

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 001**

51 Int. Cl.:

G06F 19/00 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014 PCT/US2014/019377**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14149536**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14716046 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2973095**

54 Título: **Modelo de tiempo-acción de insulina**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361787658 P

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

04.06.2018

73 Titular/es:

**ANIMAS CORPORATION (100.0%)
200 Lawrence Drive
West Chester, PA 19380, US**

72 Inventor/es:

MORALES, CARLOS

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 671 001 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).

Modelo de tiempo-acción de insulina**DESCRIPCIÓN****5 Antecedentes**

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.

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 sujeto, 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:

patente de Estados Unidos N.º 7.060.059;

patente de EE.UU. N.º 8.062.249;

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

publicación internacional WO 2012/051344, publicación de Estados Unidos 2011/0208156;

publicaciones internacionales WO 2003/080157 y WO2010/135646;

Percival y col., "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.

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

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

Magni y col., "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 y col., "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;

Lee y col., "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;

Magni y col., "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 y col., "Automatic Bolus and Adaptive Basal Algorithm for the Artificial Pancreatic β -Cell" *Diabetes Technology and Therapeutics*, Vol. 12, No. 11, 2010;

Percival y col., "Closed-Loop Control of an Artificial Pancreatic β -Cell Using MultiParametric Model Predictive Control" *Diabetes Research* 2008;

Cobelli y col., "Diabetes: Models, Signals, and Control", *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, Vol. 2, 2009;

Percival y col., "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;

Dalla Man y col.: "Physical Activity into the Meal Glucose-Insulin Model of Type 1 Diabetes: In Silico Studies Author Affiliations", *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 3, número 1, enero de 2009; y

Wilinska y col.: "Simulation Environment to Evaluate Closed-Loop Insulin Delivery Systems in Type 1 Diabetes Author Affiliations", *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 4, número 1, enero de 2010. El documento WO03/080157 se considera la técnica más próxima y desvela un controlador de MPC, pero no desvela la función exponencial como en la reivindicación 1, usada para el control del MPC.

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.

5 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".

10 Los efectos de los niveles basales y bolos de insulina varían según el paciente y el tipo de insulina. Además, la aparición de insulina en la circulación sanguínea (farmacocinética: Cómo se absorbe el fármaco o se distribuye en el cuerpo) es diferente a la medición de la acción de la insulina (farmacodinamia: los efectos del fármaco una vez administrado). La farmacodinamia a menudo se mide usando una técnica de pinzamiento euglucémico. En esta técnica, se inyecta insulina en un sujeto para que el hígado del sujeto ya no produzca glucosa a partir del glucógeno. Luego, se administra glucosa al sujeto por vía intravenosa y se controla la velocidad de administración de glucosa para mantener el nivel de glucosa en sangre del sujeto a un nivel normal ("euglucémico"). La velocidad de administración de glucosa en un momento dado indica la cantidad de glucosa que el cuerpo del sujeto está usando en ese momento. Dado que el hígado responde a la insulina convirtiendo la glucosa en glucógeno, la velocidad a la que se administra la glucosa para mantener la glucosa en sangre se correlaciona con el efecto de la insulina en la reducción del azúcar en sangre.

15 La figura 4 muestra un ejemplo del tiempo de acción de la insulina para la insulina aspart desde un pinzamiento euglucémico (0,2 U / kg en el abdomen). El uso de este gráfico ayuda a los pacientes a evitar la "acumulación de insulina". Por ejemplo, 3 horas después de la administración de 10 unidades de insulina aspart, se puede estimar que todavía hay un 40 % de las 10 unidades o 4 unidades de insulina restantes (punto 410). A modo de comparación, la duración farmacodinamia de la acción de la insulina regular es aproximadamente el doble que la de insulina aspart o insulina lispro. Las bombas de insulina que se usan actualmente realizan un seguimiento de esta "insulina integrada" para evitar la acumulación de insulina.

20 El efecto de la acción de la insulina está sujeto a un retraso temporal que depende de muchos factores, pero la dependencia más fuerte es la del tipo de insulina utilizada. La figura 5 muestra los perfiles de tiempo-acción de varios tipos de insulina. Las curvas como esta se generan al evaluar pacientes diabéticos recién diagnosticados bajo un estudio de fijación de glucosa, con el fin de determinar su factor de sensibilidad a la insulina (FSI).

Breve descripción de la invención

25 Las bombas de insulina convencionales usan insulinas de acción rápida, tales como NOVLOG (aspart) y HUMALOG (lispro), insulina regular o alguna mezcla de ellas. Los modelos de control predictivo de modelos (MCP) existentes generalmente usan ecuaciones diferenciales o de diferencia para representar un modelo dinámico, pero eligen una curva de acción de insulina estándar y la mantienen constante en sus cálculos.

30 El rendimiento del MCP se puede mejorar agregando un modelo dinámico del tiempo-acción de la insulina que se adapta al metabolismo particular de cada paciente diabético.

35 De acuerdo con diversos aspectos, se proporciona un modelo dinámico simple para los perfiles de tiempo-acción de la insulina. Diversos aspectos son adecuados para la implementación en un sistema integrado, tal como una bomba de insulina, o un dispositivo portátil, tal como un control remoto de la bomba. Se pueden usar varios aspectos como una herramienta de modelado fuera de línea que se ejecuta en un teléfono inteligente para ayudar a los pacientes en su tratamiento, o se puede utilizar como parte de un algoritmo de control de ciclo cerrado para un páncreas artificial.

Breve descripción de los dibujos

40 Las figuras adjuntas, que se incorporan en el presente documento y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos y, junto con la descripción general proporcionada anteriormente y la descripción detallada que se proporciona más adelante, sirven para explicar las características de varios aspectos (en las que números similares representan elementos similares). Las figuras no están necesariamente a escala.

45 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.

50 La figura 2 ilustra una realización a modo de ejemplo del sistema de control diabético en forma esquemática.

55 La figura 3 es un diagrama de alto nivel que muestra los componentes de un sistema de procesamiento de datos;

las figuras 4 y 5 muestran ejemplos de curvas de tiempo-acción de insulina convencionales;

la figura 6 muestra una curva de tiempo-acción modelada de ejemplo de acuerdo con diversos aspectos;

la figura 7 muestra una red bayesiana parametrizada útil para producir un modelo adaptativo de perfiles de tiempo-acción de la insulina; y

la figura 8 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento a modo de ejemplo para controlar una bomba de insulina.

Descripción detallada

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.

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 es preferente el uso de aspectos en el presente documento en un paciente humano. 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, personal de enfermería o empleado de atención domiciliaria). Los usuarios de una bomba pueden ajustar su configuración en beneficio de un sujeto o paciente. 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.

Para controlar la glucosa en sangre, es útil para los usuarios medir el azúcar en sangre, conocer el efecto de la insulina sobre el azúcar en sangre ("factor de sensibilidad a la insulina" o "FSI"), saber cuántos gramos de carbohidratos están comiendo, saber cuánta insulina se necesita para una cantidad dada de carbohidratos ("proporción de insulina-carbohidratos") y conocer los efectos del ejercicio y otras actividades sobre su azúcar en sangre. 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 curvas mostradas en la figura 5 se pueden encajar con diversas funciones matemáticas. En varios aspectos, se selecciona una función que puede adaptarse a un rango de curvas para diferentes tipos de insulina mediante el ajuste de los parámetros de función en lugar de la función en sí. Esto permite implementaciones de funciones más compactas, lo que es particularmente útil para sistemas integrados, tales como bombas de insulina. En un aspecto, se usa una distribución beta. En varios aspectos, se utiliza una función que no es una ecuación diferencial para simplificar su implementación en un sistema integrado, tal como una bomba de insulina.

En diversos aspectos, los perfiles de tiempo-acción de la insulina (por ejemplo, de insulinas de acción rápida o regular) se aproximan mediante la siguiente función logarítmica normal.

$$GIR(t) = at^{-1}e^{-b[\log(t)-c]^2} \quad (A)$$

en la que **GIR** representa la velocidad de infusión de la glucosa, **t** es el tiempo y **a**, **b**, **c** son parámetros. Esta función presenta un punto de inflexión antes del pico, al igual que varias curvas de insulina medidas. La notación $\log(t)$ se refiere al logaritmo natural (en base e), como lo hacen todos los logaritmos descritos en esta sección. La función e^x también se significa $\exp(x)$.

En este modelo, los parámetros de la función logarítmica normal están relacionados con variables fisiológicas como se describe a continuación.

El parámetro **a** afecta a la amplitud del pico directamente y es una función **f** de la última dosis de insulina, el contenido de carbohidratos de una comida, el factor de sensibilidad a la Insulina nominal del paciente (*I_{sens}*) e incluso tal vez la actividad física y la frecuencia cardíaca también:

$$a = f(\text{Última dosis, carbohidratos, } I_{sens}, \text{ frecuencia cardíaca, actividad})$$

El parámetro **b** tiene alguna influencia en el pico y el tiempo hasta llegar al pico, y puede ser una función **g** del contenido en carbohidratos **C** y de grasas **F** de las comidas:

$$b = g \text{ (carbohidratos, grasas)}$$

5 El parámetro c afecta a la morfología de la curva y se correlaciona con las curvas características de tiempo-acción de insulinas específicas. Por lo tanto, es una constante que depende únicamente del tipo de insulina utilizada. En el caso de HUMALOG, $c=4,5$.

