



1. 一种控制用户的胰岛素输注设备的由处理器执行的方法,所述方法包括:  
运行包括至少一个处理器设备的处理器结构以获得用于连续葡萄糖传感器的传感器校正数据,所述连续葡萄糖传感器产生代表用户血糖的传感器变量;  
通过所述传感器校正数据识别最近校正因子,所述最近校正因子代表可用于将传感器第一变量值转换成第一血糖值的第一转换值;  
通过传感器校正数据识别先前校正因子,所述先前校正因子代表用于将传感器第二变量值转换成第二血糖值的第二转换值;并且所述先前校正因子对应于相对于最近校正因子的较早的时间;以及  
基于所述最近校正因子和所述先前校正因子调节进入胰岛素输注设备的闭环运行模式。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其中:  
所述传感器校正数据包括用于所述最近校正因子和所述先前校正因子的校正时间戳数据;并且  
基于所述最近校正因子、所述先前校正因子和所述校正时间戳数据调节进入所述闭环运行模式。
3. 如权利要求 1 所述的方法,其中:  
所述传感器校正数据包括最近计量仪血糖值和在最近计量仪血糖值的时刻获得的传感器电流值;并且  
识别所述最近校正因子包括:使用所述最近的计量仪血糖值和在该最近计量仪血糖值的时刻获得的传感器电流值,计算所述最近校正因子。
4. 如权利要求 3 所述的方法,其中:  
所述最近校正因子根据公式  $CFR = \text{meterBG}/(I_{sig}-2)$  计算;  
CFR 是所述最近校正因子;  
meterBG 是所述最近计量仪血糖值;以及  
I<sub>sig</sub> 是在所述最近计量仪血糖值的时刻获得的传感器电流值。
5. 如权利要求 3 所述的方法,所述方法还包括:  
接收进入闭环运行模式的命令;以及  
响应接收命令,产生对所述最近计量仪血糖值的请求。
6. 如权利要求 1 所述的方法,其中:  
调节进入所述闭环运行模式包括仅在  $t-t_{Recent} \leq t_R \leq t$  时允许进入闭环运行模式;  
t 是尝试进入所述闭环运行模式的时间;  
t<sub>Recent</sub> 是预先确定的时间段;并且  
t<sub>R</sub> 是获得所述最近校正因子的时间。
7. 如权利要求 1 所述的方法,其中:  
调节进入所述闭环运行模式包括仅在  $CF_{min} \leq CFR \leq CF_{max}$  时允许进入所述闭环运行模式;  
CF<sub>min</sub> 是最小可接受的校正因子值;  
CF<sub>max</sub> 是最大可接受的校正因子值;并且  
CFR 是所述最近校正因子。

8. 如权利要求 1 所述的方法,其中:

调节进入所述闭环运行模式包括仅在  $CF_{min} \leq CFP \leq CF_{max}$  时允许进入所述闭环运行模式;

$CF_{min}$  是最小可接受的校正因子值;

$CF_{max}$  是最大可接受的校正因子值;并且

$CFP$  是所述先前校正因子。

9. 如权利要求 1 所述的方法,其中:

调节进入所述闭环运行模式包括仅在  $tR-tDiff_{max} \leq tP \leq tR-tDiff_{min}$  时允许进入所述闭环运行模式;

$tR$  是获得所述最近校正因子的时间;

$tDiff_{max}$  是最大允许的时间差;

$tDiff_{min}$  是最小允许的时间差;并且

$tP$  是获得所述先前校正因子的时间。

10. 如权利要求 1 所述的方法,其中:

调节进入所述闭环运行模式包括仅在所述最近校正因子和所述先前校正因子之间的变化小于或等于阈值时允许进入所述闭环运行模式。

11. 如权利要求 1 所述的方法,所述方法还包括识别在获得所述先前校正因子之后且在获得所述最近校正因子之前获得的所有干扰校正因子,其中:

调节进入所述闭环运行模式包括仅在每个干扰校正因子大于或等于最小可接受的校正因子值且小于或等于最大可接受的校正因子值时允许进入所述闭环运行模式。

12. 如权利要求 1 所述的方法,其中:

调节进入所述闭环运行模式包括仅在

$t-tRecent \leq tR \leq t$ ;

$CF_{min} \leq CFR \leq CF_{max}$ ;

$CF_{min} \leq CFP \leq CF_{max}$

$tR-tDiff_{max} \leq tP \leq tR-tDiff_{min}$ ;并且

$CFR$  和  $CFP$  之间的差值小于或等于阈值时允许进入所述闭环运行模式;

$CFR$  是所述最近校正因子;

$CFP$  是所述先前校正因子;

$CF_{min}$  是最小可接受的校正因子值;

$CF_{max}$  是最大可接受的校正因子值;

$t$  是尝试进入所述闭环运行模式的时间;

$tRecent$  是预先确定的时间段;

$tR$  是获得  $CFR$  的时间;

$tP$  是获得  $CFP$  的时间;

$tDiff_{max}$  是最大允许的时间差;并且

$tDiff_{min}$  是最小允许的时间差。

13. 如权利要求 1 所述的方法,所述方法还包括:

基于所述最近校正因子和所述先前校正因子确定所述连续葡萄糖传感器对于所述闭

环运行模式的目的是精确的 ;并且

响应上述确定启动所述闭环运行模式。

14. 一种控制用户的胰岛素输注设备的处理器执行的方法,所述方法包括:

运行包括至少一个处理器设备的处理器结构以启动所述胰岛素输注设备的闭环运行模式;

响应所述闭环运行模式的启动获取用户的最近传感器葡萄糖值;

计算所述最近传感器葡萄糖值与目标葡萄糖设定值之间的差值;

当计算的差值小于或等于最小阈值时,基于由所述目标葡萄糖设定值推导出的固定的最终目标葡萄糖值,随时间调节闭环胰岛素输注速度 ;并且

当计算的差值大于所述最小阈值时,基于随时间向所述目标葡萄糖设定值降低的动态的最终目标葡萄糖值,随时间调节所述闭环胰岛素输注速度。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其中,所述固定的最终目标葡萄糖值等于所述目标葡萄糖设定值。

16. 如权利要求 14 所述的方法,其中,根据比例-积分-导数胰岛素反馈 (PID-IFB) 控制算法执行随时间调节所述闭环胰岛素输注速度。

17. 如权利要求 14 所述的方法,所述方法还包括:

根据公式  $FinalTarget(n) = Setpoint + DynSP(n)$  计算所述动态的最终目标葡萄糖值,其中:

n 表示当前采样点;

$FinalTarget(n)$  是所述当前采样点的动态的最终目标葡萄糖值;

Setpoint 是目标葡萄糖设定值 ;以及

$DynSP(n)$  是所述当前采样点的动态葡萄糖设定值。

18. 如权利要求 17 所述的方法,所述方法还包括:

根据离散二阶转换函数模型计算所述动态葡萄糖设定值。

19. 如权利要求 18 所述的方法,其中,所述动态葡萄糖设定值根据下述公式计算:

$$DynSP(n) = cd_1 \cdot DynSP(n-1) + cd_2 \cdot DynSP(n-2) + cn_0 \cdot DeltaGlu(n) + cn_1 \cdot DeltaGlu(n-1)$$

其中,

$DeltaGlu(n)$  是在所述当前采样点处所述最近传感器葡萄糖值和所述目标葡萄糖设定值之间的差值 ;并且

$cd_1$ ,  $cd_2$ ,  $cn_0$  和  $cn_1$  是所述离散二阶转换函数模型的系数。

20. 如权利要求 19 所述的方法,其中,  $cd_1$ ,  $cd_2$  和  $cn_1$  中的每一个基于离散二阶转换函数模型的两个时间常数。

21. 如权利要求 19 所述的方法,其中:

$DeltaGlu(n)$  仅对于动态葡萄糖设定值的初始计算而言等于计算的差值 ;并且

$DeltaGlu(n)$  对于动态葡萄糖设定值的初始计算之后的动态葡萄糖设定值的所有后续计算而言等于 0。

22. 如权利要求 19 所述的方法,其中:

$DynSP(n-1)$  对于所述动态葡萄糖设定值的初始计算而言等于 0;



DynSP(n-2) 对于所述动态葡萄糖设定值的初始计算而言等于 0 ;并且

DeltaGlu(n-1) 对于所述动态葡萄糖设定值的初始计算而言等于 0。

23. 一种控制用户的胰岛素输注设备的处理器执行的方法,所述方法包括:

运行包括至少一个处理器设备的处理器结构以基于与用户的空腹血糖值、用户的每天总胰岛素值以及代表在禁食期间递送至用户的胰岛素的空腹胰岛素递送数据计算用户的最大胰岛素输注速度,其中,所述最大胰岛素输注速度可应用于胰岛素输注设备的闭环运行期间;

获取用户的第一闭环胰岛素输注速度,其中,在所述闭环运行期间获取当前采样点的第一闭环胰岛素输注速度;并且

在所获取的第一闭环胰岛素输注速度大于计算的最大胰岛素输注速度时向用户提供第二闭环胰岛素输注速度,其中,所述第二闭环胰岛素输注速度小于所述第一闭环胰岛素输注速度。

24. 如权利要求 23 所述的方法,其中,所提供的第二闭环胰岛素输注速度等于计算的最大胰岛素输注速度。

25. 如权利要求 23 所述的方法,其中:

所述第一闭环胰岛素输注速度根据比例-积分-导数胰岛素反馈(PID-IFB)控制算法计算;并且

所述方法还包括在所获取的第一闭环胰岛素输注速度大于计算的最大胰岛素输注速度时抑制 PID-IFB 控制算法的积分分量饱和的步骤。

26. 如权利要求 25 所述的方法,其中,抑制所述积分分量的饱和包括:

冻结积分分量同时允许 PID-IFB 控制算法的比例分量继续更新,并同时允许 PID-IFB 控制算法的导数分量继续更新。

27. 如权利要求 26 所述的方法,所述方法还包括:

当用户的第三闭环胰岛素输注速度小于或等于计算的最大胰岛素输注速度时不冻结积分分量,其中,在闭环运行期间获取后续采样点的第三闭环胰岛素输注速度,所述后续采样点在当前采样点之后出现。

28. 如权利要求 23 所述的方法,其中,所述空腹血糖值在闭环运行期间维持恒定。

29. 如权利要求 23 所述的方法,其中,所述每天总胰岛素值在闭环运行期间维持恒定。

30. 如权利要求 23 所述的方法,其中,所述空腹胰岛素递送数据在闭环运行期间维持恒定。

31. 如权利要求 23 所述的方法,其中,所述空腹胰岛素递送数据与空腹血糖值相关联。

32. 如权利要求 23 所述的方法,其中:

所述最大胰岛素输注速度根据下述公式计算:

$$U_{max} = I_{basal,0} + \frac{BG_{LBL} - FBG_0}{KI}$$

$U_{max}$  是最大胰岛素输注速度,单位/小时;

$I_{basal,0}$  是产生用户的空腹血糖值的估算的基础速度,单位/小时;

$BG_{LBL}$  是血糖下限,mg/dL,其对应于  $U_{max}$  条件下运行胰岛素输注设备;

$FBG_0$  是空腹血糖值,mg/dL;并且

KI 是胰岛素增益值,以  $\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ per } \frac{\text{Units}}{\text{hour}}$  表示。

33. 如权利要求 32 所述的方法,其中:

$$KI = -IS * 3 \left( \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ per } \frac{\text{Units}}{\text{hour}} \right)$$

IS 是用户的胰岛素灵敏度值,mg/dL/ 单位 ;并且

IS 由用户获得的每天总胰岛素值衍生得到。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其中:

$$IS = \frac{1800}{TDI} ; \text{ 并且}$$

TDI 是用户获得的每天总胰岛素值,用“单位”表示。

## 用于闭环胰岛素输注系统的防护技术

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求下列专利文件的权益：2012年8月30日提交的美国临时专利申请第61/694,950号、2012年8月30日提交的美国临时专利申请第61/694,961号、2013年4月17日提交的美国临时专利申请第61/812,874号、2013年4月25日提交的美国专利申请第13/870,902号、2013年4月25日提交的美国专利申请第13/870,907号、2013年4月25日提交的美国专利申请第13/870,910号、2013年8月13日提交的美国专利申请第13/966,109号、2013年8月13日提交的美国专利申请第13/966,101号、2013年8月13日提交的美国专利申请第13/966,114号、2013年8月13日提交的美国专利申请第13/966,120号。上述引用的这些专利申请的全部内容在此通过引用并入本文。

### 技术领域

[0002] 本文所述的主题的实施方式总体上涉及药物递送系统，并且更加具体而言，涉及用于基于状态变量反馈 (state variable feedback) 控制胰岛素输注速度的系统。

### 背景技术

[0003] 正常健康个体的胰腺产生胰岛素并响应血糖水平的升高而将胰岛素释放进入血流。存在于胰腺中的  $\beta$  细胞 ( $\beta$ -细胞) 产生胰岛素并根据需要将胰岛素分泌进入血流。如果  $\beta$  细胞不能发挥作用或死亡 (一种称为 I 型糖尿病的情况) (或者在一些情况下，如果  $\beta$  细胞产生不足量的胰岛素，II 型糖尿病)，那么必须从另一来源向身体提供胰岛素。

[0004] 通常，因为胰岛素不能口服，所以通过注射器注射胰岛素。最近，胰岛素泵疗法的使用已在逐渐增加，尤其是递送用于糖尿病患者的胰岛素。例如，外部输注泵被佩戴在皮带上、口袋中，等等，并且该外部输注泵通过带有经皮针头的输注管或放置于皮下组织中的导管将胰岛素递送进入体内。截止 1995 年，在美国，不到 5% 的 I 型糖尿病患者使用输注泵疗法。目前，在美国，超过 900,000 位 I 型糖尿病患者中的 7% 以上正在使用输注泵疗法，并且使用输注泵的 I 型糖尿病患者的百分比正在以每年超过 2% 的绝对速度增长。而且，I 型糖尿病患者的数量正在以每年 3% 或更高的速度增加。此外，越来越多的使用胰岛素的 II 型糖尿病患者也正在使用输注泵。内科医师已经意识到连续输注对糖尿病患者的病情提供更好的控制，并且内科医师也越来越多地向患者开出连续输注处方。虽然泵疗法提供了控制，但是，泵疗法可经历多种并发症，这使得使用者不太想使用传统外部输注泵。

[0005] 在胰岛素泵中，因为泵使胰岛素特性发生改变，所以使用与注射用较慢起效的胰岛素相反的快速起效胰岛素是很常见的。因为胰岛素公司研发了较快起效的胰岛素，所以较快起效的胰岛素通常很快被采纳。然而，目前的泵仍然受到该泵中正在使用的胰岛素的起效速度的限制。

### 发明内容

[0006] 本文提供一种由处理器执行的方法。所述方法可用于控制用户的胰岛素输注设

备。所述方法的一些实施方式涉及运行具有至少一个处理器设备的处理器结构,从而获得当前板上胰岛素 (IOB) 值,其代表用户体内活性胰岛素的估算值。所述方法通过由处理器结构至少部分地基于所获得的当前 IOB 值计算 IOB 速度而继续进行。所述方法通过由处理器结构至少部分地基于所计算的 IOB 速度和未补偿的胰岛素输注速度确定调节后的胰岛素输注速度而继续进行。所述处理器结构选择胰岛素输注设备的最终胰岛素输注速度,其中,所确定的调节后的胰岛素输注速度、未补偿的胰岛素输注速度或当前基础速度被选择作为最终胰岛素输注速度。

[0007] 本发明还提供一种控制用户的胰岛素输注设备的由处理器执行的方法。所述方法的一些实施方式通过产生当前 IOB 值开始,所述当前 IOB 值代表用户体内的活性胰岛素的估算值。所述方法如下继续进行:至少部分基于所产生的当前 IOB 值计算 IOB 速度,获得未补偿的胰岛素输注速度,以及根据如下方程确定调节后的胰岛素输注速度。

$$\text{AdjustedRate}(n) = \max(0; \text{PIDRate}(n) - \text{IOBRate}(n))$$

所述方法通过根据下述方程选择最终胰岛素输注速度:

$$\text{FinalRate}(n) = \begin{cases} \max(\text{Basal}; \text{AdjustedRate}(n)), & \text{PIDRate} > \text{Basal} \\ \text{PIDRate}(n), & \text{PIDRate} \leq \text{Basal} \end{cases}$$

在该方程中, AdjustedRate(n) 是所确定的调节后的胰岛素输注速度;PIDRate(n) 是获得的未补偿的胰岛素输注速度;IOBRate(n) 是计算得到的 IOB 速度;FinalRate(n) 是所选择的最终胰岛素输注速度;并且 Basal 是由用户的胰岛素设备维持的当前基础速度。

[0008] 本发明还提供一种有形的且非临时性的具有处理器可执行的指令的电子存储介质,当包括至少一个处理器设备的处理器结构执行所述指令时,所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。在一些实施方式中,所述方法通过估算当前 IOB 值开始,所述当前 IOB 值表示用户体内的活性胰岛素的量。所述方法继续如下进行:至少部分基于所估算的当前 IOB 值计算 IOB 速度;至少部分基于所计算的 IOB 速度和未补偿的胰岛素输注速度确定调节后的胰岛素输注速度,以及选择胰岛素输注设备的最终胰岛素输注速度,其中,所确定的调节后的胰岛素输注速度、未补偿的胰岛素输注速度或当前基础速度被选择作为最终胰岛素输注速度。所述方法随后提供所选择的最终胰岛素输注速度以通过胰岛素输注设备调节胰岛素的递送。

[0009] 本发明还提供电子设备。所述电子设备的一些实施方式包括处理器结构和至少一种与所述处理器结构相关联的存储元件。所述至少一种存储元件存储处理器可执行的指令,当处理器结构执行所述指令时,所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。所述方法包括计算表示用户体内的活性胰岛素的量的当前 IOB 值,至少部分基于所计算的 IOB 值计算 IOB 速度,至少部分基于所计算的 IOB 速度以及未补偿的胰岛素输注速度确定调节后的胰岛素输注速度,以及选择用于胰岛素输注设备的最终胰岛素输注速度。选择步骤选择所确定的调节后的胰岛素输注速度、未补偿的胰岛素输注速度或当前基础速度作为所述最终胰岛素输注速度。

[0010] 本发明还提供一种用于胰岛素输注设备的电子控制器。所述电子控制器包括处理器结构,所述处理器结构包括至少一个处理器设备和至少一个与所述处理器结构相关联的存储元件。所述至少一个存储元件存储处理器可执行的指令,当所述处理器结构执行所述指令时,所述指令提供 IOB 补偿模块,该模块估算值表示用户体内的活性胰岛素的量的 IOB

值,至少部分基于所估算的当前 IOB 值计算 IOB 速度,并且至少部分基于所计算的 IOB 速度和未补偿的胰岛素输注速度确定调节后的胰岛素输注速度。IOB 补偿模块选择胰岛素输注设备的最终胰岛素输注速度,其中,所述最终胰岛素输注速度被选择作为所确定的调节后的胰岛素输注速度、未补偿的胰岛素输注速度或当前基础速度。IOB 补偿模块随后提供所选择的最终胰岛素输注速度以通过胰岛素输注设备调节胰岛素的递送。

[0011] 本发明还提供电子设备的示例性的实施方式。所述电子设备包括具有至少一个处理器设备的处理器结构,以及至少一个与所述处理器结构相关联的存储元件。所述至少一个存储元件存储处理器可执行的指令,当所述处理器结构执行所述指令时,所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。所述方法以闭环模式运行胰岛素设备以将胰岛素递送至用户身体,获得表示最近采样时间段中由胰岛素输注设备递送的胰岛素的量的当前胰岛素递送数据,获得表示对应于最近采样时间段的用户当前传感器葡萄糖值的当前传感器数据,并且处理在最近采样时间段之前的多个历史采样时间段的历史胰岛素递送数据和历史传感器数据持续,从而获得预测的历史时间段的传感器葡萄糖值。所述方法如下继续进行:计算当前传感器葡萄糖值和预测的最近采样时间段的当前传感器葡萄糖值之间的差值,其中,预测的历史时间段的传感器葡萄糖值包括预测的当前传感器葡萄糖值。所述方法通过在所述差值超过阈值误差量时发出警报而继续进行。

[0012] 下文的详细描述还涉及有形的且非临时性的具有处理器可执行的指令的电子存储介质,当包括至少一个处理器设备的处理器结构执行所述指令时,所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。所述方法包括以闭环模式运行胰岛素输注设备以将胰岛素递送至用户身体。所述方法如下继续进行:从用户的历史传感器葡萄糖值中识别在开始训练采样过程中获得的基线历史传感器葡萄糖值。所述方法计算多个传感器葡萄糖预测模型的待用方案,其中,所述多个待用方案中的每一个被计算为有界初始条件和用户的历史胰岛素递送数据的函数,并且其中,所述有界初始条件受到基线传感器葡萄糖值的影响。所述方法如下继续进行:基于来自计算的多个待用方案中的预测的传感器葡萄糖值与历史传感器葡萄糖值的第一部分的比较从所计算的多个待用方案中选择最佳匹配方案。最佳匹配方案中的预测的传感器葡萄糖值与历史传感器葡萄糖值的第二部分比较,其中,所述历史传感器葡萄糖值的第一部分对应于久远历史时间段,所述历史传感器葡萄糖值的第二部分对应于最近历史时间段,并且久远历史时间段在进行数据采样的最近历史时间段之前。所述方法通过响应所述比较在所述历史传感器葡萄糖值的第二部分偏离最佳匹配方案至少阈值误差值时发出警报而继续进行。

[0013] 本发明还提供用于胰岛素输注设备的电子控制器的实施方式。所述电子控制器包括处理器结构和与所述处理器结构相关联的至少一个存储元件,所述处理器结构包括至少一个处理器设备。所述至少一个存储元件存储处理器可执行的指令,在所述处理器结构执行所述指令时,所述指令提供模型管理器模块,从而在胰岛素设备闭环运行过程中获得胰岛素递送数据和当前传感器数据,所述胰岛素递送数据表示在最近采样时间段中胰岛素输注设备递送的胰岛素的量,所述当前传感器数据表示对应于最近采样时间段的用户的当前传感器葡萄糖值。模型管理器模块界定了历史时间段中的模型训练期和模型预测期并且发现了相对于模型训练期中获得的历史传感器葡萄糖值的与传感器葡萄糖预测模型最佳匹配的方案,其中,所述最佳匹配方案是模型训练期中获得的基线传感器葡萄糖值的函数,并

且是历史时间段中获得的用户历史胰岛素递送数据的函数。所述模型管理器模块将最佳匹配方案中的至少一个预测的传感器葡萄糖值与仅仅对应于模型预测期的至少一个历史传感器葡萄糖值比较,并且响应比较,在所述至少一个历史传感器葡萄糖值偏离所述至少一个预测的传感器葡萄糖值至少阈值误差值时发出警报。

[0014] 下文的详细描述还包括控制用户的胰岛素输注设备的处理器执行方法。所述方法通过以闭环模式运行胰岛素输注设备以将胰岛素递送至用户身体开始。所述方法如下继续进行:在最近采样时间段中获取表示胰岛素输注设备递送的胰岛素的量的当前胰岛素递送数据,获取表示对应于最近采样时间段的用户的当前传感器葡萄糖值的当前传感器数据以及在最近采样时间段之前处理历史胰岛素递送数据和历史传感器数据持续多个历史采样时间段以获得历史时间段的预测的传感器葡萄糖值。所述方法随后计算最近采样时间段中当前传感器葡萄糖值和预测的当前传感器葡萄糖值之间的差值,其中,历史时间段中的预测的传感器葡萄糖值包括预测的当前传感器葡萄糖值。在差值超过阈值误差值时发出警报。

[0015] 下文的详细描述还包括控制用户的胰岛素输注设备的处理器执行方法。所述方法可通过以闭环模式运行胰岛素输注设备以递送胰岛素至用户身体而开始。所述方法通过从用户的历史传感器葡萄糖值中识别开始训练采样过程中获得的基线历史传感器葡萄糖值而继续进行。接下来,计算传感器葡萄糖预测模型的多个待用方案,其中,所述多个待用方案中的每一个计算为有界初始条件和用户历史胰岛素递送数据的函数,并且其中,有界初始条件受到基线传感器葡萄糖值的影响。所述方法通过基于来自计算的多个待用方案的预测的传感器葡萄糖值与历史传感器葡萄糖值的第一部分的比较从计算的多个待用方案中选择最佳匹配方案继续进行。最佳匹配方案中的至少一个预测的传感器葡萄糖值与历史传感器葡萄糖值的第二部分比较,其中,所述历史传感器葡萄糖值的第一部分对应于久远历史时间段,所述历史传感器葡萄糖值的第二部分对应于最近历史时间段,久远历史时间段在数据采样的最近历史时间段之前发生。在所述历史传感器葡萄糖值的第二部分偏离所述最佳匹配方案至少阈值误差值时,响应比较发出警报。

[0016] 下文还提供控制用户的胰岛素输注设备的处理器执行方法的另一实施方式。所述方法包括以闭环模式运行胰岛素输注设备以将胰岛素递送至用户身体,界定历史时间段中的模型训练期和模型预测期以及找到相对于模型训练期中获得的历史传感器葡萄糖值的传感器葡萄糖预测模型的最佳匹配方案,其中,所述最佳匹配方案是所述模型训练期中获得的基线传感器葡萄糖值的函数,并且是历史时间段中获得的胰岛素递送数据的函数。所述方法通过比较最佳匹配方案中的至少一个预测的传感器葡萄糖值和仅仅对应于模型预测期的至少一个历史传感器葡萄糖值继续进行。在至少一个历史传感器葡萄糖值偏离至少一个预测的传感器葡萄糖值至少阈值误差值时,响应比较发出警报。

[0017] 下文还提供控制胰岛素输注设备的其他处理器执行方法。例如,一种方法包括运行具有至少一个处理器设备的处理器结构以获得连续葡萄糖传感器的传感器校正数据,所述连续葡萄糖传感器产生代表用户血糖的传感器变量。该方法通过从传感器校正数据中识别最近校正因子继续进行,所述最近校正因子代表适用于将第一传感器变量值转换成第一血糖值的第一转换值。该方法还从传感器校正数据中识别先前校正因子,所述先前校正因子代表适用于将第二传感器变量值转换成第二血糖值的第二转换值并且所述先前校正因

子对应于相对于最近校正因子更早的时间。所述方法基于最近校正因子和先前校正因子调节进入胰岛素输注设备的闭环运行模式。

[0018] 本发明还提供有形的且非临时性的具有处理器可执行的指令的电子存储介质,当处理器结构执行所述指令时,所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法的示例性的实施方式,所述方法包括:获得连续葡萄糖传感器的传感器校正数据,所述连续葡萄糖传感器产生代表用户血糖的传感器变量;从所述传感器校正数据中识别最近校正因子,所述最近校正因子代表适用于将第一传感器变量值转换为第一血糖值的第一转换值;从所述传感器校正数据中识别先前校正因子,所述先前校正因子代表适用于将第二传感器变量值转换为第二血糖值的第二转换值,并且所述先前校正因子对应于相对于最近校正因子的更早的时间;基于所述最近校正因子和先前校正因子调节进入胰岛素输注设备的闭环运行模式。

[0019] 本发明还提供电子设备的实施方式。所述电子设备包括:具有至少一个处理器设备的处理器结构和与所述处理器结构相关联的至少一个存储元件。所述存储元件存储处理器可执行的指令,在所述处理器结构执行所述指令时,所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。所述方法包括:获得连续葡萄糖传感器的传感器校正数据,所述连续葡萄糖传感器产生代表用户血糖的传感器变量;从所述传感器校正数据中识别最近校正因子,所述最近校正因子代表适用于将第一传感器变量值转换为第一血糖值的第一转换值;从所述传感器校正数据中识别先前校正因子,所述先前校正因子代表适用于将第二传感器变量值转换为第二血糖值的第二转换值,并且所述先前校正因子对应于相对于最近校正因子的更早的时间;以及基于所述最近校正因子和先前校正因子调节进入胰岛素输注设备的闭环运行模式。

[0020] 本发明还提供用于胰岛素输注设备的电子控制器的实施方式。所述电子控制器包括:具有至少一个处理器设备的处理器结构和与所述处理器结构相关联的至少一个存储元件,所述至少一个存储元件存储处理器可执行的指令,在所述处理器结构执行所述指令时,所述指令提供闭环启动模块。所述启动模块被配置为:获得连续葡萄糖传感器的最近校正因子,所述连续葡萄糖传感器产生代表用户血糖的传感器变量,所述最近校正因子代表适用于将第一传感器变量值转换成第一血糖值的第一转换值;获得所述连续葡萄糖传感器的先前校正因子,所述先前校正因子代表适用于将第二传感器变量值转换成第二血糖值的第二转换值;获得最近校正因子和先前校正因子的校正时间戳数据;以及基于最近校正因子、先前校正因子和校正时间戳数据调节进入胰岛素输注设备的闭环运行模式。

[0021] 本发明还提供控制用户的胰岛素输注设备的处理器执行方法的另一实施方式。该方法包括:响应启动闭环运行模式,运行处理器结构以启动胰岛素输注设备的闭环运行模式;获取用户的最近传感器葡萄糖值以及计算所述最近传感器葡萄糖值与目标葡萄糖设定值之间的差值。当所计算的差值小于或等于最小阈值时,所述方法基于固定的最终目标葡萄糖值随时间调节闭环胰岛素输注速度,所述固定的最终目标葡萄糖值从所述目标葡萄糖设定值衍生得到。相反,当所计算的差值大于最小阈值时,所述方法基于动态的最终目标葡萄糖值随时间调节闭环胰岛素输注速度,所述动态的最终目标葡萄糖值随时间朝向目标葡萄糖设定值降低。

[0022] 本发明还提供有形且非临时性的具有处理器可执行的指令的电子存储介质,当处理器结构执行所述指令时,所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。所述方法包

括：响应启动闭环运行模式，启动胰岛素输注设备的闭环运行模式；获取用户的最近传感器葡萄糖值以及计算所述最近传感器葡萄糖值与目标葡萄糖设定值之间的差值。当所计算的差值小于或等于最小阈值时，基于固定的最终目标葡萄糖值随时间调节闭环胰岛素输注速度，所述固定的最终目标葡萄糖值从所述目标葡萄糖设定值衍生得到。相反，当所计算的差值大于最小阈值时，基于动态最终目标葡萄糖值随时间调节闭环胰岛素输注速度，所述动态最终目标葡萄糖值随时间朝向目标葡萄糖设定值降低。

[0023] 本发明还提供电子设备的另一示例性的实施方式。所述电子设备包括处理器结构和与所述处理器结构相关联的至少一个存储元件。所述至少一个存储元件存储处理器可执行的指令，当处理器结构执行所述指令时，所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。所述方法响应启动闭环运行模式而启动胰岛素输注设备的闭环运行模式；获取用户的最近传感器葡萄糖值。所述方法通过计算所述最近传感器葡萄糖值与目标葡萄糖设定值之间的差值继续进行。当所计算的差值小于或等于最小阈值时，所述方法基于固定的最终目标葡萄糖值随时间调节闭环胰岛素输注速度，所述固定的最终目标葡萄糖值从所述目标葡萄糖设定值衍生得到。当所计算的差值大于最小阈值时，所述方法基于动态的最终目标葡萄糖值随时间调节闭环胰岛素输注速度，所述动态的最终目标葡萄糖值随时间朝向目标葡萄糖设定值降低。

[0024] 本发明还提供用于胰岛素输注设备的电子控制器的另一示例性的实施方式。所述电子控制器包括：处理器结构和与所述处理器结构相关联的至少一个存储元件，所述至少一个存储元件存储处理器可执行的指令，当所述处理器结构执行所述指令时，所述指令提供闭环启动模块。所述启动模块被配置成：响应启动闭环运行模式而启动胰岛素输注设备的闭环运行模式，获取用户的最近传感器葡萄糖值，以及计算所述最近传感器葡萄糖值和目标葡萄糖设定值之间的差值。当所计算的差值小于或等于最小阈值时，所述启动模块基于固定的最终目标葡萄糖值随时间调节闭环胰岛素输注速度，所述固定的最终目标葡萄糖值从所述目标葡萄糖设定值衍生得到。当所计算的差值大于最小阈值时，所述启动模块基于动态最终目标葡萄糖值随时间调节闭环胰岛素输注速度，所述动态最终目标葡萄糖值随时间朝向目标葡萄糖设定值降低。

[0025] 本发明提供控制用户的胰岛素输注设备的又一处理器执行方法。所述方法基于与用户相关的空腹血糖值、与用户相关的每天总胰岛素值以及代表空腹期间递送至用户的胰岛素的空腹胰岛素递送数据计算用户的最大胰岛素输注速度。所述最大胰岛素输注速度在胰岛素输注设备的闭环运行期间应用。所述方法通过获取用户的第一闭环胰岛素输注速度而继续进行，其中，所述第一闭环胰岛素输注速度在闭环运行期间的当前采样点获取。所述方法提供当所获取的第一闭环胰岛素输注速度大于所计算的最大胰岛素输注速度时的第二闭环胰岛素输注速度，其中，所述第二闭环胰岛素输注速度小于所述第一闭环胰岛素输注速度。

[0026] 本发明还提供一种有形的且非临时性的具有处理器可执行的指令的电子存储介质，当处理器结构执行所述指令时，所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。所述方法包括：基于与用户有关的空腹血糖值、与用户有关的每天总胰岛素值和代表空腹期间递送至用户的胰岛素的空腹胰岛素递送数据计算最大胰岛素输注速度，其中，所述最大胰岛素输注速度在胰岛素输注设备的闭环运行期间应用。所述方法获取用户的第一闭环胰岛



素输注速度,其中所述第一闭环胰岛素输注速度在闭环运行期间的当前采样点获取。所述方法通过在所获取的第一闭环胰岛素输注速度大于所计算的最大胰岛素输注速度时向用户提供第二闭环胰岛素输注速度继续进行,其中,所述第二闭环胰岛素输注速度小于所述第一闭环胰岛素输注速度。

[0027] 本发明还提供电子设备的其他实施方式。所述电子设备包括:具有至少一个处理器设备的处理器结构和与所述处理器结构相关联的至少一个存储元件,所述至少一个存储元件存储处理器可执行的指令,当所述处理器结构执行所述指令时,所述指令执行控制用户的胰岛素输注设备的方法。所述方法包括:基于与用户有关的空腹血糖值、与用户有关的每天总胰岛素值和代表空腹期间递送至用户的胰岛素的空腹胰岛素递送数据计算最大胰岛素输注速度,其中,所述最大胰岛素输注速度在胰岛素输注设备的闭环运行期间应用;获取用户的第一闭环胰岛素输注速度,其中所述第一闭环胰岛素输注速度在闭环运行期间的当前采样点获取;在所获取的第一闭环胰岛素输注速度大于所计算的最大胰岛素输注速度时向用户提供第二闭环胰岛素输注速度,其中,所述第二闭环胰岛素输注速度小于所述第一闭环胰岛素输注速度。

[0028] 本发明还提供用于胰岛素输注设备的电子控制器的另一实施方式。所述电子控制器包括:具有至少一个处理器设备的处理器结构和与所述处理器结构相关联的至少一个存储元件,所述至少一个存储元件存储处理器可执行的指令,当所述处理器结构执行所述指令时,所述指令提供闭环胰岛素限制模块。所述闭环胰岛素限制模块被配置成:获取与用户相关的空腹血糖值,所述空腹血糖值对应于用户的空腹时间段;获取与用户相关的每天总胰岛素值;获取代表在空腹期间递送至用户的胰岛素的空腹胰岛素递送数据;以及基于空腹胰岛素值,获取的每天总胰岛素值或获取的空腹胰岛素递送数据计算用户的最大胰岛素输注速度;其中,所述最大胰岛素输注速度在胰岛素输注设备的闭环运行期间应用。

[0029] 上述发明内容以简要介绍的方式提供对所选择的概念的介绍,所选择的概念在下文详细描述。上述发明内容既无意表明本发明要求保护的的主题的关键特性或实质特性,也无意用作确定本发明要求保护的的主题的范围的辅助方式。

## 附图说明

[0030] 通过参考详细描述和权利要求并结合下列附图可对本发明的主题产生更加完整的理解,在下列附图中,在全部附图的相同的附图标记指代相同的元件。

[0031] 图 1 是根据本发明的实施方式的闭环葡萄糖控制系统的框图。

[0032] 图 2 是根据本发明的实施方式位于主体上的闭环硬件的正视图。

[0033] 图 3A 是用于本发明的实施方式的葡萄糖传感器系统的透视图。

[0034] 图 3B 是图 3A 的葡萄糖传感器系统的侧面横截面图。

[0035] 图 3C 是用于本发明的实施方式的图 3A 的葡萄糖传感器系统的传感器支架的透视图。

[0036] 图 3D 是图 3C 的传感器支架的侧面横截面图。

[0037] 图 4 是图 3D 的传感器的检测端的横截面图。

[0038] 图 5 是用于本发明的实施方式的打开状态下的带有储液室通道的输注设备的俯视图。

- [0039] 图 6 是用于本发明的实施方式的带有拔出的插入针头的输注组件的侧视图。
- [0040] 图 7 是根据本发明的实施方式的传感器及其电源供给的电路图。
- [0041] 图 8A 是根据本发明的实施方式的单个设备及其组件的示意图。
- [0042] 图 8B 是根据本发明的实施方式的两个设备及其组件的示意图。
- [0043] 图 8C 是根据本发明的实施方式的两个设备及其组件的另一示意图。
- [0044] 图 8D 是根据本发明的实施方式的三个设备及其组件的示意图。
- [0045] 图 9 是列出图 8A 至图 8D 的设备及其组件的表格。
- [0046] 图 10 是图 3A 的葡萄糖传感器系统的框图。
- [0047] 图 11A 是根据本发明的实施方式用于图 10 的葡萄糖传感器系统的 A/D 转换器的细节框图。
- [0048] 图 11B 是根据本发明的实施方式用于带有脉冲持续输出选项的图 10 的葡萄糖传感器系统的 A/D 转换器的细节框图。
- [0049] 图 12 是根据本发明的实施方式伴有节点信号图表的图 10 的 I-FA/D 转换器的电路图。
- [0050] 图 13 是根据本发明的实施方式伴有节点信号的图表的图 10 的 I-F A/D 转换器的另一电路图。
- [0051] 图 14 是根据本发明的实施方式伴有节点信号的图表的图 10 的 I-F A/D 转换器的又一电路图。
- [0052] 图 15 是根据本发明的实施方式的图 10 的 I-V A/D 转换器的电路图。
- [0053] 图 16 是根据本发明的实施方式的带有前置滤波器和滤波器的图 10 的葡萄糖传感器系统的框图。
- [0054] 图 17 是根据本发明的实施方式的图 16 的前置滤波器的实例图表及其对数字传感器值  $D_{sig}$  的作用的图表。
- [0055] 图 18 是根据本发明的实施方式的图 16 的滤波器的频率响应图表。
- [0056] 图 19A 是根据本发明的实施方式过滤的传感器信号和未过滤的传感器信号随时间变化的曲线。
- [0057] 图 19B 是根据本发明的实施方式的图 19A 的曲线的特写部分。
- [0058] 图 20 是根据本发明的实施方式的连接至人体的传感器支架和输注组件的横截面图。
- [0059] 图 21 是根据本发明的实施方式的时间延迟校正的维纳滤波器的频率响应图表。
- [0060] 图 22 是根据本发明的实施方式相对于实际葡萄糖测量值进行时间延迟校正之前和之后数字传感器值  $D_{sig}$  随时间变化的曲线。
- [0061] 图 23A 是葡萄糖钳夹实验（葡萄糖水平随时间的变化）的示意图。
- [0062] 图 23B 是响应图 23A 的葡萄糖钳夹实验的各种不同的水平的正常葡萄糖耐受 (NGT) 个体中的胰岛素水平的曲线。
- [0063] 图 24A 是葡萄糖钳夹实验的示意图。
- [0064] 图 24B 是根据本发明的实施方式响应图 24A 的葡萄糖钳夹实验的成比例的胰岛素的示意图。
- [0065] 图 24C 是根据本发明的实施方式的响应图 24A 的葡萄糖钳夹实验的胰岛素积分

图。

[0066] 图 24D 是根据本发明的实施方式响应图 24A 的葡萄糖钳夹实验的胰岛素导数图。

[0067] 图 24E 是根据本发明的实施方式响应图 24A 的葡萄糖钳夹实验的合并的成比例的、积分的和导数的胰岛素示意图。

[0068] 图 25A 是响应运动训练的个体和正常个体的葡萄糖钳夹实验的胰岛素曲线。

[0069] 图 25B 是运动训练个体和正常个体的葡萄糖摄入柱状图。

[0070] 图 26 是根据本发明的实施方式基于葡萄糖水平反馈通过胰岛素输注控制血糖水平的闭环系统的框图。

[0071] 图 27 是根据本发明的实施方式的位于体内的图 26 的控制环的一部分的细节框图。

[0072] 图 28A 和图 28B 是用于本发明的实施方式的葡萄糖钳夹实验的两组不同的正常葡萄糖耐受 (NGT) 个体所测量的胰岛素响应的曲线。

[0073] 图 29A 是根据本发明的实施方式在葡萄糖钳夹实验过程中相对于葡萄糖计量读数的两组不同的葡萄糖传感器的输出的曲线。

[0074] 图 29B 是根据本发明的实施方式响应图 29A 的葡萄糖钳夹实验相对于控制器控制的胰岛素浓度的血液中的实际胰岛素浓度的曲线。

[0075] 图 30 是根据本发明的实施方式用于测量葡萄糖浓度和 pH 的多功能传感器的末端的俯视图。

[0076] 图 31A 是根据本发明的实施方式相对于传感器随时间变化测量的血糖的血糖示意图。

[0077] 图 31B 是根据本发明的实施方式在图 31A 所示的相同时间段内传感器灵敏度的示意图。

[0078] 图 31C 是根据本发明的实施方式在图 31A 所示的相同时间段内传感器电阻的示意图。

[0079] 图 32 是根据本发明的实施方式使用传感器电阻的导数确定何时再次校正传感器或更换传感器的框图。

[0080] 图 33A 是根据本发明的实施方式模拟传感器信号  $I_{sig}$  随时间变化的曲线。

[0081] 图 33B 是根据本发明的实施方式在图 32A 所示的相同的时间段内传感器电阻的曲线。

[0082] 图 33C 是根据本发明的实施方式的图 32B 的传感器电阻的导数的曲线图。

[0083] 图 34A 是根据本发明的实施方式的遥测特征监测器的仰视图。

[0084] 图 34B 是根据本发明的实施方式的不同的遥测特征监测器的仰视图。

[0085] 图 35A 是根据本发明的实施方式响应正常葡萄糖耐受 (NGT) 个体中的葡萄糖钳夹的血浆胰岛素图。

[0086] 图 35B 是根据本发明的实施方式当递送至皮下组织的胰岛素被直接递送至血流中而产生延迟时图 35A 的血浆胰岛素响应示意图。

[0087] 图 36A 是根据本发明的实施方式在胰岛素大剂量直接递送至血流之后血浆胰岛素浓度随时间变化的示意图。

[0088] 图 36B 是根据本发明的实施方式在胰岛素大剂量递送至皮下组织之后血浆胰岛

素浓度随时间变化的示意图。

[0089] 图 37 是根据本发明的实施方式加入了控制器后置补偿器和导数滤波器的图 26 的闭环系统的框图。

[0090] 图 38A 是根据本发明的实施方式传感器信号测量值和  $V_{ia}$  测量值随时间变化的曲线。

[0091] 图 38B 是根据本发明的实施方式测量的对电极电压  $V_{cnt}$  随时间变化的曲线。

[0092] 图 38C 是根据本发明的实施方式计算的传感器灵敏度随时间变化的曲线。

[0093] 图 38D 是根据本发明的实施方式传感器电阻的计算值  $R_{s1}$  随时间变化的曲线。

[0094] 图 38E 是根据本发明的实施方式传感器电阻的另一计算值  $R_{s2}$  随时间变化的曲线。

[0095] 图 38F 是根据本发明的实施方式图 38D 的传感器电阻  $R_{s1}$  的导数随时间变化的曲线。

[0096] 图 38G 是根据本发明的实施方式图 38E 的传感器电阻  $R_{s2}$  的导数随时间变化的曲线。

[0097] 图 38H 是根据本发明的实施方式传感器随时间进行更换时的曲线。

[0098] 图 39A 和图 39B 是根据本发明的实施方式的闭环葡萄糖控制系统的框图。

[0099] 图 40 是根据本发明的实施方式自动血液抽取和回注的框图。

[0100] 图 41A 是根据本发明的实施方式的实际血糖浓度曲线。

[0101] 图 41B 是根据本发明的实施方式响应图 41A 中的血糖相对于控制器控制的胰岛素浓度的血液中实际胰岛素浓度的曲线。

[0102] 图 42 举例说明根据本发明的实施方式状态变化反馈的控制反馈框图。

[0103] 图 43 是根据本发明的实施方式使用不同的控制增益的基础胰岛素递送速度随时间变化的曲线。

[0104] 图 44 是根据本发明的实施方式使用不同的控制增益的皮下胰岛素随时间变化的曲线。

[0105] 图 45 是根据本发明的实施方式使用不同的控制增益的血浆胰岛素随时间变化的曲线。

[0106] 图 46 是根据本发明的实施方式使用不同的控制增益的胰岛素效应随时间变化的曲线。

[0107] 图 47 是根据本发明的实施方式使用带有状态变化反馈的 PID 控制器和使用不带状态变化反馈的 PID 控制器的模拟葡萄糖浓度随时间变化的曲线。

[0108] 图 48 是根据本发明的实施方式使用带有状态变化反馈的 PID 控制器和不带状态变化反馈的 PID 控制器的模拟胰岛素递送随时间变化的曲线。

[0109] 图 49 是举例说明闭环系统控制器的示例性的实施方式的处理模块和算法的框图。

[0110] 图 50 是举例说明胰岛素输注设备的控制过程的示例性的实施方式的流程图。

[0111] 图 50A 是举例说明胰岛素输注设备的闭环启动过程的示例性的实施方式的流程图。

[0112] 图 50B 是举例说明由闭环启动模块处理的传感器校正因子的临时关系的示例性的时间线图。

[0113] 图 50C 是举例说明由闭环启动模块处理的传感器校正因子的临时关系的另一示例性的时间线图。

[0114] 图 50D 是举例说明胰岛素输注设备的闭环启动过程的另一示例性的实施方式的流程图。

[0115] 图 50E 是举例说明胰岛素输注设备的闭环胰岛素控制过程的示例性的实施方式的流程图。

[0116] 图 50F 是举例说明胰岛素输注设备的动态闭环启动过程的示例性的实施方式的流程图。

[0117] 图 51 是积分限制值相对于传感器葡萄糖水平的图。

[0118] 图 51A 是图示举例说明胰岛素限制模块的示例性的实施方式的框图。

[0119] 图 51B 是举例说明闭环胰岛素限制过程的示例性的实施方式的流程图。

[0120] 图 52 是图示举例说明胰岛素板上 (IOB) 补偿模块的示例性的实施方式的框图。

[0121] 图 53 是举例说明 IOB 补偿过程的示例性实施方式的流程图。

[0122] 图 54 是描述与模式管理器模块的运行有关的某些时间事件的图。

[0123] 图 55 是举例说明传感器模式管理过程的示例性的实施方式的流程图。

[0124] 图 56 是举例说明传感器模式训练过程的示例性的实施方式的流程图, 所述传感器模式训练过程可与图 55 描述的传感器模式管理过程结合执行。

[0125] 图 57 是举例说明可被模式管理器模块检测到的两种示例性的故障状态的图。

### 具体实施方式

[0126] 下列详细描述本质上仅仅是举例说明并且无意限定本发明主题的实施方式或这些实施方式的应用和用途。本文使用的词语“示例”是指“用作实例、例子或举例说明”。本文描述的任何作为示例的实施方式并不一定被解释为是相对于其他实施方式的优选的或有利的实施方式。而且, 本文无意受到在先技术领域、背景、简要介绍或下列详细描述中存在的任何明示或暗示的理论的限制。

