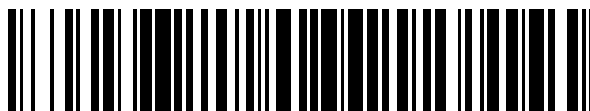


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 896**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**G06F 19/00** (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.12.2008 PCT/IL2008/001668**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2009 WO09081404**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.12.2008 E 08865380 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2230991**

54 Título: **Sistema para el control glucémico**

30 Prioridad:  
**26.12.2007 US 9296 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.09.2018**

73 Titular/es:  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**YODFAT, OFER y  
SHAPIRA, GALI**

74 Agente/Representante:  
**VEIGA SERRANO, Mikel**

ES 2 680 896 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema para el control glucémico

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. N.º de Serie 61/009.296 titulada "DISPOSITIVO Y MÉTODO PARA EL CONTROL GLUCÉMICO" y enviada el 26 de diciembre, 2007.

10 **Sector de la técnica**

La presente divulgación se refiere generalmente a un sistema para evaluar el control glucémico de pacientes con diabetes. Más particularmente, la divulgación se refiere a un sistema (o dispositivo) que continua y/o periódicamente, monitoriza los analitos corporales y puede administrar continua y/o periódicamente fluidos terapéuticos. La divulgación también se refiere a un sistema que contiene un sensor de glucosa y un procesador para evaluar el estado glucémico del usuario y puede incluir un dispensador de insulina portátil. Adicionalmente, la divulgación se refiere a un sistema que incluye un dispensador de insulina y que puede continua y/o periódicamente monitorizar niveles de glucosa corporal y un procesador para evaluar la variabilidad de la glucosa y la hemoglobina A1C (HbA1c) del usuario.

20 **Estado de la técnica**Diabetes y control glucémico

25 La diabetes mellitus es una enfermedad de importancia global principal, que aumenta con frecuencia a velocidades casi epidémicas, de tal manera que la prevalencia en todo el mundo de la enfermedad en 2006 fue 170 millones de personas y se predice que sea al menos el doble durante los próximos 10-15 años. La diabetes se caracteriza por una concentración de glucosa en sangre crónicamente elevada (hiperglucemia), debido a una carencia relativa o absoluta de la hormona pancreática, insulina. Dentro del páncreas sano, las células beta, localizadas en los islotes de Langerhans, producen y secretan continuamente insulina de acuerdo con los niveles de glucosa en sangre, manteniendo de esta manera niveles de glucosa casi constantes en el cuerpo.

35 La diabetes puede provocar complicaciones agudas y crónicas. Las complicaciones agudas incluyen hipoglucemia y cetoacidosis. Las complicaciones a largo plazo, debido a la afectación en los vasos sanguíneos pequeños y grandes, incluyen daño ocular, renal y nervioso y aterosclerosis acelerada, con tasas aumentadas de enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad vascular periférica e iclus.

40 El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró que el desarrollo y el avance de las complicaciones crónicas de la diabetes están en gran medida relacionadas con el grado de glucemia alterada como se cuantifica por las determinaciones de la gluco Hemoglobina (HbA1c) [DCCT Trial, N Engl J Med 1993; 329: 977-986, UKPDS Trial, Lancet 1998; 352: 837-853. BMJ 1998; 317, (7160): 703-13 y el EDIC Trial, N Engl J Med 2005; 353, (25): 2643-53].

Bombas de infusión de insulina

45 La administración frecuente de insulina puede realizarse por inyecciones diarias múltiples (MDI, por sus siglas en inglés) con jeringa o por inyección de insulina subcutánea continua/periódica (CSII, por sus siglas en inglés) realizada por bombas de insulina. En los últimos años, las bombas de infusión de insulina portátiles ambulatorias han emergido como una alternativa superior a las inyecciones diarias múltiples de insulina. Estas bombas, que administran insulina a una velocidad basal continua/periódica así como en volúmenes de bolos, se desarrollaron para liberar a los pacientes de las inyecciones auto-administradas repetidas y para permitir una mayor flexibilidad en la administración de dosis.

55 Varios dispositivos de infusión de insulina están disponibles actualmente en el mercado. La primera generación de dichos dispositivos emplea reservorios y tubos desechables de tipo jeringa. Estos dispositivos se han descrito, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N.º 3.77.694, 4.657.486 y 4.498.843. Un inconveniente de estos dispositivos es su gran tamaño y peso, causado por su configuración espacial y el mecanismo de dirección relativamente grande asociado a la jeringa y el pistón. Estos dispositivos relativamente voluminosos tienen que transportarse en el bolsillo de un paciente o estar fijados a un cinturón. En consecuencia, el tubo de administración de fluido se vuelve más largo, por ejemplo, más largo que 40 cm, para permitir la inserción de la aguja en localizaciones remotas del cuerpo. Estos dispositivos voluminosos incómodos con un tubo largo se desfavorecen por muchos usuarios de insulina diabéticos porque perturban las actividades regulares, tales como el sueño, las actividades físicas (por ejemplo, natación), etc. Además, el largo tubo de administración no es adecuado para su uso con algunos sitios de inserción remota opcionales tales como las nalgas y las extremidades.

65 Para evitar los inconvenientes asociados a la necesidad del uso de un tubo de administración largo, se propuso y se desarrolló un nuevo concepto, implementado como dispositivos de segunda generación.

Los dispositivos y sistemas basados en el concepto de segunda generación incluyeron un alojamiento que tiene una superficie de fondo adaptada para contactar con la piel del paciente, un reservorio dispuesto dentro del alojamiento y una aguja de inyección adaptada para la comunicación con el reservorio. Estos dispositivos adheribles a la piel podrían desecharse cada 2-3 días, como es el caso con los conjuntos de infusión de bomba actuales. Estos dispositivos, de acuerdo con el paradigma de la segunda generación, se describen, por ejemplo, por Schneider en la Patente de EE.UU. N.º 4.498.843, Burton en la Patente de EE.UU. N.º 5.957.895, Connelly, en la Patente de EE.UU. N.º 6.589.229 y por Flaherty en las Patentes de EE.UU. N.º 6.740.059. Otras configuraciones de bombas asegurables (por ejemplo, adheribles) a la piel se desvelan, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N.º 6.723.072 y 6.485.461. En estas patentes, la bomba se configura generalmente como una única pieza asegurable (adherible) a la piel del paciente para la duración de uso entera. La aguja emerge de la superficie del fondo del dispositivo y se fija al alojamiento del dispositivo. Una desventaja de estos dispositivos asegurables (por ejemplo, adheribles) a la piel de segunda generación cae en el hecho de que son generalmente caros, voluminosos y pesados.

Para evitar estos inconvenientes, se propuso y se desarrolló una 3ª generación de dispositivos de bombas asegurables (por ejemplo, adheribles) a la piel, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 11/397.115, publicada como documento US 2007/0106218. Esta bomba se configura como un parche de dispensación programable portátil en miniatura que no tiene tubos y que puede fijarse a la piel del paciente. En alguna realización, esta bomba incluye dos partes, una parte desechable que contiene un reservorio y un puerto de salida y una parte reusable que contiene las partes electrónicas, un mecanismo de dirección y otros tipos de componentes y/o unidades relativamente caros. Este dispositivo de bomba puede, en algunas realizaciones, incluir una unidad de control remoto que permite la adquisición de datos, programación y entrada de las entradas de usuarios.

#### Bomba de insulina y monitores de glucosa continuos (CGM)

Las bombas de insulina pueden comunicar con sensores de analitos, tales como un monitor de glucosa continuo (CGM, por sus siglas en inglés), como se describe por ejemplo en la patente de EE.UU. 6.558.351. Estos dispositivos discretos (es decir, el sensor y el dispositivo de bombeo) son dispositivos relativamente voluminosos, caros que requieren dos conjuntos de infusión con largos tubos y dos sitios de inserción. Se describe una nueva generación de un dispositivo de función dual por ejemplo, en las Solicitudes de Patente de EE.UU. n.º 11/706.606 y 11/963.481 y la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/IL07/001579, publicada como WO 2008/078319. Ese dispositivo es un parche único asegurable (adherible) a la piel que emplea una única cánula subcutánea configurada para realizar la infusión de fármaco y la detección de analitos.

#### Hemoglobina A1c

El *control glucémico* es un término médico que se refiere al estado de gravedad de la enfermedad en una persona con diabetes mellitus, o la capacidad de mantener niveles de glucosa normales y evitar complicaciones (neuropatía, nefropatía, retinopatía, etc.).

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es una forma de hemoglobina usada principalmente para identificar el control glucémico del paciente durante periodos de tiempo prolongados (por ejemplo, 3 meses). SE forma en una ruta no enzimática por la exposición normal de la hemoglobina a niveles de glucosa en plasma altos. Una HbA1c alta representa un control glucémico pobre.

El mapeado aproximado entre los valores de HbA1c y las mediciones promedio de glucosa en sangre durante las 4-12 semanas previas se muestra en la tabla representada en la Figura 1 (tabla disponible a partir de fuentes públicas).

La tabla anteriormente mencionada es imprecisa, parcialmente porque el nivel de HbA1c no refleja la media en peso de la concentración de glucosa corporal medida anterior, sino una media sencilla. Las excursiones de BG que son más recientes contribuyen generalmente más que los casos más tempranos para un nivel de HbA1c actualmente medido.

Actualmente, los pacientes con diabetes pueden monitorizar el estado glucémico por mediciones periódicas de sus niveles de HbA1c. Habitualmente se requiere una visita de seguimiento para obtener y analizar los resultados. Recientemente, se han desarrollado modelos matemáticos que exhiben la relación entre la HbA1c y la glucosa en sangre. Uno de dichos modelos es el modelo desarrollado por el equipo de Siv M. Ostermann-Golker y Hubert W. Vesper (Journal of Diabetes and its Complications 2006, 20,285-294).

