



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 316 506**

51 Int. Cl.:
G06F 19/00 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61M 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02017012 .2**
96 Fecha de presentación : **27.07.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1281351**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

54 Título: **Sistema de gestión de la diabetes.**

30 Prioridad: **31.07.2001 US 918623**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Galley, Paul J.;**
Thukral, Ajay;
Chittajallu, Siva K. y
Weinert, Stefan

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 316 506 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

Sistema de gestión de la diabetes.

5 Sector técnico al que pertenece la invención

La presente invención hace referencia a un sistema de gestión de la diabetes. Más particularmente la presente invención hace referencia a un sistema automatizado para determinar el momento y cantidad de insulina a administrar a un sujeto en el tratamiento de la diabetes.

10 Antecedentes y resumen de la invención

Típicamente, el tratamiento con insulina se basa en una serie de reglas en las que se emplean las mediciones periódicas de glucosa para realizar recomendaciones sobre insulina para controlar los niveles de glucosa. Estas reglas se basan en estimaciones de la respuesta de un sujeto concreto a carbohidratos, insulina y ejercicio. En la práctica, estas reglas se utilizan para ofrecer un tratamiento inicial. A continuación, el sujeto individualiza el tratamiento con la ayuda de un profesional de la salud analizando los resultados glucémicos obtenidos hasta el momento. Estos datos se presentan en forma de registro escrito o electrónico mantenido por el sujeto, referente a ejercicio, consumo de alimentos, dosis de insulina y mediciones de glucosa. Las reglas se aplican para la administración de insulina y/o carbohidratos basadas en la experiencia y en los valores anómalos de glucosa. En general las reglas se actualizan cuando el tratamiento provoca un deterioro del control de la glucemia.

Se han desarrollado sistemas electrónicos para la gestión de la diabetes para ayudar a los sujetos en la implementación de los regímenes de administración de insulina. Ver, por ejemplo, patentes U.S. números 5,019,974; 4,731,726; 5,822,715; 5,840,020, 5,997,475. Ver también las patentes, EP 1 102 194 A2, WO 0074753; WO 0018293.

De acuerdo con la presente invención, se da a conocer un sistema para proporcionar control glucémico a un sujeto. El sistema comprende una unidad de administración de insulina, un sensor de glucosa y una unidad de control. La unidad de control incluye una unidad de procesador que recibe las lecturas de valores de glucosa del sensor de glucosa, ejecuta un algoritmo retroalimentado que predice un valor de glucosa en un determinado momento en el futuro, compara el valor de glucosa predicho con un intervalo de valores de glucosa predeterminado, y determina una cantidad de insulina correctiva a administrar cuando el valor de glucosa predicho queda por fuera del intervalo de valores de glucosa predeterminado, de manera que el algoritmo retroalimentado anticipa los efectos futuros de la insulina que se ha administrado previamente al paciente, en la que el algoritmo retroalimentado excluye los equivalentes de insulina para comidas y ejercicio en la predicción de un valor de glucosa en un determinado momento en el futuro. La unidad de control también incluye una unidad de comunicación que transmite la cantidad correctiva a la unidad de administración. En al menos una realización, se da a conocer un modelo predictivo que está basado en la siguiente ecuación: $\Delta G = -(\text{InsuRemTot} - \text{ReqBasal}) * \text{sensibilidad}$, en la que ΔG = cambio futuro en el nivel de glucosa en un momento predeterminado, InsuRemTot = cantidad de insulina remanente en el sistema del sujeto en el momento actual, BasalReq = cantidad de insulina que se estima que el sujeto necesitará en el momento predeterminado, y sensibilidad = sensibilidad a la insulina.

Adicionalmente, se da a conocer un sistema para proporcionar control glucémico a un sujeto. El sistema comprende un sensor conformado para realizar una medición de glucosa de un sujeto, una unidad de control que incluye una unidad de procesador que está conformada para aceptar datos del sujeto sobre sensibilidad a la insulina y tasa basal, para ejecutar un algoritmo que genera un valor previsto del nivel de glucosa del sujeto en un momento predeterminado en el futuro basado en la medición de glucosa del sensor y en los datos, y para computar una acción correctiva cuando el valor previsto queda fuera de un intervalo de valores predeterminado. El sistema también incluye una unidad de administración de insulina en comunicación con la unidad de control. La unidad de administración está conformada para administrar de forma automática una dosis de insulina al sujeto basada en la acción correctiva computada de la unidad de control.

Más adicionalmente, se da a conocer un método para proporcionar control glucémico a un sujeto. El método comprende las etapas de determinar un valor de glucosa de un sujeto e introducir el valor de glucosa en al menos un procesador. El al menos un procesador está conformado para ejecutar al menos un algoritmo que anticipa los efectos futuros de la insulina que ha sido previamente administrada al sujeto, para incorporar condicionantes en la administración de insulina y las desviaciones de glucosa, y para determinar una cantidad correctiva de insulina a administrar cuando el valor previsto de glucosa queda fuera de un intervalo de valores de glucosa predeterminado. A continuación, la dosis de insulina deseada se administra de forma automática al sujeto y se repiten las dos etapas de determinación e introducción de datos.

Además, se da a conocer un sistema para proporcionar control glucémico a un sujeto. El sistema comprende medios para suministrar insulina a un sujeto, medios para determinar un valor de glucosa en un sujeto, y una unidad de control que incluye una unidad de procesador que está conformada para comparar el valor de glucosa con un intervalo de valores de glucosa predeterminado. La unidad de procesador también está conformada para determinar una cantidad correctiva de insulina a administrar cuando el valor previsto de glucosa queda por fuera de un intervalo de valores de glucosa predeterminado y para transmitir la cantidad correctiva al medio de administración.

Además, se da a conocer un sistema para predecir un valor futuro de glucosa de un sujeto en un momento determinado. El sistema comprende una unidad de control que incluye una unidad de procesador conformada para predecir un valor futuro de glucosa con un algoritmo $\Delta G = -(\text{InsuRemTot} - \text{ReqBasal}) * \text{sensibilidad}$, en el que ΔG = cambio futuro en los niveles de glucosa en un momento predeterminado, InsuRemTot = cantidad de insulina remanente en el sistema del sujeto en el momento actual, y ReqBasal = cantidad de insulina que se estima que el sujeto necesitará para mantener el nivel actual de glucosa, y sensibilidad = sensibilidad a la insulina.

Más adicionalmente se da a conocer un sistema para recomendar una dosis de insulina que compensa las comidas de un sujeto. El sistema comprende una unidad de control que incluye una unidad de procesador conformada para compensar las comidas con un algoritmo reactivo: $\text{Dosis} = \text{carbohidratos} * \text{relación insulina-carbohidratos} * \alpha_{\text{tipo de comida}} - \text{intercepción}$, en el que Dosis = dosis de insulina, carbohidratos = gramos de carbohidratos, relación insulina-carbohidratos = relación insulina respecto a carbohidratos, $\alpha_{\text{tipo de comida}}$ = factor de proporcionalidad dependiente del tipo de comida e intercepción = intercepción para permitir un ajuste lineal del tamaño de las comidas.

Las características adicionales de la presente invención serán evidentes a aquellos expertos en la técnica teniendo en cuenta la descripción detallada siguiente de la realización preferente que ejemplifica el mejor modo de llevar a cabo la invención.

Breve descripción de los dibujos

La descripción detallada hace referencia de forma particular a las figuras acompañantes, en las cuales:

La Figura 1 es un esquema del sistema de la presente invención.

La Figura 2 es un gráfico que muestra un ejemplo de un trazado de niveles de glucosa durante 24 horas de un día control con actividad limitada y tres comidas.

La Figura 3 es un gráfico de la concentración de glucosa de 22 sujetos durante un día en el que la cantidad de insulina de cada comida se computó a partir de la relación insulina-carbohidratos de los sujetos.

La Figura 4 es un gráfico que muestra la concentración de glucosa de 12 sujetos durante un día (total de 30 experimentos), en el que la cantidad de insulina administrada en cada comida se computó mediante el algoritmo de entrada manual de los gramos de carbohidratos (para comidas con un 60% de las calorías provenientes de carbohidratos).

La Figura 5 es un esquema del sistema que utiliza el algoritmo reactivo.

La Figura 6 es un gráfico que muestra un perfil asumido del efecto de la insulina en un sujeto a efectos de un algoritmo empírico.

La Figura 7 es un esquema de una parte del sistema de la Figura 5.

La Figura 8 es un esquema de una parte del sistema de la Figura 5.

Descripción detallada de los dibujos

Un sujeto con diabetes se enfrenta con decisiones terapéuticas continuadas para gestionar su enfermedad de forma efectiva. Esta gestión requiere comprender la respuesta del sujeto a comidas, ejercicio, insulina, estrés, alcohol, medicaciones, hormonas, enfermedades y a una serie de otros factores que interactúan de formas complejas. La gestión requiere cálculos complejos, mediciones de glucosa e inyecciones de insulina.

