

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 110**

51 Int. Cl.:

**G16H 20/17** (2008.01)

**G16H 50/20** (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2014 PCT/US2014/066095**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15084581**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2014 E 14867860 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3077023**

54 Título: **Retroalimentación de dosificación en bolo para el manejo de la diabetes**

30 Prioridad:

**05.12.2013 US 201314098353**

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

**07.05.2020**

73 Titular/es:

**LIFESCAN, INC. (100.0%)  
965 Chesterbrook Boulevard  
Wayne, Pennsylvania 19087, US**

72 Inventor/es:

**CHOVANDA, SWETA y  
MORALES, CARLOS OMAR**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 759 110 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

Retroalimentación de dosificación en bolo para el manejo de la diabetes

5 **Antecedentes**

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

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

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

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

Se requiere un control sanguíneo o de glucosa intersticial para lograr un control glucémico aceptable. Por ejemplo, el administración de cantidades adecuadas de insulina por el dispositivo de administración de medicamentos requiere que el paciente determine con frecuencia su nivel de glucosa en sangre e ingrese manualmente este valor en una interfaz de usuario para las bombas externas, que luego calcula una modificación adecuada al valor predeterminado o protocolo de administración de insulina actualmente en uso, es decir, dosificación y tiempo, y posteriormente se comunica con el dispositivo de administración de medicamentos para ajustar su funcionamiento en consecuencia. La determinación de la concentración de glucosa en sangre se realiza típicamente mediante un dispositivo de medición episódico, como un medidor electrónico portátil que recibe muestras de sangre a través de tiras de prueba basadas en enzimas y calcula el valor de glucosa en sangre en función de la reacción enzimática.

La control continua de glucosa (MCG) también se ha utilizado en los últimos veinte años con dispositivos de administración de fármacos para permitir el control de circuito cerrado de la insulina (s) que se infunde en los pacientes diabéticos. Para permitir el control en circuito cerrado de las insulinas infundidas, se han utilizado controladores proporcionales-derivados integrales ("PID") con un modelo matemático de las interacciones metabólicas entre la glucosa y la insulina en una persona. Los controladores PID pueden ajustarse en base a reglas simples de los modelos metabólicos. Sin embargo, cuando los controladores PID se sintonizan o configuran para regular agresivamente los niveles de glucosa en sangre de un sujeto, puede ocurrir un rebasamiento del nivel establecido, que a menudo es seguido por oscilaciones, lo que es altamente indeseable en el contexto de la regulación de la glucosa en sangre. Se investigaron controladores alternativos. Se determinó que un modelo de controlador predictivo ("MFC") utilizado en las industrias petroquímicas donde los procesos involucraban grandes

retrasos de tiempo y respuestas del sistema, era el más adecuado para la compleja interacción entre insulina, glucagón y glucosa en sangre. Se ha demostrado que el controlador MPC es más robusto que el PID porque el MPC considera los efectos del futuro cercano de los cambios de control y las restricciones en la determinación de la salida del MPC, mientras que el PID generalmente involucra solo las salidas pasadas para determinar los cambios futuros.

5 Se pueden implementar restricciones en el controlador MPC de modo que MPC evite que el sistema se escape cuando el límite ya se haya alcanzado. Otro beneficio de los controladores MPC es que el modelo en el MPC puede, en algunos casos, compensar teóricamente los cambios dinámicos del sistema, mientras que un control de retroalimentación, como el control PID, dicha compensación dinámica no sería posible.

10 Los MPC pueden verse, por lo tanto, como una combinación de retroalimentación y control de avance. Sin embargo, el MPC generalmente requiere un modelo metabólico para imitar lo más posible la interacción entre insulina y glucosa en un sistema biológico. Como tal, debido a las variaciones biológicas de persona a persona, los modelos MPC continúan siendo más refinados y desarrollados actualmente. Como antecedentes informativos sobre MPC en relación con los detalles de los controladores de MPC, variaciones en el MPC y modelos matemáticos que

15 representan la interacción compleja de glucosa e insulina, todo lo cual se muestra y describe en los siguientes documentos:

Patente de Estados Unidos n.º 7.060.059;

20 Solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2011/0313680 y 2011/0257627,

Publicación internacional WO 2012/051344,

25 Closed-Loop Control and Advisory Mode Evaluation of an Artificial Pancreatic  $\beta$  Cell: Use of Proportional-Integral-Derivative Equivalent Model-Based Controllers" Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 2, Issue 4, July 2008.

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

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

Magni et al., "Run-to-Run Tuning of Model Predictive Control for Type 1 Diabetes Subjects: In Silico Trial" Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 3, Issue 5, September 2009.

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

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

Magni et al., "Model Predictive Control of Type 1 Diabetes: An in Silico Trial" Journal of Diabetes Science and Technology, Vol. 1, Issue 6, November 2007;

45 Wang et al., "Automatic Bolus and Adaptive Basal Algorithm for the Artificial Pancreatic  $\beta$ -Cell" Diabetes Technology and Therapeutics, Vol. 12, No. 11, 2010; y

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

El documento WO2011/091238 representa la técnica anterior más cercana.

Los documentos US8579854 y US2010/274592 desvelan otros sistemas de manejo de la diabetes.

