

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 356**

51 Int. Cl.:

A61B 5/145 (2006.01)

A61B 5/1495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2015 PCT/EP2015/066321**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16008997**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2015 E 15738641 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3169233**

54 Título: **Un procedimiento y un dispositivo para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente, y un producto de programa informático**

30 Prioridad:

17.07.2014 EP 14177540

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

08.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHMELZEISEN-REDEKER, GUENTHER y
SCHMITT, NIKOLAUS**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 753 356 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 procedimiento y un dispositivo para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente, y un producto de programa informático

La presente divulgación se refiere a un procedimiento y un sistema para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente, y un producto de programa informático.

Antecedentes

Los dispositivos médicos a menudo se usan como dispositivos de diagnóstico y/o dispositivos terapéuticos para diagnosticar y/o tratar afecciones médicas de pacientes. Por ejemplo, un glucosímetro se usa como un dispositivo de diagnóstico para medir los niveles de glucemia de pacientes que padecen diabetes. Una bomba de infusión de insulina se usa como un dispositivo terapéutico para administrar insulina a pacientes que padecen diabetes.

La diabetes *mellitus*, a menudo denominada diabetes, es una afección crónica en la que una persona tiene niveles elevados de glucosa que dan como resultado defectos en la capacidad del cuerpo de producir y/o usar insulina. Existen tres tipos principales de diabetes. La diabetes de tipo 1 puede ser autoinmunitaria, genética y/o ambiental y normalmente afecta a niños y adultos jóvenes. La diabetes de tipo 2 representa de un 90 a un 95 % de los casos de diabetes y está vinculada con la obesidad y la inactividad física. La diabetes gestacional es una forma de intolerancia a la glucosa diagnosticada durante el embarazo y normalmente desaparece espontáneamente después del parto.

La diabetes se trata principalmente controlando la glucemia. Este nivel es dinámico y complejo, y se ve afectada por múltiples factores, incluyendo la cantidad y el tipo de alimentos consumidos, y la cantidad de insulina (que media el transporte de glucosa a través de las membranas celulares) en la sangre. Los niveles de glucosa también son sensibles al ejercicio, el sueño, el estrés, el tabaquismo, los viajes, las enfermedades, la menstruación y otros factores psicológicos y de estilo de vida únicos para pacientes individuales. La naturaleza dinámica de la glucemia y la insulina, y todos los demás factores que afectan a la glucemia, a menudo requieren que una persona con diabetes pronostique los niveles de glucemia. Por lo tanto, el tratamiento en forma de insulina o medicamentos orales, o ambos, se puede programar para mantener los niveles de glucemia en un intervalo apropiado.

El control de la diabetes a menudo requiere mucho tiempo de los pacientes debido a la necesidad de obtener constantemente información de diagnóstico fiable, seguir el tratamiento prescrito y controlar el estilo de vida a diario. La información de diagnóstico, tal como la glucemia, típicamente se obtiene de una muestra de sangre capilar con un dispositivo de punción y a continuación se mide con un glucosímetro portátil. Los niveles de glucosa intersticial se pueden obtener a partir de un sensor de glucosa continua que se lleva en el cuerpo.

Un dispositivo portátil puede recibir información del paciente de varias fuentes diferentes, tales como una bomba de insulina, un monitor de glucosa continua, un programa informático, entrada del usuario, etc. Para utilizar esta información con precisión, el dispositivo portátil puede que tenga que calibrar la información recibida de estas fuentes. Por ejemplo, un dispositivo para el control de la diabetes portátil puede recibir, desde un monitor de glucosa continua, datos brutos que están relacionados con un nivel de glucosa de un paciente. Para hacer uso de estos datos brutos, el dispositivo para el control de la diabetes portátil puede que se tenga que calibrar para correlacionar los datos brutos recibidos con un nivel de glucemia medido del paciente. La precisión de esta calibración puede afectar a la atención y el tratamiento del paciente. En consecuencia, existe la necesidad de un procedimiento de calibrado de un dispositivo para el control de la diabetes portátil para determinar un nivel de glucosa estimada exacta de un paciente a partir de los datos recibidos de un monitor de glucosa continua.

Se ha propuesto una variedad de sensores electroquímicos implantables para detectar analitos específicos o composiciones en la sangre de un paciente. Por ejemplo, se proporcionan sensores de glucosa para su uso en la obtención de una indicación de los niveles de glucemia en un paciente. Dichas lecturas son útiles para monitorizar un tratamiento que típicamente incluye la administración regular de insulina. Las señales del sensor proporcionadas por el dispositivo sensor se procesan para determinar el nivel de glucosa real. En el documento EP 1 154 718 B1 se propone el uso de una regresión para correlacionar las señales del sensor que representan los datos de medición con el nivel de glucemia real.

El documento US 6.326,160 B1 divulga procedimientos, sistemas y dispositivos para medir la concentración de un analito diana presentado en un sistema biológico usando una serie de mediciones obtenidas de un sistema de monitorizar y un algoritmo de Mezcla de Expertos (MOE del inglés "Mixture of Experts"). Se divulga un procedimiento para medir la glucemia en un sujeto.

El documento WO 2012/084157 A1 se refiere a un procedimiento para calibrar un dispositivo para el control de la diabetes portátil basado en datos generados por un monitor de glucosa continua. El procedimiento puede incluir el muestreo de una corriente del monitor de glucosa continua en un intervalo de muestreo durante un periodo de tiempo para generar una pluralidad de muestras actuales para el periodo de tiempo. El procedimiento también puede incluir la determinación de una media, mediana y desviación estándar de la pluralidad de muestras actuales. El nivel de

glucemia del paciente se puede medir por primera vez y una ecuación de calibración que asocia la pluralidad de muestras actuales con el nivel de glucosa estimado del paciente basada en el nivel de glucemia medido y la pluralidad de muestras actuales se puede determinar cuando la desviación estándar es menor que un primer umbral y un valor absoluto de una diferencia entre la media y la mediana es menor que un segundo umbral.

5 A partir del documento US 2012/0191362 A1 se divulga un procedimiento para hacer funcionar equipos de medición para detectar un analito en líquido corporal por medio de un sensor de glucemia de medición continua. Se lleva a cabo un procedimiento de calibración para la calibración prospectiva del equipo de medición. Se detectan al menos tres puntos de calibración en el procedimiento de calibración, en el que cada punto de calibración comprende una señal de medición del equipo de medición y un valor de referencia de una medición de referencia asociada. Se establece una pluralidad de pendientes posibles entre los puntos de calibración. Al menos en un procedimiento de estimación robusto, se usa una formación de al menos una mediana para determinar una pendiente probable a partir de la pluralidad de pendientes posibles. Además, se lleva a cabo una medición. Durante la medición y el uso de la pendiente probable, se deduce una concentración del analito en el líquido corporal a partir de una señal de medición del equipo de medición y la pendiente probable.

20 El documento US 2007 / 0038053 A1 divulga un procedimiento para medir continuamente la concentración de analitos químicos diana presentes en un sistema biológico, y procesar señales específicas de analito para obtener un valor de medición que está muy correlacionado con la concentración del analito químico diana en el sistema biológico. Una señal de medición sin procesar se procesa en una etapa de conversión para eliminar o corregir la información de fondo presente en la señal. Una de esas señales de fondo es el fondo de referencia. El fondo de referencia interfiere en la medición del analito de interés. El fondo de referencia puede variar con el tiempo. Además, especies interferentes electroquímicamente activas y/o analitos residuales pueden estar presentes en el dispositivo, lo que interferirá adicionalmente en la medición del analito de interés.

25 Se ha considerado que la interferencia de fármacos puede enmascarar potencialmente una afección grave en el nivel de glucosa de un líquido corporal (Tang *et al.*: "Effects of Drugs on Glucose Measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer", *Clinical Chemistry*, 2000; 113, páginas 75-86).

30 El documento US 2013/0338628 A1 se refiere a un sistema que incluye un procesador y al menos una memoria configurada para proporcionar un determinante de respuesta. El determinante de respuesta puede recibir datos terapéuticos y de bienestar. Además, el determinante de respuesta puede determinar una respuesta basada en los datos terapéuticos y de bienestar recibidos. La respuesta puede representar una reacción a una sustancia integrada con un marcador de acontecimiento de ingestión. La respuesta determinada se puede proporcionar, por ejemplo, a un controlador de tratamiento.

El documento US 2013/0297222 A1 divulga procedimientos y aparatos que permiten estimar una concentración de analito a partir de una medición en presencia de compuestos que interfieren en la medición.

40 El documento US 2012/0191362 A1 divulga un procedimiento para hacer funcionar equipos de medición para detectar un analito en líquido corporal por medio de un sensor de glucemia de medición continua. Se lleva a cabo un procedimiento de calibración para la calibración prospectiva del equipo de medición.

45 El documento US 2014/0138261 A1 se refiere a procedimientos y sistemas para aplicar una pluralidad de tensiones de prueba a la tira reactiva y medir una corriente transitoria emitida resultante de una reacción electroquímica en una cámara de prueba de la tira reactiva de modo que se pueda determinar un valor interferente estimado de modo que dicho valor interferente se pueda usar para corregir las corrientes transitorias en puntos temporales específicos para una determinación de concentración de glucosa más exacta.

