

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 417**

51 Int. Cl.:

A61M 39/24 (2006.01)

A61B 5/145 (2006.01)

A61M 5/172 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2006 E 06824267 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1957135**

54 Título: **Dispositivo para regulación automática de la concentración de glucosa en la sangre de un paciente de diabetes**

30 Prioridad:

26.10.2005 NL 1030272

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

19.08.2015

73 Titular/es:

**INREDA DIABETIC B.V. (100.0%)
Diepenheimseweg 19
7471 LW Goor, NL**

72 Inventor/es:

KOOPS, ROBIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 543 417 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

Dispositivo para regulación automática de la concentración de glucosa en la sangre de un paciente de diabetes

5 La concentración de glucosa en la sangre de un paciente de diabetes está sometida a grandes fluctuaciones. En una persona sana, la regulación de la misma tiene lugar en función de la producción de insulina en el páncreas. En pacientes con diabetes esta funcionalidad sana está alterada. En el caso de una concentración de glucosa excesivamente elevada, por ejemplo porque el paciente come o bebe una gran cantidad de hidratos de carbono en un tiempo relativamente corto, esta concentración debe reducirse administrando una cantidad medida de insulina por medio de una inyección o de otra manera. En el caso en el que la concentración de glucosa se vuelve demasiado baja, por ejemplo porque el paciente ha comido o bebido pocos hidratos de carbono, o ninguno, durante algún tiempo, esta concentración debe ser aumentada. Esto puede tener lugar comiendo alimentos con hidratos de carbono, tal como un sándwich o un terrón de azúcar.

10 Los pacientes de diabetes suelen llevar dicho ingredientes consigo. Un diabético puede llevar, por ejemplo, una jeringa hipodérmica con insulina y varios terrones de azúcar.

15 Es un objeto de la invención mejorar la calidad de vida de un diabético sustancialmente al proporcionar un dispositivo que lleva a cabo la regulación deseada de manera completamente automática.

Tal dispositivo se conoce por el documento US 5.474.552, que da a conocer un aparato para mantener la concentración de glucosa en una persona, un animal o un tejido dentro de un intervalo predeterminado, según el preámbulo de la reivindicación 1.

20 La invención se define por un dispositivo según la reivindicación 1, que tiene la característica especial de que los medios de control comprenden un programa que incorpora, *inter alia*, una curva ajustable de inyección de glucagón representada por una primera fórmula (ml(E)/mmol de caída//unidad de tiempo) y una curva ajustable de inyección de insulina representada por una segunda fórmula (ml (E)/mmol de subida//unidad de tiempo) correspondiente a una cantidad de insulina o glucagón, respectivamente, introducida en el cuerpo del paciente, y la concentración nominal de la glucosa en la sangre del paciente como reacción a la misma.

25 El dispositivo puede implementarse de modo que pueda ser aplicado a pacientes tanto con diabetes de tipo 1 como con diabetes de tipo 2.

Sigue aquí una breve descripción de la diabetes y las diversas formas de la misma a título de aclaración.

La diabetes es un síndrome caracterizado por una mayor concentración crónica de glucosa en la sangre, y está asociada con cambios en el metabolismo intermedio.

30 Hay diversas causas de la diabetes. Las formas más conocidas y más comunes son la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2.

35 La diabetes de tipo 1 se manifiesta a menudo durante la niñez y, por lo tanto, también se la denominó diabetes de inicio en la juventud. Esta forma de diabetes es causada por un proceso autoinmunitario que destruye específicamente las células beta y los islotes de Langerhans del páncreas. Estos islotes de Langerhans son las áreas en las que se produce la insulina. Esta destrucción da como resultado una grave deficiencia de insulina, que necesita una terapia subcutánea de insulina. Aquí, la insulina se inyecta subcutáneamente por medio de una aguja hipodérmica.

