

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 892**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2014 PCT/EP2014/072420**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15059083**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2014 E 14786879 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3060098**

54 Título: **Medición mejorada de función de órgano transcutáneo**

30 Prioridad:

22.10.2013 EP 13189703

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

03.09.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HEINRICH, RALF;
PILL, JOHANNES;
NEUDECKER, SABINE;
SCHOCK-KUSCH, DANIEL;
GÜNTHER, JÜRGEN;
KÖNIG, STEFAN y
FRIEDMANN, JOCHEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 723 892 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 mejorada de función de órgano transcutáneo

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para determinar una función de órgano de un sujeto, que comprende las etapas de: la provisión de una primera curva concentración - tiempo obtenida midiendo de forma transcutánea en un líquido corporal en una primera posición, la fluorescencia de fondo en al menos un primer momento y la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un segundo, un tercero, un cuarto, un quinto y un sexto momentos; la provisión de una segunda curva de concentración obtenida midiendo de forma transcutánea en un líquido corporal en una segunda posición, la fluorescencia de fondo en al menos un séptimo momento y la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momentos; la inserción de la primera y segunda curvas de concentración en un modelo cinético que representa al menos cuatro compartimentos de difusión; y, de esta manera, la determinación de una función de órgano de un sujeto. La invención se refiere además a un dispositivo para determinar una función de órgano de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, comprendiendo dicho dispositivo un primer sensor para transmitir de forma transcutánea la fluorescencia de un indicador en una primera posición, un segundo sensor para medir de forma transcutánea la fluorescencia de un indicador en una segunda posición; y una unidad de tratamiento de datos para insertar los valores obtenidos por los sensores dentro de un modelo cinético de una de las reivindicaciones precedentes. La presente invención se refiere también a un kit que comprende un dispositivo de la presente invención y a un compuesto indicador, así como a un ordenador o a una red de ordenadores que comprende al menos un procesador, en el que el ordenador o la red de ordenadores está adaptado para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

25 En el campo clínico y preclínico, la determinación de las diversas funciones de órgano se considera de gran importancia dado que, por ejemplo, las correspondientes terapias o medicaciones pueden ser controladas de acuerdo con dichas funciones de órgano. La invención se describe en lo sucesivo sustancialmente con referencia a la función renal. En principio, sin embargo también son posibles otras aplicaciones en las que la función de un órgano concreto puede ser detectada por los medios y procedimientos descritos en la presente memoria. Así, en principio, es posible utilizar cualquier sustancia exógena o endógena deseada de la sangre como sustancias indicadoras.

30 En el diagnóstico del riñón, las pruebas funcionales cuantitativas y cualitativas de los riñones son de gran importancia. Un indicador de la función renal es la filtración glomerular (GFR) que indica la cantidad de orina primaria producida por el glomérulo de los riñones por unidad de tiempo.

35 Para cuantificar la GFR, en la técnica anterior y en la práctica médica son conocidos diversos procedimientos. Una clase de procedimiento, dentro de la cual la presente invención puede estar incluida, se basa en el uso de una o de una pluralidad de sustancias indicadoras, las cuales son, al menos de manera predominante, eliminadas de la sangre debido a la función renal. Esto significa que la sustancia indicadora es eliminada del cuerpo al menos de manera predominante por el efecto de la filtración de los glomérulos, en cuyo caso sustancialmente no tiene lugar ninguna secreción tubular ni ninguna reabsorción a partir de la orina primaria. El aclaramiento es, en general, designado como aquella cantidad de plasma en mililitros que es liberada de la sustancia indicadora por minuto.

40 Son conocidas diversas sustancias indicadoras exógenas y / o endógenas para determinar la filtración glomerular. Ejemplos de sustancias endógenas son la creatinina o la cistatina C. También son conocidas en la técnica anterior diversas sustancias indicadoras exógenas como las divulgadas en los documentos WO 2001/85799 o WO 2006/32441. En general es posible recurrir a esta técnica anterior en el contexto también de la presente invención.

45 Desde el punto de vista metrológico, uno de los desafíos consiste, en particular, en determinar el perfil de concentración de la sustancia indicadora y con ello de su aclaramiento. Numerosos procedimientos diferentes por medio de los cuales el aclaramiento puede ser detectado de forma metrológica se reúnen en el documento WO 99/31183. Así, algunos de los procedimientos se basan en el hecho de que las muestras de sangre y / u orina son tomadas a intervalos regulares o irregulares, y la concentración de la sustancia marcadora es determinada de manera analítica, por ejemplo por medio de procedimientos de detección enzimáticos. Otros procedimientos se basan en el uso de sustancias indicadores radiactivas y / o medios de contraste por rayos X. Sin embargo, la aceptación de dichas sustancias indicadoras por el paciente es generalmente baja. Los procedimientos basados en la determinación del aclaramiento renal por medio de análisis químicas o bioquímicos o en el uso de sustancias indicadores radiactivas son generalmente complejos y engorrosos y conducen a muchos errores. En la práctica clínica rutinaria, por ejemplo, la función renal se estima sobre la base de fórmulas aproximativas, las cuales, sin embargo, son también muy imprecisas y pueden presentar tolerancias erróneas que oscilan entre un 30 y un 40%.

55 Por tanto, la técnica anterior así mismo, divulga unos procedimientos basados en el uso de marcadores fluorescentes. En este caso, el uso efectuado por sustancias indicadoras marcadas con tintes que pueden ser ópticamente detectadas. A modo de ejemplo, estos pueden ser marcadores fluorescentes que sean mezclados con sustancias indicadoras o ligados a sustancias indicadores, por ejemplo por enlaces covalentes. Ejemplos de sustancias indicadoras marcadas se describen en los documentos WO 2001/85799 o WO 2006/32441, en cuyo caso es posible recurrir a estas sustancias indicadoras, por ejemplo, en el contexto de la presente invención.

60

En los procedimientos últimamente mencionados, por tanto, una señal óptica es utilizada como una medida de la concentración de la sustancia indicadora. En este caso, la respectiva concentración de la sustancia indicadora puede ser deducida por ejemplo a partir de una relación conocida entre la señal óptica y la concentración. Dicha relación conocida puede ser, por ejemplo, de naturaleza empírica semiempírica o analítica, por ejemplo una relación determinada por medio de mediciones de calibración. Así, en el documento DE 100 23 051 A1, por ejemplo, la sustancia indicadora utilizada es sinistrina marcada con fluoroesceinisotiocianato (FITC). En este caso, una medición transcutánea, no invasiva de la señal de fluorescencia con FITC por medio de un cabezal de medición no invasivo, entre otros. Dicho cabezal de medición está configurado como un cabezal de medición de fibra óptica en el que una fuente luminosa externa, por medio de una fibra óptica, ilumina la piel y excita las moléculas de FITC - sinistrina contenidas en su interior. La luz fluorescente emitida por el FITC es, a su vez, recogida por medio de fibras ópticas y transmitida hasta un detector externo.

Sin embargo, la medición de las señales de fluorescencia según se describe en el documento DE 100 23 051 A1 es extremadamente compleja en términos de tecnología de aparataje. Esto se debe a que es necesario disponer de espectrógrafos complejos para evaluar las señales de medición. Además, se requiere un sistema de fibra óptica el cual, debido a las pérdidas asociadas de la luz de excitación necesita el uso de fuentes luminosas de gran intensidad, más concretamente de láseres. El sistema de fibra óptica junto con las fuentes luminosas complejas y los láseres tiene el efecto, sin embargo, de que no pueda llevarse a cabo la medición del aclaramiento renal de una manera ambulatoria por medio de un equipo portátil, sino, por el contrario, prácticamente de manera exclusiva en laboratorios ópticos específicamente diseñados con este fin.

De modo similar a las sustancias indicadoras descritas en las líneas anteriores también se han divulgado en el documento WO 2010/020673. Sin embargo, en este documento se describe un procedimiento de medición simplificado utilizando un sensor portátil, por ejemplo en forma de una parche.

Otros numerosos sistemas de análisis los cuales, en principio también están indicados para equipos portátiles son generalmente conocidos en otros campos de diagnósticos médicos. Así, el documento US 2004/0210280 A1, por ejemplo, describe un sistema a modo de parche que puede ser utilizado para la terapia y el diagnóstico transdérmico. Dicho documento propone, entre otras cosas, que el sistema recoja independientemente y capte muestras de fluido procedentes de la piel. En A. Pais et al.: se propone un elemento de prueba desechable de gran sensibilidad de laboratorio en un semiconductor ("lab-on-a-chip") para analizar en laboratorio con unos elementos electrónicos orgánicos de película delgada para la detección de la fluorescencia, Lab Chip, 2008, 8, 794-800. Este último está basado en un diodo fotoluminiscente orgánico y en un fotodetector orgánico. El elemento de prueba está configurado como un elemento de prueba microfluídico y es capaz de analizar pruebas líquidas por medio de la detección de la fluorescencia. El documento DE 10 2004 048 864 A1 describe un elemento de prueba analítica con transmisión de datos inalámbricos que se utiliza para determinar la concentración de un análisis procedente de un líquido corporal. Dicho documento propone la configuración de al menos una porción de los componentes eléctricos del sistema sobre la base de elementos electrónicos poliméricos. El documento US 2006/0202016 A1 describe un aparato de gestión sanitaria portátil que puede utilizarse, en particular, para una medición de la presión sanguínea. Dicho documento propone, entre otros aspectos, la medición del movimiento de la sangre dentro de un vaso sanguíneo por medio de la absorción de la luz incidente de forma transdérmica.

En general, para las pruebas de la función renal de la técnica anterior generalmente se recurre a la inulina como tratamiento de referencia. En este caso, la medición de la inulina generalmente se lleva a cabo de manera enzimática en una muestra de suero u orina. Los procedimientos no invasivos que utilizan la inulina marcada por fluorescencia obtuvieron resultados ambiguos (WO 2001/85799). Se estableció que el FITC - sinistrina como el tratamiento de referencia para las determinaciones de la GFR basadas en la fluorescencia (WO 2001/85799; Pill 2005, Anal Bioanal Chem 382: 59 - 64; Pill 2005, Europ J Medical Chem 40: 1056 - 1061), de manera que, también aquí, las mediciones fueron predominantemente efectuadas en muestras aisladas.

Sin embargo, estos procedimientos y dispositivos últimamente mencionados procedentes de la técnica anterior o bien requieren muestras de sangre y / o muestras de orina lo que reduce su aceptación por el paciente, o no permiten directamente determinar la GFR o un parámetro proporcional a este. Por esta razón muchos procedimientos determinan el aclaramiento del plasma de un compuesto indicador como una aproximación (analizada en Frennby et al. (2002), Eur. Radiol 12: 475).

El documento US 2011/230739 A1 divulga un procedimiento para determinar un parámetro mensurable indicativo de la función de un órgano en un sujeto utilizando curvas de concentración - tiempo obtenidas por medición de forma transcutánea en un líquido corporal en diversas posiciones.

