



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 37011 A1** (51) Cl. internationale : **A61B 5/145; G01N 33/49; G01N 27/333**
- (43) Date de publication : **29.12.2017**

-
- (21) N° Dépôt : **37011**
- (22) Date de Dépôt : **08.05.2014**
- (71) Demandeur(s) : **UNIVERSITE MOHAMMED V SOUISSI, ANGLE AVENUE ALLAL EL FASSI ET MFADEL CHERKAOUI AL IRFANE 8007. N.U RABAT (MA)**
- (72) Inventeur(s) : **ZAOUI FATIMA ; BELARBI LARBI ; ERRACHID Abderrahmane**
- (74) Mandataire : **ZAOUI FATIMA**

(54) Titre : **APPAREIL PORTATIF POUR CONTROLE DES IONS PAR DES MICROCAPTEURS ELECTROCHIMIQUE FLEXIBLE D'APPLICATIONS BIOMEDICALES**

- (57) Abrégé : La présente invention consiste en un appareil portatif et miniature, pour le diagnostic précoce et la surveillance stricte des risques de maladies cardiovasculaires provoquées par la diminution de la posologie du potassium. L'appareil est muni de microcapteurs électrochimiques flexibles, d'un circuit électronique de traitement du signal, d'un affichage détaillé sur écran, d'une mémoire pour enregistrer les mesures, d'une liaison (avec & sans fil) avec le téléphone portable pour l'enregistrement des mesures et d'une liaison WIFI avec un point d'accès. L'appareil offre donc la possibilité de transfert vers le médecin traitant, par messagerie ou vers le serveur informatique d'un centre dédié, via Internet. Les microcapteurs utilisés par cette appareil, que nous appelons ici "laboratoires-sur-puce", sont développés avec un nouveau procédé polyvalent et peu coûteux pour la fabrication de microélectrodes entièrement intégrées dans des systèmes microfluidiques sur des substrats flexibles, pour détecter les ions, tel que le potassium d'un échantillon biologique réel. A l'aide de cette invention, il sera donc possible, en temps réel et à faible cout, de prévenir ce type d'accidents cardiovasculaires et de traiter les patients précocement avec une posologie adéquate. En plus, la technologie employée permet aussi d'intégrer, dans la même puce, d'autres types de capteurs spécifiques à d'autres ions ou biomolécules tels que: le sodium, le calcium, le lithium, le magnésium, l'hydrogène, les anticorps, etc.

Abrégé

La présente invention consiste en un appareil portatif et miniature, pour le diagnostic précoce et la surveillance stricte des risques de maladies cardiovasculaires provoquées par la diminution de la posologie du potassium.

L'appareil est muni de microcapteurs électrochimiques flexibles, d'un circuit électronique de traitement du signal, d'un affichage détaillé sur écran, d'une mémoire pour enregistrer les mesures, d'une liaison (avec & sans fil) avec le téléphone portable pour l'enregistrement des mesures et d'une liaison WIFI avec un point d'accès. L'appareil offre donc la possibilité de transfert vers le médecin traitant, par messagerie ou vers le serveur informatique d'un centre dédié, via Internet.

Les microcapteurs utilisés par cette appareil, que nous appelons ici "laboratoires-sur-puce", sont développés avec un nouveau procédé polyvalent et peu coûteux pour la fabrication de microélectrodes entièrement intégrées dans des systèmes microfluidiques sur des substrats flexibles, pour détecter les ions, tel que le potassium d'un échantillon biologique réel.

A l'aide de cette invention, il sera donc possible, en temps réel et à faible cout, de prévenir ce type d'accidents cardiovasculaires et de traiter les patients précocement avec une posologie adéquate.

En plus, la technologie employée permet aussi d'intégrer, dans la même puce, d'autres types de capteurs spécifiques à d'autres ions ou biomolécules tels que : le sodium, le calcium, le lithium, le magnésium, l'hydrogène, les anticorps, etc.

TITRE Appareil portatif pour le contrôle des ions par des microcapteurs électrochimiques flexibles d'Applications biomédicales

Description

Selon les statistiques de l'organisation mondiale de la santé (OMS), 17.3 million, soit 30% des cas de décès en 2008, avaient une relation directe avec des maladies cardiaques. L'OMS a estimé aussi qu'en 2015, les maladies cardiaques pourraient être la cause principale de décès dans les pays développés. En 2030, près de 23,6 millions de personnes mourront à cause des Maladies Cardio-Vasculaires (MCV), principalement des maladies cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux.

