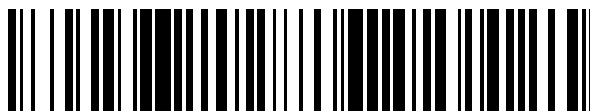


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 385**

51 Int. Cl.:

**G06F 19/00** (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2005** **E 05026421 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 1793321**

54 Título: **Procedimiento de evaluación y sistema de análisis de un analito en el fluido corporal de un ser humano o un animal**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.04.2017**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**STAIB, ARNULF;**  
**KLOETZER, HANS-MARTIN y**  
**ESSENPREIS, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 609 385 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

Procedimiento de evaluación y sistema de análisis de un analito en el fluido corporal de un ser humano o un animal

5 La invención se refiere a un procedimiento para evaluar una serie de datos de medición, que se correlacionan con la concentración de un analito significativo desde el punto de vista médico en un fluido corporal humano o animal. La invención se refiere además a un sistema para analizar el metabolismo de un ser humano o un animal por lo que respecta a un analito significativo desde el punto de vista médico. En este contexto son fluidos corporales importantes, por ejemplo, la sangre y el líquido intersticial así como otros fluidos, a los que puede estar sometido un sensor implantado en tejido.

10 Uno de los analitos más importantes desde el punto de vista médico en los fluidos corporales humanos es la glucosa. A continuación se hace referencia por tanto, sin limitación de generalidad, a la glucosa como ejemplo de un analito importante desde el punto de vista médico en un fluido corporal humano o animal.

15 Para poder identificar en una serie de valores de medición de la concentración de glucosa particularidades relacionadas con una enfermedad, en el artículo "Quantifying Temporal Glucose Variability in Diabetes via Continuous Glucose Monitoring: Mathematical Methods and Clinical Application" de B. Kovatchev *et al.* en Diabetes Technology & Therapeutics (2005); 7, 849-862, se propone analizar la velocidad de cambio de la concentración de glucosa en sangre. A fin de valorar el riesgo y caracterizar la dinámica temporal se proponen a este respecto, entre otras cosas, el promedio temporal y la desviación estándar de la primera derivada temporal de valores absolutos de la concentración de glucosa.

20 Una monitorización continua de la concentración de glucosa en sangre, en la que se adquieren por ejemplo cada pocos minutos valores de medición, se conoce en el estado de la técnica por el término "continuous monitoring" por ejemplo por el documento US 6272480 o el documento EP 1102194 A2. En cuanto a estas aplicaciones, se trata de administrar dosis de insulina requeridas para el tratamiento de la diabetes en instantes de tiempo óptimos en cantidades óptimas, a fin de mantener el nivel de azúcar en sangre de una persona diabética, de manera similar a una persona sana, permanentemente dentro de unos límites estrechos.

25 La concentración de glucosa en sangre de un paciente es sumamente importante desde el punto de vista médico. Los estudios han llegado a la conclusión de que pueden evitarse consecuencias a largo plazo extremadamente graves de la diabetes mellitus (por ejemplo quedarse ciego debido a una retinopatía), si se monitoriza cuidadosamente el nivel de azúcar en sangre y se mantiene dentro de unos límites estrechos.

30 Los sistemas para analizar y monitorizar el metabolismo de los glúcidos disponen de un Módulo sensor, que posibilita una medición continua o casi continua de la concentración de analito. Sensores adecuados pueden implantarse, por ejemplo, directamente en tejido adiposo subcutáneo o en vasos sanguíneos. Un sensor de este tipo se describe en Diabetes Technology & Therapeutics, diciembre de 2000, 2(suplemento 1) 13-18. Es posible implantar también catéteres, a través de los cuales se aprovecha un intercambio entre un dializado y el fluido corporal que lo rodea para recoger analitos. El dializado puede transportarse a través de tecnología de microfluidos a un sensor dispuesto fuera del organismo. En principio existe además la posibilidad de medir concentraciones de analito por medio de un sensor no invasivo, que por ejemplo se adhiere a la piel. El artículo "Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects" de T. Koschinsky en Diabetes Metab Res Rev 2001; 17, 113-123 da una visión general de sensores para la medición *in vivo* de la concentración de glucosa.

35 Los sistemas conocidos para monitorizar la concentración de glucosa persiguen el objetivo de poder contrarrestar rápidamente un peligroso incremento de la concentración de glucosa en sangre mediante una administración de insulina. Con este fin se pretende con frecuencia poder predecir, tomando como base valores de medición determinados, concentraciones de glucosa en sangre futuras a lo largo de un periodo de tiempo de aproximadamente media hora, de modo que, mediante una administración de insulina a tiempo pueda evitarse un peligroso incremento de la concentración de glucosa (por ejemplo, US 6272480). Por el documento WO 02/15777 A1 se conoce un procedimiento para predecir valores de glucosa futuros tomando como base una serie de valores de medición. El artículo "Hypothesis-Driven Data Abstraction with Trend Templates" de I. Kohane, Proc Annu Symp Comput Appl Med Care. 1993; 444-448. NLM8130513 describe un Programa informático para la identificación automática de tendencias en la supervisión del tratamiento de la diabetes.

40 Para que a partir de una señal en bruto o de medición, por ejemplo una intensidad de corriente, de un sensor pueda determinarse una Concentración de analito, el sensor empleado debe calibrarse de manera compleja. Una condición básica para una calibración satisfactoria es que las señales en bruto emitidas por el sensor se correlacionen suficientemente con Valores de referencia de la concentración de analito determinados con ayuda de muestras tomadas de fluido corporal. En particular en el caso de sensores implantados pueden variar gravemente las sensibilidades de medición en el transcurso del tiempo, de modo que a intervalos regulares puede requerirse una nueva calibración *in vivo*. Los problemas de la calibración de sensores implantables y enfoques para su solución se resumen en el artículo "Strategies for calibrating a subcutaneous glucose sensor" de G. Velho *et al.* en Biomed. Biochim. Acta 48 (1989) 957-964.

Por el documento DE 4221848 C2 se conoce un procedimiento para calibrar automáticamente *in situ* sensores de glucosa implantados, en el que una media móvil de valores de medición se compara continuamente con un valor de referencia determinado mediante un modelo matemático. En caso de una desviación de más del doble de la desviación estándar se dispara una señal de alarma y se ordena una recalibración del sensor o una interrupción de la medición.

En principio podrían evitarse problemas de calibración mediante la medición conjunta de un patrón interno. Este enfoque se describe en el artículo "Electroosmosis in Transdermal Iontophoresis: Implications for Noninvasive and Calibration-Free Glucose Monitoring" de A. Sieg *et al.* Biophysical Journal, 87 (2004) 3344-3350.

