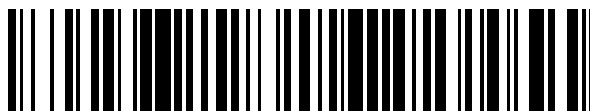


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 265**

51 Int. Cl.:

G16H 20/17 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008** E 12177881 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** EP 2518655

54 Título: **Dispositivo y procedimiento para prevenir la hipoglucemia**

30 Prioridad:

21.06.2007 US 936810 P

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

17.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YODFAT, OFER;
SHAPIRA, GALI y
RAMCHANDANI, NEESHA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 767 265 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

Dispositivo y procedimiento para prevenir la hipoglucemia

5 **Campo de la invención**

Se describe un dispositivo para infusión médica mantenida de líquidos. Algunos aspectos del dispositivo se refieren un dispositivo de infusión de insulina portátil para prevenir la hipoglucemia. Algunos aspectos se refieren a un parche distribuidor de insulina que puede controlar los niveles corporales de glucosa para prevenir la hipoglucemia, durante un período de ayuno, incluyendo, por ejemplo, un período nocturno.

Antecedentes

La diabetes *mellitus* es una enfermedad de gran importancia mundial, que se incrementa en frecuencia a tasas casi epidémicas, de modo que la prevalencia mundial en 2006 es de 170 millones de personas y se prevé que se duplique al menos en los próximos 10-15 años. La diabetes se caracteriza por un aumento crónico en la concentración de glucosa en sangre (hiperglucemia), debido a una falta relativa o absoluta de la hormona pancreática, insulina. Dentro del páncreas sano, las células beta, localizadas en los islotes de Langerhans, producen y secretan continuamente insulina de acuerdo con los niveles de glucosa en sangre, manteniendo niveles de glucosa casi constantes en el cuerpo.

Gran parte de la carga de morbilidad para el usuario y los recursos sanitarios se debe a las complicaciones tisulares a largo plazo, que afectan tanto a vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía, que provoca daño ocular, renal y nervioso) como a vasos sanguíneos grandes (que provoca aterosclerosis acelerada, con un incremento en las tasas de cardiopatía coronaria, vasculopatía periférica y apoplejía). El ensayo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró que el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes están enormemente relacionados con el grado de alteración de la glucemia cuantificado por 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 por frecuentes mediciones de glucosa y ajuste del suministro de insulina es de suma importancia.

Se puede realizar una administración de insulina frecuente por múltiples inyecciones diarias (MDI) con jeringuilla o por inyección de insulina subcutánea continua (CSII) con bombas de insulina. En los últimos años, han surgido bombas de infusión de insulina ambulatorias portátiles como alternativa superior a las múltiples inyecciones diarias de insulina. Estas bombas, que suministran insulina a una tasa basal continua así como en volúmenes de bolo, se desarrollaron para liberar a los pacientes de las inyecciones autoadministradas repetidas y permitir mayor flexibilidad en la administración de dosis.

Las bombas de insulina pueden suministrar insulina de acción rápida 24 horas al día, por ejemplo, a través de un catéter situado bajo la piel. La dosis de insulina diaria total se puede dividir en dosis basales y en bolos. La insulina basal se puede suministrar continuamente durante 24 horas y puede mantener los niveles de glucosa en sangre en un intervalo deseable normal entre comidas, durante la noche y durante períodos de ayuno. Las tasas basales diurnas se pueden preprogramar o cambiar manualmente de acuerdo con diversas actividades diarias. Las dosis en bolos de insulina se pueden suministrar antes o después de las comidas para contrarrestar las cargas de carbohidratos o durante episodios de niveles de concentración de glucosa en sangre altos. Por ejemplo, la cantidad de insulina en el bolo administrado depende de varios parámetros correspondientes a un estado médico del paciente:

- Cantidad de carbohidratos que se va a consumir, definida de forma alternativa como "raciones", en la que 1 ración = 15 gramos de carbohidratos.
- Proporción de carbohidrato 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.
- Sensibilidad a insulina (IS), es decir, la cantidad de glucosa en sangre reducida por una unidad de insulina.
- Niveles de glucosa en sangre actuales (CBG)
- Niveles de glucosa en sangre objetivo (TBG), es decir, los niveles de glucosa en sangre deseados. La TBG para la mayoría de las personas con diabetes está en el intervalo de 80-120 mg/dl antes de una comida, y menos de 180 mg/dl 1-2 horas después del comienzo de una comida.
- Insulina residual (RI), es decir, la cantidad de insulina almacenada que permanece en el cuerpo después del suministro de bolo reciente que todavía está activa. Este parámetro es pertinente cuando hay un breve intervalo de tiempo entre dosis en bolos consecutivas (por ejemplo, menos de 5 horas).

Aunque las complicaciones a largo plazo de la enfermedad se atribuyen principalmente a estados hiperglucémicos, la hipoglucemia también puede representar una barrera importante para lograr los objetivos glucémicos. Por ejemplo, se ha demostrado que la hipoglucemia nocturna asintomática puede provocar un deterioro clínicamente importante en el control glucémico en pacientes que reciben tratamiento con insulina intensivo provocando el fenómeno Somogyi. El fenómeno Somogyi es la hiperglucemia inducida por una respuesta hormonal contrarreguladora a la hipoglucemia (NEJM 1988; 319: 1233-1239).

La hipoglucemia nocturna, debida a hiperinsulinemia nocturna, es común en pacientes con diabetes tipo 1 y normalmente es asintomática. La hiperinsulinemia nocturna se puede producir como resultado del tratamiento con insulina. Aunque los niveles de glucosa en sangre a menudo pueden ser bajos durante el sueño, rara vez se miden de forma rutinaria. Casi un 50 % de todos los episodios de hipoglucemia grave se producen por la noche durante el sueño. Dichos episodios pueden provocar convulsiones y coma y se han implicado como un factor desencadenante en las arritmias cardíacas dando como resultado la muerte súbita. La hipoglucemia nocturna no parece tener un efecto perjudicial inmediato sobre la función cognitiva; sin embargo, al día siguiente, el estado de ánimo y el bienestar se pueden ver afectados negativamente. La exposición recurrente a hipoglucemia nocturna puede afectar a la función cognitiva; otra morbilidad sustancial a largo plazo incluye el desarrollo de síndromes de hipoglucemia adquirida, tales como el reconocimiento alterado de la hipoglucemia (End Practice 2003; 9 (6):530-543).

El riesgo de hipoglucemia se potencia por la insensibilidad a la hipoglucemia y la contrarregulación de glucosa defectuosa (por ejemplo, glucagón alterado y respuestas atenuadas de adrenalina); afecciones que son características de neuropatía asociada a diabetes (específicamente, neuropatía simpática autónoma). La insensibilidad a la hipoglucemia se puede producir cuando una persona no tiene los primeros síntomas de glucosa en sangre baja. Como resultado, la persona no puede responder en las primeras etapas, y los signos graves de hipoglucemia, tales como desmayo o convulsiones, pueden ser más probables.

La combinación de insensibilidad a la hipoglucemia y contrarregulación de glucosa defectuosa es conocida como "insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemia" (HAAF). Se crea un círculo vicioso puesto que la propia hipoglucemia sintomática reduce la respuesta suprarrenal simpática (es decir, secreción de adrenalina), lo que posteriormente incrementa además la insensibilidad del episodio hipoglucémico posterior.

Se puede concluir que la prevención de episodios hipoglucémicos, específicamente los episodios hipoglucémicos nocturnos (a continuación en el presente documento conocidos en conjunto como "hipoglucemia"), es de suma importancia.

Actualmente, las estrategias usadas por los pacientes con diabetes para la prevención de episodios hipoglucémicos nocturnos son inexactas y se basan en la intuición del paciente: ingestión de un tentempié inmediatamente antes del sueño nocturno (o un período de ayuno) que contiene una cantidad arbitraria de carbohidratos si la glucosa en sangre es baja o administración de cantidades algo menores de insulina por la noche. Si la glucosa en sangre es demasiado alta, el paciente puede administrar un bolo de corrección de una magnitud aproximadamente adecuada.

En vista de lo anterior, sería deseable proporcionar un dispositivo para la infusión de insulina y un procedimiento correspondiente para prevenir la hipoglucemia y lograr un mejor control glucémico, en especial durante períodos de ayuno (por ejemplo, sueño durante la noche). El documento EP 1281351A divulga un dispositivo para prevenir la hipoglucemia como se define en el preámbulo de la reivindicación independiente 1 adjunta.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un dispositivo para prevenir la hipoglucemia como se define en la reivindicación independiente 1 adjunta. Los modos de realización de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas 2-10 que dependen de la reivindicación independiente 1. En algunos modos de realización, el dispositivo puede distribuir insulina. El dispositivo también puede controlar los niveles de concentración de glucosa, distribuir insulina y emplear un procedimiento para prevenir la hipoglucemia. Por ejemplo, el dispositivo puede controlar continuamente los niveles de glucosa en el cuerpo, suministrar simultáneamente dosis en bolos de insulina en el cuerpo y emplear un procedimiento para prevenir la hipoglucemia. En algunos modos de realización, el dispositivo puede ser en miniatura, discreto, económico para el usuario y altamente rentable.

El ciclo de acción terapéutico incluye al menos uno de aconsejar al paciente que consuma una cantidad calculada de carbohidratos (CC) y aconsejar al paciente que administre un bolo de corrección (CB).

El primer conjunto de parámetros comprende al menos uno de la sensibilidad a la insulina (IS) del paciente, la proporción de carbohidratos con respecto a insulina (CIR) del paciente y la insulina residual (RI) del paciente, de modo que la RI corresponde al nivel de insulina residual en el cuerpo del paciente sustancialmente al comienzo del período de ayuno (también conocido como el período "antes de acostarse"). En algunas implementaciones, el "período de ayuno" puede corresponder a cualquier período de tiempo que un usuario pasa sin consumo de alimentos. El período de ayuno puede comenzar después de que el usuario consume una comida. De forma alternativa, el período de ayuno puede comenzar en cualquier momento antes del siguiente consumo de comida.

- 5 El término "antes de acostarse" se puede referir al momento justo antes de que un individuo duerma como parte de un patrón circadiano (por ejemplo, un período nocturno). El término "antes de acostarse" también se puede referir a un tiempo inmediatamente antes de un período de ayuno (por ejemplo, un período donde no se ingieren calorías, donde el usuario/paciente está despierto o bien dormido), que puede incluir períodos diurnos (durando dichos períodos en general entre 4-12 horas o más). Con respecto a los períodos de "sueño" nocturnos, para la mayoría de las personas, este período de tiempo es de noche (pero podría ser durante el día) y en general dura de 5-10 horas.
- 10 En una implementación, si se necesita un bolo de corrección o si se requiere una disminución en la insulina basal para una medición de glucosa en sangre antes de acostarse (por ejemplo, un período de ayuno) óptima, la bomba puede cambiar automáticamente el régimen sin la interfaz de usuario.
- 15 En otra implementación, si se necesita un bolo de corrección o si se requiere una disminución en la insulina basal para una medición de glucosa en sangre antes de acostarse (por ejemplo, un período de ayuno) óptima, se notifica al usuario y puede aceptar o rechazar el bolo recomendado y las modificaciones basales.
- 20 De acuerdo con algunas formas, el procedimiento se puede aplicar durante el día, en especial cuando el usuario sufre insensibilidad hipoglucémica. En algunas formas, el procedimiento de prevención de hipoglucemia se puede implementar por un dispositivo de infusión de insulina. En algunas formas, el procedimiento de prevención de hipoglucemia se puede implementar por un dispositivo de control de glucosa. Todavía en otras formas, el procedimiento de prevención de hipoglucemia se puede implementar por un dispositivo que puede suministrar insulina y controlar la glucosa.
- 25 En algunas formas, el procedimiento de prevención de hipoglucemia se puede implementar en un dispositivo de infusión de insulina que comprende una unidad de parche distribuidor de insulina y una unidad de mando a distancia, en el que un aparato detector de glucosa (por ejemplo, glucómetro) se puede integrar en la unidad de mando a distancia. En una de estas formas, la unidad de parche distribuidor puede estar compuesta de dos partes: una parte reutilizable que contiene todos los elementos electrónicos y de accionamiento (es decir, elementos relativamente caros) y una parte desechable que contiene un depósito de insulina y otros elementos económicos.
- 30 En algunas formas, el aparato detector de glucosa (por ejemplo, glucómetro) se puede integrar de forma alternativa en la parte reutilizable de la unidad de parche de infusión del dispositivo. Todavía en otras formas, el procedimiento de prevención de hipoglucemia se puede implementar por la unidad de mando a distancia del dispositivo de infusión de insulina. El procedimiento de prevención de hipoglucemia nocturna también se podría implementar por la parte reutilizable de la unidad de parche distribuidor del dispositivo.
- 35 En otra forma, el procedimiento de prevención de hipoglucemia se puede implementar por la unidad de parche distribuidor que controla continuamente los niveles de concentración de glucosa en el cuerpo y puede suministrar simultáneamente insulina al cuerpo. La unidad de parche distribuidor puede comprender una parte reutilizable y una parte desechable.
- 40 En algunas formas, el procedimiento de prevención de hipoglucemia se puede implementar por la unidad de mando a distancia del dispositivo. El procedimiento se podría implementar por la parte reutilizable de la unidad de parche distribuidor del dispositivo. El procedimiento también se podría implementar tanto por la parte reutilizable de la unidad de parche distribuidor del dispositivo como por la unidad de mando a distancia del dispositivo.
- 45 El dispositivo puede incluir un parche adherible a la piel en miniatura que puede distribuir continuamente insulina y que emplea un procedimiento para prevenir la hipoglucemia que también se puede proporcionar. El dispositivo puede comprender un parche adherible a la piel en miniatura que puede distribuir continuamente insulina, controlar los niveles de concentración de glucosa en el cuerpo (por ejemplo, glucosa en sangre, glucosa ISF) y emplear un procedimiento para prevenir la hipoglucemia.
- 50 En algunas formas, se puede proporcionar una unidad de parche de insulina que incluye piezas desechables y reutilizables. La parte reutilizable puede contener todos los componentes relativamente caros y la parte desechable puede contener componentes económicos, proporcionando así un producto de bajo coste para el usuario y un producto altamente rentable para el fabricante. El parche de insulina puede emplear un procedimiento para prevenir la hipoglucemia.
- 55 En algunas formas, se puede proporcionar un dispositivo que comprende insulina y una unidad de parche de control de glucosa continuo que comprende partes desechables y reutilizables. La parte reutilizable puede contener todos los componentes relativamente caros y la parte desechable contiene componentes económicos, proporcionando así un producto de bajo coste para el usuario y un producto altamente rentable para el fabricante. El dispositivo puede emplear un procedimiento para prevenir la hipoglucemia.
- 60 Algunas formas proporcionan un dispositivo que comprende una unidad de parche de infusión de insulina que se puede controlar a distancia. La unidad de parche de infusión de insulina puede emplear un procedimiento para
- 65

prevenir la hipoglucemia. El dispositivo también puede comprender insulina y una unidad de parche de control de glucosa continuo que se puede controlar a distancia y que emplea un procedimiento para prevenir la hipoglucemia.

