



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 315 246**

(51) Int. Cl.:

A61B 5/05 (2006.01)

A61B 17/52 (2006.01)

H01F 7/02 (2006.01)

A61B 5/055 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

G01R 33/341 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **00989577 .2**

(96) Fecha de presentación : **28.12.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1241985**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.09.2002**

(54) Título: **Método y aparato para análisis no invasivo de glucosa en sangre.**

(30) Prioridad: **28.12.1999 US 173240 P**
20.09.2000 US 234002 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

(73) Titular/es: **Pindi Products, Inc.**
500 Winchester Drive
Reno, Nevada 89506, US

(72) Inventor/es: **Fuller, Milton, E.**

(74) Agente: **Izquierdo Faces, José**

ES 2 315 246 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

Método y aparato para análisis no invasivo de glucosa en sangre.

5 Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica prioridad para la solicitud de patente U.S provisional co-pendiente con número de serie 60/173,240, presentada el 8 de diciembre de 1999, y la solicitud de patente U.S provisional co-pendiente con número de serie 60/234,002, presentada el 20 de septiembre del 2000.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un aparato para pruebas y controles no invasivos de moléculas biológicas como glucosa.

15 Contexto de la invención

La Diabetes mellitus es una condición médica en la cual el cuerpo no produce de manera adecuada la cantidad o cualidad de insulina necesaria para mantener los niveles normales de glucosa en la sangre que circula. Los dos tipos más comunes de diabetes son el tipo I, conocido como Diabetes Mellitus Dependiente de Insulina (DMID), que supone el 5-10% de todos los casos, y el tipo II o Diabetes Mellitus No Dependiente de Insulina (DMNID), que supone el 90-95% de todos los casos. El DMID se da en la infancia, y aquellos que sufren esta enfermedad precisan dosis de insulina a lo largo de todas sus vidas. DMNID generalmente se da en adultos y, a pesar de que precisan insulina, la enfermedad puede controlarse con medicación oral, pérdida de peso, una dieta nutritiva y un programa de ejercicio regular.

La diabetes afecta a aproximadamente 16 millones de personas en Estados Unidos y a más de 100 millones de personas en todo el mundo. La diabetes puede dar lugar a severas complicaciones en la salud asociadas con los efectos acumulados de control en sangre de poca glucosa, incluyendo ceguera, fallo renal, fallo en el corazón, y neuropatías periféricas asociadas con dolor en extremidades, mala circulación, gangrena y posterior amputación (Davidson, Diabetes Mellitus - Diagnosis and Treatment, 3ª edición, Churchill Livingstone, New York, 1991). Como resultado, un autocontrol frecuente de glucosa en sangre es crucial para un tratamiento efectivo y para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la diabetes.

Las medidas actuales de glucosas se realizan pinchando un dedo y extrayendo una gota de sangre, que se aplica un test en formato tira, provocando una reacción en color entre la glucosa en sangre y las sustancias químicas en la tira del test que pueden analizarse mediante un metro (glucómetro) óptico para dar una lectura numérica de glucosa. Sin embargo, las actuales pruebas de glucosa son dolorosas, interrumpen la vida diaria, y pueden resultar difíciles de llevar a cabo en pacientes diabéticos a largo plazo debido a las callosidades en los dedos y la mala circulación. Como resultado, el paciente diabético medio controla sus niveles de glucosa dos veces al día, mucho menos que lo recomendado, es decir, 4-7 veces al día, lo que da lugar a un mal control de glucosa en sangre.

Un método no invasivo de control de glucosa que sea rápido, indoloro y cómodo podría proporcionar un control adecuado y reducir en gran medida las complicaciones que comúnmente se observan en pacientes con diabetes y como consecuencia reducir los costos en cuidado de salud.

Se han propuesto varios tipos de técnicas no invasivas para control de glucosa. Estas técnicas miden los niveles de glucosa en sangre, fluido intersticial, fluidos oculares y sudor e incluyen microdiálisis, extracción de mecha, sustancias electroquímicas implantadas o sensores fluorescentes competitivos, técnicas de extracción de fluidos (iontoforesis, succión en piel y técnicas de efusión para succión) y técnicas ópticas, como espectroscopia de infrarrojo cercano, espectroscopia de infrarrojo, espectroscopia Raman, espectroscopia fotoacústica, cambios de dispersión y polarización.

En la actualidad, los métodos no invasivos estudiados de manera más activa para medición de glucosa en sangre son las técnicas ópticas. Todas se encuentran limitadas por radios bajos señal-a-ruido y a una pobre reproducibilidad. La instrumentación actual carece de especificidad debido a la sustancial interferencia química y física.

Varios pacientes han tratado el uso de campos magnéticos para la detección no invasiva de ciertas sustancias en los sistemas del cuerpo humano. En resonancia magnética nuclear (RMN), por ejemplo, se han empleado imanes permanentes para crear un primer o un influyente campo magnético para alinear los protones de hidrógeno inicialmente orientados arbitrariamente en los núcleos de una sustancia en la muestra a ser testada. Se aplica un segundo campo de energía para aumentar el nivel de energía de los núcleos. Cuando se deja que el segundo campo de energía se desplome, los núcleos vuelven a su estado original y no alineado, liberando energía que se detecta y analiza en la forma de una imagen o espectro. Dichos espectros son característicos de sustancias individuales. Como resultado, RMN puede emplearse para establecer la presencia e identidad de tales sustancias y las concentraciones en las cuales dichas sustancias se encuentran presentes.

ES 2 315 246 T3

La Patente Francesa N° 2,562,785 (Jeandey *et al.*) describe un sistema permanente de imanes para un diagnóstico médico mediante imágenes con RMN usando piezas de polos separadas y construyendo imanes permanentes amontonados para formar un área abierta de examen y bobinas electromagnéticas para ajustar el campo magnético resultante.

5 La Patente Japonesa N° 56-14145 (Nipón Denshi K.K) describe una disposición de imanes permanentes sujetos en el interior de un cilindro. Se coloca un espaciador en el interior del cilindro y encajonadas en el espaciador se encuentran un par de piezas de polo cilíndricas que han levantado porciones centrales que se extienden en el hueco de aire entre las piezas del polo y desde las cuales el flujo operativo fluye.

