

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
11 de abril de 2019 (11.04.2019)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2019/069109 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61B 5/1477 (2006.01) *A61B 5/00* (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01) *G01N 33/48* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/IB2017/001209

(22) Fecha de presentación internacional:

04 de octubre de 2017 (04.10.2017)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(72) Inventor; y

(71) Solicitante: **SHIMOMOTO-SANCHEZ, David**
[MX/MX]; Matamoros 173 1A, Col. Bustamante, 22840 Ensenada, Baja California, México (MX).

(74) Mandatario: **ROMERO-MIRADA, José Antonio**; Av. Constituyentes No. 908, Vol. Lomas Altas, 11950 Ciudad de México, México (MX).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,

NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: BIOSENSOR DEVICE AND METHOD FOR MEASURING GLUCOSE IN A NON-INVASIVE MANNER

(54) Título: DISPOSITIVO BIOSENSOR Y MÉTODO PARA LA MEDICIÓN DE GLUCOSA DE MANERA NO INVASIVA

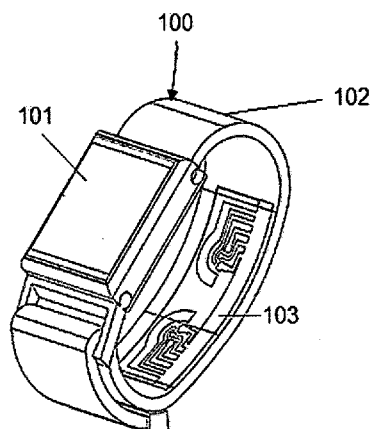


FIGURA 1

(57) Abstract: The present invention relates to a biosensor device and a method for measuring glucose in a non-invasive manner. The biosensor device comprises an information-processing module; a fastening element for attaching to the limb of a user, which includes the information-processing module on the outer face thereof; and a template that includes at least one glucose biosensor element, which is located on the inner face of the fastening element. The biosensor device makes it possible to measure glucose in a patient in a non-invasive manner, without needing to prick a finger or any other part of the body of the patient in order to obtain a blood sample, which is then analysed, by carrying out an electrochemical measurement on the surface of the patient's skin.

(57) Resumen: La presente invención está relacionada con un dispositivo biosensor y un método para la medición de glucosa de manera no invasiva. El dispositivo biosensor comprende un módulo de procesamiento de información; un elemento sujetador para fijarse a la extremidad de un usuario, que incluye sobre su cara externa, el módulo de procesamiento de información; y, una plantilla que incluye al menos un elemento biosensor de glucosa, la cual está ubicada en la cara interna del elemento sujetador. El dispositivo biosensor permite realizar la medición de glucosa en un individuo de manera no invasiva, sin necesidad de pinchar un dedo o cualquier otra parte del cuerpo del individuo para obtener una muestra de sangre, que después es analizada llevando a cabo una medición electroquímica en la superficie de la piel del individuo.



WO 2019/069109 A1

**“DISPOSITIVO BIOSENSOR Y MÉTODO PARA LA MEDICIÓN DE GLUCOSA
DE MANERA NO INVASIVA”**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención está relacionada con los principios y técnicas de la Física, la Química y la Electrónica, los cuales se emplean para el diseño y construcción de dispositivos y/o aparatos que permitan evaluar la concentración de analitos de importancia metabólica en los seres humanos y más particularmente está relacionada con un dispositivo biosensor y un método para la medición de glucosa
10 de manera no invasiva.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

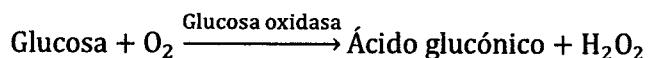
La iontoforesis es una técnica que facilita la entrega de fármacos a través de la piel, al aplicarse una pequeña corriente y un pequeño voltaje a un ánodo y a un
15 cátodo, que a su vez forman un campo eléctrico.

Esta técnica a su vez, sirve también para extraer analitos de la piel del cuerpo de un individuo y se le conoce como iontoforesis inversa.

Durante la aplicación de la corriente, la iontoforesis inversa genera movimiento de cargas neutras y positivas hacia el cátodo, mientras que las
20 negativas se mueven hacia el ánodo, es decir las moléculas que no están cargadas son arrastradas hacia el cátodo por los aniones.

Ésta técnica actualmente se implementa en dispositivos con el fin de extraer la glucosa que se encuentra en el fluido intersticial de la piel, para lo cual la corriente que se aplica entre dos electrodos impresos es de 0.2 mA o más.

25 Los glucómetros tradicionales hacen las mediciones a través de un medio electro-enzimático, es decir hacen uso de una enzima para generar diferentes productos. La enzima glucosa oxidasa cataliza la reacción de glucosa con oxígeno molecular, el cual causa un aumento en el pH, baja concentración de oxígeno molecular por su consumo, y producción de peróxido de hidrogeno como
30 subproducto.



Para la medición de la glucosa, se utilizan tiras reactivas que son rectángulos alargados hechos de plástico, las cuales funcionan de manera similar a microchips, con barras de sensores en un extremo que permiten determinar el nivel de azúcar

contenida en la sangre de un usuario con sólo colocar una gota de sangre capilar en ella y después se introduce en un glucómetro para visualizar el nivel de glucosa contenida en la sangre.

Un extremo de la tira, contiene una enzima llamada glucosa oxidasa que, al entrar en contacto con la glucosa de la muestra de sangre, sufre un cambio que posteriormente se traduce como una reacción electroquímica que genera una muy pequeña descarga de corriente eléctrica de baja intensidad, que el glucómetro interpreta y muestra como el nivel de azúcar o glucosa y está expresada en la unidad mg/dl.

Las tiras reactivas miden cambios en uno o varios intervalos y presentan un diseño de tres electrodos, el cual está compuesto de:

- Electrodo de referencia.
- Electrodo de trabajo.
- Contra-electrodo.

Al electrodo de referencia se le aplica un voltaje aproximado de -0.4 V. Cuando la sangre toca la tira reactiva, esta es absorbida por medio de capilaridad, generando una pequeña corriente relacionada con la concentración de glucosa.

La señal generada por la tira reactiva es una corriente que representa la concentración de glucosa. Esta corriente posteriormente se convierte a voltaje, usando un convertidor de corriente a voltaje, el cual además se filtra para un mejor procesamiento de la señal.

Basándose en la técnica descrita arriba, es que se desarrolló el biosensor de glucosa no invasivo de la presente invención.

Sin embargo, actualmente existen tres marcas de dispositivos que se están anunciando como los primeros biosensores de glucosa no invasivos y que emplean transducción óptica, tales marcas son:

Glucotrack, de origen israelita, el cual está destinado a adultos (mayores de 18 años), diabéticos tipo 2 y pre-diabéticos. Este dispositivo se encuentra en proceso de registro, por lo que aún no está disponible a la venta al público.

Se sabe también que existe un dispositivo de medición de glucosa no invasivo de marca Gluowise, cuyo origen es Reino Unido, dicho biosensor se encuentra actualmente en desarrollo. Los desarrolladores esperan tenerlo listo a finales de 2018.

Otro ejemplo de un biosensor de glucosa no invasivo, es el dispositivo *Symphony*, que es un medidor que permite monitorear continuamente la glucosa en

sangre en pacientes sanos, o bien diabéticos de Tipo I o Tipo II. Este dispositivo es de origen estadounidense, está destinado a adultos (mayores de 18 años), diabéticos tipo I y tipo II y está comprendido por un biosensor de glucosa, una App para usarse en un smartphone y/o smartwatch y un exfoliante de piel. La empresa comenzó en 5 2007 y todavía no tienen algún dispositivo comercialmente disponible.

Asimismo, se ha identificado en el estado de la técnica, un producto denominado *Glucowatch*, actualmente en desarrollo. El dispositivo consiste en una pulsera para la medición de glucosa de manera no invasiva, que utiliza la técnica de iontoforesis inversa para extraer glucosa a través de la piel para controlar la glucemia 10 en la diabetes. Dicho medidor de glucosa supone una ventaja con respecto al monitoreo convencional de la glucosa en sangre que requiere una medición diaria invasiva empleando una lanceta.

En la publicación titulada: "Non-invasive glucose monitoring by reverse iontophoresis in vivo: application of the internal standard concept. (Sieg A. *et al.*), se da a conocer una extracción simultánea de glucosa y sodio por iontoforesis inversa 15 en voluntarios humanos durante 5 horas, y la medición de glucosa en sangre de manera convencional en cada intervalo de recolección. Estos datos se utilizaron para cada voluntario, para calcular una constante de extracción (K), que es igual a la relación de los flujos extraídos ($J_{\text{Glucosa}}/J_{\text{Na}^+}$) normalizados por la relación correspondiente de las concentraciones en la sangre ($\text{Glucosa}/\text{Na}^+$). Los valores de 20 K se compararon entre los voluntarios y dentro de ellos.

