

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 705**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/142** (2006.01)

**G01N 33/66** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2008** E 16184737 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** EP 3130367

54 Título: **Un sistema para evaluar la sensibilidad a la insulina**

30 Prioridad:

**25.06.2007 US 937247 P**

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

**11.03.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 747 705 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

Un sistema para evaluar la sensibilidad a la insulina

### 5 CAMPO DE LA INVENCION

Se describen técnicas y dispositivos relacionados con la infusión médica sostenida de fluidos terapéuticos para pacientes. En particular, se describe un procedimiento, un sistema y un dispositivo para evaluar un estado diabético del paciente. Por ejemplo, el procedimiento, el sistema y el dispositivo se pueden usar para evaluar un valor de sensibilidad a la insulina ("IS"). El valor de IS evaluado se puede usar, por ejemplo, para determinar las dosis basales y en bolo (o inyección intravenosa rápida) de insulina antes de administrarla al paciente.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La diabetes *mellitus* es una enfermedad de gran importancia mundial. El número de individuos afectados aumenta a tasas casi epidémicas, de modo que, en 2006, este número llegó a aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo y se pronostica que al menos se duplicará en los próximos 10-15 años. La diabetes se caracteriza por una concentración de glucemia crónicamente elevada (hiperglucemia), debido a una falta relativa o absoluta de la hormona pancreática insulina. Dentro de un páncreas sano, las células beta, que se localizan en los islotes de Langerhans, producen y segregan continuamente insulina en correspondencia con los niveles de glucemia, manteniendo niveles de glucosa casi constantes en el cuerpo. La complicación tisular a largo plazo afecta tanto a los vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía, que causa daño a los ojos, riñones y nervios) como a los vasos sanguíneos grandes (que causa aterosclerosis acelerada, con tasas incrementadas de cardiopatía coronaria, vasculopatía periférica y apoplejía). Estas complicaciones son una carga pesada para los pacientes y los recursos sanitarios que son necesarios para tratar a los pacientes.

El ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT, Diabetes Control and Complications Trial) demostró que el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes están muy relacionadas con el grado de glucemia alterada, como se cuantifica por las determinaciones de glucohemoglobina (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]. Por tanto, mantener la normoglucemia, que se puede lograr midiendo con frecuencia los niveles de glucosa y ajustando en consecuencia la cantidad de insulina administrada, es de suma importancia.

35 Las bombas de insulina convencionales pueden administrar insulina al paciente y se pueden configurar para administrar insulina de acción rápida las 24 horas del día a través de un catéter colocado debajo de la piel. La dosis diaria total ("DDT") de insulina se divide típicamente en dosis basales y en bolo. La insulina basal se administra continuamente durante 24 horas y mantiene los niveles de concentración de glucemia (en adelante, "niveles de glucemia") en el intervalo normal deseable entre las comidas, así como durante la noche. Las tasas basales diurnas se pueden preprogramar o cambiar manualmente de acuerdo con diversas actividades diarias del paciente. Las dosis de insulina en bolo se administran antes de las comidas o durante episodios de niveles altos de concentración de glucemia para contrarrestar las cargas de carbohidratos.

La cantidad de insulina que debe estar presente en el bolo administrado puede depender de varios parámetros, por ejemplo:

- La cantidad de carbohidratos que se va a consumir, definida de forma alternativa como "porción", en la que 1 porción equivale a 15 gramos de carbohidratos.
- La proporción de carbohidratos con respecto a insulina ("CIR"), es decir, la cantidad de carbohidratos equilibrada por una unidad de insulina que se mide en gramos por unidad de insulina.
- La sensibilidad a la insulina ("IS"), es decir, la cantidad del valor de glucemia reducida en una unidad de insulina que se mide en mg/dl (miligramos/decilitro) por una unidad de insulina.
- Los niveles actuales de glucemia ("BSC"), que se miden en mg/dl.
- Los niveles de glucemia objetivo ("TBG"), es decir, un nivel de glucemia deseado. La TBG para la mayoría de los pacientes que padecen diabetes está en el intervalo de 90-130 mg/dl antes de una comida, y menos de 180 mg/dl una o dos horas después del comienzo de una comida.
- La insulina residual, es decir, la cantidad de insulina activa almacenada que permanece en el cuerpo del paciente después de la administración reciente de un bolo. Este parámetro es pertinente cuando hay un breve intervalo de tiempo entre bolos consecutivos (es decir, menos de 5 horas).

Las bombas de insulina convencionales pueden requerir que los usuarios calculen o estimen constantemente las dosis del bolo de insulina adecuadas antes de las comidas. Estos cálculos o estimaciones se pueden basar en los parámetros mencionados anteriormente para controlar eficazmente los niveles de glucemia y mantener la euglucemia.

5 Las bombas de insulina portátiles convencionales pueden incluir medios de cálculo de los bolos que funcionan en base a las entradas de contenido de carbohidratos de las comidas y de los niveles de glucosa por el paciente. En estas bombas, la dosis en bolo calculada se puede administrar automáticamente al paciente.

10 Un ejemplo de dichas bombas convencionales se analiza en la patente de EE. UU. n.º 6.936.029 cedida a Medtronic MiniMed. Se describe una bomba de este tipo provista de una calculadora de bolos y un algoritmo para calcular la cantidad de insulina que se va a administrar. El algoritmo se basa en una fórmula para calcular un bolo, dependiendo del IS, el CIR, la BG objetivo y las entradas de glucemia y la ingesta de carbohidratos del usuario.

15 • Si la BG actual es más alta que la BG objetivo, el bolo recomendado se calcula como:

$$\bullet \text{ Bolo recomendado} = \underbrace{(TC/CIR)}_{\text{"Estimación de alimentos"}} + \underbrace{(BSC-BST)/IS - RI}_{\text{"Estimación de corrección"}}$$

20 En la que TC = cantidad total de carbohidratos; CIR = proporción de carbohidratos con respecto a insulina; BST = glucemia objetivo; BSC = glucemia actual; IS = sensibilidad a la insulina; RI = insulina restante, es decir, "insulina activa".

• Si la BG actual es menor que la BG objetivo, el bolo recomendado se calcula como:

$$\text{Bolo recomendado} = (TC/CIR) + (BSC-BST)/IS$$

25 • Si la BG actual es mayor que la BG objetivo baja y menor que la BG objetivo alta (por ejemplo, glucemia actual (BSC) = 105 mg/dl, intervalo objetivo (BST) = 90-130 mg/dl), entonces el bolo recomendado se calcula como:

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

30 La insulina basal se puede administrar continuamente durante 24 horas y puede mantener los niveles de glucemia dentro del intervalo entre las comidas y durante la noche. Las tasas basales diurnas se pueden preprogramar o cambiar manualmente de acuerdo con diversas actividades diarias. La insulina basal depende en gran medida del valor de IS del usuario.

35 La evaluación exacta del valor de IS puede ser crítica para mantener la euglucemia en pacientes diabéticos. La IS también puede ser esencial para determinar la dosis basal administrada y la dosis en bolo administrada, especialmente el bolo de corrección.

