

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 976**

51 Int. Cl.:

A61B 5/08 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

G01N 33/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2021** **E 21175372 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023** **EP 4085832**

54 Título: **Determinación no invasiva de los niveles de glucemia**

30 Prioridad:

04.05.2021 US 202163183674 P

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

10.06.2024

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

FINK, HERBERT;

MAIHOEFER, TIM;

SCHULAT, JOCHEN y

BENDER, JEFFREY M.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 971 976 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Determinación no invasiva de los niveles de glucemia

5 Campo técnico

Esta divulgación se refiere en general a una determinación no invasiva del nivel de glucemia de un sujeto basada en la detección de marcadores orgánicos volátiles en el aliento exhalado u otra emanación gaseosa del sujeto.

10 Antecedentes/técnica relacionada

El control de los niveles de glucemia es fundamental para la regulación de la diabetes. Un procedimiento típico de medición de glucosa implica perforar la piel, típicamente un dedo, para extraer sangre y aplicar la sangre a un medio desechable químicamente activo. Para evitar la necesidad de perforar repetidamente la piel, también se han propuesto diferentes tecnologías de control de la glucemia no invasivas.

En el documento WO 2020/02989 A1, se divulga un ejemplo de un procedimiento de control no invasivo de la glucemia, combinando el procedimiento la medición por infrarrojos con la lectura simultánea de la presión. Todavía, con la espectroscopia infrarroja es difícil lograr la exactitud *in vivo* requerida para una regulación fiable de la glucemia.

Otro ejemplo de una tecnología de control de glucemia no invasiva se describe en el documento US 7.076.371 B2. Se detecta un marcador volátil, que es característico de la enfermedad, en el aliento exhalado u otra emanación gaseosa de la persona y los datos del marcador detectado se analizan en una red neuronal artificial con un filtro difuso. Para determinar los niveles de glucemia, los marcadores se seleccionarán para medir la destrucción o el deterioro de las membranas celulares por peroxidación de lípidos u oxidación de proteínas, por ejemplo, propanol o acetona, ya que esas sustancias de los procesos metabólicos de las bacterias intestinales se correlacionan positivamente con los niveles de glucemia.

En Trefz, P., Obermeier, J., Lehbrink, R. *et al.* "Exhaled volatile substances in children suffering from type 1 diabetes mellitus: results from a cross-sectional study". Informe científico 9, 15707 (2019), <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52165-x>, las mediciones para la determinación de los niveles de glucemia se centran en la exhalación de etanol, acetona, isopropanol, sulfuro de dimetilo, isopreno, pentanal y limoneno, ya que estos compuestos se han asociado previamente con la homeostasis perturbada de la glucosa o reflejan un vínculo metabólico con comorbilidades relacionadas con la diabetes de tipo 1, es decir, dislipidemia y estrés oxidativo.

En Rydosz, Artur: "A Negative Correlation Between Blood Glucose and Acetone Measured in Healthy and Type 1 Diabetes Mellitus Patient Breath", JOURNAL OF DIABETES SCIENCE AND TECHNOLOGY, vol. 9, n.º 4, 17 de febrero de 2015 (17-02-2015), páginas 881-884, XP055856949, US ISSN: 1932-2968, DOI: 10.1177/1932296815572366, se informa de una correlación negativa entre una concentración de acetona en el aliento exhalado y un nivel de glucemia.

En Van den Velde, S. *et al.*: "GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 875, n.º 2, 15 de noviembre de 2008 (15-11-2008), páginas 344-348, XP025879919, ISSN: 1570-0232, DOI: 10.1016/J.JCHROMB.2008.08.031, se identificó una concentración disminuida de indol en el aliento exhalado de un sujeto como signo de una hepatopatía.

Un ejemplo de un dispositivo para el control no invasivo de la glucemia es un sistema de muestreo de la superficie de la piel como se describe en la patente de EE. UU. 10.143.447 B2 titulada "Skin surface sampling system". Este sistema utiliza un tubo de recogida alargado con un cabezal de muestreo situado en un extremo en contacto con la piel del paciente. Un suministro de líquido absorbe compuestos orgánicos volátiles (COV) y compuestos orgánicos semivolátiles (COSV) de la superficie de la piel y recoge el líquido mezclado en un dispositivo de recogida de muestras. El sistema se hace funcionar situando el cabezal de muestreo en la superficie de la piel y, a continuación, descargando el suministro de líquido a través de un conjunto de ranuras de canales en el cabezal de muestreo que dirigen el líquido mezclado al tubo de recogida. Aunque proporciona una forma potencialmente no invasiva de control del nivel de glucemia, el sistema requiere un sistema de captura de líquido.

A pesar de las ventajas y el progreso logrado por los avances mencionados anteriormente, quedan algunas dificultades técnicas significativas con respecto a la reactividad y la fiabilidad. Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento de control de glucemia sólido y de respuesta rápida.

Sumario de la invención

Este problema se resuelve mediante un procedimiento para determinar de forma no invasiva el nivel de glucemia de un sujeto con los rasgos característicos de la reivindicación 1 y un sistema de control del nivel de glucemia no invasivo configurado para ejecutar dicho procedimiento. Los modos de realización preferentes, que se podrían

realizar de forma aislada o en cualquier combinación arbitraria, se enumeran en las reivindicaciones dependientes.

