

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 644**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

C08B 37/00 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 33/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2009 PCT/EP2009/060785**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2010 WO10020673**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2009 E 09782043 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2317911**

54 Título: **Medición transcutánea de función orgánica**

30 Prioridad:

22.08.2008 EP 08162802

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

19.03.2019

73 Titular/es:

**MEDIBEACON INC. (100.0%)
1100 Corporate Square Drive Helix Center, Suite
175
St Louis, MO 63132, US**

72 Inventor/es:

**GRETZ, NORBERT;
HESSER, JÜRGEN;
PILL, JOHANNES;
SCHOCK-KUSCH, DANIEL;
SADICK, MALIHA;
WALTER, THOMAS;
EICKEMEYER, FELIX;
HWANG, JAE HYUUG;
WATANABE, SOICHI;
SCHILDKNECHT, CHRISTIAN;
ROSE, THOMAS y
WACH, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 704 644 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

Medición transcutánea de función orgánica

5 La divulgación se refiere a tiritas de sensor, sistemas de sensor, kits, así como a sus usos, así como a un procedimiento para la producción de una tirita de sensor, a un procedimiento para la medición transcutánea de una función orgánica y a un uso de una sustancia indicadora marcada con fluorescencia para la producción de un producto para diagnóstico. Los dispositivos y procedimientos de este tipo pueden emplearse en particular para la medición de una función renal, en particular para la medición de una velocidad de filtración glomerular. También son en principio concebibles sin embargo otras aplicaciones.

10 En el ámbito clínico y preclínico, se le atribuye una gran importancia a la determinación de distintas funciones orgánicas, dado que de acuerdo con estas funciones orgánicas pueden controlarse por ejemplo terapias o medicaciones correspondientes. La divulgación se describe a continuación esencialmente con respecto a la función renal. En principio son concebibles sin embargo también otras aplicaciones, en las que puede detectarse la función de un órgano determinado por medio de una determinación de una evolución temporal de una sustancia indicadora.

15 En el diagnóstico renal desempeña un gran papel la prueba funcional cuantitativa y cualitativa de los riñones. Un indicador para la función renal es la denominada velocidad de filtración glomerular (GFR). Por esta se entiende indirectamente la cantidad de orina primaria producida por los glomérulos de los riñones por unidad de tiempo.

20 Para la cuantificación de la velocidad de filtración glomerular se conocen por el estado de la técnica y la práctica médica varios procedimientos. Una clase de procedimientos, en los que puede clasificarse también la presente invención, se basa en el uso de una o varias sustancias indicadoras. De este modo, en principio puede emplearse cualquier sustancia exógena o endógena en la sangre como sustancias indicadoras que se eliminan de la sangre al menos predominantemente debido a la función renal. Esto significa que la eliminación de la sustancia indicadora del cuerpo tiene lugar al menos predominantemente mediante la acción de filtración de los glomérulos, no teniendo lugar esencialmente ni una secreción tubular ni una reabsorción a partir de la orina primaria. La eliminación de la sustancia indicadora a partir de la sangre se denomina también como aclaramiento renal. Se denomina aclaramiento a este respecto en general aquella cantidad de plasma en mililitros que se libera por los riñones por minuto por la sustancia indicadora.

30 Para la determinación del aclaramiento renal y por lo tanto la velocidad de filtración glomerular con conocidas distintas sustancias indicadoras exógenas y/o endógenas. Ejemplos de sustancias indicadoras endógenas son creatinina o cistatina C. También son conocidas distintas sustancias indicadoras exógenas por el estado de la técnica. En particular, como sustancias indicadoras pueden emplearse sacáridos, por ejemplo polifruetosanos. Ejemplos de sustancias indicadoras adecuadas se divulgan en los documentos WO2001/85799 o WO2006/32441.

35 Desde el punto de vista metrológico, uno de los desafíos consiste en particular en determinar la evolución de la concentración de la sustancia indicadora y con ello su aclaramiento. En el documento WO 99/31183 se agrupan numerosos procedimientos distintos, por medio de los que puede detectarse el aclaramiento de manera metrológica. De este modo, algunos de los procedimientos se basan en que a intervalos regulares o irregulares se obtienen muestras de sangre y/u orina, y se determina analíticamente la concentración de la sustancia marcadora, por ejemplo a través de métodos de detección enzimáticos. Otros procedimientos se basan en el uso de sustancias indicadoras radiactivas y/o medios de contraste radiológicos. La aceptación de sustancias indicadoras de este tipo en el paciente es sin embargo en general baja. En general los procedimientos, que se basan en una determinación del aclaramiento renal por medio de analítica química o bioquímica o en el uso de sustancias indicadoras radiactivas, son costosos y cargados de muchos errores. En la rutina clínica se estima por lo tanto en muchos casos la función renal por medio de fórmulas de aproximación, que sin embargo asimismo son muy imprecisas y pueden presentar tolerancias de error en el intervalo del 30 al 40%.

45 Asimismo, por el estado de la técnica se conocen por lo tanto procedimientos que se basan en el uso de marcadores de fluorescencia. A este respecto se emplean sustancias indicadoras que están marcadas con colorantes, que pueden detectarse de manera óptica. Por ejemplo, estos pueden ser marcadores de fluorescencia que se añaden a las sustancias indicadoras o se unen con las sustancias indicadoras, por ejemplo mediante enlace covalente. Ejemplos de sustancias indicadoras macadas se describen en los documentos WO2001/85799 o WO2006/32441. En el documento WO 2006/032441 se proporcionan distintos polioles marcados con colorante como compuestos que pueden emplearse como sustancias marcadoras en el diagnóstico renal. Qi et al. (2004), Am J Physiol 286(3) parte 2): F590 divulgan el uso de una mezcla de inulinas para la medición de la velocidad de filtración glomerular.

55 En los últimos procedimientos mencionados se usa por lo tanto una señal óptica como escala para la concentración de la sustancia indicadora. A este respecto, por ejemplo a partir de una relación conocida entre la señal óptica y la concentración puede deducirse en cuanto a la concentración respectiva de la sustancia indicadora. Esta relación conocida puede ser por ejemplo de tipo empírico, semiempírico o analítico, por ejemplo una relación determinada por medio de mediciones de calibración. De este modo, por ejemplo en el documento DE 100 23 051 A1 se usa como sustancia indicadora sinistrina, que está marcada con isotiocianato de fluoresceína (FITC). A este respecto, se describe, entre otros, una medición transcutánea no invasiva de la señal de fluorescencia FITC por medio de un

- 5 cabezal de medición no invasivo. Este cabezal de medición está diseñado como cabezal de medición de fibra óptica, en el que una fuente de luz externa ilumina la piel a través de una fibra de vidrio y excita las moléculas de FITC-sinistrina contenidas en la misma. La luz de fluorescencia emitida por FITC se absorbe a su vez por medio de fibras de vidrio y se envía a un detector externo. El documento EP 1 752 085 A2 propone una tirita de medición para su uso con una perla emisora de luz, fluorescente, que se implanta bajo la piel del usuario. Un dispositivo similar se propone en el documento EP 1 707 114 A1. En el documento US 2008/0082004 A1 se divulga una tirita de medición que comprende un elemento de soporte con superficie adherente, una fuente de radiación y un detector, para la medición de la tensión arterial.
- 10 La medición de las señales de fluorescencias que se describe en los documentos DE 100 23 051 A1 y WO 01/85799 A es sin embargo extraordinariamente costosa desde el punto de vista de la técnica de los aparatos. De este modo, tienen que proporcionarse espectrógrafos costosos para evaluar las señales de medición. Además es necesario un fibroscopio, que debido a las pérdidas relacionadas con ello de la luz de excitación, fuerza que se empleen fuentes de luz muy intensas, en particular láser. El fibroscopio, junto con las costosas fuentes de luz y láseres, provoca sin embargo, que una medición del aclaramiento renal no pueda llevarse a cabo de manera ambulante o por medio de aparatos portátiles, sino prácticamente de manera exclusiva en laboratorios ópticos configurados especialmente para ello.
- 15 En general, de otros ámbitos del diagnóstico médico, son conocidos numerosos sistemas de análisis adicionales, que son adecuados en principio también para aparatos portátiles. De este modo, por ejemplo el documento US 2004/0210280 A1 describe un sistema de tipo tirita que puede emplearse para una terapia y diagnóstico transdérmico. A este respecto, se propone entre otras cosas que el sistema recoja y aloje por sí solo muestras de líquido de la piel.
- 20 En A. Pais et al.: High-sensitivity, disposable lab-on-a-chip with thin-film organic electronics for fluorescence detection, Lab Chip, 2008, 8, 794-800 se propone un elemento de prueba de lab-on-a-chip de una vía. Este se basa en un diodo emisor de luz orgánico y un fotodetector orgánico. El elemento de prueba está diseñado como elemento de prueba microfluídico y puede analizar muestras líquidas por medio de una detección de fluorescencia.
- 25 En el documento DE 10 2004 048 864 A1 se describe un elemento de prueba analítico con transmisión de datos inalámbrica, que se emplea para la determinación de la concentración de un analito de un fluido corporal. A este respecto se propone diseñar al menos una parte de los componentes eléctricos del sistema a base de electrónica de polímeros.
- 30 En el documento US 2006/020216 A1 se describe un aparato de gestión de la salud portátil, que puede emplearse en particular para una medición de la tensión arterial. Entre otras cosas, a este respecto se propone medir el movimiento de la sangre dentro de un vaso sanguíneo por medio de absorción de luz de luz irradiada de manera transdérmica.
- 35 Del ámbito de la terapéutica médica son conocidos asimismo procedimientos y dispositivos en los que se irradia una superficie de piel con luz de una fuente de luz. De este modo, por ejemplo en I. Samuel: "Light fantastic", Materials World, agosto de 2007, 28-30, se describe un dispositivo para la terapia fotodinámica de enfermedades de cáncer de piel. Entre otras cosas se propone a este respecto usar una tirita autoadhesiva con un diodo emisor de luz orgánico, para irradiar una crema dispuesta entre la tirita y la superficie de la piel. Mediante la reacción fotoquímica se destruye entonces el tejido canceroso circundante.
- 40 En general, para examinar la función renal, se recurre en el estado de la técnica regularmente a inulina como criterio de referencia. La medición de inulina tiene lugar en este sentido en la mayoría de los casos de manera enzimática, es decir en una muestra de suero u orina extraída. Procedimientos no invasivos con inulina marcada con fluorescencia proporcionaron resultados ambiguos (documento WO2001/85799). Como patrón para determinaciones de GFR basadas en fluorescencia se estableció FITC sinistrina (documento WO2001/85799; Pill 2005, Anal Bioanal Chem 382: 59-64; Pill 2005, Europ J Medicinal Chem 40: 1056-1061), teniendo lugar también en este caso las mediciones principalmente en muestras aisladas.
- 45 Estos procedimientos y dispositivos mencionados en último lugar, conocidos por el estado de la técnica, son sin embargo en general relativamente costosos desde el punto de vista de los aparatos. De este modo, sistemas, que se basan en una recogida de muestras, tales como por ejemplo el sistema descrito en la publicación de A. Pais et al., requieren por regla general una microfluídica técnicamente costosa, que por regla general solo puede realizarse por medio de estructuras de microcanal correspondientes. También los otros sistemas descritos son por regla general relativamente costosos técnicamente. Además, ninguno de los sistemas descritos puede emplearse directamente para una medición de una función renal.
- 50 Un objetivo de la presente invención consiste por lo tanto en proporcionar dispositivos y procedimientos para la determinación de funciones orgánicas, en particular de una función renal, que eviten las desventajas de dispositivos y procedimientos conocidos. En particular se proporcionará un dispositivo fácil de manejar, que permita también sin interrupción considerable del transcurso del día de los pacientes o al menos en el marco de un tratamiento ambulante, una medición de la función orgánica sencilla, rápida y, no obstante, fiable. Este objetivo se consigue
- 55

mediante la invención con las características de las reivindicaciones independientes. Perfeccionamientos ventajosos de la invención, que pueden realizarse individualmente o en combinación, se describen en las reivindicaciones dependientes.

5 A este respecto se proponen una tirita de sensor, un sistema de sensor que comprende la tirita de sensor, un kit que comprende la tirita de sensor o el sistema de sensor, usos de la tirita de sensor, del sistema de sensor o del kit, así como un procedimiento para la producción de la tirita de sensor, procedimientos para la medición transcutánea de una función orgánica y se proponen usos de una sustancia indicadora marcada con fluorescencia para la producción de un producto para diagnóstico, que pueden combinarse también opcionalmente. De este modo, por ejemplo el procedimiento puede llevarse a cabo para la medición transcutánea de una función orgánica con el uso de uno o 10 varios de los dispositivos propuestos, de modo que para posibles configuraciones opcionales del procedimiento puede remitirse a la descripción de los dispositivos respectivos. Al contrario, los dispositivos pueden estar configurados para llevar a cabo un procedimiento correspondiente. De este modo por ejemplo en los dispositivos, por ejemplo la tirita de sensor, el sistema de sensor o el kit, puede estar previsto uno o varios aparatos de tratamiento de datos, que están configurados por ejemplo desde el punto de vista de la técnica de programa, para 15 efectuar etapas parciales del procedimiento predeterminado en una de las formas descritas a continuación.

Una idea fundamental de la presente invención consiste en mejorar dispositivos ópticos y procedimientos conocidos para la determinación de la función orgánica, por ejemplo de la función renal, mediante el uso de pequeñas tiritas de sensor integradas. De este modo, en una primera divulgación se propone una tirita de sensor para la medición transcutánea de una función orgánica, en particular de una función renal, que puede emplearse por ejemplo para la 20 medición del aclaramiento renal de acuerdo con la descripción anterior del estado de la técnica. Por una tirita se entiende en el contexto de la presente invención en general un artículo médico que presenta al menos un elemento de soporte flexible con al menos una superficie adherente que puede aplicarse, en particular que puede pegarse, sobre una superficie corporal. Este elemento de soporte flexible puede comprender por ejemplo un plástico, un material textil, una cerámica, un papel o una combinación de los materiales mencionados y/u otros. La tirita de sensor puede estar diseñada por lo tanto de manera autoadhesiva y puede comprender por ejemplo sobre la superficie adherente uno o varios plásticos. En un estado de almacenamiento, los plásticos pueden estar protegidos por ejemplo por una o varias láminas protectoras, que por ejemplo pueden quitarse. Mediante esta superficie adherente es posible por lo tanto una unión con arrastre de materia entre la tirita de sensor y la superficie corporal. En principio son posibles sin embargo, como alternativa o adicionalmente, también otros tipos de uniones entre la 30 superficie adherente y la superficie corporal, por ejemplo uniones con arrastre de fuerza. De este modo, por ejemplo la superficie adherente puede montarse a presión por medio de uno o varios dispositivos de apriete sobre la superficie corporal, por ejemplo por medio de una pinza de dedo u otro tipo de dispositivo mecánico que puede proporcionar una fuerza de apriete para apretar la superficie adherente sobre la superficie corporal. Se prefiere especialmente sin embargo el uso de superficies adherentes autoadhesivas. En principio, la superficie adherente puede estar diseñada por tanto como superficie adherente autoadhesiva. Como alternativa o adicionalmente son concebibles sin embargo en principio también superficies adherentes en las que posteriormente pueden aplicarse uno o varios plásticos, para permitir la unión. Por ejemplo, por medio de un tubo de adhesivo pueden aplicarse plásticos compatibles con la piel sobre la superficie adherente, para pegar entonces la tirita de sensor sobre la superficie corporal.

40 Como superficie corporal se tiene en cuenta a este respecto en principio cualquier superficie de un cuerpo de un paciente humano o animal. Como ejemplos pueden mencionarse superficies de piel, superficies de uñas de dedo o uñas de los pies u otras superficies, en particular superficies que están expuestas a la atmósfera. En general, a este respecto en el contexto de la presente invención el término "paciente" se usa para un ser humano o un animal, en el que se emplearán uno o varios de los dispositivos y/o procedimientos propuestos, independientemente de si este ser humano o este animal está sano o enfermo.

Además, la tirita de sensor comprende al menos una fuente de radiación. Por una fuente de radiación se entiende a este respecto un dispositivo cualquiera que puede emitir radiación. A este respecto, puede tratarse en particular de radiación electromagnética, por ejemplo luz en la región del espectro visible y/o infrarrojo y/o ultravioleta y/o de radiación gamma. Como alternativa o adicionalmente pueden emplearse sin embargo en principio también otros 50 tipos de rayos, por ejemplo rayos de partículas. En este contexto pueden mencionarse por ejemplo rayos alfa y/o rayos beta. La fuente de radiación está diseñada de manera correspondiente para generar radiación del tipo mencionado. Sin limitación de las posibles configuraciones adicionales de la radiación, la radiación se denomina en adelante en general como "luz", la manipulación de la radiación como "óptica", y la fuente de radiación se describe en particular haciendo referencia a una fuente de luz. También son sin embargo en principio posibles otras 55 configuraciones de la fuente de radiación, y es por ejemplo también posible combinar distintos tipos de fuentes de radiación.

La fuente de radiación puede ser en particular un constituyente integral de la tirita, por ejemplo en el contexto de una estructura de capas de la tirita de sensor. Es decir, la fuente de radiación está configurada para generar directamente dentro de la tirita de sensor al menos una luz de consulta, en contraposición a una generación externa de la luz de consulta. En este sentido, la tirita de sensor se diferencia por ejemplo de la construcción de fibra óptica del documento DE 100 23 051 A1, en la que se usa una fuente de luz externa. En lugar de una fuente de luz individual pueden usarse también varias fuentes de luz, por ejemplo fuentes de luz redundantes para la emisión de

una y la misma longitud de onda, y/o varias fuentes de luz distintas para la emisión de distintas longitudes de onda. En general, la al menos una fuente de luz estará configurada para irradiar la superficie corporal con al menos una luz de consulta.

5 Por una luz de consulta se entiende a este respecto en el contexto de la presente invención una luz que puede usarse para la detección de la sustancia indicadora en el sentido de la definición anterior, que estimula la sustancia indicadora en el interior de un tejido corporal y/o de un fluido corporal, por ejemplo en el caso de profundidades de penetración variables, para dar una respuesta perceptible, en particular una respuesta perceptiva ópticamente. Esta estimulación puede tener lugar por ejemplo de tal manera que se estimula una luminiscencia, en particular una fluorescencia y/o una fosforescencia, en la sustancia indicadora. Como alternativa o adicionalmente puede tener lugar sin embargo también otro tipo de estimulación, por ejemplo una dispersión de la luz con longitud de onda igual o desplazada. En general se genera con esta respuesta de la sustancia indicadora al menos una luz de respuesta.