5 En algunas formas, también se puede proporcionar una bomba de infusión de insulina. La bomba de infusión de insulina puede emplear un procedimiento para prevenir la hipoglucemia durante un período de ayuno (por ejemplo, un período nocturno). El procedimiento puede tener en cuenta los niveles de glucosa en sangre antes de acostarse (por ejemplo, los niveles de glucosa en sangre inmediatamente antes de un período de ayuno), la insulina residual en ese momento y los niveles de glucosa antes de acostarse (por ejemplo, período de ayuno) objetivo del usuario. La hipoglucemia se puede prevenir por manipulación de la insulina basal de la bomba y/o consumo de una cantidad conocida de carbohidratos y/o administración de un bolo de corrección.

Breve descripción de los dibujos

15 La FIG. 1 proporciona algunos ejemplos de diferentes alimentos y su GI correspondiente.

Las FIGS. 2 a-b ilustran una implementación de un dispositivo que comprende una unidad de bomba de infusión de insulina, una unidad de medición de glucosa y un rasgo característico de prevención de hipoglucemia,

20 La FIG. 3 muestra una implementación del dispositivo de infusión de insulina que comprende una unidad distribuidora de insulina y una unidad de mando a distancia que contiene un rasgo característico de prevención de hipoglucemia.

Las FIGS. 4 a-b muestran algunas implementaciones del dispositivo de infusión de insulina que contiene diversos monitores de glucosa subcutáneos continuos para proporcionar lecturas de glucosa en sangre (BG).

25 La FIG. 5 muestra un diagrama de bloques que representa algunos aspectos del algoritmo que se puede utilizar por el procedimiento de prevención de hipoglucemia.

30 La FIG. 6 muestra un diagrama de bloques que ilustra algunos aspectos de un ejemplo del procedimiento de prevención de hipoglucemia.

La FIG. 7 muestra un diagrama de bloques que ilustra algunos aspectos de otro ejemplo del procedimiento de prevención de hipoglucemia.

35 Las FIGS. 8 a-c ilustran algunos aspectos de otro ejemplo del procedimiento de prevención de hipoglucemia.

La FIG. 9 es un dibujo esquemático de un dispositivo de infusión de insulina ejemplar que incluye una unidad de parche compuesta de una parte reutilizable y una parte desechable y una unidad de mando a distancia que puede contener algunos aspectos del rasgo característico de prevención de hipoglucemia.

40 Las FIGS. 10 a-c muestran un dispositivo de infusión de insulina ejemplar que contiene un monitor de glucosa en sangre en tres localizaciones diferentes que proporciona lecturas de glucosa en sangre (BG) para algunas implementaciones del rasgo característico de prevención de hipoglucemia.

45 Las FIGS. 11 a-b muestran dos implementaciones ejemplares para localizar el rasgo característico de prevención de hipoglucemia.

Descripción detallada

50 Se proporcionan un dispositivo y un procedimiento que se pueden usar para la prevención de hipoglucemia. En algunos modos de realización, el dispositivo puede distribuir insulina. El dispositivo y un procedimiento también pueden controlar los niveles de concentración de glucosa, distribuir insulina y emplear un procedimiento para prevenir la hipoglucemia. Por ejemplo, el dispositivo puede controlar continuamente los niveles de glucosa en el cuerpo, suministrar simultáneamente dosis en bolos de insulina en el cuerpo y emplear un procedimiento para prevenir la hipoglucemia.

60 En una forma, un procedimiento para la prevención de hipoglucemia puede comprender recibir un nivel de glucosa en sangre objetivo (TBG) correspondiente a un nivel deseado de glucosa en el cuerpo de un paciente durante un período de ayuno; recibir un nivel de glucosa en sangre antes de acostarse (BBG) correspondiente al nivel de glucosa en el cuerpo del paciente sustancialmente al comienzo del período de ayuno; recibir un primer conjunto de parámetros correspondientes a un estado médico del paciente; proporcionar los niveles de TBG, BBG y el estado médico del paciente a un medio de determinación del ciclo de acción terapéutico; y, proporcionar medios para administrar el ciclo de acción terapéutico al paciente.

65 El ciclo de acción terapéutico incluye al menos uno de aconsejar al paciente que consuma una cantidad calculada de carbohidratos (CC) y aconsejar al paciente que administre un bolo de corrección (CB).

5 El primer conjunto de parámetros comprende al menos uno de la sensibilidad a la insulina (IS) del paciente, la proporción de carbohidratos con respecto a insulina (CIR) del paciente y la insulina residual (RI) del paciente, de modo que la RI corresponde al nivel de insulina residual en el cuerpo del paciente sustancialmente al comienzo del período de ayuno (también conocido como el período "antes de acostarse").

En algunas variaciones, la prevención de hipoglucemia se puede llevar a cabo de acuerdo con uno o más de los siguientes, realizada en el orden enumerado a continuación o en cualquier otro orden adecuado:

- 10 1. El usuario u otra parte (por ejemplo, enfermera o médico) puede establecer un nivel de glucosa en sangre objetivo (TBG) (por ejemplo, 120 mg/dl) para el usuario durante el período de ayuno. En algunos modos de realización, este y/u otro(s) parámetro(s) descrito(s) en el presente documento se puede(n) preprogramar en la memoria del dispositivo (por ejemplo, en la memoria de solo lectura (ROM)).
- 15 2. El usuario puede medir su nivel de glucosa en sangre antes de acostarse (BBG) inmediatamente antes (por ejemplo, poco antes) del período de ayuno.
- 20 3. La insulina residual se puede evaluar por el usuario o automáticamente por el dispositivo (presentado en el mando a distancia o en la pantalla de la bomba).
4. Se pueden realizar los siguientes cálculos:
 - a. Si la BBG está por encima de TBG y no hay insulina residual en el cuerpo ("insulina activa") (es decir, **BBG>TBG y sin RI**), se debe administrar un bolo de corrección. El cálculo del bolo de corrección (CB), que es la cantidad de insulina necesaria para lograr la glucosa en sangre objetivo (TBG), se puede realizar como sigue:

$$\text{CB} = (\text{BBG}-\text{TBG})/\text{IS}$$

30 en la que CB = bolo de corrección, BBG = glucosa en sangre antes del período de ayuno; TBG = glucosa en sangre objetivo, IS = sensibilidad a la insulina.

- b. Si la BBG está por encima de TBG y hay insulina residual (RI) en el cuerpo pero la insulina residual es más pequeña que el bolo de corrección (es decir, **BBG>TBG y RI <CB**), se puede administrar un bolo de corrección minimizado de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$35 \quad (\text{BBG}-\text{TBG})/\text{IS} - \text{RI} = \text{CB}_m$$

en la que CB_m – CB minimizada, RI– insulina residual.

40 Si la BBG es menor que el TBG y puede haber insulina residual en el cuerpo (es decir, **BBG<TBG, RI≥0**), o si la BBG está por encima de TBG y hay insulina residual (RI) en el cuerpo y la insulina residual es más grande que el bolo de corrección que se habría administrado si no hubiera habido insulina residual (es decir, **BBG>TBG y RI>CB** si no hubiera habido RI), se le puede ofrecer al usuario (también denominado "paciente") las siguientes elecciones:

- i. ingerir una cantidad conocida de carbohidratos (a continuación en el presente documento denominada "carbohidratos de corrección" o CC) de acuerdo con lo siguiente:

$$\text{CC}/\text{CIR} + (\text{BBG}-\text{TBG})/\text{IS} + \text{RI} = 0$$



$$\text{CC} = \text{CIR} * (\text{RI} + ((\text{TBG}-\text{BBG})/\text{IS}))$$

en la que CIR – proporción de carbohidratos con respecto a insulina

- 50 ii. ajustar (por ejemplo, reducir) su insulina basal durante el período de ayuno (puesto que se supone que la tasa basal mantiene la glucosa en sangre constante, reducir la tasa basal durante un segmento de tiempo definido puede elevar la glucosa en sangre hasta el nivel deseado TBG).
- 55 iii. ajustar (por ejemplo, reducir) su insulina basal durante el período de ayuno en menor medida que la opción ii e ingerir una cantidad conocida de carbohidratos (menos que la cantidad de la opción i).

En algunas implementaciones, una tasa basal sustancialmente constante, la magnitud y tiempo de reducción de la tasa basal, cuando $BBG < TBG$ y $RI \geq 0$, o $BBG > TBG$ y $RI > CB$ si no hubiera habido RI, se puede ajustar de acuerdo con los siguientes cálculos:

- 5 1. El tiempo en que se suministra 1 unidad de insulina es $t * basal = 1 U \rightarrow t = 1/basal$; $basal = [U/hora]$
2. En el tiempo t , la disminución global de glucosa en sangre es IS ;
- 10 3. La insulina residual en el cuerpo disminuirá además la BG. La disminución esperada en BG se marca como BG_{ed} , y concuerda con la ecuación: $BG_{ed} = IS * RI$
4. Debido a la baja BBG y la insulina residual en el cuerpo, se puede definir un nuevo valor de IS temporal (IS') como
- 15 $IS' = IS - (TBG - (BBG - BG_{ed}))$, siempre que $IS > (TBG - (BBG - BG_{ed}))$
5. La tasa basal se puede modificar (a basal') para el segmento de tiempo $t = 1/basal$ como sigue: $IS'/basal' = IS/basal \rightarrow Basal' = (IS'/IS) * basal$
- 20 6. En caso de que $IS < (TBG - (BBG - BG_{ed}))$, el tiempo $t = 1/basal$ no es suficiente puesto que obviamente no se puede administrar una tasa basal negativa. El tiempo definido para la disminución en la tasa es el tiempo en que se suministran 2 unidades de insulina: $T * basal = 2U \rightarrow T = 2/basal$. En el tiempo T , la disminución global de glucosa en sangre es $2IS$.
- 25 $2IS' = 2IS - (TBG - (BBG - BG_{ed})) \rightarrow IS' = (2IS - (TBG - (BBG - BG_{ed}))) / 2$
- $2IS'/basal' = 2IS/basal \rightarrow Basal' = (IS'/IS) * basal$
- 30 7. En caso de que $2IS < (TBG - (BBG - BG_{ed}))$, el tiempo T se debe definir como el tiempo en que se suministran 3 unidades de insulina, es decir, $3IS$, y así sucesivamente.

De acuerdo con el modo de realización mencionado anteriormente, la tasa basal se puede modificar por otros cálculos que reducen la tasa en una magnitud diferente para segmentos de tiempo diferentes. En el modo de realización descrito anteriormente, la magnitud de la reducción de la tasa basal puede estar de acuerdo con un segmento de tiempo que proporcionará 1 única unidad de insulina. Se puede elegir un segmento de tiempo más largo o más corto para dictar la magnitud de la reducción de la tasa basal. El segmento de tiempo $t = n/basal$ (n puede ser cualquier número) se puede usar para la tasa de insulina basal modificada. La tasa de insulina basal es $Basal' = (IS'/IS) * basal$ en la que $IS' = IS - ((TBG - BBG)/n)$.