Se observó que el flujo de glucosa extraído por iontoforesis, reflejó los perfiles de concentración de glucosa en la sangre, y la extracción de sodio permaneció esencialmente constante, consistente con el hecho de que su concentración 25 sistémica no varía significativamente. Se estableció un valor constante de K para dos tercios de la población estudiada. Sin embargo, la eficiencia de la extracción de glucosa varió estacionalmente, mientras que la iontoforesis inversa de Na^+ no varió.

Como resultado de la investigación, se determinó que el uso del ion sodio como patrón interno podría perfeccionar la determinación de la glucemia mediante 30 iontoforesis inversa sin requerir calibración con una muestra de sangre.

Por otra parte, en la solicitud de patente *KR20030047971 A* se describe un biosensor que emplea un nuevo método de penetración en la piel, el cual puede medir y utilizar la concentración de glucosa extraída de un cuerpo mientras minimiza el dolor. La invención se refiere a una propuesta y a una evaluación del rendimiento 35 de un biosensor del tipo de uso continuo, capaz de extraer y analizar eficientemente

moléculas de glucosa en el cuerpo a través de tejidos de piel en un corto tiempo, usando un método de ósmosis inversa. El biosensor tipo penetración de la piel se divide en tres partes: 1) un electrodo de extracción (EE) para aplicar una corriente continua fina a través del tejido de la piel para extraer moléculas de glucosa por ósmosis inversa; 2) un segundo electrodo que tiene buena adhesión con la piel (contacto directo), entre la piel y el electrodo de extracción se pone un hidrogel de un material electrolítico que suprime la irritación de la piel causada por la electricidad, dado que el hidrogel puede contener glucosa oxidasa (GOx), actúa como un medio de reacción que convierte las moléculas de glucosa intermoleculares de glucosa extraídas del tejido de la piel en sustancias que generan señales tales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2); y, 3) un electrodo de trabajo (WE), para medir los electrones emitidos cuando la molécula de peróxido de hidrógeno se oxida electroquímicamente.

Asimismo, la técnica descrita en el documento titulado "*A. stretchable and screenprinted electrochemical sensor for glucose determination in human perspiration, Biosensors and Bioelectronic, Bbios.2017.01.058*" (Abellán-Llobregat, et al.), se refiere a un dispositivo biosensor de glucosa que consiste de dos tipos de dispositivos totalmente imprimibles, altamente estirables y económicos, basados en grafito decorado con platino (Pt) para la determinación de la glucosa en fluidos fisiológicos. Dichos dispositivos son: un sensor no enzimático y un biosensor enzimático. La glucosa se ha cuantificado mediante la reducción de peróxido (H_2O_2) por cronoamperometría a -0.35 V (vs pseudo Ag/AgCl) usando glucosa-oxidasa inmovilizada en grafito decorado con Pt. El sensor funciona bien para la cuantificación de glucosa en solución buffer de fosfato (0.25 M PBS, pH 7.0), con un intervalo de trabajo entre 33 μ M y 0.9 mM, alta sensibilidad y selectividad, y bajo límite de detección (LOD). Por lo tanto, proporciona una forma de cuantificación alternativa no invasiva, de los niveles de glucosa en la transpiración humana. Este biosensor se ha aplicado con éxito en muestras reales de transpiración humana y los resultados también muestran una correlación significativa entre la concentración de glucosa en la transpiración y la concentración de glucosa en la sangre medida por un medidor de glucosa comercial.

De forma similar, se ha descrito en el artículo de divulgación "*Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis*" (Wei Gao, et al.), un conjunto de sensores mecánicamente flexibles y totalmente integrados (esto es, sin necesidad de análisis externo) para el análisis multiplexado de la transpiración in

situ, que mide simultáneamente y de forma selectiva los metabolitos del sudor (como la glucosa y el lactato) y los electrolitos (como los iones sodio y potasio), así como la temperatura de la piel (para calibrar la respuesta de los sensores). El desarrollo supera la brecha tecnológica entre la transducción de señal, el acondicionamiento (amplificación y filtrado), el procesamiento y la transmisión inalámbrica en biosensores portátiles mediante la fusión de sensores de plástico que interfieren con la piel con circuitos integrados de silicio consolidados en una placa de circuito flexible para procesamiento de señales complejas. A diferencia de lo demás biosensores, este no extrae la glucosa, por lo tanto, la medición de glucosa en sudor no se puede considerar como equivalente a la extracción y medición de glucosa en sangre.

Finalmente, en el documento titulado "*Tattoo-Based Noninvasive Glucose Monitoring: A Proof-of-Concept Study.*" (Bandodkar, A.J. *et al.*), se describe un estudio de monitorización de glucosa en forma no invasiva basada en tatuajes. En dicho artículo se presenta una demostración del concepto de un Sensor de glucosa temporal basado en tatuajes para detección no invasiva de glucosa y control glucémico. El sensor representa el primer ejemplo de un dispositivo que es fácil de usar, flexible, similar a un tatuaje para el diagnóstico epidérmico, combinando la extracción iontoforética inversa de la glucosa intersticial con un biosensor amperométrico basado en enzimas. Los estudios *in vitro* revelan la respuesta lineal del sensor del tatuaje hacia glucosa fisiológicamente relevante con interferencias despreciables de los electroactivos comunes de especies químicas coexistentes.

Al analizar el desarrollo experimental del biosensor propuesto por Bandodkar, A.J. *et al.*, se observa que dicho biosensor utiliza tinta Azul de Prusia como una tinta que genera una superficie conductiva que se imprime en la plantilla mediante una etapa de curado con los electrodos para llevar a cabo la determinación deseada del biosensor.

Es importante destacar que en el dispositivo de la presente invención, la medición de glucosa se lleva a cabo por medio de una extracción a través de la técnica de iontoforesis, sin la utilización del azul de Prusia; y, el análisis electroquímico se realiza a través de un biosensor, el cual detecta los niveles de glucosa en el fluido intersticial entre las células de la piel de un individuo, en particular una persona.

A la luz de los documentos de la técnica anterior, es que se desarrolló el dispositivo y el método de la presente invención, para la medición de glucosa en un individuo de manera no invasiva, a través de un biosensor que utiliza nanotubos de

carbono dopados con Nitrógeno, pero que además también utiliza nanotubos de carbono de pared simple con nanopartículas de cobre, lo cual es un enfoque claramente distinto desde el propio planteamiento de la solución técnica que se ofrece, con respecto a lo divulgado en el arte previo.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención, es proporcionar un dispositivo biosensor que permita la medición de glucosa en un individuo de manera no invasiva, sin necesidad de pinchar un dedo o cualquier otra parte del cuerpo del individuo, para
10 obtener una muestra de sangre que después es analizada llevando a cabo una medición a partir de una medición electroquímica en la superficie de la piel del individuo, empleando un biosensor de medición de glucosa montado en una plantilla.

El dispositivo de la presente invención, comprende básicamente de un electrodo primario de trabajo, compuesto de nanotubos de pared sencilla con
15 nanopartículas de cobre enlazadas covalentemente y que están embebidas en un polímero que puede ser de quitosano; un electrodo secundario de trabajo compuesto de tinta que contiene nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero que puede ser quitosano; un contra-electrodo compuesto de tinta que contiene nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero que puede ser
20 quitosano; un electrodo de referencia, compuesto de tinta de plata – cloruro de plata comercial de Ercon Inc.-; y, dos electrodos de iontoforesis para la extracción de glucosa; en donde todos los electrodos están impresos en un sustrato que puede ser una poliimida o un material textil.

El presente dispositivo aplica una corriente en la superficie de la piel, a fin de
25 iniciar el proceso de iontoforesis inversa, mediante el cual se obtiene el analito (glucosa) a través de un flujo electroosmótico, es decir, iones que transportan la glucosa a la superficie, la cual interactúa con la tinta del electrodo en donde se encuentran los nanotubos dopados con nitrógeno y los nanotubos dopados con partículas de cobre.

El contacto de la glucosa extraída con la tinta del electrodo, genera una
30 respuesta eléctrica que es medida en el circuito principal del biosensor, generando una respuesta que es detectada y cuantificada mediante una técnica electroquímica llamada curva de tiempo vs corriente amperométrica o también conocida como cronoamperometría.

35 El problema técnico que resuelve el dispositivo y método de la presente

invención, es el de proporcionar un biosensor de medición de glucosa no invasivo, confiable y eficiente basado en un método de detección de glucosa que utiliza nanotubos dopados con nitrógeno y nanotubos de pared simple con nanopartículas de cobre enlazadas covalentemente.

5

OBJETOS DE LA INVENCION

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para la medición de glucosa de manera no invasiva, que permita determinar la concentración de glucosa en sangre de un individuo, sin
10 necesidad de tomar la muestra con lanceta, para obtener una gota de sangre.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un dispositivo biosensor para la medición de glucosa de manera no invasiva, que permita determinar la concentración de glucosa en sangre de un individuo, de una manera rápida, práctica y sencilla.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la medición de glucosa de manera no invasiva, el cual emplea iontoforesis inversa y una pluralidad de electrodos montados en un sustrato para efectuar la medición.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

20 Los aspectos novedosos que se consideran característicos de la presente invención, se establecerán en particular en las reivindicaciones que se acompañan. Sin embargo, la invención por si misma tanto por su estructura y funcionalidad, junto con otros objetos y ventajas de la misma, se comprenderá mejor a partir de la siguiente descripción detallada de una modalidad preferida, cuando se lea en
25 conjunto con las figuras que se acompañan, en las que:

La Figura 1 muestra un dispositivo biosensor para la medición de glucosa de manera no invasiva, construido de conformidad con una modalidad preferida de la presente invención, la cual emplea una plantilla con dos elementos biosensores impresos.

