



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 503**

51 Int. Cl.:  
**A61B 5/103** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01911815 .7**

96 Fecha de presentación : **01.03.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1265529**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.12.2002**

54 Título: **Medición no invasiva del índice de bilirrubina de la piel.**

30 Prioridad: **24.03.2000 FR 00 03777**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.12.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.12.2010**

73 Titular/es: **MED&LED**  
**Parc d'Activités Chaussée de Charleroi 95**  
**6060 Gilly, BE**

72 Inventor/es: **Dick, Jean-Michel**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

**ES 2 348 503 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).

# ES 2 348 503 T3

## DESCRIPCIÓN

Medición no invasiva del índice de bilirrubina de la piel.

5 El presente invento se refiere a un procedimiento y a un dispositivo de análisis no invasivo de un tejido, por ejemplo de la piel.

10 Numerosos trabajos han mostrado que era posible enviando luz blanca sobre un tejido, tal como por ejemplo la piel, o el tejido de una planta, obtener analizando la luz reflejada informaciones relativas a la naturaleza del tejido y en particular a la concentración de diferentes elementos que le constituyen. El principio general es que los componentes de longitudes de onda diversas que componen la luz blanca son reflejados de manera diferente según los constituyentes que la luz encuentra. Por un análisis fino y continuo de la luz reflejada, se concibe que es posible obtener un análisis no invasivo bastante preciso del tejido examinado.

15 Los dispositivos conocidos que funcionan sobre este principio necesitan sin embargo un equipo costoso de análisis óptico tal como espectrógrafos y calculadores potentes de análisis de los datos recogidos así como un calibrado delicado de los aparatos.

20 El documento US 5.645.061 describe un procedimiento de determinación de las variaciones de dimensiones de partículas de tejidos de manera no traumática. La comparación de espectros de reflexión permite la medida de la hemoglobina y de su índice de oxigenación.

25 El invento propone un procedimiento y un dispositivo de medida que permiten superar estas dificultades de puesta en práctica.

A este efecto, el procedimiento de medida del índice de un constituyente de un tejido, en particular del índice de bilirrubina en la piel, se caracteriza según el invento tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 4.

30 Un dispositivo conforme al invento está definido en las reivindicaciones 5 a 11.

El invento y su puesta en práctica aparecerán más claramente con ayuda de la descripción que va a seguir hecha en referencia a los dibujos adjuntos en los cuales:

35 La fig. 1 explica el principio de reflexión óptica de la luz sobre la piel.

La fig. 2 muestra tres curvas de LIR registradas para tres sujetos, habiendo sufrido estas curvas un tratamiento matemático para ponerlas al mismo nivel para un umbral de longitud de onda determinado.

40 La fig. 3 muestra de manera esquemática el principio de un aparato concebido según el invento.

Las figs. 4, 5 y 6 muestran el principio de utilización práctica del aparato.

45 La fig. 7 muestra, de manera esquemática, una variante de realización de un aparato de medida conforme al invento.

Con referencia en primer lugar a la fig. 1, se va a recordar el principio de la propagación de la luz y de su reflexión sobre la piel. Este principio está explicitado en particular en la publicación de Dawson, Barker y otros: "un estudio teórico y experimental de la absorción y de la difusión de la luz por la piel en vivo" (Phys. Med. Biol. 1980, vol 25, n° 4, páginas 695 - 709).

50 Considerando en el orden que la capa 1 es la capa córnea, que la capa 2 corresponde a la epidermis, que la capa 3 corresponde a la dermis y que la capa 4 corresponde a la hipodermis, si se llama respectivamente R1, R2, R3 y R4 el factor de reflexión de las capas sucesivas y T1, T2, T3 y T4 el factor de transmisión de las mismas capas, la luz reflejada globalmente es de la forma:

$$55 \quad I = I_0 R_1 + I_0 T_1^2 R_2 + I_0 T_1^2 T_2^2 R_3 + I_0 T_1^2 T_2^2 T_3^2 R_4 \dots$$

60 Si la piel no está demasiado seca, los factores de reflexión R1, R2, y R3 son netamente inferiores a R4; entonces su reflexión global se reduce a:

$$R = (I/I_0) \# T_1^2 T_2^2 T_3^2 R_4 \dots$$

65 Tomando el Logaritmo Neperiano (LN) de la inversa de la reflexión, que se llama el LIR, se obtiene:

$$\text{LIR} = -\text{LN}(T_1^2) - \text{LN}(T_2^2) - \text{LN}(T_3^2) - \text{LN}(R_4)$$

## ES 2 348 503 T3

Este LIR, representado para todas las longitudes de onda, permite poner en evidencia las características de la piel. Se pueden así trazar curvas y deducir de ellas las cualidades de la piel analizando las bandas de absorción concernidas que son características de los diversos constituyentes de la piel, y deducir de ellas por ejemplo el contenido en bilirrubina, en hemoglobina, en melanina, etc.