En algunas implementaciones, los perfiles basales inconstantes (variables) también se pueden ajustar para prevenir la hipoglucemia. Por ejemplo, la tasa basal inconstante, la magnitud y tiempo de reducción de la tasa basal, cuando $BBG < TBG$ y $RI \geq 0$, o $BBG > TBG$ y $RI > CB$ si no hubiera habido RI se puede ajustar de acuerdo con los siguientes cálculos, realizados en cualquier orden adecuado:

- 45 1. $n_1 = t_1 * basal (c_1)$
 - a. t_1 – el tiempo en que la tasa basal es constante, es decir, un "segmento de tiempo"
 - 50 b. $basal (c_1)$ - la tasa basal constante del primer segmento de tiempo
 - c. n_1 - la cantidad de insulina (en unidades) que se administra en el tiempo t_1
2. $n_1 IS'_1 = n_1 IS - \Delta - BG_{ed}$
- 55 a. $n_1 IS'_1$ – la disminución global en BG con el segmento de tiempo t_1 .
- b. $\Delta = TBG - BBG$;
- 60 c. $BG_{ed} = IS * RI$
3. $IS'_1 = IS - \Delta/n_1 - BG_{ed}/n_1$

Si $IS'_1 > 0$, la tasa basal del primer segmento (solo) se debe modificar de acuerdo con la ecuación 4

4. $Basal'_1 = (IS'_1 / IS) * basal$

5 Si el segmento de tiempo (t_1) es más largo que un T predefinido (por ejemplo, T = 3 horas), entonces la modificación se puede limitar al tiempo "T" de acuerdo con lo siguiente:

a. $n_1 = T * basal (c_1)$

10 b. $n_1 IS'_1 = n_1 IS - \Delta - RI * IS$

c. $IS'_1 = IS - \Delta/n_1 - RI * IS/n_1$

15 d. Si $IS'_1 > 0$ entonces $Basal'_1 = (IS'_1 = IS) * basal$

Si $IS'_1 < 0$, el siguiente período basal constante o segmento de tiempo, se debe modificar

6. $Basal'_1 =$ tasa basal mínima ('mín') (por ejemplo, 0,025 U/h)

20 7. En lugar de administrar n_1 y disminuir la BG en $IS * n_1$, se administró ($t_1 * mín'$) U y BG disminuyó en $IS * n_{mín,t1}$ (en la que $n_{mín,t1} = t_1 * mín'$)

8. $n_2 IS'_2 = n_2 IS_2 - \Delta - RI * IS + IS * n_1 - IS * n_{mín,t1}$, en la que $n_2 = t_2 * basal (C_2)$

25 9. $IS'_2 = IS - \Delta/n_2 - RI * IS/n_2 + IS * (n_1/n_2) - IS * (n_{mín,t1}/n_2)$

Si $IS'_2 > 0$, la tasa basal del primer segmento se debe cambiar a 'mín' y la tasa basal del segundo segmento se debe modificar de acuerdo con la ecuación 10

10. $Basal'_2 = (IS'_2/IS) * basal$

Si $IS'_2 < 0$, el siguiente período basal constante se debe modificar

30 11. $Basal'_2 = 'mín'$

12. En lugar de administrar n_2 y disminuir la BG en $IS * n_2$, se administró ($t_2 * mín$) U y BG disminuyó en $IS * n_{mín,t2}$

35 13. $n_3 IS'_3 = n_3 IS - \Delta - RI * IS + IS * n_1 - IS * n_2 - IS * n_{mín,t1} - IS * n_{mín,t2}$

14. $IS'_3 = IS - \Delta/n_3 - RI * IS/n_3 + IS * (n_1/n_3) - IS * (n_2/n_3) - IS * (n_{mín,t1}/n_3) - IS * (n_{mín,t2}/n_3)$

40 15. $Basal'_3 = (IS'_3/IS) * basal$

Y así sucesivamente.

La modificación de la tasa basal de un perfil basal inconstante en general se puede expresar de acuerdo con lo siguiente:

45 Siendo "y" un período en el que la tasa basal es constante:

$$IS'_y = IS - \frac{\Delta}{n_y} + \frac{\sum_{x=1}^{x=y-1} IS * n_x}{n_y} - \frac{\sum_{x=1}^{x=y-1} IS * n_{mín,x}}{n_y} - \frac{BG_{ed}}{n_y}$$

En la que

$$n_y = t_y * basal_y$$

5 Y

$$BG_{ed} = IS * RI$$

$$basal_y = \frac{IS'_y}{IS} * basal$$

10 De acuerdo con algunos modos de realización, el usuario puede reducir su insulina basal durante el período de ayuno e ingerir una cantidad conocida de carbohidratos. El consumo de carbohidratos combinado y la reducción en la tasa basal pueden ser de acuerdo con los siguientes cálculos:

15 1. Se puede elegir CC_x entre 0 y $CC_{m\acute{a}x}$, en la que $CC_{m\acute{a}x}$ es la cantidad de carbohidratos recomendada si se aplican carbohidratos de corrección solos, como se describe en 3-c-i.

20 2. El basal se reduce de acuerdo con la CC_x seleccionada y las ecuaciones representadas en 4-c-ii - con la modificación del parámetro BBG a $BBG' = BBG + (CC_x / CIR) * IS$

De acuerdo con un modo de realización, la zona o valor de glucosa en sangre objetivo (TBG) del período de ayuno (por ejemplo, nocturno) es algo mayor que una zona o valor de glucosa en sangre objetivo normal (por ejemplo, día).

25 La TBG antes de acostarse se puede establecer de manera óptima en 120 mg/dl (Am. J. Med. 1987 junio: 82(6) 1127-32).

De acuerdo con un modo de realización, si se recomienda un carbohidrato de corrección, es preferente un tentempié que contenga una cantidad conocida de carbohidratos de alto índice glucémico (por ejemplo, una bolsa comercializada de *pretzels*). El índice glucémico (GI) es un sistema de clasificación de carbohidratos en base a su efecto sobre los niveles de glucosa en sangre en las primeras dos horas. El tentempié no debe ser un alimento rico en grasas o proteínas (que tarda más en digerirse y afecta más lentamente a BG). La figura 1 muestra algunos ejemplos de alimentos y su GI.

30 Las FIGS. 2a-b muestran un dispositivo (1000) que comprende una unidad de bomba de infusión de insulina (1010), una unidad de medición de glucosa (por ejemplo, glucómetro) (90) y un rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10). El rasgo característico 10 puede incluir cualquier equipo físico, programa informático o combinación de los mismos adecuados. La unidad de bomba de infusión de insulina (1010) puede comprender un catéter (6) que penetra en la piel (5) para permitir el suministro de insulina.

35 En la FIG. 2(a), el rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10) se localiza en la unidad de medición de glucosa (90). En la FIG. 2(b), el rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10) se localiza en la unidad de bomba de infusión de insulina (1010).

De acuerdo con un modo de realización (no mostrado), la bomba de infusión de insulina se comunica con una unidad de mando a distancia permitiendo la programación, entradas de usuario y adquisición de datos. El rasgo característico de prevención de hipoglucemia se puede instalar en la unidad de mando a distancia.

45 De acuerdo con otro modo de realización, la bomba de infusión de insulina contiene un glucómetro. El glucómetro se puede instalar en la unidad de mando a distancia de la bomba o en la propia unidad de bomba. El rasgo característico de prevención de hipoglucemia se puede localizar en el glucómetro, unidad de bomba o unidad de mando a distancia.

50 De acuerdo con otro modo de realización, el sistema comprende una bomba de infusión de insulina, una unidad de medición de glucosa continua (CGM) y un rasgo característico de prevención de hipoglucemia. El rasgo característico de prevención de hipoglucemia se puede localizar en la unidad de bomba o bien la unidad de CGM.

55 De acuerdo con otro modo de realización, la unidad de bomba de infusión de insulina comprende un medio de medición de glucosa continua (CGM). La bomba de infusión y el medio de medición de glucosa continua (CGM) están en la misma carcasa y se pueden comunicar con una unidad de mando a distancia. Un rasgo característico de prevención de hipoglucemia se puede localizar en el CGM y la unidad de bomba, o en la unidad de mando a distancia.

La FIG. 3 muestra un dispositivo de infusión de insulina (1000) que comprende una unidad de parche (1010), que se puede adherir a la piel del usuario (5), y una unidad de mando a distancia (1008), que se comunica con la unidad de parche (1010), permitiendo la programación, entradas de usuario y adquisición de datos.

Se pueden llevar a cabo entradas manuales por botones (no mostrados) localizados en la unidad de parche (1010). La unidad de parche (1010) puede estar compuesta de una carcasa (1001) o dos carcasas que comprenden partes reutilizables (1) y desechables (2).

La unidad de parche (1010) puede comprender una catéter (6) que penetra en la piel (5) para permitir el suministro de insulina. La unidad de parche (1010) se puede unir directamente a la piel del usuario por medios adhesivos (no mostrados) o se puede unir a una unidad de soporte dedicada (no mostrada) que es adherible a la piel del usuario (5) y permite la conexión y desconexión de la unidad de parche (1010) como se describe en la solicitud de patente USSN 60/876.679.

De acuerdo con la invención, la unidad de mando a distancia (1008) puede contener el rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10) que requiere un procesador (3010), medio de entrada (3020) y pantalla (3030). Los medios de entrada se requieren para el rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10) y para la programación de la unidad de parche (1010). La unidad de control (1008) puede contener medios de indicación adicionales, por ejemplo, audibles, vibratorios, etc.

Las FIGS. 4a-b muestran otro modo de realización preferente de la invención en el que las lecturas de glucosa en sangre, necesarias para el rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10) se pueden recibir desde un monitor de glucosa subcutáneo continuo (1006). Se mantiene un canal de comunicación entre el monitor de glucosa subcutánea continua (1006) y el rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10) que reside en la unidad de mando a distancia (1008), permitiendo la programación, manejo de datos y entradas de usuario.

La FIG. 4a muestra un modo de realización en el que la glucosa en sangre (BG) actual se mide por un monitor de glucosa subcutáneo continuo independiente (1006).

La FIG. 4b muestra un modo de realización en el que el aparato detector (control) de glucosa subcutánea continua (1006) se integra dentro de la unidad de parche (1010) del dispositivo de suministro de insulina.

El aparato distribuidor de insulina (1005) y el aparato detector de glucosa (1006) constituyen un único dispositivo de suministro, y pueden usar un único catéter (6) tanto para distribuir como para detectar como se describe en detalle en la solicitud previa de EE. UU. n.º 11/706.606.

En algunas implementaciones (no mostradas), el aparato detector y el aparato distribuidor tienen catéteres separados que penetran en la piel (5) y residen en el tejido subcutáneo. El dispositivo de suministro 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).

La FIG. 5 muestra un diagrama de bloques que representa algunos aspectos del algoritmo que se puede utilizar por el procedimiento de prevención de hipoglucemia. Por ejemplo, la glucosa en sangre antes de acostarse (por ejemplo, tiempo antes de un período de ayuno) (BBG) medida se compara con la glucosa en sangre objetivo (TBG), véase el número (101). Si la BBG es mayor que la glucosa en sangre objetivo (TBG) (por ejemplo, 120 mg/dl), la insulina residual se cuantifica, véase el número (104). Si no hay insulina residual (RI) en el cuerpo de bolos previos, entonces se debe administrar una dosis de bolo de corrección (CB1), véase el número (103). El bolo de corrección es como sigue:

$$CB1 = (BBG - TBG) / IS$$

En la que CB1: bolo de corrección, BBG: glucosa en sangre antes de acostarse (por ejemplo, antes de o sustancialmente al comienzo de un período de ayuno), TBG: glucosa en sangre objetivo, IS: sensibilidad a la insulina.

Si la glucosa en sangre medida (BBG) antes de acostarse es mayor que la glucosa en sangre objetivo (TBG) pero hay insulina residual (RI) en el cuerpo de bolos previos, entonces la RI se compara con el bolo de corrección que se habría dado si no hubiera habido insulina residual en absoluto (es decir, CB1), véase el número (107). A continuación se evalúan dos opciones:

- Si la insulina residual es más pequeña que el bolo de corrección que se habría dado si no hubiera habido insulina residual en absoluto (es decir, CB1), se debe administrar un bolo de corrección más pequeño (CB2), véase el número (106). El bolo de corrección es como sigue: $CB2 = (BBG - TBG) / IS - RI$, en la que RI- insulina residual.

- Si la insulina residual es más grande que el bolo de corrección que se habría dado si no hubiera habido

insulina residual en absoluto (es decir, CB1), son aplicables otras tres opciones:

- El usuario ingiere carbohidratos para elevar los niveles de glucosa en sangre, véase el número (108). La cantidad de carbohidratos que se va a consumir está de acuerdo con la siguiente ecuación: $CC1 = CIR * (RI + ((TBG - BBG) / IS))$

en la que CC1: carbohidrato de corrección

- La tasa basal para el período de noche/ayuno se modifica, véase el número (109).
- La tasa basal se puede modificar junto con el consumo de carbohidratos, véase el número 117.

Para un perfil de tasa basal nocturna sustancialmente constante, se pueden realizar las siguientes modificaciones en la tasa basal para prevenir la hipoglucemia:

- Debido a la insulina residual en el cuerpo, se puede definir un nuevo valor de IS temporal (IS') como $IS' = IS - (TBG - (BBG - BG_{ed}))$, en la que $BG_{ed} = RI * IS$. La tasa basal se puede modificar (a basal') para el segmento de tiempo $t = 1/basal$ como sigue: $Basal' = (IS'/IS) * basal$

- En caso de que $IS < (TBG - (BBG - BG_{ed}))$, el tiempo $t = 1/basal$ no es suficiente puesto que obviamente no se puede administrar una tasa basal negativa. El tiempo definido para la disminución en la tasa se puede prolongar hasta el tiempo en que se suministran 2 unidades de insulina: $T * basal = 2U \rightarrow T = 2/basal$. En el tiempo T , la disminución global de glucosa en sangre es $2IS$. $2IS' = 2IS - (TBG - (BBG - BG_{ed})) \rightarrow$

$$IS' = (2IS - (TBG - (BBG - BG_{ed}))) / 2 \text{ y } Basal' = (IS'/IS) * basal$$

- En caso de que $2IS < (TBG - (BBG - BG_{ed}))$, el tiempo T se puede definir como el tiempo en el que se suministran 3 unidades de insulina, es decir, $3IS$, y así sucesivamente.