10 La Solicitud de Patente Europea EP 0350 546 y las Patentes de Estados Unidos N° 4,875 y 5,072,732 (Rappaport *et al.*) describen aparatos de resonancia magnética nuclear para pruebas no invasivas de glucosa en sangre que incluyen un par de imanes permanentes de polarización opuesta, un aparato con bobina superficial montado adyacente a los imanes de polarización, y un circuito electrónico controlado por un microprocesador. El microprocesador activa un generador RF y un puerto activado cíclicamente, que impulsa la bobina superficial. La bobina superficial aplica un
15 segundo campo magnético, aumentando el estado de energía de las moléculas de glucosa en un dedo del paciente y alineando sus núcleos. A continuación, el microprocesador desactiva el generador RF, permitiendo que los núcleos (dipolos) descansen y vuelvan a su alineación original, liberando energía que es detectada por la bobina superficial y analizada por el microprocesador. El proceso se repite con una muestra estándar y los resultados con el dedo del paciente se comparan con los resultados obtenidos con la muestra estándar para determinar la concentración de glucosa
20 en el paciente.

Resumen de la invención

He descubierto un amplificador nuevo para la transmisión sustancialmente libre de ruidos de una señal RF. Dicho
25 amplificador tiene muchas aplicaciones, incluyendo su uso en aparatos para la detección o cuantificación de un analito en una muestra, como un aparato para pruebas no invasivas de glucosa en pacientes diabéticos.

De acuerdo con la invención, se proporciona un aparato tal y como se reivindica en la reivindicación 1 de aquí en lo sucesivo.

30 Los imanes son preferentemente imanes de elevada potencia Gauss de grado 26 a grado 60, incluyendo pero sin limitar los imanes NdFeB. Tal y como se describe a continuación, los imanes permanentes de grado 36 a 41 se han empleado en aparatos para la detección de glucosa en una muestra biológica. Para uso en dichos aparatos, el nodo de transmisión y el nodo de reflexión se encuentran preferentemente cercanos en proximidad a los del los imanes
35 para mejorar la señal Rf recibida por el nodo de reflexión. Una barrera magnéticamente permeable y eléctricamente aislante se coloca opcionalmente entre cada nodo y dicho imán en cercana proximidad para evitar el contacto entre los nodos y los imanes. Se ha empleado de manera exitosa una fuente Rf que produce una señal Rf con una frecuencia de aproximadamente 2 GHz a aproximadamente 3 GHz en aparatos para la detección de glucosa, a pesar de que otras frecuencias o un amplio espectro de frecuencias pueden emplearse para otros fines. Con el fin de analizar la señal Rf
40 recibida por el nodo de reflexión, dicho aparato puede incluir además un analizador conectado al nodo de transmisión y al nodo de reflexión.

Una realización del aparato se emplea como un aparato para la detección o cuantificación de un analito en una muestra, como, por ejemplo, una muestra biológica como un fluido corporal, tejido, o parte del cuerpo (por ejemplo, un dedo). Para tales propósitos, el aparato descrito anteriormente incluye un analizador.

Dicho aparato puede emplearse, por ejemplo, para la detección de una molécula biológica, como glucosa, moléculas acuosas de proteínas y macromoléculas (por ejemplo, hemoglobinas, partículas de virus, etc.), en una muestra.

50 De acuerdo con otra realización de la invención, se proporcionan métodos para detectar un analito en una muestra tal y como se reivindica en la reivindicación 15 de ahora en adelante.

Con el fin de cuantificar la concentración de analito en la muestra, el método incluye además (d) determinar la reducción de la amplitud de la señal Rf en la frecuencia que es característica de la presencia del analito, y (e)
55 determinar la concentración del analito en base a dicha reducción de la amplitud.

Lo anterior y otras características y ventajas de la invención resultarán más aparentes a partir de la siguiente descripción detallada y de los dibujos acompañantes.

60 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un dibujo esquemático de un amplificador de acuerdo con la invención, con los polos norte y sur de los imanes orientados tal y como se muestra.

65 La Figura 2 es un dibujo esquemático de una realización de un aparato no invasivo para la detección y/o cuantificación de un analito en una muestra de acuerdo con la invención, con los polos norte y sur de los imanes orientados tal y como se muestra.

La Figura 3 es una vista superior de un aparato para analizar glucosa.

La Figura 4 es una vista lateral de un aparato para analizar glucosa.

5 La Figura 5 es una vista en perspectiva de un aparato para analizar glucosa.

La Figura 6 es una vista superior de una realización alternativa del aparato para analizar glucosa, con los polos norte y sur de los imanes orientados tal y como se muestra.

10 Descripción detallada de la invención

Amplificador

He descubierto un diseño nuevo de amplificador que emplea una disposición de dos o más imanes más espaciados
15 con alta potencia gauss orientados y alineados de tal modo que crean un único campo magnético. En la Figura 1, se muestran dos imanes más espaciados con alta potencia gauss 12, 14, a pesar de que se pueden emplear más de dos imanes permanentes. Los nodos separados o nodos 20, 22 que están formados por un material efectivamente conductor se posicionan dentro del campo magnético creado por los imanes permanentes 12, 14, preferentemente entre los imanes con cada nodo 20, 22 en cercana proximidad con el respectivo imán 12, 14. En la Figura 1, se muestran dos nodos,
20 un nodo de transmisión 20 y un nodo de reflexión 22, aunque se pueden emplear múltiples nodos de transmisión y/o reflexión. Tal y como se muestra, los imanes se alinean de tal modo que los polos de los imanes son ortogonales a la alineación de los nodos 20, 22, con el polo norte 16 de un imán mirando hacia el polo sur 18 del otro imán. Las barreras 24, 26, que son permeables a los campos magnéticos pero que son eléctricamente aislantes se posicionan opcionalmente entre los imanes y las sondas para permitir que un nodo se encuentre en cercana proximidad con un
25 respectivo imán mientras evita el contacto directo. Se conecta una fuente de una señal Rf 28 a los nodos 20, 22.