5

Como ya se ha explicitado, la puesta en práctica de esta teoría tropieza con enormes dificultades de equipos y de calibrado, variando las curvas considerablemente de un sujeto a otro, en particular en función de la pigmentación propia del sujeto.

10

Conforme al invento, se ha comprobado sin embargo que era posible superar dificultades unidas a reacciones muy diferentes de la piel de un sujeto a otro “colocando” todas las curvas al nivel de un umbral de referencia para una longitud de onda determinada precisa, llamada  $\lambda_r$  de referencia, lo que permitía efectuar un análisis cualitativo y cuantitativo sin tener que trazar las curvas, (evitando por tanto tener que utilizar un espectrógrafo), contentándose con tomar algunos puntos de medida para longitudes de onda precisas significativas, después de un cálculo simple de puesta en umbral.

15

Se hará referencia ahora a la fig. 2 en la que se han ilustrado tres curvas que dan en ordenadas la absorción medida en tanto % de LIR en función de la longitud de onda de la luz recibida sobre la piel de tres sujetos diferentes. Sin embargo estas curvas han sido tratadas matemáticamente de manera que se las normalice permitiendo simultáneamente comprender el funcionamiento del aparato y del procedimiento conformes al invento.

20

Para obtener las curvas de la fig. 2, se opera en cuatro etapas sucesivas.

25

Primera etapa. Se procede a una operación de calibrado efectuando una medida de la reflexión sobre un “gris” o “blanco” “estándar” (por ejemplo polvo de sulfato de bario compactado). Para obtener buenos resultados y librarse en particular de las derivas posibles de los diodos, en el tiempo y/o en función de la temperatura ambiente de utilización, esta operación de calibrado/verificación es efectuada antes de cada medida sobre el “gris” o “blanco” estándar elegido.

30

En el ejemplo ilustrado se ha supuesto que se efectuaban seis medidas sucesivas para longitudes de onda respectivas: 520 nm, 460 nm, 660 nm, 545 nm, 575 nm y 430 nm. En la práctica, estas longitudes de onda precisas pueden ser emitidas por diodos electroluminiscentes LED de calidad apropiada.

35

El aparato de medida ha sido esquematizado en la fig. 3. Tal como se ha esquematizado, el aparato 1 comprende diodos electroluminiscentes LED que envían un haz de luz por ejemplo ligeramente cónico convergente (como se ha esquematizado por las flechas) sobre la piel 2 del sujeto a examinar. La luz reflejada sensiblemente de forma perpendicular a la piel del sujeto es recibida por un detector 3 que analiza la intensidad de la radiación recibida. La utilización de un haz cónico es ventajosa en varios aspectos:

40

permite librarse en gran parte de la reflexión especular y permite determinar de manera precisa una distancia óptima de posicionamiento d del aparato 1 con relación a la piel, efectuando la medida de la reflexión cuando la intensidad luminosa de iluminación es reducida sensiblemente a un punto sobre la piel 2. El ángulo del cono está ventajosamente comprendido entre 30° y 50°, por ejemplo del orden de 45°.

45

El detector del aparato de medida registra una intensidad del factor de reflexión:

$I_{0D1}$  para el diodo D1,

50

$I_{0D2}$  para el diodo D2,

...

$I_{0D6}$  para el diodo D6.

55

Segunda etapa. Se procede a una operación de medida de reflexión sobre la piel que se quiere ensayar.

60

Durante una medida sobre la piel del niño “x”, el detector del aparato de medida registra una intensidad del factor de reflexión:

$I_{xD1}$  para el diodo D1,

65

$I_{xD2}$  para el diodo D2,

...

$I_{xD6}$  para el diodo D6.

## ES 2 348 503 T3

Tercera etapa. Se procede ahora al tratamiento matemático de “normalización” de manera que, para una longitud de onda dada de referencia, en este caso aquí la del primer diodo D1 a 520 nm, todas las curvas pasan por el mismo punto de índice de absorción o factor de reflexión medido en ordenadas.