10 La luz de consulta estará configurada a este respecto de tal manera que se estimula de manera dirigida la respuesta deseada en la sustancia indicadora. Por consiguiente, pueden estar adaptadas por ejemplo una longitud de onda y/o un intervalo de longitud de onda de la luz de consulta y/u otra propiedad de la luz de consulta. Esto puede tener lugar por ejemplo directamente mediante la fuente de radiación, proporcionando esta fuente de radiación por ejemplo ya luz de consulta de la longitud de onda deseada y/o del intervalo de longitud de onda deseado y/o usándose adicionalmente al menos un filtro de estimulación que, a partir de una luz primaria de la fuente de luz, filtra la luz de consulta deseada. Se prefiere especialmente a este respecto, cuando la tira de sensor está configurada para efectuar mediciones de fluorescencia en la sustancia indicadora. Por consiguiente, la luz de consulta puede estar adaptada a un intervalo de estimulación de esta fluorescencia de la sustancia indicadora. Si por ejemplo se estimula una fluorescencia de FITC, entonces puede usarse luz de consulta en el intervalo espectral alrededor de 480 nm, por ejemplo luz de consulta que en el intervalo entre 470 nm y 490 nm presenta una intensidad perceptible.

15 La tira de sensor comprende además al menos un detector, que está configurado para detectar al menos una luz de respuesta que incide desde la dirección de la superficie corporal. A su vez, en el caso de la luz de respuesta puede tratarse de luz en el sentido de la definición anterior. También el detector puede ser a su vez un constituyente integral de la tira de sensor. El detector es por lo tanto parte de la tira de sensor, de modo que tiene lugar una detección de la luz de respuesta directamente dentro de la tira, en contraposición por ejemplo a la construcción de fibra óptica del documento DE 100 23 051 A1, en la que tiene que usarse un detector externo.

20 La luz de respuesta representa la respuesta óptica de la sustancia indicadora a la radiación incidente de la luz de consulta. Por consiguiente, el detector y/o el detector en cooperación con al menos un filtro de respuesta pueden estar configurados para detectar de manera dirigida en el intervalo espectral de la luz de respuesta. A este respecto, el detector y/o el detector en cooperación con el al menos un filtro de respuesta pueden estar configurados para suprimir luz fuera del intervalo espectral de la luz de respuesta. En particular, el detector y/o el detector en cooperación con el al menos un filtro de respuesta puede estar configurado para suprimir luz de consulta. La luz de consulta y la luz de respuesta pueden estar diseñadas en particular de manera espectralmente diferente o espectralmente desplazadas una con respecto a otra, es decir distintas en cuanto a su distribución de intensidad espectral. En particular, la luz de respuesta puede estar desplazada en comparación a la luz de consulta hacia longitudes de onda más largas, lo que es el caso por regla general por ejemplo en una medición de fluorescencia. Por ejemplo, el desplazamiento espectral de una longitud de onda pico de la luz de respuesta con respecto a una longitud de onda pico de la luz de consulta puede encontrarse entre 10 nm y 100 nm, en particular entre 30 nm y 50 nm y especialmente en aproximadamente 40 nm. El detector y/o el detector en cooperación con el al menos un filtro de respuesta pueden estar configurados por consiguiente para detectar luz de respuesta de este tipo. En el caso del uso FITC, por ejemplo el detector y/o el detector en cooperación con el al menos un filtro de respuesta pueden estar configurados para detectar luz de respuesta que presenta una intensidad medible en el intervalo entre 510 nm y 530 nm, en particular a 520 nm.

25 La al menos una fuente de radiación, en particular la al menos una fuente de luz, y el al menos un detector están configurados para irradiar la superficie corporal con la luz de consulta y para detectar al menos una luz de respuesta que incide desde la dirección de la superficie corporal. Es decir, la fuente de radiación y el detector están unidos ópticamente con la superficie corporal de tal manera que a través de la superficie corporal, por ejemplo de manera transcutánea, puede penetrar la luz de consulta en el tejido corporal o el fluido corporal y que, asimismo a través de la superficie corporal, por ejemplo a su vez de manera transcutánea, la luz de respuesta procedente del tejido corporal o el fluido corporal pueda recogerse por el detector. Con ello, la tira de sensor propuesta se diferencia por ejemplo de los sistemas Lab-on-a-Chip, en particular de sistemas microfluídicos, que requieren una toma de muestras y por regla general una estructura de microcanal costosa.

30 La medición transcutánea de acuerdo con la invención puede tener lugar por ejemplo por que la fuente de radiación y/o el detector se apoyan directamente y de forma plana sobre superficie corporal. Por ejemplo, la fuente de radiación puede comprender una superficie de emisión que puede apoyarse directamente o con intercalación de una o varias capas transparentes sobre la superficie corporal. De manera correspondiente, el al menos un detector puede comprender al menos una superficie de sensor, que puede aplicarse por ejemplo directamente o con intercalación de una o varias capas transparentes sobre la superficie corporal y a través de la que puede emitirse la luz de consulta y recogerse la luz de respuesta.

En principio pueden emplearse numerosos tipos de fuentes de radiación para la tira de sensor propuesta. A este respecto se prefiere especialmente cuando la al menos una fuente de radiación está diseñada como fuente de radiación de gran superficie, es decir, como fuente de radiación con una superficie que emite una radiación, por ejemplo una superficie emisora de luz, en contraposición, por ejemplo, a fuentes de luz puntual o fuentes de rayos puntuales. Por ejemplo pueden emplearse fuentes de luz de gran superficie con una superficie emisora de luz de al menos $0,2 \text{ cm}^2$, preferentemente al menos $0,5 \text{ cm}^2$ y de manera especialmente preferente 1 cm^2 o más de superficie emisora de luz.

Se prefiere esencialmente cuando la al menos una fuente de radiación comprende al menos una fuente de luz con un material emisor de luz orgánico, en particular un diodo emisor de luz orgánico (OLED). Por un material emisor de luz orgánico puede entenderse a este respecto en principio un material orgánico cualquiera de origen natural y/o sintético, que puede emitir luz. Por lo tanto, en este término de OLED entran por ejemplo también diodos emisores de luz bioorgánicos. La generación de la luz en el material orgánico puede basarse a este respecto en distintos mecanismos. De este modo puede usarse por ejemplo una electroluminiscencia, es decir, una estimulación del material orgánico para la emisión de luz por medio de una corriente eléctrica. También otros mecanismos son sin embargo en principio posibles, por ejemplo una bioluminiscencia u otros mecanismos. También es concebible una combinación de distintos mecanismos para la generación de luz.

Junto a los materiales emisores de luz orgánicos y las capas emisoras de luz correspondientes pueden estar previstos otros materiales o capas funcionales, por ejemplo capas de transporte-soporte de carga, capas de barrera o materiales y capas similares. A este respecto pueden usarse puramente elementos constructivos orgánicos, es decir, elementos constructivos que comprenden exclusivamente materiales emisores de luz orgánicos y capas funcionales orgánicas, o pueden emplearse también elementos constructivos híbridos, es decir, elementos constructivos que comprenden materiales emisores de luz tanto inorgánicos como orgánicos o capas funcionales. Ambos estarán abarcados en adelante por la expresión diodo emisor de luz orgánico.

Con respecto a la estructura de diodos emisores de luz orgánicos puede remitirse por ejemplo a las estructuras conocidas por el estado de la técnica. Por ejemplo puede remitirse a los diodos emisores de luz orgánicos que se describen en la publicación citada anteriormente de A. Pais et al. o el estado de la técnica con respecto a OLED citado en este documento.

Como materiales orgánicos pueden emplearse por ejemplo materiales orgánicos de bajo peso molecular, es decir, por ejemplo monómeros y/u oligómeros. Como ejemplo de sustancias de bajo peso molecular de este tipo puede remitirse asimismo a las sustancias usadas en la publicación mencionada anteriormente de A. Pais et al. Como alternativa o adicionalmente pueden emplearse también materiales poliméricos, por ejemplo polímeros conjugados. Materiales poliméricos típicos de este tipo pueden mencionarse por ejemplo fluoroenos o derivados de polifenilvinileno (PPV). Los materiales orgánicos pueden, en función de sus propiedades de procesamiento, por ejemplo separarse a partir de la fase gaseosa o también de la fase líquida, por ejemplo por medio de un procedimiento de separación o de un proceso de presión. Los diodos emisores de luz orgánicos se caracterizan porque con esta técnica pueden producirse fuentes de luz de gran superficie, que emiten de manera homogénea, por medio de las que puede irradiarse una gran zona de la superficie corporal.

Como alternativa o adicionalmente a la configuración completa o parcial de la fuente de luz como fuente de luz con material emisor de luz orgánico, también el al menos un detector puede estar configurado total o parcialmente como detector al menos parcialmente orgánico. De este modo, el al menos un detector puede comprender al menos un detector con al menos un material semiconductor orgánico, en particular un fotodetector orgánico (OPD).

También con respecto a los fotodetectores orgánicos, que pueden estar diseñados por ejemplo total o parcialmente como célula solar orgánica y/o como fotodiodos orgánicos, puede remitirse en gran parte a la bibliografía. De este modo, puede remitirse por ejemplo con respecto a posibles configuraciones del fotodetector orgánico a su vez a la publicación citada anteriormente de A. Pais et al. A su vez pueden emplearse elementos constructivos totalmente orgánicos, o pueden emplearse también elementos constructivos híbridos, que comprenden una combinación de materiales o capas funcionales orgánicos e inorgánicos. A su vez pueden emplearse sustancias orgánicas de bajo peso molecular, es decir, monómeros u oligómeros, o, como alternativa o adicionalmente, a su vez también polímeros. También con respecto a posibles procedimientos de separación o procedimientos de generación de los elementos constructivos orgánicos puede remitirse al menos en su mayor parte a la descripción anterior.

De manera análoga a las ventajas que se describen anteriormente de los diodos emisores de luz orgánicos, también los OPD presentan ventajas similares. De este modo, pueden producirse en esta tecnología fotodetectores delgados, de gran superficie, que, de manera similar a los OLED, pueden integrarse directamente en las tiras de sensor. Por ejemplo puede emplearse en conjunto una tecnología de capas, en la que las tiras de sensor se construyen capa a capa. De esta manera pueden producirse en modo de construcción por capas tiras de sensor que presentan al menos dos planos de capas distintos. Uno de estos planos de capa puede ser por ejemplo el al menos un elemento de soporte flexible, y otro de estos planos de capa puede comprender por ejemplo elementos constructivos electrónicos, por ejemplo el detector y/o la fuente de radiación.

Junto al al menos un detector y la al menos una fuente de radiación, la tira de sensor puede comprender elementos

- adicionales. De este modo, la tirita de sensor puede comprender por ejemplo al menos una interfaz para el intercambio de datos. En el caso de estos datos puede tratarse por ejemplo de resultados de medición, por ejemplo intensidades de la luz de respuesta, que se registró por el detector. También datos ya parcialmente procesados, por ejemplo datos filtrados o parcial o totalmente evaluados, pueden transmitirse a través de esta interfaz. La interfaz puede estar diseñada en particular como interfaz inalámbrica y puede comprender en particular un pulso de alta frecuencia. En este sentido puede emplearse una tecnología de transpondedor conocida por el estado de la técnica por ejemplo también para iniciar una medición por medio de la tirita de sensor y/o consultar datos de medición de la tirita de sensor. Con este fin pueden emplearse lectores de alta frecuencia correspondientes, tal como se conocen por ejemplo por la tecnología de RFID (tecnología de etiquetas de identificación de alta frecuencia).
- Además, la tirita de sensor puede comprender al menos una electrónica de control. Esta electrónica de control puede estar diseñada por ejemplo para controlar la al menos una fuente de radiación y el al menos un detector, por ejemplo para iniciar una emisión de la luz de consulta y/o iniciar una detección de la luz de respuesta. Con este fin, la electrónica de control puede comprender por ejemplo controladores correspondientes para el detector y/o la fuente de radiación. También puede estar predeterminada una sincronización para una medición, de modo que por ejemplo la electrónica de control puede predeterminar un esquema de tiempo determinado para la fuente de radiación y/o el detector, que permite una sucesión temporal de la emisión de la luz de consulta y la detección de la luz de respuesta. Por ejemplo, la electrónica de control puede estar configurada para llevar a cabo o controlar una medición con resolución temporal de la tirita de sensor. Una medición comprende a este respecto las emisiones de al menos una luz de consulta, en particular de al menos un pulso de la luz de consulta, y la detección de al menos una luz de respuesta, en particular de al menos un pulso de la luz de respuesta. Por una medición con resolución temporal puede entenderse por consiguiente una medición en la que adicionalmente también desempeña un papel o se registra un tiempo de la detección de la luz de respuesta. De este modo, por ejemplo para cada valor de la luz de respuesta pueden registrarse también los momentos correspondientes del registro de este valor y/o puede tener lugar solamente un registro de la luz de respuesta en los momentos determinados (*gating*). De esta manera, por medio de mediciones con resolución temporal, puede obtenerse por ejemplo información sobre una profundidad desde la que procede la luz de respuesta respectiva, por ejemplo a través de mediciones de duración de recorrido. Como alternativa o adicionalmente pueden emplearse también esquemas de medición complejos, en los que se registra la luz de respuesta por ejemplo en un momento predeterminado después de la estimulación mediante la luz de consulta.
- Además, la electrónica de control, asimismo como alternativa o adicionalmente, también puede estar configurada para llevar a cabo un procesamiento parcial o completo de los resultados de medición. En particular, a este respecto pueden procesarse las señales recogidas por el al menos un detector así como opcionalmente información adicional, tal como por ejemplo información temporal, por ejemplo los momentos en los que se registraron las señales de medición del detector. En el caso de los valores de medición o señales de medición del detector puede tratarse por ejemplo de intensidades de la luz de respuesta y/o de señales correlacionadas con estas intensidades de tipo eléctrico. En este caso puede tener lugar por ejemplo un procesamiento completo o parcial de estas señales, de modo que por ejemplo ya tiene lugar una filtración, un suavizado, un promediado o similar en la electrónica de control. Como alternativa o adicionalmente puede tener lugar también ya al menos en parte una evaluación de estas señales, por ejemplo una determinación de una forma de curva y/o una vida media y/o una determinación de una concentración de la sustancia indicadora correspondiente a estas señales.
- También es concebible un almacenamiento parcial o completa de la información en la tirita de sensor, en particular en la electrónica de control. Esta información puede comprender por ejemplo una o varias señales de detector o información derivada de ello, información temporal, información sobre la luz de consulta, por ejemplo una intensidad de la luz de consulta, o combinaciones de la información mencionada y/o información adicional. Para el almacenamiento de la información, la tirita de sensor, en particular la electrónica de control, puede comprender por ejemplo uno o varios dispositivos de almacenamiento de datos, en particular dispositivos de almacenamiento de datos volátiles y/o no volátiles. En general, la electrónica de control puede estar diseñada total o parcialmente con el uso componentes eléctricos, pudiendo usarse también uno o varios aparatos de tratamiento de datos, por ejemplo microprocesadores y/o ASIC.
- La electrónica de control puede estar diseñada también total o parcialmente como electrónica orgánica. De este modo, la electrónica de control puede comprender por ejemplo al menos un elemento constructivo orgánico, es decir, un elemento constructivo, que comprende al menos un material orgánico, en particular un material orgánico activo. Por ejemplo, a este respecto puede tratarse de conductores y/o semiconductores orgánicos. El elemento constructivo orgánico puede comprender por ejemplo un transistor de efecto de campo orgánico o simplemente un circuito impreso orgánico.
- Elementos constructivos orgánicos de este tipo son conocidos por ejemplo en forma de electrónica de polímeros del documento DE 10 2004 048 864 A1. Por ejemplo pueden producirse transistores de efecto de campo orgánico con el uso de materiales semiconductores orgánicos, que pueden ser un constituyente de la electrónica de control. También pueden estar comprendidos elementos constructivos orgánicos más sencillos, tal como por ejemplo circuitos impresos sencillos y/o contactos de conexión que comprenden un material conductor orgánico, por ejemplo un polímero conductor. La ventaja de electrónicas de control de este tipo construidas por completo o en parte en la técnica orgánica se basa a su vez en que pueden producirse electrónicas de control de este tipo de manera plana,

pequeña y económica, de modo que estas pueden emplearse también en artículos de un solo uso tal como por ejemplo tiritas. A su vez pueden emplearse modos de construcción por capas sencillos y económicos para la generación de la electrónica de control, por ejemplo técnicas de presión o similar. En general, la tirita de sensor puede producirse preferentemente en una técnica rollo a rollo, en la que se producen numerosas tiritas de sensor como cintas.

En general se prefiere especialmente cuando la electrónica de control está diseñada de manera robusta y no propensa a fallos. De este modo, por ejemplo la electrónica de control puede estar diseñada para permitir un ajuste y/o una calibración. Por ejemplo, en la electrónica de control pueden estar previstos elementos de ajuste correspondientes que permiten un ajuste. Por ejemplo, a este respecto puede tratarse de elementos de ajuste ajustables y/o de elementos que permiten una corrección (*trimming*). Esto último puede tener lugar por ejemplo mediante elementos de ajuste que pueden ajustarse por medio de un proceso de corrección adecuado, por ejemplo de un procedimiento de corrección mecánico y/o de una corrección de láser en cuanto a las propiedades deseadas. También es en principio posible una corrección en cuanto a propiedades variables, por ejemplo una corrección en cuanto a una longitud de onda variable de la luz de consulta y/o de la luz de respuesta. Por ejemplo, por medio de un proceso de corrección de este tipo puede ajustarse una longitud de un elemento de ajuste.