10 Se pueden medir diversas variables fisiológicas; a continuación se describen ejemplos con referencia a la figura 7. En algunos aspectos, el nivel de glucosa no es una de las variables fisiológicas medidas para determinar $GIR(t)$.

15 La figura 6 muestra un ejemplo de un perfil de tiempo-acción modelado generado con este modelo que es similar al comportamiento de tiempo-acción de la insulina HUMALOG publicado por su fabricante. El modelo usa la ec. (A), anterior, con los siguientes valores de parámetros: $a = 30000$; $b = 1,2$; $c = 4,5$. La curva 610 es la curva tiempo-acción. HUMALOG es un producto de insulina lispro; la curva 610 tiene una forma similar a la curva lispro 510 (figura 5).

Este modelo tiene algunas características útiles adicionales. Por ejemplo, la concentración máxima de glucosa que la insulina cubrirá en su punto máximo viene dada por:

$$20 \quad GIR_{max} = a \cdot \exp\left(\frac{1}{4b} - c\right)$$

El retraso temporal para el pico, después de la infusión, está determinado por:

$$25 \quad t_{max} = \exp\left(c - \frac{1}{2b}\right)$$

La glucosa total que cubrirá la insulina infundida a $t = 0$ se encuentra integrando la ec. 1, también conocida como el área bajo la curva (AUC):

$$30 \quad AUC_{0-\infty} = a \int_0^{\infty} t^{-1} e^{-b[\log(t)-c]^2} dt$$

$$AUC_{0-\infty} = a \sqrt{\frac{\pi}{b}}$$

Otra propiedad de la curva 610 es:

$$35 \quad t_{early50\%} = \exp\left(c - \frac{1}{2b} - \sqrt{\frac{\log(2)}{b}}\right)$$

que es el momento en que $GIR(t)$ ha alcanzado la mitad de su valor máximo 640 mientras aumenta. Esto se muestra en la figura con el marcador 620. Del mismo modo,

$$40 \quad t_{tardio50\%} = \exp\left(c - \frac{1}{2b} + \sqrt{\frac{\log(2)}{b}}\right)$$

45 que es el momento en que $GIR(t)$ ha alcanzado la mitad de su valor máximo 640 mientras disminuye. Esto se muestra en la figura con el marcador 630. Como se ha mencionado anteriormente, todos los logaritmos en las ecuaciones anteriores son logaritmos naturales.

50 Tener información fisiológica y de alimentación incorporada directamente en el modelo de acción de insulina permite producir un modelo personalizado que se actualiza, por ejemplo, continuamente, a medida que el sistema recopila información sobre su entorno. Esto representa una gran ventaja sobre las soluciones existentes, ya que continuamente se perfecciona a sí mismo, adaptándose con el tiempo a cada paciente individual.

La figura 7 muestra una red bayesiana parametrizada con alimentación de datos en tiempo real en los parámetros del modelo (a , b , c) para generar el modelo adaptativo de los perfiles de tiempo-acción de la insulina. El reloj de

tiempo real (RTC) proporciona una base de tiempo para el modelo. Esta red bayesiana se puede usar para actualizar los parámetros del modelo de acuerdo con varios aspectos. Estos parámetros pueden usarse después en un circuito de control de insulina, tal como el tratado en el presente documento con referencia a la figura 2.

5 Una red Bayesiana es un gráfico acíclico dirigido con nodos que representan variables aleatorias con los valores descritos por una distribución de probabilidad, que representa la incertidumbre inherente del entorno. Las variables fisiológicas X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 que el sujeto u otra persona puede medir o proporcionar directamente, por ejemplo, introduciendo información en una interfaz para una bomba de insulina portátil. X_1 es la frecuencia cardíaca, X_2 es la cantidad de actividad física que está realizando el sujeto, X_3 es el factor de sensibilidad a la insulina del sujeto y X_4 y X_5 son el contenido en carbohidratos y grasas, respectivamente, de una comida ingerida por el sujeto. "TIPO DE INSULINA" es el tipo de insulina que se está administrando al sujeto, utilizada para determinar el parámetro "C", y puede proporcionarse, por ejemplo, mediante una selección de menú en la interfaz (sistema de interfaz de usuario 1130, figura 3). Algunas de las variables detectadas pueden ser continuas con una distribución gaussiana en un dominio específico, por ejemplo, la frecuencia cardíaca del paciente (X_1), el factor de sensibilidad a la insulina FSI (X_3) y el contenido de las comidas (Carb X_4 , Grasa X_5). Algunas pueden ser variables discretas de múltiples valores, que incluyen el indicador de actividad del paciente, por ejemplo, Actividad X_2 = Ninguno, Ligero, Moderado o Enérgico; o el tipo de insulina = regular, HUMALOG o NOVOLOG. El tipo de insulina también podría tener otros valores para diversas mezclas de insulina.

20 Varios aspectos utilizan técnicas de aprendizaje automático para determinar los valores de los parámetros de la función del modelo de velocidad de infusión de glucosa (GIR). Por ejemplo, se puede usar la inferencia bayesiana para realizar aprendizaje automático. En general, un sistema de inferencia bayesiano intenta inferir una función que mapea un conjunto de valores de entrada (el vector de entrada) a un conjunto de valores de salida (el vector de salida). En el enfoque Bayesiano, uno no selecciona un solo "mejor" conjunto de ponderaciones y sesgos para la red neural. En cambio, se integran las predicciones de todos los posibles vectores de ponderación y sesgo sobre una distribución de ponderaciones posteriores que combina información de los datos con un sesgo previo hacia vectores de ponderación más verosímiles. Por lo tanto, en lugar de generar un único resultado de salida específico para una entrada dada, una red bayesiana genera una distribución de probabilidad del resultado. Para generar un resultado específico, se puede integrar sobre la distribución de probabilidad y, de este modo, seleccionar la media como un resultado específico. En varios aspectos, los parámetros X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , determinan la distribución de probabilidad posterior de sus variables correspondientes. Estos parámetros se perfeccionan de forma continua actualizándolos en cada ciclo como parte de un proceso de aprendizaje bayesiano. La distribución Normal-Wishart determina el conjugado anterior para los parámetros de una distribución Gaussiana posterior (descrita en Bernardo y Smith). Bayesian Theory. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2000. ISBN 0-471-49464-X), y la distribución de Dirichlet determina el conjugado anterior para los parámetros de una distribución discreta posterior de múltiples valores.

La figura 8 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento a modo de ejemplo para controlar una bomba de insulina. Al comienzo del proceso, se inician la bomba de insulina y los sensores, y se establece el tipo de insulina. El tipo de insulina puede, por ejemplo, ser recibido desde el sistema de interfaz de usuario 1130 (figura 3), como se ha descrito anteriormente con referencia a la figura 8. Una vez que la bomba y los sensores están funcionando, se comienzan a recoger los datos del sensor comienzan periódicamente, por ejemplo, cada cinco minutos. Los datos del sensor pueden incluir el nivel de glucosa en sangre o el nivel de otro fluido fisiológico de un sujeto. Los datos del sensor también pueden incluir datos para la frecuencia cardíaca y otras variables que se describen a continuación.

45 Cada intervalo de tiempo, por ejemplo, cada cinco minutos, las lecturas de los sensores se toman y proporcionan a un controlador, por ejemplo, al sistema de procesamiento de datos 1110 (figura 11). Las lecturas del sensor pueden escalonarse a lo largo del intervalo de tiempo o pueden tomarse simultáneamente o casi simultáneamente. A continuación, el controlador actualiza los parámetros de la red bayesiana (por ejemplo, la figura 7) basándose en la nueva información del sensor. Los intervalos de tiempo pueden estar separados de forma uniforme o no; los intervalos pueden omitirse; la serie de intervalos de tiempo puede ser discontinua.

La red bayesiana genera nuevos parámetros (por ejemplo, a, b y c, figura 7) que alimentan a un modelo de $GIR(t)$, tal como el que se describe en el presente documento. La ecuación del modelo se realiza para producir una nueva curva de tiempo-acción de la insulina. La curva de tiempo-acción se usa para determinar la cantidad de insulina que se debe administrar al sujeto. Esto se hace ajustando los parámetros del modelo de glucosa-insulina en función de la nueva curva de tiempo-acción de la insulina, y, después, usando el modelo ajustado de glucosa-insulina en el cálculo del coste para la zona MCP, como se describe a continuación.

60 La inferencia bayesiana y el aprendizaje bayesiano, u otras técnicas de aprendizaje automático, pueden usarse para determinar los parámetros a, b y c del modelo GIR en base a mediciones o datos proporcionados externamente. Se proporcionan detalles adicionales de la inferencia bayesiana en la patente de Estados Unidos n.º 6.883.148 concedida a Teig y col.

65 Por ejemplo, se puede entrenar una red bayesiana en un conjunto conocido de datos de entrenamiento D, en el que $D = \{(X_i, Y_i) : i=1 \text{ a } n\}$ para construir un modelo de red bayesiana $B(X)$. La red bayesiana $B(X)$ genera una distribución probabilística $p(Y | X) = B(X)$ para un nuevo vector de entrada del valor dado X. Específicamente, la red bayesiana

genera una aproximación de una distribución probabilística $p(Y | X)$ basada en los datos de entrenamiento D . Hay razones tanto estadísticas como computacionales sobre por qué es una aproximación. La aproximación puede denominarse $p(Y | X, D)$ para indicar que depende de los datos de entrenamiento específicos D .

