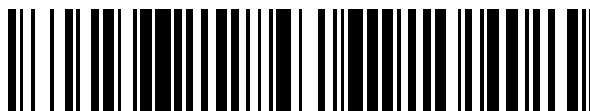


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 748**

51 Int. Cl.:

**G16H 20/17**

(2008.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2012** **PCT/IT2012/000083**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013** **WO13140423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012** **E 12721951 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020** **EP 2836943**

54 Título: **Método para proporcionar un valor de insulina y el sistema relacionado**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**07.09.2020**

73 Titular/es:

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA CIVILE E  
ARCHITETTURA DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI PAVIA (50.0%)  
Via Ferrata 3  
27100 Pavia, IT y  
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SORU, PAOLA;  
MAGNI, LALO;  
TOFFANIN, CHIARA;  
DE NICOLAO, GIUSEPPE;  
DALLA MAN, CHIARA y  
COBELLI, CLAUDIO**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 781 748 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

Método para proporcionar un valor de insulina y el sistema relacionado

- 5 La presente invención se refiere a técnicas de tratamiento con insulina para pacientes diabéticos y, en particular, a un método para proporcionar un valor de insulina que se va a administrar a pacientes diabéticos y al sistema relacionado.
- 10 La diabetes es una patología que implica la regulación glucémica y se puede dividir en dos tipos o categorías: tipo 1, o dependiente de insulina, y tipo 2, o resistente a la insulina.
- 15 La primera categoría (tipo 1) se caracteriza por la destrucción de las células beta en el páncreas, responsables de la producción de insulina y, en consecuencia, por la completa dependencia de los pacientes de la administración de insulina desde el exterior.
- 20 La segunda categoría (tipo 2) se caracteriza por una alteración en la secreción de insulina y una reducción en la sensibilidad a dicha hormona.
- 25 Una regulación glucémica adecuada, con niveles contenidos dentro de un intervalo glucémico igual a 70-140 mg/dl, es de importancia primordial para ambas categorías de diabetes, ya que un bajo nivel de glucemia en la sangre, hipoglucemia, puede llevar al paciente diabético a un coma y, si no se trata adecuadamente, la muerte. Por otra parte, un nivel alto de glucemia en la sangre, hiperglucemia, durante un período prolongado puede dar lugar a problemas a largo plazo, que incluyen enfermedades cardiovasculares, ictus, hipertensión, retinopatía, complicaciones renales y alteraciones de diversos tipos en el sistema nervioso.
- 30 Actualmente, la investigación científica tiene, por supuesto, como objetivo prevenir la propagación de la patología y optimizar las técnicas de tratamiento con insulina mediante el desarrollo de métodos y sistemas para controlar la administración de insulina en un paciente diabético, a fin de regular el nivel de glucemia en la sangre del paciente.
- 35 Actualmente está en desarrollo un sistema para controlar automáticamente la administración de insulina en un paciente diabético, definido en la literatura como "páncreas artificial", que consiste en un sensor de glucemia subcutáneo y una bomba de insulina subcutánea implantada en el paciente, conectada a un microcontrolador configurado para llevar a cabo, a través de la ejecución de un algoritmo adecuado, un método para controlar la administración de insulina en el paciente.
- 40 Como se indica anteriormente, el objetivo de un método para controlar la administración de insulina es mantener el nivel de glucemia en la sangre dentro de un intervalo óptimo de valores, típicamente 70 - 140 mg/dl.
- 45 Como se puede observar fácilmente, la definición del método de control mencionado anteriormente es muy compleja, ya que debe tener en cuenta diferentes aspectos críticos, tales como la presencia, por ejemplo, de dinámicas variables en el tiempo, de fenómenos no lineales y de retrasos en el tiempo tanto en la absorción de insulina desde el nivel subcutáneo a la sangre y, al contrario, en la absorción de glucosa desde la sangre al nivel subcutáneo.
- 50 Además, el nivel de glucemia en la sangre depende del valor de insulina administrado en el paciente, típicamente comprendido entre un valor mínimo igual a cero y un valor máximo establecido por la bomba de insulina subcutánea, pero también de otros trastornos que se deben tomar en consideración como, por ejemplo, las comidas consumidas o la actividad física llevada a cabo por el paciente.
- 55 Con respecto a esto, un aspecto esencial que se debe tener en consideración en la definición del método para controlar la administración subcutánea de insulina en un paciente diabético es la necesidad de compensar, sobre todo, los efectos debidos a las comidas consumidas por el paciente.
- 60 De hecho, mientras que, por una parte, el control de la glucemia nocturna es un problema con la regulación estándar en la que se debe seguir un punto de referencia glucémico constante o ligeramente variable en el tiempo, por otra parte, las comidas consumidas por el paciente producen rápidas desviaciones de los valores glucémicos que solo se pueden manejar administrando la insulina necesaria en un margen de tiempo relativamente breve.
- 65 Para manejar esta situación crítica, el tratamiento con insulina convencional para pacientes equipados con una bomba subcutánea prevé la administración de un flujo de insulina, llamado "basal", típicamente constante en partes, administrado durante todo el día. La compensación de las comidas, por otra parte, se obtiene a través de la administración "impulsiva" de grandes cantidades de insulina, también llamada bolo previo a la comida, administrado al paciente a través de la bomba en combinación con las comidas y determinado en base a la cantidad de carbohidratos ingeridos. Algunas bombas subcutáneas permiten determinar el bolo previo a la comida usando también información sobre el nivel glucémico actual y sobre los posibles bolos administrados previamente (por ejemplo, bolos correctivos administrados para corregir episodios de hiperglucemia).

Un método para controlar la administración de insulina, del tipo "páncreas artificial", ya sometido a prueba clínicamente por diversos centros de investigación, se puede describir con referencia al diagrama de bloques de la figura 1.

5 El método de control de la figura 1 se basa en un enfoque conocido para controlar la administración de insulina, es decir, el control predictivo MPC (modelo de control predictivo).

10 El diagrama de bloques de la figura 1 comprende una ruta de actuación PA y una ruta de retroalimentación o de bucle cerrado PR.

La ruta de actuación PA comprende un primer nodo informático C1, un controlador predictivo de modelo lineal 100 LMPC, un segundo nodo informático C2 y un bloque P representativo del paciente.

15 El primer nodo informático C1 es adecuado para proporcionar al controlador predictivo 100, en un momento en el tiempo  $k$ , datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\tilde{y}$ , representativos de un nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel de glucemia subcutánea detectado en el paciente P en un momento previo en el tiempo. Los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$  se obtienen a través de un sensor que mide continuamente el nivel glucémico en el tejido subcutáneo del paciente P (monitorización continua de la glucosa, CGM).

20 El controlador predictivo 100, basado en los datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\tilde{y}$ , representativos del nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel de concentración de glucosa detectado en el tejido subcutáneo del paciente P, y basados en los datos  $\hat{m}(k + i)$ , representativos de la comida prevista que el paciente P ingerirá en el momento  $k+i$ , es adecuado para proporcionar datos  $u^{MPC}$  representativos de un valor correctivo de insulina.

25 El segundo nodo informático C2 es adecuado para proporcionar la cantidad  $i$  de insulina que se va a administrar al paciente P, como la suma de los datos  $u^{MPC}$ , representativos del valor de insulina correctiva, y de un valor de insulina basal  $u_b$ , conocido para cada paciente ya que es parte del tratamiento convencional. El paciente come las comidas indicadas en el diagrama con  $m$ .