40 La patogénesis, el desarrollo de la enfermedad, de la diabetes de tipo 2, la forma más común de diabetes, es compleja y solo está aclarada en parte. En la diabetes de tipo 2, la capacidad del páncreas para producir insulina está reducida. Además, casi siempre hay una susceptibilidad reducida al efecto de la insulina en los órganos diana. Esto también se denomina resistencia a la insulina. Esta resistencia a la insulina está estrechamente relacionada con la obesidad. Una vez que se ha desarrollado una hiperglucemia crónica o diabetes, se producen muchos cambios secundarios que, aunque no forman la causa de la enfermedad *per se*, sí causan un mayor aumento tanto en la resistencia a la insulina como en la disfunción de las células beta. Estos trastornos secundarios son denominados "toxicidad de la glucosa". Preferentemente, el dispositivo puede implementarse de modo que la sonda con los medios de medición esté implementada integralmente con la aguja hipodérmica.

45 Una vez cada de 2 a 4 días, el paciente debe sustituir la unidad en cuestión o la aguja y los medios de medición, en particular un sensor de glucosa, y rellenar o sustituir los cartuchos de líquidos según el uso.

50 La invención hace uso de un medidor o sensor de glucosa que mide ya sea a través de la piel, subcutáneamente, o directamente en la sangre del paciente. Se hace uso, además, de una bomba de insulina que es conocida *per se*, pero que está modificada para su aplicación al dispositivo según la invención, y que está adaptada para una inyección subcutánea, o de una bomba que evapora insulina a través de la piel, de modo que entre en el torrente sanguíneo.

Dado que no se considera que las técnicas supradérmicas, aunque estén disponibles, sean de momento suficientemente fiables para su aplicación, se hace un uso experimental y confidencial de las técnicas subcutáneas dentro del alcance de la invención en el momento de presentación de esta solicitud de patente.

5 La unidad de control y el soporte lógico añadido a la misma pueden ser aplicados para todos los productos comercialmente disponibles adecuados para este tipo de fin (tales como bombas, medidores, etcétera) que sean relevantes para el sistema.

10 La premisa más importante es que el dispositivo según la invención hace uso de los valores actuales de glucosa en sangre del paciente. En el dispositivo pueden programarse valores de glucosa en sangre que, por una parte, indiquen el límite inferior, por ejemplo 4,5 mmol/l (véase la Figura 2), y, por otra, el límite superior, por ejemplo 8,0 mmol/l (véase la Figura 3). Estos valores programados son comparados continuamente con los valores actuales, es decir, medidos, que el medidor de glucosa transmite por intervalo de tiempo para su programación, según puede verse en la Figura 4.

15 Los medios de bombeo comprenden dos bombas. Estas son controladas por los medios de control. Una bomba contiene un suministro de insulina y la otra bomba contiene un suministro de glucagón, pudiendo verse esto en la pantalla inicial del soporte lógico (véase la Figura 1).

El dispositivo según la invención tiene tres intervalos operativos, concretamente:

- 20 (1) Con valores de glucosa por debajo del límite inferior programado, se genera en el primer caso una señal acústica. Con ello se advierte al paciente que se está aproximando o que se ha superado el límite inferior. Puede seguir previendo esto con tiempo suficiente comiendo. En el caso de una caída ulterior, se inyecta a continuación glucagón según los valores predefinidos (véanse las Figuras 2 y 5) y una curva que ha de programarse, ml(E)/mmol de caída//unidad de tiempo (véase la Figura 6). También se anuncia el regreso a la zona normal, esto con una señal de "a salvo".
- 25 (2) Con valores de glucosa entre el límite inferior y el límite superior, el sistema está en "reposo". Sin embargo, se vigilan y se monitorizan continuamente los valores de glucosa en sangre y se registran permanentemente las tendencias (véase la Figura 4). En el caso de una caída o un aumento grandes en los valores de glucosa en sangre (mmol de caída o subida//unidad de tiempo), esto se prevé según los datos introducidos y calculados.
- 30 (3) Con valores de glucosa en sangre por encima del límite superior programado, se introduce insulina, en particular inyectada, según los valores preestablecidos (véanse las Figuras 3 y 5) y una curva que ha de programarse, ml(E)/mmol de subida//unidad de tiempo (véase la Figura 6), y se genera una señal acústica (diferente), con lo que se alerta al paciente de que se está aproximando o que se ha superado el límite superior. Si la caída en los valores de glucosa en sangre comienza a una velocidad predeterminada (preferentemente, ajustable), el suministro de insulina se detiene. También se anuncia el regreso a la zona normal, esto con una señal de "a salvo".