Como se usan en lo siguiente, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier variación gramatical arbitraria de los mismos se usan de forma no exclusiva. Por tanto, estos términos se pueden referir tanto a una situación en la que, además del rasgo característico introducido por estos términos, no están presentes otros rasgos característicos en la entidad descrita en este contexto como a una situación en la que están presentes uno o más de otros rasgos característicos. Como ejemplo, las expresiones "A tiene B", "A comprende B" y "A incluye B" se pueden referir tanto a una situación en la que, además de B, no está presente ningún otro elemento en A (es decir, una situación en la que A consiste única y exclusivamente en B) como a una situación en la que, además de B, uno o más de otros elementos están presentes en la entidad A, tales como un elemento C, elementos C y D o incluso otros elementos.

En un primer aspecto de la presente invención, se divulga un procedimiento para determinar un nivel de glucemia de un sujeto de forma no invasiva analizando un aliento exhalado u otra emanación gaseosa del sujeto. El procedimiento comprende detectar de forma no invasiva una cantidad de al menos un marcador orgánico volátil en el aliento exhalado del sujeto u otra emanación gaseosa del sujeto como datos de marcador y determinar el nivel de glucemia del sujeto en base a los datos del marcador. El marcador orgánico volátil se selecciona de un grupo de marcadores para los cuales la cantidad del marcador orgánico volátil se correlaciona negativamente con el nivel de glucemia.

Un marcador orgánico volátil, también denominado compuesto orgánico volátil (COV), es una sustancia química orgánica que tiene una presión de vapor alta o más bien un punto de ebullición bajo. Por tanto, los COV son volátiles a temperaturas bastante bajas, tales como a temperatura ambiente, por ejemplo. El cuerpo humano es una fuente importante de COV que se originan en diferentes partes y procesos dentro del cuerpo. Los denominados COV endógenos se originan a partir de procesos metabólicos dentro del cuerpo. Un órgano importante implicado en la generación y transformación de dichos COV endógenos es el hígado. Los COV que se originan en el medio ambiente se denominan COV exógenos, por ejemplo, que se introducen en el cuerpo por medio del aire respirado, el aporte de alimentos o la difusión a través de la piel o que se originan en el microbioma, por ejemplo, el tubo digestivo.

Los COV generados o absorbidos en diversas partes del cuerpo se introducen en la circulación sanguínea y pasan al aliento exhalado mediante el intercambio de gases en los pulmones. Los COV de la piel se originan a partir de la secreción de las glándulas ecrrinas, sebáceas o apocrinas.

Cabe señalar que un COV también puede representar un derivado de un compuesto de interés, es decir, un compuesto que se origina a partir de un proceso endógeno, o un fragmento de un compuesto de interés, formándose dicho fragmento por escisión de la molécula durante el proceso analítico.

Son conocidos diferentes procedimientos para detectar una cantidad de un COV o de una multitud de COV en una muestra de aliento exhalado o de emanación gaseosa. De acuerdo con un primer modo de realización, el marcador orgánico volátil se detecta por medio de espectrometría de masas, es decir, midiendo la denominada proporción masa-carga (m/z) de los compuestos ionizados. En otro modo de realización, los compuestos se detectan usando espectrometría de masas de tiempo de vuelo de reacción de transferencia de protones (PTR-ToF-MS) que comprende la ionización química de los compuestos de la muestra basada en la transferencia de protones. Típicamente, los iones H_3O^+ se usan para la protonación de COV con una afinidad de protones adecuada. La PTR-ToF-MS permite un análisis directo sin preparación de las muestras y con una alta sensibilidad así como una respuesta rápida.

Los procedimientos de detección alternativos para detectar un marcador orgánico volátil de forma ultrarrápida son la espectrometría de masas en tubo de flujo de iones seleccionados (SIFT-MS) o la espectrometría de masas de alta resolución con ionización por electropulverización secundaria (SESI-HRMS).

La muestra de aliento exhalado se captura usando una boquilla, una cánula nasal, un analizador de aliento portátil o cualquier otro dispositivo adecuado para capturar al menos una fracción del aliento exhalado.

Para detectar una cantidad de uno o más marcadores orgánicos volátiles de otra emanación gaseosa, se captura una muestra de la secreción de una o más partes del cuerpo, por ejemplo, de la cabeza, pecho, espalda, axila, cintura, brazo o área genital.

Se entiende que la cantidad detectada de cada marcador orgánico volátil comprende un único valor o una multitud de valores a lo largo del tiempo, en la que cada valor representa una única medición o un promedio de dos o más mediciones. También se entiende que la cantidad del marcador orgánico volátil se determina en valores absolutos o bien en valores relativos, por ejemplo, determinando una cantidad de cambio de la concentración del marcador.

El nivel de glucemia de la persona se puede determinar a partir de la cantidad detectada de uno o más marcadores orgánicos volátiles en el aliento exhalado u otra emanación debido a la correlación entre dichas entidades. Se

entiende que la correlación proporciona valores de glucemia derivados de valores absolutos o relativos de la concentración de marcadores orgánicos volátiles en el aliento de la persona.

De acuerdo con un modo de realización, los datos del marcador se normalizan en base a una señal de referencia, por ejemplo, derivada del aire ambiente o de otro marcador en la misma muestra de aliento exhalado o de otra muestra del aliento de la persona u otra emanación. En otro modo de realización, la configuración para realizar el procedimiento se enseña y/o entrena en base a procesos metabólicos individuales, por ejemplo, creando perfiles individuales para una persona/paciente. Por ejemplo, el entrenamiento implica seleccionar el marcador orgánico volátil de un grupo de marcadores orgánicos volátiles que también comprenden derivados o fragmentos de compuestos endógenos.

Sorprendentemente, se ha demostrado que una correlación negativa entre la cantidad de marcador orgánico volátil y el nivel de glucemia es beneficiosa en particular para la fiabilidad, reactividad y sensibilidad del procedimiento.

