



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 906**

51 Int. Cl.:
G01N 21/65 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06742386 .3**
96 Fecha de presentación : **23.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1889040**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Dispositivo de medición para determinación de glucosa no invasiva por espectrometría Raman.**

30 Prioridad: **26.05.2005 DE 10 2005 024 511**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es:
Hermsdorfer Institut für Technische Keramik e.V.
Michael-Faraday-Strasse 1
07629 Hermsdorf, DE

72 Inventor/es: **Arnold, Michael**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 314 906 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de medición para determinación de glucosa no invasiva por espectrometría Raman.

5 La invención se refiere a un dispositivo de medición para la determinación no invasiva de glucosa por espectrometría Raman, que contiene una fuente de radiación láser para proporcionar una radiación de excitación modulada, dirigida a una sección de tejido, un dispositivo receptor con un elemento de dispersión de longitud de onda para recibir una radiación Raman emitida por la sección de tejido, que contiene la información acerca del contenido en glucosa y un dispositivo de evaluación conectado con el dispositivo receptor.

10 De manera conocida, las mediciones por espectrometría Raman son adecuadas para la determinación no invasiva de glucosa, ya que las señales Raman producidas por el efecto de dispersión inelástico, con desplazamiento de frecuencia positivo y negativo igual, de la glucosa en la sangre todavía presentan una intensidad suficiente para poder determinar una clara dependencia de concentración de la intensidad según la ley de Lambert-Beer.

15 Resulta ventajoso en una determinación no invasiva de glucosa, que pueda prescindirse de una toma de sangre incómoda y problemática para hemofílicos. El procedimiento puede realizarse tanto de manera ambulante como en la clínica.

20 Una sonda de fibra óptica conocida, adecuada para la medición de radiación Raman según el documento DE 44 33 305 A1, utiliza en el extremo en el lado de la sonda fibras dispuestas en paralelo y simétricamente centradas y un menisco concéntrico como ventana de entrada y salida. Si bien partes de radiación de la radiación de excitación reflejadas en el menisco no llegan a la fibra receptora prevista para la detección de la radiación dispersada, esto no se aplica sin embargo a partes de radiación reflejadas de vuelta de manera no dispersada en otra parte de la radiación de excitación.

25 Por el documento US 5 553 616 se conoce enfocar radiación de diodos láser a un dedo fijado en un cilindro de posicionamiento y dirigir la radiación dispersada a través de un complicado sistema de espejos y una lente óptica mediante un filtro de banda eliminada a un elemento de dispersión de longitud de onda, a continuación del cual está conectado un receptor. Resulta desventajoso que los filtros de banda eliminada requieran radiación suficientemente colimada para poder trabajar con un buen rendimiento. Puesto que los filtros de banda eliminada presentan además una elevada dependencia de la temperatura, no se excluyen irrupciones de la luz Rayleigh. Es desventajosa además la falta de ajuste a una línea Raman específica. Puesto que no aparecen todas las líneas Raman en cualquier caso, pueden producirse fallos.

30 Es objetivo de la invención separar la radiación de excitación necesaria para mediciones por espectrometría Raman para la determinación no invasiva de glucosa, con ayuda de medidas técnicas sencillas, de la radiación de medición.

35 Según la invención este objetivo se alcanza con el dispositivo de medición para la determinación no invasiva de glucosa por espectrometría Raman del tipo mencionado al inicio porque la radiación de excitación, distribuida por un anillo circular, está dirigida a un reflector en forma de envoltura cilíndrica con una superficie reflectante dirigida hacia dentro, que encierra coaxialmente un eje óptico, en el que se sitúa un foco para la radiación de excitación distribuida por el anillo circular, y porque una superficie de entrada de haz del dispositivo receptor prevista para el establecimiento de un contacto directo con la superficie de la sección de tejido, presenta en el eje óptico una distancia predeterminada respecto al foco, con lo cual el foco se sitúa en caso de contacto de la superficie de entrada de haz con la superficie de la sección de tejido en el interior del tejido y la superficie de entrada de haz en un espacio libre de radiación de excitación.

40 El haz láser de excitación proporcionado por la fuente de radiación láser puede, o bien como sección radiante continua, o descompuesta en haces individuales, distribuirse como secciones radiantes distanciadas unas de otras en un anillo circular y se dirige a continuación con profundidad de penetración ajustable a un punto de excitación dentro de la sección de tejido, preferiblemente a la yema de los dedos, cuya sangre capilar presenta concentraciones de azúcar en sangre representativas.