30 El método de control representado por el diagrama de la figura 1 controla la administración de insulina al paciente P combinando automáticamente las acciones a lo largo de la ruta de retroalimentación PR y a lo largo de la ruta de actuación PA.

35 Sin embargo, los retrasos fisiológicos del sistema del paciente, los límites de saturación de la bomba subcutánea para la administración de insulina y la falta de un modelo individual fiable del paciente imponen límites intrínsecos a la constante de tiempo que el sistema puede obtener en la retroalimentación, de modo que se garantice la estabilidad del sistema en bucle cerrado necesaria para evitar eventos de hiperglucemia en la sangre del paciente.

40 Para superar este problema, se ha desarrollado otro método para controlar la administración de insulina en un paciente diabético, que no combina, sino que divide, las acciones que se llevan a cabo, respectivamente, sobre la ruta de retroalimentación y sobre la ruta de compensación de las comidas en un bucle abierto.

45 Dicho método de control adicional se puede describir con referencia al diagrama de bloques de la figura 2.

El diagrama de bloques de la figura 2 también comprende una ruta de actuación PA y una ruta de retroalimentación PR en un bucle cerrado.

50 El diagrama de bloques de la figura 2 también comprende una ruta de compensación en un bucle abierto POL que también actúa sobre la ruta de actuación PA.

55 La ruta de actuación PA comprende un primer nodo informático C1, un segundo nodo informático C2, un controlador predictivo de modelo lineal 200 LMPC, un tercer nodo informático C3, un bloque P, representativo del sistema del paciente, y datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel glucémico detectado en el paciente P en un momento previo  $k$ , que, a través de la ruta de retroalimentación PR en un bucle cerrado, conecta el sistema del paciente P al segundo nodo informático C2.

60 El primer nodo informático C1 es adecuado para proporcionar al segundo nodo informático C2 datos  $\tilde{y}$ , representativos del nivel glucémico de referencia como la suma entre datos  $y_r$  representativos del nivel glucémico de referencia en ausencia de comidas, y datos  $\hat{y}$ , representativos de una variación prevista en el nivel glucémico esperado debido a la comida esperada, proporcionados por la ruta de compensación en un bucle abierto POL.

65 El segundo nodo informático C2 es adecuado para proporcionar al controlador predictivo 200, en un momento en el tiempo  $k$ , datos representativos de la diferencia entre los datos  $\tilde{y}$ , representativos de un nivel glucémico de

referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel de glucemia subcutánea detectado en el paciente P en un momento previo en el tiempo. Los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$  se obtienen a través de la monitorización continua del nivel glucémico del tejido subcutáneo del paciente P (monitorización continua de la glucosa, CGM).

El controlador predictivo 200, basado en los datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\hat{y}$ , representativos del nivel glucémico de referencia y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel glucémico detectado en el paciente P, es adecuado para proporcionar datos  $u^{MPC}$  representativos de un primer valor de variación de insulina con respecto a un valor de insulina basal.

El tercer nodo informático C3 es adecuado para proporcionar la cantidad  $i$  de insulina que se va a administrar al paciente P, como la suma de los datos  $u^{MPC}$  representativos del primer valor de variación de insulina con respecto al valor de insulina basal, de un valor de insulina basal  $u_b$  y un segundo valor de variación de insulina  $u_c$  proporcionado por la ruta de compensación en un bucle abierto POL. El paciente come las comidas indicadas en el diagrama con m.

La ruta de compensación en un bucle abierto POL comprende un bloque R, representativo de un método para calcular los bolos previos a las comidas  $u_c$  de acuerdo con un tratamiento convencional al que se somete el paciente P, que es adecuado para proporcionar, en base a los datos  $\hat{m}(k+i)$ , representativos de la comida prevista que el paciente P consumirá en el momento  $k$ , el segundo valor de variación de insulina  $u_c$  tanto para el tercer nodo informático C3 como para un modelo empírico ME de la ruta de compensación en un bucle abierto POL.

El modelo empírico ME es adecuado para proporcionar, en base a los datos  $\hat{m}(k+i)$ , representativos de la comida prevista que el paciente P consumirá en el momento  $k+i$ , y del segundo valor de variación de insulina  $u_c$ , los datos  $\hat{y}$ , representativos de la variación prevista en el nivel glucémico esperado, debido a una parte de la comida esperada, al primer nodo informático C1 de la ruta de actuación PA.

El método de control adicional representado por el diagrama de la figura 2 tiene la ventaja de incorporar el conocimiento individual integrado en la práctica terapéutica bien establecida, pero todavía tiene diversos inconvenientes.

De hecho, los bolos previos a las comidas  $u_c$  se establecen esencialmente de acuerdo con reglas estáticas y empíricas y se liberan sin tener en cuenta, en tiempo real, la información histórica relativa a los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$  y a la insulina liberada antes.

Otro inconveniente se debe al hecho de que, para proporcionar una aproximación de los datos  $\hat{y}$ , representativos de la variación prevista en el nivel glucémico esperado debido a una parte de la comida esperada, en base al segundo valor de variación de insulina  $u_c$ , se usa un modelo de paciente "aproximado" y empírico que puede ser un obstáculo para unas predicciones aceptables. El documento EP1281351 A2 divulga un sistema de control de la diabetes basado en el control de un intervalo objetivo y se considera la técnica anterior más pertinente.

El propósito de la presente invención es idear y proporcionar un método para controlar la administración de insulina en un paciente diabético que posibilite evitar al menos parcialmente los inconvenientes mencionados anteriormente con referencia a la técnica anterior y que también pueda garantizar una mayor robustez con respecto a eso.

Dicho propósito se logra a través de un método para controlar la administración de insulina de acuerdo con la reivindicación 1.

Los modos de realización preferentes de dicho método de control se definen en las reivindicaciones dependientes 2-5.

El objetivo de la presente invención es también un sistema para controlar la administración de insulina como se define en la reivindicación 6.

El objetivo de la presente invención es también un producto de programa como se define en la reivindicación 7.

Otras características y ventajas del método de control de acuerdo con la invención quedarán más claras a partir de la siguiente descripción de modos de realización preferentes, dados con propósitos indicativos y no limitativos, con referencia a las figuras adjuntas, en las que:

- la figura 1 ilustra esquemáticamente a través de un diagrama de bloques un método para controlar la administración de insulina perteneciente a la técnica anterior;

- la figura 2 ilustra esquemáticamente a través de un diagrama de bloques otro método para controlar la administración de insulina perteneciente a la técnica anterior;

- la figura 3 ilustra esquemáticamente a través de un diagrama de bloques un método para controlar la administración de insulina de acuerdo con un modo de realización de la invención;

- la figura 4 ilustra esquemáticamente a través de un diagrama de bloques un método para controlar la administración de insulina de acuerdo con otro modo de realización de la invención;

- la figura 5 ilustra esquemáticamente a través de un diagrama de bloques un sistema para controlar la administración de insulina en un paciente diabético adecuado para implementar el método de control de acuerdo con el modo de realización de la figura 3 o el modo de realización de la figura 4.

Con referencia a la figura 5, un sistema para controlar la administración de insulina, totalmente indicado con el número de referencia 500, en un paciente diabético P comprende un sensor subcutáneo 501 del nivel glucémico de la sangre del paciente P adecuado para llevar a cabo una monitorización continua del nivel glucémico de la sangre del paciente P para detectar datos CGM representativos del nivel glucémico en el tejido subcutáneo del paciente P.

El sistema de control 500 también comprende un microcontrolador 502, por ejemplo un microprocesador, conectado operativamente al sensor subcutáneo 501 para recibir de él los datos CGM representativos del nivel glucémico en el tejido subcutáneo del paciente P detectado.