Además, la electrónica de control puede estar diseñada también de otra manera para permitir situaciones de medición repetibles. De este modo, la electrónica de control puede estar diseñada por ejemplo de manera redundante y contener uno o varios elementos varias veces, por ejemplo para compensar una avería y/o un funcionamiento erróneo de uno de estos elementos. Además pueden emplearse también elementos constructivos calibrados, por ejemplo amplificadores calibrados, convertidores analógico-digital calibrados, fuentes de radiación calibradas, detectores calibrados o similar. Además pueden emplearse circuitos conmutadores tolerantes a fallos, circuitos conmutadores redundantes y/o circuitos conmutadores compensatorios, que pueden garantizar una capacidad funcional. Además pueden implementarse también circuitos conmutadores de prueba, que pueden almacenar internamente por ejemplo durante una calibración parámetros necesarios y permiten que la tirita de sensor, en particular la electrónica de control, pueda reconfigurarse en sí. De esta manera pueden evitarse por ejemplo elementos defectuosos, pueden ajustarse o similar resistencias de carga.

Además, la tirita de sensor propuesta puede comprender al menos un elemento de filtro. Este elemento de filtro puede emplearse tanto en la trayectoria de los rayos de la luz de consulta como también en la trayectoria de los rayos de la luz de respuesta, pudiendo realizarse ambas posibilidades también en combinación. De este modo puede emplearse por ejemplo al menos un elemento de filtro en la trayectoria de los rayos de la luz de respuesta, es decir, al menos un filtro de respuesta, y/o al menos un elemento de filtro en la trayectoria de los rayos de la luz de consulta, es decir, al menos un filtro de estimulación. El al menos un filtro de respuesta y el al menos un filtro de estimulación pueden presentar a este respecto diferentes propiedades espectrales, por ejemplo diferentes transmisiones pico. El al menos un filtro de estimulación y el al menos un filtro de consulta pueden estar diseñados como elementos constructivos separados o pueden estar diseñados también total o parcialmente como elemento constructivo conjunto. Además es también concebible una configuración en la que únicamente está previsto un elemento de filtro en una de las trayectorias de los rayos mencionadas.

El al menos un elemento de filtro puede usarse por ejemplo para separar la luz de consulta espectralmente de la luz de respuesta. Por ejemplo, la luz de consulta y la luz de respuesta pueden estar diseñadas de manera espectralmente diferente, por ejemplo desplazadas una con respecto a otra espectralmente al menos en parte. De esta manera, puede emplearse por ejemplo antes del detector un elemento de filtro que impide al menos parcialmente que llegue luz de consulta al detector y allí forme un sustrato de medición perturbador y/o fondo. A la inversa, por ejemplo, como alternativa o adicionalmente, antes de la fuente de radiación puede emplearse un elemento de filtro adicional, que a partir del espectro de la fuente de radiación, que puede estar diseñada por ejemplo como de banda ancha, filtra únicamente un intervalo espectral determinado para la luz de consulta. Son concebibles distintas combinaciones.

Como elemento de filtro pueden emplearse en principio todos los elementos de filtro con propiedades de separación espectral. Como ejemplo se mencionan en este caso filtros de interferencia, espejos dicróicos, filtros de absorción o similar. Se prefiere esencialmente cuando el al menos un elemento de filtro comprende al menos una lámina de filtro, es decir, un elemento flexible delgado. Esta lámina de filtro puede pegarse y/o aplicarse a presión por ejemplo en tecnología de capas sobre las otras capas. También es concebible una combinación de varias láminas de filtro. El al menos un elemento de filtro puede estar integrado también por completo o en parte en la fuente de radiación y/o el detector. Por ejemplo puede usarse una fuente de radiación con filtro de estimulación integrado y/o un detector con filtro de respuesta integrado.

Además, la tirita de sensor puede comprender al menos un sistema de representación, es decir, un sistema con al menos una propiedad de refracción de la luz, es decir, la luz de consulta y/o la luz de respuesta. De esta manera puede enfocarse por ejemplo la luz de consulta sobre una zona del cuerpo determinada y/o la luz de respuesta de una zona del cuerpo puede enfocarse al detector. Para permitir una configuración lo más sencilla posible, con ahorro de espacio y económica del sistema de representación, se prefiere especialmente cuando este sistema de representación comprende al menos una lente concéntrica de Fresnel. Las lentes de este tipo pueden producirse por ejemplo en la técnica de presión y/o estampación, por ejemplo estampándose las estructuras de Fresnel

correspondientes en una lámina de plástico transparente. La lámina estampada de esta manera puede aplicarse antes o después de este tratamiento sobre las capas restantes de la tirita de sensor, por ejemplo mediante pegado.

Además se prefiere especialmente cuando la tirita de sensor comprende al menos un acumulador de energía eléctrico. Este al menos un acumulador de energía eléctrico permite que la tirita de sensor pueda hacerse funcionar de manera autártica, sin tener que producir una conexión inalámbrica o alámbrica para la transmisión de energía eléctrica con otro componente. Las conexiones de este tipo son posibles asimismo sin embargo en principio como alternativa o adicionalmente. El al menos un acumulador de energía eléctrico estará diseñado a este respecto de la manera más plana posible y preferentemente de manera flexible. Por consiguiente, este al menos un acumulador de energía eléctrico puede comprender por ejemplo una batería de polímero. Son concebibles distintas configuraciones.

Como alternativa o adicionalmente para el uso de un acumulador de energía eléctrico es sin embargo también concebible de otra manera una provisión de la energía eléctrica necesaria para el funcionamiento de la tirita de sensor. De este modo puede irradiarse desde el exterior por ejemplo energía eléctrica, tal como tiene lugar por regla general por ejemplo en el caso de etiquetas de RFID. A su vez como alternativa o adicionalmente puede extraerse también de otra manera energía del entorno, por ejemplo en forma de calor y/o luz. Dispositivos de este tipo, que extraen del entorno de la tirita de sensor energía en cualquier forma y proporcionan la energía como energía eléctricamente útil para el funcionamiento de la tirita de sensor, se denominan a continuación como dispositivo de generación de energía. De manera correspondiente, la tirita de sensor puede comprender opcionalmente uno o varios dispositivos de generación de energía de este tipo. De este modo, por ejemplo la tirita de sensor puede contener al menos uno de los siguientes dispositivos: un termoelemento, en particular un elemento de Seebeck y/o un elemento de Peltier, para la conversión de energía térmica en energía eléctrica; una célula solar para la conversión de luz en energía eléctrica; un piezoelemento para la conversión de energía mecánica, en particular de vibraciones, en energía eléctrica. También pueden emplearse combinaciones de los tipos mencionados y/u otros tipos de dispositivos de generación de energía.

Si se emplea por ejemplo una célula solar como dispositivo de generación de energía y/o como constituyente de este dispositivo de generación de energía, entonces esta célula solar puede estar construida por ejemplo a su vez total o parcialmente como célula solar orgánica. Con respecto a posibles configuraciones, puede remitirse en su mayor parte a la descripción del detector. En contraposición al detector, la célula solar está dispuesta sin embargo de tal manera que una superficie activa de la célula solar no está asignada a la superficie corporal, por ejemplo a la superficie de piel, sino que una dirección, desde la que en un estado, en el que la tirita de sensor está aplicada sobre la superficie corporal, puede esperarse por regla general una radiación incidente de luz de luz ambiente, en particular una radiación incidente de sol. De este modo, por ejemplo la tirita de sensor en un lado del elemento de soporte alejado de la superficie activa de la fuente de radiación y/o del detector puede comprender una o varias células solares, en particular células solares orgánicas, que pueden proporcionar energía eléctrica en la tirita de sensor aplicada sobre la superficie corporal. Esta provisión puede tener lugar directamente en el detector, en la fuente de radiación, en la electrónica de control o en otros componentes eléctricos de la tirita de sensor, o puede tener lugar un almacenamiento intermedio de la energía eléctrica, por ejemplo a su vez en uno o varios acumuladores de energía eléctricos, en particular baterías de polímero. Son concebibles distintas configuraciones.

Tal como se describe anteriormente, la tirita de sensor está producida en conjunto preferentemente total o parcialmente en modo de construcción por capas y comprende al menos dos planos de capas distintos. Un modo de construcción por capas de este tipo permite una estructura integrada de alta densidad de integración. Al mismo tiempo, pueden emplearse técnicas económicas. En particular pueden producirse uno o varios de los siguientes elementos de manera total o parcialmente en un modo de construcción por capas: una unidad óptica que comprende la al menos una fuente de radiación y el al menos un detector; una unidad electrónica que comprende la electrónica de control; una unidad de comunicación que comprende la interfaz; un módulo de sensor que comprende una unidad óptica, la unidad electrónica y la unidad de comunicación. Para la generación de una estructura de capas pueden emplearse distintas técnicas, por ejemplo técnicas de laminación, técnicas de estampación, técnicas de pegado, técnicas de impresión o combinaciones de las técnicas mencionadas y/u otras. Se prefiere esencialmente cuando la fuente de radiación y/o el detector al menos se aplican en parte por medio de una técnica de impresión sobre el elemento de soporte. De manera correspondiente, se propone un procedimiento de este tipo para la producción de la tirita de sensor. También otros componentes de la tirita de sensor, por ejemplo uno o varios de los componentes mencionados anteriormente, pueden producirse por medio de la técnica de impresión. Como alternativa o además de la técnica de impresión, que puede comprender por ejemplo una impresión indirecta, una serigrafía, una impresión por chorro de tinta, una impresión por tampón, una flexografía o una combinación de los tipos de impresión mencionados y/u otros, pueden emplearse también otras tecnología de capas, por ejemplo técnicas de timbrado, técnicas de estampación o similar. En particular, de esta manera puede producirse también la electrónica de polímero, que puede estar comprendida opcionalmente por ejemplo en la electrónica de control.

Además de la tirita de sensor se propone además un sistema de sensor para la medición transcutánea de una función orgánica, en particular de una función renal. El sistema de sensor comprende al menos una tirita de sensor de acuerdo con una o varias de las formas descritas anteriormente. Además, el sistema de sensor comprende al menos un lector, que está configurado para interactuar con la tirita de sensor, siendo posible también una cooperación con varias tiritas de sensor. Por una cooperación puede entenderse a este respecto en general una interacción funcional, en la que, con el fin de la medición transcutánea de la función orgánica, se intercambian

señales de control y/o información entre el lector y la al menos una tirita de sensor. En particular, el lector puede estar configurado para iniciar una medición de la función orgánica por medio de la tirita de sensor. Como alternativa o adicionalmente, el lector puede estar configurado también por ejemplo para recibir información de la tirita de sensor, por ejemplo la información descrita anteriormente. El lector puede estar diseñado como aparato de pie o, preferentemente, como aparato portátil. Para iniciar la función orgánica puede estar presente por ejemplo al menos una interfaz, por ejemplo al menos una interfaz inalámbrica y/o una interfaz alámbrica, por medio de la que puede iniciarse por ejemplo una medición, que comprende la emisión de luz de consulta y la detección de luz de respuesta. Asimismo, bajo el término de la iniciación están abarcados procesos en los que tiene lugar por ejemplo permanentemente una emisión de luz de consulta o una detección de luz de respuesta, iniciándose únicamente las funciones en cada caso distintas de estas funciones por el lector.

El lector puede comprender por ejemplo un transmisor de alta frecuencia (transmisor RF), por ejemplo un transmisor de alta frecuencia, tal como se emplea habitualmente en la tecnología de RFID. Este transmisor de alta frecuencia puede estar configurado para cooperar con la bobina de alta frecuencia opcional, descrita anteriormente, de la tirita de sensor, por ejemplo adaptándose entre sí las frecuencias de estos elementos. De esta manera, puede tener lugar un intercambio unidireccional y/o bidireccional de datos y/o instrucciones de mando. El transmisor de alta frecuencia puede representar por lo tanto la interfaz entre el lector y la tirita de sensor y/o formar un constituyente de esta interfaz.

El sistema de sensor puede estar diseñado también de manera más compleja. De este modo, por ejemplo el sistema de sensor puede estar configurado para llevar a cabo varias mediciones en distintos momentos, pudiendo estar comprendidas mediciones puntuales o también mediciones continuas. Esta realización de mediciones en distintos momentos puede tener lugar en particular también automáticamente. Además, el sistema de sensor puede estar configurado para, a partir de los resultados de medición de estas mediciones, determinar una evolución de la concentración en el tiempo de una sustancia indicadora en un tejido corporal y/o de un fluido corporal. Por la evolución de la concentración en el tiempo puede entenderse a este respecto por ejemplo la evolución completa o por secciones de la concentración, o pueden determinarse también, como alternativa o adicionalmente, otras magnitudes o parámetros que caracterizan la evolución de la concentración. Como ejemplos de magnitudes de este tipo puede mencionarse la semivida, pudiendo emplearse sin embargo también otras magnitudes como alternativa o adicionalmente. Magnitudes de este tipo se denominan en adelante en general como parámetros derivados de la evolución de la concentración.

La sustancia indicadora puede estar configurada a este respecto tal como en la descripción anterior del estado de la técnica. En particular, la sustancia indicadora puede comprender una sustancia indicadora endógena y/o una sustancia indicadora exógena. De esta manera, por medio del sistema de sensor propuesto, puede determinarse por ejemplo un aclaramiento de la sustancia indicadora, por ejemplo un aclaramiento renal. Los resultados de medición pueden reflejar a este respecto directamente las concentraciones, o en el caso de los resultados de medición puede tratarse de magnitudes correlacionadas con las concentraciones, por ejemplo resultados de medición de fluorescencia, cuyos valores de intensidad pueden ser proporcionales a la concentración de la sustancia indicadora en el tejido corporal y/o el fluido corporal. También son concebibles otras configuraciones.

Para la determinación de la evolución de la concentración de la sustancia indicadora, los resultados de medición pueden por ejemplo simplemente almacenarse. Con este fin, en la tirita de sensor y/o el lector pueden estar previstos por ejemplo uno o varios dispositivos de almacenamiento de datos volátiles y/o no volátiles. Por ejemplo, los resultados de medición pueden estar almacenados como pares de valores de medición en esta memoria, por ejemplo en el lector. De este modo, cada par de valores de medición por ejemplo puede comprender un momento de la medición (por ejemplo indicado en unidades de tiempo arbitrarias o absolutas) y uno o varios valores de medición correspondientes del al menos un detector, por ejemplo una tensión fotoeléctrica medida en un fotodiodo del detector. Este registro significa por lo tanto que los resultados de medición o los pares de valores de medición pueden reunirse y proporcionarse para una consulta posterior. Como alternativa o adicionalmente puede tener lugar sin embargo también ya un procesamiento al menos en parte de los resultados de medición en el sistema de sensor. De este modo, por ejemplo el sistema de sensor puede estar configurado para representar la evolución de la concentración, por ejemplo sobre una o varias pantallas del sistema de sensor, en particular del lector. Un usuario puede reconocer por lo tanto inmediatamente la evolución. Como alternativa o adicionalmente puede tener lugar también un análisis de los resultados de medición al menos en parte ya en el sistema de sensor, de modo que por ejemplo semividas de eliminación, aclaramiento o resultados similares, que pueden determinarse a partir de la evolución de la concentración, pueden determinarse ya por completo o en parte en el sistema de sensor. Con este fin, el sistema de sensor puede comprender, por ejemplo en la tirita de sensor y/o el lector, uno o varios aparatos de tratamiento de datos configurados de manera correspondiente. El sistema de sensor puede cooperar también con uno o varios sistemas adicionales, por ejemplo uno o varios aparatos de tratamiento de datos externos. Con este fin, el sistema de sensor puede presentar por ejemplo a su vez una interfaz alámbrica y/o inalámbrica, por medio de la que pueden consultarse por ejemplo a través de un ordenador personal, un servidor o sistema informático similar, los datos de medición o resultados de medición. De esta manera puede tener lugar una evaluación extensa con un sistema informático externo, o por ejemplo un médico responsable puede tener acceso a los resultados de medición.

Junto a la tirita de sensor y el sistema de sensor con la tirita de sensor se propone además un kit para la medición transcutánea de una función orgánica. En el caso de la función orgánica puede tratarse en particular a su vez de una

función renal. El kit comprende al menos una tirita de sensor de acuerdo con una o varias de las formas descritas anteriormente. Como alternativa o adicionalmente, el kit puede comprender también un sistema de sensor completo de acuerdo con una o varias de las formas descritas anteriormente. En este sentido, para las posibles configuraciones puede remitirse en conjunto a la descripción anterior. Las tiritas de sensor pueden estar empacquetadas por ejemplo individualmente o en varias, por ejemplo en un acondicionamiento primario. Los constituyentes restantes del kit pueden estar contenidos, por ejemplo junto con unas instrucciones de uso, en otro envase, que puede comprender también la tirita de sensor.

Además, el kit comprende al menos una sustancia indicadora. Esta sustancia indicadora podrá ser introducida en el cuerpo de un paciente, por ejemplo mediante una inyección, una toma oral, una administración transdérmica o una administración rectal. En este sentido, la sustancia indicadora presentará en particular las compatibilidades correspondientes con el organismo de un paciente humano o animal, cuya función orgánica se medirá.

Además, la sustancia indicadora se seleccionará de tal manera que su evolución de concentración temporal en el cuerpo del paciente humano o animal, en particular en un tejido corporal y/o un fluido corporal, puede emplearse o puede servir como indicador para la función orgánica. Por ejemplo, en el caso del fluido corporal puede tratarse de sangre, orina o preferentemente de líquido intersticial.

Por una sustancia indicadora, cuya evolución de la concentración puede emplearse como indicador para la función orgánica, se entiende en particular una sustancia indicadora cuya concentración depende al menos en su mayor parte, preferentemente por completo, únicamente de la función orgánica que va a observarse. Si se examina por ejemplo una función renal, en particular una velocidad de filtración glomerular, entonces se usa como sustancia indicadora preferentemente una sustancia cualquiera que se filtra esencialmente de manera exclusiva y ni se secreta de manera tubular en cantidades significativas ni se reabsorbe a partir de la orina primaria, ni se metaboliza en el cuerpo.

La sustancia indicadora comprenderá a este respecto al menos un marcador que está configurado para emitir con la radiación incidente de la al menos una luz de consulta de la fuente de radiación de la tirita de sensor la al menos una luz de respuesta. Tal como se describe anteriormente, a este respecto pueden tenerse en cuenta varios mecanismos de acción de la emisión de la luz de respuesta. En particular, en el caso de estos mecanismos puede tratarse de una luminiscencia, en particular una fluorescencia y/o una fosforescencia. También son sin embargo en principio posibles otros mecanismos, por ejemplo una dispersión de la luz, por ejemplo una dispersión Raman y/o Stokes. En principio son posibles también otros mecanismos, por ejemplo una absorción y/o una reflexión, preferentemente una absorción y/o reflexión dependientes de la longitud de onda. En este sentido, la luz de respuesta puede comprender por ejemplo un rayo de luz reflejado, uno transmitido o uno dispersado o una combinación de rayos de luz de este tipo. Como alternativa o adicionalmente, la luz de respuesta puede comprender también una luz de fluorescencia y/o una luz de fosforescencia o una luz de respuesta que se genera de otra manera con la interacción de la luz de consulta con el marcador.