El documento EP-A-1845465 se refiere a métodos y sistemas para monitorizar la eficacia del tratamiento de diabetes y desvela un sistema de dispensación de insulina portátil de acuerdo con la porción precharacterizante de la reivindicación 1 independiente adjunta. El documento US2004/0096959 se refiere a un aparato para y métodos de medición de ciertas propiedades de los fluidos corporales y las concentraciones de los analitos en los mismos.

#### **Objeto de la invención**

- 5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un sistema de dispensación de insulina portátil como se define en la reivindicación 1 independiente adjunta. Las realizaciones se definen en las reivindicaciones adjuntas que dependen de la reivindicación 1 independiente. En algunas realizaciones, se proporciona un sistema que puede evaluar periódicamente la variabilidad de HbA1c y/o glucosa de un usuario por mediciones frecuentes de la glucosa corporal.
- 10 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema que puede monitorizar continuamente los niveles de glucosa configurado para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa de un usuario.
- 15 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema/dispositivo que incluye un parche sensor de glucosa continuo adherible a la piel configurado para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa de un usuario.
- 20 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema de dispensación de insulina y sensor de glucosa configurado para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa del usuario.
- 25 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema de dispensación de insulina y sensor de glucosa continuo configurado para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa del usuario.
- 30 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema que es en miniatura, discreto, económico para los usuarios y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa del usuario.
- 35 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema que incluye un parche sensor de glucosa continuo que puede controlarse de forma remota y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa del usuario.
- 40 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema que incluye un parche sensor de glucosa continuo y dispensador de insulina que puede controlarse de forma remota y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa del usuario.
- 45 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema que incluye un parche sensor de glucosa adherible a la piel en miniatura que puede dispensar insulina y monitorizar los niveles de concentración de glucosa del cuerpo continua y/o periódicamente y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa del usuario.
- 50 En algunas realizaciones, se proporciona un sistema que incluye un parche adherible a la piel en miniatura sensor de glucosa y dispensador de insulina que puede dispensar insulina y monitorizar los niveles de concentración de glucosa del cuerpo continua y/o periódicamente y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de la glucosa del usuario.
- 55 La presente divulgación describe un sistema que monitoriza continuamente niveles de analitos corporales (por ejemplo, glucosa) y puede administrar fluido terapéutico al cuerpo (por ejemplo, insulina).
- 60 En algunas realizaciones, el sistema incluye una unidad de monitorización de glucosa continua (CGM) que evalúa periódicamente el control glucémico del usuario proporcionando un valor de HbA1c que deriva de un modelo matemático que exhibe la relación entre los valores de HbA1c y las concentraciones de glucosa corporal. El control glucémico del usuario puede determinarse en cualquier momento dado, basándose en el control glucémico durante los 120 días anteriores (por ejemplo, basándose en mediciones de BG durante los últimos 120 días, a partir de las que pueden determinarse los valores de HbA1c). El control glucémico del usuario también puede determinarse (por ejemplo, computarse) de acuerdo con la variabilidad de glucosa del usuario. En algunas realizaciones, el sistema comprende, además de una CGM, una unidad de dispensación de insulina. La CGM y la unidad de dispensación de insulina pueden disponerse en un único alojamiento. En algunas realizaciones, puede usarse una unidad de control remoto que se configura para comunicar con la CGM y la unidad de parche de dispensación y para permitir la programación de la administración de fluido terapéutico, la entrada del usuario y la adquisición de datos. En algunas realizaciones, la disposición de la CGM y la unidad de parche de dispensación está compuesta por dos partes - una parte desechable y una parte reusable. La parte desechable contiene un reservorio y un puerto de salida. La parte reusable contiene, en algunas realizaciones, partes electrónicas (PCB, procesador, etc.), un mecanismo de dirección, una porción de dosificación y otros componentes relativamente caros. En algunas realizaciones, puede integrarse un glucómetro en la unidad de control remoto para permitir la calibración de la CGM (es decir, una unidad de calibración). En algunas realizaciones, el fluido administrado por la unidad de parche sensor y de dispensación se ajusta por un procesador de acuerdo con las concentraciones de glucosa detectadas en un sistema en bucle cerrado o semi-cerrado.
- 65 En algunas realizaciones, pueden determinarse los niveles de HbA1c de un usuario basándose en un modelo matemático que representa la relación entre los valores de HbA1c y las concentraciones de glucosa corporal.
- En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema que puede determinar periódicamente la variabilidad de HbA1c y/o glucosa del usuario por mediciones frecuentes de la glucosa corporal.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema para la detección de glucosa continua/periódica configurado para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de glucosa del usuario.

5 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema que comprende un parche sensor de glucosa continuo adherible a la piel configurado para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de glucosa del usuario.

10 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema que continua/periódicamente dispensa insulina y monitoriza los niveles de glucosa y está configurado para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de glucosa del usuario.

15 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema que comprende un sensor de glucosa y una unidad dispensadora de insulina que es en miniatura, discreto, económico para los usuarios y económico y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de glucosa del usuario.

20 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema que comprende un parche sensor de glucosa continuo que puede controlarse de forma remota y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de glucosa del usuario.

En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema que comprende un parche sensor de glucosa y dispensador de insulina continuo que puede controlarse de forma remota y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de glucosa del usuario.

25 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema que comprende un parche sensor de glucosa en miniatura adherible a la piel que continua y/o periódicamente dispensa insulina y monitoriza los niveles de concentración de glucosa en el cuerpo y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de glucosa del usuario.

30 En algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un sistema que comprende una unidad de parche sensor de glucosa y dispensador de insulina en miniatura adherible a la piel que continuamente dispensa insulina y monitoriza los niveles de concentración de glucosa en el cuerpo y que se configura para evaluar el valor de HbA1c y/o la variabilidad de glucosa del usuario.

35 En algunas realizaciones, la evaluación de HbA1c se establece a través del procesamiento de información obtenido a partir de mediciones de glucosa frecuentes (por ejemplo, monitorización de glucosa continua subcutánea).

40 En algunas realizaciones, la evaluación de HbA1c puede obtenerse a partir de un modelo matemático que exhibe la relación entre HbA1c y la glucosa del fluido intersticial (ISF, por sus siglas en inglés).

En algunas realizaciones, la evaluación de HbA1c puede obtenerse a partir de dos modelos matemáticos: 1) que exhibe la relación entre HbA1c y la glucosa en sangre y 2) que exhibe la relación entre la glucosa en ISF y en sangre.

45 En algunas realizaciones, un modelo matemático que exhibe la relación entre la HbA1c y la glucosa en sangre puede aplicarse a la glucosa en ISF evitando la necesidad de un modelo que transforme la glucosa en ISF a BG.

50 En algunas realizaciones, la HbA1c puede evaluarse usando uno o más de los modelos convencionales, por ejemplo, el modelo matemático que exhibe la relación entre el nivel de HbA1c y la glucosa en sangre desarrollado por el equipo de Siv M. Ostermann-Golker y Hubert W. Vesper (Journal of Diabetes and its Complications 2006, 20,285-294). Alternativamente, pueden aplicarse modelos más sencillos, por ejemplo, el modelo desarrollado por Beach (1979) que se basa en cinéticas de reacción de primer orden sencillas entre la glucosa y la hemoglobina y en el que la HbA1c se asume ser un producto de reacción estable.

55 En algunas realizaciones, el modelo aplicado requiere la entrada de los valores de glucosa corporal promediados ponderados en el tiempo durante un periodo predefinido, por ejemplo, 1 día. Esto es, el nivel de HbA1c no refleja la media sencilla, sino una media pesada de la concentración de glucosa corporal medida anterior. Los casos de BG más recientes pueden contribuir de esta manera relativamente más al resultado de HbA1c final que los casos más tempranos.

60 En algunas determinaciones, el 50 % del valor evaluado de HbA1c se determina por los niveles de BG durante los 35 días anteriores, el 25 % por los niveles de BG durante el periodo de 25 días antes de ese periodo y el 25 % restante durante el periodo de 2 meses antes de estos periodos (como se indica, por ejemplo, en Diabetes Care, 2006, 29, (2), 466-467).

65 En algunas realizaciones, si se evalúa un valor de HbA1c alto, el usuario obtiene una alerta del sistema que

recomienda una revisión médica por un médico sano (por ejemplo, realizar una examinación de la dilatación del ojo, la creatinina en suero, etc.) y posiblemente realizar cambios del ajuste de la bomba.

5 En algunas realizaciones, la variabilidad de la glucosa puede determinarse usando un sensor de glucosa continuo y puede considerarse sola o en combinación con el valor de HbA1c evaluado como un indicador del control glucémico y predictor de complicaciones a largo plazo (por ejemplo, retinopatía, nefropatía).

10 En algunas realizaciones, la variabilidad de la glucosa se define por uno o más de, por ejemplo, la desviación estándar de los valores de glucosa corporal, la duración de lecturas normales, bajas o altas, la amplitud media de excursiones glucémicas y/o el índice de labilidad glucémica (como se indica, por ejemplo, en Diabetes 2004, 53, 955-962).

15 En algunas realizaciones, el procedimiento de evaluación del valor de HbA1c se implementa en un sistema que monitoriza continua y/o periódicamente los niveles de glucosa en sangre. Dicho sistema puede ser una unidad de parche que puede adherirse a la piel del usuario. La unidad de parche puede comprender una parte reusable y una parte desechable. En algunas realizaciones, el sistema comprende, además de la unidad de parche CGM, una unidad de control remoto en la que se integra un monitor de glucosa en sangre (por ejemplo, un glucómetro) en la unidad de control remoto para la calibración periódica de la unidad de parche CGM.

20 El monitor de glucosa en sangre (por ejemplo, el glucómetro) puede estar alternativamente integrado en la parte reusable de la unidad de parche CGM del sistema.