[0127] 参考表示可被各种不同的计算元件或设备执行的操作、处理任务和功能的符号, 可按照功能元件和 / 或逻辑块元件在本文中描述技术和工艺。这些操作、任务和功能有时被称为计算机执行的、计算机化的、软件执行的或计算机执行的。应当理解的是, 附图中所示的各种不同的框元件可由任何数量的硬件、软件和 / 或配置为执行特定功能的固件元件识别。例如, 系统或元件的实施方式可使用各种不同的集成电路元件, 例如, 存储元件、数字信号处理元件、逻辑元件、查找表, 等等, 它们可在一种或多种于一种微处理器或其他控制设备的控制下执行多种功能。

[0128] 当在软件或固件中实施时, 本文所述的系统的各种不同的元件本质上是执行各种不同的任务的代码段或指令。程序或代码段可存储在任何有形的且非临时性的处理器可读介质中。“处理器可读介质”或“机器可读介质”可包括任何可储存或转换信息的介质。处理器可读介质的实例包括电路、半导体存储设备、ROM、闪存、可擦除 ROM (EROM)、软盘、CD-ROM、光盘、硬盘, 等等。

[0129] 与本文所述的过程有关的所执行的各种不同的任务可由软件、硬件、固件或它们的任何组合来执行。应当理解的是, 所描述的过程可包括任何数量的额外的或可选的任务,

该任务以特定图形显示,不需要以所示例的顺序执行,并且所描述的过程可并入具有本文未详细描述的功能性的更加综合性的程序或过程中。而且,附图所示的任务中的一种或多于一种可从所描述的过程的实施方式中省略,只要想要的整体功能性保持完整。

[0130] 如举例说明的附图中所示的,本发明在闭环输注系统中实施,该闭环输注系统基于取自身体的分析物浓度测量值的反馈调节进入使用者身体的液流输注速度。在特定的实施方式中,本发明在控制系统中实施,该控制系统基于取自身体的葡萄糖浓度测量值调节进入使用者身体的胰岛素输注速度。在优选的实施方式中,所述系统被设计成模拟胰腺  $\beta$  细胞 ( $\beta$ -细胞)。换言之,所述系统在响应体内血糖浓度变化时控制输注设备以与机能健全的人  $\beta$ -细胞建立的浓度曲线类似的浓度曲线释放胰岛素进入使用者身体。

[0131] 因此,所述系统模拟人体对血糖水平的自然胰岛素响应,其不仅仅有效使用胰岛素,而且还负责其他身体功能,因为胰岛素具有代谢作用和有丝分裂作用。然而,算法必须准确模拟  $\beta$ -细胞,因为设计为最小化体内葡萄糖波动而不考虑胰岛素递送量的算法可导致过度的体重增加、高血压和动脉硬化症。在本发明的优选实施方式中,所述系统模仿体内胰岛素分泌模式并且调节这种模式与正常健康个体所经历的体内  $\beta$ -细胞改变一致。具有正常葡萄糖耐受 (NGT)、大幅度变化的胰岛素灵敏度 ( $S_I$ ) 的受试者的体内  $\beta$ -细胞反应是维持葡萄糖稳态的最佳胰岛素反应。

[0132] 如图 1 所示,优选的实施方式包括葡萄糖传感器系统 10、控制器 12 和胰岛素递送系统 14。葡萄糖传感器系统 10 产生代表身体 20 内的血糖水平 18 的传感器信号 16 并且将传感器信号 16 提供给控制器 12。控制器 12 接收传感器信号 16 并产生命令 22,该命令 22 被传递至胰岛素递送系统 14。胰岛素递送系统 14 接收命令 22 并响应命令 22 将胰岛素 24 输注至身体 20。

[0133] 总体而言,葡萄糖传感器系统 10 包括葡萄糖传感器、向传感器提供电力并产生传感器信号 16 的传感器电子元件,将传感器信号 16 传递至控制器 12 的传感器通信系统以及用于电子元件和传感器通信系统的传感器系统外壳。

[0134] 通常,控制器 12 包括控制器电子元件和基于传感器信号 16 产生用于胰岛素递送系统 14 的命令的软件以及接收传感器信号 16 并将命令传递至胰岛素递送系统 14 的控制器通信系统。

[0135] 总体而言,胰岛素递送系统 14 包括输注设备和将胰岛素 24 输注至身体 20 的输注管。在特定实施方式中,所述输注设备包括根据命令 22 激活输注马达的输注电子元件,接收来自控制器 12 的命令 22 的输注通信系统以及容纳输注设备的输注设备外壳。

[0136] 在优选的实施方式中,控制器 12 被装在输注设备外壳中,并且输注通信系统是将来自控制器 12 的命令 22 传递至输注设备的电子电路或电线。在可选的实施方式中,控制器 12 被装在传感器系统外壳中,并且传感器通信系统是携带来自传感器电子元件的传感器信号 16 至控制器电子元件的电子电路或电线。在其他可选的实施方式中,控制器 12 具有其自身的外壳或其被包括在辅助设备中。在另一可选的实施方式中,所述控制器位于输注设备中并且传感器系统全部位于一个外壳中。在进一步可选的实施方式中,传感器、控制器和/或输注通信系统可使用线缆、电线、光纤线路、RF、IR 或超声波发射器和接收器等等来代替电子电路。

[0137] 系统概况

[0138] 如图 2 所示,本发明优选的实施方式包括传感器 26、传感器支架 28、遥测特征监测器 30、传感器线缆 32、输注设备 34、输注管 36 和输注组件 38,所有这些佩戴在用户身体 20 上。如图 3A 和图 3B 所示,遥测特征监测器 30 包括支撑印刷线路板 33、电池 35、天线(未显示)和传感器线缆连接器(未显示)的监测器外壳 31。如图 3D 和图 4 所示,传感器 26 的检测末端 40 具有暴露的电极 42 并且该检测末端 40 穿过皮肤 46 插入用户身体 20 的皮下组织 44。电极 42 接触整个皮下组织 44 中存在的组织间液(ISF)。如图 3C 和图 3D 所示,传感器 26 由传感器支架 28 保持在某个位置,传感器支架 28 粘附固定于用户皮肤 46。传感器支架 28 提供传感器 26 的连接器末端 27,以连接至传感器线缆 32 的第一末端 29。传感器线缆 32 的第二末端 37 连接至监测器外壳 31。包括在监测器外壳 31 中的电池 35 为传感器 26 和印刷线路板 33 上的电子元件 39 提供电力。电子元件 39 采集传感器信号 16 并且将数字传感器值(Dsig)存储在存储器中,随后定期将存储器中的数字传感器值 Dsig 发射至控制器 12,该控制器 12 被包括在输注设备中。

[0139] 控制器 12 处理数字传感器值 Dsig 并产生用于输注设备 34 的命令 22。优选地,如图 5 所示,输注设备 34 响应命令 22 并驱动柱塞 48,该柱塞 48 迫使胰岛素 24 从位于输注设备 34 内部的储液室 50 中出来。在特定实施方式中,储液室 50 的连接器尖端 54 延伸穿过输注设备外壳 52 并且输注管 36 的第一末端 51 连接至连接器尖端 54。输注管 36 的第二末端 53 连接至输注组件 38。胰岛素 24 被迫使通过胰岛素管 36,进入输注组件 38 并进入身体 20。如图 6 所示,输注组件 38 粘附于用户皮肤 46。作为输注组件 38 的一部分,套管 56 延伸穿过皮肤 46 并在皮下组织 44 中停止,在储液室 50 和用户身体 20 的皮下组织 44 之间产生完全液体连通。

[0140] 在可选的实施方式中,闭环系统可以是医院用葡萄糖监控系统的一部分。鉴于不论受试者之前是否患有糖尿病,在重症监护过程中胰岛素疗法已显示出大大改善伤口愈合、降低血流感染、肾功能衰竭和多发性神经病变的死亡率(参见, Van den Berghe G. 等人, NEJM 345:1359-67, 2001, 该参考文献通过引用并入本文),本发明可用于这种医院设备以控制重症监护中的患者的血糖水平。在这些可选的实施方式中,因为患者在重症监护室中(例如,ICU)时静脉(IV)滴注通常实施于患者的手臂,所以闭环葡萄糖控制可以背负式建立于已有的 IV 连接。因此,在医院系统中,为了快速递送 IV 流体而直接连接至患者血管系统的 IV 导管还可用于方便血液采样并且直接将物质(例如,胰岛素、抗凝剂)输注至血管内空间。而且,葡萄糖传感器可通过 IV 管线插入以提供血流中的实时葡萄糖水平。因此,基于医院系统的类型,可选的实施方式不一定需要所描述的系统元件,例如,优选的实施方式中所描述的传感器 26、传感器支架 28、遥测特征监测器 30、传感器线缆 32、输注管 36 和输注组件 38。相反,2002 年 9 月 27 日提交的名称为“Multi-lumen Catheter”的临时申请第 60/414,248 号(其全部内容通过引用并入本文)中所描述的标准血液葡萄糖计量剂或血管葡萄糖传感器可用于想输注泵控制提供血糖值并且已有的 IV 连接可用于将胰岛素给药于患者。

[0141] 重要的是,应当理解,医院系统中的设备的多种组合可与本发明的闭环控制器一同使用。例如,如与图 39A 中的优选体系相比的图 39B 所描述的,自动血糖/静脉胰岛素输注系统可以固定间隔(优选地,5-20 分钟)自动抽取血样并分析血样的葡萄糖浓度,以更加频繁的间隔(优选地,1 分钟)外推血糖值,并且根据下述控制器使用外推的信号计算

IV-胰岛素输注。改良的自动血糖 / 静脉胰岛素输注系统可消除对皮下传感器补偿和皮下胰岛素补偿的需要（如根据下文的超前 - 滞后补偿器所描述的）。血液自动抽取和随后的葡萄糖测定可由现有技术（例如，VIA 或 Biostat 样血糖分析仪）完成或者通过图 40 所描述的系统完成。图 40 中的系统使用蠕动泵 420 以跨过电流计传感器 410（与传感器 26 使用的技术相同）抽取血液，并随后从储液室 400 中通过增加冲洗（0.5 至 1.0ml）回输血液。冲洗可由盐水、肝素、葡萄糖溶液等等的任何组合构成。如果血液样本以大于 1 分钟但小于 20 分钟的间隔获取，那么血糖测定可以每分钟为基础进行外推，其中，外推基于当前值（n）和先前值（n-1）进行，与下文详细描述的控制器的逻辑一同工作。对于以大于 20 分钟的间隔获取的血液样本，零阶保持器（zero-order-hold）可用于进行外推。基于这些血糖值，输注设备可基于下文更加详细描述闭环控制器给药胰岛素。

[0142] 在系统的其他改良中，可使用人工血糖 / 静脉胰岛素输注系统，其中，频繁的人工输入来自标准血糖仪（例如，YSI, Beckman, 等等）的血糖值并且以更加频繁的间隔（优选地，1 分钟）外推该值以建立用于计算 IV-胰岛素输注的替代信号。可选地，传感器血糖 / 静脉胰岛素输注系统可使用连续葡萄糖传感器（例如，血管、皮下，等等），用于频繁的血糖测定。而且，根据下文所述的控制器，胰岛素输注可皮下给药，而非先前实例中的任一个实例所述的静脉内给药。

[0143] 在又一可选的实施方式中，系统元件可与更少或更多数量的设备联合使用和 / 或每个设备的功能可进行不同地分配以适应用户的需求。

[0144] 控制器

[0145] 一旦用于闭环系统的硬件被配置，例如在上述优选的实施方式中，硬件对人体的作用通过控制器测定。在优选的实施方式中，控制器 12 被设计成模拟胰腺  $\beta$  细胞（ $\beta$ -细胞）。换言之，控制器 12 指示输注设备 34 以如下速度将胰岛素 24 释放进入身体 20，所述速度导致血液中的胰岛素浓度遵循与响应身体 20 中的血糖浓度的全功能性人  $\beta$ -细胞产生的浓度曲线类似的浓度曲线。在进一步的实施方式中，可使用“半闭环”系统，其中，用户在实际递送任何胰岛素之前需要及时确认胰岛素递送。

[0146] 模拟身体对血糖水平的自然胰岛素反应的控制器不仅仅使胰岛素得到有效使用，而且还负责其他身体功能，因为胰岛素具有代谢作用和有丝分裂作用。设计为最小化体内葡萄糖波动而不考虑胰岛素递送量的控制器算法可导致过度的体重增加、高血压和动脉硬化症。在本发明优选的实施方式中，控制器 12 已在模拟体内胰岛素分泌模式并且调节这种模式与体内  $\beta$ -细胞改变一致。具有正常葡萄糖耐受（NGT）、大幅度变化的胰岛素灵敏度（ $S_I$ ）的受试者的体内  $\beta$ -细胞反应是维持葡萄糖稳态的最佳胰岛素反应。

[0147]  $\beta$ -细胞和 PID 控制

[0148] 总体而言，体内  $\beta$ -细胞对葡萄糖变化的反应由“第一”和“第二”阶段胰岛素反应来表征。如图 23B 所示，这种两阶段胰岛素反应在应用于 NGT 受试者的高血糖钳夹实验过程中清楚地显示。如图 23A 所示，在高血糖钳夹实验过程中，葡萄糖水平从基础水平  $G_b$  快速增加至新的较高水平  $G_c$  并且随后保持恒定在较高水平  $G_c$ 。葡萄糖的增加幅度（ $\Delta G$ ）影响胰岛素反应。四种胰岛素反应曲线显示了图 23B 中的四种不同的葡萄糖钳夹水平。

[0149]  $\beta$ -细胞的两阶段胰岛素反应可使用成比例的带有积分、导数（PID）控制器的分量模拟。因为 PID 算法对于各种不同的非医疗动态系统而言是稳定的，所以选择 PID 控制



器,并且PID算法已被发现在系统动力学中的大幅变化的干扰和改变过程中稳定。

[0150] 高血糖钳夹实验过程中的 $\beta$ -细胞的胰岛素反应使用PID控制器的各分量模拟 $\beta$ -细胞图示于图24A至图24E。PID控制器的比例分量 $U_p$ 和导数分量 $U_D$ 可组合以代表第一阶段胰岛素反应440,该第一阶段持续几分钟。PID控制器的积分分量 $U_I$ 代表第二阶段胰岛素反应442,该第二阶段在高血糖钳夹条件下稳定增加胰岛素释放。每个分量对胰岛素反应的贡献程度通过下列公式描述:

[0151] 比例分量反应: $U_p = K_p(G - G_b)$ ;

[0152] 积分分量反应: $U_I = K_I \int_{t_0}^t (G - G_b) dt + I_b$ , 和

[0153] 导数分量反应: $U_D = K_D \frac{dG}{dt}$ ,

[0154] 其中,

[0155]  $U_p$ 是发送至胰岛素递送系统的命令的比例分量;

[0156]  $U_I$ 是发送至胰岛素递送系统的命令的积分分量;

[0157]  $U_D$ 是发送至胰岛素递送系统的命令的导数分量;

[0158]  $K_p$ 是比例增益系数;

[0159]  $K_I$ 是积分增益系数;

[0160]  $K_D$ 是导数增益系数;

[0161]  $G$ 是当前血糖水平,

[0162]  $G_b$ 是期望的基础葡萄糖水平,

[0163]  $t$ 是自最后传感器校正起过去的时间,

[0164]  $t_0$ 是最后传感器校正的时间,并且

[0165]  $I_b$ 是 $t_0$ 时的基础胰岛素浓度或者可描述为 $U_I(t_0)$ 。

[0166] 模拟 $\beta$ -细胞所响应的胰岛素的两个阶段的PID各分量的组合在图24E中显示,如同 $\beta$ -细胞响应图24A的高血糖钳夹实验那样。图24E显示第一阶段反应440的幅值由导数和比例增益 $K_D$ 和 $K_p$ 驱动。并且第二阶段反应442的幅值由积分增益 $K_I$ 驱动。

[0167] PID控制器的分量还可以其离散形式表达:

[0168] 比例分量反应: $P_{con}^n = K_p(SG_f^n - G_{sp})$ ,

[0169] 积分分量反应: $I_{con}^n = I_{con}^{n-1} + K_I(SG_f^n - G_{sp}); I_{con}^0 = I_b$ ,

[0170] 导数分量反应: $D_{con}^n = K_D dGdt_f^n$ ,

[0171] 其中, $K_p$ , $K_I$ 和 $K_D$ 是比例增益系数、积分增益系数和导数增益系数, $SG_f$ 和 $dGdt_f$ 分别是滤波后的传感器葡萄糖和导数,并且下标 $n$ 是指离散时间。

[0172] 急性胰岛素反应对于防止餐后血糖大幅度波动是必要的。总体而言,胰岛素对葡萄糖水平的急剧增加的早期反应产生将葡萄糖水平降回至期望的基础葡萄糖水平所需的较少的总胰岛素。这是因为胰岛素输注增加了被身体摄取的葡萄糖的百分比。在葡萄糖浓度较高时输注大量胰岛素增加了葡萄糖摄取的百分比,这会使胰岛素得到有效使用。反之,在葡萄糖浓度较低时输注大量胰岛素导致使用大量胰岛素除去相对少量的葡萄糖。换言之,较大数字的较大的百分比大于较小数字的较大的百分比。较少的总胰岛素输注有助于

避免在用户体内产生胰岛素抗性。而且,第一阶段胰岛素被认为产生肝葡萄糖输出的早期抑制。

[0173] 胰岛素灵敏度并不固定并且可在体内显著改变,取决于身体的运动量。例如,在一个研究中,在高血糖钳夹实验过程在,将高运动训练个体(每周训练超过5天的个体)中的胰岛素反应与具有正常葡萄糖耐受(NGT)的受试者中的胰岛素反应进行比较。如图25A所示,运动训练个体444的胰岛素反应是NGT受试者446的胰岛素反应的大约1.5倍。但是,如图25B所示,每个个体(运动训练个体448或正常个体450)的葡萄糖摄取速度几乎相同。因此,可以推测运动训练个体具有两倍胰岛素灵敏度并且具有产生与NGT个体相同的葡萄糖摄取的一半胰岛素反应。如图25A所示,不仅仅第一阶段胰岛素反应440由于运动作用而降低,而且第二阶段胰岛素反应442也显示出调节胰岛素灵敏度。

[0174] 在优选的实施方式中,闭环控制系统可用于将胰岛素递送至身体以补偿不充分发挥作用的 $\beta$ -细胞。每个身体都有理想的基础血糖水平 $G_b$ 。理想的基础血糖水平 $G_b$ 与当前血糖水平 $G$ 的估计值之间的差值是必须被校正的葡萄糖水平误差 $G_e$ 。如图26所示,葡萄糖水平误差 $G_e$ 作为输入提供给控制器12。

[0175] 如果葡萄糖水平误差 $G_e$ 是正的(意味着血糖水平 $G$ 的当前估计值高于理想的基础血糖水平 $G_b$ ),那么控制器12产生胰岛素递送命令22以驱动输注设备34供给胰岛素24至身体20。就控制环而言,葡萄糖被认为是正的,因此,胰岛素是负的。传感器26检测ISF葡萄糖水平并且产生传感器信号16。传感器信号16被滤波并校正以产生当前血糖水平452的估计值。在特定实施方式中,当前血糖水平 $G$ 的估计值采用校正算法454调节,随后将其与理想的基础血糖水平 $G_b$ 进行比较以计算新的葡萄糖水平误差 $G_e$ ,再次启动环。

[0176] 如果葡萄糖水平误差 $G_e$ 是负的(意味着血糖水平的当前估计值低于理想的基础血糖水平 $G_b$ ),那么控制器12降低或停止胰岛素递送,这取决于葡萄糖误差 $G_e$ 的积分分量反应是否仍然是正的。

[0177] 如果葡萄糖水平误差 $G_e$ 是零(意味着血糖水平的当前估计值等于理想的基础血糖水平 $G_b$ ),那么控制器12可以发出或者可以不发出输注胰岛素的命令,这取决于导数分量(葡萄糖水平是否升高或降低)和积分分量(葡萄糖水平高于或低于基础血糖水平 $G_b$ 多长时间并且葡萄糖水平高于或低于基础血糖水平 $G_b$ 多少)。在“半闭环”实施方式中,用户在控制器12发出输注胰岛素命令之间得到提示。该提示可在显示器上显示给用户,向用户发出声音,或者向用户提供系统准备递送胰岛素的指示,例如,振动或其他触觉指示。此外,待递送的胰岛素的量可显示出来,带有或不带有其他信息,例如,一天注入的总量或者通过胰岛素递送对用户血糖水平的潜在影响。作为回应,用户可表明胰岛素应当被递送或不应当被递送,例如,通过选择按钮、键或其他输入。在进一步的实施方式中,必须有至少两次键盘敲击,这样胰岛素不会被偶然递送。

[0178] 为了更加清楚地理解身体所具有的对控制环的影响,需要对胰岛素对组织间液(ISF)中的葡萄糖浓度的生理作用进行更加详细的描述。在优选的实施方式中,输注设备34通过输注组件38的导管56递送胰岛素至身体20的皮下组织44的ISF。并且,如图27的框图所示,胰岛素24从围绕导管的局部ISF中扩散出来,进入血浆,随后在主循环系统中扩散至整个身体20中。胰岛素随后从血浆中扩散出来,进入组织间液ISF,基本遍及整个身体。胰岛素24与身体组织的细胞上的膜受体蛋白结合并活化身体组织细胞上的膜受体

蛋白。这促进葡萄糖渗透进入活化的细胞。这样,身体 20 的组织摄取 ISF 中的葡萄糖。在 ISF 葡萄糖水平降低时,葡萄糖从血浆中扩散出来,进入 ISF 以维持葡萄糖浓度平衡。最后, ISF 中的葡萄糖渗透传感器膜并影响传感器信号 16。

[0179] 此外,胰岛素对肝葡萄糖产量具有直接和间接的影响。增加的胰岛素浓度降低肝葡萄糖产量。因此,急性和直接胰岛素反应不仅仅有助于身体有效摄取葡萄糖,并且还大幅度阻止肝脏向血流中添加葡萄糖。在可选的实施方式中,胰岛素更加直接地递送至血流,而非组织间液,例如,递送至静脉、动脉、腹腔,等等。因此,消除了与胰岛素从组织间液向血浆移动有关的任何时间延迟。在其他可选的实施方式中,葡萄糖传感器与血液或体液接触,而不与组织间液接触,或者葡萄糖传感器位于身体外部并且通过无创方式测量葡萄糖。使用可选的葡萄糖传感器的实施方式在血液葡萄糖水平和测量的血液葡萄糖水平之间可具有较短或较长的延迟。

[0180] 选择控制器增益

[0181] 在优选的实施方式中,选择控制器增益  $K_p$ 、 $K_I$  和  $K_D$ ,这样来自控制器 12 的命令使输注设备 34 以如下速度将胰岛素 24 释放进入身体 20,所述速度使血液中的胰岛素浓度遵循与响应体内血糖浓度的全功能性  $\beta$ -细胞产生的浓度曲线类似的浓度曲线。在优选的实施方式中,增益可通过观察若干个具有健康正常功能性  $\beta$ -细胞的正常葡萄糖耐受 (NGT) 个体的胰岛素反应来选择。确定一系列控制器增益的第一步是进行定期血糖测量和 NGT 个体组的血液胰岛素浓度测量。第二步,组内的每个个体进行高血糖钳夹实验,同时持续进行定期血糖和血液胰岛素浓度测量和记录。第三步,将最小二乘法曲线拟合应用于所记录的随时间变化测量的每个个体的血液胰岛素浓度。结果是一系列曲线代表响应组内每个个体的高血糖钳夹实验的胰岛素。第四,所述曲线用于计算每个个体的控制器增益  $K_p$ 、 $K_I$  和  $K_D$ 。并且最后,来自每个个体的比例增益一同进行平均化,从而获得带用于控制器 12 的平均比例增益  $K_p$ 。类似地,积分增益  $K_I$  和导数增益  $K_D$  被平均化,从而获得用于控制器 12 的平均积分增益  $K_I$  和平均导数增益  $K_D$ 。可选地,其他统计学值可代替平均值使用,例如,最大值、最小值、较高值或较低值、两个或三个  $\Sigma$  标准差值,等等。组内各个不同个体的计算的增益可被过滤以除去异常数据点,随后从统计学上计算待用于控制器的增益。

[0182] 在实例中,如图 28A 和图 28B 所示,最小二乘法曲线拟合方法用于产生代表组内两个禁食个体的胰岛素响应曲线。随后,控制器增益通过两个代表性个体的胰岛素响应曲线计算并且列于表 1。在计算控制器增益时,胰岛素清除率被假定为  $10(\text{ml 胰岛素})/\text{分钟}/(\text{kg 体重})$ 。胰岛素清除速度  $k$  是从体内血流中除去胰岛素的速度。最后,每种类型的增益的平均值使用组内的测量值计算,如表 1 所示。

个体	比例增益, $K_p$	积分增益, $K_I$	导数增益, $K_D$
a	0.000406	0.005650	0.052672
b	0.000723	0.003397	0.040403
平均值	0.000564	0.004523	0.046537

表 1. 通过两个 NGT 个体的胰岛素响应曲线计算的 PID 控制器增益

[0183] 控制器增益可以各种不同的单位表达和 / 或可根据所选用的英式或 S. I. 单位、浮

点或整数软件实现、软件的可用内存等等通过换算因子进行改良。表 1 中的控制器增益的单位设置是：

[0184]  $K_p$ : (mU 胰岛素) / 分钟 / (Kg 体重) 每 (mg 葡萄糖) / (dl 血浆) ；

[0185]  $K_I$ : (mU 胰岛素) / 分钟 / (Kg 体重) 每 (mg 葡萄糖) / (dl 血浆) 分钟 ；以及

[0186]  $K_D$ : (mU 胰岛素) / 分钟 / (Kg 体重) 每 (mg 葡萄糖) / (dl 血浆) / 分钟。

[0187] 在可选的实施方式中,使用其他曲线拟合方法由血液胰岛素浓度的测量值产生胰岛素响应曲线。

[0188] 需要胰岛素清除速度 (k) 的估计值、个体体重 (W) 和胰岛素灵敏度  $S_I$ , 由每个 NGT 个体的胰岛素响应曲线计算控制器增益。胰岛素清除速度 (k) 通常与体重成比例并且在文献中已有记载。个体胰岛素灵敏度  $S_I$  可使用静脉内葡萄糖耐受测试、高血糖钳夹实验进行测量, 或者在糖尿病患者的情况下, 个体胰岛素灵敏度  $S_I$  可通过比较个体每天胰岛素需求与他们的每天碳水化合物摄入量进行测量。

[0189] 在特定的实施方式中, 测量每个个体的两个参数, 胰岛素灵敏度  $S_I$  和胰岛素清除速度 k。在其他实施方式中, 胰岛素清除速度在给定个体体重的条件下通过文献进行估算。在其他特定实施方式中, 使用较长或较短的胰岛素清除时间。在其他实施方式中, 估算所有参数。在额外的实施方式中, 测量一种或多于一种参数, 同时通过文献估算至少一种参数。

[0190] 在其他可选的实施方式中, 控制器增益使用具有类似身体类型的个体组进行计算。例如, 可测量若干个高、瘦、NGT 男性的响应高血糖钳夹实验的胰岛素, 从而计算组内每个个体的控制器胰岛素响应增益。随后, 在统计学上合并所述增益以产生一系列用于高、瘦、NGT 男性的代表性的控制器增益。对其他组可进行相同的测量, 例如, 但不限于: 矮、重、NGT 女性; 中等高度、中等体重、进行高度运动训练的女性; 平均高度和重量的 10 岁个体, 等等。随后, 基于最佳代表他们的组选择用于每个个体用户的控制器增益。在进一步可选的实施方式中, 为每个个体用户选择唯一的控制器增益。在特定的实施方式中, 用户的控制器增益基于胰岛素灵敏度测量值、胰岛素清除时间、胰岛素出现时间、胰岛素浓度、体重、身体脂肪百分比、身体代谢或其他身体特征 (例如, 怀孕、年龄、心脏情况, 等等) 进行选择。

[0191] 在其他可选的实施方式中, 控制器增益被估算为用户体重 W 和胰岛素灵敏度  $S_I$  的函数。一系列观察结果用于证明该方法。第一个观察结果是控制器增益彼此成比例。换言之, 葡萄糖浓度较小的变化导致较小的导数响应  $U_D$ 、较小的比例响应  $U_P$  和较小的积分响应  $U_I$ 。并且, 如图 23B 所示, 葡萄糖浓度的较大改变导致成比例的较大的导数响应  $U_D$ 、成比例的较大的比例  $U_P$  响应和成比例的较大的积分响应  $U_I$ 。葡萄糖浓度的变化成比例地影响控制器响应  $U_{PII}$  的所有三个分量。第二个观察结果是第一阶段胰岛素反应 ( $\phi_1$ ) 与导数增益  $K_D$  成比例。并且, 第三个观察结果是两个常数可容易地从出版文献中的信息中获得或者可通过一般人群的横截面测量。两个常数是给定体重的人的胰岛素清除速度 (k) 和给定葡萄糖浓度变化的人的处置指数 (DI)。

[0192] 在存在多个计算胰岛素清除速度 k 所需的信息来源时, 一个来源是 Kollind M 撰写的文章“Insulin clearance during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus” (发表于 Horm Metab Res, 1991 July; 23(7):333-5)。胰岛素清除速度 k 通过输注的胰岛素除以稳态血浆胰岛素浓度得到。独立于个体体重的胰岛素清除常数  $A_k$  可通过胰岛素清除速度 k (从特定个体测量得到) 除以个

体体重得到。胰岛素清除常数  $A_k$  通常对于所有人类而言是相同的,除了使体重减轻的情况,例如在个体感染 HIV,其他影响代谢的疾病,等等之外。

[0193] 给定葡萄糖浓度变化的人的处置指数 (DI) 可从 Khan S E 等人撰写的文章“Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function”(发表于 Diabetes, 1993 November ;42 (11):1663-72) 中显示的信息获得。

[0194] 处置指数 DI 和胰岛素清除速度  $k$  这两者可通过测试直接测量。处置指数 DI 可在给定第一阶段胰岛素响应和个体胰岛素灵敏度的条件下测量,所述第一阶段胰岛素响应通过葡萄糖钳夹实验测量,所述个体胰岛素灵敏度通过胰岛素灵敏度测试测量。胰岛素清除速度  $k$  可通过胰岛素清除测试测量。葡萄糖钳夹测试和胰岛素清除测试在上述文章中描述并且是本领域熟知的。胰岛素灵敏度  $S_I$  可使用静脉内葡萄糖耐受测试或高血糖钳夹测试测量。

[0195] 鉴于这些观察结果,随后,下列参数可由对葡萄糖钳夹的 NGT 个体的胰岛素响应来计算:理想的第一阶段胰岛素响应  $\phi_1$ 、 $K_D$  与  $K_p$  的比例以及  $K_D$  与  $K_I$  的比例。随后,导数增益  $K_D$  可通过使用常数  $k$  和 DI 由第一阶段胰岛素响应  $\phi_1$  计算。并且,最后  $K_p$  和  $K_I$  可使用  $K_D$  与  $K_p$  的比例和  $K_D$  与  $K_I$  的比例计算。

[0196] 第一阶段胰岛素响应  $\phi_1$  可在 NGT 个体中观察到,作为葡萄糖钳夹实验的大约第一个 10 分钟的过程中的胰岛素响应曲线下的面积。在葡萄糖钳夹实验过程中的葡萄糖浓度的增加是  $\Delta G = (G - G_B)$ , 其中,  $G$  相当于  $G_c$ , 钳夹实验过程中的葡萄糖浓度,  $G_B$  是钳夹实验之前的基础葡萄糖浓度。

[0197] 第一阶段胰岛素反应  $\phi_1$  的重要性已通过如下研究强调,所述研究显示,在具有正常葡萄糖耐受 (NGT) 的受试者中,第一阶段胰岛素响应  $\phi_1$  和胰岛素灵敏度 ( $S_I$ ) 的乘积是称为处置指数的常数,  $DI = \phi_1 S_I$ 。因此,

$$\phi_1 = \frac{DI}{S_I}$$

[0198] 对于不同的  $\Delta G$ , 有不同的  $\phi_1$ , 由此产生不同的 DI。但是,比例  $DI / \Delta G$  基本恒定,甚至对于具有不同的胰岛素灵敏度的不同个体而言,比例  $DI / \Delta G$  也基本恒定。

[0199] 胰岛素灵敏度  $S_I$  被定义为对于给定量的胰岛素而言的身体组织将会摄取的葡萄糖浓度的百分比。 $\beta$ -细胞通过调节其在第一阶段胰岛素响应  $\phi_1$  过程中分泌的胰岛素的量而自然适应胰岛素灵敏度的改变。这说明身体自然寻求最佳的葡萄糖耐受水平。模拟  $\beta$ -细胞的这种特征的控制器的控制器更加准确地模拟身体的自然胰岛素响应。

[0200] 瞬时胰岛素响应 (RI) 可在胰岛素清除速度 ( $k$ ) 和第一阶段胰岛素响应  $\phi_1$  给定的条件下计算,  $RI = k\phi_1$ 。

[0201] 胰岛素清除速度  $k$  与体重 ( $W$ ) 成比例,因此,用比例常数  $A_k$  和用户体重  $W$  替代  $k$  并用 DI 与  $S_I$  的比例代替  $\phi_1$ , 得到下列公式:  $R_I = A_k W \frac{DI}{S_I}$ 。

[0202] 瞬时胰岛素响应  $R_I$  也可表示为导数增益  $K_D$  和葡萄糖浓度变化  $\Delta G$  的乘积,  $R_I = K_D \Delta G$ 。

[0203] 设定两个方程中,  $R_I$  彼此相等, 并且求解  $K_D$  得到:  $K_D = \frac{W A_k DI}{S_I \Delta G}$ 。

[0204] 如上所述,  $DI/\Delta G$  和  $A_k$  是可由出版的文献中的数据获得或计算的常数。合并常数为单个常数  $Q$ ,  $Q = \frac{A_k DI}{\Delta G}$ , 得到导数增益  $K_D$  的方程,  $K_D$  是用户体重  $W$  和用户胰岛素灵敏度  $S_I$  的函数,  $K_D = \frac{W}{S_I} Q$ 。

[0205] 一旦计算得到导数增益  $K_D$ , 那么, 比例增益和积分增益通过使用比例计算。  $K_D/K_P$  的比例可设定为胰岛素作用的主时间常数, 时间从 10 分钟至 60 分钟, 但更加通常的是, 时间从 20 分钟至 40 分钟, 并且优选 30 分钟。例如, 使用 30 分钟的时间常数, 在给定  $K_D$  的条件下计算  $K_P$ , 得到下列关系式:  $\frac{K_D}{K_P} = 30 \Rightarrow K_P = \frac{K_D}{30}$ 。以类似的方式,  $K_D/K_I$  的比例可设定为由 NGT 个体群测量的平均比例。并且  $K_I$  可通过  $K_D$  计算。

[0206] 在特定的实施方式中, 用户将他们的体重  $W$  和胰岛素灵敏度  $S_I$  输入至包含控制器的设备中。随后, 控制器增益被自动计算出来并由控制器使用。在可选的实施方式中, 个体将用户体重  $W$  和胰岛素灵敏度  $S_I$  输入至设备并且所述设备向控制器提供计算增益的信息。

[0207] 本发明进行研究以确认使用葡萄糖传感器作为输入可再现个体的胰岛素响应。在研究中, 在向 NGT 个体进行高血糖钳夹实验时, 获取葡萄糖和胰岛素测量值。图 29A 所示的葡萄糖水平的测量值用作建立的模拟 PID 胰岛素响应控制器的数学模型的输入。如图 29B 所示, 响应葡萄糖钳夹的由控制器指示的胰岛素剂量非常准确地接近 NGT 个体中的实际胰岛素表观值。由测试过程中取自个体的定期血液样本 456 计算的胰岛素浓度以圆点表示在图 29B 中。来自控制器指示的模拟胰岛素响应的数学模型的输出以实线 458 显示在图 29B 中。

[0208] 在研究过程中, 三种不同的设备用于测量个体的血糖。来自取自个体的定期血液样本的血糖仪读数 460 以圆点表示在图 29A 中。两种 MiniMed 传感器 (例如, 下文中标题为“传感器”的部分中所描述的那些) 被放置于个体的皮下组织中, 传感器读数 462、464 以实线显示在图 29A 中。传感器读数 462、464 相对于血糖仪读数 460 略微延迟。该延迟最有可能是由血糖和组织间液 (ISF) 葡萄糖之间的延迟引起的并且可通过使用滤波器 (如果需要的话) 基本校正。在该研究中, 未通过滤波器校正延迟, 并且延迟没有显著影响控制器指示胰岛素响应的能力, 所述胰岛素响应于 NGT 个体的自然反应匹配。该研究显示 PID 胰岛素响应控制器模型是胰岛素分泌的良好的最小模型, 该模型捕获健康  $\beta$ -细胞的两阶段响应。可预见的是, 延迟的校正仅仅增加模型的精确度。

[0209] 在多组控制器增益之间进行选择的模糊逻辑

[0210] 在优选的实施方式中, 一组控制器增益用于特定个体。在可选的实施方式中, 使用多于一组的控制器增益, 并且模糊逻辑用于在多组控制器增益之间进行选择并且确定何时从一组控制器增益转变至另一组。在特定的可选实施方式中, 如果葡萄糖水平高于或低于理想的葡萄糖基础水平, 那么, 控制器增益不同。在其他可选的实施方式中, 如果葡萄糖

水平提高或降低,那么控制器增益不同。不同组增益的原因来自于生理学研究,该研究表明 $\beta$ -细胞的关闭比其打开更快。在其他可选的实施方式中,控制器增益基于葡萄糖水平是否高于或低于理想的葡萄糖基础水平以及葡萄糖水平是否提高或降低而不同,这产生四组控制器增益。在其他可选的实施方式中,控制器增益基于低血糖漂移的幅值发生改变。换言之,用于葡萄糖的较小变化的控制器增益不同于用于葡萄糖的较大变化的增益。

#### [0211] 自调节控制器增益

[0212] 进一步的实施方式可包括自调节一个或多个增益 $K_p$ 、 $K_I$ 、 $K_D$ 以适应胰岛素灵敏度变化的控制器。在特定的实施方式中,将葡萄糖水平的先前测量值与理想的基础葡萄糖水平 $G_B$ 进行比较。例如,从先前的葡萄糖水平测量值中减去理想的基础葡萄糖水平 $G_B$ 。随后,对预定时间窗内的任何负值求和(实质上是合并低于基础葡萄糖水平 $G_B$ 的葡萄糖水平测量值)。如果得到的总和大于预先选择的低血糖积分阈值,那么控制器增益增加了因子 $(1+\alpha)$ 。相反,如果在预定时间窗内测量的高于基础葡萄糖水平 $G_B$ 的葡萄糖水平测量值的积分大于预先选择的低血糖积分阈值,那么控制器增益降低了因子 $(1-\alpha)$ 。

[0213] 在特定的实施方式中,通过其估算葡萄糖浓度积分的预定时间窗通常是24小时,并且控制器增益在每个预定时间窗结束时进行调节(如果需要的话)。在可选的实施方式中,葡萄糖水平测量值的积分通过移动时间窗连续计算,并且如果积分超出阈值,那么立即调节增益。在特定的实施方式中,移动时间窗是1小时,并且时间窗可在增益被调节时随时重新启动。在其他可选的实施方式中,基于传感器精确度、个体胰岛素灵敏度的变化速度、硬件的计算能力,等等,时间窗更长或更短。

[0214] 在特定实施方式中,调节量 $(\alpha)$ 是0.01。在可选的实施方式中,调节量 $\alpha$ 基于传感器精确度、个体胰岛素灵敏度变化速度、传感器灵敏度 $S_I$ 变化速度,等等更大或更小。在其他可选的实施方式中,调节量 $\alpha$ 基于测量的葡萄糖水平的积分超过阈值的量变得更大或更小。这样,如果测量的葡萄糖水平 $G$ 显著偏离理想的血糖水平 $G_B$ ,那么以较大的量调节增益,如果测量的葡萄糖水平 $G$ 更加接近理想的血糖水平 $G_B$ ,那么以较小的量调节增益。在额外可选的实施方式中,控制器使用卡尔曼(Kalman)滤波器。

#### [0215] 状态变化反馈

[0216] 虽然确定 $\beta$ -细胞的胰岛素响应的初级信号是葡萄糖,但是还存在抑制胰岛素分泌的胰岛素本身的推定作用。该作用可与血浆中的胰岛素浓度 $(IP(t))$ 直接相关联或者通过一些与胰岛素作用成比例的信号 $(IEFF(t))$ 介导。 $\beta$ -细胞可能直接检测这些信号(即,直接检测胰岛素浓度和与胰岛素作用成比例的二级信号(例如游离脂肪酸))。来自这些中间信号的反馈类似于称为状态变化反馈的信号,即就是如下反馈:凭借该反馈,受到控制的变量(在这种情况下是葡萄糖)与影响变量(血浆和组织间液中的胰岛素浓度)的每个中间信号的反馈一同使用。通过这种类型的反馈,可使得不理想的较慢的动力学过程看起来比它们自身快。例如,如果 $\beta$ -细胞胰岛素分泌受到与组织间液(所述 $\beta$ -细胞胰岛素分泌在其中发挥作用)中的胰岛素浓度成比例的信号抑制,那么可使得血浆和组织间液之间的延迟看起来更短。对于人工闭环算法而言,或者对于“半闭环”算法而言,这种有益效果可通过使用“状态观察者”(已知过去胰岛素递送历史而预计身体各个部分中的胰岛素浓度的数学方程)实现。在“半闭环”算法中,算法与闭环算法相同,但是在实际给药任何胰岛素之前需要用户确认。通过使用状态变化反馈,可能会使胰岛素泵中的胰岛素比实际胰