El marcador puede estar diseñado a este respecto asimismo de distintas maneras. De este modo, por un lado, la sustancia indicadora puede estar diseñada como un todo como marcador de este tipo, de modo que por medio de la luz de consulta pueden consultarse por ejemplo propiedades espectroscópicas, es decir, de manera correspondiente a uno o varios de los mecanismos de acción descritos anteriormente de la interacción con la luz de consulta, la molécula total o molécula completa de la sustancia indicadora. Como alternativa o adicionalmente, la sustancia indicadora puede comprender sin embargo también únicamente el marcador como uno de varios constituyentes. De este modo, por ejemplo uno o varios restos de marcador, grupos de marcador o constituyentes de marcador similares, pueden estar acoplados a través de un enlace con la sustancia indicadora. Por ejemplo, a este respecto puede tratarse de un enlace covalente, un enlace complejo, un enlace iónico o también un enlace simple a través de fuerzas de Van-der-Waals. El marcador puede comprender por ejemplo una molécula fluorescente, por ejemplo el isotiocianato de fluoresceína descrito anteriormente (FITC).

Es decir, la sustancia indicadora divulgada es preferentemente una sustancia indicadora marcada con fluorescencia. Esta tiene preferentemente una estructura de acuerdo con la fórmula general (I):



en la que P es un poliol; y

en la que F es un marcador con propiedades medibles ópticamente, en particular marcador fluorescente y/o fosforescente.

Los polioles para la sustancia indicadora comprenden preferentemente polietilenglicol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, manitol, sorbitol, hexitol, pentitol, tetrítol, inositol, manosa, aldosas, lactosa, celobiosa, gentiobiosa, β -alquilglicósidos, desoxiazúcar, ácidos β -alquilurónicos, fucosa, alcoholes de desoxiazúcar, fructosa, así como en cada caso derivados, encontrándose el poliol como alcohol de desoxiaminoazúcar. Preferentemente, el poliol es un polisacárido, en particular preferentemente inulina o sinistrina y en particular una inulina o mezcla de inulinas, que presentan de 3 a 20, preferentemente de 11 a 15 o de 3 a 8 unidades de fructosa.

Preferentemente, el marcador se selecciona del grupo que consiste en: colorantes de fluoresceína, colorantes de

cianina, colorantes de naftilamida, colorantes de cumarina, colorantes de xanteno, colorantes de tioxanteno, colorantes de naftolactona, colorantes de azlactona, colorantes de metina, colorantes de oxazina, colorantes de tiazina. Preferentemente F es un colorante de fluoresceína, de manera especialmente preferente fluoresceína.

Preferentemente, el marcador fluorescente puede unirse a través de un grupo de acoplamiento con el polisacárido.

5 Grupos de acoplamiento y reacciones de acoplamiento adecuados son conocidos por el experto en la materia. De manera especialmente preferente, el grupo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en: grupo tiourea (-N-CS-N-), grupo tiocarbamato (-N-CS-O-), grupo carbamato-(uretano) (-N-CO-O-), grupo éter (-O-), grupo tioéter (-S-), grupo éster (-CO-O-), grupo amida (-CO-N-), grupo tioéster (-CS-O-), grupo tioamida (-CS-N-), grupo aminoalquilo (-CON-(CH₂)_n-O-) con n = 2 a 5, grupo amina secundario (-NH-). En particular, el marcador
10 fluorescente se encuentra como isotiocianato de fluoresceína (FITC).

Sustancias de este tipo pueden emplearse en particular para la medición de la función renal, tal como también otras sustancias indicadoras, que se eliminan exclusivamente a través de las vías urinarias en el cuerpo humano. Se prefiere especialmente el uso de polisacáridos y/o ciclosacáridos marcados con fluorescencia, tales como por ejemplo sinistrinas y/o fructosanos, que están marcados por ejemplo con FITC. Para la producción de polisacáridos y/o ciclosacáridos marcados de este tipo puede remitirse por ejemplo al estado de la técnica anterior, por ejemplo los
15 documentos WO2001/85799 o WO2006/32441.

Junto a la tirita de sensor, el sistema de sensor o el kit, en cada caso en una o varias de las formas descritas anteriormente, se propone además el uso de uno o varios de estos dispositivos para una medición transcutánea de una función orgánica. En particular a este respecto puede tratarse de una función renal, en particular una velocidad
20 de filtración glomerular.

De manera correspondiente se propone un procedimiento para la medición transcutánea de una función orgánica, en particular de una función renal. Este procedimiento puede llevarse a cabo en particular con el uso de una tirita de sensor y/o de un sistema de sensor y/o de un kit de acuerdo con una o varias de las formas descritas anteriormente, de modo que para posibles configuraciones del procedimiento puede remitirse en su mayor parte a la descripción
25 anterior.

El procedimiento comprende las siguientes etapas, que se llevan a cabo preferentemente, sin embargo no necesariamente, en el orden representado a continuación. Pueden llevarse a cabo también etapas de procedimiento adicionales, no representadas y/o pueden llevarse a cabo etapas de procedimiento individuales o varias de las etapas de procedimiento en paralelo en el tiempo, solapando en el tiempo o también repetidas.

30 En una primera etapa de procedimiento, se aplica, en particular se pega, una tirita de sensor sobre una superficie corporal. La tirita de sensor comprende al menos una fuente de radiación, preferentemente como constituyente integral, estando configurada la fuente de radiación para irradiar la superficie corporal con al menos una luz de consulta. La tirita de sensor comprende además un detector, preferentemente asimismo como constituyente integral, que está configurado para detectar al menos una luz de respuesta que incide desde la dirección de la superficie
35 corporal.

En otra etapa de procedimiento se llevan a cabo al menos dos mediciones delimitadas en el tiempo en distintos momentos y/o al menos una medición continua a lo largo de un periodo de tiempo, registrándose la luz de respuesta en distintos momentos o a lo largo del periodo de tiempo. En este sentido pueden formarse por ejemplo a su vez, tal como se describe anteriormente, pares de valores de medición, en los que a un momento se asocian uno o varios valores de medición del detector, por ejemplo señales de sensor correspondientes. El registro puede tener lugar asimismo de acuerdo con la descripción anterior, de modo que por ejemplo puede tener lugar un almacenamiento y/o provisión de estos pares de valores de medición.

40 En una tercera etapa de procedimiento, se concluye entonces, a partir de una evolución temporal de la luz de respuesta con respecto una evolución temporal de una concentración de una sustancia indicadora. A este respecto, la evolución temporal de la luz de respuesta puede ser conocida de manera continua o punto a punto. De este modo, tal como se describe anteriormente, la evolución temporal puede medirse por ejemplo de manera continua. Como alternativa o adicionalmente puede tener lugar sin embargo también una extrapolación y/o interpolación de valores de medición individuales, por ejemplo mediante adaptación de una o varias de las curvas de medición. Por ejemplo, esta adaptación puede tener lugar ya por completo o en parte en la tirita de sensor y/o en un lector del sistema de
45 sensor. También son concebibles otras configuraciones, por ejemplo una evaluación externa posterior en un sistema informático separado.

Tal como se describe anteriormente, el procedimiento se efectuará en particular de tal manera que la luz de respuesta está correlacionada con la concentración de la sustancia indicadora. A este respecto pueden aprovecharse por ejemplo los mecanismos de interacción representados anteriormente entre la luz de consulta y la
50 sustancia indicadora y/o un marcador de la sustancia indicadora, por ejemplo un mecanismo de fluorescencia. Dado que, por ejemplo a partir de mediciones de calibración y/o consideraciones empíricas o semiempíricas o teóricas, se conoce o puede determinarse una relación entre la concentración de la sustancia indicadora y la luz de respuesta, por ejemplo una intensidad de la luz de respuesta y/o una señal de detector del detector, es fácil de realizar para el

experto en la materia esta conclusión a partir de la evolución temporal de la luz de respuesta con respecto a la concentración de la sustancia indicadora. Por ejemplo, esta conversión en la concentración de la sustancia indicadora puede tener lugar en unidades arbitrarias, de modo que por ejemplo la intensidad de la luz de respuesta puede usarse directamente como medida de la sustancia indicadora. Como alternativa o adicionalmente, puede tener lugar sin embargo también otro tipo de conversión, por ejemplo por medio de una o varias curvas de conversión depositadas, algoritmos de conversión o tablas de conversión, que pueden emplearse por ejemplo en uno o varios aparatos de tratamiento de datos. De este modo, por ejemplo esta conversión puede tener lugar por completo o en parte en un aparato de procesamiento de datos de la tirita de sensor y/o en un aparato de procesamiento de datos del lector y/o en un aparato de procesamiento de datos externo adicional.

Tal como se describe anteriormente, en el caso de la sustancia indicadora puede tratarse de una sustancia indicadora endógena u exógena. En este sentido, esta sustancia indicadora puede estar presente por ejemplo de todos modos en el cuerpo del paciente humano o animal y/o puede aumentarse artificialmente a corto plazo en su concentración mediante absorción artificial de la sustancia indicadora, por ejemplo mediante toma oral, mediante administración rectal o mediante inyección, para interrumpir entonces la administración. Como alternativa o adicionalmente, también por ejemplo puede regularse una administración de la sustancia indicadora de tal manera que la evolución temporal de la concentración de la sustancia indicadora es esencialmente constante, pudiendo concluirse a partir de la tasa de administración posterior necesaria, por ejemplo medida en unidades de cantidad o unidades de masa por unidad de tiempo, la función orgánica correspondiente. También esta estará abarcada por la idea de que a partir de la evolución temporal de la luz de respuesta se concluye la evolución temporal de la concentración de la sustancia indicadora. Son concebibles otros métodos de medición distintos. De manera correspondiente, la administración de la sustancia indicadora puede ser una parte componente del procedimiento propuesto.

En conjunto, los dispositivos y procedimientos propuestos presentan con respecto a dispositivos o procedimientos conocidos de este tipo, una pluralidad de ventajas que pueden realizarse individualmente o en combinación. De este modo, por ejemplo la tirita de sensor puede estar diseñada como tirita adhesiva de sensor inteligente, imprimible, a base de electrónica. Puede realizarse por lo tanto una tirita de sensor con bajos costes de producción, dado que por ejemplo pueden emplearse procedimientos de impresión con máquinas de impresión grandes. A este respecto pueden emplearse también materiales brutos baratos, tales como por ejemplo polímeros orgánicos económicos para el detector y/o la fuente de radiación o fuente de luz y/u otros constituyentes de la electrónica, por ejemplo de la electrónica de evaluación.

Además, para el detector, el procesamiento de datos, el almacenamiento y la interfaz o combinaciones de estos y/u otros elementos pueden emplearse elementos convencionales, que pueden usarse de nuevo también en otras configuraciones. En este sentido puede realizarse un sistema de unidades de montaje, lo que puede llevar asimismo a su vez a costes de producción reducidos, costes de almacenamiento reducidos y por lo tanto en conjunto a una reducción de costes.

La tirita de sensor puede diseñarse por lo tanto en particular como tirita altamente integrada. Las dimensiones de esta tirita pueden corresponder a las dimensiones de tiritas habituales, es decir por ejemplo en el intervalo entre 5 y 100 mm x 5 y 100 mm. La tirita de sensor puede componerse de una unidad óptica en forma de fuente de radiación, por ejemplo de un diodo emisor de luz, un láser o similar, así como uno o varios detectores, que pueden estar asociados asimismo a la unidad óptica. Este detector puede, tal como se describe anteriormente, comprender por ejemplo un fotodiodo y/o una célula solar. La unidad óptica con la fuente de radiación y el detector puede estar diseñada por ejemplo como unidad independiente, que puede estar aplicada por ejemplo también de manera espacialmente continua sobre la tirita de sensor. Esta unidad óptica puede combinarse por ejemplo con una o varias láminas de filtro y/o con sistemas de representación ópticos generados mediante técnica de presión o técnicas de impresión, por ejemplo lentes de Fresnel. De esta manera puede producirse una unidad óptica que trabaja de manera fiable, económica y con un volumen extraordinariamente pequeño, que presenta un alto grado de integración.

Junto a la unidad óptica puede estar prevista una unidad electrónica que puede comprender por ejemplo la electrónica de evaluación descrita anteriormente. Esta puede comprender por ejemplo amplificadores, convertidores (por ejemplo convertidores A/D), controladores, elementos de almacenamiento o combinaciones de los elementos constructivos adecuados mencionados y/u otros.

Como alternativa o además de la unidad electrónica y junto a la unidad óptica, la tirita de sensor puede comprender además una o varias unidades de comunicación. Por ejemplo, a este respecto, tal como se describe anteriormente, puede tratarse de una unidad de comunicación a base de RFID. Esta puede comprender por ejemplo uno o varios pulsos de alta frecuencia. La unidad de comunicación puede cooperar funcionalmente con la unidad electrónica opcional y/o la unidad óptica.

Junto a la unidad óptica y la unidad electrónica opcional y/o la unidad de comunicación opcional, la tirita de sensor puede comprender elementos adicionales, tales como por ejemplo el acumulador de energía eléctrico y/o el dispositivo de generación de energía, tal como por ejemplo la célula solar. También pueden estar comprendidos otros elementos, por ejemplo elementos de visualización o similar, lo que permite a un usuario intercambiar

información y/o señales control con la tirita de sensor.

La estructura de la tirita de sensor divulgada puede tener lugar de manera relativamente sencilla. De este modo, por ejemplo, junto a la al menos una superficie adherente, por ejemplo con dos zonas adhesivas, en el centro de la tirita de sensor puede imprimirse en cada caso al menos un detector, por ejemplo al menos una célula solar, y al menos una fuente de radiación, por ejemplo al menos un OLED. Antes de estos elementos ópticos pueden encontrarse en cada caso láminas de filtro adecuadas, que pueden impedir por ejemplo que se detecte conjuntamente luz de consulta por el detector en una medida considerable. Junto a y/o detrás de la unidad óptica con el detector y la fuente de radiación puede encontrarse la electrónica de control para esta unidad óptica. Esta electrónica de control puede, tal como se expone anteriormente, estar diseñada asimismo a su vez como electrónica de control impresa económica y puede contener un control para el detector y/o la fuente de radiación. También puede estar previsto un dispositivo para la digitalización de las señales de medición, por ejemplo de las señales generadas por el detector. Además, como alternativa o adicionalmente, pueden estar previstos también uno o varios elementos de almacenamiento y/o una electrónica de control para la lectura, por ejemplo a través de señales de alta frecuencia.

Asimismo en la tecnología de capas, puede generarse la interfaz, por ejemplo con la bobina de alta frecuencia. Esta puede generarse por ejemplo a su vez en un plano de capas situado por encima y puede generar señales de alta frecuencia que entonces pueden leerse. Por ejemplo, el lector puede comprender un lector de RFID convencional para leer las señales de alta frecuencia. Por el lector puede tener lugar entonces una transmisión de esta información, por ejemplo a un banco de datos adecuado, que puede ser una parte componente del lector o parte componente de un aparato separado. Desde este banco de datos puede tener lugar entonces posteriormente por ejemplo una evaluación adicional de las señales de medición o resultados de medición.

La energía necesaria para la recogida de las señales de medición puede proporcionarse por completo o en parte por el acumulador de energía opcional, que puede estar integrado por ejemplo asimismo en la tirita de sensor. Por ejemplo, este acumulador de energía eléctrico puede estar construido a su vez por completo o en parte en la técnica de polímero, por ejemplo por completo o en parte como batería de polímero. Para la aplicación de esta batería de polímero puede usarse por ejemplo a su vez una técnica de impresión. Como alternativa o adicionalmente pueden emplearse también otros tipos de acumuladores de energía, por ejemplo acumuladores de energía de película de delgada convencionales. A su vez como alternativa o adicionalmente pueden usarse sin embargo también otras fuentes de energía, por ejemplo fuentes de energía que están montadas externamente y que pueden estar conectadas a través de una o varias interfaces con la tirita de sensor. De este modo, por ejemplo puede tener lugar una transmisión de energía inalámbrica a la tirita de sensor y/o una transmisión por medio de un cable de alimentación de energía (por ejemplo que puede sujetarse a la tirita de sensor).

El material de soporte o el al menos un elemento de soporte de la tirita de sensor puede efectuar, además de la provisión de la al menos una superficie adherente para el pegado sobre la superficie corporal del paciente humano o animal, otros objetivos. De este modo, el material de soporte puede seleccionarse por ejemplo de tal manera que este presenta propiedades esencialmente estancas a la luz, de modo que por ejemplo no puede llegar ninguna luz difusa perturbadora, por ejemplo luz ambiente, a través del material de soporte hasta el detector y/o hasta la superficie corporal que va a irradiarse con la luz de consulta. De esta manera puede suprimirse un fondo de luz difusa perturbador. Además, la tirita de sensor, por ejemplo el elemento de soporte y por ejemplo sus superficies adherentes, pueden estar diseñados de tal manera que lateralmente no puede penetrar luz alguna, por ejemplo luz ambiente. Por ejemplo, esto puede tener lugar por que las superficies adherentes rodean la unidad óptica, es decir, el detector y/o la fuente de radiación, por completo en el plano de la superficie corporal. De esta manera puede impedirse asimismo una penetración de luz difusa y/o luz ambiente. Además, también el adhesivo usado y/u otros materiales de la tirita de sensor pueden estar diseñados de manera estanca a la luz, es decir, de tal manera que estos están diseñados principalmente de manera no transparente o con poca transparencia para luz en el intervalo espectral de la luz de consulta y/o de la luz de respuesta.

