

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 247693 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **443399**

(22) Data zgłoszenia: **2023.01.02**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.12.18 BUP 51/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.08.25 WUP 34/2025**

(51) MKP:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

G06N 3/02 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**ADVANCED DIAGNOSTIC EQUIPMENT
SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ
ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Kraków, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**ARTUR RYDOSZ, Kraków, PL
KONSTANTY MARSZAŁEK, Kraków, PL
DOMINIK GROCHAŁA, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Marek Bury, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Sposób przetwarzania danych biomarkera oddechu, przenośne urządzenie do analizy zawartości analitu i stężenia biomarkera oraz produkt programu komputerowego

PL 247693 B1

Opis wynalazku

Dziedzina

Przedmiotem wynalazku jest realizowany komputerowo sposób przetwarzania danych biomarkera oddechu na sygnał informujący o konieczności przyjęcia leku przez pacjenta oraz urządzenie przenośne do realizacji sposobu i produkt programu komputerowego.

Stan techniki

W stanie techniki są znane liczne przenośne przyrządy do wykrywania stężenia analitu we krwi oraz określonych biomarkerów w oddechu oraz sposoby zbierania i interpretacji danych pomiarowych. Czujniki do badania stężenia analitu we krwi znane są z publikacji Hassan, Mohamed H., Cian Vyas, Bruce Grieve, and Paulo Bartolo. 2021. "Recent Advances in Enzymatic and Non-Enzymatic Electrochemical Glucose Sensing" *Sensors* 21, no. 14: 4672. <https://doi.org/10.3390/s21144672>.

Szczególnie intensywne prace dotyczą pomiarów stężenia insuliny we krwi z uwagi na powszechność cukrzycy i związaną z jej leczeniem i profilaktyką konieczność monitorowania poziomu glukozy.

Oznaczanie cukrzycy na podstawie badania krwi daje precyzyjny wynik. Dla pacjenta wiąże się jednak z negatywnym bodźcem jakim jest ból przy ułtuciu oraz, w przypadku niektórych pacjentów, fobia związana z igłami. Statystycznie okazuje się, że pacjenci częściej zaniebdują badania krwi, niż bezinwazyjne metody badania takie jak pomiar biomarkerów w oddechu. Przykład przenośnego czujnika do analizy zawartości biomarkera (acetonu) w oddechu znany jest z Sorocki, Jakub, and Artur Rydosz. 2019. "A Prototype of a Portable Gas Analyzer for Exhaled Acetone Detection" *Applied Sciences* 9, no. 13: 2605. <https://doi.org/10.3390/app9132605>.

Z artykułu Pappada SM, Cameron BD, Rosman PM. Development of a neural network for prediction of glucose concentration in type 1 diabetes patients. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Sep; 2(5):792–801. doi:10.1177/193229680800200507. PMID: 19885262; PMCID: PMC2769804 znane jest zastosowanie sieci neuronowych do predykcji stężenia glukozy we krwi. Wykorzystanie sieci neuronowych do dozowania insuliny znane jest z publikacji de Farias, J.L.C.B.; Bessa, W.M. Intelligent Control with Artificial Neural Networks for Automated Insulin Delivery Systems. *Bioengineering* 2022, 9, 664 (<https://doi.org/10.3390/>), zaś z artykułu Tang, B.; Yuan, Y.; Yang, J.; Qiu, L.; Zhang, S.; Shi, J. Predicting Blood Glucose Concentration after Short-Acting Insulin Injection Using Discontinuous Injection Records. *Sensors* 2022, 22, 8454. (<https://doi.org/10.3390/s22218454>) oraz z E. M. Aiello, G. Lisanti, L. Magni, M. Musci, C. Toffanin, Therapy-driven deep glucose forecasting, *Engineering Applications of Artificial Intelligence* 87 (2020) znane są sposoby predykcji stężenia glukozy po podaniu insuliny, za pomocą sieci neuronowych.

Przegląd znanych rozwiązań zastosowania sieci neuronowych do interpretacji danych z biomarkerów oddechu do analizy cukrzycy jest znany z artykułu "Review of the algorithms used in exhaled breath analysis for the detection of diabetes", by Anna Paleczek and Artur Rydosz 2022 *J. Breath Res.* 16 026003 (DOI 10.1088/1752-7163/ac4916). Dostępna jest również biblioteka do implementacji sieci neuronowych XGBoost działająca w oparciu o algorytm ujawniony w artykule Hinton, Geoffrey E., Connectionist learning procedures, *Artificial intelligence*, vol.40, pp.185–234, 1989.