El objetivo de la invención es señalar un modo de cómo puede determinarse particularidades del metabolismo relacionadas con una enfermedad de un ser humano o un animal mediante evaluación de una serie de datos de medición con una complejidad de calibración reducida, preferiblemente sin calibración.

Este objetivo se soluciona mediante un sistema con las características indicadas en la reivindicación 1 y un procedimiento con las características indicadas en la reivindicación 8.

Preferiblemente, la serie contiene datos de medición con una densidad de al menos tres puntos de entrada de datos por hora, de manera especialmente preferible al menos seis puntos de entrada de datos por hora, en particular al menos diez puntos de entrada de datos por hora.

Los procedimientos conocidos tienen el objetivo de determinar la concentración de analito de la manera más precisa posible y requieren por tanto una compleja calibración de los sensores empleados. En un procedimiento de acuerdo con la invención puede prescindirse sin embargo de determinar valores de concentración absolutos, ya que las particularidades relacionadas con una enfermedad pueden identificarse en muchos casos ya en la dinámica temporal con la que varían las concentraciones de analito en el fluido corporal. Para analizar la dinámica temporal de concentraciones de analito basta con determinar datos de medición que se correlacionan con la concentración de analito, de modo que no se requieren valores de concentración absolutos y puede prescindirse de complejas calibraciones del sensor empleado.

Preferiblemente, los intervalos de tiempo elegidos son contiguos, aunque también es posible elegir intervalos de tiempo solapados o intervalos de tiempo disyuntos. A este respecto puede empezarse con la evaluación de intervalos de tiempo individuales ya antes de que la serie de datos de medición esté completada, es decir antes de que haya transcurrido todo el periodo de tiempo a partir del cual se eligen los intervalos de tiempo.

Detalles y ventajas adicionales de la invención se explican con ayuda de un ejemplo de realización haciendo referencia a los dibujos adjuntos. Las particularidades representadas en los mismos pueden usarse individualmente o en combinación para crear una configuración preferida de la invención. Muestran:

la figura 1 un ejemplo de datos en bruto de un sensor implantado en nanoamperios en relación con la concentración de glucosa en sangre en mg/dl;

la figura 2 un ejemplo del desarrollo de valores de medición de un sensor de glucosa implantado a lo largo de un periodo de tiempo de 4 días;

la figura 3 parámetros de estabilidad determinados por medio del procedimiento de acuerdo con la invención para diferentes sujetos;

la figura 4 una representación comparativa de los parámetros de estabilidad de un sujeto sano con parámetros de estabilidad de diabéticos insulino-dependientes para 5 intervalos de tiempo consecutivos; y

la figura 5 una representación esquemática de un sistema de acuerdo con la invención.

En la figura 1 están representados datos en bruto en nanoamperios, que se midieron con un sensor implantado en el tejido adiposo subcutáneo de un sujeto, en relación con la concentración de glucosa en sangre en mg/dl. El contenido en glucosa se determinó con un medidor de azúcar en sangre convencional en sangre capilar.

Los datos en bruto representados en la figura 1 podrían usarse en asociación con los valores de concentración medidos al mismo tiempo de las abscisas para la calibración del sensor. Sin embargo, en el marco de la invención esto no es necesario. En el procedimiento descrito a continuación basta con que haya valores de medición que se correlacionen con la concentración de glucosa en sangre.

En el ejemplo representado en la figura 1, los datos en bruto determinados con un sensor implantado muestran, aparte de partes de señal de ruido y parásitas, una proporcionalidad con respecto a la concentración de analito. Sin embargo, no con poca frecuencia los sensores tienen curvas de función no lineales, de modo que los datos en bruto conforme a una curva de función se transforman de manera no lineal, para generar valores de medición que

muestran una correlación mejorada con la concentración de analito, en particular que sean proporcionales a la concentración de analito aparte de señales de ruido y parásitas.

5 Por ejemplo, entre la corriente de medición  $I$  de un sensor y la concentración de analito  $c$  puede existir la siguiente relación no lineal:

$$I = I_0 + I_g (1 - \exp(-c/c_r))$$

10 En esta curva de función  $I_0$  es una corriente cero o de fondo, que aparece cuando la concentración de analito es  $c = 0$ ;  $I_g$  es una corriente límite, que en teoría tiende, en el caso de una concentración de analito  $c$  infinitamente grande, a la corriente cero  $I_0$ ; y  $c_r$  es una concentración de referencia, que caracteriza la sensibilidad del sensor. Los parámetros  $I_0$ ,  $I_g$  y  $c_r$  pueden determinarse *ex vivo* durante la fabricación para un tipo de sensor o un lote de producción con un esfuerzo reducido.

15 En la implantación de un sensor de este tipo, varían en particular los parámetros  $c_r$  e  $I_g$ , de modo que no puede determinarse con una curva de función determinada en fábrica ningún valor de concentración absoluto. Para el procedimiento descrito a continuación esto tampoco es necesario. Basta con que por medio de una curva de función de este tipo puedan determinarse a partir de datos en bruto valores de medición que sean proporcionales a la concentración de analito, aparte de partes de señal de ruido y parásitas, es decir que muestren una alta correlación con la Concentración de analito.

20 En función del tipo y la calidad de los datos en bruto determinados conjuntamente, estos pueden usarse directamente para el procedimiento de acuerdo con la invención como valores de medición o los valores de medición deben calcularse en primer lugar a partir de datos en bruto, por ejemplo mediante una evaluación estadística o una transformación no lineal de acuerdo con la curva de función del sensor empleado.

25 En el ejemplo representado en la figura 1, el coeficiente de correlación entre los datos en bruto y la concentración de glucosa asciende a  $R=0,95$ , de modo que estos pueden usarse directamente como valores de medición. Se recomienda generar, a partir de datos en bruto con mucho ruido, que solo indican una correlación relativamente baja con la concentración de glucosa, mediante evaluación estadística o algoritmos de filtrado adecuados, valores de medición que indican una correlación con la concentración de analito claramente mejorada con respecto a los datos en bruto de base.

30 En el marco de la solicitud ha de entenderse a este respecto por el término correlación también una anticorrelación, ya que una multiplicación de los valores de medición por un factor de  $-1$  no cambia nada en las relaciones esenciales entre los valores de medición y las concentraciones de analito de base. Preferiblemente se evalúan con el procedimiento descrito a continuación valores de medición cuyo coeficiente de correlación con la concentración de glucosa tiene una magnitud de al menos  $0,5$ , preferiblemente al menos  $0,7$ , de manera especialmente preferible al menos  $0,9$ . En principio, el procedimiento también puede aplicarse sin embargo a datos de medición con peores coeficientes de correlación, aunque el valor informativo de los resultados obtenidos en tales casos es correspondientemente inferior.