El sistema de control 500 también comprende una bomba subcutánea 503 adecuada para administrar al paciente P una cantidad establecida de insulina i. La cantidad establecida de insulina i que se va a administrar al paciente P se determina mediante el microcontrolador 502 configurado, como también se repetirá posteriormente en el presente documento, para implementar el método para controlar la administración de insulina de acuerdo con la presente invención.

Con respecto a esto, el microcontrolador 502 es adecuado para ejecutar un producto de programa que se pueda cargar en una unidad de memoria (no mostrada en la figura 5), asociada operativamente con el microcontrolador 502, para permitir que el microcontrolador 502 lleve a cabo el método de control de la invención.

Volviendo ahora a la figura 3, se describe el diagrama de bloques correspondiente al método 300 para controlar la administración de insulina, posteriormente en el presente documento también denominado simplemente método de control 300, de acuerdo con un primer modo de realización.

El diagrama de bloques comprende una ruta de actuación P1, una ruta de retroalimentación P2 en un bucle cerrado y una ruta de compensación P3 en un bucle abierto.

La ruta de actuación P1 comprende un primer nodo informático C1, un módulo de control 301, un segundo nodo informático C2 y un bloque P representativo del sistema del paciente.

El primer nodo informático C1 es adecuado para proporcionar al módulo de control 301, en un momento en el tiempo k, datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\tilde{y}$ , representativos de un nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel glucémico detectado en el paciente P, en un momento previo k, desde el sensor subcutáneo 501. Los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$  se obtienen a través de la monitorización continua del nivel glucémico en el tejido subcutáneo del paciente P (monitorización continua de la glucosa, CGM).

La ruta de compensación en un bucle abierto P3 es adecuada para proporcionar también al módulo de control 301 datos d representativos de al menos una fracción de una comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P puede consumir.

Se debe observar que en el modo de realización ilustrado en la figura 3, los datos d son representativos de toda la comida prevista que el paciente P puede consumir.

También se debe tener en cuenta que la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  puede proporcionarla el paciente P o un módulo de predicción automático (no mostrado en las figuras).

La ruta de compensación en un bucle abierto P3 comprende un bloque R, representativo de la regla de tratamiento convencional o de bucle abierto a la que está sujeta el paciente P, adecuado para proporcionar, en base a los datos d representativos de al menos una fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá en el momento k+i, un valor de insulina de referencia  $u_0$  al módulo de control 301.

El módulo de control 301, basado en los datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\tilde{y}$  representativos del nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel glucémico detectado en el paciente P, y los datos d representativos de al menos una fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que se administrará al paciente P en el momento k+i, es adecuado para proporcionar datos  $u^{MPC}$  representativos de un primer valor de variación de insulina.

El módulo de control 301 es, por ejemplo, un controlador predictivo de modelo lineal LMPC que utiliza un modelo de tiempo discreto lineal para predecir datos de salida futuros (glucemia subcutánea detectada por el sensor subcutáneo 501) en función de una entrada (insulina administrada por vía subcutánea) y una perturbación (consumo de una comida). El modelo se puede representar mediante el siguiente sistema lineal:

$$\begin{cases} x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) + Md(k) \\ y(k) = Cx(k) \end{cases} \quad (1)$$

en el cual

10 -  $x(k) \in \mathbb{R}^n$  es el estado del sistema del paciente;

-  $y(k) = \text{CGM}(k) - G_b(\text{mg/dl})$  es la diferencia entre la glucemia subcutánea detectada por el sensor subcutáneo 501 y un valor basal  $G_b$ ;

15 -  $u(k) = i(k) - U_b(k)$  (pmol/kg) es la diferencia entre la insulina administrada a través de la bomba subcutánea 503 y su valor basal  $U_b$ , que puede variar en el tiempo. La insulina se normaliza con respecto al peso del paciente  $P$ ;

-  $d(k)$  (mg) representa la comida prevista.

20 Además, se presume que el conjunto de tres parámetros  $A$ ,  $B$ ,  $C$  y  $M$  se puede fijar y detectar.

El módulo de control LMPC está configurado para predecir el perfil glucémico futuro conociendo los carbohidratos y la insulina tomados por el paciente  $P$ . En base a esta predicción, es posible calcular el perfil óptimo de la insulina futura que se va a administrar, de acuerdo con la siguiente función de coste:

$$J(x(k), u(\cdot), k) = \sum_{i=0}^{N-1} (q(y(k+i) - y_o(k+i))^2 + (u(k+i) - u_o(k+i))^2) + \|x(k+N)\|_p^2 \quad (2)$$

en el que  $q$  es un coeficiente escalar positivo regulado por el usuario,  $N$  es el horizonte de predicción.

30 Además,  $\|x(k+N)\|_P = x(k+N)'Px(k+N)$ , en la que  $P$  es una matriz no negativa, por ejemplo, la solución estabilizadora de la ecuación de Riccati de tiempo discreto  $P = A'PA + qC'C - A'PB(1-B'PB)B'PA$  y

-  $y_o(k) = \tilde{y}(k) - G_b(\text{mg/dl})$ , es la diferencia entre el valor glucémico subcutáneo de referencia  $\tilde{y}$  y el valor basal ( $G_b$ );

35 -  $u_o(t)$  es el valor de insulina de referencia proporcionado por  $R$  al módulo de control 301 (correspondiente al módulo de control 401, descrito posteriormente en el presente documento).

40 Para evitar la optimización en línea o una carga adicional tanto para el espacio de memoria ocupado como en términos de informático como consecuencia del uso de un controlador predictivo explícito diseñado para gestionar restricciones, el diseño del método de control de la invención no tiene en cuenta las posibles limitaciones. Por lo tanto, es posible calcular la solución en forma cerrada a través de la fórmula de Lagrange. En particular, el vector de las predicciones

$$Y(k) = [y(k+1) \dots y(k+N-1) \ x(k+N)]'$$

45 Se puede escribir como una función del estado inicial  $x(k)$ , del vector de administración futura de insulina

$$U(k) = [u(k) \dots u(k+N-2) \ u(k+N-1)]'$$

50 y del vector de comidas futuras

$$D(k) = [d(k) \dots d(k+N-2) \ d(k+N-1)]'$$

de la siguiente manera:

$$Y(k) = A_c x(k) + B_c U(k) + M_c D(k) \quad (3)$$

en la cual

$$A_c = [CA \dots CA^{N-1} \ A^N]'$$

$$Bc = \begin{bmatrix} CB & 0 & \dots & 0 \\ CAB & CB & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ CA^{N-2}B & CA^{N-3}B & \dots & 0 \\ A^{N-1}B & A^{N-2}B & \dots & B \end{bmatrix} \quad Mc = \begin{bmatrix} CM & 0 & \dots & 0 \\ CAM & CM & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ CA^{N-2}M & CA^{N-3}M & \dots & 0 \\ A^{N-1}M & A^{N-2}M & \dots & M \end{bmatrix} \quad (4)$$

Definiendo la matriz:

$$Q = \begin{bmatrix} q & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & q & \dots & 0 & 0 \\ \square & \square & \square & \square & \square \\ 0 & 0 & \dots & q & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & q \end{bmatrix} \quad (5)$$

Y los vectores de referencia

$$Y_o(k) = [y_o(k+1) \dots y_o(k+N-1) 0]' \in R^{1 \times (N-1+n)}$$

$$U_o(k) = [u_o(k+1) \dots u_o(k+N-2) u_o(k+N-1)]' \quad (6)$$

el coste en (2) se puede reemplazar por

$$\begin{aligned} J(x(k), u(\cdot), k) &= (A_c x(k) + B_c U(k) + M_c D(k) - Y_o(k))' Q \\ &\quad (A_c x(k) + B_c U(k) + M_c D(k) - Y_o(k)) \\ &\quad + (U(k) - U_o(k))' (U(k) - U_o(k)) \end{aligned} \quad (7)$$

Cabe destacar que el término  $qy^2(k)$  se ha omitido: de hecho, no influye en la solución del problema de optimización ya que no depende de  $u(k+j)$ ,  $j \geq 0$ . Poniendo a cero el gradiente, el vector del óptimo futuro en las entradas es como sigue:

$$U^o(k) = (B_c' Q B_c + R)^{-1} (-B_c' Q A_c x(k) - B_c' Q M_c D(k) + B_c' Q Y_o(k) + R U_o(k)) \quad (8)$$

que depende del estado en el tiempo  $k$ , de los valores de referencia futuros de las variables de control y salida y del vector de comidas futuras  $D(k)$ .