5 El calculador, que es ventajosamente un microprocesador, efectúa los cálculos de normalización siguientes:

$$(I_{xD1}/I_{0D1})=R_{x1} \text{ para el diodo D1,}$$

$$(I_{xD2}/I_{0D2})=R_{x2} \text{ para el diodo D2,}$$

10

...

$$(I_{xD6}/I_{0D6})=R_{x6} \text{ para el diodo D6.}$$

15 A continuación, se procede de tal manera que, para la longitud de onda de referencia significativa elegida:  $\lambda_f$ , todos los factores de reflexión  $R_{xif}$  sean iguales a un valor de referencia  $R_f$ .

$$R_{xif} = R_f \rightarrow k = R_f/R_{x1}$$

20

luego se multiplican por el factor  $k$  correspondiente los diferentes factores de reflexión  $R_{xn}$  para obtener los factores normalizados  $R_{xnf}$ .

$$R_{x2f} = kR_{x2}$$

25

...

$$R_{x6f} = kR_{x6}$$

30 El hecho de llevar para esta longitud de onda de referencia todos los índices de reflexión al mismo nivel de umbral  $R_f$  permite entonces una lectura directa del índice buscado, por ejemplo de bilirrubina, por simple lectura del LIR normalizado correspondiente.

Cuarta etapa. A partir de los factores de reflexión normalizados, el microprocesador calcula los LIR:

35

$$LIR_{x1} = \text{Log}(1/R_{x1f}) = \text{Log}(1/R_f) = \text{Constante}$$

$$LIR_{x2} = \text{Log}(1/R_{x2f})$$

40

...

$$LIR_{x6} = \text{Log}(1/R_{x6f})$$

45 Los LIR establecidos permiten comparar con curvas espectrales, en el ejemplo ilustrado, 3 curvas correspondientes a factores de reflexión diferentes de tres sujetos examinados. Se observa igualmente que en el ejemplo de las curvas ilustradas, las curvas enteras han sido de hecho obtenidas a partir de un espectrógrafo que analiza de manera continua las longitudes de onda en la zona que va de 430 nm a 750 nm, y esto para tener una representación más exacta del trazado de estas curvas, pero que de hecho no son necesarias para las medidas de análisis de los diferentes constituyentes de la piel como se va explicar con más detalle a continuación con referencia a los tres ejemplos dados de medida.

50

Volviendo a la fig. 2, se observa que para la longitud de onda de 460 nm, se pueden tomar sobre las tres curvas respectivamente C1, C2 y C3 índices de absorción respectivos de aproximadamente 0,75, 0,55 y 0,5 medidos en % de LIR normalizado. La simple medida de este índice de absorción permite de manera sorprendente, como se ha podido comprobar, deducir que para el sujeto de la curva C2 el índice de bilirrubina es normal, mientras que para el sujeto de la curva C1, el índice de bilirrubina es elevado, mientras que para el sujeto de la curva C3, el índice de bilirrubina es demasiado débil. Estos datos (estos porcentajes de LIR) pueden ser simplemente registrados en una tabla de valores de referencia previamente experimentados y conocidos.

55

De la misma manera, es posible apreciar el contenido en hemoglobina por el nivel de los índices de reflexión para la luz emitida por los diodos D4 a 545 nm o 550 nm y D5 a 575 nm. Medidas del índice de reflexión en la región de emisión del diodo D6 hacia 430 nm permitirían afinar los resultados.

60

La pigmentación de la piel podrá apreciarse por el nivel de los índices de reflexión con relación a la luz emitida por el diodo D3 hacia 660 nm (en una región comprendida entre 620 y 780 nm). De hecho, se observa que más allá, la curva del LIR es prácticamente una recta, de manera que la determinación de dos puntos de esta curva suficientemente distantes a partir de esta longitud de onda, por ejemplo hacia 620 nm y 780 nm permitirán determinar con precisión la característica de pigmentación correspondiente: tipo africano, europeo, asiático, etc.

65

## ES 2 348 503 T3

El hecho de que con el procedimiento del invento no es necesario trazar las curvas enteras sino que se puede contentar con medidas limitadas para longitudes de onda precisas bien definidas se explica por el hecho de que se libra de las fluctuaciones pasajeras y colores o pigmentaciones propios de diversas pieles por el proceso de "normalización" precedentemente explicado.