En un esfuerzo para gestionar la enfermedad, los individuos pueden elegir realizar una transición desde la medición de glucosa puntual múltiple diaria a la monitorización continua de glucosa. El sistema de la presente invención incorpora algoritmos con retroalimentación continua para el control glucémico que permite la gestión mediante monitorización continua. Una realización de la presente invención comprende la monitorización de glucosa subcutánea y la administración subcutánea de insulina de acción rápida (por ejemplo HUMALOG®, Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN o NOVORAPID®, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca). De forma adicional a las variaciones dependientes del tiempo de las condiciones fisiológicas, el algoritmo de control compensa los retrasos en la parte de la medición (desfases relacionados con aspectos físicos o tecnológicos y desfases fisiológicos entre el espacio subcutáneo y la sangre) así como en la parte de la administración (retraso en la acción de la insulina debido a su administración periférica). Para conseguir un control glucémico aceptable, especialmente ante las alteraciones debidas a las comidas y la actividad física, se utiliza un ajuste de la dosis de insulina basado en los datos retroalimentados en un algoritmo retroalimentado. Además, se notifica un algoritmo reactivo para las comidas pendientes por adelantado y esta notificación incluye generalmente información sobre el tamaño (cantidad de carbohidratos) y tipo de comida (velocidad relativa de la comida) que se va a tomar.

Por tanto, el sistema de la presente invención permite al individuo gestionar su diabetes con la mínima intervención con un control glucémico próximo a la normalidad. El sistema utiliza información cualitativa y cuantitativa referente a valores de glucosa intersticial y de insulina administrada para determinar el momento de administración y la cantidad

de insulina a administrar, y preferentemente recomendaciones sobre la ingesta de carbohidratos. De acuerdo con la presente invención, el sistema también puede utilizar información adicional tal como comidas, ejercicio, estrés, enfermedad y consumo de alcohol. En las realizaciones preferentes, el sistema de la presente invención analiza los datos del pasado para realizar modificaciones del tratamiento actual.

El sistema (10) de acuerdo con la presente invención comprende una unidad de administración de insulina (12), un sensor de glucosa (16) y una unidad de control (14). Ver la Figura 1. La concentración de glucosa intersticial en un paciente diabético se modifica debido a influencias externas, como ejemplos de las mismas, sin limitación, se incluyen la administración de insulina, las comidas y el ejercicio. El sensor (16) mide la glucosa e informa del valor a la unidad de control (14). La unidad de control (14) responde a los niveles de glucosa medidos determinando la cantidad adecuada de insulina a administrar para normalizar los niveles de glucosa con un intervalo objetivo predeterminado. El intervalo objetivo para la glucosa es desde aproximadamente 60 mg/dL a aproximadamente 250 mg/dL, preferentemente desde aproximadamente 80 mg/dL a aproximadamente 210 mg/dL y más preferentemente desde aproximadamente 90 mg/dL a aproximadamente 150 mg/dL. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que de acuerdo con la presente invención el intervalo objetivo puede exceder el intervalo entre aproximadamente 60 mg/dL y aproximadamente 250 mg/dL dependiendo de las necesidades individualizadas del sujeto. A continuación, la unidad de control (14) ordena a la unidad de administración (12) administrar la cantidad adecuada de insulina al sujeto.

En al menos una realización, la unidad de control (14) también almacena el algoritmo retroalimentado, el algoritmo reactivo, las concentraciones de glucosa y la cantidad de insulina administrada, así como las horas de administración en una unidad de memoria. Debe tenerse en cuenta, adicionalmente, que la unidad de memoria también puede almacenar los carbohidratos consumidos y las horas a los que fueron consumidos, así como la duración e intensidad de cualquier ejercicio realizado por el sujeto. Esta memoria está conformada con componentes de memoria, un ejemplo sin limitación de los mismos es conocido como RAM, el cual es bien conocido en la técnica previa.

El sistema de la presente invención funciona asumiendo que existe una tasa basal de insulina para un sujeto que es necesaria para mantener un nivel de glucosa (G) equilibrado con un nivel de tratamiento especificado. Se entiende que esta tasa basal puede ser un valor fijo o puede variar a lo largo del tiempo. Sobre la base de esta tasa basal, es posible seleccionar una tasa de infusión de insulina para conseguir el intervalo objetivo de nivel de glucosa deseable. El sistema de la presente invención utiliza esta tasa basal predeterminada para realizar sus recomendaciones sobre dosis de insulina para mantener el nivel de glucosa dentro del intervalo objetivo. Debe tenerse en cuenta que esta tasa basal está individualizada y puede determinarse utilizando una diversidad de métodos bien conocidos.

La unidad de administración de insulina (12) está conformada para administrar de forma automática una dosis de insulina al sujeto basada en la acción correctiva computada de la unidad de control (14). El funcionamiento de la unidad de administración (12) depende de las recomendaciones específicas del sujeto de la unidad de control (14) y se produce en un intervalo temporal o ciclo predeterminado. De acuerdo con la presente invención, debe tenerse en cuenta que la unidad (12) puede administrar dosis de insulina diferentes. Las dosis de insulina oscilan generalmente entre 0 U y aproximadamente 15 U por ciclo, basadas en las necesidades de insulina proyectadas del sujeto. Debe tenerse en cuenta que mientras estos intervalos temporales o ciclos pueden variar, ejemplos sin limitación de intervalos temporales adecuados oscilan entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 1 hora, preferentemente entre 5 minutos y aproximadamente 30 minutos, más preferentemente aproximadamente 10 minutos. La unidad de administración (12) puede ser un sistema de tipo continuo (por ejemplo una "bomba de insulina"), un sistema semicontinuo o un sistema de administración discontinuo. Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, la unidad de administración (12) puede ser una de una diversidad de unidades de administración disponibles comercialmente. Un ejemplo sin limitación de una unidad de administración semicontinua adecuada es la bomba de insulina H-Tron, disponible comercialmente de Disetronic Medical Systems, Inc., St. Paul, MN. Como ejemplos sin limitación de unidades de administración discretas se incluye el dispositivo de administración de insulina B-D® PEN, disponible comercialmente de BD, Franklin Lakes, NJ y el dispositivo Lilly Pen disponible comercialmente de Eli Lilly and Company, Indianápolis, IN.

El sensor de glucosa (16) extrae una muestra de líquido corporal de un sujeto para su análisis. El funcionamiento del sensor (16) se produce en un intervalo temporal o ciclo predeterminado. Este intervalo temporal se corresponde preferentemente con los intervalos temporales de funcionamiento de la unidad de administración (12). Durante su utilización, el sensor (16) extrae muestras de un sujeto entre aproximadamente cada minuto a aproximadamente cada hora, más preferentemente entre aproximadamente cada 5 minutos a aproximadamente cada 20 minutos, más preferentemente aproximadamente cada 10 minutos. El sensor (16) puede ser una unidad sensora de glucosa continua, una unidad sensora de glucosa semicontinua o una unidad sensora de glucosa discreta. Además, los sensores de glucosa adecuados pueden ser electroquímicos, de microdiálisis, transdérmicos o no invasivos.

Por ejemplo, son conocidos sensores de glucosa electroquímicos en los cuales la concentración de glucosa puede medirse en una muestra de sangre capilar recolectada por el sujeto de la punta del dedo y aplicada a continuación a un elemento de análisis, por ejemplo. En las patentes US números 5.288.636; 5.053.199; 5.366.609; y 4.891.319 se describe un dispositivo basado en el muestreo de sangre. Para determinar valores de glucosa también es posible implantar un sensor de medición electroquímico en el organismo (por ejemplo, intravascular, intersticial). Ver, por ejemplo, el sistema de monitorización continua de glucosa Minimed -CGMS-, disponible comercialmente de MiniMed Inc, Northridge CA.

Otra posibilidad para la determinación de valores de glucosa se basa en mediciones en líquido intersticial. Son conocidos dispositivos con los cuales pueden recolectarse pequeñas cantidades de líquido intersticial a través de una cánula y a continuación analizarse. Para realizar mediciones subcutáneas también es posible implantar catéteres miniaturizados con los cuales puede realizarse microdiálisis o ultrafiltración, de manera que pueden proporcionarse resultados a intervalos pequeños. En la patente US 5.174.291 se describe un dispositivo basado en la microdiálisis. En la patente US 4.777.953 se describe un dispositivo basado en la ultrafiltración. En la patente US 6.049.727 se da a conocer un ejemplo de sensor implantable.

Adicionalmente, de acuerdo con la presente invención, son adecuados sensores no invasivos. Ejemplos sin limitación de dichos sensores conocidos incluyen GLUCOWATCH® Biographer, disponible comercialmente de Cygnus, Inc, Redwood City, CA, así como sensores dados a conocer en las patentes US 5.730.714, 5.222.496, y 6.061.582. Debe tenerse en cuenta, de acuerdo con la presente invención, que el sensor (16) puede ser uno de una serie de sensores *in vivo* o *in vitro*. Dado que se extraen muestras de un sujeto de forma frecuente, es preferente que el sensor (16) se implante en el sujeto, como ocurre con el CGMS, tal como se ha descrito anteriormente.