De acuerdo con el principio del horizonte en retroceso, la ley de control invariable en el tiempo del módulo de control LMPC viene dada por:

$$u^{MPC}(k) = [1 \ 0 \ \dots \ 0] (-K_x x(k) - K_d D(k) + K_{Y_o} Y_o(k) + K_{U_o} U_o(k)) \quad (9)$$

en la cual las ganancias son:

$$K_x = (B_c' Q B_c + I)^{-1} B_c' Q A_c$$

$$K_d = (B_c' Q B_c + I)^{-1} B_c' Q M_c$$

$$K_{Y_o} = (B_c' Q B_c + I)^{-1} B_c' Q$$

$$K_{U_o} = (B_c' Q B_c + I)^{-1}$$

El estado  $x(k)$  del modelo no es en general mensurable. Para solucionar este problema, en el pasado se ha propuesto usar un modo de realización no mínimo en el espacio de estado del modelo de entrada-salida, cuyo estado consiste en los valores de entrada y salida pasados.

Sin embargo, ya que solo están disponibles mediciones ruidosas de la salida (concentración glucémica subcutánea), el impacto del ruido del sensor subcutáneo en el funcionamiento del bucle cerrado puede ser muy negativo. Por lo tanto, se prevé además el uso de un modelo predictor, por ejemplo, un filtro de Kalman, dentro del módulo de control 301 (correspondientemente, también dentro del módulo de control 401 que se describirá posteriormente en el presente documento con referencia a la figura 4) que, explotando el conocimiento incluido en el módulo de control 301 y la insulina administrada en el pasado, se encarga de mejorar la calidad de la información transmitida por el sensor al método de control de la invención.

10 Para configurar el filtro de Kalman, se introducen ruidos en el modelo lineal (1):

$$\begin{cases} x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) + Md(k) + v_x(k) \\ y(k) = Cx(k) + v_y(k) \end{cases} \quad (10)$$

en el que  $v=[v_x \ v_y]$  es ruido blanco multivariante gaussiano que tiene un promedio de cero con matriz de covarianza:

$$v = \begin{bmatrix} Q_{KF} & 0 \\ 0 & R_{KF} \end{bmatrix}, Q_{KF} > 0, R_{KF} > 0 \quad (11)$$

Además, se supone que el estado inicial  $x_0=x(0)$  es una variable aleatoria gaussiana que tiene un promedio de cero independiente de  $v$ .

20 Según esta teoría, el filtro de Kalman en estado estacionario está representado por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \hat{x}(k+1|k) &= A\hat{x}(k|k) + Bu(k) + Md(k) \\ \hat{x}(k|k) &= \hat{x}(k|k-1) + L(y(k) - C\hat{x}(k|k-1)) \end{aligned} \quad (11)$$

25 en la cual

$$L = PC'[CPC' + R_{KF}]^{-1} \quad (12)$$

y  $P$  es la solución definitiva positiva única de la ecuación algebraica de Riccati

$$P = APA' + Q_{KF} - APC'[CPC' + R]^{-1}CPA' \quad (13)$$

El filtro de Kalman se usa para actualizar el estado estimado de insulina-glucemia usando la información sobre glucosa, insulina y carbohidratos.

35 De acuerdo con el principio de separación, el estado estimado se inserta en la fórmula de control (9) en lugar del estado real

$$u^{MPC}(k) = [1 \ 0 \ \dots \ 0](-K_x \hat{x}(k|k) - K_d D(k) + K_{y_0} Y_0(k) + K_{u_0} U_0(k)) \quad (14)$$

40 La principal ventaja de uso de un filtro Kalman es que, al regular adecuadamente los parámetros del filtro  $Q_{KF}$  y  $R_{KF}$ , el módulo de control 301 puede ser menos sensible al ruido introducido por el sensor subcutáneo 501.

45 Volviendo al diagrama de bloques de la figura 3, el segundo nodo informático C2 es adecuado para proporcionar el valor de insulina  $i$  que se va a administrar al paciente  $P$  como la suma de los datos  $u^{MPC}$  representativos del segundo valor de variación de insulina, y de los datos  $u_b$ , representativos del valor de insulina basal.

En base al diagrama de bloques de la figura 3, se describe ahora el método 300 para controlar la administración de insulina en un paciente diabético  $P$ , de acuerdo con el primer modo de realización de la invención.

50 El método de control 300 comprende una etapa de proporcionar datos  $d$  representativos de al menos una fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que consumirá el paciente.

55 La comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  se inserta, por ejemplo, por el paciente  $P$  a través de una interfaz de usuario (no mostrada en la figura 5) con la que está equipado el sistema 500 o se puede proporcionar automáticamente mediante un módulo de precisión automático.

Como se indica anteriormente, se debe repetir que, en el modo de realización de la figura 3, los datos  $d$  corresponden a toda la comida prevista que el paciente consumirá.

El método de control 300 también comprende una etapa de proporcionar, mediante un bloque R representativo de la regla de tratamiento convencional o bucle abierto a la que está sujeto el paciente P, un valor de insulina de referencia  $u_0$  basado en los datos d representativos de al menos una fracción de la comida prevista  $m(k+i)$  que el paciente P consumirá.

El método de control 300 también comprende la etapa de proporcionar datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\tilde{y}$ , representativos de un nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel glucémico detectado en el paciente P, en un momento previo k, mediante el sensor subcutáneo 501.

El método de control 300 también comprende la etapa de proporcionar, mediante el módulo de control 301, en base a los datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\tilde{y}$ , representativos del nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel glucémico detectado en el tejido subcutáneo del paciente P, y a los datos d, representativos de al menos una fracción de la comida prevista que el paciente P consumirá en el momento k+i, datos  $u^{MPC}$  representativos de un primer valor de variación de insulina.

El método de control 300 también comprende la etapa de proporcionar, en base a los datos  $u^{MPC}$  representativos del primer valor de variación de insulina y a los datos  $u_b$  representativos del valor de insulina basal, un valor de insulina i que se va a administrar al paciente P.

Cabe destacar que la etapa de proporcionar, mediante el módulo de control 301, los datos  $u^{MPC}$  representativos de un primer valor de variación de insulina también se basan en datos previos representativos del primer valor de variación de insulina proporcionado por el módulo de control 301 para mejorar la calidad de la información transmitida por el sensor al método de control de la invención.

En particular, los errores en la información transmitida por el sensor se compensan a través del uso, dentro del módulo de control 301, de un modelo del sistema de paciente P y de un módulo de filtrado, por ejemplo, un filtro Kalman.