40 Actualmente, muchos pacientes con diabetes de tipo 1 que usan insulina de acción rápida (por ejemplo, Humalog, Novolog) determinan su valor de IS de acuerdo con las "reglas de 2200 a 1600". La IS del usuario se establece dividiendo el valor correspondiente a una regla apropiada entre la dosis diaria total de insulina de acción rápida (por ejemplo, si la dosis diaria total de insulina es de 40 unidades y se usa la regla de 1800, el factor de sensibilidad a la insulina sería 1800 dividido entre 40 = 45 mg/dl/unidad). La FIG. 1 muestra la caída en puntos por unidad de insulina (sensibilidad a la insulina) de acuerdo con las diversas reglas (adaptado de Using Insulin© 2003).

45 El valor de IS derivado se puede usar cuando se establecen inicialmente las dosis basales y la calculadora de bolo de muchas bombas existentes o cuando el usuario calcula el bolo necesario. La evaluación de la progresión diabética, especialmente en la diabetes de tipo 2 (la sensibilidad a la insulina está inversamente relacionada con la resistencia a la insulina, la etiología principal de la DM de tipo 2), se puede derivar del cambio en el valor de IS (disminuye a medida que la enfermedad progresa).

El uso de las "reglas" mencionadas anteriormente puede tener varios inconvenientes:

- 55 • La exactitud del valor de IS establecido es baja debido a un número limitado de "reglas" aplicadas.
- Los valores no se reevalúan durante el uso de la calculadora de bolos. Esto plantea un problema grave, ya que el valor de IS no es un parámetro estático. Esta deficiencia puede ser especialmente significativa para los usuarios adolescentes debido a la dinámica relativamente frecuente de este parámetro durante la pubertad.

60 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

5 Se describe un procedimiento y un sistema para determinar la sensibilidad a la insulina (IS). En un aspecto, el procedimiento y el sistema se pueden implementar recibiendo un primer parámetro correspondiente a una dosis de insulina en un tejido subcutáneo; aplicando un primer modelo cinético para obtener una concentración de insulina en plasma basada en el primer parámetro; recibiendo un segundo parámetro correspondiente a una concentración de glucosa en plasma; determinando la sensibilidad a la insulina (IS) basada en la concentración de insulina en plasma y el segundo parámetro.

10 En una implementación, el segundo parámetro se puede determinar aplicando un segundo modelo cinético a una concentración de glucosa medida en el tejido subcutáneo. Por ejemplo, la concentración de glucosa en el tejido subcutáneo se puede medir usando al menos uno de un glucómetro y un monitor continuo de glucosa (SCGM).

15 En una implementación, la sensibilidad a la insulina (IS) se puede determinar usando uno o más de los modelos convencionales de dinámica de glucosa en plasma-insulina en plasma. Por ejemplo, los modelos dinámicos pueden comprender al menos uno de la Evaluación del modelo homeostático (HOMA) y el Índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI).

20 En una implementación, la sensibilidad a la insulina (IS) se puede reevaluar periódicamente. Por ejemplo, la sensibilidad a la insulina (IS) se puede reevaluar después de un período de tiempo predeterminado desde el último bolo alimenticio. En algunas implementaciones, la dosis de insulina en el tejido subcutáneo puede ser una dosis de insulina basal.

25 En algunas implementaciones, el procedimiento y el sistema se pueden implementar proporcionando una recomendación a un usuario para validar el valor de sensibilidad a la insulina (IS) determinado. Por ejemplo, la recomendación se puede proporcionar como un mensaje que se muestra en una interfaz gráfica de usuario. En algunos modos de realización, el usuario puede aceptar o rechazar opcionalmente el valor de sensibilidad a la insulina (IS) determinado. En algunos modos de realización, el valor de sensibilidad a la insulina determinado se acepta automáticamente.

30 En algunas implementaciones, el procedimiento y el sistema se pueden implementar seleccionando un bolo de insulina basado en el valor de la sensibilidad a la insulina (IS) determinado y administrando el bolo de insulina a un usuario. Por ejemplo, el bolo de insulina se puede administrar usando una bomba fijada a la piel controlada de forma remota, de modo que la bomba se pueda conectar y desconectar del cuerpo del usuario. En algunas implementaciones, la concentración de glucosa en el tejido subcutáneo se puede medir usando un glucómetro integrado en una unidad de control remoto.

35 En algunas implementaciones, un sistema que emplea un procedimiento que puede evaluar la IS del usuario puede comprender un parche en miniatura adherido a la piel que puede dispensar continuamente insulina y monitorizar los niveles de la concentración de glucosa en el cuerpo.

40 En algunas implementaciones, se puede proporcionar un sistema de bucle semicerrado. El sistema de bucle semicerrado puede monitorizar los niveles de glucosa y dispensar insulina de acuerdo con los niveles de glucosa detectados y de acuerdo con un procedimiento de evaluación de la IS.

45 En algunas implementaciones, también se puede proporcionar un dispositivo que comprende una infusión de insulina y una unidad de parche de monitorización de glucosa continua. Por ejemplo, la unidad de parche de monitorización puede comprender una parte desechable y una parte reutilizable. La parte reutilizable puede contener todos los componentes relativamente caros y la parte desechable puede contener componentes baratos, proporcionando, por tanto, un producto de bajo coste para el usuario y un producto altamente rentable para el fabricante y el pagador. El dispositivo puede emplear un procedimiento que puede evaluar el valor de IS del usuario.

50 En algunas implementaciones, también se puede proporcionar una infusión de insulina y una unidad de parche de monitorización de glucosa continua. Por ejemplo, la unidad de parche de monitorización se puede controlar de forma remota y puede emplear un procedimiento que puede evaluar el valor de IS del usuario.

55 En algunas implementaciones, la evaluación de la IS se puede establecer por medio del procesamiento de información integrada obtenida de mediciones frecuentes de la glucosa (por ejemplo, monitorización continua de glucosa subcutánea) y datos de la insulina basal administrada.

60 En algunas implementaciones, la evaluación de la IS se puede obtener de la SCII (Infusión continua subcutánea de insulina), la detección de glucosa SC y la integración de modelos matemáticos convencionales:

- 65 • Existen diversos modelos matemáticos de la dinámica de la *glucosa en plasma-insulina en plasma* en la literatura. Algunos de estos modelos tienen una alta capacidad predictiva y se han evaluado en numerosos estudios. La sensibilidad a la insulina (IS) se puede evaluar en virtud de estos modelos. Sin embargo, estos modelos requieren las concentraciones de *insulina en plasma* y *glucosa en plasma*, datos que solo se pueden

obtener mediante un muestreo de sangre directo. Además, la insulina en plasma requiere un análisis de laboratorio (a diferencia de la glucemia, que se puede determinar mediante un glucómetro portátil).

5 • Existen modelos matemáticos en la literatura que presentan la relación entre la glucosa en plasma y la glucosa en el líquido intersticial (ISF).

