

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 302**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

A61M 5/172 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/US2014/019365**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14149535**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14716450 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2967450**

54 Título: **Sistema para el control de lazo cerrado de un páncreas artificial**

30 Prioridad:
15.03.2013 US 201313834571

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2018

73 Titular/es:
**ANIMAS CORPORATION (100.0%)
200 Lawrence Drive
West Chester, PA 19380, US**

72 Inventor/es:
**FINAN, DANIEL y
MCCANN, THOMAS**

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 663 302 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).

Sistema para el control de lazo cerrado de un páncreas artificial**DESCRIPCIÓN****5 Antecedentes**

El documento WO 2012/058694 A2 describe una técnica que proporciona una adaptación relativamente a largo plazo de una velocidad de infusión basal nominal alrededor de la cual se modula automáticamente la infusión de insulina basal. La técnica puede emplear cálculos de adaptación utilizando una ventana de horizonte de retroceso de valores recientes del parámetro adaptado.

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico causado por la incapacidad del páncreas para producir cantidades suficientes de la hormona insulina, lo que da lugar a la disminución de la capacidad del cuerpo para metabolizar la glucosa. Este fallo conduce a hiperglucemia, es decir, la presencia de una cantidad excesiva de glucosa en el plasma sanguíneo. La hiperglucemia y/o hipoinsulinemia persistente se han asociado con diversos síntomas graves y complicaciones a largo plazo que amenazan la vida, tal como deshidratación, cetoacidosis, coma diabético, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal crónica, daño a la retina y daños nerviosos con el riesgo de amputación de extremidades. Debido a que la restauración de la producción de insulina endógena aún no es posible, se necesita una terapia permanente que proporcione un control glucémico constante para mantener siempre el nivel de glucosa en sangre dentro de los límites normales. Tal control glucémico se logra suministrando regularmente insulina externa al cuerpo del paciente para reducir de ese modo los niveles elevados de glucosa en sangre.

Los agentes biológicos externos, tal como la insulina, habitualmente se han administrado como múltiples inyecciones diarias de una mezcla de medicamentos de acción rápida e intermedia a través de una jeringa hipodérmica. Se ha descubierto que el grado de control glucémico que se puede lograr de esta manera es subóptimo porque la administración es diferente a la producción fisiológica de hormonas, según la cual la hormona entra en el torrente sanguíneo a una velocidad menor y durante un período de tiempo más prolongado. Se puede lograr un control glucémico mejorado mediante la llamada terapia hormonal intensiva que se basa en múltiples inyecciones diarias, que incluyen una o dos inyecciones al día de una hormona de acción prolongada para proporcionar hormona basal e inyecciones adicionales de hormona de acción rápida antes de cada comida en una cantidad proporcional al tamaño de la comida. Aunque las jeringas tradicionales han sido reemplazadas, al menos en parte, por plumas de insulina, las inyecciones frecuentes son, sin embargo, muy inconvenientes para el paciente, particularmente para aquellos que son incapaces de inyecciones autoadministrables de manera fiable.

Se han logrado mejoras sustanciales en la terapia de la diabetes mediante el desarrollo de dispositivos de administración de fármacos que alivian al paciente de la necesidad de utilizar jeringas o plumas para medicamentos y la necesidad de administrar múltiples inyecciones diarias. El dispositivo de administración de fármaco permite la administración de un fármaco de una manera que tiene una mayor similitud con los procesos fisiológicos naturales y puede controlarse para seguir protocolos estándar o modificados individualmente para proporcionar al paciente un mejor control glucémico.

Además, la administración directa en el espacio intraperitoneal o por vía intravenosa puede lograrse mediante dispositivos de administración de fármacos. Los dispositivos de administración de fármacos pueden construirse como un dispositivo implantable para disposición subcutánea o pueden construirse como un dispositivo externo con un conjunto de infusión para infusión subcutánea al paciente a través de la inserción transcutánea de un catéter, cánula o un transporte transdérmico de fármacos tal como a través de un parche. Los dispositivos externos de administración de fármacos se montan en la ropa, se ocultan debajo o dentro de la ropa, o se montan en el cuerpo, y generalmente se controlan a través de una interfaz de usuario integrada en el dispositivo o dispuesta en un dispositivo remoto separado.

Se requiere un control de la glucosa sanguínea o intersticial para lograr un control glucémico aceptable. Por ejemplo, la administración de cantidades adecuadas de insulina por el dispositivo de administración de fármacos requiere que el paciente determine con frecuencia su nivel de glucosa en sangre e introduzca manualmente este valor en una interfaz de usuario para las bombas externas. La interfaz de usuario o un controlador correspondiente calcula una modificación adecuada del protocolo de administración de insulina predeterminado o en uso en la actualidad, es decir, la dosificación y la temporización, y posteriormente se comunica con el dispositivo de administración de fármaco para ajustar su funcionamiento en consecuencia. La determinación de la concentración de glucosa en sangre se realiza típicamente por medio de un dispositivo de medición episódico, tal como un medidor electrónico manual que recibe muestras de sangre a través de tiras de ensayo basadas en enzimas y calcula el valor de glucosa en sangre basándose en la reacción enzimática. A lo largo de esta divulgación, los términos "paciente", "sujeto" y "usuario" (es decir, usuario de un dispositivo de administración de fármacos) se usan de forma intercambiable.

La monitorización continua de glucosa (MCG) también se ha utilizado durante los últimos veinte años con dispositivos de administración de fármacos para permitir el control de lazo cerrado de la(s) insulina(s) que se infunden a los pacientes diabéticos. Para permitir el control de lazo cerrado de las insulinas infundidas, se han

utilizado controladores proporcionales-integrales-derivados ("PID") con un modelo matemático de las interacciones metabólicas entre la glucosa y la insulina en una persona. Los controladores PID se pueden ajustar en base a reglas simples de los modelos metabólicos. Sin embargo, cuando los controladores PID están ajustados o configurados para regular agresivamente los niveles de glucosa en sangre de un usuario, puede ocurrir que se sobrepase el nivel establecido, que a menudo es seguido por oscilaciones, lo cual es altamente indeseable en el contexto de la regulación de la glucosa en sangre. También se han usado controladores predictivos del modelo ("MPC"). Se ha demostrado que el controlador MPC es más robusto que el PID porque MPC considera los efectos a corto plazo de los cambios de control y las limitaciones en la determinación de la salida del MPC, mientras que el PID típicamente solo involucra salidas pasadas para determinar cambios futuros. Por lo tanto, el MPC es más efectivo que el PID a la vista de la compleja interacción entre la insulina, el glucagón y la glucosa en sangre. En el controlador del MPC se pueden implementar restricciones de modo que el MPC impida que el sistema desaparezca cuando se alcanza un límite de control. Por ejemplo, algunos esquemas no administran glucosa durante una desviación hipoglucémica. Otro beneficio de los controladores MPC es que el modelo en los MPC puede, en algunos casos, compensar teóricamente los cambios dinámicos del sistema, mientras que un control de retroalimentación, tal como el control PID, tal compensación dinámica no sería posible.

Detalles adicionales de los controladores MPC, variaciones en los MPC y los modelos matemáticos que representan la interacción compleja de glucosa e insulina se muestran y describen en los siguientes documentos:

20 Patente de Estados Unidos N.º 7.060.059;

Patentes de Estados Unidos. N.º 2011/0313680 y 2011/0257627,

Publicación internacional WO 2012/051344.

25 Percival et al., "Closed-Loop Control and Advisory Mode Evaluation of an Artificial Pancreatic β Cell: Use of Proportional-Integral-Derivative Equivalent Model-Based Controllers" *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 2, número 4, Julio de 2008.

30 Paola Soru et al., "MPC Based Artificial Pancreas; Strategies for Individualization and Meal Compensation" *Annual Reviews in Control* 36, pág.118-128 (2012),

Cobelli et al., "Artificial Pancreas: Past, Present, Future" *Diabetes* Vol. 60, Nov. 2011;

35 Magni et al., "Run-to-Run Tuning of Model Predictive Control for Type 1 Diabetes Subjects: En Silico Trial" *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 3, número 5, septiembre de 2009.

Lee et al., "A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator" *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 3, número 5, Septiembre de 2009;

40 Lee et al., "A Closed-Loop Artificial Pancreas based on MPC: Human Friendly Identification and Automatic Meal Disturbance Rejection" *Proceedings of the 17th World Congress, The International Federation of Automatic Control*, Seúl, Corea, 6-11 de julio de 2008;

45 Magni et al., "Model Predictive Control of Type 1 Diabetes: An in Silico Trial" *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 1, número 6, Noviembre de 2007;

Wang et al., "Automatic Bolus and Adaptive Basal Algorithm for the Artificial Pancreatic β -Cell" *Diabetes Technology and Therapeutics*, Vol. 12, N.º 11, 2010; y

50 Percival et al., "Closed-Loop Control of an Artificial Pancreatic β -Cell Using MultiParametric Model Predictive Control" *Diabetes Research* 2008.

55 Los dispositivos de administración de fármacos generalmente proporcionan insulina a una "velocidad basal", es decir, proporcionan una cierta cantidad de insulina cada pocos minutos en un patrón diario preprogramado. Algunos dispositivos de administración de fármacos también permiten al usuario especificar un "basal temporal", en el cual el ciclo diario normal se altera durante un período de tiempo seleccionado.

60 Algunos dispositivos de administración de fármacos permiten al usuario solicitar manualmente que se administre un "bolo", una cantidad específica de insulina, en un momento específico. Por ejemplo, antes de una comida, el usuario puede solicitar que la administración de un bolo de insulina adicional para procesar la glucosa producida por la digestión de la comida. Algunos dispositivos de administración de fármacos permiten que la cantidad especificada se administre durante un período de tiempo en lugar de todos a la vez; la administración extendida en el tiempo se conoce como "bolo extendido".

65

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

5 Sin embargo, en esquemas anteriores, los basales temporales y los bolos extendidos se solicitan manualmente y se controlan manualmente. Para obtener el beneficio deseado de estos esquemas, los usuarios deben: (a) medir la glucosa en sangre, (b) conocer el efecto de la insulina sobre la glucosa en sangre ("factor de sensibilidad a la insulina" o "ISF"), (c) saber cuántos gramos de carbohidratos están comiendo, (d) saber cuánta insulina se necesita para una cantidad dada de carbohidratos ("proporción de insulina-carbohidratos"), (e) conocer los efectos del ejercicio y otras actividades en la glucosa en sangre y (f) programar la bomba en consecuencia. Estos cinco factores son solo un ejemplo de a lo que los usuarios de terapia con insulina se deben enfrentar. La información inexacta en cualquiera de estas categorías puede conducir a desviaciones de la glucosa si, por ejemplo, el usuario especifica un bolo demasiado grande o demasiado pequeño para una comida determinada.

15 Además, las mediciones de glucosa en el cuerpo muestran una variabilidad significativa debido a cambios frecuentes en el nivel de glucosa y la variabilidad en los instrumentos de medición. Las técnicas de control ajustadas para responder apropiadamente a esta variabilidad pueden no ser capaces de responder correctamente en presencia de transitorios de glucosa (altos o bajos) como resultado de basales temporales o bolos extendidos. Por consiguiente, existe una necesidad continua de una forma de administrar una cantidad apropiada de insulina basada en mediciones de glucosa continuas y de proporcionar funcionalidad temporal-basal y de bolo extendido que no afecte negativamente al controlador mientras se mantienen las precauciones sobre el nivel de glucosa en sangre.

20 En un aspecto, por lo tanto, los solicitantes han ideado un método para controlar una bomba de infusión sensible a un controlador que recibe datos de un sensor de glucosa. El método se puede lograr midiendo un nivel de glucosa de un fluido fisiológico de un usuario con el sensor de glucosa y realizando automáticamente los siguientes pasos usando el controlador:

25 recibir desde el sensor de glucosa las respectivas mediciones del nivel de glucosa para cada intervalo de tiempo de una serie de intervalos de tiempo discretos;

30 recibir un perfil temporal de administración de insulina que se extiende en un intervalo de tiempo seleccionado de los intervalos de tiempo;

35 calcular una cantidad de administración de insulina candidata para uno de los intervalos de tiempo seleccionados en base a un controlador predictivo del modelo que:

predice una desviación del nivel de glucosa desde un intervalo de glucosa objetivo seleccionado utilizando al menos algunas de las mediciones de glucosa;

calcula una cantidad estimada de administración de insulina; y

40 ajusta la cantidad estimada de administración de insulina para proporcionar la cantidad de administración de insulina candidata, el ajuste realizado de acuerdo con la desviación prevista, el perfil base de administración de insulina o, si el intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo seleccionado, el perfil temporal de administración de insulina;

45 determinar una cantidad de administración de insulina aprobada a partir de la cantidad de administración de insulina candidata; y

ordenar a la bomba de infusión que administre la cantidad de administración de insulina aprobada.

50 En otro aspecto, por lo tanto, los solicitantes también han ideado un método para controlar una bomba de infusión sensible a un controlador que recibe datos de un sensor de glucosa. El método se puede lograr midiendo un nivel de glucosa de un fluido fisiológico de un usuario con el sensor de glucosa y realizando los siguientes pasos usando el controlador:

55 recibir desde el sensor de glucosa las respectivas mediciones del nivel de glucosa para cada intervalo de tiempo de una serie de intervalos de tiempo discretos;

recibir un perfil temporal de administración de insulina que se extiende en un intervalo de tiempo seleccionado de los intervalos de tiempo;

60 calcular una cantidad de administración de insulina candidata para uno de los intervalos de tiempo seleccionados en base a un controlador predictivo del modelo que:

si el intervalo de tiempo seleccionado está fuera del intervalo seleccionado,

65 predice una desviación del nivel de glucosa desde un intervalo de glucosa objetivo seleccionado utilizando al menos algunas de las mediciones de glucosa;

calcula una cantidad estimada de administración de insulina; y

ajusta la cantidad estimada de administración de insulina para proporcionar la cantidad de administración de insulina candidata, realizado el ajuste de acuerdo con la desviación prevista y el perfil de administración de insulina base; y

5 si el intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo seleccionado, recupera la cantidad de administración de insulina candidata para el intervalo de tiempo seleccionado del perfil temporal de administración de insulina;

10 determinar una cantidad de administración de insulina aprobada a partir de la cantidad de administración de insulina candidata; y

ordenar a la bomba de infusión que administre la cantidad de administración de insulina aprobada.

15 En aún un aspecto adicional, los solicitantes también han ideado un aparato para la administración de insulina. El aparato puede incluir los siguientes componentes:

a) un monitor de glucosa adaptado para medir los niveles de glucosa respectivos de un sujeto a intervalos de tiempo discretos y proporcionar datos de medición de glucosa respectivos que indican cada nivel de glucosa medido;

20 b) una bomba de infusión de insulina configurada para administrar insulina en respuesta a una señal de control de la administración;

25 c) una memoria configurada para almacenar un perfil base de administración de insulina;

d) una interfaz adaptada para recibir selectivamente un perfil temporal de administración de insulina que se extiende a lo largo de un intervalo de tiempo seleccionado de los intervalos de tiempo y para proporcionar una primera señal que indica si se recibió el perfil temporal de administración de insulina; y

30 e) un controlador adaptado a, para cada uno de una pluralidad de intervalos de tiempo discretos:

i) recibir los datos de medición de glucosa para ese intervalo de tiempo desde el monitor de glucosa;

35 ii) determinar una cantidad de administración de insulina para ese intervalo de tiempo usando un control predictivo modelo basado en un intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos, el perfil de administración de insulina base almacenado o, en respuesta a la primera señal y si ese intervalo de tiempo está en el intervalo de tiempo seleccionado, el perfil de administración de insulina temporal recibido; y

40 iii) proporcionar a la bomba de infusión de insulina una señal de control de administración correspondiente a la cantidad de administración de insulina determinada, por lo que se administra una cantidad correspondiente de insulina.

