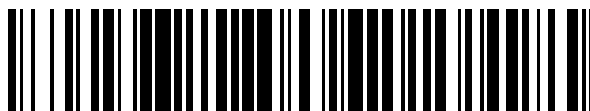


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 569**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05711425 .8**

96 Fecha de presentación: **12.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1740087**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **Polarímetro sensor compensado por birrefringencia no invasivo**

30 Prioridad:
13.01.2004 US 536288 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2012

73 Titular/es:
**THE UNIVERSITY OF TOLEDO
A UNIVERSITY INSTRUMENTALITY OF THE
STATE OF OHIO 2801 W. BANCROFT STREET
TOLEDO, OH 43606, US**

72 Inventor/es:
CAMERON, Brent D.

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 387 569 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

Polarímetro sensor compensado por birrefringencia no invasivo.

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención presente trata de un sistema sensor polarimétrico compensado por birrefringencia y de un método. En un aspecto, el sistema polarimétrico se utiliza para medir y compensar la birrefringencia de la córnea cuando se miden los niveles de glucosa en un ojo de un paciente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La diabetes Mellitus es una enfermedad crónica común y seria, que afecta alrededor de 177 millones de personas en todo el mundo, 17 millones de personas en los Estados Unidos, y es la cuarta causa de muerte más habitual. Causa complicaciones a largo plazo como por ejemplo enfermedades de las arterias coronarias, hipertensión, retinopatía, neuropatía y nefropatía. Las investigaciones indican que la auto monitorización de los niveles de glucosa de la sangre previene o retarda el desarrollo de estas complicaciones a largo plazo. Un sensor de glucosa polarimétrico óptico proporciona una forma de realizar la medida no invasiva de la concentración de glucosa, reduciendo de esta manera el dolor y las complicaciones asociadas con los métodos invasivos habituales.

- 15 La polarimetría para la detección de la concentración analítica se ha utilizado durante muchos años. Pohjola demostró que la concentración de glucosa en el humor acuoso del ojo está correlacionada con la de la sangre. En 1982 March *et al.* fueron los primeros en proponer el uso de polarimetría para estimar indirectamente los niveles de glucosa en sangre a través del humor acuoso del ojo. Encontraron que al objeto de medir rotaciones con una sensibilidad de miligrado debido a la glucosa a niveles fisiológicos se requiere un polarímetro muy sensible y estable.
- 20 En la década pasada se ha realizado un trabajo considerable para el desarrollo de tal polarímetro. Coté *et al.* informaron del potencial de sensibilidad al miligrado de la utilización de una técnica de fase verdadera. Este trabajo fue seguido posteriormente por Cameron *et al.* que informaron de un polarímetro basado en Faraday utilizando una técnica de retroalimentación digital de bucle cerrado que proporciona una sensibilidad por debajo del miligrado.
- 25 Desde entonces, se han descritos diferentes variaciones polarimétricas por diferentes grupos para medir la concentración de glucosa. Chou *et al.* informaron de un polarímetro que utiliza un enfoque óptico heterodino con la capacidad de detectar niveles de glucosa por debajo de 10 mg/dl; sin embargo, el sistema de bucle abierto no tenía estabilidad debido a las fluctuaciones en la intensidad del láser y del ruido. Más recientemente, Ansari *et al.* propusieron un modelo teórico que utiliza la reflexión de Brewster que sale del cristalino del ojo para medir la concentración de glucosa.

- 30 Aunque el humor acuoso del ojo contiene glucosa, también contiene otros componentes activos ópticamente que pueden contribuir a la rotación óptica total. Para estimar la concentración de glucosa en presencia de otros componentes activos ópticamente, King *et al.* describieron el uso de un sistema multiespectra basado en celdas Pockels I. Este trabajo fue seguido por Cameron *et al.* que utilizó un sistema multiespectral basado en Faraday que demostró también el potencial para superar las rotaciones debidas a la presencia de otros componentes activos ópticamente. Aunque la concentración de glucosa en el humor acuoso se correlaciona con el de la sangre, existe un retardo de tiempo de transporte entre la difusión de glucosa desde la sangre hasta la difusión en el humor acuoso. Si tales mediciones deben suponer un beneficio para una persona diabética como un predictor fiable de la concentración del glucosa en sangre, el retardo de tiempo debe estar por debajo de 10 minutos. En 2001, Cameron *et al.* midieron el retardo de tiempo de transporte en un experimentos con conejos y mostraron que este retardo está por debajo del umbral de 10 minutos. Más recientemente, Baba *et al.* han demostrado que los efectos de la temperatura y el pH son despreciables en el rango fisiológico normal.

- 45 El principal problema que actualmente frena el desarrollo de un sistema polarimétrico viable para medir indirectamente los niveles de glucosa en sangre en el humor acuoso del ojo es la birrefringencia de la cornea asociada con el artefacto móvil. Dado que la birrefringencia de la córnea varía espacialmente, a medida que la córnea se mueve con respecto al haz de luz sensor, esta birrefringencia variable con el tiempo inducida por el movimiento tiende a enmascarar la señal de glucosa detectada.

- Hasta el presente, la birrefringencia córnea variable con el tiempo debido a artefactos en movimiento es el principal factor que limita la medida polarimétrica de glucosa en el ojo en vivo que no está resuelto por los polarímetro sensores de glucosa actuales. El documento de Patente de U.S. Nº 5,303,709 describe un sistema para facilitar la
- 50 diagnóstico de enfermedades de la retina del ojo. Para minimizar los efectos de la birrefringencia córnea, este sistema utiliza un haz dispersado desde la retina acoplado a un retardador variable para reducir las contribuciones de birrefringencia córnea sobre las medidas de las capas de la retina de fibra nerviosa. La implementación de la compensación en la patente 709 incorporaba un sistema cofocal sensible a la polarización integrado en un polarímetro de escaneo de la retina por láser. El documento Patente de los Estados Unidos nº 6,794,106 describe un
- 55 método y un sistema para cancelar el error de retardo en relación con las medidas de las capas de fibra nerviosa de la retina. Para conseguir ésto, cuatro medidas de retardo recogidas sobre una rotación completa de un retardador de media onda girado mecánicamente son promediadas para minimizar los efectos de la birrefringencia del sistema, dejando una medida de retardo principal libre de desviaciones de polarización residual. En el documento de Patente

de los Estados Unidos nº 6,356,036, se describía un sistema y un método para determinar la birrefringencia en el segmento anterior (esto es, en la córnea y en el cristalino) del ojo de un paciente. Este método implicaba utilizar un haz de luz dispersado (esto es, reflejado) similar al descrito en `709 excepto porque la intensidad de la reflexión en el cristalino del paciente a través de la imagen cofocal no es utilizada como referencia y la birrefringencia de todos los segmentos del ojo que están antes de la retina se determina utilizando un haz de polarización directo. En otras palabras, `036 elimina la necesidad de un sistema de imagen cofocal y el polarímetro de escaneo láser es ahora capaz de utilizar el mismo recorrido para medir la birrefringencia del segmento anterior del ojo. En relación con la invención descrita aquí, un haz láser polarizado propagado, no dispersado, pasa directamente a través de la cámara anterior del ojo y no interactúa con la retina o el cristalino. Adicionalmente, el compensador está unido a un sistema de control autónomo para compensar los efectos de birrefringencia córnea en tiempo real

El documento US-A-2003/0233036 describe un aparato para determinar un nivel de glucosa de diagnóstico en un sujeto humano, comprendiendo el aparato: una fuente de luz que produce una luz colimada a una longitud de onda seleccionada, dispuesta la luz colimada de manera que la luz colimada pase a través de una parte de un ojo del sujeto y se refleje en el cristalino del ojo a un ángulo seleccionado como luz seleccionada; un analizador de polarización que mide una polarización de la luz reflejada que sale del ojo; un procesador de longitud de recorrido que determina la longitud del recorrido óptico de la luz reflejada dentro de un humor acuoso del ojo; y un procesador de nivel de glucosa que calcula una concentración de glucosa en base a una polarización medida y a la longitud del recorrido óptico determinado. El aparato puede incluir además un sustrato en el que al luz colimada, el analizador de polarización, y el detector de longitud de recorrido están dispuestos; un actuador que opera en el sustrato para ajustar la orientación del sustrato con respecto al ojo; y un circuito de retroalimentación que incorpora una salida del analizador de polarización, el circuito de retroalimentación que gobierna el actuador para disponer el sustrato a una orientación del sustrato seleccionada que minimiza la birrefringencia ocular. Mediante esta disposición el efecto de la birrefringencia córnea en la medida del nivel de glucosa se minimiza.

De acuerdo con lo anterior, es un objeto de la invención presente proporcionar un polarímetro sensor de glucosa no invasivo mejorado que incorpore un nuevo método para superar los efectos de la birrefringencia córnea, permitiendo por tanto la realización de medidas de glucosa polarimétricas en vivo. Adicionalmente, una implementación como la descrita aquí permitirá la detección de cualquier molécula activa ópticamente en un medio o muestra en que la birrefringencia sea un problema. Además, el enfoque a la compensación de la birrefringencia puede ser implementado en la mayoría de los tipos de polarímetros ópticos, distintos del tipo Faraday que se describe aquí.

La técnica anterior falla en proporcionar un sistema polarimétrico práctico, con el que trabajar que pueda proporcionar de manera consistente medidas del nivel de glucosa en los tejidos humanos. Existe una necesidad grande pero no cubierta de un sistema fiable, y práctico, que resuelva los problemas de la técnica anterior para proporcionar un sistema no invasivo para medir los niveles de glucosa humanos.

Algunos sistemas de la técnica anterior no son no invasivos y ciertos sistemas basados en polarímetros, utilizados para medir y analizar, pero no están compensados en birrefringencia. Los sistemas no emplean un compensador de birrefringencia, tampoco miden la birrefringencia córnea en tiempo real. La habilidad para medir y compensar los efectos de la birrefringencia permiten medidas de análisis sin influencia del recorrido de la luz (por ejemplo, situación).

DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención presente trata de un sistema y un método para compensar los efectos de la birrefringencia, y emplea un analizador de birrefringencia óptica para medir las contribuciones de la birrefringencia córnea en tiempo real, y proporcionar a continuación una señal de retroalimentación a un sistema de compuesto electro-óptico que elimina las contribuciones encontradas en la muestra dada. La contribución de la birrefringencia desaparece, reduciendo así significativamente el principal componente de error de las medidas polarimétricas.

En un aspecto de la invención presente proporciona un sistema definido por la reivindicación 1.

En otro aspecto de la presente invención proporciona un método definido por la reivindicación 8. Características adicionales se definen en las reivindicaciones dependientes.

En un aspecto, la invención presente trata de un sistema polarimétrico sensor de birrefringencia que comprende unos medios para medir la rotación de una sustancia en una muestra, y unos medios para calcular el valor del retardo que necesita ser aplicado al compensador de birrefringencia al objeto de eliminar cualquier rotación de un vector de polarización debida a la muestra.

En ciertas realizaciones, los medios para medir la rotación comprenden al menos un modulador Faraday, al menos un compensador Faraday, al menos un analizador, al menos un detector, al menos un amplificador, y al menos un controlador. Además, en ciertas realizaciones, al menos unos medios para calcular los valores de retardo que necesitan ser aplicados al compensador de birrefringencia comprenden al menos un analizador circular, al menos un detector, y al menos un controlador. El retardo es calculado y enviado como una entrada a la parte de compensación del controlador en el que el algoritmo de compensación puede ser representado por la ecuación diferencial: $y(n) = x(n) + y(n-1)$ en donde "y" es el retardo aplicado al compensador de birrefringencia y "x" es el retardo calculado, y en

el que una vez completado, no hay componente polarizado circularmente y únicamente hay luz polarizada linealmente y cualquier birrefringencia es compensada.

En otro aspecto la invención presente trata de un método para superar la birrefringencia córnea que comprende: utilizar un parámetro de Stokes circular. "V" para medir la compensación de birrefringencia, y medir la concentración de glucosa usando un polarímetro sensor de glucosa basado en Farady.