Urządzenia przenośne do pomiaru biomarkerów w oddechu takie jak znane z polskiego patentu Pat.232385 lub europejskiego patentu EP2561509B1 są mniej precyzyjne, niż badanie krwi, a jednocześnie wymagają złożonej obróbki próbki dla uzyskania miarodajnego wyniku. Z dokumentu CN110575181 znane jest rozwiązanie pozwalające oznaczać poziom glukozy za pomocą promieniowania w paśmie bliskiej podczerwieni oraz sieci neuronowej. Nieinwazyjne personalizowane urządzenie oznaczające poziom glukozy na za pomocą sieci neuronowej znane jest również z US2020367833A1. Z dokumentu US2021212606A1 znany jest sposób monitorowania stężenia glukozy we krwi za pomocą sieci neuronowej przetwarzającej dane z rozmaitych czujników, w tym biomarkerów oddechu, temperatury i czasu. Sieć neuronowa wymaga wytrenowania na podstawie danych zbieranych za pomocą inwazyjnego przyrządu klasy medycznej. Podobne rozwiązanie znane jest z CN108968975 w tym dokumencie, w którym dodatkowo przewidziano możliwość dodatkowego trenowania sieci po trenowaniu początkowym. Te dokumenty wskazują na to, że na wynikach działania sieci można polegać i brak jest wzmianki o konieczności lub ewentualności weryfikacji.

Z międzynarodowego zgłoszenia patentowego WO200920647 znany jest przenośny przyrząd zawierający zarówno urządzenie do badania krwi, jak i urządzenie do oznaczenia biomarkerów w oddechu. Zapewniają one redundancję danych przesyłanych lekarzowi i ułatwiają diagnozę.

Problem rozwiązywany przez wynalazek

Brak jest rozwiązania umożliwiającego ograniczenie liczby wkłuć w pacjenta, przy jednoczesnym zapewnieniu pewności wykrycia stanu wymagającego przyjęcia leku lub interwencji lekarza.

Istota wynalazku

Realizowany komputerowo sposób przetwarzania danych biomarkera oddechu na sygnał informujący o konieczności przyjęcia leku przez pacjenta, zgodnie z wynalazkiem, cechuje się tym, że do przetwarzania, oprócz danych biomarkera oddechu, wykorzystuje się dane o: temperaturze pacjenta, temperaturze otoczenia oraz porze dnia. Do przetwarzania stosuje się sieć neuronową wytrenowaną z wykorzystaniem danych tego pacjenta do wystawiania sygnału reprezentującego: brak konieczności przyjęcia leku, konieczność przyjęcia leku, lub konieczność weryfikacji przeprowadzenia pomiaru za pomocą pierwszego czujnika zawartości glukozy we krwi. Przetwarzanie poprzedza się trenowaniem sieci neuronowej, w którym do dostarcza się dane treningowe dotyczące: wyniku pomiaru biomarkera oddechu, wyniku pomiaru stężenia analitu we krwi, temperaturze pacjenta, temperaturze otoczenia, dacie, godzinie oraz porze dnia. Na etapie treningu dopuszcza się nadmiarowe badanie krwi.

Korzystnie, analit stanowi glukoza, a biomarker stanowi aceton. Dzięki temu można ustalić zasadność podania insuliny w toku leczenia cukrzycy.