Par conséquent, le diagnostic préalable et rapide des patients est extrêmement important et crucial, non seulement pour la surveillance du statut des patients, mais aussi pour économiser le coût et le temps des pronostics et le diagnostique. Cependant, les méthodes de diagnostic existantes pour les maladies cardiovasculaires comptent beaucoup sur les méthodes classiques, qui sont fondées sur des tests effectués dans les laboratoires centraux, qui peuvent prendre plusieurs heures, voire plusieurs jours à partir de la commande des tests, jusqu'à la réception des résultats. En plus, les patients doivent montrer des symptômes tels que des douleurs spécifiques de la cage thoracique, ou doivent suivre des diagnostics d'électrocardiogramme, ainsi que l'élévation des marqueurs biochimiques dans leurs échantillons de sang, pour avoir le statut de patient potentiel.

Par ailleurs, bien que l'électrocardiogramme soit un outil de gestion important pour orienter la thérapie, il s'agit d'un test de diagnostic médiocre des MCV, car environ la moitié des patients qui présentent des MCV au service des urgences montrent un diagnostic d'électrocardiogramme préalable normal, ce qui rend le diagnostic des MCV plus ambigu par ces techniques .

Donc, une plate-forme technologique très sensible et beaucoup plus rapide est donc nécessaire pour satisfaire les exigences des diagnostics rapides en matière de détection des marqueurs spécifiques aux MCV.

Mentionnons ici que nous avons tenu d'importantes discussions avec les spécialistes du service de cardiologie du CHU, qui n'ont pas cessé de souligner l'intérêt crucial d'un appareil de mesure de la concentration en K⁺ dans le sang, qui soit à faible cout, précis et portatif, destiné aux patients à haut risque.

- 1- L'appareil portatif de contrôle de la posologie du potassium dans le sang se présente sous la forme d'un boîtier muni d'un clavier, d'un écran d'affichage, d'une connexion pour l'alimentation électrique ou le charge des batteries, d'une connexion pour la liaison avec le téléphone portable, d'une connexion pour brancher le capteur et d'un bouton On/Off (Figure 1).
- 2- La connexion des capteurs permet d'assurer leur interchangeabilité suivant l'utilisation. Ces capteurs, que nous avons dénommés "laboratoires sur puces", peuvent être distingués par leurs couleurs ou leurs références.
- 3- Le clavier de commande permet de sélectionner le capteur branché, d'introduire sa référence, de lancer la mesure et l'enregistrer, d'introduire le nom de l'utilisateur (patient), d'autoriser le transfert vers le téléphone portable (par câble, wifi, Bluetooth, Wireless, ...) ou vers un point d'accès Internet.
- 4- Les données relatives aux mesures relevées sont affichées sur l'écran, simultanément ou en différé, par consultation de la mémoire de l'appareil. Ces mesures peuvent aussi être transférées vers un smart phone qui à son tour, via une application qui y est développée et

installée, permet de les consulter ou les communiquer au médecin traitant, à un serveur dédié ou à toute personne physique ou morale concernée, par SMS ou par Internet.

- 5- L'appareil est alimenté par une pile, normale ou rechargeable, logée à l'intérieur. Une prise latérale permet de brancher un chargeur connecté au secteur.
- 6- Une pile de lithium permet de garder les enregistrements en mémoire, quelle que soit la position de l'interrupteur On/Off de mise en marche de l'appareil.
- 7- L'écran d'affichage permet d'afficher l'heure et la date d'enregistrement, le type de mesure, la valeur mesurée, l'unité de mesure, la tolérance et le nom du patient concerné par la mesure.
- 8- L'appareil permet d'utiliser, soit un capteur spécifique à un seul ion, soit un capteur pouvant effectuer plusieurs mesures à la fois. A l'aide du clavier on peut basculer d'une mesure à l'autre : K, Na, Ca, ...
- 9- Les microcapteurs développés sont réutilisables plusieurs fois après rinçage.
- 10- L'appareil permet aussi de détecter et mesurer la teneur des eaux en métaux lourds: puits, rivières, nappes, plages, ...
- 11- Par simple mise à jour du programme installé dans l'appareil et changement de microcapteur, on peut étendre le contrôle à d'autres biomolécules telles que celles relatives au cancer.
- 12- Pour plus de souplesse d'utilisation et de transfert des mesures, l'appareil peut être commandé par une application installée dans un smart phone.