45 Para la distribución de la radiación de excitación en el anillo circular son posibles diferentes soluciones técnicas. En una primera variante es adecuado para ello un divisor de haz múltiple óptico, que genera secciones radiantes distanciadas unas de otras. Una sección radiante continua distribuida por el anillo circular puede proporcionarse por ejemplo con un tubo capilar de fibras, en el que se introduce la radiación de excitación, guiándose la radiación de excitación en primer lugar coaxialmente al eje óptico y desviándose después hacia el eje óptico.

50 Una configuración preferida de la invención prevé para la selección de la luz dispersa Raman una rejilla de difracción en diente de sierra (*blaze*), a continuación de la cual se conecta un primer receptor.

55 Si la superficie de entrada de haz se forma por el lado frontal de una fibra óptica, la rejilla de difracción en diente de sierra puede ponerse en contacto óptico de manera sencilla con la superficie de salida de haz de la fibra óptica.

60 Un segundo receptor óptico, al que está dirigida la radiación de una fuente de radiación de calibración, está previsto como receptor de calibración.

ES 2 314 906 T3

Ambos receptores están unidos en el lado de salida con un amplificador diferencial, al que está conectado un dispositivo de visualización con un convertidor A/D preferiblemente integrado para representar una señal de interconexión digitalizada.

5 De manera ventajosa se aplica la radiación de excitación de longitud de onda en el intervalo alrededor de 660 nm, ya que la hemoglobina y otros componentes de coloración de la sangre rojos del tipo de la porfirina apenas absorben a 660 nm y por tanto son a esta longitud de onda muy dispersantes. Por otro lado, la luz visible de baja frecuencia se dispersa muy poco, con lo cual pueden suprimirse en gran medida otros fenómenos de dispersión de color que aparecen, además del efecto Raman. También se clasifican aquí otras variantes de hemoglobina temporales (oxi(red),
10 oxi(ox), carboxi(red), carboxi(ox) o ciano).

El punto de absorción para la radiación que ha de medirse se encuentra en un espacio que está libre en gran medida de radiación de excitación, de modo que ésta no puede llegar al canal receptor. Puesto que, por tanto, sólo se recibe radiación dispersa en forma de radiación Rayleigh y radiación Raman, no son necesarias en el canal receptor medidas
15 adicionales para separar la radiación de excitación, con lo cual la radiación dispersa puede absorberse de manera sencilla directamente con una fibra óptica. Debido a las medidas según la invención no se evalúa la luz dispersa que aparece accidentalmente, sino exclusivamente luz dispersa no paralela. Gracias a la distancia siempre constante entre el foco y la superficie de entrada de haz, la sección de tejido está integrada siempre en una unidad de espectrómetro, con lo cual se eliminan interferencias térmicas con otra longitud de onda.

20 La invención se explicará más detalladamente a continuación mediante el dibujo esquemático. Muestran:

la figura 1, una primera estructura óptica, con la que se dirige radiación de excitación a una sección de tejido y se absorbe radiación de medición

25 la figura 2, una segunda estructura óptica, con la que se dirige radiación de excitación a una sección de tejido y se absorbe radiación de medición

la figura 3, un tubo capilar de fibra de desviación de haz

30 la figura 4, un monocromador para la selección de radiación Raman a partir de la radiación de medición con dispositivo de evaluación conectado

La estructura representada en las figuras 1 y 2 del dispositivo de medición según la invención comprende como
35 fuente de radiación para proporcionar una radiación A de excitación preferiblemente un láser 1 sólido bombeado por diodos, que emite con una longitud de onda de 671 nm y un diámetro de haz de 1 mm - 1,5 mm pulsos con una longitud de pulso de 100 ns. También son adecuados otros emisores láser pulsados en el intervalo alrededor de 660 nm, suponiendo que una longitud de coherencia demasiado baja no tenga efectos negativos. Mediante un tubo 2 capilar de fibra (figuras 1 y 3) o un divisor 3 de haz múltiple óptico (figura 2) se distribuye la radiación A de excitación en un
40 anillo circular de manera continua o en secciones discretas y se dirige a un reflector 4 en forma de envoltura cilíndrica con una superficie 5 reflectante dirigida hacia dentro.

