

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 639**

51 Int. Cl.:

G06F 19/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08826517 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2174128**

54 Título: **Método y dispositivo para evaluar la relación de hidratos de carbono con respecto a insulina**

30 Prioridad:

20.06.2007 US 936690 P

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

08.07.2016

73 Titular/es:

**F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**YODFAT, OFER;
SHAPIRA, GALI y
GESCHEIT, IDDO, M.**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 576 639 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 dispositivo para evaluar la relación de hidratos de carbono con respecto a insulina

5 Sector de la técnica

Se describe un dispositivo para la infusión médica sostenida de fluidos terapéuticos a pacientes. Algunos aspectos se refieren a dispositivos portátiles configurados para evaluar un estado diabético del paciente. Algunos aspectos se refieren a un dispositivo de administración de insulina configurado para detectar un nivel de glucemia del paciente y evaluar una relación de hidratos de carbono con respecto a insulina ("CIR", *Carbohydrate-to-Insulin ratio*).

Estado de la técnica

La diabetes mellitus es una enfermedad de gran importancia global. El número de individuos afectados ha aumentado hasta niveles casi epidémicos, de modo que en el 2006, este número alcanzó aproximadamente 170 millones de personas a nivel mundial y se predice que como poco se duplicará a lo largo de los próximos 10-15 años. La diabetes está caracterizada por un aumento crónico de concentración de glucemia (hiperglucemia), debido a una falta total o relativa de la hormona pancreática - insulina. En un páncreas sano, las células beta están situadas en los islotes de Langerhans y producen y secretan continuamente insulina en función de los niveles de glucemia, manteniendo así niveles de glucosa prácticamente constantes en el cuerpo. Las complicaciones a largo plazo en los tejidos afectan tanto a pequeños vasos sanguíneos (microangiopatía, provocando daños en ojos, riñones y nervios) como a grandes vasos sanguíneos (provocando una arterosclerosis acelerada, con tasas aumentadas de cardiopatías coronarias, enfermedades vasculares periféricas e infartos). Estas complicaciones suponen una pesada carga para los pacientes y para los recursos sanitarios necesarios para tratar a los pacientes.

El Estudio para el control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT, por sus siglas en inglés de "Diabetes Control and Complications Trial") demostró que el desarrollo y progreso de complicaciones crónicas de la diabetes están fuertemente relacionadas con el grado de glucemia alterada, tal y como se cuantifica mediante determinaciones de glicohemoglobina (HbA1c). [DCCT Trial, N Engl J Med 1993; 329: 977-986, UKPDS Trial, Lancet 1998; 352: 837-853. BMJ 1998; 317, (7160): 703-13 y EDIC Trial, N Engl J Med 2005; 353, (25): 2643-53]. Por tanto, mantener una glucemia normal, lo que se puede conseguir midiendo con frecuencia los niveles de glucosa y ajustando en consecuencia una cantidad de insulina suministrada, es de la mayor importancia. Las bombas convencionales de insulina pueden suministrar insulina al paciente y pueden configurarse para suministra insulina de acción rápida, 24 horas al día, a través de un catéter colocado bajo la piel. La dosis total diaria puede dividirse en dosis basales y en bolos. La insulina basal se suministra continuamente a lo largo de 24 horas y mantiene los niveles de concentración de glucemia (en adelante, "niveles de glucemia") en un intervalo normal y deseable entre comidas así como por la noche. Las tasas basales diurnas pueden programarse o cambiarse manualmente según las diversas actividades diarias del paciente. Las dosis de insulina en bolo se suministran antes o después de las comidas para contrarrestar las cargas de hidratos de carbono o durante periodos de niveles de alta concentración de glucemia.

La siguiente lista proporciona una muestra de los parámetros que pueden usarse para seleccionar la dosis de insulina en bolo.

- Cantidad de hidratos de carbono ("carbs") a consumir. Por ejemplo, la cantidad de hidratos de carbono puede definirse como "raciones", en la que 1 ración es igual a 15 gramos de hidratos de carbono.
- La relación de hidratos de carbono con respecto a insulina ("CIR" por sus siglas en inglés *Carbohydrate-to-Insulin Ratio*) que representa una cantidad equilibrada de hidratos de carbono por una unidad de insulina. La CIR puede medirse en gramos por unidad de insulina.
- Sensibilidad a la insulina ("IS" por sus siglas en inglés *Insulin Sensitivity*), es decir, la cantidad de glucemia reducida por una unidad de insulina. La IS se puede medir en mg/dl (miligramos/decilitro) por unidad de insulina.
- Niveles actuales de glucemia (CBG por sus siglas en inglés *Current Blood Glucose Levels*). Los CBG pueden medirse en mg/dl.
- Niveles diana de glucemia (TBG por sus siglas en inglés *Target Blood Glucose Levels*), es decir, un nivel deseado de glucemia, que se pueden medir en mg/dl. Los TBG para algunos pacientes con diabetes se encuentran en el intervalo de 90-130 mg/dl antes de una comida, y son inferiores a 180 mg/dl una o dos horas después de haber empezado a comer.
- Insulina residual (RI por sus siglas en inglés *Residual Insulin*), es decir, una cantidad de insulina activa almacenada que permanece en el cuerpo del paciente después de haberle suministrado recientemente un bolo. Por ejemplo, este parámetro puede ser relevante cuando hay un corto intervalo de tiempo entre dosis en bolo

consecutivas (por ejemplo, menos de 5 horas).

Las bombas convencionales de insulina requieren que sus usuarios calculen o estimen constantemente las dosis de insulina en bolo previas a las comidas. Estos cálculos o estimaciones pueden basarse en los parámetros mencionados anteriormente, que ayudan a proporcionar un control efectivo de los niveles de glucemia y, por tanto, mantener una normoglucemia. Las bombas portátiles de insulina convencionales incluyen medios de cálculo que operan basándose en entradas por parte del paciente del contenido de hidratos de carbono y de los niveles de glucosa de la comida. En estas bombas, la dosis en bolo calculada se calcula y se suministra automáticamente al paciente.

Un ejemplo de tales bombas convencionales se trata en la Patente de EE.UU., N.º 6.936.029. Un algoritmo implementado en las bombas convencionales está basado en la fórmula para calcular la dosis en bolo recomendada, dependiendo de la IS, la CIR, la glucemia diana (TBG) del usuario y las entradas del usuario de BG y Carbs ingeridos. Si la BG actual es mayor que la BG diana, el bolo recomendado se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Bolo recomendado} = \underbrace{(TC / CIR)}_{\text{Estimación comida}} + \underbrace{(CBG - TBG) / IS}_{\text{Estimación de corrección}} - RI \quad (1)$$

donde "TC" es una cantidad total de hidratos de carbono; "CIR" es una relación de hidratos de carbono con respecto a insulina; "TBG" es un nivel diana de glucemia; "CBG" es un nivel actual de glucemia; "IS" es una sensibilidad a la insulina; "RI" es una insulina residual.

Si la BG actual es inferior a la BG diana, el bolo recomendado se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Bolo recomendado} = (TC / CIR) + (CBG - TBG) / IS \quad (2)$$

Si la BG actual es más alta que la BG diana baja y más baja a la BG diana alta (p. ej., glucemia actual = 105 mg/dl, glucemia diana = 90-130 mg/dl) entonces el bolo recomendado se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Bolo recomendado} = (TC / CIR) + 0 \quad (3)$$

Una evaluación precisa de la CIR es esencial para determinar la dosis en bolo recomendada mediante las fórmulas anteriores y específicamente mediante su porción de "comida estimada" (Véase, la Ecuación (1)).

Actualmente, la CIR la pueden determinar muchos pacientes con diabetes de tipo 1 que usan insulina de acción rápida (p. ej., Humalog, Novolog) de acuerdo con las denominadas "reglas de 450 a 500". La CIR del paciente puede establecerse dividiendo el valor correspondiente a la "regla" apropiada entre la dosis diaria total de insulina de acción rápida. Por ejemplo, si la dosis diaria total de insulina es de 40 Unidades y se usa la "regla 450", la CIR sería aproximadamente igual a 11 gramos (es decir, 450 dividido entre 40).

Por ejemplo, La Tabla 1 ilustra los Carbs (en gramos) cubiertos por 1 Unidad de insulina (CIR) de acuerdo con varias "reglas". (La Tabla 1 está adaptada a partir de "Using Insulin, Everything You Need for Success with Insulin", de J. Walsh, R. Roberts, C. B. Varma y T. Bailey, Torrey Pines Press, 2003).

Tabla 1. Relaciones de hidratos de carbono con respecto a insulina según varias "reglas", en la que los Carbs están cubiertos por 1 Unidad de insulina.

Dosis diaria total de insulina (1 1)1) [IU día]	Regla 500	Regla 450
20	25	23
25	20	18
30	17	15
35	14	13
40	13	11
50	10	9
60	8	8

La precisión de la CIR calculada según las "reglas" es muy baja dado que las "reglas" no son específicas para cada paciente. Además, el número de "reglas" aplicadas es limitado. Por tanto, para cada suministro de bolo, aumenta aún

más el error de sobre/infra-estimación de carga de Carbs por la falta de precisión de la CIR. Los valores CIR cambian con frecuencia, especialmente en adolescentes. Actualmente, el valor CIR derivado de la "regla" se programa solo una vez - cuando se pone en marcha la bomba. La "regla" no vuelve a evaluarse a lo largo del uso del calculador de bolos. Por tanto, también debería tomarse en consideración un serio peligro de sobre/infra-dosificación de bolos.

5 Una evaluación precisa de los cambios en los valores de la CIR a lo largo del tiempo permite un mejor seguimiento y un control glucémico mejorado. El documento EP-A-1571582 divulga un aparato y un método para determinar la relación de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR) de un paciente y el factor de sensibilidad a la insulina (ISF) y usa estos valores, junto con los valores de los niveles actuales de glucemia y desviación del nivel de glucemia diana, para
10 determinar la dosis de insulina con vistas a una ingesta de hidratos de carbono durante un periodo de tiempo particular. Los documentos WO 2004/084820 y US 2005/0049179 divulgan un método y un sistema para determinar los horarios de dosificación de insulina en pacientes diabéticos que incluye calcular relaciones de hidratos de carbono con respecto a insulina usando métodos diferenciales.

15 **Objeto de la invención**

De conformidad con uno de los aspectos de la presente invención, se proporciona un sistema para determinar una relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina de un paciente, tal y como se define en la reivindicación 1 adjunta. Las realizaciones de la invención están definidas en las reivindicaciones dependientes de la
20 reivindicación 1. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para determinar una relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina de un paciente, tal y como se define en la reivindicación 15 adjunta. El sistema comprende un componente de memoria adaptado para almacenar un conjunto inicial de valores que comprende al menos uno de entre un nivel de glucemia, un nivel de glucemia diana, una sensibilidad a la insulina, y, una relación estimada de hidratos de carbono con respecto a insulina. El sistema también
25 comprende un componente de selección de bolo adaptado para seleccionar un bolo de prueba correspondiente al conjunto inicial de valores determinados y a una comida planificada. En una implementación, el componente de selección de bolo puede recibir entradas de dosis en bolo de un usuario. En otra implementación, el componente de selección de bolo puede estimar la dosis en bolo usando las entradas disponibles (p. ej., la cantidad de hidratos de carbono en la comida planificada). Este sistema además comprende una interfaz de usuario que puede adaptarse para
30 recibir una confirmación de que el bolo de prueba se ha administrado al paciente. El componente de interfaz de usuario está adaptado para seleccionar una comida con un contenido conocido. Por ejemplo, un usuario puede seleccionar un tipo de comida (p. ej., un plátano). En algunas implementaciones, un usuario puede seleccionar la comida seleccionando el contenido de la comida (p. ej., 24 g de hidratos de carbono).

35 El sistema además comprende un componente de detección de glucemia adaptado para determinar el nivel de glucemia post-bolo del paciente. El sistema también comprende un componente de evaluación de la CIR adaptado para determinar la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina del paciente basándose en el conjunto inicial de valores y el valor del nivel de glucemia post-bolo.

40 En una implementación, si una diferencia en los valores de glucemia calculados restando el valor del nivel inicial de glucemia del valor del nivel de glucemia post-bolo es inferior a un valor absoluto predefinido, entonces se puede determinar que la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina es sustancialmente igual que la relación inicial de hidratos de carbono con respecto a insulina del paciente.

45 En otra implementación, si una diferencia en los valores de glucemia calculados restando el valor del nivel inicial de glucemia del valor del nivel de glucemia post-bolo es superior a un valor predefinido, el componente de interfaz de usuario está adaptado además para indicar al paciente que se administre un bolo correctivo.

50 En otra implementación más, si una diferencia en los valores de glucemia calculados restando el valor del nivel de glucemia post-bolo del valor del nivel inicial de glucemia es superior a un valor predefinido, el componente de interfaz de usuario se adapta aún más para indicar al paciente que consuma una cantidad de hidratos de carbono para alcanzar el nivel de glucemia diana.

55 El componente de interfaz de usuario puede adaptarse para indicar al paciente que ayune durante un periodo de tiempo antes de determinar el conjunto inicial de valores. Por ejemplo, el periodo de tiempo puede ser superior a cinco horas.

60 El componente de interfaz de usuario puede estar además adaptado para indicar al paciente que alcance una normogluccemia antes de determinar el conjunto inicial de valores. El componente de interfaz del usuario puede además adaptarse para indicar al paciente que alcance la normogluccemia después de haber recibido la confirmación de que se ha administrado el bolo de prueba.

65 En una variante, la determinación de normogluccemia puede realizarse comparando el nivel de glucemia post-bolo del paciente con el nivel de glucemia diana. En una implementación, mientras no se alcance la normogluccemia, el componente de interfaz de usuario puede adaptarse para pedir al paciente repetitivamente que realice una corrección de glucosa. Por ejemplo, el componente de detección de glucemia puede volver a hacer un test de nivel de glucemia

post-bolo del paciente tras cada corrección de glucosa. En una variante, la corrección de glucosa puede comprender al menos uno de entre administrar un bolo de corrección y consumir glucosa de corrección.

5 En una implementación, la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina se puede determinar basándose en el bolo de corrección. La relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina también se puede determinar basándose en la corrección de glucosa. En una implementación la interfaz de usuario puede además estar adaptada para pedirle al paciente que realice una corrección de glucosa durante un periodo de tiempo predeterminado.

10 En una variante, el sistema para determinar la relación de hidratos de carbono con respecto a insulina puede además comprender un componente de infusión de insulina acoplado a dicho componente de detección de glucemia. El componente de infusión de insulina puede configurarse como una unidad en forma de parche adherible a la piel del paciente.

15 El sistema puede además comprender una unidad de control remoto configurada para comunicarse con la unidad de parche y configurada además para que pueda programarse y para la adquisición de datos. En algunas implementaciones, el componente de evaluación de la CIR puede alojarse en la unidad de control remoto.

20 En una variante, el componente de detección de glucemia puede ser un monitor de glucosa. El monitor de glucosa puede ser glucómetro o, en algunas implementaciones, un CGM.

25 En algunas implementaciones, el dispositivo puede configurarse para monitorizar continuamente los niveles de glucemia en el cuerpo y suministrar simultáneamente dosis de insulina en bolo al cuerpo del paciente basándose en los valores de CIR evaluados del paciente. El dispositivo puede ser una miniatura, discreto, económico y rentable. También se puede proporcionar un sistema que incluya un parche miniatura, que se pueda asegurar a la piel del paciente y pueda administrar continuamente insulina basándose en los valores CIR evaluados del paciente.