30 La Figura 2 muestra una vista superior de la plantilla con dos elementos biosensores impresos en la misma.

La Figura 3 muestra una primera modalidad del elemento biosensor para la medición de glucosa, que incluye dos electrodos de trabajo.

La Figura 4 muestra una segunda modalidad del elemento biosensor para la

medición de glucosa, que incluye un solo electrodo de trabajo.

La Figura 5 muestra un diagrama esquemático del método de operación del dispositivo para la medición de glucosa de manera no invasiva de la presente invención.

5 Las Figuras 6A y 6B muestran los resultados obtenidos al utilizar el dispositivo para la medición de glucosa de manera no invasiva que se muestra en la Figura 2. En la Figura 6A se observan las amperometrías de 0, 1 y 2 horas después de ingerir 75g de glucosamientras que en la figura 6B se muestra un análisis comparativo del valor detectado con el biosensor de la presente invención con respecto a la medición
10 obtenida con un glucómetro tradicional.

Las Figuras 7A y 7B muestran los resultados obtenidos al utilizar el dispositivo para la medición de glucosa de manera no invasiva que se muestra en la Figura 4. En la Figura 7A se observan las amperometrías de 0, 1 y 2 horas después de ingerir 75g de glucosa, mientras que en la figura 7B se muestra un análisis comparativo del
15 valor detectado con el biosensor de la presente invención con respecto a la medición obtenida con un glucómetro tradicional.

La Figura 8 ilustra de forma esquemática el funcionamiento del dispositivo para la medición de glucosa de manera no invasiva de la presente invención, en donde el paso 801 es iniciar la aplicación en el dispositivo electrónico que mostrará
20 la gráfica de resultados de la medición, en donde la aplicación envía la señal de inicio al siguiente módulo que es una minicomputadora denominada Beaglebone, en el paso 802, el Beaglebone transmite la señal de inicio al módulo denominado Electrónica de Control, que es un elemento tipo switch con la función encendido/apagado únicamente, por lo cual, en el paso 803 se envía la señal
25 eléctrica a la plantilla donde se encuentran los electrodos que realizan la medición de glucosa. Una vez recibida la señal necesaria, la plantilla lleva a cabo las etapas de extracción y medición de glucosa en la etapa 804, enviando de regreso una señal voltaica a la Electrónica de control una vez concluida la medición en el paso 805, la electrónica de control recibe la señal de regreso de la plantilla y la envía de regreso
30 al Beaglebone en el paso 806. Posteriormente, el Beaglebone procesa y normaliza la señal proveniente de la electrónica de control en el paso 807 para luego enviarla a la aplicación, en donde los datos son recibidos y mostrados en forma gráfica, dando además el resultado de la medición en mg de glucosa por decilitro en el paso 808.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Haciendo referencia a los dibujos que se adjuntan y en particular a las Figuras 1 y 2, en ellas se muestra un dispositivo 100 para la medición de glucosa de manera no invasiva, construido de conformidad con los principios de la presente invención.

5 El dispositivo 100 en la modalidad que se describe, comprende un módulo de procesamiento de información 101 que incorpora una pantalla para desplegar información; un elemento sujetador 102 tipo pulsera, para fijarse a la extremidad de un individuo, en donde se coloca sobre su cara externa, el módulo de procesamiento de información 101 con la pantalla para desplegar información; y, una plantilla 103
10 que incluye al menos un elemento biosensor de glucosa 200, la cual está ubicada en la cara interna del elemento sujetador 102, en el lado opuesto al módulo de procesamiento.

El módulo de procesamiento 101 incluye además de la pantalla para desplegar información, una unidad central de procesamiento que permite ejecutar las
15 instrucciones del software que emplea el elemento biosensor 103, para poder realizar la medición de la glucosa y su posterior despliegue de los resultados en la pantalla.

En la modalidad que se describe, el elemento sujetador 102 consiste de una cinta de material polimérico (tipo pulsera), de manera que cuando el dispositivo 100 está en uso, quede firmemente sujeto a la extremidad de un individuo,
20 preferiblemente en la muñeca de un usuario. El material polimérico que se emplea en la pulsera es preferiblemente un material plástico hipo alergénico, con una firmeza tal que permita sostener por un lado a la pantalla para desplegar información (cara externa) y por el lado opuesto (cara interna), la plantilla 103 para la medición de glucosa.

25 El elemento biosensor 200 que se muestra en las Figuras 2 y 3, consiste de un primer electrodo de trabajo 201, el cual está impreso en la plantilla 103 por un proceso de serigrafiado, conformado por nanotubos de pared sencilla con nanopartículas de cobre enlazadas covalentemente y que están embebidos en un polímero seleccionado entre quitosano, goma de estiren butadieno, polímero de
30 etilcelulosa, entre otros, empleándose preferiblemente quitosano; un contra-electrodo 202, impreso en la plantilla 103 también por un proceso de serigrafiado, en donde la tinta que se imprime en la plantilla contiene nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero seleccionado entre quitosano, goma de estiren butadieno, polímero de etilcelulosa, entre otros, empleándose preferiblemente
35 quitosano; un segundo electrodo de trabajo 203, impreso en la plantilla 103 también

por un proceso de serigrafiado, en donde la tinta que se imprime en la plantilla contiene nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero seleccionado entre quitosano, goma de estiren butadieno, polímero de etilcelulosa, entre otros, empleándose preferiblemente quitosano; un electrodo de referencia 204, impreso en la plantilla 103 también por un proceso de serigrafiado, conformado por un soporte a base de tinta de Ag – AgCl (plata – cloruro de plata); y, un electrodo de extracción de glucosa 205 del tipo de iontoforesis, impreso en la plantilla 103 también por un proceso de serigrafiado, conformado por dos terminales entre las cuales se produce un arco eléctrico que permite la extracción de glucosa en la piel del usuario.

El elemento biosensor 300 que se muestra en la Figura 4, consiste de un primer electrodo de trabajo 301, el cual está impreso en la plantilla 103 por un proceso de serigrafiado, conformado por nanotubos de pared sencilla con nanopartículas de cobre enlazadas covalentemente y que están embebidos en un polímero seleccionado entre quitosano, goma de estiren butadieno, polímero de etilcelulosa, entre otros, empleándose preferiblemente quitosano; un contra-electrodo 302, impreso en la plantilla 103 también por un proceso de serigrafiado, en donde la tinta que se imprime en la plantilla contiene nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero seleccionado entre quitosano, goma de estiren butadieno, polímero de etilcelulosa, entre otros, empleándose preferiblemente quitosano; un electrodo de referencia 303, impreso en la plantilla 103 también por un proceso de serigrafiado, conformado por un soporte a base de tinta de Ag – AgCl (plata – cloruro de plata); y, un electrodo de extracción de glucosa 304 del tipo de iontoforesis, impreso en la plantilla 103 también por un proceso de serigrafiado, y que es capaz de producir un arco eléctrico que permite la extracción de glucosa en la piel del usuario.

Es importante mencionar, que los electrodos del elemento biosensor 200 del dispositivo 100 de la presente invención, se imprimen como ya se mencionó, en la plantilla 103 conformada por un sustrato que puede ser una poliamida o un material textil.

Método de obtención de nanotubos

Para realizar la síntesis hidrotermal, se dispersan 50 mg de SWCNT en 7 ml de agua; se agregan 7 ml de alcohol etílico y se vierten 0.52 g de acetato de cobre (CuAc), además de agregarse 0.39 g de Urea. Posteriormente se vierte toda la solución en una autoclave y esta misma se introduce en un horno para realizar la

síntesis a 180°C.

Finalmente se procede a filtrar el producto de la primera etapa de síntesis proveniente de la autoclave y a su posterior tratamiento con quitosano como el polímero de soporte seleccionado.

5 Una vez que se integra el filtrado con el soporte de quitosano, se obtiene una tinta que pueda ser impresa por medio de serigrafía.

Por su parte, el electrodo secundario de trabajo contiene nanotubos de carbono dopados con nitrógeno en donde se lleva a cabo la detección del peróxido de hidrógeno que se produce en el electrodo primario de trabajo.

10 La síntesis de nanotubos dopados con nitrógeno (CN_x-MWCNT) se realiza utilizando los precursores bencilamina (C₇H₉N) y ferroceno ((C₅H₅)₂Fe), para lo cual se utilizan 10 ml de ferroceno con el 2.5% de bencilamina; y, el catalizador que se emplea es hierro, el cual funge como iniciador del crecimiento de la raíz y se encuentra en la molécula de ferroceno. El método de síntesis utilizado es el de
15 depósito por vapores químicos (CVD).