Para un perfil de tasa basal nocturna inconstante, se pueden realizar las siguientes modificaciones en la tasa basal.

- Debido a la insulina residual en el cuerpo, se puede definir un nuevo valor de IS temporal (IS') como:

$$IS'_y = IS - \frac{\Delta}{n_y} + \frac{\sum_{x=1}^{x=y-1} IS * n_x}{n_y} - \frac{\sum_{x=1}^{x=y-1} IS * n_{min,x}}{n_y} - \frac{BG_{ed}}{n_y}$$

$y = 1, 2, 3 \dots$

Siendo "y" un período en el que la tasa basal es constante:

En la que:

$$\Delta = TBG - BBG$$

$$n_y = t_y * basal_y$$

Y

$$BG_{ed} = IS * RI$$

$$basal_y = \frac{IS'_y}{IS} * basal$$

El consumo de carbohidratos combinado y la reducción en la tasa basal, véase el número 117, se pueden realizar de acuerdo con los siguientes cálculos:

- Se selecciona CC_x entre 0 y CC_1 por el usuario (es decir, $0 < CC_x < CC_1$),
- La tasa basal se reduce de acuerdo con la CC_x seleccionada y las ecuaciones representadas anteriormente para la tasa basal constante o inconstante, con la modificación del parámetro BBG a $BBG' = BBG + (CC_x / CIR) * IS$

Si la glucosa en sangre medida (BBG) antes de acostarse (por ejemplo, antes de un período de ayuno) es menor que la glucosa en sangre objetivo (TBG), entonces la RI se evalúa, véase el número (110). Si no hay insulina residual (RI) en el cuerpo de bolos previos, se pueden considerar tres opciones:

- El usuario ingiere carbohidratos para elevar los niveles de glucosa en sangre, véase el número (112). La cantidad de carbohidratos que se va a consumir está de acuerdo con la siguiente ecuación:

CC2=(CIR *(TBG-BBG))/IS

- La tasa basal para el período de ayuno se modifica, véase el número (113).
- La tasa basal se puede modificar junto con el consumo de carbohidratos, véase el número 118.

Para un perfil de tasa basal nocturna sustancialmente constante, se pueden realizar las siguientes modificaciones en la tasa basal para prevenir la hipoglucemia:

- Debido a la baja BBG, se puede definir un nuevo valor de IS temporal (IS') como

IS' = IS - (TBG - BBG). La tasa basal se puede modificar (a basal') para el segmento de tiempo

t = 1/basal como sigue: **Basal' = (IS'/IS) * basal**

- En caso de que **IS < TBG - BBG**, el tiempo **t = 1/basal** no es suficiente puesto que obviamente no se puede administrar una tasa basal negativa. El tiempo definido para la disminución en la tasa se puede prolongar hasta el tiempo en que se suministran 2 unidades de insulina: $T * basal = 2U \rightarrow T = 2/basal$. En el tiempo **T**, la disminución global de glucosa en sangre es **2IS**. $2IS' = 2IS - (TBG - BBG) \rightarrow IS' = (2IS - (TBG - BBG))/2$ y **Basal' = (IS'/IS) * basal**
- En caso de que **2IS < (TBG - BBG)**, el tiempo **T** se puede definir como el tiempo en el que se suministran 3 unidades de insulina, es decir, **3IS**, y así sucesivamente.

Para un perfil de tasa basal nocturna inconstante, se pueden realizar las siguientes modificaciones en la tasa basal:

- Debido a la baja BBG, se puede determinar un nuevo valor de IS temporal (IS') como sigue:

$$IS'_y = IS - \frac{\Delta}{n_y} + \frac{\sum_{x=1}^{x=y-1} IS * n_x}{n_y} - \frac{\sum_{x=1}^{x=y-1} IS * n_{min,x}}{n_y}$$

y = 1,2,3 ...

Siendo "y" un período en el que la tasa basal es constante

En la que:

$$\Delta = TBG - BBG$$

$$n_y = t_y * basal_y$$

$$basal_y = \frac{IS'_y}{IS} * basal$$

El consumo de carbohidratos combinado y la reducción de la tasa basal, véase el número 118, se pueden realizar como se detalla para el número 117, con la excepción de que CCx < CC2 y no CC1.

Si la glucosa en sangre medida (BBG) antes de acostarse (por ejemplo, antes de un período de ayuno) es menor que la glucosa en sangre objetivo (TBG) pero hay insulina residual (RI) en el cuerpo de bolos previos, entonces se pueden considerar tres opciones:

- El usuario ingiere carbohidratos para elevar los niveles de glucosa en sangre, véase el número (115). La cantidad de carbohidratos que se va a consumir se puede realizar como se detalla para el número 108.

- La tasa basal para la noche se modifica, véase el número (116). Las modificaciones de la tasa basal, para un perfil basal constante o inconstante, se pueden realizar como se detalla para el número 109.

La tasa basal se puede modificar junto con el consumo de carbohidratos, véase el número 119. Las modificaciones de la tasa basal, para un perfil basal constante o inconstante, combinadas con el consumo de carbohidratos, se pueden realizar como se detalla para el número 117, con la excepción de que CCx < CC3 y no CC1.

La FIG. 6 muestra un diagrama de bloques que ilustra algunos aspectos de un ejemplo del procedimiento de prevención de hipoglucemia, en el que la glucosa en sangre medida antes de acostarse es menor que la BG objetivo, no queda insulina residual en el cuerpo de bolos previos (201), y el perfil basal nocturno del usuario comprende una tasa basal constante (1 U/h).

La tasa basal constante, sensibilidad a la insulina (IS), proporción de carbohidratos con respecto a insulina (CIR) y

glucosa en sangre objetivo (TBG) del paciente son conocidas, véase el número (200). El paciente puede consumir una cantidad calculada de carbohidratos (202) (por ejemplo, se necesitan 13,5 gramos de carbohidratos en el ejemplo descrito), cambiar la tasa basal (203) o bien cambiar la tasa basal y consumir carbohidratos (204).

5 De acuerdo con el modo de realización, la tasa basal se puede modificar por numerosos cálculos que reducen la tasa en una magnitud diferente para diferentes segmentos de tiempo. En el modo de realización dado, la magnitud de la reducción de la tasa basal está de acuerdo con un segmento de tiempo que proporcionará 1 única unidad de insulina.

10 En el ejemplo dado, la tasa basal se puede reducir a 0,1 U/h durante una hora para prevenir la hipoglucemia nocturna. En el ejemplo dado, el usuario puede consumir carbohidratos en una cantidad más pequeña que la calculada en el número 202 (10 g en el ejemplo) y reducir la tasa basal en menor medida que la calculada en el número 203 (0,76 U/h), véase el número 204.

15 La FIG. 7 muestra un diagrama de bloques que ilustra algunos aspectos de otro ejemplo del procedimiento de prevención de hipoglucemia, en el que la glucosa en sangre medida antes de acostarse (por ejemplo, antes de un período de ayuno) es mayor que la BG objetivo y queda insulina residual en el cuerpo de bolos previos (301).

20 La tasa basal constante, sensibilidad a la insulina (IS), proporción de carbohidratos con respecto a insulina (CIR) y glucosa en sangre objetivo (TBG) del paciente son conocidas, véase el número (300). El factor de corrección se puede calcular evitando la insulina residual, véase el número (302). Puesto que el factor de corrección puede ser más grande que la insulina residual (en el ejemplo: $0,5 < 1,2$), entonces se recomienda al paciente administrar un bolo de corrección (CB) más pequeño de insulina. El usuario debe administrar, de acuerdo con el ejemplo, solo 0,7 U de insulina en lugar de 1,2 U.

25 La FIG. 8a muestra un ejemplo de un gráfico que representa un perfil de insulina basal nocturno inconstante de un usuario. La FIG. 8b muestra un diagrama de bloques que representa un ejemplo del procedimiento de prevención de hipoglucemia nocturna en el que la glucosa en sangre medida antes de acostarse (por ejemplo, antes de un período de ayuno) es menor que la glucosa objetivo y no queda insulina residual en el cuerpo de bolos previos (401).

30 La sensibilidad a la insulina (IS), proporción de carbohidratos con respecto a insulina (CIR), glucosa en sangre objetivo (TBG) y tasa basal posible mínima ('mín') del usuario son conocidas, véase el número (400). El usuario puede consumir una cantidad calculada de carbohidratos (402), de acuerdo con el siguiente cálculo: $CC = (CIR * (TBG - BGG)) / IS = (15 * (120 - 75)) / 50 = 13,5$ g.

35 En algunas implementaciones, el usuario puede cambiar la tasa basal de acuerdo con los siguientes cálculos, representados en los números 403 y 404:

40 1. $n_1 = t_1 * basal (c_1) = 2(h) * 0,25(U/h) = 0,5$ u
 2. $n_1 IS'_1 = n_1 IS - \Delta - RI * IS \rightarrow 0,5 * IS'_1 = 0,5 * 50 - 45 - 0 * 50 = -20$

a. $n_1 IS'_1$ – la disminución global en BG con el segmento de tiempo t_1 .

45 b. $\Delta = TBG - BGG = 120 - 75 = 45$

3. $IS'_1 = IS - \Delta / n_1 - RI * IS / n_1 = 50 - 45 / 0,5 - 0 / 0,5 = -40$

$IS'_1 < 0$ así que el próximo período basal constante, o segmento de tiempo, se debe modificar, véase el número 204

50 4. $Basal'_1 = 'mín' = 0,05$ U/h

5. En lugar de administrar m (es decir, 0,5 U) y disminuir la BG en $IS * n_1$ (es decir, $50 * 0,5 = 25$), se administraron $0,05 * 2 = 0,1$ U, disminuyendo la BG en $IS * n_{mín,t1}$ (es decir, $50 * 0,1 = 5$)

55 6. $n_2 IS'_2 = n_2 IS - \Delta - RI * IS + IS * n_1 - IS * n_{mín,t1}$, en la que $n_2 = t_2 * basal (c_2) = 1 * 1,5 = 1,5$

7. $IS'_2 = IS - \Delta / n_2 - RI * IS / n_2 + IS * (n_1 / n_2) - IS * (n_{mín,t1} / n_2) = 50 - 45 / 1,5 - 0 / 1,5 + 50 (0,5 / 1,5) - 50 (0,1 / 1,5) = 33,3$

60 8. $Basal'_2 = (IS'_2 / IS) * basal_2 = (33,3 / 50) * 1,5 = 1$ U/h

La tasa basal se puede disminuir al mínimo (por ejemplo, 0,05 U/h) en el primer segmento de tiempo (2 horas) y se puede disminuir a 1,0 U/h en el segundo segmento de tiempo (1 h). En algunas implementaciones (no mostradas), el usuario puede consumir una cantidad de carbohidratos más pequeña que la calculada en (402), y disminuir la tasa basal en consecuencia. Por ejemplo, el usuario puede consumir 10 g de carbohidratos (<13,5) y disminuir la tasa basal de acuerdo con el siguiente cálculo:

- $BBG' = BBG + (CC_x/CIR) * IS = 75 + (10/15) * 50 = 108,3$
- $\Delta = TBG - BBG' = 120 - 108,3 = 11,7$
- $IS'_1 = IS - \Delta/n_1 - RI * IS/n_1 = 50 - 11,7/0,5 - 0,5 = 26,6$
- $Basal'_1 = (IS'_1 / IS) * basal_1 = (26,6/50) * 0,25 = 0,13 \text{ U/h}$

En conjunto, el usuario consumió 10 g de carbohidratos y disminuyó la tasa basal de 0,25 U/h a 0,13 U/h durante el primer segmento de tiempo (es decir, 2 horas).

La FIG. 8c muestra un diagrama de bloques que representa un ejemplo del procedimiento de prevención de carbohidratos nocturnos en el que la glucosa en sangre medida antes de acostarse (por ejemplo, antes de un período de ayuno) es menor que la BG objetivo y quedan 0,9 unidades de insulina residual en el cuerpo de bolos previos (405).

La tasa basal mínima, sensibilidad a la insulina (IS), proporción de carbohidratos con respecto a insulina (CIR) y glucosa en sangre objetivo (TBG) son conocidas, véase el número (400). El usuario puede consumir una cantidad calculada de carbohidratos (406), de acuerdo con el siguiente cálculo: $CC = (CIR * (RI + ((TBG - BBG) / IS))) = (15 * (0,9 + ((120 - 75) / 50))) = 27 \text{ g}$.