• Existen modelos matemáticos en la literatura que presentan la relación entre la insulina en plasma y la insulina en el ISF.

10 En algunas implementaciones, la evaluación de la IS se puede obtener de la SCII, la detección directa de glucosa en plasma, usando un glucómetro, y la integración de modelos matemáticos que presentan la dinámica de *glucosa en plasma-insulina en plasma* y la relación entre la insulina en plasma y la insulina en el ISF.

15 En algunas implementaciones, la IS se puede evaluar usando uno o más de los modelos convencionales de dinámica de *glucosa en plasma-insulina en plasma*, por ejemplo, el modelo "mínimo" es un modelo matemático de la dinámica de glucosa en plasma-insulina en plasma, propuesto por el equipo de Bergman y Cobelli, el AIDA ([www.2aida.org](http://www.2aida.org)), el modelo de Sorenson (DIABETES TECHNOLOGY AND THERAPEUTICS, 2005 Vol. 7 (1) 94-108). Los modelos alternativos que pueden simplificar la evaluación de la sensibilidad a la insulina son, por ejemplo, la Evaluación del modelo homeostático (HOMA), y un procedimiento más reciente es el QUICKI (Índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina). Ambos emplean niveles de insulina y glucosa en ayunas para calcular la sensibilidad a la insulina y ambos se correlacionan razonablemente con los resultados de los estudios de pinza de referencia y/o parámetros conocidos.

20 En algunas implementaciones, se puede determinar un retardo temporal de 10-20 minutos entre la glucosa medida en el ISF y la glucemia. Es decir, una medición de la glucosa en el ISF realizada en el tiempo "t = 20" es igual a la glucemia en el tiempo "t".

En algunas implementaciones, el valor de IS se puede reevaluar constantemente.

30 En algunas implementaciones, el valor de IS se puede reevaluar solo en períodos de tiempo cuando han transcurrido al menos cinco horas desde el último bolo alimenticio (por ejemplo, durante la noche). El algoritmo de la IS en dichos modos de realización solo considera la insulina basal.

35 En algunas implementaciones, si se ha determinado un nuevo valor de IS, se puede recomendar al usuario que acuda a su médico para validar el nuevo valor de IS, cambiar la configuración de la bomba en consecuencia y posiblemente realizar otras pruebas para evaluar el estado diabético (por ejemplo, HA1C).

40 En algunas implementaciones, si se determina un nuevo valor de IS, el usuario puede aceptar el nuevo valor de IS evaluado automáticamente y cambiar la configuración del dispositivo para administrar las siguientes dosis en bolo y basales en consecuencia. En algunos ejemplos, el nuevo valor de IS evaluado automáticamente se puede establecer sin una interfaz de usuario.

45 En algunas implementaciones, se puede notificar al usuario antes de reconfigurar el valor de IS y el usuario puede suspender la reconfiguración o seleccionar un valor de IS alternativo.

50 En algunas implementaciones, el procedimiento de evaluación del valor de IS se puede implementar en un dispositivo de infusión de insulina que comprende una unidad de parche dispensador de insulina y una unidad de control remoto, en el que un aparato de detección de glucosa (por ejemplo, glucómetro) está integrado en la unidad de control remoto.

55 En algunas implementaciones, la unidad de parche puede estar compuesta por dos partes, una parte reutilizable que contiene todos los elementos electrónicos y de accionamiento y una parte desechable que contiene un depósito de insulina. El aparato de detección de glucosa (por ejemplo, glucómetro) se puede integrar de forma alternativa en la parte reutilizable de la unidad de parche del dispositivo. Preferentemente, el procedimiento de evaluación del valor de IS se implementa en la unidad de control remoto del dispositivo de infusión de insulina. De forma alternativa, el procedimiento de evaluación del valor de IS se podría implementar en la parte reutilizable de la unidad de parche del dispositivo. En algunas implementaciones que usan un aparato de detección de glucosa del dispositivo como un glucómetro, se pueden realizar mediciones frecuentes de la BG durante el tiempo de la prueba.

60 En algunas implementaciones, el procedimiento de evaluación del valor de IS se puede implementar en la unidad de control remoto del dispositivo. De forma alternativa, el procedimiento también se puede implementar en la parte reutilizable de la unidad de parche del dispositivo. De forma alternativa, el procedimiento se puede implementar tanto en la parte reutilizable de la unidad de parche del dispositivo como en la unidad de control remoto del dispositivo.

En algunas implementaciones, el procedimiento de evaluación del valor de IS se puede implementar mediante un dispositivo configurado como un parche en miniatura que se puede adherir a la piel y puede dispensar continuamente insulina y medir con frecuencia los niveles de glucosa.

5 El procedimiento de evaluación del valor de IS se puede implementar en una unidad remota de un dispositivo dispensador de insulina que puede medir con frecuencia los niveles de glucosa. El procedimiento de evaluación del valor de IS también se puede implementar en un dispositivo que comprende un parche en miniatura adherido a la piel que puede dispensar insulina continuamente y monitorizar continuamente los niveles de concentración de glucosa en el cuerpo.

10

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra la caída en puntos por unidad de insulina (sensibilidad a la insulina) de acuerdo con las diversas reglas (adaptado de Using Insulin© 2003).

15

Las FIGS. 2A-B muestran un dispositivo de infusión de insulina ejemplar que comprende una unidad dispensadora de insulina y una unidad de control remoto que contiene un rasgo característico de evaluación de la IS.

20

Las FIGS. 3A-B muestran un dispositivo de infusión de insulina ejemplar que contiene monitores continuos de glucosa subcutánea para proporcionar lecturas de glucemia (BG) para el rasgo característico de evaluación de la IS.

La FIG. 4 es un diagrama de bloques que muestra un ejemplo de integración de modelo.

25

La FIG. 5 muestra el modelo "Kobayashi".

La FIG. 6 muestra un modelo de glucosa en el ISF que puede predecir la glucosa en plasma.

30

Las FIGS. 7A-C muestran un dispositivo de infusión de insulina ejemplar que contiene un monitor de glucemia en tres localizaciones diferentes que proporcionan lecturas de glucemia (BG) para el rasgo característico de evaluación de la IS.

La FIG. 8 muestra otro modo de realización del rasgo característico de evaluación de la SI, en el que el rasgo característico de evaluación está localizado en una unidad de control remoto y PC.

35

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las FIGS. 2A-B muestran un dispositivo de infusión de insulina que comprende una unidad de parche (1010), que se puede fijar a la piel del paciente (5), y una unidad de control remoto (1008), que se puede comunicar con la unidad de parche (1010), permitiendo programación, entradas de usuario y adquisición de datos.

40

En algunas implementaciones, se pueden llevar a cabo entradas manuales mediante botones (no mostrados) localizados en la unidad de parche (1010). La unidad de parche (1010) puede estar compuesta de una carcasa (1001) (FIG. 2A) o dos carcasas (1001, 1002) (FIG. 2B) que contienen una parte reutilizable (1) y una parte desechable (2), respectivamente.