5 Se hará referencia a un modelo bayesiano particular como modelo H . Cada modelo bayesiano H puede definirse adicionalmente mediante un vector de parámetros de modelo m dimensional W que los parámetros específicos de ese modelo H . particular. Por ejemplo, en varios modelos de redes neurales, el vector de parámetros W define as ponderaciones (u_{ij} y v_{jk}) y los sesgos (a_j y b_k) para la red neural.

10 El modelo bayesiano H específico una función de distribución de probabilidad $f(X, W)$ en términos del vector de entrada X y el vector de parámetro del modelo W . La inferencia bayesiana comienza a partir del "conocimiento previo" (denominado simplemente como "previo"), que luego se actualiza a la luz de los datos de entrenamiento, dando lugar a la distribución posterior $p(Y | X)$. Con el previo se pretende capturar las expectativas de los autores sobre los parámetros del modelo, antes de haber visto los datos de entrenamiento.

15 El conocimiento previo puede formularse como una distribución de probabilidad sobre las cantidades a las que se refiere la inferencia bayesiana. La distribución de probabilidad previa para el vector W de parámetros dimensional m es $p(W | H)$. Los previos a menudo se especifican como funciones de variables, α , denominadas "hiperparámetros". Por lo tanto, una distribución de probabilidad previa dependiente de los hiperparámetros α puede especificarse como $p(W | \alpha, H)$. (Los hiperparámetros α pueden ser un único valor o un vector). La información previa sobre el valor de un hiperparámetro también se puede expresar como un "hiperprevio" que establece las expectativas sobre el valor del hiperparámetro α .

25 El término dependiente de datos se da en un término probabilístico conocido como probabilidad. Específicamente, la probabilidad define la probabilidad de un valor de salida particular dados los datos de entrada X , los parámetros modelo W y el modelo H . La probabilidad de un valor de salida particular Y puede expresarse como $p(Y | X, W, H)$.

Usando la regla de Bayes, la densidad de probabilidad posterior de los parámetros del modelo W condicionados en los hiperparámetros α puede definirse como:

$$30 \quad p(W | \alpha, D, H) = \frac{p(Y | X, W, H)p(W | \alpha, H)}{p(Y | X, \alpha, H)}$$

Para deshacerse de los hiperparámetros α , la densidad de probabilidad posterior de los parámetros del modelo W puede integrarse con respecto a la distribución posterior de los hiperparámetros

$$35 \quad p(W | D, H) = \int p(W | \alpha, D, H)p(\alpha | D, H)d\alpha \quad (B4)$$

La distribución posterior de los hiperparámetros α se puede obtener utilizando la regla de Bayes:

$$40 \quad p(\alpha | D, H) = \frac{p(Y | X, \alpha, H)p(\alpha | H)}{p(Y | X, H)}$$

en la que la probabilidad de los hiperparámetros α viene dada por

$$45 \quad p(Y | X, \alpha, H) = \int p(Y | X, W, H)p(W | \alpha, H)d^m W$$

Como se ha establecido anteriormente, el sistema de inferencia bayesiano no proporciona un resultado particular para un modelo dado con parámetros de modelo definidos. En cambio, genera una distribución de probabilidad sobre el espacio del parámetro. Para usar un modelo bayesiano para hacer predicciones, se debe integrar sobre la distribución posterior de los parámetros del modelo dados en la ecuación (B4). Por lo tanto, la distribución de la probabilidad predictiva para

$$50 \quad p(Y | X, D, H) = \int p(Y | X, W, D, H)p(W | D, H)d^m W \quad (B7)$$

Para hacer una predicción específica, se puede integrar sobre la distribución de probabilidad para obtener un valor medio de la distribución de probabilidad predictiva. Por lo tanto, la media pronosticada sería

$$\hat{y} = \int y p(y | X, D, H)$$

Se puede encontrar información detallada sobre el uso de la inferencia bayesiana para entrenar redes neurales en el artículo "Aprendizaje Bayesiano en Feed Forward Neural Networks" de Carl Edward Rasmussen del Departamento de Ciencias de la Computación de la Universidad de Toronto.

5 **Procedimiento Montecarlo usando Metropolis**

10 La evaluación simbólica de las inferencias hechas en la sección anterior sobre el aprendizaje Bayesiano generalmente no es posible. Por lo tanto, la computación numérica es necesaria para evaluar las diversas integrales complejas utilizadas en el aprendizaje bayesiano.

15 Incluso utilizando cálculos numéricos, es difícil realizar el aprendizaje Bayesiano para una red neural. Específicamente, las dimensiones muy altas de la integral en la ecuación (B7) para modelos complejos se vuelven muy poco manejables. Para simplificar el cálculo, se pueden usar técnicas de muestreo aleatorio. Tales técnicas a menudo se conocen como el procedimiento "Montecarlo" en referencia al famoso casino. Es difícil muestrear el espacio de solución grande de modo que la técnica de muestreo debe buscar activamente regiones con alta probabilidad.

20 La técnica básica de muestreo es aproximar una integral sobre una función multiplicada por una función de probabilidad determinando la media de la función cuando se muestrea desde la distribución de probabilidad.. Por lo tanto, para n suficientemente grande:

$$\int f(x)p(x)dx \cong \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f(x_i) \tag{B9}$$

25 en la que los vectores x_i se extraen aleatoriamente de la distribución de probabilidad $p(x)$.

30 Hay varios procedimientos diferentes para implementar las técnicas de Montecarlo para fines de integración. Un procedimiento bien conocido es el algoritmo de Metropolis que emplea cadenas de Markov en el procedimiento de Montecarlo. Los fundamentos del algoritmo de Metropolis se pueden encontrar en el artículo "Equation of state calculations by fast computing machines" de N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, y E. Teller, en el "Journal of Chemical Physics", volumen 21, páginas 1087 a 1092.

35 El algoritmo de Metropolis se propuso originalmente como un procedimiento para simular un sistema en un baño de calor que progresa hacia el equilibrio térmico. En el algoritmo de Metropolis, el sistema genera un nuevo estado j propuesto de energía potencial E_j desde un estado i de corriente dado de energía potencial E_i , por un pequeño cambio en el sistema. Si el nuevo estado propuesto j tiene una energía potencial menor que el estado inicial i , entonces el estado j es el nuevo estado actual; de lo contrario, el sistema acepta el estado j con una probabilidad de:

$$A_{ij}(T)dx = e^{-\frac{(E_j - E_i)}{kT}}$$

40 donde k es una constante y T es la temperatura del baño de calor. Después de una gran cantidad de repeticiones, los estados visitados por el algoritmo forman una cadena de Markov ergódica con una distribución canónica como la distribución estacionaria de la cadena.

45 En una realización donde X_t define el estado del sistema en el tiempo t , las probabilidades de transición de una etapa para el algoritmo de Metropolis son:

$$p_{ij}(T) = P[X_{t+1} = j | X_t = i] = \begin{cases} G_{ij}(T)A_{ij}(T) & \text{if } i \neq j \\ 1 - \sum_{k \neq j} p_{ij}(T) & \text{if } i = j \end{cases}$$

50 en las que

- $G_{ij}(T)$ = probabilidad de generar j desde i

- $A_{ij}(T)$ = probabilidad de aceptar j desde i

Volviendo a la ecuación (B9), el algoritmo de Metrópolis puede usarse para generar una cadena de vectores de Markov x_i para usar la ecuación (B9) para evaluar una integral difícil. Específicamente, un vector candidato $\{\tilde{x}\}_{t+1}$ se genera para cada iteración t seleccionando el vector de acuerdo con alguna distribución p ($\{\tilde{x}\}_{t+1} | x_t$). El vector candidato $\{\tilde{x}\}_{t+1}$ se acepta si tiene menos energía que el estado anterior; si tiene mayor energía, se acepta con una probabilidad de $e^{-(E_{t+1}-E_t)}$. Declarado formalmente:

$$x_{t+1} = \begin{cases} \tilde{x}_{t+1} & \text{si aleatorio } [0, 1) < e^{-(E_{t+1}-E_t)} \\ x_t & \text{de lo contrario} \end{cases} \quad (B12)$$

- 10 Por lo tanto, usando la selección vectorial de la ecuación (B12), se puede generar una cadena de vectores de Markov para resolver integrales numéricamente usando el procedimiento de Montecarlo.

Aunque el procedimiento de Montecarlo implementado con el algoritmo de Metropolis funciona razonablemente bien, hace falta una gran cantidad de iteraciones para resolver integrales numéricamente con el algoritmo de Metrópolis. Esto se debe a que el algoritmo de Metrópolis esencialmente realiza un "recorrido aleatorio" a través del espacio de soluciones con etapas muy pequeñas. Sería deseable tener un sistema que sea más rápido para encontrar una buena solución.

Procedimiento híbrido de Montecarlo

- 20 Para encontrar una buena solución más rápidamente, se puede utilizar una técnica híbrida de Montecarlo. Una técnica híbrida de Montecarlo aprovecha la información de gradiente proporcionada por las redes de retropropagación para orientar la búsqueda hacia soluciones que tienen una alta probabilidad de ser aceptadas.