35 Es importante para entender el procedimiento descrito a continuación el hecho de que en el diagrama de correlación representado en la figura 1 y en particular en la magnitud del coeficiente de correlación no cambia nada por el empleo de una transformación lineal  $f$ . Una transformación lineal puede escribirse por lo general en forma de  $f=ax+b$ . Esto significa que, en una transformación lineal, un valor de medición  $x$  se multiplica por un factor constante  $a$  y se suma al resultado una constante  $b$ . Geométricamente esto corresponde en el ejemplo representado en la figura 1 a una extensión o compresión del eje de ordenadas y a un desplazamiento de los valores de medición en la dirección del eje de ordenadas.

40 En la figura 2 está representada una serie de datos de medición casi continuos  $g$  en unidades arbitrarias en relación con el tiempo  $t$  para un periodo de tiempo de 4 días. A este respecto están representadas en las abscisas tiempos pertenecientes a los datos de medición. Los datos de medición representados en la figura 2 se basan en valores de medición transformados linealmente, tal como están representados en  $n$  la figura 1, que se han alisado retrospectivamente con un filtro de mediana y un filtro recursivo adaptativo.

45 A partir del periodo de tiempo representado en la figura 2 de 4 días se han elegido intervalos de tiempo  $d$ ,  $n$ , que en el ejemplo de realización representado corresponden a tiempos de día y de noche y reflejan por consiguiente el desarrollo de la concentración de analito para las horas de vigilia y las horas de descanso nocturnas. Por lo general es favorable elegir, a partir del periodo de tiempo, a lo largo del cual están distribuidos los instantes de tiempo  $t_1$  a  $t_n$ , para los cuales son válidos los datos de medición  $g(t_1)$  a  $g(t_n)$  de la serie, intervalos de tiempo que se correlacionan con fases características del metabolismo analizado, tal como es el caso por ejemplo en las fases pre y postprandiales o en las horas de día y de noche.

65

- 5 Para los intervalos de tiempo elegidos se determina en cada caso, mediante evaluación de los datos de medición  $g$  situados en el intervalo de tiempo en cuestión, un parámetro de estabilidad que caracteriza la dinámica temporal con la que varía la concentración del analito en el intervalo de tiempo. Este parámetro de estabilidad se evalúa, a fin de determinar particularidades del metabolismo relacionadas con una enfermedad. De esta manera puede identificarse una enfermedad de diabetes incipiente o, en una persona diabética insulino dependiente, en caso de determinarse una particularidad del metabolismo de la glucosa relacionada con una enfermedad, se asocia una recomendación para el ajuste de dosis de insulina.
- 10 Para el cálculo del parámetro de estabilidad se calculan en primer lugar, a partir de valores de medición, tal como están representados en la figura 1, datos de medición  $g$ , realizándose como una etapa de cálculo una transformación lineal  $f$ . Preferiblemente se realizan adicionalmente otras etapas de cálculo, en las que los valores de medición se ensanchan y se alisan, antes o después de realizar la transformación lineal  $f$ , con algoritmos de filtro adecuados y métodos estadísticos.
- 15 Para el cálculo del parámetro de estabilidad se calculan en primer lugar a partir de valores de medición, tal como están representados en la figura 1, datos de medición  $g$ , realizándose como una etapa de cálculo una transformación lineal  $f$ . Preferiblemente se realizan adicionalmente otras etapas de cálculo, en las que los valores de medición se ensanchan y se alisan, antes o después de realizar la transformación lineal  $f$ , con algoritmos de filtro adecuados y métodos estadísticos.
- 20 Siempre que la sensibilidad de medición del sensor empleado sea suficientemente constante en el tiempo, puede usarse la misma transformación para varios intervalos. Con frecuencia la sensibilidad de medición y/o la señal de fondo varían sin embargo en sensores implantados, de modo que preferiblemente para diferentes intervalos se establece individualmente una transformación  $f$ .
- 25 La transformación lineal  $f$  se elige a este respecto para los intervalos de tiempo individuales en cada caso de tal manera que la media de los datos de medición  $g$  del intervalo de tiempo en cuestión correspondan a un valor predefinido. Preferiblemente este valor predefinido es 0, aunque en principio también puede elegirse cualquier otra constante. Por ejemplo, la transformación lineal  $f$  también puede elegirse de modo que se predefinan límites de intervalo y que se asocie el punto de entrada de datos de medición más pequeño del límite de intervalo inferior, por ejemplo el valor 0, y el punto de entrada de datos de medición más grande del límite de intervalo superior, por ejemplo el valor 1.
- 30 Puesto que una transformación lineal  $f$  según la ecuación  $f=ax+b$  contiene dos parámetros seleccionables, concretamente la pendiente  $a$  y una constante aditiva  $b$ , si las transformaciones lineales  $f$  están presentes, gracias a la especificación de una media, en el mejor de los casos de manera casi continua, la primera derivada temporal  $g'$  se calcula numéricamente, por ejemplo con un filtro polinómico. En otra etapa de cálculo se calcula la desviación estándar de los valores de la derivada temporal  $g'$  del intervalo en cuestión.
- 35 La desviación estándar así determinada caracteriza la dinámica temporal con la que varía la concentración del analito en el intervalo de tiempo en cuestión.
- 40 El metabolismo de la glucosa de un sujeto sano se caracteriza por que mecanismos de regulación endógenos contrarrestan rápidamente un incremento de la concentración de glucosa debido a una ingesta de alimentos, de modo que la desviación estándar de los valores de la derivada temporal  $g'$  es relativamente grande. A un rápido incremento le sigue una rápida disminución, de modo que en un intervalo de tiempo aparecen tanto valores positivos altos como valores negativos altos de la primera derivada temporal  $g'$ .
- 45 En una persona diabética los mecanismos de regulación endógenos están alterados, de modo que valores elevados de la concentración de glucosa solo se disminuyen muy lentamente. Normalmente, en una persona diabética aparecen por tanto valores positivos altos y ningún valor negativo de la primera derivada temporal  $g'$ . Una enfermedad de diabetes lleva por tanto a que la desviación estándar de los valores de la derivada temporal  $g'$  sea claramente menor que en una persona de comparación sana.
- 50 Mediante la evaluación del parámetro de estabilidad, por ejemplo mediante la asociación a rangos de parámetros predefinidos, puede determinarse una particularidad del metabolismo relacionada con una enfermedad, en particular puede diagnosticarse una enfermedad de diabetes o el estado de una enfermedad de diabetes. Mediante la evaluación del parámetro de estabilidad también puede asociarse a las particularidades del metabolismo de la glucosa relacionadas con una enfermedad determinadas una recomendación para el ajuste de la dosificación de dosis de insulina de una persona diabética insulino dependiente.
- 55 La dosificación óptima de dosis de insulina causa considerables problemas según el estado de la técnica. En la práctica, dosificaciones de insulina seleccionadas se basan en gran medida en valores experimentales del médico que establece el tratamiento o también del propio paciente. Normalmente, para una persona diabética un médico establece un plan de dosificación, que especifica por un lado cantidades y frecuencia de dosis de insulina para cubrir unas necesidades básicas de insulina y además contiene instrucciones de cómo deben dosificarse dosis de insulina
- 60
- 65