50 El documento US 2010/0292932 A1 se refiere a un procedimiento y un aparato para estimar las características de los materiales diana usando información de cambio cinético a lo largo del tiempo, al medir el resultado de una reacción química entre dos materiales, materiales diana y reactante, con un procedimiento óptico o electroquímico.

Sumario

55 Es un objetivo proporcionar un procedimiento y un sistema que proporcionen la determinación de un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente a partir de una señal continua de un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal de una manera eficaz y fiable.

60 Se proporciona un procedimiento y un sistema para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 7, respectivamente. Además, se proporciona un producto de programa informático de acuerdo con la reivindicación 8. Se divulgan avances ventajosos en las reivindicaciones dependientes.

65 De acuerdo con un aspecto, se proporciona un procedimiento para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente a partir de una señal continua de un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal en una unidad de procesamiento de datos. En la unidad de procesamiento de

datos se reciben datos de medición, representando los datos de medición una señal continua del sensor proporcionada por un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal en la unidad de procesamiento de datos. El elemento sensor de glucosa se puede configurar para su acceso subcutáneo, por ejemplo, una medición en el intersticio. Además, en la unidad de procesamiento de datos se reciben datos de calibración, representando los datos de calibración un nivel de señal cero dependiente del tiempo del elemento sensor de glucosa. Un nivel de glucosa de un líquido corporal se determina procesando al menos los datos de medición y los datos de calibración en la unidad de procesamiento de datos. En la etapa de procesamiento, los datos de calibración que representan el nivel de señal cero dependiente del tiempo se restan de la señal continua del sensor. Los datos de resultados indicativos del nivel de glucosa del líquido corporal se proporcionan a la unidad de procesamiento, que pueden ser independientes de una referencia de glucemia adicional.

De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un sistema para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente a partir de una señal continua de un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal. El sistema que comprende una unidad de procesamiento de datos configurada para recibir datos de medición que representan una señal continua del sensor proporcionados por un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal, recibe datos de calibración que representan un nivel de señal cero dependiente del tiempo del elemento sensor de glucosa, determina un nivel de glucosa continua de un líquido corporal procesando al menos los datos de medición y los datos de calibración en la unidad de procesamiento de datos, comprendiendo el procesamiento la resta del nivel de señal cero dependiente del tiempo de la señal continua del sensor, y proporciona datos de resultados indicativos del nivel de glucosa continua del líquido corporal en la unidad de procesamiento.

El nivel de señal cero del elemento sensor de glucosa que es diferente de un resultado cero (un resultado que es una señal cero, no detectable) es indicativa de una contribución de la señal de salida del sensor en respuesta a una sustancia distinta de la glucosa en el líquido corporal en investigación.

El líquido corporal en investigación puede ser, por ejemplo, uno de líquido intersticial, sangre y urea.

Recibir los datos de calibración comprende recibir datos de calibración que representan un nivel de señal cero que comprende una contribución de señal interferente indicativa de la presencia de al menos una sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa. El elemento sensor de glucosa responde a la presencia de la sustancia interferente (sustancia de interferencia) en el líquido corporal en investigación. En conclusión, con respecto a la señal eléctrica de salida del elemento sensor de glucosa hay una interferencia de señal que afecta al nivel de señal cero.

La contribución de señal interferente es una contribución de señal interferente dependiente del tiempo. Como alternativa, la contribución de señal interferente puede no depender del tiempo, lo que también puede denominarse contribución de señal interferente constante.

Recibir los datos de calibración puede comprender recibir datos de calibración que representan un ciclo cinético de descomposición de una sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa. El ciclo cinético de descomposición puede representar una contribución de señal interferente (adicional) con respecto a su dependencia temporal y/o su altura de señal dependiente del tiempo esperada a la salida del elemento sensor de glucosa.

Recibir los datos de calibración puede comprender recibir una entrada de inicio de acontecimiento indicativa de un tiempo de inicio de la presencia de la sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa. Junto con el ciclo cinético de descomposición de la sustancia interferente, esta información se puede usar para calibrar las señales del sensor recibidas del elemento sensor de glucosa.

En el procedimiento para determinar el nivel de glucosa, recibir los datos de calibración puede comprender la generación de una señal de aviso para la entrada de datos de calibración. Mediante la señal de aviso, se le puede solicitar al usuario que proporcione la entrada de los datos de calibración.

Generar la señal de aviso puede comprender recibir una entrada de selección de usuario. Por ejemplo, el usuario puede seleccionar la entrada de datos de calibración de algún medio de almacenamiento externo o interno.

La unidad de procesamiento se puede proporcionar en uno de un dispositivo para el control de la glucosa en líquido corporal portátil y un dispositivo de medición de la glucosa continua en líquido corporal. En algunos modos de realización, la unidad de procesamiento se puede proporcionar en uno de un dispositivo para el control de la glucemia portátil, un dispositivo de medición de la glucemia continua, un dispositivo para el control del líquido intersticial portátil y un dispositivo de medición de la glucosa continua en líquido intersticial.

Con respecto al sistema para determinar el nivel de glucosa de un líquido corporal de un paciente, los modos de realización descritos anteriormente con referencia al procedimiento se pueden aplicar en consecuencia.

De acuerdo con otro aspecto, no necesariamente para combinarse con el procedimiento o el sistema para determinar el nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente, se puede proporcionar un procedimiento para determinar una curva farmacocinética para una sustancia o composición activa en un líquido corporal a partir de una señal continua del sensor de un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal en una unidad de procesamiento de datos. En la unidad de procesamiento, en primer lugar se reciben datos de medición, representando los primeros datos de medición una señal continua del sensor proporcionada por un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal. El elemento sensor de glucosa se puede configurar para su acceso subcutáneo. El elemento sensor de glucosa se puede configurar para la medición de líquido intersticial o sangre. En la unidad de procesamiento de datos, se proporcionan datos adicionales, por ejemplo, segundos datos de medición, representando los datos adicionales una señal del sensor proporcionada a partir de una monitorización de glucosa en líquido corporal adicional diferente del dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal. La monitorización de glucosa en líquido corporal adicional también puede ser del tipo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal. Los primeros datos de medición y los datos adicionales se procesan para determinar una curva farmacocinética de una sustancia o composición activa que causa interferencia de señal dependiente del tiempo para los primeros datos de medición. Los datos adicionales no se ven interferidos por la contribución de señal de la sustancia activa. Por lo tanto, se puede determinar una curva farmacocinética a partir del procesamiento de los primeros datos de medición y los datos adicionales. Si los primeros datos de medición y los datos adicionales representan el mismo nivel de glucosa de un paciente, pero se miden independientemente, la curva farmacocinética se puede determinar simplemente restando los datos adicionales de los primeros datos de medición. Sorprendentemente, las mediciones para determinar el nivel de glucosa en líquido corporal se pueden usar para determinar el comportamiento cinético de una sustancia o composición activa en el líquido corporal.

En general, el procedimiento también se puede realizar usando datos medidos de un elemento sensor que proporciona señales indicativas de otro analito, tal como lactato, presente en el líquido corporal en investigación. El líquido corporal puede ser, por ejemplo, uno de líquido intersticial, sangre y urea. Es necesario analizar al menos dos fuentes independientes de datos (por ejemplo, medición con el componente activo presente y medición sin presencia del componente activo). Una o más etapas del procedimiento se pueden combinar con el procedimiento o el sistema para determinar el nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente proporcionado en la presente divulgación. También se pueden combinar una o más etapas del procedimiento o el sistema para determinar el nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente con el procedimiento para determinar una curva farmacocinética para una sustancia o composición activa en un líquido corporal.

Los datos usados en el procedimiento para determinar la curva farmacocinética de una sustancia o composición activa en un líquido corporal a partir de la señal continua del sensor del elemento sensor de glucosa del dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal, al menos en parte, se pueden tomar de un procedimiento de calibración realizado para el dispositivo. Se pueden aplicar diferentes procedimientos de calibración, por ejemplo, comparando la calibración con una desplazamiento constante y la calibración con un desplazamiento calibrado.

40 Descripción de modos de realización

A continuación, se describen modos de realización, a modo de ejemplo, con referencia a las figuras. En las figuras muestran:

- 45 la fig. 1 una representación esquemática de un paciente y un facultativo a cargo,
- la fig. 2 una representación esquemática de un paciente con un monitor de glucosa continua (GMC), una bomba de infusión de insulina ambulatoria permanente, una bomba de infusión de insulina ambulatoria no permanente y controlador de la diabetes,
- 50 la fig. 3 una representación esquemática de un sistema de tratamiento de la diabetes,
- la fig. 4 un diagrama de bloques funcional de un controlador de la diabetes,
- 55 la fig. 5 un diagrama de bloques funcional de un líquido corporal con glucosa continua,
- la fig. 6 un diagrama de bloques de un procedimiento para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente a partir de señales de sensor medidas continuamente de un elemento sensor de glucosa, y
- 60 la fig. 7 representación gráfica de curvas dependientes del tiempo y
- la fig. 8 un diagrama de bloques de un procedimiento para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente a partir de señales de sensor medidas continuamente de un elemento sensor de glucosa.
- 65 En referencia ahora a la fig. 1, una persona 100 con diabetes y un profesional sanitario 101 se muestran en un entorno clínico. Las personas con diabetes incluyen personas con síndrome metabólico, prediabetes, diabéticos de tipo 1,

diabéticos de tipo 2 y diabéticos gestacionales y se denominan conjuntamente pacientes. Los profesionales sanitarios para la diabetes son diversos e incluyen enfermeras, enfermeras facultativas, médicos y endocrinólogos, y se denominan conjuntamente facultativos.