- 25 La técnica híbrida de Montecarlo considera tanto la energía "cinética" como la energía potencial en lugar de solo la energía potencial considerada por el algoritmo de Metrópolis. Por lo tanto, se utilizan mecanismos hamiltonianos. Para representar el estado general de un sistema, la técnica híbrida de Montecarlo utiliza dos vectores: un vector de estado de posición Q (utilizado para determinar la energía potencial en el sistema) y un vector de estado del momento K (utilizado para determinar la energía cinética del sistema). La energía total del sistema se define sumando tanto la energía potencial como la energía cinética. Específicamente, la energía total del sistema $[H(Q, K)]$ está definida por

$$H(Q, K) = E(Q) + \frac{1}{2}|K|^2$$

- 35 Para iterar el uso de la técnica híbrida de Montecarlo, se debe generar una cadena de vectores de Markov (Q_0, K_0) , (Q_1, K_1) , (Q_2, K_2) , etc. La cadena de Markov se genera utilizando dos tipos de transiciones: movimientos "dinámicos" que exploran las superficies sobre las que H es constante y movimientos "estocásticos" que exploran estados con diferentes valores de H con probabilidades proporcionales a e^{-H} . Un procedimiento para cambiar H es reemplazar el vector de momento K con uno extraído de la distribución de momento estacionario.

- 40
- $$p(K) = (2\pi)^{-\frac{N}{2}} e^{-\frac{1}{2}|K|^2}$$

Los movimientos dinámicos siguen las ecuaciones de Hamilton. Específicamente, las ecuaciones de Hamilton definen derivadas de Q y K con respecto a una variable de tiempo τ como:

- 45
- $$\frac{dQ}{d\tau} = + \frac{\partial H}{\partial K} = K$$

$$\frac{dK}{d\tau} = -\frac{\partial H}{\partial Q} = -\nabla E(Q)$$

5 En una realización, el sistema genera un estado propuesto ($\tilde{Q}_{t+1}, \tilde{K}_{t+1}$) negando el vector de momento K con una probabilidad de 0.5, siguiendo la dinámica de Hamilton anterior durante un período de tiempo, y negando nuevamente el vector de momento K con una probabilidad de 0.5. Otras realizaciones pueden generar vectores propuestos en otros medios.

10 Por tanto, el estado propuesto generado ($\tilde{Q}_{t+1}, \tilde{K}_{t+1}$) se acepta de una manera similar al algoritmo de Metropolis. Específicamente, el estado propuesto generado ($\tilde{Q}_{t+1}, \tilde{K}_{t+1}$) se acepta de la siguiente manera:

$$(Q_{t+1}, K_{t+1}) = \begin{cases} (\tilde{Q}_{t+1}, \tilde{K}_{t+1}) & \text{si aleatorio } [0, 1) < e^{-\Delta H} \\ (Q_t, K_t) & \text{de lo contrario} \end{cases}$$

15 Los detalles sobre la técnica híbrida de Montecarlo se pueden encontrar en el artículo titulado ". "Hybrid Monte Carlo", de S. Duane, A. D. Kennedy, B. J. Pendleton, y D. Roweth, in Physics Letters B, volumen 195, páginas 216 a 222.

20 Para implementar la técnica híbrida de Montecarlo en un entorno digital discreto, se puede usar el procedimiento del "salto de rana". El procedimiento de salto de rana discretiza las ecuaciones de Hamilton usando un tamaño ϵ de paso diferente de cero de la siguiente manera:

$$K\left(\tau + \frac{\epsilon}{2}\right) = K(\tau) - \frac{\epsilon}{2} \nabla E(Q(\tau))$$

$$Q(\tau + \epsilon) = Q(\tau) + \epsilon K\left(\tau + \frac{\epsilon}{2}\right)$$

25

$$K(\tau + \epsilon) = K\left(\tau + \frac{\epsilon}{2}\right) - \frac{\epsilon}{2} \nabla E(Q(\tau + \epsilon))$$

30 Estas ecuaciones pueden repetirse varias veces para generar un estado propuesto ($\tilde{Q}_{t+1}, \tilde{K}_{t+1}$). Cuanto mayor sea el número de iteraciones realizadas, más rápido se explorará el espacio. Sin embargo, si se realizan demasiadas iteraciones, la tasa de rechazo puede llegar a ser demasiado alta.

El siguiente pseudocódigo ilustra una implementación de muestra del procedimiento híbrido de de Montecarlo utilizando el procedimiento del salto de rana:

```

    # x is the current position vector
    g = gradE (x); # set gradient using initial x
    E = findE (x); # set objective energy function
    for l = 1:L # loop L times
        p=randn (size (x)); # initial momentum = Normal(0,1)
        H = E + (|p|^2)/2; # evaluate current energy H(x,p)
        xnew = x; # Start from current position
        gnew = g; # and current gradient
    # Perform leapfrog steps using equations (18), (19) and (20)
    for t = 1:Tau # make Tau leapfrog steps
        p = p - epsilon*gnew/2; # make 1/2 step in p eq(18)
        xnew = xnew + epsilon*p; # make step in x eq(19)
        gnew = gradE(xnew); # find new gradient for eq(20)
        p = p - epsilon*gnew/2; # make 1/2 step in p eq(20)
    endfor
    Enew = findE(xnew); # find new potential energy
    Hnew = (|p|^2)/2 + Enew; # find new value of H
    DeltaH = Hnew - H; # Determine energy difference
    # Decide whether to accept using equation (17)
    if (rand() < exp(-DeltaH))
        # Proposed state accepted, thus ...
        x = xnew; # Set current position x to xnew
        g = gnew; # Set current gradient g to gnew
        E = Enew; # Set current energy E to Enew
    endif
endfor

```

- Los detalles sobre la implementación de la técnica híbrida de Montecarlo en una red neural se pueden encontrar en el artículo "Bayesian Training of Backpropagation Networks by the Hybrid Monte Carlo Method" de Radford M. Neal of the Department of Computer Science at the University of Toronto en Technical Report CRG-TR-91-1 del Connectionist Research Group (1992) y en Radford M. Neal's 1995 PhD thesis "Bayesian Learning for Neural Networks" for Department of Computer Science at the University of Toronto. Se proporciona información útil adicional en el artículo titulado "A Practical Monte Carlo Implementation of Bayesian Learning" de Carl Edward Rasmussen of the Department of Computer Science at the University of Toronto.
- 5
- 10 Se proporciona información adicional sobre el aprendizaje automático en la patente de Estados Unidos n.º 6.857.112 de Teig. Se proporciona información adicional sobre el aprendizaje automático en las publicaciones de Estados Unidos n.º US20030088320A1, US20030232314A1, US20040131107A1, US20040250166A1, US20050105682A1, US20050123893A1, US20070091085A1, US20080052312A1, US20080065471A1, US20080208581A1, US20090004638A1, US20090144101A1, US20090144123A1, US20090161741A1, US20090279737A1,
- 15 US20100076913A1, US20100135584A1, US20100161611A1, US20100262568A1, US20100280804A1, US20110087673A1, US20110153419A1, US20110206246A1, US20110231704A1, US20110256607A1, US20110302031A1, US20110314039A1, US20120059253A1, US20120143789A1, US20120155717A1, US20120202212A1, US20120271556A1, y en las patentes de Estados Unidos n.º US6687887B1, US6735748B1, US6832069B2, US6857112B1, US6883148B1, US6892366B1, US6907591B1, US7051293B1, US7085690B2,
- 20 US7099435B2, US7103524B1, US7213174B2, US7457581B2, US7684651B2, US7755619B2, US7756682B1, US7860347B2, US7865336B1, US7877234B1, US7974570B2, US8090665B2, US8170905B2, US8204838B2, US8229165B2, US8234274B2, US8280705B2, US8301482B2.
- 25 En vista de esto, varios aspectos simulan dinámicamente los perfiles de tiempo-acción de la insulina. Un efecto técnico es proporcionar parámetros mejorados del modelo de la velocidad de infusión de glucosa usando las técnicas de aprendizaje automático de la red bayesiana. Estos parámetros mejorados del modelo se pueden usar para predecir el nivel de glucosa en sangre de un sujeto, como se describe más detalladamente más adelante. Esto, a su vez, permite controlar con mayor precisión el nivel de glucosa en sangre de un paciente diabético usando una bomba de insulina.
- 30 En diversos aspectos, las características descritas en el presente documento también pueden utilizarse en combinación. Por ejemplo, el al menos un sensor de glucosa puede incluir un sensor de glucosa continuo y un medidor de glucosa episódico.
- 35 En varios aspectos, se proporciona un sistema para el control de la diabetes que incluye un medidor de glucosa continuo y una bomba de infusión acoplada a un controlador. El monitor de glucosa continuo mide continuamente el nivel de glucosa del sujeto a intervalos de tiempo discretos generalmente uniformes y proporciona el nivel de glucosa en cada intervalo en forma de datos de medición de glucosa. La bomba de infusión de insulina es controlada por el controlador para administrar insulina al sujeto. El controlador está en comunicación con la bomba, el medidor de glucosa y el monitor de glucosa.
- 40

En cada uno de los aspectos anteriores, las siguientes características también pueden utilizarse en combinación con cada uno de los aspectos. Por ejemplo, el al menos un sensor de glucosa puede incluir un sensor de glucosa continuo y un medidor de glucosa episódico.

5 La figura 1 ilustra un sistema de administración de fármaco 100 de acuerdo con una realización de ejemplo. 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.

10 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. 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 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.

30 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, otro teléfono móvil, una estación de monitorización base del hospital o una estación de monitorización clínica remota exclusiva.

45 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.

55 Los niveles o concentraciones de glucosa 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.

60 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 7276029. 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.

5 En una realización, 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
10 regula automáticamente 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.