### 55 Sumario de la divulgación

Los solicitantes han ideado un sistema para el manejo de la diabetes que incluye un medidor de glucosa episódico, un medidor de glucosa continuo y una bomba de infusión acoplada a un controlador. El medidor de glucosa episódico está configurado para medir el nivel de glucosa en una muestra de fluido de un sujeto a intervalos de tiempo discretos no uniformes y proporcionar dicho nivel de glucosa episódica como datos de entrada para el cálculo del bolo; un monitor continuo de glucosa para medir continuamente el nivel de glucosa del sujeto a intervalos de tiempo discretos, generalmente uniformes, y proporcionar el nivel de glucosa en cada intervalo en forma de datos de medición de glucosa que pueden usarse para el cálculo del bolo. La bomba de infusión de insulina está configurada para administrar insulina al sujeto; Un microcontrolador en comunicación con la bomba, el medidor de glucosa y el monitor de glucosa. El controlador está configurado para proporcionar una recomendación de bolo al sujeto, evaluar

si un bolo real administrado por la bomba es diferente de la recomendación de bolo. En el caso de que el bolo real administrado sea diferente a la recomendación de bolo, el sistema determina una tendencia baja o alta en la tasa de cambio del nivel de glucosa durante un período de tiempo después de la administración del bolo con respecto a un umbral predeterminado de baja tendencia o un valor predeterminado. umbral de tendencia alta y anuncia la

5

En cada uno de los aspectos anteriores, las siguientes características también se pueden utilizar en combinación con cada uno de los aspectos. Por ejemplo, el sistema puede almacenar la medición de glucosa realizada por el paso de medición en el controlador; el sistema puede determinar la necesidad de otra recomendación de bolo; el sistema puede determinar una tasa de cambio decreciente en las mediciones de glucosa de muestras de fluidos del usuario; el monitor de glucosa puede incluir un monitor continuo de glucosa; el anuncio de la tendencia de glucosa alta puede incluir mostrar un mensaje de que la tendencia de las mediciones de glucosa aumenta después de la administración de un bolo junto con el bolo recomendado y el bolo real administrado; el anuncio de la tendencia baja en glucosa puede incluir mostrar un mensaje de texto de que una tendencia de las mediciones de glucosa está disminuyendo después de la administración de un bolo junto con el bolo recomendado y el bolo real administrado; el umbral de tendencia baja puede incluir una tasa de cambio negativa o negativa de 20 mg/dL por cada treinta minutos y el umbral de tendencia alta puede incluir una tasa de cambio creciente o positiva de 20 mg/dL por treinta minutos.

10

15

20

Estas y otras realizaciones, características y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica cuando se tomen con referencia a la siguiente descripción más detallada de diversas realizaciones ejemplares de la invención junto con los dibujos adjuntos que se describen primero brevemente.

La presente invención describe un sistema como se define en las reivindicaciones 1 y 2.

25

#### **Breve descripción de los dibujos**

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y constituyen parte de esta especificación, ilustran realizaciones actualmente preferidas de la invención y, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada dada a continuación, sirven para explicar las características de la invención (en donde números similares representar como elementos).

30

La figura 1 ilustra el sistema en el que un controlador para la bomba o los monitores de glucosa están separados de la bomba de infusión y los monitores de glucosa y en el que una red se puede acoplar al controlador para proporcionar un control casi en tiempo real.

35

La figura 2 ilustra una realización de ejemplo del sistema de gestión de la diabetes en forma esquemática.

La figura 3 ilustra la lógica utilizada en el controlador de la figura 1 o la figura 2;

40

Las figuras 4A y 4B ilustran mensajes del sistema; y

La figura 5 ilustra un mensaje gráfico y de texto del sistema;

45

#### **Modos para realizar la invención**

La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en los que elementos similares en diferentes dibujos están numerados de manera idéntica. Los dibujos, que no están necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción claramente permitirá a un experto en la materia hacer y usar la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluido lo que actualmente se cree que es el mejor modo de llevar a cabo la invención.

50

Como se usa en el presente documento, los términos "aproximadamente" o "alrededor de" para cualquier valor numérico o rango indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que la parte o colección de componentes funcione para su propósito previsto como se describe en el presente documento. Además, como se usa en el presente documento, los términos "paciente", "huésped", "usuario" y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no están destinados a limitar los sistemas o métodos para uso humano, aunque el uso del La presente invención en un paciente humano representa una realización preferida. Además, el término "usuario" incluye no solo al paciente que usa un dispositivo de infusión de drogas sino también a los cuidadores (por ejemplo, padre o tutor, personal de enfermería o empleado de atención domiciliaria). El término "medicamento" puede incluir hormonas, materiales biológicamente activos, productos farmacéuticos u otros productos químicos que causan una respuesta biológica (por ejemplo, respuesta glucémica) en el cuerpo de un usuario o paciente.

60

65

La figura 1 ilustra un sistema de administración de fármacos 100 según una realización de ejemplo que utiliza los principios de la invención. El sistema de administración de medicamentos 100 incluye un dispositivo de administración de medicamentos 102 y un controlador remoto 104. El dispositivo de administración de medicamentos 102 está conectado a un conjunto de infusión 106 a través de un tubo flexible 108.