25 El procedimiento de evaluación del valor de HbA1c puede implementarse en la unidad de control remoto del sistema. Alternativamente, el método de evaluación del valor de HbA1c podría implementarse en la parte reusable de la unidad de parche CGM del sistema.

30 En algunas realizaciones, el procedimiento de evaluación del valor de HbA1c se implementa en un sistema que monitoriza continuamente los niveles de glucosa en el cuerpo y puede administrar concomitantemente insulina en el cuerpo. El sistema puede ser una unidad de parche que puede asegurarse (por ejemplo, adherirse) a la piel del usuario. La unidad de parche puede incluir una parte reusable y una parte desechable. Las capacidades de dispensación de insulina y detección de glucosa pueden combinarse en un sistema en bucle semi cerrado, donde un aparato controlador del procesador regula la dispensación de la insulina basal de acuerdo con la concentración de glucosa detectada. De acuerdo con algunas realizaciones, el sistema puede incluir una unidad de control remoto para permitir la programación de administración de fluido terapéutico, la entrada del usuario y la adquisición de datos.

40 El procedimiento de evaluación del valor de HbA1c puede implementarse en la unidad de control remoto del sistema. Alternativamente, el procedimiento puede implementarse en la parte reusable de la unidad de parche CGM y dispensadora de insulina del sistema. Alternativamente, el procedimiento podría implementarse tanto en la parte reusable de la unidad de parche del sistema como en la unidad de control remoto del sistema.

45 En un aspecto, se desvela un sistema de monitorización de glucosa. El sistema incluye un sensor de glucosa para realizar periódicamente una pluralidad de mediciones de glucosa en el fluido intersticial y un procesador para determinar uno o más valores de HbA1c representativos de los niveles de hemoglobina glucosilada de un paciente basándose en las mediciones de glucosa periódicas.

Las realizaciones del sistema pueden incluir uno o más de los siguientes rasgos.

50 El sensor de glucosa puede acoplarse a una bomba dispensadora de fluido.

55 En otro aspecto, se desvela un sistema dispensador de insulina portátil. El sistema incluye una bomba dispensadora de insulina portátil para administrar insulina a un paciente, un sensor de glucosa para realizar periódicamente una pluralidad de mediciones de glucosa que corresponden a la concentración de glucosa en la sangre y un procesador para determinar uno o más valores de HbA1c representativos de los niveles de hemoglobina glucosilada de un paciente basándose en las mediciones de glucosa periódicas.

Las realizaciones del sistema pueden incluir cualquiera de los rasgos descritos en relación con el primer sistema anterior, así como cualquiera de los siguientes rasgos.

60 El procesador se proporciona en uno cualquiera o más de, por ejemplo, el sistema dispensador de insulina portátil, una unidad de control remoto de mano para la bomba dispensadora de insulina y/o un monitor de glucosa en sangre de mano.

65 El sensor de glucosa puede configurarse para realizar periódicamente una pluralidad de mediciones de glucosa en el fluido intersticial.

El sensor de glucosa puede acoplarse a la bomba de dispensación.

El procesador puede configurarse además para computar uno o más valores representativos de los niveles de variabilidad de glucosa del paciente.

5 Al menos parte de la bomba puede ser asegurable a la piel del paciente.

La bomba puede incluir el sensor de glucosa.

La bomba puede incluir una parte desechable y una parte reusable.

10 El uno o más valores de HbA1c se determinan basándose en un modelo matemático que relaciona el uno o más valores de HbA1c con las concentraciones de glucosa determinadas para las mediciones de glucosa. El modelo matemático incluye un modelo de cinética de reacción de primer orden representativo de una cinética de reacción de primer orden entre la glucosa y la hemoglobina y una pérdida de HbA1c a través del despeje de eritrocitos en el que se estima que HbA1c es un producto de reacción estable.

15 El uno o más valores de HbA1c pueden computarse basándose en una computación promediada ponderada en el tiempo de las mediciones de glucosa.

20 Se desvela un método para monitorizar el control glucémico en un paciente. El método incluye proporcionar un alojamiento asegurable a la piel que incluye un sensor de glucosa, realizar periódicamente una pluralidad de mediciones de glucosa en el fluido intersticial y determinar uno o más valores de HbA1c representativos de los niveles de hemoglobina glucosilada de un paciente basándose en las mediciones de glucosa periódicas.

25 El método puede incluir uno o más de los rasgos descritos en relación a los sistemas anteriores, así como cualquiera de los siguientes rasgos.

30 Determinar el uno o más valores de HbA1c puede incluir determinar el uno o más valores de HbA1c usando un procesador dispuesto en uno cualquiera o más de, por ejemplo, el alojamiento asegurable a la piel, una unidad de control remoto de mano para una bomba de dispensación de insulina y/o un monitor de glucosa en sangre de mano.

Proporcionar el sensor de glucosa puede incluir proporcionar un sensor de glucosa acoplado a una bomba de dispensación de fluido.

35 Se desvela otro método para monitorizar el control glucémico en un paciente. El método incluye administrar insulina en el cuerpo de un paciente usando un dispositivo dispensador de insulina, realizando periódicamente una pluralidad de mediciones de glucosa, realizadas las mediciones de glucosa usando un sensor acoplado al dispositivo de dispensación y determinar uno o más valores de HbA1c representativos de los niveles de hemoglobina glucosilada de un paciente basándose en las mediciones de glucosa periódicas.

40 El método puede incluir uno o más de los rasgos descritos en relación a los sistemas y método anteriores, así como cualquiera de los siguientes rasgos.

45 El método puede incluir además proporcionar un procesador en uno cualquiera o más de por ejemplo, el dispositivo de dispensación, una unidad de control remoto de mano para el dispositivo de dispensación de insulina y/o un monitor de glucosa en sangre de mano, el procesador configurado para determinar el uno o más valores de HbA1c.

Realizar periódicamente la pluralidad de mediciones de glucosa puede incluir realizar una pluralidad de mediciones de glucosa en el fluido intersticial.

50 El método puede incluir además determinar uno o más valores representativos de los niveles de variabilidad de glucosa del paciente.

55 Determinar el uno o más valores de HbA1c puede incluir computar el uno o más valores de HbA1c basándose en un modelo matemático que relaciona el uno o más valores de HbA1c con las mediciones de glucosa. El modelo matemático incluye un modelo de cinética de reacción de primer orden representativo de una cinética de reacción de primer orden entre la glucosa y la hemoglobina y una pérdida de HbA1c a través del despeje de eritrocitos en el que se estima que HbA1c es un producto de reacción estable.

60 Computar el uno o más valores de HbA1c puede incluir computar el uno o más valores de HbA1c basándose en una computación promediada ponderada en el tiempo de las mediciones de glucosa.

Realizar periódicamente la pluralidad de mediciones de glucosa puede incluir realizar periódicamente el nivel de concentración de glucosa del paciente usando una unidad de monitorización de glucosa (GMC).

65 El método puede incluir además calibrar periódicamente, usando un glucómetro, uno o más de, por ejemplo, el

sensor y/o una unidad de monitorización de glucosa continua (CGM) que realizan las mediciones de glucosa.

### Descripción de las figuras

5 La Figura 1 es una tabla de promedios de HbA1c y glucosa en sangre.

Las Figuras 2a-c son diagramas esquemáticos de un dispositivo de monitorización de glucosa continuo (CGM) ejemplar y una unidad de control remoto configurada para realizar computaciones de HbA1c.

10 Las Figuras 3a-d son diagramas esquemáticos de un sistema ejemplar que incluye una CGM con una unidad de dispensación de insulina y una unidad de control remoto configurada para realizar computaciones de HbA1c.

15 Las Figuras 4a-b son diagramas esquemáticos de sistemas de infusión de insulina ejemplares que contienen dos realizaciones de monitores de glucosa subcutáneos continuos para proporcionar lecturas de glucosa en sangre (BG) para la computación de HbA1c.

La Figura 5 son ecuaciones representativas de un modelo matemático ejemplar desarrollado por el equipo de Siv M. Ostermann-Golker y Hubert W. Vesper.

20 La Figura 6 es un diagrama de bloques de un procedimiento ejemplar para determinar los niveles de HbA1c.

La Figura 7 es un esquema anatómico/fisiológico que representa un modelo de adquisición de datos ejemplar para determinar los niveles de concentración de glucosa en el ISF.

25 La Figura 8 es un diagrama de una realización ejemplar de una implementación de computación de HbA1c usando una unidad de control remoto y una PC.

Los números de referencia y las designaciones parecidos en los diversos dibujos indican elementos parecidos.

### 30 Descripción detallada de la invención

35 Con referencia a las Figuras 2a-c, se muestran diagramas esquemáticos de realizaciones ejemplares de un sistema 1000 para la monitorización de glucosa continua o periódica (por ejemplo, CGM). El sistema 1000 incluye, sin ninguna limitación, una unidad 1020 CGM y opcionalmente una unidad 1008 de control remoto. La unidad CGM se conecta a una cánula 6 que penetra en la piel 5 del paciente y reside en el tejido subcutáneo para detectar la concentración de glucosa en el fluido intersticial (ISF). Pueden usarse otros tipos de sondas (por ejemplo, sondas no tubulares) para detectar y/o medir las concentraciones de glucosa en el ISF.

40 La unidad 1020 CGM puede estar contenida en un único alojamiento 1003, como se muestra, por ejemplo, en las Figuras 2a-b, o en dos alojamientos 1001, 1002, que comprenden una parte 1 reusable y una parte 2 desechable respectivamente, como se muestra en la Figura 2c. La adquisición de datos puede realizarse por la unidad 1008 de control remoto. La unidad 1020 CGM puede configurarse como un parche que puede fijarse directamente a la piel 5 del paciente por adhesivos (no mostrado) o, en algunas realizaciones, puede conectarse a una unidad de cuna dedicada (no mostrada) que se adhiere a la piel 5 del paciente y permite la desconexión de la unidad 1020 de parche CGM de y la reconexión al cuerpo.