Ahora bien, es importante mencionar que el método de la presente invención se basa en la reacción química del rompimiento de la molécula de glucosa que genera peróxido de hidrógeno, mismo que es medido en los electrodos de trabajo, lo que permite la detección de glucosa.

20 La medición de glucosa en la piel de un usuario, empleando el dispositivo 100 de la presente invención, se basa en la extracción del fluido intersticial que se encuentra en la piel.

El fluido intersticial es un líquido que circunda las células que a su vez forman los tejidos; en el caso particular, dicho fluido intersticial se analiza en la superficie de
25 la piel del usuario, en donde se hace la extracción.

La extracción se hace mediante la técnica de iontoforesis inversa, la cual se basa en aplicar una corriente estable entre las terminales del electrodo de extracción que están en contacto con la piel.

En el caso de la presente invención, la extracción consiste en aplicar una
30 corriente que puede variar en función de:

1. Hidratación de la piel.
2. Conductividad de la piel.
3. Ritmo cardiaco de la persona.

Por esta razón, es que los valores de la corriente extracción van desde los
35 200 micro-amperes hasta los 2000 micro-amperes, entendiéndose que es la

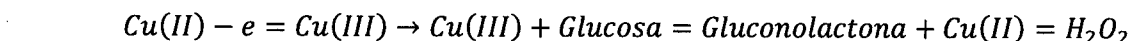
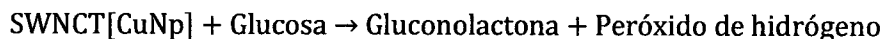
corriente adecuada para llevar a cabo la extracción sin causar ningún efecto adverso en el usuario.

De esta manera, el elemento biosensor 200 como ya se mencionó, en una primera modalidad tiene la particularidad de incluir electrodos de trabajo primero y segundo, 201 y 203 respectivamente, un contra-electrodo 202, un electrodo de referencia 204 y un electrodo de extracción 205, en donde se lleva a cabo lo siguiente:

- a) la reacción de obtención de glucosa a partir del fluido celular intersticial;
- b) el rompimiento de las moléculas de glucosa presentes en el fluido; y,
- 10 c) la medición posterior del subproducto del rompimiento de glucosa, tal como lo es el peróxido de hidrógeno.

El primer electrodo de trabajo 201 como ya se mencionó, tiene la particularidad de tener nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT por sus siglas en inglés), en donde la síntesis de los nanotubos de carbono de pared simple con nanopartículas de cobre, se realiza a través de una síntesis hidrotermal.

En una primera realización de la invención, se lleva a cabo la siguiente reacción química:



En donde el peróxido de hidrógeno resultante de la reacción de rompimiento de glucosa que se lleva a cabo en el electrodo de trabajo 1 es detectado en el electrodo de trabajo 2, que contienen nanotubos de carbono dopados con nitrógeno y que son capaces de emitir una señal eléctrica correspondiente a la concentración de peróxido que es directamente proporcional a la cantidad de glucosa del usuario.

En una segunda modalidad, el elemento biosensor 300 tiene la particularidad de incluir un solo electrodo de trabajo 301, un contra-electrodo 302, un electrodo de referencia 303 y un electrodo de extracción 304.

La diferencia fundamental entre la primera modalidad y la segunda modalidad del biosensor de la presente invención, radica en que en la segunda modalidad únicamente se tiene un electrodo de trabajo que comprende nanotubos dopados con nitrógeno y en donde dichos nanotubos comprenden además la enzima glucosa oxidasa, que es capaz de romper la glucosa *in situ*, de manera que en el mismo electrodo de trabajo se lleva a cabo el rompimiento de glucosa y la determinación de peróxido resultante de dicho rompimiento.

Por lo tanto, el método de medición de glucosa de la invención de manera general, se lleva a cabo por medio de un dispositivo biosensor 100 para la medición de glucosa de manera no invasiva y que emplea dos electrodos de trabajo (modalidad 1), o bien, un solo electrodo de trabajo (modalidad 2), comprendiendo
5 dicho método las siguientes etapas generales:

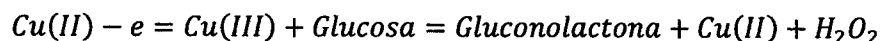
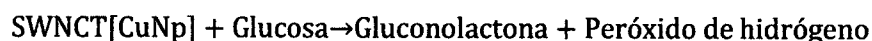
Modalidad 1

(501) aplicar hidrogel de agarosa que contiene buffer PBS, en la superficie externa de la piel de un usuario y colocar sobre la misma, un dispositivo 100 para la
10 medición de glucosa de manera no invasiva, de manera que la plantilla 103 que incluye por lo menos un elemento biosensor 200, quede en contacto directo con la piel del usuario, para que se lleve a cabo por lo menos una medición de voltaje;

(502) encender un elemento extractor de glucosa del elemento biosensor 200 durante un periodo de aproximadamente 3 min, de manera que se aplique en la piel
15 del usuario al través del elemento biosensor, una corriente de extracción de entre 200 μ A y 2000 μ A y se realice una lectura de potencial de extracción en volts;

(503) apagar el elemento extractor de glucosa;

(504) encender un primer electrodo de trabajo 201 (Potenciostato 1) del elemento biosensor 200, en donde el electrodo de trabajo 201 comprende nanotubos
20 de pared simple con nanopartículas de cobre (SWCNT/CuNp), y se aplica un voltaje que puede ser entre 0.4V y 0.6V dependiendo de la hidratación del usuario, utilizando el electrodo de trabajo, de acuerdo con la siguiente reacción:



25 (505) apagar el primer electrodo de trabajo 201 (potenciostato 1);

(506) encender un segundo electrodo de trabajo 203 (potenciostato 2) y fijar un potencial electroquímico entre por lo menos un electrodo de referencia 204 (presente en el elemento sensor) contra el primer electrodo de trabajo 201 y contra el segundo electrodo de trabajo 202, en donde el segundo electrodo de trabajo 203
30 (potenciostato 2) comprende nanotubos de carbono dopados con nitrógeno, y en donde se aplica un voltaje entre 0.1 y 0.06 volts durante 1 minuto, esta técnica se conoce como amperometría y consiste en generar una curva de corriente vs tiempo con el fin de detectar una reducción de tipo electroquímica que se ubica entre 0.1 y 0.06 volts;

35 (507) apagar el segundo electrodo de trabajo 203; y,

(508) procesar los datos obtenidos, de manera que el último dato adquirido (dato a los 60 segundos) del segundo electrodo de trabajo 203, se procesa por medio de la fórmula:

$$\text{GlucoseValue} = (\text{pot2Value} + 11.42) / 0.832 * 18$$

5 Obteniéndose de esta manera una gráfica de la medición de glucosa así como un resultado numérico de la concentración de glucosa en el sujeto expresada en miligramos por decilitro (mg/dL), lo que permite dar un resultado numérico representativo de la concentración de glucosa en el usuario.

10

Modalidad 2

En la modalidad 2 del método de detección de glucosa, se llevan a cabo las siguientes etapas:

(501) aplicar hidrogel de agarosa que contiene buffer PBS, en la superficie externa de la piel de un usuario y colocar sobre la misma, un dispositivo 100 para la
15 medición de glucosa de manera no invasiva, de manera que la plantilla 103 que incluye por lo menos un elemento biosensor 200, quede en contacto directo con la piel del usuario, para que se lleve a cabo por lo menos una medición de voltaje;

(502) encender un elemento extractor de glucosa del elemento biosensor 200 durante un periodo de entre 3 y 10 min, de manera que se aplique en la piel del
20 usuario al través del elemento biosensor, una corriente de extracción de entre 200 μA y 2000 μA y se realice una lectura de potencial de extracción en volts;

(503) apagar el elemento extractor de glucosa;

(504) encender el electrodo de trabajo 301 (Potenciostato 1) del elemento biosensor 200, en donde el electrodo de trabajo 301 comprende nanotubos de
25 carbono dopados con nitrógeno y además comprende la enzima glucosa oxidasa encargada de llevar a cabo el rompimiento de glucosa en el mismo electrodo de trabajo.

Fijar un potencial electroquímico entre por lo menos un electrodo de referencia
30 204 (presente en el elemento sensor) contra el electrodo de trabajo 301, y en donde se aplica un voltaje entre 0.1 y 0.06 volts durante 1 minuto, con lo cual es posible generar una curva de corriente vs tiempo de la misma manera que en la realización 1;

(507) apagar el electrodo de trabajo 301; y,

(508) procesar los datos obtenidos, de manera que el último dato adquirido
35 (dato a los 60 segundos) del segundo electrodo de trabajo 301, se procesa por medio

proporciona un módulo de interfaz de usuario que permite la ejecución de la aplicación de software para llevar a cabo la medición. Una vez iniciada la App, ésta recibe la información de la medición, la procesa y almacena, para posteriormente generar una gráfica, en donde se lleva a cabo el cálculo final de la medición de glucosa del usuario.