Los imanes permanentes con alta potencia gauss para uso en relación con los amplificadores y el aparato de la presente invención incluyen imanes que preferentemente son entre aproximadamente 26 y aproximadamente 60 grados. La forma del imán no es de importancia fundamental. Los imanes en barra que tienen una sección transversal redonda o cuadrada han sido empleados con éxitos, por ejemplo, e imanes que tienen otras formas, como forma de
30 disco, cilíndrica, toroide, etc., también pueden emplearse. En el aparato para analizar glucosa descrito a continuación, se emplean imanes en barra neodimio-hierro-boro de grado 39H/38H que tiene sección transversal rectangular. Realizaciones alternativas emplean un imán de composición y fuerza similar que tiene sección transversal redonda con un diámetro de al menos 0.4 pulgadas y una longitud de al menos 1.125 pulgadas.

35 En el funcionamiento, el campo magnético permite una señal Rf detectable y sustancialmente libre de ruidos que es recibida por el nodo de reflexión 22 que puede analizarse por un analizador conectado al nodo de transmisión 20 y al nodo de reflexión 22 (no mostrado).

40 *Aparato para la Detección y/o Cuantificación no Invasiva de un Analito*

De acuerdo con otra realización de la invención, se facilita un aparato para la detección y/o cuantificación no invasiva de un analito en una muestra que emplea un amplificador como el descrito anteriormente. Dicho aparato 100 se muestra en la forma esquemática de la Figura 2. Los imanes permanentes espaciados con alta potencia gauss 102,
45 104 se orientan de tal modo que crean un único campo magnético. Los nodos espaciados de transmisión y reflexión 106 y 108, respectivamente, se posicionan en cercana proximidad, pero sin entraren contacto, a los imanes permanentes 102, 104 y dentro del campo magnético. Pueden emplearse múltiples nodos de transmisión y/o reflexión. Una barrera no eléctricamente conductora pero magnéticamente permeable 110, 112 separa cada nodo del imán más cercano. El espacio o hueco 114 definido entre los nodos recibe una muestra 116 que constituye un analito. Tal y como se muestra en la Figura 2, la muestra 116 puede consistir en una cubeta, un tubo para análisis u otro recipiente para sujetar un
50 fluido acuoso o no acuoso, gel, o muestra sólida, como, por ejemplo, una parte del cuerpo (por ejemplo, un dedo de la mano) o tejido de un paciente, como sangre, saliva, mucosa, lágrimas, fluido intracelular, etc., para análisis de analitos como por ejemplo, glucosa, colesterol, proteínas como hemoglobina Alc u hormonas, virus u otros analitos que sirvan como objetivo.

55 Un analizador 118 y una fuente Rf 120 están conectados a los nodos 106, 108. La fuente Rf 120 puede producir un espectro de frecuencia estrecha centrado en una frecuencia particular que se selecciona para ser apropiada para la detección de un analito en particular. Dicha frecuencia puede determinarse fácilmente mediante experimentación. De manera alternativa, la fuente Rf puede producir un espectro de amplia frecuencia con el fin de permitir la detección de múltiples analitos en una única muestra.

60 En el funcionamiento, la muestra 116 se coloca o inserta entre el nodo de transmisión 106 y el nodo de reflexión 108 para posicionarse entre y en contacto o en cercana proximidad a los nodos 106, 108. El campo magnético permite que el nodo de reflexión 108 reciba la señal Rf. El analizador 118 no recibe ninguna señal Rf en ausencia del campo magnético, tal y como puede demostrarse simplemente retirando los imanes 102, 104 del aparato 100. La fuerza de los imanes 102, 104 (tal y como se mide en unidades gauss) debe ser suficiente como para penetrar en la muestra 116 y para permitir la transmisión de una señal Rf que sea detectable por parte del analizador 118. El analizador 118 sirve como un analizador de espectro y mide la fuerza de la señal Rf (decibelios, DB) como una función de frecuencia. La

presencia del analito en la muestra analizada 116 provoca la amplitud de la señal Rf en la frecuencia de resonancia del analito que va a reducirse, y la magnitud de la reducción está relacionada con la concentración del analito en la muestra. La orientación de la muestra 116, por ejemplo, un dedo de un paciente, en el campo magnético no tiene importancia relevante.

5

Aparato para Análisis No-Invasivo de Glucosa en Sangre

Una realización del aparato 200 para análisis no invasivo de glucosa y para control de pacientes con diabetes se muestra en las Figuras 3, 4 y 5. Este aparato también puede emplearse para la detección y cuantificación de otras moléculas, como proteínas y lípidos, incluyendo, por ejemplo, hemoglobina A1c(HbA1c). Dicho aparato puede ser pequeño, de poco peso, y portátil, haciendo que sea adecuado su uso en la consulta del doctor o en casa. El aparato para análisis no-invasivo de glucosa 200 mostrado en las Figuras 3-5 incluye un cuerpo 202 hecho de un material eléctricamente no conductor como plástico (por ejemplo, plexiglás) que incluye un borde izquierdo 204, un borde derecho 206, una superficie superior 208 y una superficie inferior 210. La superficie superior 208 está formada para definir inserciones de imanes 212, 214 a lo largo del borde izquierdo 204 y del borde derecho 206 y una región alzada central 216 con una inserción del dedo generalmente semicilíndrica 218 generalmente localizada en la superficie superior de la región central 216 para recibir el dedo del paciente. El primer y segundo imán permanente que son anisotrópicos, espaciados de neodimio-hierro-boro de grado 39h/38h 220, 222 que tienen un producto de energía máxima [BH]max [MGOe] = 36.0 - 41.0 (N38H, Shin-Etsu Magnetics Inc., San Jose, CA, USA) se sitúan en la inserciones del imán 212, 214. Tal y como se muestra, los imanes 220, 222 se encuentran orientados y alineados de tal modo que el polo norte 224 del primer imán 220 mira contra el polo sur 226 del segundo imán 222 en cada lado de la región central 216. Los nodos opuestos y espaciados de transmisión o reflexión de cobre y enchapados en oro 228, 230 se extienden a lo largo de la superficie de la inserción 218 y se separan por un espacio en el aire, de tal modo que el del dedo del paciente (no mostrado) colocado en la inserción 218 entra en contacto con los nodos 228, 230. Los nodos 228, 230 se conectan a conectores coaxiales 232, 234 que se extienden a lo largo del cuerpo 202 para extenderse lejos de la superficie inferior del cuerpo 210. Un analizador de red (HP8722D, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA) (no mostrado) que incluye una fuente Rf, se conecta a los conectores 232, 234.