El sistema de sensor puede ponerse en funcionamiento por ejemplo iniciándose o activándose un pulso de alta frecuencia, por ejemplo emitido por el lector, la tirita de sensor, por ejemplo una electrónica de control de la tirita de sensor. Con ello, la tirita de sensor puede estimularse para la recepción de datos de medición. Estos datos de medición pueden por ejemplo digitalizarse e introducirse en uno o varios elementos de almacenamiento. Tal como se describe anteriormente, estos uno o varios elementos de almacenamiento pueden estar diseñados como memoria de valores de medición, por ejemplo como memoria volátil y/o no volátil, por ejemplo como memoria de tipo flash. Este al menos un elemento de almacenamiento puede estar contenido por ejemplo asimismo en la tirita de sensor. En el último caso, estos datos pueden leerse por ejemplo por el lector, por ejemplo a su vez por medio de técnica de alta frecuencia. Como alternativa o adicionalmente puede tener lugar también un procesamiento de datos al menos en parte ya sobre la tirita de sensor, de modo que pueden transmitirse datos ya procesados al menos en parte al lector. A su vez como alternativa pueden transmitirse también datos totalmente en bruto, por ejemplo datos generados directamente por el detector, ya al lector, para allí almacenarse en uno o varios elementos de almacenamiento. Son concebibles distintas combinaciones.

En la configuración del detector y/o de la fuente de radiación y/o de la electrónica de evaluación u otros componentes electrónicos de la tirita de sensor, tal como ya se ha mencionado en parte, los componentes pueden colocarse individualmente o en grupos, de tal manera que son posibles situaciones de medición repetibles. De este

modo se prefiere en particular, tal como se describe anteriormente, cuando se emplean fuentes de radiación calibradas, por ejemplo diodos emisores de luz calibrados y/o láseres. Como alternativa o adicionalmente pueden emplearse también de manera correspondiente detectores calibrados. Además pueden diseñarse, asimismo como alternativa o adicionalmente, también componentes electrónicos adicionales como componentes calibrados. Por ejemplo pueden emplearse amplificadores calibrados y/o convertidores A/D. Para configurar la situación de medición de manera repetible adicionalmente, pueden emplearse también circuitos conmutadores eléctricos tolerantes a fallos y/o redundantes, que pueden estar diseñados por ejemplo también de manera compensatoria. De esta manera, puede garantizarse la funcionalidad. Además pueden emplearse también circuitos conmutadores de prueba, para almacenar internamente durante la calibración los parámetros necesarios y poder configurarse el sistema en sí de manera correspondiente. De esta manera pueden evitarse por ejemplo elementos defectuosos, pueden ajustarse resistencias de carga o similar. El circuito de evaluación puede comprender opcionalmente uno o varios circuitos conmutadores de prueba de este tipo. En conjunto pueden diseñarse por lo tanto los dispositivos propuestos de manera insensible a perturbaciones y permitir mediciones seguras y reproducibles.

En principio, la presente invención se refiere también al uso de una sustancia indicadora marcada con fluorescencia para la producción de un producto para diagnóstico para la determinación de la velocidad de filtración glomerular (GFR) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3.

La sustancia indicadora marcada con fluorescencia usada de acuerdo con la invención en este contexto es una mezcla de inulinas, que presentan de 11 a 15 o de 3 a 8 unidades de fructosa, estando acopladas las inulinas con un marcador fluorescente. El marcador fluorescente se selecciona preferentemente del grupo que consiste en: colorantes de fluoresceína, colorantes de cianina, colorantes de naftilamida, colorantes de cumarina, colorantes de xanteno, colorantes de tioxanteno, colorantes de naftolactona, colorantes de azlactona, colorantes de metina, colorantes de oxazina, colorantes de tiazina. Preferentemente F es un colorante de fluoresceína, de manera especialmente preferente fluoresceína.

Preferentemente, el marcador fluorescente puede unirse a través de un grupo de acoplamiento con el polisacárido. Grupos de acoplamiento y reacciones de acoplamiento adecuados son conocidos por el experto. De manera especialmente preferente, el grupo de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en: grupo tiourea (-N-CS-N-), grupo tiocarbamato (-N-CS-O-), grupo carbamato-(uretano) (-N-CO-O-), grupo éter (-O-), grupo tioéter (-S-), grupo éster (-CO-O-), grupo amida (-CO-N-), grupo tioéster (-CS-O-), grupo tioamida (-CS-N-), grupo aminoalquilo (-CON-(CH₂)_n-O-) con n = 2 a 5, grupo amino secundario (-NH-). En particular, marcador fluorescente se encuentra como isotiocianato de fluoresceína (FITC).

Preferentemente, la mezcla de inulina puede obtenerse mediante digestión enzimática y posterior separación cromatográfica de inulina que se produce naturalmente. Mediante la digestión enzimática con una β-glucosidasa, preferentemente inulinasa [E.C.: 3.2.1.7] y la cromatografía posterior, pueden proporcionarse de manera dirigida mezclas de inulina con un grado de polimerización (es decir número de unidades monoméricas de sacárido en el polisacárido) entre 3 y 20 y preferentemente entre 3 y 8 o 11 y 15. En función de la naturaleza del material de partida, pueden obtenerse mezclas de inulina correspondientes también solamente mediante separación cromatográfica.

La sustancia indicadora marcada con fluorescencia se formula de acuerdo con la invención como producto para diagnóstico. En este sentido se disuelve una cantidad definida, que es suficiente para generar una señal de fluorescencia detectable después de la administración, en un disolvente fisiológicamente compatible, por ejemplo agua o soluciones salinas acuosas, PBS etc., y dado el caso se mezcla con adyuvantes fisiológicamente compatibles, por ejemplo estabilizadores. Se entiende que la cantidad de sustancia indicadora marcada con fluorescencia puede ser diferente en función del uso del producto para diagnóstico y en función de los sujetos de ensayo que van a examinarse. Factores, que en este contexto desempeñan un papel, son el peso corporal, edad, sexo, tipo y medida de la disfunción renal o supuesta disfunción renal, y/o historia clínica. Un producto para diagnóstico en el sentido de la presente invención puede contener por último también datos sobre el tipo, duración, medida y efectos secundarios del uso, que pueden añadirse en forma de un prospecto o en forma electrónica, por ejemplo sobre un soporte de datos. Asimismo, el prospecto o el soporte de datos puede contener datos que permitan una interpretación de la GFR.

El término de la velocidad de filtración glomerular (GFR) se definió detalladamente ya en otra parte en la descripción. La determinación de la GFR sirve de acuerdo con la invención preferentemente para diagnosticar disfunciones renales existentes, determinar el riesgo de progresión futura de las disfunciones renales, para la monitorización ("*monitoring*") en enfermedades, intervenciones terapéuticas o terapias, que pueden provocar disfunciones renales, o para la determinación de la dosis individual para fármacos, que se excretan a través de los riñones. Por disfunciones renales se entienden todos los cambios patológicos de la función renal que tienen como consecuencia una GFR modificada y preferentemente reducida, pero también elevada. Entre estas figuran preferentemente disfunciones renales así como fallo renal agudo, pero también una hiperfiltración por ejemplo en el caso de Diabetes mellitus mal ajustada. Las disfunciones renales pueden provocarse en cambio también como trastornos secundarios por otras enfermedades. De este modo pueden aparecer disfunciones renales también en el caso de la presencia de enfermedades cardiovasculares o de una predisposición para la aparición de enfermedades cardiovasculares y en el caso de Diabetes mellitus o renal.

En función del fin de la determinación de la GFR, el producto para diagnóstico puede administrarse como bolo o mediante infusión. De manera correspondiente, pueden medirse distintos aspectos de la GFR tal como el denominado aclaramiento de entrada, aclaramiento de infusión o aclaramiento de bolo.

De manera ventajosa, los diagnósticos divulgados en este caso son adecuados para la medición transcutánea, no invasiva, de la GFR. Las sustancias indicadoras marcadas con fluorescencia penetran después de la administración en el espacio intersticial, donde es posible una determinación sin perturbación de la fluorescencia después de la estimulación. La determinación tiene lugar preferentemente con un dispositivo tal como se divulga en otra parte en la descripción, pero también puede tener lugar con otros procedimientos y dispositivos conocidos en el estado de la técnica para la cuantificación de sustancias fluorescentes. Una ventaja adicional de los diagnósticos usados de acuerdo con la invención es que la sustancia indicadora marcada con fluorescencia se compone de una mezcla definida de inulinas. Esto permite una estandarización de la determinación de GFR, que era problemática hasta ahora, dado que la inulina, si bien es un criterio de referencia para la determinación de la GFR, sin embargo debido a la composición cambiante, tiene desventajas con respecto a la estandarización. Mediante el uso de polímeros pequeños puede aumentarse además la solubilidad en particular en agua y soluciones acuosas. Problemas de precipitación, que también llevan como consecuencia a efectos secundarios clínicos, pueden asimismo evitarse. Mediante la solubilidad elevada pueden administrarse además pequeños volúmenes como producto para diagnóstico, lo que aumenta adicionalmente la biocompatibilidad. Mediante el uso de pequeños polímeros se consigue además también un grado óptimo de marcado con el marcador de fluorescencia con respecto a la molécula total, lo que permite reducir la cantidad de sustancia indicadora marcada con fluorescencia en el producto para diagnóstico. Es decir, tiene que administrarse menos sustancia indicadora, dado que el marcado con fluorescencia se da con mayor frecuencia en el mismo volumen. Por último, mediante la relación de marcador con respecto a polímero en las sustancias indicadoras marcadas con fluorescencia que van a usarse de acuerdo con la invención como producto para diagnóstico se aumentan también sus propiedades lipófilas. De esta manera se reduce la tasa de excreción renal y se aumenta la semivida en el organismo.

La divulgación se refiere por último también a un procedimiento para la determinación de la velocidad de filtración glomerular (GFR), que comprende las siguientes etapas:

- a. administrar una sustancia indicadora marcada con fluorescencia, preferentemente una mezcla de inulinas, tal como se expone anteriormente, a un sujeto de prueba;
- b. medir la fluorescencia de manera no invasiva sobre la superficie corporal; y
- c. determinar la GFR basándose en los valores de medición de la etapa b.

El procedimiento divulgado se lleva a cabo preferentemente de manera no invasiva. Para ello puede emplearse el dispositivo divulgado. Pueden usarse sin embargo también otros sistemas conocidos en el estado de la técnica para la medición de fluorescencia. Tal como ya se ha expuesto, la GFR – en función del fin de uso adicional – puede determinarse como aclaramiento de entrada, aclaramiento de infusión o aclaramiento de bolo. Por consiguiente, la administración puede tener lugar como administración en bolo, como infusión o como forma mixta. También la medición puede ser una medición de una sola vez (determinación de la fluorescencia en un momento determinado) o una medición de varias veces (determinación de la fluorescencia en varios momentos para la representación de la evolución).

La GFR puede determinarse de manera relativa o absoluta. Por determinación relativa se entiende en el sentido de la presente invención la determinación de una variación, es decir de un aumento o disminución de la GFR. Esta puede expresarse dado el caso también como variación porcentual de un valor de partida. La determinación de la GFR absoluta supone que se lleve a cabo en primer lugar una calibración para la sustancia indicadora, que permita asignar a un valor de fluorescencia medido determinado una concentración determinada de sustancia indicadora en la sangre, plasma o suero. Basándose en esta concentración, puede calcularse entonces la GFR con las fórmulas conocidas en el estado de la técnica.

El procedimiento puede automatizarse en parte. Para la medición pueden emplearse, tal como ya se menciona, los dispositivos de la presente divulgación. La evaluación y el cálculo de la GFR pueden tener lugar con asistencia por ordenador.

En una forma adicional de este procedimiento, puede tener lugar también un diagnóstico basándose en la GFR. Una GFR estadísticamente reducida significativamente es preferentemente un indicador para una disfunción renal o una predisposición a ella. También una disminución estadísticamente significativa de la GFR puede ser un indicador de reducir la dosificación de fármacos que se excretan a través de los riñones. Al contrario, una GFR elevada puede ser un indicador de que no existe ninguna disfunción renal o predisposición a ella. La GFR elevada muestra también la necesidad de aumentar la dosificación de fármacos que se excretan a través de los riñones. Tales evaluaciones de diagnóstico de la GFR determinada por el procedimiento divulgado pueden tener lugar también naturalmente de manera automatizada, por ejemplo mediante el uso de un algoritmo de diagnóstico implementado en un ordenador.

La tira de sensor divulgada o sistema de sensor y el kit de acuerdo con la invención de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 13, puede usarse también para la medición transcutánea de una función orgánica, que suponen una barrera de funcionamiento entre sistema de vasos sanguíneos y espacios extravasales. Preferentemente, las

tiritas de sensor, sistemas de sensor o kit pueden usarse para la medición transcutánea de la función de barrera de la pared intestinal o de la función de barrera hematoencefálica. La función de barrera puede determinarse en este sentido mediante la determinación del aumento o disminución de sustancia indicadora marcada con fluorescencia en la sangre. Se entiende a este respecto que en el caso de una función de barrera alterada se produce una

5 disminución aumentada de la sustancia indicadora marcada con fluorescencia en la sangre. Al contrario, después de la administración oral de la sustancia indicadora marcada con fluorescencia, en el caso de un trastorno de barrera presente, es posible un aumento de fluorescencia en la sangre.

La divulgación se refiere por lo tanto también a un procedimiento para la medición transcutánea de la función de barrera de la pared intestinal o de la función de barrera hematoencefálica, en particular con el uso de una tira de

10 sensor (116) según una de las divulgaciones anteriores, que se refieren a una tira de sensor (116) y/o de un sistema de sensor (114) según una de las divulgaciones anteriores, que se refieren a un sistema de sensor (114) y/o de un kit (110) de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 13 comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

- se aplica, en particular se pega, una tira de sensor (116) sobre una superficie corporal, comprendiendo la tira de sensor (116) al menos una fuente de radiación, estando configurada la fuente de radiación, para irradiar la
- 15 superficie corporal con al menos una luz de consulta (162), comprendiendo la tira de sensor (116) además un detector (146), estando configurado el detector (146), para detectar al menos una luz de respuesta (176) que incide desde la dirección de la superficie corporal;
- se llevan a cabo al menos dos mediciones delimitadas en el tiempo en distintos momentos y/o al menos una medición continua a lo largo de un periodo de tiempo, registrándose la luz de respuesta (176) en los distintos
- 20 momentos y/o a lo largo del periodo de tiempo; y
- a partir de una evolución temporal de la luz de respuesta (176) se concluye una evolución temporal de una concentración de una sustancia indicadora (112).

Preferentemente, en los procedimientos o usos mencionados anteriormente se emplea la mezcla de inulinas divulgada o una FITC inulina o una FITC sinistrina.

25 La divulgación se refiere en cambio también al uso de una sustancia indicadora marcada con fluorescencia y preferentemente de la mezcla de inulina de acuerdo con la invención o de una FITC inulina o de una FITC sinistrina para la producción de un producto para diagnóstico para el diagnóstico de disfunciones de la barrera de la pared intestinal o de la barrera hematoencefálica.

30 La aparición de disfunciones de la barrera de la pared intestinal está relacionada en este sentido preferentemente con la aparición de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, de modo que los uso y procedimientos mencionados anteriormente pueden emplearse en principio para el diagnóstico de estas enfermedades.

35 Disfunciones de la barrera hematoencefálica aparecen en relación con distintas enfermedades hereditarias, sin embargo pueden estar relacionadas también con otras enfermedades, por ejemplo enfermedades neurodegenerativas, inflamaciones del SNC o accidente cerebrovascular. Como enfermedades hereditarias con alteraciones de la función de barrera de la barrera hematoencefálica se tienen en cuenta preferentemente el síndrome de déficit de GLUT1, la malabsorción de folato hereditaria o la enfermedad de los ganglios basales sensible a biotina.

40 Las tiritas de sensor, sistemas de sensor o el kit de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 13 pueden emplearse también para la determinación de la función pancreática. En este sentido, la función de las arilesterasas del páncreas se determina mediante medición transcutánea del aumento de fluorescencia en la sangre. La fluorescencia procede en este caso por ejemplo de fluoresceína liberada enzimáticamente, que procede de dilaureato de fluoresceína, que puede administrarse como sustrato de las arilesterasas en los sujetos de prueba que van a examinarse. Sustratos similares, es decir para la determinación de la función pancreática pueden emplearse, son análogos de triglicéridos marcados con fluorescencia o un éster nitrofenílico de un alquilfosfonato marcado con

45 fluorescencia. Una descripción más detallada de sustratos de este tipo se encuentra en Scholze 1999, Analytical Biochemistry 276:72-80 o Negre-Salvayre 1990, Lipids 25 (8): 428-434. En los sustratos divulgados en ese documento se hace referencia expresa por el presente documento.

La divulgación se refiere por consiguiente también a un procedimiento para la medición transcutánea de la función pancreática, en particular con el uso de una tira de sensor (116) según una de las formas de realización anteriores, que se refieren a una tira de sensor (116) y/o de un sistema de sensor (114) según una de las divulgaciones

50 anteriores, que se refieren a un sistema de sensor (114) y/o de un kit (110) según una de las reivindicaciones 4 a 13, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:

- se aplica, en particular se pega, una tira de sensor (116) sobre una superficie corporal, comprendiendo la tira de sensor (116) al menos una fuente de radiación, estando configurada la fuente de radiación, para irradiar la
- 55 superficie corporal con al menos una luz de consulta (162), comprendiendo la tira de sensor (116) además un detector (146), estando configurado el detector (146), para detectar al menos una luz de respuesta (176) que incide desde la dirección de la superficie corporal;
- se llevan a cabo al menos dos mediciones limitadas en el tiempo en distintos momentos y/o al menos una

medición continua a lo largo de un periodo de tiempo, registrándose la luz de respuesta (176) en los distintos momentos y/o a lo largo del periodo de tiempo; y

- a partir de una evolución temporal de la luz de respuesta (176) se concluye una evolución temporal de una concentración de una sustancia indicadora (112), siendo la sustancia indicadora dilaurato de fluoresceína, un análogo de triglicérido marcado con fluorescencia o un éster nitrofenílico de un alquilfosfonato marcado con fluorescencia.

Ejemplos

Detalles y características adicionales de la divulgación resultan de la siguiente descripción de ejemplos preferidos. Los ejemplos están representados esquemáticamente en las Figuras. Números de referencia iguales designan a este respecto elementos iguales o de igual función o correspondientes entre sí en sus funciones. La invención no está limitada a los ejemplos.