Urządzenie przenośne do analizy zawartości analitu i stężenia biomarkera, według wynalazku zawiera układ kontrolno-sterujący zaopatrzony w pamięć oraz połączone z nim pierwszy układ pomiarowy do pomiaru zawartości analitu we krwi, wymagający wkłucia, drugi układ pomiarowy do pomiaru stężenia biomarkera w oddechu, interfejs użytkownika oraz moduł komunikacyjny do przesyłania danych. Układ kontrolno-sterujący jest przystosowany do: odczytu wskazania pierwszego układu pomiarowego analitu we krwi, odczytu wskazania drugiego układu pomiarowego stężenia biomarkera, wystawiania na interfejs użytkownika sygnału o konieczności przyjęcia leku. Zgodnie z wynalazkiem, urządzenie zawiera ponadto czujnik temperatury pacjenta, czujnik temperatury otoczenia oraz układ lokalizacyjny. Układ kontrolno-sterujący jest ponadto przystosowany do: odczytu czasu z modułu komunikacyjnego i/lub modułu lokalizacyjnego, przetwarzania tych danych na porę dnia, odczytu wskazania czujnika temperatury pacjenta, odczytu wskazania czujnika temperatury otoczenia, przesyłania odczytanych danych za pośrednictwem układu komunikacyjnego na zewnętrzny serwer. Ponadto układ kontrolno-sterujący jest przystosowany do odbierania z zewnętrznego serwera współczynników sieci neuronowej, zapisywania ich w pamięci, uruchomienia sieci neuronowej oraz przetwarzania za jej pomocą sygnału z drugiego układu pomiarowego do pomiaru stężenia biomarkera, na wystawiany na interfejs użytkownika sygnał reprezentujący: brak konieczności przyjęcia leku, konieczność przyjęcia leku lub konieczność weryfikacji przeprowadzenia pomiaru za pomocą pierwszego układu pomiarowego zawartości analitu we krwi.

Produkt programu komputerowego, zawierający ciąg instrukcji dla przenośnego urządzenia do analizy zawartości analitu i stężenia biomarkera, zgodnie z wynalazkiem, cechuje się tym, że uruchomiony na urządzeniu według wynalazku, realizuje sposób według wynalazku.

Nieoczekiwanie okazało się, że wykorzystanie w modelu predykcyjnym, bazującym po wytrenowaniu na danych pacjenta, można znacząco ograniczyć liczbę pomiarów stężenia glukozy we krwi i niezbędnych wkłuć dla normalnego funkcjonowania pacjenta. Liczba niezbędnych nakłuć daje się zredukować do 1–2 dziennie w celu utrzymania kalibracji oraz na wypadek zmian profilu dobowego spowodowanego przez niezależne czynniki lub choroby.

Opis figury rysunku

Przedmiot wynalazku został ukazany w przykładach wykonania przedstawionych w odniesieniu do rysunku, na którym Fig. 1 przedstawia schemat blokowy urządzenia według wynalazku.

Opis przykładów wykonania

Sposób według wynalazku realizuje się w jednostce centralnej lub innym układzie programowalnym bądź w dedykowanym układzie urządzenia przenośnego do analizy zawartości analitu i stężenia biomarkera.

Urządzenie zawiera układ kontrolno-sterujący **110** zaopatrzony w pamięć **101** oraz połączone z nim pierwszy układ pomiarowy **111** do pomiaru zawartości analitu we krwi, drugi układ pomiarowy **112** do pomiaru stężenia biomarkera w oddechu, interfejs użytkownika **120** oraz moduł komunikacyjny **130** do przesyłania danych na zewnętrzny serwer. Urządzenie zawiera ponadto czujnik temperatury pacjenta **113**, czujnik temperatury otoczenia **114** oraz układ lokalizacyjny **115**.

W niniejszym przykładzie wykonania pierwszy układ pomiarowy do pomiaru zawartości analitu we krwi stanowi enzymatyczny amperometryczny biosensor glukozy omówiony w artykule Hassan, Mohamed H., Cian Vyas, Bruce Grieve, and Paulo Bartolo. 2021. "Recent Advances in Enzymatic and Non-Enzymatic Electrochemical Glucose Sensing" *Sensors* 21, no. 14: 4672. <https://doi.org/10.3390/s21144672>. Znacząca jest w stanie rutynowo dobierać inne przenośne układy i czujniki.

W niniejszym przykładzie wykonania drugi układ pomiarowy analitu we krwi stanowi czujnik stężenia acetonu znany z artykułu autorstwa Sorocki, Jakub, and Artur Rydosz. 2019. "A Prototype of a Portable Gas Analyzer for Exhaled Acetone Detection" *Applied Sciences* 9, no. 13: 2605. <https://doi.org/10.3390/app9132605>.

Jako czujnik temperatury zastosowano układ scalony SHT75 firmy Sensirion.