45 Un módulo para implementar la computación de HbA1c (también denominado el rasgo de evaluación de HbA1c) 10 puede localizarse en la unidad 1020 CGM (como se muestra en la Figura 2a), o en la unidad 1008 de control remoto (como se muestra, por ejemplo, en las Figuras 2b-c).

50 Con referencia a las Figuras 3a-d, se muestran diagramas esquemáticos de realizaciones ejemplares de un sistema 1000 configurado para realizar la detección continua de niveles de glucosa en ISF (CGM) y para dispensar los fluidos terapéuticos (por ejemplo, insulina) al cuerpo. El sistema 1000 incluye una unidad 1010 de detección y dispensación, una unidad 1008 de control remoto y un monitor 90 de glucosa en sangre (BG) para permitir la calibración de la CGM. En algunas realizaciones, la unidad 1010 puede no incluir una CGM (para mediciones de glucosa en ISF) y de esta manera, en esas circunstancias, pueden usarse las mediciones de BG realizadas por un monitor 90 de glucosa en sangre para determinar la HbA1c. La unidad de detección y dispensación se conecta a una cánula 6 que administra el fármaco a través de la piel 5 en el cuerpo. La unidad de detección y dispensación puede estar contenida en un único alojamiento 1003, como se muestra, por ejemplo, en las Figuras 3a-b, o en dos alojamientos 1001, 1002, que comprenden una parte 1 reusable y una parte 2 desechable respectivamente, como se muestra en la Figura 3d. La funcionalidad de programación (por ejemplo, para especificar perfiles de infusión/flujo) y la adquisición de datos pueden realizarse por una unidad 1008 de control remoto o alternativamente pueden realizarse directamente por botones 1004 de funcionamiento localizados en el alojamiento de la unidad de dispensación. En algunas realizaciones, puede estar contenido un monitor de BG dentro de la unidad de control remoto o dentro de la unidad de dispensación. La unidad 1010 de parche como se describe por ejemplo en la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N.º 61/123.509, puede fijarse directamente a la piel 5 del paciente



mediante adhesivos u otros tipos de mecanismos de aseguramiento/conexión (no mostrado), o pueden fijarse a una unidad de cuna dedicada (no mostrado) que se adhiere a la piel 5 del paciente y permite que la unidad 1010 de parche se desconecte de y/o se reconecte con el cuerpo como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional copendiente de copropiedad N.º PCT/IL07/001578 (publicada como documento WO 2008/078318) y la Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 12/004.837 (publicada como documento US2008/0215035), reivindicando prioridad a la Solicitud de Patente Provisional n.º de serie 60/876.679.

Una implementación 10 de computación de HbA1c puede localizarse en la unidad 1010 de detección y dispensación (como se muestra, por ejemplo, en la Figura 3a), el monitor 90 de BG (mostrado, por ejemplo, en la Figura 3b) o en la unidad 1008 de control remoto (mostrada en las Figuras 3c-d).

En algunas realizaciones, el sistema no incluye un glucómetro para la calibración de la CGM.

Con referencia a las Figuras 4a-b, se muestran diagramas esquemáticos de un sistema 1000 ejemplar que comprende una unidad de parche de dos partes que incluye una unidad 1010 de parche dispensadora de insulina, una unidad 1008 de control remoto y un aparato 1006 monitor de glucosa continuo (CGM). La unidad de parche de dos partes incluye un aparato 1005 de dispensación que tiene una parte 1 reusable y una parte 2 desechable. Como se muestra, la parte 1 reusable está contenida en un primer alojamiento 1001 y la parte 2 desechable está contenida en un segundo alojamiento 1002. La implementación 10 de computación de HbA1c puede estar contenida dentro de la unidad 1008 de control remoto o dentro de la unidad de parche (no mostrado). La Figura 4a representa una configuración sola del aparato CGM en el que las lecturas de glucosa continuas pueden transmitirse a las unidades de control remoto y de parche (indicado por las flechas). La Figura 4b muestra el aparato 1006 CGM contenido dentro de una unidad de parche de dos partes, que incluye una porción contenida dentro de la parte 1 reusable y otra porción contenida dentro de la parte 2 desechable. El aparato de dispensación 1005 puede conectarse a una cánula y el aparato 1006 CGM puede estar conectado a una sonda separada (no mostrado). Alternativamente, ambos aparatos pueden conectarse a una única cánula/sonda como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de EE.UU. de copropiedad N.º de serie 11/706.606 y 11/963.481 y la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/IL07/001579, publicada como documento WO 2008/078319). En algunas realizaciones, puede dispensarse fluido terapéutico (por ejemplo, insulina) basándose en, al menos en parte, las lecturas de CGM (es decir, en un sistema de bucle cerrado). En algunas realizaciones, puede dispensarse fluido terapéutico de acuerdo con las lecturas de CGM y entradas adicionales de bolos pre-alimenticios (por ejemplo, un sistema de bucle semi cerrado).

Con referencia ahora a la Figura 5, se muestra una representación matemática ejemplar del modelo de la relación entre las concentraciones de HbA1c y glucosa en sangre. La concentración de HbA1c en sangre se determina por la velocidad de su formación y su retirada. Como se describe por Siv M. Ostermann-Golker y Hubert W. Vesper (Journal of Diabetes and its Complications 2006, 20,285-294), la HbA1c medida en cierto día  $n$  puede expresarse como la suma de las contribuciones para cada uno de los días  $i$  anteriores de la esperanza de vida ( $ter$ ) de 126 días de los eritrocitos, como se representa en la Ecuación 1, donde  $\alpha_i$  es el aumento de incremento en el aducto formado el día  $i$  y  $B_{n,i}$  es un factor que cuenta para la detracción de este incremento. El "aducto" se refiere a la formación de nueva HbA1c (que depende principalmente de la cantidad de glucosa en sangre y de la cantidad de hemoglobina sin reaccionar) y la "detracción" se refiere a una reducción en el nivel de HbA1c (debido, por ejemplo, a la rotación de eritrocitos y la estabilidad química de la HbA1c).

La velocidad de formación de HbA1c puede determinarse de acuerdo con la Ecuación 2 (mostrada en la Figura 5), donde  $K_{A0}$  es la velocidad de reacción. La Ecuación 3 representa la relación en porcentaje del incremento de aducto  $Hba1c_i$  formado durante el día  $i$ , a HbA1c, denotado como  $\alpha_i$ .  $AUC_i$  es el área bajo la curva, o la dosis de glucosa, y representa el promedio ponderado en el tiempo de concentración de glucosa durante el periodo del día  $i$ .

La retirada, o la reducción, de HbA1c se expresa como el factor  $B_{n,i}$ , representado, por ejemplo, por la Ecuación 4. El primer factor proporcionado en la Ecuación 4, marcado como el número de referencia 41, cuenta para la eliminación de HbA1c debido a la rotación de eritrocitos (esperanza de vida de los eritrocitos - 126 días). El segundo factor de la ecuación, marcado como el número de referencia 42, cuenta para la pérdida de HbA1c debido a la inestabilidad química, donde  $K_{ei}$  es la velocidad de reacción de este tipo de eliminación. El tercer factor representado en la Ecuación 4, marcado como número de referencia 43, cuenta para la pérdida de HbA1c debido al despeje facilitado por el bazo. El despeje facilitado por el bazo corresponde a una ruta adicional de la reducción (o retirada) de eritrocitos. Aproximadamente el 20 % del contenido de hemoglobina se pierde de las células sanguíneas rojas circulantes debido a la vesiculación facilitada por el bazo, que es más pronunciada en células viejas. El cuarto factor de la ecuación, indicado como 44, cuenta para la pérdida de HbA1c debido a otros tipos de eliminación. Este factor es normalmente 1, pero, en ciertas circunstancias que alteran el recuento de RBC (por ejemplo, tabaco, alta altitud, etc.), el valor de este factor puede variar.

Basándose en investigaciones clínicas, se dan a continuación ejemplos para los parámetros farmacocinéticos  $K_{A0}$ ,  $K_{ei}$ :

$$K_{A0} (1 \text{ mmol}^{-1} \text{ h}^{-1}) = 5 \cdot 10^{-6} \text{ (como se determina por Higgins y Bunn, 1981)}$$

$$K_{A0} (1 \text{ mmol}^{-1} \text{ h}^{-1}) = 7,75 \cdot 10^{-6} \text{ (como se determina por Mortensen y Volund, 1984)}$$

$K_{ei} (d^{-1}) = 0,01$  (como se determina por Bunn et al., 1976)

$K_{ei} (d^{-1}) = 0,0045$  (como se determina por Saunders, 1998)

Con referencia a la Figura 6, se muestra un diagrama en bloques esquemático de un enfoque de modelación (o de procedimiento) ejemplar para determinar el nivel de HbA1c.

Generalmente, los modelos matemáticos convencionales representativos de la relación entre las concentraciones de HbA1c y glucosa en sangre requieren parámetros que se determinan a partir de muestras de sangre (por ejemplo, glucosa en plasma). En consecuencia, un procedimiento para determinar los niveles de HbA1c basado en dicho modelo convencional requiere el muestreo de sangre inconveniente. Por el contrario, el sistema desvelado en el presente documento se fija a la piel del paciente y tiene accesibilidad a la capa de tejido subcutánea a través de la cánula o a través de alguna otra sonda (por ejemplo, sonda de tipo no tubular). De esta manera, los niveles de concentración de glucosa en el ISF ("fluido intersticial") pueden determinarse para permitir de esta manera la posterior determinación de los niveles de HbA1c. En consecuencia y como se muestra en la Figura 6, los niveles de concentración de glucosa en el ISF se miden 201.