15 La figura 2 ilustra un diagrama esquemático 200 del sistema 100 en la figura 1 programado con la solución ideada por los solicitantes para contrarrestar un efecto menos que deseable de un sistema de control de circuito cerrado. En particular, la figura 2 proporciona un MCP programado en un módulo lógico de control 10 que se usa en el controlador 104. El módulo lógico MCP 10 recibe una concentración de glucosa deseada o intervalo de concentración de glucosa 12 (junto con cualquier modificación de un filtro de actualización 28 que puede mantener la salida (es decir, el nivel de glucosa) del sujeto dentro del intervalo deseado de niveles de glucosa. El módulo lógico
20 MCP 10 también recibe parámetros derivados de la función 217, $G/R(t)$, como se describe en el presente documento.

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
25 intervalos de tiempo predeterminados, que pueden ser indexados 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
30 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
35 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).

En el presente documento se presenta una breve visión general del MCP indicado anteriormente que se usa en la
40 lógica 10 de control. La lógica de MCP se formula para controlar el 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 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 MCP". 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 la zona (es decir, una
45 zona euglicémica) es muy 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.

50 En tiempo real, la velocidad de administración de insulina I_D de la ley de la MPC de la zona se calcula mediante una optimización en línea, 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.

55 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 $T_s = 5$
60 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.

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

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

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

Ec. (1)

en la que:

5 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

10 I_M es la "insulina mapeada" que no es una cantidad medida

I'_D es la insulina administrada o una variable manipulada

15 y coeficientes $a_1 \sim 2,993$; $a_2 \sim (-3,775)$; $a_3 \sim 2,568$; $a_4 \sim (-0,886)$; $a_5 \sim 0,09776$; $b \sim (-1,5)$; $c_1 \sim 1,665$; $c_2 \sim (-0,693)$; $d_1 \sim 0,01476$; $d_2 \sim 0,01306$.

Estos coeficientes representan un modelo de la farmacocinética y la farmacodinamia de la insulina. El nivel de insulina cambia con el tiempo de acuerdo con los coeficientes v y el nivel de glucosa cambia con el tiempo de acuerdo con el nivel de insulina, el coeficiente a_n y el coeficiente b .

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

$$(a) \quad G'(k) = 2,993G'(k-1) - 3,775G'(k-2) + 2,568G'(k-3) - 0,886G'(k-4) + 0,09776G'(k-5) - 1,5I_M(k-4) + 0,1401Comida_M(k-2) + 1,933Comida_M(k-3)$$

$$(b) \quad I_M(k) = 1,665I_M(k-1) - 0,693I_M(k-2) + 0,01476I'_D(k-1) + 0,01306I'_D(k-2)$$

$$(c) \quad Comida_M(k) = 1,501Comida_M(k-1) + 0,5427Comida_M(k-2) + 0,02279Comida(k-1) + 0,01859Comida(k-2)$$

en la que:

25 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,

30 $Comida$ es la entrada de ingesta de CHO (gramos-CHO),

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

35 $Comida_M$ es la entrada de ingesta de CHO mapeada (gramos-CHO).

40 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. En los sistemas anteriores, el modelo y sus parámetros son fijos. De acuerdo con varios aspectos descritos en el presente documento, el modelo o sus parámetros pueden cambiar con el tiempo. La función $GIR(t)$ se puede descomponer en una forma utilizable en un modelo de diferencia lineal, por ejemplo, tomando $GIR(t) - GIR(t-1)$ simbólicamente y realizando manipulación algebraica para derivar un modelo iterativo de GIR . En

- general, se miden el cuerpo u otros parámetros (MCG, frecuencia cardíaca, otros), se actualiza el modelo o sus parámetros, se realiza la predicción del modelo y el cálculo de MCP y se administra insulina. Estas etapas se repiten todo el tiempo que se desee. El MCP utiliza GIR(t) para determinar la función G', después evalúa la G'(k) para obtener la respuesta a la glucosa prevista para el intervalo de tiempo k. En varios aspectos, con el fin de determinar una GIR(t) para su uso por el MCP, las propiedades del GIR desarrolladas anteriormente (por ejemplo, GIR_{max} y t_{max}) se usan para guiar la búsqueda de los parámetros a, b y c correctos. Ejemplos de determinación de modelos de glucosa de GIR e información similar se describen en Kovatchev y col. "In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes." J Diabetes Sci Technol. 2009 January; 3(1): 44-55.
- 10 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.
- 15 20 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. La zona de MCP se desarrolló a través de la investigación de la University of California at Santa Barbara y el Sansum Diabetes Research Institute. 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 Jovanovič, M.D., y 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 solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0208156 de Doyle y col., titulada "Systems, Devices, and Methods to Deliver Biological Factors or Drugs to a Subject," con la fecha de publicación de 25 de agosto de 211, todos ellos incorporados por referencia.. Los detalles adicionales de la zona MCP se muestran y describen en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 20110208156. Una derivación relacionada de la zona MCP se presentó en Maciejowski Maciejowski JM., "PREDICTIVE CONTROL, WITH CONSTRAINTS" Harlow, Reino Unido: Prentice-Hall, Pearson Education Limited, 2002. La zona de MCP se implementa definiendo límites superiores e inferiores fijos como restricciones suaves permitiendo que las ponderaciones de optimización cambien entre cero y algunos valores finales cuando los CV predichos están dentro o fuera de la zona deseada, respectivamente. Los residuos predichos se definen, en general, como la diferencia entre la CV que está fuera de la zona deseada y el límite más cercano. La zona MPC normalmente se divide en tres zonas diferentes. El intervalo permitido es el objetivo de control y está definido por límites superior e inferior. La zona superior representa altos valores de glucemia pronosticados indeseables. La zona inferior representa valores glucémicos poco predecibles indeseables que representan una zona hipoglucémica o un área protectora pre-hipoglucemia que es una zona de alarma baja. 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.
- 30 35 40 45 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.
- 50 55

La función de costes de la zona MPC usada en varios aspectos se define del siguiente modo:

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

s.t. (3)

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

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

para varios aspectos descritos en el presente documento:

$$J(I_D') = \sum \|G^{zona}(k+j)\| + R \cdot \sum \|I_D(k+j) - basal(k+j)\| \quad (4)$$

en las que

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

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

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.

10 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 y se determina realizando las comparaciones siguientes:

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

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

15 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 cualquiera de los valores de glucosa predichos se encuentra fuera de la zona, $G^{zona} > 0$ y, por tanto, "contribuye" a la función de coste. 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 20 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 usa un software de rutina disponible comercialmente (por ejemplo, la función "fmincon.m" de MATLAB). Para esta función, se usan los siguientes 25 parámetros para cada optimización:

- Conjetura inicial para las velocidades de administración de insulina $I_D'(0)$, es el vector nulo 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 $1e-6$.

35 Las siguientes restricciones difíciles se implementan en las variables manipuladas I_D' :

$$-basal \leq I_D' \leq 72 \text{ U/h} \quad (6)$$

40 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, 45 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:

$$\begin{aligned} 2 &\leq M \leq 10 \\ 20 &\leq P \leq 120 \end{aligned} \quad (7)$$

En las realizaciones preferentes, se usaron los valores nominales de $M = 5$ y $P = 108$.

50 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:

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

En las realizaciones preferentes, se usa el valor nominal de $R/Q = 500$.

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. 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 por Rachel Gillis y col., "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 y col., "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.

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: sensor continuo de glucosa 22, bomba 16 y controlador 10. El monitor continuo de glucosa mide de forma continua los niveles de glucosa del sujeto a intervalos de tiempo uniformes generalmente discretos (por ejemplo, aproximadamente cada 30 segundos o cada minuto) y proporcionan los niveles de glucosa a cada intervalo en forma de datos de medición de glucosa para cada intervalo en un índice de intervalo de tiempo k, cuando un intervalo de tiempo entre k y k+1 es de aproximadamente 5 minutos). 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 varios aspectos, 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 3 es un diagrama de alto nivel que muestra los componentes de un sistema de procesamiento de datos para analizar datos y realizar otros análisis descritos en el presente documento. El sistema incluye un sistema de procesamiento de datos 1110, un sistema periférico 1120, un sistema de interfaz de usuario 1130 y un sistema de almacenamiento de datos 1140. El sistema periférico 1120, el sistema de interfaz de usuario 1130 y el sistema de almacenamiento de datos 1140 están conectados de forma comunicativa al sistema de procesamiento de datos 1110. El sistema de procesamiento de datos 1110 se puede conectar de manera comunicativa a la red 1150, por ejemplo, Internet o una red X.25, como se describe más adelante. Un controlador para una bomba de insulina, por ejemplo, el controlador 104 (figura 1) o un controlador integrado con la bomba, puede incluir uno o más de los sistemas 1110, 1120, 1130, 1140, y se puede conectar a una o más redes. 1150. El sistema de procesamiento de datos 1110 en el controlador 104 puede implementar aprendizaje Bayesiano, como se ha descrito anteriormente, para determinar los parámetros del modelo GIR y usarlos para determinar la glucosa en sangre y la velocidad de infusión de insulina.

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 operar automáticamente con los datos y puede incluir una unidad de procesamiento central (CPU), un ordenador de mesa, 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 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 del código, por ejemplo, una memoria de acceso aleatorio, y el disco 1142, por ejemplo, un dispositivo de almacenamiento rotatorio legible por ordenador tangible tal como un disco duro. Las instrucciones del programa de ordenador se leen en la memoria del código 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 del código 1141, como resultado de realizar las etapas del proceso descritas en el presente documento. De este modo, el sistema de procesamiento de datos 1110 lleva a cabo un proceso implementado por ordenador. 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.