La correlación negativa solo se puede lograr mediante compuestos que sí tengan un papel funcional en la respuesta de la insulina. La cantidad de dichos compuestos, es decir, marcadores, en el aliento u otra emanación, son esencialmente independientes de las influencias externas o de las características individuales del paciente.

El marcador orgánico volátil es uno de indol (C_8H_7N), un derivado parcialmente saturado de indol, un derivado completamente saturado de indol y una fracción verdadera de indol.

El indol es un compuesto orgánico heterocíclico aromático de fórmula C_8H_7N . Está ampliamente distribuido en el entorno natural y se puede producir por una variedad de bacterias, tales como *E. coli*, que, normalmente, están presentes en el intestino humano. Además, el indol es el metabolito más abundante producido a partir de la digestión del triptófano. Como muchas bacterias presentes en el intestino humano pueden sintetizar indol a partir de triptófano debido a la enzima triptofanasa, el nivel de indol en el intestino humano es constante.

Asimismo, el indol es una posible molécula de señalización para la estimulación de la proteína similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1), que es necesaria para una respuesta exacta de la insulina. En presencia de glucosa, el indol se difunde a las células intestinales e incrementa la secreción de GLP-1 bloqueando los canales de K^+ . Esto da como resultado una disminución de la concentración de indol en el espacio extracelular, disminución que, a continuación, se observa en el aliento. Tan pronto como descienden los niveles de glucosa extracelular, el indol se difunde fuera de las células de nuevo y se separa de los canales de K^+ . Estos mecanismos reversibles indican que el indol actúa solo como una molécula de señal y no se metaboliza. Un resultado es la progresión inversa del indol en comparación con los niveles de glucemia, es decir, la correlación negativa. Además, dicha correlación permite un control de los niveles de glucemia de forma ultrarrápida, ya que cualquier cambio en la concentración de glucemia se produce simultáneamente con un cambio en la cantidad de indol. Aquí, "simultáneamente" significa que los momentos en los que se produce un cambio en las dos concentraciones están separados por un máximo de cinco minutos.

Un derivado es un compuesto que se deriva de un compuesto similar por una reacción química. Algunos derivados de indol, por ejemplo, aminas C8 alifáticas como ciclohexil-etilamina ($C_8H_{19}N$) u octilamina ($C_8H_{17}N$) o isómeros de las mismas muestran una correlación correspondiente con la glucemia así como la ventaja descrita. Esto también es válido para algunos fragmentos, por ejemplo, bencenos, en los que los fragmentos se denominan productos de fragmentación, es decir, la disociación de iones moleculares energéticamente inestables formados al pasar las moléculas en la cámara de ionización de un espectrómetro de masas. El término "fragmento verdadero" se usa para indicar que dicho fragmento se origina a partir de la disociación del compuesto reivindicado, es decir, el indol.

El indol tiene un peso molecular de $\sim 117,1$ g/mol. Por tanto, cuando se detecta indol por medio de PTR-ToF-MS, la proporción masa-carga después de la transferencia de protones para PTR-ToF-MS es $m/z = 118,1$ debido al H^+ adicional.

Los derivados son, por ejemplo, ciclohexil-etilamina $C_8H_{17}N$ con una proporción masa-carga de $m/z = 128,14$ después de la protonación con H^+ u octilamina $C_8H_{19}N$ con una proporción masa-carga de $m/z = 130,15$ después de la protonación.

Los fragmentos de indol son, por ejemplo, benceno C_6H_6 con una proporción masa-carga de $m/z = 79,055$ después de la protonación con H^+ y C_7H_8 con una proporción masa-carga de $m/z = 93,069$ después de la protonación.

De acuerdo con otro modo de realización, el procedimiento comprende además detectar al menos un marcador orgánico volátil adicional de forma no invasiva en el aliento exhalado u otra emanación gaseosa del sujeto como datos del marcador adicional y determinar el nivel de glucemia del sujeto en base a los datos del marcador y los datos del marcador adicional, en el que la cantidad del marcador orgánico volátil adicional y el nivel de glucemia están correlacionados positivamente.

Según modos de realización alternativos, el marcador orgánico volátil adicional es uno o más de dióxido de

carbono, óxido nítrico, formaldehído, propanol, ácido propanoico, acetona, ácido acético, butanol, ácido butírico, fenol y caprolactama. De forma alternativa, el marcador orgánico volátil adicional es un fragmento o un derivado de uno o más de dióxido de carbono, óxido nítrico, formaldehído, propanol, ácido propanoico, acetona, ácido acético, butanol, ácido butírico, fenol y caprolactama. Aunque los datos del marcador adicional pueden no ser tan exactos y fiables, sí proporcionan información adicional. En un modo de realización, se usan datos del marcador adicional de un marcador orgánico volátil adicional específico para indicar hipoglucemia o hiperglucemia adicionalmente a la determinación del nivel de glucemia.

De acuerdo con otro modo de realización, el procedimiento comprende además detectar de forma no invasiva una cantidad de al menos un marcador orgánico volátil en el aliento exhalado del sujeto así como en otra emanación gaseosa del sujeto como datos del marcador. O bien se detecta la cantidad de los mismos marcadores orgánicos volátiles o de diferentes marcadores orgánicos volátiles en el aliento y la otra emanación gaseosa, respectivamente.