5 Durante una consulta sanitaria, el paciente 100 típicamente comparte con el facultativo 101 una diversidad de datos que incluyen mediciones de glucemia, datos del monitor de glucosa continua, cantidades de insulina infundidas, cantidades de alimentos y bebidas consumidas, horarios de ejercicio y otra información de estilo de vida. El facultativo 101 puede obtener datos adicionales del paciente que incluyen mediciones de HbA1C, niveles de colesterol, triglicéridos, presión arterial y peso del paciente 100. Los datos del paciente se pueden registrar de forma manual o
10 electrónica en un dispositivo para el control de la diabetes portátil 102, un programa informático de análisis de la diabetes ejecutado en un ordenador personal (PC) 106 y/o un sitio web de análisis de la diabetes (no mostrado). El facultativo 101 puede analizar los datos del paciente de forma manual o electrónica usando el programa informático de análisis de la diabetes y/o el sitio web de análisis de la diabetes. Después de analizar los datos del paciente y revisar la adherencia del paciente 100 al tratamiento prescrito previamente, el facultativo 101 puede decidir si modifica
15 el tratamiento para el paciente 100.

En referencia ahora a la fig. 2, el paciente 100 puede usar un monitor de glucosa continua (GMC) 200, una bomba de infusión de insulina ambulatoria permanente 201 o una bomba de infusión de insulina ambulatoria no permanente 202 (conjuntamente, bomba de insulina 201 o 202), y el dispositivo para el control de la diabetes portátil 102 (a continuación en el presente documento el controlador de la diabetes 102). El GMC 200 usa un sensor subcutáneo para detectar y monitorizar la cantidad de glucosa en el líquido subcutáneo del paciente 100 y comunica las lecturas correspondientes al dispositivo para el control de la diabetes portátil 102.
20

El controlador de la diabetes 102 realiza diversas tareas, incluyendo medir y registrar los niveles de glucemia, determinar una cantidad de insulina que se administrará al paciente 100 por medio de la bomba de insulina 201 o 202, recibir datos del paciente por medio de una interfaz de usuario, archivar los datos del paciente, etc. El controlador de la diabetes 102 recibe periódicamente lecturas del GMC 200 que indican un nivel de glucosa en el líquido subcutáneo del paciente 100. El controlador de la diabetes 102 transmite instrucciones a la bomba de insulina 201 o 202, que suministra insulina al paciente 100. La insulina se puede suministrar en forma de una dosis rápida, que aumenta la cantidad de insulina en la sangre del paciente 100 en una cantidad predeterminada. Adicionalmente, la insulina se puede suministrar de manera programada en forma de una dosis basal, que mantiene un nivel predeterminado de insulina en la sangre del paciente 100.
25

En referencia ahora a la fig. 3, un sistema de control de la diabetes 300 usado por el paciente 100 y el facultativo 101 incluye uno o más de los siguientes dispositivos: el controlador de la diabetes 102, el monitor de glucosa continua (GMC) 200, la bomba de insulina 201 o 202, un dispositivo móvil 301, el programa informático de análisis de la diabetes en el PC 103 y otros dispositivos de asistencia médica 302. El controlador de la diabetes 102 está configurado como un sistema central y se comunica con los dispositivos del sistema de control de la diabetes 300. De forma alternativa, la bomba de insulina 202 o el dispositivo móvil 301 pueden servir como sistema central. La comunicación entre los diversos dispositivos en el sistema de control de la diabetes 300 se puede realizar usando interfaces inalámbricas (por ejemplo, Bluetooth) y/o interfaces por cable (por ejemplo, USB). Los protocolos de comunicación usados por estos dispositivos pueden incluir protocolos que cumplan con la norma IEEE 11073 que se amplían usando las pautas proporcionadas por las Directrices de diseño de Continua.RTM Health Alliance. Además, los sistemas de registros de asistencia médica como Microsoft.RTM. HealthVault.TM. y Google.TM. Health pueden usarlos el paciente 100 y el facultativo 101 para intercambiar información.
35

El controlador de la diabetes 102 puede recibir lecturas de glucosa de una o más fuentes (por ejemplo, del GMC 200). El GMC 200 mide continuamente el nivel de glucosa del paciente 100. El GMC 200 comunica periódicamente el nivel de glucosa al controlador de la diabetes 102. El controlador de la diabetes 102 y el GMC 200 se comunican de forma inalámbrica mediante un protocolo inalámbrico patentado.
40

Además, el controlador de la diabetes 102 incluye un glucosímetro (GM) y un puerto que se comunica con el GM (ambos no mostrados). El puerto puede recibir una tira reactiva de medición de la glucemia 303. El paciente 100 deposita una muestra de sangre u otro líquido corporal en la tira reactiva de medición de la glucemia 303. El GM analiza la muestra y mide el nivel de glucemia en la muestra. El nivel de glucemia medido a partir de la muestra y/o la glucemia leída por el GMC 200 se pueden usar para determinar la cantidad de insulina que se administrará al paciente 100.
45

El controlador de la diabetes 102 se comunica con la bomba de insulina 201 o 202. La bomba de insulina 201 o 202 se puede configurar para recibir instrucciones del controlador de la diabetes 102 para suministrar una cantidad predeterminada de insulina al paciente 100. Adicionalmente, la bomba de insulina 201 o 202 puede recibir otra información que incluye horarios de comidas y/o ejercicios del paciente 100. La bomba de insulina 201 o 202 puede determinar la cantidad de insulina a administrar basada en la información adicional.
50

La bomba de insulina 201 o 202 también puede comunicar datos al controlador de la diabetes 102. Los datos pueden incluir cantidades de insulina suministradas al paciente 100, tiempos de suministro correspondientes y estado de la
55

bomba. El controlador de la diabetes 102 y la bomba de insulina 201 o 202 se pueden comunicar usando un protocolo de comunicación inalámbrico tal como Bluetooth. También se pueden usar otros protocolos de comunicación inalámbrica o por cable.

5 Además, el controlador de la diabetes 102 se puede comunicar con otros dispositivos de asistencia médica 302. Por ejemplo, los otros dispositivos de asistencia médica 302 pueden incluir un esfigmomanómetro, una báscula, un podómetro, un pulsioxímetro de pulpejo, un termómetro, etc. Los otros dispositivos de asistencia médica 302 obtienen y comunican información personal de la salud del paciente 100 al controlador de la diabetes 102 a través de interfaces inalámbricas, de USB u otras. Los otros dispositivos de asistencia médica 302 usan protocolos de comunicación que
10 cumplen con ISO/IEEE 11073 ampliados usando las pautas de Continua.RTM. Health Alliance. El controlador de la diabetes 102 se puede comunicar con los otros dispositivos de asistencia médica 302 usando interfaces que incluyen Bluetooth, USB, etc. Además, los dispositivos del sistema de control de la diabetes 300 se pueden comunicar entre sí por medio del controlador de la diabetes 102.

15 El controlador de la diabetes 102 se puede comunicar con el PC 103 usando Bluetooth, USB u otras interfaces. Un programa informático de control de la diabetes que se ejecuta en el PC 103 incluye un analizador-configurador que almacena información de configuración de los dispositivos del sistema de control de la diabetes 300. El configurador tiene una base de datos para almacenar información de configuración del controlador de la diabetes 102 y los otros dispositivos. El configurador se puede comunicarse con los usuarios a través una web estándar o pantallas de
20 ordenador en aplicaciones que no son de web. El configurador transmite configuraciones aprobadas por el usuario a los dispositivos del sistema de control de la diabetes 300. El analizador recupera datos del controlador de la diabetes 102, almacena los datos en una base de datos y genera resultados de análisis a través de páginas web estándar o pantallas de ordenador en aplicaciones que no se basan en la web.

25 El controlador de la diabetes 102 se puede comunicar con el dispositivo móvil 301 usando Bluetooth. El dispositivo móvil 301 puede incluir un teléfono móvil, una PDA o un buscapersonas. El controlador de la diabetes 102 puede enviar mensajes a una red externa a través del dispositivo móvil 301. El dispositivo móvil 301 puede transmitir mensajes a la red externa basándose en las solicitudes recibidas del controlador de la diabetes 102.

30 En algunos modos de realización, el GMC 200 mide el nivel de glucosa en el líquido intersticial del paciente 100 mediante muestreo de una corriente. El nivel de glucosa en el líquido intersticial y, por lo tanto, la corriente muestreada, está relacionada con el nivel de glucosa del paciente 100. Para estimar con exactitud el nivel de glucosa del paciente 100 basándose en el nivel de glucosa en el líquido intersticial medido por el GMC 200, el controlador de la diabetes 102 se puede calibrar periódicamente.