En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar unos dispositivos y procedimientos para determinar unas funciones de órgano, más concretamente, una función renal, que eviten los inconvenientes de los dispositivos y procedimientos conocidos. Más concretamente, la intención es proporcionar un procedimiento para determinar la GFR de un sujeto. Este objeto se consigue por medio de la invención con las características de las reivindicaciones independientes. Desarrollos ventajosos de la invención, que pueden desarrollarse individualmente o en combinación, se ofrecen en las reivindicaciones dependientes.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para determinar una función de órgano de un sujeto que comprende las etapas de:

- 5 a) la provisión de una primera curva de concentración - tiempo obtenida midiendo de manera transcutánea en un líquido corporal en una primera posición (i) la fluorescencia de fondo en al menos un primer momento y (ii) la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un segundo, un tercero, un cuarto, un quinto y un sexto momento,
- 10 b) la provisión de una segunda curva de concentración - tiempo obtenida midiendo de forma transcutánea en un líquido corporal en una segunda posición (i) la fluorescencia de fondo en al menos un séptimo momento y (ii) la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momento,
- c) la inserción de las primera y segunda curvas de concentración - tiempo en un modelo cinético que representa al menos cuatro compartimentos de difusión, y
- d) determinando de esta manera una función de órgano de un sujeto.

15 De acuerdo con la terminología expuesta a continuación, los términos "tener", "comprender" o "incluir" o cualquier otra variación gramática arbitraria de aquellos se utilizan de manera no exclusiva. Así, estos términos pueden referirse tanto a una situación en la que, además de la característica introducida por estos términos, no están presentes en ninguna otra características en la entidad descrita en este contexto y en una situación en la que una o más características adicionales están presentes. A modo de ejemplo, las expresiones "A tiene B", "A comprende B", y "A incluye B" pueden tanto referirse a una situación en la que, además de B, ningún otro elemento está presente en A (esto es, una situación en la que única y exclusivamente comprende B) y a una situación en la que, además de B, están presentes otros elementos en la entidad A, como por ejemplo el elemento C, los elementos C y D o incluso otros elementos adicionales. A partir de ello, debe entenderse por el experto en la materia que el procedimiento de la presente invención puede, por ejemplo, comprender la obtención de más de dos curvas de concentración - tiempo.

25 Así mismo, según se utiliza en las líneas posteriores, los términos "de modo preferente", "de modo más preferente", "como máxima preferencia", "concretamente", "más concretamente", "específicamente", "más específicamente" o términos similares son utilizados en combinación con características opcionales sin restringir posibilidades alternativas. Así las características introducidas por estos términos son características opcionales y no pretenden restringir en modo alguno el alcance de las reivindicaciones.

30 Según se utiliza en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a un animal, de modo preferente un mamífero, de modo más preferente un animal de una explotación agrícola, o de compañía. Como máxima preferencia, el sujeto es una persona humana.

35 El término "función de órgano", según se utiliza en la presente memoria se refiere a la actividad de un órgano de un sujeto de mediación y / o de control de paso de compuestos hacia o desde la sangre. Así, de modo preferente, el término se refiere a la función barrera cerebro - sangre, la función barrera de la pared intestinal, la función pulmonar, la función hepática, o a la función pancreática. De modo más preferente, el término se refiere a la función renal. Se debe entender por el experto en la materia que el término "la determinación de la función de órgano", según se utiliza en la presente memoria, de modo preferente se refiere a la determinación de un parámetro mensurable indicativo, de modo preferente proporcional, a la función del órgano respectivo. Así mismo, debe entenderse por parte del experto en la materia que un órgano puede tener más de una función, y que distintos parámetros pueden ser medidos con el fin de determinar las distintas funciones de un órgano. Así, de modo preferente, la determinación de la función renal se refiere a la determinación de la GFR.

45 Según se utiliza en la presente memoria, el término "la provisión de una curva concentración - tiempo" se refiere a la consecución de una curva de concentración - tiempo como se detalla en la presente memoria en las líneas que siguen. De modo preferente, la provisión de una curva de concentración - tiempo se refiere a la obtención de una curva de medición de acuerdo con la presente invención. Así, de modo más preferente, la provisión de una primera curva de concentración - tiempo es la obtención de una primera curva de concentración - tiempo midiendo de forma transcutánea en un líquido corporal en una primera posición (i) la fluorescencia de fondo en al menos un primer momento y (ii) la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un segundo, un tercero, un cuarto, un quinto y un sexto momento, y en el que la provisión de una segunda curva de concentración - tiempo en la etapa b) es la obtención de una segunda curva de concentración - tiempo midiendo de manera transcutánea en un líquido corporal en una segunda posición (i) la fluorescencia de fondo en al menos un séptimo momento y (ii) la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo, y un duodécimo momento. Según lo anteriormente indicado, para ambas curvas de concentración - tiempo, la fluorescencia se mide en al menos un momento antes de la administración de la sustancia indicadora para medir la señal de fondo (línea de base). El experto en la materia entenderá que el término puede incluir etapas adicionales, por ejemplo, de modo preferente, el contacto de un sujeto con un dispositivo de medición, el registro de los valores de medición y similares.

El término "compuesto indicador" según se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto que emite fotones en una longitud de onda de emisión sobre o después de la irradiación con fotones en al menos una longitud

- de onda de excitación. El experto en la materia entenderá que, de modo preferente, la longitud de onda de emisión no es idéntica a la longitud de onda de excitación. De modo más preferente, la longitud de onda de emisión es más corta que la longitud de onda de excitación ("conversión ascendente"). Como máxima preferencia, la longitud de onda es más larga que la longitud de excitación. En principio, los compuestos que proporcionan todo tipo de luminiscencia son apropiados para el procedimiento de la presente invención. Sin embargo, los compuestos que emiten luz en un corto tiempo después de la irradiación, son preferentes; así, de modo preferente, el compuesto indicador reemite la radiación absorbida por término medio en menos de una s, de modo más preferente, en menos de una ms, de modo aún más preferente, dentro de menos de una μ s. Así, como máxima preferencia, el compuesto indicador de la presente invención es un compuesto fluorescente.
- 5 De modo preferente, el compuesto indicador de la presente invención es un compuesto endógeno, esto es, un compuesto presente en y / o producido en el cuerpo del sujeto. De modo más preferente, el compuesto indicador es un compuesto exógeno, esto es, un compuesto que no se encuentra normalmente en el cuerpo de dicho sujeto. El experto en la materia entenderá que un compuesto endógeno puede ser administrado a un sujeto para incrementar su concentración en la sangre.
- 10 De modo preferente, el compuesto indicador comprende un compuesto de peso molecular bajo ligado de manera covalente a un compuesto hidrófilo. De modo preferente, el compuesto indicador tiene una masa molar inferior a 20 kg / mol, más preferente inferior a 10 kg/mol, incluso de modo más preferente inferior a 5 kg/mol, y como máxima preferencia inferior a 3 kg/mol. De modo preferente, el compuesto indicador es un compuesto iónico anfotérico o un compuesto ácido; de modo más preferente, el compuesto indicador es un compuesto neutro, como máxima preferencia el el compuesto indicador es un compuesto básico. De modo preferente, el compuesto hidrófilo se selecciona entre la lista compuesta por oligosacáridos y polisacáridos, oligo polialcoholes, y oligopolíéters y poliéters. De modo preferente, el oligosacárido es una ciclodextrina, un fructano o un dextrano. También, de modo preferente, el oligoalcohol es un oligovinilalcohol y el polialcohol es un compuesto aceptable de polivinilalcohol. También de modo preferente, el poliéter es un polietilenglicol (PEG). De modo preferente el compuesto indicador es un compuesto farmacológicamente aceptable o puede estar dispuesto en una preparación farmacológicamente acetpable.
- 15 El compuesto indicador se aplica a un sujeto por cualquier procedimiento apropiado para asegurar la distribución en la sangre del sujeto. Así, de modo preferente, pueden utilizarse compuestos indicadores oralmente disponibles. De modo más preferente el compuesto indicador es administrado al flujo sanguíneo del sujeto, de modo preferente por vía arterial o intravenosa. De modo preferente, el compuesto indicador es administrado como una infusión continúa. De modo más preferente el compuesto indicador es administrado como una inyección en embolada.
- 20 Según se utiliza en la presente memoria el término "medición de la fluorescencia" se refiere a la determinación de la fluorescencia del compuesto indicador comprendido en un sujeto de manera semicuantitativa o, de modo preferente de manera cuantitativa. Los procedimientos de medición de la fluorescencia son conocidos en la técnica y generalmente incluyen la irradiación de un compuesto indicador con fotones que presentan una longitud de onda de excitación y la detección de unos fotones emitidos por el compuesto indicador como resultado de la irradiación de excitación. Medios apropiados para irradiar y detectar se describen en la presente memoria más adelante. De modo preferente, la medición de la fluorescencia se consigue mediante uno de los dispositivos sensoriales descritos en el documento WO 2010/020673.
- 25 De modo preferente, la fluorescencia en una primera posición se mide en al menos seis momentos no idénticos, esto es, en un primero, un segundo, un tercero, un cuarto, un quinto y un sexto momentos, de forma que en el primer momento, se determina la fluorescencia de fondo. Así, se proporciona un primer conjunto de datos consistente en al menos seis pares de datos de un momento, cada uno correlacionado con un valor de fluorescencia del compuesto indicador. El experto en la materia entenderá que dicho primer conjunto de datos se corresponde con el cambio de concentración del compuesto indicador en los líquidos orgánicos relevantes para la medición en dicha primera posición. Así, este conjunto de datos puede ser utilizado para establecer una curva de concentración - tiempo correspondiente al cambio de concentración del compuesto indicador en el tejido con arreglo a dicha primera posición. De modo preferente, el valor medido como fluorescencia de fondo en el primer momento es sustraído de los valores medidos en del segundo al sexto momentos para proporcionar unos valores de medición corregidos.
- 30 También de modo preferente, la fluorescencia en una segunda posición se mide en al menos seis momentos no idénticos, esto es, en un séptimo, un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momentos. Así, se obtiene un segundo conjunto de datos consistente en al menos seis pares de datos de un momento, cada uno correlacionado con un valor de fluorescencia del compuesto indicador. El experto en la materia entenderá que dicho segundo conjunto de datos se corresponde con el cambio de concentración del compuesto indicador en los líquidos orgánicos relevantes para la medición en dicha segunda posición. Así, este segundo conjunto de datos puede ser utilizado para establecer una curva de concentración - tiempo correspondiente al cambio de concentración del compuesto indicador en el tejido con arreglo a dicha segunda posición. De modo preferente, el valor medido como fluorescencia de fondo en el séptimo momento es sustraído de los valores medidos en del segundo al sexto momentos para obtener los valores de medición corregidos.
- 35 De modo preferente, el valor medido como fluorescencia de fondo en el primer momento es sustraído de los valores medidos en del segundo al sexto momentos para proporcionar unos valores de medición corregidos.
- 40 También de modo preferente, la fluorescencia en una segunda posición se mide en al menos seis momentos no idénticos, esto es, en un séptimo, un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momentos. Así, se obtiene un segundo conjunto de datos consistente en al menos seis pares de datos de un momento, cada uno correlacionado con un valor de fluorescencia del compuesto indicador. El experto en la materia entenderá que dicho segundo conjunto de datos se corresponde con el cambio de concentración del compuesto indicador en los líquidos orgánicos relevantes para la medición en dicha segunda posición. Así, este segundo conjunto de datos puede ser utilizado para establecer una curva de concentración - tiempo correspondiente al cambio de concentración del compuesto indicador en el tejido con arreglo a dicha segunda posición. De modo preferente, el valor medido como fluorescencia de fondo en el séptimo momento es sustraído de los valores medidos en del segundo al sexto momentos para obtener los valores de medición corregidos.
- 45 También de modo preferente, la fluorescencia en una segunda posición se mide en al menos seis momentos no idénticos, esto es, en un séptimo, un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momentos. Así, se obtiene un segundo conjunto de datos consistente en al menos seis pares de datos de un momento, cada uno correlacionado con un valor de fluorescencia del compuesto indicador. El experto en la materia entenderá que dicho segundo conjunto de datos se corresponde con el cambio de concentración del compuesto indicador en los líquidos orgánicos relevantes para la medición en dicha segunda posición. Así, este segundo conjunto de datos puede ser utilizado para establecer una curva de concentración - tiempo correspondiente al cambio de concentración del compuesto indicador en el tejido con arreglo a dicha segunda posición. De modo preferente, el valor medido como fluorescencia de fondo en el séptimo momento es sustraído de los valores medidos en del segundo al sexto momentos para obtener los valores de medición corregidos.
- 50 También de modo preferente, la fluorescencia en una segunda posición se mide en al menos seis momentos no idénticos, esto es, en un séptimo, un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momentos. Así, se obtiene un segundo conjunto de datos consistente en al menos seis pares de datos de un momento, cada uno correlacionado con un valor de fluorescencia del compuesto indicador. El experto en la materia entenderá que dicho segundo conjunto de datos se corresponde con el cambio de concentración del compuesto indicador en los líquidos orgánicos relevantes para la medición en dicha segunda posición. Así, este segundo conjunto de datos puede ser utilizado para establecer una curva de concentración - tiempo correspondiente al cambio de concentración del compuesto indicador en el tejido con arreglo a dicha segunda posición. De modo preferente, el valor medido como fluorescencia de fondo en el séptimo momento es sustraído de los valores medidos en del segundo al sexto momentos para obtener los valores de medición corregidos.
- 55 También de modo preferente, la fluorescencia en una segunda posición se mide en al menos seis momentos no idénticos, esto es, en un séptimo, un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momentos. Así, se obtiene un segundo conjunto de datos consistente en al menos seis pares de datos de un momento, cada uno correlacionado con un valor de fluorescencia del compuesto indicador. El experto en la materia entenderá que dicho segundo conjunto de datos se corresponde con el cambio de concentración del compuesto indicador en los líquidos orgánicos relevantes para la medición en dicha segunda posición. Así, este segundo conjunto de datos puede ser utilizado para establecer una curva de concentración - tiempo correspondiente al cambio de concentración del compuesto indicador en el tejido con arreglo a dicha segunda posición. De modo preferente, el valor medido como fluorescencia de fondo en el séptimo momento es sustraído de los valores medidos en del segundo al sexto momentos para obtener los valores de medición corregidos.