胰岛素更快起效。

[0217] 为了估算皮下胰岛素浓度, 血浆胰岛素浓度和胰岛素作用, 可使用下列方程:

$$[0218] \quad \frac{dI_{SC}}{dt} = \alpha_1(I_D - I_{SC})$$

$$[0219] \quad \frac{dI_P}{dt} = \alpha_2(I_{SC} - I_P)$$

$$[0220] \quad \frac{dI_{EF}}{dt} = \alpha_3(I_P - I_{EF})$$

[0221] 其中,  $I_{SC}$  是皮下空间中标准化的胰岛素浓度的估计值,  $I_P$  是血浆中标准化的胰岛素浓度的估计值,  $I_{EF}$  是对葡萄糖起作用的胰岛素的估计值,  $\alpha_1$  是胰岛素递送和皮下胰岛素腔室之间的速度常数,  $\alpha_2$  是皮下胰岛素和血浆腔室之间的速度常数,  $\alpha_3$  是血浆腔室和胰岛素作用之间的速度常数。  $I_D$  是递送的胰岛素, 其可以是三个状态变化 ( $I_{SC}$ ,  $I_P$  和  $I_{EF}$ ) 的函数。

[0222] 在特定的实施方式中, 根据下列公式, 开环固定的基础速度加上用户要求的推注可导致推注增加一定量并且基础速度随后降低相同量:

$$[0223] \quad I_D' = (1 + \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3) I_D - \gamma_1 I_{SC} - \gamma_2 I_P - \gamma_3 I_{EF}$$

[0224] 其中,  $I_D$  是用户要求的基础 (U/h) 加推注曲线 (U) 并且  $I_D$  是状态反馈调节的曲线。请注意, 对于给定的动力学漂移而言, 要求的 ( $I_D$  曲线下面积) 胰岛素总量和递送 ( $I_D$  曲线下面积) 的胰岛素总量相同。在此,  $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$  和  $\gamma_3$  是状态反馈增益 (标量)。对这些增益进行仔细选择, 泵校正其递送速度以补偿与胰岛素通过推注扩散进入患者皮下层有关的延迟, 泵校正其递送速度以补偿与胰岛素推注扩散至血浆有关的延迟, 并且泵校正其递送速度以补偿与胰岛素从推注扩散至对身体产生实际的影响 / 作用有关的延迟。因此, 通过估计推注进入皮下层中、血浆中的胰岛素的量或估计实际对患者的葡萄糖水平 (状态变量  $I_{SC}$ ,  $I_P$  和  $I_{EF}$ ) 起作用的胰岛素的量, 能够优化随时间递送胰岛素至患者。使用状态反馈, 推注增加了  $(1 + \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3)$  的量, 该量从将来的胰岛素递送中逐渐去掉  $(-\gamma_1 I_{SC} - \gamma_2 I_P - \gamma_3 I_{EF})$ 。因此, 显示出的胰岛素药代动力学曲线看起来更快。这与开发较快起效的胰岛素类同, 但是其通过重新安排每单位推送的胰岛素递送分布, 通过递送更多前期量而除去后期的额外量在算法上实现。三种增益可被选择为移动时间延迟 ( $1/\alpha_1$ ,  $1/\alpha_2$  和  $1/\alpha_3$ ) 至任何任意位置。在控制理论上, 这被称为极点配置。

[0225] 状态反馈可用于开环和闭环胰岛素递送算法中并用于“半闭环”递送算法。状态反馈可与比例 - 积分 - 导数 (PID) 或任何其他类型的闭环控制器联用。  $\gamma_1$  是与  $I_{SC}$  相乘的反馈增益,  $\gamma_2$  是与  $I_P$  相乘的反馈增益, 并且  $\gamma_3$  是与  $I_{EF}$  相乘的反馈增益。

[0226] 从上述公式中直接获取的物理状态空间形式是:

$$\begin{cases} \begin{bmatrix} I_{SC} \\ I_P \\ I_{EF} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 \\ \alpha_2 & -\alpha_2 & 0 \\ 0 & \alpha_3 & -\alpha_3 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} I_{SC} \\ I_P \\ I_{EF} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \alpha_1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot I_D \\ I_D = [0 \quad 0 \quad 0] \cdot \begin{bmatrix} I_{SC} \\ I_P \\ I_{EF} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot I_D \end{cases} \quad \text{or} \quad \begin{cases} \dot{x} = Ax + Bu \\ y = Cx + du \end{cases}$$



[0227] 有限差分形式如下计算（其中， $e^x$ 表示指数函数）：

定义： $k_1 = e^{-\alpha_1 T}$ ,  $k_2 = e^{-\alpha_2 T}$ ,  $k_3 = e^{-\alpha_3 T}$

$$I_{SC}(i) = (1-k_1)(I_D(i-1)) + k_1 I_{SC}(i-1) \quad (\text{公式 1b})$$

$$I_P(i) = (1-k_2)(I_{SC}(i)) + k_2 I_P(i-1) \quad (\text{公式 2b})$$

$$I_{EFF}(i) = (1-k_3)(I_P(i)) + k_3 I_{EFF}(i-1) \quad (\text{公式 3b})$$

[0228] 拉普拉斯表 (Laplace Form) 如下，其中，s 表示拉普拉斯方程中使用的 **Stäckel** 行列式：

$$\frac{I_{SC}}{I_D} = \frac{\alpha_1}{s+\alpha_1} \quad (\text{公式 1c})$$

$$\frac{I_P}{I_{SC}} = \frac{\alpha_2}{s+\alpha_2} \quad (\text{公式 2c})$$

$$\frac{I_{EFF}}{I_P} = \frac{\alpha_3}{s+\alpha_3} \quad (\text{公式 3c})$$

$$\frac{I_P}{I_D} = \frac{\alpha_1 \alpha_2}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)} \quad (\text{公式 4})$$

$$\frac{I_{EFF}}{I_D} = \frac{\alpha_1 \alpha_2 \alpha_3}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)(s+\alpha_3)} \quad (\text{公式 5})$$

[0229] 为了通过状态反馈获得转换作用，对照公式如下，其中 E 表示实际葡萄糖浓度和理想的葡萄糖浓度之间的误差 ( $G-G_D$ )：

$$I_D = PID \cdot E - \gamma_1 I_{SC} - \gamma_2 I_P - \gamma_3 I_{EFF} \quad (\text{公式 6})$$

在 (公式 6) 中取代公式 (公式 1c), (公式 4) 和 (公式 5) 并重新排布, 获得下列转换函数, 其中, GM 是增益乘法器：

$$\frac{I_D}{E} = \frac{(GM)(PID)(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)(s+\alpha_3)}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)(s+\alpha_3) + \alpha_1 \gamma_1 (s+\alpha_2)(s+\alpha_3) + \alpha_1 \alpha_2 \gamma_2 (s+\alpha_3) + \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 \gamma_3} \quad (\text{公式 7})$$

$$\frac{I_{SC}}{E} = \frac{(GM)(PID)\alpha_1(s+\alpha_2)(s+\alpha_3)}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)(s+\alpha_3) + \alpha_1 \gamma_1 (s+\alpha_2)(s+\alpha_3) + \alpha_1 \alpha_2 \gamma_2 (s+\alpha_3) + \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 \gamma_3} \quad (\text{公式 8})$$

$$\frac{I_P}{E} = \frac{(GM)(PID)\alpha_1 \alpha_2 (s+\alpha_3)}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)(s+\alpha_3) + \alpha_1 \gamma_1 (s+\alpha_2)(s+\alpha_3) + \alpha_1 \alpha_2 \gamma_2 (s+\alpha_3) + \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 \gamma_3} \quad (\text{公式 9})$$

$$\frac{I_{EFF}}{E} = \frac{(GM)(PID)\alpha_1 \alpha_2 \alpha_3}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)(s+\alpha_3) + \alpha_1 \gamma_1 (s+\alpha_2)(s+\alpha_3) + \alpha_1 \alpha_2 \gamma_2 (s+\alpha_3) + \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 \gamma_3} \quad (\text{公式 10})$$

[0230] 增益乘法器的计算还以状态变化反馈方法获得。当使用状态变化反馈时，增益乘法器 (GM) 是标量，其迫使步进式响应以达到相同的稳定值，不论是否使用状态反馈。换言之，GM 确保每单位推注的总给定量在两种情况下是相同的。在状态反馈情况下，更多的胰岛素在前期给予，但是该额外的胰岛素在后期去掉。为了计算特定实施方式中的 GM，使用来自控制系统的“最终值法则”。所述最终值法则阐述了为了估计给定的任何输入  $X(s)$  的任何转换函数  $T(s)$  的稳态，响应输入的稳态输出通过下述方程给出：

$$y_{ss}(t \rightarrow \infty) = \lim_{s \rightarrow 0} (sT(s)X(s))$$

[0231] 步进式输入的拉普拉斯表通过  $X(s) = \frac{1}{s}$  给出, 并且最终值法则的稳态方案简化为:

$$y_{ss}(t \rightarrow \infty) = \lim_{s \rightarrow 0} (T(s))$$

在没有状态反馈的情况下, ( $\gamma_1, \gamma_2$  和  $\gamma_3 = 0$ ), 稳态方案可从公式 7 获得, 其如下:

$$I_D(t \rightarrow \infty) = 1 \quad (\text{公式 11})$$

在没有增益校正因子的状态反馈的条件下, 稳态方案是:

$$I_D(t \rightarrow \infty) = \frac{1}{1 + \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3} \quad (\text{公式 12})$$

GM 随后被估算为公式 12 与公式 11 的比例, 从而获得:  $GM = 1 + \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3$ 。

[0232] 使用状态变化反馈, 确定极点设置的闭环控制方程和状态反馈增益。具体而言, 由上述胰岛素递送方程计算增益。在特定的实施方式中, 它们如下确定: 首先, 通过状态反馈, 公式 7、公式 8、公式 9 和公式 10 的分母为:

$$\begin{aligned} D = & s^3 + (a_1 + a_2 + a_3 + \gamma_1 a_1) s^2 + \\ & (a_1 a_2 + (a_1 + a_2) a_3 + \gamma_2 a_1 a_2 + (a_2 + a_3) \gamma_1 a_1) s + \\ & (a_1 a_2 a_3 + \gamma_3 a_1 a_2 a_3 + \gamma_2 a_1 a_2 a_3 + \gamma_1 a_1 a_2 a_3) \end{aligned} \quad (\text{公式 14})$$

[0233] 为了获得公式 7、公式 8、公式 9 或公式 10 中的系统极点, D 可被设置为等于 0, 从而得到特征方程:

$$\begin{aligned} & s^3 + (a_1 + a_2 + a_3 + \gamma_1 a_1) s^2 + \\ & (a_1 a_2 + (a_1 + a_2) a_3 + \gamma_2 a_1 a_2 + (a_2 + a_3) \gamma_1 a_1) s + \\ & (a_1 a_2 a_3 + \gamma_3 a_1 a_2 a_3 + \gamma_2 a_1 a_2 a_3 + \gamma_1 a_1 a_2 a_3) = 0 \end{aligned} \quad (\text{公式 16})$$

如果理想的系统极点或公式 16 的平方根由本征值  $\lambda_1, \lambda_2$  和  $\lambda_3$  界定, 那么特征公式可写为:

$$(s - \lambda_1)(s - \lambda_2)(s - \lambda_3) = 0$$

扩增并收集 s 的类似幂, 公式 16 可被写为:

$$s^3 - (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) s^2 + (\lambda_1 \lambda_2 + \lambda_1 \lambda_3 + \lambda_2 \lambda_3) s - \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = 0 \quad (\text{公式 17})$$

[0234] 将 s 的类似幂的系数设定为彼此相等, 我们得到方程系统:

$$a_1 + a_2 + a_3 + \gamma_1 a_1 = -(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \quad (\text{公式 18})$$

$$a_1 a_2 + a_1 a_3 + a_2 a_3 + \gamma_2 a_1 a_2 + \gamma_1 a_1 (a_2 + a_3) = \lambda_1 \lambda_2 + \lambda_1 \lambda_3 + \lambda_2 \lambda_3 \quad (\text{公式 19})$$

$$a_1 a_2 a_3 + \gamma_3 a_1 a_2 a_3 + \gamma_2 a_1 a_2 a_3 + \gamma_1 a_1 a_2 a_3 = \lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 \quad (\text{公式 20})$$

[0235] 这产生三个公式和三个未知数  $\gamma_1, \gamma_2$  和  $\gamma_3$ 。因此, 未知增益可根据理想的极点  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ , 以及系统时间常数  $a_1, a_2$  和  $a_3$  得到解答。当胰岛素出现在不同腔室中时, 这些公式能够使我们控制胰岛素的理想药代动力学:

$$\gamma_1 = \frac{-(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + a_1 + a_2 + a_3)}{a_1}$$

$$\gamma_2 = \frac{\lambda_1 \lambda_2 + \lambda_1 \lambda_3 + \lambda_2 \lambda_3 - a_1 a_2 - a_1 a_3 - a_2 a_3 + (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + a_1 + a_2 + a_3)(a_2 + a_3)}{a_1 a_2}$$

$$\gamma_3 = \frac{-\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\alpha_1 \alpha_2 \alpha_3} - \frac{\lambda_1 \lambda_2 + \lambda_1 \lambda_3 + \lambda_2 \lambda_3 - \alpha_1 \alpha_2 - \alpha_1 \alpha_3 - \alpha_2 \alpha_3 + (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)(\alpha_2 + \alpha_3)}{\alpha_1 \alpha_2} + \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 + \alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3)}{\alpha_1} - 1$$

[0236] 因此,通过上述计算,可计算出增益并且可将增益用于胰岛素递送的控制公式中:

$$I_D = PID \cdot E - \gamma_1 I_{SC} - \gamma_2 I_P - \gamma_3 I_{EF}$$

[0237] PID 是任何其他闭环(或“半闭环”)控制器的 PID 控制器的输出。增益总体上计算一次,但是可更加频繁地进行计算,如果期望的话。控制公式可在预定时间段之后在重复的基础上进行计算或者连续计算。例如,但不限于,可每五分钟、每三十分钟或每六十分钟计算一次。只有状态变化部分( $\gamma_1 I_{SC} - \gamma_2 I_P - \gamma_3 I_{EF}$ )可进行更新或可更新整个公式。通过更新控制公式,能够持续改善胰岛素向患者的递送。

[0238] 使用状态变化反馈的泵的实施方式的控制反馈框图在图 42 中显示。如图所示,将患者的理想葡萄糖  $G_{p600}$  输入 PID 控制器 610。PID 控制器的输出是胰岛素递送值  $I_{D601}$ 。如上所述,除了胰岛素递送值之外,框随后还计算应当以推注实际递送多少胰岛素至患者以及应当从基础速度中去掉多少。在每个离散时间间隔点  $T_i$  ( $T_{1620}$ ,  $T_{2630}$  和  $T_{3640}$ ),计算从泵进入皮下层的胰岛素的量以提供  $I_{SC620}$ 。该值乘以  $\gamma_1 605$ (或者被  $\gamma_1 605$  分解)并且从 PID 控制器的输出中减去该值,从而基于皮下胰岛素浓度(通过下述其他公式)提供改善的理想胰岛素值。在每个离散时间间隔点  $T_i$ ,计算由皮下腔室进入血浆中的胰岛素的量以提供  $I_P 603$ 。该值乘以  $\gamma_2 606$ (或者被  $\gamma_2 606$  分解)并且从 PID 控制器的输出中减去该值,从而基于血浆胰岛素浓度确定改善的理想胰岛素值。在每个离散时间间隔点  $T_i$ ,计算实际发挥作用的胰岛素的量或来自血浆中的胰岛素的有效胰岛素腔室的量,从而提供  $I_{EF} 604$ 。该值乘以  $\gamma_3 607$ (或者被  $\gamma_3 607$  分解)并且从 PID 控制器的输出中减去该值,从而基于有效胰岛素确定改善的理想胰岛素值。实际递送至受试者 650 的胰岛素随后会改变用户 608 的血糖  $G$ ,这随后通过传感器 660 测量并与理想葡萄糖 600 进行比较。

[0239] 图 43 至图 46 显示了状态反馈的作用图。图 43 显示使用上述算法所实现的对基础胰岛素递送速度的影响。在时间点 0 给予推注。线条 700 表示没有使用状态反馈时的胰岛素递送。该线条与胰岛素推注的常规递送相同并且显示为 0.0000,因为其没有改变正在递送的基础速度的量。其他三条线表示当所有的状态反馈放置于增益  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  或  $\gamma_3$  中的一个中时的胰岛素递送速度随时间发生改变。由图中可以看出,如果所有状态反馈放置于增益  $\gamma_1$ (对于皮下层而言)中,基础胰岛素递送速度 701(与标准基础速度有关)开始较低并且逐渐移动至零界限或没有状态的反馈的速度,因为达到了稳定状态。如果所有状态反馈放置于增益  $\gamma_2$ (对于血浆层而言)中,基础胰岛素递送速度 702 从零开始,下降至更低并随后逐渐回升至零界限,因为达到了稳定状态。如果所有状态反馈放置于增益  $\gamma_3$ (对于胰岛素起效/作用而言)中,基础胰岛素递送速度 703 从零开始,下降至更低,但是比所有  $\gamma_2$  递送速度更低,并且随后逐渐回升至零界限,因为达到了稳定状态。在所有情况下,胰岛素的总递送相同。

[0240] 图 44 显示每单位推注的状态反馈对皮下胰岛素的作用。换言之,在零时间点向患者给予胰岛素推注并且附图显示了皮下层中胰岛素的量从推注至降低为零的速度。线条

705 显示没有状态反馈的条件下皮下层中的胰岛素的量随时间的变化。线条 706 显示所有状态反馈放置于增益  $\gamma_1$  中时皮下层中胰岛素的量随时间的变化。线条 707 显示所有状态反馈放置于增益  $\gamma_2$  中时皮下层中的胰岛素的量随时间的变化。线条 708 显示所有状态反馈放置于增益  $\gamma_3$  中时皮下层中的胰岛素的量随时间的变化。

[0241] 图 45 显示每单位推注的状态反馈对血浆胰岛素的作用。换言之,在零时间点给予胰岛素推注并且附图显示了血浆层中的胰岛素的量从推注开始,从零增加(从注射胰岛素至胰岛素从皮下层移动至血浆层时产生略微的延迟),达到其峰值并随后回到零的速度。线条 710 显示了没有状态反馈条件下血浆中的胰岛素的量随时间的变化。线条 711 显示所有状态反馈放置于增益  $\gamma_1$  中时血浆中的胰岛素的量随时间的变化。线条 712 显示所有状态反馈放置于增益  $\gamma_2$  中时血浆中的胰岛素的量随时间的变化。线条 713 显示所有状态反馈放置于  $\gamma_3$  中时血浆中的胰岛素的量随时间的变化。

[0242] 图 46 显示每单位推注的状态反馈对胰岛素作用的影响。换言之,在零时间点向患者给予胰岛素推注并且附图显示了推注对身体产生胰岛素作用的胰岛素的量从零开始(在注射胰岛素进入皮下层并穿过血浆发挥胰岛素作用的过程中产生延迟),上升至其最大点并降低至零的速度。线条 715 显示了没有状态反馈的条件下胰岛素作用随时间的变化。线条 716 显示了所有状态反馈放置于增益  $\gamma_1$  中时胰岛素作用随时间的变化。线条 717 显示了所有状态反馈放置于增益  $\gamma_2$  中时胰岛素作用随时间的变化。线条 718 显示了所有状态反馈放置于增益  $\gamma_3$  中时胰岛素作用随时间的变化。

[0243] 图 47 和图 48 比较了联合使用 PID 闭环控制器的胰岛素状态变化反馈和单独使用 PID 闭环控制器(没有胰岛素状态变化反馈)。图 47 显示了模拟的患者葡萄糖浓度随时间的变化。在 8 小时、13 小时、18 小时、22 小时和 32 小时用餐。使用带有胰岛素状态反馈的 PID 的葡萄糖浓度如线条 800 所示。使用不带有胰岛素状态反馈的 PID 的葡萄糖浓度如线条 801 所示。就葡萄糖浓度而言,优选地,不让患者的葡萄糖浓度过高或过低,因此,越能够避免较高值和较低值的闭环程序越好。如图 47 所示,随时间推移,使用带有胰岛素状态反馈的 PID 的葡萄糖浓度随时间发生改善(相对于使用不带胰岛素状态反馈的 PID),因为,葡萄糖浓度随时间推移变化较小,使患者具有更加稳定的葡萄糖水平将会大大降低高血糖和低血糖事件。图 48 显示了来自与图 47 的系统相同的系统的平均模拟胰岛素递送曲线。线条 810 代表使用带有胰岛素状态反馈的 PID 的胰岛素递送。线条 811 代表使用不带胰岛素状态反馈的 PID 的胰岛素递送。从图中可以看出,使用带有胰岛素状态反馈的 PID 的胰岛素递送包含更多的尖峰信号和下降信号,这是由状态反馈产生的。

[0244] 改良 PID 控制器以包含积分器渗漏

在优选的实施方式中, PID 控制响应通过恒定增益分量  $K_p$ 、 $K_I$ 、 $K_D$  来描述。虽然优选的控制响应确保了零稳态误差(即,稳态葡萄糖减去理想的基础葡萄糖( $G_B$ )等于 0),但是积分分量  $U_I = K_I \int_{t_0}^t (G - G_B) dt + U_I(t_0)$  使反馈控制去稳定,因为胰岛素响应没有发生临时的缓慢降低,而积分分量模拟了胰岛素响应的增加。在没有进行任何校正的条件下,积分分量具有过度估计胰岛素响应增加的趋势。因为稳态葡萄糖和  $G_B$  之间的较小的差异通常在胰岛素响应控制中是可接受的,所以,对积分分量的可选建模可合并积分器渗漏以降低去稳定作用的幅度。具体而言,  $U_I(t)$  的变化可通过与葡萄糖误差成比例的项和在  $U_I$  的幅度的比例

中渗漏的项来描述。这可在下述公式中表达：

$$\frac{dU_I}{dt} = K_I(G - G_D) - K_{LEAK}U_I$$

其中,起始条件是  $U_I(t_0)$ 。

[0245] 参数  $K_{LEAK}$  是渗漏速度的倒数时间常数 ( $\tau_{LEAK}$  分钟 =  $1/K_{LEAK}$ ), 其中,  $\tau_{LEAK}$  是可基于经验数据设定的调节参数, 并且可与其他增益分量  $K_p$ ,  $K_I$ ,  $K_D$  关联。然而, 现阶段人造  $\beta$ -细胞的  $\tau_{LEAK}$  是用户输入。  $U_I$  还可通过标准方法以离散形式表达。

[0246] 控制器后置 (超前 / 滞后) 补偿器

[0247] 在优选的实施方式中, 命令从控制器中发出, 不论胰岛素递送系统将胰岛素输注至身体的哪个位置。实质上, 假设胰岛素被直接递送进入血流, 由身体立即使用, 或者胰岛素被递送至身体的某个位置而非血流导致的任何时间延迟可通过调节  $K_p$ ,  $K_I$  和  $K_D$  进行补偿。在这种情况下, 命令通常模拟  $\beta$ -细胞胰岛素分泌曲线, 其是图 35A 所示的实例。并且, 因为  $\beta$ -细胞分泌胰岛素直接进入血流, 所以,  $\beta$ -细胞胰岛素分泌曲线是理想的血浆胰岛素浓度曲线。然而, 胰岛素递送延迟可使理想的血浆胰岛素浓度曲线变形, 如图 35B 所示。胰岛素递送延迟是将命令给予胰岛素递送系统以输注胰岛素的瞬间与胰岛素到达血浆的时间之间的时间量。胰岛素递送延迟可由扩散延迟引起, 由图 20 中的带有箭头的圆圈 528 表示, 所示延迟是已经输注进入组织的胰岛素扩散进入血流所需的时间。胰岛素递送延迟的其他主要因素可包括: 接收输注胰岛素的命令之后递送系统递送胰岛素至身体的时间, 胰岛素一旦进入血流就在整个循环系统中扩散的时间, 和 / 或其他机械或生理学原因导致的延迟。此外, 身体清除胰岛素, 甚至当从胰岛素递送系统向体内递送胰岛素剂量时身体也清除胰岛素。因为胰岛素被身体持续地从血浆中清除, 所以过慢地递送至血浆的胰岛素剂量或延迟的胰岛素剂量至少部分 (如果不是大量的话) 在全部胰岛素剂量完全到达血浆之前被清除。因此, 血浆中的胰岛素浓度曲线从未达到相同峰值 (也没有遵循相同的曲线), 如果没有延迟的话, 血浆中的胰岛素浓度曲线会达到峰值。在零时间点将胰岛素剂量全部一次递送进入血浆的条件下, 血浆中的胰岛素浓度几乎瞬间升高 (未显示) 并且随后因为身体清除胰岛素而以指数形式随时间降低, 根据公式  $C_p = \frac{I_0}{V_p} e^{-P_1 t}$  如图 36 所示, 其中:

$C_p$  是血浆中的胰岛素浓度,

$I_0$  是在零时间点直接递送至血浆的胰岛素剂量的质量,

$V_p$  是身体内的血浆体积,

$P_1$  是胰岛素清除的倒数时间常数, 以及

$t$  是自胰岛素剂量直接递送进入血浆起过去的时间。

[0248] 胰岛素清除的时间常数  $P_1$  可使用下列方程计算:  $P_1 = -\frac{k}{V_p}$ , 其中,

$k$  是胰岛素清除速度, 并且

$V_p$  是身体内血浆的体积。

[0249] 或者, 胰岛素清除的时间常数  $P_1$  可通过将胰岛素提供给不产生自身胰岛素的个体并随后定期测量该个体的血样中的胰岛素浓度来获得。随后, 使用指数曲线拟合公式产生胰岛素浓度测量值的最佳拟合曲线的数学表达式, 并观察所述数学表达式中的时间常数。

[0250] 如图 36B 所示, 将相同的胰岛素剂量 (在零时间点一次递送所有胰岛素剂量) 给

予皮下组织,而不直接递送进入血浆,血浆中的胰岛素浓度随着胰岛素从组织间液  $I_{ISF}$  扩散进入血浆而开始缓慢升高。在胰岛素进入血浆的同时,身体从血液中清除胰岛素。在胰岛素进入血浆的速度超过了胰岛素清除速度时,血浆中的胰岛素浓度持续增加。当胰岛素清除速度超过了胰岛素从组织间液  $I_{ISF}$  进入血浆的速度时,血浆中的胰岛素浓度开始降低。因此,将胰岛素递送进入组织间液而非直接递送进入血流的结果是血浆中的胰岛素浓度随时间扩散,而非几乎瞬间达到峰值之后延迟。

[0251] 在给定递送至皮下组织的胰岛素剂量的条件下,双指数方程可用于模拟血浆中的胰岛素浓度:

$$C_p = \frac{I_0 D}{V_p V_{ISF} (P_2 - P_3)} (e^{-P_2 t} - e^{-P_3 t})$$

其中,

$C_p$  是血浆中的胰岛素浓度,

$I_0$  是在零时间点递送至皮下组织的胰岛素剂量的质量,

$D$  是扩散系数(胰岛素从组织间液 ISF 扩散进入血液葡萄糖中的速度),

$V_p$  是身体中的血浆体积,

$V_{ISF}$  是向其递送胰岛素的组织间液 ISF 的体积,

$P_2$  是时间常数,

$P_3$  是大于或等于  $P_2$  的时间常数,以及

$t$  是自将胰岛素剂量递送进入组织间液 ISF 起的时间。

[0252] 时间常数可使用二次公式计算:

$$P_2, P_3 = \frac{a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_0}}{2}$$

其中,

$$a_1 = \frac{D+K}{V_p} + \frac{D}{V_{ISF}}, \text{ 以及}$$

$$a_0 = \left(\frac{D+K}{V_p}\right) \left(\frac{D}{V_{ISF}}\right) - \frac{D^2}{V_{ISF} V_p}$$

[0253] 在可选的实施方式中,如图 37 所示,控制器后置的超前-滞后补偿器 522 用于修改命令 ( $U_{PID}$ ) 以补偿胰岛素递送延迟和/或胰岛素清除速度  $k$ 。控制器后置的超前-滞后补偿器 522 是如下形式:  $\frac{U_{COMP}}{U_{PID}} = \frac{s+\alpha}{s+\gamma}$ , 其中,  $1/\alpha$  和  $1/\gamma$  分别是超前和滞后常数,  $s$  是拉普拉斯变量,  $U_{COMP}$  是由超前-滞后补偿器 522 计算出的补偿命令。

[0254] PID 控制器产生用于理想的胰岛素进入血浆的递送速度的命令 ( $U_{PID}$ )。命令  $U_{PID}$  基于控制环的更新速度定期计算和发出,该命令基于血糖水平的最大预期变化速度,胰岛素递送系统的最小胰岛素剂量,胰岛素灵敏度,最大和最小可接受葡萄糖浓度等等进行选择。命令  $U_{PID}$  用作控制器后置的超前-滞后补偿器 522 的输入。

[0255] 在特定的实施方式中,从控制器后置的超前-滞后补偿器 522 中发出的补偿命令 ( $U_{COMP}$ ) 使用多于一个来自控制器的值。在特定的实施方式中,控制器后置的超前-滞后补

偿器 522 使用当前命令 ( $U_{PID}^n$ ) 和先前命令 ( $U_{PID}^{n-1}$ ), 根据下述补偿公式计算补偿命令  $U_{COMP}$ :

$$U_{COMP}^n = (1 - \gamma) U_{COMP}^{n-1} + U_{PID}^n + (1 - \alpha) U_{PID}^{n-1}$$

其中,

$U_{PID}^n$  是当前命令,

$U_{PID}^{n-1}$  是先前命令,

$U_{COMP}^{n-1}$  是先前补偿控制输出,

$\alpha$  是以  $\text{min}^{-1}$  为单位的倒数超前时间常数, 以及

$\gamma$  是以  $\text{min}^{-1}$  为单位的倒数滞后时间常数。

[0256] 这是第一前向差分方程。然而, 可选地, 可使用其他形式 (例如, 第一后向或双线性), 但是所有形式均产生补偿控制输出 ( $U_{COMP}$ ), 其由历史 PID 输出 ( $U_{PID}$ ) 和历史补偿输出 ( $U_{COMP}$ ) 的加权历史构成。

[0257] 修改用于胰岛素递送延迟和 / 或胰岛素清除的补偿的命令 ( $U_{PID}$ ) 的可选的方法可基于历史胰岛素递送的加权历史进行。通过给出最近递送历史的更多权重, 先前胰岛素递送的加权历史可随后从当前 PID 控制输出中减去, 得到补偿的控制输出。这在拉普拉斯主要因子中表达为:  $U_{COMP} = PID E - \frac{\lambda}{s+\alpha} U_{COMP}$ , 其中,  $E$  是拉普拉斯转化的误差信号 ( $G - G_B$ ),  $\lambda$  决定 PID 输出与历史控制输出的加权历史成比例的降低多少, 并且  $\alpha$  是决定加权多长时间的历史的倒数时间常数 ( $\alpha$  的优选值可等于倒数支配时间常数或皮下胰岛素表现,  $P_2$ )。求解作为误差的函数的补偿信号得到:

$$\frac{U(s)}{E(s)} = PID \frac{s+\alpha_W}{s+(\alpha+\lambda)} = PID \frac{s+\alpha_W}{s+\gamma}$$

其与先前描述的超前 - 滞后补偿相同。

[0258] 在其他可选的实施方式中, 可使用其他先前命令值。在其他可选的实施方式中, 补偿方程补偿时间常数  $P_2$  和  $P_3$ 。

[0259] 在更多的可选实施方式中, 控制器增益被修改为包括控制器后置的超前 / 滞后补偿器的作用, 这样, 控制器后置的超前 / 滞后补偿器不需要修改负责胰岛素递送延迟的命令。

[0260] 在特定实施方式中, 胰岛素递送系统响应控制器的命令向身体提供有限的胰岛素剂量。胰岛素递送系统可递送的最少量的胰岛素是最小有限胰岛素剂量。控制器可产生用于待递送的胰岛素剂量的命令, 所述剂量不是最小有限胰岛素剂量的整数倍。因此, 响应命令由胰岛素递送系统递送过多或过少的胰岛素。在特定的可选实施方式中, 控制器后置超前 - 滞后补偿器将命令缩短为最小有限胰岛素剂量的最接近的整数倍并且向下一命令添加保留胰岛素的指定体积。在其他可选的实施方式中, 补偿器绕过命令至最小有限胰岛素剂量的最接近的整数倍。在其他可选的实施方式中, 其他方法用于补偿命令和最小有限胰岛素剂量的最接近的整数倍之间的差值。在其他实施方式中, 不需要进行补偿。

[0261] 使用预计的血浆胰岛素反馈取消超前 - 滞后补偿器

[0262] 在另一可选的实施方式中, PID 控制命令可被修改以模仿血浆胰岛素对  $\beta$ -细胞的作用, 从而基于皮下胰岛素输注通过反馈预计的血浆胰岛素确定最佳胰岛素给药。这种反馈的净作用是用更加理想的动力学替代不太理想的动力学并且得到  $\beta$ -细胞可实现的

血浆胰岛素曲线。这可从下文中看出（使用拉普拉斯转换变量）。假设高于基础的葡萄糖（ $G-G_B$ ）和胰岛素递送（ID）之间的关系通过线性转换函数  $D(s) = C(s)(G(s)-G_B)$  描述，其中， $C(s)$  可由 PID 控制器转换函数描述，但不必须由该函数描述。如果  $\beta$ -细胞使用外周胰岛素（ $I_p(s)$ ）水平抑制胰岛素分泌，那么预计的胰岛素递送速度可被修改为：

$$D(s) = C(s)(G(s)-G_s) - kI_p(s)$$

[0263] 对于门静脉胰岛素递送而言，已知  $ID(s)$  与血浆胰岛素  $I_p(s)$  之间的关系可通过单个时间延迟估计：

$$I_p(s) = \frac{k_1}{s+\alpha} ID(s)$$

将  $I_p(s)$  值代入先前的公式并且使  $k$  放大，得到：

$$ID(s) = \frac{C(s)(G(s)-G_B)}{1 + \frac{kk_1}{s+\alpha}} \approx C(s) \frac{s+\alpha}{kk_1} (G(s) - G_B); 1 \ll \frac{kk_1}{s+\alpha}$$

上述公式完全消除了不理想的时间常数  $1/\alpha$ 。在实际操作中，可使用更低的  $k$  值，得到：

$$ID(s) = C(s)(G(s) - G_B) - \frac{kk_1}{s+\alpha} ID(s) = C(s) \frac{s+\alpha}{s+\gamma} (G(s) - G_B)$$

其中， $\gamma = \alpha + kk_1$ （即，有时大于  $\alpha$ ）。因此，加入血浆胰岛素反馈的  $\beta$ -细胞的作用是用更快的时间常数（ $\gamma = \alpha + kk_1$ ； $\gamma > \alpha$ ）代替门静脉胰岛素递送时间常数（ $\alpha$ ）。在框图形式中：

$$G - G_B \rightarrow \boxed{C(s) \cdot \frac{s+\alpha}{s+\gamma}} \xrightarrow{ID} \boxed{\frac{k_1}{s+\alpha}} \xrightarrow{I_p}$$

其相当于：

$$G - G_B \rightarrow \boxed{C(s) \cdot \frac{1}{s+\gamma}} \xrightarrow{I_p}$$

[0264] 为了将这个机制应用于皮下胰岛素递送，所需要的是 sc 胰岛素递送和血浆胰岛素之间的转化函数。该转化函数还通过双指数时间过程（推注响应）估计或：

$$\frac{I_p(s)}{ID_{sc}(s)} = \frac{k_2}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)}$$

因此，

$$\begin{aligned} ID(s) &= C(s)(G(s) - G_B) - \frac{kk_2}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)} ID(s) \\ &= C(s) \frac{1}{1 + \frac{kk_2}{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)}} (G(s) - G_B) \end{aligned}$$

在限定性情况下，当  $kk_2/(s+\alpha_1)(s+\alpha_2) \gg 1$  时，这大致等于：

$$ID(s) = C(s) \frac{(s+\alpha_1)(s+\alpha_2)}{kk_2} (G(s) - G_B)$$

同样，其中，与皮下胰岛素递送有关的不理想的时间常数已被消除。在实际操作中，可



仅使用更加理性的速度常数（即，更快的时间常数）代替与皮下胰岛素递送有关的不理想的时间常数

[0265] 校正低血糖漂移大约 200 分钟（缓慢下降）

[0266] 使用 PID 控制器先前模拟  $\beta$ -细胞给出了在延长增加葡萄糖产生的时间段的过程中对“第一”和“第二”阶段胰岛素响应的良好预见性。然而，如果增加葡萄糖产生的时间段之后葡萄糖的产生快速降低，那么 PID 控制器无法准确预测响应较低的葡萄糖水平的胰岛素的缓慢下降。图 41B 基于临床数据（显示为数据点）举例说明了对图 41A 的血糖水平的胰岛素反应，PID 模型（显示为实线）和 PID 对低血糖漂移的校正（显示为虚线）。

[0267] 在优选的实施方式中，低血糖漂移通过将 PID 控制器修改为使用适应性成比例的增益 (Adaptive Proportional Gain) 的 PD 控制（或双线性 PID 控制器）来进行校正，PD 控制是原始 PID 方程的改良形式。如前所述，离散 PID 算法如下：

比例分量响应：

$$P_{con}^n = K_P(SG_f^n - G_{sp})$$

积分分量响应：

$$I_{con}^n = I_{con}^{n-1} + K_I(SG_f^n - G_{sp}); I_{con}^0 = I_b$$

导数分量响应：

$$D_{con}^n = K_D dGdt_f^n$$

其中， $K_P$ 、 $K_I$  和  $K_D$  是比例增益系数、积分增益系数和导数增益系数， $SG_f$  和  $dGdt_f$  分别是滤波后的传感器葡萄糖和导数，下标  $n$  是指离散时间。

[0268] 在双线性 PID 控制器中，比例增益  $K_P$  基于积分误差项。每个分量对胰岛素响应的贡献程度通过下述方程描述：

$$P_{con}^n = K_P^n(SG_f^n - INT)$$

$$D_{con}^n = K_D dGdt_f^n$$

$$K_P^n = K_P^{n-1} + K_I(SG_f^n - G_{sp}), \text{ 其中, } K_P^0 = K_{P0}$$

其中，比例增益当前以速度  $K_I$ （起始值  $K_{P0}$ ）进行积分，并且比例分量与截距值 (INT) 相关联，其中 (INT <  $G_{sp}$ )。如图 39 中的虚线所显示的适应性 PD 线，改良的公式可以被看成无需系统误差就可拟合低血糖漂移。

[0269] 在额外的实施方式中，双线性 PID 控制器还可通过修改公式以使先前的  $K_P$  乘以诸如  $\alpha$  之类的值来合并积分器渗漏，如下所示：

$$K_P^n = \alpha K_P^{n-1} + K_I(SG_f^n - G_{sp})$$

其中， $\alpha \approx 0.99$

[0270] 校正低血糖漂移的可选的方法可通过积分器剪裁至 PID 控制进行。PID 控制器通常具有积分器重置规则，其防止过度“缠绕”并且这种规则可用于校正低血糖漂移。例如，积分器可如下剪裁：

如果 ( $SG \leq 60\text{mg/dl}$  并且  $I_{\text{con}}^{n-1} > K_p(SP-60)$ ), 那么  $I_{\text{con}}^{n-1} = K_p(SP-60)$

该方程重置积分器, 这样, 如果传感器葡萄糖下降至低于  $60\text{mg/dl}$ , 那么所有稳定或下降的传感器葡萄糖信号的胰岛素递送为 0。剪裁界限代表绝对阈值, 类似于人的反调节反应。

[0271] 然而, 可更加精确地模仿  $\beta$ -细胞的其他方式包括使用分段式连续函数。例如, 下列函数允许逐步剪裁进行调节:

$$\gamma(SG) = \gamma_0 + (1 - \gamma_0) \left[ \frac{T_1 - SG}{T_1 - 60} \right]$$

如果 ( $SG \leq T_1\text{mg/dl}$  并且  $I_{\text{con}}^{n-1} > \gamma K_p(SP - 60)$ ), 那么  $I_{\text{con}}^{n-1} = \gamma K_p(SP - 60)$

该公式引入了两个额外的调节参数 ( $\gamma_0$  和  $T_1$ ) 并且在较高阈值条件下开始检查积分器输出。例如, 如果  $\gamma_0 = 5$  并且  $T_1 = 100\text{mg/dl}$ , 那么积分器输出可被剪裁至  $4K_p60$ , 如果葡萄糖下降至  $90\text{mg/dl}$ , 那么积分器输出可被剪裁至  $3K_p60$ , 如果葡萄糖下降至  $80\text{mg/dl}$ , 等等, 直至葡萄糖达到 60, 那么, 积分器输出可被剪裁至  $K_p60$ 。可选地, 可使用不同于上述方程中所提出的函数的其他函数 (例如, 基于葡萄糖下降速度或  $I_{\text{con}}$  降低百分比的函数)。

[0272] 系统配置

[0273] 下面的部分提供示例性的但非限定的对可用于上述控制器的元件的举例说明。在不背离本发明的实施方式的范围的条件下, 可对元件、各种不同元件的布局、元件的组合等等做出各种改变。

[0274] 在向控制器 12 提供输入之前, 传感器信号 16 通常经过信号调节, 例如, 预滤波, 滤波, 校正等等。诸如前置滤波器, 一个或多个滤波器, 校正器之类的元件与控制器 12 分开或物理上位于一起, 并且可包括遥测特征监测器发射器 30, 输注设备 34 或辅助设备。在优选的实施方式中, 如图 8B 所示, 前置滤波器、滤波器和校正器作为遥测特征监测器发射器 30 的一部分被包括在内, 控制器 12 被包括在输注设备 34 中。在可选的实施方式中, 如图 8C 所示, 前置滤波器被包括在遥测特征监测器发射器 30 中并且滤波器和校正器被包括在控制器 12 中。在其他可选的实施方式中, 如图 8D 所示, 前置滤波器可被包括在遥测特征监测器发射器 30 中, 而滤波器和校正器可被包括在辅助设备 41 中, 并且控制器可被包括在输注设备中。为了以另一方式举例说明各种不同的实施方式, 图 9 显示了图 8A 至图 8D 中的各种不同的设备 (遥测特征监测器发射器, 辅助设备和输注设备) 中的元件 (前置滤波器、滤波器、校正器和控制器) 分组的表格。在其他可选的实施方式中, 辅助设备包括这些元件中的一些 (或所有这些元件)。

[0275] 在优选的实施方式中, 传感器系统产生如下消息, 该消息包括基于诸如数字传感器值、预先滤波的数字传感器值、滤波的数字传感器值、校正的数字传感器值、命令等的传感器信号的信息。所述消息还可包括其他类型的信息, 例如序列号、ID 编码、检查值、用于其他检测到的参数的值, 诊断信号, 其他信号等等。在特定实施方式中, 数字传感器值  $D_{\text{sig}}$  可在遥测特征监测器发射器 30 中过滤, 随后过滤的数字传感器值可被包括在发送至输注设备 34 的消息中, 其中, 过滤的数字传感器值被校正并用于控制器中。在其他实施方式中, 数字传感器值  $D_{\text{sig}}$  可在发送至输注设备 34 中的控制器 12 之前被过滤和校正。可选地, 数字传感器值  $D_{\text{sig}}$  可被过滤、校正并用于控制器以产生命令 22, 该命令 22 从遥测特征监测器

发送器 30 发送至输注设备 34。

[0276] 在进一步的实施方式中,诸如后置校正滤波器、显示器、记录仪和血糖仪之类的其他任选的元件可被包括在带有任何其他元件的设备中或者它们可单独设置。总体而言,如果血糖仪设立在那些设备中的一个中,那么该血糖仪将共同放置在带有校正器的设备中。在可选的实施方式中,不使用元件中的一个或多个。

[0277] 在优选的实施方式中,RF 遥测仪用于设备(例如遥测特征监测器发射器 30 和输注设备 34)之间的通信,它们包含若干组元件。在可选的实施方式中,其他通信介质可在设备之间使用,例如,电线、电缆、IR 信号、激光信号、光纤、超声波信号,等等。

[0278] 滤波

[0279] 在优选的实施方式中,数字传感器值  $D_{sig}$  和 / 或数字传感器值的导数被进行处理、过滤、改良、分析、平滑、合并、平均化、剪裁、放大、校正等等,以最小化异常数据点的影响,随后这些数字传感器值  $D_{sig}$  和 / 或数字传感器值的导数作为输入提供给控制器。在特定的实施方式中,如图 16 所示,数字传感器值  $D_{sig}$  通过前置滤波器 400,随后通过滤波器 402,随后传递至发射器 70。滤波器用于检测和最小化异常数字传感器值  $D_{sig}$  的影响。产生异常数字传感器值  $D_{sig}$  的一些原因可包括传感器从皮下组织中分离所产生的瞬态信号,传感器噪声,电源噪声,临时断开或短接,等等。在特定的实施方式中,将各个数字传感器值  $D_{sig}$  与最大和最小值 - 阈值比较。在其他特定实施方式中,将数字传感器值  $D_{sig}$  的连续对之间的差值与增加值或降低值的改变速度阈值比较。