En detalle muestra:

- | | | |
|----|---------------------|---|
| 5 | la Figura 1 | un ejemplo de un sistema de sensor divulgado y de un kit para la medición transcutánea de una función orgánica; |
| 15 | las Figuras 2A y 2B | un ejemplo de una tira de sensor divulgada en distintas representaciones; |
| | la Figura 3 | un ejemplo de un diodo emisor de luz orgánico que puede emplearse en la tira de sensor; |
| | la Figura 4 | un ejemplo de una célula solar orgánica que puede emplearse en la tira de sensor; |
| | la Figura 5 | un organigrama de un ejemplo posible de un procedimiento divulgado para la medición transcutánea de una función orgánica; |
| 20 | las Figuras 6A a 6D | una detección de fracciones de inulina marcadas con fluorescencia en el tejido intersticial; |
| | las Figuras 7A a 7D | experimentos de aclaramiento con fracciones de inulina F5 y F10 y sinistrina. |

Ejemplo 1: Estructuras de medición

En la Figura 1 está representado de manera muy esquematizada un ejemplo de un kit divulgado 110 para la medición transcutánea de una función orgánica. El kit 110 comprende en este ejemplo una sustancia indicadora 112, que está representada en este caso simbólicamente como contenido de una jeringa. Como alternativa o además de una inyección de esta sustancia indicadora 112 se tienen en cuenta sin embargo también otros tipos de administración, por ejemplo administraciones orales, transdérmicas o rectales. Además puede recurrirse también a sustancias indicadoras propias del organismo. De manera correspondiente, el kit 110 puede comprender formas farmacéuticas adecuadas para esta sustancia indicadora 112, por ejemplo jeringas, ampollas, comprimidos, bolsas, tubos o similar.

Junto a la sustancia indicadora 112, el kit 110 comprende en el ejemplo representado un sistema de sensor 114 para la medición transcutánea de una función orgánica. El sistema de sensor 114 comprende una tira de sensor 116 para la medición transcutánea de una función orgánica, que en la Figura 1 está indicada únicamente simbólicamente. Además, el sistema de sensor 114 comprende un lector 118, que está mostrado asimismo de manera muy esquematizada. El lector 118 puede comprender por ejemplo uno o varios medios de entrada o salida, que están representados en la Figura 1 simbólicamente en forma de elementos de mando 120. Además, el lector 118 puede comprender uno o varios elementos de visualización 122, por ejemplo una o varias pantallas, elementos de visualización acústicos o similar, por ejemplo para comunicar a un usuario resultados de medición u otra información.

Además, el lector 118 puede comprender una o varias interfaces 124, por ejemplo una interfaz de alta frecuencia 126, para la comunicación con la tira de sensor 116. Como alternativa o adicionalmente pueden estar previstas interfaces 124 adicionales, por ejemplo interfaces alámbricas, por ejemplo asimismo para la comunicación con la tira de sensor 116 y/o con aparatos electrónicos adicionales, por ejemplo un sistema informático externo. Una comunicación inalámbrica a través de radiación de alta frecuencia electromagnética está designada en la Figura 1 simbólicamente con el número de referencia 128. Esta comunicación 128 puede, tal como se indica en la Figura 1, tener lugar de manera bidireccional o puede tener lugar también únicamente de manera unidireccional.

Además, el lector 118, tal como se indica en la Figura 1, puede comprender una electrónica de control y electrónica de evaluación 130. Esta electrónica de control y de evaluación 130 puede comprender por ejemplo uno o varios componentes electrónicos, por ejemplo un aparato de procesamiento de datos, una o varias memorias volátiles y/o no volátiles y otros componentes.

En las Figuras 2A y 2B está representada una representación esquemática de posibles ejemplos de una tira de sensor divulgada 116 en distintas direcciones de observación. La tira de sensor 116 presenta un lado delantero 131, que en un estado, en el que la tira de sensor 116 está aplicada sobre una superficie corporal (no representado

en las Figuras), asigna a la superficie corporal, y un lado posterior 133 que apunta lejos de la superficie corporal. A este respecto, la Figura 2A muestra una vista desde arriba del lado delantero 131 de la tirita de sensor 116, mientras que la Figura 2B muestra de manera muy esquematizada una vista en perspectiva de la tirita de sensor 116. En esta vista en perspectiva está indicada sin embargo simbólicamente, a diferencia de la representación en perspectiva, una estructura de capas. El lado delantero 131 está abajo en la representación de acuerdo con la Figura 2B.

Tal como se deduce de la vista desde arriba de acuerdo con la Figura 2A del lado delantero 131 de la tirita de sensor 116, la tirita de sensor 116 presenta un elemento de soporte flexible 134. Este elemento de soporte flexible 134 puede estar diseñado por ejemplo de manera estanca a la luz y puede servir como soporte para el verdadero módulo de sensor 136. Por ejemplo, el elemento de soporte flexible 134 puede estar diseñado en forma de un rectángulo, tira alargada, y puede comprender por ejemplo un material de soporte con al menos un material flexible y/o una estructura de capas de materiales flexibles de este tipo. Por ejemplo, en este caso pueden emplearse materiales de plástico, materiales cerámicos, materiales de papel, materiales de vidrio o combinaciones de los materiales mencionados y/u otros.

El elemento de soporte 134 estará diseñado de manera flexible, de tal manera que pueda deformarse de tal manera que sea posible una adaptación a la superficie corporal respectiva, sobre la que tendrá lugar la medición. En este sentido, el término "flexible" en el contexto de la presente invención ha de entenderse como "deformable".

El elemento de soporte 134 puede, tal como se indica en la Figura 2B mediante la línea discontinua, cubrir por completo el módulo de sensor 136 en el lado posterior 133. También es en principio sin embargo posible una cobertura únicamente parcial, por ejemplo cuando el módulo de sensor 136 comprende adicionalmente (véase más adelante) una célula solar, con una superficie de célula solar que está dirigida hacia el lado posterior 133.

El módulo de sensor 136 presenta al menos una superficie activa 132, que está dirigida al lado delantero 131 y por lo tanto en el estado aplicado de la tirita de sensor 116 de la superficie corporal. Esta superficie activa 132 puede estar diseñada también en forma de varias superficies individuales. La superficie activa 132 puede comprender por ejemplo una o varias superficies emisoras de luz de al menos una fuente de luz 142, una o varias superficies de detector de al menos un detector 146, uno o varios filtros 144, 148, elementos ópticos, elementos protectores u otros componentes del módulo de sensor 136 y/o combinaciones de los elementos mencionados y/u otros elementos del módulo de sensor 136.

El elemento de soporte 134 presenta una superficie adherente 138, que en el ejemplo de acuerdo con la Figura 2A rodea por completo la superficie activa 132. La superficie adherente 138 puede estar diseñada por ejemplo por medio de un adhesivo como superficie adherente autoadhesiva 138. En particular, esta superficie adherente 138 puede estar a su vez diseñada de tal manera que con la tirita de sensor pegada 116 no puede llegar nada de luz ambiente hasta el módulo de sensor 136.

El módulo de sensor 136 presenta en el ejemplo representado como elemento más inferior de una estructura de capas, observado desde el lado delantero 131, una unidad óptica 140. Esta unidad óptica 140, cuya estructura de capas puede apreciarse por ejemplo en la Figura 2B, comprende en el ejemplo representado una fuente de luz 142, que está diseñada por ejemplo como diodo emisor de luz orgánico (OLED). Sobre esta fuente de luz 142 puede estar aplicado un filtro de estimulación 144, por ejemplo una lámina de filtro, de modo que este filtro de estimulación 144 está dirigido hacia la superficie corporal.

Además, la unidad óptica 140 en el ejemplo representado comprende un detector 146, por ejemplo una célula solar orgánica. Este detector 146, en su lado dirigido a la superficie activa 132, está dotado por ejemplo de un filtro de respuesta 148, por ejemplo a su vez en forma de una lámina de filtro pegada sobre el detector 146.

Tal como puede apreciarse en la Figura 2A y la Figura 2B, tanto la fuente de luz 142 como el detector 146 están diseñados como elementos constructivos de gran superficie, de modo que la superficie activa 132, que se apoya directamente sobre la superficie corporal del paciente, está dirigida en cada caso a una gran superficie de estos elementos constructivos. Por ejemplo, tanto la fuente de luz 142 como el detector 146 pueden presentar superficies activas que están dirigidas a la superficie corporal, que presentan por ejemplo algunos 10 mm². También son posibles sin embargo en principio superficies mayores o menores. De esta manera está garantizado que se irradia luz de consulta tanto en una gran superficie sobre la superficie corporal, como que pueda recibirse en una gran superficie luz de respuesta desde la superficie corporal. Para elementos constructivos de gran superficie de este tipo son especialmente adecuados elementos constructivos orgánicos, dado que estos, por ejemplo en contraposición a los elementos constructivos de semiconductor inorgánicos convencionales, están diseñados con gran superficie por naturaleza.

En el plano de capa siguiente, en el lado de la unidad óptica 140 alejado de la superficie activa 132, la tirita de sensor 116 comprende en el ejemplo representado una unidad electrónica 150. Como alternativa o además del ejemplo representado en la Figura 2B, esta unidad electrónica 150 puede estar dispuesta sin embargo también de otra manera, por ejemplo totalmente o en parte junto a la unidad óptica 140. La estructura de capas representada puede realizarse sin embargo por ejemplo de manera especialmente sencilla desde el punto de vista de la técnica de impresión y provoca rutas de transmisión electrónicas cortas así como un modo de construcción plano y compacto.

La unidad electrónica 150 puede comprender por ejemplo una electrónica de control 152 para el control y/o la evaluación de la unidad óptica 140. Por ejemplo, por medio de esta electrónica de control 152 pueden estimularse la fuente de luz 142 para la emisión de luz de consulta y/o el detector 146 para el registro de luz de respuesta. Además, la electrónica de control 152 puede comprender también uno o varios dispositivos de almacenamiento de datos, para efectuar al menos un almacenamiento intermedio de los resultados de medición, que se obtuvieron por medio del detector 146. Son posibles otras configuraciones distintas.

Además, la tirita de sensor 116 de acuerdo con el ejemplo representado en las Figuras 2A y 2B, comprende una unidad de comunicación 154, que puede estar diseñada por ejemplo totalmente o en parte como interfaz 156 para una comunicación con el lector 118. Esta unidad de comunicación 154 puede estar diseñada por ejemplo en tecnología de RFID y/o puede comprender una bobina de alta frecuencia, para realizar la comunicación inalámbrica con el lector 118 designada en la Figura 1 simbólicamente con el número de referencia 128. También la unidad de comunicación 154 puede controlarse totalmente o en parte por la electrónica de control 152 y/o puede disponer de una electrónica de control separada 152.

Además, la tirita de sensor 116 en el ejemplo representado en la Figura 2B, comprende una fuente de energía eléctrica 158 mientras que la unidad de comunicación 154, la unidad electrónica 150 y la unidad óptica 140 en el ejemplo representado en las Figuras 2A y 2B están dispuestas en un modo de construcción por capas una sobre otra, lo que no tiene que ser necesariamente el caso sin embargo asimismo, la fuente de energía eléctrica 158 en la Figura 2B está dispuesta junto a esta estructura de capas. Como alternativa o adicionalmente, la al menos una fuente de energía eléctrica 158 puede estar integrada sin embargo también por completo o en parte en la estructura de capas de las unidades 140, 150 y 154.

La fuente de energía eléctrica 158 puede comprender por ejemplo una batería impresa, por ejemplo una batería de polímero impresa. La fuente de energía eléctrica 158 puede alimentar una o varias de las unidades 140, 150 y 154 con energía eléctrica. Tal como se describe anteriormente, la tirita de sensor 116 sin embargo, como alternativa o además de la al menos una fuente de energía eléctrica 158, puede comprender también uno o varios dispositivos de generación de energía, que están designados en la Figura 2B simbólicamente con el número de referencia 159. Estos dispositivos de generación de energía 159 pueden estar diseñados, tal como se indica en la Figura 2B simbólicamente, junto con la fuente de energía eléctrica 158, sin embargo pueden diseñarse también totalmente o en parte separados espacialmente de esta fuente de energía eléctrica 158.

Por ejemplo, la energía eléctrica necesaria puede irradiarse desde el exterior, tal como se usa en la tecnología de transpondedor habitual. Para ello puede recibir por ejemplo la unidad de comunicación 154 su energía necesaria para una comunicación con el lector 118 de las ondas electromagnéticas irradiadas. Como alternativa o adicionalmente, el dispositivo de generación de energía 159 puede comprender también por ejemplo una o varias células solares, por ejemplo a su vez una o varias células solares orgánicas. Esta al menos una célula solar puede entonces comprender por ejemplo al menos una superficie de célula solar, que está dirigida al lado posterior 133 de la tirita de sensor 116 y que está cubierta preferentemente al menos no por completo por el elemento de soporte 134, de modo que es posible una radiación incidente de luz ambiente, en particular luz solar, sobre esta superficie de célula solar. A su vez como alternativa o adicionalmente, el dispositivo de generación de energía 159 puede comprender uno o varios convertidores termoelectrónicos, por ejemplo uno o varios elementos de Peltier o de Seebeck. También son posibles otras configuraciones o también combinaciones de las posibilidades mencionadas y/u otras de la configuración del dispositivo de generación de energía 159.

En las Figuras 3 y 4 se muestran ejemplos posibles de la fuente de luz 142 (en la Figura 3) o del detector 146 (en la Figura 4) en una representación en perspectiva esquemática. Cabe señalar que en el caso de estas estructuras de capas se trata únicamente de ejemplos de una pluralidad de posibles estructuras de capas y que también pueden usarse otros materiales distintos de los representados, otras sucesiones de capas, otros grosores de capa, otras geometrías u otros tipos de generación de las capas.

La fuente de luz 142 presenta en primer lugar un material de sustrato 160. En el ejemplo representado en la Figura 3, este material de sustrato 160 está diseñado como material de sustrato transparente, a través del que la luz de consulta 162 generada por la fuente de luz 142 puede salir de la fuente de luz 142. En este sentido, en la estructura de capas de acuerdo con la Figura 2B, este material de sustrato 160 tiene que estar dirigido a la superficie activa 132. Cabe señalar que, para poder imprimir por ejemplo la sucesión de capas de la fuente de luz 142 directamente sobre las capas restantes de la estructura de capas representada en la Figura 2B y/o para poder imprimir directamente sobre el elemento de soporte 134, puede prescindirse también del material de sustrato 160 o que este material de sustrato 160 puede sustituirse por otro tipo de material transparente. Estructuras de este tipo se designan con frecuencia también como estructuras inversas, dado que en el caso de las estructuras de este tipo la sucesión de capas de la fuente de luz 142 no se aplica tampoco en el orden representado sobre el material de sustrato 160, sino en orden inverso. También la denominación estructura de capas "upside down" se encuentra a este respecto. Sobre el material de sustrato transparente 160, que puede comprender por ejemplo un vidrio, por ejemplo un vidrio delgado, flexible, u opcionalmente un material de plástico transparente o una combinación de estos y/u otros materiales, se aplica un ánodo transparente 164. Opcionalmente, también un electrodo distinto del ánodo puede estar diseñado como electrodo transparente. Por ejemplo, como material de ánodo transparente puede usarse óxido de indio y estaño (ITO), por ejemplo con un grosor de capa de 30 a 80 nm, por ejemplo 50 nm.

Sobre este ánodo transparente 164 puede aplicarse una capa de barrera 166, que puede estar diseñada también como capa de inyección de orificio. Por ejemplo, en este sentido puede tratarse de una capa de óxido, con un grosor en el intervalo de algunos nanómetros, por ejemplo 10 nm. Para una estructura posible de una capa de inyección de orificio de este tipo puede remitirse a la publicación descrita anteriormente por A. Pais et al.

5 Sobre la capa de barrera 166 está aplicada una capa delgada de un material de transporte de orificio 168. Este material de transporte de orificio 168, que presenta movilidades especialmente altas para soportes de carga positivos, por ejemplo cationes de radicales, puede ser por ejemplo una capa de algunos nanómetros, por ejemplo de 10 a 50 nm, de una N,N'-difeníl-N,N'-bis(1-naftil)(1,1'-bifenil)-4,4'-diamina (NPB). También pueden emplearse otros materiales de transporte de orificio o combinaciones de varias capas de distintos materiales de transporte de orificio.

10 Sobre el material de transporte de orificio 168 está aplicada en el ejemplo representado en la Figura 3 una capa de un material emisor 170. En este material emisor 170 tiene lugar la generación de los fotones de la luz de consulta 162, recombinándose allí portadores de carga positivos y negativos y/o reaccionando pares de excitones y a este respecto emitiendo fotones. Por ejemplo, este material emisor 170 puede comprender una capa de algunos nanómetros, por ejemplo de 10 a 50 nm, de un tris(8-hidroxiquinolin)aluminio (Alq). También pueden emplearse otros tipos de materiales emisores o combinaciones de distintos materiales emisores.

15 Sobre el material emisor 170 está aplicada en el ejemplo representado una capa de un material de inyección de electrones, que favorece una inyección de electrones en el material emisor 170 o de un material de transporte de electrones aplicado sobre el material emisor 170 (no representado en la Figura 3). Por ejemplo, este material de inyección de electrones 172 puede comprender una capa delgada de un fluoruro, por ejemplo fluoruro de litio, por ejemplo en un grosor de capa de 0,5 a 2 nm, en particular 1 nm. Sobre este material de inyección de electrones 172 se aplica entonces un cátodo 174, desde el que se inyectan electrones en la estructura de capas orgánica.

20 Por ejemplo, puede usarse un cátodo de aluminio 174 con un grosor de capa de 50 a 200 nm, por ejemplo 100 nm. También pueden emplearse en principio otros materiales de electrodo. Si se usa una estructura de capas inversa, en la que la emisión de la luz de consulta 162 ha de realizarse a través del cátodo 174, por ejemplo debido a la problemática de presión descrita anteriormente, entonces también el cátodo 174, como alternativa o adicionalmente al ánodo 164, puede estar diseñado de manera transparente. Esto puede tener lugar por ejemplo por que se usan capas de metal delgadas, dado el caso en combinación con materiales de electrodo transparentes tales como por ejemplo a su vez ITO.

25 Además, en la Figura 3 está indicado que los electrodos 164, 174 dado el caso pueden estar estructurados adecuadamente para permitir una puesta en contacto de estos electrodos 164, 174.