Jako układ lokalizacyjny zastosowano scalony układ SIFStarIII. Układ ten służy również do określania czasu. Współrzędne przestrzenne oraz informacje o czasie przetwarza się na porę dnia.

Jako układ komunikacyjny **130** zastosowano modem LTE połączony za pośrednictwem sieci komunikacyjnej z zewnętrznym serwerem. W związku z synchronizacją sieci telekomunikacyjnej układ komunikacyjny **130** dostarcza układowi kontrolno-sterującemu **110** sygnału reprezentującego czas. Sygnał ten wykorzystuje się w razie niedostępności sygnału lokalizującego lub niedostatecznej liczby widocznych satelitów GPS. Dodatkowo można zastosować wewnętrzny układ **102** do pomiaru czasu i daty do stosowania w sytuacjach, w których użytkownik pozostaje przez długi czas poza zasięgiem sieci komunikacyjnej i sygnału lokalizującego GPS.

Zamiast modemu LTE jako układ komunikacyjny **130** można zastosować moduł bluetooth Low Energy, komunikujący się z urządzeniem mobilnym użytkownika. Wówczas urządzenie to jest zaopatrzone w aplikację komunikującą się z urządzeniem według przykładu wykonania wynalazku, wyświetlającą wyniki i przesyłającą je na serwer. Taka konfiguracja może uzupełniać lub stanowić interfejs użytkownika **120**.

Układ kontrolno-sterujący **110** jest przystosowany do: odczytu wskazania pierwszego układu pomiarowego **111** zawartości glukozy we krwi oraz do odczytu wskazania drugiego układu pomiarowego **112** stężenia acetonu.

Urządzenie według wynalazku jest zaopatrzone w interfejs użytkownika **120**, na który jest wystawiany sygnał o konieczności przyjęcia leku lub o konieczności przeprowadzenia dodatkowego pomiaru – weryfikacyjnego. Interfejs użytkownika stanowią w niniejszym przykładzie diody świecące. Czerwona oznacza konieczność przyjęcia leku, żółta migająca wolno konieczność przeprowadzenia pomiaru zawartości biomarkera w oddechu, zaś żółta migająca szybko oznacza konieczność przeprowadzenia weryfikacyjnego pomiaru stężenia glukozy we krwi, zaś zielona wynik pomiaru oznaczający brak konieczności przyjęcia leku. Alternatywnie można stosować sygnały dźwiękowe lub ograniczyć interfejs użytkownika do układu komunikacyjnego sparowanego z urządzeniem mobilnym użytkownika i wysyłającego sygnały reprezentujące konieczność pomiaru, konieczność przyjęcia leku, wynik pomiaru etc.

Układ kontrolno-sterujący **110** jest przystosowany do: odczytu z pierwszego układu pomiarowego **111** i drugiego układu pomiarowego **112**, odczytu czasu z modułu komunikacyjnego **130** i/lub modułu lokalizacyjnego **115**, lub modułu zegara **102** oraz przetwarzania tych danych na porę dnia, odczytu wskazania czujnika temperatury pacjenta, odczytu wskazania czujnika temperatury pacjenta, przesyłania odczytanych danych na zewnętrzny serwer. Dodatkowo układ kontrolno-sterujący **110** jest przystosowany do odbierania z zewnętrznego serwera współczynników sieci neuronowej i zapisywania ich w pamięci, a następnie uruchomienia sieci neuronowej oraz przetwarzania za jej pomocą sygnału z drugiego układu **112** pomiarowego do pomiaru stężenia acetonu, na wystawiany na omówiony powyżej interfejs użytkownika **120** sygnał reprezentujący: brak konieczności przyjęcia leku, konieczność przyjęcia leku lub konieczność weryfikacji przeprowadzenia pomiaru za pomocą pierwszego czujnika zawartości glukozy we krwi. Tym samym program uruchomiony na układzie kontrolno-pomiarowym realizuje sposób według wynalazku.

Dzięki wytrenowaniu sieci neuronowej na zewnętrznym serwerze można rozpocząć stosowanie urządzenia według przykładu wynalazku z siecią neuronową już wytrenowaną na ogólnych danych. Kluczowe jest precyzyjne wykrywanie sytuacji w której pomiar za pomocą drugiego układu pomiarowego biomarkera oddechu należy powtórzyć. Zastosowanie sieci neuronowej zapewnia czułość i swoistość tego wykrycia dzięki czemu do minimum ogranicza się konieczność wykonywania wkłucia niezbędnego dla pomiaru krwi a przykrego dla pacjenta i zniechęcającego go do stosowania urządzenia według wynalazku.