45 En otro aspecto, se proporciona un aparato para la administración de insulina, el aparato. El aparato puede incluir los siguientes componentes:

a) un monitor de glucosa adaptado para medir los niveles de glucosa respectivos de un sujeto a intervalos de tiempo discretos y proporcionar datos de medición de glucosa respectivos que indican cada nivel de glucosa medido;

50 b) una bomba de infusión de insulina configurada para administrar insulina en respuesta a una señal de control de la administración;

55 c) una memoria configurada para almacenar un perfil base de administración de insulina;

d) una interfaz adaptada para recibir un perfil temporal de administración de insulina que se extiende en un intervalo de tiempo seleccionado de los intervalos de tiempo; y

60 e) un controlador adaptado a, para cada uno de una pluralidad de intervalos de tiempo discretos:

i) recibe los datos de medición de glucosa para ese intervalo de tiempo desde el monitor de glucosa;

65 ii) si ese intervalo de tiempo está en el intervalo de tiempo seleccionado, recupera una cantidad de administración de insulina correspondiente del perfil temporal de administración de insulina o determina una cantidad de administración de insulina para ese intervalo de tiempo usando el control predictivo

modelo basado en un intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos y el perfil de administración de insulina base; y

- 5 iii) proporciona a la bomba de infusión de insulina una señal de control de administración correspondiente a la cantidad de administración de insulina, por lo que se administra una cantidad correspondiente de insulina.

10 Estos aspectos proporcionan un mayor control del usuario sobre el nivel de insulina al permitir que se especifiquen los valores basales temporales y los bolos extendidos sin requerir cálculos complejos del nivel de insulina y de glucosa. En varios aspectos, los valores basales temporales y los bolos extendidos son manejados por un controlador predictivo modelo, al igual que los valores basales estándar, lo que reduce la probabilidad de transitorios de insulina inducidos por el modelo.

15 Por consiguiente, en cualquiera de los aspectos descritos anteriormente, las siguientes características también se pueden utilizar en diversas combinaciones con los aspectos descritos anteriormente. Por ejemplo, la etapa de recibir un perfil temporal de administración de insulina puede incluir recibir un modificador del perfil y aplicar el modificador del perfil al perfil base de administración de insulina para producir el perfil temporal de administración de insulina; el ajuste puede incluir: si el intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo seleccionado, ajustando la cantidad estimada de administración de acuerdo con la desviación prevista y el perfil temporal de administración de insulina; y

20 si el intervalo de tiempo seleccionado no está en el intervalo seleccionado, ajustando la cantidad estimada de administración de acuerdo con la desviación prevista y el perfil base de administración de insulina; alternativamente, el ajuste puede incluir: si el intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo seleccionado, ajustar la cantidad de administración estimada de acuerdo con la desviación prevista y el perfil temporal de administración de insulina y restringir la cantidad calculada de administración de insulina para que sea al menos una diferencia entre el perfil

25 temporal de administración de insulina y el perfil base de administración de insulina en el intervalo de tiempo seleccionado; y si el intervalo de tiempo seleccionado no está en el intervalo seleccionado, ajustando la cantidad estimada de administración de acuerdo con la desviación prevista y el perfil base de administración de insulina; la etapa de determinación de la cantidad aprobada puede incluir proporcionar la cantidad de administración de insulina candidata como la cantidad de administración de insulina aprobada; como alternativa, la etapa de determinación de la cantidad aprobada puede incluir reducir la cantidad de administración candidata para proporcionar la cantidad de

30 administración de insulina aprobada de acuerdo con un modelo de seguridad; el perfil temporal de administración de insulina puede incluir los subintervalos anterior y posterior del intervalo de tiempo seleccionado y especifica mayores cantidades o velocidades de administración de insulina en el primer subintervalo que en el último subintervalo; la etapa de determinación de la cantidad aprobada puede incluir el uso de un modelo de seguridad para determinar si

35 se predice una desviación hipoglucémica y, de ser así, reducir la cantidad de administración candidata para proporcionar la cantidad de administración de insulina aprobada. Además, la interfaz puede adaptarse para recibir el perfil temporal de administración de insulina recibiendo información de cambio y modificando el perfil de administración de insulina base almacenado en el intervalo de tiempo seleccionado de acuerdo con la información de cambio para proporcionar el perfil temporal de administración de insulina; el controlador puede adaptarse para

40 determinar la cantidad de administración de insulina durante un intervalo de tiempo seleccionado utilizando: (a) si no se recibió el perfil temporal de administración de insulina o el intervalo de tiempo seleccionado está fuera del intervalo de tiempo seleccionado, el intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos, el perfil de administración de insulina base almacenado; (b) por otro lado, el intervalo de la concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos y el perfil de

45 administración de insulina temporal recibido; el controlador puede adaptarse además a, en respuesta a la primera señal y si un intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo de tiempo seleccionado, restringir la cantidad de administración de insulina determinada para el intervalo de tiempo seleccionado para que haya al menos una diferencia entre los valores respectivos del perfil temporal de administración de insulina y el perfil de administración de insulina base almacenado para el intervalo de tiempo seleccionado; el controlador puede adaptarse además para:

50 a) predecir una desviación de un nivel de glucosa del sujeto desde el intervalo de glucosa objetivo seleccionado usando un modelo de seguridad y al menos algunos de los datos de medición de glucosa para una pluralidad de intervalos de tiempo; y b) reducir la cantidad de administración de insulina determinada de acuerdo con la desviación prevista; el perfil temporal de administración de insulina puede incluir los subintervalos anterior y posterior del intervalo de tiempo seleccionado y especifica mayores cantidades o velocidades de administración de insulina en el

55 primer subintervalo que en el último subintervalo; el monitor de glucosa puede incluir una pluralidad de sensores de glucosa; la interfaz puede adaptarse además para proporcionar una señal de activación y el controlador, en respuesta a la señal de activación, recupera el perfil de administración de insulina base almacenado y recupera o determina la cantidad de administración de insulina; el controlador puede adaptarse además para: a) predecir una desviación de un nivel de glucosa del sujeto desde el intervalo de glucosa objetivo seleccionado usando un modelo

60 de seguridad y al menos algunos de los datos de medición de glucosa para una pluralidad de intervalos de tiempo; y b) reducir la cantidad de administración de insulina determinada de acuerdo con la desviación prevista; el monitor de glucosa puede incluir una pluralidad de sensores de glucosa; y la interfaz puede adaptarse además para proporcionar una señal de activación y el controlador, en respuesta a la señal de activación recibida, para recuperar el perfil de administración de insulina base almacenado y recuperar o determinar la cantidad de administración de

65 insulina.

Un aparato según la invención se define en las reivindicaciones 1 y 8.

Estas y otras realizaciones, características y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica cuando se toman con referencia a la siguiente descripción más detallada de varias realizaciones de ejemplo de la invención
5 junto con los dibujos adjuntos, que se describen brevemente en primer lugar.

Breve descripción de los dibujos

10 Las figuras adjuntas, que se incorporan en el presente documento y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la invención preferidas actualmente y, junto con la descripción general proporcionada anteriormente y la descripción detallada que se proporciona más adelante, sirven para explicar las características de la invención (en las que números similares representan elementos similares).

15 La figura 1 ilustra el sistema en el que un controlador para la bomba o monitor de glucosa está separado tanto de la bomba de infusión como del monitor o monitores de glucosa y en el que una red puede acoplarse al controlador para proporcionar una monitorización casi en tiempo real.

20 La figura 2 es un esquema de un sistema de control para controlar la glucosa en sangre usando una bomba de insulina.

Las figuras 3 y 4 son ejemplos de perfiles de administración de insulina según diversos aspectos.

La figura 5 es un diagrama de flujo que ilustra métodos a modo de ejemplo para controlar una bomba de infusión.

25 La figura 6 es un ejemplo de perfiles de administración de insulina según diversos aspectos.

La figura 7 es un diagrama de flujo de las formas de controlar una bomba de infusión de acuerdo con diversos aspectos.

30 La figura 8 muestra diversas realizaciones de un aparato para la administración de insulina.

Modos para realizar la invención

35 La siguiente descripción detallada se leerá con referencia a las figuras, en las que elementos similares en dibujos diferentes se enumeran de forma idéntica. Las figuras, que no necesariamente están a escala, representan realizaciones seleccionadas y no se pretende limitar el alcance de la invención o las reivindicaciones adjuntas.

40 Como se usa en el presente documento, los términos "aproximadamente" o "alrededor de" para cualquier valor o intervalo numérico indican una tolerancia de la dimensión adecuada que permite que la parte, o conjunto de componentes, funcionen para el fin previsto como se describe en el presente documento. Además, como se usa en el presente documento, los términos "paciente", "huésped", "usuario" y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no se pretende que limiten los sistemas o procedimientos al uso humano, aunque el uso de la invención sujeto en un paciente humano representa una realización preferida. Además, el término "usuario" incluye no solo al paciente que usa un dispositivo de infusión de fármaco sino también a los cuidadores (por ejemplo, padre o tutor,
45 personal de enfermería o empleado de atención domiciliaria). El término "fármaco" puede incluir hormonas, materiales biológicamente activos, productos farmacéuticos u otros productos químicos que provocan una respuesta biológica (por ejemplo, respuesta glucémica) en el cuerpo de un usuario o paciente.

50 La figura 1 ilustra un sistema de administración de fármacos 100 de acuerdo con una realización de ejemplo que utiliza los principios de la invención. El sistema de administración de fármaco 100 incluye un dispositivo de administración de fármaco 102 y un controlador remoto 104. El dispositivo de administración de fármaco 102 se conecta a un conjunto de infusión 106 a través de un tubo flexible 108.

55 El dispositivo de administración de fármaco 102 está configurado para transmitir y recibir datos hacia y desde el controlador remoto 104 mediante, por ejemplo, comunicación de radiofrecuencia 112. El dispositivo de administración de fármaco 102 también puede funcionar como un dispositivo independiente con su propio controlador integrado. En una realización, el dispositivo de administración de fármaco 102 es un dispositivo de infusión de insulina y el controlador remoto 104 es un controlador portátil manual. En tal realización, los datos transmitidos desde el dispositivo de administración de fármacos 102 al controlador remoto 104 pueden incluir información tal como, por ejemplo, datos de administración de insulina, información de la glucosa en sangre, valor basal, bolo, relación entre la insulina y los carbohidratos o factor de sensibilidad a la insulina, por nombrar algunos.
60 El controlador 104 está configurado para incluir un controlador MPC 10 que se ha programado para recibir lecturas de glucosa continuas desde un sensor de CGM 112. Los datos transmitidos desde el controlador remoto 104 al dispositivo de administración de insulina 102 pueden incluir resultados de pruebas de glucosa y una base de datos
65 de alimentos para permitir que el dispositivo de administración de fármacos 102 calcule la cantidad de insulina que debe administrar el dispositivo de administración de fármacos 102. Como alternativa, el controlador remoto 104

puede realizar la dosificación basal o el cálculo del bolo y enviar los resultados de tales cálculos al dispositivo de administración de fármacos. En una realización alternativa, un medidor de glucosa en sangre episódico 114 puede usarse solo o junto con el sensor de CGM 112 para proporcionar datos a uno o ambos del controlador 104 y el dispositivo de administración de fármacos 102. Como alternativa, el controlador remoto 104 puede combinarse con el medidor 114 en (a) un dispositivo monolítico integrado; o (b) dos dispositivos separables acoplables entre sí para formar un dispositivo integrado. Cada uno de los dispositivos 102, 104 y 114 tiene un microcontrolador adecuado (no mostrado por brevedad) programado para llevar a cabo diversas funcionalidades. Los ejemplos de microcontroladores que se pueden usar se tratan a continuación con referencia al sistema de procesamiento de datos 1110 (figura 8).

El dispositivo de administración de fármacos 102 también puede configurarse para comunicación inalámbrica bidireccional con una estación de monitorización de salud remota 116 a través de, por ejemplo, una red de comunicación inalámbrica 118. El controlador remoto 104 y la estación de monitorización remota 116 pueden configurarse para la comunicación por cable bidireccional, por ejemplo, una red telefónica de comunicación basada en tierra. La estación de monitorización remota 116 puede usarse, por ejemplo, para descargar software actualizado al dispositivo de administración de fármacos 102 y para procesar información desde el dispositivo de administración de fármacos 102. Los ejemplos de estación de monitorización remota 116 pueden incluir, pero no se limitan a los mismos, un ordenador personal o en red 126, un servidor 128 a un almacenamiento de memoria, un asistente digital personal, un teléfono móvil, una estación de monitorización base del hospital o una estación de monitorización clínica remota exclusiva.

El dispositivo de administración de fármacos 102 incluye componentes de procesamiento de señal electrónica que incluyen una unidad de procesamiento central y elementos de memoria para almacenar programas de control y datos de operación, un módulo de radiofrecuencia 116 para enviar y recibir señales de comunicación (es decir, mensajes) hacia / desde el controlador remoto 104, una pantalla para proporcionar información operacional al usuario, una pluralidad de botones de navegación para que el usuario introduzca información, una batería para proporcionar energía al sistema, una alarma (por ejemplo, visual, auditiva o táctil) para proporcionar retroalimentación al usuario, un vibrador para proporcionar retroalimentación al usuario, un mecanismo de administración de fármacos (por ejemplo, una bomba de fármacos y el mecanismo de accionamiento) para forzar la insulina desde un depósito de insulina (por ejemplo, un cartucho de insulina) a través de un puerto lateral conectado a un equipo de infusión 108/106 y al cuerpo del usuario.

Los niveles o concentraciones de glucosa en fluido fisiológico (por ejemplo, sangre, saliva o fluido intersticial) de un usuario se pueden determinar mediante el uso del sensor de CGM 112. El sensor de CGM 112 utiliza tecnología de sensor electroquímico amperométrico para medir glucosa con tres electrodos conectados de manera operativa a la electrónica del sensor y están cubiertos por una membrana de detección y una membrana de biointerfaz, que están unidos por un clip.

Los extremos superiores de los electrodos están en contacto con una fase de electrolito (no mostrada), que es una fase fluida de flujo libre dispuesta entre la membrana de detección y los electrodos. La membrana de detección puede incluir una enzima, por ejemplo, glucosa oxidasa, que cubre la fase electrolítica. En este sensor de ejemplo, el contraelectrodo se proporciona para equilibrar la corriente generada por la especie que se está midiendo en el electrodo de trabajo. En el caso de un sensor de glucosa basado en glucosa oxidasa, la especie que se está midiendo en el electrodo de trabajo es H_2O_2 . La corriente que se produce en el electrodo de trabajo (y fluye a través del circuito al contraelectrodo) es proporcional al flujo difusional de H_2O_2 . En consecuencia, puede producirse una señal en bruto que sea representativa de la concentración de glucosa en el cuerpo del usuario y, por lo tanto, puede utilizarse para estimar un valor de glucosa significativo. Los detalles del sensor y los componentes asociados se muestran y describen en la patente de Estados Unidos n.º 7.276.029. En una realización, también se puede utilizar un sensor de glucosa continuo del Dexcom Seven System® (fabricado por Dexcom Inc.) con las realizaciones de ejemplo descritas en el presente documento.