30 En el ejemplo representado en la Figura 3 se trata de un ejemplo de una fuente de luz 142, en la que las capas activas se han producido por completo por materiales orgánicos de bajo peso molecular. Los materiales orgánicos de bajo peso molecular de este tipo se separan habitualmente de la fase gaseosa. También es sin embargo en principio posible una separación de la fase líquida. Cabe señalar que también pueden emplearse otros materiales y/u otras técnicas de separación, por ejemplo materiales poliméricos, que pueden aplicarse por ejemplo mediante un proceso de química en húmedo. En el último caso, es ventajoso en particular un proceso de impresión o un procedimiento en el que se emplean varios procesos de impresión.

35 En la Figura 4 está mostrado, asimismo únicamente a modo de ejemplo, un ejemplo de un detector 146 en una representación análoga a la Figura 3. A su vez cabe señalar que también son posibles otros materiales, otras combinaciones de capas, en particular estructuras inversas, estructuras con capas adicionales u otros tipos de modificaciones de la estructura de capas mostrada.

40 El detector 146 en la Figura 4 está construido como fotodiodo orgánico. El punto de partida en el ejemplo representado es a su vez un material de sustrato 160, lo que por ejemplo a su vez puede estar diseñado de manera transparente, de modo que la luz de respuesta, que en la Figura 4 está designada con el número de referencia 176, puede llegar al detector 146 a través de este material de sustrato 160. Cabe señalar a su vez que en el contexto de la presente invención también pueden usarse estructuras inversas, es decir, estructuras, en las que la luz de respuesta 176 puede llegar al detector 146 a través de un electrodo de cubierta transparente (es decir desde arriba en la Figura 4), sin atravesar el material de sustrato 160. Una estructura de este tipo sería preferida por ejemplo en el contexto de un procedimiento de impresión para el uso en una tira de sensor de acuerdo con la Figura 2B, en el que se imprimiría por ejemplo la sucesión de capas mostrada en la Figura 4 en orden inverso sobre el elemento de soporte 134 impermeable a la luz representado en la Figura 2B. La entrada de luz de la luz de respuesta 176 podría tener lugar entonces o bien a través de un cátodo transparente o a través de un ánodo transparente, que estaría dispuesto en el lado alejado del elemento de soporte 134, dirigido a la superficie activa 132, de la estructura de capas. En este sentido es válido de manera análoga lo mencionado para el detector 146 para la fuente de luz orgánica 142 de acuerdo con la Figura 3.

50 En la estructura de capas a modo de ejemplo de acuerdo con la Figura 4 está aplicado sobre el material de sustrato transparente 160 un ánodo transparente 164, que puede comprender por ejemplo a su vez ITO estructurado, que puede estar aplicado por ejemplo sobre un sustrato de vidrio delgado 160 o un sustrato de plástico delgado 160.

Sobre el ITO del ánodo 164 se aplica una capa de transporte de orificio, que comprende por ejemplo una capa de algunas 10 nm de grosor, por ejemplo una capa de 50 nm de grosor, poli(3,4-etilendioxitiofeno):poliestirenosulfonato (PEDOT:PSS). Esta capa cumple por ejemplo funciones similares a las del material de transporte de orificio 168 de acuerdo con la Figura 3, de modo que en la Figura 4 se usó asimismo el número de referencia 168 para esta capa de transporte de orificio.

Sobre esta capa de transporte de orificio 168 está aplicado en el ejemplo representado de acuerdo con la Figura 4 un sistema de capa doble de un sistema de aceptor-donador, que comprende ftalocianina de cobre 178 y el fulereno de Buckminster C₆₀ 180. También es concebible un sistema mixto, en el que estas capas 178, 180 por ejemplo están mezcladas. Mientras que el principio funcional del diodo emisor de luz orgánico de acuerdo con la Figura 3 se basa en una generación de fotones con una recombinación de pares de electrón-orificio (o sus equivalentes orgánicos), el principio funcional del fotodiodo orgánico de acuerdo con la Figura 4 se basa en el efecto contrario, en el que en el elemento constructivo se generan pares de electrón-orificio de fotones entrantes (o sus equivalentes orgánicos). Sobre la capa de C₆₀ 180 está aplicada por último una capa de LiF opcional 172 y un cátodo estructurado 174, por ejemplo un cátodo de aluminio, de manera similar a la estructura de acuerdo con la Figura 3.

Para detalles adicionales de los ejemplos de realización posibles, que pueden emplearse en el contexto de la presente invención, puede remitirse a la publicación descrita anteriormente por A. Pais et al.

Cabe señalar además que las propiedades espectrales de los elementos constructivos de acuerdo con las Figuras 3 y 4 pueden adaptarse de manera sencilla a los requisitos respectivos de la tira de sensor 116. De este modo puede adaptarse por ejemplo la luz de consulta 162 de la fuente de luz 142 a los requisitos respectivos de la sustancia indicadora 112 o de un marcador contenido en esta sustancia indicadora 112. El elemento constructivo representado con Alq como material emisor emite por ejemplo en el intervalo espectral verde. Pueden sin embargo producirse elementos constructivos, por ejemplo mediante dopado del material emisor con colorantes adecuados y/o mediante el uso de otros materiales emisores, que emiten en otros intervalos espectrales. Por ejemplo existen numerosos diodos emisores de luz orgánicos, que emiten en el intervalo espectral visible de onda corta, es decir, por ejemplo en el intervalo espectral azul hasta el intervalo espectral próximo y ultravioleta. De esta manera, la luz de consulta 162 puede adaptarse por ejemplo a las características de absorción respectivas de la sustancia indicadora 112 o de un marcador de esta sustancia indicadora 112. Por ejemplo existen materiales emisores que emiten en el intervalo espectral azul. Por ejemplo emiten distintos compuestos de fluoreno como materiales poliméricos en el intervalo espectral azul. En el caso de los materiales emisores de bajo peso molecular pueden mencionarse por ejemplo espirocompuestos como posibles emisores en el intervalo espectral azul. Son posibles otras configuraciones distintas así como combinaciones de materiales emisores distintos.

De manera análoga pueden adaptarse también las propiedades espectrales del detector 146 a la luz de respuesta 176 que va a detectarse, de modo que puede tener lugar una generación de señales óptima. Esto puede tener lugar por ejemplo por que se usa un sistema de donador-aceptor distinto del sistema de donador-aceptor representado en la Figura 4. Son posibles distintas configuraciones. También es por ejemplo posible, usar varias fuentes de luz 142 con diferentes propiedades espectrales y/o varios detectores 146 con diferentes características de absorción, de modo que también puede tener lugar una medición simultánea en varios intervalos espectrales.

En la Figura 5 se muestra por último un ejemplo de un procedimiento divulgado posible para la medición transcutánea de una función orgánica como organigrama muy esquematizado.

El procedimiento comienza en la etapa 182 con la aplicación de una tira de sensor 116 sobre una superficie corporal de un paciente humano o animal. Esto puede tener lugar por ejemplo por que la superficie adherente 138, que puede estar diseñada como superficie adherente autoadhesiva, se pega sobre la superficie corporal.

A la etapa de procedimiento 182 le sigue opcionalmente una etapa de una medición de valor cero, que está designada en la Figura 5 con el número de referencia 183. Esta etapa de procedimiento 183 sirve para el fin de determinar señales de la tira de sensor 116 antes de la introducción de la sustancia indicadora 112. Esto puede servir por ejemplo para el fin de eliminar desplazamientos electrónicos, señales de fondo o similar, y/o para establecer una posición de los ejes de coordenadas. También para otros fines pueden emplearse los resultados de la medición de valor cero 183. La medición de valor cero 183 puede tener lugar por ejemplo por que, sin que la sustancia indicadora 112 se introdujera en el cuerpo, se lleva a cabo la etapa 186 descrita anteriormente de una detección. También es posible una realización múltiple de esta etapa de procedimiento 186. Además también posible una realización de etapas de procedimiento adicionales, por ejemplo de la etapa 188 descrita asimismo más adelante del almacenamiento de información, por ejemplo un almacenamiento de los resultados de la medición de valor cero 183.

A continuación, en el ejemplo representado en la Figura 5 del procedimiento divulgado sigue una etapa de procedimiento 184, en la que la sustancia indicadora 112 se introduce en el cuerpo del paciente. Esta introducción puede, tal como se describe anteriormente, por ejemplo tener lugar por medio de toma oral, mediante inyección o similar. Cabe señalar que esta etapa de procedimiento 182 no tiene que ser necesariamente un constituyente del procedimiento, dado que por ejemplo también pueden usarse sustancias indicadoras endógenas 112, que están presentes de todos modos en el cuerpo y cuya administración puede interrumpirse por ejemplo o cuya regeneración

puede bloquearse. Son concebibles distintas configuraciones.

En la etapa de procedimiento 186 tiene lugar una detección de una concentración de la sustancia indicadora 112 en un tejido corporal y/o un fluido corporal del paciente mediante una medición transcutánea. Por ejemplo, puede tratarse de una medición en líquido intersticial.

5 Con el fin de esta detección 186, por medio de la fuente de luz 142 se irradia luz de consulta 162 a través de la superficie corporal en el tejido corporal o el fluido corporal, allí se provoca una interacción correspondiente con la sustancia indicadora 112 o un marcador de esta sustancia indicadora 112, de modo que se genera la luz de respuesta 176. Esta luz de respuesta 176 se recoge por medio del detector 146. Con ello se genera una primera señal de medición, por ejemplo en forma de un par de valores de medición, que puede incluir por ejemplo el momento de la medición o detección 186, el valor medido de la luz de respuesta 176 (por ejemplo una intensidad y/o una magnitud correlacionada con esta intensidad, por ejemplo una tensión fotoeléctrica). También pueden estar contenidos datos adicionales en este par de valores de medición, por ejemplo una densidad de iluminación de la fuente de luz 142 o una magnitud correlacionada con esta densidad de iluminación, por ejemplo un flujo a través de la fuente de luz 142.

15 Estos resultados de medición se almacenan en la etapa 188. Este almacenamiento puede tener lugar por ejemplo en una memoria interna de la tira de sensor 116 o puede, como alternativa o adicionalmente, también tener lugar en una memoria del lector 118. Por ejemplo, la tira de sensor 116, en particular la unidad electrónica 150 y/o la unidad de comunicación 154, puede comprender una memoria volátil o no volátil, por ejemplo una memoria flash.

20 A continuación pueden repetirse las etapas de procedimiento 186 y 188, tal como se indica por el número de referencia 190 en la Figura 5. También la evaluación 192, que se explica en detalle más adelante, puede ser totalmente o en parte constituyente la repetición 190, lo que está indicado en la Figura 5 por la línea discontinua. La repetición 190 puede tener lugar también de tal manera que entre las repeticiones individuales se espera un tiempo predeterminado y/o que las repeticiones tienen lugar en momentos predeterminados. De esta manera, mediante una repetición de N veces puede recogerse una serie de medición, en la que la detección 186 tiene lugar a lo largo de un cierto periodo de tiempo de manera continua o discontinua, por ejemplo en intervalos de tiempo fijos o variables.

25 A continuación, en la etapa de procedimiento 192 tiene lugar opcionalmente una evaluación. Esta evaluación 192 puede tener lugar de diferentes maneras y en grados diferentes. Por ejemplo, la evaluación puede efectuarse totalmente o en parte ya en la tira de sensor 116, por ejemplo en la unidad electrónica 150, en particular la electrónica de control 152. Como alternativa o adicionalmente puede sin embargo tener lugar también una evaluación en el lector 118, allí en particular en la electrónica de control y de evaluación 130, y/o en un sistema informático separado, que está unido por ejemplo con el lector 118. También es posible una repetición.

30 La evaluación puede consistir por ejemplo en un suavizado de los resultados de medición, una filtración de los resultados de medición, una adaptación de curvas de medición (por ejemplo para determinar una semivida), en una representación gráfica o similar. También es concebible una combinación de las etapas mencionadas y/u otras etapas de evaluación. Como resultado de la evaluación 192 puede determinarse por ejemplo la semivida y/o un aclaramiento renal de la sustancia indicadora 112. También son concebibles otros parámetros.

Ejemplo 2: Propiedades de mezclas de inulina definidas

35 Mezclas de inulina definidas con 3 a 8 (F5) o de 11 a 15 (F10) monómeros de azúcar se obtuvieron a partir de la materia primar inulina mediante digestión con una inulinasa y posterior separación cromatográfica en fracciones individuales.

Las fracciones separadas mediante cromatografía F5 y F10 se derivatizaron con isotiocianato de fluoresceína (FITC) para dar FITC-F5 y FITC-F10. FITC-F10 se administraron en ratas por vía intravenosa. La fluorescencia intersticial del FITC se midió a una longitud de onda de excitación de 485-520 nm. Como control se midió la fluorescencia en suero.

45 Se observó que con una reducción de los restos de azúcar disminuía gradualmente la tasa de excreción renal, con semividas de 25,98 +/- 2,66 min para FITC-F10 y 30,3 +/- 2,2 min para FITC-F5 en comparación con una semivida de 25,02 +/- 1,67 min para sinistrina o 23,04 +/- 1,02 min para FITC-sinistrina y 22,0 +/- 0,8 min para la fracción F5 de inulina no marcada.

50 El aumento de la semivida puede explicarse al menos en parte por un aumento de las propiedades lipófilas de las moléculas después del marcado con fluorescencia. La eficiencia de marcado para las fracciones F10 y F5 era además tal que la fluorescencia podía determinarse también después de una reducción drástica de la dosis en un factor de 10 o más. Los resultados están representados gráficamente en las Figuras 6A a 6D y 7A a 7D.

55 En las Figuras 6A a 6D están representadas imágenes de una oreja de rata 194, que se obtuvieron con un aparato de obtención de imágenes de animales pequeños de tipo CRI-Maestro. Los tiempos de toma de imagen asciende a 0 min (Fig. 6A), 1 min (Fig. 6B), 10 min (Fig. 6C), y 120 min (Fig. 6D). Las zonas fluorescentes, que pueden apreciarse claras en las Figuras, corresponden al espacio intersticial 196 en el tejido. Las zonas sin fluorescencia

marcan la evolución de los vasos sanguíneos 198. Polifruetosanos marcados con FITC pueden medirse por lo tanto en principio por vía transcutánea en el intersticio.

- 5 Las Figuras 7A a 7D muestran experimentos de aclaramiento con polifruetosanos marcados con FITC, que se midieron de manera enzimática o fluorométrica en muestras de plasma. En todas las Figuras, la concentración relativa c está representada en porcentaje frente al tiempo t en minutos. La Fig. 7A muestra la disminución de las concentraciones relativas de sinistrina marcada (FITCS, valores de medición representados como rombos) y sinistrina no marcada (S, valores de medición representados como cuadrados) a lo largo del tiempo. FITC-S se administró como bolo de 250 mg/kg, S como bolo de 750 mg/kg de peso corporal en ratas. Las semividas para FITC-S y S asciende a $23,9 \pm 1,4$ min o $22,8 \pm 1,4$ min.
- 10 En las Figuras 7B y 7C se representa la disminución de la concentración relativa para FITC-F10 (Fig. 7B) y FITC-F5 (Fig. 7C) a lo largo del tiempo y se compara con la de S (los valores de medición para FITC-F10 o FITC-F5 están representados como rombos, los de S como cuadrados). S se administró como bolo de 750 mg/kg de peso corporal, FITC-F10 como bolo de 12 mg/kg de peso corporal, FITC-F5 como bolo de 14 mg/kg de peso corporal en ratas. Las semividas en la Figura 7B ascienden a $24,5 \pm 1,4$ min para FITC-F10 y $19,9 \pm 0,9$ min para S, en la Figura 7C $30,0 \pm 0,6$ min para FITC-F5 y $21,0 \pm 0,1$ min para S.
- 15 La Figura 7D muestra una comparación de la disminución de las concentraciones relativas para inulinas marcadas (FITC-F5, valores de medición representados como rombos) e inulinas F5 no marcadas (F5, valores de medición representados como cuadrados) a lo largo del tiempo. FITC-F5 se administró como bolo de 14 mg/kg de peso corporal, F5 como bolo de 750 mg/kg de peso corporal. Las semividas ascienden a $29,5 \pm 1,5$ min para FITC-F5 y $21,9 \pm 0,6$ min para F5. A partir de las administraciones de bolo menores para FITC-F10 y FITCF5 en comparación con FITC-S, puede concluirse una eficiencia de marcado claramente mejor. Las semividas elevadas para FITC-F10 y FITC-F5 pueden explicarse mediante la mayor influencia lipófila del grupo FITC sobre las propiedades lipófilas de la molécula total.
- 20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una sustancia indicadora marcada con fluorescencia para la producción de un producto para diagnóstico para la determinación de la velocidad de filtración glomerular (GFR) en el cuerpo de un paciente humano o animal, siendo la sustancia indicadora una mezcla de inulinas, que presentan de 11 a 15 o de 3 a 8 unidades de fructosa, estando acopladas las inulinas con un marcador fluorescente.
2. Uso según la reivindicación 1, siendo la sustancia indicadora una mezcla de inulinas, que presentan de 3 a 8 unidades de fructosa, estando acopladas las inulinas con un marcador fluorescente.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que la GFR se determina para el diagnóstico de una disfunción renal existente, para la determinación del riesgo de futuras disfunciones renales, para la monitorización ("*Monitoring*") en enfermedades, intervenciones terapéuticas o terapias, que pueden provocar disfunciones renales, o para la determinación de la dosis individual para fármacos, que se excretan a través de los riñones.
4. Kit (110) para la medición transcutánea de una función orgánica, en particular de una función renal, que comprende
- 15 (a) al menos una sustancia indicadora (112), pudiendo introducirse la sustancia indicadora (112) en un cuerpo, pudiendo emplearse una evolución de concentración temporal de la sustancia indicadora (112) en el cuerpo, en particular en un tejido corporal y/o un fluido corporal, como indicador para la función orgánica, comprendiendo la sustancia indicadora (112) al menos un marcador, estando configurado el marcador para emitir con la radiación incidente de la al menos una luz de consulta (162) de la fuente de radiación de la tirita de sensor (116) la al menos una luz de respuesta (176); y
- 20 (b) al menos una tirita de sensor (116) que comprende al menos un elemento de soporte flexible (134) con al menos una superficie adherente que puede pegarse sobre una superficie corporal (138), que comprende además al menos una fuente de radiación, en particular una fuente de luz (142), estando configurada la fuente de radiación, para irradiar la superficie corporal con al menos una luz de consulta (162), siendo la luz de consulta una luz que puede usarse para la detección de la sustancia indicadora, que comprende además al menos un detector (146), estando configurado el detector (146), para detectar al menos una luz de respuesta (176) que
- 25 incide desde la dirección de la superficie corporal,
- siendo la sustancia indicadora una mezcla de inulinas, que presentan de 11 a 15 o de 3 a 8 unidades de fructosa, estando acopladas las inulinas con un marcador fluorescente.
- 30 5. Kit (110) según la reivindicación 4, siendo la sustancia indicadora una mezcla de inulinas, que presentan de 3 a 8 unidades de fructosa, estando acopladas las inulinas con un marcador fluorescente.
6. Kit (110) según la reivindicación 4 o 5, en el que la al menos una fuente de radiación en la tirita de sensor (116) comprende al menos una fuente de luz (142) con un material emisor de luz orgánico (170), en particular un diodo emisor de luz orgánico.
- 35 7. Kit (110) según una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el al menos un detector (146) en la tirita de sensor (116) comprende al menos un detector (146) con al menos un material semiconductor orgánico (168, 178, 180), en particular un fotodetector orgánico.
8. Kit (110) según una de las reivindicaciones 4 a 7, en el que la tirita de sensor (116) además comprende al menos una electrónica de control (152), comprendiendo dicha electrónica de control (152) de la tirita de sensor (116) al menos un elemento constructivo orgánico, en particular un circuito impreso orgánico y/o un transistor de efecto de
- 40 campo orgánico.
9. Kit (110) según la reivindicación 8, en el que la electrónica de control (152) de la tirita de sensor (116) está configurada para controlar una medición con resolución temporal de la tirita de sensor (116).
10. Kit (110) según una de las reivindicaciones 4 a 9, en el que la superficie adherente (138) de la tirita de sensor (116) rodea lateralmente el detector (146), en el que con la tirita de sensor (116) pegada sobre la superficie corporal se impide que pueda llegar luz ambiente al detector (146).
- 45 11. Kit (110) según una de las reivindicaciones 4 a 10, en el que la tirita de sensor (116) se produce en un modo de construcción por capas y presenta al menos dos planos de capas distintos.
12. Kit (110) según una de las reivindicaciones 4 a 11, que comprende además al menos un lector (118), en el que el lector (118) está configurado para interactuar con la tirita de sensor (116), en particular para iniciar y/o leer una medición de la función orgánica por medio de la tirita de sensor (116).
- 50 13. Kit (110) según la reivindicación 12, en el que el lector (118) comprende al menos un transmisor de alta frecuencia (126), que está configurado para emitir un pulso de alta frecuencia, estando configurada la tirita de sensor (116) para iniciar, al recibir el pulso de alta frecuencia, una medición con emisión de la luz de consulta (162) y recepción de la luz de respuesta (176).