De acuerdo con otro modo de realización, el procedimiento comprende las siguientes etapas: controlar de forma continua la respiración del sujeto durante un periodo de tiempo y detectar de forma no invasiva la cantidad del al menos un marcador orgánico volátil en la respiración del sujeto controlada de forma continua a lo largo del tiempo como los datos del marcador. Además, las alteraciones temporales de una cantidad de al menos un marcador de control se detectan de forma no invasiva en la respiración del sujeto controlada de forma continua a lo largo del tiempo como datos del marcador de control. Se determina una correlación temporal entre los datos del marcador y los datos del marcador de control y se selecciona al menos un segmento de los datos del marcador a lo largo del tiempo que corresponde a un periodo temporal de exhalación en base a la correlación temporal. El nivel de glucemia del sujeto se determina en base al segmento seleccionado de los datos del marcador. Según modos de realización alternativos, el marcador de control es uno de O₂, CO, CO₂, NO, N₂ y H₂O.

De acuerdo con un modo de realización alternativo, el procedimiento comprende además seleccionar al menos un segmento adicional de los datos del marcador a lo largo del tiempo en base a la correlación temporal, en el que el segmento adicional corresponde a un periodo temporal de inhalación. Se determina un valor de blanco en base al segmento adicional y se resta de los datos del marcador antes de determinar el nivel de glucemia del sujeto.

Como la respiración es un proceso cíclico, el marcador de control permite controlar dicha secuencia cronológica y distinguir periodos de exhalación y periodos de inhalación. La correlación de los datos de control con los datos del marcador permite seleccionar uno o más segmentos de los datos del marcador correspondientes a un periodo deseado de los ciclos de respiración. Mientras que el aliento exhalado contiene COV que se originan a partir de procesos endógenos, la muestra de gas derivada de periodos temporales correlacionados con la inhalación proporciona información básica y, por ejemplo, se usa para derivar un valor de blanco.

En un modo de realización alternativo para derivar un valor de blanco, el procedimiento comprende detectar una cantidad de al menos un marcador orgánico volátil en una muestra de referencia gaseosa de forma no invasiva como datos de referencia, determinar un valor de blanco en base a los datos de referencia y restar el valor de blanco de los datos del marcador antes de determinar el nivel de glucemia del sujeto. Según otro modo de realización, la muestra gaseosa de referencia contiene aire ambiente.

De acuerdo con otro modo de realización, un sistema de control del nivel de glucemia no invasivo para ejecutar el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes comprende un sistema de detección de marcador orgánico volátil configurado para detectar una cantidad del marcador orgánico volátil en una muestra como datos del marcador, un miembro de distribución de vapor configurado para poner una muestra de aliento exhalado u otra emanación gaseosa de un sujeto en contacto con el sistema de detección de marcador orgánico volátil y una unidad de procesamiento configurada para determinar el nivel de glucemia del sujeto en base a los datos del marcador.

Estas y otras ventajas, efectos, rasgos característicos y objetivos del concepto según la invención se comprenderán mejor a partir de la descripción que sigue

Breve descripción de los dibujos

Las ventajas, efectos, rasgos característicos y objetivos distintos de los expuestos anteriormente resultarán más fácilmente evidentes cuando se considere la descripción detallada a continuación. En la descripción, se hace referencia a los dibujos adjuntos que forman parte de la misma y en los que se muestra a modo de ilustración, sin limitación, modos de realización del concepto según la invención. Los modos de realización se representan esquemáticamente y los caracteres de referencia correspondientes indican partes correspondientes a lo largo de las varias vistas de los dibujos.

Sin embargo, se debe entender que la descripción de modos de realización ejemplares que sigue no pretende limitar el concepto según la invención a las formas particulares divulgadas, sino que, por el contrario, la intención es abarcar ventajas, efectos, rasgos característicos y objetivos que se encuentran dentro del alcance del mismo como

se define por las reivindicaciones a continuación. En particular, se pueden realizar diferentes modos de realización de forma aislada, así como en cualquier combinación factible arbitraria, como advertirá el experto en la técnica.

La siguiente descripción se refiere a los siguientes dibujos, en los que:

Fig. 1 un diagrama de flujo del procedimiento según la invención para determinar un nivel de glucemia de un sujeto de forma no invasiva analizando aliento exhalado u otra emanación gaseosa del sujeto,

Fig. 2 una sección transversal esquemática de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo de reacción de transferencia de protones,

Fig. 3 muestra una correlación entre el nivel de glucemia de una persona y la cantidad de indol en el aliento exhalado de la persona después del aporte de glucosa,

Fig. 4 una correlación entre el nivel de glucemia y la cantidad de diferentes COV en el aliento exhalado después del aporte de glucosa,

Fig. 5 una correlación entre el nivel de glucemia y la cantidad de diferentes COV en el aliento exhalado después del aporte de lactulosa,

Fig. 6 una correlación entre el nivel de glucemia y la cantidad de indol en el aliento exhalado después del aporte de lactulosa.

Descripción de modos de realización ejemplares

La fig. 1 representa un diagrama de flujo de un procedimiento para determinar un nivel de glucemia de un sujeto de forma no invasiva analizando un aliento exhalado u otra emanación gaseosa del sujeto. Comprendiendo el procedimiento al menos una primera etapa 1 de detectar de forma no invasiva una cantidad de al menos un marcador orgánico volátil en el aliento exhalado del sujeto u otra emanación gaseosa del sujeto como datos de marcador y una segunda etapa 2 de determinar el nivel de glucemia del sujeto en base a los datos del marcador. El al menos un marcador orgánico volátil detectado en la etapa 1 se selecciona de un grupo de marcadores para los cuales la cantidad del marcador orgánico volátil se correlaciona negativamente con el nivel de glucemia. El marcador orgánico volátil es uno de indol (C_8H_7N), un derivado parcialmente saturado de indol, un derivado completamente saturado de indol y una fracción verdadera de indol.