Con el fin de analizar los niveles de glucosa en la sangre de un paciente para diagnóstico o control de diabetes, por ejemplo, el paciente descansa su dedo en la inserción para el dedo 218 en contacto con el nodo de transmisión 228 y el nodo de reflexión 230 y en el interior del campo magnético generado por los imanes 220, 222. La salida de Rf del analizador de red 236 es una señal (onda sinusoidal) que tiene un espectro de frecuencia que oscila entre aproximadamente 2 gigahercios (GHz) y aproximadamente 3 GHz. El analizador de red 236 graba la magnitud de la señal Rf resultante (medida en decibelios, dB) como una función de energía, que a continuación se analiza para determinar la concentración de glucosa en la sangre del paciente. El cambio en la magnitud de la señal Rf en aproximadamente 2.48 GHz está relacionado con la concentración de glucosa en la muestra. Generalmente, se necesita alrededor de un segundo para una lectura de glucosa empleando el aparato 200.

La Figura 6 muestra una vista superior esquemática de una realización alternativa del aparato 300, que es generalmente similar a la mostrada en las Figuras 3-5. Los imanes permanentes en barra 302, 304 que tienen una sección transversal circular se disponen en inserciones para imanes 306, 308 en el cuerpo 310 del aparato 300. El borde inferior 312, 314 de cada imán se alinea con el borde inferior 316, 318 del nodo de transmisión 320 y del nodo de reflexión 322. Los ejes norte-sur de los imanes 302, 304 se alinean de modo ortogonal con la alineación de los nodos 306, 308 que se separan en costados opuestos de la inserción para el dedo 324. Esta disposición de los imanes con respecto a los nodos estabiliza el campo magnético y mejora la transmisión de la señal.

Análisis de Datos

Los datos resultantes pueden analizarse por medio de cualquier método conocidos para determinar los niveles de glucosa en sangre. En términos más sencillos, el aparato para analizar glucosa se emplea para analizar un grupo de no diabéticos que han ayunado durante un periodo apropiado de tiempo, generando de este modo un rango de señales con un patrón de onda estandarizada para determinar el nivel normal de sangre en una población estandarizada. A continuación, se analiza un paciente tras el mismo periodo de tiempo de ayuno y las señales del paciente con el patrón de onda se comparan con aquellas del patrón estandarizado. La comparación puede llevarse a cabo mediante una comparación visual, a pesar de que es preferible emplear análisis mediante ordenador para conseguir una mayor rapidez y fiabilidad.

Un método para analizar dicha señal es el agrupamiento difuso, que puede resumirse del siguiente modo. Los datos pre-procesados para cada espectro obtenido analizando al paciente (espectro de muestra) se transforma en un vector característico de 100 dimensiones y se escribe en un archivo. Los vectores característicos entran a continuación en el programa de agrupamiento borroso que parte los vectores en grupos, o racimos, que son similares. Para una muestra suficientemente grande de patrones espectrales (transformados en vectores característicos), el rango de niveles de glucosa estará bien representado, y cada grupo representará una parte de ese rango. Cada grupo se representa por un vector característico prototípico que se determina por el algoritmo de agrupamiento. Tras agrupar una muestra suficientemente grande, los prototipos K, o vectores característicos representativos, se emplean como estándares que deben calibrarse por los análisis acompañantes para comprobar los niveles reales de glucosa en sangre tal y como se describe a continuación. Tras la calibración, cuando se observa al paciente con el aparato de análisis de glucosa de acuerdo con la presente invención con el fin de obtener un aspecto, el espectro se procesa del mismo modo que los

espectros de la muestra y se obtiene un vector característico para el paciente. Este vector característico se emplea a continuación para derivar el nivel de azúcar en sangre del paciente.

En primer lugar, para calibrar los vectores característicos prototípicos para cada grupo o racimo de muestras, es necesario conocer el nivel real de glucosa en sangre de los pacientes de los cuales se han obtenido las muestras. Los espectros de muestra y los niveles reales de glucosa en sangre deben tomarse muy cercanos en tiempo para minimizar los cambios en los niveles de glucosa en sangre. El conjunto de todos los vectores característicos obtenidos se agrupa por medios de un algoritmo de agrupamiento difuso. Se obtiene un número K de grupos. Para cada grupo, se toma el promedio de difusión pesada modificada (MWFEV) del grupo con señal componente para obtener un prototipo, un vector característico típico, para ese grupo. Se calcula el promedio para los niveles reales de glucosa en sangre para cada paciente cuyo vector característico cae en ese grupo del mismo modo que para obtener el MWFEV del nivel de glucosa en sangre. Este nivel de glucosa en sangre MWFEV es, por lo tanto, el nivel de glucosa en sangre para cualquier paciente con aquel vector característico particular cuando se deriva del espectro del paciente. Para cada agrupamiento existe un vector característico prototípico y un nivel de glucosa en sangre que lo representa y que por lo tanto lo calibra. El conjunto de todos los vectores característicos y sus niveles asociados de glucosa en sangre se emplean para determinar el nivel de glucosa en sangre de un paciente que se analiza más tarde.

Para un paciente en cuestión, se obtiene un espectro usando el aparato para análisis de glucosa. A continuación, el espectro se transforma en un vector característico que se compara con los prototipos. Se encuentran los dos o tres prototipos más cercanos y sus niveles de glucosa en sangre y se leen a partir de la tabla de datos almacenada en el ordenador. Se supone que los tres prototipos que se encuentran más cerca del vector característico del paciente están asociados con los niveles de glucosa en sangre de g_1 , g_2 y g_3 . Suponemos además que las distancias (Euclidiana, cuadrado medio, Mahalanobis, u otras) del vector característico del paciente desde los tres vectores característicos prototípicos son d_1 , d_2 y d_3 . El nivel de glucosa en sangre del paciente se determina tomando una combinación convexa para interpolar desde los tres niveles de glucosa por medio de

$$g = \alpha g_1 + \beta g_2 + \gamma g_3 \quad (1)$$

donde

$$\alpha = d_1/(d_1 + d_2 + d_3), \quad \beta = d_2/(d_1 + d_2 + d_3), \quad \gamma = d_3/(d_1 + d_2 + d_3) \quad (2)$$

Si, por ejemplo, el vector característico del paciente está muy cerca del primer prototipo, entonces α es mayor que β o γ , de modo que la glucosa en sangre para el primer prototipo tiene mayor influencia. Este tipo de interpolación es muy precisa si los prototipos se calibran de manera exacta. Se necesitan dos prototipos.