5 El dispositivo de administración de medicamentos 102 está configurado para transmitir y recibir datos hacia y desde el controlador remoto 104 mediante, por ejemplo, comunicación por radiofrecuencia 112. El dispositivo de administración de medicamentos 102 también puede funcionar como un dispositivo independiente con su propio microcontrolador incorporado. En una realización, el dispositivo de administración de fármacos 102 es un dispositivo de infusión de insulina y el controlador remoto 104 es un controlador portátil de mano. En tal realización, los datos transmitidos desde el dispositivo de administración de fármacos 102 al controlador remoto 104 pueden incluir información tal como, por ejemplo, datos de administración de insulina, información de glucosa, relación basal, bolo, insulina a carbohidratos o factor de sensibilidad a la insulina, por nombrar algunos. El microcontrolador 104 está configurado para incluir un controlador MPC 10 que ha sido programado para recibir lecturas continuas de glucosa desde un sensor CGM 112. Los datos transmitidos desde el microcontrolador remoto 104 al dispositivo de administración de insulina 102 pueden incluir resultados de pruebas de glucosa y una base de datos de alimentos para permitir que el medicamento dispositivo de administración 102 para calcular la cantidad de insulina que administrará el dispositivo de administración de medicamentos 102. Alternativamente, el microcontrolador remoto 104 puede realizar una dosificación basal o un cálculo de bolo y enviar los resultados de tales cálculos al dispositivo de administración de medicamentos. En una realización alternativa, un medidor de glucosa en sangre episódico 114 puede usarse solo o junto con el sensor CGM 112 para proporcionar datos a uno o ambos del microcontrolador 104 y el dispositivo de administración de fármacos 102. Alternativamente, el microcontrolador remoto 104 puede combinarse con el medidor 114 en (a) un dispositivo monolítico integrado; o (b) dos dispositivos separables que se pueden acoplar entre sí para formar un dispositivo integrado. Cada uno de los dispositivos 102, 104 y 114 tiene un microcontrolador adecuado (no se muestra por brevedad) programado para llevar a cabo diversas funcionalidades.

El dispositivo de administración de fármacos 102 también puede configurarse para comunicación inalámbrica bidireccional con una estación remota de control de salud 116 a través, por ejemplo, de una red de comunicación inalámbrica 118. El controlador remoto 104 y la estación remota de control 116 pueden configurarse para comunicación cableada bidireccional a través de, por ejemplo, una red telefónica de comunicaciones terrestres. La estación de control remoto 116 puede usarse, por ejemplo, para descargar software actualizado al dispositivo de administración de medicamentos 102 y para procesar información del dispositivo de administración de medicamentos 102. Los ejemplos de la estación de control remoto 116 pueden incluir, entre otros, un ordenador personal o en red 126, servidor 128 a un almacenamiento de memoria, un asistente digital personal, otro teléfono móvil, una estación de control de base hospitalaria o una estación de control clínico remota dedicada.

El dispositivo de administración de fármacos 102 incluye componentes de procesamiento electrónico de señales que incluyen una unidad central de procesamiento y elementos de memoria para almacenar programas de control y datos de operación, un módulo de radiofrecuencia 116 para enviar y recibir señales de comunicación (es decir, mensajes) al/desde el controlador remoto 104, una pantalla para proporcionar información operativa al usuario, una pluralidad de botones de navegación para que el usuario ingrese información, una batería para suministrar energía al sistema, una alarma (por ejemplo, visual, auditiva o táctil) para proporcionar retroalimentación al usuario, un vibrador para proporcionar retroalimentación al usuario, un mecanismo de administración de medicamentos (por ejemplo, una bomba de medicamentos y un mecanismo de accionamiento) para forzar la insulina desde un depósito de insulina (por ejemplo, un cartucho de insulina) a través de un puerto lateral conectado a un equipo de infusión 108/106 y dentro del cuerpo del usuario. Un ejemplo de un dispositivo de administración de medicamentos 102 (o bomba 16) puede tener la forma de una bomba de insulina Animas Vibe modificada fabricada por Animas Corporation en Wayne, Pennsylvania, EE. UU.

50 Los niveles o concentraciones de glucosa pueden determinarse mediante el uso del sensor CGM 112. El sensor CGM 112 utiliza tecnología de sensor electroquímico amperométrico para medir glucosa con tres electrodos conectados operativamente a la electrónica del sensor y están cubiertos por una membrana de detección y una membrana de biointerfaz, que están unidos por un clip.

55 Los extremos superiores de los electrodos están en contacto con una fase electrolítica (no mostrada), que es una fase fluida de flujo libre dispuesta entre la membrana de detección y los electrodos. La membrana de detección puede incluir una enzima, por ejemplo, glucosa oxidasa, que cubre la fase electrolítica. En este ejemplo, el contraelectrodo se proporciona para equilibrar la corriente generada por la especie que se mide en el electrodo de trabajo. En el caso de un sensor de glucosa basado en glucosa oxidasa, la especie que se mide en el electrodo de trabajo es  $N_2O_2$ . La corriente que se produce en el electrodo de trabajo (y fluye a través de los circuitos al contraelectrodo) es proporcional al flujo de difusión de  $H_2O_2$  generado por esta transformación electroquímica de glucosa en sus subproductos enzimáticos. En consecuencia, se puede producir una señal sin procesar que sea representativa de la concentración de glucosa en el cuerpo del usuario y, por lo tanto, se puede utilizar para estimar un valor de glucosa significativo. Los detalles del sensor y los componentes asociados se muestran y describen en la patente de Estados Unidos n.º 7.276.029, que se incorpora por referencia en el presente documento como si se estableciera completamente en esta solicitud. En una realización, un sensor continuo de glucosa del Dexcom Seven

System® (fabricado por Dexcom Inc.) también se puede utilizar con las realizaciones ejemplares descritas en el presente documento.

5 En un ejemplo, los siguientes componentes también se pueden utilizar como un sistema para el control de la diabetes similar al páncreas artificial: OneTouch Ping® Glucose Management System de Animas Corporation que incluye al menos una bomba de infusión y un sensor de glucosa episódico; y DexCom® G4 Platinum® CGM de DexCom Corporation con interfaz para conectar estos componentes y programado en lenguaje MATLAB® y hardware accesorio para conectar los componentes juntos; y algoritmos de control en forma de un MPC que regula automáticamente la tasa de administración de insulina en función del nivel de glucosa del paciente, la medición  
10 histórica de glucosa y las tendencias de glucosa futuras previstas, y la información específica del paciente.