35 El controlador de la diabetes 102 se puede calibrar determinando una ecuación de calibración basada en al menos una muestra de corriente y al menos una medición de glucemia. Se puede suponer que la corriente muestreada por el GMC 200 y el nivel de glucemia del paciente 100 tienen una relación lineal dentro de una región de medición normal de aproximadamente 40 a 400 miligramos por decilitro. Basándose en esta supuesta relación lineal, la ecuación de
40 calibración puede ser una ecuación lineal que asocia una o más muestras de corriente con un nivel de glucosa estimada del paciente. Después de la calibración, el controlador de la diabetes 102 puede determinar un nivel de glucosa estimada del paciente 100 basándose en la ecuación de calibración y la corriente muestreada por el GMC 200.

45 En referencia ahora a la fig. 4, un ejemplo de controlador de la diabetes 102 incluye un módulo 400 de medición de la glucemia (GM), un módulo de comunicación 401, un módulo de interfaz de usuario 402, interfaces de usuario 403, un módulo de procesamiento 404, memoria 405 y un módulo de alimentación 406. El módulo de interfaz de usuario 402 y el módulo de procesamiento 404 se pueden implementar mediante un módulo de procesamiento de aplicaciones 407. El módulo GM 400 incluye un instrumento de medición de glucemia que analiza muestras proporcionadas por el
50 paciente 100 en la tira reactiva de medición de la glucemia 303 y que mide la cantidad de glucosa en sangre en las muestras. El módulo de comunicación 401 puede incluir múltiples radios que se comunican con diferentes dispositivos del sistema de control de la diabetes 300. El módulo de interfaz de usuario 402 conecta el controlador de la diabetes 102 a diversas interfaces de usuario 403 que el paciente 100 puede usar para interactuar con el controlador de la diabetes 102. Por ejemplo, las interfaces de usuario 403 pueden incluir teclas, interruptores, una pantalla, un altavoz,
55 un micrófono, un puerto seguro de tarjeta digital (SD) y/o un puerto USB (todos no mostrados).

El módulo de procesamiento 404 procesa los datos recibidos desde el módulo GM 400, el módulo de comunicación 401 y el módulo de interfaz de usuario 402. El módulo de procesamiento 404 usa la memoria 405 para procesar y almacenar datos. La memoria 405 puede incluir memoria volátil y no volátil. El módulo de procesamiento 404 emite
60 datos a y recibe datos de las interfaces de usuario 403 por medio del módulo de interfaz de usuario 402. El módulo de procesamiento 404 emite datos a y recibe datos de los dispositivos del sistema de control de la diabetes 300 por medio del módulo de comunicación 401. El módulo de alimentación 406 suministra energía a los componentes del controlador de la diabetes 102. El módulo de alimentación 406 puede incluir una batería recargable u otra fuente de energía. La batería se puede recargar, por ejemplo, usando un adaptador que se enchufa a una toma de corriente y/o por medio
65 de un puerto USB en el controlador de la diabetes 102.

En referencia ahora a la fig. 5, un ejemplo de monitor de glucosa continua (GMC) 200 incluye un sensor 500, un módulo de comunicación 501, un módulo de procesamiento 502, memoria 503 y un módulo de alimentación 504. El sensor 500 puede controlar una afección del paciente 100 que está relacionada con el nivel de glucosa del paciente 100. Por ejemplo, el sensor 500, solo o en combinación con el módulo de procesamiento 502, puede muestrear periódicamente un valor de corriente que corresponde con el nivel de glucosa en el líquido intersticial del paciente 100. El módulo de comunicación 501 puede incluir uno o más radios que se comunican con diferentes dispositivos del sistema de control de la diabetes 300.

El módulo de procesamiento 502 procesa los datos recibidos del sensor 500 y el módulo de comunicación 501. El módulo de procesamiento 502 usa la memoria 503 para procesar y almacenar datos. La memoria 503 puede incluir memoria volátil y no volátil. El módulo de procesamiento 502 emite datos a y recibe datos de los dispositivos (por ejemplo, el controlador de la diabetes 102) del sistema de control de la diabetes 300 por medio del módulo de comunicación 501. El módulo de alimentación 504 suministra energía a los componentes del GMC 200. En algunos modos de realización, el módulo de alimentación 504 incluye una batería u otra fuente de energía. La fuente de energía puede incluir una batería que se puede recargar, por ejemplo, usando un adaptador que se conecta a una toma de corriente.

En referencia a la fig. 6, se ilustra un ejemplo de procedimiento 600 para determinar un nivel de glucosa continua en líquido corporal de un paciente. El procedimiento 600 comienza en la etapa 601, donde en una unidad de procesamiento de datos se reciben datos de medición. La unidad de procesamiento de datos, por ejemplo, se puede proporcionar en el dispositivo para el control de la diabetes portátil 102 o en el monitor de glucosa continua 200. El módulo de procesamiento 404 o 502 se puede proporcionar con la unidad de procesamiento de datos. Los datos de medición recibidos son indicativos de una señal continua del sensor proporcionada por un elemento sensor de glucosa tal como el sensor 500.

En la etapa 602, los datos de calibración se reciben en la unidad de procesamiento de datos, representando los datos de calibración un nivel de señal cero dependiente del tiempo del elemento sensor de glucosa usada para detectar la señal continua del sensor. El nivel de señal cero del elemento sensor de glucosa es diferente de un resultado cero (un resultado que en realidad es una señal cero, no detectable) y puede ser indicativa de una contribución de la señal de salida del sensor en respuesta a una o más sustancias activas distintas a la glucosa en el líquido corporal (sangre) en investigación. En la etapa 603, se determina el nivel de glucemia continua procesando al menos los datos de medición y los datos de calibración en la unidad de procesamiento de datos, comprendiendo dicho procesamiento la resta del nivel de señal cero de la señal continua del sensor proporcionada por el elemento sensor de glucosa. Las contribuciones de la señal del sensor causadas por cualquier sustancia diferente de glucosa se eliminan después de ello. Dicho procesamiento de señal se puede considerar como (parte de) una calibración.

Los datos de calibración pueden representar un nivel de señal cero que comprende una contribución de señal interferente indicativa de la presencia de al menos una sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa. Por ejemplo, el paciente puede haber tomado ácido acetilsalicílico, cuya descomposición dependiente del tiempo puede causar la contribución de la señal del sensor dependiente del tiempo. La información sobre la dependencia temporal de la descomposición de ácido acetilsalicílico, por ejemplo, se puede obtener de C. Bogentoft, *et al.*: Influence of Food on the Absorption of Acetylsalicylic Acid from Enteric-Coated Dosage Forms, *Europ. J. clin. Pharmacol.* 14, 351-355 (1978).

El elemento sensor de glucosa responde a la presencia de la sustancia interferente (sustancia de interferencia) en el líquido corporal en investigación, por ejemplo, sangre o líquido intersticial. En conclusión, con respecto a la señal eléctrica de salida del elemento sensor de glucosa hay una interferencia de señal que afecta al nivel de señal cero.

Con el propósito de explicación adicional, las fig. 7a a 7d muestran curvas de señal dependientes del tiempo derivadas de una simulación. En referencia a la fig. 7a, se muestra una señal continua del sensor dependiente del tiempo que representa una señal de un sensor de glucosa, por ejemplo, una señal de corriente, para la que se inició una interferencia de señal a un tiempo de 2800 min. La dependencia temporal simulada de la señal interferente se muestra en la fig. 7b.

En la fig. 7c, la curva A representa un nivel de glucosa continua sin corrección derivado de la curva de señal del sensor de la fig. 7a. La curva B representa el nivel de glucosa continua corregida derivado de restar la señal interferente. Finalmente, la fig. 7d muestra la diferencia entre la curva A y B en la fig. 7c. Dicha curva representa un ciclo farmacocinético de la composición interferente en el líquido corporal en investigación. Dentro del nivel de ruido del elemento sensor por el que se detectan las señales, la fig. 7d se parece a la curva de la fig. 7b.

En referencia a la fig. 8, se ilustra un ejemplo de procedimiento 800 para determinar una curva farmacocinética para una sustancia o composición activa en un líquido corporal a partir de una señal continua del sensor de un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal en una unidad de procesamiento de datos. El procedimiento 800 comienza en la etapa 801 donde, en la unidad de procesamiento, en primer lugar se reciben datos de medición, representando los primeros datos de medición una señal continua del sensor proporcionada por un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en

5 líquido corporal. El elemento sensor de glucosa se puede configurar para su acceso subcutáneo. La unidad de procesamiento de datos, por ejemplo, se puede proporcionar en el dispositivo para el control de la diabetes portátil 102 o en el monitor de glucosa continua 200. El módulo de procesamiento 404 o 502 se puede proporcionar con la unidad de procesamiento de datos. Los datos de medición recibidos son indicativos de una señal continua del sensor proporcionada por un elemento sensor de glucosa tal como el sensor 500.