De modo preferente, el cuadro temporal abarcado por los primero a sexto momentos se solapa con el cuadro temporal abarcado por los séptimo a duodécimo momentos. De modo más preferente dichos cuadros temporales se solapan hasta al menos un 50% de duración del marco temporal más corto. Como máxima preferencia, dichos marcos temporales son los mismos. De modo preferente, los primero a sexto y séptimo a duodécimo momentos están uniformemente separados a lo largo del respectivo marco temporal abarcado. De modo preferente, la medición en al menos dos posiciones se lleva a cabo de manera alternada, esto es, una medición en una primera posición va seguida por una medición en una segunda posición y viceversa. De modo más preferente, la medición de la fluorescencia de un compuesto indicador en una primera y una segunda posiciones se lleva a cabo de manera simultánea, la medición en el primero al séptimo momentos se lleva a cabo en el mismo momento, esto es, de manera simultánea, la medición en el segundo y el octavo momentos se lleva a cabo en el mismo momento, etc.

De modo preferente, los momentos de la medición se seleccionan de manera que los primero y séptimo momentos se sitúen antes de la aplicación del compuesto indicador, de manera que al menos uno de los segundo a quinto y octavo a undécimo momentos se sitúen de manera que la concentración del compuesto indicador en sangre se incremente con el tiempo, y de manera que al menos uno entre del tercero al sexto y del noveno al duodécimo momentos se sitúen de manera que la concentración del compuesto indicador en sangre disminuya con el tiempo, como el experto en la materia apreciará dicha selección de momento, de modo preferente, se consigue obteniendo unos valores de medición a intervalos regulares y seleccionando los momentos relevantes según lo descrito anteriormente. De modo preferente, la selección de los momentos según se ha descrito es asistida por un algoritmo apropiado. El experto en la materia comprenderá que la concentración del compuesto indicador puede resultar inmodificada o esencialmente inmodificada entre dos momentos adyacentes, por ejemplo, en el caso de que la GFR sea medida y el sujeto esté afectado por un fallo renal. Así, como máxima preferencia, los momentos se seleccionan de manera que el compuesto indicador primeramente aumente y luego se reduzca con el tiempo en un sujeto de referencia sano.

Así, en el caso de que la función de órgano sea la función renal o la GFR, de modo preferente, los primero y séptimo momentos de la medición se seleccionan de 0 a 1 horas antes de la administración del compuesto indicador y los últimos momentos de la medición se seleccionan en la extensión de 0 a 24 horas después de la administración del compuesto indicador. De modo más preferente, el primero y el séptimo momentos de la medición se seleccionan de 0 a 0,5 horas antes de la administración del compuesto indicador y los últimos momentos de la medición se seleccionan entre de 0 a 12 horas después de la administración del compuesto indicador. Como máxima preferencia, los primero y séptimo momentos de la medición se seleccionan de 0 a 0,25 horas antes de la administración del compuesto indicador y los últimos momentos de la medición se seleccionan entre 0 a 6 horas después de la administración del compuesto indicador. De modo preferente, en este caso, todos los momentos de la medición se efectúan en el intervalo de 8 horas, de modo más preferente de 6 horas, de modo aún más preferente de 4 horas, o, como máxima preferencia de 2 horas. Sin embargo, el experto en la materia debe entender que, en el caso especialmente de función de órgano defectuosa, pueden requerirse intervalos de medición más prolongados y que, en este caso, el periodo de medición puede extenderse más allá de 8 horas. Así, en una forma de realización preferente, el procedimiento de la presente invención comprende una etapa de, primer término, determinar la concentración del compuesto indicador en dos momentos no idénticos y, en base al resultado de dichas mediciones, decidir acerca del intervalo de la medición.

El término "curva de concentración - tiempo" debe entenderse por parte del experto en la materia y, de modo preferente, se refiere a una correlación matemática del cambio de la concentración de un compuesto indicador en un líquido corporal de un sujeto con el tiempo. Así, la curva de concentración - tiempo puede comprender una pluralidad de valores de concentración adquiridos en diferentes momentos. Los valores de concentración pueden adquirirse a una tasa constante y / o en unos momentos predeterminados o conocidos. Concretamente, en el caso de que se utilice una tasa de adquisición constante, la curva de medición puede simplemente contener una secuencia de valores de concentración. La curva de medición, así mismo, puede comprender la información del tiempo para cada valor de concentración. Así, a modo de ejemplo, la curva de medición puede contener pares de valores, comprendiendo cada par de valores un valor de concentración y una información del tiempo con relación al tiempo de adquisición del respectivo valor de concentración. Por consiguiente, una curva de concentración - tiempo se obtiene, de modo preferente, determinando al menos seis valores de concentración en momentos no idénticos y correlacionando los pares de tiempo / concentración así obtenidos de manera matemática, por ejemplo en un gráfico de concentración a lo largo del tiempo o en una base de datos.

Dado que las soluciones diluidas la fluorescencia de un compuesto indicador es proporcional a la concentración de dicho compuesto indicador, el experto entiende que la curva de concentración - tiempo puede también representarse por una correlación matemática del cambio de la fluorescencia de un compuesto indicador en un líquido corporal de un sujeto con el tiempo.

Los términos "transcutáneo" y "de manera transcutánea", según se utilizan en la presente memoria, se refieren a un modo de medición en el que al menos un elemento entre la provisión de fotones para iluminar el compuesto indicador existente en la sangre, de modo preferente el líquido intersticial de un sujeto, y la detección de la luz emitida por dicho compuesto indicador se lleva a cabo sobre la superficie del cuerpo de un sujeto. De modo preferente, tanto la provisión de fotones para iluminar el compuesto indicador como la detección de la luz emitida por el compuesto indicador se llevan a cabo sobre la superficie del cuerpo de un sujeto. El término "superficie del

cuerpo" se refiere a todas las superficies externas o internas de un cuerpo conectadas al entorno circundante. Así, de modo preferente, la superficie del cuerpo de la presente invención es una parte del cuerpo accesible sin llevar a cabo una medida quirúrgica como, por ejemplo, una incisión o un corte de la piel. De modo preferente, la superficie del cuerpo es una mucosa o la piel, de modo más preferente, una sección de la piel no o moderadamente insurta. De modo preferente, la superficie es la piel de un dedo de la mano o de un dedo del pie, de un brazo o de una pierna, o del torso, o de una uña de un dedo de la mano o una uña de un dedo del pie.

Los términos "fluido intersticial" y "intersticio" según se utilizan en la presente memoria se refieren al líquido intracorporal que rodea las células de un sujeto fuera de los vasos sanguíneos. Como el experto en la materia apreciará el término, de modo preferente, excluye el líquido dentro de las cavidades del cuerpo revestidas epiteliales, como, por ejemplo, el líquido cerebrospinal, el líquido de las articulaciones y la orina vesical.

El término "posición", en relación con la medición en una posición específica, se refiere a un punto sobre la superficie del cuerpo de un sujeto. De modo preferente, la posición se selecciona para posibilitar una medición fiable y, de modo más preferente, no obstructiva. De acuerdo con la presente memoria descriptiva, la primera posición y la segunda posición no son idénticas, lo que significa que al menos una trayectoria de luz entre las moléculas del compuesto indicador y el detector no son idénticas para dichas dos posiciones. De modo más preferente, tanto la trayectoria de luz entre la fuente luminosa y las moléculas del compuesto indicador y la trayectoria de luz entre las moléculas del compuesto indicador y el detector no son idénticas para dichas dos posiciones. En una forma de realización preferente, la primera posición es diferente de la segunda posición, lo que significa que la primera posición está separada por al menos 0,001 m de la segunda posición; de modo más preferente, la primera posición está separada por al menos 0,005 m de la segunda posición, de modo aún más preferente, por al menos 0,01 m, como máxima preferencia por al menos 0,1 m.

El término "modelo cinético", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un modelo cinético del cambio de concentración de un compuesto en un compartimento de difusión. Dichos modelos son, en principio, conocidos en la técnica anterior y son analizados con detalle en los Ejemplos de la presente invención.

La misma base matemática se puede aplicar a modelos que describen dos o más modelos de compartimento. De modo preferente, el modelo cinético de la presente invención es un modelo de tres compartimentos. De modo preferente, en el caso de que la función de órgano sea la función renal, el modelo de cuatro compartimentos se basa en los siguientes supuestos: (i) los cuatro compartimentos relevantes para la distribución del compuesto indicador son el plasma, el fluido intersticial, el intersticio local y la posición de medición, y un compartimento de medición, correspondiente al recipiente que contiene el compuesto indicador antes de la aplicación al cuerpo del sujeto; (ii) el compuesto indicador se elimina únicamente del plasma, no de los demás compartimentos; (iii) el compuesto indicador es distribuido desde el compartimento de distribución al interior del plasma; (iv) el compuesto indicador es distribuido entre el plasma y el fluido intersticial en ambas direcciones; (v) la concentración del compuesto indicador en el compartimento de distribución en el momento 0 es máxima; (vi) el tiempo requerido para la distribución del compuesto indicador desde el compartimento de distribución es >0 , lo que significa que la concentración de plasma del compuesto indicador en el momento de la aplicación no es la concentración máxima obtenible; (vii) el intersticio local intercambia el compuesto indicador con el compartimento del plasma, y (viii) el intercambio con el pequeño volumen del intersticio local no modifica la concentración del compuesto indicador en plasma, o del fluido intersticial, respectivamente.