5

Además, como no se ejerce ninguna presión mecánica sobre el tejido examinado, la medida no es falseada, en particular si se quiere medir el índice de hemoglobina de la piel de un individuo por una presión ejercida sobre la piel que expulsaría la sangre de la zona de medida.

10 Así, si se quiere medir el índice de bilirrubina de la piel clara de un bebé tranquilo, el índice de bilirrubina es apreciado directamente a partir del  $LIR_{x2}$  medido con el diodo D2, efectuando la operación  $LIR_{x2} - LIR_{x1}$ .

15 Si se quiere medir el índice de bilirrubina sobre una piel mate o coloreada (etnia no europea) y/o de un bebé agitado (afluencia de sangre al nivel de la piel), las indicaciones de  $LIR_{x2}$  son corregidas automáticamente de la misma manera por el hecho de la operación de sustracción  $LIR_{x2} - LIR_{x1}$ , y por el hecho de que el valor  $LIR_{x1}$  ha sido normalizado por la operación precedentemente descrita (mismo umbral  $R_f$  de reflexión normalizado para el diodo D1, y calibrado a cada medida).

20 Con referencia a las figs. 4 a 6, se ha indicado cómo por el hecho de la utilización de un haz cónico de iluminación, era inmediatamente posible, como se ha ilustrado en la fig. 5, determinar la buena distancia de medida  $d$  entre el aparato y la piel del sujeto. Cuando el aparato está demasiado cerca, como se ha ilustrado en la fig. 4, no se forma al nivel de la piel una mancha puntual como en la fig. 5, y lo mismo sucede si el aparato está demasiado lejos, como se ha ilustrado en la fig. 6.

25 El aparato puede así estar concebido de modo que cuando está dirigido hacia la piel, la iluminación no se dispara más que cuando el aparato está a buena distancia, es decir cuando el haz luminoso converge prácticamente de forma puntual sobre la piel.

30 Según una variante de realización ilustrada en la fig. 7, los diodos electroluminiscentes LED que incluyen la cabeza de lectura, y que están esquematizados en 4, iluminan la superficie de la piel, esquematizada en 5, bajo un cierto ángulo alfa ( $\alpha$ ), ventajosamente comprendido entre  $30^\circ$  y  $60^\circ$ , por ejemplo  $45^\circ$ ; el haz luminoso referenciado 6 es reflejado sobre la piel; colocando el captador 7 de la cabeza de lectura del dispositivo en el eje 8 perpendicular a la superficie 5 de la zona iluminada de la piel, sólo la parte de la luz que proviene del diodo electroluminiscente 4 que es difundida por la piel es detectada por el captador 7, y no la luz reflejada en la superficie de la piel y que depende del brillo de la piel. Es así posible obtener una información más fiable relativamente a la característica que se quiere medir: índice de bilirrubina, índice de hemoglobina; etc..

35 En el esquema de la fig. 7, una lente 9 ha sido interpuesta sobre el trayecto del haz 10 de luz difundida por la piel de manera que aumente la potencia luminosa detectada por el captador 7. En 11 y 12 se han esquematizado respectivamente los hilos de alimentación de los diodos electroluminiscentes 4 y de salida de señales provenientes del captador 7.

45 De manera preferente, si se utilizan cinco o seis diodos electroluminiscentes LED que emiten longitudes de onda apropiadas, tales como se han definido precedentemente, se preverá ventajosamente que los diodos son alimentados sucesivamente de manera que el detector puede efectuar de manera sucesiva las medidas de los índices de reflexión necesarios para el análisis de los resultados. Previamente a cada medida realizada sobre un tejido a analizar, el aparato habrá sido calibrado, como se ha mencionado precedentemente, sobre un "gris" o "blanco estándar" como se ha indicado precedentemente, y que permitirá calcular el coeficiente  $k$  explicitado anteriormente.

50 Aunque el invento haya sido descrito de modo más preciso en relación con el análisis del índice de bilirrubina contenida en la piel, o de otros constituyentes de la piel tales como la pigmentación, la hemoglobina, etc, el principio del invento puede ser extendido al análisis de cualquier tejido, a partir del momento en que se determinarán cuál o cuáles son las longitudes de onda precisas para la cual o las cuales es preciso tomar el índice de reflexión para tener una medida significativa, y cuál es la longitud de onda sobre la que se colocarán todas las curvas para obtener la normalización de dichas curvas.