Habiendo medido los niveles de concentración de glucosa, los niveles de glucosa en ISF medidos se transforman 502 en niveles de glucosa en plasma convencionales usando, por ejemplo, un "modelo transicional". La glucosa en plasma modelada se aplica después en un modelo que determina (por ejemplo, computa) 503 la HbA1c a partir de glucosa en plasma. Esta modelización "integrada" representada en la Figura 6 permite de esta manera computaciones de HbA1c que usan datos/parámetros que pueden adquirirse usando módulos o dispositivos de detección/sondaje dispuestos, por ejemplo, en la unidad de parche adherible, o dispuestos en dispositivos sensores dedicados.

Con referencia a la Figura 7, se muestra un esquema anatómico/fisiológico que representa un modelo 100 de adquisición de datos ejemplar para determinar los niveles de glucosa correspondientes al plasma (basado en que pueden determinarse los niveles de HbA1c). El modelo 100 ejemplar, donde se usa la glucosa subcutánea para estimar la glucosa en plasma, se propuso por K. Rebrin et al. Como se muestra, el modelo 100 describe las cinéticas de glucosa en plasma ( $C_1$ ) y en fluido intersticial (ISF;  $C_2$ ). En este modelo se asume que la glucosa en ISF se equilibra con la glucosa en plasma por difusión ( $D = k_{21}V_1 = k_{12}V_2$ ) y que la glucosa en ISF se despeja del ISF por el tejido que rodea al sensor (despeje =  $k_{02}V_2$ ). En este modelo,  $V_1$  y  $V_2$  representan el volumen en plasma y el volumen de distribución en ISF como se ve por el sensor insertado subcutáneamente, de forma respectiva. Para estimar el gradiente y el retardo, la relación de equilibrio de masas para el conjunto del ISF puede expresarse como:

$$\frac{dC_2}{dt} = -(k_{02} + k_{12})C_2 + k_{12} \frac{V_1}{V_2} C_1$$

donde  $C_1$  y  $C_2$  son las concentraciones de glucosa en plasma y en ISF, respectivamente, El gradiente de glucosa ISF a plasma y la constante de tiempo de equilibrado de ISF (retardo) se determinan por lo tanto de acuerdo con:

$$C_1 = \frac{k_{12} + k_{02}}{k_{21} \frac{V_1}{V_2}} C_2 ; \tau = \frac{1}{k_{12} + k_{02}}$$

(como se describe por K. Rebrin et al., Am J Physiol Endocrinol Metab 277:561-571, 1999).

El modelado anteriormente mencionado de glucosa en plasma a partir de glucosa en ISF puede usarse para modelar, y de esta manera determinar, los niveles de HbA1c a partir de glucosa en plasma usando un sensor de glucosa localizado en el tejido subcutáneo que mide la glucosa en el ISF.

En algunas realizaciones, puede aplicarse un modelo que derive directamente el valor de HbA1c a partir de las mediciones de glucosa subcutánea muestreadas, tales como el modelo lineal sencillo descrito por Nathan D et al. (Diabetes Care 31(8) ,1473-1478). Por ejemplo, la ecuación de regresión para HbA1c y la glucosa promedio (AG) usando un CGM se determina de acuerdo con la relación:  $AG = 28 * HbA1c - 36,9$ .

Con referencia a la Figura 8, se muestra un diagrama de una realización ejemplar de una implementación de computación de HbA1c usando una unidad 1008 de control remoto y una PC 50 externa. Los valores del nivel de HbA1c determinados se almacenan y pueden mostrarse de cualquier manera gráfica o no gráfica. En algunas realizaciones, los datos guardados pueden mandarse automáticamente (por ejemplo, por correo electrónico) al médico del paciente para la evaluación.

Cualquiera y todas las patentes, solicitudes de patente, artículos y otros documentos publicados y no publicados a

los que se hace referencia en cualquier lugar en la divulgación objeto se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

5 Se ha descrito un número de realizaciones de la invención. Sin embargo, se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones sin salir del alcance de la invención, que se define por las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema (1000) de dispensación de insulina portátil que comprende:

5 una bomba (1005) de dispensación de insulina portátil para administrar insulina a un paciente;  
un sensor de glucosa (1006) para realizar periódicamente una pluralidad de mediciones de glucosa que  
corresponden a la concentración de glucosa en sangre;  
un procesador (10) para determinar uno o más valores de HbA1c representativos de los niveles de hemoglobina  
glucosilada de un paciente basándose en las mediciones de glucosa periódicas;  
10 **caracterizado por que:** el procesador (10) se proporciona en uno cualquiera o más del sistema (1000) de  
dispensación de insulina portátil, una unidad (1008) de control remoto de mano para la bomba de dispensación  
de insulina y un monitor (90) de glucosa en sangre de mano; el procesador (10) se configura para determinar uno  
o más valores de HbA1c basándose en un modelo matemático que relaciona el uno o más valores de HbA1c con  
15 las concentraciones de glucosa determinadas a partir de las mediciones de glucosa, comprendiendo el modelo  
matemático un modelo de cinética de reacción de primer orden representativo de una cinética de reacción de  
primer orden entre la glucosa y la hemoglobina y la pérdida de HbA1c a través del despeje de eritrocitos en el  
que HbA1c se estima ser un producto de reacción estable; y el sistema se configura para alertar al paciente si se  
evalúa un valor de HbA1c alto, recomendando una revisión médica por un médico de la salud.

20 2. El sistema (1000) de dispensación de insulina portátil de la reivindicación 1, en el que el sensor (1006) de glucosa  
se acopla a la bomba (1005) de dispensación y se configura para realizar periódicamente una pluralidad de  
mediciones de glucosa en el fluido intersticial.

25 3. El sistema (1000) de la reivindicación 1, en el que el sistema se configura además para realizar cambios de ajuste  
a la bomba de dispensación (1005) si se evalúa un valor de HbA1c alto.

4. El sistema (1000) de la reivindicación 1, en el que el procesador (10) se configura adicionalmente para computar  
uno o más valores representativos de los niveles de variabilidad de glucosa del paciente.

30 5. El sistema (1000) de la reivindicación 1, en el que al menos parte de la bomba (1005) es asegurable a la piel del  
paciente.

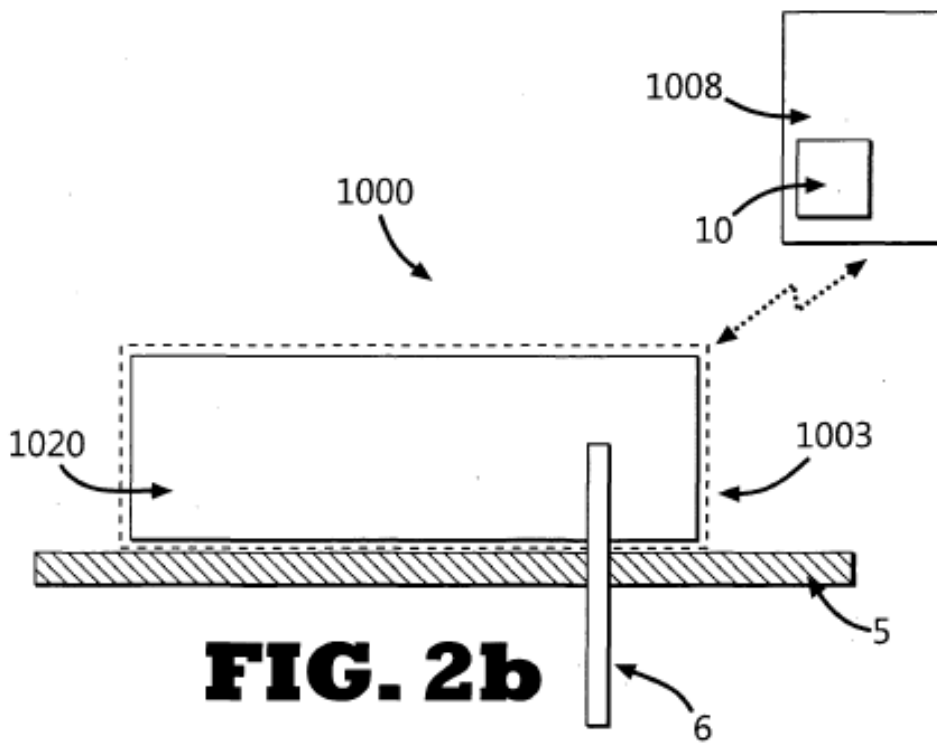
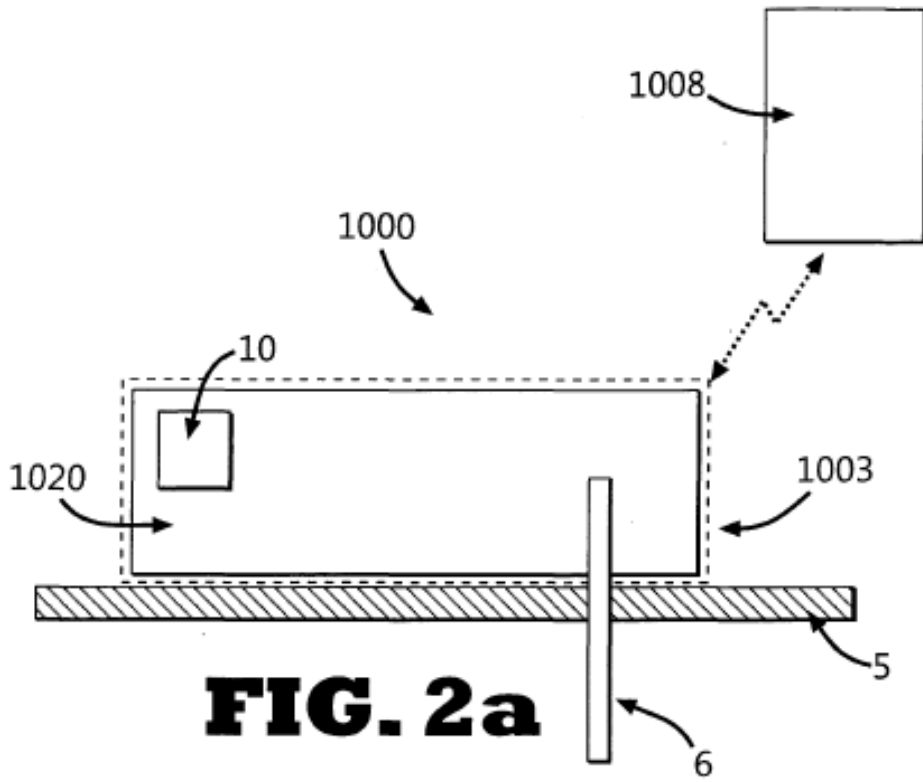
6. El sistema (1000) de la reivindicación 1, en el que la bomba (1005) comprende el sensor (1006) de glucosa.