adicionales como reacción a valores de medición aumentados de la concentración de glucosa y a comidas. Dosis de insulina para cubrir las necesidades básicas de insulina se denominan en este contexto tasa basal y dosis de insulina adicionales se denominan en el contexto de comidas bolo. Las instrucciones de dosificación generales, según las cuales una persona diabética determina la dosificación de la dosis de insulina que va a administrarse, se denomina ajuste.

Además del ajuste de personas diabéticas insulino dependientes, el denominado control de la diabetes abarca otros diversos puntos fundamentales, a fin de reducir la probabilidad de trastornos metabólicos (E. Standl *et al.*: Grundlagen des Diabetes- Managements, in Diabetologie in Klinik y Praxis, Herausgeber H. Mehnert *et al.*, Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, página 132 y sig.). El componente más importante del control de la diabetes es, además del ajuste, el autocontrol metabólico, principalmente del nivel de glucosa, aunque en determinadas circunstancias también de parámetros acumulativos tales como concentraciones de cuerpos cetónicos, HbA1c, o proteínas séricas glicosiladas. Al control de la diabetes pertenecen normalmente también medidas terapéuticas no farmacológicas (por ejemplo plan de alimentación, actividad física) y en particular en las personas diabéticas de tipo 2, medidas farmacológicas tales como anti diabéticos orales. Un componente importante del control de la diabetes lo representa además la monitorización del perfil de riesgo global, especialmente en relación con daños a largo plazos relacionados con la diabetes, pudiendo añadirse de manera complementaria análisis de la función renal, del perfil de lípidos y de la presión arterial. Una parte componente central de un sistema de control de la diabetes es a este respecto la utilización a largo plazo de un sistema de documentación, en el que se registren los datos mencionados anteriormente para el autocontrol del metabolismo y para el ajuste, pero también para la alimentación y otros resultados relevantes. El procedimiento descrito puede proporcionar una contribución importante a un sistema de control de la diabetes, ya que mediante la evaluación del parámetro de estabilidad pueden determinarse datos importantes acerca de particularidades del metabolismo relacionadas con una enfermedad.

Con el procedimiento descrito pueden determinarse también sin conocerse valores de concentración de glucosa absolutos, mediante evaluación del parámetro de estabilidad, recomendaciones para el ajuste de la dosificación de dosis de insulina o en general para el control de la diabetes, por ejemplo para medidas terapéuticas no farmacológicas. Si por ejemplo en un intervalo de tiempo tras una comida aparece un fuerte incremento de la concentración de glucosa, que solo se disminuye lentamente o de manera incompleta, la desviación estándar de los valores de la derivada temporal  $g'$  de los datos de medición  $g$  es inferior a lo que sucedería en el caso de un rápido retroceso completo de las concentraciones de glucosa a la concentración de equilibrio fisiológica. En tal caso se indicaría un aumento del bolo de las administraciones de insulina. Alternativamente, puede darse en el marco del control de la diabetes por ejemplo también la recomendación de reducir la ingesta de unidades de pan en una comida o de contrarrestar tras una comida mediante actividad física el incremento de la concentración de glucosa. Mediante la evaluación del parámetro de estabilidad de intervalos de tiempo, en los que no se toman comidas, puede comprobarse si la tasa basal ajustada corresponde a las necesidades del paciente.

Para poder efectuar la evaluación descrita de los datos de medición  $g$  y generarlos a partir de valores de medición de acuerdo con la figura 1, se recomienda el uso de un ordenador. El procedimiento descrito se implementa por tanto preferiblemente como producto de programa informático, que puede cargarse directamente en la memoria de un ordenador digital y que comprende segmentos de software, con los que se realizan las etapas del procedimiento descrito, cuando el producto se ejecuta en un ordenador.

Para poder determinar particularidades del metabolismo analizado relacionadas con una enfermedad con la mayor fiabilidad posible, se evalúan varios parámetros de estabilidad. Preferiblemente, a este respecto a partir de los parámetros de estabilidad de diferentes intervalos de tiempo se determina un vector de estabilidad cuyas componentes caracterizan en cada caso para un intervalo de tiempo la dinámica temporal con la que varía la concentración del analito en el intervalo de tiempo en cuestión. En el caso más sencillo, las componentes del vector de estabilidad son los parámetros de estabilidad determinados para los intervalos en cuestión.

En la figura 3 están representados ejemplos de un vector de estabilidad de este tipo para diferentes sujetos. El vector de estabilidad representado en la figura 3 tiene dos componentes, concretamente un parámetro de estabilidad  $S_d$  para tiempos de vigilia de los sujetos (de las 06.00 a las 22.00 horas) y un parámetro de estabilidad  $S_n$  para tiempos de descanso nocturno (de las 22.00 a las 06.00 horas). Los correspondientes intervalos de tiempo  $d$ ,  $n$  están indicados en la figura 2. En la figura 3, las abscisas indican el valor del parámetro de estabilidad  $S_d$  para tiempos de vigilia y las ordenadas el valor del parámetro de estabilidad  $S_n$  para tiempos de descanso nocturno en unidades arbitrarias. Los vectores de estabilidad de sujetos sanos están representados en la figura 3 mediante círculos ( $\bullet$ ), los vectores de estabilidad de personas diabéticas mediante cruces ( $X$ ).

En la figura 3 se observa que los valores de los parámetros de estabilidad de personas diabéticas en particular durante la noche son claramente inferiores que en sujetos sanos. Esto se debe entre otras cosas a que los mecanismos de regulación endógenos (alterados) de las personas diabéticas insulino dependientes están apoyados a lo largo del día mediante dosis de insulina externas. En el caso de un ajuste óptimo de la dosis de insulina pueden alcanzarse por tanto para los parámetros de estabilidad  $S_d$  para tiempos de vigilia valores que son comparables con los valores de sujetos sanos. Sin embargo, por la noche no hay un apoyo comparable de los mecanismos de regulación endógenos mediante dosis de insulina externas, de modo que debido a la enfermedad hay una mala

estabilidad en el control de los valores de concentración y por consiguiente se observan valores inferiores del parámetro de estabilidad  $S_n$ .