La fig. 2 muestra una sección transversal esquemática de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo de reacción de transferencia de protones (PTR-ToF-MS) 10 como un ejemplo de un dispositivo adecuado para llevar a cabo la etapa 1, es decir, para detectar la cantidad de diferentes COV en un muestra, tal como aliento exhalado.

El espectrómetro de masas que se muestra 10 consiste en una fuente de iones 12, un tubo de desviación 14, una guía de iones de cuadrupolo 16 y un analizador de masas de tiempo de vuelo de reflectrón 18. Se introduce vapor de agua en la fuente de iones 12 a través de una entrada de vapor de agua 20 y se generan iones de hidronio (H_3O^+) a partir del vapor de agua mediante una descarga de cátodo hueco. La fuente de iones 12 comprende además una salida de exceso de vapor de agua 22. En el tubo de desviación 14, los iones de hidronio reaccionan en una reacción de transferencia de protones con analitos, como el marcador orgánico volátil que se va a detectar, de una muestra, es decir, aliento exhalado del sujeto que se inyecta a través de una entrada de gas de muestra 24. En el modo de realización representado, dichos analitos protonados se dirigen hacia el analizador de masas 18 a través de una guía de iones de cuadrupolo de dos partes 16. En el analizador de masas de tiempo de vuelo de reflectrón 18, los analitos ionizados se aceleran de modo que todos los iones tengan la misma energía cinética y se puedan separar de acuerdo con su proporción masa a carga m/z por medio de una medición del tiempo de vuelo.

En la fig. 3, se representa un gráfico que muestra los niveles de glucemia BGL de una persona a lo largo del tiempo, así como la cantidad del COV indol en el aliento exhalado de la persona a lo largo del tiempo. Durante el periodo de tiempo representado, la persona comenzó en ayunas (sin aporte de alimentos durante las ocho horas previas) con un nivel de glucemia BGL de aproximadamente 90 mg/dl e ingirió cantidades predefinidas de glucosa en dos momentos diferentes indicados por las líneas verticales.

Después de cada aporte de glucosa (indicado por líneas verticales), el nivel de glucemia BGL se eleva bruscamente hasta un valor máximo antes de comenzar a disminuir de nuevo. De forma paralela al incremento del nivel de glucemia BGL, la cantidad del COV indol en el aliento de la persona disminuye y, con la disminución del nivel de glucemia BGL, la cantidad del COV indol comienza a elevarse de nuevo. Por tanto, el nivel de glucemia BGL y la cantidad del COV indol se correlacionan negativamente.

En la fig. 4, se representa un gráfico que muestra los niveles de glucemia BGL de una persona a lo largo del tiempo como en la fig. 3 y la cantidad de otros marcadores orgánicos volátiles COV en el aliento exhalado de la persona a lo largo del tiempo.

A diferencia del indol, los otros marcadores orgánicos volátiles COV que se muestran en este gráfico presentan una correlación positiva con la elevación del nivel de glucemia BGL. Asimismo, la disminución de dichos otros marcadores orgánicos volátiles se produce significativamente antes que la disminución del nivel de glucemia.

5 Las figs. 5 y 6 representan la correlación entre el nivel de glucemia y la cantidad de diferentes compuestos orgánicos volátiles en el aliento exhalado después del aporte de lactulosa. La lactulosa es un disacárido que consiste en D-galactosa y fructosa y no es metabolizado, es decir, digerido, por el organismo humano. En cambio, las bacterias intestinales lo metabolizan. En consecuencia, el nivel de glucemia BGL no se ve afectado por el
10 aporte de lactulosa, sino que permanece constante en alrededor de 95 mg/dl. Una línea vertical indica el acontecimiento de aporte de lactulosa en las figuras.

15 Como se puede observar en la fig. 5, los otros marcadores orgánicos volátiles COV sí muestran una correlación, es decir, un incremento considerable correlacionado con el acontecimiento del aporte de lactulosa. Por tanto, estos marcadores orgánicos volátiles se originan al menos en parte a partir del metabolismo de las bacterias intestinales y no se correlacionan directamente con el metabolismo de la glucemia. Por lo tanto, la cantidad de estos otros marcadores orgánicos no es óptima para el control de la glucemia, ya que se puede ver afectada por influencias externas.

20 Sin embargo, la cantidad del COV indol en el aliento de la persona no se ve afectada por el aporte de lactulosa, es decir, permanece constante como el nivel de glucosa, como se puede observar en la fig. 6. Por tanto, el indol no está relacionado con el metabolismo de las bacterias intestinales sino con el metabolismo de la glucosa y, como tal, es un biomarcador adecuado para el control de la glucosa, no contaminado por influencias externas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento implementado por ordenador para determinar un nivel de glucemia de un sujeto de forma no invasiva mediante analizando un aliento exhalado u otra emanación gaseosa del sujeto, que comprende:

- detectar de forma no invasiva una cantidad de al menos un marcador orgánico volátil en el aliento exhalado del sujeto u otra emanación gaseosa del sujeto como datos del marcador;
- determinar el nivel de glucemia del sujeto en base a los datos del marcador;
- en el que el marcador orgánico volátil se selecciona de un grupo de marcadores para los cuales la cantidad del marcador orgánico volátil se correlaciona negativamente con el nivel de glucemia

caracterizado porque

el marcador orgánico volátil es uno de indol (C_8H_7N), un derivado parcialmente saturado de indol, un derivado completamente saturado de indol y una fracción verdadera de indol.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad del marcador orgánico volátil se detecta por espectrometría de masas.