45

La unidad de parche (1010) puede comprender una cánula (6) que puede penetrar en la piel (5) para permitir la administración de insulina. La unidad de parche (1010) se puede acoplar directamente a la piel del paciente (5) por medios adhesivos (no mostrados) o se puede acoplar a una unidad de aguja dedicada (no mostrada) que se adhiere a la piel del paciente (5) y permite la desconexión y reconexión de la unidad de parche (1010) del cuerpo como se divulga en la solicitud de patente previa USSN 60/876.679, presentada el 22 de diciembre de 2006. La unidad de control remoto (1008) puede contener un rasgo característico de evaluación de sensibilidad a la insulina (IS) (3000).

50

Las FIGS. 3A-B ilustran varias implementaciones, en las que las lecturas del nivel de glucemia necesarias para el rasgo característico de evaluación de la IS se pueden recibir desde un aparato de detección continua de glucosa subcutánea (1006). El aparato de detección continua de glucosa subcutánea (1006) y el rasgo característico de evaluación de la IS (3000) que se pueden localizar en la unidad de control remoto (1008) pueden establecer comunicación entre ellos. Esta comunicación puede permitir la programación, el tratamiento de datos y las entradas del usuario.

55

La FIG. 3A muestra una implementación en la que la concentración de glucemia actual se puede detectar por medio de un aparato de detección continua de glucosa subcutánea independiente (1006). La FIG. 3B muestra un modo de realización en el que el aparato de detección continua de glucosa subcutánea (1006) está localizado dentro de la unidad de parche (1010) del dispositivo de administración de insulina. El aparato dispensador de insulina (1005) y el aparato de detección de glucosa (1006) pueden constituir un único dispositivo de administración, y pueden usar una única cánula (6) para dispensar y detectar. De forma alternativa (no mostrado), el aparato dispensador (1005) y el

65

aparato de detección (1006) pueden tener canulados separados que penetran en la piel (5) y residen en el tejido subcutáneo.

5 El dispositivo de administración de este modo de realización puede estar compuesto de dos partes: una parte reutilizable (1) y una parte desechable (2), cada parte tiene una carcasa correspondiente (1001, 1002).

10 En algunas implementaciones, el dispositivo puede contener un sistema de bucle cerrado o de bucle semicerrado. La insulina se puede dispensar automáticamente de acuerdo con la monitorización continua del nivel de glucosa (bucle cerrado) o de acuerdo con la monitorización continua y las entradas adicionales del usuario del bolo antes de las comidas (bucle semicerrado). El rasgo característico de evaluación de la IS (3000) se puede usar para el cálculo de las entradas de bolo en el sistema de bucle semicerrado y para la administración de dosis basales en los bucles cerrado y semicerrado.

15 La FIG. 4 es un diagrama de bloques esquemático que muestra un ejemplo del modelo sugerido, que integra diversos submódulos para la evaluación del valor de IS. El modelado convencional del sistema fisiológico de regulación de insulina-glucosa puede requerir parámetros que deben tomarse de muestras del tejido sanguíneo (es decir, plasma).

20 El dispositivo divulgado a continuación en el presente documento se puede acoplar a la piel del paciente y puede tener acceso a la capa de tejido subcutáneo a través de la cánula. Por tanto, puede ser posible la detección de los niveles de concentración de glucosa en el ISF ("líquido intersticial"). Además, la infusión de insulina en el ISF se puede llevar a cabo y controlar mediante la unidad de parche.

25 La aplicación de "modelos de transición" (100, 101) puede permitir la utilización de modelos convencionales de insulina-glucosa (102) con parámetros medidos del tejido subcutáneo (es decir, ISF). De ello se deduce que los modelos (100, 101) pueden permitir la transición del tejido subcutáneo al tejido sanguíneo: el modelo (100) simula la cinética de la glucosa y el modelo (101) simula la cinética de la insulina. Este modelo integrado (1000) puede permitir la evaluación de la IS por medio de parámetros que se pueden adquirir gracias a la presencia de la unidad de parche adherida.

30 La FIG. 5 muestra un ejemplo de un modelo (102) que describe la farmacocinética de la insulina después de la administración de infusión continua en pacientes diabéticos. De acuerdo con Kobayashi *et al.*, se puede aplicar el modelo cinético de un compartimento para obtener la insulina en plasma a partir de la insulina en el ISF como se muestra esquemáticamente en la FIG. 5.  $K_a$  es la constante de la tasa de absorción de primer orden y  $K_e$  es la constante de la tasa de eliminación de primer orden.  $V_d$  es el volumen de distribución.

35 La evolución temporal de la concentración de insulina en plasma después de una infusión subcutánea continua a una velocidad constante (RI) durante un período determinado se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$40 \quad I_0 = \frac{RI}{V_d \cdot K_e} \cdot (1 - e^{-K_e t}) + \frac{RI \cdot (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})}{V_d \cdot (K_e - K_a)}$$

en la que:

45  $I_0$  es la concentración de insulina en plasma en el tiempo t durante un determinado período de infusión,

RI es una tasa constante de infusión de insulina al tejido subcutáneo

$K_e$ ,  $K_a$ ,  $V_d$  son parámetros farmacocinéticos.

50 En algunas implementaciones, RI es un parámetro controlado por el dispositivo de infusión.

En base a la investigación clínica (Kobayashi *et al.*, Diabetes 1983, vol. 32, 331-336), a continuación se da un ejemplo de los parámetros farmacocinéticos  $K_e$ ,  $K_a$ ,  $V_d$ :

$$55 \quad K_a \text{ (min}^{-1}\text{)} = 0,033 \pm 0,008$$

$$K_e \text{ (min}^{-1}\text{)} = 0,017 \pm 0,002$$

$$60 \quad V_d \text{ (l/kg)} = 3,75 \pm 2,28$$

La FIG. 6 muestra un ejemplo de un modelo (102), propuesto por K. Rebrin *et al.*, en el que la glucosa subcutánea predice la glucosa en plasma. El modelo puede describir la cinética de la glucosa en plasma ( $C_1$ ) y en líquido intersticial (ISF;  $C_2$ ) suponiendo que la glucosa se equilibra por difusión ( $D = k_{21}V_1 = k_{12}V_2$ ) y se elimina del ISF por el tejido que rodea al sensor (depuración =  $k_{02}V_2$ ), donde  $V_1$  y  $V_2$  representan el volumen plasmático y el volumen de

distribución en el ISF visto por el sensor, respectivamente. Para estimar el gradiente y el retraso, la ecuación del balance de masas para la mezcla de ISF se obtuvo en primer lugar como:

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

5 donde  $C_1$  y  $C_2$  son concentraciones de glucosa en plasma y en ISF.