En una realización de la invención, los siguientes componentes pueden utilizarse como un sistema para el tratamiento de la diabetes que es similar a un páncreas artificial: OneTouch Ping® Glucose Management System de Animas Corporation que incluye al menos una bomba de infusión y un sensor de glucosa episódico; y DexCom® SEVEN PLUS® CGM de DexCom Corporation con una interfaz para conectar estos componentes y programados en el hardware de idiomas y accesorios de MATLAB® para conectar los componentes entre sí; y algoritmos de control en forma de un MPC que regula la velocidad de administración de insulina en función del nivel de glucosa del paciente, la medición histórica de la glucosa y las tendencias anticipadas de la glucosa en el futuro, y la información específica del paciente.

La figura 2 es un esquema de un sistema de control de acuerdo con varias realizaciones para controlar la glucosa en sangre usando una bomba de insulina. En particular, la figura 2 proporciona un MPC programado en un módulo lógico de control 10 que se utiliza en el controlador 104 (figura 1). El módulo lógico MPC 10 recibe una concentración de glucosa deseada o intervalo de concentración de glucosa 12 (junto con cualquier modificación de un filtro de actualización 28 para poder mantener la salida (es decir, el nivel de glucosa) del sujeto dentro del intervalo deseado de niveles de glucosa).

Con referencia a la figura 2, la primera salida 14 de la lógica de control habilitada por MPC 10 puede ser una señal de control a una bomba de insulina 16 para administrar una cantidad deseada de insulina 18 a un sujeto 20 a intervalos de tiempo predeterminados, que pueden ser indexados, por ejemplo, cada 5 minutos usando el índice de intervalo de tiempo k . Puede utilizarse una segunda salida en forma de un valor de glucosa previsto 15 en la unión de control B. Un sensor de glucosa 22 (o 112 en la figura 1) mide los niveles de glucosa en el sujeto 20 para proporcionar señales 24 representativas de los niveles de glucosa reales o medidos para controlar la unión B, que toma la diferencia entre la concentración de glucosa medida 24 y las predicciones de MPC de dicha concentración de glucosa medida. Esta diferencia proporciona información para el filtro de actualización 26 de las variables de estado del modelo. La diferencia 26 se proporciona a un estimador (también conocido como filtro de actualización 28) que proporciona la estimación de las variables de estado del modelo que no se pueden medir directamente. El filtro de actualización 28 es, preferentemente, un filtro recurrente en forma de un filtro de Kalman con parámetros de ajuste para el modelo. La salida del filtro de actualización o recurrente 28 se proporciona para controlar la unión A cuya salida es utilizada por el MPC en la lógica de control 10 para refinar aún más la señal de control 14 a la bomba 16 (o 102 en la figura 1). Se puede usar un factor de ajuste con el controlador MPC 10 para "ajustar" el controlador en su administración de la insulina, como se explica a continuación. En diversos aspectos, las señales de la interfaz 210 son utilizadas por el controlador de MPC 10, como se tratará. La interfaz 210 puede incluir una o más pantallas táctiles, botones, conexiones de red, teclados, dispositivos señaladores u otros dispositivos para recibir datos o instrucciones de seres humanos (por ejemplo, sujetos o profesionales médicos) u otros sistemas informáticos.

La lógica de MPC utilizada en el controlador 10 controla un nivel de glucosa sujeto a una zona de glucosa segura, por ejemplo, con un límite inferior de glucosa en sangre de la zona que varía entre 80-100 mg / dl o establecido en 90 mg / dl y el límite superior de glucosa en sangre varía entre aproximadamente 140-180 mg / dl o establecido en 180 mg / dl; el algoritmo se denominará en lo sucesivo "zona MPC". El control a una zona objetivo se aplica, en general, a sistemas controlados que carecen de un punto de ajuste específico, con el objetivo del controlador de mantener la variable controlada, (CV), por ejemplo, los valores de glucosa, en una zona predefinida. El control a una zona del nivel normal de azúcar en sangre ("euglicémico") normal en oposición a un único nivel de objetivo es altamente adecuado para el páncreas artificial debido a la ausencia de un punto de ajuste glucémico natural. Además, un beneficio inherente del control de la zona es la capacidad de limitar la actuación / actividad de la bomba de forma que si los niveles de glucosa están dentro de la zona, no se sugiere ninguna corrección adicional.

En tiempo real, la velocidad de administración de insulina I_D de la zona de la ley de MPC se calcula mediante una optimización matemática en línea (por ejemplo, una operación para encontrar mínimos o máximos de una función), que evalúa en cada tiempo de muestreo la siguiente velocidad de administración de insulina. La optimización en cada tiempo de muestreo se basa en el estado metabólico estimado (glucosa en plasma, insulina subcutánea) obtenido del modelo dinámico almacenado en el módulo 10.

El MPC de la lógica de control 10 incorpora un modelo explícito de la dinámica de la glucosa-insulina humana en la DMT1. El modelo se usa para predecir valores futuros de glucosa y para calcular futuros movimientos del controlador que llevarán el perfil de glucosa al intervalo deseado. Los controladores MPC se pueden formular para sistemas de tiempo discreto y continuo; el controlador se establece en tiempo discreto, en el que el índice (etapa) de tiempo discreto k se refiere a la época de la k^a muestra que se produce en tiempo continuo $t = k \cdot T_s$, en el que $T_s = 5$ min es el período de muestreo. Las restricciones de software aseguran que las velocidades de administración de insulina estén limitadas entre valores mínimos (es decir, cero) y máximos. A continuación se implementa la primera infusión de insulina (fuera de N etapas). En la siguiente etapa de tiempo, $k + 1$ según el nuevo valor de glucosa medido y la última velocidad de insulina, el proceso se repite.

Específicamente, los inventores comienzan con el modelo de diferencia lineal original utilizado para la MPC de la zona:

$$G'(k) = a_1 G'(k-1) + a_2 G'(k-2) + a_3 G'(k-3) + a_4 G'(k-4) + a_5 G'(k-5) + b I_M(k-4) \quad (1)$$

$$I_M(k) = c_1 I_M(k-1) + c_2 I_M(k-2) + d_1 I'_D(k-1) + d_2 I'_D(k-2)$$

en la que:

- k es el índice de intervalo de tiempo discreto que tiene una serie de contadores de indexación donde $k = 1, 2, 3, \dots$
- G' es la concentración de glucosa medida
- I_M es la "insulina mapeada" que no es una cantidad medida
- I'_D es la insulina administrada o una variable manipulada
- y coeficientes $a_1 \sim 2,993$; $a_2 \sim -3,775$; $a_3 \sim 2,568$; $a_4 \sim -0,886$; $a_5 \sim 0,09776$; $b \sim -1,5$; $c_1 \sim 1,665$; $c_2 \sim -0,693$; $d_1 \sim 0,01476$; $d_2 \sim 0,01306$.

Usando un simulador metabólico aceptado por la FDA, como es conocido por los expertos en la materia, la Ec. (1) se puede reducir al siguiente modelo de diferencia lineal en la ecuación (2):

$$\begin{aligned}
 (a) \quad G'(k) &= 2,993G'(k-1) - 3,775G'(k-2) + 2,568G'(k-3) - 0,886G'(k-4) \\
 &\quad + 0,097776G'(k-5) \\
 &\quad - 1,5I_M(k-4) \\
 &\quad + 0,1401\dot{Comida}_M(k-2) + 1,933Comida_M(k-3) \\
 (b) \quad I_M(k) &= 1,665I_M(k-1) - 0,693I_M(k-2) \\
 &\quad + 0,01476I_D'(k-1) + 0,01306I_D'(k-2) \\
 (c) \quad Meal_M(k) &= 1,501\dot{Comida}_M(k-1) + 0,5427Comida'_M(k-2) \\
 &\quad + 0,02279Comida(k-1) + 0,01859Comida(k-2)
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

en la que:

G' es la variable de la desviación de la salida de la concentración de glucosa (G) (mg/l), es decir $G' \equiv G - 110$ mg/dl,

I_D' es la variable de la desviación de la entrada de la velocidad de infusión de insulina (I_D) (U/h), es decir, $I_D' \equiv I_D - basal$ U/h,

$Comida$ es la entrada de ingesta de CHO (gramos-CHO),

I_M es las velocidades de infusión subcutánea de insulina mapeadas (U / h), y

$Comida_M$ es la entrada de ingesta de CHO mapeada (gramos-CHO).

El modelo dinámico en la Ec. (2) se refiere a los efectos de la velocidad de infusión de insulina (I_D), y la entrada de ingesta de CHO ($Comida$) en la glucosa plasmática. El modelo representa un modelo promedio único para la población total de sujetos. El modelo y sus parámetros son fijos.

Las funciones de transferencia de las entradas de segundo orden descritas por las partes (b) y (c) en la Ec. (2) se utilizan para generar una memoria de entrada artificial en el esquema de la MPC de zona para prevenir la sobredosis de insulina y, en consecuencia, prevenir la hipoglucemia. Para evitar la administración excesiva de insulina, la evaluación de cualquier administración secuencial de insulina debe tener en cuenta la insulina administrada en el pasado frente a la duración de la acción de la insulina. Sin embargo, un modelo de diferencia lineal de un estado con un orden relativamente bajo utiliza la salida (glucemia) como la fuente principal de "memoria" de entrada administrada pasada (insulina). Ante la discrepancia del modelo, el ruido o el cambio en la sensibilidad a la insulina del sujeto, esto puede provocar una administración insuficiente o excesiva de insulina. Esto se mitiga añadiendo dos estados adicionales (I_M y $Comida_M$) para la insulina mapeada y las entradas de comida que llevan una memoria de insulina más larga.

La MPC de zona se aplica cuando el valor del punto de ajuste específico de una variable controlada (CV) es de baja relevancia en comparación con una zona que está definida por límites superiores e inferiores. Además, en presencia de ruido y desajuste del modelo, no hay ningún valor práctico utilizando un punto de ajuste fijo. Otros detalles de la derivación para la técnica de la MPC de zona se muestran y describen en Benyamin Grosman, Ph.D., Eyal Dassau, Ph.D., Howard C. Zisser, M.D., Lois Jovanovi

č,

, M.D., and Francis J. Doyle III, Ph.D. "Zone Model Predictive Control: A Strategy to Minimize Hyper and Hypoglycemic Events" Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 4, número 4, julio de 2010 y la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0208156 de Doyle et al., titulada "Systems, Devices, and Methods to Deliver Biological Factors or Drugs to a Subject," con la fecha de publicación 25 de agosto de 2011. En la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20110208156 se muestran y se describen detalles

adicionales de la MPC de zona. Una derivación relacionada de la MPC de zona se presentó en Maciejowski JM., "Predictive Control with Constraints" Harlow, Reino Unido: Prentice-Hall, Pearson Education Limited, 2002.

5 La MPC de zona típicamente divide el intervalo de la variable controlada en tres zonas diferentes. El intervalo permitido es el objetivo de control y está definido por límites superior e inferior. La zona hiperglucémica superior representa niveles de glucosa predichos indeseablemente altos. La zona de alarma baja o hipoglucémica inferior representa los valores glucémicos predichos indeseablemente bajos. La zona inferior puede ser una zona hipoglucémica o una zona de alarma baja, que es una zona de protección previa a la hipoglucemia. La MPC de zona optimiza la glucemia predicha al manipular los movimientos de control de insulina próximos al futuro para permanecer en la zona permitida bajo restricciones específicas. Los residuos predichos se definen como la diferencia entre la CV que está fuera de la zona deseada y el límite más cercano.

10 En varios aspectos, la MPC de zona se implementa definiendo límites superiores e inferiores fijos como restricciones suaves. Un proceso de optimización matemática usa pesos que cambian entre cero y algunos valores finales cuando las CV predichas están dentro o fuera de la zona deseada, respectivamente.

15 El control predictivo del modelo funciona minimizando matemáticamente una función de costes. Por ejemplo, los niveles futuros de glucosa se predicen a partir de los niveles de glucosa anteriores y las cantidades de insulina y de las cantidades de insulina candidatas que se van a administrar en el futuro, por ejemplo, usando modelos de diferencia lineal de la dinámica de insulina-glucosa. Se asigna un costo a estos niveles de glucosa predichos. Para la MPC de zona, la función de coste define la zona de control estableciendo un coste mucho más bajo (por ejemplo, 0) dentro de la zona que fuera de la zona. Por lo tanto, el coste de los niveles futuros de glucosa hace que la optimización seleccione futuros valores de I_D valores que tenderán a mantener las salidas predichas dentro de la zona de control (por ejemplo, una zona definida por límites superior e inferior), en lugar de valores futuros que moverán las salidas predichas hacia un punto establecido específico. La optimización del uso de dicha función de coste puede reducir las desviaciones de hipoglucemia e hiperglucemia de la zona de control. La agresividad del controlador en las desviaciones de reducción está influenciada por la función de coste, por ejemplo, los pesos contenidos en la misma.

30 La función de coste de la MPC de zona J es:

$$J(I_D') = Q \cdot \sum_{j=1}^P \|G^{zona}(k+j)\| + R \cdot \sum_{j=0}^{M-1} \|I_D'(k+j)\|$$

(3)

s.t.

$$G(k+j) = f[G(k+j-1), I_D'(k+j-1)] \quad \forall j = 1, P$$

$$-basal(k+j) \leq I_D'(k+j) \leq 72 \quad \forall j = 0, M-1$$

35 En diversas realizaciones, I_D está expandida:

$$J(I_D') = \sum \|G^{zona}(k+j)\| + R \cdot \sum \|I_D(k+j) - basal(k+j)\|$$

(4)

en la que:

40 Q es un factor de ponderación en el término de glucosa predicho;

R es un factor de ajuste en las entradas futuras propuestas en la función de costes;

45 f es la función de predicción (en la Ec. (2));

vector I_D contiene el conjunto de cantidades de infusión de insulina propuestas para el futuro cercano. Es la "variable manipulada" porque se manipula para encontrar el mínimo en J ;

50 $basal(t)$ es la velocidad de administración basal en el intervalo de tiempo t , y

G^{zona} es una variable que cuantifica la desviación de los futuros valores G de CGM predichos por el modelo fuera de una zona glucémica especificada. En diversas realizaciones, G^{zona} es:

$$G^{zona} = \begin{cases} 0 & \text{if } G_{ZL} \leq G \leq G_{ZH} \\ G - G_{ZH} & \text{if } G > G_{ZH} \\ G_{ZL} - G & \text{if } G < G_{ZL} \end{cases} \quad (5)$$

donde la zona glucémica está definida por el límite superior G_{ZH} y el límite inferior G_{ZL} .

- 5 Por lo tanto, si todos los valores de glucosa predichos se encuentran dentro de la zona, cada elemento de G^{zona} es igual a 0, y, en consecuencia, J se minimiza con $I_D = basal$ para ese momento del día, es decir, el algoritmo "predeterminado" a la velocidad de infusión basal de insulina actual del paciente. Por otro lado, si alguno de los valores de glucosa predichos están fuera de la zona, $G^{zona} > 0$ y, por lo tanto, contribuye a la función de costes. En este caso, las cantidades de infusión de insulina propuestas en el futuro cercano I_D se desviarán de la basal para evitar la desviación fuera de la zona en G^{zona} de siempre, lo que también "contribuirá" a la función de costes. A
- 10 continuación, se encuentra un equilibrio cuantitativo en la optimización, basado en el factor de ponderación R .

Para resolver el problema de optimización de las ecuaciones (2)-(5), se puede usar un software disponible comercialmente (por ejemplo, la función "fmincon.m" de MATLAB). Para esta función, se usan los siguientes

15 parámetros para cada optimización.