De modo preferente, en el caso de que la función de órgano sea la función renal, las curvas de concentración - tiempo obtenidas son insertadas en dichos cuatro modelos de compartimento. De modo preferente, como resultado de la inserción de la GFR por el volumen del plasma del sujeto. De modo más preferente, la GFR se calcula a partir del resultado anteriormente mencionado mediante la multiplicación de dicho resultado con el volumen del plasma del sujeto. El experto en la materia entenderá que el cálculo referido de la GFR a partir del resultado de la curva introducida puede también ser incluido como una etapa de cálculo adicional después de la inserción de las curvas de concentración - tiempo, de manera que la GFR sea emitida directamente como resultado. De modo preferente, la inserción se lleva a cabo procesando los datos subyacentes a las curvas de concentración - tiempo con la unidad de procesamiento de datos, por ejemplo, de modo preferente, un ordenador o una red de ordenadores.

El experto en la materia comprenderá que, en base a los supuestos referidos, se puede establecer un modelo cinético y que las curvas de concentración - tiempo obtenidas midiendo la concentración en una primera y una segunda posiciones en al menos seis puntos en el tiempo, respectivamente, pueden ser insertadas en el modelo cinético referido, según se divulga en la presente memoria en los Ejemplos. De modo preferente, la inserción se lleva a cabo estimando los valores óptimos de los parámetros relevantes, por ejemplo GFR / VP, los exponenciales $\lambda_1 \dots \lambda_3$, R3, L / V1, L utilizando un procedimiento matemático apropiado, por ejemplo el Reduced Chi-Square. De modo preferente, la inserción se lleva a cabo procesando los datos subyacentes a las curvas de concentración - tiempo con una unidad de procesamiento de datos, por ejemplo, de modo preferente, un ordenador o una red de ordenadores.

De modo preferente, el volumen del plasma de un sujeto se determina por uno de los procedimientos conocidos por el experto en la materia como se analiza, por ejemplo, en Margouleff (2013) Clin Nuci Med. 38 (7): 534 - 7 o Wang et al. (2010) Am J Physiol Renal Physiol. 299 (5): F 1048 - 55. De modo más preferente, el volumen del plasma del

sujeto se determina a partir de la masa corporal del sujeto de acuerdo con los datos empíricos disponibles, por ejemplo, en Probst et al. (2006; Journal de la American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS, 45 (2): 49.

5 En otra forma de realización preferente, la inserción de la primera y la segunda curvas de concentración - tiempo en un modelo cinético que represente al menos cuatro compartimentos de difusión comprende la inserción de dichas primera y segunda curvas de concentración - tiempo en un tiempo de tres compartimentos seguido por la incorporación de un cuarto compartimento en los resultados de dicha inserción..

De modo preferente, el procedimiento de la presente invención se modifica o completa mediante una o más de las siguientes etapas adicionales:

10 De modo preferente, antes de obtener una curva de concentración - tiempo, la fluorescencia de un compuesto indicador de un líquido corporal se mide en al menos dos momentos y se determina así dichos dos valores de fluorescencia difieren de manera considerable, y los intervalos entre el primero al quinto y el sexto al décimo momentos se ajustan dependiendo del resultado de la determinación.

15 También de modo preferente, los conjuntos de datos para las curvas de concentración - tiempo se obtienen continuamente y se aplica un algoritmo de control de la calidad a la inserción de las curvas de concentración - tiempo y se dispone una señal cuando los datos permiten la determinación de una función de órgano dentro de un índice de significación predeterminado. El experto en la materia entenderá que dicha señal puede, por ejemplo, de modo preferente, ser la determinación de la medición de la fluorescencia.

20 De modo ventajoso, se ha encontrado en el trabajo subyacente a la presente invención que una función de órgano, de modo preferente, la función renal, de modo más preferente la GFR, se puede determinar midiendo el cambio de concentración de un compuesto indicador en un sujeto de manera transcutánea. En particular se ha encontrado que aplicando unos modelos matemáticos apropiados y registrando dos curvas de concentración - tiempo en dos posiciones diferentes sobre la piel de un sujeto, se pueden eliminar los parámetros locales de los cálculos, de manera que se obtenga un resultado directo de la inserción de la curva de la GFR por volumen de plasma del
25 paciente. Dado que el procedimiento de la presente invención también puede aplicarse en aquellos casos en los que el marcador se aplique en una inyección en embolada, la GFR se puede determinar sin ninguna incisión adicional de la superficie del cuerpo del sujeto. Cuando se utilicen marcadores apropiados aplicables oralmente, la completa determinación se puede conseguir de manera no invasiva.

30 Las definiciones relacionadas anteriormente se aplican *mutatis mutandis* a lo siguiente. Las definiciones y los análisis adicionales efectuados más adelante también se aplican a todas las formas de realización descritas en la presente memoria descriptiva *mutatis mutandis*.

La presente invención se refiere también a un dispositivo para la determinación de una función de órgano de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, comprendiendo dicho dispositivo a) un primer sensor para medir de manera transcutánea la fluorescencia de un indicador en una primera posición, b) un segundo sensor para
35 medir de manera transcutánea la fluorescencia de un indicador en una segunda posición y c) una unidad de procesamiento de datos para insertar los valores obtenidos por los sensores en un modelo cinético de acuerdo con la presente invención.

40 El término "dispositivo" según se utiliza en la presente memoria se refiere a un sistema de medios que comprenden al menos los medios anteriormente mencionados operativamente vinculados entre sí para posibilitar la determinación. Unos medios preferentes para la medición de manera transcutánea de la fluorescencia de un compuesto indicador y unos medios para llevar a cabo la invención son divulgados en la presente memoria en las líneas anteriores en conexión con el procedimiento de la invención y en las líneas posteriores en relación con la divulgación relacionados con el procesamiento de datos. Cómo enlazar los medios de manera operativa dependerá del tipo de los medios incluidos en el dispositivo. Por ejemplo, cuando son aplicados unos medios para medir de
45 manera transcutánea la fluorescencia de un compuesto indicador, los datos obtenidos por dicha medición de manera transcutánea, la fluorescencia de un compuesto indicador puede ser procesada, por ejemplo mediante un programa de ordenador con el fin de obtener los resultados deseados. De modo preferente, los medios están compuestos por un único dispositivo en este caso. Dicho dispositivo puede, por consiguiente, incluir dos o unidades de sensor para medir de manera transcutánea la fluorescencia de un compuesto indicador y una unidad de ordenador para procesar
50 los datos resultantes de la evaluación.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "sensor" se refiere a un dispositivo o parte del mismo que posibilita la detección de los fotones emitidos por un compuesto indicador tras la irradiación con una luz de excitación. De modo preferente, la unidad de sensor comprende además una fuente de luz de excitación. El experto en la materia advertirá cómo enlazar los medios sin mayor problema. Sensores preferentes se divulgan, por
55 ejemplo, en el documento WO 2010/020673, por ejemplo un sensor en forma de parche de sensor. De modo preferente, dos sensores, por ejemplo tiritas de sensor, están operativamente unidos en el sentido de que la unidad de procesamiento de datos del sistema agrupa los resultados de las mediciones efectuadas por los sensores e inserta los datos en el modelo cinético. Los sensores pueden aparecer como dispositivos separados en dicha forma

- de realización y, de modo preferente, son empaquetados conjuntamente formando un kit. Sin embargo, también se contempla que dos unidades de sensor pueden estar incluidas en una sola envuelta, de modo preferente en envueltas en las que la distancia entre la primera y la segunda posición de medición sea corta. En otra forma de realización preferente, una fuente de luz de excitación está dispuesta de tal manera que se irradie el compuesto indicador en dos posiciones de medición diferentes. Dispositivos preferentes son aquellos que pueden ser aplicados sin un conocimiento específico de un facultativo especializado. Los resultados pueden ofrecerse como una salida de datos en bruto que necesiten interpretación por el facultativo. De modo preferente, la salida del dispositivo es, sin embargo, procesada, esto es evaluada, cuyos datos de interpretación en bruto no requieran la presencia de un facultativo.
- De modo preferente, el dispositivo comprende además una unidad de almacenamiento de datos que comprende al menos unos valores de referencia del volumen del plasma total correlacionados con la masa del cuerpo. Según lo descrito en la presente memoria en las líneas anteriores, en el caso de que la función de órganos sea la GFR y en el caso de que se disponga la masa del sujeto, el dispositivo puede directamente calcular la GFR a partir del resultado de la inserción de las curvas de concentración - tiempo en el modelo cinético en combinación con la estimación del volumen del plasma derivada de la masa del cuerpo de dicho sujeto.
- Además la presente invención se refiere a un kit que comprende un dispositivo de la presente invención y un compuesto indicador.
- El término "kit", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a una colección de los compuestos mencionados anteriormente, medios o reactivos de la presente invención que pueden o pueden no estar empaquetados de manera conjunta. Los componentes del kit pueden estar compuestos en unidades separadas (esto es, como un kit de piezas separadas). Además, se debe entender que el kit de la presente invención debe ser utilizado para poner en práctica el procedimiento referido anteriormente en la presente memoria. De modo preferente, se contempla que todos los componentes se disponen de una manera de listos para usar para llevar a la práctica el procedimiento designado anteriormente. Así, mismo, el kit, de modo preferente, contiene instrucciones para desarrollar dicho procedimiento. Las instrucciones pueden suministrarse por un manual de usuario en forma de papel o electrónicamente. De modo preferente, el manual comprende unas instrucciones para interpretar los resultados obtenidos al llevar a cabo el procedimiento anteriormente mencionado utilizando el kit de la presente invención. Como alternativa o adicionalmente, el manual, de modo preferente, comprende unos valores de referencia del volumen del plasma en correspondencia con la masa corporal de un sujeto.
- Así mismo, la presente invención se refiere a un programa de ordenador, en el que el programa de ordenador está adaptado para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes relacionadas con un procedimiento al tiempo que el programa está siendo ejecutado en un ordenador.
- Así, la invención divulga y propone además un programa de ordenador que incluye unas instrucciones ejecutables por ordenador para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la presente invención en una o más formas de realización divulgadas en la presente invención cuando el programa es ejecutado en un ordenador o en una red de ordenadores. Así, concretamente, uno o más de uno o incluso todos las etapas del procedimiento a) a d) como se indicó anteriormente pueden llevarse a cabo o ser asistidas utilizando un ordenador o una red de ordenadores, de modo preferente, utilizando un programa de ordenador. En concreto las etapas de procedimiento c) y d) pueden total o parcialmente llevarse a cabo utilizando un ordenador o una red de ordenadores. Las etapas de procedimiento a) y / o b) pueden total o parcialmente ser incorporadas utilizando un ordenador o una red de ordenadores, por ejemplo suministrando las primera y segunda curvas de concentración - tiempo por el ordenador o la red de ordenadores. Así, en términos generales, "la obtención" de las primera y segunda curvas de medición pueden también implicar la provisión de la curvas de medición por ejemplo, suministrando las curvas de medición según quedan almacenadas en una memoria de datos o en una base de datos, para el procesamiento de las etapas c) y d).
- La invención divulga y propone además un producto de programa de ordenador que incorpora unos medios de código de programa para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la presente invención en una o más de las formas de realización incluidas en la presente memoria cuando el programa sea ejecutado en un ordenador o en una red de ordenadores. Concretamente, los medios de código de programa pueden ser almacenados en un soporte de datos legibles por ordenador.
- Así mismo, la invención divulga y propone un soporte de datos que presenta una estructura de datos almacenada sobre aquél, el cual, después de cargarlos en un ordenador o en una red de ordenadores, como por ejemplo una memoria de trabajo o una memoria principal del ordenador o de la red de ordenadores, pueda ejecutar el procedimiento de acuerdo con una o más de las formas de realización divulgadas en la presente memoria.
- La invención propone y divulga además un producto de programa de ordenador con unos medios de código de programa almacenados en un soporte legible por maquina con el fin de llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con una o más de las formas de realización divulgadas en la presente memoria, cuando el programa sea ejecutado en un ordenador o en una red de ordenadores. Según se utiliza en la presente memoria, un producto de programa de ordenador se refiere al programa como producto comercializable. El producto puede en general existir en un

formato arbitrario, por ejemplo en un formato de papel o en un soporte de datos legibles por ordenador. Concretamente, el producto de programa de ordenador puede ser distribuido a través de una red de datos.