Por lo que respecta a la Figura 8, en ella se muestra de forma esquemática el funcionamiento del dispositivo 100 para la medición de glucosa de manera no invasiva de la presente invención,

El usuario del dispositivo da la instrucción 801 desde la aplicación para el inicio de la medición una vez que tiene colocada la plantilla en contacto con la piel, con lo cual, se envía la señal de inicio al siguiente módulo 802 denominado Beaglebone, que es una mini computadora, cuyas funciones son recibir las señales de inicio de la medición, así como recibir las señales eléctricas resultantes de la medición realizada en la plantilla, dichas señales son normalizadas y convertidas en datos que son enviados de regreso a la aplicación.

Al emitirse la instrucción de inicio, el beaglebone recibe dicha instrucción y enciende el siguiente módulo 803, denominado electrónica de control, que es un controlador tipo switch con las funciones de encendido/apagado.

Una vez que se enciende la electrónica de control del elemento biosensor, inmediatamente se envía una señal eléctrica a la plantilla para que dé inicio la extracción y detección del analito 804.

En la plantilla, se tienen dispuestos electrodos de trabajo primero y segundo en la primera modalidad, y un solo electrodo de trabajo en la segunda modalidad, así como un contra-electrodo que funciona con el primer electrodo de trabajo, un electrodo de extracción y un electrodo de referencia, por medio de los cuales se realiza la extracción de glucosa, la medición del valor de concentración de la misma y la emisión de una señal eléctrica 805 de regreso al módulo de electrónica de control 803.

La electrónica de control 803 recibe la señal 805 de la plantilla y la reenvía 806 al módulo beaglebone 802, en donde son recibidas las señales eléctricas resultantes, mismas que deben ser normalizadas 807 y convertidas en datos antes de que el beaglebone envíe los datos de la medición a la interfaz de usuario, en donde el software inmediatamente procesa los datos recibidos y elabora una gráfica en donde se indica el valor de la determinación de glucosa para su rápida lectura por el usuario al proporcionar 808 una gráfica con la información de la medición así como

un valor numérico expresado en miligramos por decilitro.

Una vez descrito el funcionamiento general del dispositivo biosensor, se describe a continuación el funcionamiento de la plantilla, que es donde se lleva a cabo la detección de concentración de glucosa del usuario.

5 La plantilla del dispositivo biosensor de la presente invención, contiene electrodos impresos por inyección de tinta, cuya técnica consiste en hacer pasar una tinta conductora a través de una plantilla y depositarla en un sustrato plano después de hornearla. La plantilla está hecha de acero inoxidable y ésta hace que el electrodo adquiera una forma y espesor deseado. En la presente invención, se utilizan tintas
10 propias para cada variante del biosensor, por lo que se tienen electrodos con nanotubos dopados con nitrógeno, con nanotubos de pared sencilla y con tinta comercial de plata – cloruro de plata.

La plantilla está configurada para llevar a cabo la técnica de transducción en biosensores basada en electroquímica, en particular, se utiliza la voltametría cíclica,
15 que consiste en un arreglo de tres electrodos que llevan como nombre: electrodo de trabajo, electrodo de referencia y electrodo auxiliar. El electrodo de trabajo está en contacto con el analito y este debe aplicar un potencial de manera controlada y de fácil transferencia de electrones, el potencial de referencia es una celda que tiene un potencial de reducción conocido, es decir controla el potencial del electrodo de
20 trabajo más no pasan electrones en este. En el electrodo auxiliar pasa toda la corriente para equilibrar la corriente observada en el electrodo de trabajo.

La reacción química por la que es posible determinar la concentración de glucosa es una reacción de oxidación de glucosa mediante la enzima glucosa oxidasa, en donde el rompimiento de la glucosa genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
25 y ácido glucónico ($C_6H_{12}O_7$). Mediante la técnica de amperometría se fija un potencial y se detecta una corriente negativa asociada al H_2O_2 , dado que la relación molar de peróxido de hidrógeno y glucosa es 1:1, es posible correlacionar la cantidad de peróxido detectada con la cantidad de glucosa, por lo que la corriente detectada está directamente relacionada con la concentración de glucosa del usuario.

30 La extracción del fluido intersticial se lleva a cabo por el método de iontoforesis inversa, la cual se logra aplicando la corriente previamente descrita a la piel del individuo de manera superficial y no invasiva; una vez colocado el parche del biosensor, se lleva a cabo la medición de glucosa en un tiempo que varía de individuo a individuo, dado que el tiempo de extracción es un factor que depende directamente
35 de la hidratación, conductividad y ritmo cardíaco del usuario, es por esto que se ha

observado que la medición de glucosa varía entre 3 y 10 minutos.

La cuantificación de glucosa se hace mediante una técnica electroquímica llamada curva de tiempo Vs corriente amperométrica, también conocida como amperometría.

5

Primera realización de la invención

En una primera realización del dispositivo biosensor, se efectúan las siguientes etapas:

1. Se extrae la glucosa aplicando corriente de entre 200 μ A y 2000 μ A durante un periodo de entre 3 y 10 minutos.

2. Se fija un potencial entre los electrodos de referencia, contraelectrodo y electrodo 1 de trabajo de nanotubos de pared simple con nanopartículas de cobre (SWNCT/CuNp) de entre 0.4 y 0.6 (0.46V) volts durante 1 minuto utilizando la técnica de amperometría, esta reacción generara peróxido de hidrogeno.

3. Se fija un potencial entre los electrodos de referencia, contraelectrodo y electrodo 2 de trabajo (nanotubos de carbono dopados con nitrógeno) de 0.4 volts para detectar una oxidación y uno entre 0.1- 0.06 volts para detectar una reducción si se utiliza ya sea del de dopado con nitrógeno.

4. Se genera un gráfico de amperometría relacionado al peróxido de hidrogeno el cual indica la concentración de glucosa en micro amperes, mediante una curva de calibración se obtiene el equivalente a miligramos por decilitro.

20

Segunda realización de la invención

En la segunda realización del biosensor se utiliza una plantilla que tiene un solo electrodo de trabajo, un contraelectrodo, un electrodo de referencia y un electrodo de extracción. En el único electrodo de trabajo que contiene nanotubos dopados con nitrógeno se integra la enzima glucosa oxidasa, cuyas funciones son descomponer la molécula de glucosa y posteriormente, el electrodo de trabajo determina la cantidad de peróxido de hidrógeno resultante de dicho rompimiento de glucosa, en donde la segunda realización de la invención mide la reducción o dismutación del peróxido de hidrógeno para así generar una señal eléctrica que se puede procesar y graficar además de poder proporcionar un dato de concentración de glucosa del usuario en mg/dL.

30

La medición hecha con la segunda realización del dispositivo biosensor genera datos de corriente eléctrica que está directamente relacionada con la

35

concentración de glucosa, por medio de un algoritmo que integra la variable de ritmo cardiaco, conductividad de la piel, sudor de la piel, contador de pasos y pH.

La diferencia existente entre la medición hecha con la primera realización y la segunda realización de la invención, radica en que la segunda realización de la invención se basa en un solo electrodo de trabajo, en donde además de contener nanotubos de carbono dopados con nitrógeno que permiten determinar la cantidad de peróxido resultante del rompimiento de glucosa, dicho rompimiento se lleva a cabo en el mismo electrodo de trabajo mediante la inclusión de la enzima glucosa oxidasa, capaz de romper la molécula de glucosa *in situ*, por lo que se elimina la necesidad de un segundo electrodo de trabajo.

En la segunda realización de la invención se desarrollan las siguientes etapas generales.

- 1: Contra-electrodo compuesto de tinta de nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero, de preferencia el quitosano.
2. Electrodo de trabajo compuesto de tinta de nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero, preferentemente quitosano y además una tinta de nanotubos de pared simple con nanopartículas de cobre.
3. Electrodo de referencia compuesto de tinta de plata – cloruro de plata comercial de Ercon Inc.
4. Electrodo de extracción de glucosa.

A continuación, se describen ejemplos ilustrativos, pero de ninguna manera limitativos de la presente invención.

Ejemplo 1

Se llevó a cabo una medición de glucosa bajo las condiciones de la primera realización de la invención, para lo cual, se seleccionó a una persona de sexo femenino de 35 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, en un estado general de salud bueno y presentándose en ayuno al experimento.

Como primer paso se colocó hidrogel de agarosa además de buffer PBS en la piel de un individuo para luego colocar el dispositivo biosensor, conectado a la unidad de procesamiento de las señales generadas en el parche del elemento biosensor.

En un tiempo de 4 minutos se llevó a cabo la medición con el elemento biosensor de la presente invención, en donde se obtuvo un valor de glucosa en sangre de 121 mg/dL.

Asimismo, se llevó a cabo una medición de glucosa por el método convencional, esto es, se procedió a pinchar el dedo del individuo de estudio hasta obtener una pequeña gota de sangre, misma que se colocó en una tira reactiva, dejando que la tira se impregnara perfectamente; posteriormente, se colocó la tira reactiva previamente impregnada con la gota de sangre del sujeto del experimento en un lector convencional, dando como resultado 84 mg/dL.