La Figura 2 ilustra un diagrama esquemático 200 del sistema 100 en la Figura 1 programado con la solución ideada por los solicitantes para contrarrestar un efecto menos que deseable de un sistema de control de circuito cerrado. En particular, la Figura 2 proporciona un MPC programado en un módulo lógico de control 10 que se utiliza en el controlador 104. El módulo lógico MPC 10 recibe una concentración de glucosa deseada o rango de concentración de glucosa 12 (junto con cualquier modificación de un filtro de actualización 28 para que es capaz de mantener la salida (es decir, el nivel de glucosa) del sujeto dentro del rango deseado de niveles de glucosa.  
15

Con referencia a la Figura 2, la primera salida 14 de la lógica de control 10 habilitada para MPC puede ser una señal de control a una bomba de insulina 16 para administrar una cantidad deseada de insulina 18 en un sujeto 20 a intervalos de tiempo predeterminados, que pueden indexarse cada 5 minutos usando el intervalo de tiempo índice k. Se puede utilizar una segunda salida en forma de un valor de glucosa 15 predicho en la unión de control B. Un sensor de glucosa 22 (o 112 en la Fig. 1) mide los niveles de glucosa en el sujeto 20 para proporcionar señales 24 representativas de la real. o niveles de glucosa medidos para controlar la unión B, que toma la diferencia entre la concentración de glucosa medida 24 y las predicciones de MPC de esa concentración de glucosa medida. Esta diferencia proporciona información para el filtro de actualización 26 de las variables de estado del modelo. La diferencia 26 se proporciona a un estimador (también conocido como filtro de actualización 28) que proporciona una estimación de las variables de estado del modelo que no se pueden medir directamente. El filtro de actualización 28 es preferiblemente un filtro recursivo en forma de un filtro de Kalman con parámetros de ajuste para el modelo. La salida de la actualización o filtro recursivo 28 se proporciona para controlar la unión A cuya salida es utilizada por el MPC en la lógica de control 10 para refinar aún más la señal de control 14 a la bomba 16 (o 102 en la figura 1). Se usa un factor de sintonización 34 con el controlador 10 de MPC para "sintonizar" el controlador en su administración de insulina. Para lograr esto, los solicitantes han ideado el uso de un módulo de índice de calibración 30 y un módulo de omisión de datos 32 para ajustar el factor de ajuste. El módulo de índice de calibración 30 está configurado para rastrear el número de calibración de la medición de glucosa, que normalmente se realiza mediante un monitor de glucosa episódico, como, por ejemplo, una tira de prueba de glucosa en sangre y un sistema de medición. El módulo de índice de omisión de datos 32 está configurado para rastrear el número de mediciones o datos faltantes del monitor continuo de glucosa 22.  
20  
25  
30  
35

40 Los detalles del controlador de circuito cerrado se proporcionan en la solicitud de patente de Estados Unidos S.N. 13/834571 presentada el 15 de marzo de 2013 (número de expediente ANM5248USNP).

La figura 3 ilustra el proceso lógico 300 que puede utilizarse (con las modificaciones apropiadas que están dentro de las capacidades de un experto en el campo) para el sistema 100 o el sistema 200. El proceso 300 comienza con una decisión (por parte del usuario o el controlador) en el paso 302 para realizar una medición de glucosa en una muestra de fluido (por ejemplo, sangre o fluido intersticial). La glucosa en la muestra de fluido se transforma físicamente en subproductos enzimáticos debido a la reacción electroquímica con la enzima en los electrodos sensores de glucosa. En el paso 304, se calcula una cantidad en bolo de insulina. El cálculo del bolo de insulina es conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, se muestra y se describe en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos 20120095318 o las patentes de Estados Unidos n.º 6872200, 7815602, 7819843. En el paso 306, el bolo calculado se anuncia como un bolo recomendado para el usuario. En el paso 308, el sistema verifica si el usuario confirmó la administración de la cantidad de bolo recomendada. Si no, el sistema verifica la bomba en el paso 310 para determinar la cantidad realmente infundida al usuario. En el paso 312, si la cantidad de insulina realmente infundida es inferior a la cantidad recomendada, el sistema almacena esta cantidad. En el paso 314, si la cantidad real de insulina infundida es mayor que la recomendada, esto se almacena nuevamente. En el paso 316, el sistema monitorea las lecturas continuas de glucosa durante un período de tiempo T después de la administración del bolo. Después del tiempo T, el sistema verifica en el paso 318 para ver que la tasa de cambio de las lecturas de glucosa tiende a ser más alta o más baja. Si la tasa de cambio tiene una tendencia más baja, entonces el sistema anuncia un mensaje en el paso 320 para el usuario que: (a) las lecturas de glucosa tienen una tendencia baja con respecto a un umbral de tendencia baja predeterminado de, por ejemplo, como una disminución negativa de aproximadamente 20 mg/dL por cada treinta minutos; (b) cantidad real de bolo administrado y (c) bolo recomendado. Por otro lado, si la tasa de cambio de los valores de glucosa está aumentando, el sistema anuncia un mensaje en el paso 322 que: (a) la glucosa tiene una tendencia más alta con respecto a un umbral de tendencia alto predeterminado, como, por ejemplo, un aumento positivo de aproximadamente 20 mg/dl por cada treinta minutos, (b) cantidad de bolo real administrada; y (c) cantidad recomendada. Debe entenderse que la concentración de glucosa en sangre de 20 mg/dL y el intervalo de tiempo de treinta minutos son solo ejemplos y otras concentraciones de  
45  
50  
55  
60  
65