W niniejszym przykładzie zastosowano wielowarstwową sieć neuronową z biblioteki XGBoost model DGF (ang. *Deep Glucose Forecasting*) oraz kaskadowe połączenie dwóch sieci neuronowych LSTM (ang. *Long short-term memory*) według E. M. Aiello, G. Lisanti, L. Magni, M. Musci, C. Toffanin, Therapy-driven deep glucose forecasting, Engineering Applications of Artificial Intelligence 87 (2020) 103255.

Pomiar biomarkera oddechu jest mniej przykry, dlatego gdy tylko jest to możliwe i bezpieczne dla pacjenta, należy polegać wyłącznie na tym pomiarze. Sieć neuronowa poprawia czułość i swoistość interpretacji pomiaru i przetwarzania danych biomarkera oddechu na sygnał informujący o konieczności przyjęcia leku przez pacjenta, dzięki wykorzystaniu korelacji z temperaturą pacjenta/użytkownika, temperaturą otoczenia, czasem (porą dnia). Już dane zebrane z populacji są użyteczne, a z czasem dalszą poprawę uzyskuje się wykorzystując dane pacjenta. W początkowym etapie trenowania na danych pacjenta układ kontrolno-sterujący może dopuścić nadmiarowe badanie krwi służące poprawie trenowania sieci.

Ostatecznie, do przetwarzania stosuje się sieć neuronową wytrenowaną z wykorzystaniem danych tego pacjenta, przetwarzanie poprzedza się trenowaniem sieci neuronowej, w którym do trenowania dostarcza się dane o:

- wyniku pomiaru biomarkera oddechu,
- wyniku pomiaru stężenia analitu we krwi,
- temperaturze pacjenta,
- temperaturze otoczenia,
- dacie, godzinie oraz porze dnia.

Chociaż sposób według wynalazku został omówiony na przykładzie w którym analit stanowi glukoza, a biomarker stanowi aceton tj. na przykładzie do leczenia cukrzycy, to można go uogólnić na inne schorzenia.

Zastrzeżenia patentowe

1. Realizowany komputerowo sposób przetwarzania danych biomarkera oddechu oraz danych z sensorów, za pomocą sieci neuronowej na sygnał informujący o konieczności przyjęcia leku przez pacjenta, **znamienny tym**, że stosuje się sieć neuronową wytrenowaną z wykorzystaniem pozyskanych z urządzenia przenośnego danych z pierwszego czujnika stężenia glukozy z krwi, z drugiego czujnika biomarkera oddechu pacjenta, temperaturze pacjenta, temperaturze otoczenia, oraz porze dnia, do wystawiania sygnału reprezentującego: brak konieczności przyjęcia leku, konieczność przyjęcia leku, lub konieczność weryfikacji przeprowadzenia pomiaru za pomocą pierwszego czujnika za wartości glukozy we krwi przy czym w warunkach pomiaru wspomniany sygnał generuje się na podstawie danych z drugiego czujnika biomarkera oddechu pacjenta, temperaturze pacjenta, temperaturze otoczenia, oraz porze dnia, zaś na etapie treningu dopuszcza się nadmiarowe badanie krwi, przy czym zarówno dane stosowane do trenowania, jak i dane do pomiaru są pobierane za pomocą urządzenia przenośnego noszonego przez pacjenta.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że analit stanowi glukoza, a biomarker stanowi aceton.
3. Urządzenie przenośne do analizy zawartości analitu i stężenia biomarkera, zawierające układ kontrolno-sterujący (**110**) zaopatrzony w pamięć (**101**) oraz połączony z nim drugi układ po-

miarowy (112) do pomiaru stężenia biomarkera w oddechu, zestaw czujników, interfejs użytkownika (120) oraz moduł komunikacyjny (130) do przesyłania danych, przy czym układ kontrolno-sterujący (110) jest przystosowany do odczytu sygnału z drugiego układu pomiarowego (112) oraz z zestawu czujników oraz do wystawiania na interfejs użytkownika (120) sygnału o konieczności przyjęcia leku,

znamiennie tym, że zawiera ponadto pierwszy układ pomiarowy (111) do, wymagającego włączenia, pomiaru zawartości analitu we krwi połączony z układem kontrolno-sterującym (110), zaś

zestaw czujników obejmuje czujnik temperatury pacjenta (113), czujnik temperatury otoczenia (114) oraz układ lokalizacyjny (115), natomiast

układ kontrolno-sterujący (110) jest ponadto przystosowany do:

- odczytu wskazania pierwszego układu pomiarowego (111) analitu we krwi,
- odczytu wskazania drugiego układu pomiarowego (112) stężenia biomarkera,
- odczytu czasu z modułu komunikacyjnego (130) i/lub modułu lokalizacyjnego (115), przetwarzania tych danych na porę dnia,
- odczytu wskazania czujnika temperatury pacjenta,
- odczytu wskazania czujnika temperatury otoczenia,

a ponadto układ kontrolno-sterujący (110) jest przystosowany do przetwarzania za pomocą sieci neuronowej wytrenowanej na danych odczytanych przez układ kontrolno-sterujący (110)

- odczytu wskazania drugiego układu pomiarowego (112) stężenia biomarkera,
- pory dnia,
- temperatury pacjenta,
- temperatury otoczenia,

na wystawiany na interfejs użytkownika sygnał reprezentujący jeden ze stanów:

- brak konieczności przyjęcia leku,
- konieczność przyjęcia leku lub
- konieczność weryfikacji przeprowadzenia pomiaru za pomocą pierwszego układu pomiarowego (111) zawartości analitu we krwi.

4. Program komputerowy zawierający ciąg instrukcji dla przenośnego urządzenia do analizy zawartości analitu i stężenia biomarkera, **znamiennie tym**, że uruchomiony na urządzeniu według zastrz. 3 realizuje sposób według zastrz. 1.

Rysunek

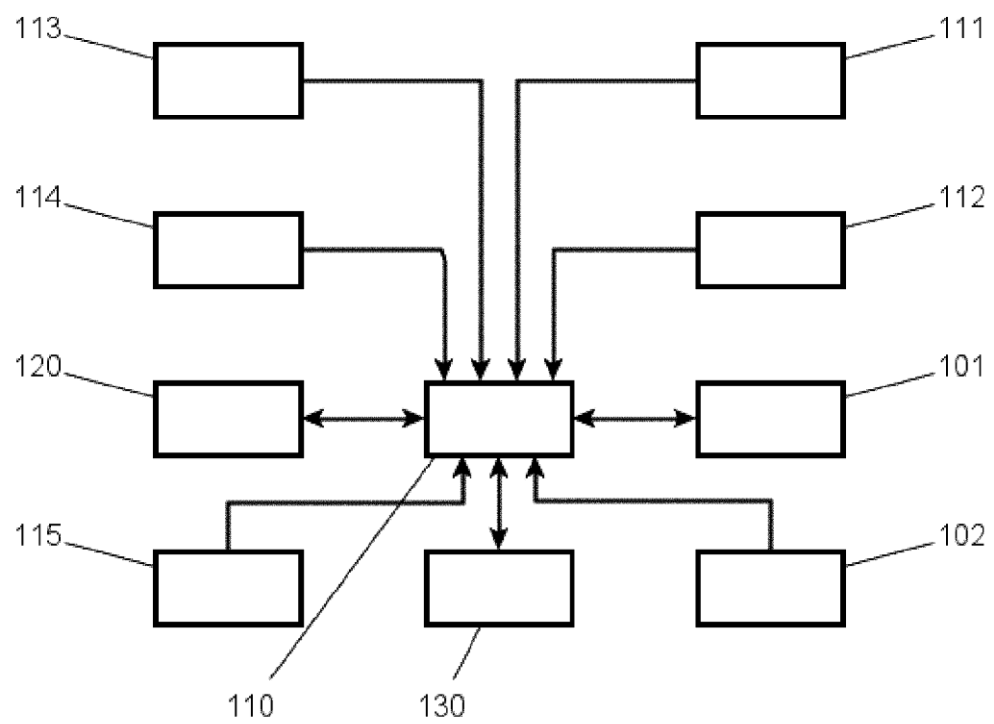


Fig. 1