- Conjetura inicial para las velocidades de administración de insulina $I_D'(0)$, es el vector nulo $\bar{0} \in \mathbf{R}^M$, por ejemplo, si $M = 5$, la conjetura inicial para cada optimización es $I_D' = [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]$. Esto implica que la conjetura inicial es equivalente a la velocidad basal.
 - El número máximo de evaluaciones de la función permitidas es $Max_f = 100 * M$, en la que M es el horizonte de control como se ha descrito anteriormente.
 - El número máximo de iteraciones es $Max_i = 400$, que es fijo.
 - Terminación en los valores de la función de costes $Término_costes = 1e-6$, que es fijo.
 - La tolerancia de terminación $Term_tol$ en las variables manipuladas I_D' es $1e-6$.
- 20
- 25

Las siguientes restricciones difíciles se implementan en las variables manipuladas $I_D'(t)$:

$$-basal(t) \leq I_D'(t) \leq 72 \text{ U/h} \quad (6)$$

- 30 en la que $basal$ es la velocidad basal del sujeto establecida por el sujeto o su médico, por ejemplo, en el intervalo de 0,6 a 1,8 U / h.

Aunque los valores del parámetro horizontal de control M y el parámetro del horizonte de predicción P tienen efectos significativos en el rendimiento del controlador y normalmente se usan para ajustar un controlador basado en MPC,

35 pueden ajustarse heurísticamente en función del conocimiento del sistema. Las normas de ajuste son bien conocidas para los expertos en la materia. De acuerdo con estas normas M y P puede variar entre:

$$2 \leq M \leq 10 \quad (7)$$

$$20 \leq P \leq 120.$$

- 40 En diversas realizaciones, $M = 5$ y $P = 108$.

La relación del factor de ponderación de error de salida Q y la matriz de ponderación de cambio de entrada o factor de ajuste R puede variar entre:

$$10 \leq \frac{R}{Q} \leq 1000 \quad (8)$$

- 45 En diversas realizaciones, $R/Q = 500$ o 250 .

Una vez que el controlador se inicializa y enciende, los cálculos en tiempo real tienen lugar cada cinco minutos, lo que corresponde al tiempo de muestra para el sensor de glucosa. El primer elemento de I_D se administra como una dosis de insulina al paciente a través de la bomba de insulina, transcurren cinco minutos, se dispone de una nueva lectura de MCG y el proceso se repite. En diversos aspectos, el controlador administra la velocidad basal hasta que se han tomado las muestras M ; esto a veces se conoce como un período de "desgaste". Se observa que los movimientos de control futuros son difíciles de controlar, están establecidos por la capacidad de la bomba de insulina para administrar una velocidad máxima de insulina y la incapacidad para administrar valores negativos de insulina. Otros detalles de la materia relacionada, incluido el estimador de estado y otros MPC son proporcionados

50

55

por Rachel Gillis et al., "Glucose Estimation and Prediction through Meal Responses Using Ambulatory Subject Data for Advisory Mode Model Predictive Control" Journal of Diabetes Science and Technology Vol. 1, número 6, Nov de 2007 y por Youqing Wang et al., "Closed-Loop Control of Artificial Pancreatic β -Cell in Type 1 Diabetes Mellitus Using Model Predictive Iterative Learning Control" IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 57, N.º 2, Febrero de 2010.

Se sabe que el parámetro de ajuste (designado en el presente documento como "R") puede tener un efecto significativo sobre la calidad del control de la glucosa. El parámetro, conocido como factor de agresividad, ganancia y otros nombres, determina la velocidad de respuesta del algoritmo a los cambios en la concentración de glucosa. Un valor relativamente conservador de R da como resultado un controlador que tarda en ajustar las cantidades de infusión de insulina (en relación con la basal) en respuesta a los cambios en la glucosa; por otro lado, un valor relativamente agresivo de R da como resultado un controlador que responde rápidamente a los cambios en la glucosa. En principio, un controlador agresivo daría como resultado el mejor control de la glucosa si 1) las mediciones de glucosa disponibles son precisas, y además 2) las predicciones del modelo de tendencias de glucosa futuras son precisas. Si estas condiciones no son ciertas, puede ser más seguro usar un controlador conservador.

En varios aspectos, la velocidad basal $basal(t)$ cambia con el tiempo. Por ejemplo, la frecuencia basal puede ser más baja por la noche (por ejemplo, 0,5 U / h), cuando el metabolismo es bajo y mayor durante el día. La función de costes J anterior incluye un término de $I_D - basal$, por lo que hay un coste para desviarse del basal. El controlador MPC de zona se controla para mantener la I_D cerca de $basal$ a menos que hacerlo aumente el término G^{zona} en J más que una desviación de $basal$.

Normalmente, las bombas de insulina controladas por MPC administran insulina de acuerdo con un perfil de administración de insulina base ($basal(t)$), ajustado adecuadamente para mantener la glucosa dentro de la zona euglucémica como se ha descrito anteriormente. En el presente documento se describen tres ejemplos de perfiles temporales de administración de insulina que los pacientes pueden usar para ajustar su administración de insulina sin requerir extensos cálculos manuales, y sin preocuparse por una desviación hipoglucémica o hiperglucémica. Estos ejemplos se conocen como "suave", "semisuave" y "duro". Estos tres pueden usarse juntos o por separado y las características de las diversas realizaciones de la presente pueden combinarse. Estos aspectos se pueden usar para proporcionar valores basales temporales o bolos extendidos o bolos extendidos contemporáneamente con valores basales temporales. En varios aspectos, un controlador de bomba de insulina opera en cualquier momento dado con uno de un perfil de administración de insulina básico, suave, semisuave o duro; los perfiles no se usan simultáneamente en estos aspectos.

La figura3 muestra un ejemplo de un perfil de administración de insulina temporal suave. La abscisa es el tiempo, por ejemplo, en horas, desde el comienzo del perfil temporal de administración de insulina ($t = 0$). La ordenada es la velocidad de administración de insulina en U / h. Obsérvese que la ordenada está en las unidades físicas de U / h, y, por lo tanto, 0 en la ordenada significa que no hay insulina (a diferencia de las unidades de desviación, que significaría que 0 es realmente la velocidad basal). Se pueden usar otras unidades para cualquier eje, y los intervalos de valores que se muestran en cada eje no son limitantes. Este es también el caso de las figuras 4 y 6.

El perfil 310 de administración de insulina base es un ejemplo de una función $basal$ que especifica la administración constante de insulina. En este ejemplo, la velocidad de administración de insulina base del paciente es de 1,2 U / h. El perfil de administración temporal de insulina 320 (línea discontinua) especifica el perfil de administración de insulina base más 50 %, o 1,8 U / h, durante 1 hora, comenzando a tiempo cero. Por lo tanto, en el intervalo de tiempo 330 entre 0 y 1 h en esta figura, $basal$ es 1,8 U / h. Fuera del intervalo de tiempo 330, $basal$ es 1,2 U / h. El valor de $basal$ en un intervalo de tiempo k es el valor del perfil de administración de insulina base a tiempo k fuera del intervalo de tiempo 330 o el valor del perfil de administración de insulina temporal dentro del intervalo de tiempo 330. El perfil de administración de insulina temporal puede recibirse directamente o puede producirse modificando el valor del perfil de administración de insulina base según un modificador del perfil recibido.

Continuando con este ejemplo, aunque $basal$ es mayor en el intervalo de tiempo de 0..1h 330 que fuera de él, no es necesario que el módulo controlador MPC de zona aumente la administración en el intervalo de tiempo 330. La cantidad I_D calculada depende de los valores de la función de costes J . En general, siempre que el nivel de glucosa previsto esté dentro de la zona de MPC [G_{zL} , G_{zH}], J será más bajo cuando I_D sigue $basal$, que es el perfil de administración de insulina temporal dentro del intervalo de tiempo 330. Por lo tanto, es probable que el perfil temporal de administración de insulina recomiende cantidades de insulina superiores a las cantidades de insulina base durante al menos parte del intervalo de tiempo 330. Sin embargo, si el nivel de glucosa previsto sale de la zona, el algoritmo de MPC seleccionará cualquier valor I_D necesario para devolver la glucosa a la zona. Esto se representa gráficamente mediante las flechas de bloque: el controlador tiene el intervalo completo de posibles valores de I_D disponibles ya sea dentro o fuera del intervalo de tiempo 330.

Los pacientes pueden, por ejemplo, programar basales temporales suaves o bolos suaves extendidos si creen que necesitarán una cantidad atípica de insulina en el futuro cercano, pero no están seguros de cuánto. Los perfiles de administración suaves proporcionan la confianza de que los controladores de zona seguirán actuando protegiendo a los pacientes de las desviaciones glucémicas.

La figura 4 muestra un ejemplo de un perfil de administración de insulina temporal “semisuave” o “híbrido”. El perfil de administración de insulina base 410 en este ejemplo es 1,2 U / h. Como en el ejemplo de la figura 3, el perfil temporal de administración de insulina 420 (línea discontinua), que corresponde a la aplicación de un bolo basal temporal o extendido temporal, especifica 50 % sobre el perfil base 410, o 1.8 U / h, en el intervalo de tiempo 430 (0-1 h). Fuera del intervalo de tiempo 430, el controlador puede especificar cualquier cantidad I_D de insulina, hasta cero, representada por las flechas 415 del bloque. Dentro del intervalo de tiempo 430, el módulo controlador está restringido para recomendar al menos la insulina programada adicional (temporal menos base), pero puede administrar más de lo que crea conveniente. Este intervalo de posibles valores de I_D se representa con flechas de bloque 425. La región 440 está vacía, lo que indica que el controlador de zona no puede seleccionar un valor de I_D en este intervalo durante este tiempo. La región 440 se puede mantener vacía al restringir I_D para que el intervalo de tiempo presente sea no menos que la base menos temporal, implementado ajustando la Ec. (6) adecuadamente.

In En varios aspectos, si la cantidad programada adicional

$$\Delta(t) = (\text{temporal-base})$$

si hay demasiada insulina, reduciendo la glucosa en sangre, un módulo de seguridad puede reducir esta dosis para reducir la probabilidad o la gravedad de una desviación hipoglucémica. En otros aspectos, no se requieren módulos de seguridad debido a la bioquímica del paciente u otros factores. Los módulos de seguridad se tratan más adelante.

En un ejemplo, los pacientes pueden programar basales temporales semisuaves o bolos extendidos semisuaves, si creen que necesitarán algo de insulina adicional para compensar la ingesta anticipada de carbohidratos, por ejemplo, en una fiesta de cóctel. El controlador MPC aún proporcionará más insulina según sea necesario para reducir la probabilidad de una desviación hiperglucémica, y puede reducir la insulina sujeta al límite $\Delta(t)$ para reducir la probabilidad de una desviación hipoglucémica.

En varios ejemplos, el perfil temporal de administración de insulina se usa para proporcionar un bolo extendido. El perfil temporal de administración de insulina incluye los subintervalos anterior y posterior del intervalo de tiempo seleccionado y especifica cantidades o velocidades de administración de insulina más altas en el primer subintervalo que en el último subintervalo. Por ejemplo, en lugar de un bolo de 10U administrado en $t=0$, 5U se puede administrar inmediatamente y 5U durante el resto de una hora. Las primeras 5U se administran a partir de $t=0$ durante el tiempo que demore la bomba en la administración 5U. Si la bomba está limitada a una velocidad máxima de administración de 1U / min, las primeras 5U tardarán 5 minutos. El período de $t=0$ a 5min es el primer subintervalo. Las 5U restantes del bolo se extienden durante el resto de una hora, es decir, desde $t=5$ min a 60 min. Este intervalo de tiempo es el último subintervalo. La velocidad de administración en el último subintervalo es, por lo tanto, de 0,091 U / min, mucho menor que la velocidad de 1U / min en el primer subintervalo. Cada subintervalo puede ser continuo o incluir múltiples segmentos de tiempo separados.

La figura 5 es un diagrama de flujo que ilustra métodos a modo de ejemplo para controlar una bomba de infusión. Varios aspectos que se muestran en el presente documento implementan esquemas de control suaves o semisuaves. Las flechas sólidas conectan etapas subsiguientes y las flechas discontinuas conectan las etapas con sus subetapas. La bomba de infusión (por ejemplo, bomba de insulina 16, figura 2) responde a un controlador (por ejemplo, controlador 10, figura 2) que recibe datos de al menos un sensor de glucosa (por ejemplo, sensor de glucosa 22). En diversas realizaciones, los pasos del método se realizan automáticamente usando el controlador. El procesamiento comienza con la etapa 510.

En la etapa 510, se recibe un perfil base de administración de insulina. Como se ha tratado anteriormente, el perfil base (por ejemplo, perfil 410, figura 4) no siempre es $basal(k)$ como se usa en el algoritmo de la MPC de zona. La etapa 510 va seguida de la etapa 520, pero puede realizarse simultáneamente o después de la etapa 520.

En la etapa 520, el controlador recibe una o más mediciones del nivel de glucosa respectivas para cada intervalo de tiempo de una serie de intervalos de tiempo discretos. Las mediciones se reciben de los sensores de glucosa. Las mediciones pueden ser mediciones de un paciente o sujeto, por ejemplo, un ser humano. Los intervalos de tiempo pueden estar separados uniformemente o no, y pueden omitirse en el medio. La etapa 520 es seguida de la etapa 530.

En la etapa 530, se recibe un perfil temporal de administración de insulina. El perfil temporal se extiende sobre un intervalo de tiempo seleccionado de los intervalos de tiempo. El intervalo no tiene que ser continuo y puede incluir subintervalos separados. La etapa 530 es seguida de la etapa 540.

En la etapa 540, el controlador calcula una cantidad de administración de insulina candidata para uno de los intervalos de tiempo seleccionados en base a un controlador predictivo del modelo. El controlador predictivo modelo, por ejemplo, como se ha tratado anteriormente, predice una desviación del nivel de glucosa desde un intervalo de glucosa objetivo seleccionado (por ejemplo, $G^{zona}(k+j)$) usando al menos algunas de las mediciones de glucosa y

opcionalmente usando estimaciones de un estado metabólico del sujeto. El controlador predictivo modelo luego calcula una cantidad estimada de administración de insulina (por ejemplo, I_D). En varios ejemplos, determinar la cantidad estimada de administración de insulina incluye hacer una estimación inicial de $I_D := \text{basal}$, como se ha tratado anteriormente. A continuación, el controlador predictivo modelo ajusta la cantidad estimada de administración de insulina, por ejemplo, mediante la minimización matemática de J , para proporcionar la cantidad de administración de insulina candidata. El ajuste se realiza de acuerdo con la desviación prevista, el perfil base de administración de insulina o, si el intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo seleccionado, el perfil temporal de administración de insulina. La etapa 540 es seguida de la etapa 550.

En la etapa 550, se determina una cantidad de administración de insulina aprobada a partir de la cantidad de administración de insulina candidata. En un ejemplo, el monto aprobado se establece igual a la cantidad candidata. En otro ejemplo, un módulo de seguridad determina la cantidad aprobada. Específicamente, en este ejemplo, la cantidad de administración candidata se reduce de acuerdo con un modelo de seguridad de hipoglucemia para proporcionar la cantidad de administración de insulina aprobada. El modelo de seguridad de la hipoglucemia puede ser el modelo de glucosa utilizado por el controlador predictivo modelo, o puede ser un modelo diferente. Si el modelo de seguridad hipoglucémica indica que la cantidad de administración de insulina candidata no conducirá a hipoglucemia, la cantidad de administración de insulina candidata se aprueba sin cambios, es decir, con una reducción de cero (0). Si el modelo de seguridad hipoglucémica indica que la cantidad de administración de insulina candidata puede conducir a hipoglucemia, la cantidad de administración de insulina candidata se reduce a una cantidad que no conduce a la hipoglucemia de acuerdo con el modelo de seguridad hipoglucémica. En varios aspectos, se puede usar el Modelo de Supervisión de Seguridad de la Universidad de Virginia. La etapa 550 es seguida de la etapa 560.