Después, un espectro particular se convierte en un vector característico. El archivo de espectro para un paciente consiste en un depósito, seguido de 800 pares de valores (f , x) donde f es un valor de frecuencia y x es un valor de magnitud en decibelios (positivos o negativos). Los primeros 200 puntos y los últimos 200 puntos no tienen mucha importancia para el patrón, que esencialmente depende de los 400 puntos centrales. Leemos estos 400 puntos centrales y grabamos el segundo valor (x) de cada uno. A continuación, tomamos los primeros cuatro valores de decibelio grabados, quitamos el valor máximo y el valor mínimo, y calculamos la media de los dos valores restantes para obtener una representación precisa de 4-tuplas de valores. Este proceso de señal α recortada es bien conocido. Debido a que este proceso es simétrico para valores positivos y negativos, el proceso es válido para todos los puntos procesados. Después, tomamos los siguientes cuatro valores y llevamos a cabo el mismo proceso con ellos. Esto continúa hasta que los 400 valores de decibelios centrales se hayan agotado. Los 100 valores resultantes representativos tiene la misma forma que la parte central del espectro original. Esta reducción de la dimensión para los vectores característicos proporciona unos espectros compensados y aumenta la velocidad del proceso.

Los 100 valores representativos para cada espectro de muestra se guardan como un vector con 100 dimensiones para un archivo de vectores característicos, y si hay muestras Q , a continuación el archivo completo contendrá Q como vector característico. Una vez que el archivo se ha completado, lo procesamos con el algoritmo de agrupamiento difuso para agrupar los vectores característicos en un número K de grupos que es natural (los vectores característicos en el grupo $eRfh$ son más parecidos en el sentido que la distancia entre ellos es relativamente pequeña en comparación con los vectores característicos en otros grupos).

Una versión simple de este método es emplear cada vector característico y nivel real de glucosa en sangre como un agrupamiento singleton (instancia única). Por lo tanto, grabamos los vectores característicos para un sustancial número de pacientes junto con sus niveles reales de glucosa en sangre determinados a partir de los análisis sanguíneos. Cuando un paciente es analizado con un aparato de análisis de glucosa de acuerdo con la presente invención, el espectro resultante se convierte en un vector característico. Los vectores característicos más similares de la base de datos almacenada de los vectores característicos del caso y recuperados junto con sus niveles actuales de glucosa en sangre. Si hay vectores característicos en el caso similares a k , las distancias entre el vector característico del paciente y los vectores característicos representados por d_k , y los coeficientes de α_k se computan tal y como se describe en la ecuación (2). El nivel de glucosa en sangre para el paciente se determina el coeficiente de ponderación difuso de la ecuación (1). Cuanto más grande sea la base de casos de vectores característicos almacenados, mayor será la

ES 2 315 246 T3

exactitud en la interpolación. En esta técnica sencilla, burlamos la necesidad de calibrar los prototipos difusos para cada agrupamiento de vectores característicos.

5 Tras haber ilustrado y descrito los principios de la presente invención, resultará aparente para expertos en la técnica que la invención puede modificarse en disposición y detalle sin partir de tales principios. Reivindico todas estas modificaciones que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (100) para detectar o cuantificar un analito en una muestra (116), que consiste en:

- (a) un conjunto de imanes permanentes espaciados (102, 104) que generan un campo magnético que mejora una señal Rf que pasa a través de la muestra.
- (b) al menos un nodo de transmisión (106), y al menos un nodo de reflexión (108) separado del nodo de transmisión por un hueco (114) que existe entre ellos en el cual se posiciona la muestra, que se disponen en el interior de un campo magnético, estando formados el nodo de transmisión y el nodo de reflexión por un material eléctricamente conductor;
- (c) una fuente (120) que genera la señal Rf que tiene un espectro seleccionado de frecuencia que se conecta al nodo de transmisión y al nodo de reflexión, siendo el nodo de transmisión el que transmite la señal Rf a través de la muestra para la detección por parte del nodo de reflexión; y
- (d) un analizador (118) conectado al nodo de transmisión y al nodo de reflexión para analizar la señal Rf transmitida a través de la muestra, mejorada por el campo magnético, y detectada por el nodo de reflexión para detectar una cantidad de analito en la muestra.

2. El aparato (100) de la reivindicación 1 donde los imanes permanentes (102, 104) son respectivamente imanes de 26 a 60 grados.

3. El aparato (100) de la reivindicación 2 donde los imanes permanentes (102, 104) son respectivamente de 36 a 41 grados.

4. El aparato (100) de la reivindicación 1 donde los imanes permanentes (102, 104) son respectivamente imanes NdFeB.

5. El aparato (100) de la reivindicación 1 donde el nodo de transmisión (106) y el nodo de reflexión (108) están respectivamente en cercana proximidad a uno de los imanes (102, 104).

6. El aparato (100) de la reivindicación 5 que comprende una barrera magnéticamente permeable y eléctricamente aislante (110, 112) dispuesta entre cada nodo (106, 108) y dicho imán (102, 104) en cercana proximidad al mismo para evitar contacto entre ellos.

7. El aparato (100) de la reivindicación 1 donde la fuente (120) produce una señal Rf que tiene una frecuencia de aproximadamente 2 GHz a 3 GHz.

8. El aparato (100) de la reivindicación 1 donde el analizador (118) detecta un cambio en una magnitud de al menos una frecuencia característica en el espectro de frecuencia seleccionada para detectar o cuantificar el analito en la muestra.