El tubo 2 capilar de fibra rodea según la figura 3 dos fibras 2.1 y 2.2 ópticas dispuestas una detrás de otra, de las que una primera presenta una zona 2.3 de desacoplamiento de haz cónica, a través de la cual llega la radiación A de excitación al tubo 2 capilar de fibra, en el que se produce un guiado de haz coaxialmente al eje O-O óptico. Una
45 superficie 2.4 final de desviación de haz dirige la radiación A de excitación hacia el eje O-O óptico, de modo que se distribuye en un anillo circular. Una escotadura 2.5 cónica adecuada en la zona final de la segunda fibra 2.2 óptica se encarga a este respecto de un mantenimiento de la dirección del haz tras el desvío hacia el eje O-O óptico.

50 La superficie 5 reflectante rodea coaxialmente un eje O-O óptico, en el que se sitúa un foco F para la radiación A de excitación distribuida por el anillo circular. A lo largo del eje O-O óptico, que coincide con una normal de superficie sobre una superficie en el lado frontal que sirve como superficie SEF de entrada de haz de una fibra 6 receptora, el foco F tiene una distancia F-SEF fija predeterminada de por ejemplo 3 mm - 5 mm con respecto a la superficie SEF de entrada de haz.

55 Si la superficie SEF de entrada de haz se coloca durante la medición directamente sobre una sección 7 de tejido, preferiblemente se coloca sobre las yemas de los dedos, el foco F se sitúa en el interior del tejido.

La luz dispersa Raman de interés para la determinación de glucosa se separa, mediante una rejilla 8 de difracción
60 en diente de sierra conectada a continuación de la fibra 6 receptora, de la luz dispersa Rayleigh. Con una longitud de onda de excitación de por ejemplo 660 nm, las líneas Stokes se sitúan con números de onda de 16273 cm^{-1} y 18458 cm^{-1} , las líneas anti-Stokes con 12256 cm^{-1} y 14031 cm^{-1} .

El monocromador 9 previsto en el dispositivo de medición y representado en la figura 4 (rodeado por líneas discontinuas), que está compuesto por la rejilla 8 de difracción en diente de sierra, dos espejos 10, 11 de desviación
65 ajustables y un primer receptor 12 funciona sin filtro de banda eliminada, ya que la radiación M de medición que sale de la fibra 6 receptora no contiene ninguna parte de la radiación A de excitación que incide de manera no axial en ángulo oblicuo, sino junto a la radiación Raman sólo radiación Rayleigh.

ES 2 314 906 T3

Aparte del primer receptor 12 está previsto un segundo receptor 13 para la calibración específica de la longitud de onda y la intensidad, al que la radiación de una fuente 14 de radiación de calibración se dirige a través de un colimador 15, un filtro 16 y un espejo 17 de desviación.

5 Las señales de salida proporcionadas por ambos receptores 12, 13 se llevan a través de dos seguidores 18, 19 de tensión con una amplificación respectiva $V = + 1$ y resistencias 20, 21 de entrada a un amplificador 22 diferencial, que está unido con un dispositivo 23 de visualización, como por ejemplo una pantalla de barras con convertidor A/D preferiblemente integrado para la digitalización de la señal de interconexión.

10 Una CPU 24 establece dos tareas básicas lógicas para un dispositivo 25 de alimentación de corriente, al que están conectados los dos receptores 12, 13, el láser 1 sólido y la fuente 14 de radiación de calibración. Por un lado, la potencia de radiación de la fuente 14 de radiación de calibración se adapta a la de la radiación M de medición con ayuda de las señales proporcionadas por los receptores 12, 13 a través de un circuito de tres canales. Por otro lado, el láser 1 sólido se controla a través de una excitación de un excitador láser no representado en función de tiempos de
15 medición establecidos clínicamente.

Además, la CPU 24 puede conectarse por ejemplo a través de una interfaz USB con un ordenador 26, para efectuar una calibración a través de ambos espejos 10, 11 de desviación ajustables.