30 También se describe un dispositivo que incluye una unidad de parche de insulina configurado para evaluar los valores CIR de un paciente y que incluya una parte desechable y una parte reutilizable. La parte reutilizable puede configurarse para incluir componentes relativamente caros y la parte desechable está configurada para incluir componentes relativamente baratos. La unidad de parche también puede configurarse para monitorizar continuamente los niveles de insulina y glucosa del paciente.

35 En algunas implementaciones, el dispositivo descrito puede configurarse para incluir una unidad de parche de insulina que se pueda controlar a distancia y sea capaz de evaluar los valores CIR del paciente. La unidad de parche también puede configurarse para monitorizar continuamente los niveles de insulina y glucosa del paciente.

40 En algunas implementaciones, la función de evaluación del valor de CIR se puede implementar en un dispositivo que está configurado como una unidad de parche de infusión de insulina controlado a distancia. También se puede implementar en una unidad remota de un dispositivo administrador de insulina.

Descripción de las figuras

45 Las FIGS 1a-b ilustran algunos ejemplos de los dispositivos que pueden implementar la función de evaluación de la CIR.

50 Las FIGS 2a-b ilustran ejemplos de dispositivos de infusión de insulina que tienen una unidad de administración de insulina y una unidad de control a distancia que contiene una implementación de la función de evaluación de la CIR. Las FIGS 3 a-b ilustran ejemplos de dispositivos de infusión de insulina que incluyen monitores continuos subcutáneos de glucosa que están configurados para proporcionar lecturas continuas de glucemia para algunas implementaciones de la función de evaluación de la CIR.

55 La FIG 4 es un ejemplo de diagrama de bloques que representa un algoritmo de muestra que puede usar la función de evaluación de la CIR.

La FIG 5 es otro ejemplo de diagrama de bloques que representa otro algoritmo de muestra que puede usar la función de evaluación de la CIR.

60 Las FIGS 6a-b proporcionan un algoritmo de muestra de evaluación de la CIR y un diagrama de muestra de los valores de glucemia a lo largo del tiempo.

Las FIGS 7a-b son un ejemplo de algoritmo de evaluación de la CIR para una situación en la que la glucemia permanezca elevada tras el periodo de tiempo predefinido.

65 Las FIGS 8a-b son un ejemplo de algoritmo de evaluación de la CIR para una situación en la que se alcanza una normogluceemia antes de que expire el periodo de tiempo predefinido, pero se presenta hipogluceemia en

mediciones posteriores.

Las FIGS 9a-b ilustran ejemplos de dispositivos de infusión de insulina provistos con la función de evaluación de la CIR.

5 Las FIGS 10a-c ilustran ejemplos de dispositivos de infusión de insulina que tienen monitores de glucemia desplegados en tres ubicaciones de muestra para proporcionar lecturas de glucemia (BG) a la función de evaluación de la CIR.

10 La FIG 11 ilustra un ejemplo de función de evaluación de la CIR situada en una unidad de control remoto y en un ordenador personal (PC, por sus siglas en ingles de "Personal Computer").

Descripción detallada de la invención

15 Se describe un sistema y un método para determinar una relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina de un paciente. El sistema y el método comprenden un componente de memoria adaptado para almacenar un conjunto inicial de valores que comprende al menos uno de entre un nivel de glucemia, un nivel de glucemia diana, una sensibilidad a la insulina, y, una relación estimada de hidratos de carbono con respecto a insulina. El sistema y el método también comprenden un componente de selección de bolo adaptado para seleccionar un bolo de prueba correspondiente al conjunto inicial de valores determinados y a una comida planificada. El sistema y el método pueden además comprender un componente de interfaz de usuario adaptado para recibir una confirmación de que el bolo de prueba se ha administrado al paciente. El sistema y el método pueden además comprender un componente de detección de glucemia adaptado para determinar un nivel de glucemia post-bolo del paciente. El sistema y el método también pueden comprender un componente de evaluación de la CIR adaptado para determinar la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina del paciente basándose en el conjunto inicial de valores y el valor del nivel de glucemia post-bolo.

En algunas implementaciones, la evaluación del valor de la CIR puede efectuarse de acuerdo con los siguientes pasos que pueden realizarse en cualquier orden adecuado:

- 30 1. Antes de evaluar los valores de la CIR del paciente, es posible que se requiera que el paciente ayune y descanse durante un periodo de tiempo (p. ej., 5 horas). Durante este periodo, se puede eliminar sustancialmente cualquier influencia de la insulina residual.
- 35 2. Durante una primera etapa de medición de glucemia ("BG"), se detecta y mide la BG del paciente (CBG₀).
3. Durante una etapa de ingesta contemplada de Carb, el paciente podría considerar el consumo de un tentempié que contenga una cantidad conocida de hidratos de carbono con un alto índice glucémico (p. ej., una bolsa comercializada de pretzels). El índice glucémico ("GI" por sus siglas en inglés de "Glycemic Index") es un sistema de clasificación de hidratos de carbono basado en sus efectos sobre los niveles de glucemia en las primeras dos horas. El tentempié no debería ser una comida rica en grasas o proteínas (lo que llevaría más tiempo de digerir y son más lentas en afectar la BG).

40 La siguiente Tabla 2 ilustra algunos ejemplos de comidas recomendadas y sus GI.

Clasificación	Intervalo GI	Ejemplos
GI Bajo	55 o menos	sobre todo fruta y vegetales (pero no patatas), avena, trigo sarraceno, cebada integral, Salvado de todo tipo
GI medio	56-69	sacarosa, arroz basmati
GI alto	70 o más	copos de maíz, patata asada, arroz jazmín, pan blanco, arroz blanco, barrita Mars

45 4. Durante la etapa de administración del bolo, se está administrando el bolo normal de insulina (en oposición al bolo ampliado) al paciente, según la ingesta contemplada de Carbs. El bolo administrado se calcula usando la carga de Carbs dividida entre los valores de la CIR que se están aplicando actualmente (es decir, bolo = Carb/valores de la CIR actual).

5. Durante una etapa de ingesta de Carb, el paciente puede consumir el tentempié contemplado en la etapa (3).

6. En la siguiente etapa, se pueden observar mediciones consecutivas de BG hasta que al menos dos mediciones consecutivas de BG sean aproximadamente iguales (CBG), es decir $\pm Y$ mg/dl (p. ej. $Y = 10$ mg/dl), o hasta que haya transcurrido la duración de la acción de la insulina (p. ej. 3 horas). En una implementación, el tiempo entre mediciones de BG puede ser de 10-30 minutos.

7. Puede calcularse la diferencia entre CBG_n, y CBG₀ y se puede volver a evaluar el valor de la CIR en consecuencia.

55 En algunas implementaciones, el paciente puede evitar ingestas adicionales de comida o el suministro de bolos de insulina durante la prueba anterior. En algunas implementaciones, la prueba anterior no debería realizarse en condiciones de estrés (p. ej., enfermedad, menstruación, etc.) debido al aumento de los requisitos basales que podrían alterar la precisión de los valores de evaluación de la CIR. En algunas implementaciones, si un valor de glucosa vuelve

sustancialmente a su valor inicial (es decir BGo), entonces el valor de la CIR actual podría ser adecuado. Si el valor de glucosa no vuelve a su valor inicial (es decir BGo), entonces el valor de la CIR actual ("CIR_{ant.}") podría ser inadecuado y se puede calcular un nuevo valor CIR ("CIR_{nueva}") según una fórmula que se indica y aplica más abajo.

- 5 De acuerdo con una realización, si la CBG₁ - CBG₀ > Y mg/dl (siendo Y un número relativamente pequeño, p. ej. 10 mg/dl) entonces:

$$CIR_{nueva} = \frac{CIR_{Ant.} * Carb}{carb + CIR_{Ant.} * \frac{CBG - TBG}{IS}} \quad (4)$$

- 10 En una implementación, si CBG₁ > TBG se puede administrar un bolo de corrección de acuerdo con la siguiente ecuación: (CBG₁ - TBG)/IS en la que CBG₁ es la glucemia al final de la prueba, TBG es la BG diana, IS es la sensibilidad del usuario a la insulina. De acuerdo con un modo de realización, si CBG₁ - CBG₀ < -Y mg/dl (siendo Y un número relativamente pequeño, p. ej. 10 mg/dl) entonces

$$CIR_{nueva} = \frac{Carb}{\frac{carb}{CIR_{ant.}} - \frac{\Delta BG}{IS}} \quad (5)$$

- 15 en la que $\Delta BG = CBG_0 - CBG_1$
De acuerdo con esta realización, si CBG₁ < TBG se deberán consumir carbs (CC) de corrección de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$CC = (CIR_{nueva} (TBG - BG_1)) / IS \quad (6)$$

- 20 De acuerdo con el valor evaluado de CIR_{nueva}, el ajuste de la bomba al valor CIR puede efectuarlo un cuidador (p. ej., una enfermera, o sanitario) o el paciente y se pueden administrar dosis en bolo adicionales según la CIR_{nueva}.

En algunas realizaciones, el nuevo valor CIR puede re-establecerse automáticamente sin implicar la interfaz de usuario y se pueden administrar dosis en bolo adicionales según la nueva CIR. De acuerdo con algunas realizaciones, la bomba puede configurarse para recordarle al paciente que realice una prueba de evaluación del valor CIR periódicamente o cada periodo de tiempo predeterminado (p. ej., cada mes). De acuerdo con algunas realizaciones, la bomba le puede recordar al usuario que realice una prueba de evaluación del valor CIR más a menudo si hay una variabilidad significativa entre los valores CIR en las pruebas anteriores.

- 30 En algunas implementaciones, la capacidad de evaluación de la CIR puede implementarse en un dispositivo de infusión de insulina. En otras realizaciones, la capacidad de evaluación de la CIR puede implementarse en un dispositivo de monitorización de insulina. En otras realizaciones adicionales, la capacidad de evaluación de la CIR puede implementarse en un dispositivo que puede estar configurado para suministra insulina y monitorizar los niveles de glucosa y que además puede además estar configurado para suministrar automáticamente o semiautomáticamente insulina basándose en los niveles detectados de glucosa (por ejemplo, en un sistema de bucle cerrado, semicerrado o abierto).

En algunas realizaciones, se puede implementar la evaluación del valor CIR en un dispositivo de infusión de insulina que tenga una unidad de parche de administración de insulina y una unidad de control remoto, en el que un aparato de detección de glucosa (p. ej., un glucómetro) se puede integrar en la unidad de control remoto. En algunas realizaciones, la unidad de parche de administración puede estar constituida por dos partes: una parte reutilizable que incluye todos los componentes electrónicos y de accionamiento (es decir, componentes relativamente caros) y una parte desechable que incluya el contenedor de insulina (y otros componentes baratos). Como alternativa, se puede integrar el aparato de detección de glucosa en la parte reutilizable del dispositivo. En algunas realizaciones, la capacidad de evaluación de la CIR puede implementarse en la unidad de control remoto del dispositivo de infusión de insulina. Como alternativa, la capacidad de evaluación de la CIR puede implementarse en la parte reutilizable del dispositivo.

- 50 En algunas realizaciones, la capacidad de evaluación de la CIR puede implementarse en la unidad administradora de parche que detecta y monitoriza continuamente los niveles corporales de concentración de glucosa y puede suministrar simultáneamente insulina al cuerpo. La unidad administradora de parche puede incluir una parte reutilizable y una parte desechable. Las capacidades de administración de insulina y de detección de glucosa se pueden combinar en un sistema de bucle semicerrado, en el que un aparato controlador-procesador controla la administración de insulina basal según la concentración de glucosa detectada.

5 En algunas realizaciones, la capacidad de evaluación de la CIR se implementa en la unidad de control remoto del dispositivo. Como alternativa, esta capacidad podría implementarse en la parte reutilizable de la unidad administradora de parche del dispositivo. Como alternativa, la capacidad de evaluación de la CIR podría implementarse tanto en la parte reutilizable de la unidad administradora de parche del dispositivo como en la unidad de control remoto del dispositivo.

10 Las FIGS 1a y 1b ilustran realizaciones de un dispositivo (1000) para administrar un fluido terapéutico a un paciente, p. ej., insulina a un paciente diabético. El dispositivo (1000) incluye una unidad de infusión de insulina (1010), que puede estar configurada como una bomba, una unidad independiente de medición de glucosa (p. ej., un glucómetro) (90), y una función de evaluación de la CIR (10). De acuerdo con algunas realizaciones del dispositivo, la unidad de bomba de infusión de insulina (1010) puede estar configurada para incluir una cánula (6) que penetre en la piel (5) para permitir el suministro de insulina al paciente. En la FIG 1a, la función de evaluación de la CIR (10) está situada en la unidad de bomba (1010) de infusión de insulina. En la FIG 1b, la función de evaluación de la CIR (10) está situada en la unidad de medición (90) de glucosa. De acuerdo con algunas realizaciones, la unidad de bomba de infusión de insulina se comunica con una unidad de control remoto que permite programar, entradas del usuario y adquisición de datos. En otra realización más del sistema, la función de evaluación de la CIR puede estar situada en la unidad de control remoto. De acuerdo con algunas realizaciones, el glucómetro no es un objeto independiente sino que puede estar retro-encajado dentro de la unidad de bomba de infusión de insulina o puede estar instalado en la unidad de control remoto. Como podrá apreciar un experto en la materia, son posibles otras realizaciones del dispositivo, en las que la función de evaluación de la CIR puede estar situada bien en el glucómetro, la unidad de bomba, la unidad de control remoto o en cualquier otro sitio.

25 De acuerdo con algunas realizaciones, el dispositivo puede configurarse para que incluya una bomba de infusión de insulina, un aparato de medición continua de glucosa (CGM), y una función de evaluación de la CIR. En esta realización la función de evaluación de la CIR puede estar situada bien en la bomba o en el elemento CGM.

30 En algunas implementaciones, la unidad de bomba de infusión de insulina puede estar configurada para que incluya un elemento de medición continua de glucosa ("CGM"). En estas realizaciones, la bomba de infusión y el CGM pueden estar situados en la misma carcasa y pueden comunicarse con una unidad de control remoto. Una función de evaluación de la CIR puede estar situada bien en el CGM, la unidad de bomba, o en la unidad de control remoto.

35 Las FIGS 2a y 2b ilustran ejemplos e realización de un dispositivo, en el que se configura una bomba de infusión de insulina (1010) como una unidad de parche que puede adherirse a la piel del usuario (5). El sistema incluye una unidad de control remoto (1008) que se comunica con la unidad de parche lo que permite programación, entradas del usuario y adquisición de datos.

40 Se pueden efectuar entradas manuales a través de botones (no se muestran en las FIGS 2a-b) situados en la unidad de parche. La unidad de parche se puede configurar para que incluya una carcasa, tal y como se muestra con la línea discontinua (1011) en la FIG 2a. Como alternativa, la unidad de parche puede configurarse para que incluya dos carcasas (1001, 1002) que estén configuradas como parte reutilizable (1) y parte desechable (2), respectivamente, tal y como se muestra en la FIG 2b.

45 En algunas realizaciones, la unidad de parche puede configurarse para incluir una cánula (6) que penetre en la piel (5) para permitir el suministro de insulina al paciente. La unidad de parche (1010) puede configurarse para sujetarse directamente a la piel del usuario mediante un adhesivo (no se muestra en las Figuras 2a-b). Como alternativa, se puede configurar para unirse a una unidad de soporte exclusiva (no se muestra en las Figuras 2a-b) que puede adherirse a la piel del usuario (5) y permitir conectar/desconectar la unidad de parche (1010). Un ejemplo de realización de esta disposición se trata en la solicitud de patente de provisional de EE.UU. en copropiedad y copendiente N.º 60/876.679.