10 En la etapa 802, en la unidad de procesamiento de datos, se proporcionan segundos datos de medición, representando los segundos datos de medición una señal del sensor proporcionada a partir de una monitorización de glucosa en líquido corporal adicional diferente del dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal. La monitorización de glucosa en líquido corporal adicional también puede ser del tipo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal. Los primeros y segundos datos de medición se procesan para determinar una curva farmacocinética de una sustancia o composición activa que causa interferencia de señal dependiente del tiempo para los primeros datos de medición. Los segundos datos de medición no se ven interferidos por la contribución de señal de la sustancia activa. Por lo tanto, se puede determinar una curva farmacocinética a partir del procesamiento de los primeros y segundos datos de medición (etapa 803). Si los primeros y segundos datos de medición representan el mismo nivel de glucosa de un paciente, pero se miden independientemente, la curva farmacocinética se puede determinar simplemente restando los segundos datos de medición de los primeros datos de medición. Sorprendentemente, las mediciones para determinar el nivel de glucosa en líquido corporal se pueden usar para determinar el comportamiento cinético de una sustancia o composición activa en el líquido corporal.

20 En general, el procedimiento 800 también se puede realizar usando datos medidos de un elemento sensor que proporciona señales indicativas de otro analito, tal como lactato, presente en el líquido corporal en investigación. El líquido corporal puede ser diferente de la sangre, por ejemplo, urea o líquido intersticial. Es necesario analizar al menos dos mediciones independientes (medición con el componente activo presente; medición sin presencia del componente activo). Una o más etapas del procedimiento 800 se pueden combinar con el procedimiento 600 o el sistema para determinar el nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente proporcionado en la presente divulgación. También se pueden combinar una o más etapas del procedimiento 600 o el sistema para determinar el nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente con el procedimiento 800 para determinar la curva farmacocinética para una sustancia o composición activa en un líquido corporal.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente a partir de una señal continua de un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal en una unidad de procesamiento de datos, que comprende:
- 10 - recibir datos de medición que representan una señal continua del sensor proporcionada por un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal en la unidad de procesamiento de datos,
- 15 - recibir datos de calibración que representan un nivel de señal cero dependiente del tiempo del elemento sensor de glucosa en la unidad de procesamiento de datos,
- 20 - determinar un nivel de glucosa en líquido corporal procesando al menos los datos de medición y los datos de calibración en la unidad de procesamiento de datos, comprendiendo el procesamiento la resta del nivel de señal cero dependiente del tiempo de la señal continua del sensor, y
- 25 - proporcionar datos de resultados indicativos del nivel de glucosa continua en líquido corporal en la unidad de procesamiento, caracterizado por que recibir los datos de calibración comprende recibir datos de calibración que representan un nivel de señal cero dependiente del tiempo que comprende contribuciones de señal interferente dependiente del tiempo que representan una presencia de una sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa en líquido corporal, en el que la sustancia interferente es una sustancia diferente de glucosa y el elemento sensor es sensible a la sustancia interferente en el líquido corporal.
- 30 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que recibir los datos de calibración comprende recibir datos de calibración que representan un ciclo cinético de descomposición de una sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa en líquido corporal.
- 35 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que recibir los datos de calibración comprende recibir una entrada de inicio de acontecimiento indicativa de un tiempo de inicio de la presencia de la sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa en líquido corporal.
- 40 4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que recibir los datos de calibración comprende generar una señal de aviso para la entrada de datos de calibración.
- 45 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que generar la señal de aviso comprende recibir una entrada de selección de usuario.
- 50 6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que la unidad de procesamiento se proporciona en uno de un dispositivo para el control de la glucosa en líquido corporal portátil y un dispositivo de medición de la glucosa continua en líquido corporal.
- 55 7. Un sistema para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente a partir de una señal continua de un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal, comprendiendo el sistema una unidad de procesamiento de datos, configurada para:
- 60 - recibir datos de medición que representan una señal continua del sensor proporcionada por un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal,
- 65 - recibir datos de calibración que representan un nivel de señal cero dependiente del tiempo del elemento sensor de glucosa,
- determinar un nivel de glucosa en líquido corporal procesando al menos los datos de medición y los datos de calibración en la unidad de procesamiento de datos, comprendiendo el procesamiento la resta del nivel de señal cero dependiente del tiempo de la señal continua del sensor, y
- proporcionar datos de resultados indicativos del nivel de glucosa en líquido corporal en la unidad de procesamiento, caracterizado por que recibir los datos de calibración comprende recibir datos de calibración que representan un nivel de señal cero dependiente del tiempo que comprende contribuciones de señal interferida dependiente del tiempo que representan una presencia de una sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa en líquido corporal, en el que la sustancia interferente es una sustancia diferente de glucosa y el elemento sensor es sensible a la sustancia interferente en el líquido corporal.

8. Un producto de programa informático para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal de un paciente a partir de una señal continua de un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal en una unidad de procesamiento de datos, que comprende:

- 5 - medio registrado en un soporte electrónico de datos para recibir datos de medición que representan una señal continua del sensor proporcionada por un elemento sensor de glucosa de un dispositivo de monitorización de glucosa continua en líquido corporal en la unidad de procesamiento de datos,
- 10 - medio registrado en el soporte electrónico de datos para recibir datos de calibración que representan un nivel de señal cero dependiente del tiempo del elemento sensor de glucosa en la unidad de procesamiento de datos,
- 15 - medio registrado en el soporte electrónico de datos para determinar un nivel de glucosa en líquido corporal procesando al menos los datos de medición y los datos de calibración en la unidad de procesamiento de datos, comprendiendo el procesamiento la resta del nivel de señal cero dependiente del tiempo de la señal continua del sensor, y
- medio registrado en el soporte electrónico de datos para proporcionar datos de resultados indicativos del nivel de glucosa continua en líquido corporal en la unidad de procesamiento,
- 20 caracterizado por que recibir los datos de calibración comprende recibir datos de calibración que representan un nivel de señal cero dependiente del tiempo que comprende contribuciones de señal interferente dependiente del tiempo que representan una presencia de una sustancia interferente en el líquido corporal para el que se determina el nivel de glucosa en líquido corporal, en el que la sustancia interferente es una sustancia diferente de glucosa y el elemento sensor es sensible a la sustancia interferente en el líquido corporal.
- 25