20 Si la rejilla 8 de difracción en diente de sierra forma la primera zona activa del primer receptor 12 configurado como fotodetector de silicio, la superficie de la piel puede ponerse prácticamente también en contacto directo con el primer receptor 12.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de medición para la determinación no invasiva de glucosa por espectrometría Raman, que contiene una fuente (1) de radiación láser para proporcionar radiación de excitación modulada, dirigida a una sección (7) de tejido, un dispositivo (12) receptor con un elemento (8) de dispersión de longitud de onda para la recepción de una radiación Raman emitida por la sección de tejido, que contiene la información acerca del contenido en glucosa y un dispositivo de evaluación conectado con el dispositivo receptor, **caracterizado** porque la radiación (A) de excitación dirige, distribuida por un anillo circular, a un reflector (4) en forma de envoltura cilíndrica con superficie (5) reflectante dirigida hacia dentro, que rodea coaxialmente un eje (O-O) óptico, en el que se sitúa un foco (F) para la radiación (A) de excitación distribuida por el anillo circular, y porque una superficie (SEF) de entrada de haz prevista para el establecimiento de un contacto directo con la superficie de la sección (7) de tejido del dispositivo receptor presenta una distancia predeterminada respecto al foco (F) en el eje (O-O) óptico, con lo cual el foco (F) en caso de contacto de la superficie (SEF) de entrada de haz con la superficie de la sección (7) de tejido se sitúa en el interior del tejido y la superficie (SEF) de entrada de haz en un espacio libre de radiación de excitación.

2. Dispositivo de medición según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la radiación (A) de excitación distribuida por un anillo circular está compuesta por secciones radiantes distanciadas unas de otras de la radiación (A) de excitación descompuesta en haces individuales.

3. Dispositivo de medición según la reivindicación 2, **caracterizado** porque para crear las secciones radiantes distanciadas unas de otras, distribuidas por el anillo circular está previsto un divisor (3) de haz múltiple óptico.

4. Dispositivo de medición según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la radiación de excitación está distribuida de manera continua por un anillo circular.

5. Dispositivo de medición según la reivindicación 4, **caracterizado** porque para crear la sección radiante continua distribuida por el anillo circular está previsto un tubo (2) capilar de fibra, que rodea dos fibras (2.1, 2.2) ópticas dispuestas una detrás de otra, de las que una primera presenta una zona (2.3) de desacoplamiento de haz cónica, a través de la que la radiación (A) de excitación llega al tubo (2) capilar de fibra, en el que se produce un guiado de haz coaxialmente al eje O-O óptico y que presenta una superficie (2.4) final de desviación de haz, que desvía la radiación (A) de excitación hacia el eje O-O óptico, de modo que se distribuye en un anillo circular.

6. Dispositivo de medición según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el dispositivo receptor comprende un primer receptor (12), que está dispuesto a continuación de una rejilla (8) de difracción en diente de sierra que sirve para la selección de la luz dispersa Raman.

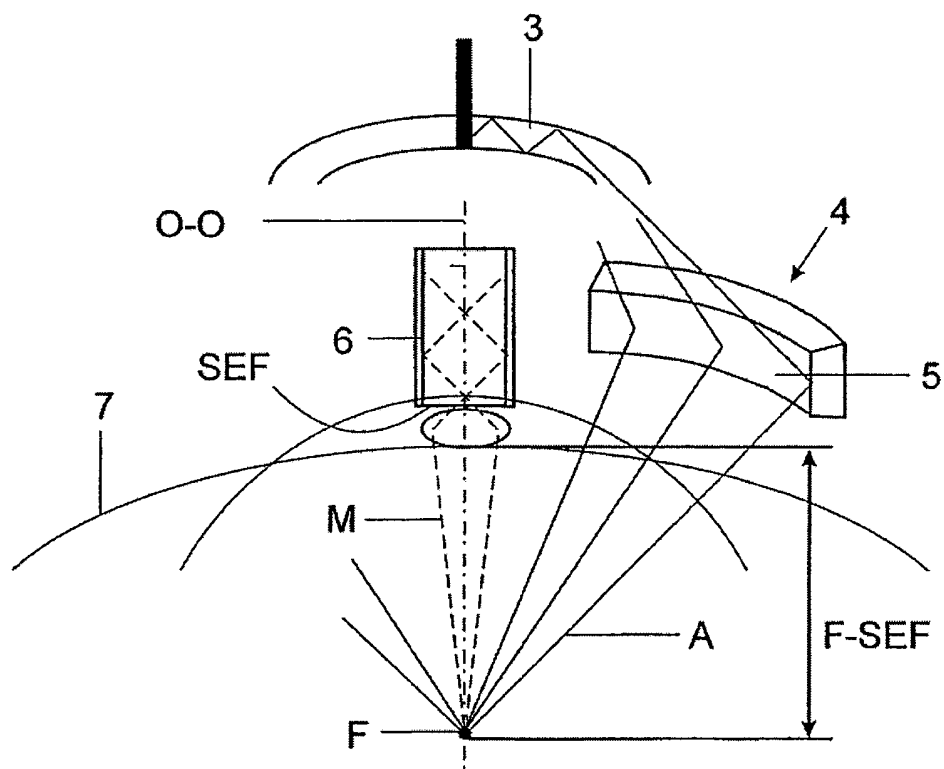
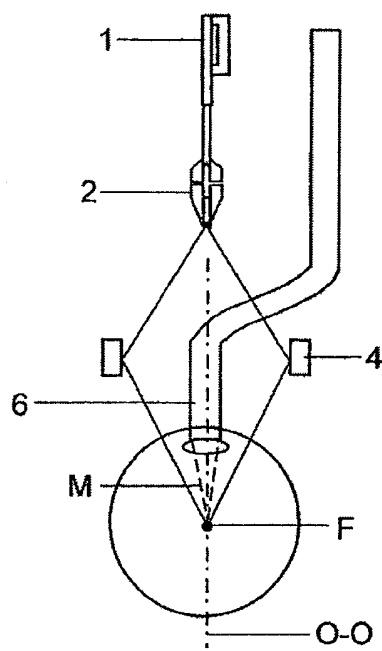
7. Dispositivo de medición según la reivindicación 6, **caracterizado** porque la superficie (SEF) de entrada de haz está formada por el lado frontal de una fibra óptica, que está en contacto óptico con la rejilla (8) de difracción en diente de sierra.