Por lo tanto, el gradiente de glucosa en el ISF respecto a plasma y la constante de tiempo de equilibrio en ISF (retraso) son:

$$10 \quad C_1 = \frac{k_{12} + k_{02}}{k_{21} \frac{V_1}{V_2}} C_2 ; \quad \tau = \frac{1}{k_{12} + k_{02}}$$

(K. Rebrin *et al.*, Am J Physiol Endocrinol Metab 277:561-571, 1999)

15 La derivación de la glucosa en plasma se puede llevar a cabo mediante un modelo de este tipo en un sistema de bucle cerrado o semicerrado. En modos de realización alternativos, los niveles de glucosa en plasma se pueden detectar mediante un glucómetro.

20 Como un ejemplo simple, el modelo (102) para evaluar la IS se puede evaluar mediante el índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI) propuesto por Katz *et al.* El QUICKI se deriva usando el inverso de la suma de los logaritmos de la insulina en ayunas y la glucosa en ayunas:

$$\frac{1}{\log(I_0) + \log(G_0)}$$

25 Donde  $I_0$  es la insulina en plasma en ayunas y  $G_0$  es la glucosa en plasma en ayunas ( $G_0$  también se designa en la FIG. 5 como  $C_1$ ). Este índice se correlaciona bien con los estudios de pinza de glucosa ( $r = 0,78$ ) y es útil para medir la sensibilidad a la insulina (IS), que es el valor inverso de la resistencia a la insulina (IR). En algunas implementaciones, estos dos parámetros ( $I_0$  y  $G_0$ ) necesarios para el modelo (102) se pueden obtener de los modelos (100) y (101) en condiciones de ayuno.

30 Las FIGS. 7A-C muestran tres modos de realización diferentes del dispositivo, cada uno de los cuales contiene un glucómetro (90) que se va a usar como entradas de glucemia (BG) para el rasgo característico de evaluación de la IS (3000).

35 La FIG. 7A muestra un glucómetro (90) localizado en la unidad de control remoto (1008) del dispositivo. El glucómetro (90) puede comprender una abertura (95) para recibir una tira reactiva (99). El usuario extrae sangre del cuerpo, coloca la sangre en la tira reactiva (99) e inserta la tira en la abertura. Las lecturas de glucosa (90) se muestran en la pantalla (80) de la unidad de control remoto.

40 La FIG. 7B muestra un glucómetro (90) localizado en la parte reutilizable (2) de la unidad de parche (1010). Se mantiene un canal de comunicación (300) entre el glucómetro (90) que reside en la unidad de parche (1010) y el rasgo característico de evaluación de la IS (3000) que reside en la unidad de control remoto (1008), lo que permite la programación, el tratamiento de datos y las entradas del usuario.

45 La FIG. 7C muestra un modo de realización en el que las lecturas de glucosa se reciben directa o remotamente (90) de un glucómetro independiente.

La FIG. 8 muestra otro modo de realización del dispositivo, donde el rasgo característico de evaluación de la IS (3000) se localiza en una unidad de control remoto (1008) que se comunica con un PC externo (50).

50 En algunas implementaciones, cualquier cambio en los parámetros que representan el estado diabético del usuario (por ejemplo, el valor de IS) se puede guardar y mostrar de cualquier forma gráfica o no gráfica. Los datos guardados se pueden enviar automáticamente al médico del usuario (por ejemplo, por correo electrónico) para su evaluación, validación o cualquier otra intervención clínica.

55 Todas y cada una de las patentes, solicitudes, artículos y/o publicaciones a los que se hace referencia en esta memoria descriptiva se incorporan en su integridad en el presente documento por referencia.

60 Aunque los modos de realización ilustrativos de la invención se han descrito en detalle en el presente documento con referencia a los dibujos adjuntos, se debe entender que la invención no se limita a esos modos de realización, y



que un experto en la técnica puede realizar diversos cambios y modificaciones en la misma sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

5 Cabe señalar que, en esta divulgación y en particular en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se les atribuye en las leyes de patentes de EE. UU.; es decir, pueden significar "incluye", "incluido", "que incluye" y similares, y permitir elementos que no se recitan explícitamente. Estos y otros modos de realización se divulgan o son evidentes y están englobados por la siguiente descripción.

10 A este respecto, antes de explicar al menos un modo de realización de la invención en detalle, se debe entender que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y a las disposiciones de los componentes establecidos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención es capaz de otros modos de realización y de practicarse y llevarse a cabo de diversas maneras en las que configuraciones, etapas del proceso y materiales particulares divulgados en el presente documento como dichas configuraciones, etapas del proceso y materiales pueden variar en cierta medida. Además, se debe entender que la fraseología y la terminología empleadas en el presente documento son para el propósito de la descripción y no se deben considerar limitantes. Además, como será evidente para los expertos en la técnica, la presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse de las características esenciales de la misma.

20 Para los propósitos de la descripción de los dibujos y los modos de realización de la presente invención, como se menciona para cada dibujo, cada figura puede no estar dibujada a escala. Algunas áreas dibujadas pueden ser más grandes y/o más simples para representar claramente la mejora con respecto a lo que ya se ha establecido. No obstante, se entiende que no se pretende con ello ninguna limitación del alcance de la invención. Cualquier alteración y otras modificaciones de los rasgos característicos según la invención ilustradas en el presente documento, y cualquier aplicación adicional de los principios de la invención como se ilustra en el presente documento, que normalmente se le ocurriría a un experto en la técnica pertinente y que tenga en su poder esta divulgación, se deben considerar dentro de alcance de la invención reivindicada. También se debe entender que la terminología empleada en el presente documento se usa con el propósito de describir modos de realización particulares solo y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas.

35 Diversas implementaciones de la materia objeto descrita en el presente documento se pueden realizar en circuitos electrónicos digitales, circuitos integrados, ASIC (circuitos integrados específicos de la aplicación) especialmente diseñados, equipo informático, firmware, programa informático y/o combinaciones de los mismos. Estas diversas implementaciones pueden incluir la implementación en uno o más programas informáticos que son ejecutables y/o interpretables en un sistema programable que incluye al menos un procesador programable, que puede ser de propósito especial o general, acoplado para recibir datos e instrucciones desde, y para transmitir datos e instrucciones a, un sistema de almacenamiento, al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida.

40 Estos programas informáticos (también conocidos como programas, programas informáticos, aplicaciones o código de programa informático) incluyen instrucciones de máquina para un procesador programable, y se pueden implementar en un lenguaje de programación orientado a objetos y/o de procedimiento de alto nivel, y/o en lenguaje de conjunto/máquina. Como se usa en el presente documento, el término "medio legible por máquina" se refiere a cualquier producto, aparato y/o dispositivo de programa informático (por ejemplo, discos magnéticos, discos ópticos, memoria, dispositivos lógicos programables (PLD)) usado para proporcionar instrucciones de máquina y/o datos a un procesador programable, incluyendo un medio legible por máquina que recibe instrucciones de máquina como una señal legible por máquina. El término "señal legible por máquina" se refiere a cualquier señal usada para proporcionar instrucciones de máquina y/o datos a un procesador programable.