El sensor (16) no produce generalmente una lectura de glucosa de forma inmediata, sino que más bien pasa un período de tiempo entre el momento en que se extrae la muestra del sujeto y el momento en que la medición de glucosa está disponible para su utilización por la unidad (14). Este retraso de tiempo puede oscilar entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 45 minutos, más típicamente entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 30 minutos, y de forma más típica, el retraso de tiempo para la medición de glucosa es entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 15 minutos. El sistema de la presente invención reconoce que existe este retraso de tiempo y la unidad de control (14) está conformada para compensar o realizar correcciones por el retraso. También debe tenerse en cuenta que puede utilizarse un sensor en el sistema de la presente invención que reduce o incluso elimina este retraso de tiempo.

La unidad de control (14) está conformada para predecir el valor actual de glucosa del sujeto basado en la lectura de glucosa retrasada, el historial de infusiones de insulina, el requerimiento basal y la sensibilidad a la insulina del sujeto. La sensibilidad a la insulina se define en la presente invención como la caída esperada en la concentración de glucosa cuando se administra 1U de insulina al sujeto. Se entiende que la sensibilidad a la insulina es individual del sujeto y que se determina durante un período de tiempo.

La unidad (14) incluye una unidad de procesador que ejecuta un algoritmo para determinar la recomendación de dosis de insulina y una unidad de comunicación que envía dicha recomendación de la unidad de procesador a la unidad de administración (12). Debe tenerse en cuenta que se incluyen como ejemplos sin limitación de unidad de procesador, microprocesadores, ordenadores portátiles u ordenadores centrales. Las unidades o unidades de comunicación pueden ser del tipo puerto serie, puerto RF ("radiofrecuencia"), puerto IR ("infrarrojo"), por medio de ultrasonidos o cualquier otro tipo de unidades de comunicación disponibles comercialmente. De acuerdo con la presente invención, pueden ser ejemplos sin limitación de fuentes de alimentación para proporcionar energía a las unidades de procesador y comunicación, fuentes de energía solar, baterías (desechables o recargables), fuentes de corriente alterna convencional o fuentes de energía mecánica. Debe tenerse en cuenta que la unidad de procesador y la unidad de comunicación pueden acoplarse en un dispositivo único o pueden ser dispositivos separados que se comunican entre sí a través de medios alámbricos o inalámbricos (enlace IR o enlace RF).

La unidad de procesador de la unidad de control (14) es un microprocesador. Debe tenerse en cuenta que el microprocesador puede ser cualquiera de los microprocesadores disponibles comercialmente. Se incluye como ejemplo sin limitación de un microprocesador adecuado un Asistente Personal Digital (PDA) que incluye un visualizador. El visualizador permite al sujeto introducir y revisar datos de la unidad (14). Se incluyen como ejemplos sin limitación de datos mostrados por la unidad (14) los valores de glucosa, dosis de insulina y sus horas de administración, carbohidratos consumidos o a consumir y las horas en que son consumidos, ejercicio realizado o a realizar, duración del ejercicio e intensidad del mismo. Además, de acuerdo con la presente invención, se incluyen como ejemplos sin limitación de visualizador una unidad de entrada de datos con visualizador visual y/o una unidad de retroalimentación auditiva/vibratoria. Debe tenerse en cuenta que los datos también pueden ser introducidos mediante un teclado.

Adicionalmente, a la unidad de procesador y la unidad de comunicación, la unidad de control (14) de la presente invención incluye preferentemente una unidad de memoria. La unidad de memoria almacena los algoritmos, las concentraciones de glucosa, la cantidad de insulina administrada, las horas de administración, los carbohidratos consumidos, las horas en que se consumieron los carbohidratos y la duración e intensidad de cualquier ejercicio realizado por el sujeto. La unidad de memoria está conformada con componentes de memoria, incluyendo ejemplos sin limitación de los mismos una unidad RAM, una unidad de disco, una unidad de disco duro y una unidad de cinta magnética u otros medios de almacenamiento, los cuales son bien conocidos en la técnica. Debe tenerse en cuenta que la unidad de memoria puede ser un componente separado mejor que integral con las unidades de procesador y comunicación.

La unidad de memoria puede comunicarse con las unidades de procesador y comunicación mediante medios alámbricos o inalámbricos (enlace IR o enlace RF). La unidad de procesador de la unidad de control (14) predice una caída esperada de la glucosa a lo largo del tiempo tras tener en cuenta el retraso de tiempo en el sensor utilizando un algoritmo retroalimentado que se encuentra almacenado en la unidad de memoria. Basándose en dicha caída, la unidad de procesador elabora una recomendación sobre la administración de insulina adicional al sujeto para alcanzar un nivel de glucosa objetivo predeterminado en un momento futuro predeterminado. En las realizaciones preferentes, tal como

ES 2 316 506 T3

se comentará más adelante, la unidad de procesador utiliza también un algoritmo reactivo almacenado en la unidad de memoria que permite el ajuste según las variaciones en la dinámica insulina-glucosa del sujeto y la información sobre la comida. Ver Figuras 5, 7 y 8.

En al menos una realización de la presente invención, la unidad de control (14) funciona utilizando ambos niveles de algoritmos. El primer nivel es un control de la tasa basal o algoritmo retroalimentado almacenado en la unidad de memoria. El segundo nivel es un control compensatorio para las comidas y/o el ejercicio o algoritmo reactivo que también se almacena en la unidad de memoria. Ver Figuras 5, 7 y 8. Debe tenerse en cuenta que el algoritmo retroalimentado funciona asumiendo que existe una tasa basal de insulina para un sujeto que es necesaria para mantener un nivel de glucosa equilibrado respecto a un nivel especificado de tratamiento. Esta tasa predeterminada es utilizada por el algoritmo retroalimentado en la elaboración de sus recomendaciones sobre dosis de insulina. El algoritmo retroalimentado excluye equivalentes de insulina para comidas y ejercicio de la predicción de un valor futuro de glucosa. Las recomendaciones sobre dosis de insulina para cubrir las comidas se realizan basándose en la experiencia del sujeto (relación carbohidratos/insulina o dosis fija) y quedan fuera de los algoritmos retroalimentados utilizados por la unidad de control (14).

En el algoritmo reactivo, se espera que la dosis de insulina administrada aplane o contrarreste los carbohidratos ingeridos en la comida (o al menos que permanezca dentro de un intervalo predeterminado de valores de glucosa durante un período de tiempo). El algoritmo reactivo reprocesa los datos históricos del sujeto para realizar una determinación de una dosis adecuada de insulina para comidas categorizadas. Del mismo modo, la reducción de dosis de insulina debida al ejercicio se basa en datos históricos para determinar la reducción adecuada de la dosis de insulina para ejercicios categorizados. Debe tenerse en cuenta que el algoritmo retroalimentado utilizado por la unidad de procesador de la unidad de control (14) no visualiza los efectos de las dosis de insulina en relación a la comida o reducciones de insulina reactivas en relación con el ejercicio.

La unidad de control (14) utiliza el algoritmo retroalimentado en un modelo predictivo para predecir un nivel futuro de glucosa de un sujeto en un momento predeterminado. El algoritmo retroalimentado se ilustra por las ecuaciones (1-3). En primer lugar, se utiliza la ecuación (1) para predecir un valor actual de glucosa (para un retraso esperado en la medición de glucosa) tal como sigue:

(1)

$$G(i+1) = G(i) + \frac{\text{InsulinDuración}}{\sum_{j=i}^{\Delta T}} [(InsuTrace(i) \times InsuGluDim(i)) + RequerimientoBasal(i)] \times Sensibilidad$$

En la que:

G (i) = concentración de glucosa i ciclos en el pasado

i = ciclo

InsuTrace (i) = serie de pulsos de insulina que se administraron en el pasado (excluyendo dosis de insulina en relación a las comidas y reducciones de insulina en relación al ejercicio) normalizada.

InsuGluDim (i) = cantidad de glucosa que se espera que disminuya en el siguiente ciclo debido a la insulina administrada previamente

ΔT = intervalo de tiempo entre ciclos (en minutos)

Requerimientos basales (i) = cantidad de insulina requerida en el ciclo iº para mantener la glucosa actual en ausencia de alteraciones

Sensibilidad = magnitud de caída de glucosa esperada para 1U de insulina.