Los resultados de la medición de glucosa realizada en el individuo en el ejemplo 1 se muestran en las Figuras 6A y 6B.

10

Ejemplo 2

En otro experimento se hizo una prueba de tolerancia a la glucosa en donde el individuo llegó en ayunas e ingirió 75 gramos de azúcar disueltos en 300 ml de agua, de esta manera, se llevó a cabo una lectura de glucosa utilizando la técnica de medición y el elemento biosensor con dos electrodos de trabajo de la presente invención, así como una medición de glucosa en el sujeto por medio de un glucómetro tradicional marca Bayer®.

15

El resultado de la medición de glucosa bajo las condiciones de la segunda realización de la invención se llevó a cabo en un tiempo de 4 minutos, dando un valor de glucosa en sangre de 117 mg/dL.

20

Por su parte, la medición realizada con un glucómetro convencional dio como resultado un valor de glucosa en sangre de 121 mg/dL, por lo que se observa una variación mínima con respecto al resultado obtenido con el biosensor de la presente invención.

25

Los resultados de la medición de glucosa realizada en el individuo en el ejemplo 2 se muestran en las Figuras 7A y 7B.

Así, habiéndose descrito el mejor modo de llevar a cabo la invención, un técnico en la materia entenderá sin necesidad de experimentación excesiva la técnica que permita reproducir la invención. Asimismo, se detalla a continuación la materia de la que se pretende protección mediante el capítulo de reivindicaciones.

30

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva, caracterizado porque comprende un módulo de procesamiento de información; un elemento sujetador para fijarse a la extremidad de un usuario, que incluye sobre su
5 cara externa, el módulo de procesamiento de información; y, una plantilla que incluye al menos un elemento biosensor de glucosa, la cual está ubicada en la cara interna del elemento sujetador y en el lado opuesto al módulo de procesamiento.

2. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el módulo de
10 procesamiento de información incluye una pantalla para desplegar información y una unidad central de procesamiento que permite ejecutar una aplicación de software que emplea el elemento biosensor para poder realizar la medición de la glucosa y el posterior despliegue de resultados en la pantalla del módulo de procesamiento.

3. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva,
15 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el elemento sujetador es de tipo pulsera y consiste de una cinta de material polimérico, de manera que cuando el dispositivo biosensor está en uso, se encuentra firmemente sujeto a la extremidad de un usuario, preferiblemente en la muñeca.

4. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva,
20 de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque el material polimérico que se emplea en la pulsera es preferiblemente un material plástico de tipo hipo alérgico, con una firmeza tal que permite sostener por un lado a el módulo de procesamiento con la pantalla visible para desplegar información en la cara externa y por el lado opuesto, en la cara interna, se dispone la plantilla con los
25 elementos biosensores para la medición de glucosa.

5. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la plantilla está conformada por un sustrato que puede ser una poliamida o un material textil.

6. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva,
30 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el elemento biosensor consiste de un primer electrodo de trabajo impreso en la plantilla, el cual está conformado por nanotubos de carbono de pared sencilla con nanopartículas de cobre enlazadas covalentemente y que están embebidos en un polímero; un contra-electrodo impreso en la plantilla, en donde la tinta que se imprime en la plantilla
35 contiene nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero; un segundo

electrodo de trabajo impreso en la plantilla, en donde la tinta que se imprime en la plantilla contiene nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero; un electrodo de referencia, impreso en la plantilla, el cual está conformado por un soporte a base de tinta de Ag – AgCl (plata – cloruro de plata); y, un electrodo de extracción de glucosa del tipo de iontoforesis, impreso en la plantilla, el cual está conformado por dos terminales entre las cuales se produce un arco eléctrico que permite la extracción de glucosa en la piel del usuario.

7. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque los electrodos se imprimen en la plantilla empleando un proceso de serigrafía.

8. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque el polímero en que están embebidos los electrodos se selecciona entre quitosano, goma de estiren butadieno, polímero de etilcelulosa, entre otros, empleándose preferiblemente quitosano.

9. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el elemento biosensor consiste de un primer electrodo de trabajo impreso en la plantilla, el cual está conformado por nanotubos de carbono pared sencilla con nanopartículas de cobre enlazadas covalentemente y que están embebidos en un polímero; un contra-electrodo impreso en la plantilla, en donde la tinta que se imprime en el electrodo de trabajo contiene nanotubos dopados con nitrógeno embebidos en un polímero y además contiene la enzima glucosa oxidasa; un electrodo de referencia, impreso en la plantilla, el cual está conformado por un soporte a base de tinta de Ag – AgCl (plata – cloruro de plata); y, un electrodo de extracción de glucosa del tipo de iontoforesis, impreso en la plantilla, el cual está conformado por dos terminales entre las cuales se produce un arco eléctrico que permite la extracción de glucosa en la piel del usuario.

10. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque los electrodos se imprimen en la plantilla empleando un proceso de serigrafía.

11. Un dispositivo biosensor para medición de glucosa de manera no invasiva, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el polímero en que están embebidos los electrodos se selecciona entre quitosano, goma de estiren butadieno, polímero de etilcelulosa, entre otros, empleándose preferiblemente

quitosano.

12. Un método para la medición de glucosa, empleando un dispositivo biosensor para la medición de glucosa de manera no invasiva, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

5 aplicar hidrogel de agarosa que contiene buffer PBS, en la superficie externa de la piel de un usuario y colocar sobre la misma, un dispositivo biosensor para la medición de glucosa de manera no invasiva, de manera que la plantilla del dispositivo que incluye por lo menos un elemento biosensor, quede en contacto directo con la piel del usuario, para que se lleve a cabo por lo menos una medición de voltaje;

10 encender un elemento extractor de glucosa del elemento biosensor durante un periodo de aproximadamente 3 min, de manera que se aplique en la piel del usuario al través del elemento biosensor, una corriente de extracción de entre 200 μ A y 2000 μ A y se realice una lectura de potencial de extracción en volts;

apagar el elemento extractor de glucosa;

15 encender un primer electrodo de trabajo (Potenciostato 1) del elemento biosensor, en donde el electrodo de trabajo 201 comprende nanotubos de pared simple con nanopartículas de cobre (SWCNT/CuNp), y se aplica un voltaje que puede ser entre 0.4V y 0.6V dependiendo de la hidratación del usuario, utilizando el electrodo de trabajo, de acuerdo con la siguiente reacción:

20 $SWNCT[CuNp] + Glucosa \rightarrow Gluconolactona + Peróxido\ de\ hidrógeno$
 $Cu(II) - e = Cu(III) + Glucosa = Gluconolactona + Cu(II) + H_2O_2$

apagar el primer electrodo de trabajo (potenciostato 1);

encender un segundo electrodo de trabajo (potenciostato 2) y fijar un potencial electroquímico entre por lo menos un electrodo de referencia (presente en el elemento sensor) contra el primer electrodo de trabajo y contra el segundo electrodo de trabajo, en donde el segundo electrodo de trabajo (potenciostato 2) comprende nanotubos de carbono dopados con nitrógeno, y en donde se aplica un voltaje entre 0.1 y 0.06 volts durante 1 minuto, esta técnica se conoce como amperometría y consiste en generar una curva de corriente vs tiempo con el fin de detectar una
25 reducción de tipo electroquímica que se ubica entre 0.1 y 0.06 volts;

30 apagar el segundo electrodo de trabajo; y,

procesar los datos obtenidos, de manera que el último dato adquirido (dato a los 60 segundos) del segundo electrodo de trabajo, se procesa por medio de la fórmula:

35 $GlucoseValue = (pot2Value + 11.42) / 0.832) * 18$

y, obtener una gráfica de la medición de glucosa, así como un resultado numérico de la concentración de glucosa en el sujeto expresada en miligramos por decilitro (mg/dL), lo que permite dar un resultado numérico representativo de la concentración de glucosa en el usuario.

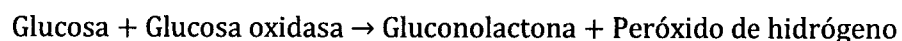
5 13. Un método para la medición de glucosa, empleando un dispositivo biosensor para la medición de glucosa de manera no invasiva, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

 aplicar hidrogel de agarosa que contiene buffer PBS, en la superficie externa de la piel de un usuario y colocar sobre la misma, un dispositivo biosensor para la
10 medición de glucosa de manera no invasiva, de manera que la plantilla del dispositivo que incluye por lo menos un elemento biosensor, quede en contacto directo con la piel del usuario, para que se lleve a cabo por lo menos una medición de voltaje;

 encender un elemento extractor de glucosa del elemento biosensor durante un periodo de aproximadamente 3 min, de manera que se aplique en la piel del
15 usuario al través del elemento biosensor, una corriente de extracción de entre 200 μ A y 2000 μ A y se realice una lectura de potencial de extracción en volts;

 apagar el elemento extractor de glucosa;

 encender un electrodo de trabajo (Potenciostato 1) del elemento biosensor, en donde el electrodo de trabajo 301 comprende nanotubos de carbono dopados con
20 nitrógeno y la enzima glucosa oxidasa, y se aplica un voltaje que puede ser entre 0.4V y 0.6V dependiendo de la hidratación del usuario, utilizando el electrodo de trabajo, de acuerdo con la siguiente reacción:



 apagar el electrodo de trabajo (potenciostato 1);

25 fijar un potencial electroquímico entre por lo menos un electrodo de referencia (presente en el elemento sensor) contra el electrodo de trabajo, en donde el electrodo de trabajo aplica un voltaje entre 0.1 y 0.06 volts durante 1 minuto, generando así una curva de corriente vs tiempo con el fin de detectar una reducción de tipo electroquímica que se ubica entre 0.1 y 0.06 volts;

30 apagar el electrodo de trabajo; y,

 procesar los datos obtenidos, de manera que el último dato adquirido (dato a los 60 segundos) del segundo electrodo de trabajo, se procesa por medio de la fórmula:

$$\text{GlucoseValue} = (\text{pot2Value} + 11.42) / 0.832 * 18 ; y$$

35 obtener una gráfica de la medición de glucosa, así como un resultado

numérico de la concentración de glucosa en el sujeto expresada en miligramos por decilitro (mg/dL), lo que permite dar un resultado numérico representativo de la concentración de glucosa en el usuario.