50 En algunas realizaciones, la unidad de control remoto (1008) se puede configurar para incluir la función de evaluación de la CIR (10) que tiene un procesador (3010), medios de entrada (3020) y un visualizador (3030). Los medios de entrada (3020) permiten programar la función de evaluación de la CIR (10). Los medios de entrada (3020) también pueden usarse para programar la unidad de parche (1010). La unidad de control remoto (1008) puede configurarse para que incluya medios de notificación (por ejemplo, un altavoz, un elemento vibrador, un indicador de destellos, o cualquier otro dispositivo adecuado).

60 Las FIGS 3a y 3b ilustran ejemplos de realización en los que las lecturas de glucemia (que se suministran a la función de evaluación de la CIR (10)) se reciben de un monitor (1006) exclusivo subcutáneo de detección continua de glucosa. Se puede configurar un canal de comunicación para conectar el monitor (1006) de glucosa y la función de evaluación de la CIR (10). En algunas realizaciones, el canal de comunicación puede configurarse para alojarse en la unidad de control remoto (1008) y además puede configurarse para permitir programar, manejar datos y entradas del usuario.

65 La FIG 3a ilustra un ejemplo de realización, en el que la glucemia actual (BG) se mide mediante un monitor (1006) subcutáneo independiente de detección continua de glucosa. La FIG 3b ilustra un ejemplo de realización, en el que el

monitor (1006) subcutáneo de detección continua de glucosa está integrado en la unidad de parche del dispositivo de suministro de insulina.

5 El dispositivo de infusión de insulina de la realización de la FIG 3b puede configurarse para incluir un aparato de administración (1005) y además se puede configurar un monitor (1006) de detección de glucosa para constituir un único dispositivo de suministro. Este dispositivo de suministro se puede configurar para usar una única cánula (6) compartida tanto por el aparato de administración como por el de detección. Un ejemplo de realización de este aparato se trata más en detalle en la Solicitud de Patente de EE.UU. en copropiedad y co-pendiente N.º 11/706.606. En algunas realizaciones, el aparato de detección y el aparato de administración pueden configurarse para tener cánulas
10 independientes que penetren la piel (5) y permanezcan en el tejido subcutáneo. El dispositivo de infusión de insulina de estas realizaciones puede configurarse para incluir dos partes - una parte reutilizable (1) y una parte desechable (2) que se corresponden con las carcasas (1001, 1002), respectivamente.

15 En algunas realizaciones, el dispositivo de infusión de insulina puede funcionar en un modo de bucle cerrado o de bucle semicerrado. La insulina se puede administrar automáticamente de acuerdo con una monitorización continua de niveles de concentración de glucosa (usando un modo de bucle cerrado) o de acuerdo con una monitorización continua y entradas del paciente adicionales de bolos previos a la comida (usando un modo de bucle semicerrado). La función de evaluación de la CIR (10) también se pueden incorporar en esta realización y utilizarse para el cálculo de entradas de bolo cuando el sistema funciona en un modo de bucle semicerrado.

20 FIG 4 es un ejemplo de diagrama de flujo que representa un método para evaluar los valores CIR que se pueden implementar en la función de evaluación de la CIR. El método incluye varias etapas que representan un procedimiento de prueba en el que se puede detectar y medir la BG del paciente y se puede calcular la CIR. Las etapas se pueden realizar bien en el orden presentado o en cualquier otro orden adecuado. En algunas realizaciones, el método empieza
25 con una etapa (50), en la que se le podría requerir al usuario que ayune y evite una actividad física que pueda fatigarle durante un periodo de tiempo especificado (p. ej., 5 horas) antes de comenzar con el procedimiento de la prueba. Esto permite eliminar sustancialmente bolos anteriores. Al final del periodo de ayuno se mide la BG (BG₀). Esta medición de la BG sirve como valor de referencia de BG para la prueba.

30 Además, el método puede implicar el uso de tres parámetros del paciente: un intervalo de TBG (p. ej., 80 mg/dl - 120 mg/dl), IS y CIR_{ant.} que es la relación de hidratos de carbono con respecto a insulina conocida antes de efectuar el procedimiento de la prueba. Esto se muestra en la etapa (51). El método puede entonces proceder a la etapa (52), en la que el paciente contempla el consumo de una comida con una cantidad conocida de hidratos de carbono, y preferentemente con un alto índice de nivel glucémico (p. ej., una barrita energética). En la etapa (53), se puede administrar un bolo de insulina normal al paciente. Se puede calcular el bolo de insulina normal basándose en la CIR conocida anteriormente, es decir, Bolo = Carbs/CIR_{ant.}. El método puede entonces proceder a la etapa (54), en la que el paciente consume la comida contemplada en la etapa (52). El método puede entonces proceder a la etapa (55), en la que se detectan los niveles de BG actuales ("CBG") y se miden periódicamente (p. ej., cada 15 minutos) hasta que al menos dos mediciones sean aproximadamente iguales, "BG₁" (p. ej. ±10 mg/dl). Como alternativa, puede efectuarse al menos una medición 1 BG después de que la duración de la acción de la insulina (específica del usuario, p. ej. 4 horas) haya transcurrido. La diferencia entre "BG₁" y "BG₀" se puede calcular entonces, véase la etapa (56).

45 Si la diferencia entre "BG₁" y "BG₀" es menor que el valor absoluto de un cierto valor predefinido "Y" (p. ej. Y = 15 mg/dl), entonces:

$$CIR_{nueva} = CIR_{ant.} \quad (7)$$

Es decir, no hay cambios en el valor de la CIR del usuario.

Si la diferencia entre "BG₁" y "BG₀" es mayor que cierto valor predefinido "Y" (p. ej. Y = 15 mg/dl), entonces es que no se ha administrado suficiente insulina en la etapa (53) porque el valor CIR aplicado actualmente es demasiado elevado. Se calcula un nuevo valor CIR más pequeño, véase la etapa (58), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$CIR_{nueva} = \frac{CIR_{Ant.} * Carb}{carb + CIR_{Ant.} * \frac{CBG - TBG}{IS}} \quad (8)$$

50 Si el usuario no es euglucémico (es decir TBG baja <BG₁< TBG alta), entonces se le puede recomendar al usuario que se administre un bolo de corrección que le lleve al intervalo de BG diana, véase la etapa (59). El bolo de corrección puede seguir la fórmula:

$$CB = (CBG_1 - TBG) / IS \quad (9)$$

55 Si la diferencia entre "BG₁" y "BG₀" es menor que cierto valor predefinido "Y" (p. ej. Y = 15 mg/dl), entonces, es posible que se haya administrado demasiada insulina en la etapa (53) porque el valor CIR aplicado actualmente es demasiado pequeño. Se puede calcular un nuevo valor CIR más elevado, véase la etapa (80) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$CIR_{nueva} = \frac{Carb}{\frac{carb}{CIR_{ant.}} - \frac{\Delta BG}{IS}} \quad (10)$$

Si el usuario no es euglicémico (es decir TBG baja <BG< TBG alta), entonces al usuario se le recomienda que consuma hidratos de carbono ("CC") que le lleven al intervalo de BG diana, véase la etapa (81). El bolo de corrección sigue la fórmula:

5
$$CC = (CIR_{nueva} (TBG - BG_1)) / IS \quad (11)$$

En algunas implementaciones, puede usarse un dispositivo de monitorización continua de glucosa ("CGM") junto con la función de evaluación de la CIR. En estas realizaciones, las mediciones de glucosa pueden realizarse continuamente con el dispositivo CGM, realizando de este modo mediciones periódicas redundantes.

10 La FIG 5 es otro ejemplo de diagrama de flujo que representa un método para evaluar los valores CIR que se pueden implementar en la función de evaluación de la CIR. El método puede incluir varias etapas que representan un procedimiento de prueba en el que se puede detectar y medir la BG del paciente y se puede calcular la CIR. En algunas realizaciones, el método puede empezar con una etapa (60), en la que se le podría requerir al usuario que ayune y evite una actividad física que pueda fatigarle durante un periodo de tiempo especificado (p. ej., al menos 5 horas) antes del inicio del procedimiento de prueba. Esto permitiría que el paciente llegue a un estado de normoglucemia, es decir, el nivel actual de glucemia del paciente ("CBG") puede satisfacer la siguiente condición (TBG baja) < CBG < (TBG alta), como se muestra con la flecha (60a). Si esta condición no se cumple, el método no proseguiría y podría darse por terminado, tal y como se indica con el número (60b). Es posible que se requiera que el paciente ayune durante el periodo de tiempo predeterminado (p. ej., al menos 5 horas) de modo que el paciente pueda llevarse hasta un estado de normoglucemia.

25 Además, el método puede implicar el uso de tres parámetros de paciente, por ejemplo un intervalo de TBG (p. ej., 80 mg/dl - 120 mg/dl), IS y CIR_{ant.}, que es la relación de hidratos de carbono con respecto a insulina conocida antes de efectuar el procedimiento de la prueba. Esto se muestra en la etapa (62). El método puede entonces proceder a la etapa (64), en la que el paciente puede planificar el consumo de una comida con una cantidad conocida de hidratos de carbono y preferentemente con un alto índice de nivel glucémico (p. ej., una barrita energética). En la etapa (66), se puede administrar un bolo de insulina normal al paciente. Se puede calcular el bolo de insulina normal basándose en la CIR conocida anteriormente, es decir, Bolo = Carbs/CIR_{ant.} El método entonces puede proceder a la etapa (68), en la que el paciente puede consumir la comida planificada en la etapa (64). El método puede proceder a la etapa (70), en la que los niveles de BG actuales ("CBG") y pueden detectarse y medirse periódicamente (p. ej., cada 15 minutos). En algunas realizaciones, estas mediciones pueden efectuarse durante el límite del tiempo de prueba (p. ej., 2-3 horas). Para una mayor simplicidad, cada uno de tales periodos de tiempo vendrá designado por un contador "i" mientras que un número total de periodos usados para la determinación de la CIR vendrán designados con una "n".

35 En algunas implementaciones, si la medición de CBG muestra normoglucemia (como se ilustra en la etapa (70a)) tras una única observación de BG (n = 1), la asignación de los parámetros iniciales (72) (CB₁ y CG₁, es decir bolo inicial de corrección y corrección inicial de glucosa, respectivamente) en la fórmula de la CIR (como se muestra en la etapa (74)) puede significar que los valores de la CIR no cambian (CIR_{nueva} = CIR_{ant.}).

40 Dado n = 1, los parámetros iniciales (72) CB₁ y CG₁ (ambos están asignados para ser cero) se sustituyen en la fórmula mostrada en la etapa (74):

$$\forall n = 1: CIR_{nueva} = CIR_{ant.} \cdot \frac{\prod_{i=1}^n (Carbs + CG_i)}{\prod_{i=1}^n (Carbs + CB_i \cdot CIR_{ant.})} = CIR_{ant.} \cdot \frac{Carbs + 0}{Carbs + 0} = CIR_{ant.} \quad (12)$$

45 lo que tiene como resultado CIR_{nueva} = CIR_{ant.}

50 En algunas implementaciones, si el nivel de CBG está por encima de la zona diana (TBG) (esto se muestra en la etapa (70b)), entonces la CG_i se puede asignar a cero, como se muestra en la etapa (76b), y se puede administrar un bolo de corrección al paciente, como se muestra en la etapa (78b). Por ejemplo, se puede calcular el bolo de corrección de acuerdo con la fórmula:

$$CB_i = \frac{CBG - TBG}{IS} \quad (13)$$

En algunas implementaciones, si el nivel de CBG está por debajo de la zona diana (TBG) (esto se muestra en la etapa (70c)), entonces se puede asignar la CB_i como cero, como se muestra en la etapa (76c), y una corrección de glucosa, por ejemplo, 15 g de Carbs, se pueden administrar al paciente, como se muestra en la etapa (78c). En algunas implementaciones, las etapas anteriores, designadas colectivamente con el número 70', pueden repetirse varias veces hasta alcanzar un nivel normal de BG, como se muestra en la etapa (70a) y los valores de CB_i y CG_i se almacenan en la memoria (p. ej., en una CPU). Cuando el valor de CBG alcanza un nivel correspondiente a normoglucemia (mostrado en la etapa (70a)), los datos almacenados (CG_i y CB_i) pueden extraerse y sustituirse en la fórmula mostrada en la etapa (74) a fin de volver a evaluar los valores de la CIR_{nueva} , de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$CIR_{nueva} = CIR_{ant.} \cdot \frac{\prod_{i=1}^n (Carbs + CG_i)}{\prod_{i=1}^n (Carbs + CB_i \cdot CIR_{ant.})} \quad (14)$$

10 en la que los Carbs son la cantidad consumida de carbs (como se muestra en la etapa (68)) y CIR_{ant} es la CIR conocida antes de la prueba de CIR.

En algunas realizaciones, si al principio de este método (es decir, $i = 1$) el CBG es mayor que la TBG, entonces la $CG_1 = 0$ y CB_1 se puede calcular de acuerdo con la fórmula (11) también mostrada en la etapa (78b). Por tanto, $CB_1 = 15$ Unidades. Asumiendo que después del siguiente grupo de mediciones (como se muestra en un grupo de etapas (70)), el nivel de BG del paciente todavía no esté en la zona diana y es inferior a la TBG, se administra una corrección de glucosa al paciente, como se muestra en la etapa (78c). Por tanto, $CB_2 = 0$ y $CG_2 = 15$ g. Si el nivel de BG del paciente está en la zona diana, como se muestra en la etapa (70a), el valor CIR puede volver a evaluarse, de acuerdo con la fórmula mostrada en la etapa (74), de la siguiente manera:

20

$$\begin{aligned} \forall n = 2 : CIR_{nueva} &= CIR_{ant.} \cdot \frac{\prod_{i=1}^n (Carbs + CG_i)}{\prod_{i=1}^n (Carbs + CB_i \cdot CIR_{ant.})} = \\ &= CIR_{old} \cdot \frac{(Carbs + CG_1) \cdot (Carbs + CG_2)}{(Carbs + CB_1 \cdot CIR_{ant.}) \cdot (Carbs + CB_2 \cdot CIR_{ant.})} = \\ &= CIR_{old} \cdot \frac{(Carbs + 0) \cdot (Carbs + CG_2)}{(Carbs + CB_1 \cdot CIR_{ant.}) \cdot (Carbs + 0)} = \\ &= CIR_{old} \cdot \frac{Carbs + CG_2}{Carbs + CB_1 \cdot CIR_{ant.}} \end{aligned}$$

Basándose en lo anterior, puede calcularse el valor CIR_{nueva} ya que ahora se conocen todos los elementos de la fórmula indicada anteriormente.

25 En algunas realizaciones, puede usarse un dispositivo de monitorización continua de glucosa ("CGM") junto con la función de evaluación de la CIR. En estas realizaciones, las mediciones de glucosa pueden realizarse continuamente con el dispositivo CGM, realizando de este modo mediciones periódicas redundantes. En algunas realizaciones, el dispositivo CGM puede alertar al paciente o a cualquier otro usuario del sistema cuando el valor CBG entre y/o salga de la zona diana durante la prueba de evaluación de la CIR.