En algunas implementaciones, el usuario puede cambiar la tasa basal de acuerdo con los siguientes cálculos, como se representa en los números 403 y 404:

1. $n_1 = t_1 * basal (c_1) = 2 * 0,25 = 0,5$
2. $n_1 IS'_1 = n_1 IS - \Delta - BG_{ed} = 0,5 * 50 - 45 - 50 * 0,9 = -65$
- a. $n_1 IS$ – la disminución global en BG con el segmento de tiempo t_1 .
- b. $\Delta = TBG - BBG$;
- c. $BG_{ed} = IS * RI$
3. $IS'_1 = IS - \Delta/n_1 - BG_{ed}/n_1 = 50 - 45/0,5 - 45/0,5 = -130$

↓ $IS'_1 < 0$ así que el próximo período basal constante, o segmento de tiempo, se debe modificar, véase el número 408

4. $Basal'_1 = 'mín' = 0,05 \text{ U/h}$
5. En lugar de administrar n_1 y disminuir la BG en $IS * n_1$ (es decir, 25 mg/dl), se administraron $0,05 * 2 = 0,1 \text{ U}$, disminuyendo la BG en $IS * n_{mín,t1}$ (es decir, $50 * 0,1 = 5 \text{ mg/dl}$)
6. $n_2 IS'_2 = n_2 IS - \Delta - BG_{ed} + IS * n_1$, en la que $n_2 = t_2 * basal (c_2) = 1,5 \text{ U}$
7. $IS'_2 = IS - \Delta/n_2 - BG_{ed}/n_2 + IS * (n_1/n_2) - IS * (n_{mín,t1}/n_2) = 50 - 45/1,5 - 45/1,5 + 50 (0,5/1,5) - 50(0,1/1,5) = 3,36$
8. $Basal'_2 = (IS'_2 / IS) * basal_2 = (3,36/50) * 1,5 = 0,1 \text{ U/h}$

La tasa basal puede disminuir hasta 'mín' en los primeros segmentos de tiempo y se puede reducir a 0,1 U/h en el segundo segmento de tiempo.

La FIG. 9 muestra un modo de realización del dispositivo de suministro de insulina, en el que la unidad de parche (1010) está compuesta de dos partes localizadas en dos carcassas (1001, 1002): una parte reutilizable (1) y una parte desechable (2). Los componentes relativamente baratos del dispositivo residen en la parte desechable (2) (por

ejemplo, catéter (6)) y los componentes relativamente caros residen en la parte reutilizable (1). En otro modo de realización preferente (no mostrado), el catéter (6) se puede unir a una unidad de soporte adherida a la piel permitiendo la conexión y desconexión de la unidad de parche hacia y desde la unidad de soporte.

5 El dispositivo puede comprender una unidad de mando a distancia (1008) con un rasgo característico de prevención de hipoglucemia integrado (10). La programación se puede llevar a cabo por el mando a distancia o por botones (no mostrados) localizados en la unidad de parche.

10 Las FIGS. 10a-c muestran tres modos de realización diferentes del dispositivo, cada uno contiene un glucómetro (90) que se va a usar como entradas de glucosa en sangre (BG) para el rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10).

15 La FIG. 10a muestra un glucómetro (90) localizado en la unidad de mando a distancia (1008) del dispositivo. El glucómetro (90) comprende una abertura (95) para recibir una tira reactiva (99). El usuario extrae sangre del cuerpo, sitúa una gota de sangre en la tira reactiva (99) e inserta la tira (99) en la abertura (95). Las lecturas de glucosa se muestran en una pantalla (80) de la unidad de mando a distancia (1008).

20 La FIG.10b muestra un glucómetro (90) localizado en la parte reutilizable (1) 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 prevención de hipoglucemia nocturna (10) que reside en la unidad de mando a distancia (1008), permitiendo la programación, manejo de datos y entradas de usuario.

25 La FIG. 10c muestra un modo de realización en el que las lecturas de glucosa se reciben directamente o a distancia (90) desde un glucómetro independiente.

30 Las FIGS. 11a-b muestran dos modos de realización del dispositivo con diferentes localizaciones de un rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10). En la FIG. 11a, el rasgo característico de prevención de hipoglucemia (10) se localiza en la unidad de mando a distancia (1008). En la FIG. 11b, la prevención de hipoglucemia (10) se localiza en la parte reutilizable (1) de la unidad de parche (1010).

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) por 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 por 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.

65

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. Por ejemplo, el flujo lógico representado en las figuras adjuntas y descrito en el presente documento no requiere el orden particular mostrado, o el orden secuencial, para lograr resultados deseables. Otras implementaciones pueden estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

15 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 diversos cambios y modificaciones se pueden realizar en la misma por un experto en la técnica sin apartarse del alcance de la invención que se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (1000) para prevenir la hipoglucemia que comprende:

5 al menos un módulo adaptado para recibir un nivel de glucosa en sangre objetivo (TBG) correspondiente a un nivel deseado de glucosa en el cuerpo de un paciente durante un período predeterminado;

al menos un módulo adaptado para recibir un nivel de glucosa en sangre de comienzo (BBG) correspondiente al nivel de glucosa en el cuerpo del paciente sustancialmente al comienzo del período predeterminado;

10 al menos un módulo adaptado para recibir un primer conjunto de parámetros que comprende la sensibilidad a la insulina (IS) del paciente, la proporción de carbohidratos con respecto a insulina (CIR) del paciente y la insulina residual (RI) del paciente, correspondiendo dicha RI al nivel de insulina residual en el cuerpo del paciente sustancialmente al comienzo del período predeterminado;

15 al menos un módulo adaptado para determinar un ciclo de acción terapéutico basado en los niveles de TBG, BBG y el primer conjunto de parámetros; y,

20 al menos un módulo adaptado para administrar el ciclo de acción terapéutico al paciente,

caracterizado por que el período predeterminado es un período de ayuno y que el ciclo de acción terapéutico incluye:

25 (a) aconsejar al paciente que consuma una cantidad calculada de carbohidratos (CC), calculando la cantidad calculada de carbohidratos (CC) de una de las siguientes formas:

(i) $CC = CIR * (RI + ((TBG - BBG) / IS))$ si $BBG > TBG$ y $RI > (BBG - TBG) / IS$;

30 (ii) $CC = (CIR * (TBG - BBG)) / IS$ si $BBG < TBG$ y la RI es sustancialmente insignificante; y

(iii) $CC = CIR * (RI + ((TBG - BBG) / IS))$ si $BBG < TBG$ y la $RI > 0$; o

35 (b) aconsejar al paciente que administre un bolo de corrección (CB) si $BBG > TBG$ y no hay sustancialmente RI o bien $RI < CB$, donde $CB = (BBG - TBG) / IS - RI$.

40 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el ciclo de acción terapéutico también incluye permitir que el paciente elija una cantidad de carbohidratos que sea menor que la cantidad calculada de carbohidratos y uno de: ajustar la tasa basal (BR) del paciente a una tasa modificada (BR') y aconsejar al paciente que ajuste la BR a una tasa modificada (BR').

45 3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que si la BBG es menor que la TBG y la tasa basal (BR) del paciente es sustancialmente constante y la RI es sustancialmente insignificante, entonces para cualquier número (n), y cuando se ajusta la BR para un segmento de tiempo (t) = n/BR, la tasa basal modificada (BR') se calcula como:

$BR' = (IS' / IS) * BR$, en la que $IS' = IS - (TBG - BBG) / n$.

50 4. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que si $BBG < TBG$ y $RI > 0$ y la tasa basal (BR) del paciente es sustancialmente constante, y cuando se ajusta la BR para un segmento de tiempo (t) = n/BR donde n es un número entero positivo, la tasa basal modificada (BR') se calcula como:

$BR' = (IS' / IS) * BR$;

en la que $IS' = IS - ((TBG - (BBG - BG_{ed})) / n)$; y,

55 en la que $BG_{ed} = IS * RI$.

5. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que si la BR es sustancialmente inconstante, ajustar la BR a BR' usando medios para ajustar la tasa de bolo inconstante.

60 6. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que si (($BBG < TBG$ y $RI \geq 0$) o ($BBG > TBG$ y $RI > CB$)) y BR cambia sustancialmente con el tiempo, ajustar la BR a BR', en la que

$$IS'_y = IS - \frac{\Delta}{n_y} - \frac{BG_{ed}}{n_y} + \frac{\sum_{x=1}^{x=y-1} IS * n_x}{n_y} - \frac{\sum_{x=1}^{x=y-1} IS * n_{min,x}}{n_y},$$

$y = 1, 2, 3 \dots$

65 en la que y es un período de tiempo en el que BR es sustancialmente constante;

en la que:

$$\Delta = \text{TBG} - \text{BBG};$$

5

$$n_y = t_y * BR_y;$$

$$n_x = t_x * BR_x;$$

$$10 \quad n_{\min,x} = t_x * BR_{\min} \text{ (BR}_{\min} = \text{tasa basal posible mínima);}$$

$$BG_{ed} = IS * RI, \text{ y}$$

$$BR_y = \frac{IS'_y}{IS} * BR.$$

15

7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que si el segmento de tiempo (t_1) es más largo que un T predefinido, entonces la modificación se limita a T de acuerdo con lo siguiente:

$$a. \quad n_1 = T * \text{basal} (c)$$

20

$$b. \quad IS'_1 = IS - \Delta/n_1 - RI * IS/n_1$$

c. Si $IS'_1 > 0$ entonces $\text{Basal}'_1 = (IS'_1 / IS) * \text{basal}$ para el segmento de tiempo "T".

25

8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el período de ayuno corresponde a un período nocturno.

9. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además una unidad adherible a la piel controlada a distancia.

30

10. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que la unidad adherible a la piel controlada a distancia es controlable por uno o más botones de bolo y es conectable a y desconectable del cuerpo del paciente.

EJEMPLOS DE ALIMENTOS Y SU GI

CLASIFICACIÓN	INTERVALO GI	EJEMPLOS
GI BAJO	55 O MENOS	LA MAYORÍA DE FRUTAS Y VERDURAS (PERO NO PATATA), AVENA, TRIGO SARRACENO, CEBADA INTEGRAL, SALVADO
GI MEDIO	56 – 69	SACAROSA, ARROZ BASMATI
GI ALTO	70 O MÁS	COPOS DE MAÍZ, PATATA ASADA, ARROZ JAZMÍN, PAN BLANCO, ARROZ BLANCO, BARRA MARS