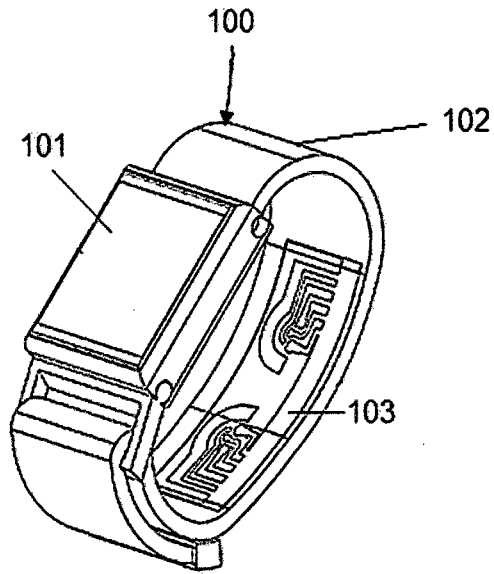


FIGURA 1

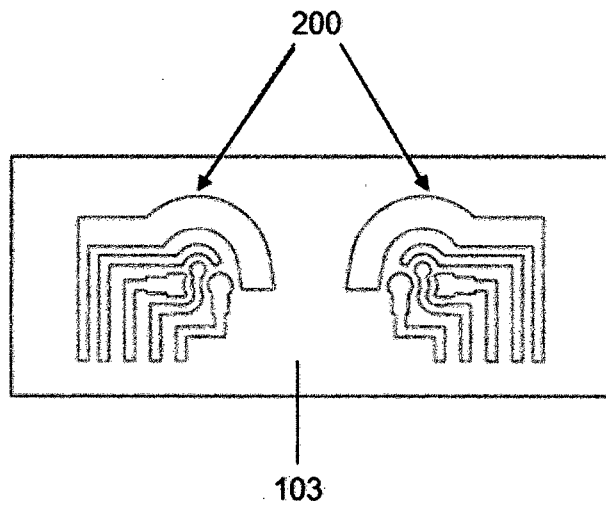


FIGURA 2

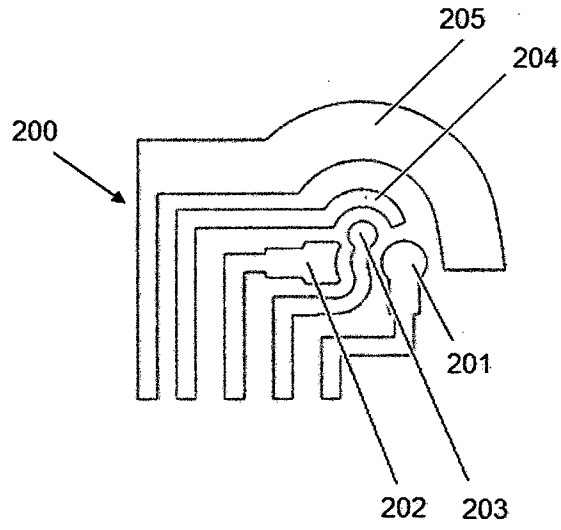


FIGURA 3

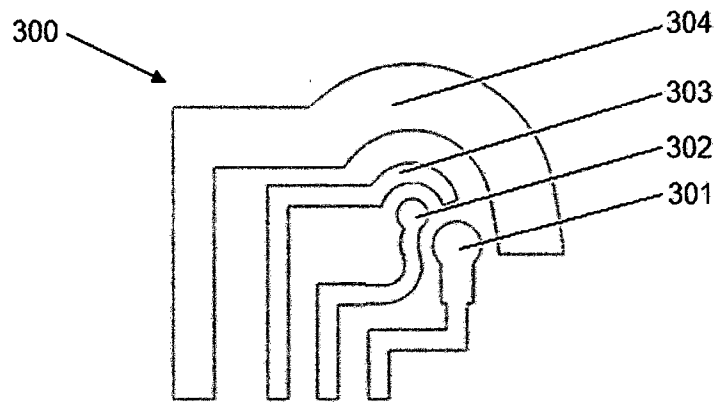


FIGURA 4

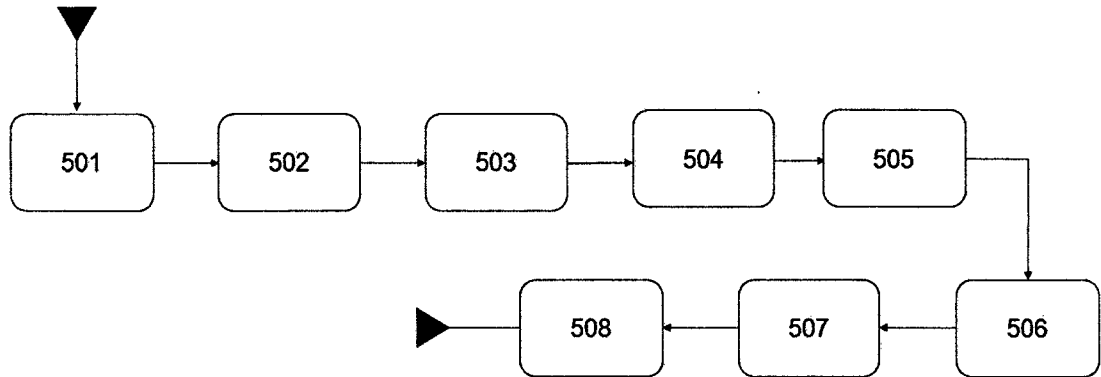


FIGURA 5

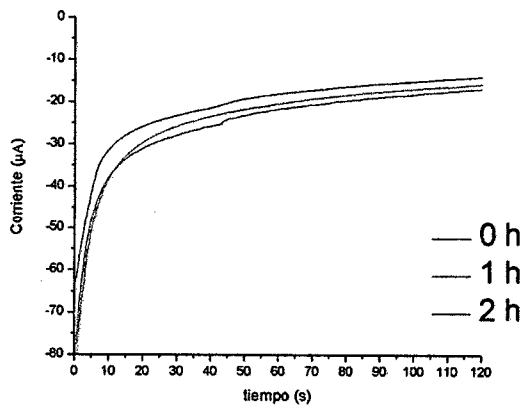


FIGURA 6A

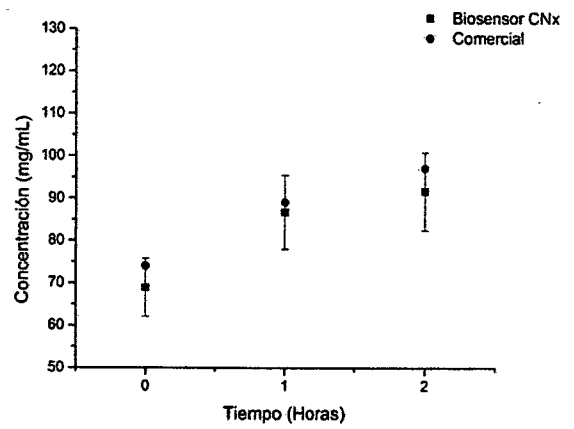


FIGURA 6B

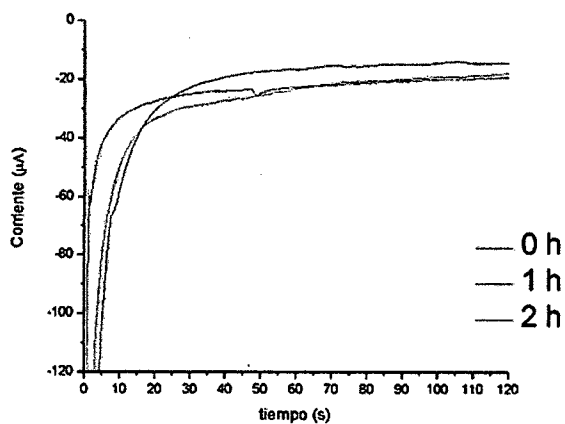


Figura 7A

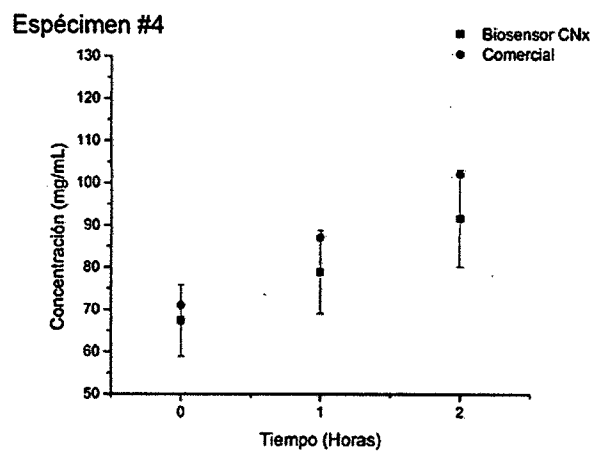


Figura 7B.