8. Dispositivo de medición según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque está previsto un segundo receptor (13) óptico como receptor de calibración, al que se dirige la radiación de una fuente (14) de radiación de calibración.

9. Dispositivo de medición según la reivindicación 8, **caracterizado** porque ambos receptores (12, 13) están conectados en el lado de salida a través de los seguidores (18, 19) de tensión con un amplificador (22) diferencial, al que está conectado un dispositivo (23) de visualización con convertidor A/D integrado para la representación de una señal de interconexión digitalizada.

10. Dispositivo de medición según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque como fuente de radiación láser está previsto un láser (1) sólido bombeado por diodos, que proporciona radiación (A) de excitación con una longitud de onda de 671 nm.

11. Dispositivo de medición según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque como fuente de radiación láser está previsto un emisor láser pulsado, que proporciona radiación (A) de excitación con una longitud de onda de 660 nm.



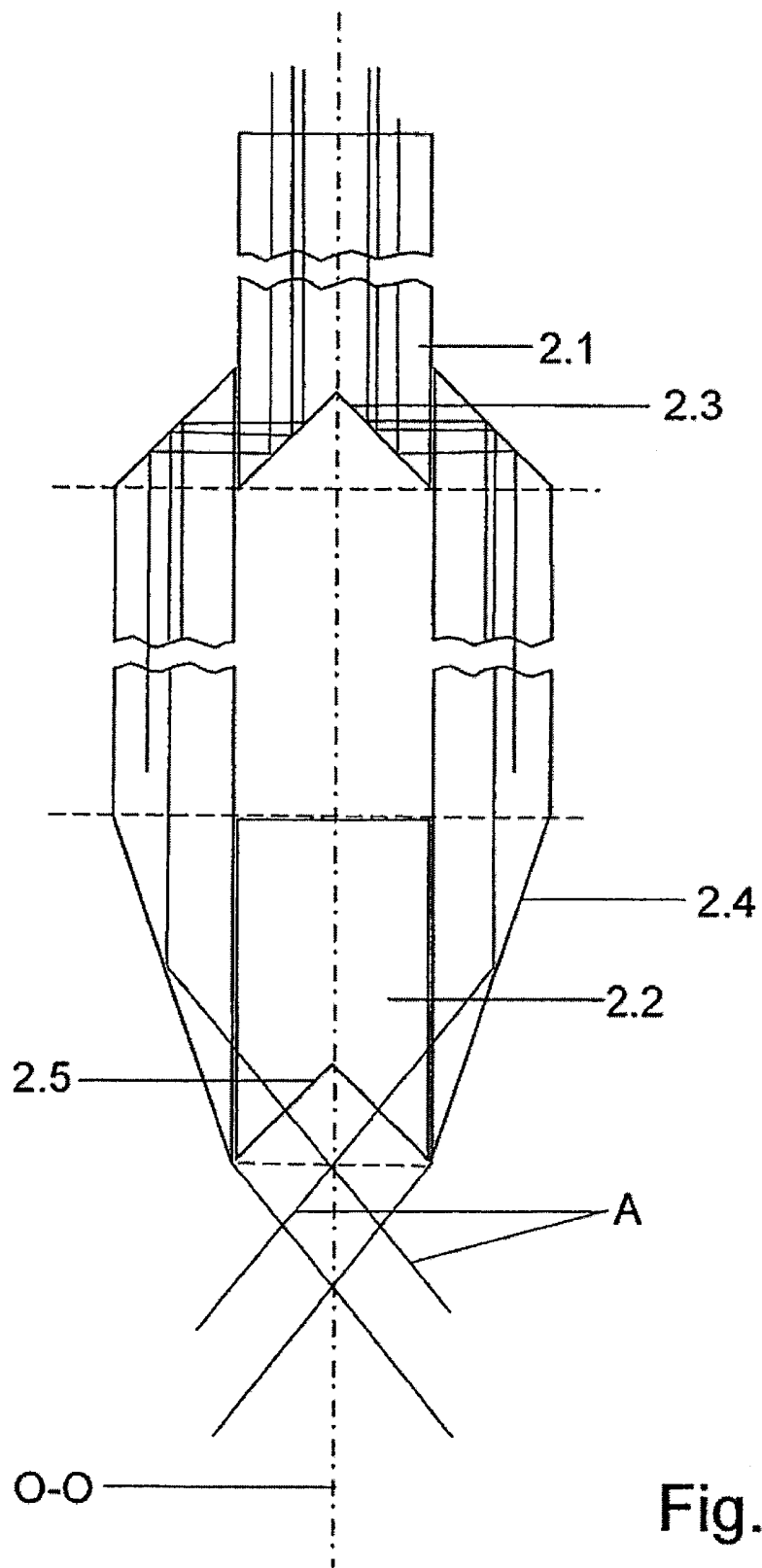


Fig. 3

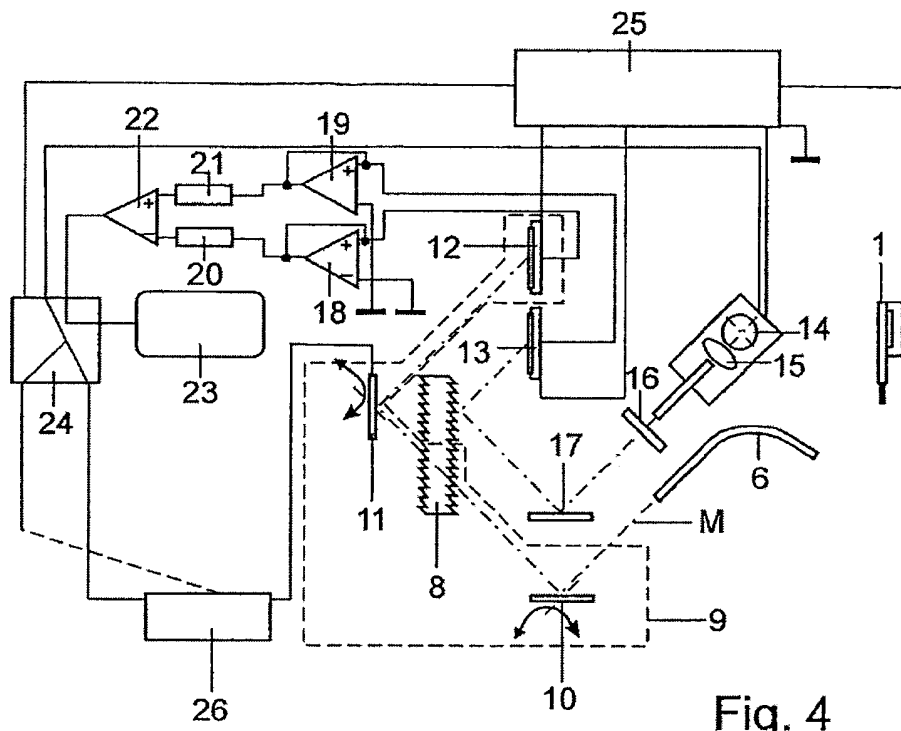


Fig. 4