5

Todavía en otro aspecto, la invención presente trata de un método en vivo no invasivo para medir una concentración de una sustancia activa ópticamente en un humor acuoso de un animal. El método comprende: alinear un polarizador con un eje rápido del retardador inicial para minimizar los efectos de la birrefringencia córnea anterior, en el que un rayo láser polarizado pasa a través de la muestra de glucosa y la superficie córnea posterior con un retardo (δ), y dividir el rayo láser en el que, al objeto de compensar la birrefringencia posterior antes de determinar la rotación de la glucosa, la luz de salida de la muestra y el retardador se separa en dos caminos por el divisor del rayo de manera que un rayo pase a través de un analizador capaz de caracterizar al menos uno de los cuatro parámetros de Stokes (IQ,UV), y recibir el segundo de los rayos divididos en un modulador, y modular el vector de polarización lineal del láser.

10

15 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una ilustración esquemática de la técnica anterior de un polarímetro simple.

La Figura 2 es una ilustración de los estados de polarización lineal a elíptico con una retardo variable.

La Figura 3a es una ilustración esquemática de un polarímetro sensor de glucosa digital controlado por bucle cerrado.

20

La Figura 3b es un diagrama de bloques de un módulo de compensación de birrefringencia córnea.

La Figura 4a es un diagrama de bloques de un sistema polarimétrico sensor de glucosa.

La Figura 4b es un a ilustración esquemática de polarímetro compensado en birrefringencia córnea que utiliza un compensador de birrefringencia único.

25

La Figura 4c es una ilustración esquemática de un compensador de birrefringencia expandido que permite tanto compensación de birrefringencia anterior como posterior.

Las Figura 5a a 5d son gráficos que muestran las concentraciones de glucosa reales versus predichas en experimentos con agua con una dosis de glucosa hiperglucémica.

Las Figuras 6a – 6b son gráficas que muestran las concentraciones de glucosa reales versus predichas para experimentos con agua con dosis de glucosa hipoglucémica.

30

La Figura 7a es un gráfico que muestra la amplitud detectada versus concentración de glucosa sin birrefringencia córnea.

La Figura 7b es un gráfico que muestra la amplitud detectada versus birrefringencia córnea para una concentración de glucosa fija sin compensación.

35

La Figura 7c es un gráfico que muestra la amplitud detectada versus la birrefringencia córnea para una concentración de glucosa fija y compensación de birrefringencia.

La Figura 8 es un diagrama de flujo del controlador medidor de glucosa.

Las Figuras 9a y 9b son gráficos que muestran los resultados de la simulación para datos de glucosa hiperglucémica compensados y no compensados.

40

Las Figuras 10a, 10b y 10c son gráficos FFT que muestran el efecto de la rotación de la glucosa y de la birrefringencia: la Figura 10a, sin ninguna solución de glucosa; la Figura 10b, con una concentración de glucosa de 200 mg/dl; y la Figura 10c, con una concentración de glucosa de 200 mg/dl y un retardo de 5 grados.

Las Figuras 11a, 11b y 11c son gráficos de calibración para los experimentos con agua con dosis de glucosa no compensados (a) - (c).

45

las Figuras 12a, 12b y 12c son gráficos de validación para los experimentos con agua con dosis de glucosa no compensados (a) - (c).

Las Figuras 13a, 13b y 13c son gráficos de calibración para los experimentos con agua con dosis de glucosa compensados (a) - (c).

Las Figuras 14a, 14b y 14c son gráficos de validación para los experimentos con agua con dosis de glucosa compensados (a) – (c).

MEJOR FORMA DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

5 En un aspecto de la invención presente, se aplica polarimetría óptica al desarrollo de un sensor de glucosa no invasivo. La polarimetría óptica se basa en la actividad óptica de la glucosa para girar la polarización lineal de la luz que es proporcional a la concentración. La concentración de glucosa en el humor acuoso contenido dentro de la cámara anterior del ojo proporciona una medida indirecta de la concentración de glucosa en sangre. La concentración de glucosa en el humor acuoso del ojo está correlacionada con la de la sangre. Al objeto de medir las rotaciones con una sensibilidad de milésimas de grados debido a la glucosa a niveles fisiológicos, se requiere un polarímetro muy sensible y estable.

10 Un problema con la utilización del humor acuoso del ojo como punto para medir es que tiene otros componentes activos ópticamente que pueden contribuir a la rotación óptica global. Otros componentes activos ópticamente que pueden estar incluidos en el humor acuoso del ojo incluyen ácido lácteo, albúmina y similares. Para una sustancia dada, la longitud de onda, características ORD y la composición molecular de estas muestras necesitan ser calculadas. Estas relaciones están descritas en las siguientes páginas de esta especificación. El otro problema con la utilización del humor acuoso como medio sensor es el retardo de tiempo de transporte de la difusión de glucosa desde la sangre al humor acuoso. Si tales medidas deben ser de utilidad para una persona diabética como un predictor fiable de la concentración de glucosa en sangre, el retardo de tiempo debe ser inferior a 10 minutos. Otro problema adicional que actualmente perjudica la detección de glucosa polarimétrica en vivo con el ojo como punto de muestreo es la birrefringencia de la córnea asociada con un artefacto móvil. La córnea es un material birrefringente y la birrefringencia varía en función de la posición en la córnea. Esta birrefringencia de la córnea asociada con el artefacto móvil altera el estado de polarización del rayo de entrada, enmascarando así la característica de la glucosa.

15 La invención presente trata de un sistema y un método que solventan las variaciones en la birrefringencia de la córnea. Adicionalmente, el sistema inventado descrito aquí compensa la birrefringencia de la córnea y el ángulo azimutal de los ejes ópticos rápido y lento de la córnea.

Rotación específica.

20 Un rayo de luz está compuesto de ondas electromagnéticas que oscilan en perpendicular a la dirección de la propagación de la luz. Normalmente, la luz existe en un estado no polarizado. La luz no polarizada tiene unas oscilaciones electromagnéticas que suceden en un número de planos infinito. Un dispositivo conocido como un polarizador lineal transmite luz únicamente en un plano único al mismo tiempo que elimina o bloquea la luz que existe en otros planos. La luz que sale del polarizador es conocida como luz polarizada plana.

25 Las moléculas orgánicas quirales son moléculas que no contienen un plano estructural de simetría. El plano de polarización de la luz gira a medida que se propaga a través de la muestra. Estas moléculas se conocen en su conjunto como activas ópticamente. Dependiendo de la confirmación de las moléculas, el plano de polarización puede ser girado tanto en el sentido de las agujas del reloj como en sentido contrario a las agujas del reloj. Las moléculas que poseen la habilidad de girar la luz hacia la izquierda o en sentido contrario a las agujas del reloj se denominan como levogiras (L-) y aquellas que giran la luz hacia la derecha o en el sentido de las agujas del reloj se denominan dextrógiras (D+). La glucosa es una molécula activa ópticamente dextrógira. La rotación específica de la glucosa disuelta en agua de +52,6 °/(dm g/ml).

La ecuación que relaciona la rotación óptica con rotación específica molecular es la ecuación (1)

$$[\alpha]_{\lambda, pH}^T = \frac{100\alpha}{LC} \quad (1)$$

45 en la que se calcula la rotación específica de un compuesto activo ópticamente, siendo alfa la rotación observada en grados, L la longitud del recorrido en dm, y C es la concentración de la muestra en gramos de masa por mililitro de solución.

$$[\alpha] = \frac{k_0}{\lambda^2 - \lambda_0^2} \quad (2)$$

Para una sustancia quiral dada, la dependencia de la longitud de onda de la rotación específica proporciona las características de Dispersión Rotativa Óptica (ORD) de la molécula constituyente. Cada molécula activa ópticamente posee su curva ORD única conocida en base a su composición molecular.

- 5 La relación entre la longitud de onda y la rotación específica está descrita por la ecuación de Drude. La ecuación (2) es una aproximación de la ecuación de Drude y es válida únicamente fuera de la zona de absorción de la molécula de interés. Si la rotación específica de una molécula quiral es conocida para dos longitudes de onda diferentes, la ecuación (2) puede ser resuelta para k_0 y λ_0 y la rotación específica puede ser calculada para cualquier longitud de onda dentro de esa zona. Otros tejidos del cuerpo pueden ser usados como puntos de medida. Pueden ser usados los tejidos de la oreja, nariz, y las áreas de piel fina entre los dedos de las manos y los dedos de los pies. Estos son tejidos sin hueso. Si se utilizan, la longitud de onda y la composición molecular deben ser calculadas para estos puntos de medida.
- Polarimetría
- 10 El instrumento óptico utilizado para medir la rotación debida a una muestra activa ópticamente es un polarímetro. Los componentes principales de un polarímetro son una fuente de luz 10, un polarizador 12, un contenedor para la muestra 14, un segundo polarizador 16 conocido como analizador, y un detector 18, como se muestra en la Figura 1.
- 15 A medida que el rayo pasa a través de la muestra, el plano de polarización girará de acuerdo con la concentración de la muestra y la longitud del recorrido en el contenedor. La cantidad de rotación debida a la muestra se puede determinar utilizando el analizador. Si el analizador está orientado en perpendicular a la polarización inicial, teóricamente no se transmitirá ninguna luz si hay una muestra presente. Si a continuación se introduce una muestra activa ópticamente en el sistema, la intensidad de la luz transmitida será proporcional a la magnitud de la rotación en la polarización debida a la muestra. Así, la intensidad de luz detectada está relacionada con la concentración de la muestra asumiendo una longitud del recorrido constante.
- 20 Polarimetría y el ojo como punto de muestra.
- 25 Para la detección de glucosa polarimétrica en vivo, se requiere una un punto de muestreo de adecuada. Muchos tejidos del cuerpo, como por ejemplo la piel, son de naturaleza extremadamente dispersora. Este efecto de dispersión tiende a despolarizar significativamente la luz haciendo difícil medir las pequeñas rotaciones debidas a los niveles fisiológicos de glucosa. El ojo es único en el sentido de que la córnea proporciona una ventana de baja dispersión al interior del cuerpo. La difusión o secreción de glucosa en el humor acuoso del ojo se correlaciona con los niveles de glucosa en sangre con un retardo de tiempo. Estas razones hacen que el ojo sea un punto de muestreo preferida.
- 30 Aunque el ojo no tiene prácticamente dispersión y tiene una concentración de glucosa correlacionada con la sangre, también tiene sus propias desventajas como punto de muestreo. La principal desventaja es la birrefringencia variable espacialmente de la córnea asociada con el artefacto móvil.
- Birrefringencia córnea.
- 35 Si las propiedades ópticas de una sustancia son las mismas en todas las direcciones sin importar su orientación, se dice que la sustancia es isotrópica. En muchas estructuras cristalinas y en algunas sustancias orgánicas las propiedades ópticas no son las mismas en todas las direcciones y tienen más de un índice de refracción y estos materiales se conocen como anisotrópicos.
- 40 La birrefringencia es una propiedad de las sustancias anisotrópicas en las que existen dos índices de refracción de la luz diferentes orientados ortogonalmente, el índice de refracción ordinario, n_o (a lo largo del eje lento) y el índice de refracción extraordinario n_e (a lo largo del eje rápido). La luz que es polarizada a lo largo del eje x experimenta un índice de refracción diferente, y por lo tanto viaja a una velocidad diferente a la que lo hace la luz polarizada a lo largo del eje y. Esta diferencia en la velocidad de propagación entre los componentes polarizados x e y inducen una diferencia de fase. Dependiendo de la magnitud de los componentes y del retardo de fase relativo (δ), se muestran en la Figura 2 diferentes estados que varían desde lineal a elíptico.
- 45 La córnea es una sustancia anisotrópica birrefringente. La birrefringencia córnea es debida al estroma que está compuesto de hojas de lamelas que están compuestas a su vez de fibras de colágeno alienadas paralelas unas a otras. Cada hoja de lamelas sucesiva está orientada diferente con respecto a la capa anterior. Cada una de estas capas contiene su propia birrefringencia inherente y el grado de disposición de la lamela determina la birrefringencia total. En muchos estudios se ha demostrado que la magnitud del retardo se incrementa a lo largo del radio hacia la periferia de la córnea. La birrefringencia de la córnea asociada con el artefacto móvil es el mayor problema al que se enfrenta actualmente la medida de glucosa polarimétrica en vivo.
- 50 Polarímetro sensor de glucosa controlado por un bucle cerrado digital.
- 55 El diagrama de bloques del sistema utilizado para la detección de glucosa in vitro se muestra en la Figura 3a (técnica anterior). Un diodo láser 20 que emite 1 mW de potencia a una longitud de onda de 670 nm (rojo) se utiliza como fuente luz. El rayo láser es polarizado por un polarizador inicial 22 presente en el sistema óptico. La modulación del vector de polarización está provista por un modulador Faraday 34 conducido por un generador de función sinusoidal 26 a una frecuencia de 804 Hz y una profundidad de modulación de $\pm 1^\circ$. En ciertas realizaciones, se puede utilizar un amplificador de potencia 28 entre el generador de función 26 y el modulador de Faraday 24. esta