A continuación, la unidad de control (14) predice un cambio futuro en el nivel de glucosa de acuerdo con la ecuación (2):

(2)

$$\Delta G = -(\text{InsuRemTot} - \text{ReqBasal}) \times \text{Sensibilidad}$$

En la que

ΔG = cambio futuro esperado en los niveles de glucosa

InsuRemTot = cantidad esperada de insulina remanente en el sistema del sujeto (excluyendo dosis de insulina en relación a las comidas y reducciones de dosis en relación al ejercicio)

ReqBasal = Cantidad de insulina que necesitará el sujeto

A continuación, la unidad de control (14) elabora una dosis de insulina recomendada para alcanzar el intervalo objetivo de nivel de glucosa durante todo el tiempo de acción de la insulina utilizando la ecuación (3):

(3)

$$\text{InsuRecomend} = [G(0) + \Delta G - \text{Objetivo}] / \text{Sensibilidad} + \text{ReqBasalPorCiclo}$$

En la que

InsuRecomend = dosis de insulina recomendada

$G(0)$ = nivel predicho de glucosa actual

Objetivo = nivel de glucosa objetivo

ReqBasalPorCiclo = requerimiento basal del sujeto durante cada ciclo

La dosis recomendada se redondea a la resolución de 0,05 U a 0,1 U más cercana. Debe tenerse en cuenta, de acuerdo con la presente invención, que puede no ser necesario redondear la dosis recomendada o puede redondearse a un nivel diferente de precisión.

La recomendación de la unidad de control (14) resultante del algoritmo retroalimentado es transmitida a la unidad de administración (12). La transmisión puede llevarse a cabo a través de un cable fijo o preferentemente a través de una conexión telemétrica (enlace IR o enlace RF). Debe tenerse en cuenta, de acuerdo con la presente invención, que la transmisión puede tener lugar utilizando cualquier tipo de medio alámbrico o inalámbrico. También es posible que el sujeto haga funcionar la unidad de administración (12) por sí mismo, tal como una bomba de insulina equipada con una unidad de transmisión que transmite la dosis de insulina administrada conjuntamente con el momento de administración a la unidad de control (14).

El algoritmo reactivo es parte de un modelo de adaptación de insulina utilizado por la unidad (14) que permite al sistema analizar datos pasados y realizar modificaciones del tratamiento existente basadas en dichos datos. Este modelo de adaptación realiza la función de un gestor de eventos (20), un compensador de comidas (22), un controlador basal (24) y un anulador de dosis (26). Ver la Figura 5. En la práctica, el modelo de adaptación asume de nuevo un requerimiento de insulina basal y una sensibilidad a la insulina, el cual es específico del sujeto. Debe tenerse en cuenta que el sujeto introduce inicialmente información sobre comidas y ejercicio en la unidad de control (14) basada en su historia personal. Ver la Figura 5, la cual es una ilustración esquemática del algoritmo reactivo del modelo de adaptación. El modelo de adaptación utiliza estos datos proporcionados por el sujeto así como los datos históricos recopilados por la unidad (14) para corregir o refinar los datos proporcionados por el sujeto para elaborar un tratamiento recomendado en cuanto a la distribución y cantidad de insulina para las dosis relacionadas con las comidas así como las relacionadas con el ejercicio.

De este modo, el modelo de adaptación utiliza datos históricos para su procesamiento posterior para desarrollar ajustes y funciones actualizadas para un sujeto en particular. Específicamente, los datos históricos son reprocesados en primer lugar eliminando matemáticamente del conjunto de datos toda la insulina excepto el requerimiento de insulina basal específico del sujeto. Cuando se aplican la tasa o tasas de insulina basal correctas, se espera que los niveles de glucosa del sujeto se mantendrán prácticamente planos durante el ayuno y durante períodos preprandiales cortos. Durante las comidas, los niveles de glucosa aumentan progresivamente con el tiempo y sólo durante el ejercicio se anticipa una disminución. En segundo lugar, se determinan la distribución y cantidad de dosis insulina que proporcionan un perfil diario de glucosa plano o moldeado (administración de insulina objetivo). Una vez se ha determinado la administración de insulina objetivo, se computa un perfil de distribución de insulina en relación con las comidas a partir de una respuesta media de los eventos históricos reprocesados del sujeto en particular.

El algoritmo reactivo se utiliza como parte de un tratamiento insulínico intensivo/bomba de insulina y permite a la unidad de control (14) realizar ajustes debidos a variaciones en la dinámica insulina/glucosa del sujeto y también permite a la unidad de control (14) compensar las comidas. Este algoritmo reactivo en primer lugar asume que las

ES 2 316 506 T3

necesidades de insulina no relacionadas con las comidas están cubiertas por la tasa basal. Esta tasa basal posee un perfil fijo a lo largo del día. Las alteraciones debidas a las comidas son compensadas mediante dosis de insulina.

Por lo tanto, en el ciclo siguiente a la introducción de información sobre comidas, la unidad (14) realizará una recomendación sobre dosificación de insulina de la tasa basal cuando los valores de glucosa permanezcan dentro del intervalo de valores de glucosa postprandial predefinido. En los siguientes ciclos, la unidad (14) recomendará que la unidad de administración (16) administre dosis de insulina en relación con las comidas basadas en la cantidad de carbohidratos y velocidad introducidos por el sujeto en la unidad (14). La magnitud de las dosis de insulina en relación con las comidas se basa en el reprocesamiento por parte de la unidad de los datos históricos del sujeto. Específicamente, la magnitud de las dosis se determina a partir de la ingesta esperada de carbohidratos y la relación insulina-carbohidratos. Dicha ingesta puede ser constante o dependiente del tipo de comida o momento del día. Como asunciones adicionales se incluyen que la farmacodinámica y farmacocinética de la insulina se basan inicialmente en datos poblacionales; la duración del efecto de la insulina es entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 6 horas; y se utiliza la curva asumida de acción de la insulina en el sujeto ilustrada en la Figura 6. Debe tenerse en cuenta que estas asunciones son meras directrices y pueden variar de acuerdo con la presente invención. Los diversos parámetros se ilustran adicionalmente en la Figura 8. La curva de acción de la insulina se normaliza a uno. Además, el efecto hipoglucemiante de un perfil de dosis de insulina en concreto se calcula como la convolución del perfil de insulina y la curva de acción de la insulina, multiplicado por la sensibilidad a la insulina.

La unidad (14) ignora la ingesta y cualquier dosis de insulina en relación con las comidas (excepto el perfil de incremento postprandial). Además, la unidad (14) reacciona ante la desviación de la concentración predicha de glucosa respecto del intervalo objetivo. Toda insulina administrada en exceso sobre los requerimientos basales se espera que disminuya la concentración de glucosa y se espera que todo déficit de insulina incremente la concentración de glucosa. La unidad (14) estima la disminución/incremento de glucosa a partir del exceso/déficit de insulina, el efecto normalizado de la insulina y la sensibilidad a la insulina. El intervalo objetivo de glucosa puede permitir un perfil de incremento postprandial.

El algoritmo reactivo de la unidad (14) se utiliza para determinar las dosis/compensación de comidas mediante la ecuación (4):

(4)

$$\text{Dosis} = \text{carbohidratos} \times \text{relación insulina-carbohidratos} \times \alpha_{\text{tipo de comida}} \times \text{intercepción}$$

En la que:

Dosis = Dosis total de insulina

Carbohidratos = Gramos de carbohidratos

relación insulina-carbohidratos = Relación insulina respecto a carbohidratos

$\alpha_{\text{tipo de comida}}$ = factor de proporcionalidad dependiente de la comida (compensador de comidas)

intercepción = intercepción para permitir un ajuste lineal de los tamaños de las comidas

La dosis se distribuye de acuerdo con un perfil predefinido dependiente de la introducción por parte del sujeto de la cantidad de carbohidratos y preferentemente la velocidad de la comida. La distribución de insulina oscila entre una a cinco dosis dependiendo del tamaño de la comida. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la distribución de la insulina puede variar para compensar diferentes velocidades de comida. Además, tal como se muestra en la Figura 7, el tipo de comida se separa generalmente según la hora de la comida (desayuno, almuerzo, cena y refrigerio), asumiendo que el desayuno requiere generalmente una dosis relativamente superior de insulina que, por ejemplo, el almuerzo, el tamaño (cantidad de carbohidratos), la velocidad (índice glucémico o composición: carbohidratos/proteínas/grasas) así como la hora de la comida. También debe tenerse en cuenta que la intercepción se fija habitualmente cercana a cero. Esta intercepción, sin embargo, se utiliza como un mecanismo para inicialmente infra-administrar insulina, o para fijar un nivel umbral de una comida para iniciar la administración de insulina al sujeto.