[0280] 前置滤波器

[0281] 在特定的实施方式中,前置滤波器 400 使用模糊逻辑确定单个数字传感器值  $D_{sig}$  是否需要调节。前置滤波器 400 使用数字传感器值  $D_{sig}$  组中的子集计算参数并且随后使用该参数确定单个数字传感器值是否需要相对于作为整体的所述数字传感器值  $D_{sig}$  组进行调节。例如,可计算数字传感器值  $D_{sig}$  的亚组的平均值,随后将噪声阈值设置在平均值之上或之下。之后,组内的单个数字传感器值  $D_{sig}$  与噪声阈值比较,如果组内的单个数字传感器值  $D_{sig}$  超出噪声阈值,就对组内的单个数字传感器值  $D_{sig}$  进行消除或修改。

[0282] 下文提供更加详细的实例以更加清楚地举例说明前置滤波器的实施方式,但不限于此。在图 17 中显示八个数字传感器值  $D_{sig}$  的组,其包括最近采样值,标记 L,在时间  $i$  从模拟传感器信号  $I_{sig}$  采集的值以及从时间  $(i-1)$  至  $(i-7)$  采集的七个先前值 K, H, G, F, E, D 和 C。平均值使用组内四个临时中间值(从时间  $(i-2)$  至  $(i-5)$  采集的 H, G, F 和 E) 计算。计算的平均值表示为虚线 / 点线平均线 404。在高于平均线 404 100% 处建立高噪声阈值 406。换言之,高噪声阈值 406 的幅值是平均线 404 的幅值的两倍。在低于平均线 404 50% 处建立负噪声阈值 408。换言之,负噪声阈值 408 的幅值是平均线 404 的幅值的一半。将八个值(L, K, H, G, F, E, D 和 C) 中的每一个的单个幅值与高噪声阈值 406 和负噪声阈值 408 比较。如果值高于高噪声阈值 406 或低于负噪声阈值 408,那么所述值被认为是异常的并且用平均线 404 的幅值代替异常值。在图 17 所示的实例中,值 K 高于高噪声阈值 406,因此用平均值 M 代替值 K。而且,值 D 低于负噪声阈值 408,因此,用平均值 N 代替值 D。以这样的方式,噪声信号尖峰减少。因此,在该实例中,值 L, K, H, G, F, E, D 和 C 被输入至前置滤波器 400 并且值 L, M, H, G, F, E, N 和 C 从前置滤波器 400 中输出。在可选的实施方式中,可使用其他噪声阈值水平(或百分比)。在其他可选的实施方式中,超出阈值的值可用不同于平

均值的值代替,例如,先前值,最接近阈值的值,通过先前数据的趋势线外推计算的值,通过在阈值范围内的其他值之间内插计算的值,等等。

[0283] 在优选的实施方式中,当组内的值中的任何一个超出噪声阈值 406 或 408 范围时,设置警报标记。如果一至三个值超出噪声阈值 406 或 408 的范围,设置“噪声”标记。如果多于三个值超出噪声阈值 406 或 408 的范围,那么设置“抛弃”标记,其表明整组值应当被忽略并不被使用。在可选的实施方式中,需要更多或更少的值超出阈值 406 或 408 的范围以触发“噪声”标记或“抛弃”标记。

[0284] 在优选的实施方式中,检查每个数字传感器值  $D_{sig}$  的饱和和断开。为了继续图 17 的实例,将各个值与饱和阈值 410 比较。如果值等于或高于饱和阈值 410,那么设置“饱和”标记。在特定的实施方式中,当设置“饱和”标记时,向用户提供警报,传感器 26 可能需要校正或更换。在进一步的特定实施方式中,如果各个数字传感器值  $D_{sig}$  等于或高于饱和阈值 410,那么各个数字传感器值  $D_{sig}$  可被忽略,改变为与平均线 404 相等的值或忽略与各个数字传感器值  $D_{sig}$  相关的整组值。在优选的实施方式中,饱和阈值 410 设置成比可能产生的数字传感器值的范围的最大值低 16%。在优选的实施方式中,最大数字传感器值表示高于 150mg/dl 的葡萄糖浓度。在可选的实施方式中,最大数字传感器值可代表更大或更小的葡萄糖浓度,这取决于待测量的预期的葡萄糖浓度范围,传感器精确度,闭环控制所需的传感器系统分辨率,等等。值的全范围是可能产生的最大数字传感器值与最小数字传感器值之间的差值。基于所预期的传感器信号范围,传感器噪声,传感器增益,等等,可使用更高或更低的饱和阈值水平。

[0285] 类似地,在优选的实施方式中,如果数字信号值  $D_{sig}$  低于断开阈值 412,那么设置“断开”标记,这向用户表明传感器没有适当地连接至电源并且电源或传感器可能需要更换或再次校正。在进一步的特定实施方式中,如果数字传感器值  $D_{sig}$  低于断开阈值 412,那么可忽略单个值,改变为等于平均线 404 的值,或可忽略与单个数字传感器值  $D_{sig}$  有关的整组值。在优选的实施方式中,断开阈值 410 设定为全范围值的大约 20%。基于预期的传感器信号范围,传感器系统噪声,传感器增益等等,可使用更高或更低的断开阈值。

[0286] 在可选的实施方式中,其他方法被用于预先过滤数字传感器值  $D_{sig}$ ,例如,变化速度阈值,变化速度平方阈值,关于最小二乘法拟合曲线而非一组值的子集的平均值的噪声阈值,更高或更低的噪声阈值曲线,等等。

[0287] 噪声滤波器

[0288] 在估算数字传感器值  $D_{sig}$  之后,如果需要的话,通过前置滤波器 400 进行改良,使数字传感器值  $D_{sig}$  通过滤波器 402。滤波器 402 可用于降低噪声,特别是频带内的噪声。总体而言,身体血糖水平 18 的变化相对于采集数字传感器值  $D_{sig}$  的速度较慢。因此,高频信号成分通常是噪声,并且可使用低通滤波器改善信噪比。

[0289] 在优选的实施方式中,滤波器 402 是用于降低噪声的有限脉冲响应 (FIR) 滤波器。在特定的实施方式中,如图 18 中的实例频率响应曲线 414 所示,FIR 滤波器是七阶滤波器,其通带调谐频率为每小时 0 至 3 个循环 (c/hr) 并阻带调谐频率为高于约 6c/hr。然而,通常,由频率为 0 至高达约 2c/hr 至 5c/hr 的通带并以所选择的通带频率的 1.2 倍至 3 倍开始的阻带调谐的 FIR 滤波器在传输传感器信号时将有效地降低噪声,通带调谐频率为 0 至高达约 2c/hr 至 10c/hr 和阻带调谐频率自所选择的通带频率的 1.2 倍至 3 倍开始的 FIR 滤

波器将有效地降低噪声。在七阶滤波器中,唯一的权重因子应用于八个数字传感器值  $D_{sig}$  的每一个。数字传感器值  $D_{sig}$  包括最近采样值和七个先前值。低通滤波器对以一分钟间隔采集的数字传感器值的影响在图 19A 和图 19B 中显示。数字传感器值的未滤波的传感器信号曲线 416 与相同信号在七阶 FIR 滤波器作用之后的曲线 418 形成鲜明对照。滤波后的信号曲线 418 被延迟并且峰值相对于未过滤的传感器信号曲线 416 更加平滑。在其他特定的实施方式中,可使用更高阶或更低阶的滤波器。在其他特定实施方式中,基于身体生理学基础上的期望的传感器采样速度,遥测特征监测器发射器 30 的计算能力,传感器响应时间等等,滤波器加权系数可应用于以比一分钟更短或更长的时间间隔采集的数字传感器值  $D_{sig}$ 。在可选的实施方式中,基于传感器类型,来自于电源的噪声或其他电子设备的噪声,传感器与身体的相互作用,身体运动对传感器信号的影响,等等,可使用具有其他频率响应的滤波器消除其他噪声频率。在其他可选的实施方式中,滤波器是无限脉冲响应 (IIR) 滤波器。

[0290] 在可选的实施方式中,使用其他方法预先对数字传感器值  $D_{sig}$  进行滤波,例如,变化速度阈值,变化速度平方阈值,关于最小二乘法拟合曲线而非一组值的子集的平均值的噪声阈值,更高或更低的噪声阈值曲线,等等。

#### [0291] 延迟补偿滤波器

[0292] 除了降低噪声之外,滤波器可用于补偿时间延迟。理想地,传感器可提供参数的实时无噪声测量值,控制系统意在控制例如血糖测量值。然而,实际上具有导致传感器测量值比血糖当前值滞后的时间延迟的生理、化学、电子和算法原因。

[0293] 生理延迟 422 是由于葡萄糖在血浆 420 和组织间液 (ISF) 之间移动所需的时间引起的。所述延迟由图 20 中的圆圈双箭头 422 表示。通常,如上所讨论的,传感器 26 插入身体 20 的皮下组织 44 并且传感器 40 的尖端附近的电极 42 与组织间液 (ISF) 接触。但是待测量的理想参数是血糖浓度。葡萄糖通过血浆 420 输送至整个身体。通过扩散过程,葡萄糖从血浆 420 移动进入皮下组织 44 的 ISF,反之亦然。因为血糖水平 18 发生变化,所以 ISF 中的葡萄糖水平发生变化。但是 ISF 中的葡萄糖水平由于身体达到血浆 420 和 ISF 之间的葡萄糖浓度平衡所需的时间而滞后于血糖水平 18。研究表明血浆 420 和 ISF 之间的葡萄糖滞后时间在 0 至 30 分钟之间变化。可影响血浆 420 和 ISF 之间的葡萄糖滞后时间的一些参数是个体代谢、当前血糖水平,血糖水平是否升高或降低,等等。

[0294] 化学反应延迟 424 由传感器响应时间引入,由图 20 中的围绕传感器 26 的尖端的圆圈 424 表示。传感器电极 42 涂覆有保护性膜,该膜保持电极 42 被 ISF 润湿,逐渐降低葡萄糖浓度并降低电极表面上葡萄糖浓度波动。因为葡萄糖水平发生变化,所以所述保护性膜减缓了 ISF 和电极表面之间的葡萄糖交换速度。此外,化学反应延迟简单地由于葡萄糖与葡萄糖氧化酶 GOX 反应产生过氧化氢的反应时间以及二次反应 (过氧化氢还原为水、氧和游离电子) 的反应时间引起。

[0295] 在模拟传感器信号  $I_{sig}$  转化为数字传感器值  $D_{sig}$  时还存在处理延迟。在优选的实施方式中,模拟传感器信号  $I_{sig}$  在一分钟的间隔内进行积分,并随后转换为计数数字。实际上,A/D 转换时间导致 30 秒的平均延迟。在特定的实施方式中,一分钟值被平均化为五分钟值,随后发送至控制器。所得到的平均延迟是 2.5 分钟。在可选的实施方式中,使用更长或更短的积分时间,导致更长或更短的延迟时间。在其他实施方式中,模拟传感器信号

电流  $I_{sig}$  被连续转换成模拟电压  $V_{sig}$  并且 A/D 转换器每 10 秒采集电压  $V_{sig}$ 。随后六个 10 秒值被预先滤波并平均化以产生一分钟值。最后,五个一分钟值被过滤并随后平均化,产生五分钟值,这导致 2.5 分钟的平均延迟。其他实施方式使用其他电子元件或其他采样率,从而产生其他延迟时间段。

[0296] 滤波器由于需要足够数量的数字传感器值  $D_{sig}$  以运行滤波器所需的时间也引入延迟。通过界定较高阶的滤波器需要更多的数字传感器值  $D_{sig}$ 。除了最近的数字传感器值  $D_{sig}$  之外, FIR 滤波器使用与滤波器阶数相等数量的先前值。例如,七阶滤波器使用八个数字传感器值  $D_{sig}$ 。在每个数字传感器值  $D_{sig}$  之间产生时间间隔。继续举例而言,如果数字传感器值  $D_{sig}$  之间的时间间隔是一分钟,那么在七阶 FIR 滤波器中使用的最久远的数字传感器值  $D_{sig}$  是七分钟那么久。因此,用于滤波器的所有值的平均时间延迟时 3.5 分钟。然而,如果与每个值有关的加权因子不相等的话,那么时间延迟可能比 3.5 分钟更长或更短,这取决于系数的作用。

[0297] 本发明的优选实施方式包括补偿如上所讨论的高达约 30 分钟的各种不同的时间延迟以及如上所讨论的高于约 10c/hr 的高频噪声的 FIR 滤波器。特定的实施方式使用七阶 Weiner 型 FIR 滤波器。所选择的滤波器系数校正时间滞后同时降低高频噪声。频率响应曲线 426 的实例在图 21 中显示。频率响应曲线 416 的实例由用于灵敏度为约  $20 \mu A/100mg/dl$  的传感器的通带频率为 0 至 8c/hr 且阻带频率高于约 15c/hr 的 Weiner 滤波器产生。通过传感器在犬体内进行研究表明 FIR 滤波器可用于补偿时间延迟。在研究过程中,滤波器用于补偿大约 12 分钟的时间延迟。图 22 显示的结果显示了代表由血糖仪测量的实际血浆葡萄糖水平的点 428,代表没有延迟补偿的传感器测量值的虚线 430 以及代表有延迟补偿的传感器测量值的实线 432。测试中的传感器灵敏度异常低。人体内使用平均灵敏度传感器的研究表明约 3 至 10 分钟的时间延迟更加正常。其他滤波器系数和其他阶数的滤波器可用于补偿时间延迟和 / 或噪声。

[0298] 在可选的实施方式中,可使用其他类型的滤波器,只要它们从传感器信号中除去足够部分的噪声。在其他可选的实施方式中,如果血糖水平的变化速度相对于时间延迟较慢,那么不需要时间补偿。例如,血浆葡萄糖和传感器测量值之间的五分钟延迟不需要被校正,以用于闭环葡萄糖控制系统发挥作用。

[0299] 导数滤波器

[0300] 进一步的实施方式可包括在控制器使用传感器信号之前从传感器信号的导数中除去噪声。导数源自数字传感器值  $D_{sig}$ ,其产生数字导数传感器值 ( $dD_{sig}/dt$ )。使数字导数传感器值  $dD_{sig}/dt$  通过 FIR 滤波器。在特定的实施方式中,导数滤波器至少是七阶 FIR 滤波器,其被调节以除去高频噪声。在可选的实施方式中,可使用更高阶或更低阶的滤波器,并且滤波器可被调节成除去各种不同频率的噪声。在其他可选的实施方式中,导数获自葡萄糖水平误差  $G_e$  值,并且随后通过导数滤波器 526,如图 37 所示。在进一步可选的实施方式中,导数获自模拟传感器信号  $I_{sig}$  并且使用硬件滤波器除去噪声。

[0301] 校正

[0302] 在优选的实施方式中,在滤波之后,数字传感器值  $D_{sig}$  相对于一个或多个葡萄糖参考值进行校正。将葡萄糖参比值输入校正器并与数字传感器值  $D_{sig}$  比较。校正仪应用校正算法以转换数字传感器值  $D_{sig}$ ,其通常计数为血糖值。在特定的实施方式中,校正

方法为在 2000 年 2 月 23 日提交的名称为“GLUCOSE MONITOR CALIBRATION METHODS”的美国专利申请第 09/511,580 号中描述的类型,该美国专利申请通过引用并入本文。在特定的实施方式中,校正仪作为输注设备 34 的一部分被包括在内,并且由用户将葡萄糖参比值输入输注设备 34。在其他实施方式中,葡萄糖参比值被输入至遥测特征监测器发射器 30 并且校正仪校正数字传感器值  $D_{sig}$  且将校正后的数字传感器值传送至输注设备 34。在进一步的实施方式中,葡萄糖参比值被输入至辅助设备,在该辅助设备中进行校正。在可选的实施方式中,血糖仪与输注设备 34、遥测特征监测器发射器 30 或辅助设备连通,这样,葡萄糖参比值可被直接发射至与血糖仪连通的设备。在其他可选的实施方式中,血糖仪是输注设备 34、遥测特征监测器发射器 30 或辅助设备的一部分,例如,1999 年 6 月 17 日提交的名称为“CHARACTERISTIC MONITOR WITH A CHARACTERISTIC METER AND METHOD OF USING THE SAME”的美国专利申请第 09/334,996 号中所示,该美国专利申请通过引用并入本文。

[0303] 在优选的实施方式中,为了获得血糖参比值,从身体 20 抽取一个或多个于一个血样,并且常见的柜台有售的血糖仪用于测量样本的血浆葡萄糖浓度。随后将数字传感器值  $D_{sig}$  与来自血糖仪的血糖测量值进行比较,并应用数学校正以将数字传感器值  $D_{sig}$  转换为血糖值。在可选的实施方式中,将已知葡萄糖浓度的溶液通过诸如 1999 年 9 月 14 日提交的名称为“METHOD AND KIT FOR SUPPLYING A FLUID TO A SUBCUTANEOUS PLACEMENT SITE”的美国专利申请第 09/395,530 号(该美国专利申请通过引用并入本文)中描述的方法和装置引入至围绕传感器 26 的皮下组织,或者将已知葡萄糖浓度的溶液通过使用注射方法、输注方法、射流方法、通过管腔引入的方法,等等引入至围绕传感器 26 的皮下组织。收集数字传感器值  $D_{sig}$  同时将传感器 26 浸泡于已知葡萄糖浓度的溶液中。诸如因子、补偿、均衡等的数学公式被导出以将数字传感器值  $D_{sig}$  转换为已知葡萄糖浓度。数学公式随后用于下一数字传感器值  $D_{sig}$  以获得血糖值。在可选的实施方式中,数字传感器值  $D_{sig}$  在滤波之前进行校正。在其他可选的实施方式中,数字传感器值  $D_{sig}$  在预先滤波之后且滤波之前被校正。在其他可选的实施方式中,传感器在用于体内之前被校正或者根本无需校正。

#### [0304] 传感器信号处理系统

[0305] 在过滤和校正之前,通常对传感器信号进行处理以将原始形式的传感器信号转换成滤波器和/或校正仪使用可接受的形式。在优选的实施方式中,如图 10 所示,模拟传感器信号  $I_{sig}$  通过 A/D 转换器 68 进行数字量化,产生数字传感器值  $D_{sig}$ ,其通过发射器 70 从遥测特征监测器发射器 30 被发送至另一设备。在优选的实施方式中,如图 11(a) 所示,模拟传感器信号  $I_{sig}$  是模拟电流值,其被转换成数字频率测量值形式的数字传感器值  $D_{sig}$ 。通用电路包括积分器 72,比较器 74,计数器 76,缓冲器 78,计时器 80 和发送器 70。积分器 72 产生大幅度斜坡电压信号 (A),并且斜坡电压信号的瞬时斜率与瞬时模拟传感器信号  $I_{sig}$  的幅值成比例。比较器 74 将来自积分器的斜坡电压信号 (A) 转换成方波脉冲 (B)。来自比较器 74 的每个脉冲使计数器 76 增量并且还重置积分器 72。计时器 80 定期触发缓冲器 78 以存储来自计数器 76 的当前值并且随后重置计数器 76。存储在缓冲器 78 中的值是数字传感器值  $D_{sig}$ 。计时器 80 还可定期向发送器 70 发出信号以发送来自缓冲器 78 的值。在优选的实施方式中,计时器周期为 1 分钟。然而,在可选的实施方式中,计时器周期可基于所需的测量频率、传感器信号噪声、传感器灵敏度、所需的测量分辨率、待发送的信号的类型等等进行调节。在可选的实施方式中,不使用缓冲器。

[0306] A/D 转换器

[0307] 各种不同的 A/D 转换器设计可用于本发明的实施方式中。下列实例是示例性的，并不是限定性的，因为可使用其他 A/D 转换器。

[0308] I-F( 电流 - 频率 ( 计数 ) )，单电容器，快速放电

[0309] 在优选的实施方式中，积分器 72 由第一 Op-Amp92 和电容器 82 构成，如图 12 所示。积分器 72 通过对电容器 82 充电至电容器电压 (A') 达到高参比电压 (VrefH) 来总计模拟传感器信号 Isig 电流。在所述第一 Op-Amp92 的输出下测量电容器电压 (A')。第二 Op-Amp94 用作比较器。当电容器电压 (A') 达到 VrefH 时，比较器输出 (B') 从低改变至高。高比较器输出 (B') 关闭通过电压源 (V+) 使电容器 82 放电的重置开关 84。高电容器输出 (B') 还触发参比电压开关 88 关闭，几乎同时反相器 86 使比较器输出 (B') 反相。反相器输出 (C') 触发参比电压开关 90 打开。结果是比较器的参比电压从 VrefH 变为低参比电压 (VrefL)。

[0310] 当电容器电压 (A') 被放电至 VrefL，比较器输出 (B') 回到低水平，从而形成脉冲。低比较器输出 (B') 打开重置开关 84，以使电容器 82 开始再次充电。

[0311] 几乎同时，低电容器输出 (B') 还触发参比电压开关 88 打开并且反相器输出 (C') 触发参比电压开关 90 关闭，这使比较器参比电压从 VrefL 回到 VrefH。

[0312] I-F，单个可逆电容器

[0313] 在可选的实施方式中，使用两个或多于两个开关控制一个或多于一个电容的极性。具体实施方式在图 13 中显示。总体而言，只有两个积分器开关 110 和 112 中的一个关闭而另一个积分器开关打开。当第一积分器开关 110 关闭时，第二积分器开关 112 打开并且积分器 Op-Amp114 通过使电容器 116 充电至电容器电压 (A'') 达到高参比电压 (VrefH) 总计模拟传感器信号 Isig 电流。比较器 120 比较积分器输出 (A'') 和参比电压 VrefH。并且当电容器电压 (A'') 达到 VrefH 时，比较器输出 (B'') 从低转变至高，启动脉冲。

[0314] 高比较器输出 (B'') 脉冲使用下述方法倒转电容器极性。高比较器输出 (B'') 触发第二积分器开关 112 关闭，几乎同时反相器 118 使比较器输出 (B'') 反相。并且低反相器输出 (C'') 脉冲触发第一积分器开关 110 打开。一旦电容器极性倒转，电容器 116 以与模拟传感器信号 Isig 成比例的速度放电。高比较器输出 (B'') 脉冲还触发比较器的参比电压从 VrefH 变为低参比电压 (VrefL)。当电容器电压 (A'') 放电至 VrefL，比较器输出 (B'') 回到低水平。低比较器输出 (B'') 打开第二积分器开关 112 并且几乎同时高反相器输出 (C'') 关闭第一积分器开关 110，这使得电容器 116 开始再次充电。低比较器输出 (B'') 还触发比较器参比电压从 VrefL 变回至 VrefH。

[0315] 该实施方式的优势在于可能由于电容器放电时间产生的传感器信号误差被降低，因为模拟传感器信号 Isig 的幅值驱动电容器 116 的充电和放电速度。

[0316] I-F，双电容器

[0317] 在进一步可选的实施方式中，使用多于一个电容器，这样一个电容器以与模拟传感器信号 Isig 的幅值成比例的速度充电，另一电容器放电。该实施方式的实例在图 14 中显示。一系列三个开关用于每个电容器。第一组开关 210 由锁定 (latch) 电压 C''' 控制，第二组开关 212 由电压 D''' 控制，其是 C''' 的倒数。基本上，每次只有一组开关关闭。当第一组开关 210 关闭时，第一电容器 216 上的电压以与模拟传感器信号 Isig 成比例的速度增



加,直至 Op-Amp214 的输出处的积分器电压 (A'') 达到参比电压 (Vref)。同时,开关中的一个使第二电容器 222 上的电路短接,使其放电。比较器 220 比较积分器输出 (A'') 和参比电压 Vref。并且当积分器输出 (A'') 达到 Vref 时,比较器输出 (B'') 产生脉冲。比较器输出脉冲使计数器 76 增量并且触发锁存器 221 中的锁定输出电压 C'' 从低电压切换至高电压。锁定电压 C'' 的改变导致第二组开关 212 闭合并且第一组开关 210 打开。第二组开关 212 中的开关中的一个使第一电容器 216 上的电路短接,从而使该电容器放电。同时,第二电容器 222 上的电压以与模拟传感器信号 Isig 成比例的速度增加,直至 Op-Amp214 的输出处的积分器电压 (A'') 达到参比电压 (Vref)。再次,比较器 220 比较积分器输出 (A'') 与参比电压 Vref。并且当积分器输出 (A'') 达到 Vref 时,比较器输出 (B'') 产生脉冲。比较器输出脉冲使计数器 76 增量并触发锁定输出电压 C'' 从高电压切换至低电压,这使开关回到其初始位置,第一组开关 210 关闭并且第二组开关 212 打开。

[0318] 综上所述,当血糖水平 18 提高时,模拟传感器信号 Isig 增加,这导致从积分器 72 出来的电压快速陡增至高参比电压 VrefH,这导致比较器 74 产生更加频繁的脉冲,这使计数器 76 更快地增加计数。因此,较高的血糖水平每分钟产生更多计数。

[0319] 选择在积分器 72 中使用的电容器的电荷存储容量以及参比电压 VrefH 和 VrefL,以使在葡萄糖水平为 200mg/dl 条件下在一分钟时间段内采集的计数的计数分辨率代表小于 1mg/dl 的血糖测量值误差。在特定的实施方式中,VrefH 是 1.1 伏特并且 VrefL 是 0.1 伏特。可基于模拟传感器信号 Isig 的幅值、电容器的容量和期望的测量值分辨率选择更高或更低的参比电压。源电压 V+ 被设定为足够高,以使一个或多个电容器以放电时间不显著降低 200mg/dl 血糖水平下每分钟计数的数量这样足够快地放电。

[0320] 脉冲持续输出功能

[0321] 在优选的实施方式中,每当计时器 80 触发发射器 70 时,发射器 70 将来自缓冲器 78 的数字传感器值 Dsig 发送出去。然而,在特定的实施方式中,如图 11B 所示,用户或另一个个体可使用选择器 96 选择待从发射器 70 中发射的其他输出。在优选的实施方式中,选择器 96 是在屏幕上显示的菜单的形式,该菜单形式由用户或另一个个体通过使用遥测特征监测器发射器 30 的表面上的按钮访问。在其他实施方式中,可使用拨号选择器、专用按钮、触摸屏、发射至遥测特征监测器发射器 30 的信号等等。不同于数字传感器值 Dsig,可被选择发射的信号包括但不限于:单脉冲持续期、预先过滤之前的数字传感器值、预先过滤之后但过滤之前的数字传感器值、过滤之后的数字传感器值,等等。

[0322] 在特定的实施方式中,如图 11B 所示,脉冲宽度计数器 98 计数来自脉冲宽度计时器 100 的时钟脉冲直至脉冲宽度计数器 98 通过来自比较器 74 的脉冲的上升沿或下降沿而重置。在脉冲持续计数器 98 重置时所累积的计数表示比较器 74 的单个脉冲的一部分的脉冲宽度。当重置信号触发脉冲持续计数器 98 时,脉冲持续计数器 98 中所累积的计数被存储在单脉冲缓冲器 102 中。当个体选择单脉冲输出时,发射器 70 发射单脉冲缓冲器 102 中的值。脉冲持续计时器 100 的周期必须比来自比较器 74 的单个脉冲的边缘之间的时间段足够短,从而使高模拟传感器信号 Isig 具有足以量化来自比较器 74 的不同脉冲持续期的分辨率。

[0323] I-V(电流 - 电压),电压 A/D

[0324] 可使用可选的方法将模拟传感器信号 Isig 从模拟电流信号转换成模拟电压信

号。如图 15 所示,模拟传感器信号  $I_{sig}$  通过使用 Op Amp302 和电阻器 304 而被转换成模拟电压  $V_{sig}$ 。并且随后计时器 308 定期触发 A/D 转换器 306 以从模拟电压  $V_{sig}$  中采集样本值并将其转换成代表电压幅值的数字信号。A/D 转换器 306 的输出值是数字传感器值  $D_{sig}$ 。数字传感器值  $D_{sig}$  被发送至缓冲器 310 并随后发送至发射器 70。在特定实施方式中,基于传感器灵敏度、待测量的最大葡萄糖浓度、电压 A/D 转换器 306 的期望分辨率等等,可将电阻器 304 调节成放大  $V_{sig}$  以使用电压 A/D 转换器 306 范围内的相当大的一部分。

[0325] 在可选的实施方式中,不需要缓冲器 310 并且将数字传感器值  $D_{sig}$  从 A/D 转换器直接发送至发射器 70。在其他可选的实施方式中,数字传感器值  $D_{sig}$  被处理、过滤、修改、分析、平滑、合并、平均化、剪裁、放大、校正等等,随后被发送至发射器 70。在优选的实施方式中,计时器 308 每隔 10 秒触发测量。在可选的实施方式中,基于血糖水平可以多快的速度变化、传感器灵敏度、控制递送系统 14 的新测量值所需的频率等等,计时器 308 更快或更慢地运行以更加频繁或更不频繁地触发测量。

[0326] 最后,在其他可选的实施方式中,如在下文的“传感器和传感器支架”部分所讨论的,如果需要的话,将来自其他类型的传感器的其他传感器信号转换成数字传感器值  $D_{sig}$ ,随后将数字传感器值  $D_{sig}$  发射至另一设备。

[0327] 额外的控制器输入

[0328] 总体而言,比例+积分+导数 (PID) 胰岛素响应控制器仅将葡萄糖 (数字传感器值  $D_{sig}$ ) 用作输入。相反,在普通的葡萄糖耐受的人体内,健康的  $\beta$ -细胞获益于额外的输入,例如,神经刺激、肠道激素刺激、游离脂肪酸 (FFA) 变化和蛋白质刺激,等等。因此,在其他可选的实施方式中,如上所述,可使用一个或多个额外的输入而对 PID 控制器进行扩展。在特定的可选实施方式中,用户可手动输入辅助信息,例如,开始进餐、预计的餐食中的碳水化合物含量,睡眠周期的开始,预计的睡眠时间段,运动期间的开始,预计的运动持续时间,运动强度的评估,等等。随后,模型预测性对照功能辅助控制器使用辅助信息以预计葡萄糖浓度的变化并且相应地修改输出命令。例如,在 NGT 个体体内,在开始进餐之前,神经刺激触发  $\beta$ -细胞开始分泌胰岛素进入血流,这恰恰是在血糖浓度开始升高之前。因此,在可选的实施方式中,用户可告知控制器正在开始进餐并且控制器将会在预期进餐时开始分泌胰岛素。

[0329] 在其他可选的实施方式中,用户或另一个体可手动忽略控制系统或选择不同的控制器算法。例如,在特定的可选实施方式中,个体可选择立即标准化至基础葡萄糖水平,并且不使用模拟  $\beta$ -细胞的 PID 控制器,而使用另一控制器,例如,具有不同增益的 PID 控制器,用于快速调节葡萄糖的 PD 控制器,等等。其他可选的实施方式允许一旦葡萄糖水平被标准化并且预计没有进餐就让个体关闭 PID 控制器的积分分量。在其他特定的可选实施方式中,用户可选择关闭整个控制器,由此,切断闭环系统。一旦闭环系统不控制胰岛素的给药,那么用户就可使用基础速度、可变基础速度、推注等等对输注设备进行编程或者用户可在需要使手动输入每个个体的剂量。

[0330] 在其他可选的实施方式中,测量多于一个身体特征并且将测量值作为输入提供给控制器。可被控制器使用的所测量的身体特征包括但不限于:血糖水平、血液和/或 ISF pH、体温、血液中的氨基酸 (包括精氨酸和/或赖氨酸,等等) 的浓度、血液或 ISF 中的胃肠激素 (包括促胃液素、分泌素、缩胆囊素和/或胃抑制肽,等等) 的浓度、血液或 ISF 中的其

他激素（包括胰高血糖素、生长激素、皮质醇、黄体酮和 / 或雌激素，等等）的浓度、血压、身体运动、呼吸速度、心跳速度以及其他参数。

[0331] 在 NGT 个体中，葡萄糖诱导的健康  $\beta$ -细胞的胰岛素分泌可在过多氨基酸存在条件下翻倍。而且，根据 *Medical Physiology* 一书中“Other Factors That Stimulate Insulin Secretion”部分（第八版，由 Arthur C. Guyton 编写，由 W. B. Saunders Company 出版，1991，第 78 章，第 861 页）的内容可知，仅仅过多氨基酸的存在而没有血糖升高只会轻度增加胰岛素分泌。在特定的可选实施方式中，估计或测量氨基酸浓度，并且当氨基酸浓度足够高时，控制器的胰岛素响应增加。

[0332] 在 NGT 个体中，血液中存在足够量的胃肠激素导致血液胰岛素发生预见性增加，这说明  $\beta$ -细胞由于个体预期的进餐而在血糖升高之前释放胰岛素。在特定的可选实施方式中，测量或估计胃肠激素的浓度，并且当浓度为足以表明预计进餐那么高时，调节控制器命令以将胰岛素引入体内，甚至在血糖水平发生变化之前。在其他可选的实施方式中，控制器使用其他激素的测量值或估计值调节胰岛素分泌速度。

[0333] 在 NGT 个体中，身体细胞在胰岛素水平显著较低的剧烈运动过程中摄取葡萄糖。在可选的实施方式中，诸如身体运动、血压、脉搏、呼吸速度等的生理参数用于检测身体的剧烈运动持续时间段并由此向控制器提供输入，所述控制器降低（或消除）输注进入身体的胰岛素的量以补偿葡萄糖浓度。

[0334] 传感器补偿和寿命结束检测

[0335] 在特定实施方式中，如图 31B 所示，传感器灵敏度 510 可随时间退化。在传感器灵敏度 510 改变时，传感器信号精确度降低。如果传感器灵敏度 510 显著改变，那么传感器必须重新校正或更换。可使用诊断信号来评估传感器信号精确度是否发生改变和 / 或可使用诊断信号调节信号或可使用诊断信号表示何时重新校正或更换传感器。当传感器灵敏度 510 降低时，使用传感器信号测量的葡萄糖水平 512 低估了实际血糖水平 514，并且测量的葡萄糖水平 512 和实际血糖水平 514 之间的测量误差 516 随时间越来越大，如图 31A 所示。传感器灵敏度 510 由于传感器电阻  $R_s$  的增加而降低，如图 31C 所示。传感器电阻  $R_s$  是工作电极 WRK 和对电极 CNT 之间的身体所提供的电阻，其显示为总和或在图 7 的电路图中显示为  $R_1$  和  $R_2$ 。传感器电阻  $R_s$  可通过测量模拟传感器信号  $I_{sig}$  和对电极电压  $V_{cnt}$  并随后计算电阻 ( $R_s = V_{cnt}/I_{sig}$ ) 而间接获得。

[0336] 当传感器电阻  $R_s$  增加时，响应给定的葡萄糖浓度的模拟传感器信号  $I_{sig}$  降低。在优选的实施方式中，模拟传感器信号  $I_{sig}$  的降低可通过识别自最近的校正起的传感器电阻  $R_s$  的变化量并随后使用校正算法 454 中的电阻变化调节模拟传感器信号值而得到补偿。通过校正算法 454 计算的补偿值用于增加传感器模拟信号值。当传感器电阻增加时，补偿值随时间增加。校正算法 454 包括至少一个随传感器电阻  $R_s$  的变化而改变的值。在特定实施方式中，在评估在最近校正起传感器电阻  $R_s$  发生了多大变化之前，低通滤波器用于传感器电阻  $R_s$  测量以降低高频噪声。

[0337] 在可选的实施方式中，传感器电阻  $R_s$  可使用不同的方程计算。例如，传感器电阻  $R_{s2}$  可计算为：

$$R_{s2} = (V_0 - V_{cnt}) / I_{sig}$$

[0338] 在特定实施方式中， $V_0$  是与  $V_{set}$  相同的电压。这种方法的优势在于其说明了电压

电平  $V_{set}$ , 该电压水平  $V_{set}$  可随不同的传感器而改变和 / 或随不同的监测器而改变, 和 / 或随模拟传感器信号的改变而改变。这除去了与  $V_{set}$  的改变有关的噪声和 / 或偏移, 并且可提供更加精确的传感器电阻说明。在其他特定实施方式中,  $V_0$  被设定为  $-0.535$  伏特, 其是  $V_{set}$  的常用电压。在进一步的实施方式中,  $V_0$  通过成对的  $V_{cnt}$  和  $I_{sig}$  测量值计算。使用最小二乘法或其他曲线拟合方法, 可从  $V_{cnt}$  和  $I_{sig}$  之间的关系衍生得到表示曲线 (通常是直线方程) 的数学公式。随后,  $V_0$  通过将曲线外推以在  $I_{sig}$  为 0 时找到  $V_{cnt}$  的值而获得。

[0339] 图 38A 至图 38H 显示了使用  $V_0$  计算传感器电阻和不使用  $V_0$  计算传感器电阻之间的比较。图 38G 显示的  $Rs_2$  的导数曲线更加清晰并且相对于图 38F 显示的  $Rs$  的导数曲线更加清楚地显示了传感器故障。因此, 传感器电阻  $Rs_2$  可代替上述传感器电阻  $Rs$  而使用或可与上述传感器电阻  $Rs$  联合使用。

[0340] 在优选的实施方式中, 传感器在传感器电阻  $Rs$  自最近校正起的变化超过阈值时被重新校正或更换, 或者传感器在传感器电阻的变化速度  $dRs/dt$  超过另一阈值时被重新校正或更换。在特定实施方式中, 传感器电阻的变化速度  $dRs/dt$  可与图 32 所示的两个阈值进行比较。如果  $dRs/dt$  超出“更换”阈值, 那么向用户发出更换传感器的警报。如果  $dRs/dt$  超出“重新校正”阈值, 那么向用户发出重新校正传感器的警报。

[0341] 在图 33A 至图 33C 所示的实例中, 模拟传感器信号  $I_{sig}$  在大约 0.3 天时显著降低, 如图 33A 所示。在仅给出模拟传感器信号  $I_{sig}$  的情况下, 用户会认为模拟传感器信号的降低是由于血糖的降低。但是, 实际上, 模拟传感器信号  $I_{sig}$  的降低是由于传感器灵敏度的突然改变而引起的。图 33A 所示的传感器电阻  $Rs$  在大约 0.3 天时随模拟传感器信号  $I_{sig}$  的降低而增加。图 33C 所示的传感器电阻的导数  $dRs/dt$  清楚地显示了大约 0.3 天时当模拟传感器信号  $I_{sig}$  降低时的尖峰信号 522。传感器电阻  $dRs/dt$  的改变中的尖峰信号 522 说明传感器异常而非实际血糖降低。如果  $dRs/dt$  上的阈值设置为  $\pm 4$ , 那么用户会在大约 0.3 天收到更换传感器的警报。如图 33A 所示, 传感器直至第 1.4 天也未更换。模拟传感器信号  $I_{sig}$  自大约第 0.3 天起低于真实葡萄糖水平, 直至大约第 1.4 天更换传感器。

[0342] 在特定实施方式中, 时间  $dt$  (在该时间范围内对传感器电阻  $Rs$  求导) 的量是自最近校正起的整个时间。在其他实施方式中, 取导数的时间  $dt$  的量是固定的, 例如, 最后一个小时, 90 分钟, 2 小时, 等等。

[0343] 在可选的实施方式中, 当传感器电阻  $Rs$  在预定时间窗上的积分 ( $\int Rs \, d/dt$ ) 超出预定电阻积分阈值时, 传感器被重新校正或更换。这种方式的优势在于其趋于过滤掉可从包括偶然的尖峰信号、突然的电压水平变化等等的信号中产生的潜在噪声。优选地, 基于在时间窗口过程中以设定速度 (例如, 1 分钟、5 分钟, 等等) 获得的  $Rs$  测量值, 在时间窗口 (例如 15 分钟等等) 上计算传感器电阻  $Rs$  的积分。在可选的实施方式中, 时间窗口可以更长或更短并且可使用不同的采样速度, 这基于噪声、系统响应、控制器使用的采样速度等等进行选择。在进一步的实施方式中, 时间窗口和采样速度可随时间发生改变, 例如, 当接近预计的传感器寿命终点时, 或者如公式所表明的传感器正在退化, 等等。

[0344] 如上所述, 可使用多个阈值。例如, 如果  $\int Rs \, d/dt$  超出“更换”阈值, 那么向用户发送更换传感器的警报。如果  $\int Rs \, d/dt$  超出“重新校正”阈值, 那么向用户发送重新校正传感器的警报。在进一步可选的实施方式中, 对电极电压  $V_{cnt}$  用于评估其他特征, 例如, 传

感器精确度、传感器生物污染、传感器功能、传感器电压运行范围、传感器连接,等等。

#### [0345] pH 控制器输入

[0346] 在可选的实施方式中,控制器使用组织间液 (ISF) 葡萄糖水平和围绕传感器的 ISF 的局部 pH 这两者的测量值以产生用于输注设备的命令。在特定的可选实施方式中,位于皮下组织中的多功能传感器 508 用于测量葡萄糖水平和 pH。放置在皮下组织中的带有三个电极的多功能传感器 508 的尖端如图 30 所示。工作电极 502 镀有铂黑并且涂覆有葡萄糖氧化酶 (GOX)。参比电极 506 涂覆有银-氯化银。并且对电极 504 涂覆有铱氧化物 (Ir Ox)。如优选的传感器实施方式所描述的,模拟传感器信号  $I_{sig}$  由于葡萄糖氧化酶 GOX 和 ISF 葡萄糖之间的反应而在工作电极 502 处产生。然而,在该可选的实施方式中,因为 ISF 中的葡萄糖与葡萄糖氧化酶 GOX 在工作电极上发生反应并且产生葡糖酸,因此,围绕传感器的 ISF 中的局部 pH 降低,这使对电极 504 上的铱氧化物的电势相对于参比电极 REF 发生了改变。这样,因为 pH 降低,所以对电极 504 上的电压增大。因此,随着葡萄糖浓度的提高,局部 pH 降低,这导致对电极电压增大。这样,葡萄糖浓度可基于对电极电压进行估算。葡萄糖浓度的对电极电压估计值可与模拟传感器信号  $I_{sig}$  中的葡萄糖水平的估计值进行比较。葡萄糖水平的两个估计值可通过加权平均合并或者一个估计值可简单地用作检查值以核实另一检测方法正在合适地发挥作用。例如,如果两个估计值之间的差值在一段时间内是 10% 并且随后该差值突然增加至 50%, 那么发出警报提示用户传感器可能需要更换或重新校正。

[0347] 在额外的可选实施方式中,传感器附近的 pH 水平可用于检测感染。通过跟踪 pH 随时间变化的趋势,pH 的显著变化可用于识别在传感器附近已发生的感染。警报用于通知用户更换传感器。

[0348] pH 传感器可用于其他实施方式中。当胰岛素无法帮助身体使用葡萄糖时,身体转而消耗脂肪提供能量。当身体从使用葡萄糖转换成几乎仅使用脂肪提供能量时,酮酸 (乙酰乙酸和  $\beta$ -羟基丁酸) 的浓度从大约 1mEq/升增加至 10mEq/升这么高。在特定的可选实施方式中,测量 pH 水平以检测体内酮酸的升高。在本发明的实施方式中,当 ISF pH 水平过低时向用户提供警报。

[0349] 酮酸浓度的升高的副作用在于钠被从身体的细胞外液中提取出来和酸结合,这样身体可排泄酸。这导致氢离子的量增多,这大大增加了酸中毒。严重的病例导致快速深呼吸,酸中毒呼吸,甚至死亡。在其他可选的实施方式中,离子选择性电极 (ISE) 用于检测钠浓度变化。特殊的膜用于包被 ISE,这样 ISE 仅仅检测钠浓度的变化。在特定的可选实施方式中,ISE 是加至葡萄糖传感器的第四个电极。在另一可选的实施方式中,三电极体系与银-氯化银参比电极 REF、Ir Ox 对电极 CNT 和钠离子选择性 (Na ISE) 工作电极 WRK 一同使用。

[0350] 当将可显著影响胰岛素递送的精确度的 pH 测量值、寿命终点测量值、激素测量值等等加至控制器输入中时,控制器的基础输入通常是葡萄糖测量值。葡萄糖测量值由传感器系统提供。并且,一旦控制器使用葡萄糖测量值产生命令,递送系统就执行所述命令。下文对传感器系统和递送系统的几个装置实施方式进行详细描述。

#### [0351] 传感器系统

[0352] 传感器系统提供由控制器使用的葡萄糖测量值。传感器系统包括传感器、支撑传

传感器的传感器支架（如果需要的话），遥测特征监测器发射器，以及在传感器和遥测特征监测器发射器之间传播电力和 / 或传感器信号的线缆（如果需要的话）。

[0353] 传感器和传感器支架

[0354] 在优选的实施方式中，葡萄糖传感器系统 10 包括薄膜电化学传感器，例如，名称为“METHOD OF FABRICATING THIN FILM SENSORS”的美国专利第 5, 391, 250 号中公开的类型、2000 年 2 月 10 日提交的名称为“IMPROVED ANALYTE SENSOR AND METHOD OF MAKING THE SAME”的美国专利申请第 09/502, 204 号中公开的类型，或者其他类型的薄膜传感器，例如，共同受让的美国专利第 5, 390, 671 号、第 5, 482, 473 号和第 5, 586, 553 号中描述的薄膜传感器，上述美国专利和专利申请通过引用并入本文。还参见美国专利第 5, 299, 571 号。