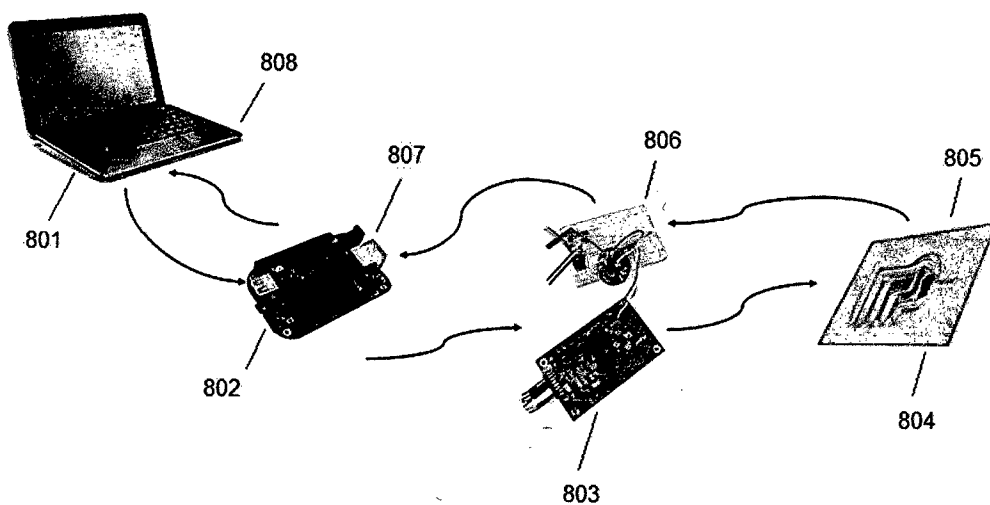


FIGURA 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2017/001209

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B, G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, INTERNET, NPL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9600110 A1 (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 04/01/1996; pages 23 - 25, 31; figures 37A, 41.	1-13
X	US 6391643 B1 (CHEN QIANG ET AL.) 21/05/2002; column 9, lines 10 - 20, 43 - 55; column 10, lines 12 - 25; column 12, lines 5 - 32, 40 - 65; column 13, lines 1 - 12, 44 - 65; column 16, lines 20 - 32, 54 - 67; figure 2.	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22/06/2018

Date of mailing of the international search report
(26/06/2018)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: +34 91 349 53 04

Authorized officer
S. Sánchez Paradinas

Telephone No. +34 91 3493280

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/001209

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KUO-CHIANG LIN, YU-CHING LIN, SHEN-MING CHEN. A highly sensitive nonenzymatic glucose sensor based on multiwalled carbon nanotubes decorated with nickel and copper nanoparticles. Electrochimica Acta, 28/02/2013, Vol. 96, Pages 164 - 172, <DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2013.02.098 > Abstract.	1-13
A	XUAN XU, SHUJUAN JIANG, ZHENG HU AND SONGQIN LIU. Nitrogen-Doped Carbon Nanotubes: High Electrocatalytic Activity toward the Oxidation of Hydrogen Peroxide and Its Application for Biosensing. ACSNano, 21/06/2010, Vol. 4, N° 7, Pages 4292-4298, <DOI: 10.1021/nm1010057> Abstract.	1-13
A	LIU et al.. The direct electron transfer of glucose oxidase and glucose biosensor based on carbon nanotubes/chitosan matrix. BIOSENSORS AND BIOELECTRONICS, 20051215 ELSEVIER SCIENCE LTD. UK, AMSTERDAM, NL. Turner Anthony P F; Tang Alice, 15/12/2005, Vol. 21, N° 6, Pages 984 - 988, ISSN 0956-5663, <DOI: doi:10.1016/j.bios.2005.03.003> Abstract.	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/IB2017/001209

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO9600110 A1	04.01.1996	PT766578E E	31.01.2001
		JP2002191582 A	09.07.2002
		JPH10506293 A	23.06.1998
		JP3328290B B2	24.09.2002
		GR3034387T T3	29.12.2000
		ES2150001T T3	16.11.2000
		EP0766578 A1	09.04.1997
		EP0766578 B1	04.10.2000
		EP1016433 A1	05.07.2000
		DK0766578T T3	23.10.2000
		DE69519023T T2	13.06.2001
		CA2193885 A1	04.01.1996
		CA2193885 C	25.11.2003
		AU2944995 A	19.01.1996
AT196741T T	15.10.2000		

US6391643 B1	21.05.2002	WO0024455 A1	04.05.2000
		JP2002528190 A	03.09.2002
		EP1117461 A1	25.07.2001
		EP1117461 B1	15.01.2003
		DE69904956T T2	13.11.2003
		CA2350068 A1	04.05.2000
		AT231017T T	15.02.2003

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/1477 (2006.01)

A61B5/145 (2006.01)

A61B5/00 (2006.01)

G01N33/48 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/IB2017/001209

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61B, G01N

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPI, INTERNET, NPL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 9600110 A1 (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 04/01/1996; páginas 23 - 25, 31; figuras 37A, 41.	1-13
X	US 6391643 B1 (CHEN QIANG ET AL.) 21/05/2002; columna 9, líneas 10 - 20, 43 - 55; columna 10, líneas 12 - 25; columna 12, líneas 5 - 32, 40 - 65; columna 13, líneas 1 - 12, 44 - 65; columna 16, líneas 20 - 32, 54 - 67; figura 2.	1-13

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluído efectivamente la búsqueda internacional.
22/06/2018

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
26 de junio de 2018 (26/06/2018)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado

S. Sánchez Paradinas

Nº de teléfono 91 3493280

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/IB2017/001209

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	<p>KUO-CHIANG LIN, YU-CHING LIN, SHEN-MING CHEN. A highly sensitive nonenzymatic glucose sensor based on multiwalled carbón nanotubes decorated with nickel and copper nanoparticles. Electrochimica Acta, 28/02/2013, Vol. 96, Páginas 164 - 172, <DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2013.02.098> Resumen.</p>	1-13
A	<p>XUAN XU, SHUJUAN JIANG, ZHENG HU AND SONGQIN LIU. Nitrogen-Doped Carbon Nanotubes: High Electrocatalytic Activity toward the Oxidation of Hydrogen Peroxide and Its Application for Biosensing. ACSNano, 21/06/2010, Vol. 4, Nº 7, Páginas 4292-4298, <DOI: 10.1021/nm1010057> Resumen.</p>	1-13
A	<p>LIU et al.. The direct electron transfer of glucose oxidase and glucose biosensor based on carbon nanotubes/chitosan matrix. BIOSENSORS AND BIOELECTRONICS, 20051215 ELSEVIER SCIENCE LTD. UK, AMSTERDAM, NL. Turner Anthony P F; Tang Alice, 15/12/2005, Vol. 21, Nº 6, Páginas 984 - 988, ISSN 0956-5663, <DOI: doi:10.1016/j.bios.2005.03.003> Resumen.</p>	1-13

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/IB2017/001209

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO9600110 A1	04.01.1996	PT766578E E	31.01.2001
		JP2002191582 A	09.07.2002
		JPH10506293 A	23.06.1998
		JP3328290B B2	24.09.2002
		GR3034387T T3	29.12.2000
		ES2150001T T3	16.11.2000
		EP0766578 A1	09.04.1997
		EP0766578 B1	04.10.2000
		EP1016433 A1	05.07.2000
		DK0766578T T3	23.10.2000
		DE69519023T T2	13.06.2001
		CA2193885 A1	04.01.1996
		CA2193885 C	25.11.2003
		AU2944995 A	19.01.1996
AT196741T T	15.10.2000		
----- US6391643 B1	----- 21.05.2002	WO0024455 A1	04.05.2000
		JP2002528190 A	03.09.2002
		EP1117461 A1	25.07.2001
		EP1117461 B1	15.01.2003
		DE69904956T T2	13.11.2003
		CA2350068 A1	04.05.2000
		AT231017T T	15.02.2003
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61B5/1477 (2006.01)

A61B5/145 (2006.01)

A61B5/00 (2006.01)

G01N33/48 (2006.01)