60

65

## REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento de medida del índice de un constituyente de un tejido, comprende las etapas según las cuales:  
a/ se efectúa la medida de una reflexión de la luz de una primera longitud de onda dada y la medida de una reflexión de  
la luz de otra segunda longitud de onda determinada que sirve de referencia, sobre un patrón estándar; b/ a/ se efectúa  
la medida de una reflexión de la luz de la primera longitud de onda dada representativa de la medida a efectuar y al  
menos la medida de una reflexión de la luz de la otra segunda longitud de onda determinada que sirve de referencia,  
sobre el tejido; c/ se determina un factor de reflexión igual a la relación entre la medida sobre el tejido y la medida  
10 sobre el patrón estándar para cada una de la primera y segunda longitudes de onda; d/ se normalizan los valores de  
dichos factores de reflexión para que el valor del factor de reflexión para la segunda longitud de onda que sirve de  
referencia sea igual a un valor de referencia elegido, y: calculando la relación k de dicho valor de referencia elegido  
y del factor de reflexión de esta segunda longitud de onda; multiplicando por la relación k calculada dicho factor de  
reflexión de la primera longitud de onda, e/ se deduce el índice del constituyente buscado en función de una tabla de  
15 valores predeterminados conocidos para esta misma primera longitud de onda y de dicho valor del logaritmo neperiano  
de la inversa del factor de reflexión normalizado de la primera longitud de onda.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, según el cual se efectúan las etapas a/ a e/ sobre un tejido de un  
primer sujeto para deducir el índice del constituyente buscado para el primer sujeto y se efectúan las etapas a/ a e/  
20 sobre un tejido de un segundo sujeto para deducir el índice del constituyente buscado para el segundo sujeto, según  
el cual se utiliza para el primer y segundo tejidos la misma primera longitud de onda de dada, sirviendo la misma  
segunda longitud de onda determinada de referencia, y la misma reflexión medida sobre un patrón estándar para la  
segunda longitud de onda, según el cual la normalización efectuada permite determinar un mismo valor del factor de  
reflexión normalizado para la segunda longitud de onda para el primer sujeto y para el segundo sujeto.

25 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque tratándose de la piel de un individuo, se  
elige como segunda longitud de onda:  $\lambda_r = 520$  nm.

30 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque tratándose de medir la bilirrubina contenida  
en la piel, se elige como longitud de onda:  $\lambda = 460$  nm.

35 5. Un dispositivo para la medida del índice de un constituyente de un tejido, en particular del índice de bilirrubina  
en la piel, que comprende: una cabeza de lectura susceptible de enviar sucesivamente varias destellos de longitudes de  
onda diversas definidos en dirección del tejido a examinar y de recibir y medir a su retorno la luz reflejada, un calcu-  
lador, que comprende medios adaptados para poner en práctica el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a  
4.

6. Un dispositivo según la reivindicación 5, **caracterizado** porque comprende como elementos para enviar secuen-  
cialmente destellos de longitudes de onda determinada de los diodos electroluminiscentes.

40 7. Un dispositivo según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, **caracterizado** porque envía la luz, ventajosamente  
bajo un ángulo de 30 grados a 60 grados y por ejemplo sensiblemente igual a 45 grados.

45 8. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizado** porque tratándose de la piel  
del individuo, utiliza como longitud de onda de la luz para medir el punto de referencia una longitud de onda próxima  
a 520 nm.