3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende además:

- detectar de forma no invasiva al menos un marcador orgánico volátil adicional en el aliento exhalado o la otra emanación gaseosa del sujeto como datos del marcador adicional,
- determinar el nivel de glucemia del sujeto en base a los datos del marcador y los datos del marcador adicional,
- en el que el marcador orgánico volátil adicional se selecciona de un grupo de marcadores para los cuales la cantidad del marcador orgánico volátil se correlaciona positivamente con el nivel de glucemia.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el marcador orgánico volátil adicional es uno o más de dióxido de carbono, óxido nítrico, formaldehído, propanol, ácido propanoico, acetona, ácido acético, butanol, ácido butírico, fenol y caprolactama.

5. El procedimiento de la reivindicación 3 o 4, en el que el marcador orgánico volátil adicional es un derivado o un fragmento de uno o más de dióxido de carbono, óxido nítrico, formaldehído, propanol, ácido propanoico, acetona, ácido acético, butanol, ácido butírico, fenol y caprolactama.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende además:

- detectar de forma no invasiva una cantidad de al menos un marcador orgánico volátil en el aliento exhalado del sujeto así como en la otra emanación gaseosa del sujeto como datos del marcador.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende:

- controlar de forma continua la respiración del sujeto durante un periodo de tiempo,
- detectar de forma no invasiva la cantidad del al menos un marcador orgánico volátil en la respiración del sujeto controlada de forma continua a lo largo del tiempo como datos del marcador,
- detectar de forma no invasiva las alteraciones temporales de una cantidad de al menos un marcador de control en la respiración del sujeto controlada de forma continua a lo largo del tiempo como datos del marcador de control,
- determinar una correlación temporal entre los datos del marcador y los datos del marcador de control,
- seleccionar al menos un segmento de los datos del marcador a lo largo del tiempo correspondiente a un periodo temporal de exhalación en base a la correlación temporal y
- determinar el nivel de glucemia del sujeto en base al segmento seleccionado de los datos del marcador.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el marcador de control es uno de O_2 , CO , CO_2 , NO , N_2 y

H₂O.

9. El procedimiento de la reivindicación 7 u 8, en el que el procedimiento comprende:

- 5 - seleccionar al menos un segmento adicional de los datos del marcador a lo largo del tiempo correspondiente a un periodo temporal de inhalación en base a la correlación temporal,
- determinar un valor de blanco basado en el segmento adicional y

10 - restar el valor de blanco de los datos del marcador antes de determinar el nivel de glucemia del sujeto.

10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende:

15 - detectar de forma no invasiva una cantidad de al menos un marcador orgánico volátil en una muestra gaseosa de referencia como datos de referencia,

 - determinar un valor de blanco en base a los datos de referencia y

20 - restar el valor de blanco de los datos del marcador antes de determinar el nivel de glucemia del sujeto.

11. Un sistema de control del nivel de glucemia no invasivo para ejecutar el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:

25 - un sistema de detección de marcadores orgánicos volátiles configurado para detectar una cantidad del marcador orgánico volátil en una muestra como datos del marcador,

 - un miembro de distribución de vapor configurado para poner una muestra de aliento exhalado u otra emanación gaseosa de un sujeto en contacto con el sistema de detección de marcadores orgánicos volátiles y

30 - una unidad de procesamiento configurada para determinar el nivel de glucemia del sujeto en base a los datos del marcador.