También pueden existir limitaciones, las cuales se definen mediante la ecuación (5):

(5)

$$\text{Tasa de infusión} \geq \beta \times \text{tasa basal}$$

en la que β = fracción que define una tasa basal mínima

Debe tenerse en cuenta que β oscila entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 0,5. Preferentemente, β es 0,5. Esta limitación se utiliza generalmente para el período nocturno y se utiliza para minimizar la producción excesiva de glucosa por parte del hígado. Se anticipa que esta limitación puede violarse si se ha administrado recientemente una dosis elevada de insulina, así como si el sujeto está realizando ejercicio. Debe tenerse en cuenta que esta limitación es

Además del sensor, la unidad de administración y de la unidad de control, el sistema de la presente invención puede comprender componentes adicionales, los cuales pueden acoplarse de diversos modos. Se incluyen como ejemplos sin limitación de componentes adicionales: una unidad de retroalimentación, una unidad de procesamiento de datos, una unidad de comunicación, y una unidad fuente de alimentación. Estos componentes pueden acoplarse en un dispositivo único, o pueden ser dispositivos separados que se comunican entre sí mediante medios alámbricos o inalámbricos (enlace IR o enlace RF). Una unidad de procesamiento de datos adecuada puede ser, por ejemplo, un microprocesador, un ordenador portátil o un ordenador central. La unidad o unidades de comunicación pueden ser del tipo puerto serie, puerto RF ("radiofrecuencia"), puerto IR ("infrarrojo"), por medio de ultrasonidos o cualquier otro tipo de unidades de comunicación disponibles comercialmente. La fuente de alimentación puede ser una fuente de energía solar, una batería (desechable o recargable), una fuente de corriente alterna convencional o una fuente de energía mecánica de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1

Tal como se muestra en la Figura 2, se trazó la glucosa de un sujeto durante 24 horas de un día control con actividad limitada y tres comidas. La primera comida se muestra mediante la línea vertical (A) a las 10:00 horas, la segunda comida se muestra mediante la línea vertical (B) a las 14:00 horas y la tercera comida se muestra mediante la línea vertical (C) a las 18:00 horas. El intervalo objetivo de valores de glucosa se muestra mediante la línea vertical (D) a 60 mg/dL y la línea (E) a 250 mg/dL. El valor de glucosa objetivo nominal para el período completo es 120 mg/dL.

Haciendo referencia ahora a la Figura 3, se mostró gráficamente la concentración de glucosa (media +/- una desviación estándar) de 22 sujetos, cada uno de los cuales fue controlado durante un día. La dosis de las comidas fue un bolo único en el momento de la comida tal como se muestra mediante las letras (A), (B) y (C), respectivamente y se basó en las reglas de insulina del individuo para los gramos de carbohidratos en la comida. Las líneas (D) y (E) ilustran el intervalo objetivo de valores de glucosa. Además, tal como se muestra en el paréntesis (F), se mostró gráficamente la concentración de glucosa de los sujetos desde las 0:00 horas a las 8:00 antes de la implantación del sistema (10) de acuerdo con la presente invención.

Los parámetros para el algoritmo se compusieron de un grupo de parámetros basados en datos poblacionales y un grupo de parámetros individualizados basados en las reglas de tratamiento insulínico del sujeto y la información de su libro de registro. En este experimento, no se utilizó ninguna adaptación a datos de glucosa o insulina de alta densidad. Presumiblemente podría conseguirse un mejor control glucémico tras adaptar el tratamiento insulínico basado en la revisión de diversos días de control algorítmico.

La Figura 4 muestra el gráfico de concentración de glucosa (media +/- una desviación estándar) de un total de 30 experimentos en 12 sujetos, habiendo sido controlado cada uno de ellos durante al menos un día. Las dosis de las comidas fueron bolos que se iniciaban diez minutos antes de la hora de la comida y se basaron en las relaciones insulina-carbohidratos computados determinados a partir del análisis de los datos del libro de registro anteriores o de datos del experimento control. Las comidas tuvieron una composición fija de manera que el 60% de las calorías de cada comida provenía de carbohidratos.

Aunque la invención se ha descrito en detalle haciendo referencia a la realización preferente, existen variaciones y modificaciones dentro del ámbito de la presente invención tal como se describe y define en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Sistema para proporcionar control glucémico a un sujeto, comprendiendo dicho sistema:

una unidad de administración de insulina (12)

un sensor de glucosa (16) y

una unidad de control (14) que incluye una unidad de procesador que recibe las lecturas de los valores de glucosa del sensor de glucosa, ejecuta un algoritmo retroalimentado que predice un valor de glucosa en un momento predeterminado en el futuro, compara el valor de glucosa predicho con un intervalo de valores de glucosa predeterminado, y determina una cantidad de insulina correctiva a administrar cuando el valor de glucosa predicho queda fuera del intervalo de valores de glucosa predeterminado y una unidad de comunicación que transmite la cantidad correctiva a la unidad de administración de manera que el algoritmo retroalimentado anticipa los efectos futuros de la insulina que se ha administrado previamente al paciente, **caracterizado** porque el algoritmo retroalimentado excluye los equivalentes de insulina para comidas y ejercicio de la predicción del valor de glucosa de un momento predeterminado del futuro.

2. Sistema, según la reivindicación 1, en el que la unidad de control (14) está conformada para aceptar datos del sujeto.

3. Sistema, según la reivindicación 2, en el que los datos incluyen información sobre la cantidad y tipo de comida a ingerir y la duración e intensidad anticipadas del ejercicio.

4. Sistema, según la reivindicación 3, en el que la unidad de control (14) incluye una unidad de memoria conformada para almacenar los datos proporcionados por el usuario.

5. Sistema, según la reivindicación 4, en el que la unidad memoria también está conformada para almacenar un algoritmo que utiliza los datos almacenados y la unidad de procesador está conformada para ejecutar el algoritmo para determinar un valor de glucosa previsto.

6. Sistema, según la reivindicación 1, en el que el sensor es una unidad sensora de glucosa semicontinua.

7. Sistema, según la reivindicación 1, en el que el algoritmo incluye la siguiente ecuación:

$$\Delta G = -(\text{InsuRemTot} - \text{ReqBasal}) \times \text{Sensibilidad}$$

En la que

ΔG = cambio futuro en los niveles de glucosa en un momento predeterminado

InsuRemTot = cantidad esperada de insulina remanente en el sistema del sujeto en el momento actual (excluyendo dosis en relación a las comidas y reducciones de dosis en relación al ejercicio)

ReqBasal = Cantidad de insulina que necesitará el sujeto para mantener el nivel actual de glucosa.

Sensibilidad = sensibilidad a la insulina.

8. Sistema, según la reivindicación 7, que comprende además una unidad de memoria que está conformada para almacenar el algoritmo y datos, incluyendo dichos datos las lecturas de valores de glucosa del sensor, valores glucosa predichos, intervalo de valores de glucosa predeterminado y cantidades correctivas de insulina.

9. Sistema, según la reivindicación 8, en el que la unidad de memoria esta conformada para almacenar un algoritmo reactivo que utiliza al menos una parte de los datos almacenados en la memoria para compensar las comidas.

10. Sistema, según la reivindicación 9, en el que el algoritmo reactivo incluye la ecuación siguiente:

$$\text{Dosis} = \text{carbohidratos} \times \text{Relación insulina-carbohidratos} \times \alpha_{\text{tipo de comida}} \times \text{intercepción}$$

en la que:

Dosis = Dosis total de insulina

Carbohidratos = Gramos de carbohidratos

Relación insulina-carbohidratos = Relación insulina respecto a carbohidratos

ES 2 316 506 T3

$\alpha_{\text{tipo de comida}}$ = factor de proporcionalidad dependiente de la comida

intercepción = intercepción para permitir un ajuste lineal de los tamaños de las comidas.

11. Sistema, según la reivindicación 1, en el que el procesador predice un valor actual de glucosa utilizando la ecuación siguiente:

$$G(i + 1) = G(i) + \frac{\text{InsulinDuración}}{\sum_{i=i}^{\Delta T}} [InsuTrace(i) \times InsuGluDim(i) + RequerimientoBasal(i)] \times Sensibilidad$$

en la que:

G (i) = concentración de glucosa i ciclos en el pasado, i = ciclo, InsuTrace (i) = serie de pulsos de insulina que se administraron en el pasado (excluyendo dosis de insulina en relación a las comidas y reducciones de insulina en relación al ejercicio) normalizada, InsulinDuración = Tiempo total de acción de la insulina, InsuGluDim (i) = cantidad de glucosa que se espera que disminuya en el siguiente ciclo debido a la insulina administrada previamente, ΔT = intervalo de tiempo entre ciclos (en minutos), RequerimientoBasal (i) = cantidad de insulina requerida en el ciclo iº para mantener la glucosa actual en ausencia de alteraciones, y Sensibilidad = magnitud de caída de glucosa esperada con 1U de insulina.

12. Sistema, según la reivindicación 11, en el que la unidad de control (14) elabora una dosis de insulina recomendada para alcanzar el intervalo objetivo de niveles de glucosa durante todo el tiempo de acción de la insulina utilizando la ecuación siguiente:

$$\text{InsuRecomend} = [G(0) + \Delta G - \text{Objetivo}] / \text{Sensibilidad} + \text{ReqBasalPorCiclo}$$

en la que

InsuRecomend = dosis de insulina recomendada

G (0) = nivel predicho de glucosa actual

Objetivo = nivel de glucosa objetivo

ReqBasalPorCiclo = requerimiento basal del sujeto durante cada ciclo.

13. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la unidad de administración está conformada para administrar de forma automática una dosis de insulina al sujeto basada en la acción correctiva computada de la unidad de control.