[0355] 葡萄糖传感器系统 10 还包括支撑传感器 26 的传感器支架 28，例如下述美国专利中所描述的传感器支架：名称为“TRANSCUTANEOUS SENSOR INSERTION SET”的美国专利第 5, 586, 553 号（还以 PCT 申请 W096/25088 公开）和名称为“INSERTION SET FOR A TRANSCUTANEOUS SENSOR”的美国专利第 5, 954, 643 号（还以 PCT 申请 W098/56293 公开），以及名称为“A SUBCUTANEOUS IMPLANTABLE SENSOR SET HAVING THE CAPABILITY TO REMOVE OR DELIVER FLUIDS TO AN INSERTION SITE”的美国专利第 5, 951, 521 号，这些美国专利通过引用并入本文。

[0356] 在优选的实施方式中，使用插入针 58 将传感器 26 插入穿过用户皮肤 46，并且一旦传感器被置于皮下组织 44 中，就取出插入针 58 并将其丢弃。如图 3C 和 3D 以及图 4 所示，插入针 58 具有在传感器插入皮肤 46 的过程中支撑传感器的锋利的尖端 59 和开放槽 60。对针 58 和传感器支架 28 的进一步描述在名称为“TRANSCUTANEOUS SENSOR INSERTION SET”的美国专利第 5, 586, 553 号（还以 PCT 申请 W0 96/25088 公开）和名称为“INSERTION SET FOR A TRANSCUTANEOUS SENSOR”的美国专利第 5, 954, 643 号（还以 PCT 申请 W0 98/5629 公开）中找到，上述美国专利通过引用并入本文。

[0357] 在优选的实施方式中，传感器 26 具有三个电极 42，如图 3D 和图 4 所示，三个电极 42 暴露于皮下组织 44 中的组织间液（ISF）。如图 7 所示，工作电极 WRK，参比电极 REF 和对电极 CNT 用于形成电路。当合适的电压施加于工作电极 WRK 和参比电极 REF 上时，ISF 在电极 42 之间提供阻抗（R1 和 R2）。模拟电流信号  $I_{sig}$  从工作电极 WRK 流过身体（R1 和 R2，其总和为  $R_s$ ）并流至对电极 CNT。优选地，工作电极 WRK 镀有铂黑并且涂覆有葡萄糖氧化酶，参比电极 REF 涂覆有银 - 氯化银并且对电极镀有铂黑。工作电极 WRK 上的电压通常接地，并且参比电极 REF 上的电压基本保持在设定电压  $V_{set}$ 。 $V_{set}$  为 300mV 至 700mV，优选地为 535mV。

[0358] 电极之间的电压差激励的最显著的反应是葡萄糖还原，因为其首先和 GOX 反应生成葡糖酸和过氧化氢（ $H_2O_2$ ）。随后， $H_2O_2$  在工作电极 WRK 的表面被还原成水（ $H_2O$ ）和（ $O^-$ ）。 $O^-$  吸引传感器电子元件中的正电荷，由此排斥电子并产生电流。这导致模拟电流信号  $I_{sig}$  与接触传感器电极 42 的 ISF 中的葡萄糖浓度成比例。模拟电流信号  $I_{sig}$  从工作电极 WRK 中流出，流至对电极 CNT，通常流过滤器并流回至 op-amp66 的低轨道。Op-amp66 的输入是设定电压  $V_{set}$ 。当  $I_{sig}$  随葡萄糖浓度的变化而发生变化时，op-amp66 的输出调节对电极 CNT 上的对电压  $V_{cnt}$ 。工作电极 WRK 上的电压通常接地，参比电极 REF 上的电压通常等于  $V_{set}$ ，并且对电极 CNT 上的电压  $V_{cnt}$  根据需要发生改变。

[0359] 在可选的实施方式中,将多于一个传感器用于测量血糖。在特定的实施方式中,使用冗余传感器。由遥测特征监测器发射器电子设备通知用户传感器何时故障。指示器还可告知用户哪个传感器仍然工作和 / 或还在工作的传感器的数量。在其他特定实施方式中,传感器信号通过平均化或其他方式合并。如果传感器信号之间的差异超过阈值,那么警告用户重新校正或更换至少一个传感器。在其他可选的实施方式中,使用多于一个葡萄糖传感器,并且葡萄糖传感器不是相同的设计。例如,内部葡萄糖传感器和外部葡萄糖传感器可用于同时测量血糖。

[0360] 在可选的实施方式中,可使用其他连续血糖传感器和传感器支架。在特定的可选实施方式中,传感器系统是微针分析物采样设备或内部葡萄糖传感器和 / 或使用荧光的葡萄糖传感器,所述微针分析物采样设备例如在 1999 年 12 月 13 日提交的名称为“INSERTION SET WITH MICROPIERCING MEMBERS AND METHODS OF USING THE SAME”的美国专利申请第 09/460,121 号中描述(该美国专利申请通过引用并入本文)的微针分析物采样设备,所述内部葡萄糖传感器例如在美国专利第 5,497,772 号、第 5,660,163 号、第 5,791,344 号和第 5,569,186 号中描述的内部葡萄糖传感器,所述使用荧光的葡萄糖传感器例如在美国专利第 6,011,984 号中描述,上述美国专利通过引用并入本文。在其他可选的实施方式中,传感器系统使用其他检测技术,例如,PCT 公开 WO 99/29230 中所描述的检测技术,光束,导电性,喷气采样,微透析,微穿孔,超声波采样,反向离子渗透,等等。在其他可选的实施方式中,只有工作电极 WRK 位于皮下组织中并接触 ISF,而对电极 CNT 和参比电极 REF 位于体外并接触皮肤。在特定实施方式中,如图 34A 所示,对电极 CNT 和参比电极 REF 位于监测器外壳 518 的表面上并且固定于皮肤,作为遥测特征监测器的一部分。在其他特定实施方式中,对电极 CNT 和参比电极 REF 使用其他设备固定于皮肤,所示其他设备例如,用线缠绕电极并将电极绑在皮肤上,将电极合并接触皮肤的手表的底面上,等等。在更多可选的实施方式中,多于一个工作电极 WRK 被放置于皮下组织中,作为冗余。在额外的可选实施方式中,不使用对电极,参比电极 REF 位于身体外部接触皮肤,并且一个或多于一个工作电极 WRK 位于 ISF 中。通过将参比电极 REF 设置于监测器外壳 520 上来实施的该实施方式的一个实例在图 34B 中显示。在其他实施方式中,从个体的身体中获取 ISF 并使其流过未植入体内的传感器外部

#### [0361] 传感器线缆

[0362] 在优选的实施方式中,传感器线缆 32 的类型是 1999 年 2 月 25 日提交的名称为“TEST PLUG AND CABLE FOR A GLUCOSE MONITOR”的美国专利申请第 60/121,656 号中描述的类型,该美国专利申请通过引用并入本文。在其他实施方式中,可使用其他线缆,例如,用于传播 nA 电流的屏蔽的低噪声线缆,光纤线缆,等等。在可选的实施方式中,可使用短线缆或可将传感器直接连接至设备而无需使用线缆。

#### [0363] 遥测特征监测器发送器

[0364] 在优选的实施方式中,遥测特征监测器发射器 30 的类型是 1999 年 12 月 17 日提交的名称为“TELEMETERED CHARACTERISTIC MONITOR SYSTEM AND METHOD OF USING THE SAME”的美国专利申请第 09/465,715 号(还以名称为“TELEMETERED CHARACTERISTIC MONITOR SYSTEM”的 PCT 申请 WO 00/19887 公开)中描述的类型(该美国专利申请通过引用并入本文),并且,如图 3A 和图 3B 所示,遥测特征监测器发射器 30 与传感器支架 28 连

接。

[0365] 在可选的实施方式中,如图 8A 所示,传感器线缆 32 直接连接至输注设备外壳,这消除了对遥测特征监测器发射器 30 的需要。输注设备包含电源和运行传感器 26 并存储传感器信号值的电子元件。

[0366] 在其他可选的实施方式中,遥测特征监测器发射器包括接收更新或额外的传感器数据请求或接收表明信息已被正确地接收的确认信息(手动信号)的接收器。具体而言,如果遥测特征监测器发射器没有接收到来自输注设备的确认信号,那么它再次发送信息。在特定的可选实施方式中,输注设备在周期性的基础上预先接收血糖值或其他信息。如果预期的信息在请求时没有提供,那么输注设备发送“唤醒”信号至遥测特征监测器发射器以使其再次发送信息。

[0367] 胰岛素递送系统

[0368] 输注设备

[0369] 一旦接收到传感器信号 16 并通过控制器 12 处理传感器信号,就会产生运行输注设备 34 的命令 22。在优选的实施方式中,使用外部型半自动药物输注设备,例如,在美国专利第 4,562,751 号、第 4,678,408 号、第 4,685,903 号中所描述的,以及在 1999 年 6 月 17 日提交的名称为“EXTERNAL INFUSION DEVICE WITH REMOTE PROGRAMMING, BOLUS ESTIMATOR AND/OR VIBRATION CAPABILITIES”的美国专利申请第 09/334,858 号(还以 PCT 申请 WO 00/10628 公开)中所描述的,上述美国专利和美国专利申请通过引用并入本文。在可选的实施方式中,使用自动输注设备,例如通常在美国专利第 4,373,527 号和第 4,573,994 号中所描述的,该美国专利通过引用并入本文。

[0370] 胰岛素

[0371] 在优选的实施方式中,输注设备储液室 50 容纳待输注进入身体 20 的 HUMALOG® lispro 胰岛素。可选地,可使用其他形式的胰岛素,例如, HUMALIN®、人胰岛素、牛胰岛素、猪胰岛素、类似物或其他胰岛素(例如,名称为“METHOD AND COMPOSITIONS FOR THE DELIVERY OF MONOMERIC PROTEINS”的美国专利第 5,807,315 号中描述的胰岛素类型和 2000 年 1 月 24 日提交的名称为“MIXED BUFFER SYSTEM FOR STABILIZING POLYPEPTIDE FORMULATIONS”的美国专利申请第 60/177,897 号中描述的胰岛素类型,上述美国专利和专利申请通过引用并入本文),等等。在进一步可选的实施方式中,其他成分被加至胰岛素中,所述其他成分例如,1999 年 6 月 25 日提交的名称为“MULTIPLE AGENT DIABETES THERAPY”的美国专利申请第 09/334,676 号中描述的多肽,小分子胰岛素模拟物质(例如 2000 年 5 月 8 日提交的名称为“DEVICE AND METHOD FOR INFUSION OF SMALL MOLECULE INSULIN MIMETIC MATERIALS”的美国专利申请第 09/566,877 号中所描述的),等等(上述美国专利申请通过引用并入本文)。

[0372] 输注管

[0373] 在优选的实施方式中,输注管 36 用于将胰岛素 24 从输注设备 34 运送至输注组件 38。在可选的实施方式中,输注管将胰岛素 24 从输注设备 34 直接运送至身体 20。在进一步可选的实施方式中,不需要输注管,例如,如果输注设备直接连接至皮肤,那么胰岛素从输注设备通过导管或针直接流进身体。在其他可选的实施方式中,输注设备在身体内部并且输注管可以用于运送胰岛素远离输注设备的位置或者可不用于运送胰岛素远离输注设



备的位置。

#### [0374] 输注组件

[0375] 在优选的实施方式中,输注组件 358 的类型是名称为“SOFT CANNULA SUBCUTANEOUS INJECTION SET”的美国专利第 4,755,173 号所描述的类型,该美国专利通过引用并入本文。在可选的实施方式中,使用其他输注组件,例如美国专利第 4,373,527 号和第 4,573,994 号中描述的输注组件,该美国专利通过引用并入本文。在可选的实施方式中,可使用其他输注组件,例如,来自 Disetronic 的 Rapid 组件,来自 MiniMed 的 Silhouette,等等。在进一步可选的实施方式中,不需要输注组件,例如,如果输注设备室内部输注设备或者如果输注设备直接连接至皮肤。

#### [0376] 带有辅助设备的配置

[0377] 在进一步可选的实施方式中,前置滤波器,滤波器,校正仪和 / 或控制器 12 位于辅助设备中,该辅助设备与遥测特征监测器发射器 30 和输注设备 34 通信。辅助设备的实例包括 2000 年 1 月 20 日提交的名称为“HANDHELD PERSONAL DATA ASSISTANT(PDA)WITH A MEDICAL DEVICE AND METHOD OF USING THE SAME”的美国专利申请第 09/487,423 号(通过引用并入本文)中所描述的个人掌上数字助理,电脑,可连接至遥测特征监测器发射器 30 的模块,可连接至输注设备 34 的模块,诸如 1999 年 6 月 17 日提交的名称为“EXTERNAL INFUSION DEVICE WITH REMOTE PROGRAMMING,BOLUS ESTIMATOR AND/OR VIBRATION CAPABILITIES”的美国专利申请第 09/334,858 号(通过引用并入本文)(还以 PCT 申请 WO 00/10628 公开)所描述的 RF 编程仪,等等。在特定的实施方式中,辅助设备包括后置校正滤波器、显示器、记录仪和 / 或血糖仪。在进一步可选的实施方式中,辅助设备包括使用户添加或修改待传输至输注设备 34 和 / 或遥测特征监测器发射器 30 的信息的方法,例如,按钮、键盘、触屏,等等。

[0378] 在特定的可选实施方式中,辅助设备是与分析物监测器和 RF 编程仪联合的电脑。分析物监测器接收来自遥测特征监测器发射器 30 的 RF 信号,存储信号并在需要时将它们下载至电脑。RF 编程仪将控制信号发送至输注设备 34 以重新编程胰岛素输注的速度。分析物监测器和 RF 编程仪均放置于分开的通信站中。通信站包括 IR 发射器和 IR 接收器以与分析物监测器和 RF 编程仪通信。传感器信号值通过遥测特征监测器发射器 30 发射至位于通信站中一个中的分析物监测器。随后传感器信号值通过第一通信站中的 IR 接收器连通至电脑。电脑通过一个或多个滤波器、校正器和控制器处理传感器信号值以产生命令 22。命令被发送至第二通信站并由通信站中的 IR 发射器发送至 RF 编程仪。最后,RF 编程仪发射命令 22 至输注设备 34。通信站、分析物监测器和输注设备 34 可以是 1999 年 9 月 29 日提交的名称为“COMMUNICATION STATION FOR INTERFACING WITH AN INFUSION PUMP, ANALYTE MONITOR, ANALYTE METER OR THE LIKE”的美国专利申请第 09/409,014 号(还以 PCT 申请 WO 00/18449 公开)所描述的类型,该美国专利申请通过引用并入本文。可选地,RF 编程仪可被忽略并且输注设备可放置于通信站中或者输注设备可接收命令,无需使用 RF 编程仪和 / 或通信站。

#### [0379] 过夜闭环系统

[0380] 本文描述的类型闭环胰岛素递送系统可利用多种控制算法以调节以安全且周期性的方法递送胰岛素至患者身体。闭环胰岛素输注系统的过夜运行应当以自动方式非常

仔细地控制,所述自动方式不需要依赖于患者、用户或护理人员的相互作用。就这点而言,多种防护措施可与系统一同实施。这些防护措施意在提供可用的传感器葡萄糖读数,评估传感器读数的准确性并且基于可能的传感器过度读数情况而限制胰岛素递送。这些防护措施可警告用户并使患者采取合适的行动。因此,这些防护措施可减轻过夜闭环控制的潜在风险。

[0381] 系统使用的控制算法可被认为是防护措施中的一种类型,因为其模仿抑制胰岛素分泌的胰岛素的作用。该系统还可实施传感器性能防护。例如,闭环启动算法通过计算最近的校正因子确定系统是否能够进入闭环模式。启动算法检查最近校正因子和先前校正因子之间的时间,并且确定读数之间的相对传感器误差。作为传感器防护措施的另一实例,系统可在闭环模式期间使用模式管理器。所述模式管理器通过比较实时模式预测的传感器葡萄糖值与实际传感器葡萄糖值来检查传感器葡萄糖读数足以在过夜闭环模式中使用。如果模式预测的葡萄糖值与实际值显著不同,那么系统触发表示传感器故障的不安全警报。该不安全警报可响应多种传感器问题而产生,例如,传感器漂移,传感器移位,传感器受压,等等。

[0382] 系统还可实施目标葡萄糖水平防护。就这点而言,可配置启动算法以通过逐渐调节闭环模式中的目标葡萄糖水平提供开环模式和闭环模式之间的平滑转换。调节后的目标葡萄糖被闭环控制算法使用直至调节后的目标葡萄糖汇聚成特定的设定值。这时,所述设定值可用于将来闭环模式过程中的剂量计算。

[0383] 系统还可使用至少一个胰岛素极限作为胰岛素递送和传感器性能防护。在这种情况下,胰岛素极限限制了任何时间递送至患者的最大胰岛素量,从而避免闭环控制系统由于潜在的传感器故障而过量递送胰岛素。在实际操作中,胰岛素极限是对每个患者专用的值并且其基于患者在禁食时间段递送的胰岛素,空腹血糖和胰岛素灵敏度计算。

[0384] 系统还可使用一个或多个胰岛素递送防护。例如,胰岛素递送超时连续监控(在闭环运行过程中)患者是否在胰岛素极限条件下接收胰岛素持续延长的时间段,如果是的话,那么触发不安全警报。该防护还监控系统是否没有递送胰岛素持续延长的时间段,如果是的话,触发不安全警报。校正推注是另一胰岛素递送防护。该系统计算在闭环模式运行条件下如果患者高于指定的血糖阈值,减轻高血糖症的胰岛素推注剂量。测定可通过要求闭环模式启动时的血糖仪读数来实现。校正推注基于患者的胰岛素灵敏度、板上胰岛素量和目标葡萄糖来计算。胰岛素板上(IOB)补偿也是另一胰岛素递送防护。IOB补偿基于给予的人工推注估算胰岛素板上量,这样系统可有效估计IOB。就这点而言,人工推注可从由PID-IFB控制算法计算的胰岛素剂量中减去。

[0385] 系统还可实施一个或多个通信防护。例如,“未接收的传感器传输”功能连续监控控制器收到的数据。对于在共计不到运行时间的15分钟遗漏的数据包而言,系统维持闭环模式。然而,在这个时间段内,系统基于最后有效传感器葡萄糖值使用闭环控制算法继续计算胰岛素剂量。对于共计15分钟至60分钟遗漏的数据包而言,防护可转换成预先编程安全基础速度,定义为患者夜间基础速度的一半。如果控制器开始接收安全基础速度时间范围内的数据包,系统再次转换成闭环模式。对于总计超过60分钟所遗漏的数据包而言,系统会转换成开环模式,其中,系统递送预先编程的基础速度(其可由护理人员设定)。

[0386] 示例性的闭环算法、方法学和技术可基于本发明公开的内容的在前部分提供的

PID 控制算法的类型在下文中更加详细的描述。在一些实施方式中,闭环控制算法利用 PID 胰岛素反馈 (PID-IFB) 控制算法。更加具体而言, PID-IFB 控制算法与代表额外的防护的其他算法, 程序和控制一同运行, 所述额外的防护可在过夜使用的时间段内 (和 / 或在其他使用时间段内) 应用。这些额外的防护可包括但不限于: 使用“胰岛素极限”参数; 基于葡萄糖传感器校正的闭环启动电路; 胰岛素板上 (IOB) 补偿算法; 监控未接收的传输; 以及监控传感器葡萄糖相对于预计的传感器葡萄糖的变化。

[0387] 在实际操作中, 应当确定胰岛素极限参数的最佳的或理想设定值。就这点而言, 胰岛素极限参数用作每个患者的控制器逻辑的输入, 并且其具有胰岛素递送速度上限, 作为额外的安全特征以防止由于潜在的传感器误差由控制器过量递送胰岛素。在一些实施方式中, 胰岛素极限参数由在指定禁食期间递送至患者的胰岛素的量、患者的空腹血糖值和患者的胰岛素灵敏度计算。

[0388] 参见图 1, 闭环系统通常包括葡萄糖传感器系统 10, 控制器 12 和胰岛素递送系统 14。虽然图 1 描述了这些作为单独的框的基础元件, 但是系统实施方式可将图示的框中的两个或多于两个合并为单个物理元件。例如, 闭环系统的研究检测配置可包括传统的患者佩戴的输注泵 (对应于胰岛素递送系统 14), 常规连续葡萄糖传感器 / 发射器组件 (对应于葡萄糖传感器系统 10), 以及带有安装于其上的合适的写入软件应用的移动计算设备 (对应于控制器 12)。移动计算设备可以是例如: 智能电话、平板电脑、上网本电脑、数字媒体播放器、手持视频游戏设备, 等等。应当理解的是, 理想的闭环控制功能可通过一种或多于一种设计为在移动计算设备上运行的计算机可执行的程序或应用的方式来实施。研究测试配置还可包括翻译设备, 其用作移动计算设备 (其可使用标准无限数据通信技术, 例如, Wi-Fi 或蓝牙数据通信协议) 和葡萄糖传感器系统 10 (其可使用专有数据通信协议, 其通常不与移动计算设备兼容) 之间的数据通信接口。

[0389] 在其他实施方式中, 葡萄糖传感器系统 10 的功能可整合至胰岛素递送系统 14 中, 可能作为与胰岛素递送系统 14 的外壳连接的可互换的可丢弃模块。在其他实施方式中, 控制器 12 的功能可并入胰岛素递送系统 14 中, 这样, 患者无需携带独立的且不同的控制器设备。实际上, 控制器 12 使用的控制软件可移植安装在胰岛素输注泵、泵监测器设备等等中, 从而在那些设备中实施控制器 12 的功能, 如果这是理想的话。在进一步的实施方式中, 单个硬件设备平台可合适地设计为调节胰岛素递送系统 14、葡萄糖传感器系统 10 和控制器 12 的功能。这些实施方式和其他可能的实施方式是本发明公开的内容所考虑到的, 并且闭环系统的特定配置和设置方式无意限定或者限制本文所述的闭环控制技术的范围或应用。

[0390] 虽然图 1 中没有显示, 但是闭环系统可包括常规血糖仪 (例如, 指尖刺穿设备) 或可与常规血糖仪 (例如, 指尖刺穿设备) 一同运行, 所述常规血糖仪向控制器 12 和 / 或胰岛素递送系统 14 提供测量的 BG 值, 这样, 可校正葡萄糖传感器系统 10。在一些实施方式中, 计算的 BG 值被发送至胰岛素递送系统 14, 其进而向控制器 12 发送 BG 值, 传感器校正因子和校正时间。控制器 12 可处理并分析接收到的信息, 以确定系统是否进入闭环运行模式。就这点而言, 控制器 12 可在使系统进入闭环模式之前进行检查以确保葡萄糖传感器系统 10 的校正在可接受的范围内。

[0391] 在进入闭环模式之后, 胰岛素递送系统 14 根据需要以预定的方案 (例如, 以五分钟的间隔) 向控制器 12 发送传感器葡萄糖 (SG) 值, 传感器  $I_{sig}$  值, 校正因子, “胰岛素递

送的”值,以及其他数据。控制器 12 基于闭环算法确定胰岛素剂量以将患者维持在目标葡萄糖设定值条件下,并且向胰岛素递送系统 14 传送合适的控制数据和指令。胰岛素递送系统 14 负责向患者递送控制器 12 指定的胰岛素剂量。

[0392] 图 49 是举例说明闭环系统控制器 900 的示例性的实施方式的处理模块和算法的框图,图 50 是举例说明可至少部分由控制器 900 执行的控制胰岛素递送系统 14 的控制过程 1000 的示例性的实施方式的流程图。图 1 所示的控制器 12 根据图 49 所示的进行配置。图 49 图示说明了控制器 900 的一些输入和输出,其中,平行四边形表示输入,椭圆形表示输出,矩形表示控制器 900 的各种不同的功能模块。在该描述中,“功能性模块”可以是任何过程、技术、方法、算法、计算机可执行的程序逻辑,等等。就这点而言,控制器 900 可以由任何下述电子设备来实现,所述电子设备具有带有至少一个处理器设备的处理器结构以及和所述处理器结构协同联合的至少一个存储器元件。所述处理器结构被适当地配置成执行存储在至少一个存储器元件中的处理器可执行的指令,这样控制器 900 可执行各种不同的本文详细描述的控制操作和方法。虽然图 49 方便地描述了多个分开的功能模块,但是应当理解的是,控制器 900 的整体功能和配置可可选地布置并且本文描述的功能、操作和任务可根据需要由模块中的一个或多个来执行。

[0393] 实现控制器 900 的主机电子设备可作为用于胰岛素输注设备的监测器设备,其中,所述监测器设备和胰岛素输注设备是两个物理上分离的硬件设备。在该系统的另一实施方式中,实现控制器 900 的主机电子设备可作为便携无线设备,其中,所述便携无线设备和胰岛素输注设备是两个物理上分离的硬件设备。在这种情况下,便携无线设备可以是但不限于:移动电话设备、平板电脑设备、笔记本电脑设备、便携视频游戏设备、数字媒体播放器设备、便携医疗设备,等等。在其他系统实施方式中,主机电子设备和胰岛素输注设备在物理和功能上可整合成单个硬件设备。在这些实施方式中,胰岛素输注设备可包括本文所述的控制器 900 的功能。

[0394] 控制器 900 的一些实施方式包括多个协同功能模块,其设计并配置为确定在过夜闭环运行模式过程中将患者维持在目标葡萄糖设定值条件下的待递送的胰岛素剂量。就这点而言,控制器 900 的示例性的实施方式可包括下列功能模块,但不限于此:闭环启动模块 902、启动模块 904、比例积分导数胰岛素反馈 (PID-IFB) 控制模块 906、胰岛素限制模块 908、板上胰岛素 (IOB) 补偿模块 910、胰岛素递送超时模块 912、模式管理器模块 914 和遗漏传送模块 916。

[0395] 参见图 50,控制过程 1000 可在想要输入闭环运行模式时的任何时间开始。因此,控制过程 1000 可响应用户启动命令而开始,自动响应通常表示闭环运行(例如睡眠)的运行情况检测而自动开始,等等。控制过程 1000 的一些实施方式可由确认系统是否被允许进入闭环运行模式的一个或多个系统检查(任务 1002)开始。该特定实例使用传感器校正检查,随后允许系统进行闭环模式。参见图 49,闭环启动模块 902 可被包括在任务 1002 中。

[0396] 在一些实施方式中,闭环启动模块 902 可考虑到防止闭环启动的一些传感器性能标准。这些标准可包括但不限于:(1) 启动过程中校正何时不稳定;(2) 传感器灵敏度何时发生显著变化;(3) 传感器何时被潜在无效的计量仪读数校正,从而使传感器灵敏度发生显著变化;(4) 可导致在指定时间段间隔的多个最近校正(例如,两个最近校正)中的传感

器和计量仪之间的错配的任何其他情况。

[0397] 闭环启动模块 902 的示例性的实施方式接收至少下列项目作为输入：计量仪（测量的）BG 值 920，至少一个传感器校正因子 922（即，校正测量值，校正数据，等等），传感器 Isig 值 924，以及表示与 BG 值 920 和传感器校正因子 922 有关的校正时间的时间戳数据 926。这些输入数据中的一些或所有这些输入数据可由闭环系统中的胰岛素递送系统 14（参见图 1）、转换器设备、监测器设备或任何设备直接提供或间接提供。该描述假设每个测量的 BG 值 920 产生新的传感器校正因子 922 和新的时间戳数据 926，其中，传感器校正因子 922 与用于监测患者的葡萄糖传感器系统 10（参见图 1）的校正相关联。具体而言，传感器校正因子可基于计量仪 BG 值 920 和对应的传感器 Isig 值 924。

[0398] 闭环启动模块 902 分析输入数据（当前值和历史值）以确定是否允许系统进入闭环模式。例如，闭环启动模块 902 可检查两个连续校正时间戳值之间的间隔；比较最近和先前校正因子值，等等。闭环启动模块 902 的“输出”对应于系统的两个允许模式。更加具体而言，闭环启动模块 902 控制系统保持在开环模式 928 中运行还是在闭环模式 930 中启动。

[0399] 参见图 50，如果闭环模式不被允许（查询任务 1004 的“否”分支），那么控制过程 1000 运行系统，以使所述系统保持在开环模式（任务 1006）。另一方面，如果闭环模式被允许（查询任务 1004 的“是”分支），那么控制过程 1000 可启动并以合适的方式（任务 1008）开启闭环模式。参见图 49，校正推注 932 可在闭环模式开始时被计算并递送（如果需要的话）以减轻高血糖症。如果测量的计量仪读数大于阈值，那么，该校正推注 932 用作额外的防护措施以达到目标血糖水平。如果控制过程 1000 确定需要校正推注，那么在闭环模式开始时通过胰岛素递送系统产生可执行的合适的胰岛素给药指令。

[0400] 参见图 49，响应系统可进入闭环运行模式的确定，可调用开始模块 904。一旦系统处于闭环模式，那么控制器重新得到可如下文更加详细描述的那样被处理和使用的历史数据。在一些实施方式中，例如，控制器获得最近 24 小时的数据（来自胰岛素递送系统，来自监测器，等等）。此后，控制器重新获得数据包，每个采样时间段获得传感器葡萄糖（SG）值，传感器 Isig 值，传感器校正因子，与递送的胰岛素的量相关的信息，与递送的人工推注有关的信息以及传感器校正因子，但不限于此。如下文详细解释的，重新获得信息可用于各种不同的防护措施中，并且用于确定最终胰岛素剂量。

[0401] 开始模块 904 接收作为输入的传感器葡萄糖（SG）值 940，并且开始模块 904 的功能可响应闭环模式 930 的开始而被启动（该触发机制由图 49 中的虚线箭头 942 表示）。SG 值 940 可通过葡萄糖传感器系统 10 直接提供或者通过胰岛素递送系统 14、转换器设备或闭环系统中的任何设备（参见图 1）间接提供。该描述假设在 SG 值 940 变得可用时，SG 值 940 以持续的方式由开始模块 904 接收。开始模块 904 还可使用目标葡萄糖设定值 944，其可由控制器 900 在内部保持、产生和 / 或提供。对于本文所述的实施而言，目标葡萄糖设定值 944 代表用户可具体指定的固定（恒定）值（图 49 的虚线描述了目标葡萄糖设定值 944 以表示所述值是用户指定的参数，而非系统接收的功能模块或数据）。

[0402] 在一些实施方式中，开始模块 904 计算最终目标葡萄糖值 946，其用作 PID-IFB 控制模块 906 的输入。最终目标葡萄糖值 946 使系统在开环模式和闭环模式之间能够更加平滑的转换（通过逐渐调整最终目标葡萄糖值 946）。开始模块 904 可使用目标葡萄糖设定值 944 计算最终目标葡萄糖值 946。就这点而言，开始模块 904 将最终目标葡萄糖值 946 提高

至与闭环模式开始时的传感器葡萄糖值相同的水平,条件是传感器葡萄糖高于某一阈值。随着时间推移,最终目标葡萄糖值 946 逐渐降低回至目标葡萄糖设定值 944(通常在大约两个小时内)。参见图 50,控制过程 1000 至少部分基于最终目标葡萄糖值(任务 1012)计算最终目标葡萄糖值(任务 1010)并且通过计算未补偿的胰岛素输注速度 PIDRate(n) 而继续进行。对于这个实例而言,任务 1010 过程可涉及开始模块 904 并且任务 1012 过程可涉及 PID-IFB 控制模块 906。

[0403] 作为额外的防护措施,胰岛素限制模块 908 与 PID-IFB 控制模块 906 协同以提供胰岛素上限,该胰岛素上限基于指定的禁食时间段的患者的胰岛素摄入量,患者的空腹血糖和患者的胰岛素灵敏度计算。该胰岛素限制给胰岛素递送速度赋予上限以避免由于潜在传感器误差系统过量递送胰岛素。

[0404] 参见图 1 至图 48,PID-IFB 控制模块 906 可配置成执行上文详细描述的控制过程。在一些实施方式中,PID-IFB 控制模块 906 接收至少下列项目作为输入:SG 值 940(其可用于计算表示 SG 值变化速度的变化速度值),当前传感器 Isig 值 950,当前传感器校正因子 952,以及递送的胰岛素量 954。如图 49 所示,PID-IFB 控制模块 906 可接收胰岛素限制模块 908 计算的用户的胰岛素限制值 959(例如,最大胰岛素输注速度)。PID-IFB 控制模块 906 的输入可由胰岛素递送系统 14,葡萄糖传感器系统 10,转换器设备,监测器设备和/或闭环系统中的任何设备直接或间接地提供(参见图 1)。PID-IFB 控制模块 906 被合适地配置成基于当前和历史 SG 值 940,SG 变化速度,传感器 Isig 值 950,传感器校正因子 952,最终目标葡萄糖值 946 和递送的胰岛素 954 计算胰岛素输注速度,从而实现正常血糖。这些值(以及可能的其他值)在变得可用时,可以连续方式被 PID-IFB 控制模块 906 接收,例如,以五分钟的间隔或根据任何理想的时间表。

[0405] 递送的胰岛素 954 是表示已通过胰岛素递送系统被递送至患者的胰岛素的量的参数或值。因此,递送的胰岛素 954 可表示一段时间段内的递送的最近推注量(通常是若干单位)。在一些实施方式中,递送的胰岛素 954 对应于在最近采样时间递送的胰岛素量,所述最近采样时间可以是,但不限于:1 分钟,5 分钟,三十秒或任何指定的采样时间。递送的胰岛素 954 还可表示在过去(例如,最近 N 个小时)的指定时间段中作为基础或推注的由递送系统递送的胰岛素的量或在最近采样时间段中由系统递送的胰岛素的量。在实际操作中,PID-IFB 控制模块 906(和 IOB 补偿模块 910)可根据需要被“初始化”以收集和保存递送的胰岛素 954 的历史值。此后,递送的胰岛素 954 可简单地表示在最近采样时间段中由系统给予的胰岛素的量(如果由推注通道或基础通道给予的话)。

[0406] 如上所述,PID-IFB 控制模块 906 可使用胰岛素上限 959,其是患者特异性参数。在一些实施方式中,胰岛素上限 959 可由用户、护理人员等等输入。可选地,胰岛素限制模块 908 可负责计算或者管理胰岛素上限 959(如果这是期望的话)。胰岛素上限 959 给胰岛素递送速度赋予上限,作为额外的安全特征,以避免由于潜在的传感器误差而使控制器 900 过量递送胰岛素。因此,如果 PID-IFB 控制模块 906 推荐比胰岛素限制 959 更高的剂量,胰岛素限制 959 被用于将递送的胰岛素限制至胰岛素限制值。此外,胰岛素限制 959 的实施可“冻结”PID 的积分分量至先前值以避免积分饱和,所述积分饱和可导致对葡萄糖误差进行连续积分直至其达到最大值。在一些实施方式中,胰岛素上限 959 具有设定为患者基础速度五倍的故障值。因此,如果达到最大值,那么 PID-IFB 控制算法可在计算胰岛素剂量方

面相当积极 (aggressive)。因此,为了最小化积分饱和,将胰岛素限制 959 反馈至 PID-IFB 控制模块 906 (如图 49 所描述的),用于下一胰岛素剂量计算。

[0407] PID-IFB 控制模块 906 如先前所描述的运行以计算当前胰岛素剂量 958 作为输出值 (当前胰岛素剂量 958 在本文中也称为未补偿的胰岛素输注速度 PIDRate(n))。在实际操作中,当前胰岛素剂量 958 通常表达为输注速度 (单位 / 小时)。在这样描述的情况下,当前胰岛素剂量 958 可表示闭环输注速度,该速度已由胰岛素限制模块 908 限定,并且该速度可被 IOB 补偿模块 910 进一步调节或补偿。因此,胰岛素限制模块 908 的输出 (胰岛素上限 959) 表示待由 PID-IFB 控制模块 906 提供的潜在的限制胰岛素剂量,如果不赋予限制的话,胰岛素限制 959 对 PID-IFB 控制模块 906 的输出不产生作用,或者当前胰岛素剂量 958 与胰岛素上限 959 相同。再次参见图 50,控制过程 1000 可至少部分基于未补偿的胰岛素输注速度 (任务 1014) 计算调节后的胰岛素输注速度 AdjustedRate(n) 补偿患者“板上”胰岛素。对于该实例而言,任务 1014 过程可包括 IOB 补偿模块 910。

[0408] IOB 补偿模块 910 接收至少下列项目作为输入:当前胰岛素剂量 958,关于递送的人工推注 960 的信息。所述递送的人工推注 960 可由胰岛素递送系统 14,转换器设备,监测器设备和 / 或闭环系统中的任何设备 (参见图 1) 直接或间接地提供。该描述假设在递送的人工推注 960 变得可用时,以连续的方式由 IOB 补偿模块 910 接收接收该递送的人工推注 960,例如在五分钟的间隔内或根据任何期望的时间表。IOB 补偿模块 910 被适当地配置成基于递送的人工推注剂量,在闭环运行之前或过程中估算板上胰岛素,从而补偿最终输注速度以帮助避免控制器 900 过量递送胰岛素。因此,IOB 补偿模块 910 的输出可以是表达为最终输注速度 (单位 / 小时) 的最终胰岛素剂量 962。最终胰岛素剂量 962 在本文中还被称为调节的胰岛素输注速度 AdjustedRate(n)。

[0409] 参见图 50,控制过程 1000 使用调节的胰岛素输注速度 AdjustedRate(n) 以控制胰岛素输注设备,进而控制过程 1000 调节胰岛素向用户身体的递送 (任务 1016)。在一些实施方式中,调节的胰岛素输注速度以合适的方式与胰岛素输注设备通信 (例如无线数据通信)。控制过程 1000 可以迭代的方式或者连续的方式如上所述的进行以监测用户的情况并根据需要递送胰岛素,而无需用户参与。也就是说,如果控制过程 1000 确定了闭环运行模式应当被终止 (查询任务 1018 的“是”分支),那么控制过程 1000 使系统转换回至开环模式 (任务 1020)。闭环模式可响应用户启动的命令终止,自动响应通常代表开环运行的运行情况检测而自动终止,等等。

[0410] 如果查询任务 1018 确定了闭环模式应当继续 (查询任务 1018 的“否”分支),那么控制过程 1000 可检查是否是执行控制程序中的另一循环的时间。换言之,控制过程 1000 可检查下一采样时间 (查询任务 1022)。如果到了进行下一循环的时间,那么控制过程 1000 可回到任务 1010 并且重复带有下一组数据值的计算。例如,控制程序的下一循环可获得并且处理下列参数中的一些的当前值或所有下列参数的当前值:SG 值 940,SG 变化速度,传感器 Isig 值 924,递送的胰岛素的量 954 以及递送的人工推注 960,但不限于此。这使得控制过程 1000 根据预定方案,指定采样速度等等,以连续方式调节最终胰岛素输注速度。

[0411] 胰岛素递送超时模块 912 监测患者是否正在接收以最大胰岛素限制连续递送的胰岛素或者患者是否正在接收 0 单位 / 小时最小可允许的输注持续控制器指定的时间。因此,胰岛素递送超时模块 912 可接收作为输入的递送的胰岛素 954。如果超过指定时间,那

么系统可触发不安全警报 966。否则,系统保持在闭环运行模式 968 中。

[0412] 回到图 49,模式管理器模块 914 接收至少下列项目作为输入:递送的胰岛素 954,传感器 Isig 值 950 以及一个或多个传感器校正因子 952。模式管理器模块 914 的输入可由胰岛素递送系统 14,葡萄糖传感器系统 10,转换器设备,监测器设备和/或闭环系统中的任何设备(参见图 1)直接或间接地提供。模式管理器模块 914 被适当地设计和配置成基于递送的胰岛素 954,传感器 Isig 值 950 和传感器校正因子 952 实时(或基本实时)估算用户的葡萄糖浓度。模式管理器模块 914 使用的传感器校正因子 952 等于闭环启动模块 902 使用的传感器校正因子 922。也就是说,闭环启动模块 902 在一个特定时间使用传感器校正因子 922,而模式管理器模块 914 在闭环模式运行过程中以正在进行且连续的方式考虑传感器校正因子 952。在模式预计的葡萄糖值和传感器葡萄糖值显著不同时,系统会退出闭环模式。因此,模式管理器模块 914 调节系统保持在闭环模式 974 还是转换至开环模式 976。

[0413] 遗漏传输模块 916 被适当地配置成监控下列项目:传感器 Isig 值 950,SG 值 940 和传感器校正因子 952,但不限于此。更加具体而言,遗漏传输模块 916 连续监控以检查系统是否接收传送必要信息和输入值的数据包。对于总计小于时间阈值下限(例如 15 分钟)遗漏数据包而言,系统保持在闭环模式中,如图 49 中的框 980 所示。在该时间期间中,系统基于最近有效传感器葡萄糖值使用闭环控制方法继续计算胰岛素剂量。对于总计高于下限阈值且低于时间阈值上限(例如,60 分钟)遗漏的数据包而言,漏传模块 916 可将系统切换至预先编程的安全基础速度,如图 49 中的框 982 所示。在一些实施方式中,该安全基础速度被定义为患者过夜基础速度的一半并且该参数可由护理人员或医师编程。如果漏传模块 916 以安全基础速度给药时开始接收数据包,那么系统会切换回至闭环模式。对于总计高于时间阈值上限未接收数据包而言,系统会切换至开环模式,如图 49 中的框 984 所示。在该点,系统可被控制递送预先编程的开环过夜基础速度。

[0414] 综上所述,控制器 900 响应至少最近计量仪 BG 值 920,传感器校正因子 922 和校正时间戳数据 926 确定是否进入闭环模式。控制器 900 使用闭环启动模式 902 以检查最近两个校正值之间的传感器校正时间是否在可接受的范围内,以及两个校正值(最近值和先前值)之间的任何变化是否是可接受的。如果是,那么控制器 900 可将系统转换至闭环模式。一旦系统处于闭环模式中,那么,控制器 900 可周期性地接收数据包(例如,每五分钟),所述数据包包括当前 SG 值 940,当前传感器 Isig 值 950,递送的胰岛素 954,传感器校正因子 952 和递送的人工推注 960。在一些实施方式中,控制器 900 接收的每个数据包包括在过去 24 小时时间段内收集的数据。

[0415] 开始模块 904 使用 SG 值 940 和目标葡萄糖设定值 944 计算最终目标葡萄糖值 946。在一些实施方式中,目标葡萄糖设定值 944 被设定为 120mg/dL,虽然可使用其他设定(如果需要的话(通常设定范围可以是例如 70-300mg/dL))。这使得通过逐渐调节最终目标葡萄糖值 946 在开环和闭环模式之间更加平滑的转换。最终目标葡萄糖值 946 被发送至 PID-IFB 控制模块 906,用作影响最终胰岛素剂量 962 的计算的一个输入。

[0416] PID-IFB 控制模块 906 使用最终目标葡萄糖值 946,当前和历史 SG 值 940,SG 值变化速度以及递送的胰岛素 954 确定胰岛素输注速度(当前胰岛素剂量 958),从而实现正常血糖。作为额外的防护措施,来自胰岛素限制模块 908 的胰岛素上限 959(基于禁食过程中



患者的胰岛素摄取量,空腹血糖和胰岛素灵敏度计算)被输入至控制器 900,以向每个患者赋予胰岛素递送速度上限,从而避免控制器 900 过量递送胰岛素。PID-IFB 控制模块 906 在发送当前胰岛素剂量 958 至 IOB 补偿模块 910 之前考虑胰岛素上限 959,该胰岛素上限 959 在闭环运行之前或闭环运行过程中估算人工推注中的板上胰岛素,从而计算最终胰岛素剂量 962。最终胰岛素剂量 962 可从控制器 900 直接或间接地发送至胰岛素递送系统 14,这样,最终胰岛素剂量 962 可在闭环运行过程中递送至患者。

[0417] 额外的防护措施可被实施以在闭环运行过程中监测系统,这样,系统在不符合某些标准时退出闭环模式。例如,如果遗漏的连续数据包多于指定数目,控制器 900 可使系统退出闭环模式。这假设控制器 900 通常在闭环运行过程中以连续的方式接收数据包(来自胰岛素递送系统 14,监测器,转换设备,等等)。因此,如果,如所预期的那样,控制器 900 检测到高于阈值数量的连续数据包未被接收,那么系统被指示退出闭环模式。如先前所描述的,该功能与漏传模块 916 相关联。

[0418] 而且,模式管理器模块 914 基于递送的胰岛素 954,传感器 Isig 值 950 和传感器校正因子 952 以连续的方式估算用户的葡萄糖浓度。如果模式预测的葡萄糖值和传感器葡萄糖值之间的差值大于规定的阈值,那么控制器 900 可使系统退出闭环模式。

[0419] 如上文所总结的,控制器 900 使用协同作用调节闭环运行过程中的胰岛素递送的多模块或功能:闭环启动模块 902,开始模块 904,PID-IFB 控制模块 906,胰岛素限制模块 908 和 IOB 补偿模块 910。而且,控制器 900 可使用在闭环运行过程中执行各种不同防护功能的多模块。这些防护模块可包括:胰岛素递送超时模块 912,模式管理器模块 914 和漏传模块 916。