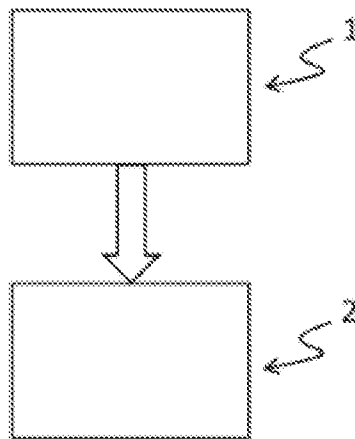


Fig. 1

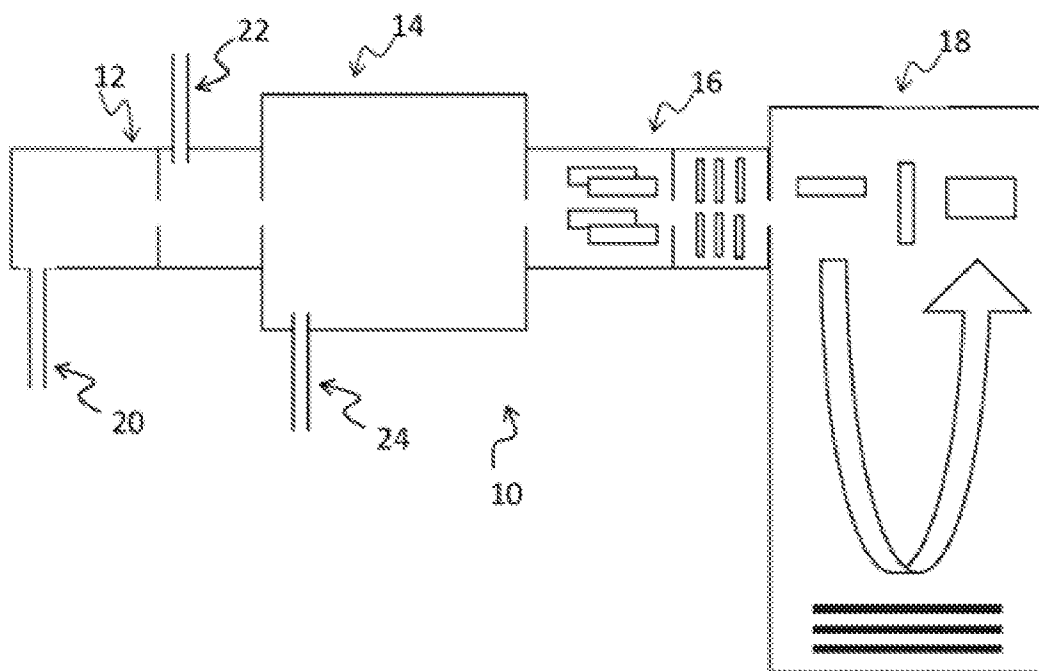


Fig. 2

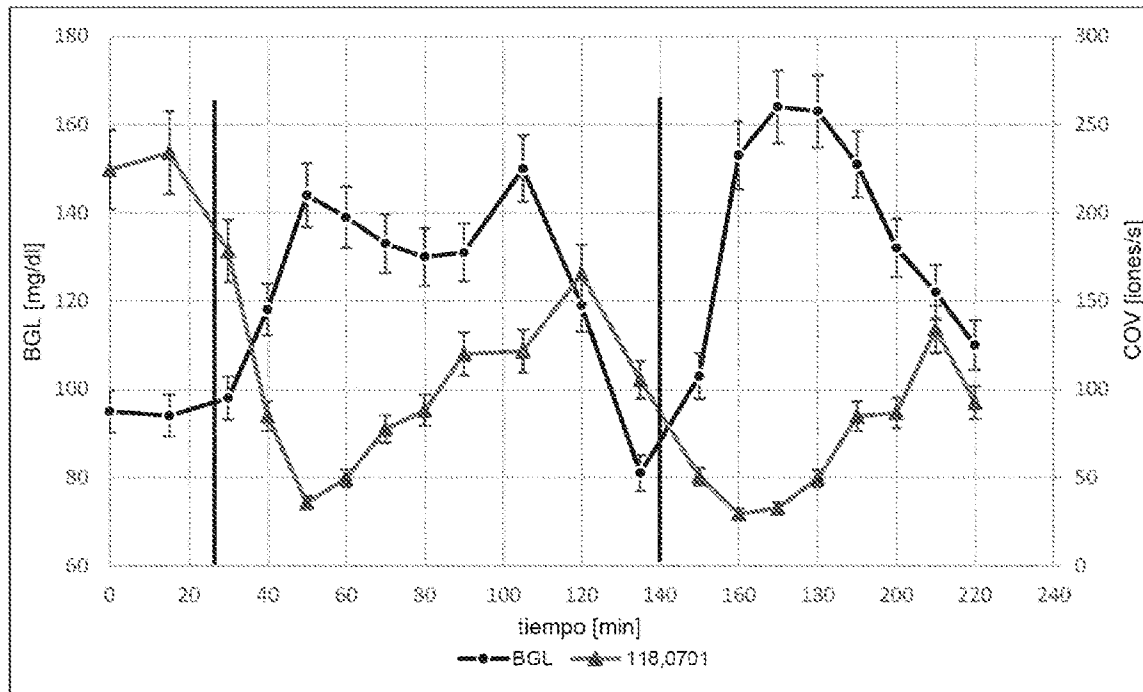


Fig. 3