1- Figure 1 : Principe de fonctionnement de l'appareil

2- Figure 2 : Process de fabrication des micro électrodes utilisant comme substrat un polymère flexible

Figure 2: Schéma des étapes de fabrication des microélectrodes d'or sur PI commençant par : (a) l'écoulement du pré-polymère PDMS sur le moule en silicium, (b, c) séparation du tampon portant les microélectrodes en relief sur sa surface de la surface du moule, (d) encrage du tampon avec l'ODT, (e) μ CP du tampon encre sur la surface d'or (f) formation des couches auto-assemblées (CAA) d'octadecanethiol (ODT) sur la surface d'or (g) gravure humide d'or non protégé par les CAA et (h) image optique de la puce finale contenant des microélectrodes d'or sur un substrat de PI.

Figure 3 : Différentes configurations des microcapteurs (ou lab-on-ship)

Figure 4 : Configurations des microcapteurs permettant la polymérisation par adressage ligne par ligne.

Microcapteur « Lab-on-Chip »

Combinant la mesure de plusieurs ions, métaux lourds et biomolécules

Le décalage permet de faciliter l'adressage de la polymérisation en fonction de la nature de l'ion ciblé.

REVENDEICATIONS:

- 1- L'appareil portatif de contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules dans le sang comprenant :
- un boîtier muni d'un clavier de commande,
 - d'un écran d'affichage,
 - d'une connexion pour brancher le microcapteur (ou le multi capteur),
 - d'une connexion pour l'alimentation électrique ou la recharge des batteries,
 - d'une connexion pour la liaison filaire,
 - d'une interface Wireless avec un smart phone ou un point d'accès et d'un bouton marche-arrêt (On/Off) (Figure 1).

Le processus de fabrication des microélectrodes utilise seulement deux étapes ; lithographie douce suivie d'une gravure chimique, effectuées sur un polymère de diamètre suffisamment grand pour réaliser simultanément plusieurs centaines de microcapteurs (figure 2). Sur la plaque du polymère, on dépose une couche d'adhérence de Titane, puis une couche d'or (Au) permettant de réaliser les microélectrodes, avec une largeur et une épaisseur fixées en fonction des courants électriques mis en jeu. Pour réaliser les microelectrodes, on dépose une couche d'octadecanethiol par microtamponnage, suivie de gravure humide.

Pour adapter le micro-capteur à chaque type d'ion, on dépose par électro polymérisation une couche sélective spécifique à chaque ion, en utilisant l'ionophore correspondant, que l'on trouve dans le commerce. Ainsi,

- Pour un microcapteur unique (figure 3a), on propose d'utiliser une électro polymérisation directe, par l'ionophore de l'ion ciblé ;
- Pour une batterie de microcapteurs (figure 3b), on procède avec l'une des méthodes suivantes :
 - o En intercalant un masque limitant l'électro polymérisation à chaque microcapteur, en utilisant l'ionophore correspondant ;
 - o En utilisant un électro adressage, qui consiste à limiter l'électro polymérisation par l'ionophore correspondant au seul microcapteur polarisé ; et ainsi de suite pour le reste. Les électrodes sont décalées pour pouvoir adresser simultanément toutes les électrodes situées sur la même ligne (figure 4).

Caractérisé en ce que l'appareil portatif mesure suit et contrôle le taux sérique du potassium, soit par un capteur spécifique à un seul ion, soit un capteur pouvant effectuer plusieurs mesures à la fois. A l'aide du clavier on peut basculer d'une mesure à l'autre : K, Na, Ca, ...