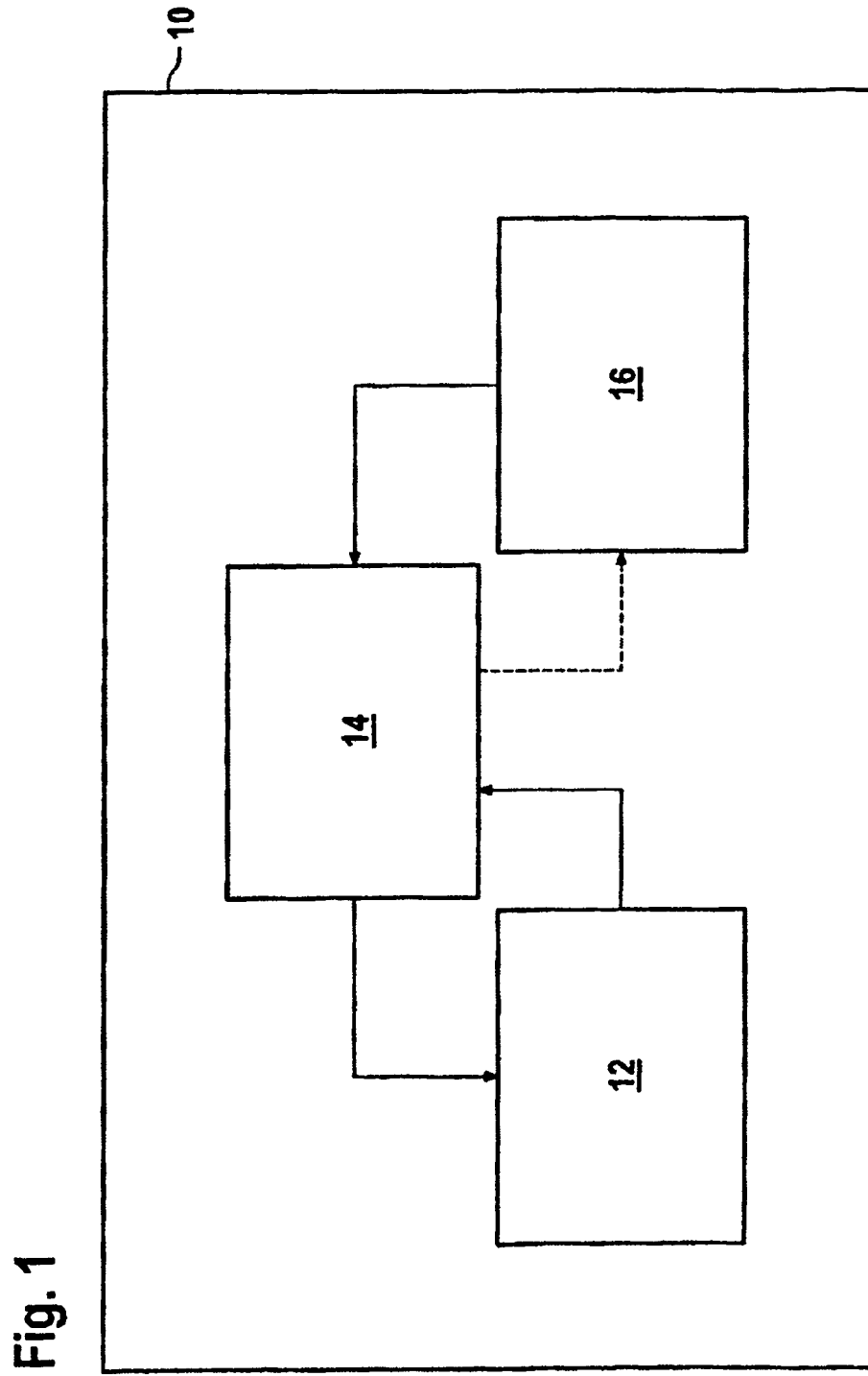
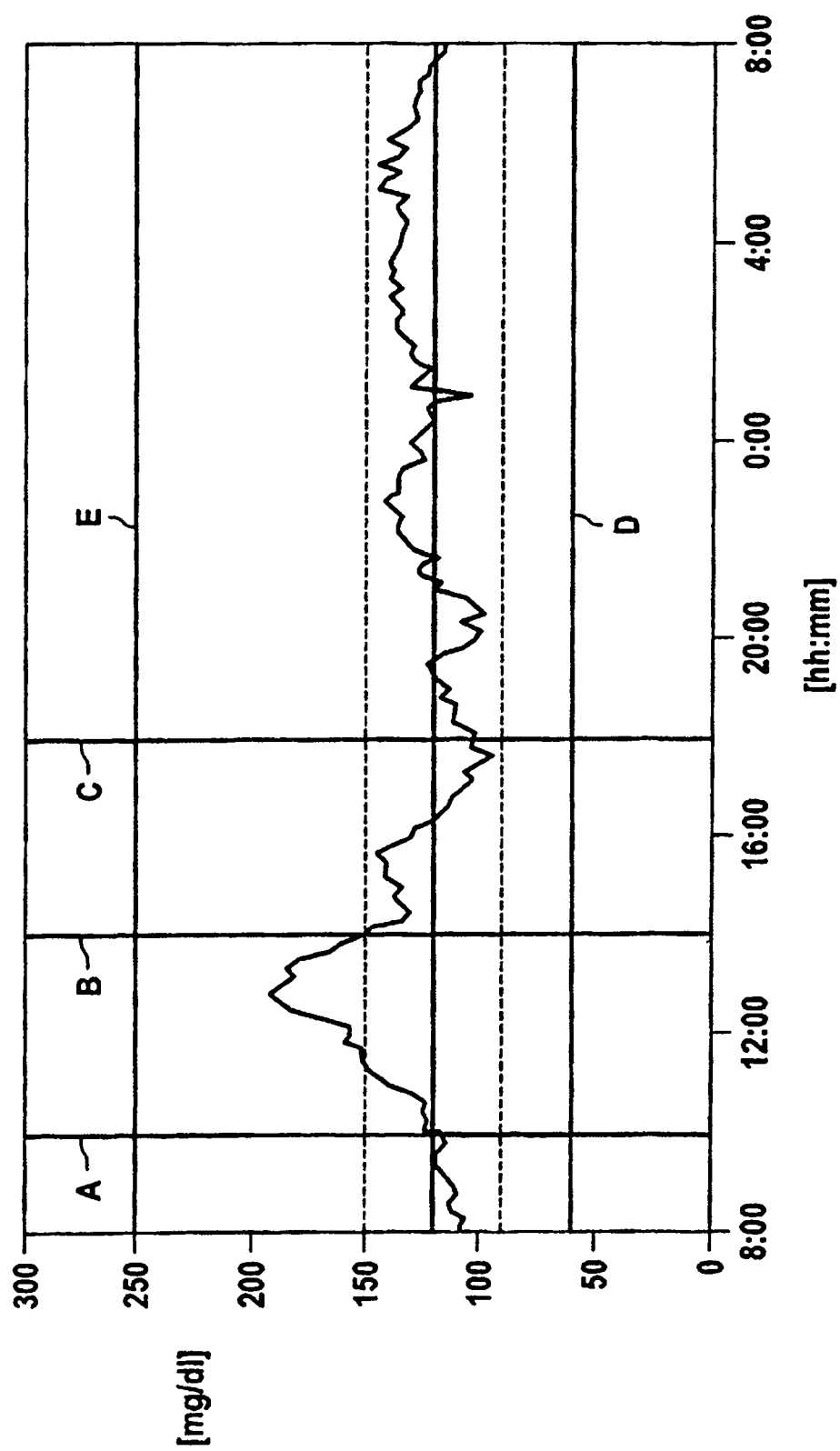
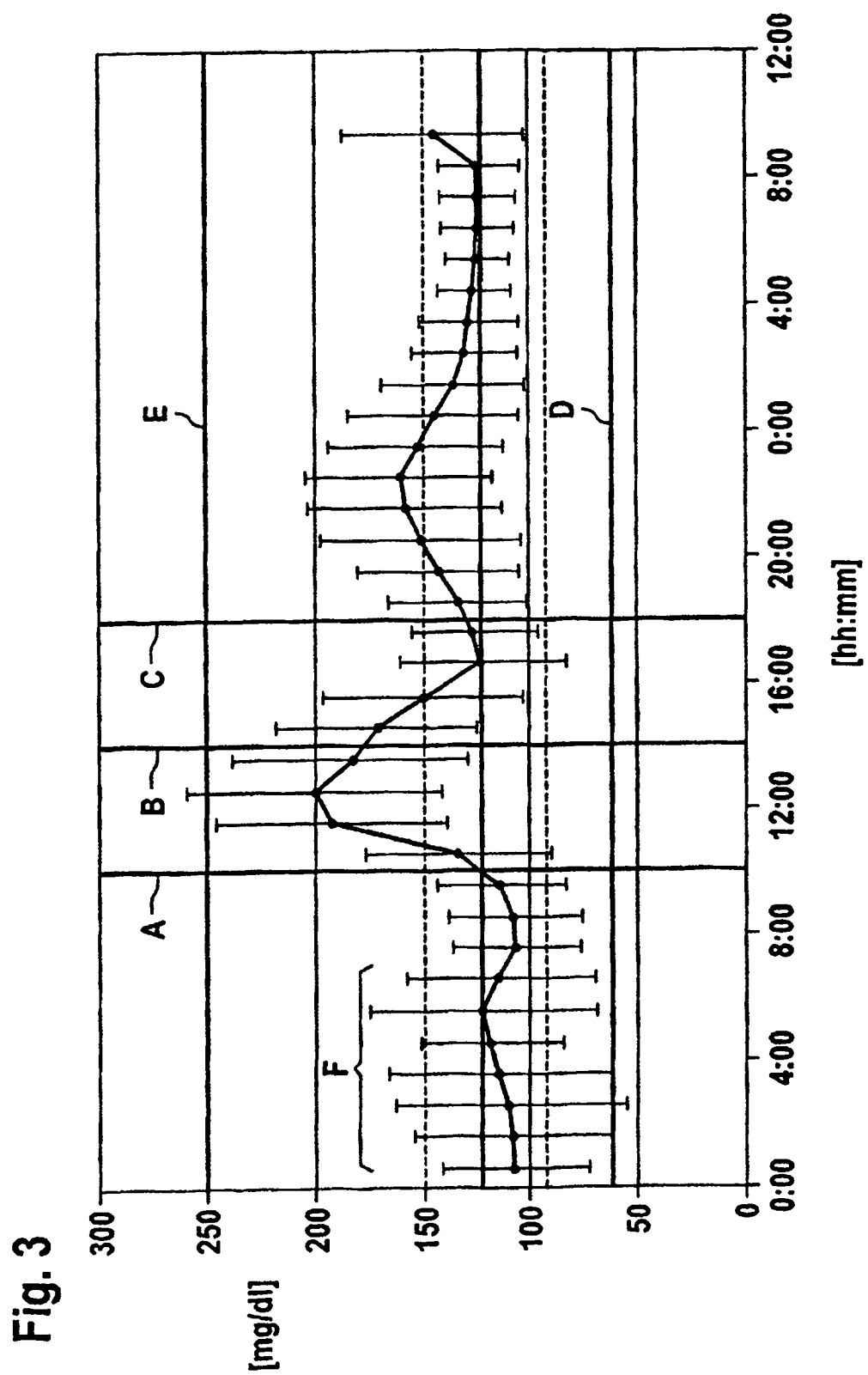