35 Es una ventaja particular que el dispositivo tenga la característica de que los medios de control almacenen en una memoria información relativa a la cantidad introducida de insulina o glucagón, respectivamente, y que en cada caso sucesivo comparen esta información con la concentración de la glucosa en la sangre del paciente como reacción a la misma, que también almacenen esta información en una memoria y usen esta información para dosificar la insulina o el glucagón, respectivamente, de modo que los medios de control sean de tipo autoaprendizaje.

Dentro de la aplicación se hace uso de los siguientes parámetros:

- | | |
|--|---|
| ▪ Valores actuales de glucosa en sangre | (medición) |
| ▪ Unidad de tiempo (intervalo) | (programable) |
| ▪ Número de mediciones/unidad de tiempo | (programable) |
| ▪ Límite inferior | (programable) |
| ▪ Límite superior | (programable) |
| ▪ Preinyección de glucagón | (programable) |
| ▪ Curva* de inyección de glucagón según la fórmula 1 | (programable, aunque dependiente de la persona) |
| ▪ Preinyección de insulina | (programable) |
| ▪ Curva* de inyección de insulina según la fórmula 2 | (programable, aunque dependiente de la persona) |
| ▪ Tasa de caída* según la fórmula 3 | (programable, aunque dependiente de la persona) |

(* Con esto, puede establecerse con precisión la sensibilidad de cada paciente a la insulina y el glucagón, con independencia del esfuerzo o el descanso; los valores actuales de glucosa en sangre son entonces representativos para la actuación del sistema).

40 Fórmulas:

- | | |
|---|--|
| 1) ml(E)/mmol de caída//unidad de tiempo | (polinomio de tercer grado, que ha de programarse por medio de tres puntos de calibración + el punto cero = valor diana) |
| 2) ml(E)/mmol de subida//unidad de tiempo | (polinomio de tercer grado, que ha de programarse por medio de tres puntos de calibración + el punto cero = valor diana) |

Aclaración de la curva y las fórmulas

En los intervalos 1 y 3 la inyección tiene lugar directamente según el polinomio programado (Fórmulas 1 y 2). En caso de estabilización, o si el valor medido se aproxima al valor diana a una velocidad (ajustable) determinada, la inyección se detiene.

- 5 En los intervalos 1 y 3 la preinyección tiene lugar ya cuando se superan los valores límite programados inferior y superior (mm/l). Las cantidades de insulina o glucagón inyectada se deducen de los polinomios programados relevantes, la fórmula 1 (glucagón) o la fórmula 2 (insulina), o de los valores de preinyección establecidos (Figuras 2 y 3).

Seguridad

- 10 La Figura 7 muestra la pantalla de entrada de monitorización y seguridad. El sistema de seguridad actúa independientemente del sistema principal y neutraliza la parte de inyección del dispositivo según la invención cuando se superan los valores límite programados. Estos valores límite pueden estar sujetos a la persona individual.

La medición y la tendencia de los valores de glucosa en sangre y las funciones asociadas de alarma siempre permanecen activas.

- 15 Los controles de soporte lógico y de soporte físico adoptan una forma dual para garantizar las funciones de medición, tendencia y alarma en todo momento.

Desarrollo adicional

- 20 Para hacer más fácil para el paciente el cambio de agujas y del sensor cada tres días, estos componentes pueden ser combinados, preferentemente, en una única sonda. La viabilidad técnica de este desarrollo adicional aún tiene que ser comprobada, y en la Figura 8 se muestra un diseño provisional.

Campos de aplicación del dispositivo según la invención

- 25
- Pacientes de diabetes 1 y diabetes 2
 - Pacientes de cuidados intensivos con valores de glucosa en sangre alterados
 - Mujeres embarazadas con diabetes gestacional
 - Pacientes de diabetes en el sentido más amplio de la palabra
 - Cualquier otra aplicación médica en la que deban inyectarse medicación u otras sustancias en combinación con o sujetas a mediciones en sangre u otro fluido corporal, con el objeto de mantener y monitorizar un valor sanguíneo determinado dentro de límites establecidos.