[0420] 闭环启动模块

[0421] 闭环启动模块 902 检查传感器灵敏度的变化并且确定是否允许系统进入闭环模式。为此,闭环启动模块 902 接收、获得或存取与产生传感器变量(例如,诸如 Isig 之类的电流)的连续葡萄糖传感器相关联的传感器校正数据,所述传感器校正数据进而代表用户/患者的当前血糖水平。参见图 49,传感器校正数据被描述为闭环启动模块 902 的各种输入。在一些实施方式中,用于在任何给定时间运行闭环启动模块 902 的输入包括当前计量仪 BG 值 920,一个或多于一个传感器校正因子 922,当前计量仪 BG 值的时间点的传感器 Isig 值 924 以及对应于传感器校正因子 922 的校正时间戳数据 926。根据可选的实施方式,用于在任何给定时间运行闭环启动模块 902 的输入包括传感器校正因子 922 和校正时间戳数据 926(即,不需要使用当前计量仪 BG 值 920 和传感器 Isig 值 924)。

[0422] 在闭环启动模块及其相关功能的上下文中,传感器校正因子表示可用于将传感器变量的给定值(例如,Isig 值)转换成对应的血糖值的转化值或转换值。对于本文提供的示例性的实施方式而言,Isig 是以纳安培(nA)为单位表示的电流,血糖以 mg/dL 为单位表示,并且因此,传感器校正因子表示为  $\frac{\text{mg/dL}}{\text{nA}}$ 。闭环启动模块 902 分析传感器校正因子并基于那时处理的传感器校正数据检查一系列与系统使用的连续葡萄糖传感器的校正和/或灵敏度的有关的条件。如果满足所有条件,那么控制器 900 启动闭环运行模式。如果不符合标准,那么系统保持在开环运行模式中。

[0423] 图 50A 是举例说明用于胰岛素输注设备的闭环启动过程 5000 的示例性的实施方

式的流程图,过程 5000 可由闭环启动模块 902(参见图 49) 执行。过程 5000 可在主机设备(例如,控制器设备,输注设备,等等) 接收到进入闭环运行模式的命令时被触发。图 50A 中描述的过程 5000 表示在当前采样点或采样时间执行的一个循环。因此,过程 5000 接收、获得或存取传感器校正数据,所述传感器校正数据表示可对闭环启动模块(任务 5002) 的输出产生影响的输入。根据一些实施方式,在任务 5002 获得的传感器校正数据包括已被计算的传感器校正因子以及对应于每个所获得的传感器校正因子的各个校正时间戳数据。根据其他实施方式,在任务 5002 获得的传感器校正数据还包括当前计量仪 BG 值和对应的在计量仪 BG 值时间点的 Isig 值。对于这些实施方式而言,对于最近计量仪 BG 值,过程 5000 可产生请求、信息或提示,并等待直至患者或护理人员输入当前计量仪 BG 值。在实际操作中,计量仪 BG 值可通过刺穿指尖测量或基于患者血样的任何等同方法获得。

[0424] 如下文更加详细解释的,闭环启动过程 5000 使用至少两个传感器校正因子确定是否允许胰岛素输注设备转换进入闭环运行模式。两个校正因子中的一个是最近校正因子 CFR。为此,过程 5000 通过接收的传感器校正数据(任务 5004) 识别或计算最近校正因子。根据一种方法,任务 5004 基于接收到的校正时间戳数据识别任务 5002 接收到的最近校正因子。根据可选的方法,任务 5004 使用当前 Isig 值和当前计量仪 BG 值(如上所述,其还可接收传感器校正数据) 计算最近校正因子。当最近校正因子以这种方法计算时,最近校正因子可代表当前或即刻校正因子,而非历史或先前计算的校正因子。

[0425] 虽然最近的校正因子可使用任何导致精确表达的合适的方法产生,但是本文提供的示例性的实施方式根据下列公式计算最近校正因子(CFR): $CFR = \text{meterBG} / (\text{Isig} - 2)$ 。在该公式中, meter BG 是最近计量血糖值,并且 Isig 是在从连续葡萄糖传感器中收到 meterBG 值时获得的传感器电流。对于该特定实施方式而言,最近校正因子基于一个采样点计算,即,一个计量仪 BG 读数和 Isig 读数。这种简化的推导是优选的,因为这使过程 5000 快速且有效地获得最近校正因子,几乎没有延迟。

[0426] 参见图 50A,过程 5000 还识别出至少一个先前校正因子, CFP, 其与相对于最近校正因子(任务 5006) 的先前时间相关联。对于该特定实施方式而言,任务 5006 识别第二最近校正因子,用作先前校正因子。因此,先前校正因子是相对于最近校正因子的最接近的校正因子(在时间方面)。出于简洁性和简易性考虑,本文假设任务 5006 识别唯一一个先前校正因子 CFP。而且,关于过程 5000 的描述假设 CFP 的校正时间在 CFR 的校正时间之前的指定时间段之前。该指定时间段在本文中也称为 tDiffmin,相对于 CFR 的校正时间的最小允许时间差。tDiffmin 的值在各个实施方式中不同,并且 tDiffmin 可以是可调节的或者在一些实施方式中, tDiffmin 是用户设置的。对于该实例而言, tDiffmin 的缺省值是 120 分钟(两个小时)。

[0427] 根据前面段落中所描述的示例性的时序要求,根据定义,在最近校正因子(CFR) 和先前校正因子(CFP) 之间没有获得中间校正因子。相反,如下文参考图 50C 和图 50D 所详细解释的,任务 5006 还可识别其他传感器校正因子。例如,任务 5006 可识别一个或多个于一个干扰传感器校正因子,其在最近校正因子之前的不到 120 分钟获得或计算得到。作为另一实例,任务 5006 可识别一个或多个于一个干扰传感器校正因子,其在最近校正因子之前的不到 120 分钟获得或计算得到,并且在先前校正因子之前获得或计算得到。作为又一实例,任务 5006 可识别一个或多个于一个其他传感器校正因子,作为冗余检查值。

[0428] 图 50B 是举例说明 CFR 和 CFP 之间的临时关系的时间线图 5024, 其与本文描述的实例一致。时间  $t$  (其在时间线图 5024 的右侧出现) 代表系统打算进入闭环运行模式的时间。因此, 在这种情况下, 时间  $t$  通常对应于过程 5000 的开始。时间线图 5024 还表示获得最近校正因子的时间 ( $t_R$ ) 和获得先前校正因子的时间 ( $t_P$ )。需要注意的是, 时间线图 5024 举例说明了在任务 5002 获得两个校正因子的实施方式。应当理解的是,  $t_R$  可与在闭环启动过程 5000 的开始从动力学上计算 CFR 的实施方式中的时间  $t$  同步 (或几乎同步)。

[0429] 时间线图 5024 还表示第一 (最小) 时间 5026 和第二 (最大) 时间 5028 之间界定的时间窗 5025。对于该特定实例而言, 第一时间 5026 和第二时间相对于  $t_R$  定义。更加具体而言, 第一时间 5026 被定义为  $R-t_{Diffmin}$ , 其中,  $t_{Diffmin}$  是相对于  $t_R$  的最小允许时间差。虽然可使用其他时间值, 但是对于本实例而言,  $t_{Diffmin}$  等于两小时。因此, 第一时间 5026 在图 50B 中被标记为  $t_R-2$ 。类似地, 第二时间 5028 被定义为  $t_R-t_{Diffmax}$ , 其中,  $t_{Diffmax}$  是相对于  $t_R$  的最大允许时间差。虽然可使用其他时间值, 但是对于本实例而言,  $t_{Diffmax}$  等于八小时。因此, 第二时间 5028 在图 50B 中被标记为  $t_R-8$ 。

[0430] 时间线图 5024 还表示在时间  $t$  和最近时间 5030 之间定义的时间窗 5029。对于该特定实例而言, 最近时间 5030 相对于时间  $t$  定义。更加具体而言, 最近时间 5030 被定义为  $-t_{Recent}$ , 其中,  $t_{Recent}$  是闭环启动模块 902 用来确定最近校正因子的“新鲜度”的预定时间段。虽然可使用其他时间值, 但是对于本实例而言,  $t_{Recent}$  等于两小时。因此, 最近时间 5030 在图 50B 中被标记为  $t-2$ 。

[0431] 时间线图 5024 还表示在第一时间 5026 (即,  $t_R-t_{Diffmin}$  定义的时间) 和  $t_R$  (其由最近校正因子的时间戳数据获得) 之间定义的时间窗 5031。闭环启动过程 5000 在  $t_P$  (其由先前校正因子的时间戳数据获得) 不在时间窗 5031 的范围内时执行。图 50B 举例说明下述情况: 对应于 CFP 的  $t_P$  在第一时间 5026 之前产生, 由此,  $t_P$  超出目标时间窗 5031 的范围。另一情况—当  $t_P$  落入时间窗 5031 的范围内时—参考附图 50C 和图 50D 在下文中对  $t_P$  进行描述。

[0432] 参见图 50A, 闭环启动过程 5000 基于最近校正因子、先前校正因子和相关校正时间戳数据调节进入胰岛素输注设备的闭环运行模式。就这点而言, 当满足某些条件时, 过程 5000 允许进入闭环模式。如果任何条件都不满足的话, 那么过程 5000 阻止进入闭环模式。

[0433] 根据一些实施方式, 多种条件中的一种涉及最近校正因子 (查询任务 5008) 的近期度。就这点而言, 过程 5000 仅在最近校正因子相对较新或“新鲜”时允许进入闭环运行模式。更加具体而言, 仅在  $t-t_{Recent} \leq t_R \leq t$  时允许闭环运行。对于本文提供的实例而言,  $t_{Recent}$  是两小时, 因此, 查询任务 5008 查询最近校正因子是否具有小于两小时的时间戳。如果最近校正因子的时序不满足该条件 (查询任务 5008 的“否”分支), 那么过程 5000 保持在开环运行模式 (任务 5020)。该实例假设最近校正因子小于两小时 (参见图 50B, 其显示在指定的时间窗 5029 的范围内产生的  $t_R$  和 CFR)。

[0434] 如上所述, 最近校正因子可自动 (on the fly) 计算。对于这些实施方式而言, 不需要执行任务 5008 的近期度查询, 因为系统可安全地假设计算的最近校正因子小于两小时的时间。可选地, 仍然可执行查询任务 5008, 即使一直满足近期度条件。

[0435] 根据一些实施方式, 多种条件中的一种涉及先前校正因子 CFP 的时序。就这点而言, 过程 5000 仅在先前校正因子落入指定的时间窗 (查询任务 5010) 的范围内时允许进入

闭环运行模式。更加具体而言,仅在  $R-tDiffmax \leq tP \leq tR-tDiffmin$  时允许闭环运行。对于本文提供的实例而言, $tDiffmax$  是八小时并且  $tDiffmin$  是两小时。因此,查询任务 5010 检查先前校正因子是否具有落入  $rR-8$  和  $tR-2$  之间的时间戳。如果先前校正因子的时序不满足这个条件(查询任务 5010 的“否”分支),那么过程 5000 保持在开环运行模式(任务 5020)。该实例假设先前校正因子落入目标时间窗范围内(参见图 50B,其显示时间窗 5025 范围内产生的  $tP$  和 CFP)。

[0436] 根据一些实施方式,多种条件中的一种涉及最近校正因子 CFR 的值。就这点而言,过程 5000 仅在最近校正因子落入值的指定范围内(查询任务 5012)时允许进入闭环运行模式。更加具体而言,仅在  $CFmin \leq CFR \leq CFmax$  (其中  $CFmin$  是最小可接受的校正因子值并且  $CFmax$  是最大可接受的校正因子值)时允许闭环运行。对于本文提供的实例而言, $CFmin$  是  $2.5 \frac{mg/dL}{nA}$  并且  $CFmax$  是  $6.0 \frac{mg/dL}{nA}$ 。因此,查询任务 5012 检查最近校正因子是否在值的这个范围内。如果不是,(查询任务 5012 的“否”分支),那么过程 5000 保持在开环运行模式中(任务 5020)。该实例假设最近校正因子落入指定范围内。

[0437] 根据一些实施方式,多种条件中的一种涉及先前校正因子 CFP 的值。就这点而言,过程 5000 仅在先前校正因子落入值的指定范围内(查询任务 5014)时允许进入闭环运行模式。更加具体而言,仅在  $CFmin \leq CFP \leq CFmax$  时允许闭环运行。因此,查询任务 5014 检查先前校正因子是否落入值的这个范围内。如果不是的话,(查询任务 5014 的“否”分支),那么过程 5000 保持在开环运行模式(任务 5020)。该实例假设先前校正因子落入指定范围。

[0438] 根据一些实施方式,多种条件中的一种涉及先前校正因子和最近校正因子之间的变化。就这点而言,过程 5000 可通过仅在最近校正因子和先前校正因子之间的变化小于或等于阈值时允许进入闭环运行模式来调节进入闭环运行模式。本文提供的实例使用先前校正因子值和最近校正因子值计算百分比变化值,  $CFchange$  (任务 5016)。在一些实施方式中,  $CF$  变化根据下述方程进行计算:

$$CFchange = \frac{|CFR - CFP|}{CFP} \times 100$$

[0439] 如果  $CFchange$  小于或等于指定的阈值(查询任务 5018 的“是”分支),那么闭环启动过程 5000 确定连续葡萄糖传感器对于闭环运行模式而言是精确的并且过程 5000 通过启动闭环运行模式继续运行(任务 5022)。然而,如果  $CFchange$  大于指定阈值(例如,对于本实例而言是 35%),那么遵循查询任务 5018 的“否”分支并且胰岛素输注设备保持在开环模式中(任务 5020)。

[0440] 再次参见图 50B 用于引出观点,除了最近校正因子之外,闭环启动模块的实际实例化还可获得并处理任何数量的校正因子。上述实例使用作为先前校正因子 CFP 的第二最近校正因子。相反,可选的实施方式可选择任何落入  $tR-tDiffmax$  和  $tR-tDiffmin$  之间的合适且最近的校正因子并且制定所选择的校正因子作为 CFP。作为另一选择,闭环启动模块可在多个不同的 CFP 上执行冗余任务检查(假设它们均落入要求的时间窗 5025)。

[0441] 回到闭环启动过程 5000 和时间线图 5024 涉及先前校正因子 CFP 落在时间窗 5031 的范围之外的情况,先前校正因子 CFP 应限定在第一时间 5026 和  $tR$  之间。实际上,图 50B

中的 CFP 恰好出现在第一时间 5026 之前。相反,参见图 50C,其显示了另一示例性的时间线图 5034,该时间线图举例说明传感器校正因子之间的临时关系。时间线图 5034 以与图 50B 显示的时间线图一致的方式显示了时间  $t$ 、CFR 及其相关时间  $t_R$ 、时间窗 5025、第一时间 5026、第二时间 5028、时间窗 5029、最近时间 5030 和时间窗 5031。然而,时间线图 5034 对应于第二最近校正因子 CFP 落入时间窗 5031 的情况,第二最近校正因子限定在第一时间 5026 和  $t_R$  之间。因此,根据该实例,第二最近校正因子在最近校正因子被确定之前不到两小时被确定。闭环启动模块以与图 50B 表示的情况不同的方式处理这种情况。就这点而言,图 50D 是举例说明胰岛素输注设备的闭环启动过程 5050 的另一示例性实施方式的流程图。

[0442] 过程 5050 在很多方面类似于闭环启动过程 5000。实际上,过程 5050 可以上述方式执行任务 5002、5004 和 5006。而且,过程 5050 的一些方面类似于或等同于前述过程 5000 的相反方面。出于简洁和简化考虑,在过程 5050 的情况下不在赘述这些相同的方面。

[0443] 闭环启动过程 5050 基于最近校正因子、先前校正因子和相关校正时间戳数据调节进入胰岛素输注设备的闭环运行模式。就这点而言,过程 5050 仅在满足某些条件时允许进入闭环模式。如果任何一个条件不被满足,那么过程 5050 阻止进入闭环模式。

[0444] 根据一些实施方式,多种条件中的一种涉及最近校正因子的近度(查询任务 5052)。查询任务 5052 等同于先前描述的过程 5000 的查询任务 5008。对于本文提供的实例而言,查询任务 5052 查询最近校正因子的时间戳是否小于两小时。如果最近校正因子的时序不满足该条件(查询任务 5052 的“否”分支),那么过程 5050 保持在开环运行模式(任务 5066)。该实例假设最近校正因子小于两小时(参见图 50C,其显示了时间窗 5029 范围内产生的  $t_R$  和 CFR)。

[0445] 在一些实施方式中,多种条件中的一种涉及最近校正因子 CFR 的值。就这点而言,过程 5050 仅在最近校正因子落入值的指定范围内时允许进入闭环运行模式(查询任务 5054)。查询任务 5054 等同于前述的过程 5000 的查询任务 5012。因此,查询任务 5054 检查最近校正因子是否落入值的指定范围内。如果没有(查询任务 5054 的“否”分支),那么过程 5050 保持在开环运行模式(任务 5066)。该实例假设最近校正因子落入指定范围。

[0446] 作为额外的防护措施,过程 5050 还检查至少一个合适的校正因子的存在,该校正因子在最近校正因子之前确定或获得并且在第二最近校正因子之前确定或获得(查询任务 5056)。在这种情况下,如果上述校正因子在指定的时间窗 5025 中确定或获得,那么先前校正因子是“合适的”(参见图 50C)。换言之,查询任务 5056 检查是否有满足上述过程 5000 的查询任务 5010 的条件的更旧的校正因子。如果没有(查询任务 5056 的“否”分支),那么过程 5050 保持在开环运行模式(任务 5066)。该实例假设过程 5050 识别合适的校正因子,在本文中是指 CFP2。图 50C 显示了在满足与查询任务 5056 相关的条件的指定的时间窗 5025 范围内产生的 CFP2。

[0447] 应当理解的是,闭环启动模块可被合适地配置成选择任何合适的校正因子用作 CFP2。例如,过程 5050 可选择最新的合适的校正因子(即,落入指定时间窗范围内的最近校正因子),最旧的合适的校正因子,中间的合适的校正因子,随机选择的合适的校正因子,第一个发现的合适的校正因子,等等。在一些实施方式中,对于本实例而言,假设过程 5050 具有指定的最近的合适的较旧的校正因子 CFP2。因此,在  $t_{P2}$  和  $t_R-2$  之间不会获得干扰校正因子(如图 50C 所示)。虽然,在  $t_R-8$  和  $t_{P2}$  之间可获得额外的校正因子,但是它们没有

在图 50C 中显示,因为所描述的实施方式忽略了这些额外的校正因子。

[0448] 过程 5050 可执行任务 5058 以识别或指定在  $t_R - t_{Diffmin}$  (例如图 50C 所示的  $t_R - 2$ ) 和  $t_P$  之间的时间窗范围内获得的干扰校正因子中的一些或所有所述干扰校正因子。该特定时间窗可应用于本实施例,因为本实施例假设 CFP2 是时间窗 5025 范围内的最近校正因子并且因为本实施例假设 CFP 是相对于 CFR 的第二最近校正因子。在一些优选的实施方式中,任务 5058 识别在该时间窗范围内的所有干扰校正因子。出于简单的目的以及易于理解的目的,只有一个干扰校正因子 ( $CF_{INT}$ ) 显示在图 50C 的时间线图 5034 中。而且,为了进行描述,第二最近校正因子 (CFP) 也被认为是干扰校正因子。

[0449] 应当理解的是,过程 5050 可被适当地设计为指定的并且考虑其他校正因子,如果需要的话。例如,如果过程 5050 能够选择任何合适的校正因子作为 CFP2 (而非通常选择的最近合适的校正因子),那么过程 5050 还可识别并处理在获得 CFP2 之后获得的额外的干扰校正因子。换言之,一个或多个干扰校正因子可落入时间窗 5025。作为另一实例,如果过程 5050 能够选择任何落入时间窗 5031 范围内的校正因子作为 CFP (而非通常选择的相对于 CFR 的第二最近校正因子),那么过程 5050 可识别并处理在时间窗 5031 过程中获得的额外的干扰校正因子。在这种情况下,一个或多个干扰校正因子可在  $t_P$  和  $t_R$  之间界定的时间窗过程中获得。而且,在一些实施方式中,理想的是,基于如下假设:可仅使用第二最近校正因子 CFP 获得精确结果,忽略任何落入时间窗 5031 范围内的干扰校正因子 (不同于 CFP)。

[0450] 根据一些实施方式,用于进入闭环运行模式的多种条件中的一种涉及干扰校正因子  $CF_{INT}$  的值。就这点而言,过程 5050 仅在干扰校正因子中的每一个落入值的指定范围内时允许进入闭环运行模式 (查询任务 5060)。更加具体而言,对于所考虑的所有干扰校正因子而言,仅在  $CF_{min} \leq CF_{INT} \leq CF_{max}$  时允许闭环运行。因此,查询任务 5060 检查是否所有干扰校正因子落入值的这个范围。如果不是, (查询任务 5060 的“否”分支),那么过程 5050 保持在开环运行模式 (查询 5066)。该实例假设所识别的所有干扰校正因子落入指定范围内。

[0451] 此后,过程 5050 以上述过程 5000 的任务 5016、5018 和 5022 的方式继续运行。因此,过程 5050 使用最近校正因子和选择用作 CFP2 的合适的校正因子的值计算百分比变化值  $CF_{change}$  (任务 5062) 并且比较  $CF_{change}$  和指定的阈值 (查询任务 5064)。如果  $CF_{change}$  小于或等于阈值 (查询任务 5064 的“是”分支),那么闭环启动过程 5050 确定连续葡萄糖传感器对于闭环运行模式而言是精确的并且过程 5050 通过启动闭环运行模式继续运行 (任务 5068)。然而,如果  $CF_{change}$  大于指定阈值 (例如,对于本实例而言 35%) 的话,那么遵循查询任务的“否”分支并且胰岛素输注设备保持在开环模式 (任务 5066)。

[0452] 应当理解的是,由过程 5000 和过程 5050 检查的各种不同的条件不需要按照举例说明的顺序执行或者不需要以任何特定的顺序执行。实际上,可并行检查多种条件中的一些或所有条件,如果需要的话。当然,如果多种条件中的任何一个不被满足,那么过程 5000、5050 可立即退出,而非执行任何其他检查。

[0453] 如上所述,闭环启动模块的功能可使用合适的写入软件程序、应用或可执行的逻辑执行。就这点而言,下面各个部分包括以有助于软件研发、应用编程等等的形式对理想功能的描述。

[0454] 闭环启动模块：第一表达

[0455] 闭环启动模块 902 的一些实施方式（参见图 49）执行一个或多个确定系统是否进行闭环模式的功能、算法或方法。下面是闭环启动模块 902 的示例性的实施方式使用的参数和变量：

t = 打算进入闭环模式的时间；

最近校正因子 (CFR) = 最近传感器校正因子 (CF) 值；

tR = 获得 CFR 的时间；

先前校正因子 (CFP) = CFR 之前的最近 CF 值；

tP = 获得 CFP 的时间；

CFchange = 对于任何校正因子对而言的从先前 CF 至当前 CF 的百分比变化。CFchange 可根据下列方程进行计算：

$$CFchange = (\text{abs}(CF_{\text{current}} - CF_{\text{previous}}) / CF_{\text{previous}}) * 100 \quad (\text{公式 } 50)$$

tRecent = 打算开始闭环模式之前的最近校正时间窗(分钟)

tDiffmin = 最近校正和最近校正之前的校正之间的最小时间差(分钟)

tDiffmax = 最近校正和先前校正之间的最大时间差(分钟)

CFmin = 最小可接受 CF (mg/dL/nA)

CFmax = 最大可接受 CF (mg/dL/nA)

CFprevious = 一对 CF 值中的 CFcurrent 之前的 CF 值

CFchangeTH = 可接受的 CF 变化百分比的阈值(mg/dL/nA)

[0456] 在一些实施方式中，闭环启动模块 902 以一系列处理步骤的形式执行。使用下文所述的逻辑，闭环启动模块 902 决定是否让系统进入闭环模式。

[0457] 案例 A

[0458] 案例 A 涉及图 50B 描述的情况，其中，最近校正因子 CFR 是已经产生的历史值。

如果(tP 不在时间窗内(tR-tDiffmin:tR)),那么进行下述逻辑检查。

如果(CFmin ≤ CFR ≤ CFmax)

    如果(t-tRecent ≤ tR ≤ t)

        如果(tR-tDiffmax ≤ tP ≤ tR-tDiffmin)

            如果(CFmax ≤ CFP ≤ CFmax)

                在上述方程 50 中使用 CFR 作为 CFcurrent

                和 CFP 作为 CFprevious 计算 CFchange

            如果(CFchange ≤ CFchangeTh)

                进入闭环

            否则在那时不能进入闭环

        否则在那时不能进入闭环

    否则在那时不能进入闭环

否则在那时不能进入闭环

否则在那时不能进入闭环

[0459] 如果上述条件中的任何一个不被满足的话，系统保持在开环模式中。因此，为了进入闭环模式，可要求进行满足案例 A（或下文描述的案例 B）中的所有条件的新的校正。

[0460] 案例 B

[0461] 案例 B 涉及图 50C 所描述的情况,其中,最近校正因子 CFR 是已经产生的历史值。

[0462] 如果( $t_P$  在时间窗( $t_R - t_{Diffmin} : t_R$ ) 内)

CFP2= 时间窗  $t_R - t_{Diffmax} : t_R - t_{Diffmin}$  内的最近 CF 值

$t_{P2}$ = 获得 CFP2 的时间

如果( $CF_{min} \leq CFR \leq CF_{max}$ )

如果( $t - t_{Recent} \leq t_R \leq t$ )

如果有 CFP2 可用的话

在上述方程 50 中使用 CFR 作为  $CF_{current}$  并使用

CFP2 作为  $CF_{previous}$  计算  $CF_{change}$

如果(时间  $t_{P2}$  和  $t_R$  之间的 CFP2, CFR 和所有

CF 值在( $CF_{min} : CF_{max}$ ) 的范围内并且 CFP2 和

CFR 之间的  $CF_{change} \leq CF_{changeTh}$ )

进入闭环

否则在那时不能进入闭环

否则在那时不能进入闭环

否则在那时不能进入闭环

否则在那时不能进入闭环

[0463] 如果上述条件中的任何一个不被满足的话,系统保持在开环模式中。因此,为了进入闭环模式,可要求进行满足案例 A 或案例 B 中的所有条件的新的校正。

[0464] 根据闭环启动模块 902 的一些变形实施方式,系统在进入闭环模式时要求计量仪 BG 和相关校正。因此,在这些可选的实施方式中,闭环启动模块 902 使用计量仪 BG 和  $I_{sig}$  计算 CFR。因此,在一些实施方式中,传感器电流还可以是闭环启动模块 902 的输入。因此,因为 CFR 由闭环启动模块 902 自身计算,所以案例 A 和案例 B 中的条件(即,检查是否  $t - t_{Recent} \leq t_R \leq t$ ) 总是被满足。

[0465] 在特定实施方式中,上述参数中的一些可被固定。就这点而言,在示例性的实施方式中使用下列值。应当理解的是,本文提供这些值是为了举例说明的目的并且闭环启动模块 902 的实施可使用不同的值,如果需要的话。

$t_{Recent} = 120$  分钟

$t_{Diffmin} = 120$  分钟

$t_{Diffmax} = 480$  分钟

$CF_{min} = 2.5\text{mg/dL/nA}$

$CF_{max} = 6\text{mg/dL/nA}$

[0466] 闭环启动模块:第二表达

[0467] 根据一些实施方式,闭环启动模块 902 的功能可如下表示。闭环启动模块 902 可以一系列案例步骤的形式实施。就这点而言,闭环启动模块 902 首先使用最近计量仪 BG 和  $I_{sig}$  值计算最近校正因子值(CFR),如下列方程 A1 所示:

$CFR = \text{meter BG} / (I_{sig} - 2)$  (方程 A1)

在此,CFR 是最近校正因子值,  $\text{meterBG}$  是计量仪 BG 值,  $I_{sig}$  是传感器  $I_{sig}$  值。公式



A1 中的“-2”表示在计算校正因子和传感器葡萄糖时由校正算法使用的常量偏移值。

[0468] 使用下面的逻辑用于案例 C 或案例 D, 闭环启动模块 902 决定是否让系统进入闭环模式。每个案例的条件取决于最近先前校正因子 (CFP) 获得的时间。

[0469] 案例 C

[0470] 案例 C 对应于最近校正之前的先前校正的时间大于 120 分钟的情况。此外, 最近校正因子 (CFR) 和先前校正因子 (CFP) 在下列逻辑表达式所示的限制的范围内。

$$CF_{\min} \leq CFR \leq CF_{\max} \quad (\text{公式 A2})$$

$$CF_{\min} \leq CFP \leq CF_{\max} \quad (\text{公式 A3})$$

在此, CFR 是最近校正因子值, CFP 是先前校正值,  $CF_{\min}$  是设定为 2.5mg/dL/nA 的校正因子的最小值, 并且  $CF_{\max}$  是设定为 6mg/dL/nA 的校正因子的最大值。

[0471] 对于案例 C 而言, 如下列逻辑表达式中所示的, 先前校正的时间 ( $t_P$ ) 在最近校正因子的时间之前的两小时至八小时之间。

$$t_R - t_{\text{Diffmax}} \leq t_P \leq t_R - t_{\text{Diffmin}} \quad (\text{公式 A4})$$

在此,  $t_P$  是先前校正的时间,  $t_R$  是获得 CFR 的时间,  $t_{\text{Diffmax}}$  是最近校正和先前校正之间的最大时间差 (其被设定为 480 分钟 (8 小时)), 并且  $t_{\text{Diffmin}}$  是最近校正和最近校正之前的校正之间的最小时间差 (其被设定为 120 分钟 (2 小时))。

[0472] 对于案例 C 而言, 如下列逻辑表达式中所示, 校正变化 (CFchange) 小于 35%, 其中, CFchange 根据公式 A6 计算。

$$CF_{\text{change}} = (\text{abs}(CFR - CFP) / CFP) \times 100 \quad (\text{公式 A5})$$

$$CF_{\text{change}} \leq CF_{\text{changeTh}} \quad (\text{公式 A6})$$

在此, CFchange 是对于任何一对校正因子而言的从先前校正因子至当前校正因子的校正因子变化百分比,  $CF_{\text{changeTh}}$  是可接受的 CFchange 阈值 (对于该实例而言其被设定为 35%), CFR 是最近校正因子值, CFP 是 CFR 之前的最近校正因子值。

[0473] 如果案例 C (公式 A2 至 A6) 中的前述所有条件均被满足, 那么闭环启动模块 902 可启动计算校正推注的方法 (如果需要的话)。然而, 如果任何一个条件不被满足的话, 那么控制器 900 保持在开环模式中。因此, 为了进入闭环模式, 要求进行满足案例 C 或案例 D 中的所有条件的新的校正。

[0474] 案例 D

[0475] 案例 D 对应于最近校正之前的先前校正的时间少于 120 分钟的情况。如果最近校正之前的先前校正小于两小时, 那么将额外的先前校正因子 (CFP2) 包括在分析中。这允许闭环启动模块 902 评估具有至少两个小时时间跨度的传感器灵敏度。

[0476] 对于案例 D 而言, 如下列逻辑表达式所示, 闭环启动模块 902 发现较早的第二先前校正因子 (CFP2), 其是最近校正因子 (CFR) 的时间之前的两小时至八小时的时间窗范围内最近的校正因子。

$$t_R - t_{\text{Diffmax}} \leq t_{P2} \leq t_R - t_{\text{Diffmin}} \quad (\text{公式 A7})$$

在此,  $t_{P2}$  是得到第二先前校正因子 (CFP2) 的时间,  $t_R$  是获得 CFR 的时间,  $t_{\text{Diffmax}}$  是  $t_{P2}$  和  $t_R$  之间的最大时间差 (对于本实施例而言, 其被设定为 480 分钟 (8 小时)),  $t_{\text{Diffmin}}$  是  $t_{P2}$  和  $t_R$  之间的最小时间差 (对于本实施例而言, 其被设定为 120 分钟 (2 小时))。

[0477] 对于案例 D 而言,如下列逻辑表达式所示,闭环启动模块 902 还决定在第二先前校正因子 (CFP2) 的时间和最近校正因子 (CFR) 的时间之间是否有多于一个校正因子 ( $CF_1, \dots, CF_N$ ) 可用。

$$tP2 \leq t1 \dots tn \leq tR \quad (\text{公式 A8})$$

在此,  $t1, \dots, tn$  是观察到更多的校正因子 ( $CF_1, \dots, CF_N$ ) 的时间,  $tR$  是获得 CFR 的时间,并且  $tP2$  是获得 CFP2 的时间。

[0478] 对于案例 D 而言,包括最近校正因子 (CFR),先前校正因子 (CFP),第二先前校正因子 (CFP2) 和  $CF_1, \dots, CF_N$  的所有校正因子在下列逻辑公式所示的限制范围内。

$$CF_{\min} \leq CFR \leq CF_{\max} \quad (\text{公式 A9})$$

$$CF_{\min} \leq CFR \leq CF_{\max} \quad (\text{公式 A10})$$

$$CF_{\min} \leq CFP2 \leq CF_{\max} \quad (\text{公式 A11})$$

$$CF_{\min} \leq CF_1 \dots CF_N \leq CF_{\max} \quad (\text{公式 A12})$$

在此, CFR 是最近校正因子, CFP 是先前校正因子, CFP2 是第二先前校正因子,  $CF_1, \dots, CF_N$  是  $tP2$  和  $tR$  之间获得的校正因子,  $CF_{\min}$  是校正因子的最小值 (对于本实施例而言其被设定为  $2.5\text{mg/dL/nA}$ ),  $CF_{\max}$  是校正因子的最大值 (对于本实施例而言其被设定为  $6\text{mg/dL/nA}$ )。

[0479] 对于案例 D 而言, CFR 和 CFP2 之间的校正变化 (CFchange) 小于 35%, 如下列逻辑表达式所示, 其中, CFchange 根据公式 A15 计算。

$$CF_{\text{change}} = (\text{abs}(CFR - CFP2) / CFP2) \times 100 \quad (\text{公式 A13})$$

$$CF_{\text{change}} \leq CF_{\text{changeTh}} \quad (\text{公式 A14})$$

在此, CFchange 对于任何一对校正因子而言是从先前校正因子至当前校正因子的校正因子变化百分比, CFchangeTh 是可接受的 CFchange 阈值 (对于本实施例而言其被设定为 35%), CFR 是最近校正因子值, CFP2 是公式 A7 描述的时间范围内的最近校正因子值。

[0480] 如果对于案例 D (公式 A7 至 A14) 而言前述所有条件均被满足, 那么闭环启动模块 902 可启动计算校正推注 (如果需要的话) 的方法。然而, 如果, 任何一个条件不被满足, 那么控制器 900 保持在开环模式中。因此, 为了进入闭环模式, 可要求进行满足案例 C 或案例 D 中的所有条件的新的校正。

[0481] 使用 IOB 补偿的校正推注

[0482] 如上所述, 校正推注 932 可在开始进行闭环模式时执行。校正推注的目的在于提供用于减轻闭环模式启动时的高血糖的胰岛素。这可通过在启动闭环之前首先立即获得血糖计量仪读数值来实现。如果 BG 计量仪读数值高于某一校正阈值 (CTH, 对于本实施例而言其是  $180\text{mg/dL}$ ), 控制器 900 可基于患者的胰岛素灵敏度 (ISF,  $\text{mg/dL/单位}$ )、板上胰岛素和理想的目标葡萄糖水平 (TG,  $\text{mg/dL}$ ) 递送胰岛素剂量, 从而使受治者的血糖达到目标葡萄糖水平。

[0483] 根据一些实施方式, 校正推注 (CB) 基于闭环模式开始时所获得的计量仪 BG 值 (以  $\text{mg/dL}$  为单位) 递送, 如下所示:

$$CB = \begin{cases} \frac{BG - TG}{ISF} - IOB(n), & \text{if } (BG > CTH) \\ 0, & \text{if } (BG \leq CTH) \end{cases} \quad (\text{公式 A17})$$

在此, CB 是校正推注, BG 是血糖计量仪值 (mg/dL), TG 是目标葡萄糖 (mg/dL), ISF (参见公式 A18) 是患者调节的胰岛素灵敏度因子 (mg/dL/ 单位), CTH 是血糖校正阈值 (mg/dL), 超过该阈值可递送校正推注, 并且 IOB(n) 是来自人工推注的板上活性胰岛素 (单位), 其中, n 是如前所述的当前采样点。

$$ISF = ISFfactor \times ISF_0 \quad (\text{公式 A18})$$

在此, ISF 是患者调节的胰岛素灵敏度因子 (mg/dL/ 单位),  $ISF_0$  是患者的已建立的胰岛素灵敏度因子 (mg/dL/ 单位) 并且 ISFfactor 是 ISF 调节因子 (无单位)。ISFfactor 的缺省值设定为 1, 其使  $ISF = ISF_0$ 。然而, 对于该特定实施例而言, ISFfactor 已被指定为 0.5 至 2 范围内的可调节的参数, 从而提供更大的灵活性用于优化患者的胰岛素灵敏度因子。

$$CB = \begin{cases} CB, & \text{if } (CB \geq 0) \\ 0, & \text{if } (CB < 0) \end{cases} \quad (\text{公式 A19})$$

在此, CB 是校正推注计量, 表示为“单位”。应当理解的是, 使用公式 A19, 因为控制器 900 可仅递送阳性推注。

[0484] 开始模块

[0485] 参考图 49, 开始模块 904 在闭环模式开始时是“活动的”或启动的。开始模块 904 被合适地配置成产生最终目标葡萄糖值 946, 其作为 PID-IFB 控制模块 906 的输入。开始模块 904 处理在闭环模式开始时或附近获得的传感器葡萄糖 (SG) 值 940, 以及目标葡萄糖设定值 944 (其在一些实施方式中被设定为 120mg/dL), 从而计算最终目标葡萄糖值 946, 其进而用作 PID-IFB 控制模块 906 的输入。因此, 最终目标葡萄糖值 946 被发送至 PID-IFB 控制模块 906, 从而计算最终胰岛素剂量 962。

[0486] 图 50E 是举例说明用于胰岛素输注设备的闭环胰岛素控制过程 5100 的示例性的实施方式的流程图。过程 5100 代表可与控制过程 1000 一同执行的一种示例性的实施方式。更加具体而言, 过程 5100 中的一些或全部过程 5100 可通过图 49 所示的开始模块 904 执行。

[0487] 过程 5100 可通过开始或启动胰岛素输注设备 (任务 5102) 的闭环运行模式而开始。就这点而言, 任务 5102 可以上述方式通过闭环启动模块 902 触发。过程 5100 通过接收或访问用户的最近传感器葡萄糖值 (例如由当前采样点获得的传感器葡萄糖值) 响应闭环运行模式的启动 (任务 5104)。参见图 49, 最近 SG 值 940 用于任务 5104。如图 49 所示, 开始模块 904 还可获得或访问用户的目标葡萄糖设定值 944。

[0488] 过程 5100 通过计算最近传感器葡萄糖值 (在任务 5104 获得) 和目标葡萄糖设定值 (任务 5106) 之间的差值而继续进行。该差值 DeltaGlu 可根据下述公式计算:  $\Delta Glu = SG - \text{Setpoint}$ , 其中, SG 是最近传感器葡萄糖值, Setpoint 是目标葡萄糖设定值 (应当理解的是, DeltaGlu 可使用更加复杂的关系式或方程推导得到, 如果需要的话)。在闭环运行模式开始时, 开始模块 904 计算当前 SG 值 940 和目标葡萄糖设定值 944 之间的差值, 如下述公式 51 所示。

$$\Delta Glu(n) = \begin{cases} SG(n) - \text{Setpoint}, & m = 1 \\ 0, & m > 1 \end{cases} \quad (\text{公式 51})$$

在公式 51 中, SG 是最近传感器葡萄糖值, n 是当前采样点, Setpoint 是用户定义的目的

标葡萄糖设定值,  $m$  是闭环运行过程中的采样时间 ( $m = 1$  表明闭环模式开始, 在闭环模式过程中  $m$  随着每个接收到的样本而增加)。DeltaGlu( $n$ ) 在  $m > 1$  以及公式 52 所描述的情况下强制为 0。换言之, 仅对于用户最终目标葡萄糖值 946 的初始计算, DeltaGlu( $n$ ) 等于计算的差值。相反, DeltaGlu( $n$ ) 对于最终目标葡萄糖值 946 的后续计算而言均为 0。

[0489] 再次参见图 50E, 过程 5100 比较 DeltaGlu 的初始值和最小阈值 (查询任务 5108)。该最小阈值在本文中称为 MinDeltaGlu。如果 DeltaGlu 的初始值 (即, 计算的差值) 小于或等于 MinDeltaGlu (查询任务 5108 的“否”分支), 那么过程 5100 基于由目标葡萄糖设定值 944 推导得到的固定最终目标葡萄糖值 946 随时间计算并调节闭环胰岛素输注速度 (图 49 中描述的最终胰岛素剂量 962) (任务 5110)。换言之, 开始模块 904 的输出在这种特定情况下是恒定值。在一些实施方式中, 固定最终目标葡萄糖值等于目标葡萄糖设定值 944。在其他实施方式中, 固定最终目标葡萄糖值可以是目标葡萄糖设定值 944 的函数。

[0490] 根据本文所述的实施方式, 任务 5110 根据合适的 PID-IFB 控制算法调节闭环胰岛素输注速度。给闭环控制以连续进行的方式执行, 直至到了退出闭环运行模式的时间 (查询任务 5112 的“是”分支)。因此, 在闭环模式保持在活动状态时, 任务 5110 根据需要重复每个采样点以更新最终胰岛素剂量 962。

[0491] 参见查询任务 5108 的“是”分支, 如果 DeltaGlu 的初始值大于 MinDeltaGlu, 那么过程 5100 基于随时间逐渐降低至目标葡萄糖设定值的动态最终目标葡萄糖值随时间计算并调节闭环胰岛素输注速度 (任务 5114)。这种行为确保了患者不会在闭环运行模式开始时经历与胰岛素输注速度显著改变有关的“颠簸”。相反, 过程 5100 以周密计算患者实际传感器葡萄糖读数和理想的目标葡萄糖设定值之间的差值的方式转换胰岛素输注速度。

[0492] 根据本文所述的实施方式, 任务 5114 根据合适的 PID-IFB 控制算法调节闭环胰岛素输注速度。该闭环控制以连续进行的方式执行, 直至到了退出闭环运行模式的时间 (查询任务 5116 的“是”分支)。因此, 在闭环模式保持在活动状态时, 任务 5114 重复每个采样点以根据需要更新最终胰岛素剂量 962。应当注意的是, 动态最终目标葡萄糖值最终将设定为等于 (或基本等于) 目标葡萄糖设定值的值, 如下文更加详细描述。该设定时间通常发生在闭环模式开始之后大约两个小时。

[0493] 图 50F 是举例说明胰岛素输注设备的动态闭环开始过程 5150 的流程图。过程 5150 代表基于动态最终目标葡萄糖值调节闭环胰岛素输注速度的一种合适的方法。就这点而言, 过程 5150 应当在闭环胰岛素控制过程 5100 的查询任务 5114 和 5116 过程中执行。

[0494] 过程 5150 是迭代的, 因为, 每个采样点会产生最终目标葡萄糖值。为了对此进行描述, 变量  $n$  表示当前采样点。因此, 对于过程 5150 的第一迭代而言,  $n$  被指定为初始值, 例如 1 (任务 5152)。如上文参考公式 51 所述, 过程 5154 如下计算 DeltaGlu 的初始值:  $\text{DeltaGlu}(n) = \text{SG}(n) - \text{Setpoint}$  (任务 5154)。换言之, 仅用于动态葡萄糖设定值的初始计算, DeltaGlu( $n$ ) 等于初始传感器葡萄糖值和目标葡萄糖设定值之间的计算的差值。或者, DeltaGlu( $n$ ) 对于动态葡萄糖设定值的所有后续计算 (动态葡萄糖设定值的初始计算之后) 而言等于 0。

[0495] 因此, 在实际操作中, 如果 DeltaGlu 小于控制器 900 中设定的某一阈值 (称为 MinDeltaGlu), 那么开始模块 904 将 DeltaGlu 强制为 0。如下文描述中变得明显的, 驱使 DeltaGlu 为 0 的这种方式使得最终胰岛素剂量 962 基于固定最终目标葡萄糖值进行计算

(如上文参考过程 5100 的任务 5110 解释的)。或者,如果 DeltaGlu 大于控制器 900 中设定的阈值的话,那么 DeltaGlu(n) 保持其值,如公式 52 所描述的:

$$\Delta\text{Glu}(n) = \begin{cases} 0, & \Delta\text{Glu} \leq \text{MinDeltaGlu} \\ \Delta\text{Glu}(n), & \Delta\text{Glu} > \text{MinDeltaGlu} \end{cases} \quad (\text{公式 } 52)$$