FIG. 1

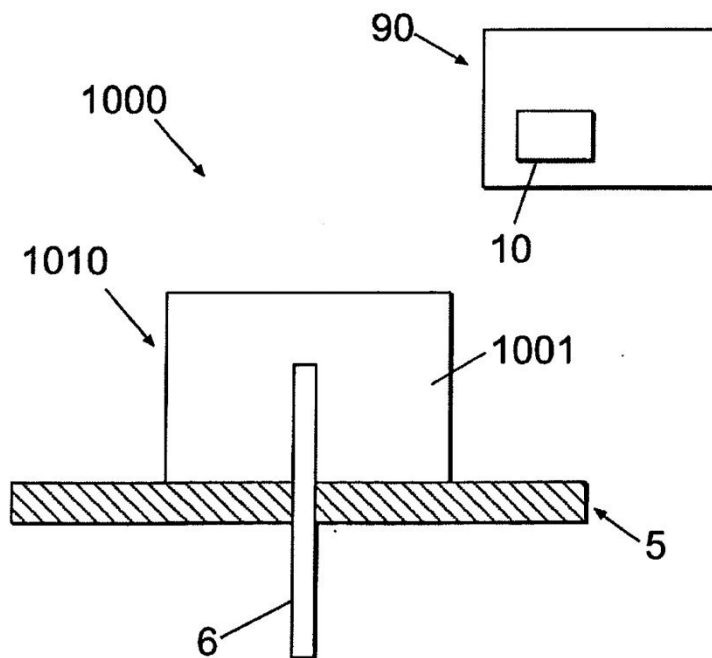


FIG. 2a

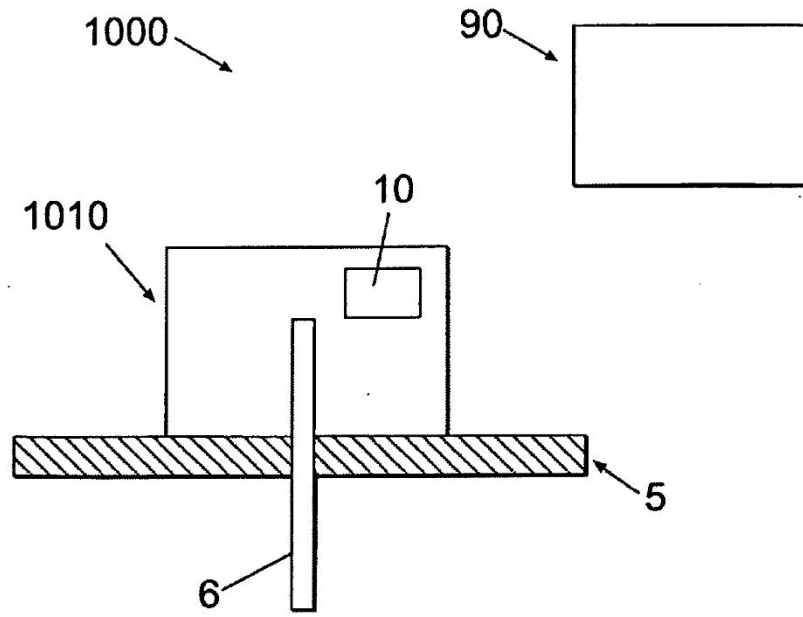


FIG. 2b

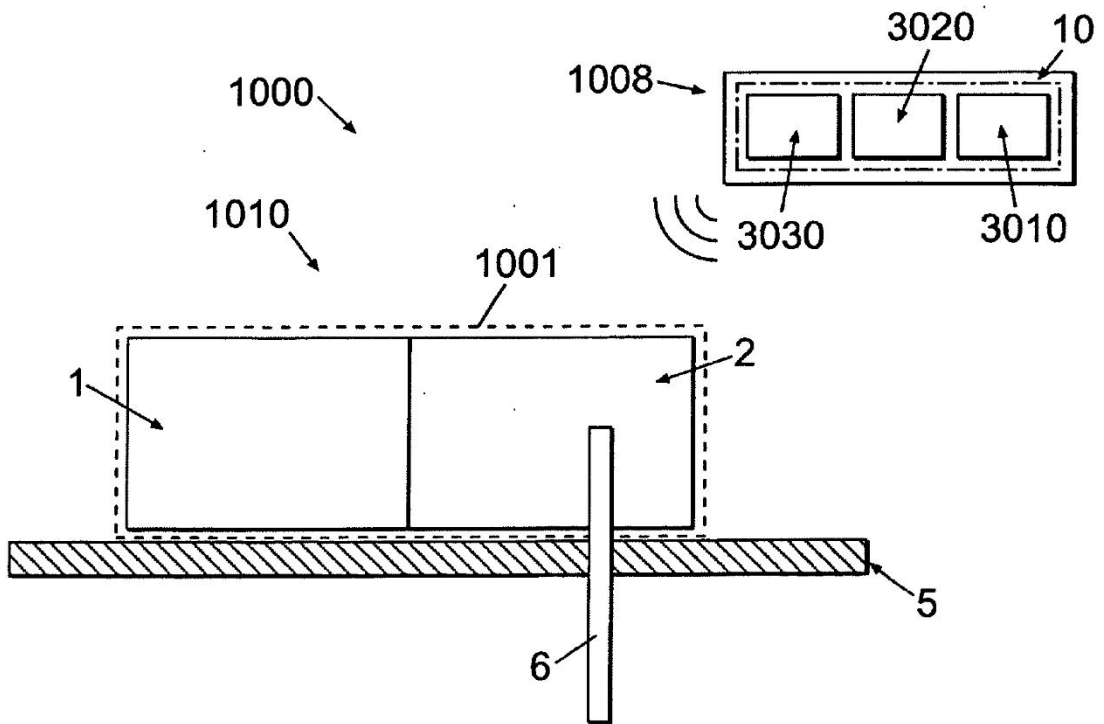
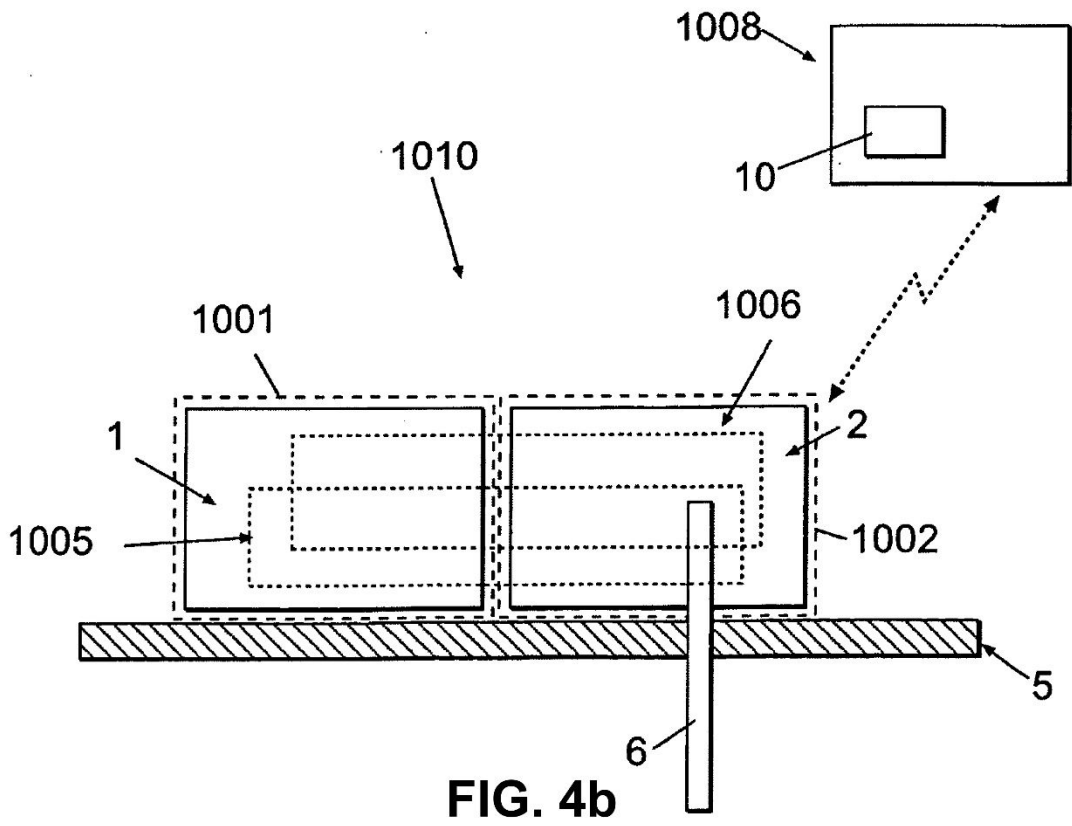
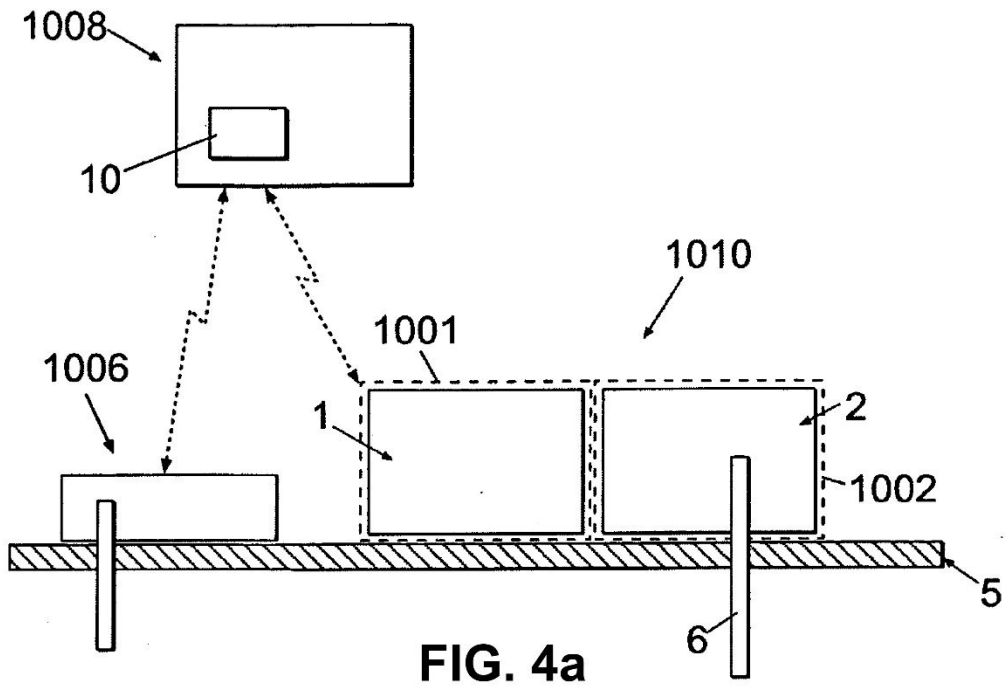