30

La FIG 6a es un ejemplo de diagrama de flujo que ilustra el método para evaluar los valores de la CIR, de acuerdo con el algoritmo descrito en la FIG 5, en una situación en la que la glucemia vuelve al nivel normal dentro del límite de tiempo predeterminado (p. ej., 3 horas). En este ejemplo de realización, $IS = 45$ mg/dl/unidad, $CIR = 15$ gramos, y la TBG está en el intervalo de 80-120 mg/dl. De acuerdo con este ejemplo, las siguientes etapas se pueden realizar en cualquier orden adecuado:

35

1. El paciente ayuna y descansa durante cinco horas (etapa (60)).

2. Se puede evaluar el valor CIR, por ejemplo, cuando la glucosa de ayuno medida es igual a 105 mg/dl, lo que entra dentro de la zona diana (etapa (60)).

5 3. El paciente planea consumir una barrita energética (u otro tipo de comida que contenga la dosis designada de hidratos de carbono), que tiene 30 gramos de hidratos de carbono (etapa (64)).

4. Se puede administrar un bolo normal de insulina de 2U al paciente (etapa (66)) (basándose en la ingesta de carbs contemplada).

10 5. El paciente puede consumir la ingesta de carbs contemplada que tenga 30 g de hidratos de carbono (etapa (68)).

15 6. Se puede observar la glucemia (BG) cada 30 minutos durante la primera hora y cada 20 minutos a partir de entonces hasta alcanzar una normogluceemia (etapa (70)). En este ejemplo, se puede alcanzar una normogluceemia después de 100 minutos (lo que se encuentra dentro del límite de tiempo de la prueba).

7. Dos mediciones consecutivas adicionales de BG se efectúan para garantizar que no se produzca hipogluceemia y que los niveles de BG del paciente permanezcan dentro de la zona diana, es decir, se mantiene la normogluceemia.

20 8. S puede mantener la normogluceemia (etapa (70a)), lo que significa que el valor de CIR actual puede ser el adecuado y no debería cambiarse (etapa (74)).

La FIG 6b es un ejemplo de representación gráfica que ilustra los valores de BG observados en las muestras del paciente a lo largo del tiempo. Al principio, cuando $t = 0$, el paciente consume la carga anterior de carbs de referencia. Cuando el dispositivo de CGM se usa junto con la función de evaluación de la CIR, se puede medir la BG con más frecuencia (p. ej., cada 5 minutos). En la FIG 6b, dos líneas grises horizontales representan los límites de la zona diana asociados con un paciente particular ($80 \text{ mg/dl} < BG < 120 \text{ mg/dl}$). Tales líneas limítrofes de la zona diana pueden establecerse basándose en un paciente específico.

30 La FIG 7a es un ejemplo de un diagrama de flujo que ilustra un ejemplo del método para evaluar el valor de la CIR de acuerdo con el algoritmo descrito en la FIG 5, en una situación en la que el nivel de glucemia permanece alto después de que haya transcurrido el límite de tiempo de prueba predeterminado (p. ej., 2 horas). Los siguientes parámetros son aplicables en este ejemplo: $IS = 45 \text{ mg/dl/unidad}$, $CIR = 15 \text{ g}$ y la TBG está en el intervalo de $80 - 120 \text{ mg/dl}$. Basándose en estos parámetros, las siguientes etapas se pueden realizar en cualquier orden adecuado:

35 1. El paciente ayuna y descansa durante al menos cinco horas (etapa (60)).

2. Se puede evaluar el valor CIR cuando la glucosa de ayuno medida es igual a 105 mg/dl, lo que entra dentro de la zona diana (etapa (60)).

40 3. El paciente puede planificar el consumo de una barrita energética (o cualquier otro alimento) que tenga 30 g de hidratos de carbono (etapa (64)).

45 4. Se puede administrar un bolo normal de insulina de 2U al paciente basándose en la ingesta de carbs (etapa (66)).

5. El paciente puede consumir la ingesta de carbs planificada que tenga 30 g de hidratos de carbono (etapa (68)).

50 6. Se observa la glucemia (BG) cada 30 minutos durante la primera hora y cada 20 minutos a partir de entonces hasta que haya transcurrido el tiempo límite de la prueba (3 horas) (etapa (70)).

7. Se puede administrar un bolo de corrección de 1,1U al paciente (etapa (78b)), de acuerdo con el siguiente cálculo:

$$(CBG-TBG)/IS = (150-100)/45 = 1,1 \text{ U} \quad (16)$$

55 8. Una vez que se alcanza la normogluceemia, a la vez que se mide la BG periódicamente, se puede volver a evaluar el valor anterior CIR (CIR_{ant}) mediante la función de evaluación de la CIR y se puede calcular una CIR nueva (CIR_{nueva}) (etapa (74)), por ejemplo, de acuerdo con lo siguiente:

$$CIR_{nueva} = \frac{CIR_{ant} * carb}{carb + CIR_{ant} * \frac{(CBG - TBG)}{IS}} = \frac{15 * 30}{30 + 15 * \frac{(150 - 100)}{45}} = 10g \quad (17)$$

La FIG 7b ilustra un ejemplo de representación gráfica de los valores de BG del paciente a lo largo del tiempo. Por ejemplo, al principio, cuando $t = 0$, el paciente puede consumir la carga de hidratos de carbono. Al final del límite de tiempo de la prueba, el paciente puede estar hiperglucémico, por tanto, se puede administrar un bolo de corrección y se puede determinar una nueva CIR. En la FIG 7b, dos líneas grises horizontales pueden representar los límites de la zona diana asociados con un paciente particular ($80 \text{ mg/dl} < \text{BG} < 120 \text{ mg/dl}$).

La FIG 8a es un ejemplo de diagrama de flujo que ilustra un método para evaluar los valores de la CIR, de acuerdo con el algoritmo descrito en la FIG 5, en una situación en la que se alcanza la normoglucemia antes de que haya transcurrido el límite de tiempo de la prueba, pero la hipoglucemia se presenta de la siguiente manera, a partir de mediciones posteriores de BG. E este ejemplo, pueden aplicarse los siguientes parámetros: $\text{IS} = 45 \text{ mg/dl/unidad}$, $\text{CIR} = 15 \text{ g}$, y la TBG está en el intervalo de $80 - 120 \text{ mg/dl}$. De acuerdo con el ejemplo, se efectúan las siguientes etapas:

1. El paciente puede ayunar y descansar durante cinco horas (etapa (60)).
2. Se puede evaluar el valor CIR cuando la glucosa de ayuno medida es igual a 105 mg/dl , lo que entra dentro de la zona diana (etapa (60)).
3. El paciente puede planificar el consumo de una barrita energética que contenga 30 g de hidratos de carbono (etapa (64)).
4. Se puede administrar un bolo normal de insulina de 2U al paciente (etapa (66)) (según la ingesta de carbs).
5. El paciente puede consumir la ingesta de carbs planificada que contenga 30 g de hidratos de carbono (etapa (68)).
6. Se puede medir la glucemia (BG) cada 30 minutos durante la primera hora y cada 20 minutos a partir de entonces hasta alcanzar una normoglucemia (etapa (70)).
7. Se pueden efectuar dos mediciones consecutivas adicionales de la BG, que proporcionan evidencias de que hay hipoglucemia.
8. El paciente puede consumir una dosis de 15 g hidratos de carbono para corregir la glucosa (p. ej., una cucharada de miel) (etapa (78c)).
9. Se puede establecer una normoglucemia (es decir, el nivel de BG del paciente está en la zona diana).
10. El valor anterior CIR ($\text{CIR}_{\text{ant.}}$) puede volver a evaluarse (etapa (74)) y se puede calcular un nuevo valor CIR ($\text{CIR}_{\text{nueva}}$) de acuerdo con lo siguiente:

$$\text{CIR}_{\text{nueva}} = \text{CIR}_{\text{ant.}}(\text{CG}/\text{carbs}) = 15 + 15 * (15/30) = 22,5 \text{ g} \quad (18)$$

La FIG 8b ilustra un ejemplo de representación gráfica de los valores de BG del usuario a lo largo del tiempo. Al principio, cuando $t = 0$, el paciente puede consumir una carga de hidratos de carbono. El paciente puede llegar a una normoglucemia antes de que haya transcurrido el límite de tiempo de la prueba (3 horas), sin embargo, se puede producir hipoglucemia, como demuestran los resultados de la medición en la etapa 7 anterior. El paciente puede consumir una dosis correctiva de carbs y se puede determinar un nuevo valor CIR. En la FIG 8b, dos líneas grises horizontales representan los límites de la zona diana asociados con un paciente particular ($80 \text{ mg/dl} < \text{BG} < 120 \text{ mg/dl}$).

Las FIGS 9a y 9b ilustran ejemplos de realización del sistema en el que el dispositivo de suministro de insulina puede configurarse como una unidad de parche (1010) con dos partes situadas en dos carcasas (1001, 1002) independientes. Las partes de la unidad de parche son - una parte reutilizable (1) y una parte desechable (2). Los componentes relativamente baratos del dispositivo residen en la parte desechable (2) (p. ej., una cánula (6)) y los componentes relativamente caros residen en la parte reutilizable (1). En otros ejemplos de realización, la cánula (6) puede estar sujeta a una unidad de soporte adherida a la piel que permita la conexión y desconexión de la unidad de parche.

En algunas realizaciones, se puede configurar el sistema para que incluya una unidad de control remoto (1008) y una función de evaluación de la CIR (10). En algunas realizaciones, la función de evaluación de la CIR puede incluir una memoria, una base de datos, un procesador, una fuente de energía y una interfaz de entrada/salida. La programación de la unidad de parche se puede efectuar mediante una unidad de control remoto o mediante botones exclusivos (no se muestran en la Figura 9) provistos en la unidad de parche. En la FIG. 9a, la función de evaluación de la CIR (10) está configurada para estar situada en la unidad de control remoto (1008). En la FIG 9b, la función de evaluación de la CIR (10) está configurada para estar situada en la parte reutilizable (1) de la unidad de parche (1010).

Las FIGS 10a, 10b y 10c ilustran tres ejemplos de realización del dispositivo de suministro de insulina, conteniendo cada uno un glucómetro (90). El glucómetro (90) se puede utilizar para adquirir los valores de glucemia (BG)

introducidos en la función de evaluación de la CIR (10).

La FIG 10a ilustra un glucómetro (90) situado en la unidad de control remoto (1008) del dispositivo. En esta realización, el glucómetro (90) incluye una abertura (95) para recibir una tira de análisis (99). El paciente puede extraerse sangre del cuerpo, colocar una gota de sangre en la tira de análisis (99) e insertar la tira de análisis en la abertura (95). Las lecturas de glucosa se muestran en una pantalla (80) de la unidad de control remoto (1008). La FIG 10b ilustra un glucómetro (90) situado en la parte reutilizable (1) de la unidad de parche (1010). Un canal de comunicación (300) está configurado para conectar el glucómetro (90) que reside en la unidad de parche (1010) y la función de evaluación de la CIR (10) que reside en la unidad de control remoto (1008). El canal de comunicación está configurado para permitir programar, manejar datos y entradas del usuario. La FIG 10c ilustra un ejemplo de realización en el que se reciben las lecturas de glucosa (90) de un glucómetro independiente.

La FIG 11 ilustra otro ejemplo de realización del sistema de suministro de insulina en el que la función de evaluación de la CIR (10) está configurada para estar situada en una unidad de control remoto (1008) que se comunica con un PC (50) externo. De acuerdo con esta realización, cualquier cambio en los parámetros que representan el estado diabético del usuario (p. ej., CIR) puede guardarse y mostrarse de cualquier forma gráfica o no gráfica. En algunas realizaciones, los datos guardados pueden enviarse automáticamente al médico del paciente o a cualquier otro especialista médico (p. ej., por correo electrónico o cualquier otro medio) para su evaluación, validación o cualquier otra intervención clínica.

Aunque en este documento se han divulgado realizaciones particulares detalladas, se ha hecho meramente a modo de ejemplo por motivos de ilustración y no pretenden ser limitantes con respecto al alcance de las siguientes reivindicaciones adjuntas. En particular, los inventores han contemplado la posibilidad de que se efectúen varias sustituciones, alteraciones y modificaciones sin por ello desviarse del alcance de la invención. Se considera que otros aspectos, ventajas y modificaciones se encuentran dentro del alcance de la divulgación. Las reivindicaciones presentadas son representativas de al menos algunas de las realizaciones divulgadas en este documento.

Varias implementaciones de la materia objeto que aquí se describe pueden realizarse con circuitería electrónica digital, circuitería integrada, ASIC (por sus siglas en inglés de "Application Specific Integrated Circuits" circuitos integrados de aplicación específica) especialmente diseñados, equipos informáticos, firmware, programas informáticos y/o combinaciones de los mismos. Estas distintas implementaciones pueden incluir la implementación en una o más programas informáticos que sean ejecutables y/o interpretables en un sistema programable que incluya al menos un procesador programable, que podrá ser para un fin especial o general, acoplado para recibir datos e instrucciones desde y para transmitir datos e instrucciones a un sistema de almacenamiento, al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida.

Estos programas informáticos (también denominados programas, software, aplicaciones de software o código) incluyen instrucciones máquina para un procesador programable, y pueden implementarse en un lenguaje de programación de alto nivel de procedimiento y/o orientado a objetos y/o en un lenguaje ensamblador/máquina. Tal y como se usa en este documento, la expresión "medio legible por una máquina" se refiere a cualquier producto de programa informático, aparato y/o dispositivo (p. ej., discos magnéticos, discos ópticos, memoria, Dispositivos lógicos programables (PLD) por sus siglas en inglés de "Programmable Logic Devices") utilizados para proporcionar instrucciones máquina y/o datos a un procesador programable, incluyendo un medio legible por una máquina que recibe instrucciones máquina como señal legible por una máquina. La expresión "señal legible por una máquina" se refiere a cualquier señal usada para proporcionar instrucciones máquina y/o datos a un procesador programable.

Para proporcionar una interacción con un usuario, la materia objeto que se describe en este documento puede implementarse en un ordenador que tenga un dispositivo de visualización (p. ej., un CRT (por sus siglas en inglés de "Cathode Ray Tube", tubo de rayos catódicos) o LCD (por sus siglas en inglés de "Liquid Crystal Display" pantalla de cristal líquido) para mostrar información al usuario, así como un teclado y un dispositivo de señalización (p. ej., un ratón o rueda de seguimiento) mediante el cual el usuario pueda meter información en el ordenador. Asimismo, se puede usar otros tipos de dispositivos para proporcionar una interacción con un usuario; por ejemplo, la retroalimentación proporcionada al usuario puede ser cualquier forma de retroalimentación sensorial (p. ej., retroalimentación visual, retroalimentación auditiva, o retroalimentación táctil); y se pueden recibir entradas del usuario en cualquier forma, incluyendo acústica, oral, o entradas táctiles.

La materia objeto que se describe en este documento puede implementarse en un sistema informático que incluya un componente de unidad final (p. ej., como un servidor de datos), o que incluya un componente de programa informático intermedio (p. ej., un servidor de aplicaciones) o que incluya un componente de unidad de usuario (p. ej., un ordenador cliente que tenga una interfaz gráfica de usuario o un buscador de internet a través del cual el usuario puede interactuar con una implementación de la materia objeto descrita en este documento) o cualquier combinación de tales componentes de unidad final, programa intermedio o de unidad de usuario. Los componentes de sistema pueden interconectarse mediante cualquier forma o medio de comunicación digital de datos (p. ej., una red de comunicaciones). Entre los ejemplos de redes de comunicaciones se incluyen una red de área local ("LAN" por sus siglas en inglés de "Local Area Network"), una red de área amplia ("WAN" por sus siglas en inglés de "Wide Area Network") e Internet.