Fig. 2





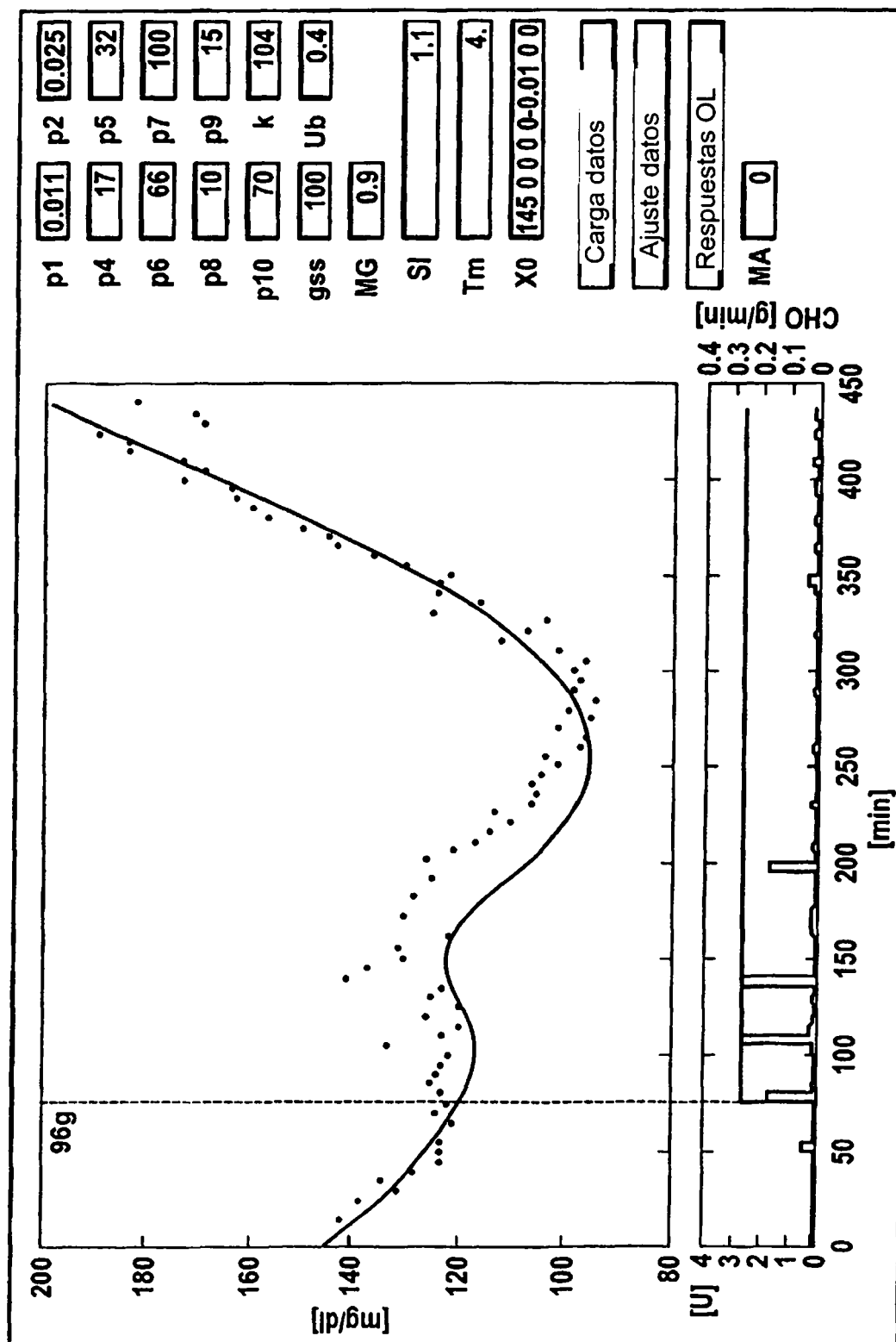


Fig. 4

Fig. 5

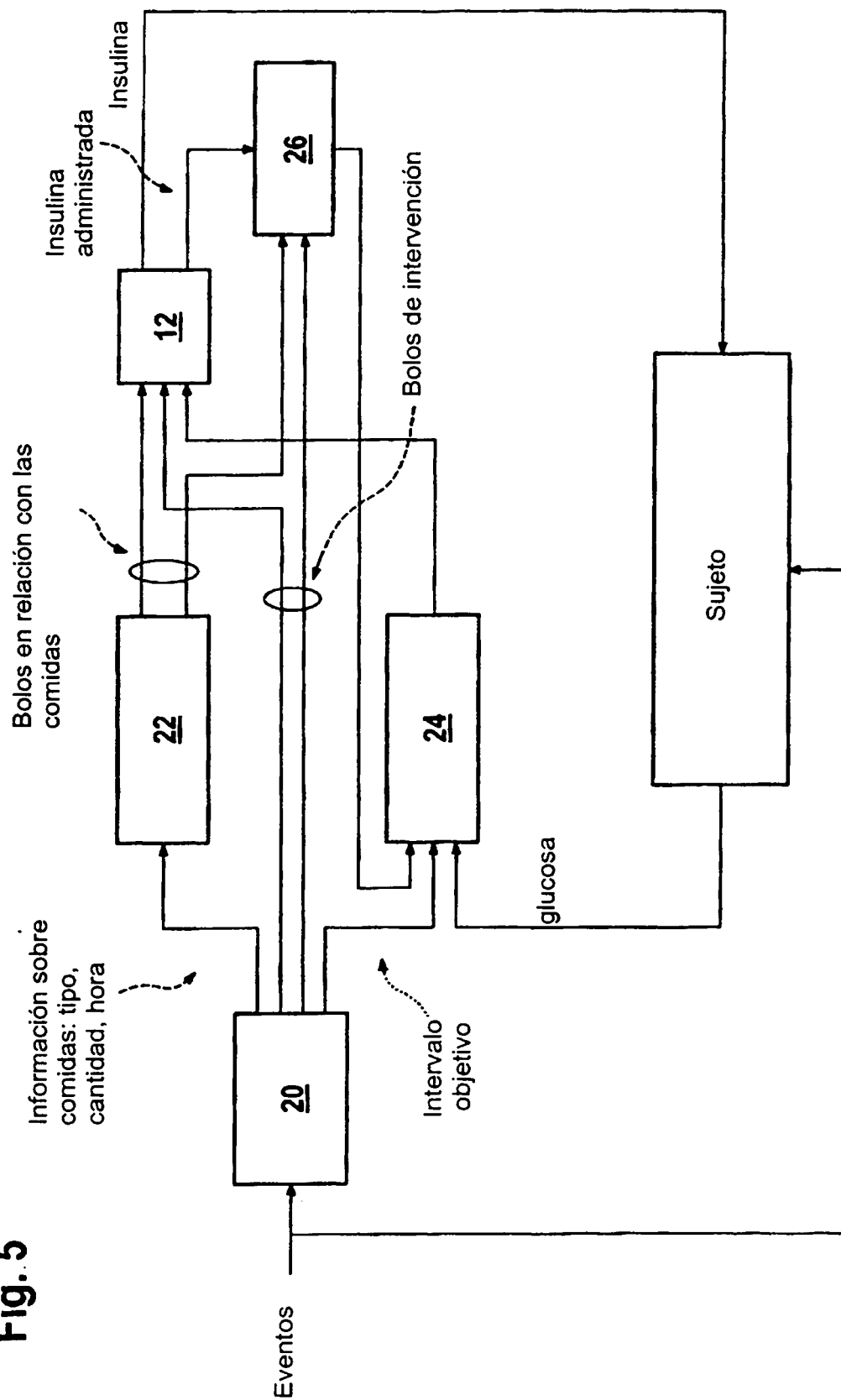


Fig. 6

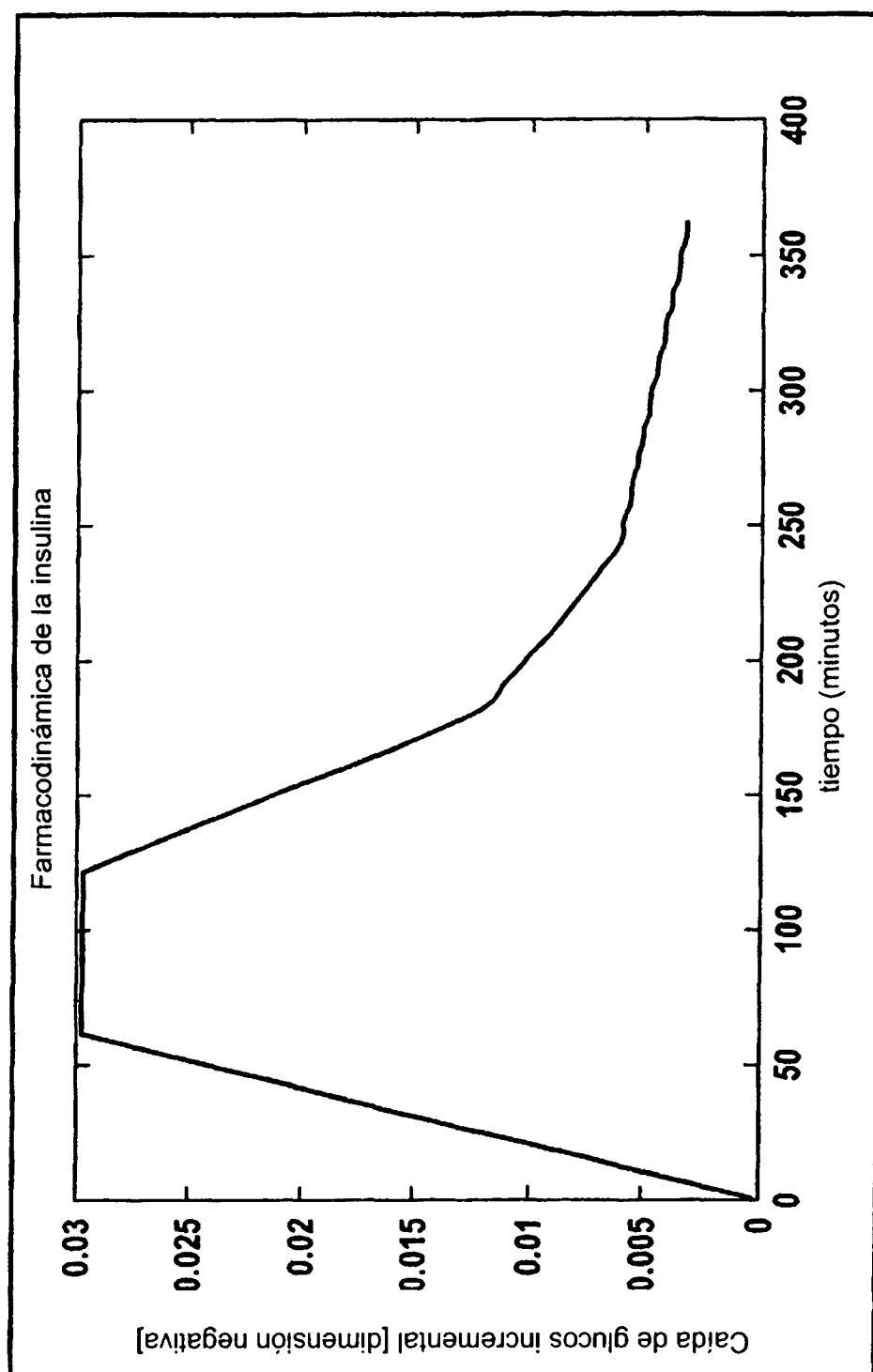


Fig. 7

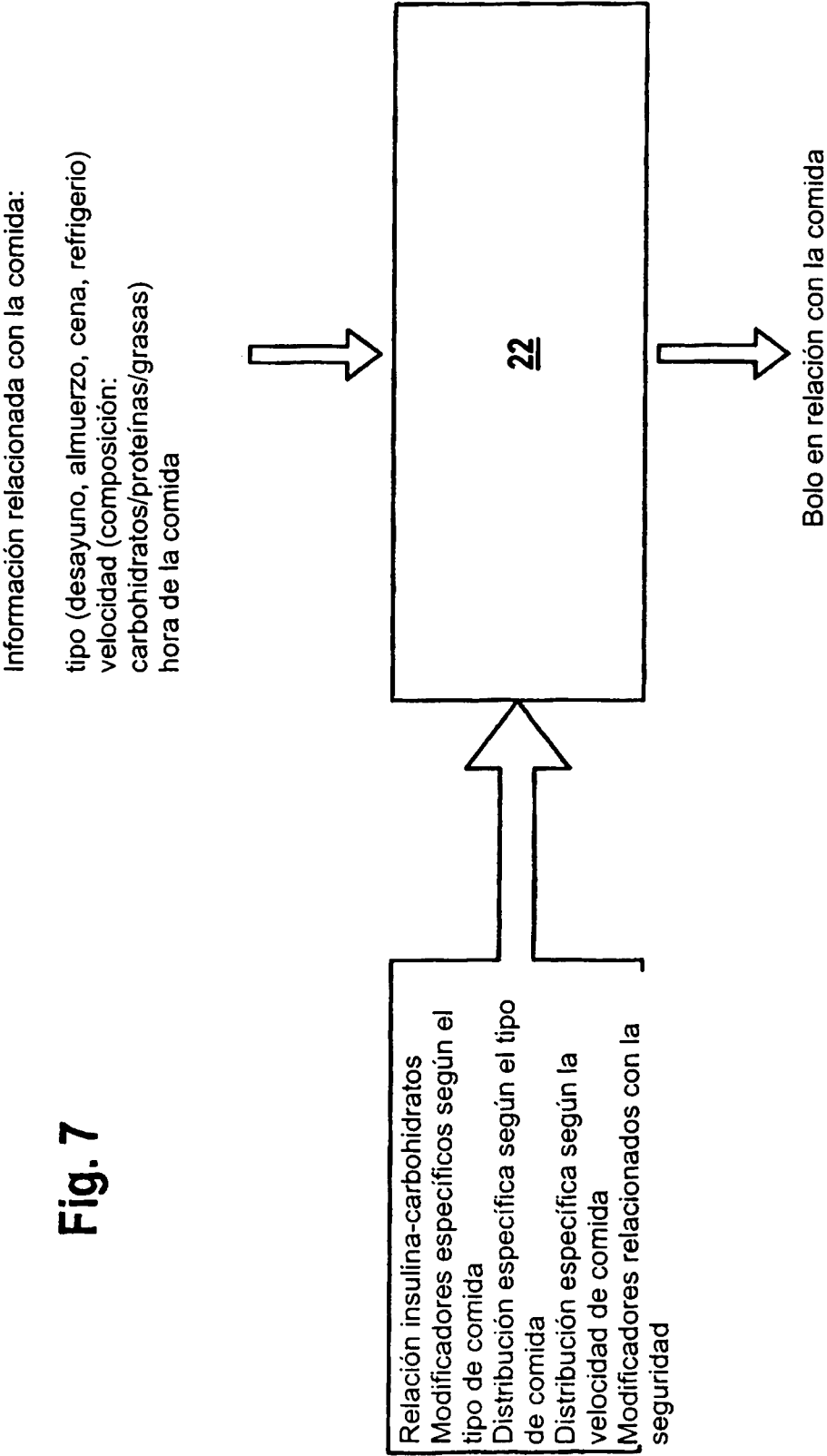


Fig. 8

intervalo objetivo de glucosa / perfil
historial de insulina infundida según la glucosa medida (retrasada)
(corregida para bolo en relación con las comidas y de intervención)