- 2- L'appareil portatif de contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules selon la revendication 1 caractérisé en ce que les microcapteurs utilisés sont interchangeables, à chaque type d'ion est adapté un type de microcapteur. Pour la distinction entre les différents types de microcapteurs, on affecte à chacun d'eux une couleur spécifique.
- 3- L'appareil portatif de contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules selon la revendication 1 caractérisé en ce que le programme installé dans l'appareil gère tous les types de microcapteurs, ainsi, l'utilisateur n'aura qu'à faire défiler la liste sur l'écran d'affichage et valider la référence du microcapteur utilisé. Le clavier de commande permet de sélectionner le capteur branché, d'introduire sa référence, de lancer la mesure et

l'enregistrer, d'introduire le nom de l'utilisateur (patient), d'autoriser le transfert vers le téléphone portable (par câble, wifi, Bluetooth, Wireless, ...) ou vers un point d'accès Internet

4. L'appareil portatif de contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'appareil est alimenté par une pile, normale ou rechargeable, logée à l'intérieur. Une prise latérale permet de brancher un chargeur connecté au secteur. Une pile de lithium permet de garder les enregistrements en mémoire, quelle que soit la position de l'interrupteur On/Off de mise en marche de l'appareil.

5. L'appareil portatif de contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules selon la revendication 1 caractérisé en ce que les microcapteurs développés sont réutilisables plusieurs fois après rinçage.

6. L'appareil portatif de contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules selon la revendication 1 caractérisé en ce que L'appareil permet aussi de détecter et mesurer la teneur des eaux en métaux lourds: puits, rivières, nappes, plages, ...

7. L'appareil portatif de contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules selon la revendication 1 caractérisé en ce que Par simple mise à jour du programme installé dans l'appareil et changement de microcapteur, on peut étendre le contrôle à d'autres biomolécules telles que celles relatives au cancer.

ANNEXES :