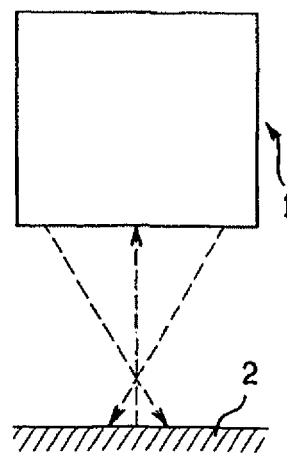
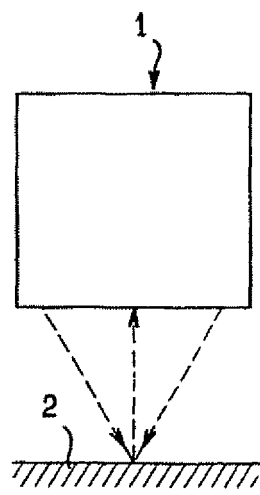
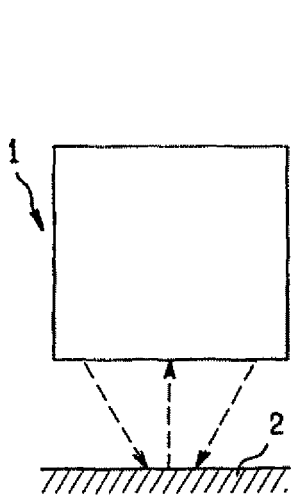
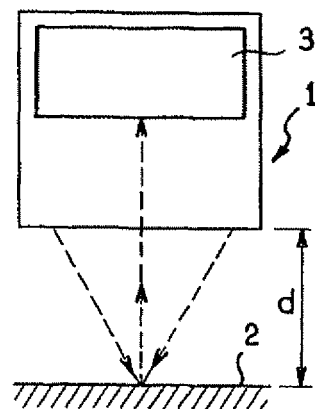
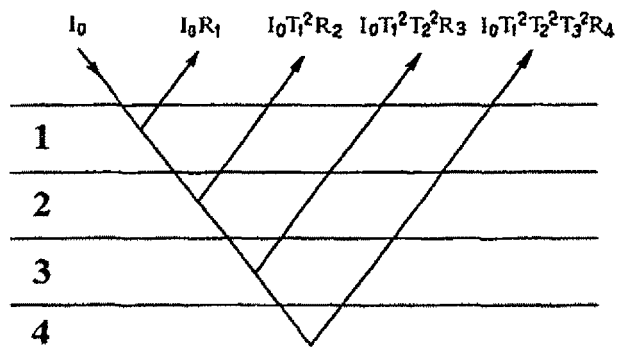
9. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, **caracterizado** porque utiliza como longitud  
de onda de la luz para medir el índice de bilirrubina una longitud de onda próxima a 460 nm.

50 10. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, **caracterizado** porque utiliza como longitud  
de onda de la luz para medir la pigmentación de la piel una longitud de onda comprendida entre 620 y 780 nm.

55 11. Un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, **caracterizado** porque utiliza como longitud  
de onda de la luz para medir la hemoglobina dos longitudes de onda próximas a 545 y 575 nm, y/o una longitud de  
onda próxima a 550 nm o una longitud de onda próxima a 430 nm.