5 señal modulada se propaga a través de una celda contenedora de la muestra 30 construida de un cristal de grado óptico con una longitud de recorrido de 1 cm. Un compensador Faraday 32 es utilizado a continuación para proporcionar una retroalimentación de compensación dentro del sistema. El propósito de este compensador 32 es anular o eliminar cualquier rotación debida a la glucosa. Siguiendo al compensador de Faraday 32 hay otro polarizador 34 que funciona como un analizador. El analizador 34 transforma el vector de polarización modulado en una modulación de intensidad de acuerdo con la ley Malus. La intensidad se detecta mediante un detector de fotiodo de silicio 36 y se amplifica mediante un amplificador de banda ancha (no mostrado) que proporciona como salida un voltaje proporcional a la intensidad de luz detectada. La salida del amplificador y la señal modulada se envían como entradas a un amplificador y a un programa de control a través de una tarjeta de adquisición de datos (DAQ). En ciertas realizaciones, el programa de control está conectado a un pc 41, que a su vez, está conectado operativamente a una fuente de energía 42. El amplificador mide el componente de la señal presente en la frecuencia modulada, y en base a esta señal, el controlador decide la acción a seguir al objeto de compensar cualquier rotación debida a la actividad óptica de la muestra. La salida del controlador se aplica al compensador Faraday 32 a través de una fuente de energía DC controlada por GPIB 42. Esta salida se utiliza para dirigir el compensador de Faraday 32 para anular el sistema.

La intensidad de luz que se detecta por el sistema está dada por la ecuación (3)

$$I = \left(\phi^2 + \frac{\theta_m}{2} \right) + 2\phi\theta_m \sin(\omega_m t) - \frac{\theta_m^2}{2} \cos(2\omega_m t) \quad (3)$$

20 en donde ω_m es la frecuencia modulada, θ_m es la profundidad de modulación del modulador de Faraday, Φ es la diferencia en la rotación debida a la glucosa y al compensador de Faraday. La señal detectada consiste en un término de corriente continua, un término de doble frecuencia, y la señal de interés a una frecuencia modulada ω_m que es utilizada como entrada al sistema de control.

Sistema de Stokes / Mueller para el sistema de compensación de birrefringencia de córnea designado.

Un diagrama de bloques generalizado del módulo de compensación de la birrefringencia córnea del sistema polarimétrico sensor de glucosa se ilustra en la Figura 3b.

25 Los principales componentes presentes en el sistema óptico compensador de birrefringencia son un láser, un polarizador, un retardador (birrefringencia anterior), muestra, retardador (birrefringencia posterior), y el compensador de birrefringencia. El uso del vector de Stokes y de la teoría de matriz de Mueller proporciona una manera de modelar el sistema para calcular la birrefringencia. El modelo de Stokes / Mueller para este sistema óptico está dado por el siguiente sistema de matrices (Ecuación 3.1).

$$\begin{aligned}
 & \text{Compensador de birrefringencia} \\
 & \begin{bmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos^2(2\gamma_1) + \sin^2(2\gamma_1) \cos(\delta_1) & \sin(2\gamma_1) \cos(2\gamma_1) (1 - \cos(\delta_1)) & -\sin(2\gamma_1) \sin(\delta_1) \\ 0 & \sin(2\gamma_1) \cos(2\gamma_1) (1 - \cos(\delta_1)) & \sin^2(2\gamma_1) + \cos^2(2\gamma_1) \cos(\delta_1) & \cos(2\gamma_1) \sin(\delta_1) \\ 0 & \sin(2\gamma_1) \sin(\delta_1) & \cos(2\gamma_1) \sin(\delta_1) & \cos(\delta_1) \end{bmatrix} \\
 & \text{Retardador posterior} \\
 & * \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos^2(2\gamma) + \sin^2(2\gamma) \cos(\delta) & \sin(2\gamma) \cos(2\gamma) (1 - \cos(\delta)) & -\sin(2\gamma) \sin(\delta) \\ 0 & \sin(2\gamma) \cos(2\gamma) (1 - \cos(\delta)) & \sin^2(2\gamma) + \cos^2(2\gamma) \cos(\delta) & \cos(2\gamma) \sin(\delta) \\ 0 & \sin(2\gamma) \sin(\delta) & \cos(2\gamma) \sin(\delta) & \cos(\delta) \end{bmatrix} \quad (3.1) \\
 & \text{Muestra} \quad \text{Polarizador} \quad \text{Laser} \\
 & * \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(2\phi_g) & \sin(2\phi_g) & 0 \\ 0 & -\sin(2\phi_g) & \cos(2\phi_g) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} * \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 0.5 & -0.5 & 0 & 0 \\ -0.5 & 0.5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}
 \end{aligned}$$

30 En donde el sistema de matrices está representado en orden inverso a la dirección de propagación de la luz. “ γ ” es el ángulo azimutal y “ δ ” es el retardo debido al retardo posterior de la córnea, “ γ_1 ” es el ángulo azimutal y “ δ_1 ” es el retardo debido al compensador de birrefringencia, ϕ_g es la rotación debida a la glucosa. Este modelo no tiene en cuenta el retardo inicial ya que su eje óptico está alineado con el estado de polarización inicial. Inicialmente, el

compensador de birrefringencia no compensa el retardo, por lo que γ_1 y δ_1 deben ser cero y la matriz de Mueller de la compensación debe resultar en una matriz de identidad. Por tanto, la luz polarizada elípticamente se representa únicamente por el parámetro de Stokes "V", simplificando la ecuación queda:

$$V = \frac{1}{2} \left[-\sin(\delta) \sin(2\gamma + 2\phi_g) \right] \quad (3.2)$$

5 Reordenando los términos en la ecuación (3.2), y asumiendo que Φ_g es despreciable para los niveles de glucosa fisiológicos, el retardo δ está dado por:

$$\delta_{\text{predicted}} = \sin^{-1} \left[\frac{-2V}{\sin(2\gamma)} \right] \quad (3.3)$$

En la ecuación anterior, el parámetro de Stokes "V" se detecta utilizando un analizador circular, tal como se describe a continuación.

10 Modelo de Stokes/Mueller para el sistema polarimétrico sensor de glucosa

En la figura 4a se ilustra un diagrama de bloques simplificado para un sistema polarimétrico sensor de glucosa. Los componentes principales que están presentes en el sistema óptico son un laser, un polarizador, una muestra, un compensador de birrefringencia un modulador de Faraday, un compensador de Faraday, un analizador y un detector. La utilización del vector de Stokes y de la teoría de matrices de Mueller proporciona un método para modelizar el rayo de luz polarizada atravesando el sistema óptico. Para la medida de glucosa, el compensador de birrefringencia anula cualquier retardo debido a la muestra. Por lo tanto, el efecto final es que las contribuciones del compensador de birrefringencia y de la muestra se cancelan entre sí, y por tanto la combinación de las matrices de Mueller de estos dos efectos resultan en una matriz de identidad de Mueller. Por simplificación, eliminando el compensador de birrefringencia y el retardo de la muestra del sistema óptico, la representación matricial del sistema está dado por:

$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{cc} \text{Analizador} & \text{Compensador Faraday} \end{array} \\
 \begin{bmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{bmatrix} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(-2\phi_f) & \sin(-2\phi_f) & 0 \\ 0 & -\sin(-2\phi_f) & \cos(-2\phi_f) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \\
 \\
 \begin{array}{cc} \text{Modulador Faraday} & \text{Muestra} \end{array} \\
 * \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(-2\theta_m \sin(\omega_m t)) & \sin(-2\theta_m \sin(\omega_m t)) & 0 \\ 0 & -\sin(-2\theta_m \sin(\omega_m t)) & \cos(-2\theta_m \sin(\omega_m t)) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(2\phi_g) & \sin(2\phi_g) & 0 \\ 0 & -\sin(2\phi_g) & \cos(2\phi_g) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \\
 \\
 \begin{array}{cc} \text{Polarizador} & \text{Laser} \end{array} \\
 * \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} * \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}
 \end{array}$$

donde Φ_f es la rotación en la polarización debida a la compensación de giro de Faraday, Φ_g es la rotación debida a la muestra activa ópticamente, θ_m es la profundidad de modulación, ω_m es la frecuencia modulada y t es el tiempo. Este sistema de matrices cuando se multiplica puede ser simplificado a la ecuación siguientes

25

$$\begin{bmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 - \cos(2\varphi_g - 2\varphi_f - 2\theta_m \sin(\omega_m t)) \\ 1 - \cos(2\varphi_g - 2\varphi_f - 2\theta_m \sin(\omega_m t)) \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4)$$

Aplicando la sustitución $\Phi = \Phi_g - \Phi_f$ y simplificando la ecuación (4) aún más la intensidad viene dada por la ecuación 5

$$I = \frac{1}{2} \left[\sin^2(\varphi - \theta_m \sin(\omega_m t)) \right] \quad (5)$$

Si la ecuación de intensidad (5) se simplifica aún más y se hace se asume que $\sin(X) = x$ para $x \ll 1$, la ecuación (5) de más arriba se puede reducir a:

$$I = \frac{1}{2} \left[\varphi^2 - 2\varphi\theta_m \sin(\omega_m t) + \theta_m^2 \sin^2(\omega_m t) \right] \quad (6)$$

Aplicando la identidad de la ecuación (6) anterior se llega a,

$$I = \frac{\varphi^2}{2} + \frac{\theta_m^2}{4} - \varphi\theta_m \sin(\omega_m t) - \frac{\theta_m^2}{4} \cos(2\omega_m t) \quad (7)$$

La ecuación (7) de más arriba describe la intensidad de luz, que es detectada por el sistema en cualquier instante de tiempo. Como se puede ver, la señal detectada consiste en un término de corriente continua, un término de doble frecuencia, y la señal de interés a la frecuencia modulada ω_m , que se utiliza como entrada al sistema de control.

Polarímetro sensor de glucosa compensado por birrefringencia de la córnea.

La Figura 4b es una ilustración esquemática de un polarímetro compensado por birrefringencia de la córnea utilizando un compensador de birrefringencia sencillo. El diagrama de bloques del polarímetro sensor de glucosa compensado por birrefringencia de la córnea 50 se muestra en la Figura 4b. Una fuente de luz como pro ejemplo un módulo láser de diodo rojo 52 se utiliza como fuente de luz. El láser 52 está polarizado inicialmente mediante un polarizador 54 y está orientado de manera que se obtenga la máxima transmisión. El polarizador 54 está alineado con el eje rápido del retardador inicial, que minimiza el efecto de la birrefringencia debida al lado anterior de la córnea. El rayo láser polarizado atraviesa a continuación la muestra 56. La birrefringencia de la córnea induce un retardo de fase (δ) en el rayo láser polarizado resultando en un cambio en el estado de polarización desde luz polarizada linealmente a luz polarizada elípticamente y enmascarando la característica de la glucosa. Al objeto de compensar la birrefringencia, un compensador de birrefringencia 60, que es otro retardador electro-óptico, aplica un retardo que cancela cualquier efecto debido a la birrefringencia de la muestra.