在此,DeltaGlu 是当前 SG 值 940 和定义的目标葡萄糖设定值 944 之间的差值,其通过上述公式 51 计算,并且,MinDeltaGlu 是当前 SG 值 940 和目标葡萄糖设定值 944 之间允许的最小差值(在控制器 900 中设定)。对于过程 5150 而言,假设 DeltaGlu(n) 的初始值超过了 MinDeltaGlu。

[0496] 过程 5150 可通过计算当前采样点的动态葡萄糖设定值 (DynSP) 而继续进行(任务 5156)。对于该特定实施方式而言, DynSP(n) 根据离散的二阶传递函数模型计算。更加具体而言, DynSP(n) 根据公式 53 所列的表达式进行计算:

$$\text{DynSP}(n) = cd_1 \cdot \text{DynSP}(n-1) + cd_2 \cdot \text{DynSP}(n-2) + cn_0 \cdot \Delta\text{Glu}(n) + cn_1 \cdot \Delta\text{Glu}(n-1) \quad (\text{公式 } 53)$$

在此, DynSP 是动态设定值, n 是当前采样点, n-1 是最近采样点, n-2 是次最近采样点。对于该实例而言, DynSP(n-1) 对于动态葡萄糖设定值的初始计算(即,过程 5150 的第一次重复)而言等于 0。类似地, DynSP(n-2) 对于动态葡萄糖设定值的初始计算而言等于 0, 并且 DeltaGlu(n-1) 对于动态葡萄糖设定值的初始计算而言等于 0。

[0497] 参数  $cd_1$ 、 $cd_2$ 、 $cn_0$  和  $cn_1$  是离散二阶传递函数模型的系数。参数  $cd_1$ 、 $cd_2$  和  $cn_1$  中的每一个基于离散二阶传递函数模型的两个时间常量 ( $\tau_{sp1}$  和  $\tau_{sp2}$ ) 计算,如下所示:

$$cd_1 = e^{axx1} + e^{axx2}$$

$$cd_2 = -e^{axx1} \times e^{axx2}$$

$$cn_0 = 1$$

$$cn_1 = \frac{(axx1 \times e^{axx1} - axx2 \times e^{axx2})}{daxx21}$$

其中:

$$axx1 = 1/\tau_{sp1}$$

$$axx2 = 1/\tau_{sp2}$$

$$e^{axx1} = e^{-axx1 \cdot Ts}$$

$$e^{axx2} = e^{-axx2 \cdot Ts}$$

$$daxx21 = axx2 - axx1$$

在上述公式中, Ts 表示以分钟为单位的采样间隔时间,  $\tau_{sp1}$  和  $\tau_{sp2}$  是设定点模型的时间常量。而且, axx1 是时间常量  $\tau_{sp1}$  的倒数, axx2 是时间常量  $\tau_{sp2}$  的倒数,  $e^{axx1}$  是  $\tau_{sp1}$  的指数衰减因子,  $e^{axx2}$  是  $\tau_{sp2}$  的指数衰减因子, daxx21 是  $\tau_{sp1}$  的倒数和  $\tau_{sp2}$  的倒数之间的差值。

[0498] 应当理解的是,如果需要的话,系数值可被调节以定义 DynSP 随时间变化的轨迹特性。就这点而言,系数值可根据需要发生变化以改良衰减时间线,改变衰减轨迹曲线的形状,等等。

[0499] 参见图 50F,过程 5150 通过将动态葡萄糖设定值(公式 53 中计算的)加至目标葡萄糖设定值中计算当前采样点的动态最终目标葡萄糖值 FinalTarget(n)。就这点而言,

FinalTarget(n) 根据公式 54 所列的表达式计算得到：

$$\text{FinalTarget}(n) = \text{Setpoint} + \text{DynSP}(n) \quad (\text{公式 54})$$

应当注意的是, FinalTarget(n) 对应于图 49 所示的最终目标葡萄糖值 946, 并且 Setpoint 对应于图 49 所示的目标葡萄糖设定值 944。

[0500] 在闭环运行模式结束时(查询任务 5160 的“是”分支), 过程 5150 退出。如果闭环运行模式保持在活动状态(查询任务 5160 的“否”分支), 那么变量 n 增加合适的量, 例如 1(任务 5162)。如上所述, DeltaGlu(n) 在过程 5150 的所有重复过程中均驱使为 0, 而非第一次重复。因此, 过程 5150 将 DeltaGlu(n) 设定为 0, 随后回到任务 5156 计算动态葡萄糖设定值的下一值。再次参见公式 53, DynSP 的当前值, 即 DynSP(n), 由 DynSP 的两个先前值计算。而且, 公式 53 使 DynSP 随时间发生二阶衰减, 这样 DynSP 有效达到 0, 因此, 动态最终目标葡萄糖值最终接近目标葡萄糖设定值(参见公式 54)。

[0501] 再次参考公式 53, 如果 DeltaGlu(0) 被驱使为 0(这在 DeltaGlu(0) 小于或等于最小阈值时发生), 那么对于初次重复而言, DynSP 为 0。而且, DynSP 对于所有后续重复而言为 0, 因为后续重复中 DeltaGlu(n) 驱使为 0 并且 DynSP 的历史值(即, DynSP(n-1) 和 DynSP(n-2)) 也为 0。因此, 在随后进入查询任务 5108 的“否”分支时, FinalTarget(n) 等于所有采样点的 Setpoint(参见图 50E)。

[0502] 在特定实施方式中, 开始模块 904 的上述参数中的一些是固定的。就这点而言, 在实例性的实施方式中可使用下列值。应当理解的是, 这些值在此仅以举例说明的目的给出, 开始模块 904 的实施方式可使用不同的值, 如果需要的话。

$$\text{Setpoint} = 120\text{mg/dL}$$

$$\text{MinDeltaGlu} = 30\text{mg/dL}(\text{常规}); 0\text{mg/dL}(\text{下限}); 600\text{mg/dL}(\text{上限})$$

$$\tau_{\text{sp1}} = 25 \text{ 分钟}(\text{常规}); 0.1 \text{ 分钟}(\text{下限}); 250 \text{ 分钟}(\text{上限})$$

$$\tau_{\text{sp2}} = 30 \text{ 分钟}(\text{常规}); 0.1 \text{ 分钟}(\text{下限}); 250 \text{ 分钟}(\text{上限})$$

[0503] PID-IFB 控制模块

[0504] PID-IFB 控制模块 906 基于当前传感器葡萄糖值和历史传感器葡萄糖值 940, 传感器 Isig 值 950, 传感器葡萄糖值变化速度, 传感器校正因子 952, 最终目标葡萄糖值 946, 目标葡萄糖设定值 944, 胰岛素限制(例如胰岛素上限 959) 和递送的胰岛素 954 计算当前胰岛素剂量 958, 从而实现正常血糖。在一些实施方式中, PID-IFB 控制模块 906 每五分钟接收其输入, 由此胰岛素反馈分量的计算考虑控制器 900 接收输入数据的频率。

[0505] PID-IFB 控制模块 906 根据公式 55 计算当前胰岛素剂量 958：

$$u(n) = P(n) + I(n) + D(n) - \gamma_1 I_{\text{SC}} - \gamma_2 I_{\text{P}} - \gamma_3 I_{\text{EFF}} \quad (\text{公式 55})$$

需要注意的是, PIDRate(n)  $\equiv$  u(n)。在公式 55 中, 胰岛素输注速度 u(n) 代表图 49 所示的当前胰岛素剂量 958。在公式 55 中, P(n), I(n) 和 D(n) 分别是 PID 控制器的比例、积分和导数分量。胰岛素反馈元件对应于其余项。变量  $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$  和  $\gamma_3$  代表调节系数。根据一些实施方式,  $\gamma_1 = 0.64935$ ,  $\gamma_2 = 0.34128$  并且  $\gamma_3 = 0.0093667$ , 虽然可使用其他值。参数  $I_{\text{SC}}(n)$ ,  $I_{\text{P}}(n)$  和  $I_{\text{EFF}}(n)$  对应于胰岛素药代动力学模型的状态, 其分别对应于皮下、血浆和有效位点腔室。因此, 递送的胰岛素的量与不同腔室中预计的胰岛素浓度成比例地降低。

[0506] PID-IFB 控制模块 906 使用的控制算法的示例性的实施方式在离散(采样)时间

实施。在使用的符号中,  $n$  是当前时间步长, 其中,  $n = nT_s$ , 并且在使用  $T_s$  采样时间段时,  $t$  是连续时间 (以分钟为单位)。

[0507] 比例分量  $P(n)$  如下计算:

$$P(n) = K_p [SG(n) - Final\ Target(n)] \quad (\text{公式 56})$$

在此,  $K_p$  是整个控制器增益 (以单位 / 小时 / mg/dL 表示),  $SG(n)$  是当前传感器葡萄糖,  $n$  表示当前采样点,  $FinalTarget(n)$  是从公式 54 计算的最终目标葡萄糖设定值。应当理解的是,  $K_p$  是患者特异性值, 因此,  $K_p$  的实际值随患者的不同而不同。虽然范围可基于患者发生改变, 但是, 在大多数典型情况下,  $K_p$  的值可在 0.008 至 0.200 的范围内。

[0508] 积分分量  $I(n)$  可如下计算:

$$I(n) = I(n-1) + \frac{K_p \cdot T_s}{T_I} [SG(n) - Final\ Target(n)] \quad (\text{公式 57})$$

在此,  $I(n-1)$  是来自先前采样点的积分分量,  $n$  表示当前采样点,  $n-1$  表示先前采样点,  $K_p$  是全部控制器增益,  $T_s$  是采样时间段,  $T_I$  是积分时间常数,  $SG(n)$  是当前传感器葡萄糖,  $FinalTarget(n)$  是由公式 54 计算的最终目标葡萄糖设定值。

[0509] 导数分量  $D(n)$  可如下计算:

$$D(n) = K_p \times T_D \times dSGdt(n) \quad (\text{公式 58})$$

在此,  $K_p$  是全部控制器增益,  $T_D$  是导数时间常数,  $dSGdt(n)$  是传感器葡萄糖值 (预先过滤除去噪声) 的导数, 并且  $n$  表示当前采样点。

[0510] 需要设定 (调节) 的控制器 900 的参数是  $K_p$ ,  $\tau_I$  和  $\tau_D$  (参见公式 56、57 和 58)。对于前三个 PID 参数而言, 它们可根据下文所述的在先研究进行计算 (这些在先方法产生良好的控制器性能)。常规 (即, 对于没有胰岛素反馈的情况而言) 控制器增益  $K_{P0}$  基于受治者的每天胰岛素总剂量  $I_{TDD}$  (单位 / 天) 计算, 如公式 59 所表示的:

$$K_{P0} = \frac{60}{(90)(1500)} I_{TDD} \quad (\text{公式 59})$$

在此,  $K_{P0}$  是故障控制器增益,  $I_{TDD}$  是以 “单位 / 天” 为单位的受治者的每天胰岛素总剂量。

[0511] 胰岛素反馈的目的在于允许控制器 900 前期递送更多的胰岛素 (例如, 在发生进餐干扰时), 但是以与现有的胰岛素泵中使用的防止推注叠加的推注估计量计算类似的方式防止过量输注胰岛素。因此, 当使用胰岛素反馈时, 控制器增益  $K_p$  可被调节以使稳定状态 (即, 基础递送情况) 下的胰岛素递送系统递送与常规情况相同的量的胰岛素。这通过常规控制器增益  $K_{P0}$  (没有胰岛素反馈所计算的) 乘以  $(1 + \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3)$  实现, 如下所示:

$$K_p = K_{p\ factor} \cdot K_{P0} \cdot (1 + \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3) \quad (\text{公式 60})$$

在此,  $K_p$  是整体控制器增益,  $K_{p\ factor}$  是  $K_p$  的增益因子,  $K_{P0}$  是故障控制器增益,  $\gamma_1$  (0.64935) 是皮下胰岛素浓度的调节系数,  $\gamma_2$  (0.34128) 是血浆胰岛素浓度的调节系数, 并且,  $\gamma_3$  (0.0093667) 是有效胰岛素浓度的调节系数。

[0512] 积分分量  $I(n)$  还配备有抗饱和和饱和度限制以解决积分饱和问题。这通过计算积分剪切值实现 (积分分量的上限,  $IClip$ ), 如下述公式所示:

$$IClip(n) = \begin{cases} I_{max}(n), & (SG(n) > UnwindHigh) \\ I_{ramp}(n), & (SG(n) > UnwindLow) \text{ and } (SG(n) < UnwindHigh) \\ I_{low}(n), & (SG(n) < UnwindLow) \end{cases} \quad (\text{公式 61})$$

$$I_{\max}(n) = I_{\max\text{factor}} \times \text{Basal} \times (1 + \gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3) \quad (\text{公式 61a})$$

在此,  $I_{\max\text{factor}}$  是  $I_{\max}$  的增益因子,  $\text{Basal}$  是受治者的夜间基础速度。根据这些表达式, 当传感器葡萄糖值大于上限阈值 ( $\text{UnwindHigh}$ ) 时,  $I_{\text{clip}}$  等于  $I_{\max}$  (其是常量值)。在一些实施方式中,  $I_{\max}$  的值可达到约 15。在典型案例中,  $I_{\max}$  可具有 5.0 的缺省值。当传感器葡萄糖值在上限阈值和下限阈值 ( $\text{UnwindLow}$ ) 之间时,  $I_{\text{clip}}$  等于  $I_{\text{ramp}}(n)$ , 其如公式 62 所示的进行计算:

$$I_{\text{ramp}}(n) = K_p \cdot [\text{SG}(n) - \text{UnwindLow}] \cdot \left( \frac{\text{SG}(n) - \text{UnwindLow}}{\text{UnwindHigh} - \text{UnwindLow}} \right) \cdot (I_{\max} - K_p \cdot [\text{Setpoint}(n) - \text{UnwindLow}]) \quad (\text{公式 62})$$

在此,  $K_p$  是整体控制器增益,  $\text{SG}(n)$  是当前传感器葡萄糖,  $\text{UnwindLow}$  是传感器葡萄糖下限阈值,  $\text{UnwindHigh}$  是传感器葡萄糖上限阈值,  $I_{\max}$  是常量值,  $\text{Setpoint}(n)$  是用户定义的目标葡萄糖设定值。

[0513] 最后, 如果传感器葡萄糖低于  $\text{UnwindLow}$  阈值, 那么  $I_{\text{clip}}$  假定  $I_{\text{low}}(n)$  的值, 其可通过公式 61 计算:

$$I_{\text{low}}(n) = K_p [\text{Setpoint}(n) - \text{Unwindlow}] \quad (\text{公式 63})$$

在此,  $K_p$  是整体控制器增益,  $\text{Setpoint}$  是用户定义的目标葡萄糖, 并且  $\text{UnwindLow}$  是传感器葡萄糖下限阈值。

[0514] 图 51 是根据一个实例的  $I_{\text{clip}}$  (单位 / 小时) 随传感器葡萄糖水平 (mg/dL) 变化的图。图 51 描述了该特定实例的  $I_{\max}$ 、 $I_{\text{low}}$ 、 $\text{UnwindLow}$  和  $\text{UnwindHigh}$  之间的关系。

[0515] 公式 57 计算的积分分量  $I(n)$  必须小于或等于公式 64 所示的  $I_{\text{clip}}$  值:

$$I(n) = \begin{cases} I_{\text{clip}}(n), & I(n) > I_{\text{clip}}(n) \\ I(n), & I(n) \leq I_{\text{clip}}(n) \end{cases} \quad (\text{公式 64})$$

[0516] 胰岛素反馈元件对应于其余项。如上所述, 对于该特定实例,  $\gamma_1 = 0.64935$ ,  $\gamma_2 = 0.34128$ , 并且  $\gamma_3 = 0.0093667$  (调节系数), 同时参数  $I_{\text{sc}}(n)$ ,  $I_p(n)$  和  $I_{\text{eff}}(n)$  对应于胰岛素药代动力学模型的状态, 它们分别对应于皮下、血浆和有效位点腔室。因此, 递送的胰岛素的量以与预计的不同腔室中的胰岛素浓度成比例地降低。

[0517] 描述胰岛素药代动力学 (胰岛素 PK) 的模型通过下述公式给出:

$$I_{\text{sc}}(n) = \alpha_{11} \times I_{\text{sc}}(n-1) + \beta_1 \times I_p(n) \quad (\text{公式 65})$$

其中:

$$\alpha_{11} = \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_s}\right) \quad (\text{公式 65a})$$

$$\beta_1 = \left(\frac{60}{1}\right) \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_s}\right)\right] \quad (\text{公式 65b})$$

在此,  $T_s$  是采样时间 (其在本实例中是五分钟),  $\tau_s$  是估算的皮下胰岛素水平的以分钟为单位的时间常数 (其在本实例中被设定为 50 分钟)。

$$I_p(n) = \alpha_{21} \times I_{\text{sc}}(n-1) + \alpha_{22} \times I_p(n-1) + \beta_2 \times I_d(n) \quad (\text{公式 65c})$$

其中:

$$\alpha_{21} = \tau_s \cdot \left[ \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_s}\right) - \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_p}\right) \right] / (\tau_s - \tau_p) \quad (\text{公式 65d})$$



$$\alpha_{22} = \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_p}\right) \quad (\text{公式 65e})$$

$$\beta_2 = \left(\frac{60}{1}\right) \cdot \left(\tau_s \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_s}\right)\right] - \tau_p \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_p}\right)\right]\right) / (\tau_s - \tau_p) \quad (\text{公式 65f})$$

在此,  $T_s$  是采样时间, 其在本实施例中是 5 分钟,  $\tau_s$  是估算的皮下胰岛素水平的以分钟为单位的时间常数, 其在本实施例中被设定为 50,  $\tau_p$  是估算的血浆胰岛素水平的以分钟为单位的时间常数, 其在本实施例中被设定为 70。

$$I_{\text{EFF}}(n) = \alpha_{31} \times I_{\text{SC}}(n-1) + \alpha_{32} \times I_p(n-1) + \alpha_{33} \times I_{\text{EFF}}(n-1) + \beta_3 \times I_D(n) \quad (\text{公式 66})$$

对于公式 66 而言:

$$\alpha_{31} = \tau_s \cdot \left[ \tau_s \cdot (\tau_p - \tau_e) \cdot \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_s}\right) - \tau_p \cdot (\tau_p - \tau_e) \cdot \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_p}\right) + \tau_e \cdot (\tau_s - \tau_p) \cdot \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_e}\right) \right] / [(\tau_s - \tau_p) \cdot (\tau_s - \tau_e) \cdot (\tau_p - \tau_e)] \quad (\text{公式 66a})$$

$$\exp\left(-\frac{T_s}{\tau_e}\right) / [(\tau_s - \tau_p) \cdot (\tau_s - \tau_e) \cdot (\tau_p - \tau_e)]$$

$$\alpha_{32} = \tau_p \cdot \left[ \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_p}\right) - \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_e}\right) \right] / (\tau_p - \tau_e) \quad (\text{公式 66b})$$

$$\alpha_{33} = \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_e}\right) \quad (\text{公式 66c})$$

$$\beta_3 = \left(\frac{60}{1}\right) \cdot \left( \left[ \tau_s^2 \cdot (\tau_p - \tau_e) \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_s}\right)\right) \right] - \tau_p^2 \cdot (\tau_s - \tau_e) \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_p}\right)\right] + \tau_e^2 \cdot (\tau_s - \tau_p) \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{T_s}{\tau_e}\right)\right] \right) / [(\tau_s - \tau_p) \cdot (\tau_s - \tau_e) \cdot (\tau_p - \tau_e)] \quad (\text{公式 66d})$$

在此,  $T_s$  是采样时间, 其在本实施例中是 5 分钟,  $\tau_s$  是以分钟为单位的估算的皮下胰岛素水平的时间常数, 其在本实施例中被设定为 50,  $\tau_p$  是以分钟为单位的估算的血浆胰岛素水平的时间常数, 其在本实施例中被设定为 70, 并且  $\tau_e$  是以分钟为单位的估算的组织间液胰岛素水平的时间常数, 其在本实施例中被设定为 55。

[0518]  $I_D(n)$  是计算的且给予的胰岛素输注。

[0519] 符号  $(n-1)$  表示先前时间步长。

[0520]  $I_{\text{SC}}$  是皮下胰岛素模型估算 / 预测。

[0521]  $I_p$  是血浆胰岛素模型估算 / 预测。

[0522]  $I_{\text{EFF}}$  是有效位点胰岛素模型估算 / 预测。

[0523] 对于该特定实例而言, 胰岛素 PK 模型参数  $\alpha_{11}$ ,  $\alpha_{21}$ ,  $\alpha_{22}$ ,  $\alpha_{31}$ ,  $\alpha_{32}$ ,  $\alpha_{33}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  和  $\beta_3$  分别被设定为 0.9802, 0.014043, 0.98582, 0.000127, 0.017889, 0.98198, 1.1881, 0.0084741 和 0.00005。这些值通过胰岛素的 PK-PD 数据计算得到, 作为经验研究和调查的一部分。应当理解的是, 本文提供的特定值仅仅反映了一组可能的合适值, 并且这些值中的任何一个或多个可被调节成适于特定实施方式。

[0524] 如上所述, 先前研究可出于配置和 / 或运行 PID-IFB 控制模块 906 的目的而进行改变。第一个研究 (研究 1; Panteleon 等人, 2006) 调查了在研究中改变控制器增益对八种糖尿病犬的影响。对于一个实验而言, 常规增益基于每天胰岛素总剂量进行计算, 在相同的两个实验中, 常规增益增加和降低百分之五十。餐后六小时时间段的胰岛素递送趋向于

随增益的增加而增加,但是这并未达到统计学的显著性。这是因为随葡萄糖水平的降低反馈较低的胰岛素递送。实际上,增益越高,越趋向于较早地给出更多的胰岛素(实现好得多的葡萄糖调节)并且减低后期输注,然而,增益越低,越趋向于将胰岛素输注保持在基础水平之上持续一段较长的时间段,因为葡萄糖水平维持在明显高于目标。应当注意的是,控制器增益影响 PID 算法的所有分量,包括积分项和导数项。

[0525] 第二个研究(研究 2,Steil 等人,2006)将 PID 控制器应用于十个人类受治者。在该研究中,常规控制器增益比本文提供的常规控制器增益高 42%,积分时间常数相同(因此,还是有更高的积分响应),但是导数时间常数略微较低(从升高或降低血糖方面定义,而非白天或夜间响应)。在本文提供的建议实施方式中,夜间导数的时间常数仅比研究 2 中使用的时间常数略低。

[0526] 第三个研究(研究 3,Weinzimer 等人,2008)将 PID 控制器应用于十七个人类受治者。对于八个受治者的亚组而言,不给予餐前推注,而在其余九个受治者中,在餐前大约 15 分钟给予标准进餐推注大约 50%的推注。控制器调节与本文提供的相同。在两种情况下,性能是可接受的,餐前推注有助于降低餐后峰值血糖波动。当与使用标准泵疗法的居家治疗比较时,两种闭环算法均是非常优异的,其降低高于 180mg/dl 和低于 70mg/dl 的葡萄糖波动。

[0527] 研究 3 的观察结果中的一个进餐后进餐相关胰岛素输注维持在高于餐前水平持续至少四个小时。该结果将胰岛素反馈引入算法中,用于补偿已递送的胰岛素,同时允许在开始进餐时在需要的情况下更加积极地发生作用。

[0528] 在特定实施方式中,用于 PID-IFB 控制模块 906 的上述参数中的一些可被固定。就这点而言,下列值可用于示例性的实施方式中。应当理解的是,这些值在本文中仅以举例说明的目的给出,并且如果需要的话,PID-IFB 控制模块 906 的实施可使用不同的值。

$$\gamma_1 = 0.64935$$

$$\gamma_2 = 0.34128$$

$$\gamma_3 = 0.0093667$$

$$\alpha_{11} = 0.90483741803596$$

$$\alpha_{21} = 0.065563404170158$$

$$\alpha_{22} = 0.931062779704023$$

$$\alpha_{31} = 0.00297495042963571$$

$$\alpha_{32} = 0.083822962634882$$

$$\alpha_{33} = 0.083822962634882$$

$$\beta_1 = 5.70975491784243$$

$$\beta_2 = 0.202428967549153$$

$$\beta_3 = 0.202428967549153$$

[0529] 上述 PID 参数(KP,  $\tau I$  和  $\tau D$ )的值未被预期发生改变,但是理想的是,如果改变上述 PID 参数的值会改善葡萄糖波动的响应,那么就对上述 PID 参数的值进行调节。这些 PID 参数的常规值以及示例性的可允许的范围,在表 2 中列出。

参数	常规值	下限	上限
控制器增益: $K_P$	$1 \times K_{P0} \times (1+\gamma_1+\gamma_2+\gamma_3)$	$0.5 \times K_{P0} \times (1+\gamma_1+\gamma_2+\gamma_3)$	$20 \times K_{P0} \times (1+\gamma_1+\gamma_2+\gamma_3)$
积分时间常数: $\tau_I$	250 min	10 min	1500 min
导数时间常数: $\tau_D$	75 min	10 min	500 min
<i>UnwindLow</i> (mg/dL)	80	0	200
<i>UnwindHig</i> <i>h</i> (mg/dL)	100	0	200
<i>Imax</i>	$2.5 \times (1+\gamma_1+\gamma_2+\gamma_3) \times$ 基础速度	0	$10 \times (1+\gamma_1+\gamma_2+\gamma_3) \times$ 基础速度

表 2 :PID-IFB 控制模块的可调节的参数

[0530] 控制器增益  $K_{P0}$  的下限可使控制器增益  $K_{P0}$  相对于常规降低 95%，这使得控制器 900 的整体积极响应较小并且对相同葡萄糖水平和趋势递送较少的胰岛素。上限使增益增加至常规的 20 倍。虽然这可导致给予更多的胰岛素，但是这通常与实际葡萄糖水平及其导数相关，从而快速降低血糖，即使在血糖水平较高的条件下，由于导数分量而导致胰岛素递送降低。

[0531] 积分时间常数  $\tau_I$  决定了血糖与理想的血糖目标的偏差如何快速累积。较高值产生较低的响应，从而维持葡萄糖与目标的偏差。最后，导数时间常数  $\tau_D$  可一直安全地降低值零，因为导数时间常数  $\tau_D$  越低，递送的胰岛素越少。比 500 分钟的上限高得多的任何导数时间常数会使得控制器过于灵敏而无法以传感器葡萄糖变化的速度发生很小的变化，即便这不一定危险，但是从整体性能而言这是不理想的。

#### [0532] 胰岛素限制

[0533] 如前面参考图 49 所描述的，胰岛素限制模块 908 向闭环胰岛素输注速度赋予上限，其中，上限根据需要产生（例如，在每个闭环运行期开始时，每 24 小时产生一次上限，每天产生两次上限，等等）。图 51A 是图示举例说明控制器 900 的部分 5200 的框图，图 51A 更加详细地描述了胰岛素限制模块 908 的示例性的实施方式。对于本文描述的示例性的实施方式而言，在闭环运行的每个周期计算上限。对于在闭环模式中频繁运行的系统（或只在闭环模式中运行的系统）而言，上限可每天计算一次，或者根据任何理想的方案计算。

[0534] 胰岛素限制模块 908 的示例性的实施方式接收至少下列项目作为输入：与用户 / 患者有关的空腹血糖值 5202，与用户 / 患者有关的每天总胰岛素值 5204，以及与用户 / 患

者有关的禁食胰岛素递送数据 5206。这些输入数据中的一些或所有这些输入数据可通过胰岛素递送系统 14(参见图 1)、转换器设备、监测器设备或闭环系统中的任何设备直接或间接地提供。胰岛素限制 959 可被认为是胰岛素限制模块 908 的输出,其向 PID-IFB 控制模块 906 提供胰岛素限制 959。

[0535] 胰岛素限制模块 908 的运行参考图 51A 和图 51B 在此进行描述,图 51A 和图 51B 是举例说明闭环胰岛素限制过程 5250 的示例性的实施方式的流程图。过程 5250 在开始闭环运行模式(任务 5252)之后执行。在优选的实施方式中,过程 5250 的第一个周期在闭环模式过程中的初始采样点进行。因此,过程 5250 可接收、存取或计算空腹血糖值 5202,每天总胰岛素(TDI)值 5204 以及待用于闭环运行周期(任务 5254)的禁食胰岛素递送数据。

[0536] 空腹血糖值 5202 表示在禁食一段时间之后获取的患者特异性血糖测量值。例如,空腹血糖值 5202 可基于一个或多个在患者苏醒后早晨获取的血糖测量值(假设没有过夜消化食物,等等)。在实际操作中,空腹血糖值 5202 可通过连续葡萄糖传感器,采血设备—例如刺穿指尖测量设备,或者它们的组合获得。当然,患者的实际空腹血糖可每天发生变化,每周发生变化,等等。因此,在任务 5254 获得的当前禁食葡萄糖值 5202 可以是平均值、中间值或任何统计学值,它们基于患者的至少一些历史数据计算。空腹血糖值 5202 可在执行过程 5250 的任何时候瞬时计算(基于历史数据),或者空腹血糖值 5202 可根据任何理想的方案预先计算并存储,这样,预先计算的值可在任务 5254 被访问。无论以何种方式获得或导出空腹血糖值 5202,特定值优选地在闭环运行期间保持恒定。

[0537] TDI 值 5204 表示在指定的 24 小时期间递送至患者的胰岛素的量。递送至患者的胰岛素的量通常基于多种因素每天发生改变。因此,在任务 5254 获得的 TDI 值 5204 可以是平均值、中间值或任何基于至少一些患者历史数据计算的统计学值。在一些实施方式中,例如,TDI 值 5204 计算为最近五天的运行平均值,其中,胰岛素递送信息被记录并且由胰岛素输注设备提供。在实际操作中,TDI 值 5204 可在执行过程 5250 的任何时候即时计算(基于历史数据),或者 TDI 值 5204 可根据任何理想的方案预先计算并存储,这样任务 5254 可存取预先计算的值。无论以何种方式获得或导出 TDI 值 5204,特定值优选地在闭环运行期间保持恒定。

[0538] 对于该实施方式而言,禁食胰岛素递送数据 5206 表示在指定禁食期间递送至用户的胰岛素的量,所述指定禁食期间例如对应于空腹血糖值 5202 的时间之前的禁食期间。就这点而言,如果空腹血糖值 5202 在给定的十个小时时间窗内获得,那么禁食胰岛素递送数据 5206 还可对应于相同的十个小时时间窗。因此,禁食胰岛素递送数据 5206 以这种方式与空腹血糖值相关联。在一些实施方式中,禁食胰岛素递送数据 5206 包括关于每次胰岛素递送运行(在指定的禁食期间发生)的信息。在这种情况下,禁食胰岛素递送数据 5206 可包括但不限于:胰岛素的量(单位),胰岛素递送速度(单位/小时),时间戳数据和用于每次目标胰岛素递送运行的其他数据。因此,禁食胰岛素递送数据 5206 包括与禁食期间胰岛素递送相关的时序信息,而非简单累积的总胰岛素体积或数量。

[0539] 参见图 51B,过程 5250 通过计算用户的最大胰岛素输注速度(任务 5256)继续进行。对于该特定实施方式而言,最大胰岛素输注速度通过空腹血糖值 5202,TDI 值 5204 和在任务 5254 获得的禁食胰岛素递送数据 5206 计算得到。根据该实施例,计算的最大胰岛素输注速度可应用于整个闭环运行期间。因此,最大胰岛素输注速度可在闭环运行模式开

始时（或之前）计算以在闭环模式中向当前胰岛素剂量 958（参见图 49）赋予上限。

[0540] 在一些实施方式中，最大胰岛素输注速度  $U_{max}$  根据下述表达式（方程 67）计算：

$$U_{max} = I_{basal,0} + \frac{BG_{LBL} - FBG_0}{KI} \quad (\text{公式 67})$$

在此， $U_{max}$  是以不超过  $BG_{LBL}$ （参见下述公式 67a）的最大胰岛素输注速度（以单位 / 小时表示）， $I_{basal,0}$  是使患者的空腹血糖达到等于  $FBG_0$  的值的估算的基础速度（以单位 / 小时表示）。因此， $I_{basal,0}$  是基础速度，其在理论上产生每个患者获得的空腹血糖值 5202（参见图 51A）。在这种情况下， $FBG_0$  代表空腹血糖值 5202，表示为 mg/dL， $BG_{LBL}$ （以 mg/dL 表示）是达到  $U_{max}$  时的下限缓冲血糖，以及， $KI$  是通过下述公式 68 计算的胰岛素增益值。

$$BG_{LBL} = \text{Setpoint} - ILB \quad (\text{公式 67a})$$

在此， $BG_{LBL}$  (mg/dL) 是对应于在  $U_{max}$  条件下胰岛素输注设备的运行的血糖下限， $\text{Setpoint}$  是目标葡萄糖设定值 944（图 49），其由用户定义， $ILB$  是胰岛素缓冲限制，其是系统允许处理更多的胰岛素需求的额外缓冲的量 (mg/dL)。例如，50 的  $ILB$  允许系统递送额外的胰岛素以将  $\text{Setpoint}$  降低 50mg/dL。根据本文提供的一种非限定性实施例， $\text{Setpoint} = 120\text{mg/dL}$ ，因此， $BG_{LBL} = 120 - 50 = 70\text{mg/dL}$ 。应当理解的是，如果需要的话，也可使用其他  $BG_{LBL}$  值。在实际操作中， $BG_{LBL}$  值出于计算最大胰岛素输注速度的目的预先确定并提供作为常量。换言之，在过程 5250 过程中，公式 67 所示的计算不一定需要执行。

$$KI = -IS * 3 \left( \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ per } \frac{U}{h} \right) \quad (\text{公式 68})$$

在此， $KI$  是胰岛素增益， $IS$  是用户的胰岛素灵敏度值，以 mg/dL/U 表示。对于该特定实施方式而言， $KI$  由“1800 规则”估算为  $IS = 1800/TDI$ （其中  $TDI$  是  $TDI$  值 5204）。因此， $IS$  和  $KI$  通过用户获得的  $TDI$  值 5204 导出。在典型的实施方式中， $U_{max}$  值基于每个患者进行计算，并且  $U_{max}$  的典型范围是 0.5 至 3.0 单位 / 小时。

[0541] 参见图 51A 和图 51B，过程 5250 如下继续进行：接收、获得或存取已在闭环运行期间（任务 5258）对于当前采样点计算的闭环胰岛素输注速度。过程 5250 比较闭环胰岛素输注速度（由 PID-IFB 控制模块计算）和计算的最大胰岛素输注速度（查询任务 5260）。当获得的闭环胰岛素输注速度大于  $U_{max}$  时（查询任务 5260 的“是”分支），控制器使用不同的闭环胰岛素输注速度，其小于获得的闭环胰岛素输注速度。对于这种情况而言，根据一些实施方式，PID-IFB 控制模块 906 使用计算的胰岛素限制 959 作为当前胰岛素剂量 958（任务 5262）。就这点而言，当前胰岛素剂量 958 受到限制，这样，当前胰岛素不会超过最大胰岛素限制 959 ( $U_{max}$ )，如下述公式 69 所示：

$$PIDRate(n) = \begin{cases} U_{max}, & PIDRate(n) > U_{max} \\ PIDRate(n), & PIDRate(n) \leq U_{max} \end{cases} \quad (\text{公式 69})$$

[0542] 如前面参考 PID-IFB 控制模块 906 所解释的，胰岛素剂量  $PIDRate(n)$  根据 PID-IFB 控制算法计算，所述控制算法考虑比例分量、积分分量和导数分量。过程 5250 被适当地设计为抑制或防止胰岛素输注速度受到限制时积分分量饱和。就这点而言，过程 5250 可在由 PID-IFB 控制模块 906 计算的闭环胰岛素输注速度大于计算的胰岛素限制 959 时启动积分饱和和防止方案（任务 5264）。对于该示例性的实施方式而言，PID-IFB 控制模块 906 通过有效冻结积分分量同时允许 PID-IFB 控制算法的比例分量和导数分量持续更新而响

应胰岛素限制 959 的应用。

[0543] 因此,如果胰岛素限制 959 是有效的,那么 PID-IFB 算法的积分分量被冻结在其先前值。这种特性可用于帮助防止积分饱和。该信息由 PID-IFB 控制模块 906 使用,用于下一 PID 计算过程,在此表示如下:

$$I(n) = \begin{cases} I(n-1), & u(n) = U_{max} \\ I(n), & u(n) < U_{max} \end{cases} \quad (\text{公式 70})$$

在公式 70 中,  $I(n)$  表示 PID-IFB 控制算法的积分分量的当前值。积分饱和方案出于动态调节  $PIDRate(n)$  的目的以不累积可能与积分分量有关的误差的方式使 PID-IFB 控制算法的比例分量和导数分量保持有效。

[0544] 再次参见图 51B,在计算的速度小于或等于  $U_{max}$  时,过程 5250 使用计算的闭环胰岛素输注速度作为当前胰岛素剂量 958(任务 5266)。上述公式 69 也反映了这种情况,其中,获得的  $PIDRate(n)$  的值在不进行调节或限定的条件下提供。因此,当获得的闭环胰岛素输注速度小于或等于  $U_{max}$  时,过程 5250 结束积分饱和防止方案,如果该方案目前是活动的,那么过程 5250 不冻结 PID-IFB 控制算法的积分分量(任务 5268)。任务 5268 可由 PID-IFB 控制模块 906 执行,这样积分分量被认为连续计算  $PIDRate(n)$ 。

[0545] 在一些实施方式中,每个闭环运行期间计算一次  $U_{max}$ 。因此,如果已到达当前闭环运行期间的下一采样点(查询任务 5270 的“是”分支),那么过程 5250 返回任务 5258 计算下一闭环胰岛素输注速度(其可能需要或不受到  $U_{max}$  的先前计算值的限制),并且如上所述的那样继续运行。如果闭环运行模式已结束,那么退出过程 5250,这样可在下一闭环运行期间开始时重新开始过程 5250。

[0546] IOB 补偿模块

[0547] 图 52 是更加详细地图示描述 IOB 补偿模块 910 的一种合适的实施方式的框图。如上所简述的,IOB 补偿模块 910 根据需要调节当前胰岛素剂量 958(即,由 PID-IFB 控制模块 906 提供的胰岛素输注速度)以产生最终胰岛素剂量 962(即,胰岛素输注设备使用的最终调节的输注速度)。为了计算最终胰岛素剂量的当前值 962 和/或为了计算最终胰岛素剂量的未来值 962,IOB 补偿模块 910 还可接收作为输入的基础速度数据 990 和与递送的人工推注 960 有关的信息。基础速度数据 990 可表示正在递送至用户的胰岛素的当前基础速度,并且递送的人工推注 960 可表示给药于用户的每个推注的量,并且时间戳数据对应于每个推注的递送日期/时间。就这点而言,递送的人工推注 960 可包括过去递送的任何数量的推注的信息,并且递送的人工推注 960 可根据需要响应每次向前递送的推注进行更新。而且,基础速度可进行动态调节,如果需要或期望的话(由系统、用户、护理人员等等自动调节)。

[0548] 递送的人工推注 960 可与 IOB 补偿模块 910 相关联的收集和保存,用作推注历史记录 992。就这点而言,推注历史 992 可包括在给定时间段内给药的任何数量的历史推注量。IOB 补偿模块 910 还可使用多种常量、参数、系数、配置设定、增益值,等等(简言之,图 52 所示的常量 994 意在包括这些常量、参数、系数、配置设置、增益值,等等以及可由 IOB 补偿模块 910 使用以计算最终胰岛素剂量 962 的任何其他量)。图 52 还描述的 IOB 历史 996,其表示先前计算的 IOB 值(即,过去采样时间计算的历史 IOB 值)。如下文详细解释的,IOB 历史 996 和推注历史 992 可影响最终胰岛素剂量 962 的确定。应当理解的是,推注历史 992,

常量 994 以及 IOB 历史 996 可被存储和保存在一个或多个于一个主机系统的记忆存储器元件中。出于简明和易于描述的目的,图 52 显示了 IOB 补偿模块 910 “内部”的这些数据项目。

[0549] IOB 补偿模块 910 提供了额外的防护措施,该防护措施通过在激活闭环模式之前递送的人工推注估算患者身体的板上胰岛素,从而补偿最终胰岛素剂量 962 并帮助避免过量递送胰岛素。当系统开始进入闭环模式时,IOB 补偿模块 910 考虑在限定的时间段(例如,过去八小时)已给予的递送的人工推注 960 并且减去该人工推注。此后,在闭环模式期间,IOB 补偿模块调节在每个采样期间(例如,每五分钟)递送的人工推注。

[0550] 图 53 是举例说明 IOB 补偿过程 1100 的示例性的实施方式的流程图,该 IOB 补偿过程可由 IOB 补偿模块 910 执行。过程 1100 代表在当前采样点或时间  $n$  执行的一个循环。因此,过程 1100 接收,获得或访问多个可对 IOB 补偿模块的输出产生影响的输入(任务 1102)。例如,过程 1100 可使用未补偿的胰岛素输注速度  $PIDRate(n)$  的当前值,如 PID-IFB 控制模块 906 产生的,该输入在本文中也称为当前胰岛素剂量 958。根据需要,过程 1100 还可使用当前基础速度(由基础速度数据 990 提供),推注历史 992 中的一些和/或 IOB 历史 996 中的一些。

[0551] 在过程 1100 的情况下,如果活动的 IOB 大于某一阈值,IOB 补偿模块 910 通过每个循环的人工推注计算板上胰岛素并且补偿控制器输出速度(胰岛素输注速度)。因此,过程 1100 计算,产生或获得代表用户体内活性胰岛素的估计值的当前 IOB 值(任务 1104)。在一些实施方式中,活性 IOB 根据离散三室胰岛素药代动力学(PK)模型估算,如下所示:

$$IOB(n) = ci_1 \cdot IOB(n-1) + ci_2 \cdot IOB(n-2) + ci_3 \cdot IOB(n-3) + cb_0 \cdot Ubolus(n) + cb_1 \cdot Ubolus(n-1) + cb_2 \cdot Ubolus(n-2) \quad (\text{公式 71})$$

[0552] 在此,IOB 是板上活性胰岛素,Ubolus 是递送的人工推注的量(单位/样本), $n$  是当前采样点, $n-1$  是最后采样点, $n-2$  是倒数第二个采样点, $n-3$  是倒数第三个采样点。因此,过程 1100 至少部分基于用户的历史推注递送数据获得当前 IOB 值,IOB( $n$ ),(参见图 52 中的递送的人工推注 960 和推注历史 992)。参数  $ci_1$ ,  $ci_2$ ,  $ci_3$ ,  $cb_0$ ,  $cb_1$  和  $cb_2$  是胰岛素吸收模型的系数。这些参数基于胰岛素药代动力学模型的三个时间常数( $\tau_{sc}$ ,  $\tau_p$  和  $\tau_{eff}$ ) 计算,如下所示:

$$ci_1 = e_{axx3} + e_{axx4} + e_{axx5} \quad (\text{公式 71a})$$

$$ci_2 = -(e_{axx3} \times e_{axx4} + (e_{axx3} + e_{axx4}) \times e_{axx5}) \quad (\text{公式 71b})$$

$$ci_3 = e_{axx3} \times e_{axx4} \times e_{axx5} \quad (\text{公式 71c})$$

$$cb_0 = 1$$

$$cb_1 = d_{prod} \times (-(d_{axx22} \times e_{axx3} + d_{axx22} \times e_{axx4}) \times a_{xx3} \times a_{xx4} + (d_{axx31} \times e_{axx3} + d_{axx31} \times e_{axx5}) \times a_{xx3} \times a_{xx5} - (d_{axx32} \times e_{axx4} + d_{axx32} \times e_{axx5}) \times a_{xx4} \times a_{xx5}) \quad (\text{公式 71d})$$

$$cb_2 = d_{prod} \times (d_{axx22} \times e_{axx3} \times e_{axx4} \times a_{xx3} \times a_{xx4} + d_{axx32} \times e_{axx4} \times e_{axx5} \times a_{xx4} \times a_{xx5} - d_{axx31} \times e_{axx3} \times e_{axx5} \times a_{xx3} \times a_{xx5}) \quad (\text{公式 71e})$$

其中:

$$a_{xx3} = 1/\tau_{sc} \quad (\text{公式 71f})$$

$$a_{xx4} = 1/\tau_p \quad (\text{公式 71g})$$

$$a_{xx5} = 1/\tau_{eff} \quad (\text{公式 71h})$$

$$e_{axx3} = e^{-a_{xx3} \cdot T_{sc}} \quad (\text{公式 71i})$$

$$e_{axx4} = e^{-axx4 \cdot TsC} \quad (\text{公式 71j})$$

$$e_{axx5} = e^{-axx5 \cdot TsC} \quad (\text{公式 71k})$$

$$d_{axx22} = axx4 - axx3 \quad (\text{公式 71l})$$

$$d_{axx31} = axx5 - axx3 \quad (\text{公式 71m})$$

$$d_{axx32} = axx5 - axx4 \quad (\text{公式 71n})$$

$$d_{prod} = -1 / (d_{axx22} \times d_{axx31} \times d_{axx32}) \quad (\text{公式 71o})$$