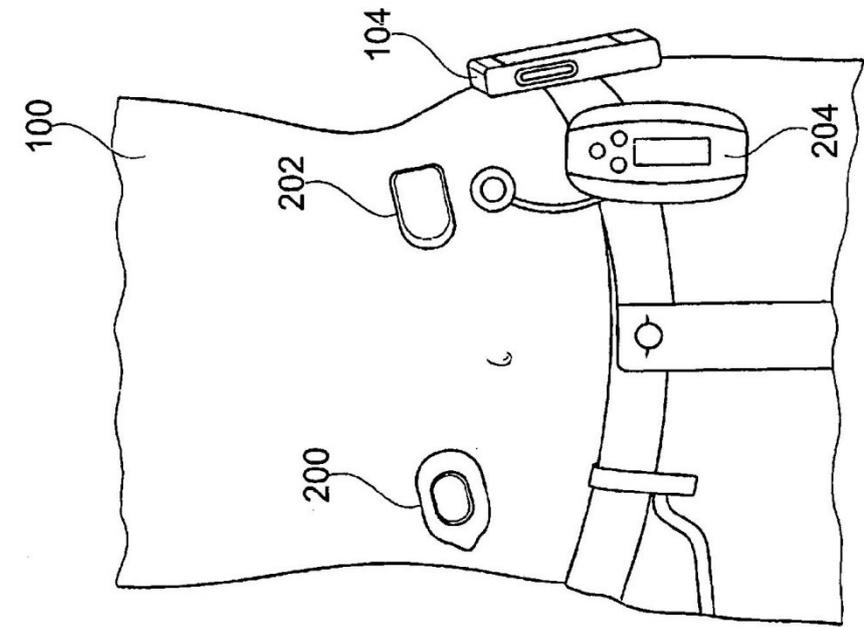


Fig. 2

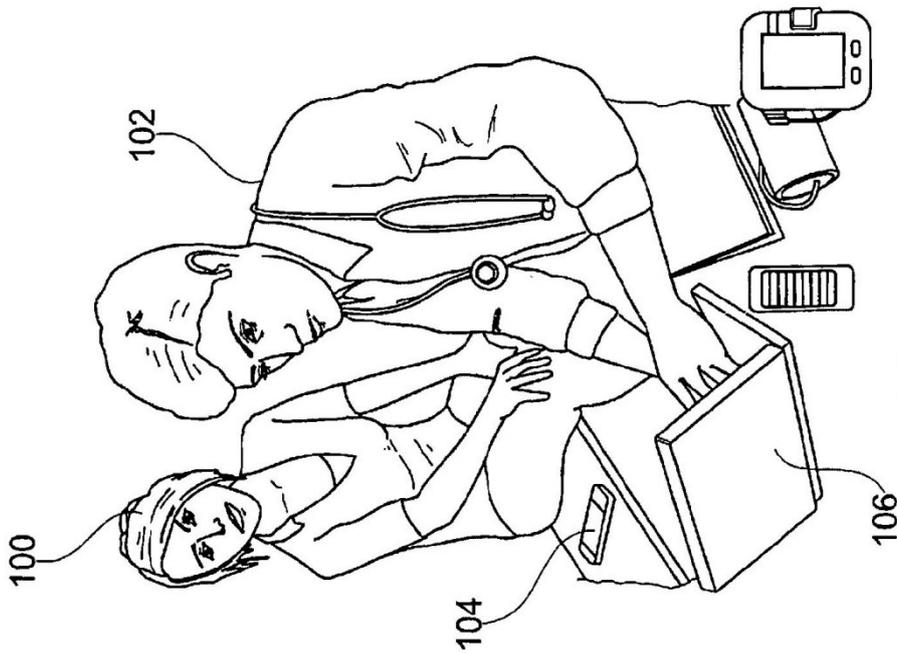


Fig. 1

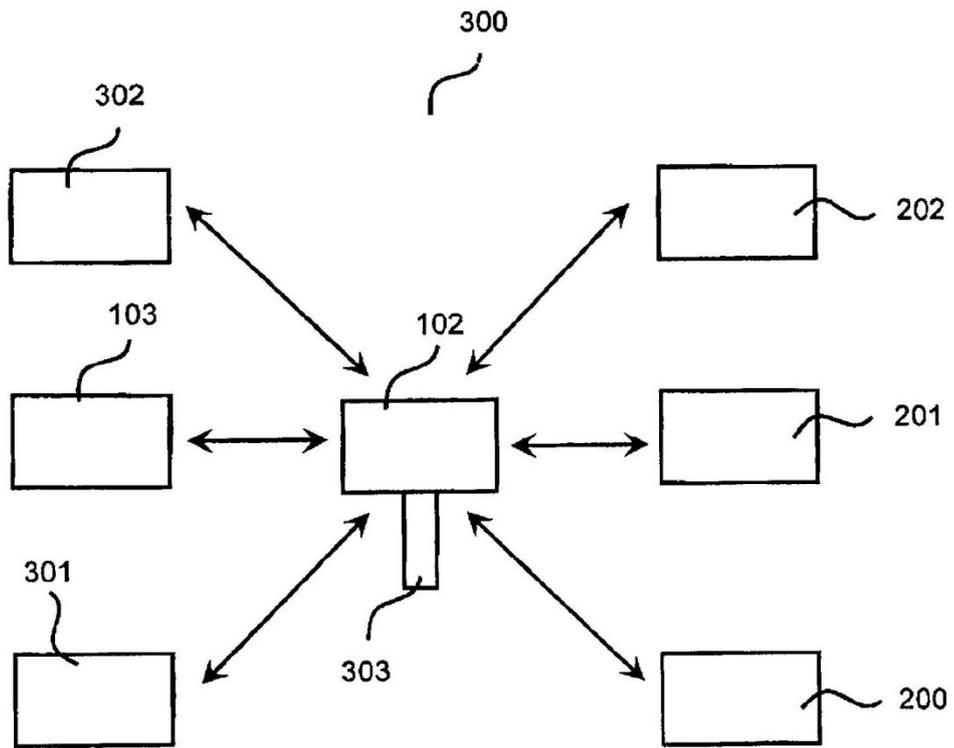


Fig. 3

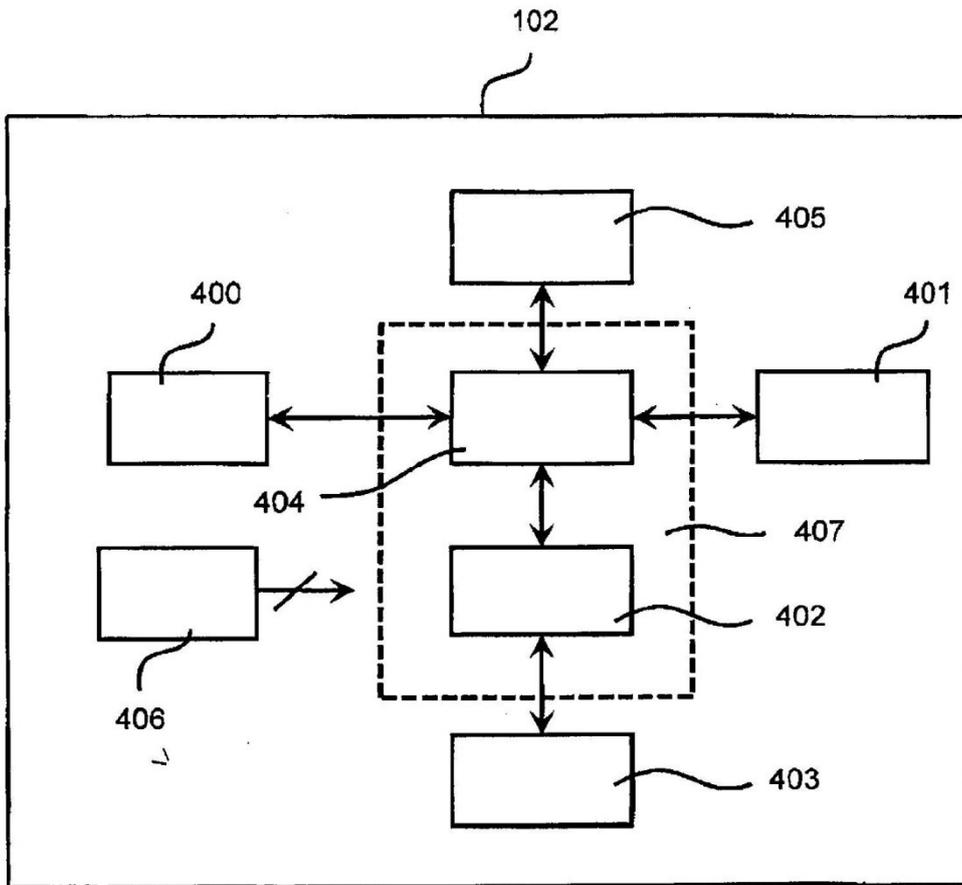