El valor del retardo que se necesita aplicar al compensador de birrefringencia está calculado para determinar el parámetro de Stokes de polarización circular "V". Para calcular este parámetro de Stokes, la luz polarizada elípticamente es dividida en dos rutas mediante un divisor de rayo en línea de láser no polarizante 62. Una ruta pasa a través de un analizador circular 64, que es una placa de un cuarto de onda seguida de un polarizador lineal a 45°, capaz de caracterizar el parámetro de Stokes de polarización circular "V". Este rayo es dirigido a continuación hacia un detector 66. La salida del detector es digitalizada utilizando una tarjeta de adquisición de datos (DAQ) 70. En ciertas realizaciones, esta es la entrada a un programa controlador de retroalimentación implementado utilizando un PC 71. La salida de este controlador es un voltaje proporcional al retardo compensador de la birrefringencia. El algoritmo de compensación puede ser representado por la ecuación de diferencia

$$y(n) = x(n) + y(n-1) \quad (8)$$

Donde “y” es el retardo aplicado al compensador de birrefringencia y “x” es el retardo calculado. Una vez completado, no hay componente de polarización circular y solamente hay luz polarizada linealmente; por lo tanto, se compensa la birrefringencia debida al lado posterior de la córnea.

5 En la otra ruta, el rayo láser polarizado linealmente es utilizado para medir la rotación de la glucosa. Un modulador Faraday 80 es utilizado a continuación para modular el vector de polarización lineal del láser. El modulador Faraday 80 está conducido por una fuente sinusoidal a 1058 Hz. Un compensador de Faraday 82 proporciona compensación de retroalimentación dentro del sistema. El propósito de este compensador 82 es anular o eliminar cualquier rotación del vector de polarización debido a la muestra de glucosa. A continuación del compensador Faraday 82 hay otro polarizador 84, conocido como el analizador, con su eje de transmisión orientado perpendicular al de la polarización inicial 54. El analizador 84 transforma el vector de polarización modulado en modulación de intensidad de acuerdo con la ley de Malus. El rayo es dirigido a continuación hacia un fotodetector 86 cuya salida es un voltaje proporcional a la intensidad de luz detectada. La salida del detector 86 es amplificada a continuación mediante un amplificador de banda ancha (no mostrado).

15 La salida del amplificador y la señal modulada son enviadas como entradas a un amplificador de bloqueo y a un programa controlador a través de una tarjeta de adquisición de datos 70. En ciertas realizaciones, el programa controlador está conectado operativamente con el PC 71. El amplificador de bloqueo mide al componente de la señal presente en la frecuencia modulada, al mismo tiempo que desprecia el ruido electromagnético de alta y baja frecuencia. La intensidad que incide sobre el detector está dada por la ecuación (8); se modela utilizando el vector de Stokes y la teoría de matrices de Mueller, que se describe con detalle a continuación.

$$20 \quad I = \frac{\phi^2}{2} + \frac{\theta_m^2}{4} - \phi\theta_m \sin(\omega_m t) - \frac{\theta_m^2}{4} \cos(2\omega_m t) \quad (9)$$

25 En la ecuación 9, θ_m es la profundidad de modulación, ω_m es la frecuencia modulada, t es el tiempo, y $\Phi = \Phi_g - \Phi_f$ donde Φ_g y Φ_f son las rotaciones en la polarización debidas a la muestra de glucosa y al compensador Faraday, respectivamente. Como se puede ver en la ecuación (9), la amplitud relativa del término sinusoidal en la frecuencia modulada es proporcional a la rotación debida a la muestra de glucosa asumiendo que no hay compensación ($\Phi_f = 0$). Esto es utilizado como entrada al controlador, que fuerza la rotación neta en la polarización a cero. La salida del controlador se aplica al compensador Faraday a través de una fuente de energía de corriente continua controlada por GPIB 92. Una vez completada, el voltaje de salida del controlador es proporcional a la concentración de glucosa de la muestra.

30 La Figura 4c es una ilustración esquemática de una implementación más robusta del compensador de birrefringencia de la córnea. En la Figura 4c, en lugar de utilizar un compensador de birrefringencia sencillo, como el ilustrado en la Figura 4b, se implementan dos compensadores para compensar tanto los efectos de la birrefringencia anterior como posterior de la muestra. Sin perjuicio del enfoque de la compensación, el retardador de compensación preferido es un retardador de cristal líquido, pero se pueden emplear otros como por ejemplo un retardador mecánico o un modulador fotoelástico (PEM). El recorrido del rayo láser polarizado puede variar. Aunque se prefiere uno paralelo a los segmentos del ojo, puede ser empleado un recorrido perpendicular o a un ángulo de la retina o del cristalino.

Programa controlador de glucosa en tiempo real.

40 En la Figura 8 se ilustra el diagrama de flujo del programa controlador de glucosa. Los amplificadores de bloqueo se utilizan para detectar señales de corriente alterna muy pequeñas, y se pueden hacer medidas precisas incluso cuando la señal está oscurecida con un ruido muchas veces mayor. Utilizan una técnica conocida como detección sensitiva de fase para dar como salida únicamente el componente de la señal a una frecuencia y fase de referencia específica. Las señales de ruido a frecuencias diferentes de la frecuencia de referencia son rechazadas y no afectan a la medida.

45 La señal de entrada al programa controlador es una señal proporcional a la rotación de polarización óptica detectada. El controlador de retroalimentación aplica un voltaje proporcional a la rotación de glucosa (esto es, al voltaje de bloqueo) al compensador de Faraday, para tratar de anular la rotación de polarización debida a la glucosa. El programa controlador continua hasta que la salida de bloqueo está lo bastante cerca de cero, lo que significa que no hay ninguna componente de la señal deseada en la frecuencia modulada. Una vez completado, toda la rotación de polarización óptica neta debida a la glucosa se elimina; por lo tanto, el voltaje de salida del controlador que se aplica al compensador de Faraday es proporcional a la concentración de glucosa de la muestra.

50 Ejemplo – detección de glucosa polarimétrica experimental.

55 El sistema sensor de glucosa basado en Faraday fué evaluado para una contribución de birrefringencia cero para dos juegos de rangos de concentración hiperglucémicos 0 – 600 mg/dl e hipoglucémicos 0 – 100 ml/dl. Se utilizó una regresión lineal cuadrática para calcular un modelo de calibración para la predicción de glucosa. La validación del modelo de calibración fue realizado utilizando un conjunto de datos independiente. En las Figuras 5a – d y las Figuras 6a – d se representan en forma de gráfica las concentraciones reales versus predichas de glucosa tanto

para la calibración como la para la validación, respectivamente. Cada conjunto de datos posee un alto grado de linealidad con todos los coeficientes de correlación excediendo $r = 0,9880$. La desviación del error de calibración estándar (SEC) y el error de predicción estándar (SEP) son 5,4047 mg/dl y 5,4388 mg/dl, respectivamente.

5 El sistema compensado en birrefringencia se simuló para diferentes concentraciones de glucosa variando en pasos de 50 entre 0 – 500 mg/dl sin una muestra birrefringente en el sistema óptico. Como se esperaba, el gráfico concentración de glucosa versus amplitud es un dibujo lineal en la Figura 7 (a). A continuación, el sistema fue evaluado con la presencia de un retardador variable como muestra (por ejemplo para simular la birrefringencia de la córnea); sin embargo, sin compensar la birrefringencia. Para este caso, la concentración de glucosa dada es fija de 500 mg/ dl y el desfase se varió entre 0 – 2π en pasos de 0,01. Como se puede apreciar en la Figura 7(b), la señal detectada varía con la birrefringencia que enmascara la característica de la glucosa. En el caso ideal sin birrefringencia córnea, la curva debe ser constante para una concentración de glucosa fija.

10 Si el desfase debido a la córnea se calcula por la ecuación (3.3) y se compensa utilizando el compensador de birrefringencia, se puede ver que la amplitud ya no varía con el desfase y es una constante para una concentración de glucosa dada como se muestra en la Figura 7 (c). Por lo tanto, la birrefringencia de la muestra ya no afecta a la medida de la rotación de la polarización óptica.

15 Ejemplo – polarímetro sensor de glucosa compensado por la birrefringencia de la córnea no invasivo simulado.

Para comprender mejor la técnica empleada para la compensación de la birrefringencia de la córnea y la medida de glucosa, el sistema diseñado, como se describe en la Figura 4b, fue simulado en todos los aspectos. Además, el análisis de frecuencia en la señal detectada fue realizado utilizando la transformada de Fourier rápida (FFT). El programa de simulación permitió que el usuario cambiara arbitrariamente la concentración de glucosa así como la cantidad de birrefringencia de la córnea. Además, el simulador tiene la opción de activar / no activar los controles tanto de glucosa como de birrefringencia de manera separada. El simulador fue ejecutado inicialmente para diferentes concentraciones de glucosa y retardos. Se realizaron dos conjuntos de experimentos utilizando un rango de concentración de glucosa de 0 – 600 mg/dl en incrementos de 50 mg/dl, uno sin compensación por birrefringencia y uno tras la compensación por birrefringencia. Los valores de retardo fueron elegidos aleatoriamente para diferentes concentraciones de glucosa. Los gráficos de calibración para los datos compensados y no compensados se muestran en las Figuras 9a y 9b. Como se esperaba, el conjunto de datos no compensado presenta un bajo grado de linealidad con un coeficiente de correlación $r = - 0,1536$. La SEC para los datos no compensados y compensados es 1252 mg/dl y 0 mg/dl respectivamente. El salto de reducción de 1000 en el SEC tras al compensación demuestra la operación del método de compensación por birrefringencia de la córnea presente.

20 Ejemplo – enmascaramiento de la birrefringencia de la córnea de la rotación de la polarización de la glucosa.

El gráfico FFT en las Figuras 10a – c ilustra cómo la birrefringencia de la córnea enmascara la característica de la glucosa. En las Figuras 10a y 10b, se puede ver que un cambio en la concentración de la glucosa cambia la magnitud de la señal detectada en la frecuencia modulada (esto es el componente de la señal a 1058 Hz). La Figura 10a corresponde a una concentración de glucosa de 0 mg/dl y la Figura 10b corresponde a una concentración de glucosa de 200 mg/dl. Se debe notar, sin embargo, la magnitud al doble de la frecuencia modulada (esto es 2116 Hz) permanece constante lo que es consistente con la ecuación 9. Como se ilustra en la Figura 10c, manteniendo la concentración de glucosa a 200 mg/dl, sin embargo, induciendo 5 grados de retardo de la córnea, se ve que cuando se induce birrefringencia, la magnitud a la frecuencia modulada (esto es 1058Hz) cambia en comparación con la Figura 10b, enmascarando en esencia por lo tanto la característica de la glucosa.

35 Ejemplo – resultados experimentales con el sistema de compensación de la birrefringencia de la córnea diseñado.

Utilizando el sistema sensor de glucosa compensado por birrefringencia de la córnea diseñado y el método descrito aquí, tres conjunto de experimentos fueron realizados con una concentración de glucosa en el rango de 0 a 5.000 mg/dl en pasos de 500 mg/dl, uno sin compensación de la birrefringencia y otro tras la compensación de birrefringencia. Los valores de birrefringencia de las muestras entre $3\lambda/4$ y λ fueron elegidos en pequeños incrementos.