Lista de partes de la Figura 8

- 1 Unidad integrada
- 2 Conexión de la bomba de insulina
- 3 Boquilla de la bomba de insulina
- 4 Conexión del sensor de glucosa
- 5 Sensor de glucosa
- 6 Conexión de la bomba de glucagón
- 7 Boquilla de la bomba de glucagón
- 8 Aguja hipodérmica integrada

- 30 Según un aspecto determinado de la invención, el dispositivo puede tener la característica especial de que los medios de bombeo comprendan dos bombas: una para el glucagón o la glucosa y una para la insulina, y que se añada a cada bomba una aguja hipodérmica individual.

- 35 Se obtiene una gran conveniencia de uso con un dispositivo que tiene la característica especial de que los medios de bombeo comprendan dos bombas: una para el glucagón o la glucosa y una para la insulina, y que se añada una aguja hipodérmica compartida con dos pasos a las dos bombas, sirviendo una para el transporte de glucagón o glucosa y una para el transporte de insulina.

Con respecto a las agujas hipodérmicas que han de usarse, se hace referencia, en aras de la completitud, del concepto técnico habitual en el que se hace uso de un tubo de plástico delgada que se inserta en el cuerpo del paciente por medio de una aguja puntiaguda presente en el mismo, después de lo cual se retira la aguja y el tubo

queda detrás, conectándose a continuación al dispositivo. En el contexto de la presente memoria, también se entiende que dicho tubo delgado significa "aguja hipodérmica".

5 Preferentemente, el dispositivo según la invención tiene la característica especial de que el sensor de glucosa es portado por la o por una aguja hipodérmica. En particular, en la realización en la que se hace uso de solo una aguja hipodérmica, las tomas para el glucagón (o la glucosa) y para la insulina, y también el sensor de glucosa, pueden ser introducidos por este medio en el cuerpo del paciente en una sola operación.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para regular la concentración de glucosa en la sangre de un paciente de diabetes, comprendiendo dicho dispositivo:
- 5 medios de medición para medir la concentración de glucosa en la sangre del paciente de diabetes;
 medios de bombeo para o bien introducir glucagón en el cuerpo del paciente o bien introducir glucosa en el torrente sanguíneo del paciente, selectivamente, o para introducir insulina en el cuerpo del paciente, por ejemplo por medio de al menos una aguja hipodérmica que ha de ser insertada en el cuerpo del paciente;
 10 medios de control que están adaptados para recibir señales de los medios de medición que son representativos de dicha concentración, y que están adaptados para controlar los medios de bombeo en función de al menos un valor de referencia para dicha concentración introducido de antemano en los medios de control y un programa, de modo que se regule dicha concentración;
 estando configurado el dispositivo de modo que los medios de medición y los medios de bombeo estén adaptados para estar en contacto sustancialmente permanente con el fluido corporal o la sangre de un paciente,
 15 caracterizado por que los medios de control comprenden un programa que incorpora una curva ajustable de inyección de glucagón representada por una primera fórmula (ml(E)/mmol de caída//unidad de tiempo) y una curva ajustable de inyección de insulina representada por una segunda fórmula (ml(E)/mmol de subida//unidad de tiempo) correspondiente a una cantidad de insulina o glucagón introducida, respectivamente, en el cuerpo del paciente, y la concentración nominal de la glucosa en la sangre del paciente como una reacción a la misma.
- 20 2. Dispositivo reivindicado en la reivindicación 1 en el que los medios de control están adaptados para almacenar en una memoria información relativa a la cantidad introducida de insulina o glucagón respectivamente, y en cada caso sucesivo están adaptados para comparar esta información con la concentración de la glucosa en la sangre del paciente como una reacción a la misma, también adaptados para almacenar esta información en una memoria, y adaptados para usar esta información para dosificar la insulina o el glucagón, respectivamente.
- 25 3. Dispositivo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el que los medios de bombeo comprenden dos bombas, una para glucagón o glucosa y una para insulina, y se añade una aguja hipodérmica individual a cada bomba.
- 30 4. Dispositivo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en el que los medios de bombeo comprenden dos bombas, una para glucagón o glucosa y una para insulina, y se añade una aguja hipodérmica compartida con dos pasos a las dos bombas, sirviendo una para el transporte de glucagón o glucosa y una para el transporte de insulina.
5. Dispositivo reivindicado en la reivindicación 1 en el que los medios de medición comprenden un sensor de glucosa que ha de colocarse en el cuerpo del paciente.
- 35 6. Dispositivo reivindicado en la reivindicación 5 en combinación con la reivindicación 3 o 4 en el que el sensor de glucosa es portado por la o por una aguja hipodérmica.