Con referencia ahora a la figura 4, se describe el diagrama de bloques correspondiente a un método 400 para controlar la administración de insulina, posteriormente en el presente documento también simplemente método de control 400, de acuerdo con un segundo modo de realización.

El diagrama de bloques de la figura 4 comprende una ruta de actuación P1, una ruta de retroalimentación P2 en un bucle cerrado, una primera ruta de compensación P3 en un bucle abierto y una segunda ruta de compensación P4 en un bucle abierto.

Cabe destacar que corriente arriba tanto de la primera ruta de compensación en un bucle abierto P3 y como de la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4 hay un bloque de modulación respectivo SZ3 y SZ4, adecuado para modular la ruta de compensación relativa en un bucle abierto como una función de una variable  $\alpha$ .

En particular, los bloques de modulación SZ3 y SZ4 están configurados para dividir continuamente la compensación de la comida en dos partes, confiando una fracción de la misma  $(1-\alpha)$  a la primera ruta de compensación en un bucle abierto P3 y una segunda fracción de la misma  $\alpha$  a la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4.

Cuando  $\alpha=0$ , los bloques de modulación SZ3 y SZ4 están configurados para habilitar la primera ruta de compensación en un bucle abierto P3 e inhibir la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4. En este caso, el diagrama de bloques de la figura 4 es análogo al diagrama de bloques de la figura 3, por lo tanto, el método de control respectivo 400 es totalmente análogo al método de control 300 descrito anteriormente.

Por otra parte, cuando  $\alpha=1$ , los bloques de modulación SZ3 y SZ4 están configurados para habilitar la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4 e inhibir la primera ruta de compensación en un bucle abierto P3. En este caso, el diagrama de bloques de la figura 4 es análogo al diagrama de bloques de la figura 2, y por lo tanto, el método de control respectivo 400 es totalmente análogo al método de control 200 descrito anteriormente.

En el caso en el que se habilita la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4, el tercer nodo informático C3 es adecuado para proporcionar un valor de insulina i que se va a administrar al paciente P como la suma de los datos  $u^{MPC}$  representativos del primer valor de variación de insulina, de los datos  $u_b$  representativos del valor de insulina basal y de un segundo valor de variación de insulina  $u_c$ .

Cabe destacar que el método de control 400 basado en el diagrama de bloques de la figura 4 tiene mayor robustez que los métodos de control de la técnica anterior descritos anteriormente. De hecho, el método de control 400 posibilita equilibrar la compensación de la comida basada en el bloque del modelo empírico ME con la compensación basada en el modelo predictor dentro del bloque 401.

La ruta de actuación P1 comprende un primer nodo informático C1, un segundo nodo informático C2, un módulo de control 401, un tercer nodo informático C3 y un bloque P representativo del sistema del paciente.

La ruta de retroalimentación P2 en un bucle cerrado conecta el sistema del paciente P al segundo nodo informático C2 de la ruta de actuación P1.

El primer nodo informático C1 es adecuado para proporcionar al segundo nodo informático C2 datos  $\hat{y}$  representativos del nivel glucémico de referencia como la suma entre los datos  $y_r$  representativos de un valor de glucemia de referencia en ausencia de las comidas, y los datos  $\hat{y}$ , representativos de una variación prevista en el nivel glucémico debido a otra fracción de la comida esperada prevista ( $\alpha \hat{m}(k+i)$ ), gestionados por la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4.

El segundo nodo informático C2 es adecuado para proporcionar al módulo de control 401, en un momento en el tiempo  $k+1$ , datos representativos de la diferencia entre los datos  $\hat{y}$ , representativos de un nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos de nivel glucémico detectado en el paciente P en un momento previo  $k$ . Los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$  se obtienen a través de la monitorización continua del nivel glucémico del tejido subcutáneo del paciente P.

La primera ruta de compensación en un bucle abierto P3 comprende un bloque R, representativo de la regla de tratamiento convencional o de bucle abierto a la que está sujeta el paciente P, adecuado para proporcionar, en base a los datos  $d$  representativos de al menos una fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá en el momento  $k+i$ , un valor de insulina de referencia  $u_0$  al módulo de control 401.

Cabe destacar que, en el modo de realización de la figura 4, los datos  $d$  representativos de al menos una fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá se obtienen gracias al bloque de modulación SZ3 del coeficiente  $(1-\alpha)$ .

Cabe destacar que la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que consumirá el paciente P puede proporcionarla el paciente P o un módulo de predicción automático (no mostrado en las figuras).

Además, la primera ruta de compensación en un bucle abierto P3 es adecuada para proporcionar al módulo de control 401 los datos  $d$  representativos de al menos una fracción  $(1-\alpha)$  de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá.

Cabe destacar que, en el modo de realización de la figura 3, la compensación de los datos  $d$  se confía a la primera ruta de compensación en un bucle abierto P3.

El módulo de control 401, totalmente análogo al módulo de control 301 descrito anteriormente (por ejemplo, un controlador predictivo de modelo lineal LPMC), basado en los datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\hat{y}$ , representativos del nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel glucémico detectado en el paciente P, basados en datos  $d$  representativos de una fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá en el momento  $k+i$  y los datos  $d$  representativos de al menos una fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá, es adecuado para proporcionar datos  $u^{MPC}$  representativos de un primer valor de variación de insulina.

El tercer nodo informático C3 es adecuado para proporcionar un valor de insulina  $i$  que se va a administrar al paciente P como la suma de los datos  $u^{MPC}$  representativos del primer valor de variación de insulina y de los datos  $u_0$  representativos del valor de insulina basal.

La segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4 comprende un bloque R', totalmente análogo al bloque R presente en la primera ruta de compensación en un bucle abierto P3, adecuado para el cálculo, en base a los datos  $d'$  representativos de otra fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá, un segundo valor de variación de insulina  $u_c$ , calculado en base a las reglas usadas en el tratamiento convencional, que se proporciona tanto al tercer nodo informático C3 de la ruta de actuación P1 como a un bloque de modelo empírico ME de la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4.

Cabe destacar que, en el modo de realización de la figura 4, los datos  $d'$  representativos de la otra fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que consumirá el paciente P se obtienen gracias al bloque de modulación SZ4 del coeficiente  $\alpha$ .

Además, se debe observar que la compensación de los datos  $d'$  representativos de la otra fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  se confía a la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4.

El bloque de modelo empírico ME es adecuado para proporcionar, en base a los datos  $d'$ , representativos de la otra fracción de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá en el momento  $k+i$ , y el segundo valor de

variación de insulina  $u_c$ , los datos  $\hat{y}$  representativos de la variación prevista en el nivel glucémico esperado, debido a la otra fracción  $\alpha$  de la comida esperada prevista  $m(k+i)$ , al primer nodo informático C1 de la ruta de actuación P1.

5 En base al diagrama de bloques de la figura 4, se describe ahora el método 400 para controlar la administración de insulina en un paciente diabético P, de acuerdo con el segundo modo de realización de la invención.

El método de control 400 comprende una etapa de proporcionar datos d representativos de al menos una fracción  $(1-\alpha)$  de una comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá.

10 El método de control 400 también comprende una etapa de proporcionar, mediante un bloque R representativo de la regla de tratamiento convencional o bucle abierto a la que está sujeto el paciente P, un valor de insulina de referencia  $u_0$  basado en los datos d representativos de al menos una fracción  $(1-\alpha)$  de una comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá.

15 Se debe repetir que los datos  $\hat{m}(k+i)$ , representativos de la comida prevista, los puede proporcionar el paciente P o un módulo de predicción automático.