FIG 1

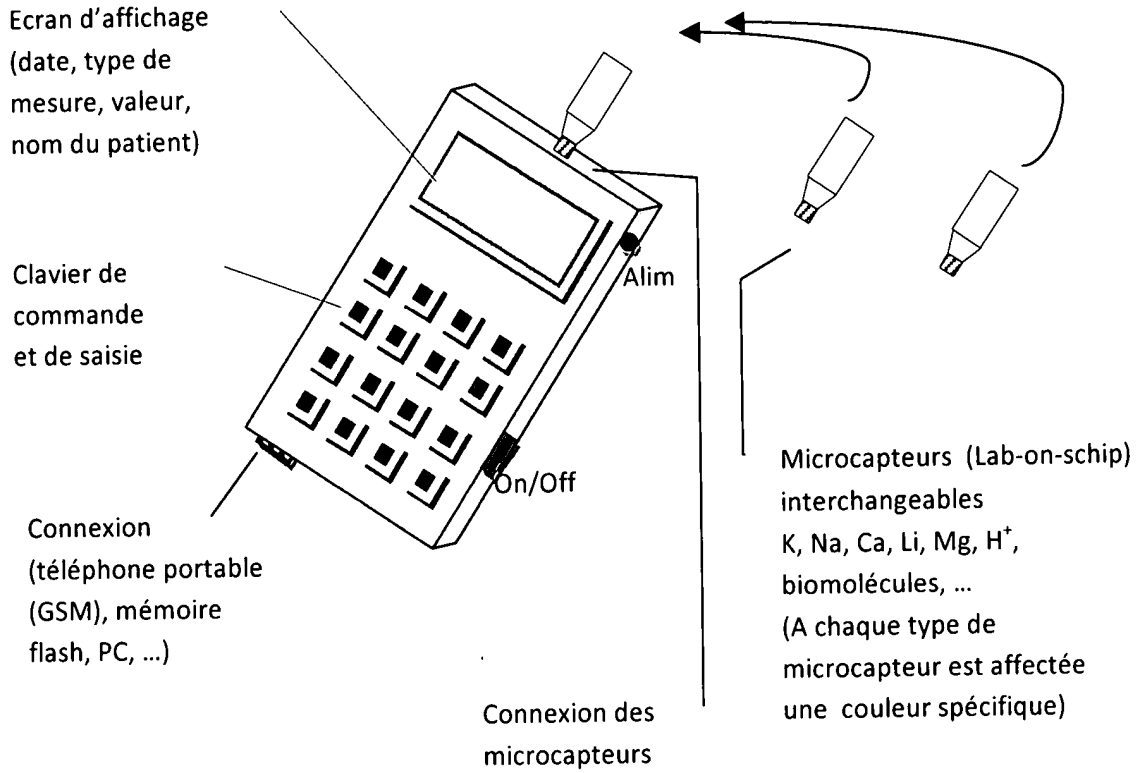
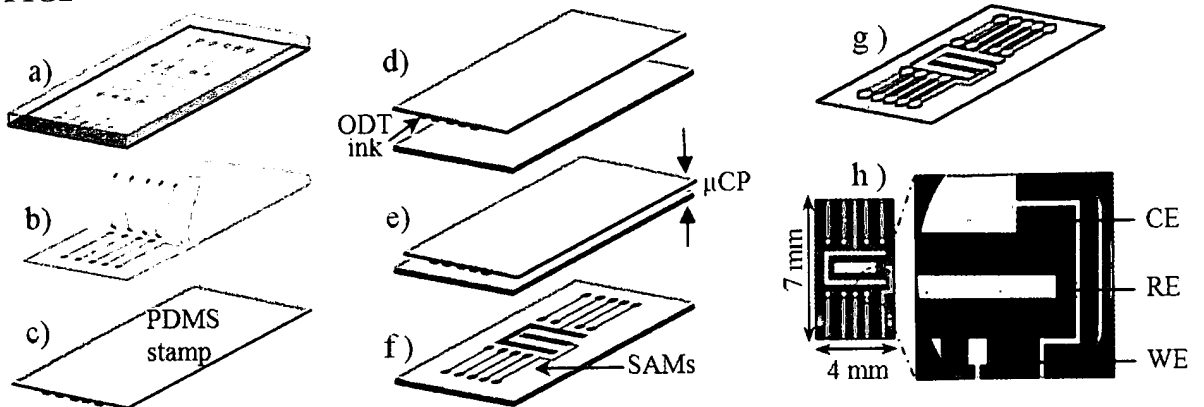
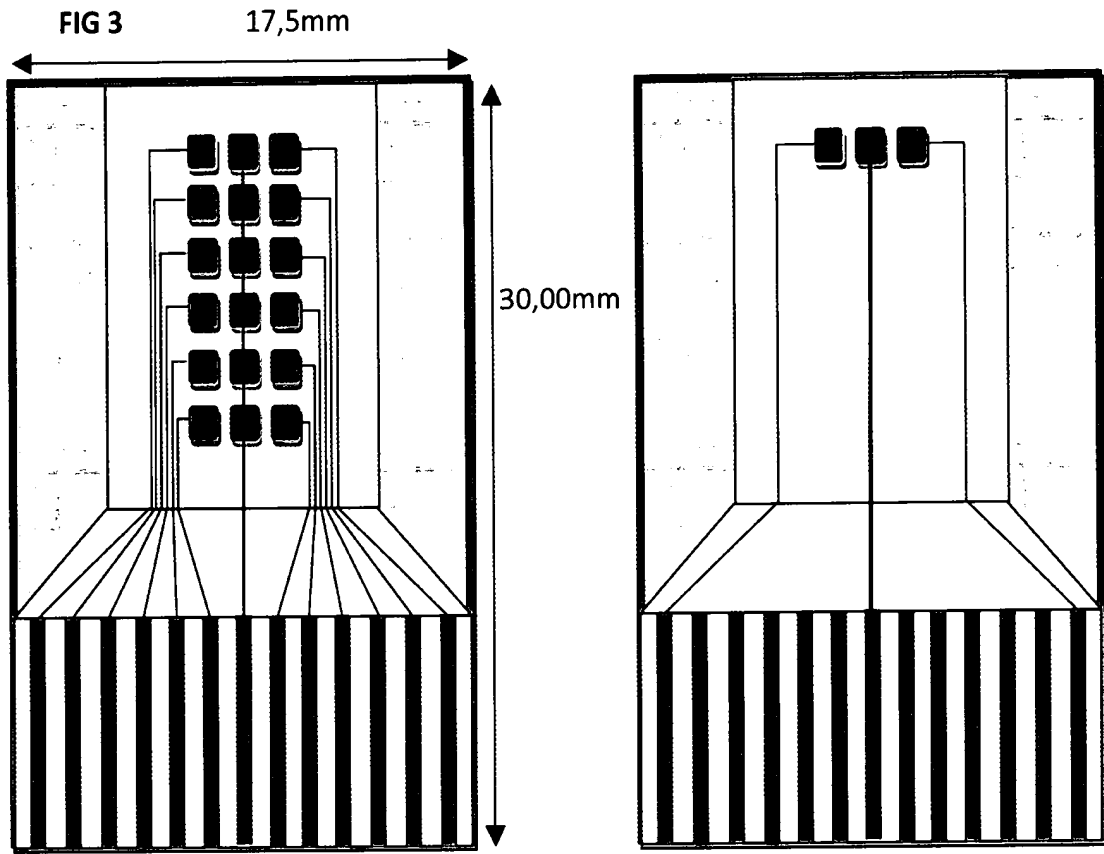