5 una mala estabilidad en el control de los valores de concentración y por consiguiente se observan valores inferiores del parámetro de estabilidad  $S_n$ .

10 Un parámetro de estabilidad de acuerdo con la invención para tal aplicación se obtiene por medio de un análisis de frecuencias de la primera o la segunda derivada temporal  $g'$  o  $g''$  de los datos de medición  $g$ . Para una ventana temporal suficientemente larga, las derivadas temporales son prácticamente estacionarias, es decir no presentan a lo largo de esta ventana ninguna tendencia positiva o negativa significativa. Una buena estabilidad en el control del metabolismo se muestra entonces en un aumento de las fluctuaciones en el desarrollo temporal de  $g'$  o  $g''$ . Una transformación de Fourier de la derivada temporal  $g'$  o  $g''$ , especialmente el cálculo de un espectro de potencia, posibilita el análisis de estas fluctuaciones.

15 Una mala estabilidad en el control lleva a que aparezcan en el espectro de potencia frecuencias cada vez más bajas. Como parámetro de estabilidad puede ser por tanto, por ejemplo, la relación de la intensidad espectral de altas frecuencias con respecto a la intensidad espectral de bajas frecuencias en el espectro de potencia de la derivada temporal  $g'$  de los datos de medición  $g$ . De manera correspondiente, como parámetro de estabilidad también puede usarse la relación de la intensidad espectral de altas frecuencias en relación con la intensidad espectral de bajas frecuencias del espectro de potencia de la segunda derivada temporal  $g''$  de los datos de medición  $g$ .

20 En principio, también puede mejorarse la estabilidad en el control de la concentración de glucosa en las fases nocturnas mediante la utilización de bombas de insulina programables. Mediante la evaluación de los parámetros de estabilidad determinados con el procedimiento descrito puede aumentarse, o disminuirse, a este respecto, la tasa de bombeo de una de este tipo la tasa de bombeo para el periodo del día en cuestión.

25 En este contexto cabe observar que la mayoría de las personas tienen unos horarios regulares y por consiguiente también la dinámica temporal con la que varía la concentración del analito está marcada por un ritmo de 24 horas. Lo que se haya identificado por ejemplo para tiempos de descanso nocturno mediante observación en el transcurso de un día puede trasladarse por tanto a periodos de descanso nocturno futuros. Por este motivo, para mejorar la fiabilidad de los resultados logrados pueden evaluarse estadísticamente parámetros de estabilidad de intervalos de tiempo comparables, por ejemplo mediante promediado.

30 En el caso más sencillo pueden compararse siempre intervalos de tiempo delimitados por horas idénticas. Sin embargo, el comienzo de un intervalo también puede establecerse por un suceso diario relevante, en particular la ingesta de una comida. Este modo de proceder se recomienda en particular en personas con unos horarios más bien irregulares.

35 En el ejemplo representado en la figura 4 se han dividido las fases nocturnas  $n$  de los datos de medición  $g$  representados en la figura 2 en cada caso en cinco intervalos consecutivos A, B, C, D, E de en cada caso 1,6 horas de duración y los parámetros de estabilidad determinados para los intervalos individuales de las distintas noches se han promediado en cada caso para el intervalo en cuestión. De esta manera se ha formado un vector de estabilidad que presenta cinco componentes SA, SB, SC, SD, SE, siendo cada una de las cinco componentes una media a partir de cuatro parámetros de estabilidad, que se determinaron para el intervalo en cuestión en las cuatro noches de la figura 2.

40 En la figura 4 se indica en un diagrama en estrella de cinco puntas, para tres sujetos, la desviación  $\Delta SA$ ,  $\Delta SB$ ,  $\Delta SC$ ,  $\Delta SD$ ,  $\Delta SE$  de las componentes SA, SB, SC, SD y SE del vector de estabilidad así determinado con respecto a un valor ideal (2,5 en las unidades arbitrarias de la figura 3). Desde el punto central del diagrama en estrella de cinco puntas discurre por sus esquinas en cada caso un eje, que indica el valor de la desviación  $\Delta S$  del parámetro de estabilidad  $S$  con respecto al valor ideal en el intervalo de tiempo en cuestión.

45 Evidentemente, este método también puede aplicarse a un día completo o a otro segmento de tiempo o/y efectuarse otra subdivisión. En tal caso se obtiene, en el caso de una representación de acuerdo con la figura 4, un diagrama de  $N$  esquinas, estando asociada a cada esquina del diagrama una componente de un vector de estabilidad de  $N$  componentes. En un sujeto sano, la desviación  $\Delta S$  del parámetro de estabilidad  $S$  con respecto al valor ideal es, por definición, cero.

50 En la figura 4, la línea 1 indica como referencia el desarrollo ideal de las desviaciones  $\Delta S=0$  de los parámetros de estabilidad de un sujeto sano. Para comparar se han representado los resultados de dos personas diabéticas mediante las líneas discontinuas 2, 3. Al comparar el desarrollo de las líneas 2, 3 de las personas diabéticas insulino dependientes con la línea 1 del sujeto sano, queda claro que la línea 2 muestra desviaciones relativamente pequeñas con respecto al desarrollo ideal del sujeto sano, lo que permitiría concluir que en el caso del sujeto en cuestión solo están presentes pequeñas particularidades del metabolismo relacionadas con una enfermedad. La línea 3, que indica la desviación  $\Delta S$  del parámetro de estabilidad para la otra persona diabética, muestra sin

embargo una notable desviación con respecto al desarrollo ideal. Esto muestra que, en el caso del paciente en cuestión, el ajuste de la dosis de insulina debe adaptarse.

5 En una representación de acuerdo con la figura 4 puede determinarse, mediante una evaluación de las áreas entre las líneas 2, 3 de un sujeto analizado y la línea de referencia, la adecuación del autocontrol glucémico y con ello también la adecuación del ajuste de las dosificaciones de insulina.

10 En la figura 5 están representados los componentes esenciales de un sistema, con el que puede analizarse el metabolismo de un ser humano o un animal de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito. Una unidad de medición mide con un sensor 10 en instantes de tiempo consecutivos  $t_n$  valores de medición. Los valores de medición se transmiten – en el caso representado de manera inalámbrica – a un receptor 12, desde el cual se reenvían los valores de medición a un equipo de evaluación 13, que contiene un microprocesador 14 y una memoria de datos 15. La salida de resultados se produce por medio de una unidad de salida 17, que puede incluir una pantalla u otros medios de salida convencionales. Evidentemente, el procesamiento de datos del equipo de evaluación 13 se produce digitalmente y están previstos correspondientes convertidores para la conversión de  
15 señales analógicas en señales digitales.