20 El método de control 400 también comprende la etapa de proporcionar datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\tilde{y}$ , representativos de un nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$ , representativos del nivel glucémico detectado en el paciente P, en un tiempo previo k, mediante el sensor subcutáneo 501.

25 El método de control 400 también comprende la etapa de proporcionar, mediante el módulo de control 401, en base a los datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada  $\tilde{y}$  representativos del nivel glucémico de referencia y los datos de retroalimentación  $y^{CGM}$  representativos del nivel glucémico detectado en el paciente P, y (ii) los datos d representativos de al menos una fracción  $(1-\alpha)$  de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que consumirá el paciente P, datos  $u^{MPC}$  representativos de un primer valor de variación de insulina.

30 El método de control 400 también comprende la etapa de proporcionar, en base a los datos  $u^{MPC}$  representativos del primer valor de variación de insulina y a los datos  $u_b$  representativos del valor de insulina basal, un valor de insulina i que se va a administrar al paciente P.

35 El método de control 400 también comprende la etapa de proporcionar los datos  $\tilde{y}$  representativos del nivel glucémico de referencia basado en datos  $y_r$  representativos de un valor glucémico de referencia en ausencia de comidas y en datos  $\hat{y}$  representativos de una variación prevista en el nivel glucémico esperado debido a los datos d' representativos de la otra fracción  $\alpha$  de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$ , gestionados a través de la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4.

40 El método de control 400 comprende la etapa de proporcionar, en base a los datos d' representativos de la fracción adicional  $\alpha$  de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá en el tiempo k+i, un segundo valor de variación de insulina  $u_c$  para la compensación de una parte de la comida prevista.

45 El método de control 400 también comprende una etapa de proporcionar, mediante un bloque de modelo empírico ME, basado en los datos d' representativos de la otra fracción  $\alpha$  de la comida prevista  $\hat{m}(k+i)$  que el paciente P consumirá en el momento k+1 cuya compensación se confía a la segunda ruta de compensación en un bucle abierto P4, y el segundo valor de variación de insulina  $u_c$ , los datos  $\hat{y}$ , representativos del nivel glucémico esperado previsto debido a una parte de la comida esperada.

50 El método de control 400 también comprende la etapa de proporcionar el valor de insulina i que se va a administrar al paciente P en base a los datos  $u^{MPC}$  representativos del primer valor de variación de insulina, a los datos  $u_b$  representativos del valor de insulina basal y al segundo valor de variación de insulina  $u_c$ .

55 Cabe destacar que la etapa de proporcionar, mediante el módulo de control 401, los datos  $u^{MPC}$  representativos de un primer valor de variación de insulina también se basan en datos previos representativos del primer valor de variación de insulina proporcionado por el módulo de control 401 para mejorar la calidad de la información transmitida por el sensor al método de control de la invención.

60 En particular, los errores en la información transmitida por el sensor se compensan a través del uso, dentro del módulo de control 401, de un modelo del sistema de paciente P y de un módulo de filtrado, por ejemplo, un filtro Kalman.

Volviendo ahora en general al módulo de control 301 o 401 de los diagramas de bloques de las figuras 3 y 4, respectivamente, y a la descripción del modo de realización preferente del módulo de control como controlador predictivo de modelo lineal (LMPC), debe observarse lo siguiente.

65

En el control de sistemas fisiológicos, dos aspectos esenciales son la variabilidad individual intrínseca y la cantidad limitada de información que se puede recopilar sobre el sistema individual del paciente en consideración. Por lo tanto, la individualización del módulo de control debe garantizar en cualquier caso la flexibilidad necesaria sin poner en peligro la simplicidad y la solidez del método de control.

5 Por estas razones, en el método de control propuesto, el horizonte de control  $N$  se mantiene en un valor fijo (por ejemplo, igual a 10 horas) que representa un valor compatible con las constantes de tiempo del sistema para controlar la administración de insulina de la invención.

10 Los factores de ponderación QKF y RKF del filtro de Kalman usados como predictores tampoco se individualizan y se seleccionan en base a un análisis de perfiles glucémicos de comida-insulina simulados.

Estos factores de ponderación están relacionados principalmente con la calidad del sensor subcutáneo 501 y con el filtro de Kalman usados y menos relacionados individualmente al paciente individual. Esto significa que dichos factores de ponderación se podrían regular una vez más en el caso en que la calidad del modelo lineal o del sensor subcutáneo cambie significativamente.

20 El método para controlar la administración de insulina de la invención posibilita de forma ventajosa proporcionar un valor de insulina  $i$  que se va a administrar al paciente  $P$  de una manera más precisa y fiable con respecto a los métodos de control de la técnica anterior.

Además, el método de la invención puede compensar automáticamente las comidas del paciente gracias a los diagramas de bloques mostrados en la figura 3 y en la figura 4, donde la información disponible (tratamiento convencional, modelo empírico, modelo analítico) se aprovecha de la manera más eficiente posible.

25 Además, el segundo modo de realización del método de control (figura 4) es más sólido con respecto a los de la técnica anterior descrita.

## REIVINDICACIONES

1. Método (400) para proporcionar un valor de insulina que se va a administrar a un paciente diabético (P) que comprende las etapas de:

- proporcionar datos (d) representativos de al menos una fracción  $(1-\alpha)$  de una comida prevista  $(\hat{m}(k+i))$  que el paciente (P) consumirá;

- proporcionar, mediante un bloque (R) representativo de la regla de tratamiento convencional o de bucle abierto a la que está sujeta el paciente (P), un valor de insulina de referencia ( $u_o$ ) basado en los datos (d) representativos de al menos una fracción  $(1-\alpha)$  de una comida prevista que el paciente (P) consumirá;

- proporcionar, mediante un bloque adicional (R') representativo de la regla de tratamiento convencional o de bucle abierto a la que está sujeto el paciente (P), un valor de variación de insulina ( $u_c$ ) para la compensación de una parte de la comida prevista en base a datos (d') representativos de una fracción adicional ( $\alpha$ ) de la comida prevista  $(\hat{m}(k+i))$  que el paciente (P) consumirá en el momento  $(k+i)$ ;

- proporcionar, mediante un primer nodo informático (C1), datos de entrada ( $\tilde{y}$ ) representativos del nivel glucémico de referencia basados en datos ( $y_r$ ) representativos de un valor glucémico de referencia en ausencia de comidas y en datos ( $\hat{y}$ ) representativos de una variación prevista en el nivel glucémico esperado, proporcionándose dichos datos ( $\hat{y}$ ) representativos de una variación prevista en el nivel glucémico esperado haciendo uso de un bloque de modelo empírico (ME) basado en los datos (d') representativos de otra fracción ( $\alpha$ ) de la comida prevista  $(\hat{m}(k+i))$  que consumirá el paciente (P) y el valor de variación de insulina ( $u_c$ );

- proporcionar, mediante un segundo nodo informático (C2), datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada ( $\tilde{y}$ ), representativos de un nivel glucémico de referencia, y los datos de retroalimentación ( $y^{CGM}$ ) representativos del nivel glucémico detectado en el paciente (P) en un momento previo (k);

- proporcionar, mediante un módulo de control (401), en base a los datos representativos de la diferencia entre los datos de entrada ( $\tilde{y}$ ), representativos del nivel glucémico de referencia, los datos de retroalimentación ( $y^{CGM}$ ), representativos del nivel glucémico detectado en el paciente (P), los datos (d) representativos de al menos una fracción  $(1-\alpha)$  de la comida prevista  $(\hat{m}(k+i))$  que consumirá el paciente (P) y el valor de insulina de referencia ( $u_o$ ), datos ( $u^{MPC}$ ) representativos de otro valor de variación de insulina;

- proporcionar, mediante un tercer nodo informático (C3), un valor de insulina (i) que se va a administrar al paciente (P) en base a los datos ( $u^{MPC}$ ) representativos del otro valor de variación de insulina, el valor de variación de insulina ( $u_c$ ) y datos ( $u_b$ ) representativos de un valor de insulina basal.