5 El sistema informático puede incluir clientes y servidores. Por lo general el cliente y el servidor están distantes entre sí y típicamente interactúan a través de una red de comunicaciones. La relación entre cliente y servidor surge por virtud de programas informáticos que corren en los respectivos ordenadores y que tienen una relación de servidor-cliente entre sí.

10 Aunque anteriormente se han descrito unas cuantas variaciones con detalle, son posibles otras modificaciones. Por ejemplo, el flujo lógico representado en las figuras adjuntas y que se describe en el presente documento, no precisa el orden particular mostrado u orden secuencial, para obtener los resultados deseados. Otras implementaciones podrían estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

15 Si bien se han descrito realizaciones ilustrativas de la invención con detalle en este documento con referencia a los dibujos adjuntos, debe entenderse que la invención no se limita a estas realizaciones y que un experto en la materia puede efectuar varios cambios y modificaciones sin apartarse por ello del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para determinar una relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) de un paciente, que comprende:

- un componente de memoria adaptado para almacenar un conjunto inicial de valores que comprende al menos un nivel de glucosa normoglucémico (BG_0), un nivel de glucosa diana (TBG), una sensibilidad a la insulina (IS), y una relación estimada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{ant});
- un componente de selección de bolo adaptado para seleccionar un bolo de prueba correspondiente al conjunto inicial de valores almacenados y a una comida planificada;
- un componente de interfaz de usuario adaptado para seleccionar una comida con un contenido conocido de carga de hidratos de carbono (Carbs);
- un componente de detección de glucosa adaptado para determinar periódicamente un nivel de glucosa post-prandial (CBG) del paciente posterior a la administración del bolo de prueba y al consumo de la comida planificada; y
- un componente de evaluación de la CIR adaptado para determinar la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) del paciente basándose en el conjunto inicial de valores y el valor del nivel de glucosa post-prandial (CBG), en el que la determinación del nivel de glucosa post-prandial (CBG) se repite hasta que:

o bien se alcanza un nivel de glucosa sustancialmente constante (BG_1), en cuyo caso la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) se calcula como:

$$CIR_{Nueva} = \frac{CIR_{Ant.} * Carb}{carb + CIR_{Ant.} * \frac{CBG - TBG}{IS}}$$

cuando la diferencia (ΔBG) entre BG_1 y BG_0 es mayor que un valor predeterminado (Y) y

$$CIR_{nueva} = \frac{Carb}{\frac{carb}{CIR_{ant.}} - \frac{\Delta BG}{IS}}$$

cuando la diferencia (ΔBG) entre BG_1 y BG_0 es inferior al valor predefinido (Y);
o se alcanza un nivel normal de glucosa post-prandial, en cuyo caso la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) se calcula como:

$$CIR_{nueva} = CIR_{ant.} \cdot \frac{\prod_{i=1}^n (Carbs + CG_i)}{\prod_{i=1}^n (Carbs + CB_i \cdot CIR_{ant.})}$$

donde n = número de periodos usados para determinar la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva})

i = un contador que designa cada periodo

CB_i = un bolo de corrección necesario cuando la CBG es superior a la TBG

CG_i = una corrección de glucosa necesaria cuando la CBG es inferior a la TBG

2. El sistema de la reivindicación 1, en el que si una diferencia entre el valor de nivel de glucosa normoglucémico (BG_0) y el valor del nivel de glucosa post-prandial está dentro de un intervalo predefinido, entonces se determina que la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) es sustancialmente la misma que la relación inicial de hidratos de carbono con respecto a insulina ($CIR_{ant.}$) del paciente.

3. El sistema de la reivindicación 1, en el que si una diferencia entre el valor del nivel de glucosa normoglucémico (BG_0) y el valor del nivel de glucosa post-prandial no está englobado en un intervalo predefinido, entonces se vuelve a evaluar la relación de hidratos de carbono con respecto a insulina.

4. El sistema de la reivindicación 1, en el que el contenido de una comida conocida comprende hidratos de carbono con un índice glucémico relativamente alto.

5. El sistema de la reivindicación 1, en el que si una diferencia en los valores de glucosa calculados restando el valor del nivel de glucosa de normoglucemia (BG_0) del valor del nivel de glucosa post-prandial es mayor que un valor

predefinido, entonces el componente de interfaz de usuario está adaptado además para indicar al paciente que se administre un bolo correctivo.

- 5 6. El sistema de la reivindicación 1, en el que si una diferencia en los valores de glucosa calculados restando el valor del nivel post-prandial del valor del nivel de glucosa normoglucémico (BG_0) es mayor que un valor predefinido, entonces el componente de interfaz de usuario se adapta además para indicarle al paciente que consuma una cantidad de hidratos de carbono para alcanzar el nivel de glucosa diana.
- 10 7. El sistema de la reivindicación 1, en el que el componente de interfaz de usuario está adaptado para indicar al paciente que ayune durante un periodo de tiempo antes de determinar el conjunto inicial de valores.
8. El sistema de la reivindicación 1, en el que el componente de interfaz de usuario está además adaptado para indicar al paciente que alcance una normoglucemia antes de determinar el conjunto inicial de valores.
- 15 9. El sistema de la reivindicación 1, en el que la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) se determina basándose en al menos uno de entre un bolo de corrección y una corrección de glucosa.
10. El sistema de la reivindicación 1, en el que el componente de detección de glucosa comprende una CGM.
- 20 11. El sistema de la reivindicación 1, que además comprende un componente de infusión de insulina acoplado a dicho componente de detección de glucosa.
- 25 12. El sistema de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho componente de infusión de insulina está configurado como una unidad de parche que puede adherirse a la piel del paciente y el sistema además comprende una unidad de control remoto configurada para comunicarse con la unidad de parche y configurada además para que pueda programarse y adquirir datos.
- 30 13. El sistema de la reivindicación 1, en el que el bolo de corrección (CB_i) necesario cuando el nivel de glucosa post-prandial (CBG) está por encima del nivel de glucosa diana (TBG) se calcula de la siguiente manera:

$$CB_i = \frac{CBG - TBG}{IS}$$

14. Un método para determinar una relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) de un paciente, que comprende:

- 35 determinar (50, 51) un conjunto inicial de valores que comprende al menos un nivel de glucosa normoglucémico (BG_0), un nivel de glucemia diana (TBG), una sensibilidad a la insulina (IS) y una relación estimada de hidratos de carbono con respecto a insulina ($CIR_{ant.}$);
seleccionar (52) una comida planificada de contenido conocido en carga de hidratos de carbono ($Carb$);
seleccionar (53) un bolo de prueba correspondiente al conjunto inicial de valores determinados y a la comida planificada; determinar (55) un nivel de glucosa post-prandial (CBG) del paciente posterior a la administración del
40 bolo de prueba y al consumo de la comida planificada;
determinar (57), (58), (80) la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) del paciente basada en el conjunto inicial de valores y el nivel de glucosa post-prandial (CBG) del paciente, en el que la determinación del nivel de glucosa post-prandial (CBG) se repite hasta que:

- 45 o bien se alcanza un nivel de glucosa constante (BG_1), en cuyo caso la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) se calcula como:

$$CIR_{Nueva} = \frac{CIR_{Ant.} * Carb}{carb + CIR_{Ant.} * \frac{CBG - TBG}{IS}}$$

- 50 cuando la diferencia (ΔBG) entre BG_1 y BG_0 es mayor que un valor predefinido (Y) y

$$CIR_{nueva} = \frac{Carb}{\frac{carb}{CIR_{ant.}} - \frac{\Delta BG}{IS}}$$

cuando la diferencia (ΔBG) entre BG_1 y BG_0 es menor que el valor predefinido (Y);

o se alcanza un nivel normal de glucosa post-prandial, en cuyo caso la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva}) se calcula como:

$$CIR_{nueva} = CIR_{ant.} \cdot \frac{\prod_{i=1}^n (Carbs + CG_i)}{\prod_{i=1}^n (Carbs + CB_i \cdot CIR_{ant.})}$$

5 donde n = número de periodos usados para determinar la relación evaluada de hidratos de carbono con respecto a insulina (CIR_{nueva})

i = un contador que designa cada periodo

CB_i = un bolo de corrección necesario cuando la CBG es superior a la TBG

CG_i = una corrección de glucosa necesaria cuando la CBG es inferior a la TBG.