50 Para proporcionar interacción con un usuario, la materia objeto descrita en el presente documento se puede implementar en un ordenador que tenga un dispositivo de visualización (por ejemplo, un CRT (tubo de rayos catódicos) o un monitor LCD (pantalla de cristal líquido)) para presentar información al usuario y un teclado y un dispositivo señalador (por ejemplo, un ratón o una rueda de desplazamiento) mediante los cuales el usuario puede proporcionar información al ordenador. Asimismo, se pueden usar otros tipos de dispositivos para proporcionar interacción con un usuario; por ejemplo, la retroalimentación proporcionada al usuario puede ser cualquier forma de retroalimentación sensorial (por ejemplo, retroalimentación visual, retroalimentación auditiva o retroalimentación táctil); y la entrada del usuario se puede recibir de cualquier forma, incluyendo entrada acústica, de voz o táctil.

60 La materia objeto descrita en el presente documento se puede implementar en un sistema informático que incluye un componente de soporte (por ejemplo, como un servidor de datos), o que incluye un componente de *middleware* (por ejemplo, un servidor de aplicaciones), o que incluye un componente frontal (por ejemplo, un ordenador de cliente que tenga una interfaz de usuario gráfica o un navegador Web a través del cual un usuario pueda interactuar con una implementación de la materia objeto descrita en el presente documento), o cualquier combinación de dichos componentes de soporte, *middleware* o frontales. Los componentes del sistema se pueden interconectar mediante

cualquier forma o medio de comunicación de datos digitales (por ejemplo, una red de comunicación). Los ejemplos de redes de comunicación incluyen una red de área local ("LAN"), una red de área amplia ("WAN") e Internet.

5 El sistema informático puede incluir clientes y servidores. Un cliente y un servidor en general están alejados entre sí y típicamente interactúan a través de una red de comunicación. La relación entre el cliente y el servidor surge en virtud de los programas informáticos que se ejecutan en los ordenadores respectivos y que tienen una relación cliente-servidor entre sí.

10 Aunque se han descrito algunas variaciones en detalle anteriormente, son posibles otras modificaciones. Otras implementaciones pueden estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema para determinar la sensibilidad a la insulina (IS) que comprende al menos un procesador configurado para:
- 5 recibir un primer parámetro correspondiente a una dosis de insulina administrada en un tejido subcutáneo;
- aplicar un primer modelo cinético para obtener una concentración de insulina en plasma basada en el primer parámetro;
- 10 recibir un segundo parámetro correspondiente a una concentración de glucosa en plasma, determinándose el segundo parámetro sin aplicar un segundo modelo cinético a una concentración de glucosa medida en el tejido subcutáneo;
- 15 determinar un valor de sensibilidad a la insulina (IS) basado en la concentración de insulina en plasma y el segundo parámetro;
- revaluar constante o periódicamente la sensibilidad a la insulina (IS);
- 20 en el que el al menos un procesador está configurado además para proporcionar una recomendación a un usuario para validar el valor de sensibilidad a la insulina (IS) cuando se determina un nuevo valor, proporcionándose la recomendación como un mensaje que se muestra en una interfaz gráfica de usuario.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que la sensibilidad a la insulina (IS) se determina usando uno o más de los modelos convencionales de dinámica de glucosa en plasma-insulina en plasma.
- 25 3. El sistema de la reivindicación 2, en el que los modelos dinámicos comprenden al menos uno de la Evaluación del modelo homeostático (HOMA) y el Índice cuantitativo de verificación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI).
- 30 4. El sistema de la reivindicación 1, en el que la sensibilidad a la insulina (IS) se revalúa después de un período de tiempo predeterminado desde un último bolo alimenticio.
5. El sistema de la reivindicación 1, en el que la dosis de insulina en el tejido subcutáneo es una dosis de insulina basal.
- 35 6. El sistema de la reivindicación 1, en el que el usuario tiene una opción para aceptar o rechazar el valor de sensibilidad a la insulina (IS) determinado.

DOSIS DIARIA TOTAL DE INSULINA (DDT) [UI/DÍA]	REGLA DE 2200 [MG/DL]	REGLA DE 2000 [MG/DL]	REGLA DE 1800 [MG/DL]	REGLA DE 1600 [MG/DL]
<b>20</b>	<b>110</b>	<b>100</b>	<b>90</b>	<b>80</b>
<b>25</b>	<b>88</b>	<b>80</b>	<b>72</b>	<b>64</b>
<b>30</b>	<b>73</b>	<b>67</b>	<b>60</b>	<b>53</b>
<b>35</b>	<b>63</b>	<b>57</b>	<b>51</b>	<b>46</b>
<b>40</b>	<b>55</b>	<b>50</b>	<b>45</b>	<b>40</b>
<b>50</b>	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>36</b>	<b>32</b>
<b>60</b>	<b>37</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>27</b>
<b>75</b>	<b>29</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>21</b>
<b>100</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>16</b>