FIG2







Capteur « Lab-on-Chip »
 Combinant la mesure des
 principaux ions, métaux lourds et
 biomolécules

Capteur « Lab-on-Chip »
 Effectuant une simple mesure d'ion
 (K, Na, Li, Ca, Mg, H+)
 Ou de Biomolécule

(Aptamères, Anticorps)

Légende :

-  Electrode de travail (0,25mmx0,25mm)
-  Electrode de référence

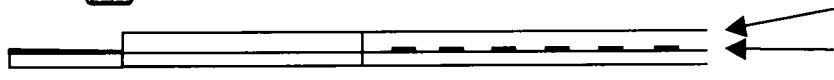
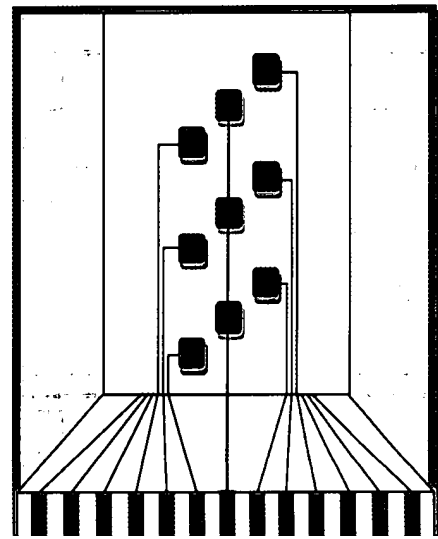


FIG 4

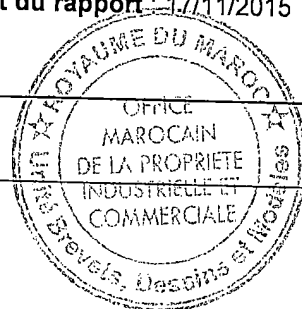
Profil du microcapteur (Lab-on-Chip)
 Montrant la forme et la disposition du microcanal
 D'aspiration du liquide à analyser





**RAPPORT DE RECHERCHE
 AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**
 (Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la
 protection de la propriété industrielle)

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 37011	Date de dépôt : 08/05/2014;
Déposant : UNIVERSITE MOHAMMED V SOUISSI	
Intitulé de l'invention : APPAREIL PORTATIF POUR CONTROLE DES IONS PAR DES MICROCAPTEURS ELECTROCHIMIQUES FLEXIBLES D'APPLICATIONS BIOMEDICALES	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents cités par l'examineur dans la partie rapport de recherche sont joints au présent document	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: F.belafkih	Date d'établissement du rapport : 17/11/2015
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	
Email : fbelafkih@ompic.ma	



Partie 1 : Considérations générales		
Cadre 1 : base du présent rapport		
Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Description</u> 2 Pages • <u>Revendications</u> 7 • <u>Planches de dessin</u> 2 Pages 		
Partie 2 : Rapport de recherche		
Classement de l'objet de la demande :		
CIB : A61B5/145 ; G01N27/333 ; G01N33/49		
CPC : A61B5/145 ; G01N27/333 ; G01N33/49		
Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :		
EPOQUE, Orbit		
Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	WO2012017300 A1 ; University Of Cape Town ; 9 Fevrier 2012 Tout le document	1-7
	EP2720035 A1 ; Horiba, Ltd. ; 16 Avril 2014 Tout le document	
A	US4452682 A ; HITACHI, LTD. ; 5 Juin 1984 Tout le document	1-7
*Catégories spéciales de documents cités :		
<p>-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs</p> <p>-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté</p>		

Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité*Cadre 4 : Remarques de clarté*

1. La revendication 1 ne satisfait pas aux exigences de clarté. En effet, une revendication doit comprendre deux parties à savoir :
- Un préambule mentionnant la désignation de l'objet de l'invention et les caractéristiques techniques qui sont nécessaires à la définition des éléments revendiqués mais qui, combinées entre elles, font partie de l'état de la technique ;
 - Une partie caractérisante précédée d'une expression du type « caractérisé par », exposant les caractéristiques techniques qui sont celles pour lesquelles la protection est recherchée.
- Toutefois, la revendication 1 de la présente demande, traite dans la partie « préambule » deux objets différents :
- Un appareil portatif de contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules dans le sang et ;
 - Un procédé de fabrication des microélectrodes.
- Il convient de noter que l'examen a porté uniquement sur les caractéristiques du dispositif.
2. Les revendications 3 et 7 ne satisfont pas à l'exigence de clarté. En effet, les caractéristiques énoncées dans lesdites revendications portent sur des modes d'utilisation du dispositif, au lieu de définir clairement ce dispositif en termes de caractéristiques techniques.
3. La revendication 6 ne satisfait pas à l'exigence de clarté, car l'objet de la protection demandée n'est pas clairement défini. La revendication tente de définir l'objet par le résultat recherché, ce qui revient simplement à énoncer le problème sous-jacent, sans indiquer les caractéristiques techniques nécessaires pour parvenir à ce résultat.

Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle

Nouveauté (N)	Revendications 1-7 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications aucune Revendications 1-7	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-7 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : **WO2012017300 A1**

D2 : **EP2720035 A1**

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne décrit un système électronique de télésurveillance des grossesses ayant les mêmes caractéristiques techniques des revendications 1-6, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

La revendication 1 n'implique pas une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

En effet, le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, décrit un appareil portatif (Description page 4, ligne 19) qui permet de mesurer la concentration en ions potassium dans le sang (Abrégé) qui comprend :

- Un boîtier (Figure 1);
- Un écran d'affichage (Description page 4, ligne 20) ;
- Une connexion pour brancher les capteurs (Description page 10, lignes 8-10);
- Une connexion pour l'alimentation électrique (Description page 5, ligne 9);
- Une connexion pour la liaison filaire (Description page 10, lignes 8-10);
- Une interface sans fil avec un smart phone ou un point d'accès (Description page 4, lignes 23-27) ;
- Un bouton marche-arrêt (Figure 1).

Par conséquent, l'objet de la revendication 1 diffère de D1 en ce que la posologie des ions dans le sang est effectuée par l'utilisation d'un capteur spécifique à un seul ion ou un capteur effectuant plusieurs mesures à la fois.

L'effet technique lié à cette différence est de permettre la détermination de la posologie d'une multitude d'ions ou de biomolécules.

Le problème que la présente demande tente de résoudre, peut être considéré comme la fourniture d'un dispositif portable pour la mesure des ions et biomolécules dans le sang.

La solution proposée dans la revendication 1, ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive. En effet, l'utilisation d'un capteur spécifique à un seul ion ou un capteur effectuant plusieurs mesures à la fois, a déjà été employée dans le même but dans le document D2. Il serait évident pour l'homme du métier désireux de parvenir au même résultat d'appliquer ces caractéristiques, avec un effet correspondant, dans le document D1 afin d'obtenir un appareil pour le contrôle de la posologie d'ions ou de biomolécules dans le sang conformément à la revendication 1. Par conséquent, l'objet de la revendication 1 n'implique pas d'activité inventive.

Les revendications dépendantes 2-7 ne semblent pas contenir de caractéristiques supplémentaires qui, combinées aux caractéristiques de l'une quelconque des revendications auxquelles lesdites revendications dépendantes sont liées, impliquent une activité inventive à l'égard du document D1.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

l'objet de la présente invention présente une utilité déterminée, probante et crédible au sens de l'article 29 de la loi 17/97 modifiée et complétée par la loi 23/13.