Fig. 4

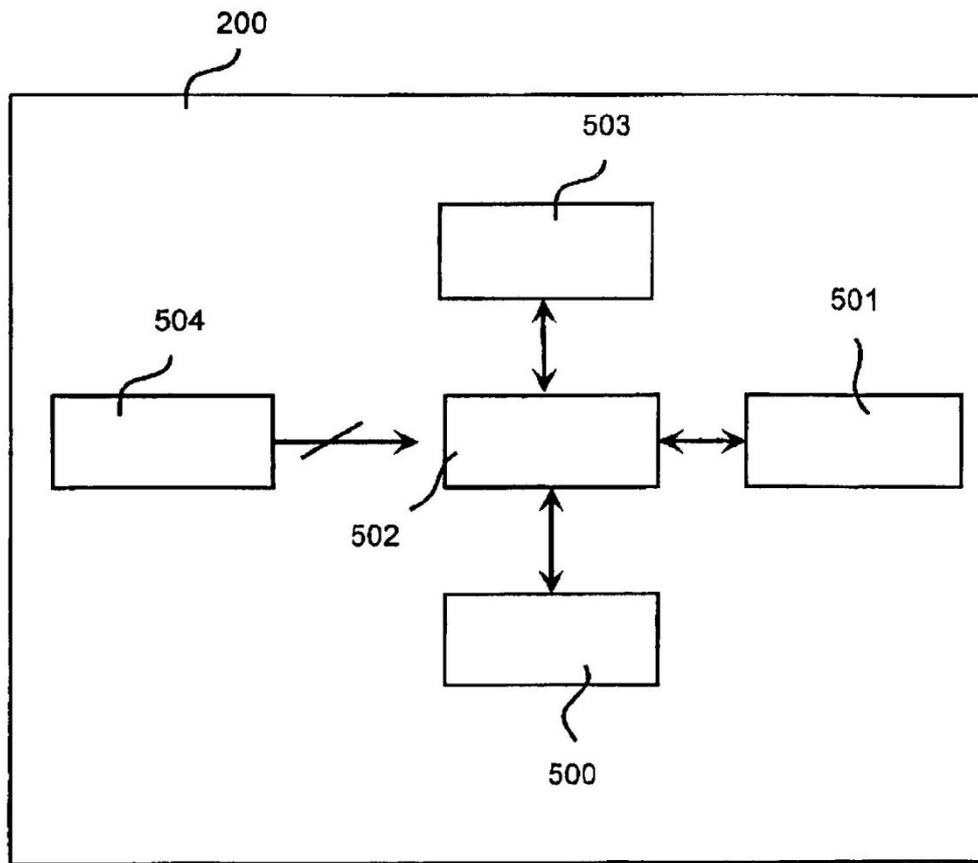


Fig. 5

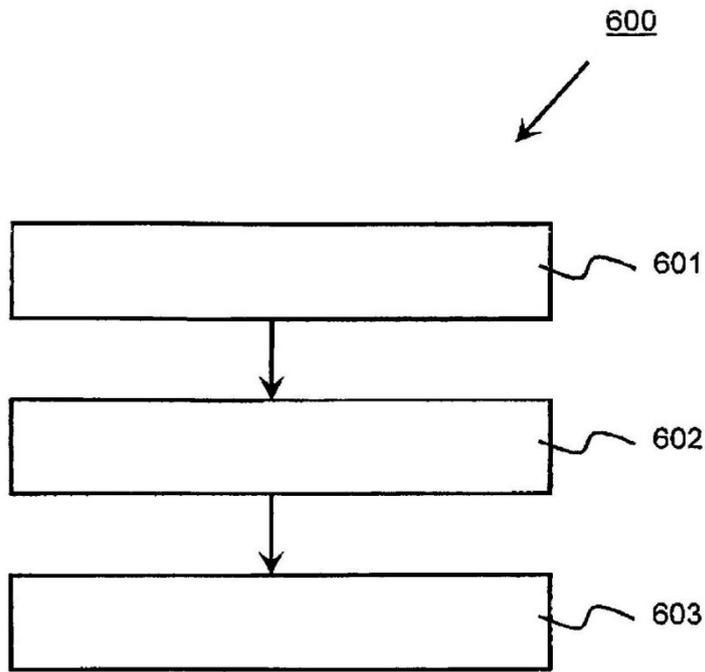


Fig. 6

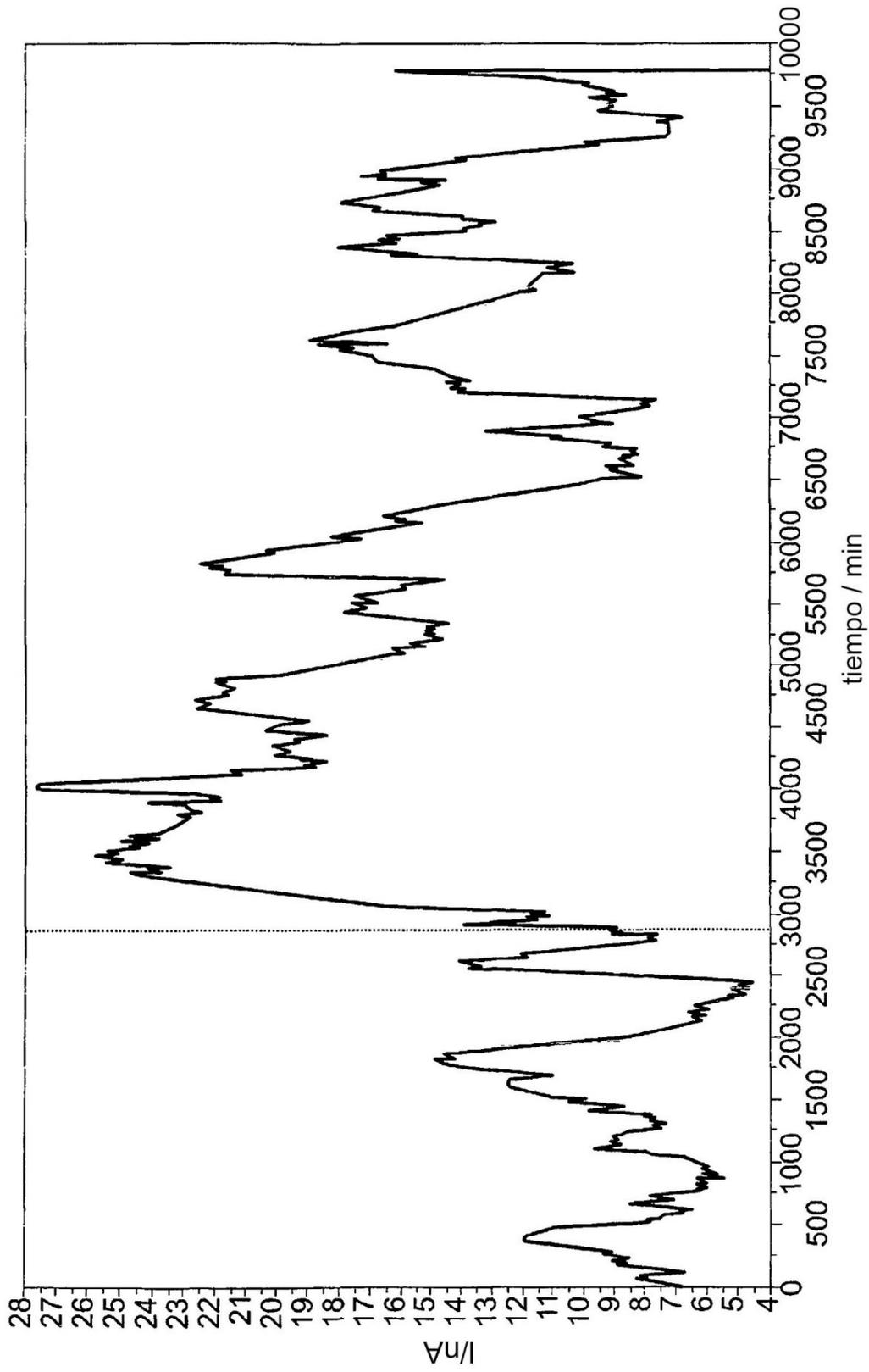


Fig. 7a