TABLA DE SENSIBILIDAD A LA INSULINA, CAÍDA EN PUNTOS POR UNIDAD DE INSULINA

**FIG. 1**

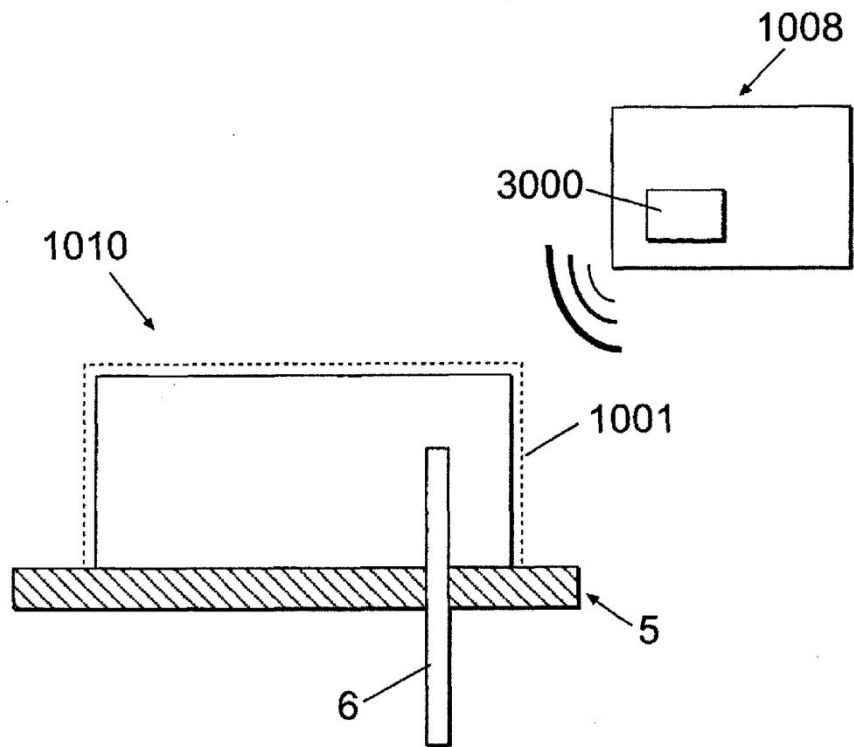


FIG. 2a

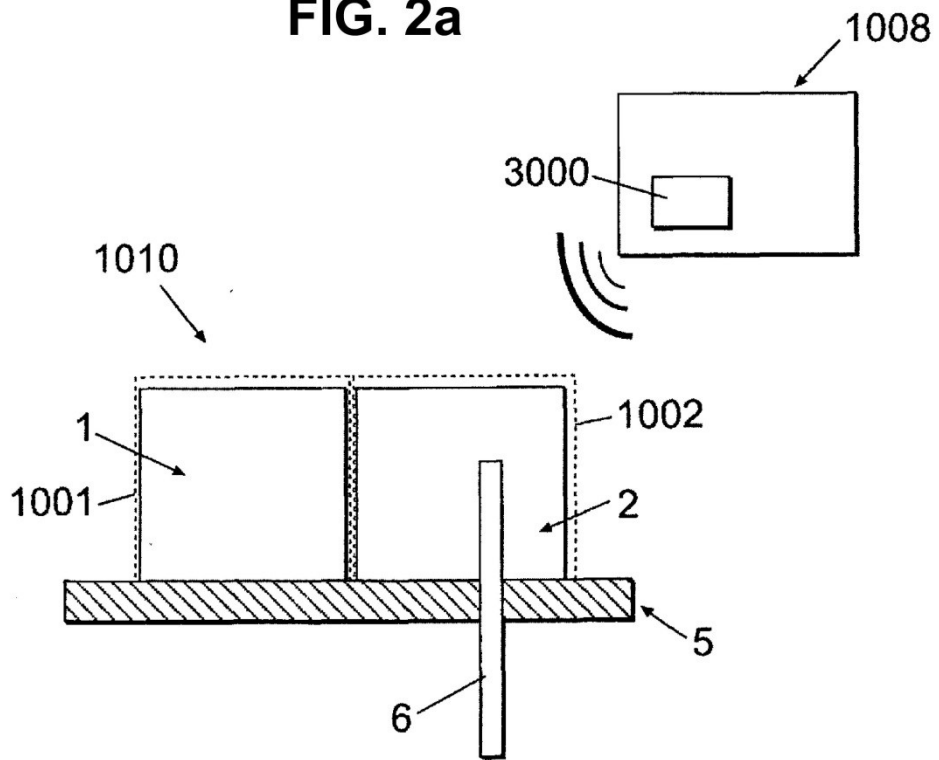
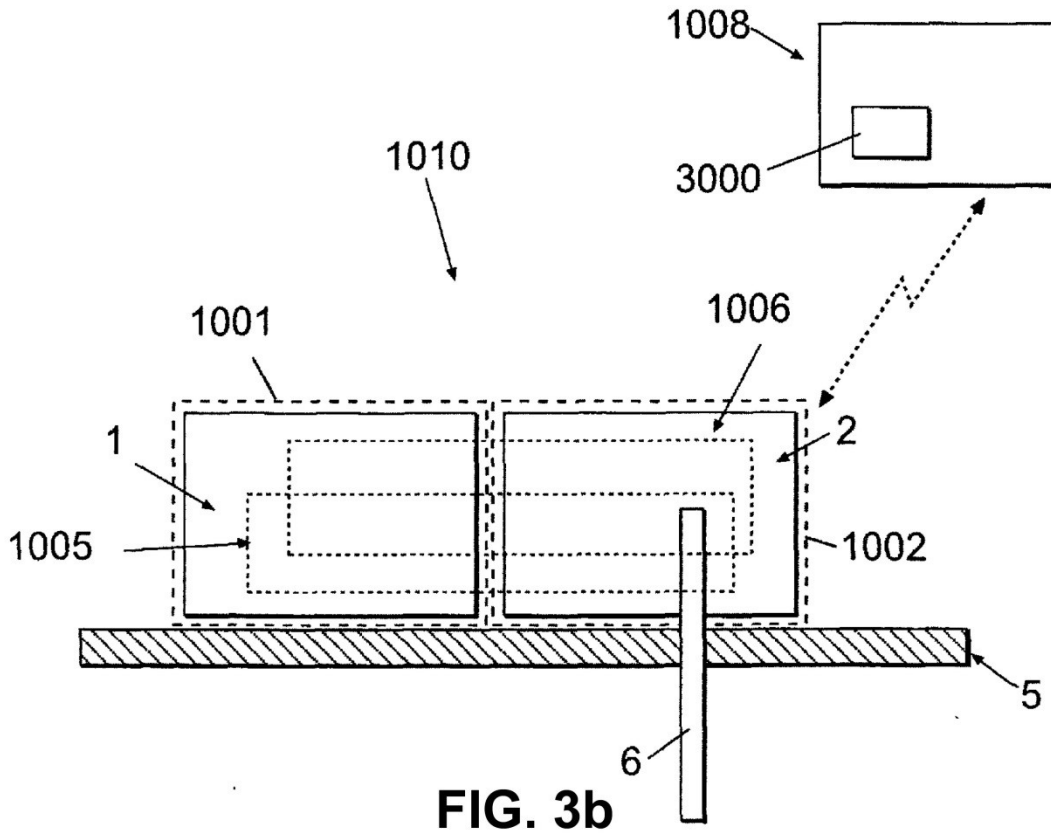
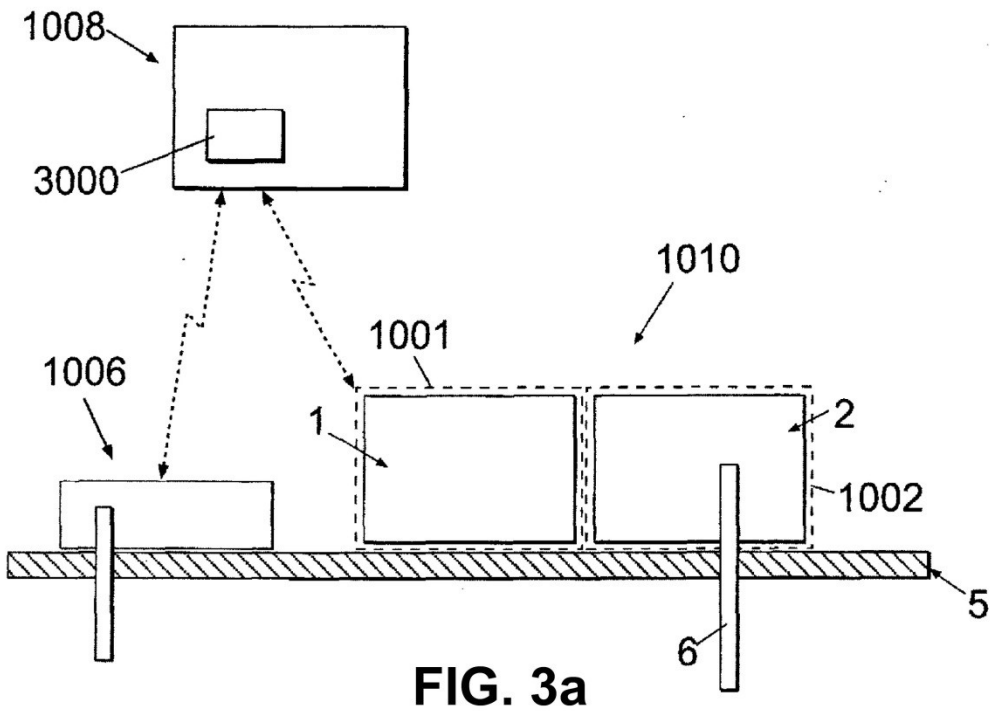