10

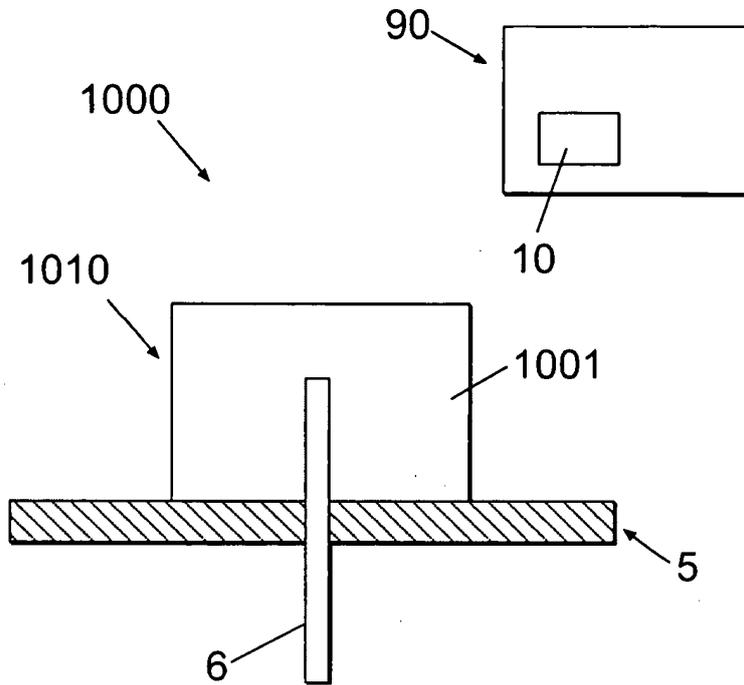


FIG. 1a

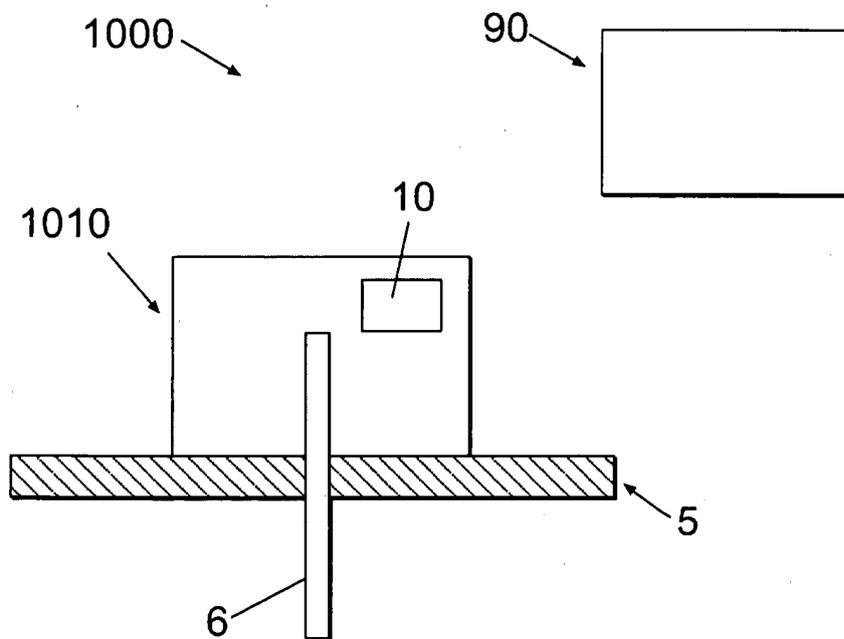


FIG. 1b

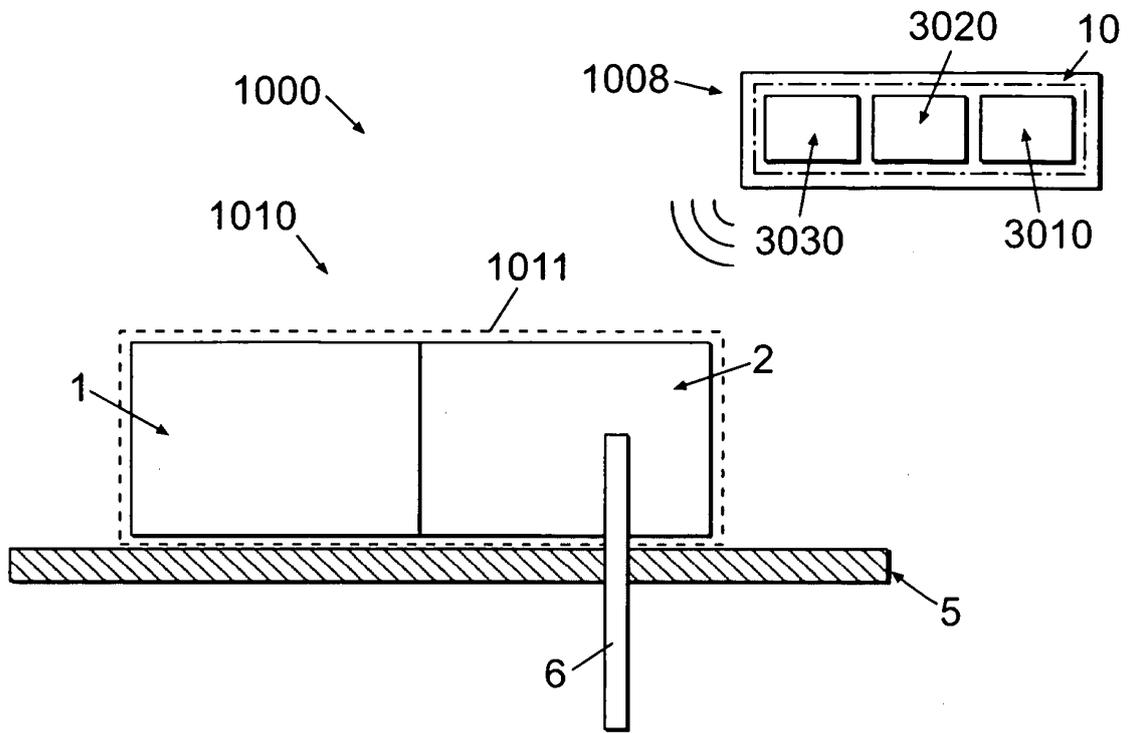


FIG. 2a

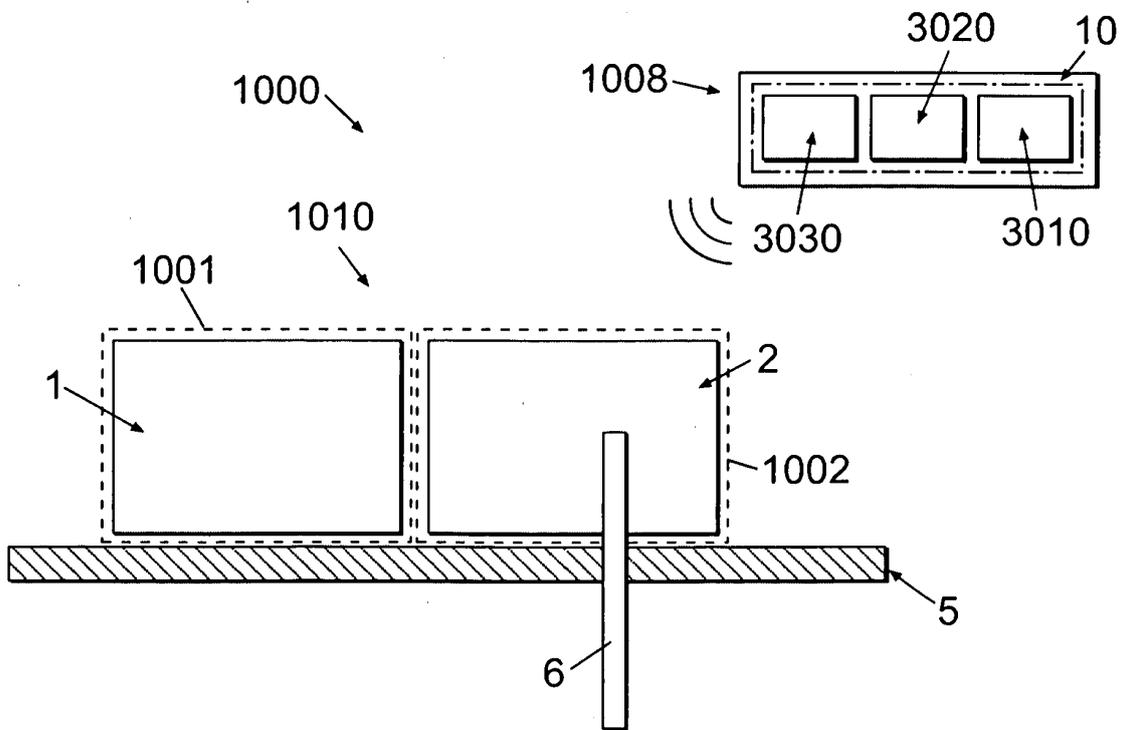


FIG. 2b

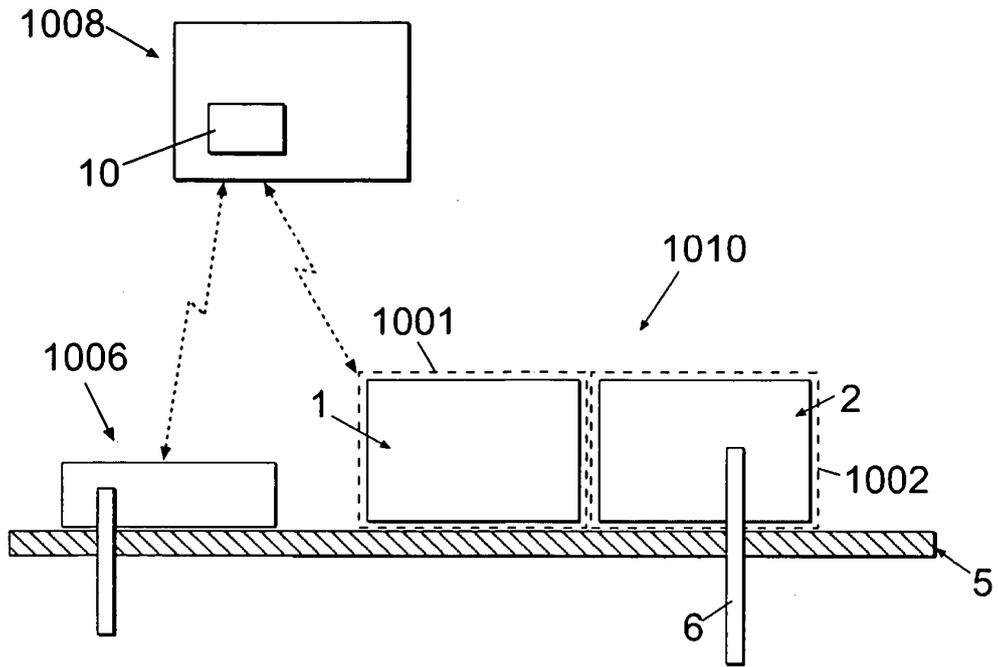


FIG. 3a

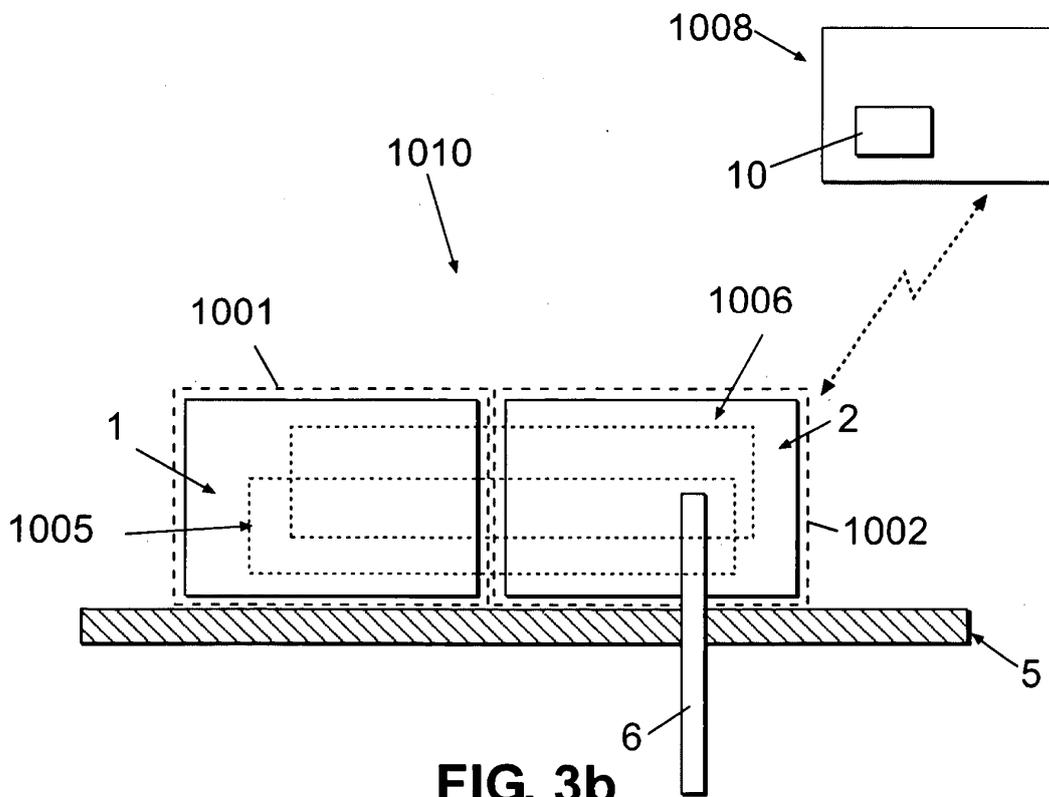


FIG. 3b

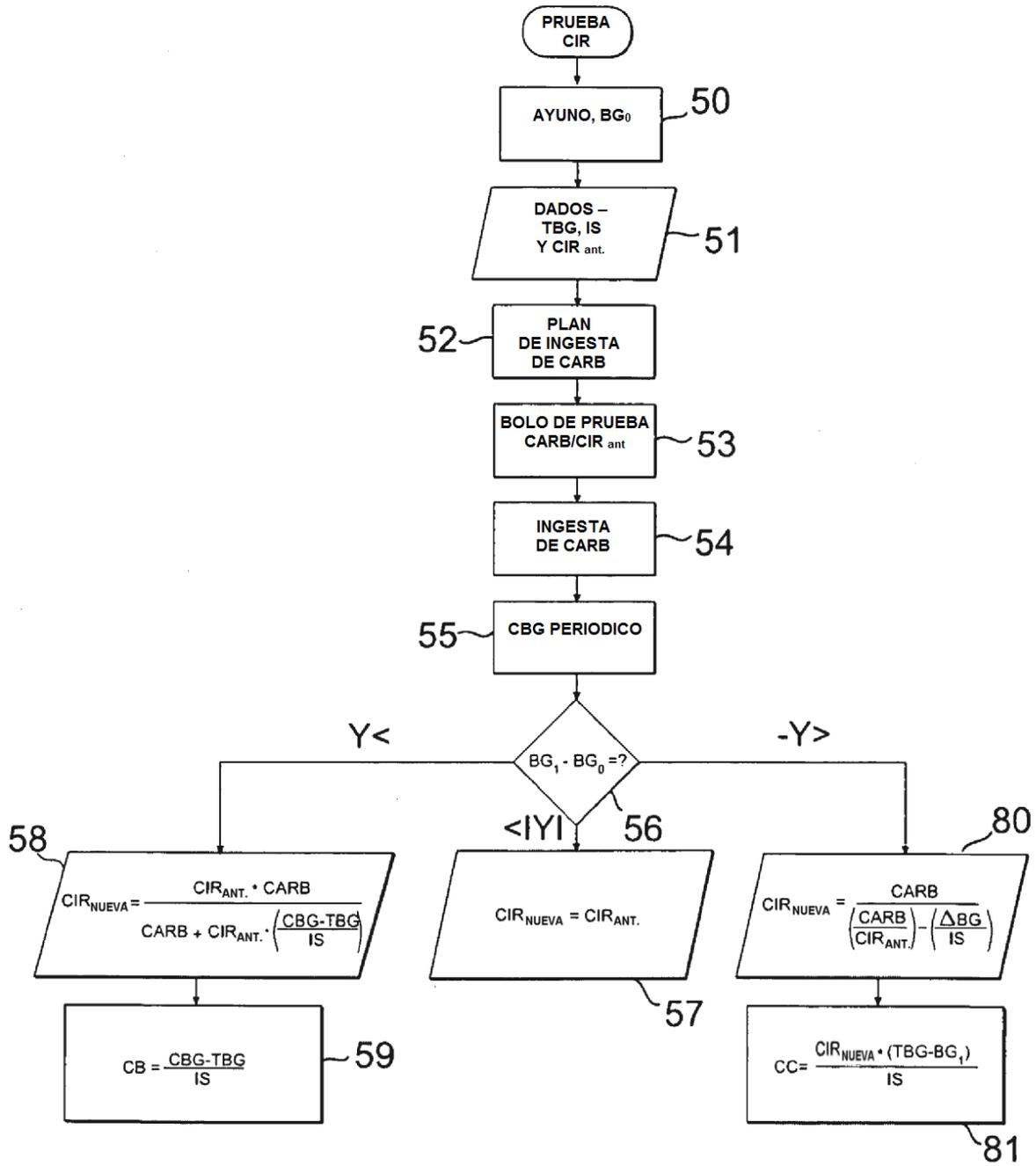