40 Los datos obtenidos compensados y no compensados se ilustran en la tabla 1 de más abajo:

50

Tabla 1:

Concentración de glucosa (mg/dl)	Datos no compensados (Voltaje)			Datos compensados (Voltaje)		
	Set 1	Set 2	Set 3	Set 1	Set 2	Set 3
0	2.075	2.025	1.997	3.54	3.5	3.466
500	0.952	0.93	0.942	3.394	3.35	3.365
1000	1.67	1.598	1.59	3.226	3.987	3.182
1500	0.42	0.5	0.35	2.956	2.941	2.935
2000	0.557	0.52	0.535	2.862	2.835	2.847
2500	0.405	0.35	0.343	2.754	2.731	2.725
3000	0.862	0.851	0.876	2.65	2.648	2.667
3500	0.571	0.55	0.54	2.397	2.37	2.412
4000	0.157	0.14	0.125	2.369	2.35	2.33
4500	0.671	0.652	0.665	2.288	2.284	2.283
5000	0.27	0.33	0.302	2.168	2.132	2.14

5

10

15

20

25

30

35

Los primeros res conjuntos de experimentos fueron realizados sin compensación para mostrar el efecto de la birrefringencia de la córnea. Los gráficos de calibración y validación para los conjuntos de datos no compensados se muestran en las Figuras 11a – c y en las Figuras 12a – c, respectivamente. La validación de los modelos de calibración para los datos no compensados se realizó utilizando el otro conjunto de datos como conjunto de datos independiente. Utilizando el modelo de calibración de **mínimos cuadrados**, el incremento calculado es -4148 y la intercepción es 5617. Como se puede ver en la Tabla 2 de más abajo, el conjunto de datos no compensados posee un grado muy bajo de linealidad con el coeficiente de correlación medio $r = 0,7074$. El SEC y el SEP son 1656 mg/dl y 1847 mg/dl, respectivamente.

Utilizando el método descrito aquí, el segundo conjunto de experimentos fue realizado con compensación de birrefringencia. La validación de los modelos de calibración para los datos no compensados fue realizado utilizando el otro juego de datos como conjunto de datos independientes. Los gráficos de calibración y validación para los datos compensados se muestran en las Figuras 13a – c y en las Figuras 14a – c, respectivamente. Para el sistema diseñado y para el modelo de calibración de mínimos cuadrados, el incremento calculado es -3731 y la intercepción es 12796. Como se puede ver en la tabla 2, cada conjunto de datos posee un alto grado de linealidad con todos los coeficientes de correlación superando 0,9894. El SEC y SEP medios para los datos compensados son 228 mg/dl y 230 mg/dl, respectivamente.

Tabla 2: Sumario estadístico de los conjuntos de datos obtenidos

Datos	Modelo	Coeficiente de correlación (r)	Error de calibración estándar (mg/dl)	Error de validación estándar (mg/dl)
Datos no compensados	a	0.7147	1623	1690
	b	0.7148	1622	1560
	c	0.6929	1725	1691
Datos compensados	a	0.9895	242	247
	b	0.9901	234	232
	c	0.9917	215	213

Los datos compensados al contrario que los datos no compensados poseen un alto grado de linealidad con un coeficiente de correlación superior a $r = 0,9890$ tanto para calibración como para validación. Además, hay un descenso brusco en la SEC y SEP tras la compensación. Estos datos y resultados demuestran la técnica de compensación de birrefringencia descrita y los beneficios de utilizar tal método en las medidas de glucosa polarimétrica.

40

45

Otras realizaciones – el dispositivo descrito en los documentos adjuntos describe únicamente una forma en el que puede ser realizado un enfoque teórico a la compensación de birrefringencia de la córnea. Se debe entender que otras realizaciones de la invención presente incluyen el uso de otros enfoques, como por ejemplo, pero no limitado a, los siguientes, y que tales enfoques están dentro del alcance contemplado de la invención presente:

- 1) Otros mecanismos ópticos y enfoques para el control y el soporte de la luz polarizada (por ejemplo, en lugar de utilizar retardadores variables de cristal líquido, otros métodos similares para controlar la luz polarizada pueden ser a través de movimientos mecánicos de los movimientos ópticos como por ejemplo retardos fijos, modulación fotoelástica, el efecto POCKEIS, etc.).
- 5 2) El algoritmo de control para el compensador de birrefringencia de la córnea puede ser implementado en una variedad de formas, como por ejemplo, a través del uso de un controlador proporcional integral diferencial (PID) o mediante otro método similar.
- 10 3) El compensador de birrefringencia puede ser extendido a través de otros métodos como se describe en (1) para proporcionar un control mejorado y más robusto para conseguir la compensación de birrefringencia (por ejemplo, extensión desde un eje sencillo, como se ha descrito, a una compensación de birrefringencia triaxial).
- 4) El analizador de birrefringencia podría ser extendido para caracterizar más completamente el estado de la luz polarizada para proporcionar retroalimentación a otras implementaciones del compensador de birrefringencia (por ejemplo un compensador de birrefringencia variable triaxial).
- 15 Las descripciones anteriores de las realizaciones preferidas y alternativas de la invención presente tiene la intención de ser ilustrativas y no tienen la intención de limitar ni el contenido ni el alcance de las reivindicaciones que siguen.
- 20 Todas las composiciones y métodos descritos y reivindicados aquí pueden ser realizados y ejecutados sin excesiva experimentación a la luz de las descripción presente. Aunque las composiciones y métodos de esta invención han sido descritos en términos de las realizaciones ilustrativas anteriores, será evidente para aquellos versados en la técnica que se pueden aplicar variaciones, cambios, modificaciones y alteraciones a las composiciones y / o métodos descritos aquí, sin separarse del alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que ciertos agentes que están tanto química como fisiológicamente relacionados pueden ser sustituidos por los agentes descritos aquí consiguiendo los mismos o resultados similares. Todas las modificaciones y sustituciones similares aparentes para aquellas versados en la técnica se consideran incluidas en el alcance de la invención tal como se
- 25 define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un sistema de polarímetro sensor compensado por birrefringencia no invasivo que comprenden
- 5 i) Un sistema analizador de birrefringencia óptica configurado para medir las contribuciones de birrefringencia en tiempo real en una muestra y configurado para proporcionar una señal de retroalimentación a un componente de sistema de compensación electro-óptico,
- ii) El componente del sistema de compensación electro-óptico configurado para recibir la señal de retroalimentación del sistema analizador de birrefringencia óptica y configurado para anular cualquier contribución de birrefringencia en tiempo real encontrada en la señal obtenida de la muestra, y
- 10 iii) Un sistema de medida de la rotación óptica configurado para proporcionar un recorrido distinto y separado para medir la actividad óptica de la muestra para la determinación de la concentración una vez que las contribuciones de la birrefringencia de la muestra sean retiradas.
- 2.- Un sistema polarímetro de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sistema polarímetro está adaptado para medir una muestra que consiste en un fluido biológico y / o un tejido con una sustancia activa ópticamente que debe ser cuantificada.
- 15 3.- El sistema polarímetro sensor compensado por birrefringencia no invasivo de la reivindicación 1, que comprende además:
- al menos una fuente de luz
- al menos un polarizador,
- en el que el sistema analizador de birrefringencia óptica (i) comprende:
- 20 al menos un divisor de rayo y al menos un analizador circular;
- en el que el componente del sistema de compensación electro-óptica (ii) comprende:
- al menos un compensador de birrefringencia que aplica un retardo que cancela cualquier efecto debido a la birrefringencia, y
- 25 al menos un controlador configurado para determinar un valor de birrefringencia en el sentido de las agujas del reloj aplicado al compensador de birrefringencia.
- 4.- Un sistema de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el controlador está configurado para determinar el valor del retardo / birrefringencia (5) por:
- $$\delta_{\text{predicted}} = \sin^{-1} \left[\frac{-2V}{\sin(2\gamma)} \right]$$
- en el que "V" es el parámetro de Stokes "V" y "γ" es el ángulo azimutal.
- 30 5.- Un sistema de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el controlador está configurado para enviar el valor del retardo / birrefringencia como entrada a la parte de compensación del controlador,
- en el que el retardo / birrefringencia aplicado al compensador de birrefringencia es un valor calculado, y
- en el que no hay componente de polarización circular presente una vez que se ha compensado la birrefringencia.
- 6.- El sistema polarímetro sensor basado en birrefringencia (50) de la reivindicación 1, comprendiendo:
- 35 1) Una fuente de luz (52);
- 2) Un polarizador (54) configurado para polarizar un rayo de luz procedente de una fuente de luz (52) y para orientar el rayo de luz a través de una muestra (56) que contiene al menos una sustancia activa ópticamente, en en que el polarizador (54) está configurado para minimizar el efecto de cualquier birrefringencia en la muestra (56);
- 40 3) Un compensador de birrefringencia (60) configurado para aplicar un retardo que cancela cualquier efecto debido a la birrefringencia, en el que el compensador de birrefringencia comprende un retardo electro-óptico que se ocupa de cualquier birrefringencia que induce un retardo de fase (δ) en el rayo de luz polarizado resultando en un cambio en el estado de polarización desde luz polarizada linealmente a luz polarizada elípticamente;

- 4) Un divisor del rayo lineal de luz no polarizante (62) configurado para dividir la luz polariza elípticamente en dos rayos;
- 5) Un analizador circular (64) que recibe el primero de los rayos divididos, en el que el analizador circular comprende una placa de cuarto de onda seguida de un polarizador lineal a 45 °, capaz de caracterizar el parámetro de Stokes “V” polariza circularmente;
- 6) Un detector (66) configurado para recibir al primer rayo dividido;
- 7) Un controlador de retroalimentación (70) configurado para: i) recibir una salida del detector (66), ii) calcular un retardo, y iii) enviarlo como una entrada a la parte de compensación del controlador, en el que cuando $y(n) = x(n) + y(n-1)$ donde “y” es un retardo aplicado al compensador de birrefringencia y “x” es un retardo calculado, no hay componente de polarización circular sino únicamente luz polarizada lineal y cualquier birrefringencia ha sido compensada; y el sistema de medida de la rotación óptica (iii) que proporciona el recorrido sensor de glucosa comprende el segundo rayo que sale del divisor de rayo lineal láser no polarizado (62);
- 8) Un modulador de Faraday (80) configurado para recibir el segundo rayo dividido y para modular el vector de polarización lineal del segundo rayo dividido;
- 9) Un compensador de Faraday (82) configurado para proporcionar una compensación de retroalimentación anulando o eliminando cualquier rotación del vector de polarización lineal debido a la sustancia activa ópticamente de la muestra;
- 10) Un analizador de polarización (84) que tiene un eje de transmisión orientado perpendicularmente al de la polarización inicial (54), estando configurado el analizador (84) para transformar el vector de polarización en una frecuencia de modulación de la intensidad de la luz detectada;
- 11) Un detector (86) configurado para recibir el segundo rayo dirigido y para proporcionar una salida que comprende un voltaje proporcional a la intensidad de la luz detectada; y
- 12) Un controlador configurado para medir un componente de la señal presente en la frecuencia modulada, mientras desprecia el ruido electromagnético de alta y baja frecuencia, en el que una salida del controlador se aplica al compensador de Faraday (82) de manera que un voltaje de salida del controlador es proporcional a la concentración de la sustancia activa ópticamente en la muestra.

7.- Un sistema de acuerdo con la reivindicación 6, en el que un valor del retardo / birrefringencia (δ) es;

$$\delta_{\text{predicted}} = \sin^{-1} \left[\frac{-2V}{\sin(2\gamma)} \right]$$

en el que “V” es el parámetro de Stokes “V” y “ γ ” es el ángulo azimutal

8.- Un método de sensor polarimétrico compensado por birrefringencia no invasivo que comprende:

- configurar un sistema analizador de birrefringencia para medir en tiempo real las contribuciones de la birrefringencia en una muestra que contiene al menos una sustancia activa ópticamente;
- configurar el sistema analizador de birrefringencia para proporcionar una señal de retroalimentación a una componente del sistema electro-óptico,
- configurar el componente del sistema electro-óptico para recibir la señal de retroalimentación del sistema analizador de birrefringencia;
- configurar el componente del sistema electro-óptico para anular las contribuciones de birrefringencia en tiempo real encontradas en la muestra; y
- Configurar un sistema de medida de la rotación óptica para proporcionar un recorrido separado y distinto para medir la actividad óptica de la muestra para la determinación de la concentración de glucosa una vez que las contribuciones de la birrefringencia de la muestra han sido retiradas.
- 9.- Un método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el sistema analizador de birrefringencia comprende un analizador de birrefringencia óptico, la muestra es un ojo del paciente, las contribuciones de birrefringencia son las contribuciones de birrefringencia de la córnea, y el método incluye además los pasos de:

configurar el analizador de birrefringencia óptica para medir las contribuciones de birrefringencia de la córnea,
y

configurar la componente del sistema electro-óptico para determinar un vector de polarización de la rotación
óptica debido a la muestra.