FIG. 2b



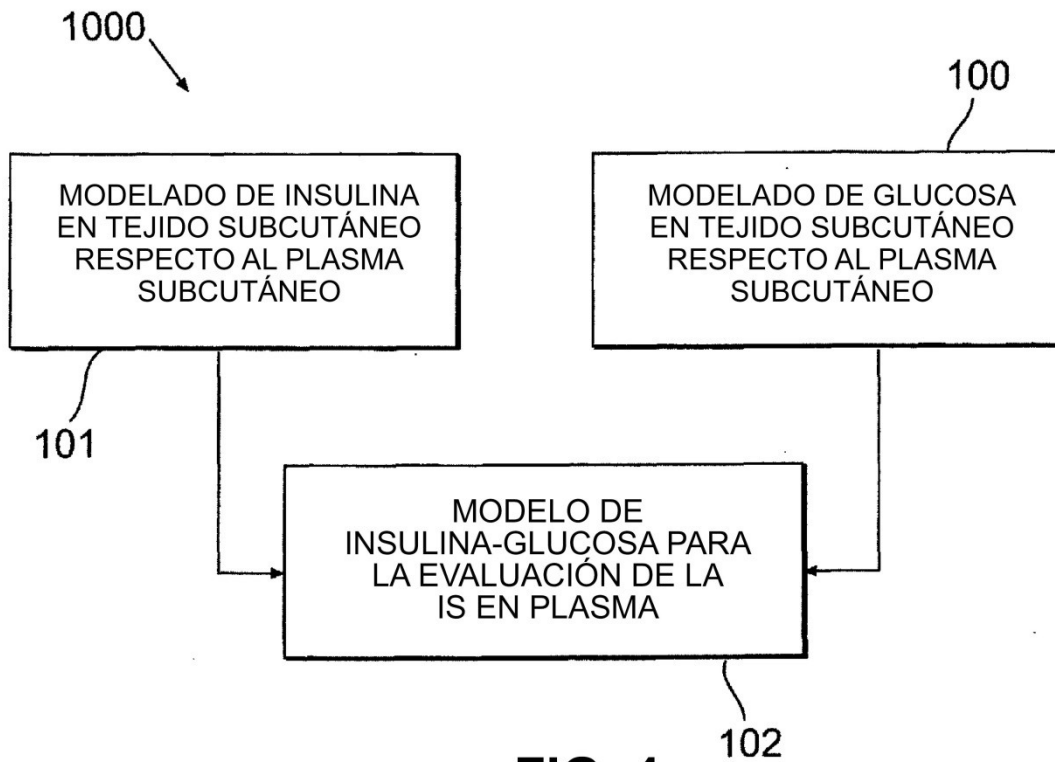


FIG. 4

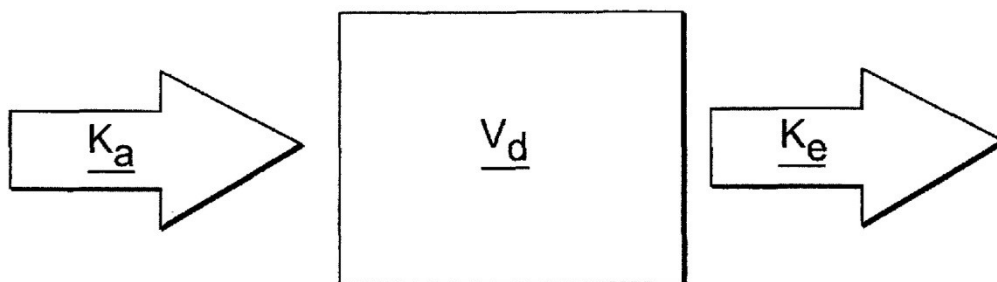


FIG. 5

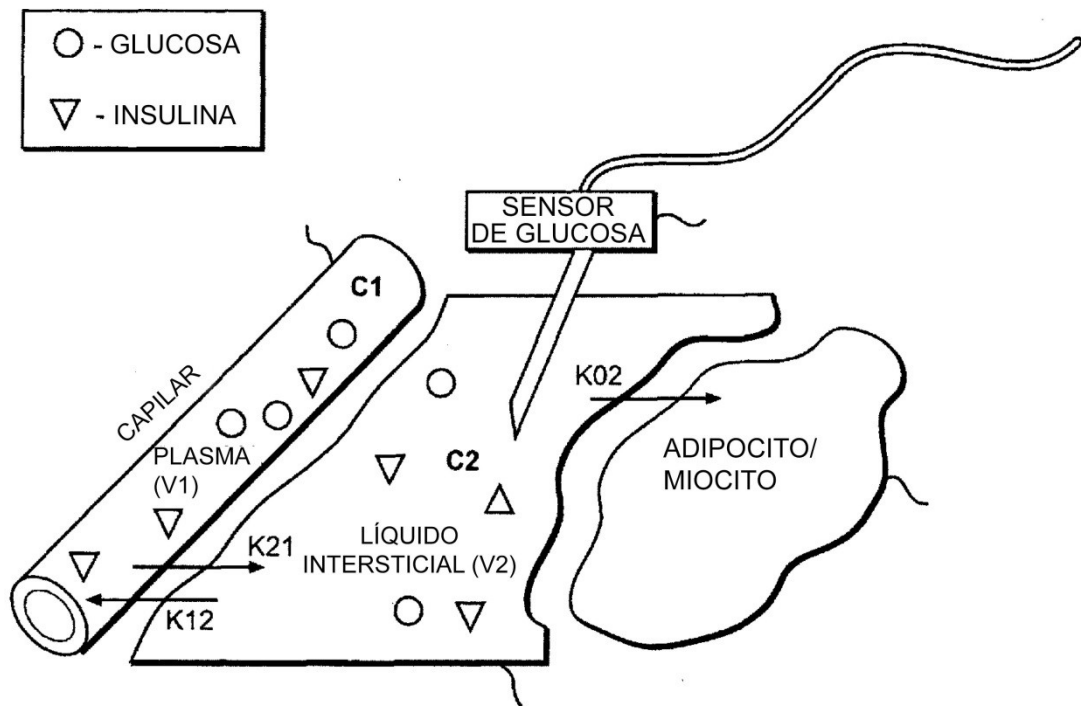


FIG. 6