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 procedimientos 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.

El sistema periférico **1120** puede incluir uno o más dispositivos configurados para proporcionar registros de contenido digital u otra información al sistema de procesamiento de datos **1110**. Por ejemplo, el sistema periférico **1120** puede incluir cámaras digitales fijas, cámaras de video digitales, teléfonos móviles u otros procesadores de datos. El sistema de procesamiento de datos **1110**, al recibir registros de contenido digital de un dispositivo en el sistema periférico **1120**, puede almacenar dichos registros del contenido digital en el sistema de almacenamiento de datos **1140**. El sistema periférico 1120 puede incluir o estar conectado comunicativamente a una bomba de insulina, un monitor de glucosa continuo que tenga uno o más sensores de glucosa, un monitor de glucosa episódico (por ejemplo, un sensor de glucosa en sangre basado en tiras de prueba o punción en el dedo) o uno o más sensores fisiológicos, tales como los descritos anteriormente (por ejemplo, un monitor de la frecuencia cardíaca). El sistema periférico 1120 puede incluir un detector, por ejemplo un código de barras o lector RFID, para recuperar la información sobre el tipo de insulina almacenada o codificada en la superficie de un vial u otro recipiente de insulina. En realizaciones implementadas al menos parcialmente en dispositivos usados por el usuario o integrados en la ropa o efectos personales del usuario, el sistema periférico 1120 puede incluir un acelerómetro que proporciona información para permitir que el sistema de procesamiento de datos 1110 infiera el nivel de actividad del usuario de la frecuencia, duración, amplitud u otras propiedades de los movimientos realizados por el usuario.

El sistema de interfaz de usuario **1130** puede incluir un ratón, un teclado, otro ordenador (conectado, por ejemplo, a través de una red o un cable de módem nulo, o cualquier dispositivo o combinación de dispositivos desde los que se introducen datos al sistema de procesamiento de datos **1110**. En este sentido, aunque el sistema periférico **1120** se muestra por separado del sistema de interfaz de usuario **1130**, el sistema periférico **1120** se puede incluir como parte del sistema de interfaz de usuario **1130**. El sistema de interfaz de usuario 1130 puede incluir controles operables por un usuario para indicar al sistema de procesamiento de datos 1110 el nivel de actividad del usuario o el tipo de insulina que administra el usuario.

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 3.

5 En varios aspectos, el sistema de procesamiento de datos **1110** 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.

15 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).

20 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.

30 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 y col., 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 procedimientos 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.

40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para controlar una bomba de infusión sensible a un controlador que recibe datos de al menos un sensor de glucosa, comprendiendo el procedimiento realizar automáticamente las etapas siguientes usando el controlador:

calcular los parámetros del modelo de tiempo-acción de la insulina, a, b y c, aplicando un proceso de aprendizaje automático a los datos recibidos de las variables fisiológicas; siendo el parámetro a una función de la última dosis de insulina, carbohidratos y contenido de grasa de una comida, un factor de sensibilidad de insulina nominal del paciente;

Siendo el parámetro b una función del contenido de carbohidratos y grasas de las comidas; siendo el parámetro c una constante que depende del tipo de insulina; recibiendo desde el sensor de glucosa mediciones de nivel de glucosa respectivas para cada intervalo de tiempo de una serie de intervalos de tiempo discretos;

calcular una cantidad de administración de insulina para uno de los intervalos de tiempo seleccionados de la siguiente manera:

predecir una tendencia del nivel de glucosa a partir de las estimaciones del estado metabólico del sujeto utilizando una pluralidad de las respectivas mediciones del nivel de glucosa y la velocidad de infusión de glucosa, GIR, calculada en base a un modelo de tiempo-acción de insulina de la forma:

$$GIR(t) = at^{-1}e^{-b[\log(t)-c]^2};$$

y

utilizar un modelo de controlador predictivo, determinando la cantidad de administración de insulina para proporcionar un nivel de glucosa futuro deseado en respuesta a la tendencia prevista; y

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

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

a) un monitor de glucosa adaptado para medir de forma continua los niveles de glucosa respectivos de un paciente 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;

c) una interfaz adaptada para recibir datos de una o más variables fisiológicas; y

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

i) recibir datos de las variables fisiológicas, que incluyen la última dosis de insulina, el contenido de carbohidratos y de grasas de una comida, el factor de sensibilidad a la insulina nominal del paciente y una constante dependiente del tipo de insulina, pero sin incluir el nivel de glucosa del paciente;

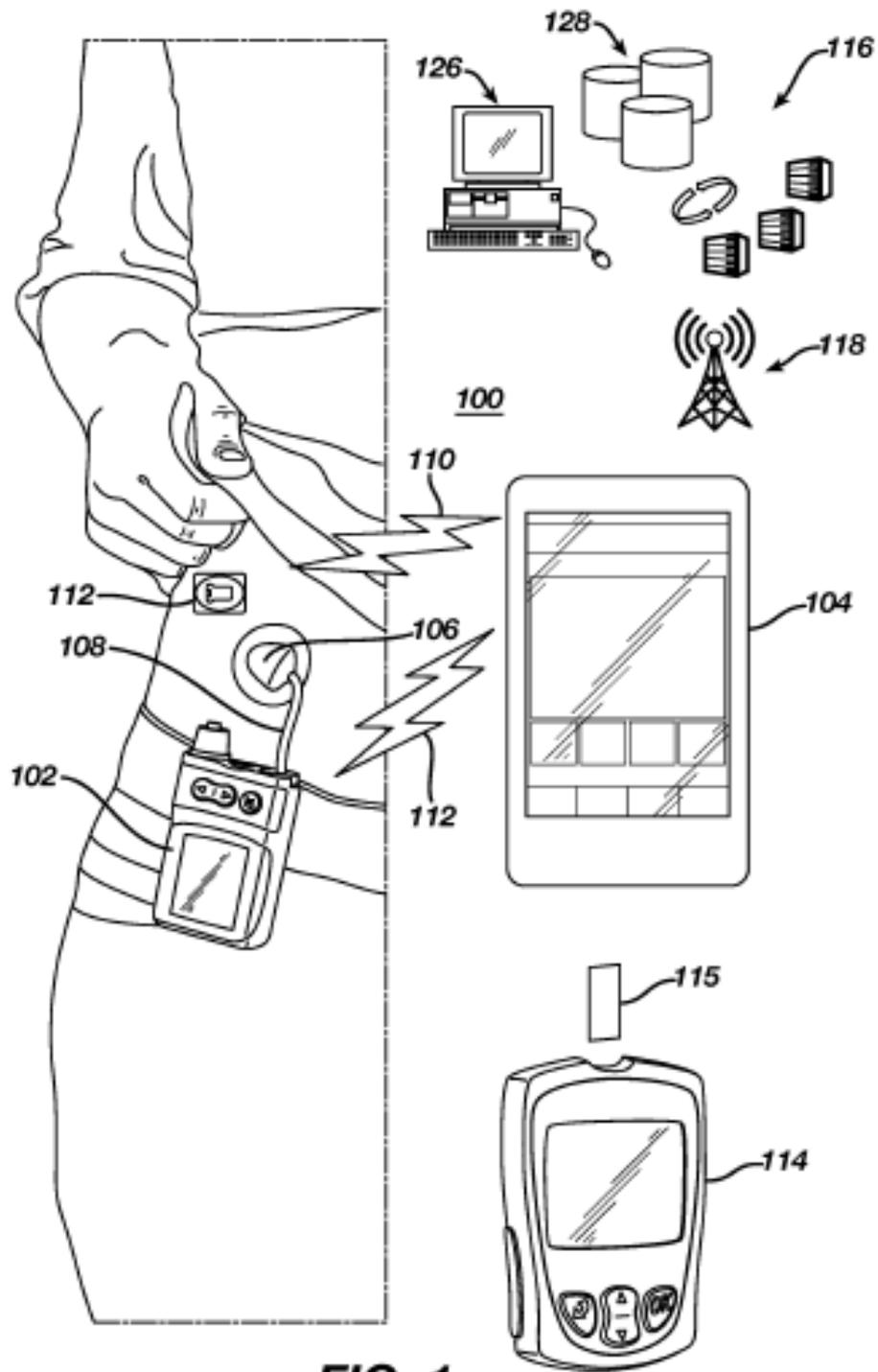
ii) calcular los parámetros del modelo de tiempo-acción de la insulina, a, b y c, utilizando los datos recibidos de las variables fisiológicas aplicando un proceso de aprendizaje automático a los datos recibidos de las variables fisiológicas;

iii) predecir una tendencia del nivel de glucosa a partir de las estimaciones del estado metabólico del sujeto utilizando una pluralidad de las respectivas mediciones del nivel de glucosa y la velocidad de infusión de glucosa, GIR, calculada en base a un modelo de tiempo-acción de insulina de la forma:

$$GIR(t) = at^{-1}e^{-b[\log(t)-c]^2};$$

iv) utilizar un modelo de controlador predictivo, determinar la cantidad de administración de insulina para proporcionar un nivel de glucosa futuro deseado en respuesta a la tendencia prevista; y

v) 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.