FIG. 3



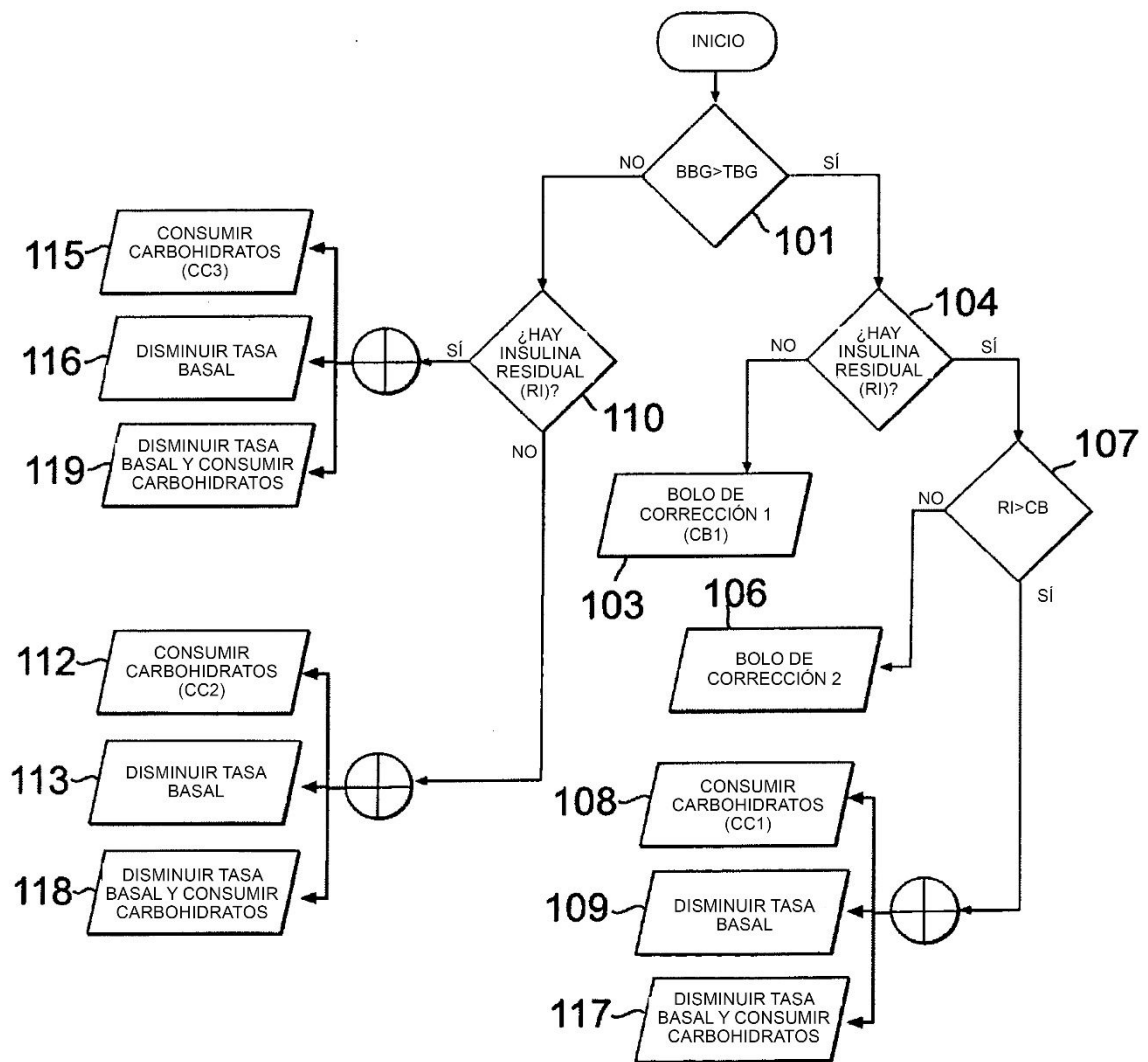


FIG. 5

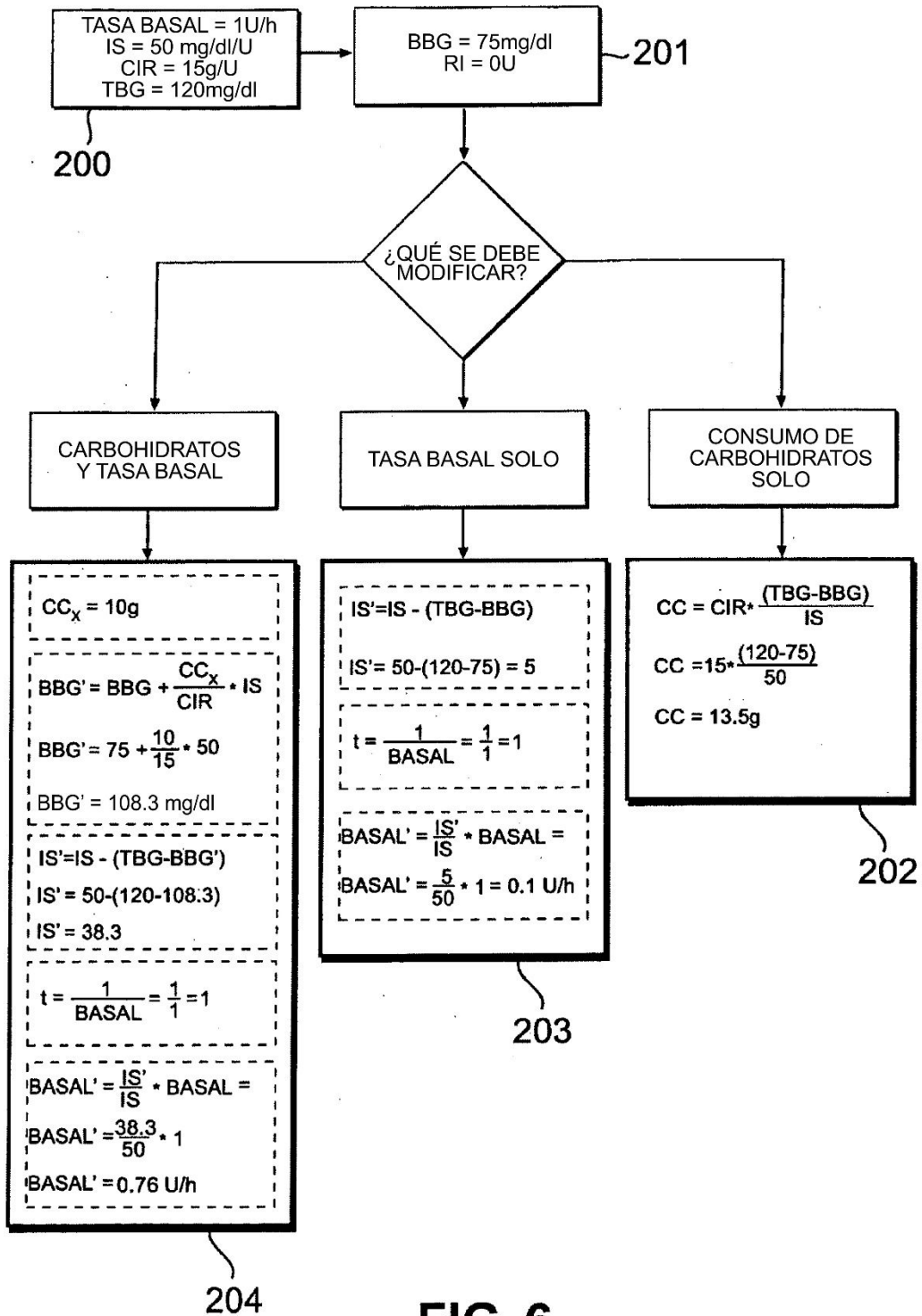


FIG. 6

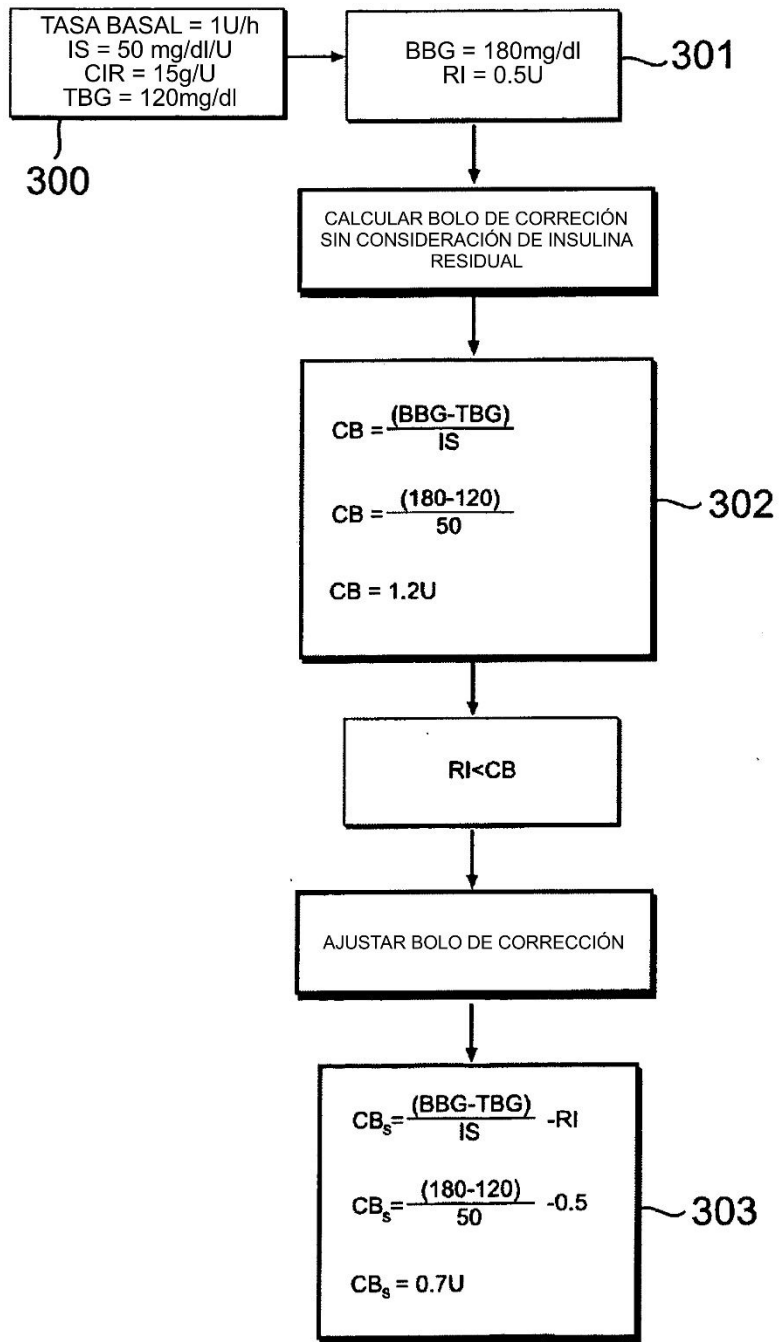


FIG. 7

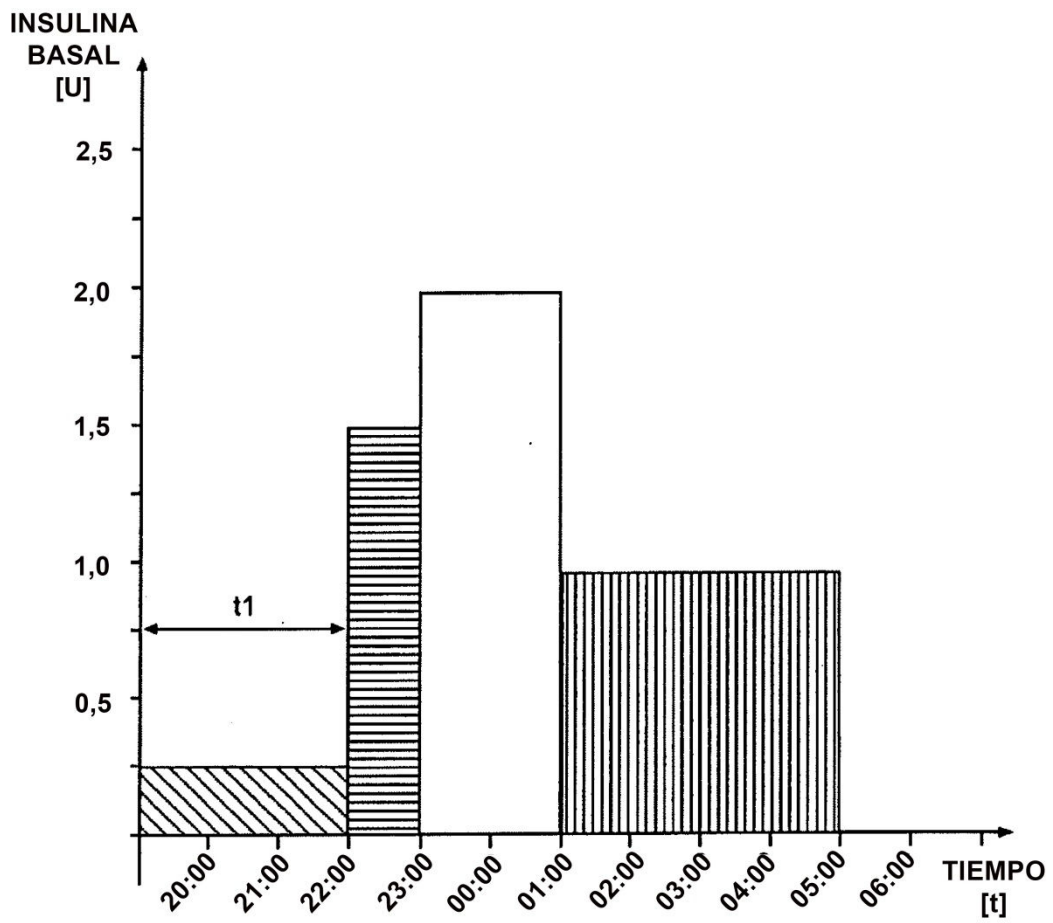


FIG. 8a

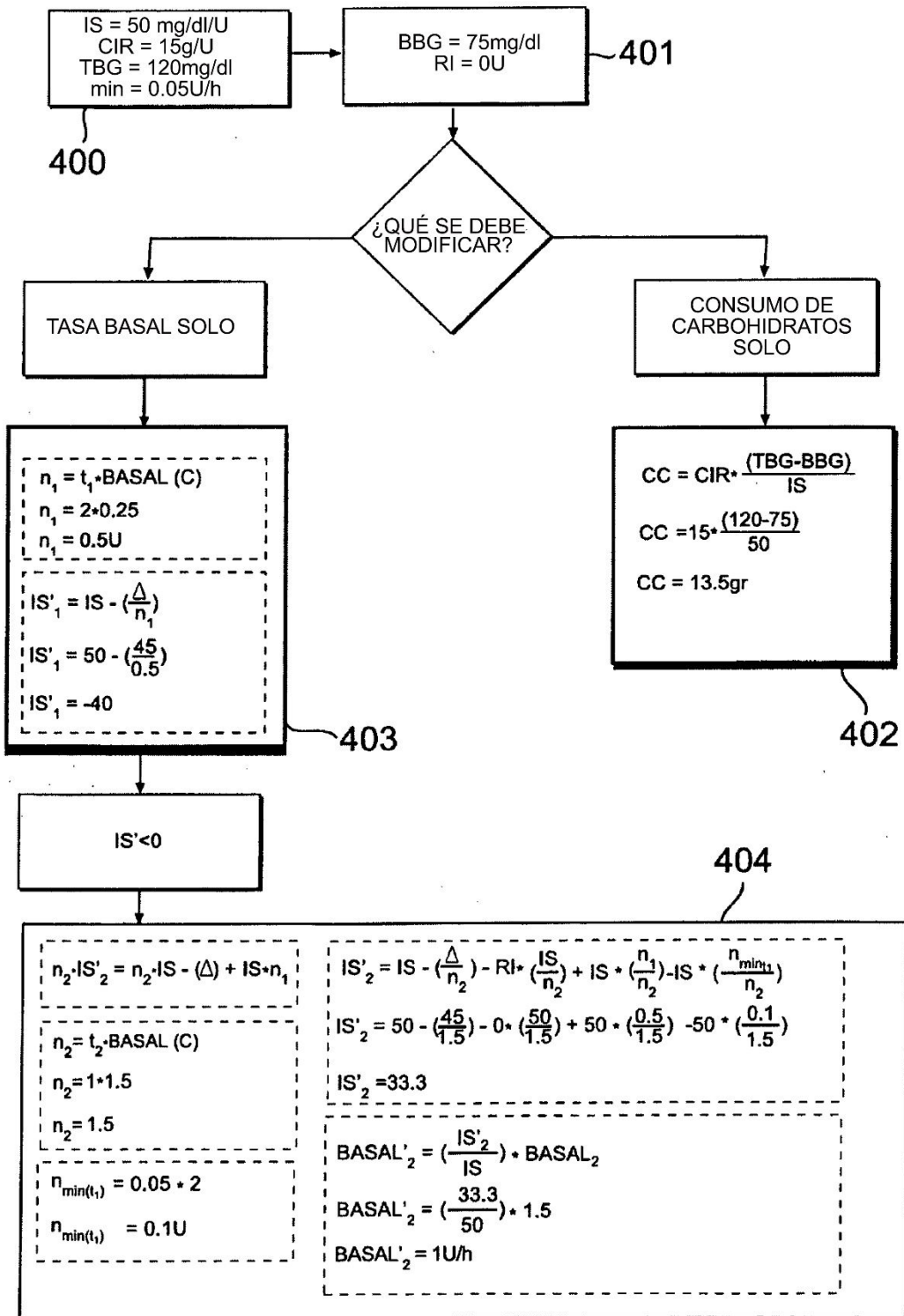


FIG. 8b