FIG. 4

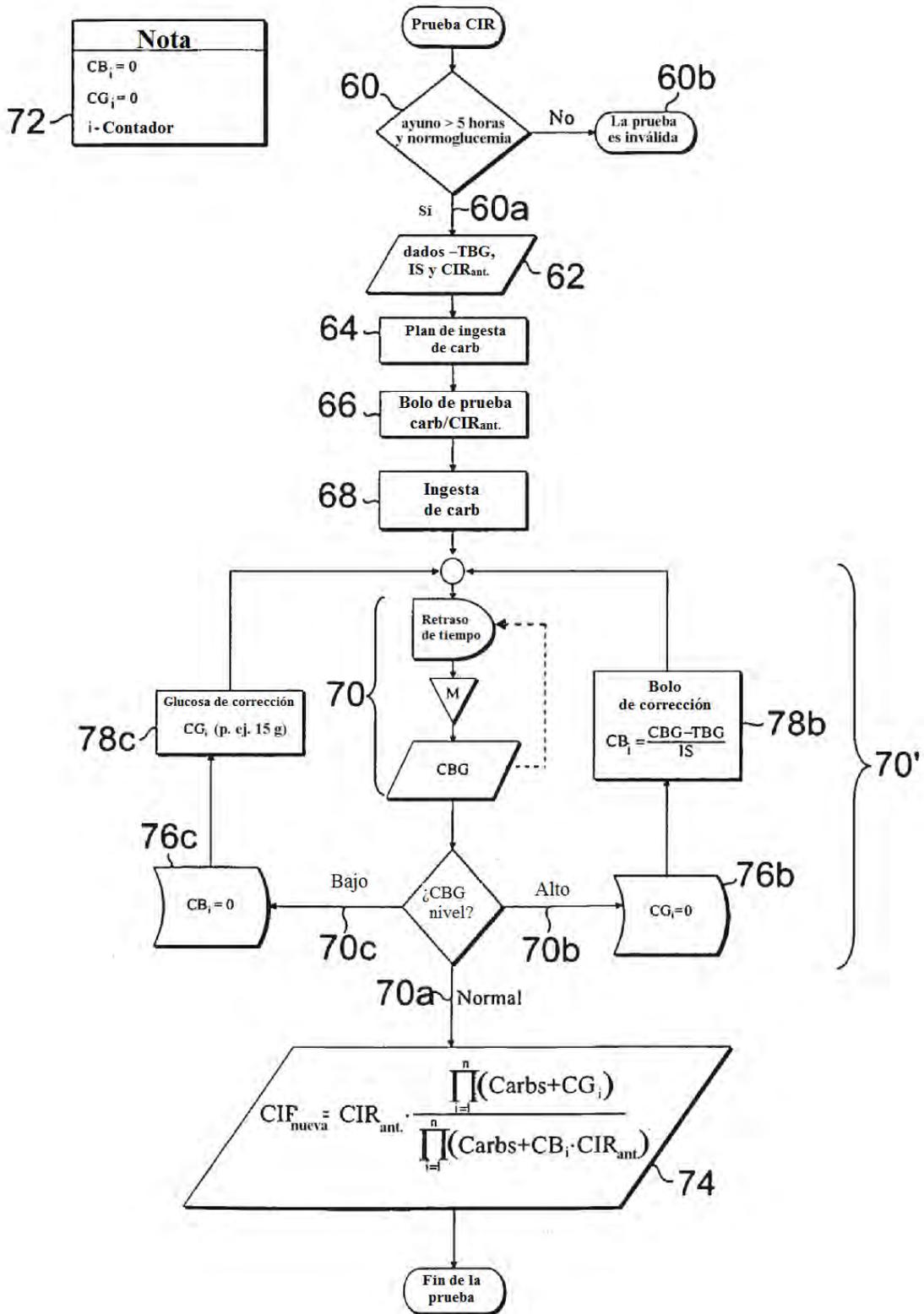


FIG. 5

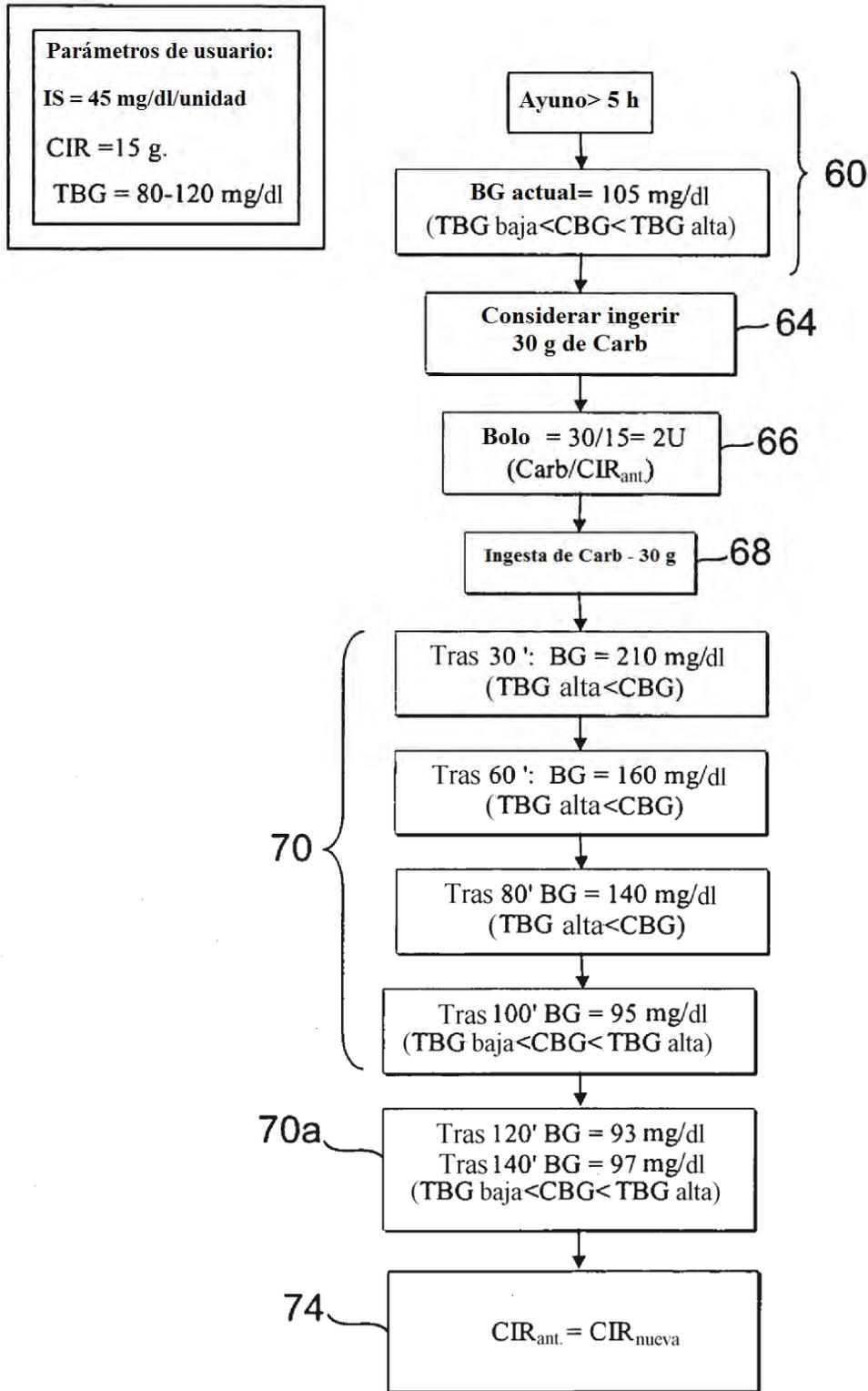


FIG. 6a

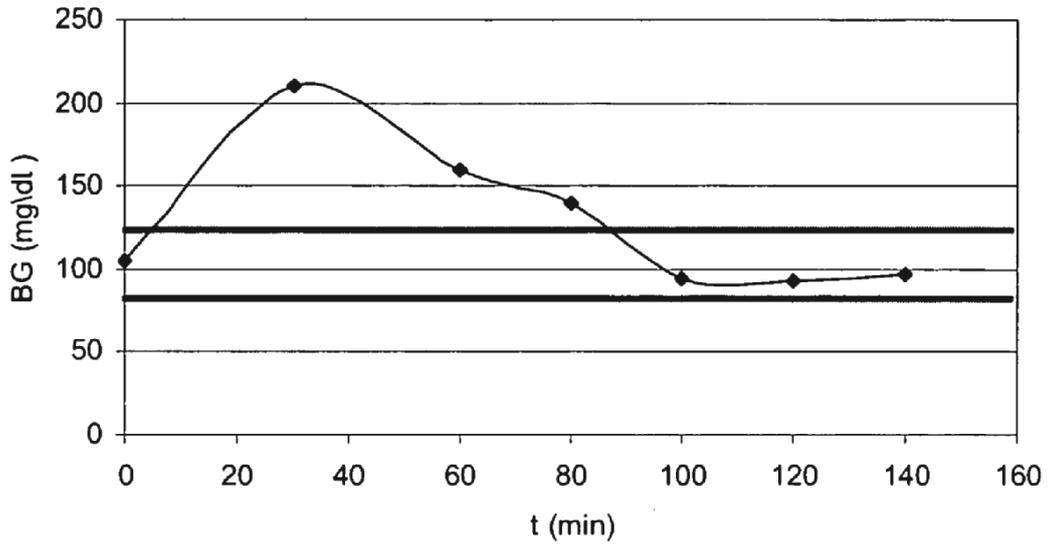


FIG. 6b

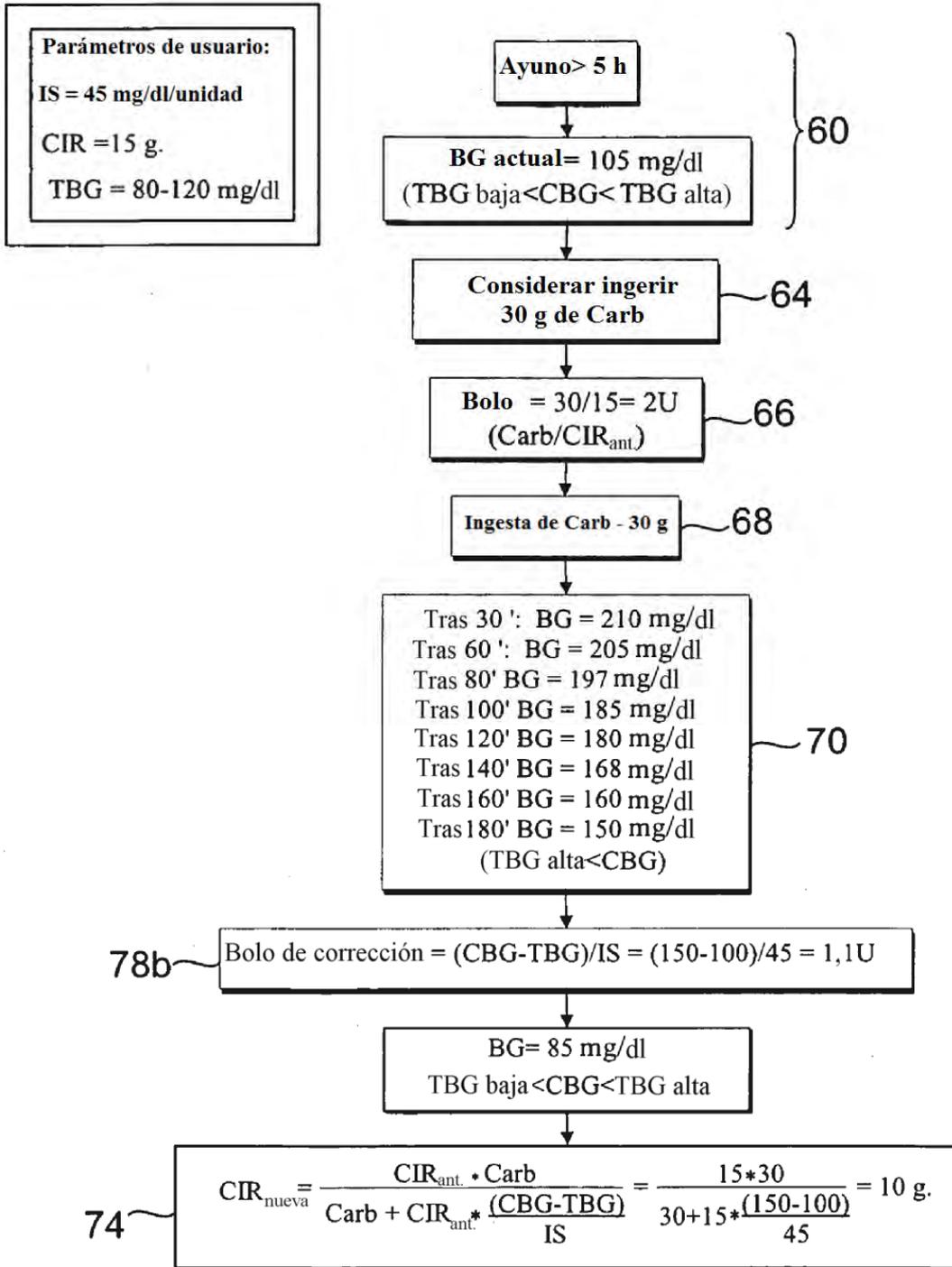


FIG. 7a

BG sobre tiempo

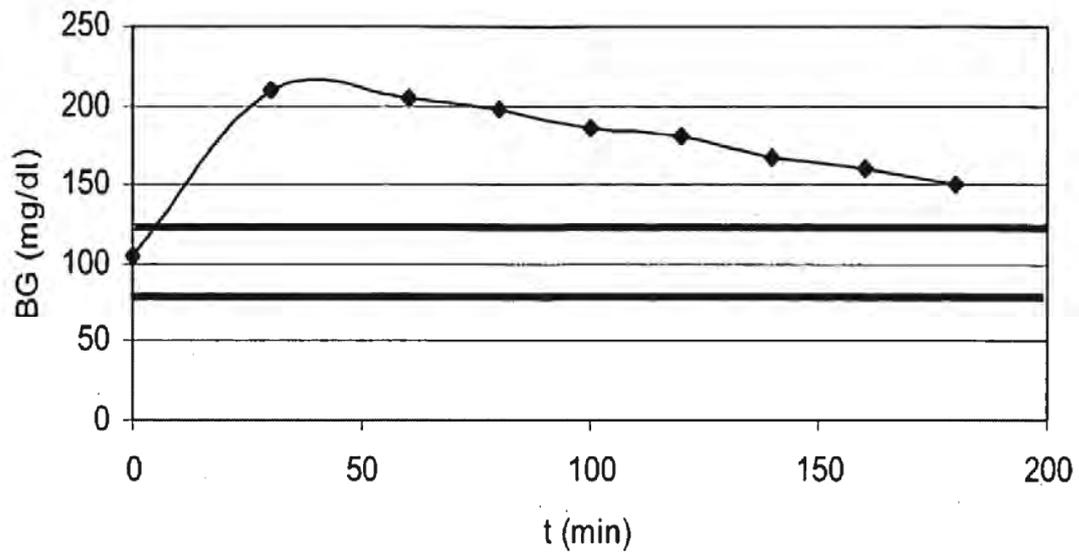


FIG. 7b

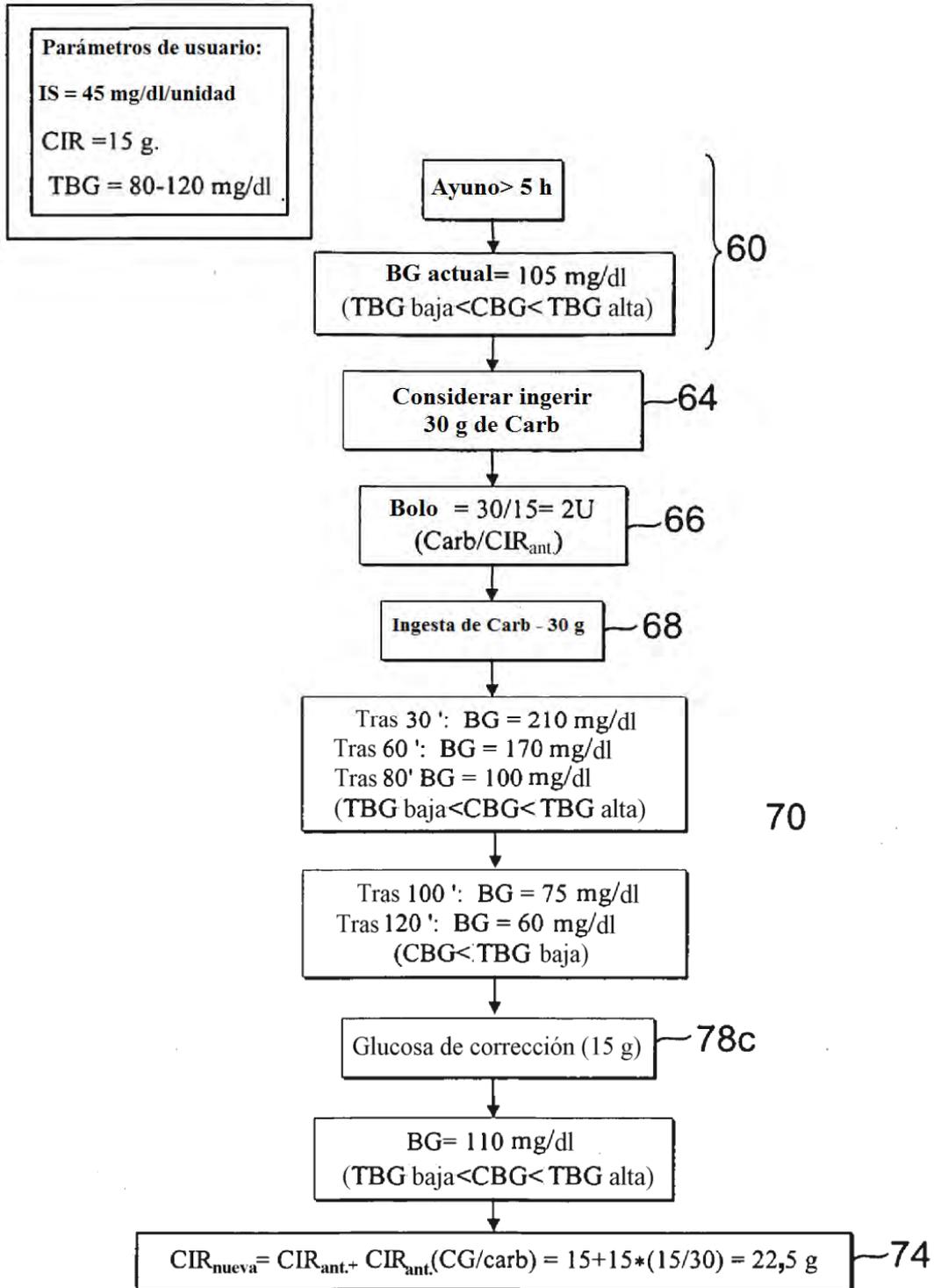


FIG. 8a

BG sobre tiempo