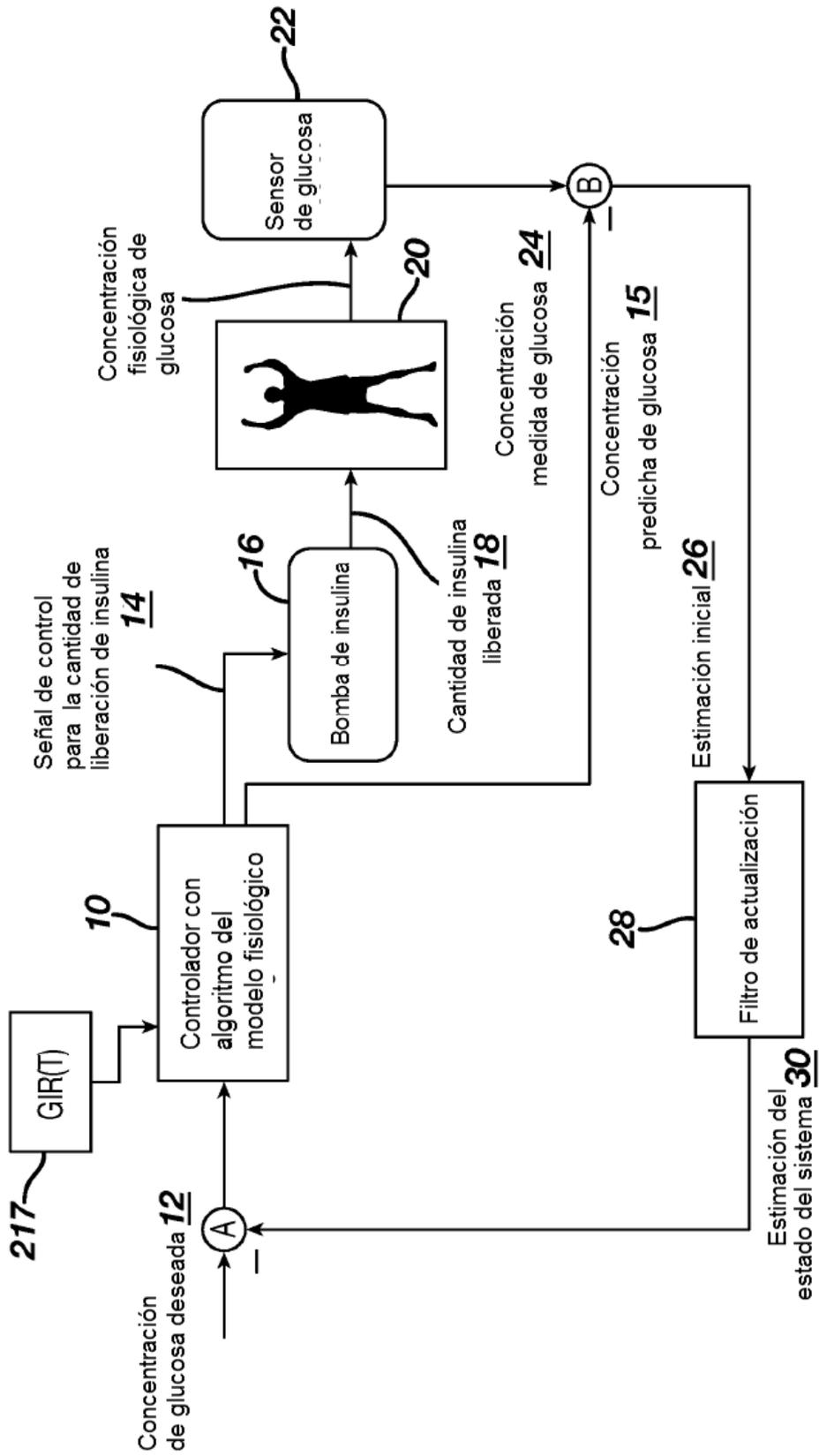


FIG. 2

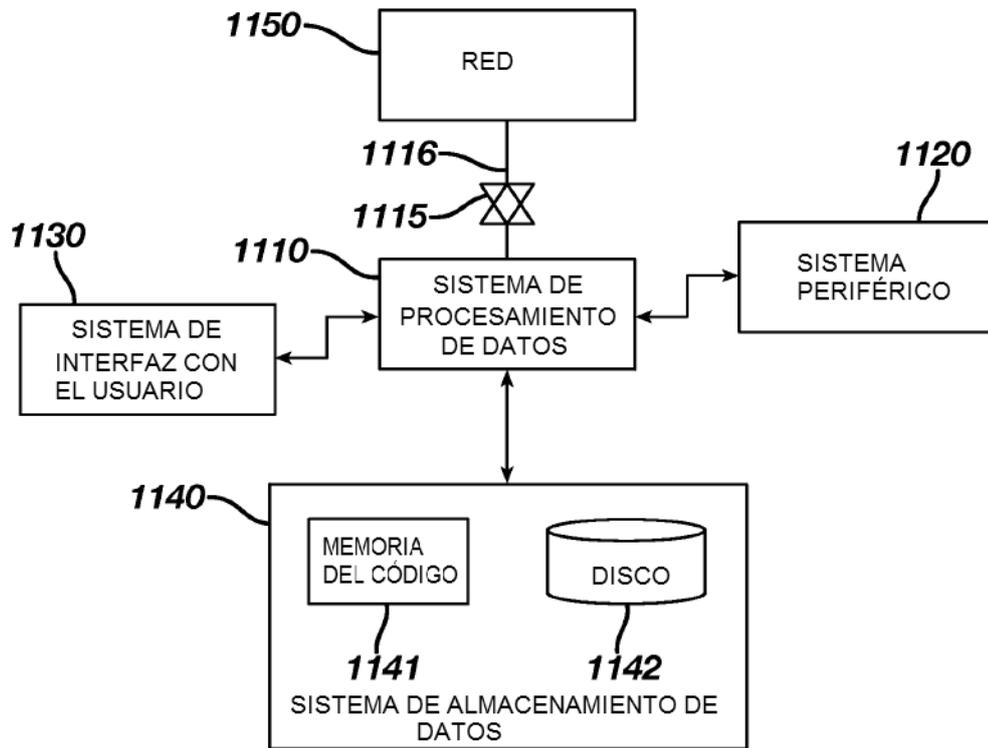


FIG. 3

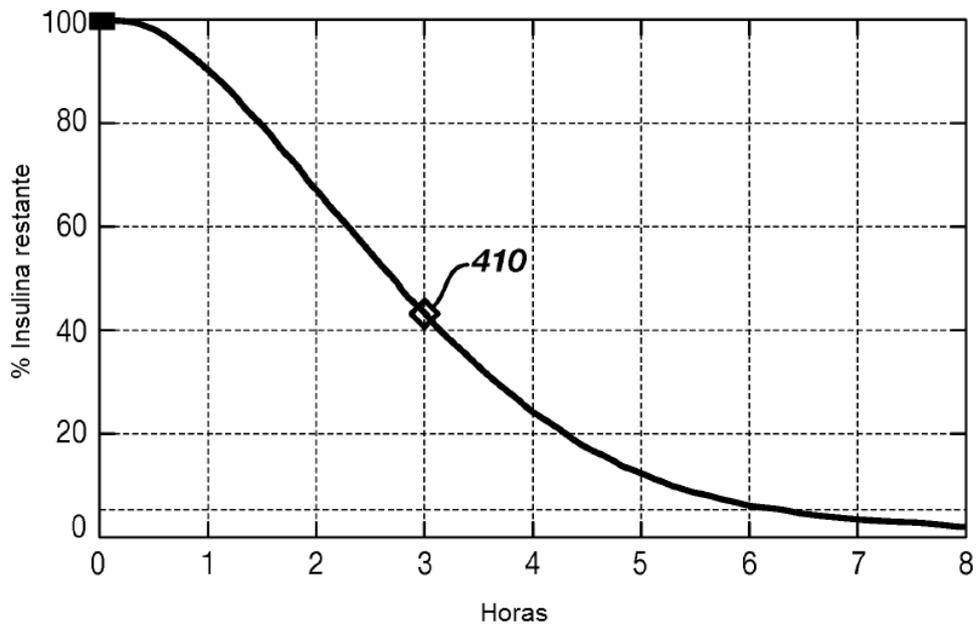


FIG. 4 TÉCNICA ANTERIOR

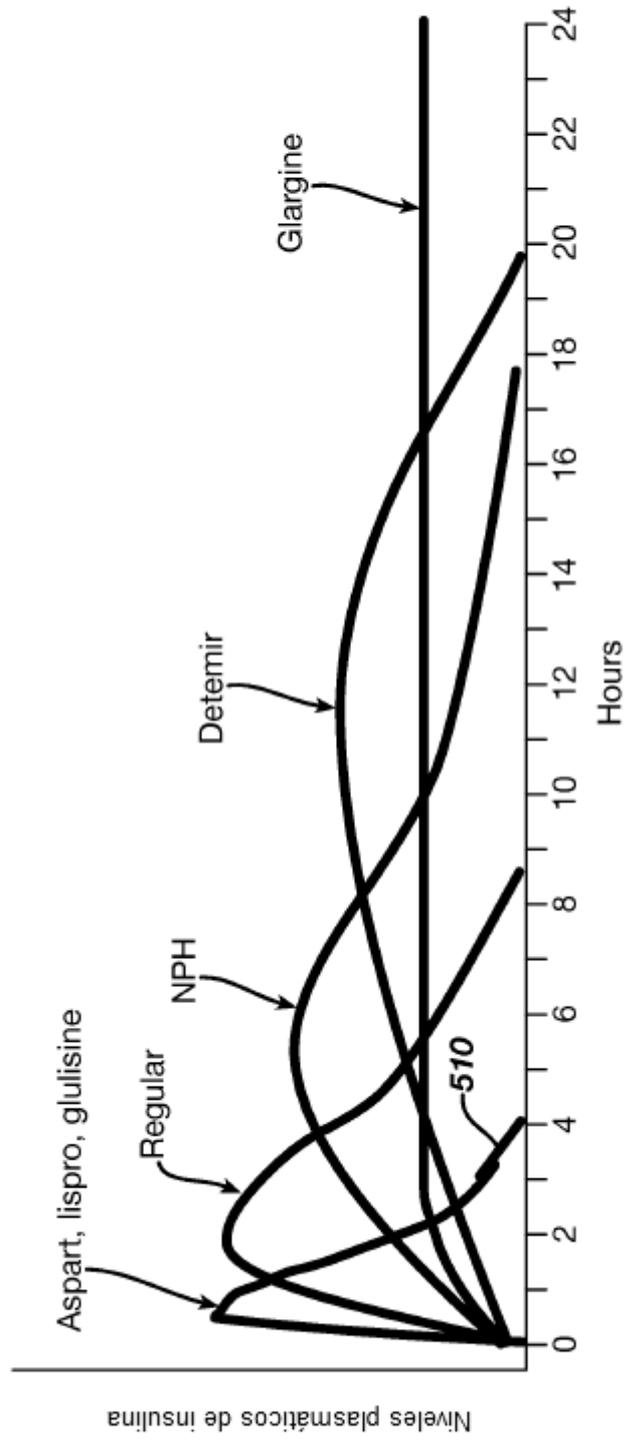