9. El aparato (100) de la reivindicación 1 donde la muestra (116) es una muestra biológica.

10. El aparato (100) de la reivindicación 9 donde la muestra (116) es un fluido corporal, tejido, o parte del cuerpo.

11. El aparato (100) de la reivindicación 10 donde de la muestra (116) es un dedo de la mano.

12. El aparato (100) de la reivindicación 1 donde el analito es una molécula biológica.

13. El aparato (100) de la reivindicación 12 donde el analito es un nivel de concentración de glucosa.

14. Un método para detectar un analito en una muestra (116) que consiste en:

- (a) proporcionar un aparato (100) formado por (i) un conjunto de imanes permanentes espaciados (102, 104) que generan un campo magnético que mejora la señal Rf que pasa a través de la muestra; (ii) al menos un nodo de transmisión (106), y al menos un nodo de reflexión (108) separados por un hueco (114) que existe entre ellos, que se disponen en el interior del campo magnético, estando formados el nodo de transmisión y el nodo de reflexión por un material eléctricamente conductor (110, 112); (iii) una fuente (120) que genera una señal Rf que tiene una amplitud en una frecuencia característica en el espectro de frecuencia seleccionada que se conecta al nodo de transmisión y al nodo de reflexión; y (iv) un analizador (118) conectado al nodo de transmisión y al nodo de reflexión;
- (b) disponer una muestra formada por el analito en el hueco entre el nodo de transmisión y al nodo de reflexión;

ES 2 315 246 T3

- (c) detectar un cambio en la amplitud de la señal Rf en una frecuencia característica en el nodo de reflexión con el analizador, siendo el cambio en la amplitud característico del analito.

5 15. El método de la reivindicación 14 donde el cambio en la amplitud es una reducción, y que además comprende (i) determinar la reducción de la amplitud de la señal Rf en la frecuencia característica que es característica del analito, y (ii) determinar una concentración del analito en base a la reducción de la amplitud de la señal Rf en la frecuencia característica.

10 16. El método de la reivindicación 14 o reivindicación 15, donde el paso de proporcionar el aparato incluye proporcionar un aparato en el cual el hueco (114) se configura de tal modo que la señal Rf es detectable por el analizador cuando la muestra se coloca en el hueco.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

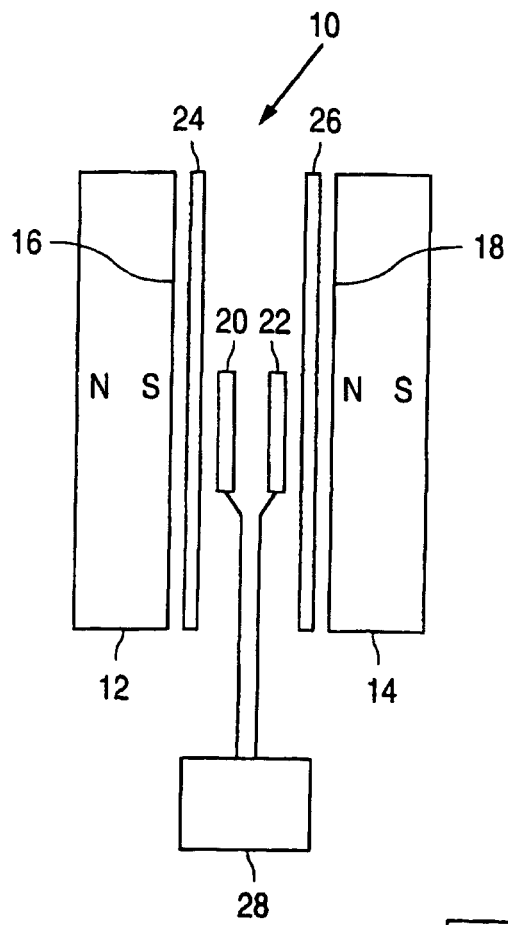
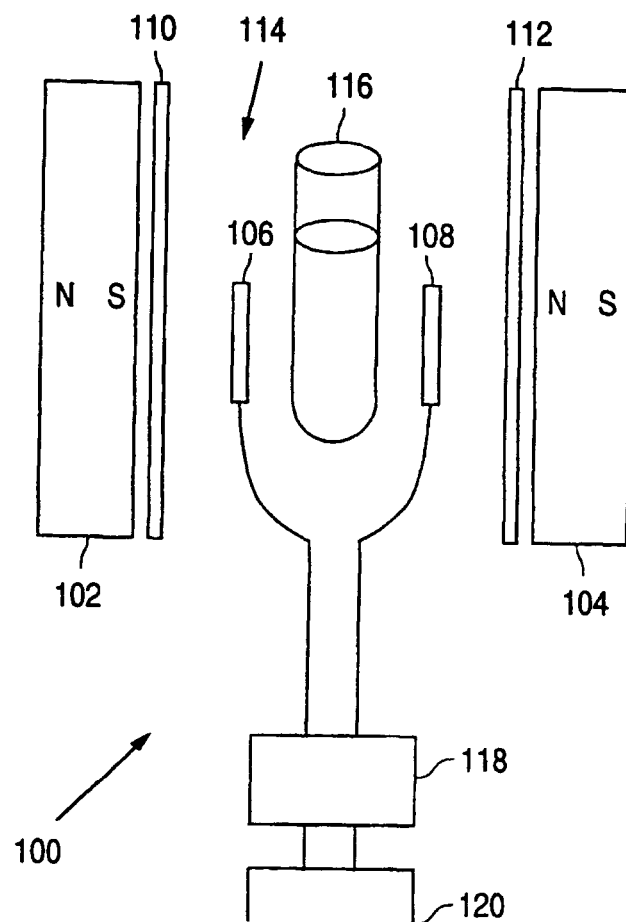