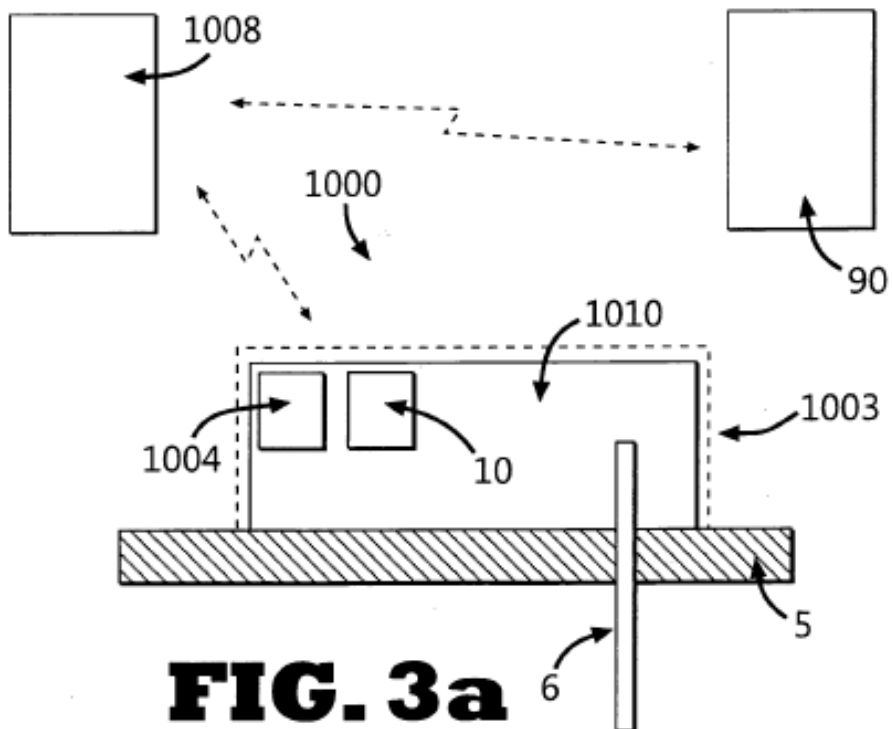
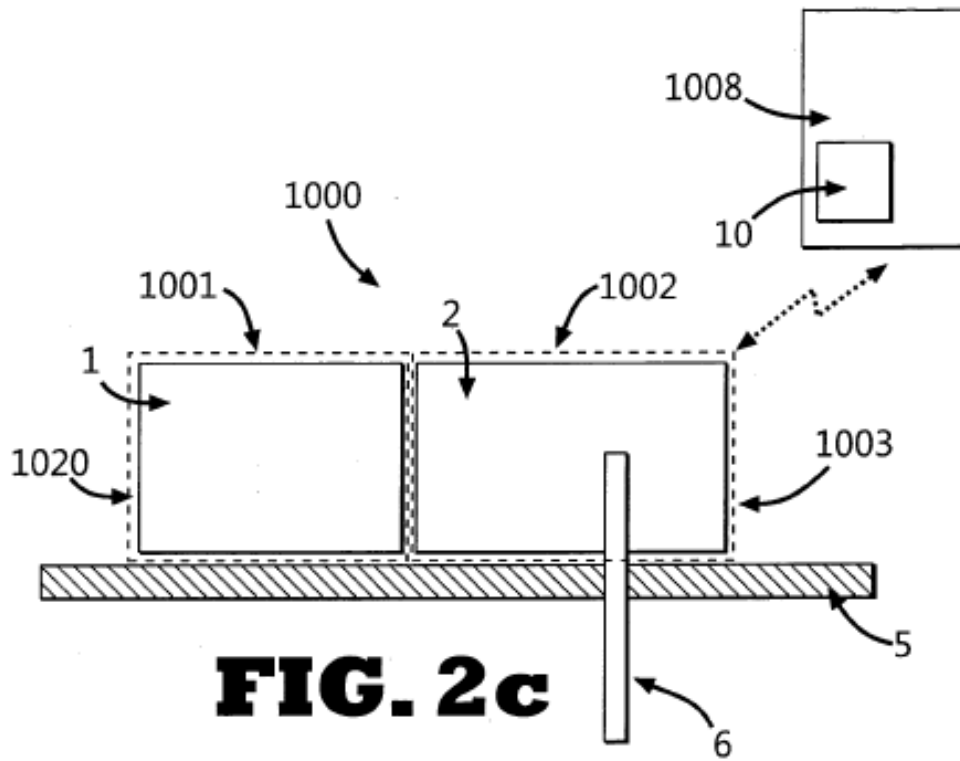
35 7. El sistema (1000) de la reivindicación 1, en el que la bomba comprende una parte (2) desechable y una parte (1)  
reusable.

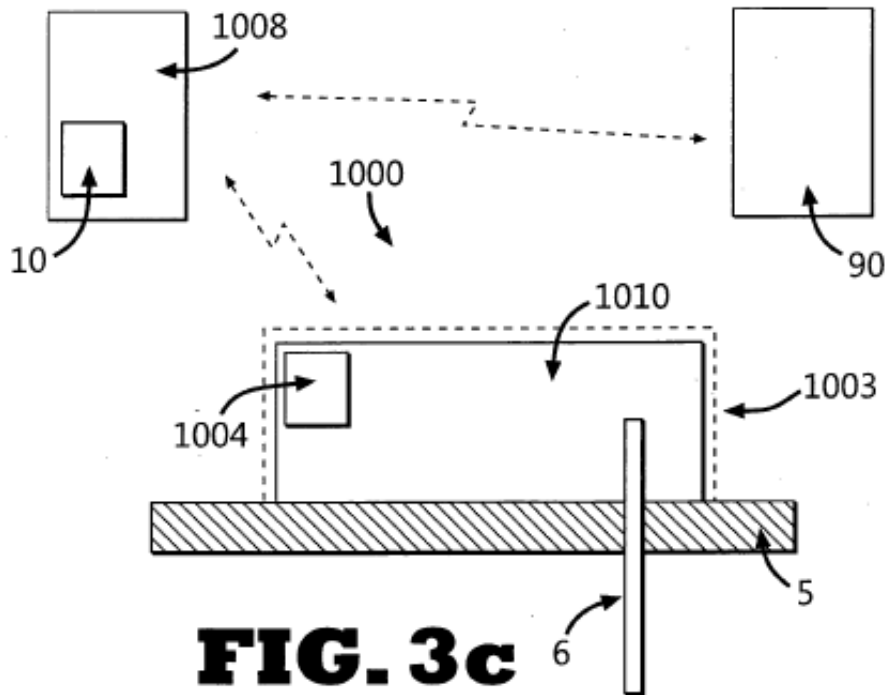
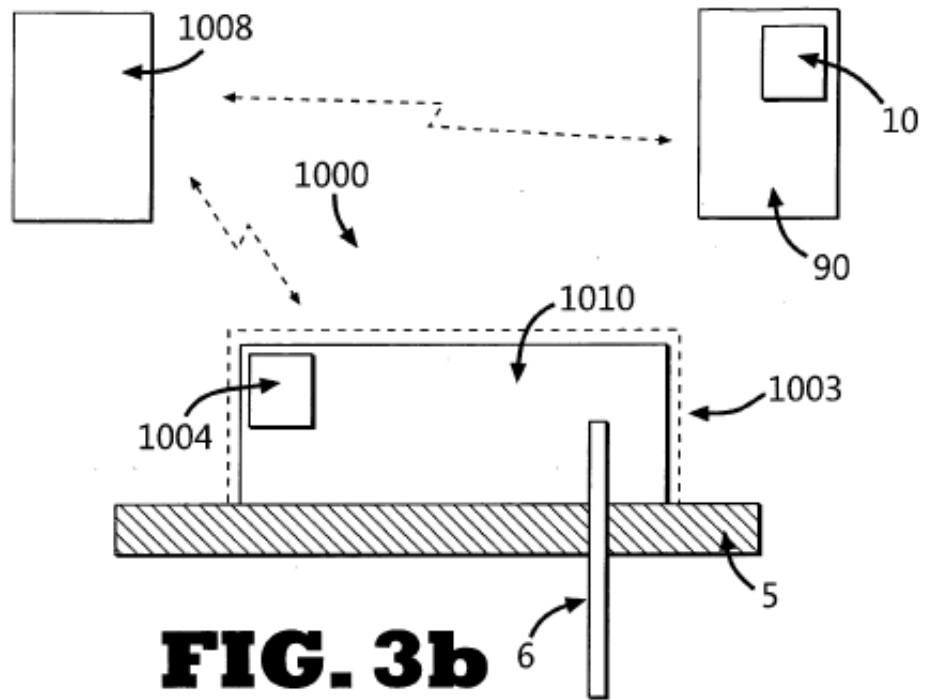
40 8. El sistema (1000) de la reivindicación 1, en el que el uno o más valores de HbA1c se computan basándose en una  
computación promediada ponderada en el tiempo de las mediciones de glucosa.