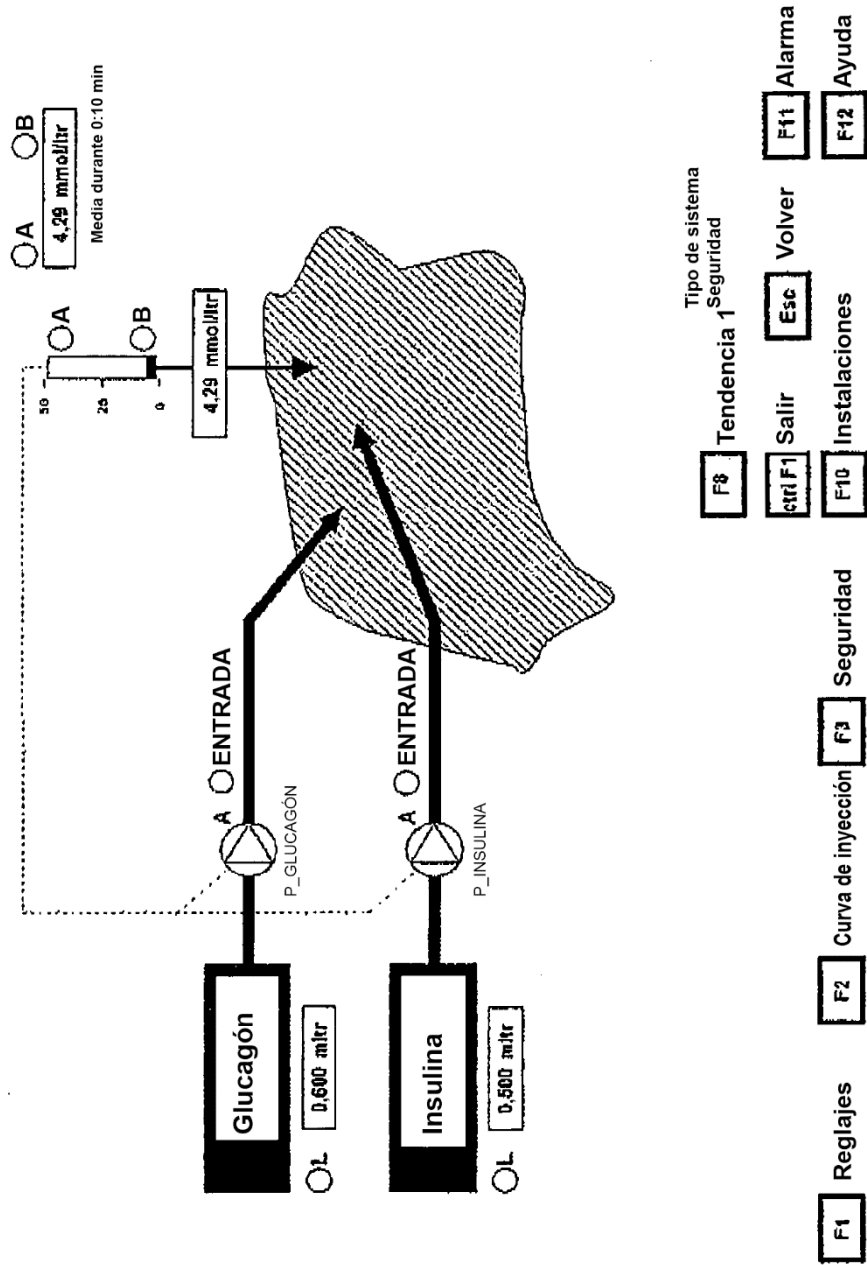


Fig. 1

GLUCAGÓN			
Reglajes del glucagón			
Prealarma pandrial	4,50	mmol/l	
Preinyección	2,20	mmol/l	0,20 ml
Preinyección 2	1,80	mmol/l	0,35 ml
Demora de la inyección de glucagón	5	seg	
Histéresis de la desconexión de la bomba	0,50	mmol/l	
Prealarma de suministro de glucagón	0,50	ml	
Alarma de suministro de glucagón	0,60	ml	
Periodo de validez del glucagón	10	días	
<u>Solicitud de inyección</u>			
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Bomba de glucagón	0,20 ml en 00:10 min	
	1 unidad de glucagón	10 µl	
	<input type="checkbox"/> Cancelar la inyección de glucagón		
<input type="button" value="Intro"/>	Aceptar	<input type="button" value="Esc"/>	Volver

Fig. 2

INSULINA	
Reglajes de la insulina	
Valor límite de la preinyección de insulina	8,00 mmol/l 0,03 ml
Valor límite de la preinyección 2 de insulina	10,00 mmol/l 0,05 ml
Demora de la inyección de insulina	5 seg
Histéresis de la desconexión de la bomba de insulina	0,50 mmol/l
Prealarma de suministro de insulina 0,50 ml	
Alarma de suministro de insulina 0,50 ml	
Periodo de validez de la insulina 30 días	
<u>Solicitud de inyección</u>	
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/> Cantidad de bombeo de insulina 0,20 ml en 00:10 min
	1 unidad de insulina 2,5 µl
	<input type="checkbox"/> Cancelar la inyección de insulina
<input type="button" value="Intro"/>	Aceptar <input type="button" value="Esc"/> Volver