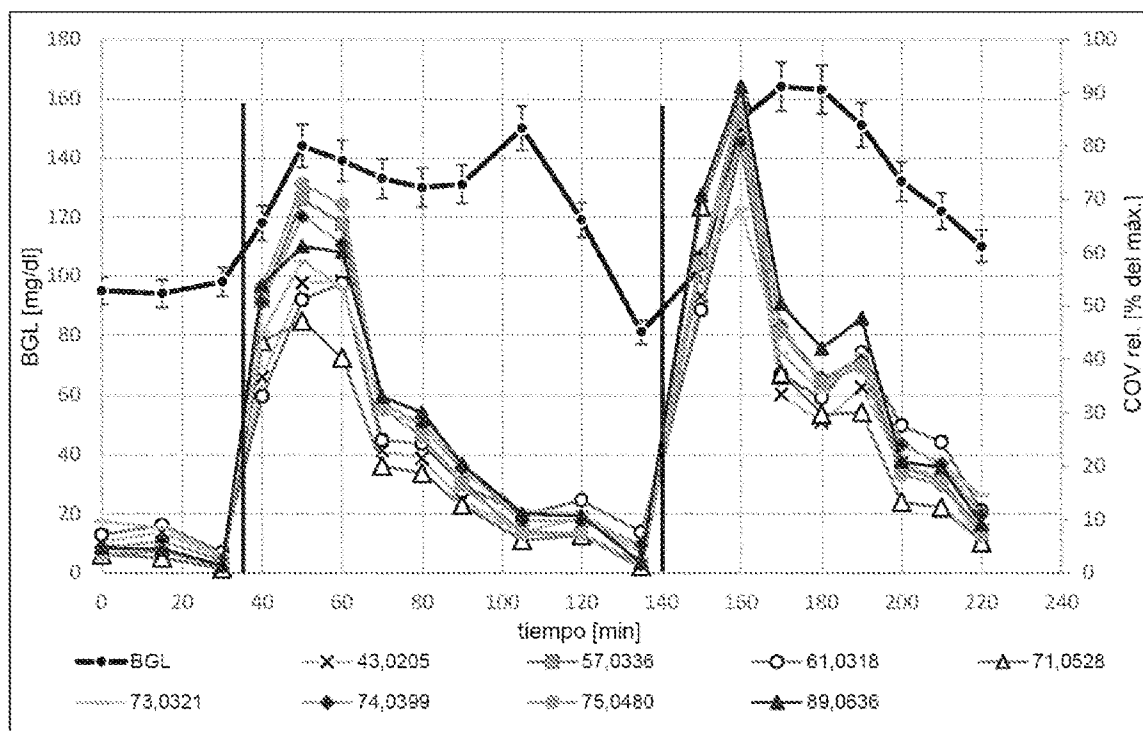


Fig. 4

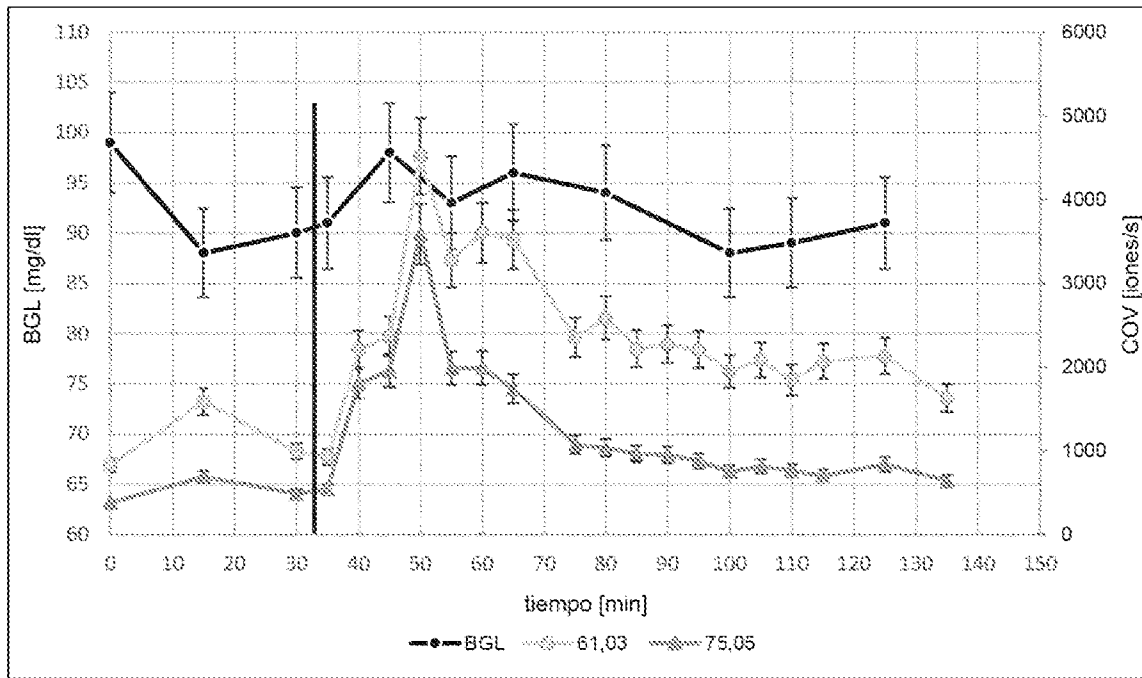


Fig. 5

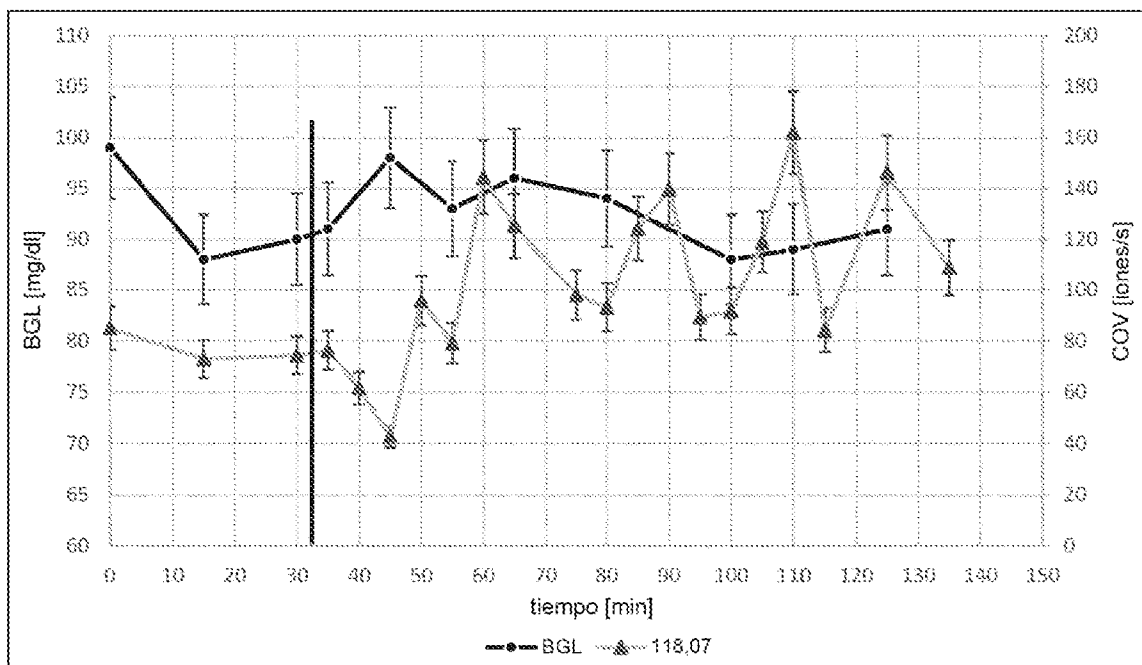


Fig.6