20 El sistema comprende además una unidad de entrada 16, a través de la cual pueden transmitirse datos u órdenes al equipo de evaluación 13. Determinado por ejemplo al comienzo de una fase nocturna, en una muestra tomada de fluido corporal por medio de una tira reactiva convencional en el mercado y un aparato de prueba correspondiente, un valor de azúcar en sangre y poniéndolo a disposición del equipo de evaluación 13 puede estimarse por parte del equipo de evaluación el desarrollo de la concentración de glucosa durante la fase nocturna, en particular para indicar si se produce una peligrosa diferencia por encima o por debajo del rango normoglucémico.

25 En la memoria de datos 15 se almacenan los parámetros de estabilidad, determinados con el procedimiento anteriormente descrito, a fin de que estén disponibles para una evaluación a largo plazo en el marco del control de la diabetes. Por medio de la unidad de salida 17 se emiten recomendaciones terapéuticas al usuario del sistema derivadas a partir de los parámetros de estabilidad. Preferiblemente, estas recomendaciones se almacenan igualmente en la memoria 15. De esta manera puede valorarse con el sistema el éxito de las recomendaciones  
30 terapéuticas, por ejemplo realizando un análisis de estabilidad de los datos de sensor recibidos en un periodo de tiempo determinado tras un régimen terapéutico recomendado.



## REIVINDICACIONES

1. Sistema para analizar el metabolismo de un ser humano o un animal por lo que respecta a un analito significativo desde el punto de vista médico, que comprende  
 5 un sensor (10) para determinar valores de medición de la concentración de un analito significativo desde el punto de vista médico en un fluido corporal humano o animal, y un equipo de evaluación (13) para evaluar una serie de valores de medición determinados por medio del sensor (10),  
 10 estando el equipo de evaluación (13) configurado de tal manera que, durante el funcionamiento, a partir de un periodo de tiempo de al menos 8 horas, a lo largo de las cuales están repartidos los valores de medición de la serie, elige varios intervalos de tiempo que se extienden en cada caso a lo largo de al menos 1 hora, y a partir de los valores de medición calcula datos de medición  $g$ , realizándose como etapa de cálculo una transformación lineal, establecida individualmente para diferentes intervalos, que constituye la primera derivada temporal  $g'$  de los datos de medición  $g$ ,  
 15 caracterizado por que el equipo de evaluación (13) calcula, para los intervalos de tiempo, en cada caso a partir de la primera derivada temporal  $g'$  o la segunda derivada temporal  $g''$  de los datos de medición  $g$  situados en el intervalo de tiempo en cuestión, mediante una transformación de Fourier, un espectro de potencia y calcula, a partir de la relación de la intensidad espectral de altas frecuencias con respecto a la intensidad espectral de bajas frecuencias, un parámetro de estabilidad  $S$  que caracteriza la dinámica temporal con la que varía la concentración del analito en el intervalo de tiempo, y  
 20 evalúa el parámetro de estabilidad  $S$ , a fin de determinar particularidades del metabolismo relacionadas con una enfermedad.
2. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado por que el equipo de evaluación (13) calcula, en una etapa de cálculo adicional para la determinación del parámetro de estabilidad, la desviación estándar de los valores de la derivada temporal  $g'$ .
3. Sistema según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el equipo de evaluación (13) elige la transformación lineal  $f$  para los intervalos de tiempo individuales en cada caso de tal manera que la media de los  
 30 datos de medición  $g$  del intervalo de tiempo en cuestión corresponda a un valor predefinido.
4. Sistema según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el equipo de evaluación (13) elige la transformación lineal  $f$  para los intervalos de tiempo individuales en cada caso de tal manera que la desviación estándar de los datos de medición  $g$  del intervalo de tiempo en cuestión corresponda a un valor predefinido.  
 35
5. Sistema según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el analito es glucosa.
6. Sistema según la reivindicación 5, caracterizado por que el equipo de evaluación (13) asocia las particularidades del metabolismo de la glucosa relacionadas con una enfermedad, determinadas mediante evaluación del parámetro de estabilidad, a recomendaciones de tratamiento, en particular para el ajuste de la dosificación de dosis de insulina.  
 40
7. Sistema según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el equipo de evaluación (13) es un aparato de mano, en particular un PDA, que presenta una unidad de salida (17), una unidad de entrada (16) y una memoria (15).  
 45
8. Procedimiento para evaluar una serie de valores de medición de la concentración de un analito significativo desde el punto de vista médico en un fluido corporal humano o animal, en el que se han determinado los valores de medición para instantes de tiempo  $t_1$  a  $t_n$ , que están distribuidos a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 8 horas, preferiblemente al menos 24 horas,  
 50 a partir del periodo de tiempo se eligen varios intervalos de tiempo que se extienden en cada caso a lo largo de al menos 1 hora, a partir de los valores de medición se calculan datos de medición  $g$ , realizándose como etapa de cálculo una transformación lineal, establecida individualmente para diferentes intervalos, caracterizado por que, para los intervalos de tiempo, en cada caso mediante evaluación de datos de medición  $g$  situados en el intervalo de tiempo en cuestión, se determina un parámetro de estabilidad  $S$  que caracteriza la dinámica temporal con la que varía la concentración del analito en el intervalo de tiempo, calculándose para el cálculo del parámetro de estabilidad  $S$  de un intervalo de tiempo, en una etapa de cálculo, para los intervalos de tiempo, en cada caso a partir de la primera derivada temporal  $g'$  o la segunda derivada temporal  $g''$  de los datos de medición  $g$  situados en el intervalo de tiempo en cuestión, mediante una transformación de Fourier, un espectro de potencia y calculándose, a partir de la relación de la intensidad espectral de altas frecuencias con respecto a la intensidad espectral de bajas frecuencias, el parámetro de estabilidad  $S$ , y evaluándose el parámetro de estabilidad  $S$ , a fin de determinar particularidades del metabolismo relacionadas con una enfermedad.  
 55  
 60
9. Producto de programa informático, que puede cargarse directamente en la memoria de un ordenador digital y que comprende segmentos de software con los que se realizan las etapas del procedimiento según la reivindicación 8, cuando el producto se ejecuta en un ordenador.  
 65