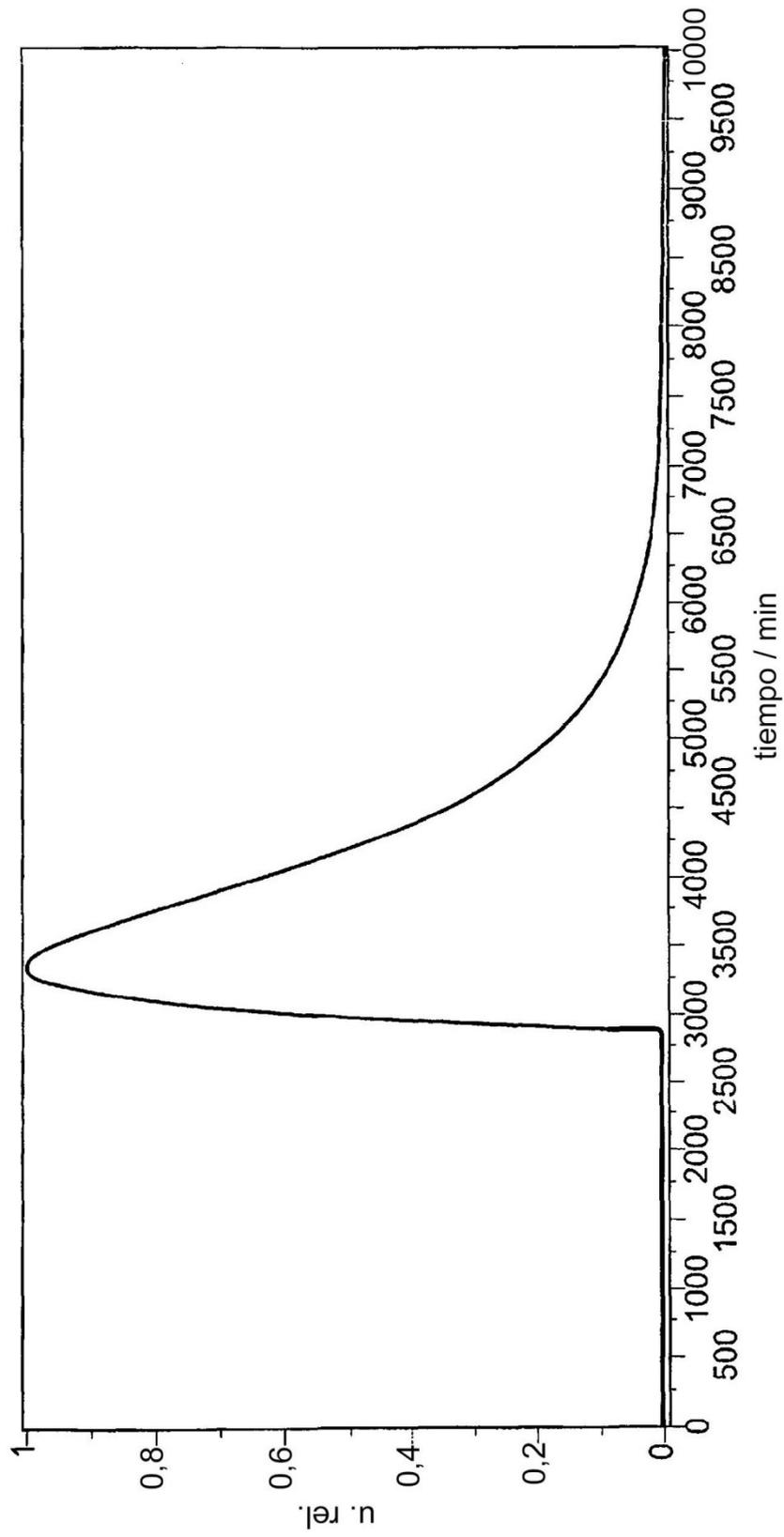


Fig. 7b

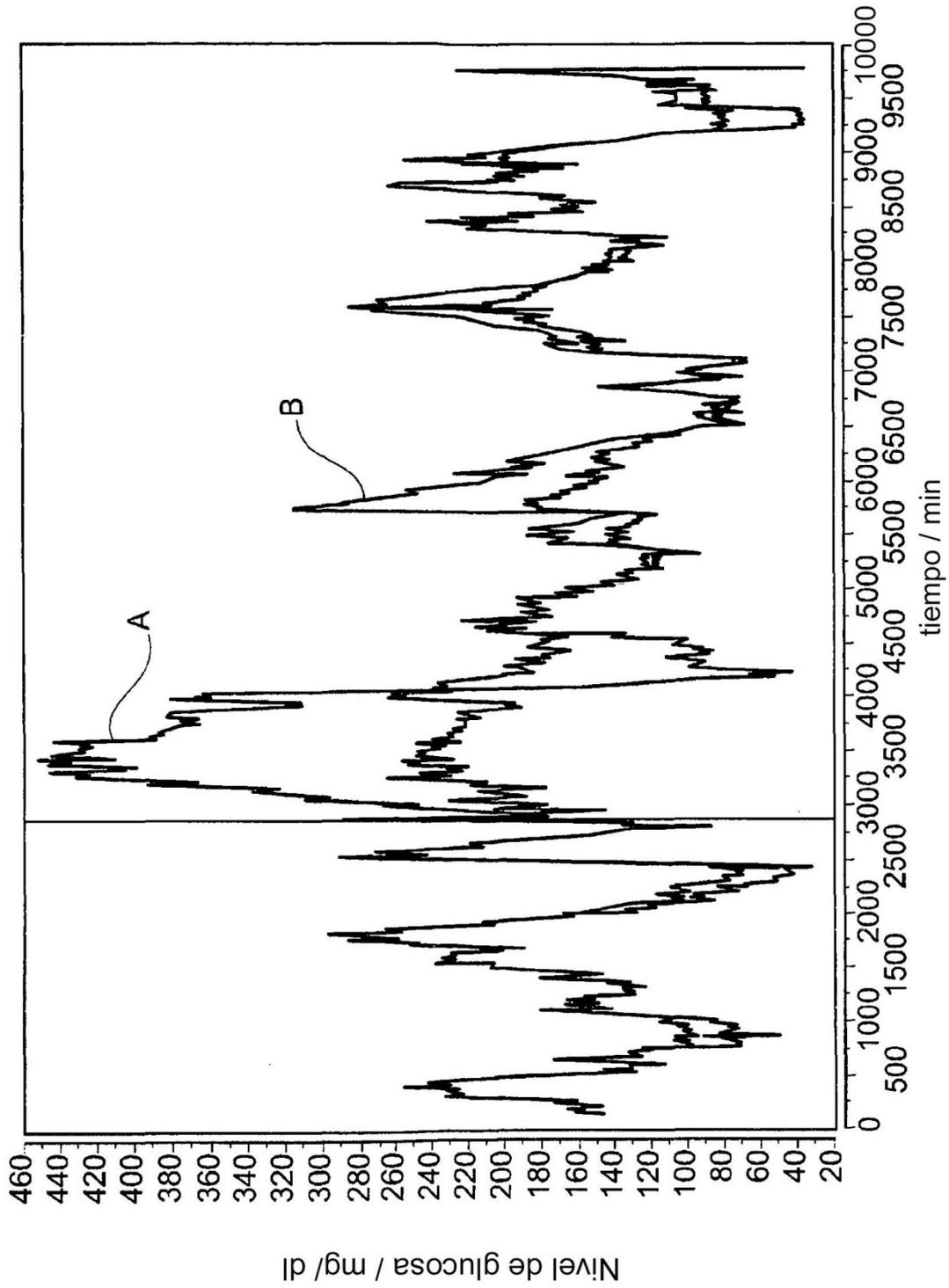


Fig. 7c

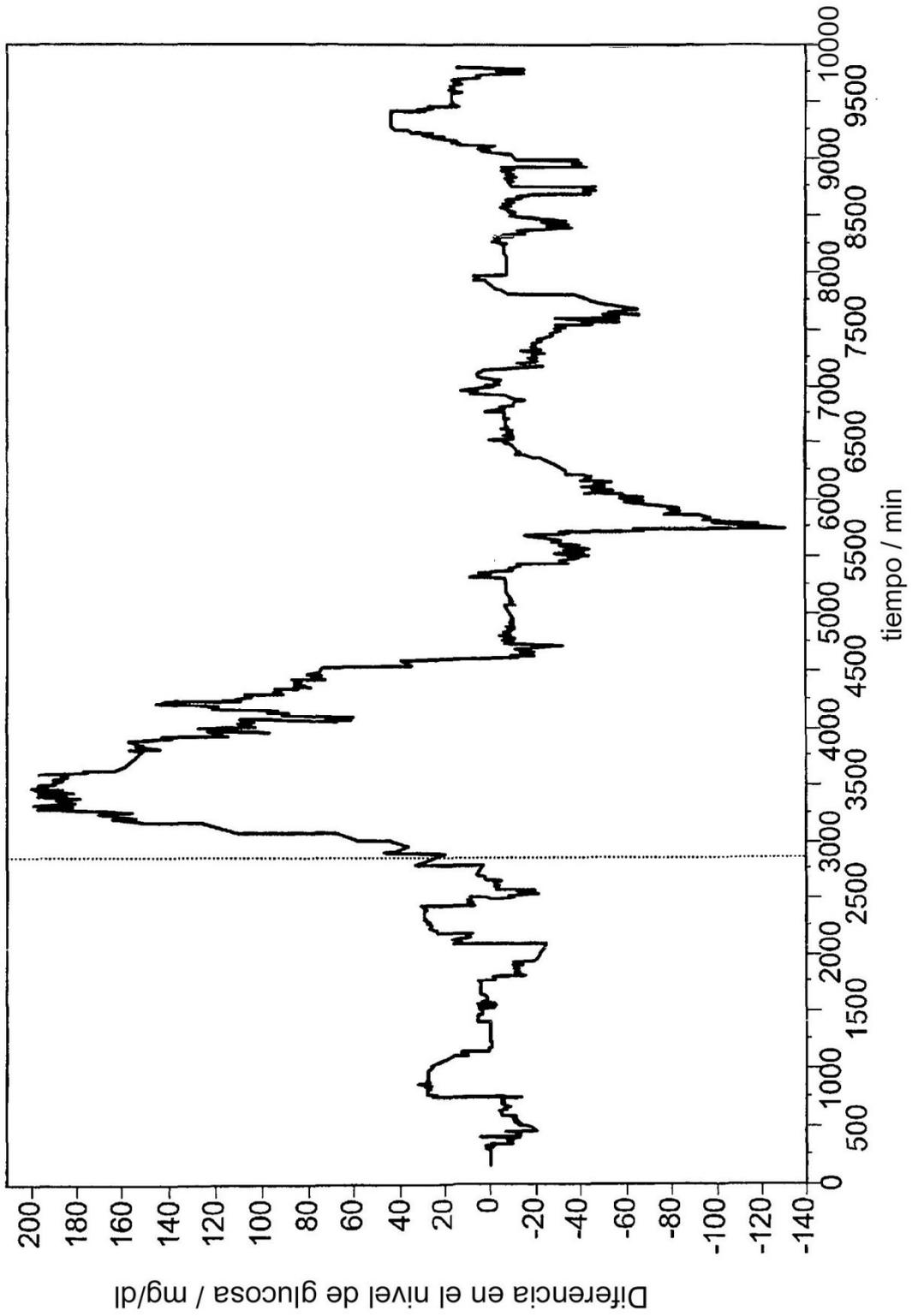


Fig. 7d

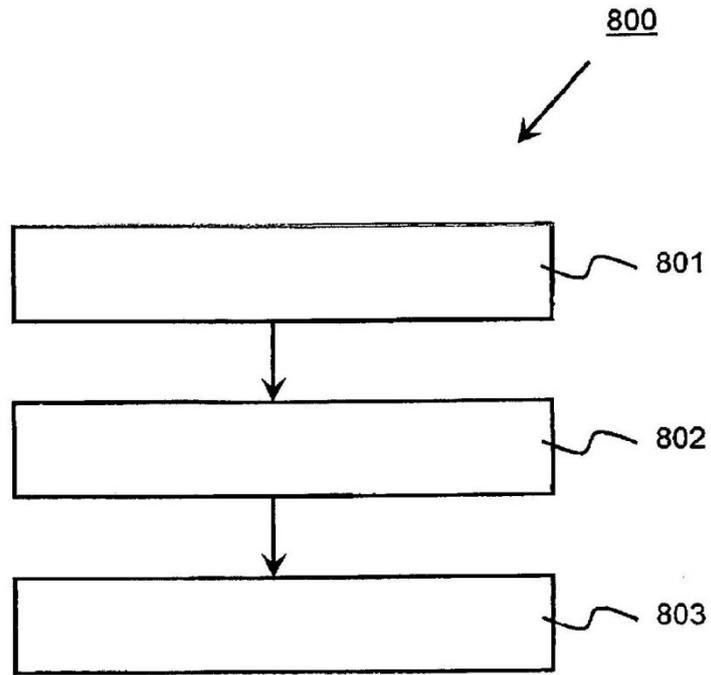


Fig. 8