5 Finalmente, la invención propone y divulga una señal de datos modulada que contiene instrucciones legibles por un sistema de ordenador o por una red de ordenadores, para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con una o más de las formas de realización divulgadas en la presente memoria.

10 De modo preferente, con referencia a los aspectos de la invención implementados por ordenador, una o más de las etapas o incluso todas las etapas del procedimiento de acuerdo con una o más de las formas de realización divulgadas en la presente memoria pueden llevarse a cabo o ser existidas utilizando un ordenador o una red de ordenadores. Así, en términos generales, cualquiera de las etapas del procedimiento incluyendo la provisión y / o la manipulación de datos pueden llevarse a cabo utilizando un ordenador o una red de ordenadores. En términos generales, estas etapas del procedimiento pueden incluir cualquiera de las etapas del procedimiento, típicamente excepto para las etapas del procedimiento que requieran un trabajo manual, por ejemplo determinados aspectos de realizar las mediciones reales.

Concretamente, la presente invención divulga además:

- 15 - Un ordenador o de una red de ordenadores que comprende al menos un procesador, en el que el procesador está adaptado para ejecutar el procedimiento de acuerdo con una de las formas de realización descritas en la presente descripción,
- una estructura de datos que puede encargarse en un ordenador que esté adaptada para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con una de las formas de realización descritas en la presente descripción mientras la estructura de datos está siendo ejecutada en un ordenador
- 20 - un programa de ordenador, en el que el programa de ordenador está adaptado para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con una de las formas de realización descritas en la presente descripción mientras el programa está siendo ejecutado en un ordenador,
- un programa de ordenador que comprende unos medios de programa para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con una de las formas de realización descritas en la presente descripción al tiempo que el programa de ordenador está siendo ejecutado en un ordenador o en una red de ordenadores,
- 25 - un programa de ordenador que comprende unos medios de programa de acuerdo con la forma de realización precedente, en el que los medios del programa son almacenados en un medio de almacenamiento legibles en un ordenador,
- 30 - un medio de almacenamiento, en el que una estructura de datos está almacenada en un medio de almacenamiento y en el que la estructura de datos está adaptada para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con una de las formas de realización descritas en la presente descripción después de haber sido cargadas en un almacenamiento principal y / o de trabajo de un ordenador o de una red de ordenadores, y
- un producto de programa de ordenador que incluye unos medios de código de programas, en el que los medios de código de programa pueden ser almacenados o están almacenados en un medio de almacenamiento para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con una de las formas de realización descritas en la presente descripción si los medios de código de programa son ejecutados en un ordenador o en una red de ordenadores.
- 35

Leyendas de las Figuras

40 Fig. 1:

- A: Una representación gráfica del modelo de 2 compartimentos para la medición de la función renal.
- B: Inserción de una medición ejemplar con la ecuación del modelo de 2 compartimentos resultantes.

Fig. 2:

- A: Una representación gráfica del modelo de 3 compartimentos para la medición de la función renal.
- 45 B: Inserción de una medición ejemplar con la ecuación del modelo de 3 compartimentos resultantes.

Fig. 3:

- A: Una representación gráfica del modelo de 4 compartimentos para la medición de la función renal.
- B: Medición ejemplar con cuatro curvas de concentración - tiempo simultáneamente registradas.

C: Medición de la inyección en embolada mediante la constante infusión hasta que se haya alcanzado un estado estable.

Fig.4: Un dispositivo ejemplar de acuerdo con la presente invención, que comprende un primer sensor 110, un segundo sensor 120 y una unidad 130 de procesamiento de datos.

5 **Lista de símbolos de referencia**

t	tiempo en minutos
señal n	señal normalizada
D	dispositivo
H	compartimiento de distribución
10 P	compartimiento de plasma
I	compartimiento intersticial
I, L	compartimiento intersticial local
R	tasa de difusión x área interfacial
M	puntos de datos medidos
15 FC	curva insertada
110	primer sensor
120	segundo sensor
130	unidad de procesamiento de datos

20 Los Ejemplos que siguen simplemente ilustrarán la invención. No deben interpretarse, en modo alguno, para limitar el alcance de la invención según queda definido en las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Modelo de dos compartimentos

Una representación del modelo de dos compartimentos para la medición de una función renal conocida en la técnica se muestra en la Fig. 1A.

Ejemplo 2: Modelo de tres compartimentos

25 Una representación del modelo de tres compartimentos para la medición de la función renal se muestra en la Fig. 2A.

Modelo cinético:

Como se muestra en E.L. Cussler. Difusión: Transferencia de masa en sistemas de fluido. Cambridge university Press, 1997:

30

$$\left(\begin{array}{c} \text{Cantidad de masa} \\ \text{transferida} \end{array} \right) = K \left(\begin{array}{c} \text{Área} \\ \text{interfacial} \end{array} \right) \left(\begin{array}{c} \text{Diferencia de} \\ \text{concentración} \end{array} \right)$$

Dado que el área interfacial es conocida, se resume:

$$R = k \left(\begin{array}{c} \text{área} \\ \text{interfacial} \end{array} \right)$$

Los cambios de masa a lo largo del tiempo en el modelo de la Fig. 2A pueden representarse como:

$$\frac{dm_H}{dt} = -R_4 \cdot c_H \quad (0,1)$$

$$\frac{dm_P}{dt} = R_4 \cdot c_H - R_1 \cdot c_P - R_2 \cdot c_P + R_3 \cdot c_I \quad (0,2)$$

$$\frac{dm_I}{dt} = R_2 \cdot c_P - R_3 \cdot c_I \quad (0,3)$$

Dado que la señal es proporcional no a la masa m_i pero la concentración c_i en el intersticio, las ecuaciones 0,1 a 0,3 necesitan ser transformadas con la ec. 0,5:

$$c = \frac{m}{V} \quad (0,4)$$

$$\frac{dc}{dt} = \frac{1}{V} \frac{dm}{dt} \quad (0,5)$$

5

con V: Volumen

$$\frac{dc_H}{dt} = -c_H \cdot \frac{R_4}{V_H} \quad (0,6)$$

$$\frac{dc_P}{dt} = c_H \cdot \frac{R_4}{V_P} - c_P \cdot \frac{R_1 + R_2}{V_P} + c_I \cdot \frac{R_3}{V_P} \quad (0,7)$$

$$\frac{dc_I}{dt} = c_P \frac{R_2}{V_I} - c_I \cdot \frac{R_3}{V_I} \quad (0,8)$$

La ecuación 0,6 puede resolverse directamente:

$$c_H = c_{H,max} \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} \quad (0,9)$$

10 desde la ec. 0,8:

$$c_P = \frac{V_I}{R_2} \cdot \frac{dc_I}{dt} + \frac{R_3}{R_2} \cdot c_I \quad (0,10)$$

$$\frac{dc_P}{dt} = \frac{V_I}{R_2} \cdot \frac{d^2c_I}{dt^2} + \frac{R_3}{R_2} \cdot \frac{dc_I}{dt} \quad (0,11)$$

Utilizando la ec. 0,10, 0,9 y 0,11 en la ec. 0,7:

$$\frac{V_I}{R_2} \cdot \frac{d^2 c_I}{dt^2} + \frac{R_1}{R_2} \cdot \frac{dc_I}{dt} = \frac{R_4}{V_P} \cdot C_{H,max} \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} - \frac{R_1 + R_2}{V_P} \cdot \left(\frac{V_I}{R_2} \cdot \frac{dc_I}{dt} + \frac{R_1}{R_2} \cdot c_I \right) + \frac{R_1}{V_P} \cdot c_I$$

$$\frac{d^2 c_I}{dt^2} + \frac{dc_I}{dt} \cdot \left(\frac{R_1 \cdot V_I + R_2 \cdot V_I + R_3 \cdot V_P}{V_P \cdot V_I} \right) + c_I \cdot \left(\frac{R_1 \cdot R_3}{V_P \cdot V_I} \right) = \frac{R_2 \cdot R_4}{V_P \cdot V_I} \cdot C_{H,max} \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} \quad (0,12)$$

La ecuación 0,12 es una ecuación diferencial no homogénea de 2º orden con coeficientes constantes.