2. Método de control (400) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el módulo de control (401) es un controlador predictivo (LMPC).

3. Método de control (400) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos datos (d) representativos de dicha al menos una fracción de la comida prevista  $(\hat{m}(k+i))$  que consumirá el paciente (P) los proporciona el paciente o un módulo de predicción automático.

4. Método de control (400) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de proporcionar, mediante el módulo de control (401), los datos ( $u^{MPC}$ ) representativos de otro valor de variación de insulina también se basa en datos previos representativos del otro valor de variación de insulina proporcionado por el módulo de control (401).

5. Método de control de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los datos (d) representativos de al menos una fracción  $(1-\alpha)$  de la comida prevista  $(\hat{m}(k+i))$  que el paciente (P) consumirá corresponden a la comida prevista completa  $(\hat{m}(k+i))$  que consumirá el paciente (P).

6. Sistema (500) para controlar la administración de insulina en un paciente diabético (P), que comprende:

- un sensor subcutáneo (501) del nivel glucémico de la sangre del paciente (P);

- un microcontrolador (502) conectado operativamente al sensor subcutáneo (501) para recibir datos (CGM) de él representativos del nivel glucémico de la sangre del paciente (P) detectado;

- una bomba subcutánea (503), adecuada para administrar al paciente (P) una cantidad establecida de insulina (i), estando determinada la cantidad establecida de insulina (i) que se va a administrar al paciente

(P) por el microcontrolador (502), estando dicho microcontrolador (502) configurado para implementar el método (400) para controlar la administración de insulina de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5      7. Producto de programa que se puede cargar en una unidad de memoria de un microcontrolador (502) para llevar a cabo el método (400) para proporcionar un valor de insulina que se va a administrar de acuerdo con la reivindicación 1.