En la etapa 560, el controlador ordena a la bomba de infusión que administre la cantidad de administración de insulina aprobada. De esta forma, se puede administrar insulina a un paciente para mantener la glucosa en sangre del paciente dentro de la zona glucémica deseada.

El perfil temporal de insulina se puede proporcionar como nuevas cantidades o como cambios a las cantidades existentes en el perfil de administración de insulina base. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la etapa 530 de recibir un perfil temporal de administración de insulina incluye la etapa 533 de recibir un modificador del perfil. El modificador de perfil puede ser, por ejemplo, $+ 1U / h$ o $+ 50 \%$. La etapa 533 va seguida de la etapa 536, en la que el modificador del perfil se aplica al perfil base de administración de insulina para producir el perfil temporal de administración de insulina. La aplicación puede incluir la adición o multiplicación del modificador del perfil con valores del perfil base de administración de insulina (por ejemplo, $1U / h + 0,5 U / h$, o $1 U / h * 150 \%$). El perfil de insulina temporal también se puede proporcionar como cambios en las cantidades existentes en el perfil de administración de insulina base modificado por un perfil temporal de administración de insulina aplicado previamente. Por ejemplo, en un intervalo de tiempo dado k , un perfil de administración temporal de insulina aplicado por primera vez puede especificar $+ 50 \%$ de insulina. Además, un segundo perfil temporal de administración de insulina aplicado, por ejemplo, para un bolo extendido, puede especificar $+ 0,5 U / h$. La administración de insulina para el intervalo de tiempo k es entonces $(\text{base}(k) \times 1,5) + 0,5$ para la base del perfil base de administración de insulina (k).

En varios aspectos, se usa un perfil suave. Específicamente, la etapa 540 incluye la etapa 543. En la etapa 543, si el intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo seleccionado (por ejemplo, intervalo de tiempo 330, figura 3), la cantidad estimada de administración se ajusta de acuerdo con la desviación prevista y el perfil temporal de administración de insulina. Si el intervalo de tiempo seleccionado no está en el intervalo seleccionado, la cantidad estimada de administración se ajusta de acuerdo con la desviación prevista y el perfil base de administración de insulina base. El controlador puede tener todo el intervalo de ajuste disponible, pero con diferentes perfiles, es decir, diferentes valores *basales* (k), dentro frente a fuera del intervalo de tiempo seleccionado.

En otros aspectos, se usa un perfil semisuave y la etapa 540 incluye la etapa 546. En la etapa 546, si el intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo seleccionado (por ejemplo, intervalo de tiempo 430, figura 4), la cantidad estimada de administración se ajusta de acuerdo con la desviación prevista y el perfil temporal de administración de insulina. La cantidad de administración de insulina calculada a tiempo t está restringida de modo que sea al menos una diferencia $\Delta(t)$ entre el perfil temporal de administración de insulina y el perfil base de administración de insulina en el intervalo de tiempo seleccionado, por ejemplo,

$$\text{estimado} := \text{máx}(\text{estimado}, \Delta(t)).$$

Si el intervalo de tiempo seleccionado no está en el intervalo seleccionado, la cantidad estimada de administración se ajusta de acuerdo con la desviación prevista y el perfil base de administración de insulina base.

La figura 6 muestra un ejemplo de un bolo temporal o basal temporal "duro". El perfil base de administración de insulina 610 especifica una velocidad de $1,2 U / h$. El perfil temporal de administración de insulina dura 620 es 50% mayor, o $1,8 U / h$, durante 1 hora, comenzando a tiempo cero (intervalo de tiempo 630). Antes y después del

intervalo de tiempo 630, el módulo controlador puede recomendar la administración fuera del perfil base de administración de insulina 610 según sea necesario para mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de la zona. Esto se representa gráficamente mediante las flechas de bloque 615. Durante el intervalo de tiempo 630, el módulo de controlador simplemente proporciona la cantidad de insulina especificada en el perfil de administración de insulina temporal 620. Como se ha tratado anteriormente, en algunas realizaciones, un módulo de seguridad puede reducir la dosis de insulina si es necesario. No todas las configuraciones requieren un módulo de seguridad.

En un ejemplo, se puede aplicar un bolo basal duradero o suave temporal si un paciente o médico ha determinado que se necesita una cantidad específica de insulina. Durante un perfil de administración de insulina temporal dura 620, el controlador aún mide los niveles de glucosa $G(k-1, k-2 \dots)$ y registra las mediciones, pero el controlador no necesita predecir los niveles de glucosa $G(k)$ a menos que tal predicción sea requerida por un módulo de seguridad u otra función de procesamiento. Dado que todos los datos están disponibles, al final del intervalo de tiempo 630, el control de MPC normal de I_D . Dado que todos los datos están disponibles, al final del intervalo de tiempo 630, el control de MPC normal de I_D puede reanudar sin un retraso de ciclo M .

La figura 7 es un diagrama de flujo que ilustra métodos a modo de ejemplo para controlar una bomba de infusión. Varios aspectos que se muestran en el presente documento implementan esquemas de control suaves o semisuaves. Las flechas sólidas conectan etapas subsiguientes y las flechas discontinuas conectan las etapas con sus subetapas. La bomba de infusión (por ejemplo, bomba de insulina 16, figura 2) responde a un controlador (por ejemplo, controlador 10, figura 2) que recibe datos de al menos un sensor de glucosa (por ejemplo, sensor de glucosa 22). En diversas realizaciones, los pasos del método se realizan automáticamente usando el controlador. El procesamiento comienza con la etapa 510. Las etapas 510, 520, 530, 533 y 536 pueden ser como se muestra en la figura 5. El perfil duro se aplica de forma muy diferente al perfil suave o semisuave. La etapa 530 es seguida de la etapa 740.

En la etapa 740, se calcula una cantidad de administración de insulina candidata para uno de los intervalos de tiempo seleccionados. Un controlador predictivo modelo determina si el intervalo de tiempo seleccionado está fuera del intervalo seleccionado (por ejemplo, intervalo de tiempo 630, figura 6). En ese caso, el controlador predictivo modelo predice una desviación del nivel de glucosa desde un intervalo de glucosa objetivo seleccionado utilizando al menos algunas de las mediciones de glucosa, como se ha tratado anteriormente. El controlador predictivo del modelo calcula una cantidad estimada de administración de insulina y ajusta la cantidad estimada de administración de insulina para proporcionar la cantidad de administración de insulina candidata. El ajuste se realiza de acuerdo con la desviación prevista y el perfil de administración de insulina base. Esto está representado por la subetapa 743.

Sin embargo, si el intervalo de tiempo seleccionado se encuentra en el intervalo seleccionado, el controlador o controlador predictivo modelo recupera la cantidad de administración de insulina candidata para el intervalo de tiempo seleccionado a partir del perfil temporal de administración de insulina ($I_D(k) := basal(k)$, donde *basal* es el perfil temporal de administración de insulina o el perfil base de administración de insulina modificado por un modificador de perfil, como se ha tratado anteriormente). Esto se representa mediante la subetapa 746. La etapa 740 es seguida por la etapa 550.

Las etapas 550 y 560 pueden ser como se muestra en la figura 5: determinar una cantidad aprobada de administración de insulina y ordenar la bomba de infusión que administre la cantidad aprobada de administración de insulina. En diversas realizaciones de la etapa 550, como se ha tratado anteriormente, se usa un modelo de seguridad de hipoglucemia para determinar si se predice una desviación hipoglucémica y, si es así, la cantidad de administración candidata se reduce para proporcionar la cantidad de administración de insulina aprobada.

Para recapitular, el sistema de la figura 2 se proporciona para controlar la diabetes de un sujeto. En este sistema, se utilizan los siguientes componentes: El sensor de glucosa continuo 22, la bomba 16 y el controlador 10. El monitor de glucosa continuo mide continuamente el nivel de glucosa del sujeto a intervalos de tiempo uniformes generalmente discretos ("k" indexado, por ejemplo, aproximadamente cada 30 segundos o cada minuto, o cada cinco minutos) y proporciona el nivel de glucosa en cada intervalo en forma de datos de medición de glucosa. La bomba de infusión de insulina está controlada por el controlador 10 para administrar insulina al sujeto 20. El controlador 10 está programado con el programa de MPC apropiado para controlar la bomba y comunicarse con el medidor de glucosa y el monitor de glucosa. En este aspecto, el controlador determina una velocidad de administración de insulina para cada intervalo de tiempo en el índice de intervalo de tiempo (k) del control predictivo modelo basado en la concentración de glucosa deseada 12 y la concentración de glucosa 24 medida por el monitor 22 en cada intervalo del índice de intervalo (k).

La figura 8 muestra diversas realizaciones de un aparato para la administración de insulina, que incluye componentes de procesamiento de datos para analizar datos y realizar otros análisis y funciones descritos en el presente documento, y componentes relacionados. El sujeto 1138 no es parte del aparato, pero se muestra por contexto. El monitor de glucosa 1121 está adaptado para medir de forma continua los niveles de glucosa respectivos del sujeto 1138 a intervalos de tiempo discretos y proporcionar datos de medición de glucosa respectivos que indican cada nivel de glucosa medido; El monitor de glucosa 1121 puede incluir uno o más sensores de glucosa 1122, por ejemplo, incluyendo glucosa oxidasa o glucosa deshidrogenasa, para transducir la concentración de

glucosa a una señal que se puede medir electroquímicamente. Los ejemplos de sensores de glucosa se han tratado anteriormente. La bomba de infusión de insulina 1125 está configurada para administrar insulina, por ejemplo, al sujeto 1138, en respuesta a una señal de control de administración. El aparato incluye un controlador, por ejemplo, el sistema de procesamiento de datos 1110, que recibe datos de medición de glucosa desde el monitor de glucosa 1121 y ordena a la bomba 1125 que administre insulina.

Un sistema periférico 1120, un sistema de interfaz de usuario 1130 y un sistema de almacenamiento de datos 1140 están conectados comunicativamente al sistema de procesamiento de datos 1110. El sistema de procesamiento de datos 1110 puede conectarse de forma comunicativa a la red 1150, por ejemplo, Internet o una red X.25. como se discute a continuación.

El sistema de procesamiento de datos 1110 incluye uno o más procesadores de datos que implementan procesos de diversos aspectos descritos en el presente documento. Un "procesador de datos" es un dispositivo para procesar datos y puede incluir una unidad de procesamiento central (CPU), una computadora de escritorio, un ordenador portátil, un ordenador central, un asistente digital personal, una cámara digital, un teléfono móvil, un teléfono inteligente, o cualquier otro dispositivo para procesar datos, administrar datos o manipular datos, ya sea implementado con componentes eléctricos, magnéticos, ópticos, biológicos, u otros.

La frase "conectado comunicativamente" incluye cualquier tipo de conexión, cableada o inalámbrica, entre dispositivos, procesadores de datos o programas en los que se pueden comunicar datos. Los subsistemas tales como el sistema periférico 1120, el sistema de interfaz de usuario 1130 y el sistema de almacenamiento de datos 1140 se muestran por separado del sistema de procesamiento de datos 1110 pero pueden almacenarse total o parcialmente dentro del sistema de procesamiento de datos 1110.

El sistema de almacenamiento de datos 1140 incluye o está conectado comunicativamente con uno o más medios de almacenamiento legibles por ordenador tangibles no transitorios configurados para almacenar información, incluida la información necesaria para ejecutar procesos según diversos aspectos. Un "medio de almacenamiento legible por ordenador tangible no transitorio" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier dispositivo o artículo de fabricación no transitorio que participe en las instrucciones de almacenamiento que pueden proporcionarse al sistema 1110 de procesamiento de datos para su ejecución. Tal medio no transitorio puede ser no volátil o volátil. Ejemplos de medios no volátiles incluyen disquetes, discos flexibles u otros disquetes de ordenador portátil, discos duros, cintas magnéticas u otros medios magnéticos, discos compactos y memoria de solo lectura compacta (CD-ROM), DVD, discos BLU-RAY, discos HD-DVD, otros medios ópticos de almacenamiento, memorias Flash, memorias de solo lectura (ROM) y memorias de solo lectura programables borrables (EPROM o EEPROM). Los ejemplos de medios volátiles incluyen memoria dinámica, tales como registros y memorias de acceso aleatorio (RAM). Los medios de almacenamiento pueden almacenar datos de forma electrónica, magnética, óptica, química, mecánica o de otro tipo, y pueden incluir componentes electrónicos, magnéticos, ópticos, electromagnéticos, infrarrojos o semiconductores.

Los aspectos de la presente invención pueden adoptar la forma de un producto de programa informático incorporado en uno o más medios legibles por ordenador tangibles no transitorios que tienen un código de programa legible por ordenador incorporado en él. Dicho (s) medio (s) puede (n) fabricarse como es convencional para tales artículos, por ejemplo, presionando un CD-ROM. El programa incorporado en el (los) medio(s) incluye instrucciones del programa informático que pueden dirigir el sistema de procesamiento de datos 1110 para realizar una serie particular de etapas operacionales cuando se cargan, implementando de ese modo funciones o actos especificados en el presente documento.

En un ejemplo, el sistema de almacenamiento de datos 1140 incluye la memoria 1141, por ejemplo, una memoria de acceso aleatorio, y el disco 1142, por ejemplo, un dispositivo de almacenamiento legible por ordenador tangible tal como un disco duro o un dispositivo flash de estado sólido. Las instrucciones del programa de ordenador se leen en la memoria 1141 del disco 1142, o una conexión inalámbrica, por cable, fibra óptica u otra conexión. El sistema 1110 de procesamiento de datos ejecuta luego una o más secuencias de las instrucciones del programa de ordenador cargadas en la memoria 1141, como resultado de realizar las etapas del proceso descritas en el presente documento. De esta manera, el sistema de procesamiento de datos 1110 lleva a cabo un proceso implementado por computadora que proporciona un efecto técnico de controlar la producción de insulina basándose en las entradas a un modelo de un sistema biológico. Por ejemplo, los bloques de las ilustraciones del diagrama de flujo o los diagramas de bloques en el presente documento, y las combinaciones de los mismos, pueden implementarse mediante instrucciones del programa de ordenador. La memoria 1141 también puede almacenar datos utilizados por los programas en ejecución. En este ejemplo, la memoria 1141 (u otros componentes en el sistema de almacenamiento de datos 1140) almacena un perfil base de administración de insulina.

El código del programa de ordenador se puede escribir en cualquier combinación de uno o más lenguajes de programación, por ejemplo, Java, Smalltalk, C ++, C o un lenguaje ensamblador apropiado. El código del programa para llevar a cabo los métodos descritos puede ejecutarse completamente en un solo sistema de procesamiento de datos 1110 o en múltiples sistemas de procesamiento de datos conectados comunicativamente 1110. Por ejemplo, el código puede ejecutarse total o parcialmente en el ordenador de un usuario y total o parcialmente en un

ordenador remoto , por ejemplo, un servidor. El ordenador remoto se puede conectar al ordenador del usuario a través de la red 1150. El ordenador del usuario o el ordenador remoto pueden ser ordenadores no portátiles, tales como ordenadores personales de escritorio (PC) convencionales o pueden ser ordenadores portátiles como tabletas, teléfonos móviles, teléfonos inteligentes u ordenadores portátiles.