Solución homogénea

$$y_h'' + y_h' \cdot a + y_h \cdot b = 0$$

$$\frac{d^2 y_h}{dt^2} + \frac{dy_h}{dt} \cdot \left(\frac{R_1 \cdot V_I + R_2 \cdot V_I + R_3 \cdot V_P}{V_P \cdot V_I} \right) + y_h \cdot \left(\frac{R_1 \cdot R_3}{V_P \cdot V_I} \right) = 0 \quad (0,13)$$

5

La solución de 0,13 es:

$$y_h = C_1 \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} + C_2 \cdot e^{\lambda_2 \cdot t}$$

$$\lambda_{1,2} = -\frac{a}{2} \pm \sqrt{\frac{a^2}{4} - b}$$

$$\lambda_{1,2} = -\frac{R_1 \cdot V_I + R_2 \cdot V_I + R_3 \cdot V_P}{2 \cdot V_P \cdot V_I} \pm \sqrt{\frac{(R_1 \cdot V_I + R_2 \cdot V_I + R_3 \cdot V_P)^2}{4 \cdot V_P^2 \cdot V_I^2} - \frac{R_1 \cdot R_3}{V_P \cdot V_I}} \quad (0,14)$$

Solución no homogénea

$$g(x) = \frac{R_2 \cdot R_4}{V_P \cdot V_I} \cdot C_{H,max} \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} \quad (0,15)$$

$$y_p = C_3 \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} \quad (0,16)$$

$$y_p' = -\frac{R_4}{V_H} \cdot C_3 \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} \quad (0,17)$$

$$y_p'' = \frac{R_4^2}{V_H^2} \cdot C_3 \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} \quad (0,18)$$

$$y_p'' + a \cdot y_p' + b \cdot y_p = g(x)$$

$$\frac{R_4^2}{V_H^2} \cdot C_3 \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} - \frac{R_1 \cdot V_I + R_2 \cdot V_I + R_3 \cdot V_P}{V_P \cdot V_I} \cdot \frac{R_4}{V_H} \cdot C_3 \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} + \frac{R_1 \cdot R_3}{V_P \cdot V_I} \cdot C_3 \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} = \frac{R_2 \cdot R_4}{V_P \cdot V_I} \cdot C_{H,max} \cdot e^{-\frac{R_4}{V_H} \cdot t} \quad (0,19)$$

$$C_3 = -\frac{R_2 \cdot R_4 \cdot c_{H,max}}{R_1 \cdot R_4 \cdot \frac{V_I}{V_H} + R_2 \cdot R_4 \cdot \frac{V_I}{V_H} + R_3 \cdot R_4 \cdot \frac{V_P}{V_H} - R_4^2 \cdot \frac{V_P \cdot V_I}{V_H^2} - R_1 \cdot R_3} \quad (0,20)$$

Solución General - combinación lineal de la solución homogénea y no homogénea

$$c_I(t) = y_h + y_p \quad (0,21)$$

$$c_I(t) = C_1 \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} + C_2 \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} + C_3 \cdot e^{\lambda_3 \cdot t} \quad (0,22)$$

con

$$5 \quad c_I(0) = 0 \quad (0,23)$$

Puede ser simplificada:

$$0 = C_1 + C_2 + C_3$$

$$A = -C_2$$

$$B = -C_3$$

$$C_1 = A + B$$

Concentración intersticial c_i

$$c_I = (A + B) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} - A \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} - B \cdot e^{\lambda_3 \cdot t} \quad (0,24)$$

10

con

$$\lambda_{1,2} = -\frac{R_1 \cdot V_I + R_2 \cdot V_I + R_3 \cdot V_P}{2 \cdot V_P \cdot V_I} \pm \sqrt{\frac{(R_1 \cdot V_I + R_2 \cdot V_I + R_3 \cdot V_P)^2}{4 \cdot V_P^2 \cdot V_I^2} - \frac{R_1 \cdot R_3}{V_P \cdot V_I}} \quad (0,25)$$

$$\lambda_3 = -\frac{R_4}{V_H} \quad (0,26)$$

$$B = \frac{R_2 \cdot R_4 \cdot c_{H,max}}{R_1 \cdot R_4 \cdot \frac{V_I}{V_H} + R_2 \cdot R_4 \cdot \frac{V_I}{V_H} + R_3 \cdot R_4 \cdot \frac{V_P}{V_H} - R_4^2 \cdot \frac{V_P \cdot V_I}{V_H^2} - R_1 \cdot R_3} \quad (0,27)$$

Con 0,8

$$\frac{dc_I}{dt} = c_P \frac{R_2}{V_I} - c_I \cdot \frac{R_3}{V_I}$$

$$c_P(0) = 0$$

$$c_I(0) = 0$$

$$\frac{dc_I(0)}{dt} = 0$$

Para la primera derivada de la ec. 0,24:

$$\frac{dc_I(t)}{dt} = \lambda_1 \cdot (A + B) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} - \lambda_2 \cdot A \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} - \lambda_3 \cdot B \cdot e^{\lambda_3 \cdot t}$$

$$\frac{dc_I(0)}{dt} = 0 = \lambda_1 \cdot (A + B) - \lambda_2 \cdot A - \lambda_3 \cdot B$$

$$A = B \cdot \frac{\lambda_1 - \lambda_3}{\lambda_2 - \lambda_1} \quad (0,28)$$

5 Concentración de plasma c_P

Con la ec. 0,8 c_P es

$$c_P = \frac{V_I}{R_2} \cdot \frac{dc_I}{dt} + \frac{R_3}{R_2} \cdot c_I$$

$$c_P = (A + B) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} \cdot \frac{V_I \cdot \lambda_1 + R_3}{R_2} - A \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} \cdot \frac{V_I \cdot \lambda_2 + R_3}{R_2} - B \cdot e^{\lambda_3 \cdot t} \cdot \frac{V_I \cdot \lambda_3 + R_3}{R_2} \quad (0,29)$$

Otra forma para la ec. 0,29 es:

$$\begin{aligned} c_P = B^* \cdot [& (\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} \\ & - (\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} \\ & - (\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3) \cdot e^{\lambda_3 \cdot t}] \end{aligned} \quad (0,30)$$

con

$$B^* = \frac{B}{R_2 \cdot (\lambda_2 - \lambda_1)} \quad (0,31)$$

Ejemplo 3: modelo de cuatro compartimentos

5 Una representación gráfica del modelo de cuatro compartimentos para la medición de la función renal se muestra en la Figura 3A.

Intersticio local $c_{i,L}$

Debido a las variaciones locales en las cualidades de la piel hay diferencias en las curvas de excreción simultáneamente medidas.

10 Para afrontar este problema, se introduce un compartimento "Intersticio Local". Se utilizan dos mediciones simultáneas para eliminar las diferencias locales.

La ecuación diferencial para $c_{i,L}$ es:

$$\frac{dm_{I,L}}{dt} = -c_{I,L} \cdot R_{3,L} + c_P \cdot R_{2,L} \quad (0,32)$$

$$\frac{dc_{I,L}}{dt} = -c_{I,L} \cdot \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} + c_P \cdot \frac{R_{2,L}}{V_{I,L}} \quad (0,33)$$

15 Dado que el intersticio local es pequeño con el resto del sistema, se parte de la presunción de que la concentración del marcador de plasma no se ha alterado por el diminuto flujo de masa $dm_{i,L} / dt$. De manera que puede utilizarse para ecuación c_P 0,30:

$$\begin{aligned} \frac{dc_{I,L}}{dt} = & -c_{I,L} \cdot \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} + B^{**} \cdot [(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} \\ & - (\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} - (\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3) \cdot e^{\lambda_3 \cdot t}] \end{aligned} \quad (0,34)$$

con

$$B^{**} = B^* \cdot \frac{R_{2,L}}{V_{I,L}} \quad (0,35)$$

Solución homogénea

$$\frac{dc_{I,L}}{dt} + c_{I,L} \cdot \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} = 0 \quad (0,36)$$

$$c_{I,L} = K(t) \cdot e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t} \quad (0,37)$$

Solución no homogénea

$$g(t) = B^{**} \cdot [(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} - (\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} - (\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3) \cdot e^{\lambda_3 \cdot t}] \quad (0,38)$$

$$K(t) = \int g(t) \cdot e^{\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t} \cdot dt + G \quad (0,39)$$

$$K(t) = B^{**} \cdot \left[\frac{(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3)}{\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot e^{(\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}) \cdot t} - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3)}{\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot e^{(\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}) \cdot t} - \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3)}{\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot e^{(\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}) \cdot t} \right] + G \quad (0,40)$$

5 Solución general

$$c_{I,L}(t) = B^{**} \cdot \left[\frac{(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3)}{\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3)}{\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} - \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3)}{\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot e^{\lambda_3 \cdot t} \right] + G \cdot e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t} \quad (0,41)$$

Con $c_{I,L}(0) = 0$

$$G = -B^{**} \cdot \left[\frac{(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3)}{\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3)}{\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} - \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3)}{\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \right] \quad (0,42)$$

lo que lleva a:

$$c_{I,L}(t) = B^{**} \cdot \left[\frac{(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3)}{\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_1 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3)}{\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_2 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) - \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3)}{\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_3 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \right] \quad (0,43)$$

Señal de medición c_M

- 5 La señal de medición es una señal combinada desde el intersticio local $c_{i,L}$ del plasma (vasos cerca del sensor). La señal de plasma se reduce drásticamente por medio de la absorción de la longitud de onda verde de la hemoglobina.

$$c_M = \alpha \cdot (c_{I,L} + x \cdot c_P) \quad (0,44)$$

$\alpha \in \mathbb{R}$ factor de amplificación debido a los componentes electrónicos
 $x \in \mathbb{R}$ Factor de disminución $0 \leq x \leq 1$

$$fac_1 = x \cdot \alpha$$

$$fac_2 = \alpha$$

Para la curva medida c_M :

$$c_M(t) = fac_1 \cdot c_P(t) + fac_2 \cdot c_{I,L}(t) \quad (0,45)$$

10 con

$$D = B^* \cdot fac_1 \quad (0,46)$$

$$E = B^{**} \cdot fac_2 \quad (0,47)$$

15

$$\begin{aligned}
 c_M(t) = & D \cdot [(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} \\
 & - (\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} \\
 & - (\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3) \cdot e^{\lambda_3 \cdot t}] \\
 & + E \cdot \left[\frac{(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_1 + R_3)}{\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_1 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \right. \\
 & - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (V_I \cdot \lambda_2 + R_3)}{\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_2 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \\
 & \left. - \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (V_I \cdot \lambda_3 + R_3)}{\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_3 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \right]
 \end{aligned}
 \tag{0,48}$$

Simplificación: $R_2 = R_3$

5 Para la difusión entre el plasma y el intersticio las constantes de difusión hacia delante y hacia atrás deben ser iguales

$$R_2 = R_3 = R_{23} \tag{0,49}$$

Así, la ecuación 0,25 se simplifica en:

$$\lambda_{1,2} = -\frac{R_1 \cdot V_I + R_{23} \cdot (V_I + V_P)}{2 \cdot V_P \cdot V_I} \pm \sqrt{\frac{(R_1 \cdot V_I + R_{23} \cdot (V_I + V_P))^2}{4 \cdot V_P^2 \cdot V_I^2} - \frac{R_1 \cdot R_{23}}{V_P \cdot V_I}}
 \tag{0,50}$$

$$\lambda_{1,2} = -\frac{1}{2} \left(\frac{R_1}{V_P} + \frac{R_{23}}{V_P} + \frac{R_{23}}{V_I} \right) \pm \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{R_1}{V_P} + \frac{R_{23}}{V_P} + \frac{R_{23}}{V_I} \right)^2 - \frac{R_1}{V_P} \cdot \frac{R_{23}}{V_I}}
 \tag{0,51}$$

$$\lambda_1 \cdot \lambda_2 = \frac{R_1}{V_P} \cdot \frac{R_{23}}{V_I}
 \tag{0,52}$$

$$\lambda_1 + \lambda_2 = -\left(\frac{R_1}{V_P} + \frac{R_{23}}{V_P} + \frac{R_{23}}{V_I} \right)
 \tag{0,53}$$

Ecuación 0,52 se puede transformar en:

$$R_{23} = \frac{V_I \cdot V_P \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2}{R_1} \quad (0,54)$$

Función Insertada

La ecuación 0,54 puede ser utilizada para sustituir R_{23} en la ecuación 0,48:

$$\begin{aligned} c_M(t) = & D \cdot [(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot \lambda_1 \cdot V_I \cdot (1 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_2) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} \\ & - (\lambda_1 - \lambda_3) \cdot \lambda_2 \cdot V_I \cdot (1 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} \\ & - (\lambda_2 - \lambda_1) \cdot V_I \cdot (\lambda_3 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2) \cdot e^{\lambda_3 \cdot t}] \\ + E \cdot & [\frac{(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot \lambda_1 \cdot V_I \cdot (1 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_2)}{\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_1 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \\ & - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot \lambda_2 \cdot V_I \cdot (1 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1)}{\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_2 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \\ & - \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot V_I \cdot (\lambda_3 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2)}{\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_3 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t})] \end{aligned}$$