FIG.1

FIG.2



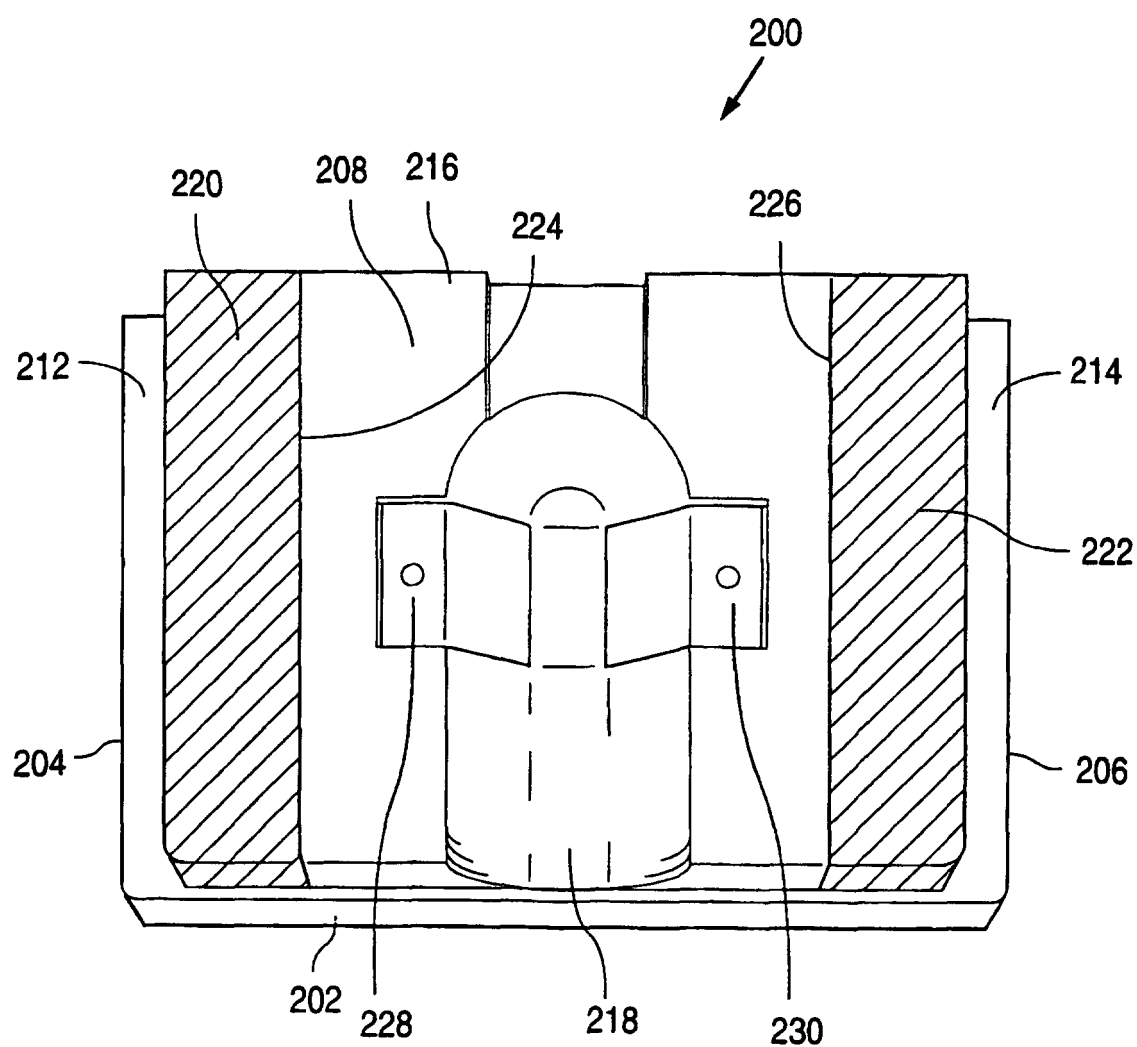


FIG.3

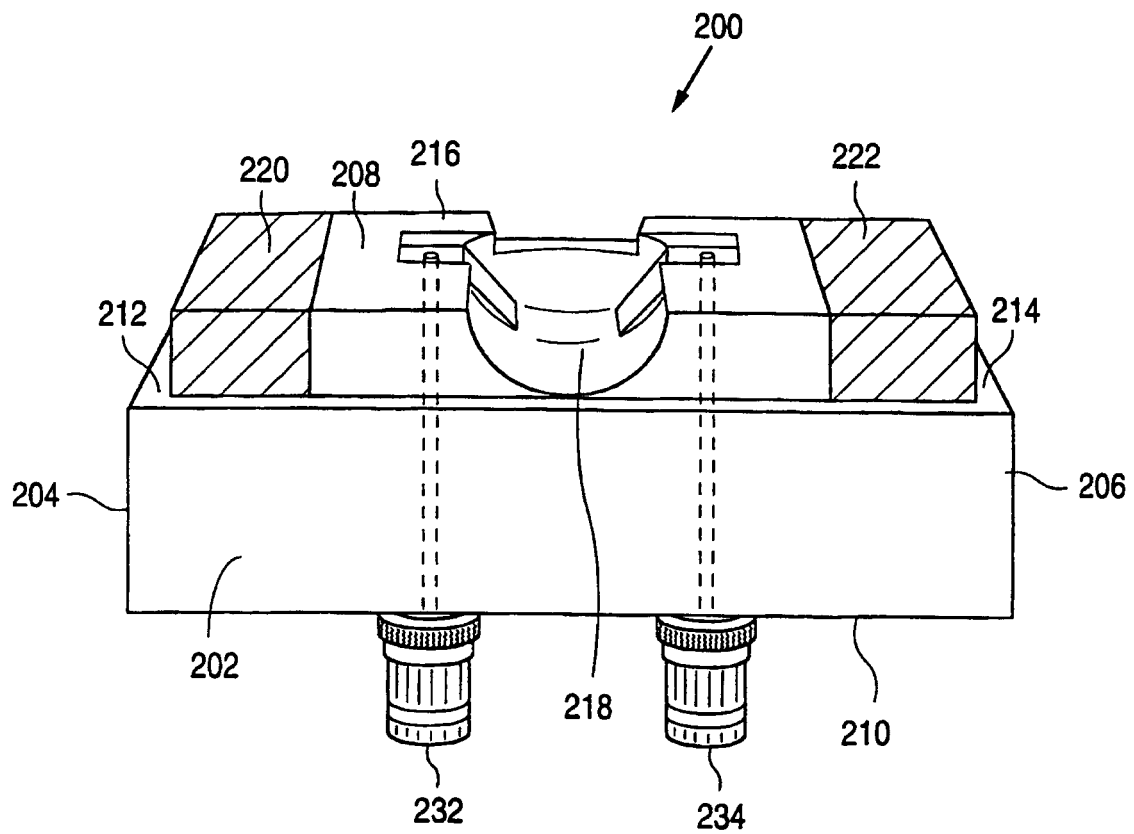