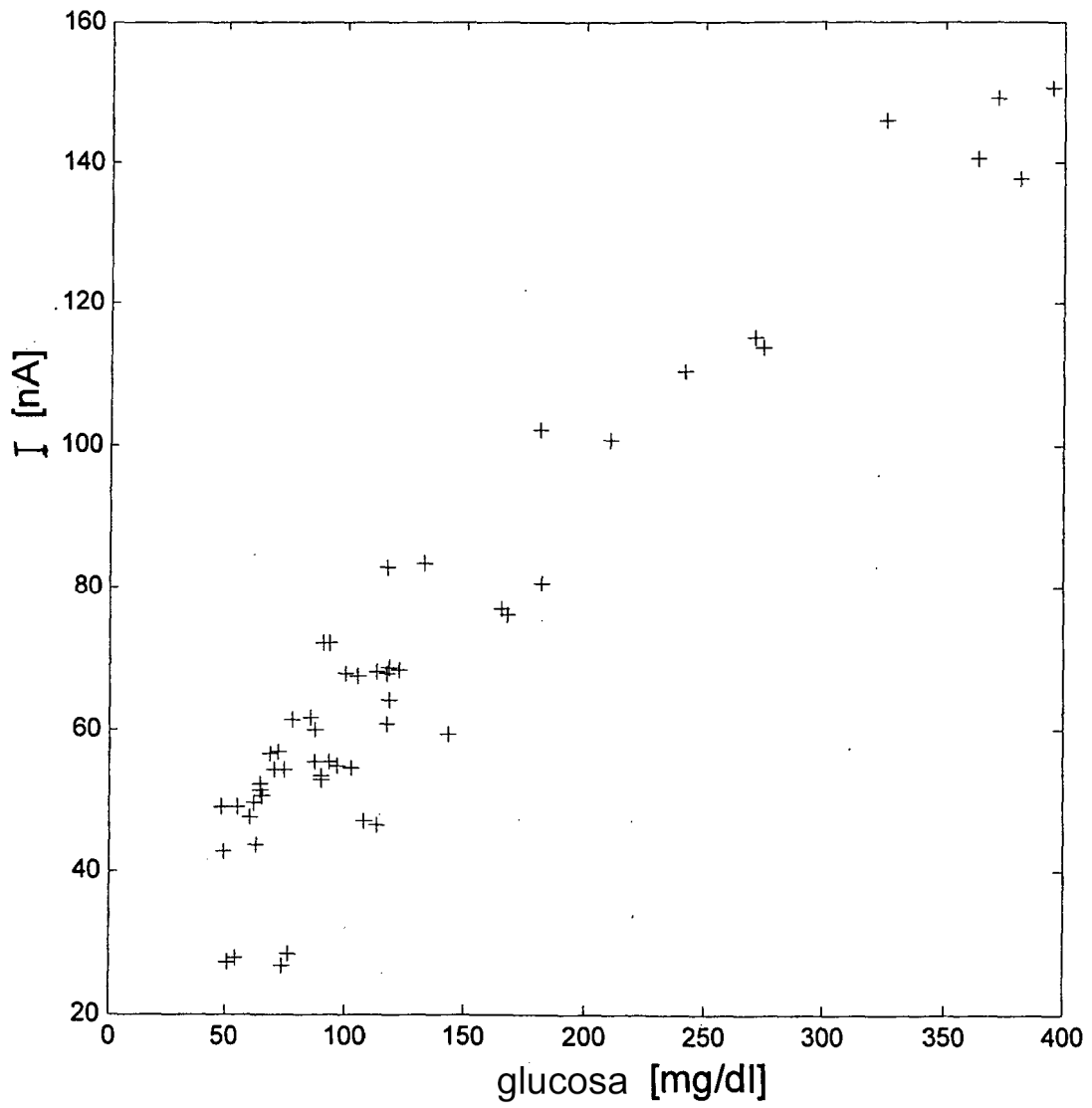


Fig.1

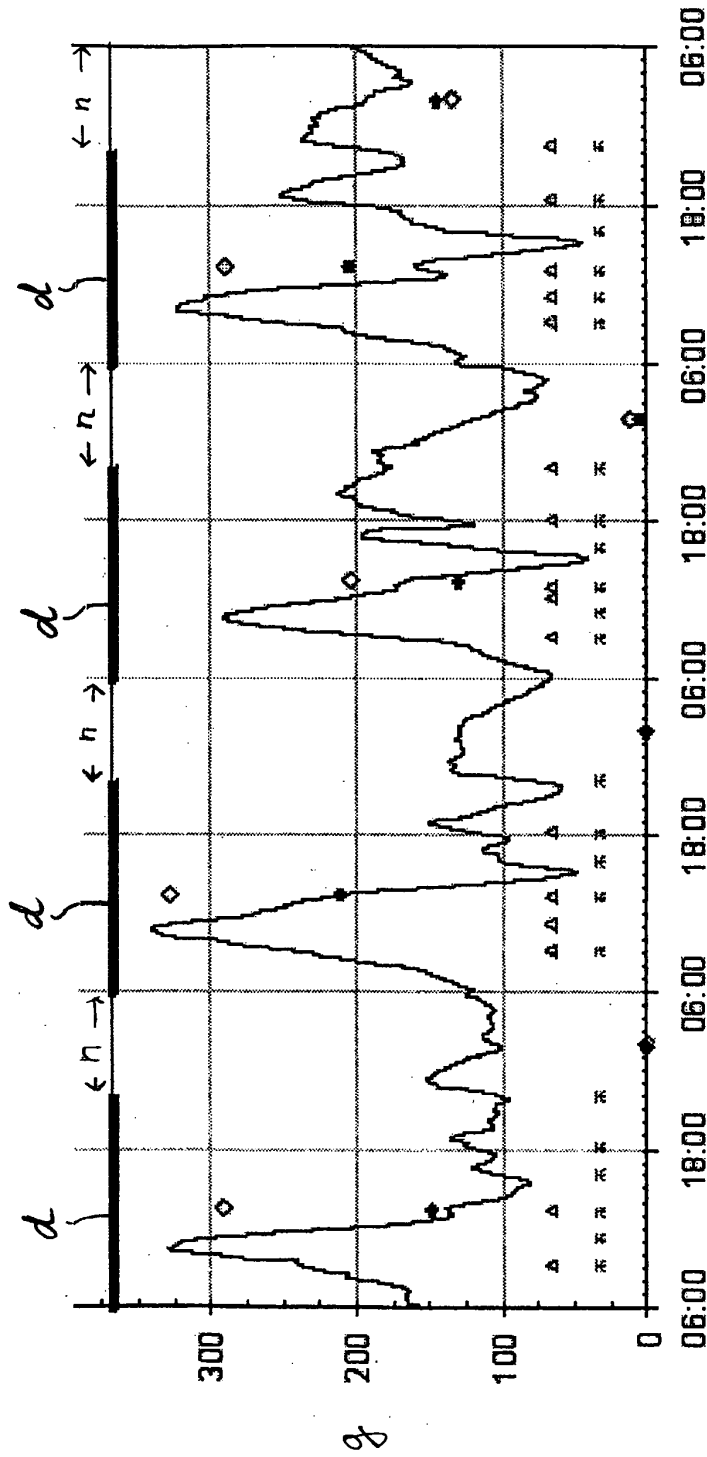


Fig.2

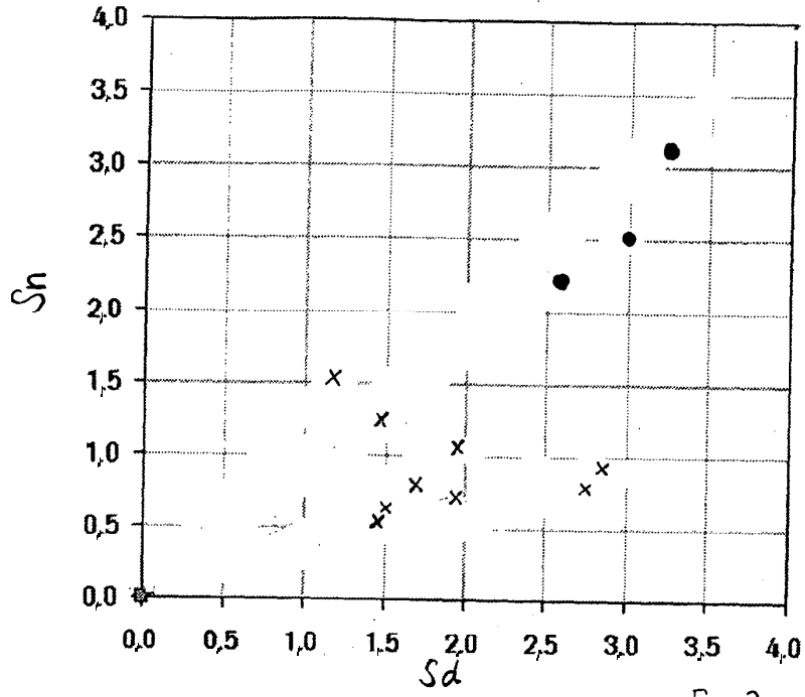