5 El sistema periférico 1120 puede incluir uno o más dispositivos configurados para proporcionar registros de contenido digital u otros datos al sistema de procesamiento de datos 1110. En este ejemplo, el monitor de glucosa 1121 y la bomba de glucosa 1125 están conectados al sistema de procesamiento de datos 1110 a través del sistema periférico 1120. El monitor 1121 y la bomba 1125 también pueden conectarse directamente al sistema de procesamiento de datos 1110. El sistema periférico 1120 también puede incluir cámaras fotográficas digitales, cámaras de video digitales, teléfonos móviles, biosensores tales como sensores de actividad, monitores de la frecuencia cardíaca, oxímetros de pulso u otros procesadores de datos. El sistema periférico 1120 también puede incluir uno o más puentes de bus, por ejemplo, para conectar de manera operativa dispositivos que tienen USB, FIREWIRE, RS-232 u otras interfaces al sistema de procesamiento de datos 1110. El sistema de procesamiento de datos 1110, al recibir los datos desde un dispositivo en el sistema periférico 1120, puede almacenar esos datos en el sistema de almacenamiento de datos 1140.

20 El sistema de procesamiento de datos 1110 está conectado comunicativamente a la interfaz 1131, que puede incluir el sistema de interfaz de usuario 1130 o la red 1150. Por ejemplo, la interfaz 1131 puede incluir una o más pantallas táctiles, botones, conmutadores o conexión (es) de red. La interfaz 1131 recibe de forma selectiva un perfil temporal de administración de insulina que se extiende a lo largo de un intervalo de tiempo seleccionado de los intervalos de tiempo y proporciona una primera señal al sistema de procesamiento de datos 1110 que indica si se recibió el perfil temporal de administración de insulina. Esta señal puede ser un indicador establecido en la memoria en el sistema 1140 de almacenamiento de datos o un nivel o voltaje lógico específico en un cable u otra conexión eléctrica entre la interfaz 1131 y el sistema de procesamiento de datos 1110. La señal puede indicar si el perfil temporal de administración de insulina se recibió usando los respectivos valores diferentes de la señal (por ejemplo, lógica baja o lógica alta) o por la presencia o ausencia de la señal (por ejemplo, un pulso se transmite cuando se recibe el perfil, por lo que si no se ha transmitido el pulso, el perfil no se ha recibido). En al menos una realización, el sujeto 1138 puede manejar la interfaz 1131 como se representa gráficamente por la línea discontinua.

30 El sistema de interfaz de usuario 1130 puede incluir un ratón, un teclado, otro ordenador (conectada, por ejemplo, a través de una red o un cable de módem nulo), un micrófono y procesador de voz u otro (s) dispositivo (s) para recibir comandos de voz, una cámara y procesador de imagen u otro(s) dispositivo(s) para recibir comandos visuales, por ejemplo, gestos, o cualquier dispositivo o combinación de dispositivos desde los cuales se introducen datos al sistema de procesamiento de datos 1110. A este respecto, aunque el sistema periférico 1120 se muestra por separado del sistema de interfaz de usuario 1130, el sistema periférico 1120 puede incluirse como parte del sistema de interfaz de usuario 1130.

40 El sistema de interfaz de usuario 1130 también puede incluir un dispositivo de visualización, una memoria accesible por procesador o cualquier dispositivo o combinación de dispositivos a los que el sistema de procesamiento de datos 1110 da salida de datos. En este sentido, si el sistema de interfaz de usuario 1130 incluye una memoria accesible por procesador, dicha memoria puede ser parte del sistema de almacenamiento de datos 1140 aunque el sistema de interfaz de usuario 1130 y el sistema de almacenamiento de datos 1140 se muestran por separado en la figura 8.

45 En varios aspectos, la interfaz 1131 incluye la interfaz de comunicación 1115 que está acoplada mediante el enlace de red 1116 a la red 1150. Por ejemplo, la interfaz de comunicación 1115 puede ser una tarjeta de red digital de servicios integrados (ISDN) o un módem para proporcionar una conexión de comunicación tipo de línea telefónica. Como otro ejemplo, la interfaz de comunicación 1115 puede ser una tarjeta de red para proporcionar una conexión de comunicación de datos a una red de área local (LAN) compatible, por ejemplo, una LAN de Ethernet, o una red de área amplia (WAN). También se pueden usar enlaces inalámbricos, por ejemplo WiFi o GSM. La interfaz de comunicación 1115 envía y recibe señales eléctricas, electromagnéticas u ópticas que transportan flujos de datos digitales que representan diversos tipos de información a través del enlace de red 1116 a la red 1150. El enlace de red 1116 puede conectarse a la red 1150 a través de un conmutador, puerta de enlace, concentrador, enrutador o otro dispositivo de red.

55 El enlace de red 1116 puede proporcionar comunicación de datos a través de una o más redes a otros dispositivos de datos. Por ejemplo, el enlace de red 1116 puede proporcionar una conexión a través de una red local a una ordenador host o a un equipo de datos operado por un proveedor de servicios de Internet (ISP).

60 El sistema de procesamiento de datos 1110 puede enviar mensajes y recibir datos, incluido el código del programa, a través de la red 1150, el enlace de red 1116 y la interfaz de comunicación 1115. Por ejemplo, un servidor puede almacenar el código solicitado para un programa de aplicación (por ejemplo, un applet JAVA) en un medio de almacenamiento legible por ordenador no volátil al que está conectado. El servidor puede recuperar el código del medio y transmitirlo a través de Internet, desde allí un ISP local, desde allí una red local, a partir de allí la interfaz de comunicación 1115. El código recibido puede ejecutarse mediante el sistema de procesamiento de datos 1110 tal como se recibe o almacena en el sistema de almacenamiento de datos 1140 para su posterior ejecución.

El controlador, por ejemplo, el sistema de procesamiento de datos 1110, está adaptado para realizar un procesamiento específico para cada uno de una pluralidad de intervalos de tiempo discretos. La memoria 1141 puede almacenar instrucciones de programa que hacen que el sistema 1110 de procesamiento de datos realice estos procesos. El sistema de procesamiento de datos 1110 recibe los datos de medición de glucosa para ese intervalo de tiempo desde el monitor de glucosa 1121 a través del sistema periférico 1120. El sistema de procesamiento de datos 1110 determina una cantidad de administración de insulina para ese intervalo de tiempo usando un modelo de control predictivo intervalo de concentración, los datos de medición de glucosa recibidos, el perfil de administración de insulina base almacenado o, en respuesta a la primera señal y si ese intervalo de tiempo está en el intervalo de tiempo seleccionado, el perfil de administración de insulina temporal recibido. Esto se ha tratado anteriormente, por ejemplo, con referencia a las figuras 3-5 (perfiles suaves y semisuaves). El sistema de procesamiento de datos 1110 proporciona luego a la bomba de infusión de insulina 1125 una señal de control de administración correspondiente a la cantidad de administración de insulina determinada. La bomba de infusión de insulina 1125 administra después una cantidad correspondiente de insulina, por ejemplo, al sujeto 1138.

Según al menos un aspecto, la interfaz 1131 está adaptada para recibir el perfil temporal de administración de insulina recibiendo información de cambio, por ejemplo, +1 U / h, y modificando el perfil de administración de insulina base almacenado (en el sistema de almacenamiento de datos 1140) en el intervalo de tiempo seleccionado de acuerdo con la información de cambio para proporcionar el perfil temporal de administración de insulina. La interfaz 1131 puede realizar esta modificación notificando al sistema 1110 de procesamiento de datos acerca de la modificación a realizar, en respuesta a lo cual el sistema 1110 de procesamiento de datos ejecuta instrucciones que realizan la modificación.

En diversas realizaciones, la interfaz 1131 está adaptada además para proporcionar una señal de activación, por ejemplo, cuando el sujeto 1138 presiona un botón en la interfaz 1131. El sistema de procesamiento de datos 1110, en respuesta a la señal de activación, recupera el perfil de administración de insulina almacenado y recupera o determina la cantidad de administración de insulina.

En un ejemplo de uso de un perfil suave, el sistema 1110 de procesamiento de datos está programado para determinar la cantidad de administración de insulina durante un intervalo de tiempo seleccionado usando el intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos, el perfil de administración de insulina almacenado si la insulina temporal el perfil de administración no se recibió (como se indica por la señal de la interfaz 1131 o la falta del mismo) o el intervalo de tiempo seleccionado está fuera del intervalo de tiempo seleccionado. De lo contrario, el sistema de procesamiento de datos utiliza el intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos y el perfil de administración de insulina temporal recibido.

En un ejemplo de usar un perfil semisuave, en respuesta a la primera señal y si un intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo de tiempo seleccionado, el sistema de procesamiento de datos 1110 obliga a que la cantidad de administración de insulina determinada para el intervalo de tiempo seleccionado sea al menos una diferencia entre los valores respectivos del perfil temporal de administración de insulina y el perfil de administración de insulina base almacenado para el intervalo de tiempo seleccionado.

En un ejemplo de uso de un perfil duro, el sistema de procesamiento de datos 1110 está programado para, para cada uno de una pluralidad de intervalos de tiempo discretos, recibir los datos de medición de glucosa para ese intervalo de tiempo desde el monitor de glucosa. Si ese intervalo de tiempo está en el intervalo de tiempo seleccionado, el sistema de procesamiento de datos 1110 recupera una cantidad de administración de insulina correspondiente del perfil temporal de administración de insulina. Esta es la acción "dura", como se ha tratado anteriormente con referencia a las figuras 6 y 7. Si el intervalo de tiempo no está en el intervalo de tiempo seleccionado, el sistema de procesamiento de datos 1110 determina una cantidad de administración de insulina para ese intervalo de tiempo usando control predictivo del modelo basado en un intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos, y el perfil de administración de insulina base. El sistema de procesamiento de datos 1110 proporciona luego a la bomba de infusión de insulina 1125 una señal de control de administración correspondiente a la cantidad de administración de insulina, y la bomba 1125 suministra una cantidad correspondiente de insulina. El controlador predictivo del modelo se puede manejar, pero no es necesario, para hacer predicciones durante el intervalo de tiempo seleccionado. Las mediciones de glucosa se toman y registran, preferentemente, en el sistema de almacenamiento de datos 1140 durante el intervalo de tiempo seleccionado de modo que el controlador predictivo del modelo no tendrá un período de incrustación (tratado anteriormente) al final del intervalo de tiempo seleccionado.

En algunas realizaciones, el sistema de procesamiento de datos 1110, o un subsistema de seguridad del mismo o componente de seguridad unido al mismo, está programado para predecir una desviación de un nivel de glucosa del sujeto 1138 desde el intervalo de glucosa objetivo seleccionado. Esto se realiza usando un modelo de seguridad, por ejemplo, un modelo de seguridad de hipoglucemia, y al menos algunos de los datos de medición de glucosa para una pluralidad de intervalos de tiempo. A continuación, el sistema o componente reduce la cantidad de administración de insulina determinada de acuerdo con la desviación prevista.

En un ejemplo de uso de un bolo extendido, el perfil temporal de administración de insulina (que puede almacenarse en el sistema de almacenamiento de datos 1140) incluye los subintervalos anterior y posterior del intervalo de tiempo seleccionado. El perfil temporal de administración de insulina especifica cantidades o velocidades de administración de insulina mayores en el primer subintervalo que en el segundo subintervalo, como se ha tratado anteriormente.

En vista de lo anterior, las realizaciones de la invención proporcionan un control mejorado de basales temporales y bolos extendidos en sistemas de bombeo de glucosa. Un efecto técnico de los perfiles suaves y semisuaves es proporcionar un mayor control del funcionamiento de la bomba mientras se mantiene la capacidad de corregir algunas desviaciones de la glucosa sanguínea fuera de la zona de glucosa deseada. Un efecto técnico de los perfiles duros es proporcionar cantidades determinadas de insulina durante un tiempo limitado sin alterar el administración de insulina fuera de esos momentos.

Aunque la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la técnica reconocerán que la invención no está limitada a las variaciones o figuras descritas. Por ejemplo, el controlador de lazo cerrado no tiene que ser un controlador MPC pero puede ser, con las modificaciones apropiadas por los expertos en la materia, un controlador PID, un controlador PID con control de modelo interno (IMC), un control algorítmico-modelo (MAC) que se tratan en Percival et al., en "Closed-Loop Control and Advisory Mode Evaluation of an Artificial Pancreatic β Cell: Use of Proportional-Integral-Derivative Equivalent Model-Based Controllers" Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 2, número 4, julio de 2008. Además, cuando los métodos y etapas descritos anteriormente indican ciertos eventos que se producen en cierto orden, los expertos en la materia reconocerán que el orden de ciertas etapas puede modificarse y que tales modificaciones están de acuerdo con las variaciones de la invención. Además, algunas de las etapas se pueden realizar simultáneamente en un proceso paralelo cuando sea posible, así como también se pueden realizar secuencialmente como se ha descrito anteriormente.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Aparato para la administración de insulina, comprendiendo el aparato:

- 5 a) un monitor de glucosa adaptado para medir los niveles de glucosa respectivos de un sujeto a intervalos de tiempo discretos y proporcionar datos de medición de glucosa respectivos que indican cada nivel de glucosa medido;
- b) una bomba de infusión de insulina configurada para administrar insulina en respuesta a una señal de control de la administración;
- 10 c) una memoria configurada para almacenar un perfil base de administración de insulina;
- d) una interfaz adaptada para recibir selectivamente un perfil temporal de administración de insulina que se extiende a lo largo de un intervalo de tiempo seleccionado de los intervalos de tiempo y para proporcionar una primera señal que indica si se recibió el perfil temporal de administración de insulina; y
- e) un controlador adaptado a, para cada uno de una pluralidad de intervalos de tiempo discretos:
 - 15 i) recibir los datos de medición de glucosa para ese intervalo de tiempo desde el monitor de glucosa;
 - ii) determinar una cantidad de administración de insulina para dicho intervalo de tiempo usando el control predictivo del modelo basado en:
 - 20 a) si no se recibió el perfil temporal de administración de insulina o el intervalo de tiempo está fuera del intervalo de tiempo seleccionado, un intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos y el perfil de administración de insulina base almacenado; o,
 - b) en respuesta a la primera señal y si ese intervalo de tiempo está en el intervalo de tiempo seleccionado, el intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos, y el perfil de administración de insulina temporal recibido; y
 - 25 iii) proporcionar a la bomba de infusión de insulina una señal de control de administración correspondiente a la cantidad de administración de insulina determinada, por lo que se administra una cantidad correspondiente de insulina.

2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la interfaz está adaptada para recibir el perfil temporal de administración de insulina recibiendo información de cambio y modificando el perfil de administración de insulina almacenado en el intervalo de tiempo seleccionado de acuerdo con la información de cambio para proporcionar el perfil temporal de administración de insulina.

3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el controlador está además adaptado para, en respuesta a la primera señal y si un intervalo de tiempo seleccionado está en el intervalo de tiempo seleccionado, obligar a que la cantidad de administración de insulina determinada para el intervalo de tiempo seleccionado sea al menos una diferencia entre los valores respectivos del perfil temporal de administración de insulina y el perfil de administración de insulina base almacenado para el intervalo de tiempo seleccionado.

4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el controlador está adaptado adicionalmente para:

- 45 a) predecir una desviación de un nivel de glucosa del sujeto desde el intervalo de glucosa objetivo seleccionado utilizando un modelo de seguridad y al menos algunos de los datos de medición de glucosa para una pluralidad de intervalos de tiempo; y
- b) reducir la cantidad de administración de insulina determinada de acuerdo con la desviación prevista.

5. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el perfil temporal de administración de insulina incluye los subintervalos anterior y posterior del intervalo de tiempo seleccionado y especifica cantidades o velocidades de administración de insulina más altas en el primer subintervalo que en el último subintervalo.

6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el monitor de glucosa incluye una pluralidad de sensores de glucosa.

7. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la interfaz está adaptada además para proporcionar una señal de activación y el controlador, en respuesta a la señal de activación, recupera el perfil de administración de insulina almacenado y recupera o determina la cantidad de administración de insulina.

8. Aparato para la administración de insulina, comprendiendo el aparato:

- a) un monitor de glucosa adaptado para medir los niveles de glucosa respectivos de un sujeto a intervalos de tiempo discretos y proporcionar datos de medición de glucosa respectivos que indican cada nivel de glucosa medido;
- 65 b) una bomba de infusión de insulina configurada para administrar insulina en respuesta a una señal de control de la administración;

c) una memoria configurada para almacenar un perfil base de administración de insulina;
d) una interfaz adaptada para recibir un perfil temporal de administración de insulina que se extiende en un intervalo de tiempo seleccionado de los intervalos de tiempo; y
5 un controlador adaptado a, para cada uno de una pluralidad de intervalos de tiempo discretos:

- i) recibir los datos de medición de glucosa para ese intervalo de tiempo desde el monitor de glucosa;
- 10 ii) si ese intervalo de tiempo está en el intervalo de tiempo seleccionado, recupera una cantidad de administración de insulina correspondiente del perfil temporal de administración de insulina o determina una cantidad de administración de insulina para ese intervalo de tiempo usando el control predictivo modelo basado en un intervalo de concentración de glucosa objetivo seleccionado, los datos de medición de glucosa recibidos y el perfil de administración de insulina base; y
- 15 iii) proporcionar a la bomba de infusión de insulina una señal de control de administración correspondiente a la cantidad de administración de insulina, por lo que se administra una cantidad correspondiente de insulina.

9. El aparato de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el controlador está adaptado adicionalmente para:

- 20 a) predecir una desviación de un nivel de glucosa del sujeto desde el intervalo de glucosa objetivo seleccionado utilizando un modelo de seguridad y al menos algunos de los datos de medición de glucosa para una pluralidad de intervalos de tiempo; y
- b) reducir la cantidad de administración de insulina determinada de acuerdo con la desviación prevista.

10. El aparato de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el monitor de glucosa incluye una pluralidad de sensores de glucosa.

25 11. El aparato de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la interfaz está adaptada además para proporcionar una señal de activación y el controlador, en respuesta a la señal de activación recibida, recupera el perfil de administración de insulina almacenado y recupera o determina la cantidad de administración de insulina.