60

65



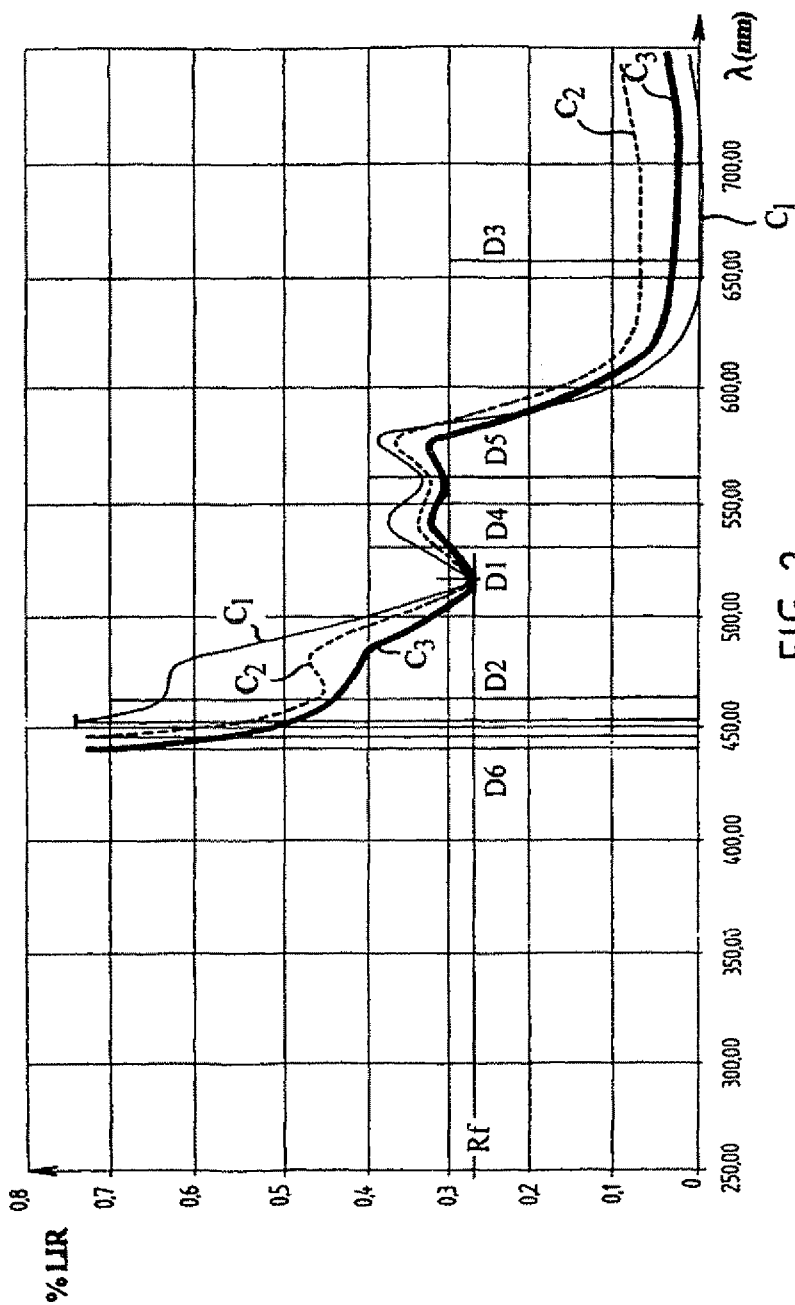


FIG. 2

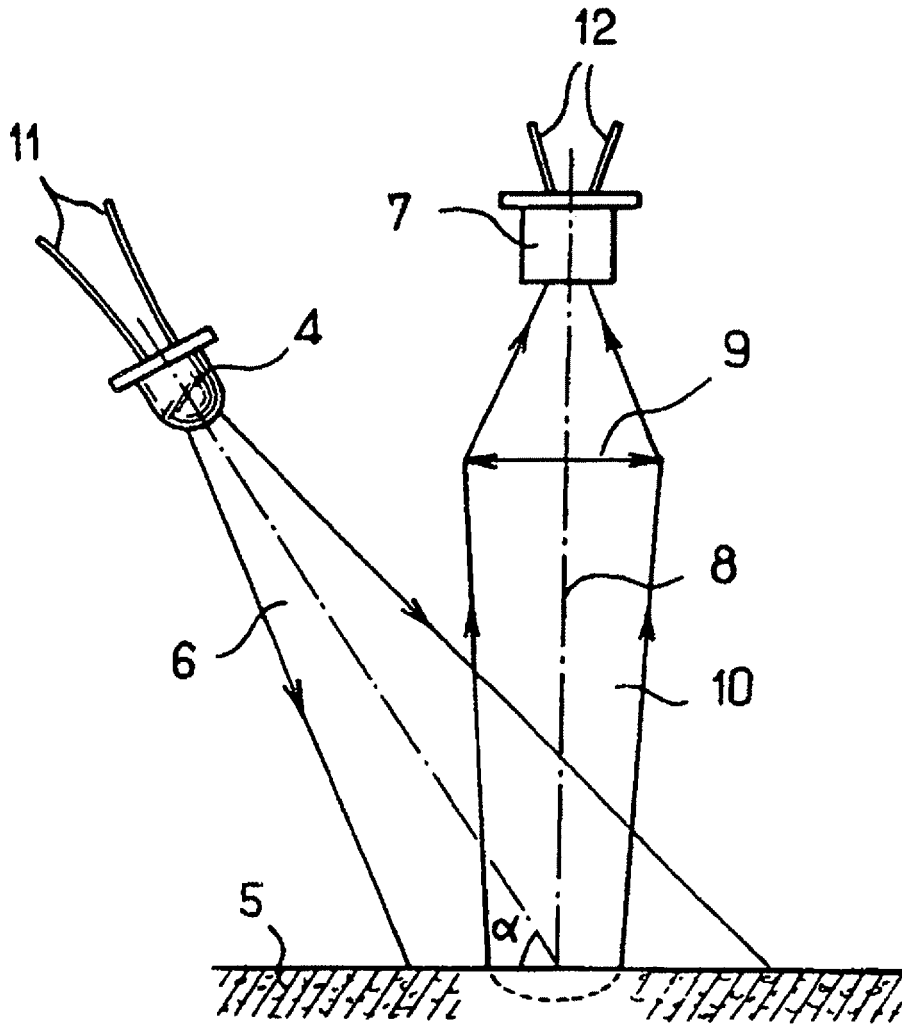


FIG. 7