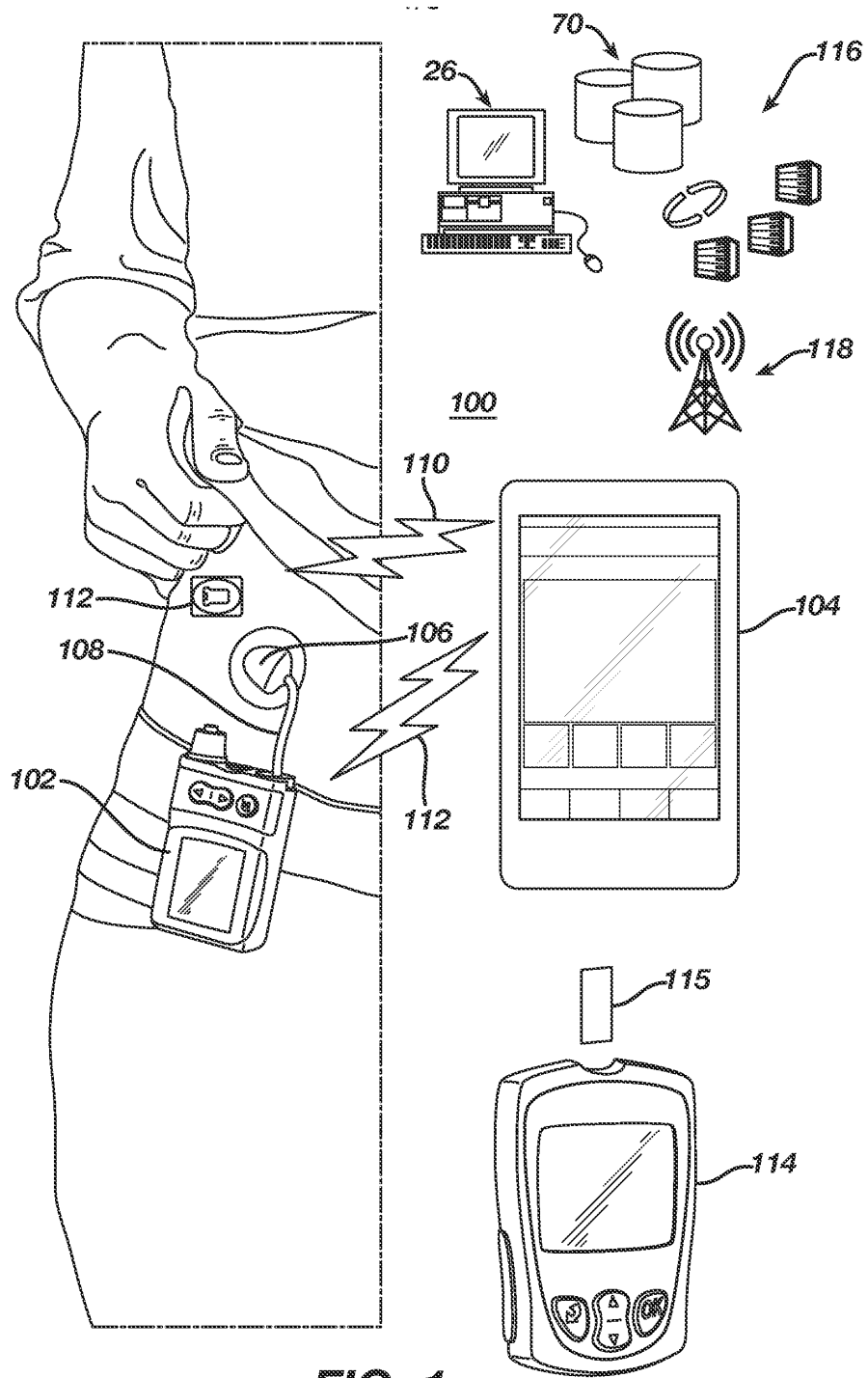
- glucosa en sangre y duraciones de tiempo están dentro del alcance de la invención reivindicada. Los mensajes proporcionados en los pasos respectivos 320 y 322 pueden tener la forma que se muestra en las Figuras 4A y 4B en el controlador o en la bomba. Alternativamente, los mensajes pueden ser gráficos y textuales como se muestra en la Figura 5. En el paso 324, el sistema almacena la tasa de cambio (o una bandera de alta tendencia o baja tendencia) junto con la marca de tiempo. En el paso 326, el sistema determina (a través del control del CGM o por entrada del usuario) que hay un evento de vida (por ejemplo, comidas, refrigerios, ejercicio, bebidas y similares) que puede necesitar otro cálculo de bolo. Si tal es el caso, el sistema vuelve a la rutina principal en el paso 328, de lo contrario, el sistema continúa monitoreando los niveles de glucosa en el paso 316.
- 10 Los beneficios de la invención son muchos: por ejemplo, el usuario puede obtener una indicación clara de los efectos de la dosificación de insulina en el nivel de glucosa del usuario; el sistema proporciona retroalimentación casi instantánea al usuario del nivel de glucosa del usuario después de una dosis de bolo para que el usuario pueda determinar si se debe seguir su bolo recomendado o si una dosis diferente del bolo recomendado es mejor para el usuario.
- 15 Si bien la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la materia reconocerán que la invención no se limita a las variaciones o figuras descritas. Por ejemplo, el controlador de circuito cerrado no necesita ser un controlador MPC, pero puede ser, con modificaciones apropiadas por parte de los expertos en la materia, un controlador PID, un controlador PID con control de modelo interno (IMC), un control de algoritmo modelo (MAC) que son discutidos por Percival et al., en "Closed-Loop Control and Advisory Mode Evaluation of an Artificial Pancreatic  $\beta$  Cell: Use of Proportional-Integral-Derivative Equivalent Model-Based Controllers" *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 2, Issue 4, July 2008. Además, cuando los métodos y pasos descritos anteriormente indican ciertos eventos que ocurren en cierto orden, los expertos en la materia reconocerán que el orden de ciertos pasos puede modificarse y que dichas modificaciones están de acuerdo con las variaciones de la invención. Además, algunos de los pasos se pueden realizar simultáneamente en un proceso paralelo cuando sea posible, así como también de forma secuencial como se describió anteriormente. Por lo tanto, en la medida en que haya variaciones de la invención, que están dentro del alcance de la divulgación o equivalentes a las invenciones encontradas en las reivindicaciones, es la intención que esta patente cubra también esas variaciones.
- 20
- 25
- 30