Fig. 3

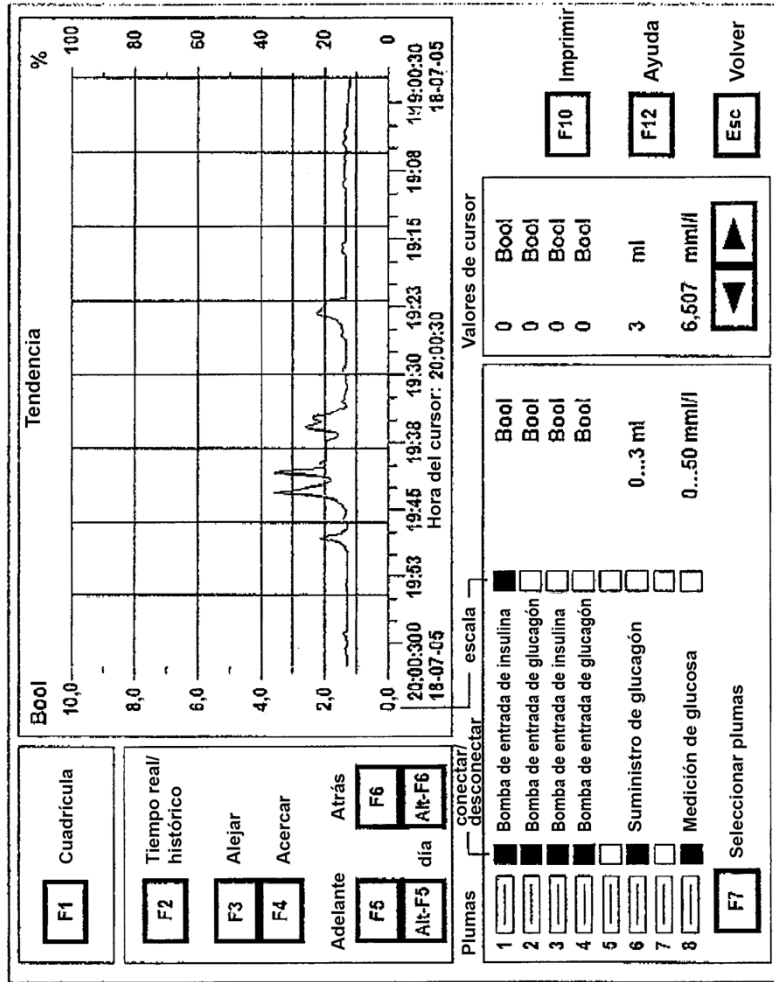


Fig. 4

ROBO		
Reglajes de la bomba robótica		
Última calibración el	lun 18jul2005 16:24	
Corriente actual en la glucosa	27,0 nA	
Valor de la medición actual de glucosa	4,29 mmol/l	
Calibración de la medición de glucosa	<input type="checkbox"/> 4,92 mmol/l	
Coefficiente de calibración	0,16	
Prealarma de calibración	999,0 horas	
Variación máxima relativa a la medición media	0,00 mmol/l	
Prealarma de sustitución de agujas y sensor	550,0 horas	
Valor medio de la medición de glucosa durante	00:10 min	
Tiempo de espera tras la inyección	01:00 min	
Curva de inyección de insulina		
	Valor medido	Cantidad de inyección
Valor diana de glucosa	6,500 mmol/l	0,000 ml
Punto 1 de glucosa	10,000 mmol/l	0,010 ml
Punto 2 de glucosa	20,000 mmol/l	0,050 ml
Punto 3 de glucosa	30,000 mmol/l	0,200 ml
Calcular curva	<input type="checkbox"/> -0,0388 0,0093	-0,0006 0,0000
Curva de inyección de glucagón		
	Valor medido	Cantidad de inyección
Punto 4 de glucosa	4,000 mmol/l	0,010 ml
Punto 5 de glucosa	2,500 mmol/l	0,090 ml
Punto 6 de glucosa	0,100 mmol/l	0,600 ml
Calcular curva	<input type="checkbox"/> 0,6359 -0,3660	0,0702 -0,0044
<input type="button" value="Intro"/> Aceptar	<input type="button" value="Esc"/> Volver	