5

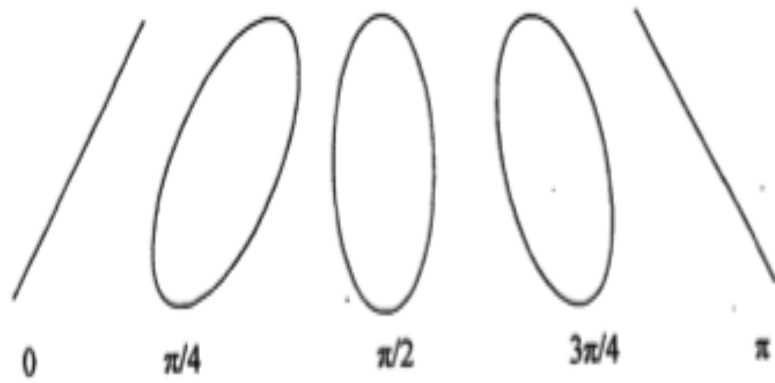
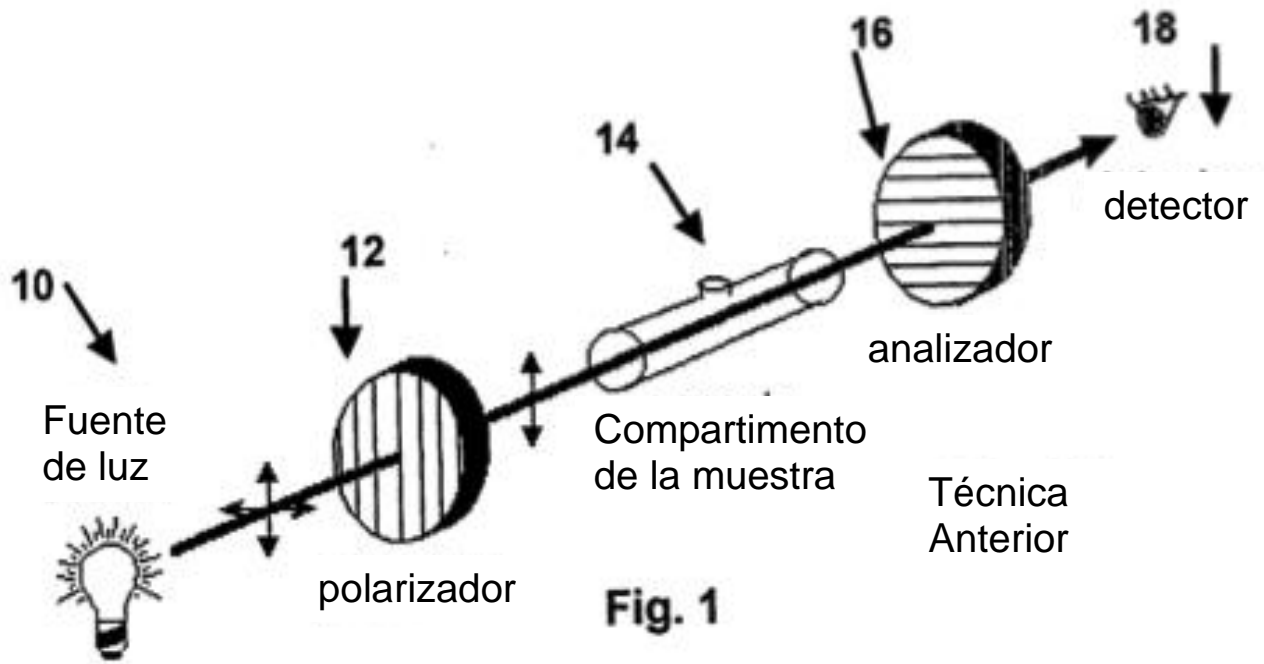
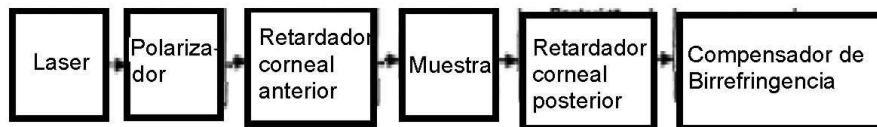
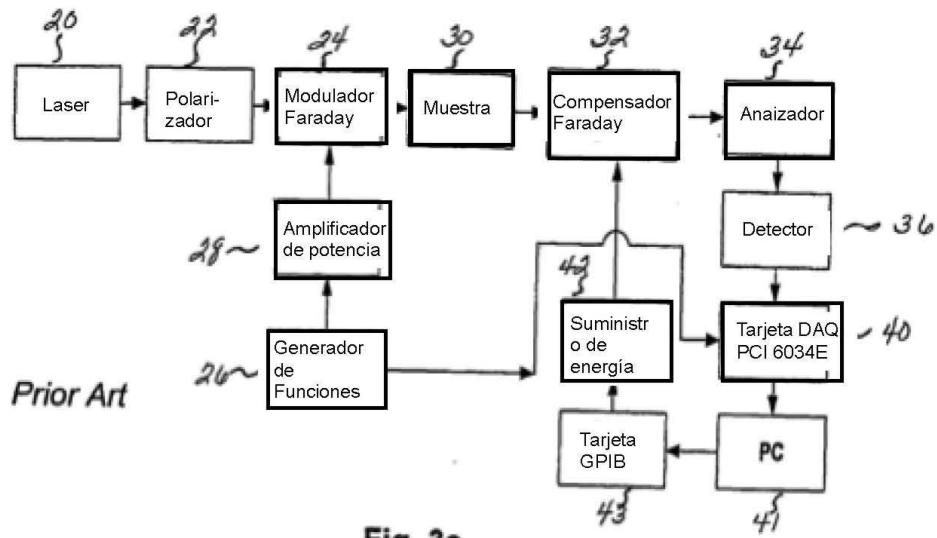


