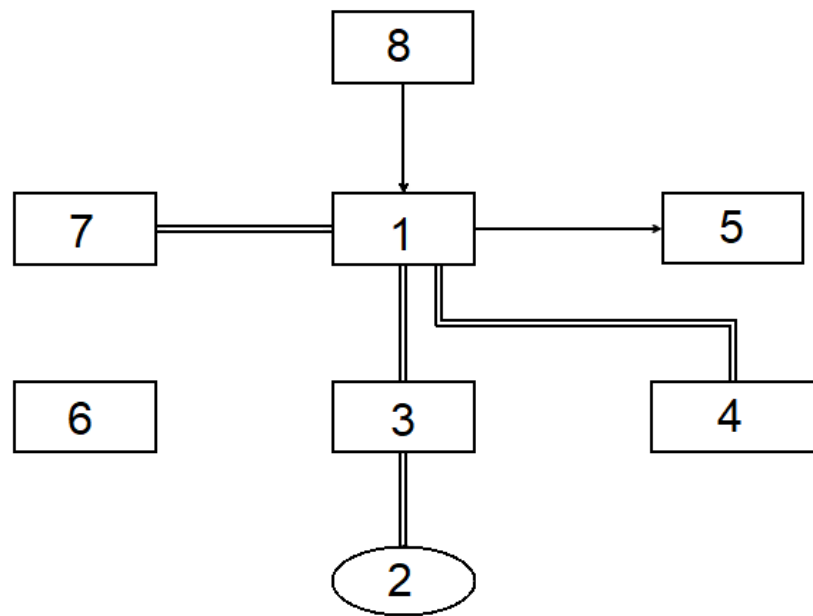


Fig. 2

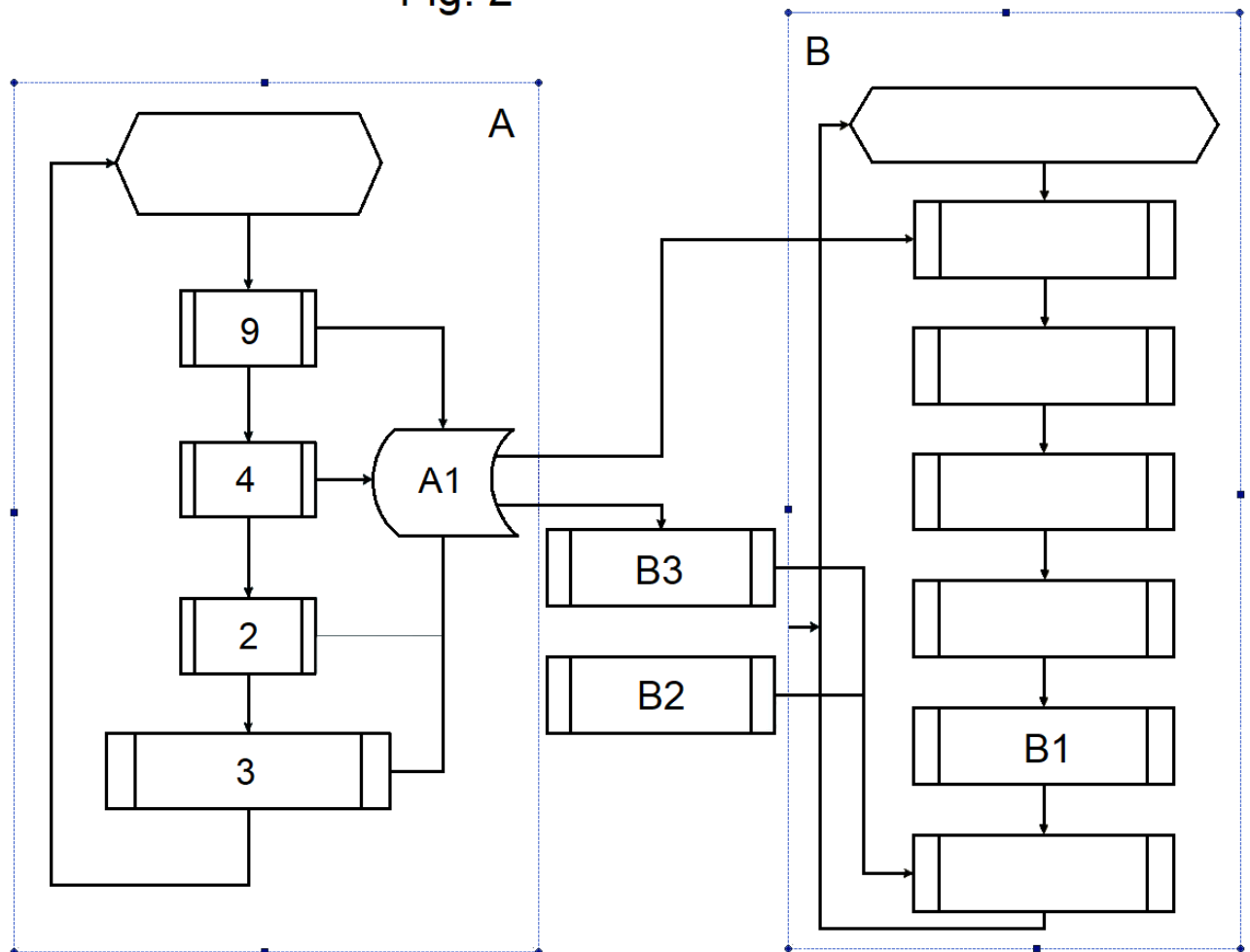


Fig. 3

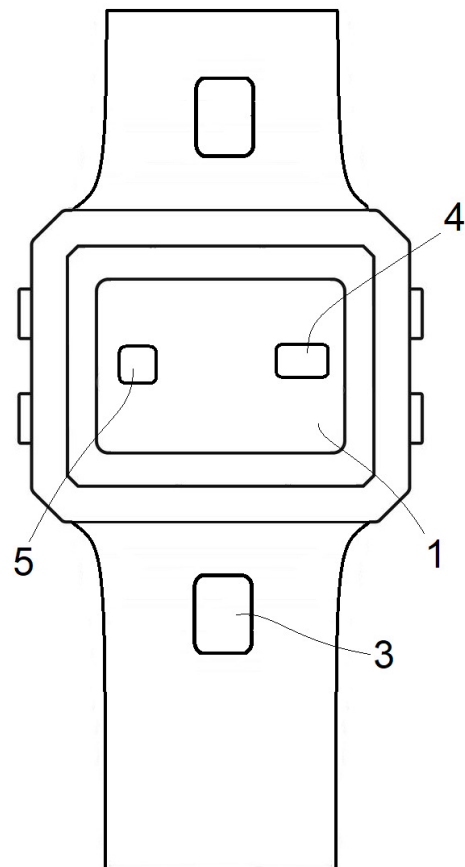


Fig. 4

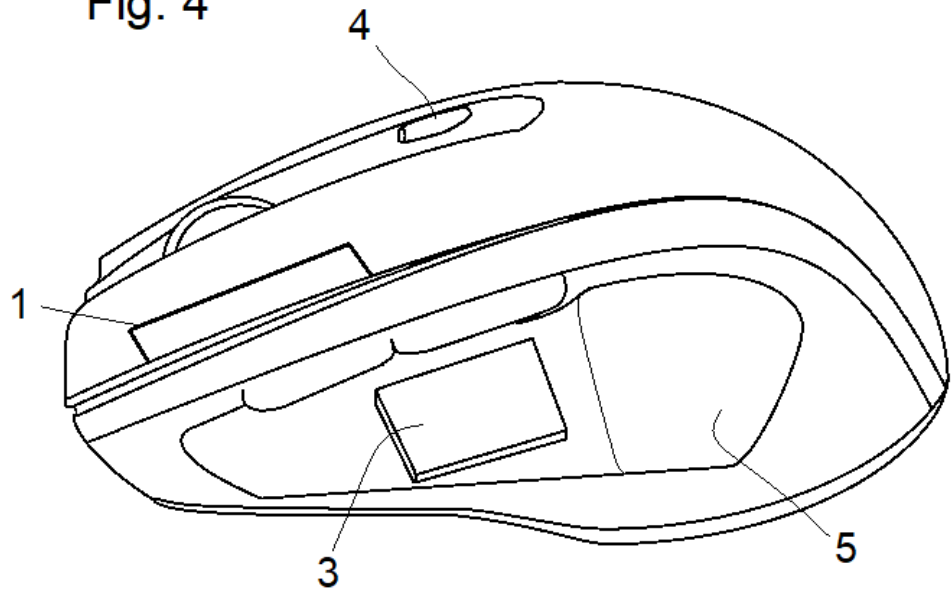
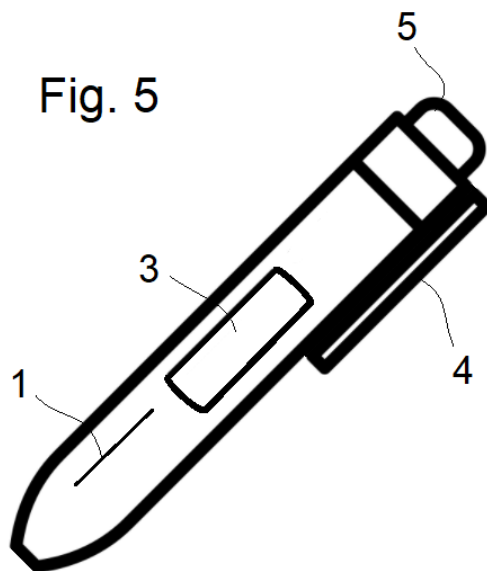


Fig. 5





- ②① N.º solicitud: 202230112
②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.02.2022
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. cl.: **G01N33/48** (2006.01)
G01N27/26 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	YOKUS BY MURAT A; DANIELE MICHAEL A. Integrated non-invasive biochemical and biophysical sensing systems for health and performance monitoring: A systems perspective. Biosensors and Bioelectronics, 20210419 Elsevier Science LTD, UK, Amsterdam, NL, 19/04/2021, Vol. 184, ISSN 0956-5663, <DOI: 10.1016/j.bios.2021.113249>	1-7
Y	US 2020251213 A1 (TRAN et al.) 06-08-2020, todo el documento.	1-7
A	YEUNG KAN KAN; HUANG TING; HUA YUNZHI; ZHANG KAI; YUEN MATTHEW M F; GAO ZHAOLI. Recent Advances in Electrochemical Sensors for Wearable Sweat Monitoring: A Review. IEEE Sensors Journal, 20210420 IEEE, USA, 20/04/2021, Vol. 21, Páginas 14522 - 14539, ISSN 1530-437X, <DOI: 10.1109/JSEN.2021.3074311>	1-7
A	DERVISEVIC MUAMER; ALBA MARIA; PRIETO-SIMON BEATRIZ; VOELCKER NICOLAS H. Skin in the diagnostics game: Wearable biosensor nano- and microsystems for medical diagnostics. NANO TODAY, 20191220 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, 20/12/2019, Vol. 30, ISSN 1748-0132, <DOI: 10.1016/j.nantod.2019.100828>	1-7

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
08.04.2022

Examinador
J. Botella Maldonado

Página
1/2

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

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.