FIG. 5 TÉCNICA ANTERIOR

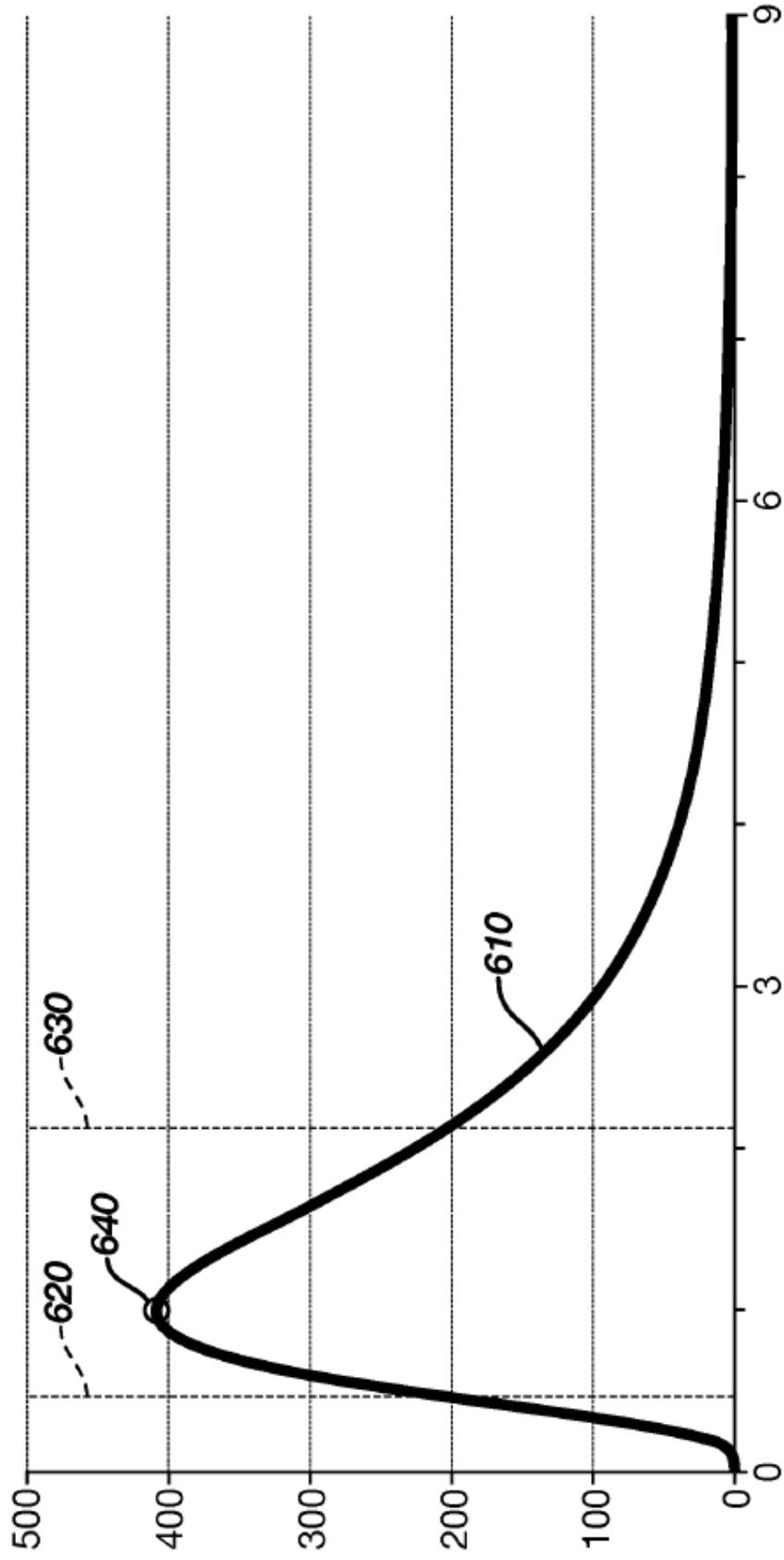


FIG. 6

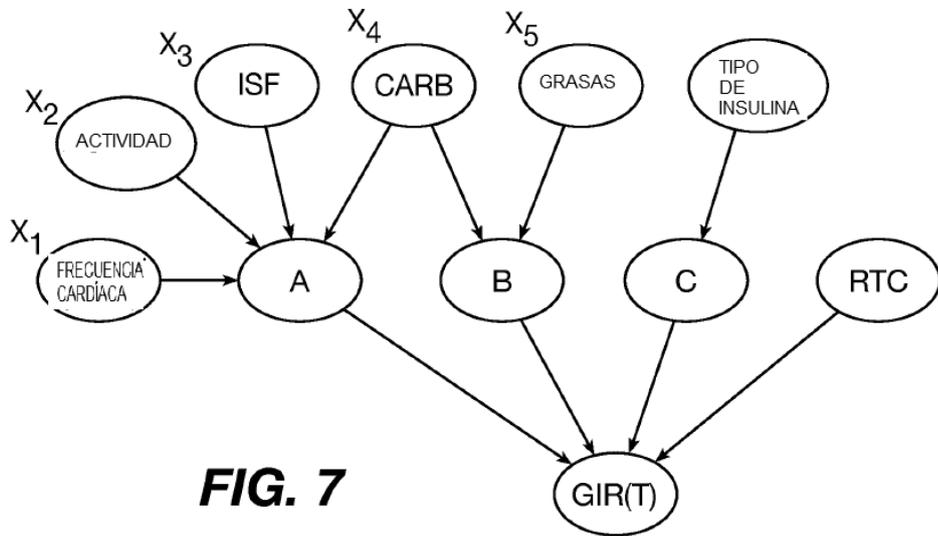


FIG. 7

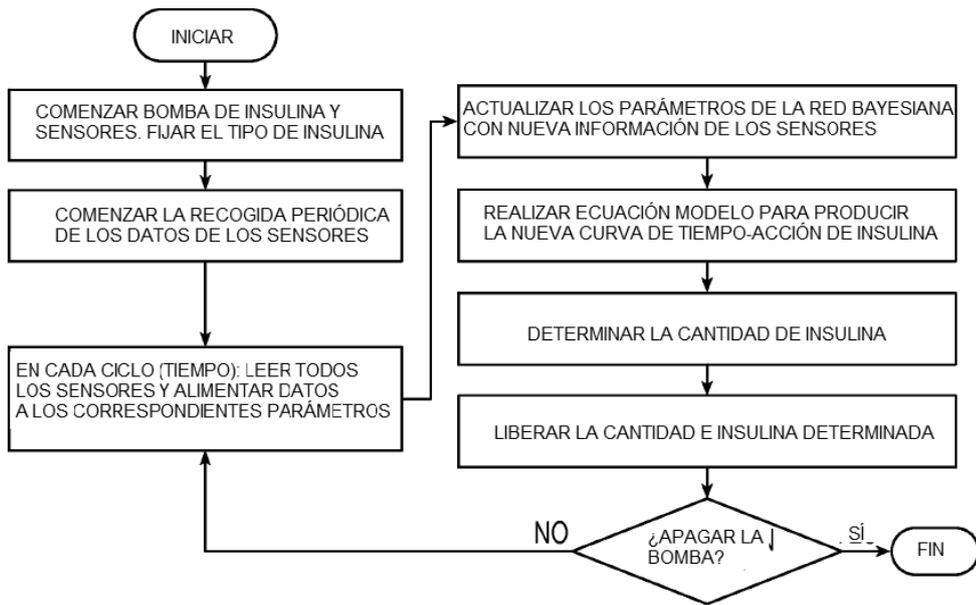


FIG. 8