Fig. 5

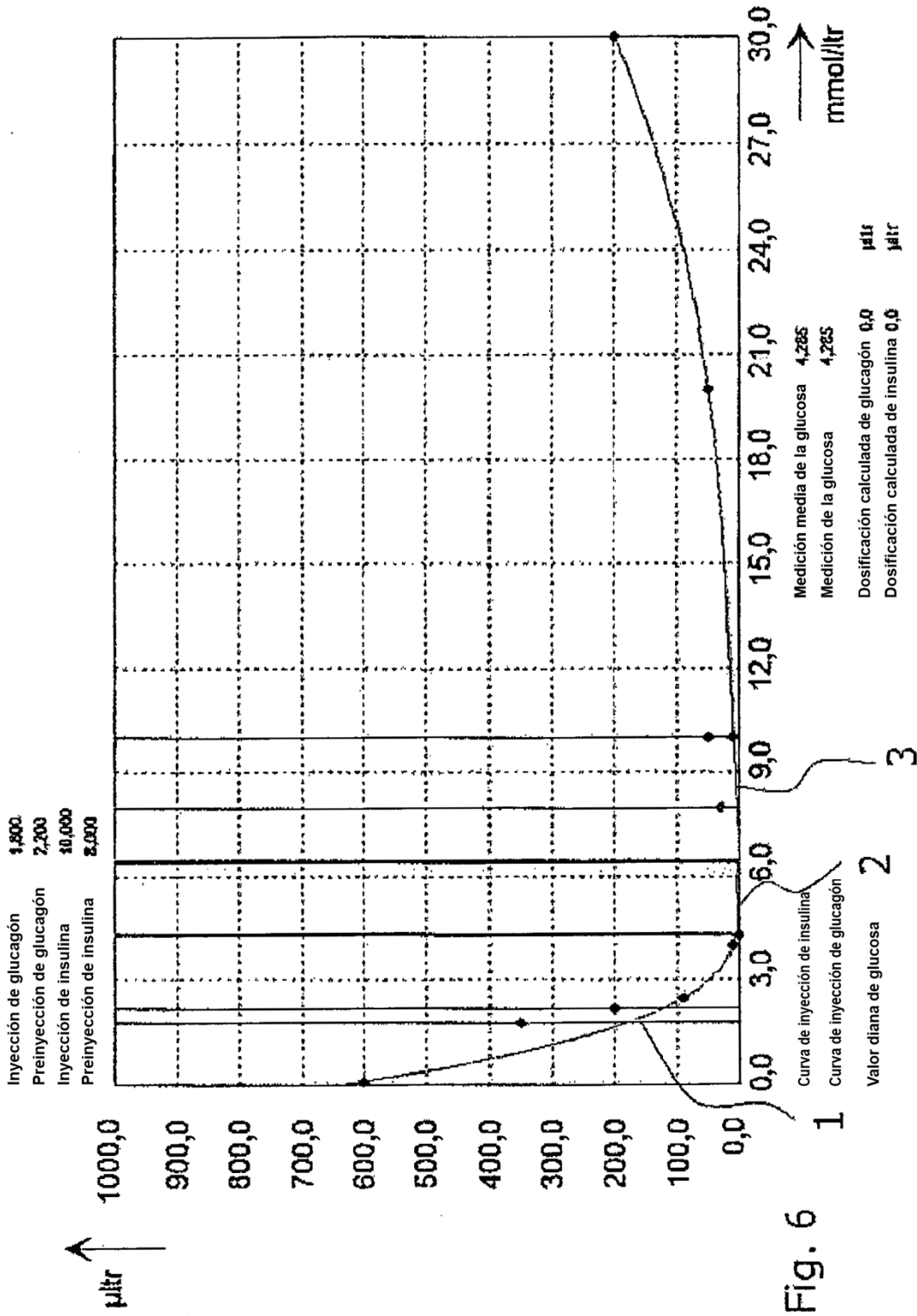


Fig. 6

Seguridad	
Reglajes de seguridad	
Inyección máxima de insulina	250,0 µl
Inyección máxima de insulina en 1 hora	300,0 µl/h
Inyección máxima de insulina en 24 horas	800,0 µl/24h
Inyección máxima de glucagón	500,0 µl
Inyección máxima de glucagón en 1 hora	1000,0 µl/h