Fig.3

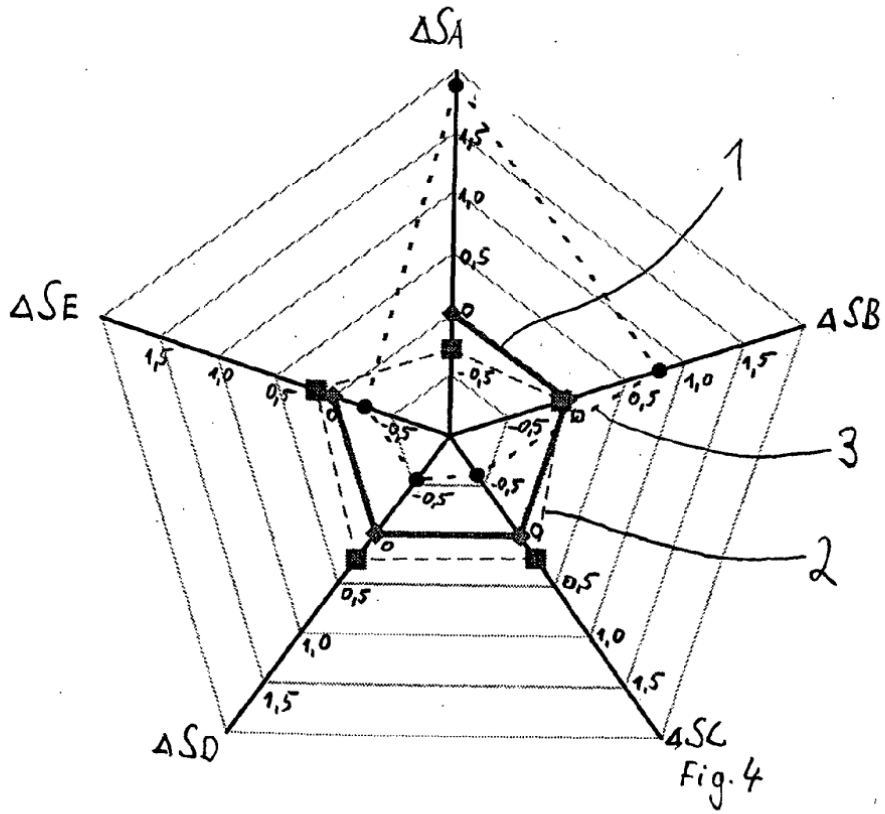


Fig.4

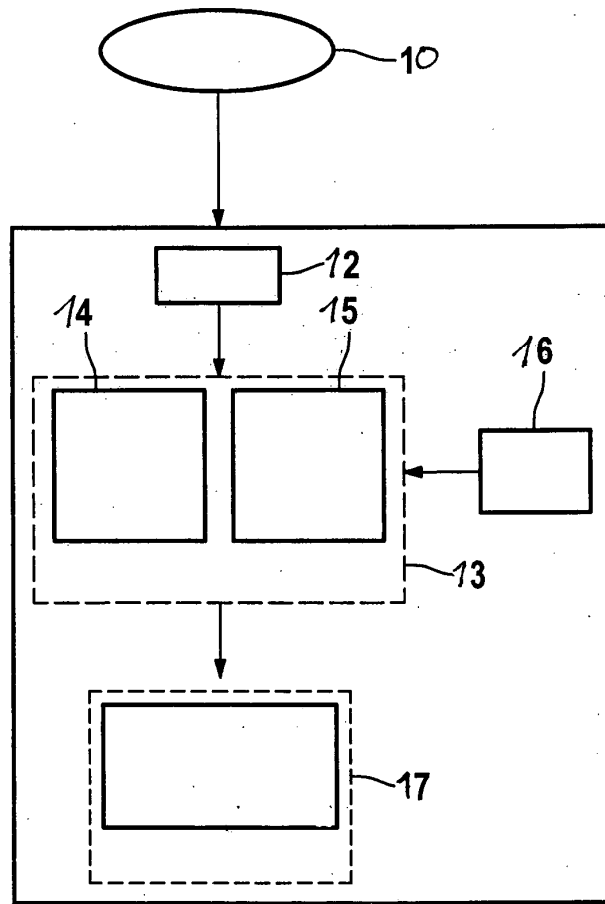


Fig. 5