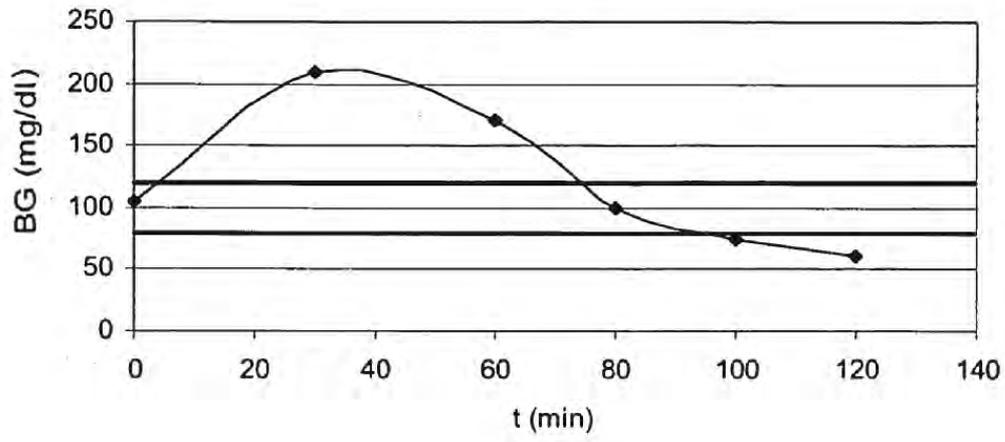


FIG. 8b

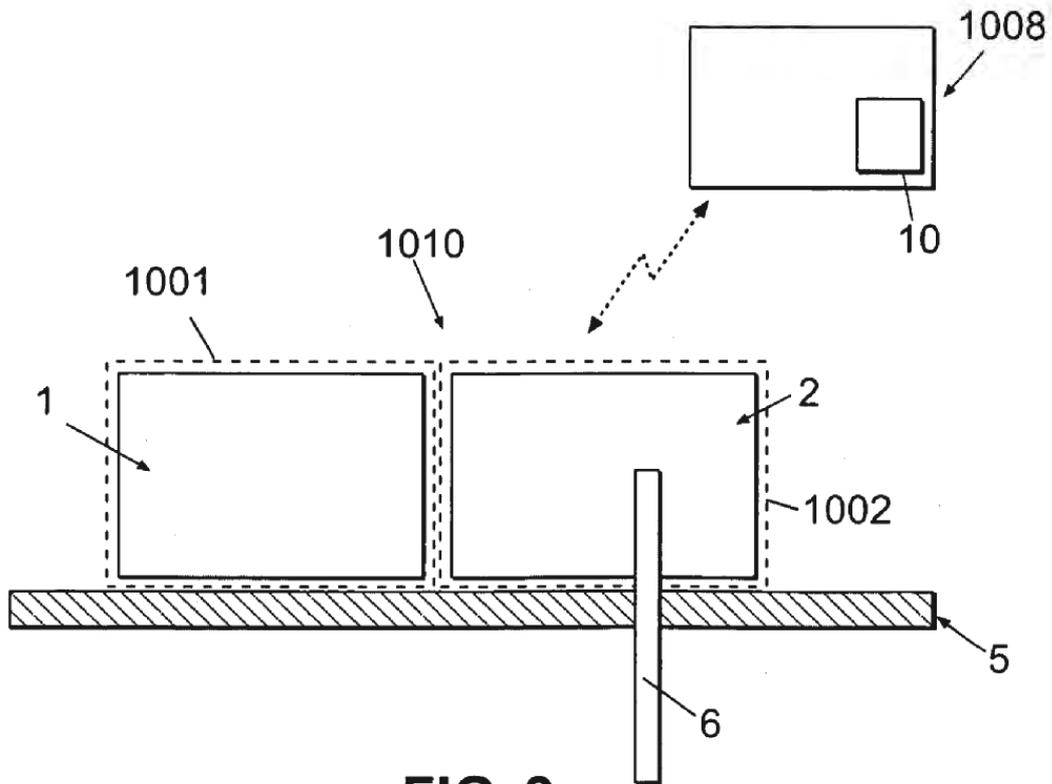
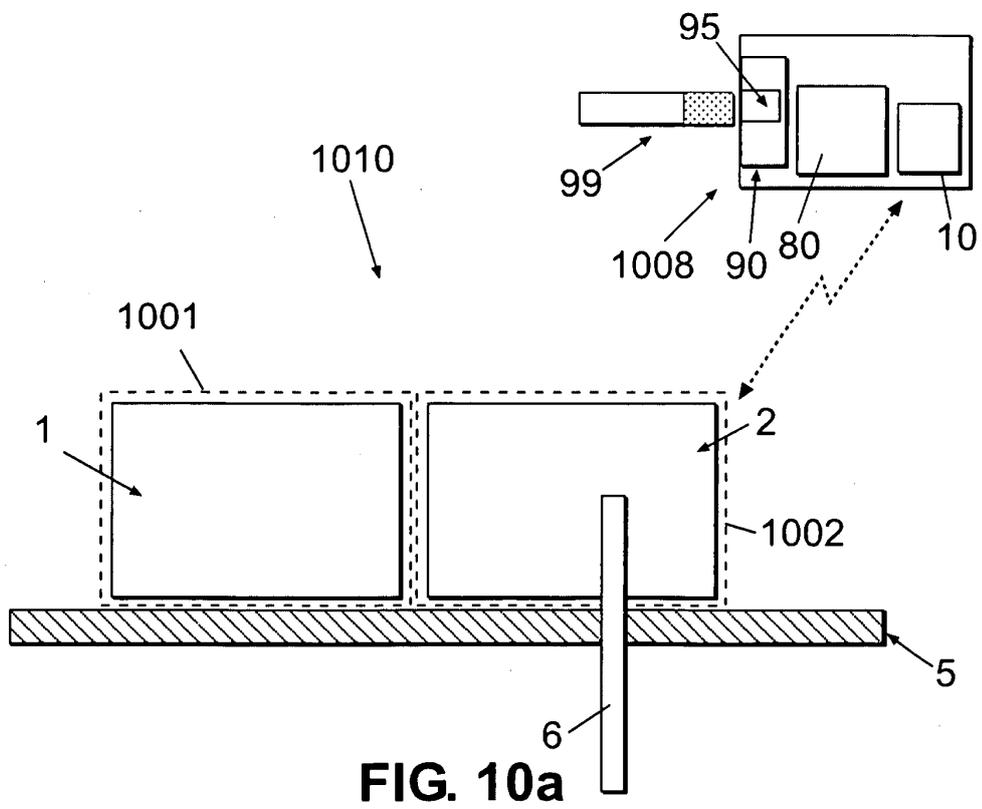
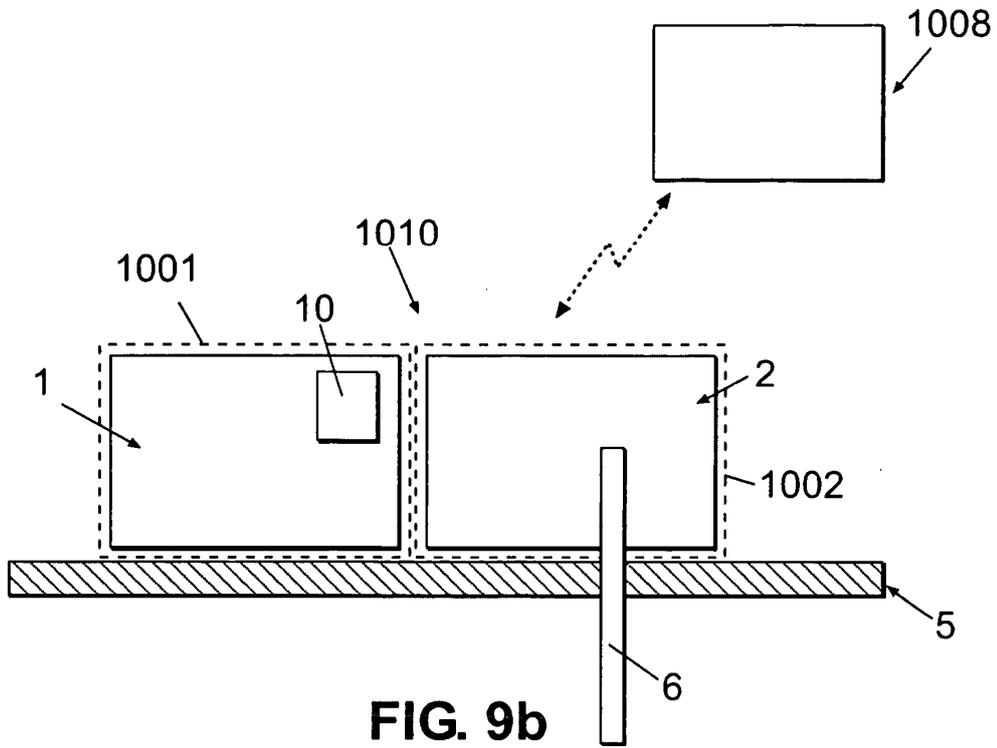


FIG. 9a



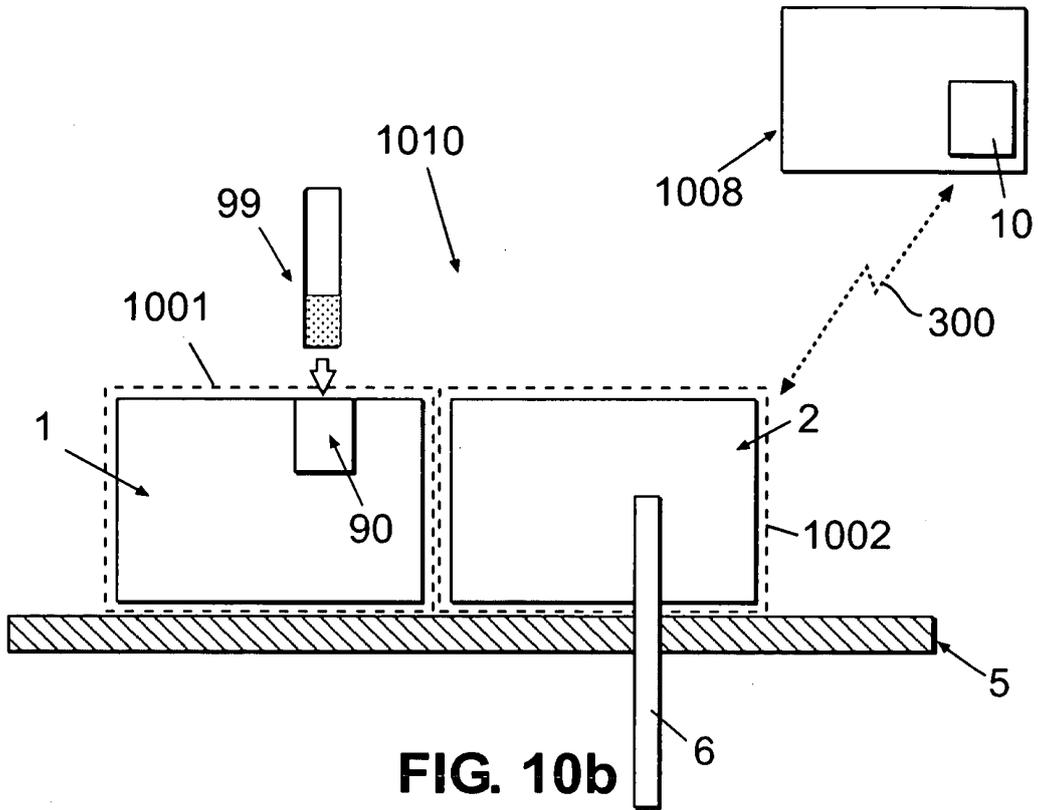


FIG. 10b

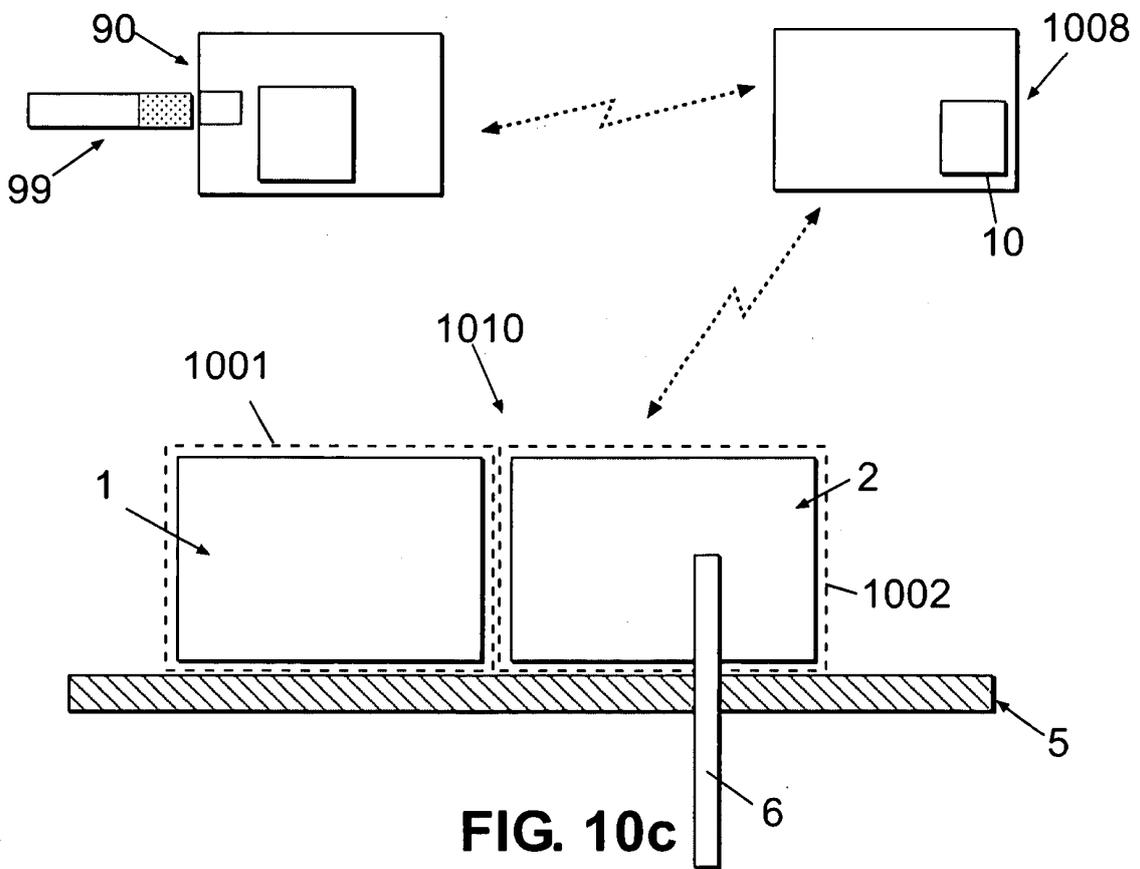


FIG. 10c

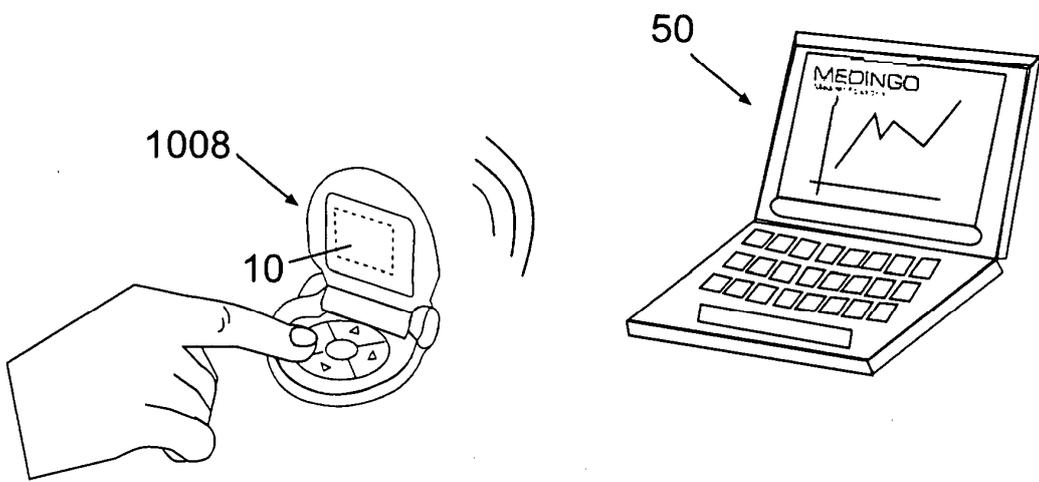


FIG. 11