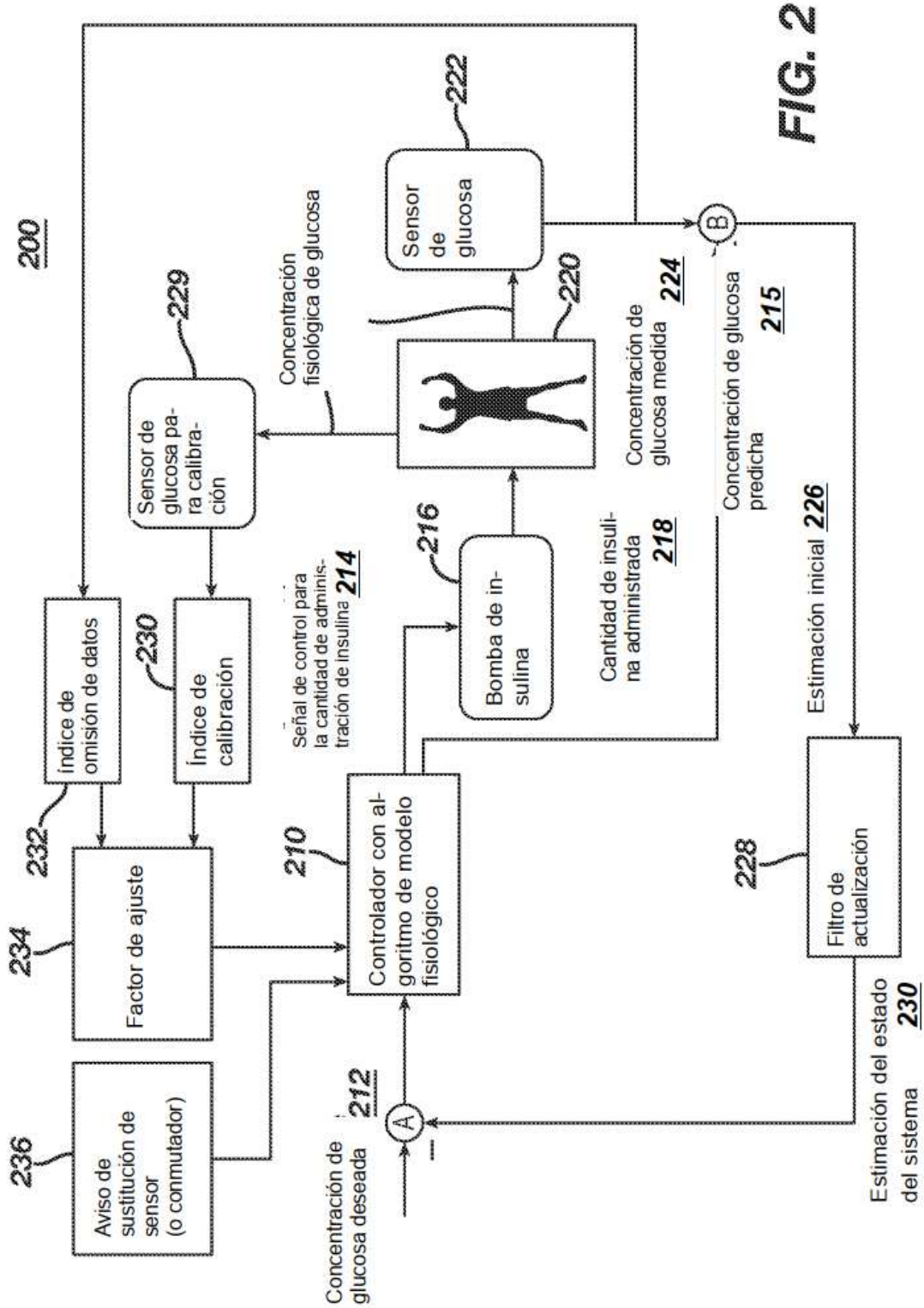
**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema (100) para el manejo de la diabetes, comprendiendo el sistema:

- 5 un medidor de glucosa episódica (114) para medir el nivel de glucosa en una muestra fluida de un sujeto a intervalos de tiempo discretos no uniformes y proporcionar dicho nivel de glucosa episódica como datos de entrada para el cálculo del bolo;
- 10 un monitor continuo de glucosa (112) para medir continuamente el nivel de glucosa del sujeto a intervalos de tiempo discretos generalmente uniformes y proporcionar el nivel de glucosa en cada intervalo en forma de datos de medición de glucosa que pueden usarse para el cálculo del bolo;
- una bomba de infusión de insulina (102) para administrar insulina al sujeto;
- 15 un microcontrolador (104) en comunicación con la bomba (102), el medidor de glucosa y el monitor de glucosa en el que el microcontrolador está configurado para:
- proporcionar una recomendación de bolo al sujeto;
- 20 evaluar si un bolo real administrado por la bomba es diferente a la recomendación de bolo;
- en el caso de que el bolo real administrado sea diferente a la recomendación del bolo, determinar una tendencia baja o alta en la tasa de cambio del nivel de glucosa durante un período de tiempo después de la administración del bolo con respecto a un umbral de tendencia baja predeterminado o una tendencia alta predeterminada umbral y
- 25 anunciar al usuario la tendencia baja o alta junto con el bolo real administrado y la recomendación del bolo.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el umbral de tendencia baja comprende una tasa de cambio decreciente de la concentración de glucosa de aproximadamente 20 mg/dl cada treinta minutos y el umbral de
- 30 tendencia alta comprende una tasa de cambio creciente de la concentración de glucosa de aproximadamente 20 mg/d cada treinta minutos.







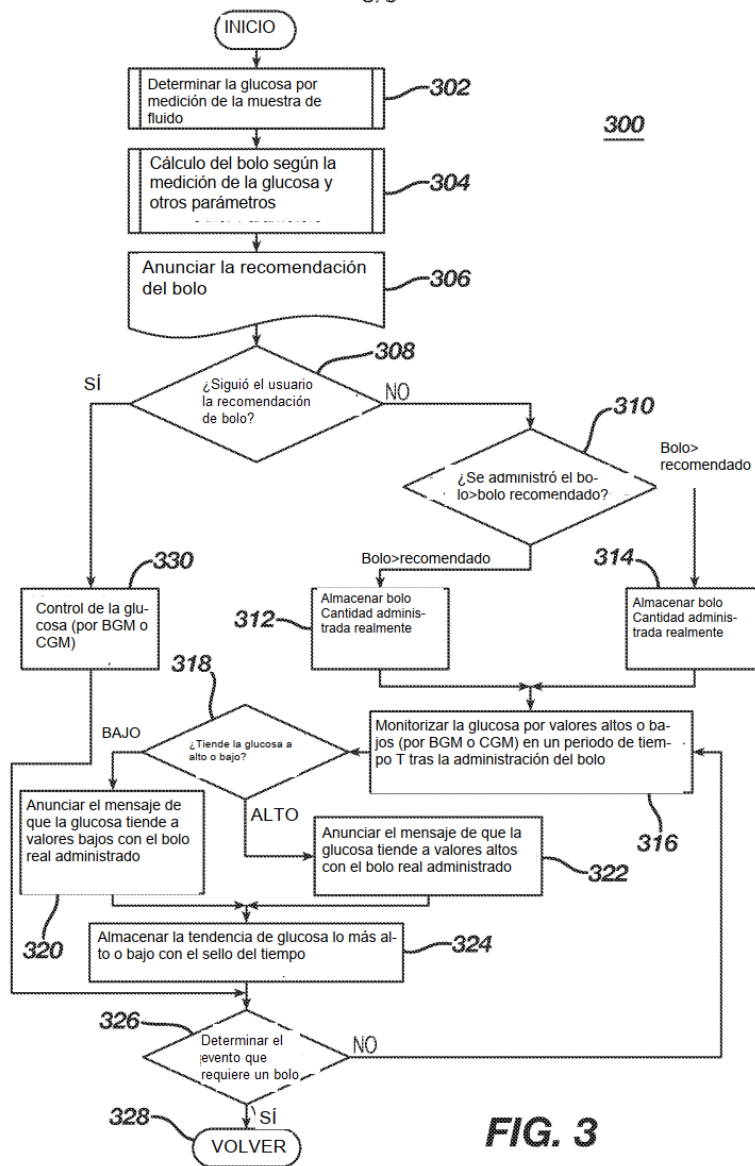
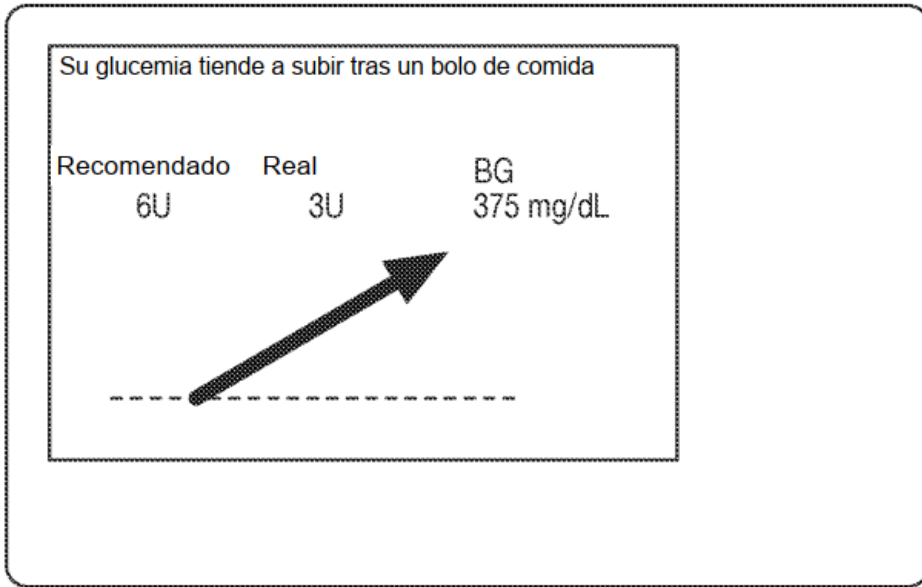
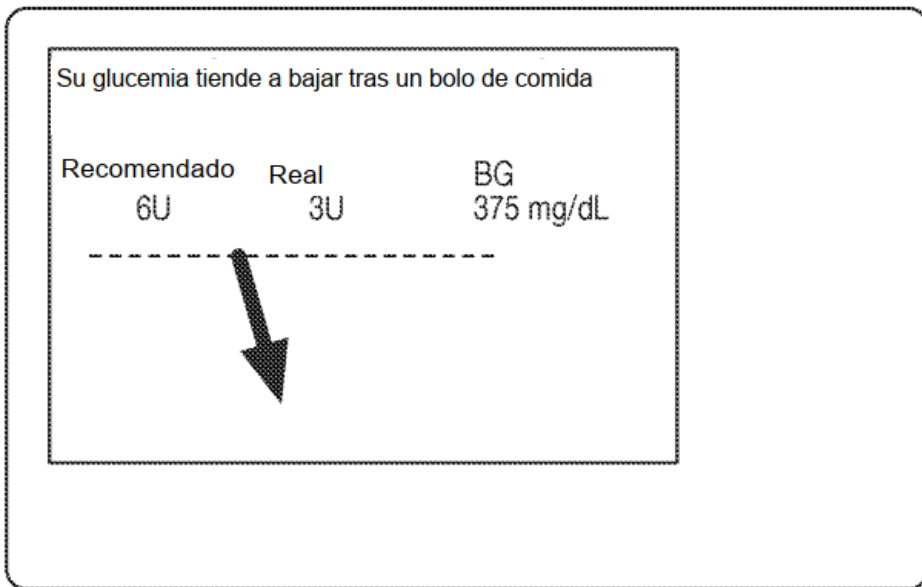