HbA1c (%)	AZÚCAR EN SANGRE PROM. (mmol/l)	AZÚCAR EN SANGRE PROM. (mg/dl)
5	4,5	80
6	6,7	120
7	8,3	150
8	10,0	180
9	11,6	210
10	13,3	240
11	15,0	270
12	16,7	300

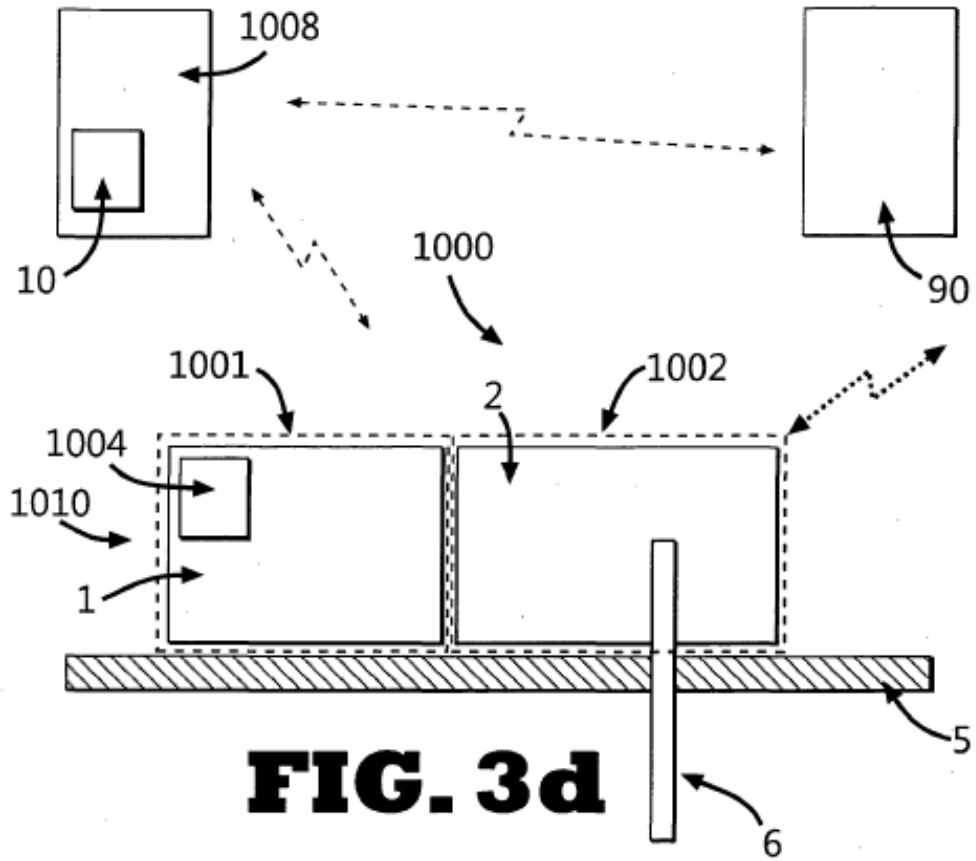
**FIG. 1**

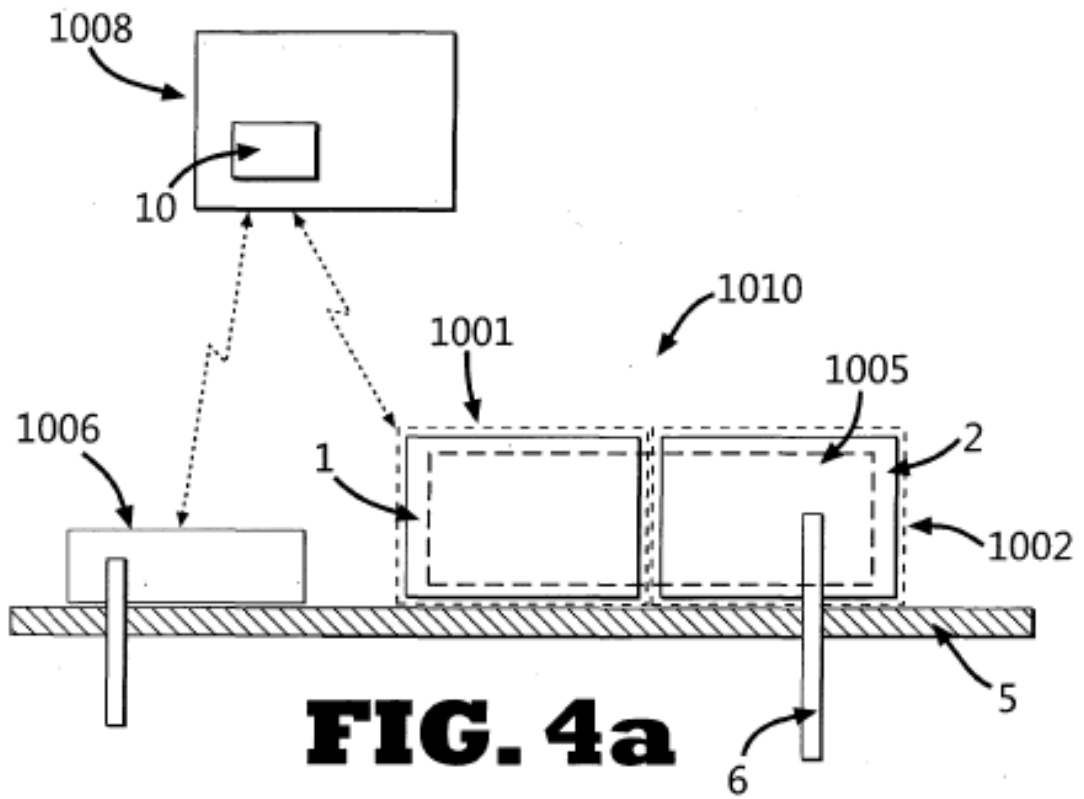




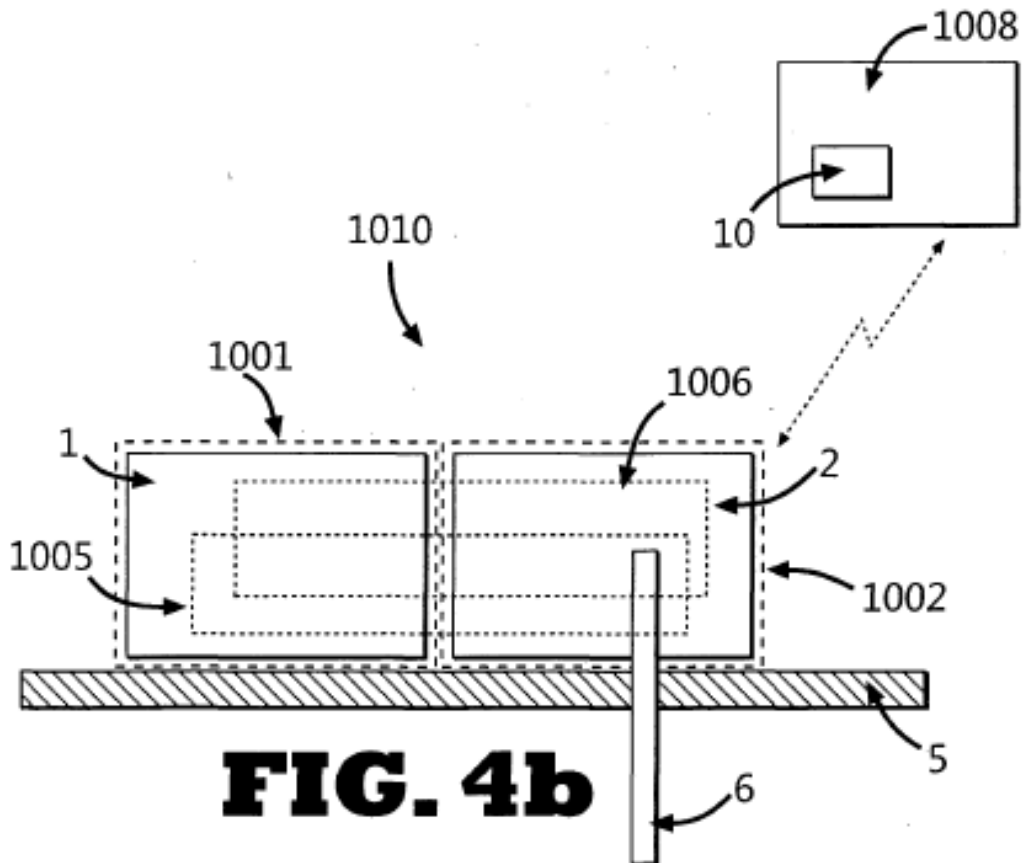








**FIG. 4a**



**FIG. 4b**

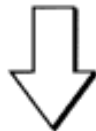
①

$$HbA1c = \sum_{(n-i)=1}^{t_{er}} (\alpha_i \cdot B_{n,i}) \quad | \quad 0 < (n-i) \leq t_{er}$$