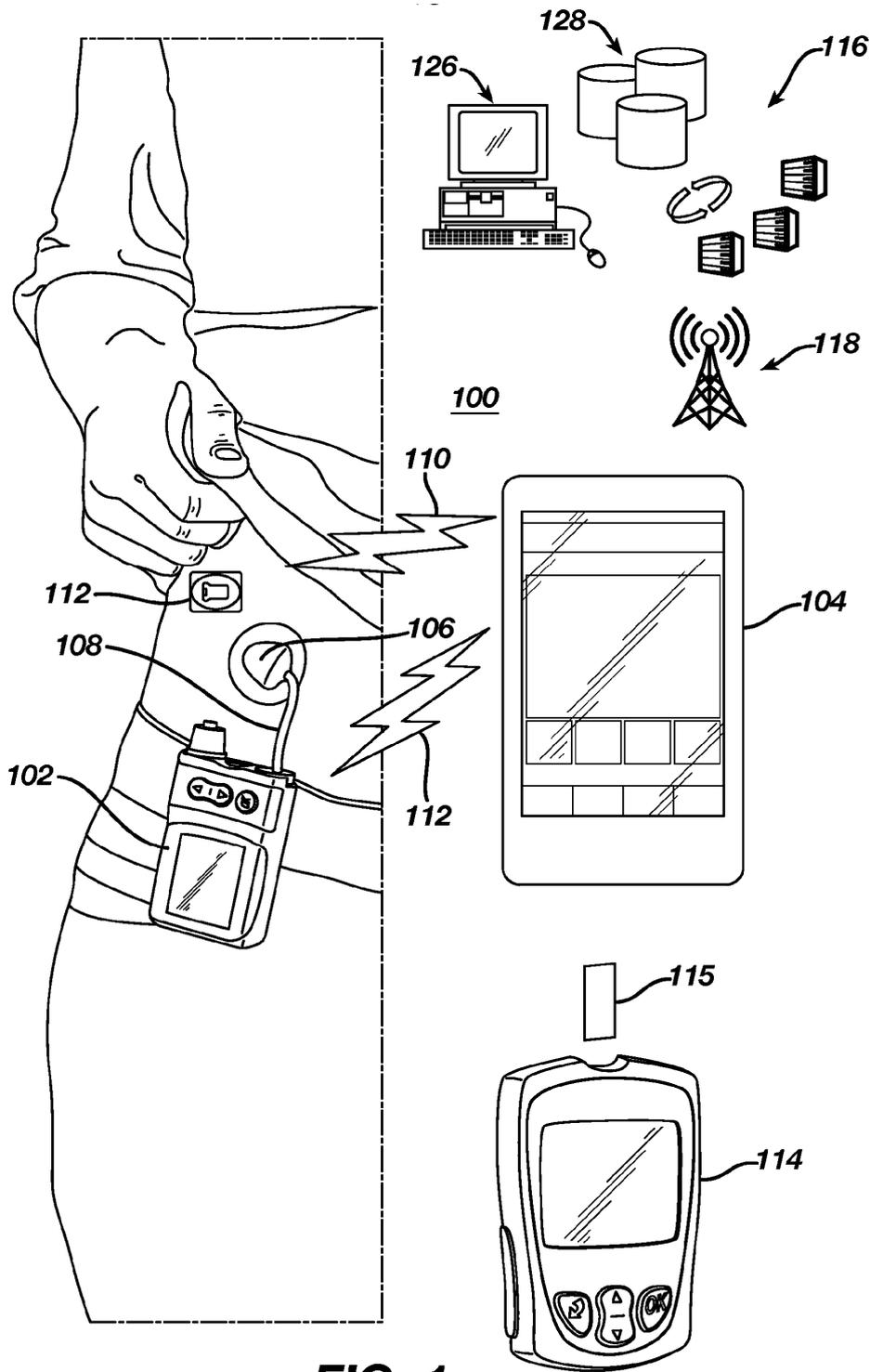


FIG. 1

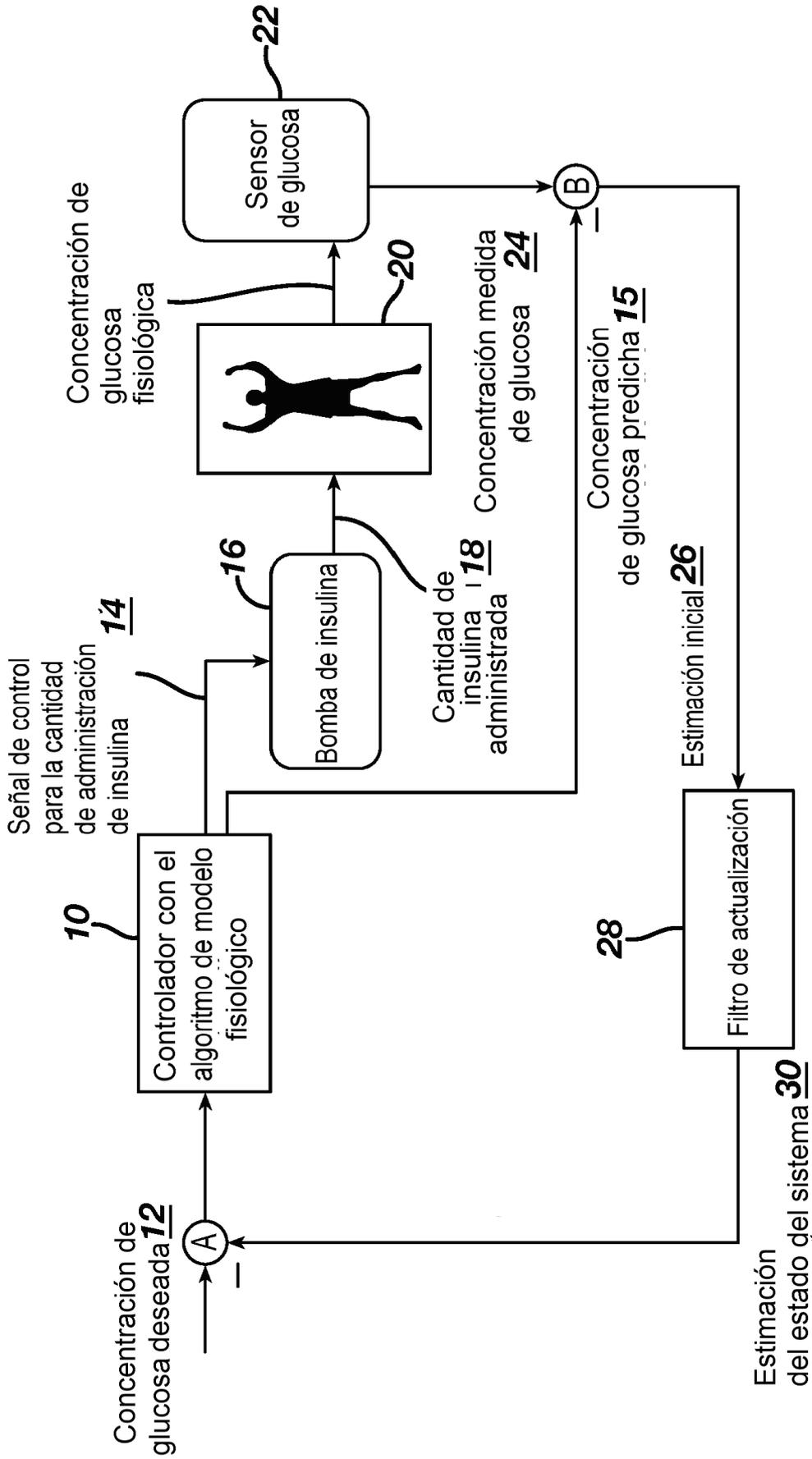


FIG. 2

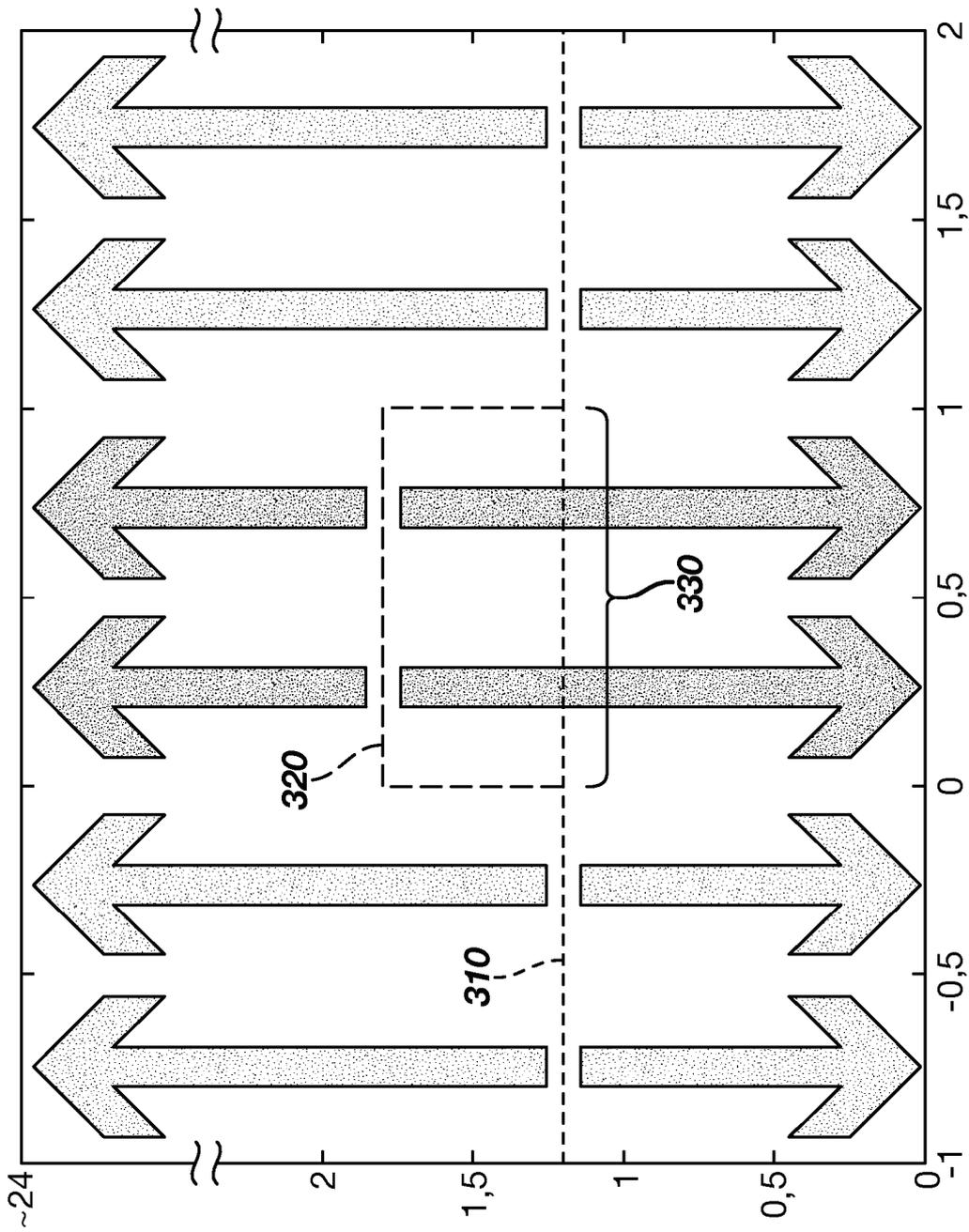


FIG. 3

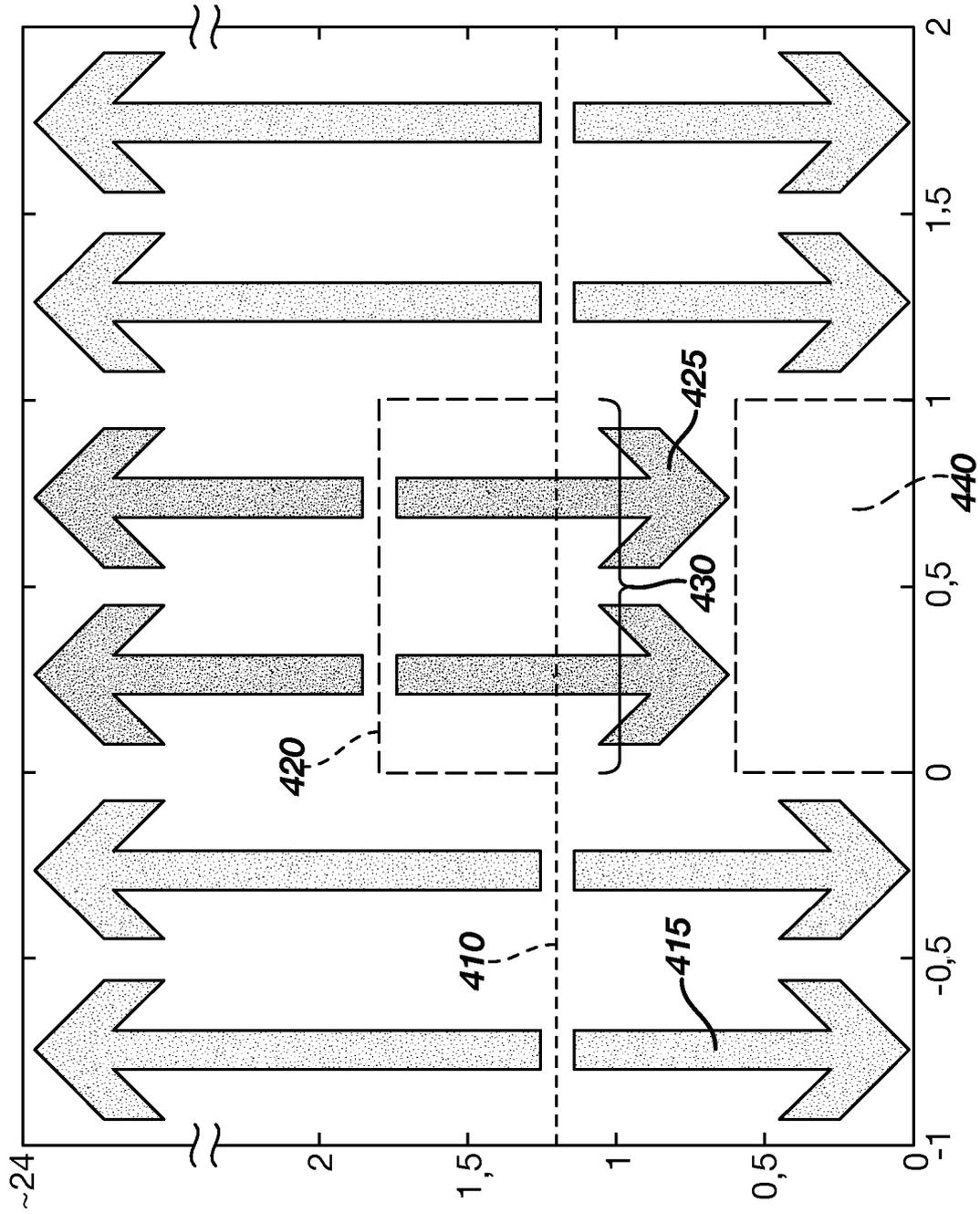


FIG. 4

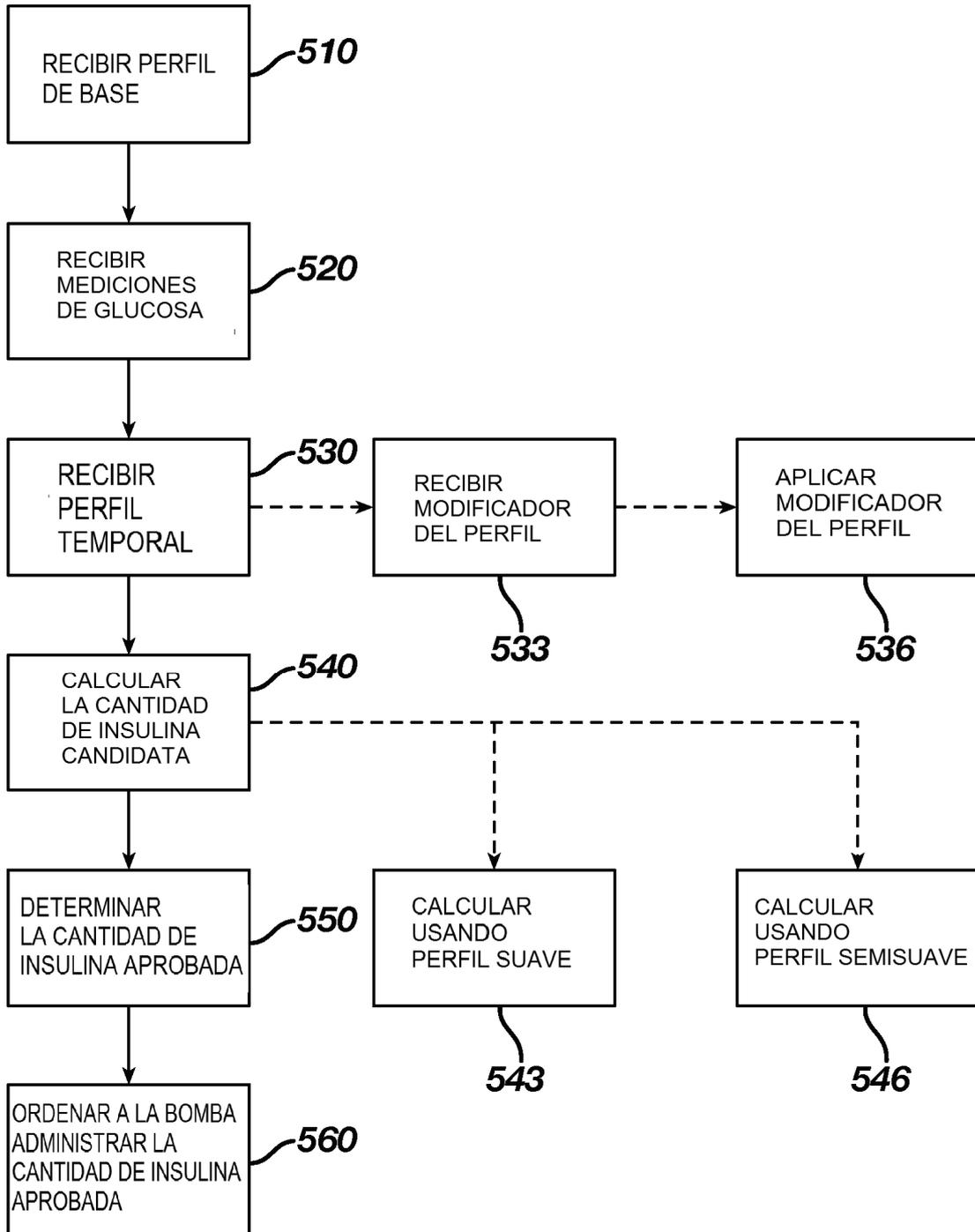


FIG. 5

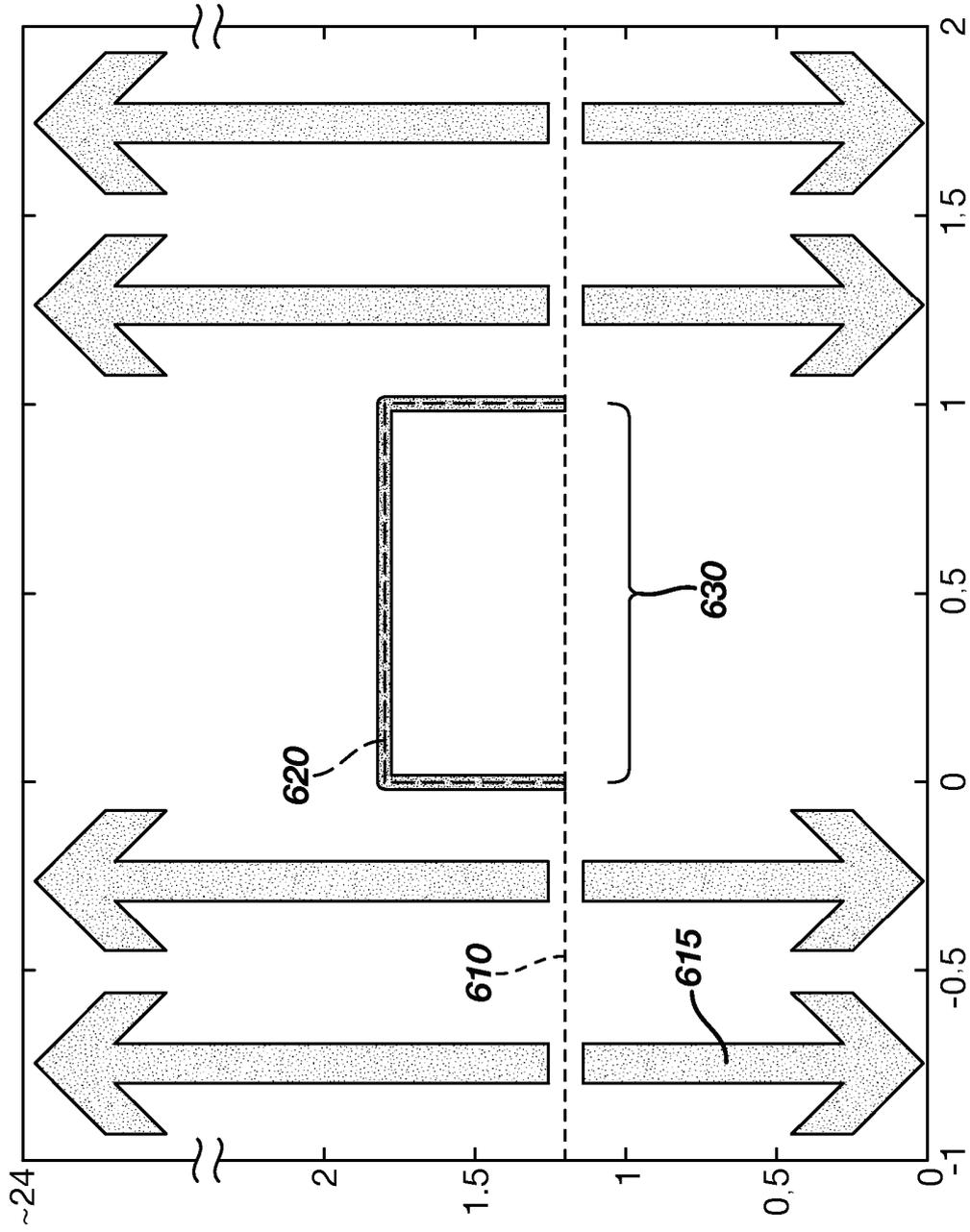


FIG. 6

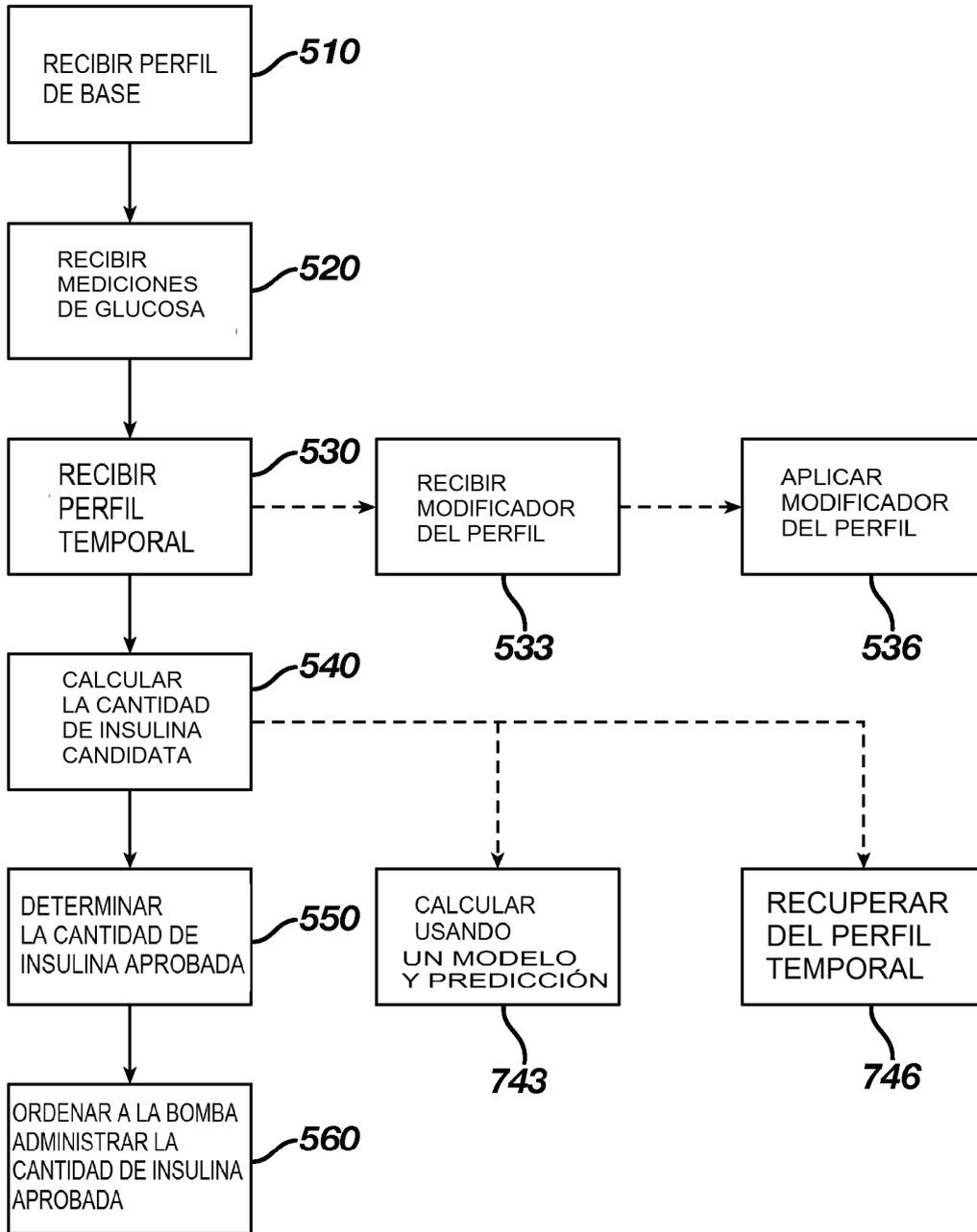


FIG. 7

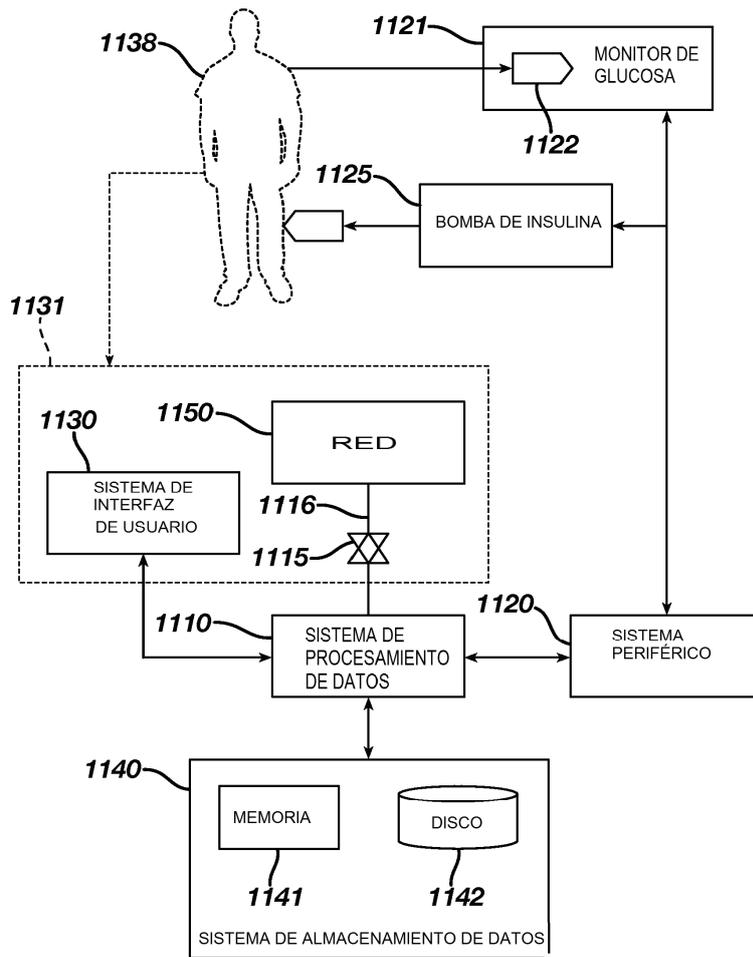


FIG. 8