FIG. 4

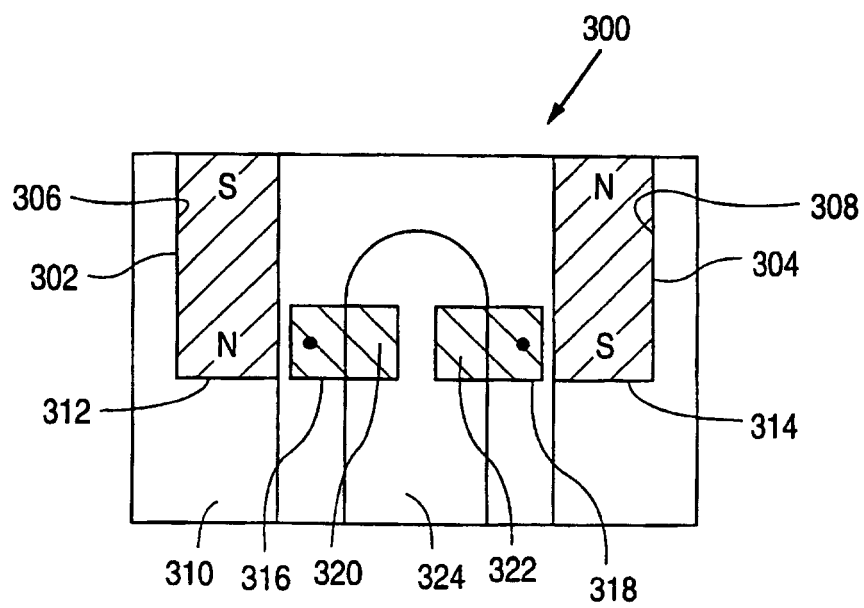


FIG. 6

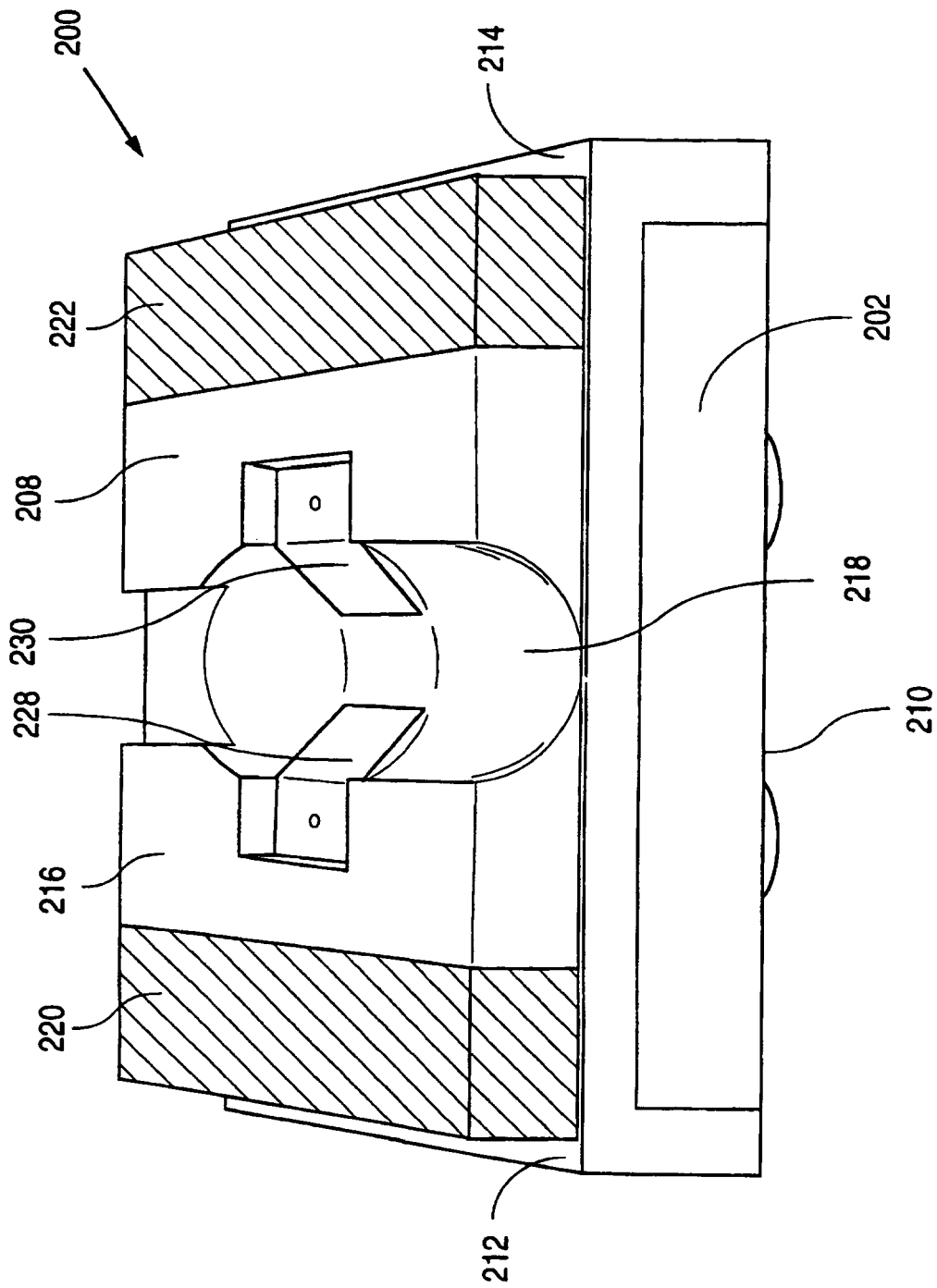


FIG. 5