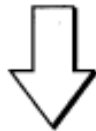
②

$$\frac{d[HbA1c]}{dt} = K_{A0} \cdot [glucosa] \cdot [HbA_0]$$



③

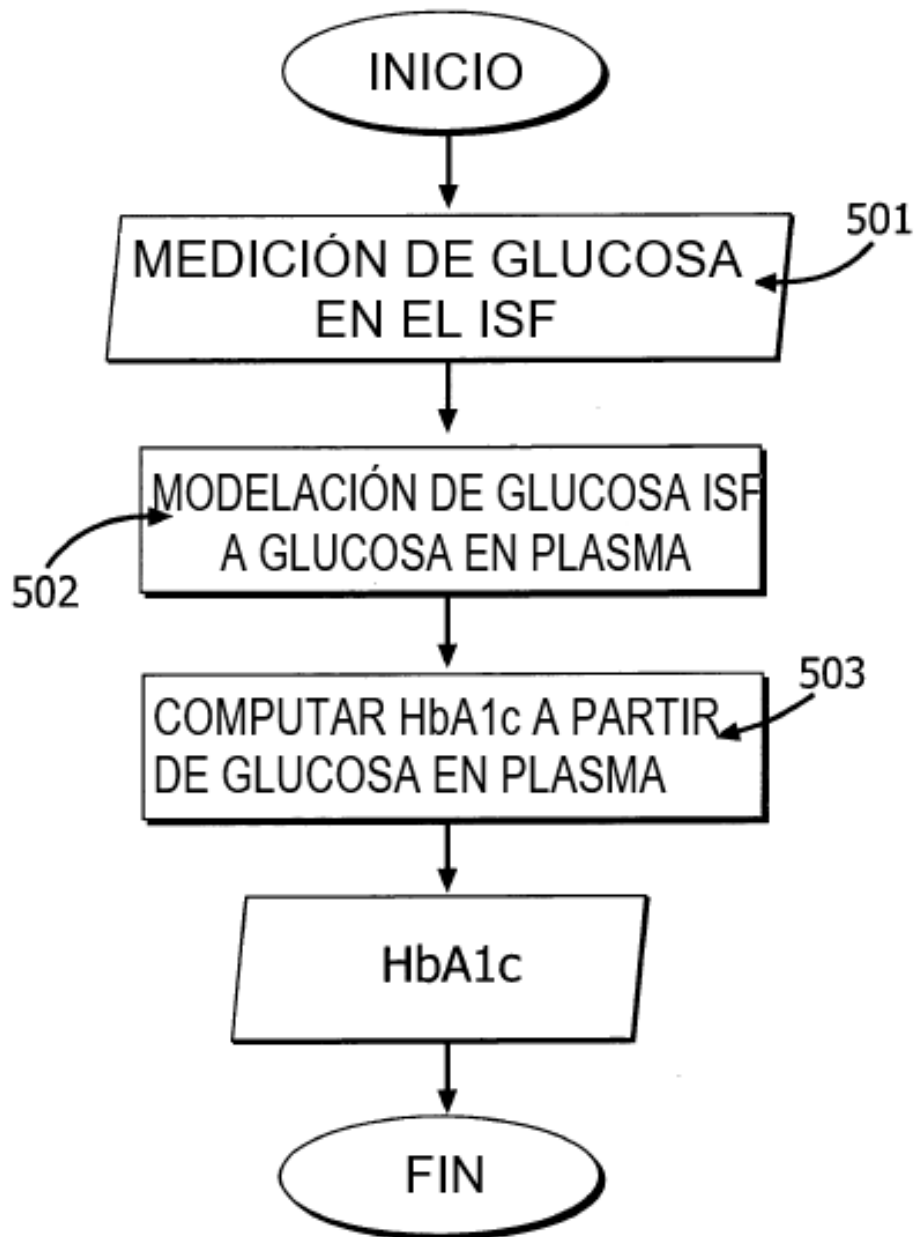
$$\alpha_i = K_{A0} \cdot \left[ 1 - \frac{A1c_{i-1}}{100} \right] \cdot AUC_i \cdot 100$$



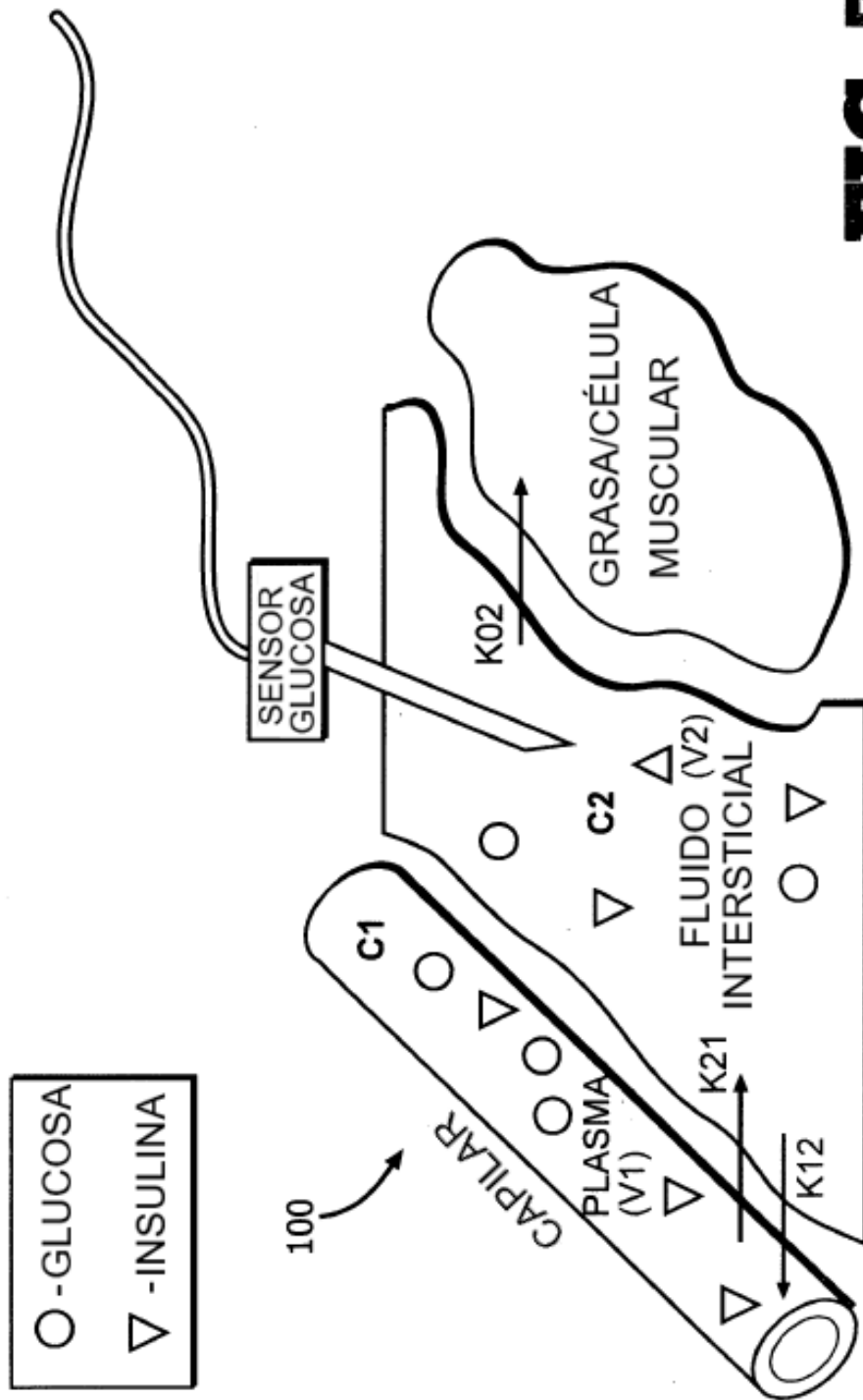
④

$$B_{n,i} = \underbrace{\left[ 1 - \frac{(n-i)}{126} \right]}_{41} \cdot \underbrace{e^{-k_{el} \cdot (n-i)}}_{42} \cdot \underbrace{\left[ 1 - \left( (n-i) \cdot \frac{0,2}{126} \right) \right]}_{43} \cdot \underbrace{f}_{44}$$

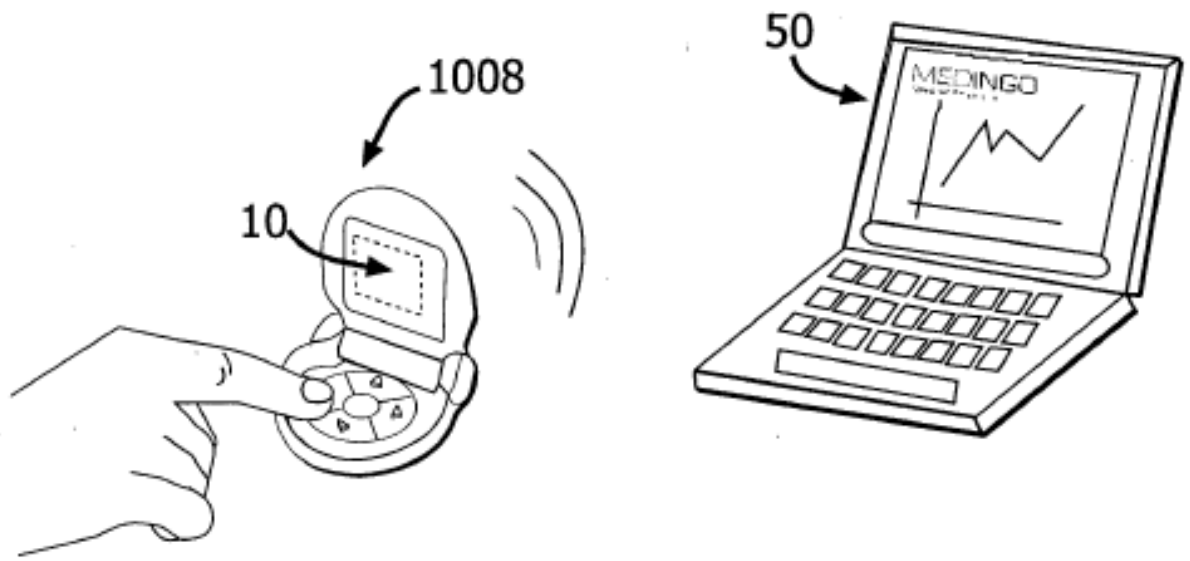
**FIG. 5**



**FIG. 6**



**FIG. 7**



**FIG. 8**