5

la cual puede ser simplificada con:

$$D^* = D \cdot V_I \quad (0,55)$$

$$E^* = E \cdot V_I \quad (0,56)$$

$$\begin{aligned} c_M(t) = & D^* \cdot [(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (\lambda_1 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} \\ & - (\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (\lambda_2 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} \\ & - (\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (\lambda_3 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2) \cdot e^{\lambda_3 \cdot t}] \\ + E^* \cdot & [\frac{(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (\lambda_1 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2)}{\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_1 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \\ & - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (\lambda_2 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2)}{\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_2 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \\ & - \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (\lambda_3 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2)}{\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_3 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t})] \end{aligned} \quad (0,57)$$

La Función 0,57 se utiliza para insertar los datos de dos mediciones simultáneas siendo los parámetros o bien globales (mismo valor para ambas curvas) o bien locales - véase Tabla 1:

Tabla 1: parámetros global y local de la función de inserción 0,57

Parámetro	global	local	Alcance
$\lambda_{1..3}$	√		< 0
$\frac{V_P}{R_1}$	√		> 0
$\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}$		√	> 0
D^*		√	> 0
E^*		√	> 0

5 En la función 0,57 solo los cocientes de R y V se pueden determinar directamente. Cuando el cociente de V_P / R_1 se determina, el volumen V_P de plasma se necesita alcanzar a R_1 . V_P se convierte en un parámetro de entrada y se puede determinar mediante un experimento independiente o a partir de los valores de la literatura, por ejemplo, Probst et al., (2006), Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS, 45 (2): 49.

$$\frac{dm_P}{dt} = -R_1 \cdot c_P + R_{23} \cdot (c_I - c_P) + \dot{m}_{in} \tag{0,58}$$

$$\frac{dm_I}{dt} = R_{23} \cdot (c_P - c_I) \tag{0,59}$$

se puede expresar como

$$\frac{dc_P}{dt} = -c_P \cdot \frac{R_1}{V_P} + (c_I - c_P) \cdot \frac{R_{23}}{V_P} + \frac{\dot{m}_{in}}{V_P} \tag{0,60}$$

$$\frac{dc_I}{dt} = \frac{R_{23}}{V_I} \cdot (c_P - c_I) \tag{0,61}$$

10

produce la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{d^2c_I}{dt^2} + \frac{dc_I}{dt} \cdot \left(\frac{R_{23}}{V_I} + \frac{R_1}{V_P} + \frac{R_{23}}{V_P} \right) + c_I \cdot \frac{R_1 \cdot R_{23}}{V_I \cdot V_P} = \dot{m}_{in} \cdot \frac{R_{23}}{V_I \cdot V_P} \tag{0,62}$$

15

Para c_I y c_P :

$$c_I(t) = A \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} + B \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} + \frac{\dot{m}_{in}}{R_1} \quad (0,63)$$

$$c_P(t) = A \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} \cdot \left(1 + \frac{V_I \cdot \lambda_1}{R_{23}}\right) + B \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} \cdot \left(1 + \frac{V_I \cdot \lambda_2}{R_{23}}\right) + \frac{\dot{m}_{in}}{R_1} \quad (0,64)$$

Para el estado estable:

$$c_{P,s} = \lim_{t \rightarrow \infty} c_P = \frac{\dot{m}_{in}}{R_1} \quad (0,65)$$

5 Relación entre R_1 y GFR

$$GFR = \frac{V_{glom.Filtrado}}{t} \quad (0,66)$$

$$\dot{m}_{Marcador,glom.Filtrado} = \dot{m}_{Marcador,Harn} \quad (0,67)$$

$$\dot{m}_{Marcador,Harn} = \dot{m}_{Marcador,in} \quad (0,68)$$

$$C_{Marcador,glom.Filtrado} = C_{Marcador,Plasma} \quad (0,69)$$

$$\frac{C_{Marcador,Plasma} \cdot V_{glom.Filtrado}}{t} = \frac{C_{Marcador,Harn} \cdot V_{Harn}}{t} \quad (0,70)$$

$$GFR = \frac{C_{Marcador,Harn} \cdot V_{Harn}}{t \cdot C_{Marcador,Plasma}} \quad (0,71)$$

$$GFR = \frac{\dot{m}_{Marcador,in}}{C_{Marcador,Plasma}} \quad (0,72)$$

$$R_1 = \frac{\dot{m}_{Marcador,in}}{C_{Marcador,Plasma}} \quad (0,73)$$

$$R_1 = GFR \quad (0,74)$$

Así, R_1 iguala a la GFR.

Ejemplo 4: validación experimental1. Introducción1.1 Finalidad

5 El modelo farmacocinético fue validado mediante el experimento siguiente. La distribución y la cinética de excreción del marcador se determinó mediante la medición de la fluorescencia sobre la piel después de una inyección de embolada i.v. en animales de laboratorio utilizando cuatro dispositivos NIC - Kidney. Después de 120 min, cuando la mayoría del marcador fue excretada, se puso en marcha una infusión constante con el mismo marcador hasta que se alcanzó un estado estable. En este estado las muestras de sangre son tomadas para determinar la concentración de plasma del marcador. El experimento de infusión constante es tomada en cuenta como el procedimiento de referencia para la valoración de la GFR y permite la validación de los resultados de la valoración GFR del experimento en embolado combinado con el modelo farmacocinético novedoso (Schock -- Kusch et al. (2012) Kidney Int. 82 (3): 314 - 20).

1.2 Equipo

- 15 - Un dispositivo NIC - Kidney con unidad de radiofrecuencia (Dispositivo de RF) para la observación de datos en tiempo real (Mannheim Pharma & Diagnostics GmbH, Mannheim Germany)
- Tres dispositivos NIC - Kidney con memoria interna (Mannheim Pharma & Diagnostics GmbH, Mannheim Germany) bomba de infusión
- Equipo para el muestreo de sangre y la medición de la fluorescencia en plasma según se describe en todas partes (Kidney International 2011 Jun; 79 (11): 1254 - 8).

1.3 Animales

20 Ratas macho Sprague - Dawley (SD) con un peso corporal de 300 - 350 g. Las mediciones fueron dirigidas sobre animales despiertos. Número de animales n = 6

1.4 Fármacos

- 25 - Solución de inyección en embolado : FITC - Sinistrina 40 mg / ml (Mannheim Pharma & Diagnostics GmbH, Mannheim Germany)
- Infusión constante de infusión solución: FITC - Sinistrina 15 mg / ml
- Dosis en embolado: 5 mg / 100 g b.w.
- Caudal de la bomba durante la infusión constante: 0,01 ml / min
- Isoflorano (Baxter Deutschland GmbH)

2 Protocolo2.1 Tratamiento

Los animales fueron sometidos a las preparaciones estándar de cateterización y afeitado según se describe en Scock - Kusch et al. (Kidney International 2011 Jun; 79 (11): 1254 - 8). Para fijar los dispositivos los animales son anestesiados con Isoflorano.

35 Después de que los dispositivos son fijados deben ser activados 10 min antes de la inyección. Una muestra de sangre tiene que ser tomada antes de la inyección.

2.2 Parte del embolado

Después de la inyección FITC - Sinistrina a t = 0, el experimento en embolado durante t = 120 min (Kidney International 2011 Jun; 79 (11); 1254 - 8). Durante este periodo todos los dispositivos 4 registran datos.

2.3 Parte de infusión constante

40 A t > 120 min la bomba de infusión es activada y el nivel de fluorescencia es vigilado por medio del dispositivo de RF. Después de alcanzar una meseta de 2 muestras de sangre son tomadas en un intervalo de 10 min. Las concentraciones de FITC - Sinistrina en el plasma de estas muestras se determinan mediante la medición de la fluorescencia según se describe en todas partes (Nephrol Dial Transplant. 2009 Oct; 24 (10): 2997 - 3001).

45

2.4 Procesamiento de datos:

A partir de los datos obtenidos se evaluó la GFR de acuerdo con la técnica difusión constante (Kidney Int. 2012 Aug; 82 (3): 314 - 20), y a partir de combinaciones de pares de las cuatro cinéticas de excreción evaluadas durante el procedimiento de embolado (6 pares en total) utilizando el modelo farmacológico novedoso.

5 2.5 Curva de muestras

Véase la Fig. 3

2.6 Resultados

Inserción de pares de combinaciones del dispositivo con la ec. (0,57).

Combinación de dispositivos		1 & 2	1 & 4	1 & 3	2 & 4	2 & 3	4 & 3
GFR / VP	[1 / min]	0,12	0,14	0,11	0,10	0,12	0,13

- 10 El animal (rata sana SD) alcanzó un peso corporal de $m = 309$ g. Con un volumen de plasma por la tasa del peso corporal de $0,0412$ ml/g (R.J. Probst, J.M. Lim, D.N. Bird, G.L. Pole, A.K. Stato y J.R. Claybaug) Diferencias de género en el volumen de sangre de las ratas conscientes Sprague - Dawley. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS, 45 (2): 49, 2006) el volumen de plasma es $VP = 12,7$ ml.

Combinación de dispositivos		1 & 2	1 & 4	1 & 3	2 & 4	2 & 3	4 & 3
GFR / VP	[1 / min]	1,50	1,78	1,46	1,30	1,50	1,62

- 15 Las muestras de sangre tomadas durante el experimento de infusión constante siguiente mostraron una concentración de marcadores media de $0,03$ mg / ml. Con un marcador del flujo de masa en el animal de $0,15$ mg / min, la GFR se traduce en $GFR = 1,61$ ml / min (véase la ecuación (0,65)).

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento ejecutado por ordenador para determinar un parámetro mensurable indicativo de la función de un órgano de un sujeto, que comprende las etapas de:

- 5 a) la provisión de una primera curva de concentración - tiempo obtenida mediante la medición de manera simultánea en un líquido corporal en una primera posición, (i) la fluorescencia de fondo en al menos un primer momento y (ii) la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un segundo, un tercero, un cuarto, un quinto y un sexto momento,
- 10 b) la provisión de una segunda curva de concentración - tiempo mediante la medición de manera transcutánea en un líquido corporal en una segunda posición, (i) la fluorescencia de fondo en al menos un séptimo momento, (ii) la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momentos,
- c) la inserción de la primera y la segunda curvas de concentración - tiempo en un modelo cinético que representa al menos cuatro compartimentos de difusión, y
- d) determinando de esta manera una función de órgano de un sujeto,

15 en el que los compartimentos de difusión representan un compartimento de aplicación (H), el plasma (P), el intersticio (I), y el intersticio local (I, L), la asignación de unos parámetros ya sean globales o locales,

en el que la primera posición es diferente de la segunda posición, en el que la medición de la fluorescencia de un compuesto indicador en una primera y una segunda posiciones se lleva a cabo de manera simultánea, y en el que la concentración de dicho compuesto indicador en el momento t ($c_M(t)$) en dicho modelo cinético que representa cuatro compartimentos de difusión se describe mediante la ecuación (0,57):

$$\begin{aligned}
 c_M(t) = D^* \cdot [& (\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (\lambda_1 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2) \cdot e^{\lambda_1 \cdot t} \\
 & - (\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (\lambda_2 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2) \cdot e^{\lambda_2 \cdot t} \\
 & - (\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (\lambda_3 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2) \cdot e^{\lambda_3 \cdot t}] \\
 & + E^* \cdot [\frac{(\lambda_2 - \lambda_3) \cdot (\lambda_1 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2)}{\lambda_1 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_1 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \\
 & - \frac{(\lambda_1 - \lambda_3) \cdot (\lambda_2 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2)}{\lambda_2 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_2 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t}) \\
 & - \frac{(\lambda_2 - \lambda_1) \cdot (\lambda_3 + \frac{V_P}{R_1} \cdot \lambda_1 \cdot \lambda_2)}{\lambda_3 + \frac{R_{3,L}}{V_{I,L}}} \cdot (e^{\lambda_3 \cdot t} - e^{-\frac{R_{3,L}}{V_{I,L}} \cdot t})]
 \end{aligned}$$

35 Siendo $\lambda_{1..3}$ y V_P / R_1 los parámetros globales y $R_{3,L} / V_{I,L}$, D^* , y E^* siendo los parámetros locales y siendo R_1 el indicador de la función de un órgano.