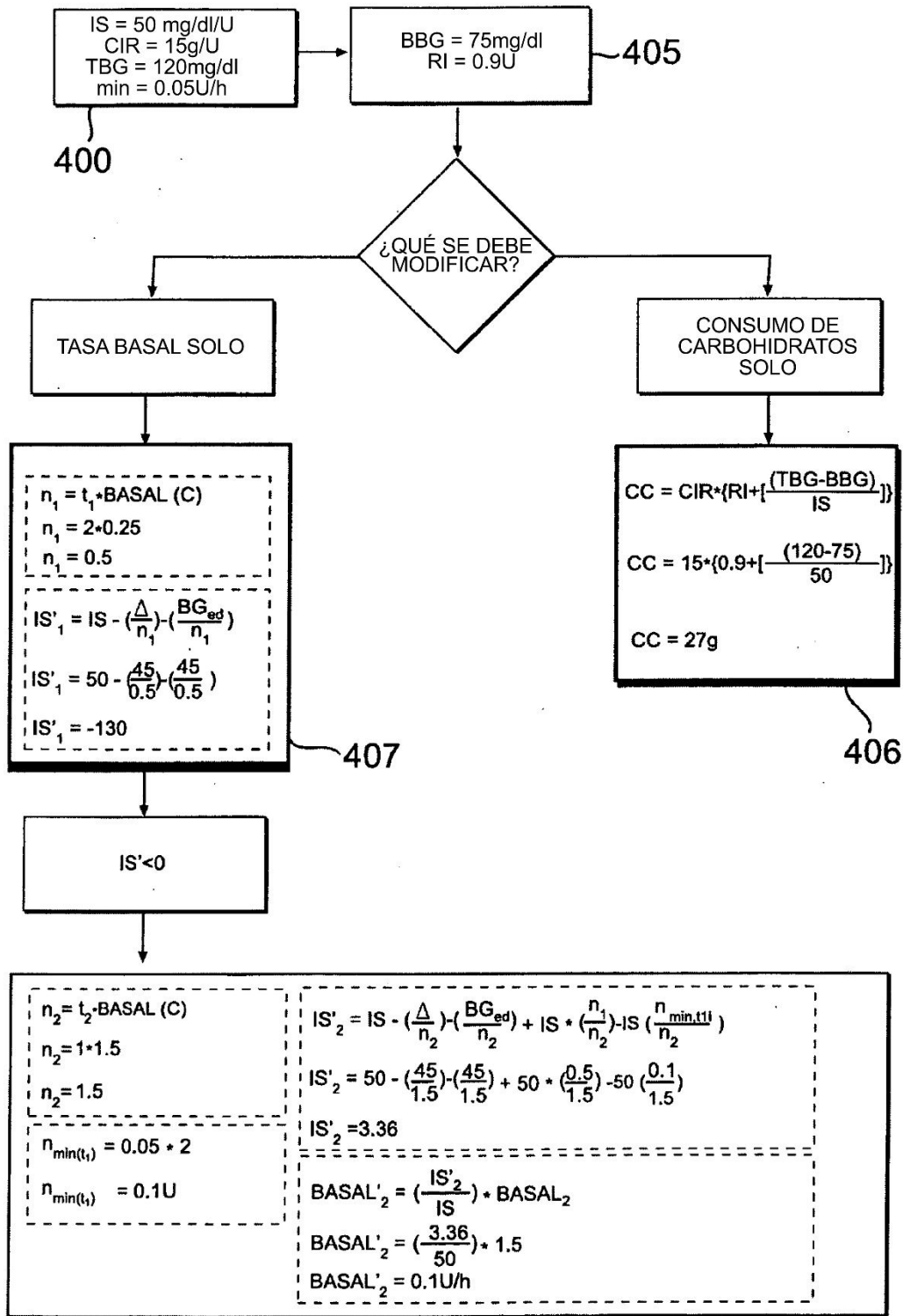


FIG. 8c

408

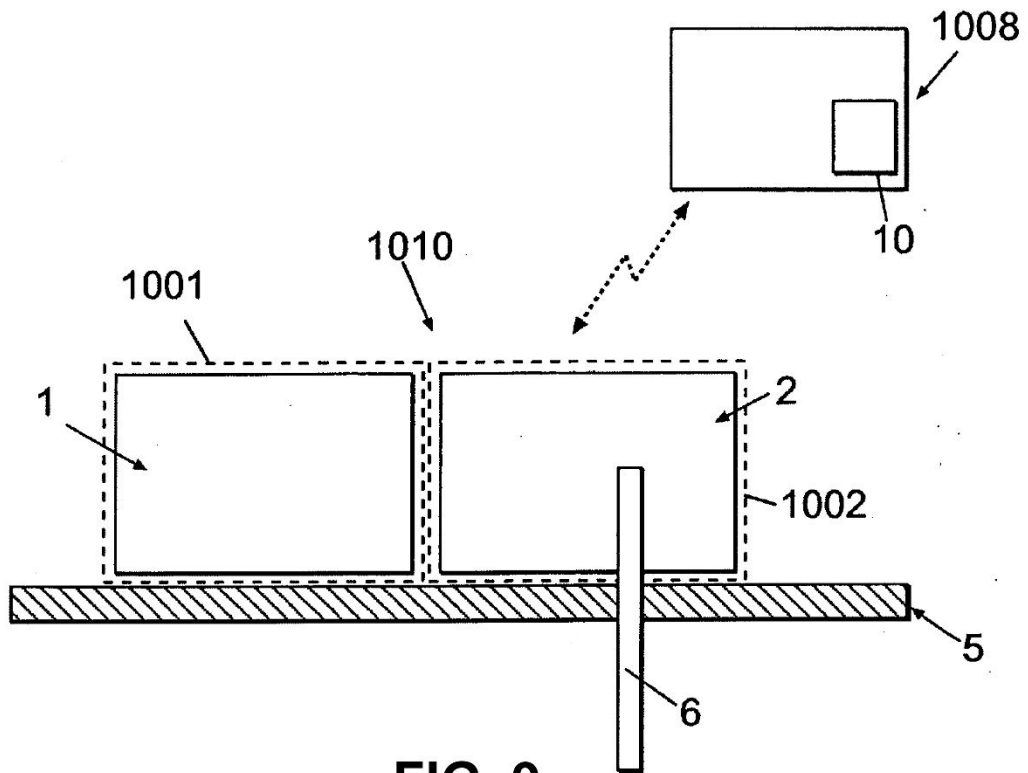


FIG. 9

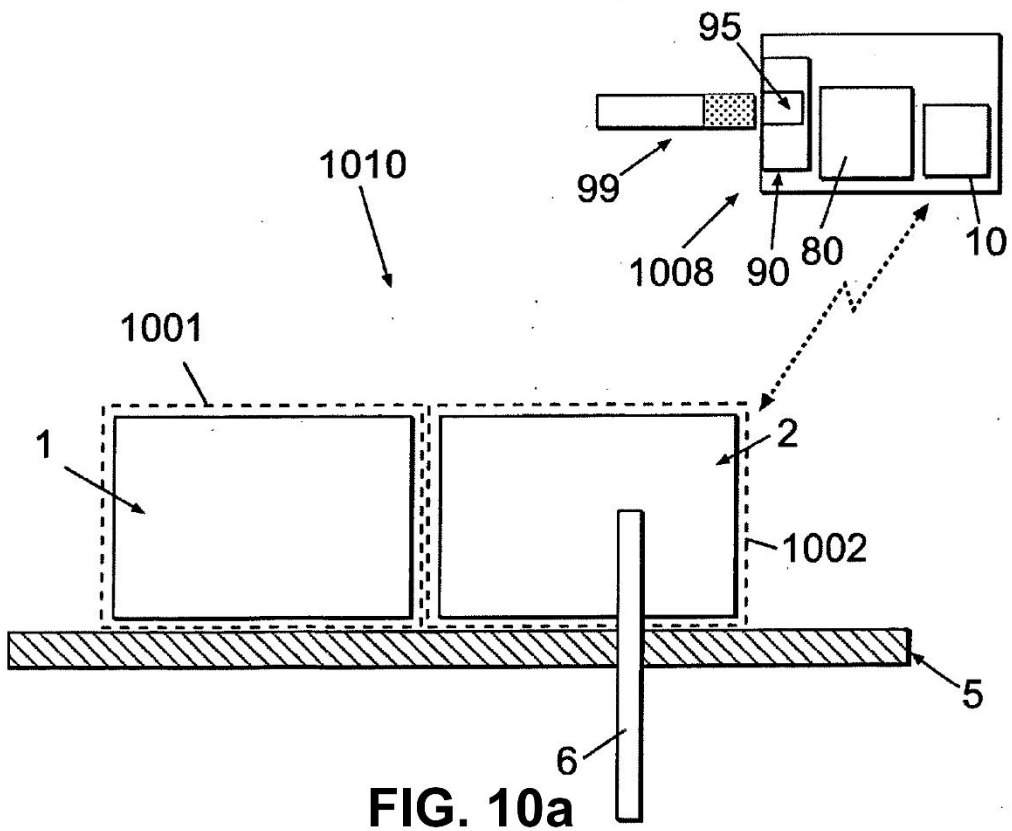


FIG. 10a

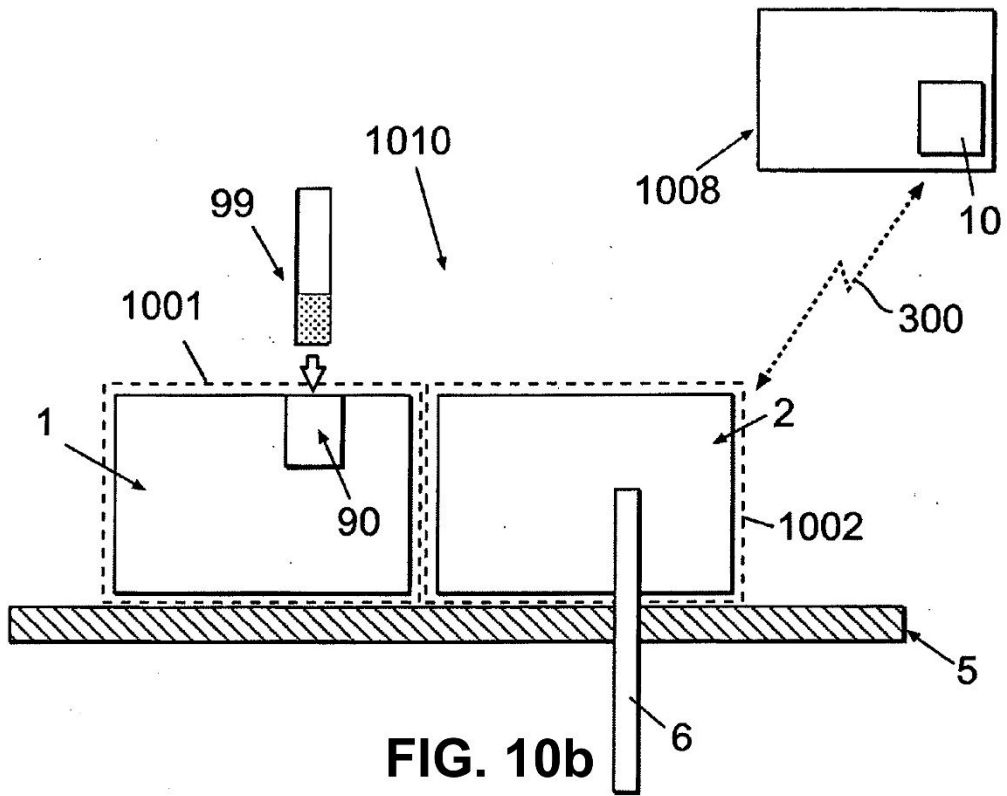


FIG. 10b

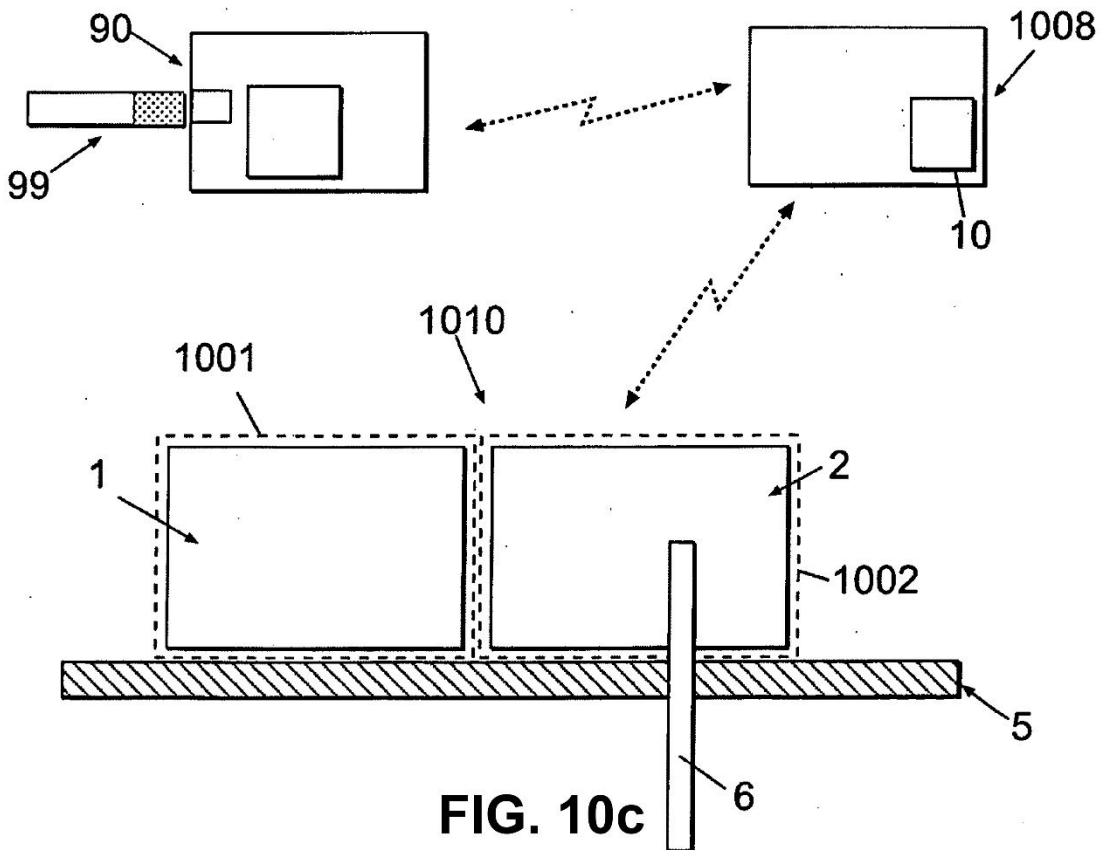


FIG. 10c