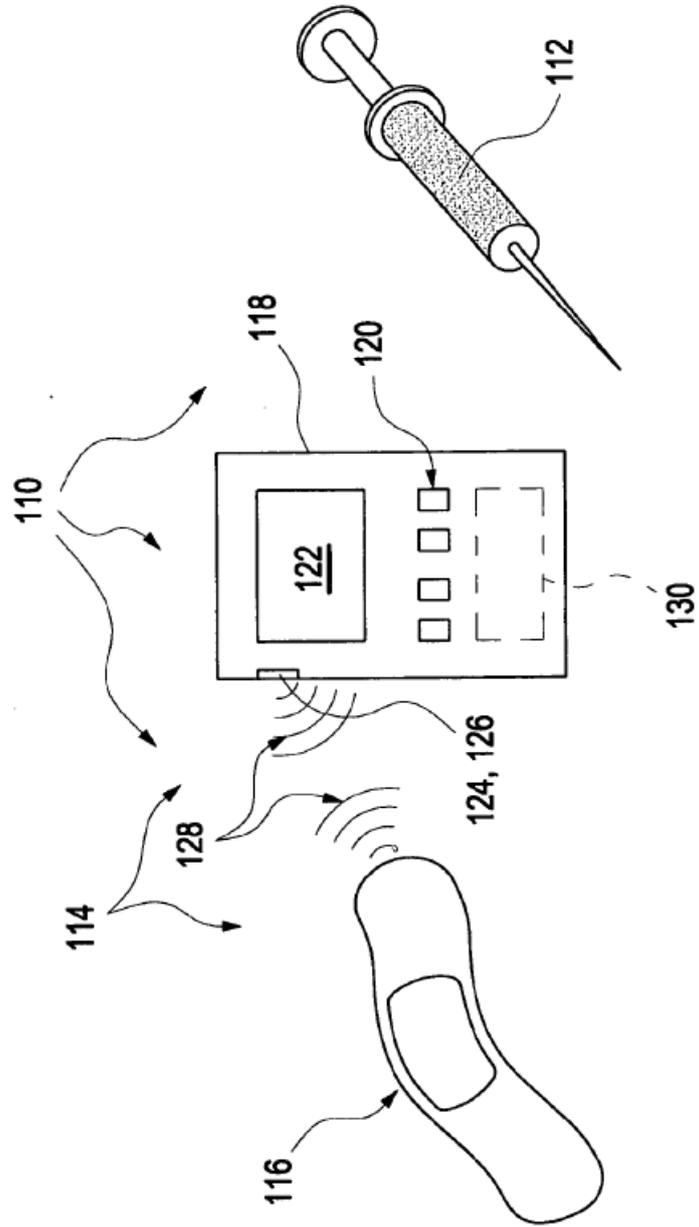


Fig. 1

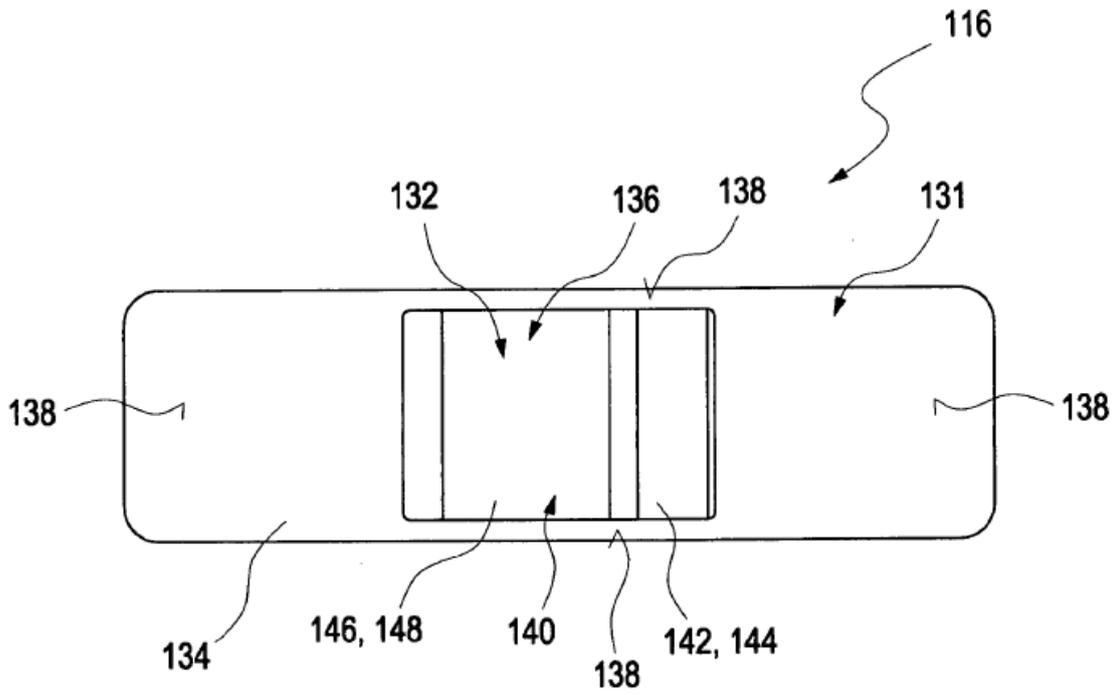


Fig. 2 A

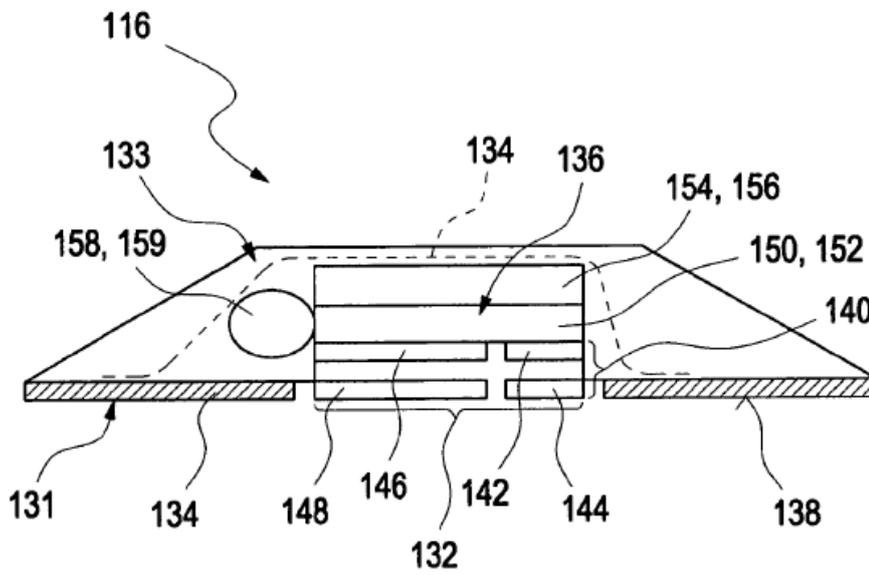


Fig. 2 B

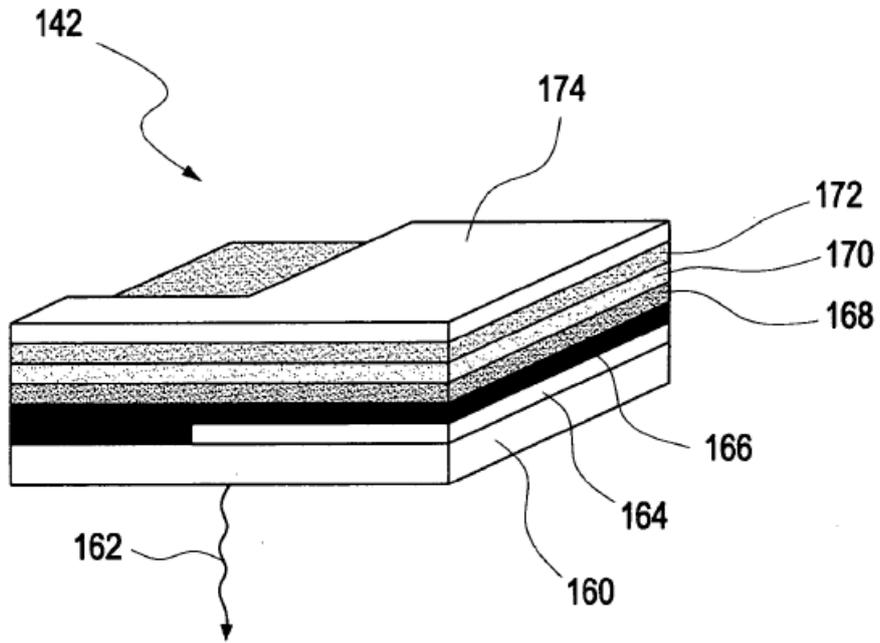


Fig. 3

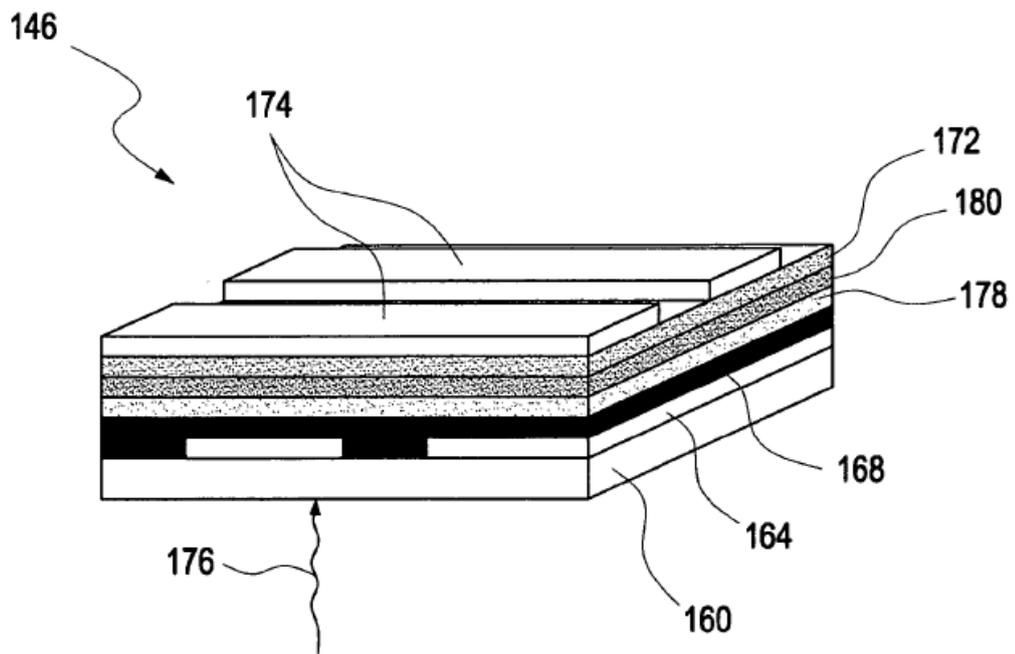


Fig. 4

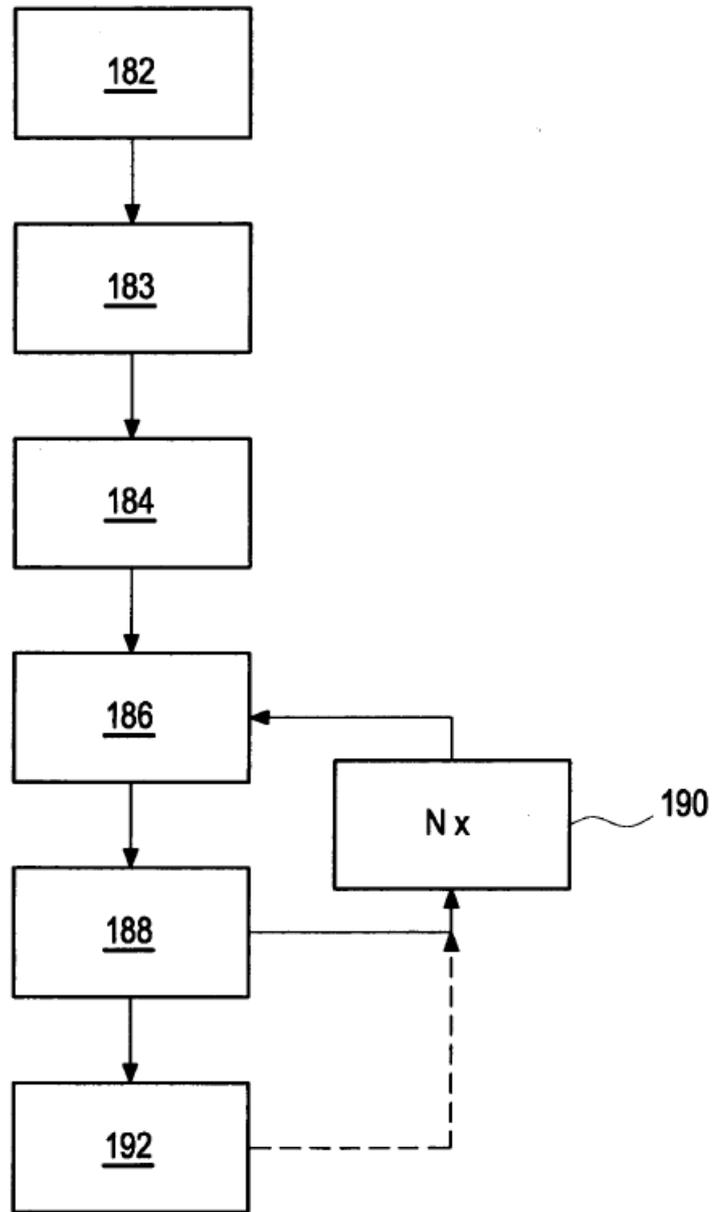


Fig. 5

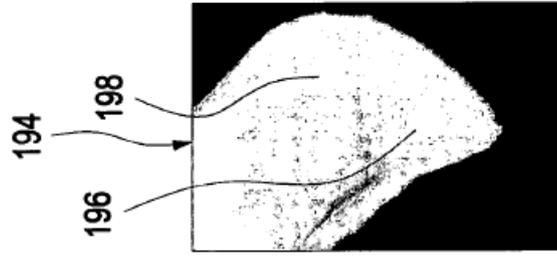


Fig. 6 A

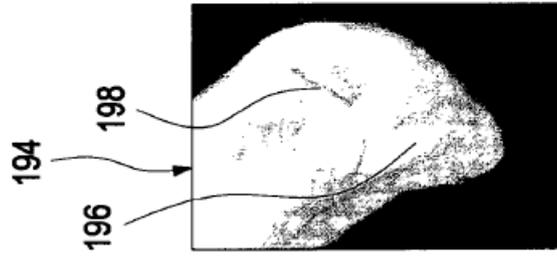


Fig. 6 B

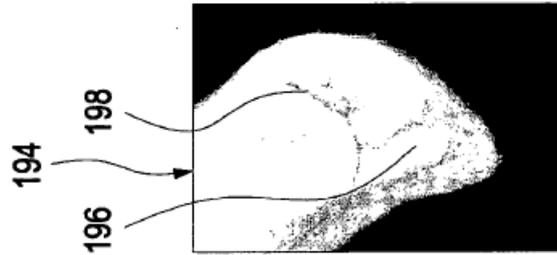


Fig. 6 C

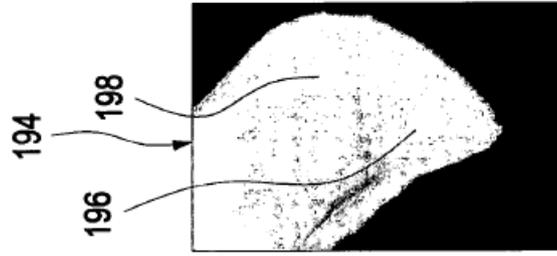


Fig. 6 D