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la provisión de una primera curva de concentración - tiempo en la etapa a) es la obtención de una primera curva de concentración - tiempo de la medición de manera transcutánea en un líquido corporal en una primera posición (i) de la fluorescencia de fondo en al menos un primer momento y (ii) la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un segundo, un tercero, un cuarto, un quinto, y un sexto momento, y en el que la misión de una segunda curva de concentración - tiempo en la etapa b) es la obtención de una segunda curva de concentración - tiempo mediante la medición de manera transcutánea en un líquido corporal en una segunda posición (i) de la fluorescencia de fondo en al menos un séptimo momento y (ii) de la fluorescencia de un compuesto indicador en al menos un octavo, un noveno, un décimo, un undécimo y un duodécimo momentos.

- 3.- El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho modelo cinético es un modelo cinético que representa cuatro compartimentos de difusión.
- 4.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la función de órgano es la tasa de filtración globemular (GFR).
- 5 5.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el resultado de dicha inserción es la GFR por volumen de plasma de dicho sujeto.
- 6.- El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el valor numérico asignado al volumen de plasma total de dicho sujeto se determina a partir de la masa corporal de dicho sujeto.
- 10 7.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además la etapa de administrar un compuesto indicador a dicho sujeto, en el que dicha administración de un compuesto indicador es precedida por el primero y el séptimo momentos.
- 8.-- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que al menos el segundo y el octavo momento se producen como mucho dos horas después de la administración de dicho compuesto indicador.
- 15 9.- El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto indicador comprende un compuesto fluorescente de bajo peso molecular unido de manera covalente a un compuesto hidrófilo, en el que la parte hidrófila es, de modo preferente, seleccionada entre la lista que consiste en oligosacáridos y polisacáridos, oligoalcoholes y poligoalcoholes y oligoéteres y poliéteres.
- 10.- Un programa de ordenador, en el que el programa de ordenador está adaptado para realizar el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, mientras que el programa es ejecutado en un ordenador.
- 20 11.- Un ordenador o red de ordenadores que comprende al menos un procesador, en el que el ordenador o la red de ordenadores está adaptado para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

Fig. 1A

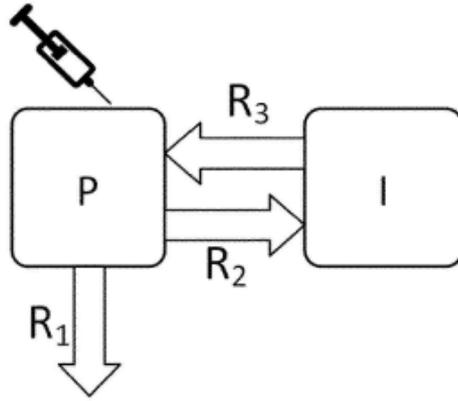


Fig. 1B

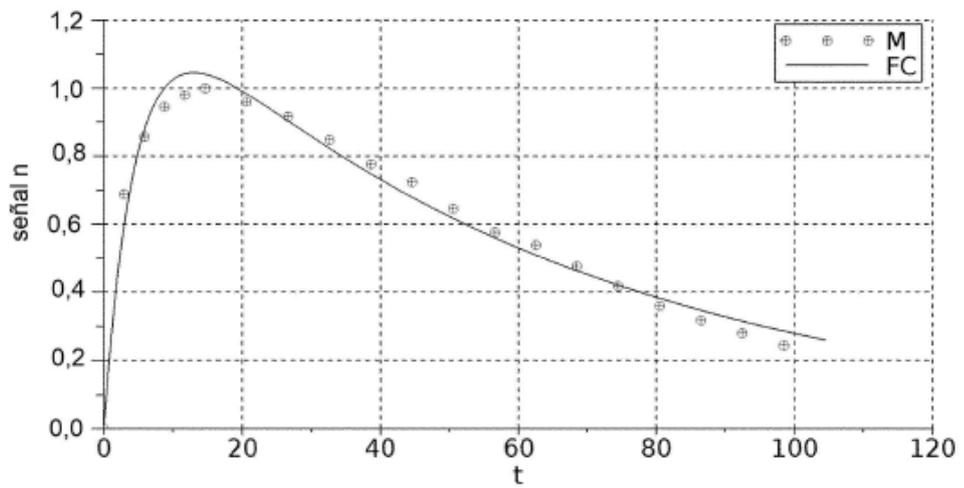


Fig. 2A

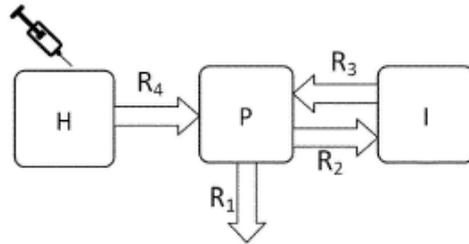


Fig. 2B

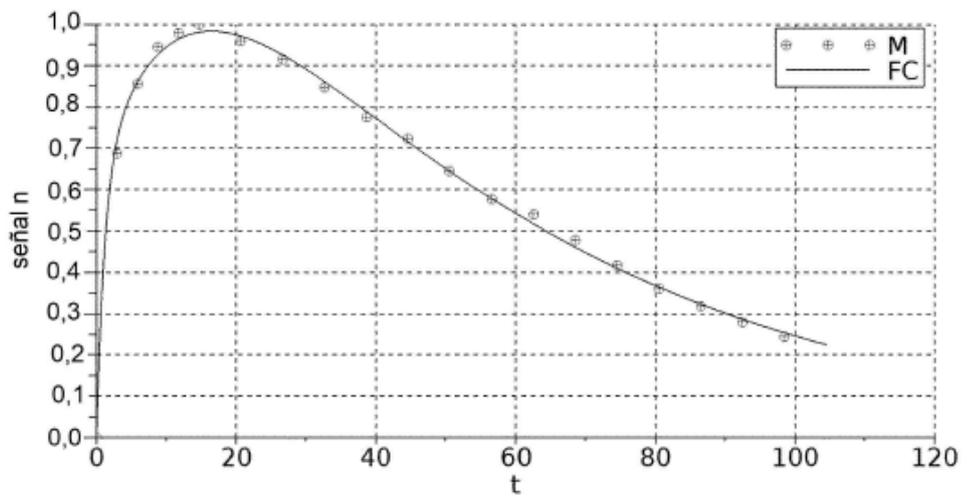


Fig. 3A

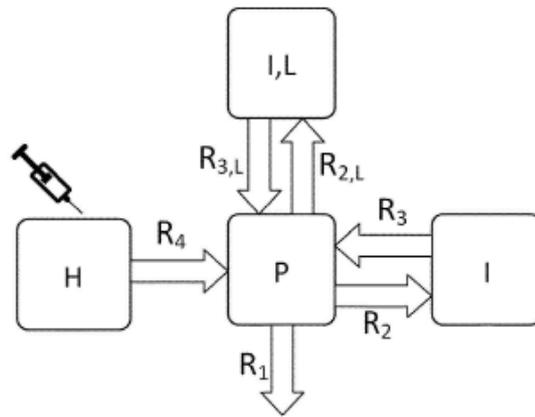


Fig. 3B

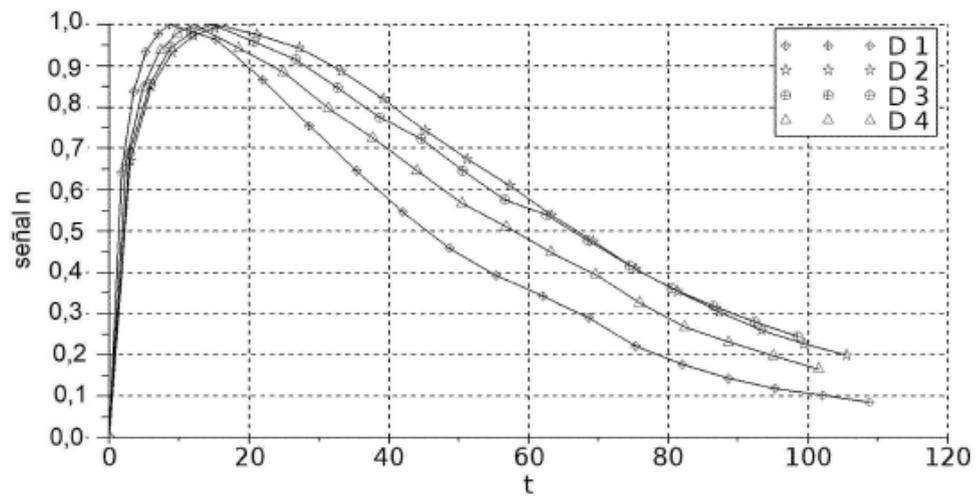


Fig. 3C

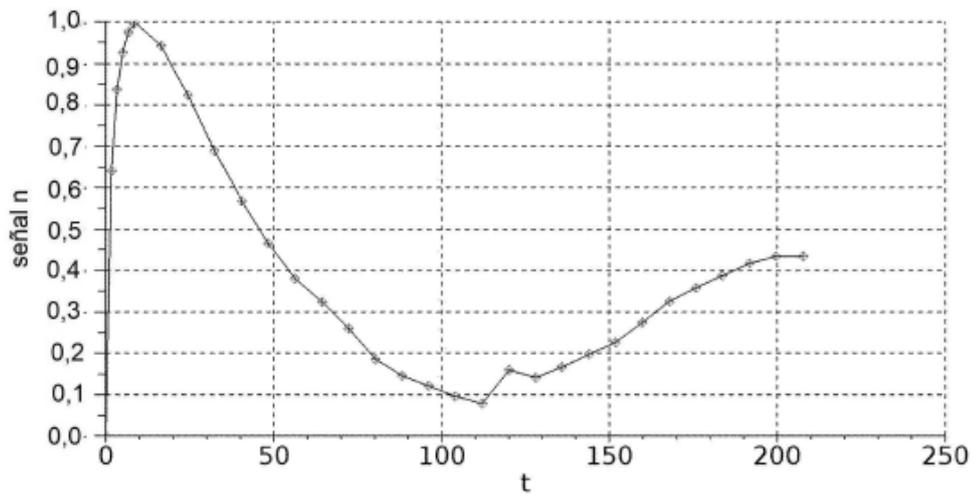


Fig. 4