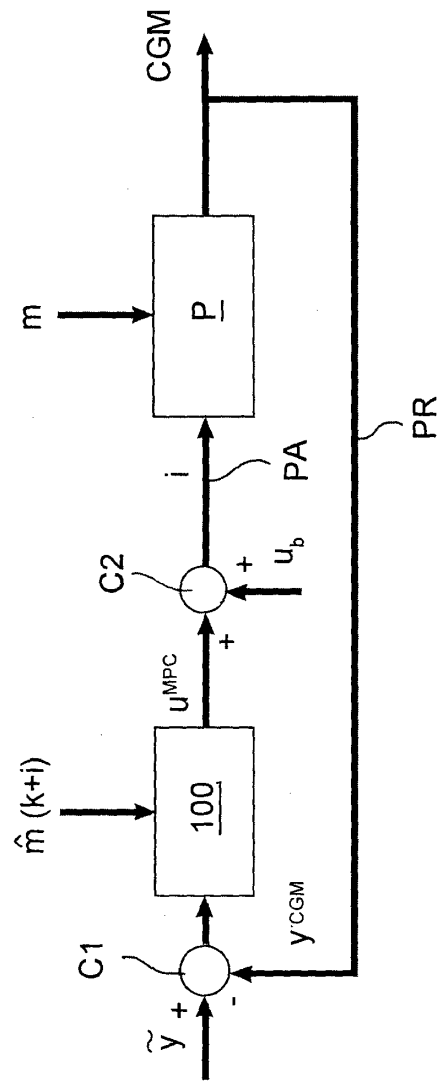


FIG. 1

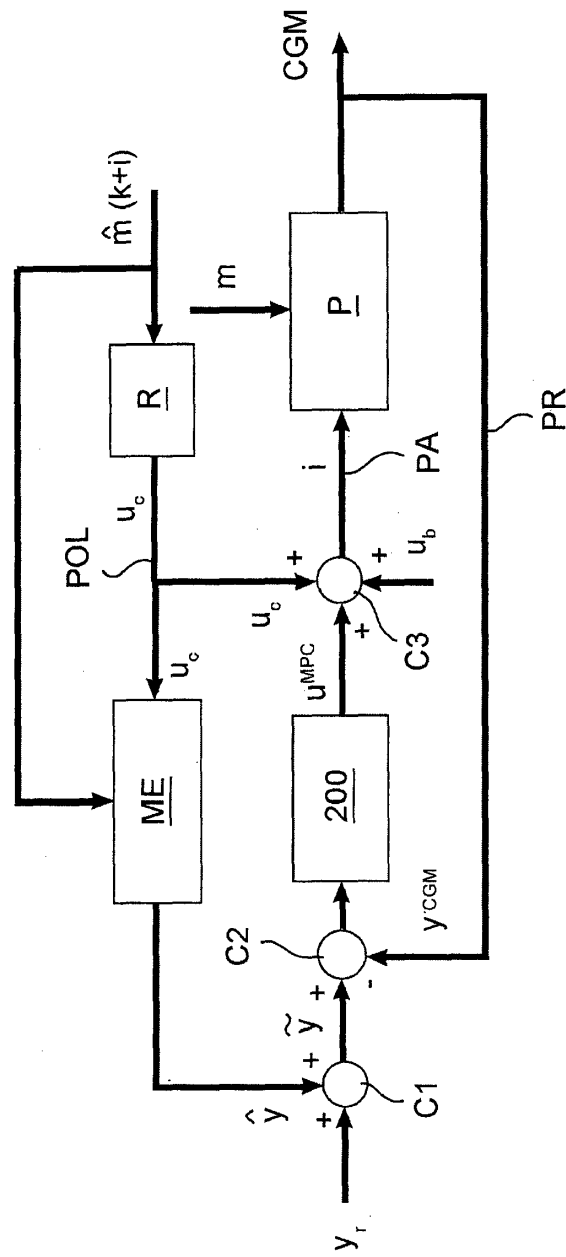


FIG. 2

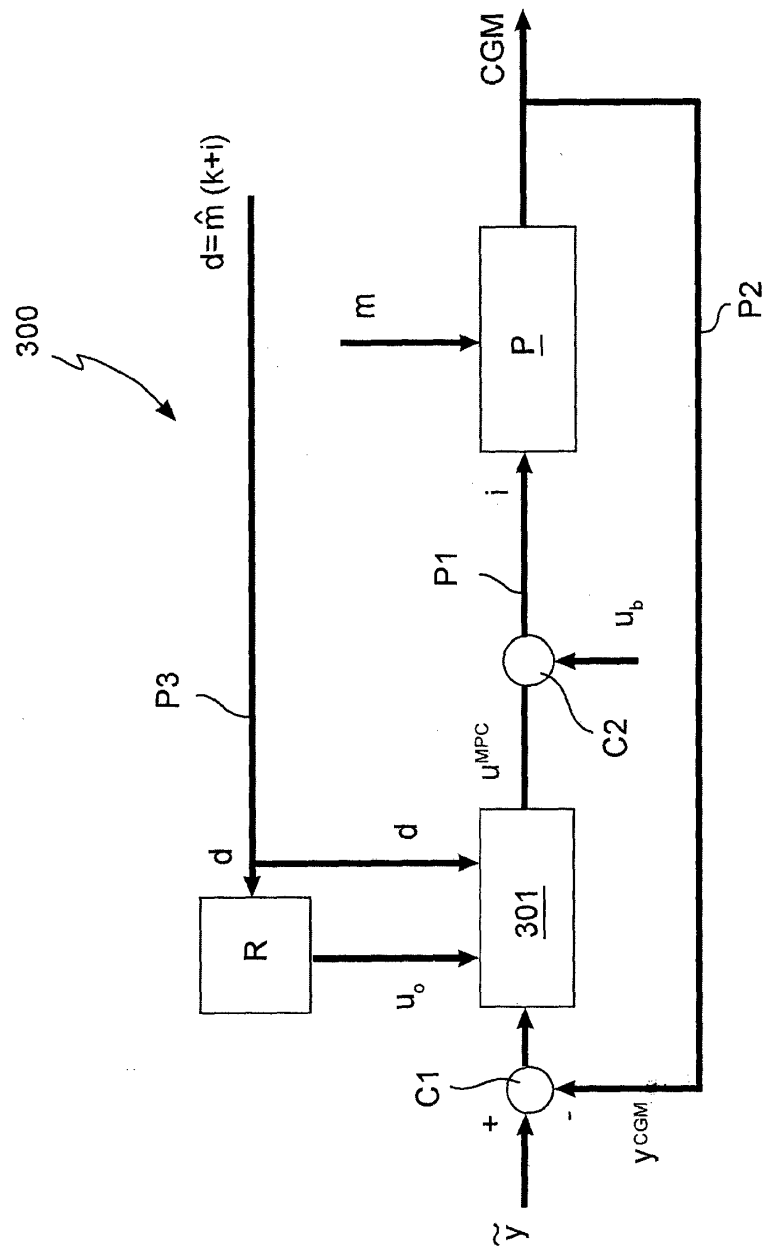
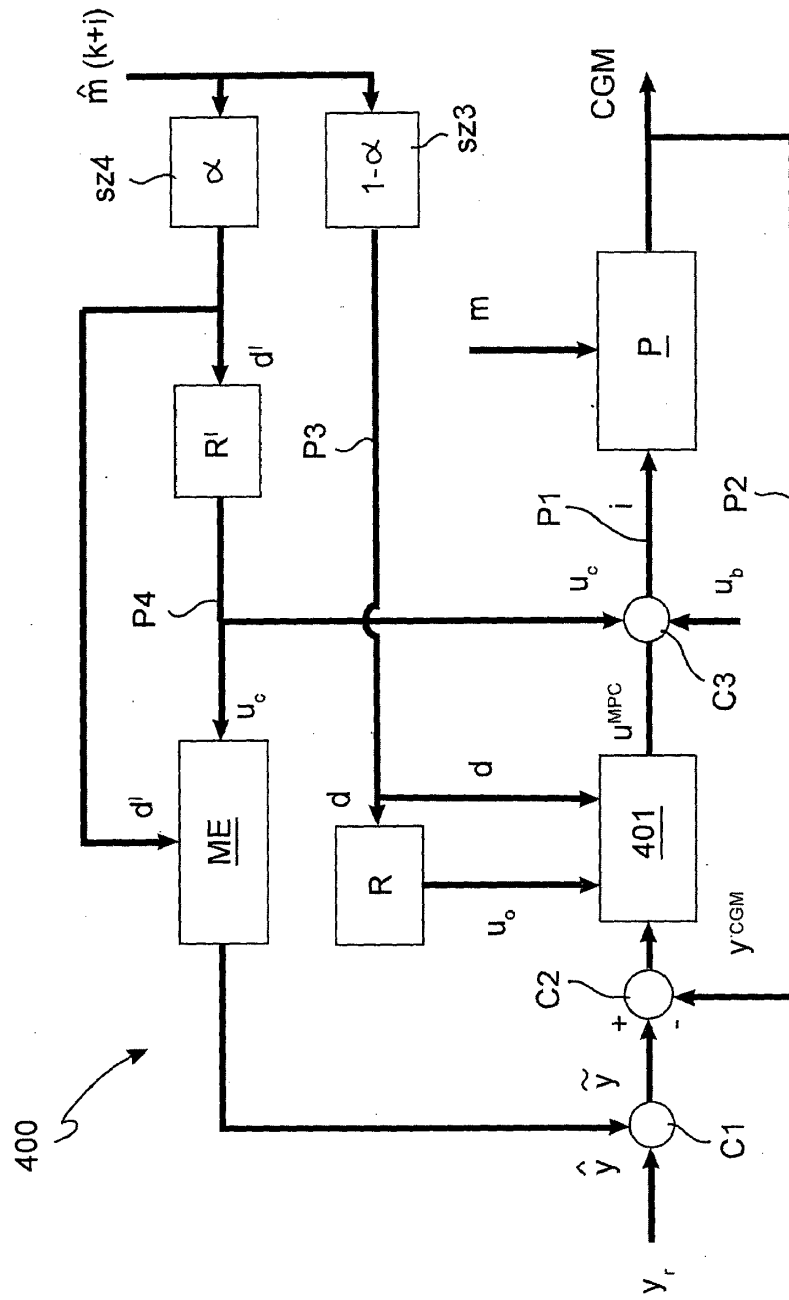


FIG. 3



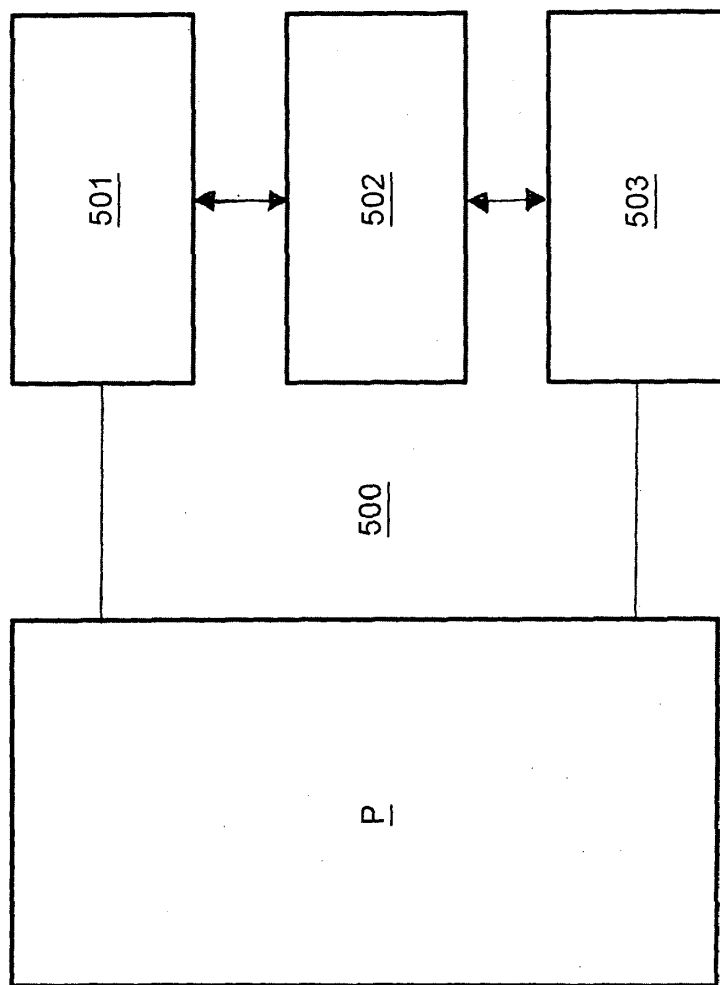


FIG. 5