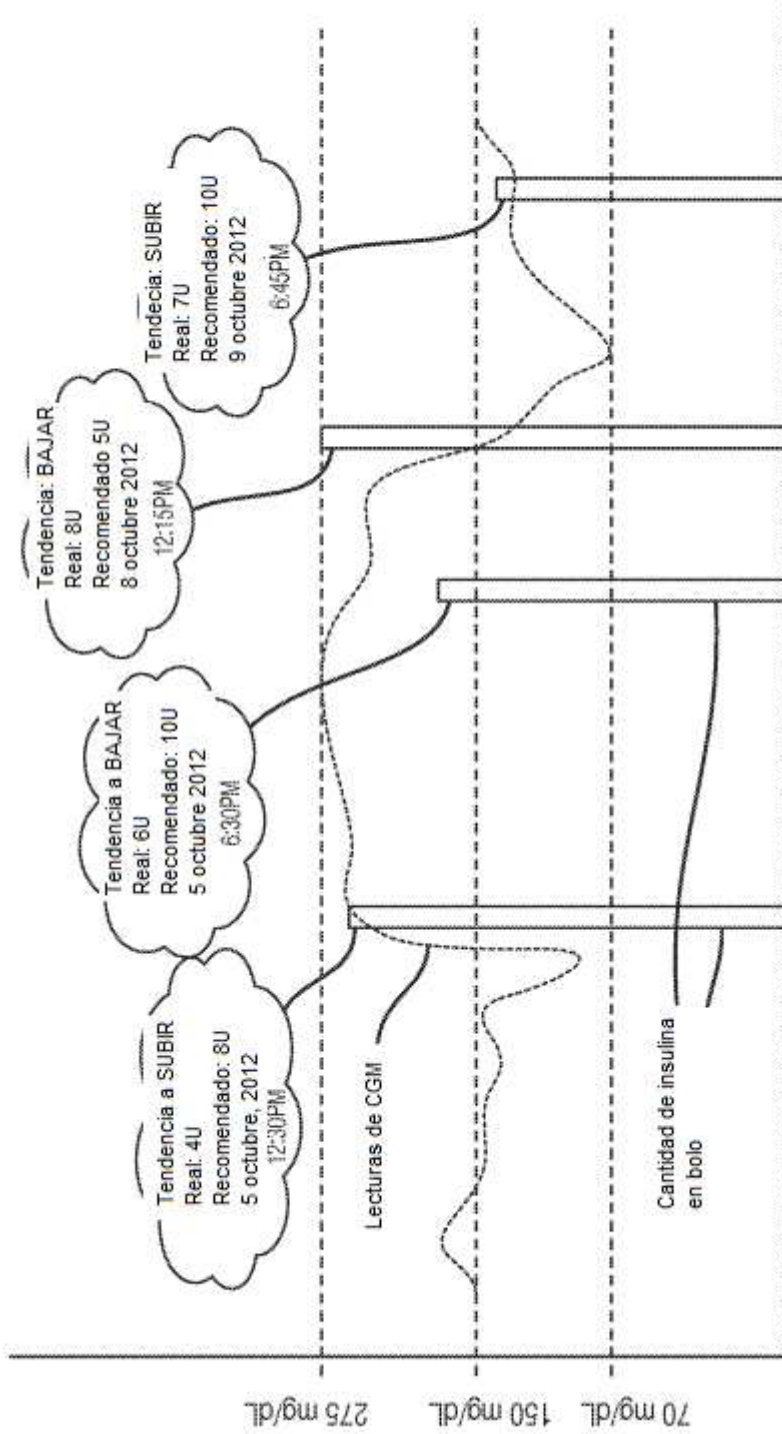
FIG. 3



**FIG. 4A**



**FIG. 4B**



Tiempo y día

**FIG. 5**