Inyección máxima de glucagón en 24 horas	1500,0 µl/24h
Parada de emergencia con puesta a cero	<input type="checkbox"/>
Número de repeticiones de la alarma hablada	5
Tiempo de intervalo de la alarma hablada	10 seg
<input type="button" value="Intro"/>	Aceptar
<input type="button" value="Esc"/>	Volver

Fig. 7

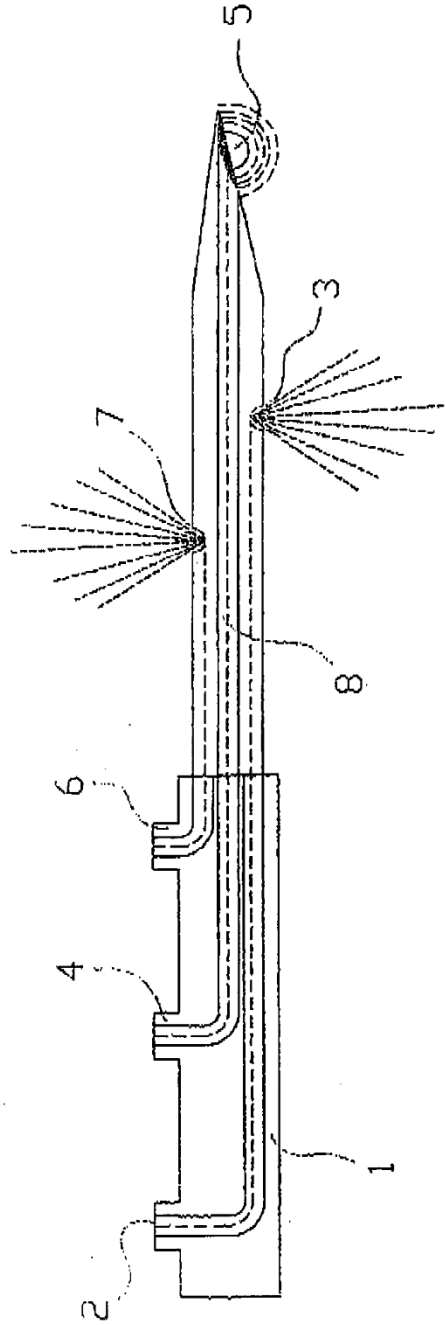


FIG. 8