Fig. 2



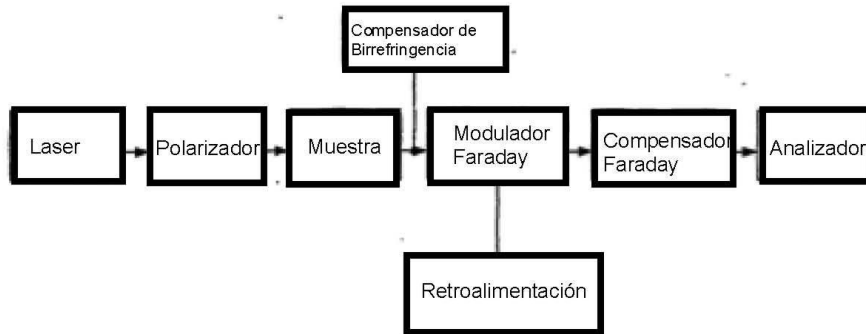


Fig. 4a

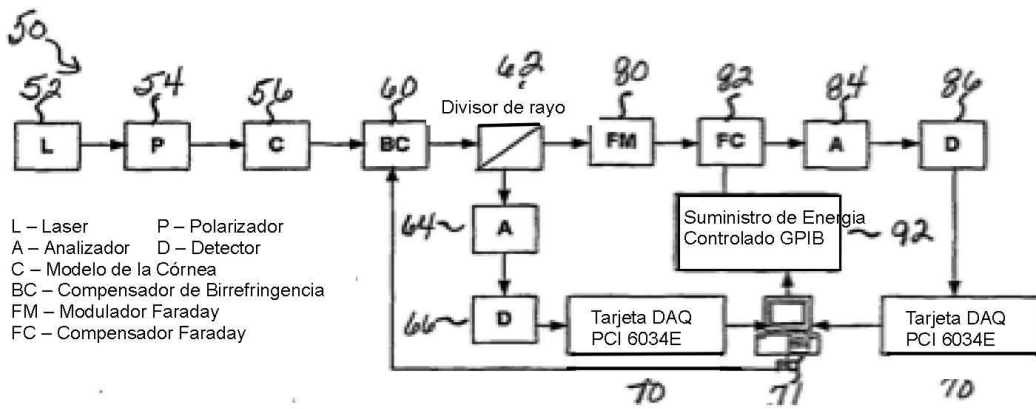


Fig 4b



Fig. 4c

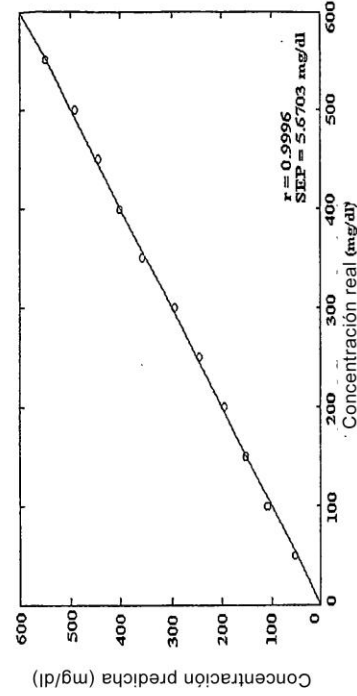


Fig. 5b

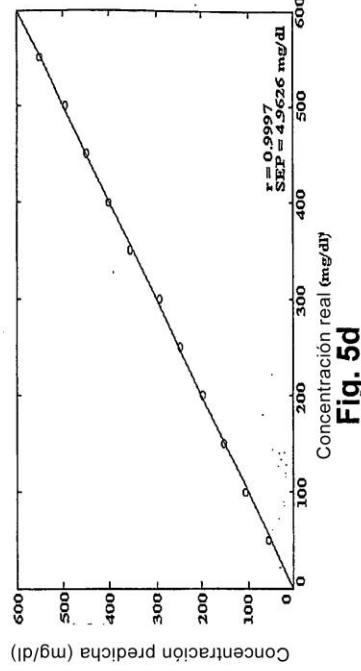


Fig. 5d

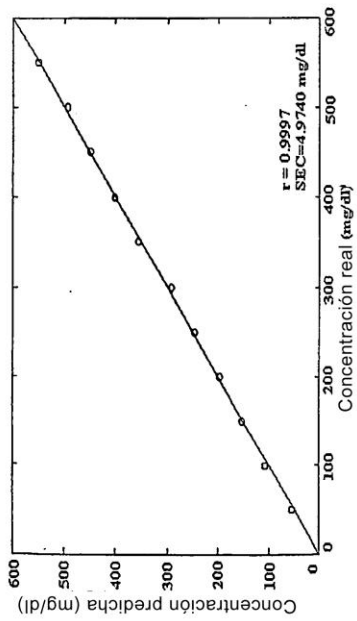


Fig. 5a

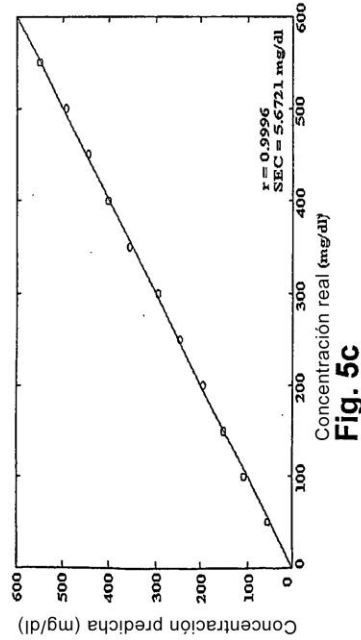


Fig. 5c

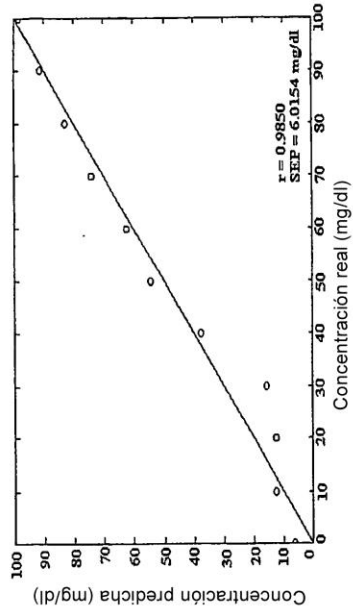


Fig. 6a

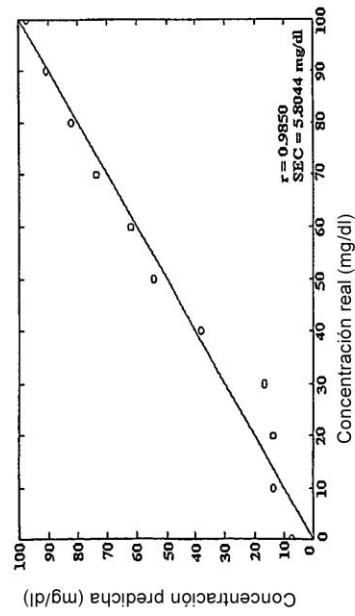


Fig. 6b

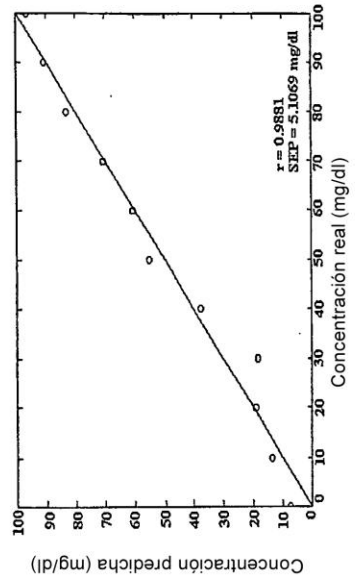


Fig. 6c

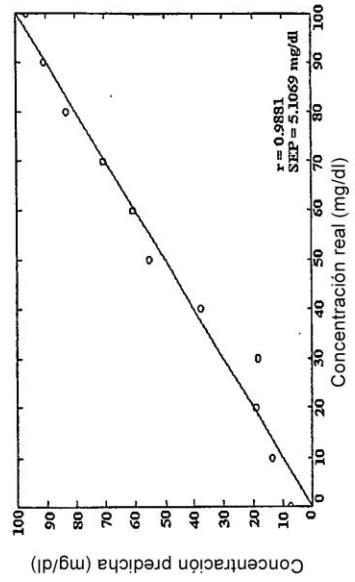


Fig. 6d

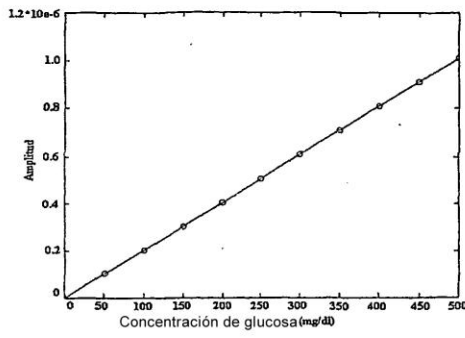


Fig. 7a

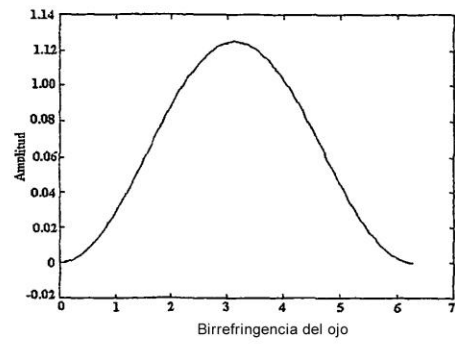


Fig. 7b

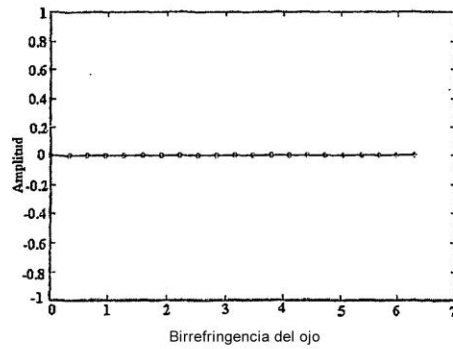


Fig. 7c

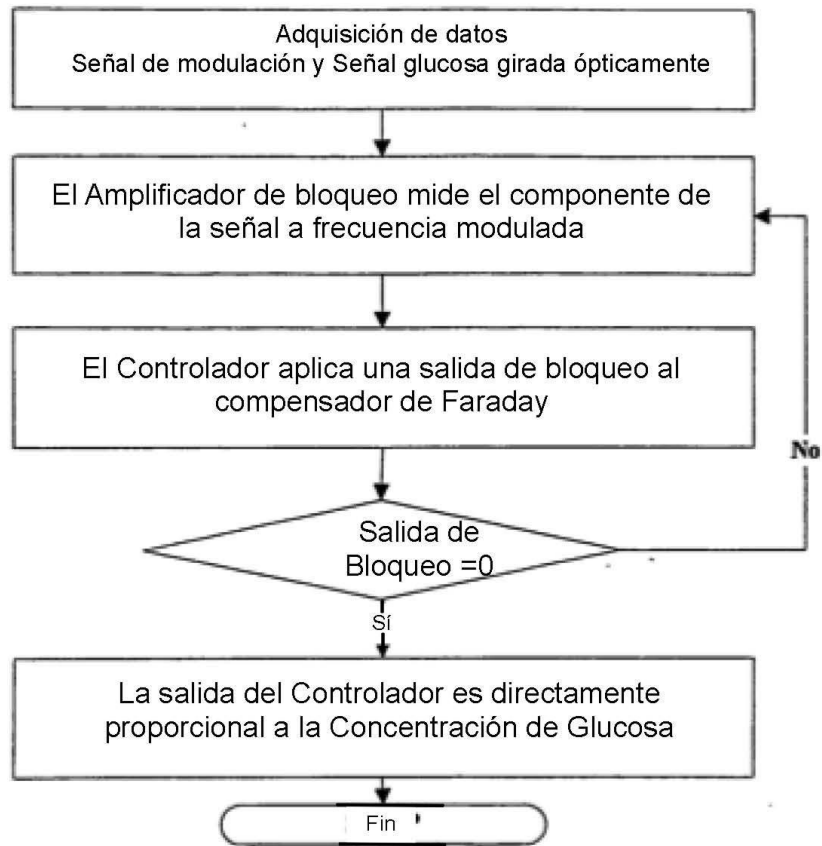


Fig. 8

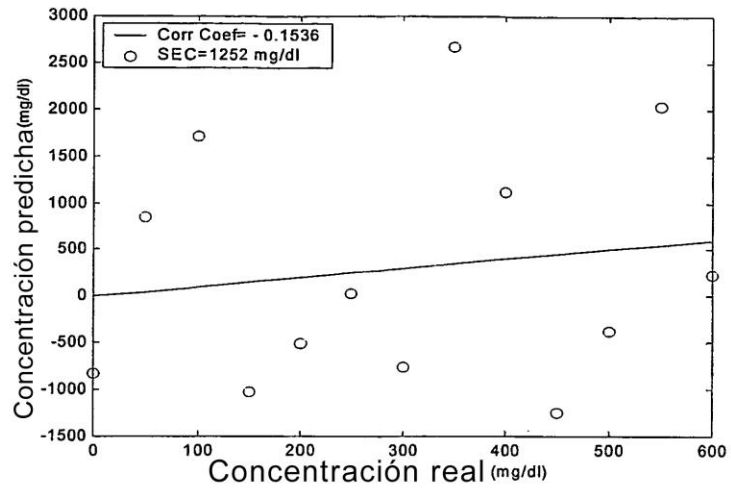


Fig. 9a

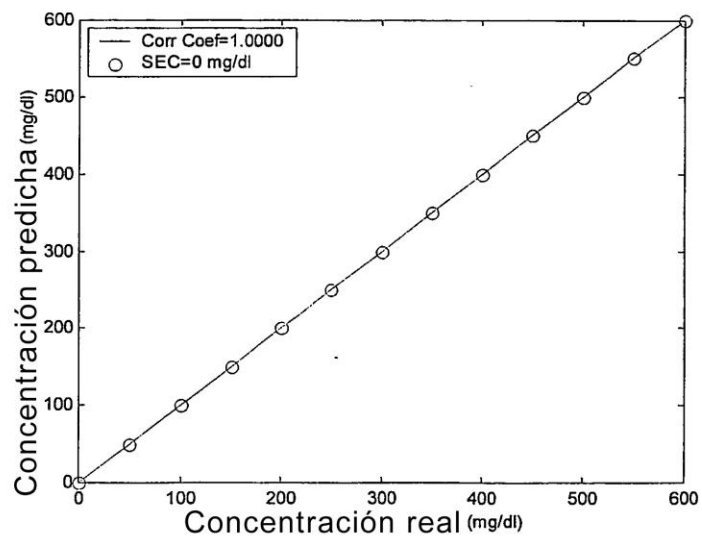


Fig. 9b

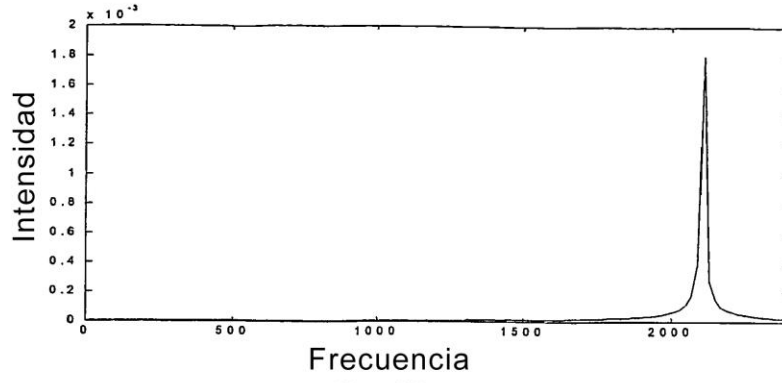


Fig. 10a

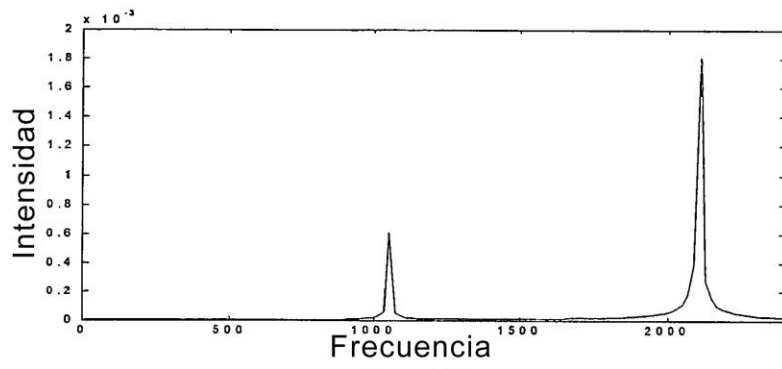


Fig. 10b

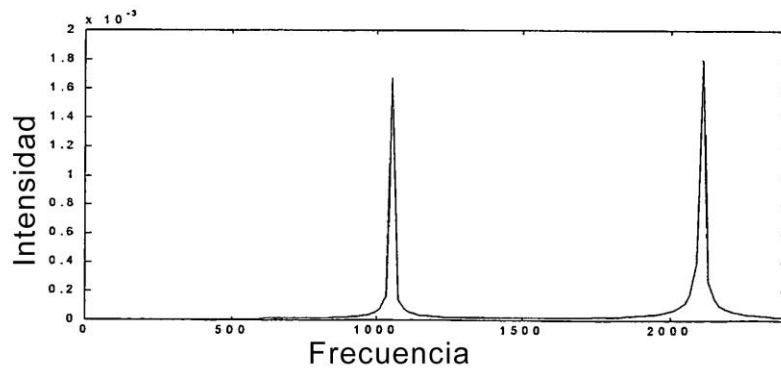


Fig. 10c

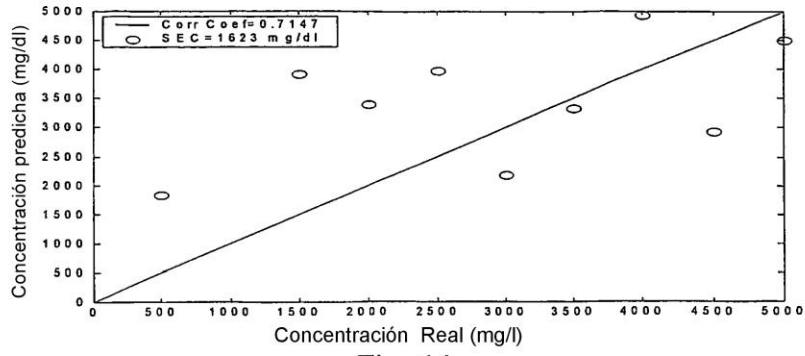


Fig. 11a

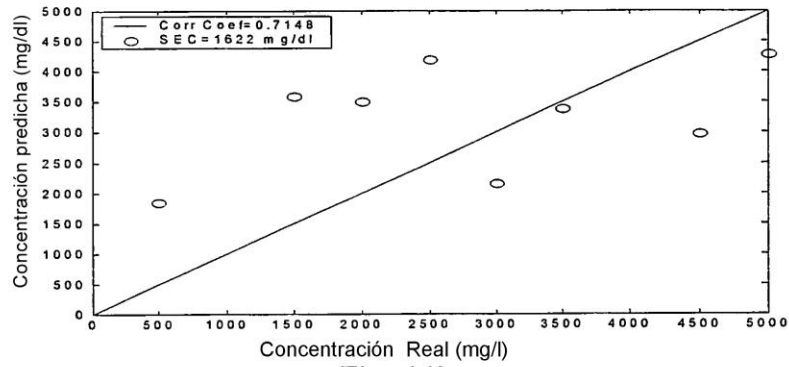


Fig. 11b

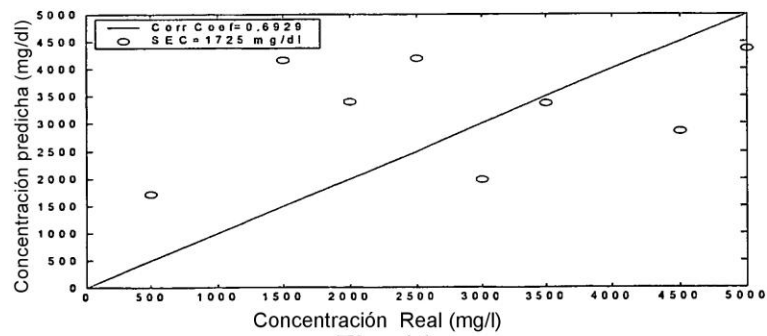


Fig. 11c

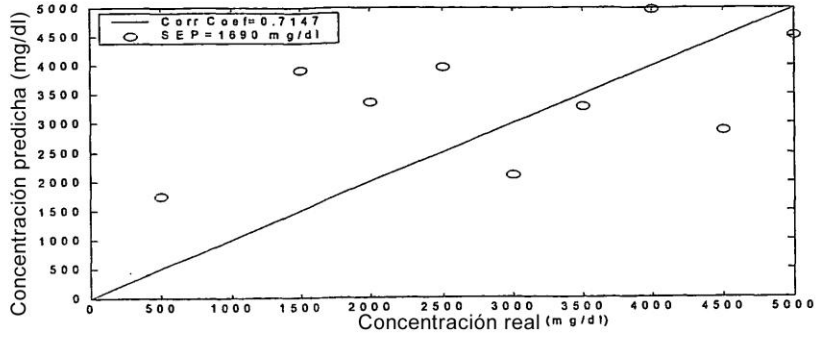


Fig. 12a

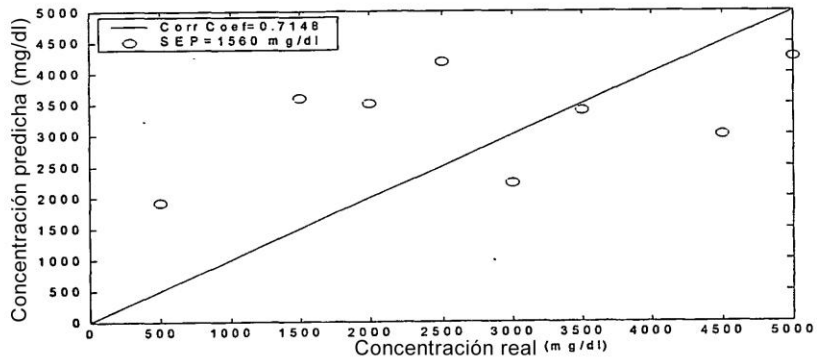


Fig. 12b

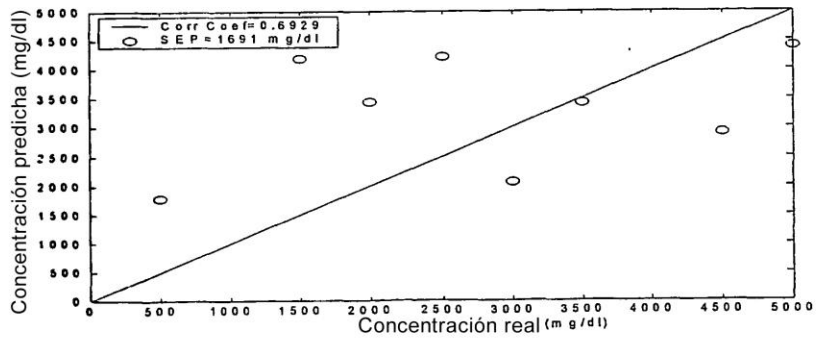


Fig. 12c

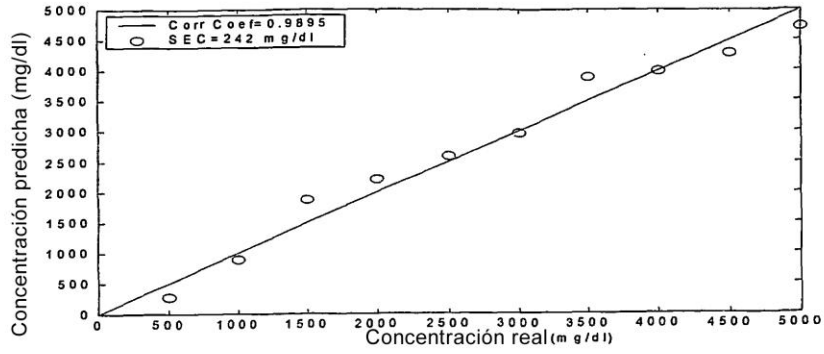


Fig. 13a

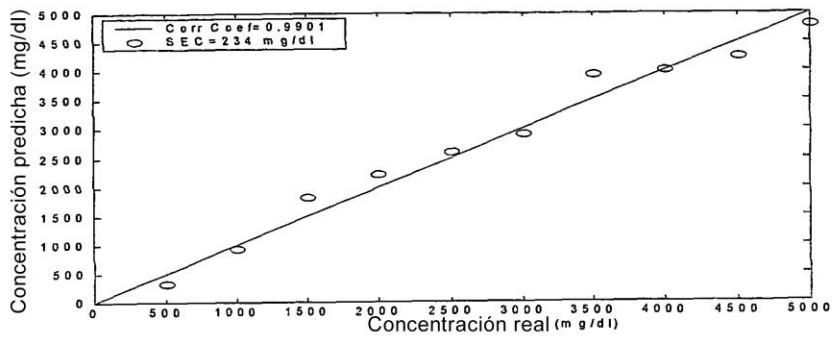


Fig. 13b

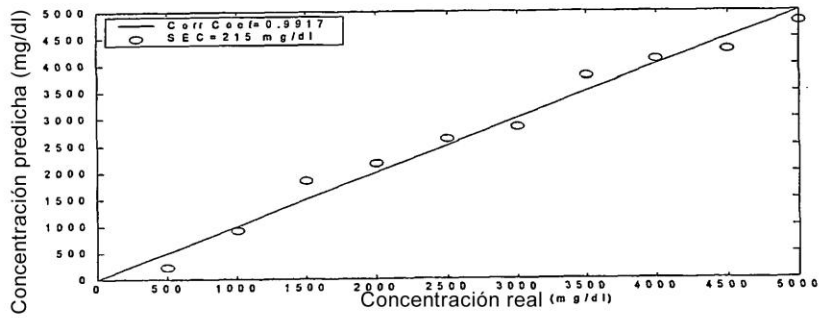


Fig. 13c

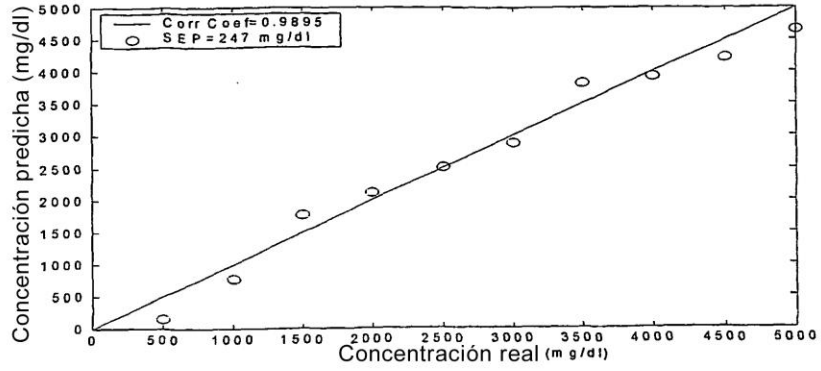


Fig. 14a

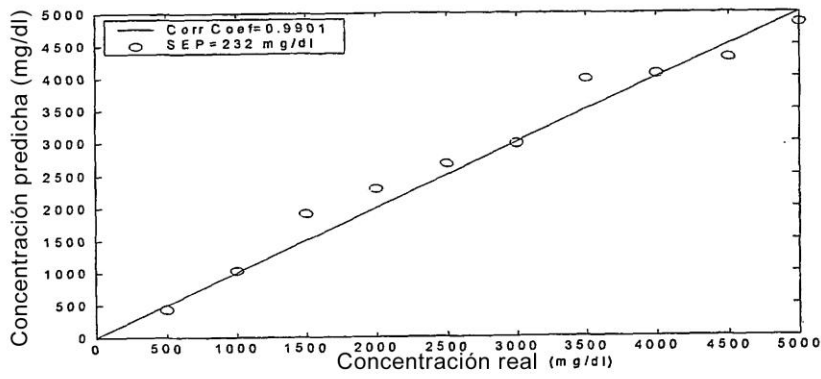


Fig. 14b

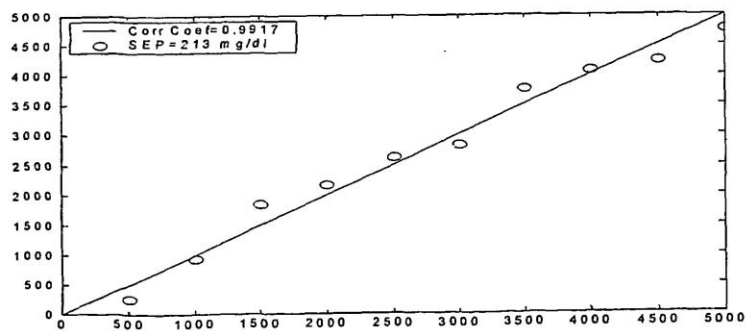


Fig. 14c