在上述公式中, TsC 表示修改的采样间隔(分钟), 其可计算为  $TsC = Ts * 6 / CurveSpeed$ , 其中, Ts 是采样间隔并且 CurveSpeed 是板上胰岛素衰减速率(小时)。 $\tau_{sc}$ ,  $\tau_p$  和  $\tau_{eff}$  是胰岛素 PK 模型的皮下、血浆和有效腔室的代表性时间常量。

[0553] 公式 71 计算的 IOB(单位)表示来自人工推注(所述人工推注可在闭环模式开始之前或在闭环运行期间给予)的体内残留的活性胰岛素, 所述人工推注必须考虑用于计算最终胰岛素递送速度。这通过首先计算 IOB 速度(任务 1106)并随后从 PID-IFB 计算的输注速度中减去 IOB 速度来实现, 如下所示。因此, 在一些情况下, 过程 1100 至少部分基于计算的 IOB 速度和未补偿的胰岛素输注速度 PIDRate(n) 确定调节的胰岛素输注速度(任务 1108)。

$$IOBRate(n) = \begin{cases} GainIOB \times IOB(n), & IOB(n) > MinIOB \\ 0, & IOB(n) \leq MinIOB \end{cases} \quad (\text{公式 72})$$

$$AdjustedRate(n) = \max(0, PIDRate(n) - IOBRate(n)) \quad (\text{公式 73})$$

应当注意的是, 过程 1100 至少部分基于当前 IOB 值, IOB(n), 计算 IOB 速度 IOBRate(n)。以单位/小时(U/h)表达的 IOB 速度表示通过每单位时间体内人工推注累积的活性胰岛素的量。因此, 已存在于体内的这种额外的胰岛素被从控制器递送速度(PIDRate)中减去。这说明了已由用户给予的所有人工推注并最小化控制器过量递送的可能性。在此 GainIOB 是 IOB 衰减速率(h-1), MinIOB 是需要补偿 PIDRate 的最小 IOB(其中, MinIOB 以单位表示)。因此, 当当前 IOB 值大于最小 IOB 值时, IOB 速度被计算为等于当前 IOB 值乘以 IOB 衰减速率, 并且当当前 IOB 值小于或等于最小 IOB 值时, IOB 速度被计算为等于 0。就这点而言, MinIOB 是 IOB 的最小阈值, 低于该阈值, IOB 对葡萄糖的作用被认为是可忽略的, 因此不需要补偿。

[0554] 如公式 73 所反映的, 过程 1100 选择调节的胰岛素输注速度为最大或未补偿的胰岛素输注速度和计算的 IOB 速度之间的差值(来自任务 1106)。应当注意的是, PIDRate 和 IOBRate 之间的差值可以是负的, 因为这些值由不同的来源计算。PIDRate 是控制器计算的输注速度并且 IOBRate 是从人工推注获得的体内累积的活性胰岛素。因此, 公式 73 确保 AdjustedRate 不会低于 0。

[0555] 接下来过程 1100 可计算、选择或确定最终胰岛素输注速度(任务 1110)。在一些实施方式中, 最终胰岛素输注速度(图 49 中的最终胰岛素剂量 962)如下所示的那样进行计算:

$$FinalRate(n) = \begin{cases} \max(Basal, AdjustedRate(n)), & PIDRate > Basal \\ PIDRate(n), & PIDRate \leq Basal \end{cases} \quad (\text{公式 74})$$

如该公式所示, 过程 1100 选择调节的胰岛素输注速度(AdjustedRate(n)), 未补偿的胰岛素输注速度(PIDRate(n)) 或者当前基础速度(Basal) 作为胰岛素输注设备的最终胰



胰岛素输注速度 (FinalRate(n))。在此, PIDRate 是 PID-IFB 控制模块 906 计算的胰岛素输注速度, 并且 Basal 是当前预先编程的泵基础速度。因此, 当当前基础速度大于或等于未补偿的胰岛素输注速度时, 任务 1110 选择等于未补偿的胰岛素输注速度的最终胰岛素输注速度。相反, 当当前基础速度小于未补偿的胰岛素输注速度时, 任务 1110 选择当前基础速度或调节的胰岛素输注速度 (以较高者为准) 作为最终胰岛素输注速度。

[0556] 在任务 1110 的情况下, PIDRate 用作 FinalRate (当 PIDRate 小于或等于 Basal 时) 以允许控制器“使用刹车”(换言之, 抑制胰岛素递送速度), 从而防止任何潜在的高血糖。另一方面, 当 PIDRate 大于 Basal 时, FinalRate 可以是最大 Basal 或最大 AdjustedRate, 这确保了胰岛素调节仅仅用于来自推注的胰岛素, 但不用于基础胰岛素。在 PIDRate 大于 Basal 时, 将下限 (即, Basal 的值) 应用于 FinalRate; 该下限用于防止在这些情况下过度补偿板上胰岛素。

[0557] 过程 1100 可通过将最终胰岛素输注速度 FinalRate(n) 发送至或提供至胰岛素输注设备而继续进行 (任务 1112)。对于过程 1100 由胰岛素输注设备自身本机执行的实施方式而言, 过程 1100 可简单地向输注设备的处理逻辑或液流递送控制模块提供最终胰岛素输注速度。进而, 胰岛素输注设备通过根据最终胰岛素输注速度调节胰岛素的递送作出响应。

[0558] 该描述假设过程 1100 在每个采样时间重复。因此, 对于下一采样时间而言, n 值可增加 1 (或增加任何理想的量) 以便为过程 1100 的下一循环建立指数 (任务 1114)。此后, 过程 1100 可返回任务 1102 以获得最新的输入数据值并重复上述各种不同的任务。因此, 当系统正在闭环模式中运行时, 过程 1100 以受控且连续进行的方式通过连续调节最终胰岛素输注速度促进调节胰岛素递送至用户身体。

[0559] 在一些实施方式中, 理想的是, 调节 IOB 补偿模块 910 使用的参数中的一些, 如果这样做会改善性能的话。这些参数的常规值以及示例性的可允许的范围在表 3 中列出。

参数	常规值	下限	上限
CurveSpeed	6	1	8
GainIOB	1.25	0	5
MinIOB	1	0	500

表 3. IOB 补偿模块的可调节参数

[0560] 胰岛素递送超时模块

[0561] 胰岛素递送超时模块 912 被合适地设计并配置为连续监控 (闭环模式期间) 患者是否在胰岛素限制 (Umax) 条件下或没有胰岛素 (Umin, 其可定义为非常少至没有胰岛素递送 (单位 / 小时)) 的条件下接收胰岛素持续一段较长的时间段。如果这些胰岛素递送条件中的一个被检测到, 那么系统会发出警报并在闭环模式下持续运行。如前所述, 胰岛素递送超时模块 912 可处理作为输入的递送的胰岛素 960。

[0562] 因此,胰岛素递送超时模块 912 引入额外的防护措施,其检查用于在胰岛素限制(U<sub>max</sub> 超时)条件下或没有胰岛素(U<sub>min</sub> 超时)的条件下递送胰岛素持续较长的时间段的一系列下述步骤。这通过计算在识别为胰岛素时间窗的预先指定的移动窗中闭环模式期间系统递送的胰岛素总量。

[0563] 关于 U<sub>min</sub> 超时条件,一旦从闭环模式开始到达 U<sub>min</sub>(其可被定义为在 0 单位/小时条件下递送胰岛素)的胰岛素时间窗,系统可监控在用户指定的胰岛素时间窗下递送的胰岛素的量并且将其与在相同时间跨度的患者基础速度下运行时已递送的量比较,如下列逻辑表达式所示:

$$\begin{aligned} & \text{Pump Delivery Rate} = \\ & \begin{cases} \text{FinalRate,} & \text{if } U_{\text{Tot}}^{\text{WinMin}} > (\text{MinDeliveryTol}/100) \times U_{\text{Basal}}^{\text{WinMin}} \\ \text{Alert,} & \text{if } U_{\text{Tot}}^{\text{WinMin}} \leq (\text{MinDeliveryTol}/100) \times U_{\text{Basal}}^{\text{WinMin}} \end{cases} \quad (\text{公式 75}) \end{aligned}$$

在此, Pump Delivery Rate(单位/小时)是输注速度,其等于公式 74 中的 FinalRate(即,在闭环模式期间控制器计算的输注速度)或者等于开环运行过程中使用的预先编程的过夜基础速度。 $U_{\text{Tot}}^{\text{WinMin}}$  的量是用户指定的 U<sub>min</sub> 胰岛素时间窗中闭环控制算法递送的胰岛素总量(单位),并且  $U_{\text{Basal}}^{\text{WinMin}}$  的量是在相同的 U<sub>min</sub> 胰岛素时间窗中以预先编程的过夜基础速度运行而递送的胰岛素总量。参数 MinDeliveryTol 是用户指定的公差,其是为了维持在闭环模式中系统必须递送的  $U_{\text{Basal}}^{\text{WinMin}}$  的百分比。

[0564] 根据该特定实例,只要在胰岛素时间窗(本实例中设定为 120 分钟)起期间系统递送的胰岛素总量大于在基础的百分之五(对于本实例而言,其是故障最小公差)条件下运行时可能递送的胰岛素的总量,那么闭环控制继续进行。而且,一旦在胰岛素时间窗过程中系统递送的胰岛素总量小于基础的百分之五,就触发故障安全警报。

[0565] 关于 U<sub>max</sub> 超时条件,一旦从闭环模式开始到达 U<sub>max</sub> 的胰岛素时间窗,系统就监控在用户指定的胰岛素时间窗条件下递送的胰岛素的量并将其与相同时间跨度下以 U<sub>max</sub> 速度运行而可能递送的胰岛素的量比较,如下列逻辑表达式所示:

$$\begin{aligned} & \text{Pump Delivery Rate} = \\ & \begin{cases} \text{FinalRate,} & \text{if } U_{\text{Tot}}^{\text{WinMax}} < (\text{MaxDeliveryTol}/100) \times U_{\text{max}}^{\text{WinMax}} \\ \text{Alert,} & \text{if } U_{\text{Tot}}^{\text{WinMax}} \geq (\text{MaxDeliveryTol}/100) \times U_{\text{max}}^{\text{WinMax}} \end{cases} \quad (\text{公式 76}) \end{aligned}$$

在此, Pump Delivery Rate 是输注速度,其等于 FinalRate 或在开环模式下的运行过程中使用的预先编程的过夜基础速度。 $U_{\text{Tot}}^{\text{WinMax}}$  的量是在用户指定的 U<sub>max</sub> 胰岛素时间窗中闭环控制算法递送的胰岛素总量(单位),并且  $U_{\text{max}}^{\text{WinMax}}$  的量是在计算的 U<sub>max</sub> 速度下运行时在用户指定的移动窗中可能已经递送的胰岛素总量。参数 MaxDeliveryTol 是用户指定的公差,其是为了保持在闭环模式下系统必须维持的  $U_{\text{max}}^{\text{WinMax}}$  的百分比。

[0566] 根据该特定实例,只要胰岛素时间窗(在本实例中设定为 600 分钟)期间系统递送的胰岛素总量小于在 U<sub>max</sub> 的 95%(对于本实例而言,其是故障最大公差)条件下运行而

可能递送的胰岛素总量。而且,一旦在胰岛素时间窗(600分钟)过程中系统递送的胰岛素总量大于  $U_{max}$  的 95% 条件下运行时可能递送的胰岛素总量,那么就触发故障安全警报。

[0567] 在一些实施方式中,理想的是,调节胰岛素递送超时模块 912 使用的参数中的一些,如果这样做的话,可改善性能。这些参数的常规值以及示例性的可允许的范围在表 4 中显示。

参数	常规值	下限	上限
胰岛素时间窗的 $U_{min}$	120 分钟	30 分钟	600 分钟
胰岛素时间窗的 $U_{max}$	600 分钟	30 分钟	600 分钟
MinDeliveryTol	5%	0%	100%
MaxDeliveryTol	95%	0%	100%

表 4. 胰岛素递送超时模块的可调节的参数

[0568] 模式管理器模块

[0569] 模式管理器模块 914 类似于胰岛素递送超时模块 912, 因为模式管理器模块监测并监督闭环运行过程中的系统。在实际操作中, 闭环系统仅获知由测量设备提供的信号(输入)。如果测量值偏离真实值, 那么控制系统可对偏离发生反应。当使用糖尿病患者的连续葡萄糖传感器时, 传感器向闭环控制系统提供测量值, 并且基于这些测量值, 胰岛素被递送至受治者。因此, 传感器性能以及完整性应当受到密切监测。幸运地是, 产生血糖响应的胰岛素和膳食摄取之间存在关联。这种关联可被翻译成能够基于递送的胰岛素预测传感器葡萄糖响应的数学模型。传感器葡萄糖对递送的胰岛素的灵敏度是患者特异性的(对于每个患者而言, 灵敏度通常可在三天至六天期间被学习得到)。

[0570] 模型管理器模块 914 使用能够使患者独有的血糖时间依赖性反应个性化的数学模型。所述模型描述了作为胰岛素和膳食摄取的函数的传感器葡萄糖时间依赖性反应。本文描述的示例性的数学模型具有很多益处和优势: 其是线性的, 基于生理学的并且仅包括与可测量的数据(传感器葡萄糖和递送的胰岛素)有直接联系的参数。这些特性非常重要, 因为线性模型易于分析和预测。而且, 基于生理学的模型有利于理解预测的来源(例如, 胰岛素灵敏度, 膳食的摄取, 等等)并且使用可测量的数据降低了对估算不可观测的变量(例如, 代谢, 细胞活性, 等等)的需求。

[0571] 图 54 是定义用于模型管理的一些时间事件的图。标记“present”表示最近采样时间或采样期间  $1120$ ,  $k$  等于目前采样时间减去在采样时间中对应于预测范围的长度(LPH)的时间段。图 54 还表示对应于采样中训练范围的长度(LTH)的时间段, 其成为模型训练期。胰岛素历史被定义为估算血浆胰岛素所需的数据的长度。为了使模型管理器模式 914 能够估算故障, 考虑过去胰岛素历史加 LTH 和 LPH 采样时间段中递送的胰岛素的记录, 以及来自  $k-LTH$  和  $k$  的  $I_{sig}$ (电信号)测量值的至少百分之八十。

[0572] 如下文详细描述,模型管理器模块 914 考虑包括历史时间段 1122 的“移动窗”,所述历史时间段被定义为从目前(最近采样时间段 1120)回到 LTH 的开始。模型管理器模块 914 所考虑的移动窗还可包括先于 LTH 的胰岛素历史,如图 54 所描述的。在每个时间窗过程中获得的数据在目前时间或目前时间附近被处理并分析,优选地在下一采样时间段结束之前被处理并分析。因此,在每个新的采样时间段结束时,“移动窗”通过一个采样时间段转换,这样模型管理器模块 914 可考虑当前采样时间段的最近获得的数据,同时忽略在更新的时间窗中不再出现的数据(即,不再考虑的最旧的数据)。历史时间段 1122 可由 LTH 和 LPH 定义,对于本实施例而言,历史时间段 1122 紧随 LTH 之后(如图 54 所示)。LPH 在本文中还可被称为“最近历史时间段”或“模型预测期”,原因在下文的描述中变得明显。LTH 在本文中也可被称为“久远历史时间段”或“模型训练期”,原因在下文的描述中变得明显。就这点而言,LTH(久远历史时间段)对应于从开始训练采样时间段 1124 至结束训练采样时间段 1126 的时间段(包括端点值),而 LPH(最近历史时间段)对应于从开始预测采样时间段 1128 至最近采样时间段 1120 的时间段(包括端点值)。因此,通过定义,当前采样时间段(即,最近采样时间段 1120)在 LPH 范围内。对于该特定实施例而言,开始预测采样时间段 1128 对应于结束训练采样时间段 1126。可选地,开始预测采样时间段 1128 可紧随结束训练采样时间段 1126 之后。

[0573] 图 55 是举例说明传感器模型管理器过程 1150 的示例性的实施方式的流程图,过程 1150 可由模型管理器模块 914 执行。为了易于理解,过程 1150 以着眼于功能的简化的方式显示和描述。过程 1150 的一些方面参考模型管理器模块 914 的特定表述在下文更加详细的描述。

[0574] 过程 1150 代表在当前采样点或时间执行的一个循环,其对应于最近采样时间段。该实例假设胰岛素输注设备已经在闭环模式下运行(任务 1150)以向用户身体递送胰岛素,并且过程 1150 根据预定方案(例如,五分钟的采样时间段)接收相关数据。因此,过程 1150 接收,获得或访问多种可影响模型管理器模块 914 运行的输入(任务 1154)。例如,过程 1150 可接受当前采样时间段的至少下列数据:表示在最近采样时间段过程中由胰岛素输注设备递送的胰岛素的量的当前胰岛素-递送数据;表示用户的当前传感器葡萄糖值的当前传感器数据,其对应于最近采样时间段;以及可能需要用于补偿最近基于计量的校正的当前传感器校正因子。任何数量的历史数据还可在任务 1154 过程中还可接收任何数量的历史数据(如果需要的话)。因此,一些数量的冗余(其对于漏传,丢包等等的解决可能是理想的)可内置于系统中。传感器数据可以任何合适的形式被接收和处理。例如,连续葡萄糖传感器可产生 Isig(电流)值,其可反映传感器葡萄糖值。模型管理器模块 914 可被合适地配置成直接处理 Isig 值转换或者映射为任何期望的表达形式。

[0575] 过程 1150 还可存取或检索得到在过去采样时间段接收到的历史数据(任务 1156)。任务 1156 可代表启动程序,其根据需要填入网格、矩阵或其他形式的数据库结构,从而为下文更加详细描述的各种不同的计算、分析和功能准备模型管理器模块 914。应当理解的是,过程 1150 的后续循环(其在闭环模式中以连续进行的方式执行)不需要重复历史数据的启动。而任务 1156 可简单地调节历史数据以反映新接收的数据。对于本文描述的实施方式而言,下列历史数据可由模型管理器模块 914 处理:用户的历史胰岛素-递送数据;以及用户的历史传感器葡萄糖值;但不限于此。历史胰岛素-递送数据可对应于在每个

目标历史采样时间段过程中由胰岛素输注设备递送的胰岛素的量,并且历史传感器葡萄糖值可对应于在每个目标历史采样时间段过程中获取的代表性的传感器葡萄糖测量值。在一些实施方式中,每个历史传感器葡萄糖值可与历史 Isig 值和传感器校正因子相关或从历史 Isig 值和传感器校正因子衍生得到。

[0576] 过程 1150 本身是可循环的,并且每个循环考虑与定义的历史时间段相关的数据(参见图 54)。因此,过程 1150 可定义用于历史时间段的模型训练期和模型预测期(任务 1158)。就这点而言,任务 1158 可识别或指定哪些数据样本落入模型训练期(图 54 中的 LTH)和/或哪些数据样本落入模型预测期(图 54 中的 LPH)。任务 1158 还可用于识别或指定向前进行时不需要考虑的“过时的”数据样本。在实际操作中,如果最旧的采样时间段的数据因为一些原因而错过,那么过程 1150 可作出适当调节(例如,搜索最近可用数据样本,等待下一采样时间段,等等)。

[0577] 接下来,过程 1150 处理历史数据中的至少一些以确定传感器葡萄糖预测模型的最佳匹配方案(任务 1160)。任务 1160 可被认为是训练程序,其发现最佳拟合传感器葡萄糖预测函数,该函数进而可用于检查(预测)葡萄糖传感器的完整性和品质。在一些实施方式中,传感器葡萄糖预测模型表达为四阶常微分方程,该方程在给定初始条件进行求解时,提供模型预测的传感器葡萄糖值。应当注意的是,任务 1160 使用在模型训练期获得的实际传感器葡萄糖值(并且不使用在模型预测期获得的任何实际传感器葡萄糖值)确定哪种待选方案可被选择作为最佳匹配方案。从概念上来说,任务 1160 产生多个曲线(或出于解释的目的可用于使曲线可视化的离散值)并且将模型训练期内的曲线的一部分与模型训练期中获得的实际传感器葡萄糖值进行比较。在具有完美匹配的理想情况下,产生的曲线中的一个可精确地跟踪模型训练期中的实际传感器葡萄糖值。然而,在实际操作中,所产生的曲线将会偏离实际传感器葡萄糖值。因此,任务 1160 识别最佳匹配实际传感器值的计算的曲线。应当理解的是,该最佳匹配曲线还包括模型预测的传感器葡萄糖值,其延伸超出模型训练期并且进入模型预测期。

[0578] 过程 1150 可通过将模型预测期获得的至少一个历史传感器葡萄糖值与至少一个最佳匹配方案的对应的预测传感器葡萄糖值进行比较而继续进行(任务 1162)。在一些实施方式中,任务 1162 仅检查一个实际传感器葡萄糖值:最近采样时间段获得的当前传感器葡萄糖值。在其他实施方式中,在模型预测期获得的任何传感器葡萄糖值或所有传感器葡萄糖值可在任务 1162 过程中被分析。本文描述的简单的实施例仅仅考虑当前传感器葡萄糖值,这样任务 1162 中的比较简单易行。就这点而言,任务 1162 可计算当前传感器葡萄糖值(即,最近历史值)和最近采样时间段的预测的当前葡萄糖值之间的差值(差值可表达为绝对值),并且任务 1150 可通过将计算的差值与阈值误差值进行比较而继续进行(查询任务 1164)。在其他实施方式中,在任务 1162 中执行的比较可包括更加先进的方法,例如,考虑模型预测期中的多于一个采样点的曲线拟合,统计学分析,等等。例如,不同于以点对点为基础计算误差,过程 1150 可使用任何合适的方法确定模型预测期中的历史传感器葡萄糖值是否偏离(至少阈值量)最佳匹配方案中的对应的模型预测值。

[0579] 如果模型预测的葡萄糖值和对应的实际历史传感器葡萄糖值之间计算的误差小于或等于误差阈值,或者满足模型管理器模块 914 监测的预定标准,那么遵循查询任务 1164 的“否”分支并且过程 1150 继续下一采样时间段(任务 1166)。这时,过程 1150 回

到任务 1152, 这样过程 1150 的核心可被重复以考虑下一采样时间段接收的数据。因此, 过程 1150 的先前循环考虑的最旧数据被忽略, 新接收的数据被指定为“最近”数据并且过程 1150 的当前循环的历史时间段或“分析窗口”产生一个采样时间段的位移 (参见图 54)。

[0580] 如果计算的误差超过阈值误差量 (查询任务 1164 的“是”分支), 那么过程 1150 可发出警报、警告和 / 或信息 (任务 1168)。在实际操作中, 警报、警告或信息可通过模型管理器模块 914 启动, 从而进行翻译、通报、递送、回放, 等等。例如, 警报可存在于胰岛素输注设备、远程监测站、手持控制器设备, 等等。在一些实施方式中, 当超过阈值误差量时 (任务 1170), 过程 1150 从闭环模式转换至开环模式 (或者转换至具有降低的胰岛素递送的安全运行模式中的一些类型)。

[0581] 过程 1150 的一个重要方面涉及选择最佳匹配传感器葡萄糖预测模型的方式 (参见任务 1160)。就这点而言, 图 56 是举例说明传感器模型训练过程 1180 的示例性的实施方式的流程图, 过程 1180 可与图 55 中描述的传感器模型管理过程 1150 联合执行。过程 1180 以易于理解的简化方式显示和描述。过程 1180 的一些方面参考模型管理器模块 914 的特定实施方式在下文中更加详细地描述。

[0582] 如前所述, 本文使用的示例性的传感器葡萄糖预测模型被表达成四阶常差分公式。根据常规数学方法, 模型预测的实时传感器葡萄糖值 (G) 被计算为两个模型预测初始条件  $G_0$  和  $dG_0$  的函数。在此,  $G_0$  是起始训练采样期 1124 (图 54 中的 LTH 的开始) 的估算的传感器葡萄糖值, 并且  $dG_0$  是  $G_0$  的导数。因此, 不同的起始条件值产生不同的传感器葡萄糖预测模型的方案, 起始条件的各个不同的设置对应于不同的预测模型。出于处理效率的目的, 模型管理器模块 914 将限制和界限赋予起始条件值以计算和分析待用方案的可管理的数量。就这点而言, 传感器模型训练过程 1180 可通过计算各个有界起始条件的范围或界限 (任务 1182) 开始。

[0583] 对于本文提供的示例性的实施方式而言, 起始条件  $dG_0$  以基于预定参数 (其是可调节的) 的简单的方式划界:  $dG_0 = \pm \text{grad\_bound}$ 。相反, 起始条件  $G_0$  的边界基于在模型训练期获得的基线历史传感器葡萄糖值 (或受到在模型训练期获得的基线历史传感器葡萄糖值的影响), 例如, 在起始训练采样期 1124 获得的传感器葡萄糖值。因此, 过程 1180 可通过历史传感器葡萄糖值识别为了计算起始条件  $G_0$  的边界的目的使用的基线传感器葡萄糖值:  $G_0 = SG_{k-LTH} \pm 0.14 \cdot SG_{k-LTH}$ , 其中,  $SG_{k-LTH}$  是在分析条件下在历史时间段中的最早采样时间段中获得的基线传感器葡萄糖值 (参见图 54)。应当注意的是,  $G_0$  的边界是基线传感器葡萄糖值的函数, 其可在系统运行过程中以连续进行的方式发生改变, 并且其可随过程 1180 的各个循环的改变而发生改变。在实际操作中, 如果传感器葡萄糖数据在起始训练采样期 1124 中忽略, 那么过程 1180 可采样合适的测量, 例如, 搜索最接近的可用传感器葡萄糖数据点, 等待下一采样时间段, 等等。

[0584] 过程 1180 随后可通过确定、计算或获得下一组起始条件而继续进行 (任务 1184)。过程 1180 通过不同的起始条件进行选择和发展的方式在本文中并不重要。当前一组起始条件用于计算传感器葡萄糖预测模型的待用方案 (任务 1186)。如上所述, 每个待用方案被计算为两个有界起始条件的函数。而且, 每个待用方案被计算为估算的用户血浆胰岛素的函数, 该函数进而被计算为递送至用户的胰岛素的量的函数。因此, 任务 1186 可基于当前胰岛素递送数据 (最近采样时间段获得的); 历史胰岛素递送数据和用户的胰岛素基础速

度估算用户的血浆胰岛素。在实际操作中,任务 1186 考虑全部采样时间段的总胰岛素(基础,推注和任何其他递送的胰岛素)。这允许过程 1180 至少部分基于估算的血浆胰岛素和在分析条件下在最早采样时间段获得的基线传感器葡萄糖值获得传感器葡萄糖预测模型的待用方案。

[0585] 过程 1180 可通过产生训练误差值,数量或待用方案的函数而继续进行(任务 1188)。训练误差可通过比较来自待用方案的预测的传感器葡萄糖值和对应的历史传感器葡萄糖值进行计算,从而获得表示预测值与实际值紧密匹配的程度的度量。在一些实施方式中,训练误差仅仅基于模型训练期的预测值和实际值(图 54 中的 LTH),并且因此,任务 1188 不考虑模型预测期的任何预测值或实际值(图 54 中的 LPH)。

[0586] 如果过程 1180 已经考虑了所有起始条件的组合(查询任务 1190 的“是”分支),那么过程 1180 可进入任务 1192。如果仍然有更多组起始条件(查询任务 1190 的“否”分支),那么过程 1180 可返回任务 1184,重新获取下一组起始条件并且如上所述继续进行。任务 1192 在多个不同的待用方案已被计算之后,使用不同组起始条件执行。任务 1192 可如下执行:从多个计算的方案中选择最佳匹配待用方案。对于该特定实施方式而言,所述选择是基于任务 118 过程中产生的训练误差。例如,具有最低训练误差的待用方案可被选择为最佳匹配方案。

[0587] 应当理解的是,过程 1180 不需要以举例说明的顺序执行,并且一些任务可并行执行。例如,在所有待用方案已获得并保存之后,可代替执行训练误差的计算(任务 1188)。而且,过程 1180 可被设计为立即消除训练误差超过预定误差阈值的待用方案(在任务 1188 完成之后)。作为另一选择,如果相关训练误差满足某一标准的话,过程 1180 可设计为立即指定作为最佳匹配方案的待用方案。

[0588] 上述概念和方法可在模型管理器模块 914 的实际实施方式中执行。下文的描述涉及两种可能的实施方式,其实施上文提供的通用概念。应当理解的是,下文所述的特定实施方式并不是穷举的,对实施方式的描述无意限定或限制本文所述的主题的范围和应用。

[0589] 模型管理器模块:第一表达

[0590] 模型管理器模块 914 被合适地设计和配置成检测潜在故障传感器测量值。模型管理器模块 914 可使用离线训练的数学模型。例如,可被离线估算的参数包括,但不限于: $K_I$ (胰岛素增益,mg/dL/U/h); $\tau_1$ (第一胰岛素时间常数,分钟); $\tau_2$ (第二胰岛素时间常数,分钟);Ibasal(基础胰岛素,U/h);以及递送 Ibasal 胰岛素时的 SGBase(禁食条件下的血糖(BG),mg/dL)。

[0591] 模型管理器模块 914 训练模型预测起始条件,每个采样时间的  $G_0$  和  $dG_0$ 。 $G_0$  和  $dG_0$  代表  $k-LTH$  条件下的 BG(mg/dL) 和 BG 导数(mg/dL/min) 估算值(参见图 54),其中,LTH 是训练数据(采样时间)的长度, $k$  等于目前采样时间减去 LPH。在这种情况下,LPH 是采样时间中预测范围的长度。 $G_0$  和  $dG_0$  的估算以通过下文公式 77 统一表达的公式阐述的那样划界。应当注意的是,这些起始条件及其边界还参考传感器模型训练过程 1180 的任务 1182 如上描述。

$$G_0 = CGM_{k-LTH} \pm 0.14 \cdot CGM_{k-LTH} \quad (\text{公式 77})$$

$$dG_0 = \pm \text{grad\_bound}$$

对于公式 77 而言, $CGM_{k-LTH}$  是在采样时间  $k-LTH$  下的 CGM 测量值,并且 grad\_bound 是

预先界定的实时绝对最大 BG 导数 (mg/dL/min)。

[0592] 模型管理器模块 914 根据公式 81 使用来自 k-LTH- 胰岛素历史和 k-LTH( 参见图 54) 的胰岛素历史记录估算 k-LTH 下的血浆胰岛素  $I_p$ 。从 present-LTH-LPH 直至 present( 如上文传感器模型训练过程 1180 的任务 1186 所述的 ) 产生具有估算的  $I_p$ 、 $G_0$  和  $dG_0$  的模型预测。模型预测能够计算两个值 :Terr 和 Perr。Terr 被定义为模型预测和来自 k-LTH 和 k 的 CGM 记录之间的误差的均方和 ( 公式 78)。Perr 被定义为模型预测和来自 k 和 present 的 CGM 记录之间的绝对平均误差 ( 公式 79)。应当注意的是, Terr 是一种类型的训练误差, 其是上文过程 1180 的任务 1188 描述的, 并且 Perr 是一种类型的预测误差, 如上文传感器模型管理过程 1150 的任务 1162 和查询任务 1164 所描述的。在  $Perr < err1$  且  $Terr > err2$  时, 定义故障 ( 公式 80)。

$$Terr = \sqrt{\frac{\sum_{i=k-LTH}^k (Model_i - CGM_i)^2}{LTH}} \quad (公式 78)$$

$$Perr = abs\left(\frac{\sum_{i=k}^{k+LPH} Model_i - CGM_i}{LPH}\right) \quad (公式 79)$$

$$Fault = \begin{cases} 1, & \text{if } Terr < err1 \text{ and } Perr > err2 \\ 0, & \text{else if } Terr \leq err2 \text{ or } Perr \geq err1 \\ -1, & \text{if not enough data records available} \end{cases} \quad (公式 80)$$

在公式 80 中, Fault 1 表示故障传感器, Fault 0 表示非故障传感器, 并且 Fault-1 表示没有足够的信息进行决定。参考图 55, Fault 1 对应于查询任务 1164 的“是”分支。

[0593] 在一些实施方式中, 由模型管理器模块 914 使用的参数中的一些可以是可调节的。表 5 识别可调节的参数以及这些参数的一些示例性的值。

参数	符号	典型起始值	最小值	最大值
胰岛素增益	$K_I$	-100	-500	-1
胰岛素时间常数	$\tau_1$	30	0.1	150
胰岛素时间常数	$\tau_2$	150	0.1	150
禁食 BG	$SGbase$	120	50	300
禁食 BG 条件下的基础胰岛素	$I_{basal}$	1	0.1	3
训练数据误差	$err1$	5	1	100
预测数据误差	$err2$	20	1	100
训练数据的长度	$LTH$	8	5	30
预测数据的长度	$LPH$	3	1	20
胰岛素数据的长度	$Insulin\ History$	48	30	60
BG 最大绝对值导数	$grad\_bound$	5	1	8



表 5. 模型管理器模块的可调节的参数

[0594] 下列公式描述了拉普拉斯变换形式中的数学模型公式：

$$\hat{I}_P(s) = \frac{1}{(50s+1)(70s+1)} (\hat{I}_D + \hat{I}_{P0} s \alpha + d\hat{I}_{P0} \beta) \quad (\text{公式 81})$$

在该公式中， $\alpha = 3500$ ， $\beta = 120$ ， $\hat{I}_P$  是  $I_P$  的导数形式。 $\hat{I}_{P0}$  和  $d\hat{I}_{P0}$  分别是  $\hat{I}_P$  和导数的初始条件。

[0595] 所有胰岛素情况在来自给定胰岛素值  $I_{basal}$  的衍生形式中表达，如下列公式 82 所表示的：

$$\hat{I}_x = \hat{I}_x - I_{basal} \quad (\text{公式 82})$$

在公式 82 中， $x$  代表 D, in 或 P。

[0596] 下列公式 83 表达来自 SGbase 的衍生形式中的 BG。应当注意的是，公式 83 代表传感器葡萄糖预测模型的一种合适的表达式，其是四阶常微分方程。

$$\hat{G}(s) = \frac{1}{(\tau_1 s + 1)(\tau_2 s + 1)} \left( K_I \cdot \hat{I}_P - \frac{1}{(50s+1)(70s+1)} (\hat{G}_0 \cdot \alpha + (\hat{G}_0 \cdot s + d\hat{G}_0) \cdot \beta + (\hat{G}_0 \cdot s^2 + d\hat{G}_0 \cdot s) \cdot \chi + (\hat{G}_0 \cdot s^3 + d\hat{G}_0 \cdot s^2) \cdot \delta) \right) \quad (\text{公式 83})$$

在公式 83 中，存在下列关系：

$$\begin{aligned} \alpha &= 120 + \tau_1 + \tau_2 \\ \beta &= 3500 + 120 \tau_1 + 120 \tau_2 + \tau_1 \tau_2 \\ &= 3500 \tau_1 + 3500 \tau_2 + 120 \tau_1 \tau_2 \\ \delta &= 3500 \tau_1 \tau_2 \end{aligned}$$

而且，在公式 78 中， $\hat{G}$ ， $K_I$ ， $\hat{G}_0$ ， $d\hat{G}_0$ ， $\tau_1$  和  $\tau_2$  分别是来自 SGbase 的衍生形式中的 BG、胰岛素增益、衍生形式中的 BG 初始条件、BG 导数的初始条件以及两个时间常数。

[0597] 模型管理器模块：第二表达形式

[0598] 根据一些实施方式，模型管理器模块 914 的功能可表达如下。如上所述，模型管理器模块 914 基于递送的胰岛素、传感器  $I_{sig}$  值和传感器校正因子实时估算用户的葡萄糖浓度。如果模型预测的传感器葡萄糖值 (SG) 和实际 SG 值显著不同，系统会触发表示收集的数据包含未解释的行为的故障安全警报，该故障安全警报进而与故障传感器和 / 或胰岛素递送或者未通知的膳食摄取相关联。

[0599] 模型管理器模块 914 的时间范围和参比时间段如图 54 中所示的那样定义。由模型管理器模块 914 执行的方法使用过去时间范围接收的数据包以估算血浆胰岛素和模型预测的葡萄糖，从而估算故障条件。采样时间是两个连续数据包之间的时间间隔，对于该特定实施例而言，所述时间间隔是五分钟。图 54 中的胰岛素历史对应于界定的过去时间范围，需要使用该过去时间范围估算血浆胰岛素（对于该实例而言，胰岛素历史对应于四个小时或 48 个采样时间段）。对于该实例而言的训练范围的长度 (LTH) 包括 24 个数据包，其对应于 120 分钟的过去时间范围。对于该实例而言的预测范围的长度 (LPH) 包括 24 个数据包，其对应于 120 分钟的过去时间范围。在图 54 中， $k$  等于数据包的目前数量减去 LPH，并且“present”表示最近采样时间。

[0600] 下列公式描述了拉普拉斯变换形式中的数学模型。公式 84 提供了对血浆胰岛素的估算并且公式 85 提供了模型预测的 SG 值。因此，模型管理器模块 914 根据本特定实施方式如下估算血浆胰岛素：

$$\hat{I}_P(s) = \frac{1}{(50\alpha+1)(70\alpha+1)} (\hat{I}_D + \hat{I}_{P0} s \varepsilon + dI_{P0} \gamma) \quad (\text{公式 84})$$

对于本实施例而言， $\varepsilon = 3500$ ， $\gamma = 120$ ， $\hat{I}_P$  是导数形式的估算的血浆胰岛素，(s) 指代拉普拉斯变换形式，并且  $\hat{I}_D$  是导数形式的由系统递送的胰岛素。而且， $\hat{I}_{P0}$  是表示为 k-LTH 的采样时间中导数形式的估算的血浆胰岛素（参见图 54）， $dI_{P0}$  是估算的血浆胰岛素的导数，并且  $\alpha$  和  $\beta$  是常数。

[0601] 上文描述的胰岛素状态通过给定的胰岛素值  $I_{\text{basal}}$  以导数形式表达，如下述公式所表达的：

$$\hat{I}_x = I_x - I_{\text{basal}} \quad (\text{公式 85})$$

在公式 85 中，x 表示 D 或 P（其中，D 指代递送的胰岛素，P 指代血浆胰岛素），并且  $I_{\text{basal},0}$  是对每个用户定义的估算的基础速度，以向患者赋予值  $\text{FBG}_0$  (mg/dL) 的空腹血糖 (FBG)。

[0602] 对于该第二实施方式，模型预测的实时传感器葡萄糖值  $\hat{G}$  根据公式 83 和相关关系式计算，如模型管理器模块 914 的第一实施方式所描述的。就这点而言， $\hat{G}$  是来自  $\text{FBG}_0$  的导数形式的模型预测的 SG 值（夜间结束时使用计量仪血糖读数估算的血糖），(s) 指代拉普拉斯变换形式， $\tau_1$  和  $\tau$  是每个患者识别的两个胰岛素时间常数，其与患者和胰岛素快速反应的程度相关， $K_I$  是胰岛素增量， $\hat{I}_P$  是导数形式的估算的血浆胰岛素。而且， $\hat{G}_0$  是根据下述公式 86 计算的，k-LTH 的采样时间（参见图 54）中导数形式的估算的 SG 值 (mg/dL)，并且  $dG_0$ （由下述公式 87 计算的）是 k-LTH 的采样时间中估算的 SG 值的导数 (mg/dL/min)。常数  $\alpha$ ， $\beta$ ， $\alpha$ ，和  $\delta$  如上文公式 83 中所列的那样计算。

[0603] 估算的血糖值被计算为模型预测起始条件  $G_0$  和  $dG_0$  的函数。对于该特定实施方式而言， $G_0$  和  $dG_0$  的估算由下列公式表示的那样界定。应当注意的是，这些起始条件和它们的边界也在上文参考传感器模型训练过程 1180 的任务 1182 进行描述。

$$G_0 = \text{SG}_{\text{k-LTH}} \pm 0.14 \cdot \text{SG}_{\text{k-LTH}} \quad (\text{公式 86})$$

$$dG_0 = \pm \text{grad\_bound} \quad (\text{公式 87})$$

在此， $G_0$  是 k-LTH 的采样时间中估算的 SG 值 (mg/dL)， $\text{SG}_{\text{k-LTH}}$  是 k-LTH 的采样时间的 SG 测量值， $dG_0$  是 k-LTH 的采样时间中估算的 SG 值的导数，grad\_bound 是预先定义的绝对最大 SG 时间导数 (mg/dL/min)。对于一些实施方式而言，grad\_bound 是固定参数。对于本文提供的实施例而言，grad\_bound 的值为 5mg/dL/min。

[0604] 模型预测有利于两个值  $T_{\text{err}}$  和  $P_{\text{err}}$  的计算。 $T_{\text{err}}$  被定义为模型预测的 SG 值和下述公式 88 计算的识别为 k-LTH 和 k 的采样时间的实际 SG 记录之间的平均绝对误差。 $P_{\text{err}}$  被定义为模型预测的 SG 值和下列公式 89 计算的识别为 k 值 present（参见图 54）的采样时间的实际 SG 记录之间的平均绝对误差。

$$T_{\text{err}} = \frac{\sum_{i=\text{k-LTH}}^k \text{abs}(\text{Model}_i - \text{SG}_i)}{\text{LTH}} \quad (\text{公式 88})$$

在此,  $Terr$  被定义为模型预测的 SG 值 ( $Model_i$ ) 和识别为  $k$ -LTH 和  $k$  的采样时间的 SG 记录 ( $SG_i$ ) 之间的平均绝对误差。

$$Perr = \frac{abs(Model_{present} - SG_{present})}{SG_{present}} \cdot 100\% \quad (\text{公式 89})$$

在此,  $Perr$  被定义为模型预测和目前 (最近) 采样时间的 SG 测量值之间的误差的百分比。

[0605] 根据该特定的实施方式, 模型管理器模块 914 基于公式 90 估算故障情况, 其中,  $Fault\ 1$  表示故障传感器,  $Fault\ 0$  表示非故障传感器,  $Fault\ 3$  表示训练误差,  $Fault\ -1$  表示没有足够的数据用于做出决定。

$$Fault = \begin{cases} 1, & \text{if } Terr < err1 \text{ and } Perr > err2 \\ 0, & \text{if } Perr \leq err2 \text{ or } Terr \geq err1 \\ 3, & \text{if } Terr > err3 \\ -1, & \text{if not enough data available} \end{cases} \quad (\text{公式 90})$$

在公式 90 中,  $err1$  是平均绝对误差 (参见公式 88) 的上限阈值。因此, 如果训练误差高于该阈值, 因为怀疑训练的可靠性而不触发故障。  $err2$  是公式 89 的下限阈值。如果模型的预测值和目前的传感器测量值高于该阈值并且训练误差小于  $err1$ , 那么可触发故障。  $err3$  定义了训练时间段的下限阈值。如果公式 88 表示高于该阈值的值, 那么可触发与不良训练有关的警报。

[0606] 图 57 是举例说明对应于非故障传感器 ( $Fault\ 0$ ) 和故障传感器 ( $Fault\ 1$ ) 的示例性的传感器条件的图。一般水平轴在最右边表示目前采样时间, 并且由 LPH 和 LTH 表示时间段。采样时间 1202 对应于目前时间下模型管理器模块 914 考虑的最旧数据。因此, 忽略在采样时间 1202 之前发生的采样时间的历史数据 1204。

[0607] 图 57 中的顶部曲线 1206 表示非故障传感器 ( $Fault\ 0$ ), 中间曲线 1208 表示故障传感器 ( $Fault\ 1$ ), 底部曲线 1210 描述施用的胰岛素, 需要使用底部曲线来估算血浆胰岛素并产生模型预测的 SG 值。在曲线 1206、1208 中, 实线 1212 表示模型预测的 SG 值, 圆点表示实际 SG 测量值。垂直的虚线 1214 表示 LTH 时间范围和 LPH 时间范围之间的界限。实线 1212 和圆点之间的线表示模型预测的 SG 值和实际 SG 测量值之间的差值 (误差)。虚线用于 LPH 时间范围, 其对应于十五分钟或就该实施例而言的三个采样时间段。

[0608] 参见顶部曲线 1206, 模型预测的 SG 值 (由实线 1212 表示) 和实际 SG 测量值 (由圆点表示) 之间具有良好的一致性。换言之, 实际测量值不会显著偏离预测值。在一些实施方式中, 模型管理器模块 914 仅仅比较在 LPH 时间范围内的实际测量值。根据一种示例性的实施方式, 模型管理器模块 914 仅基于最近获得的数据 (即, 最后采样时间接收的信息) 确定故障状态。对于图 55 描述的该实例而言,  $Perr$  小于或等于  $err2$ 。因此, 根据公式 90, 模型管理器模块 914 返回  $Fault\ 1$  并且系统被指示维持在闭环模式。

[0609] 参见图 57 的中间曲线 1208, 模型预测的 SG 值和 LTH 时间段内 (在该时间段内,  $Terr$  小于公式 90 中的  $err1$ ) 的实际 SG 测量值之间具有良好的一致性。然而, 应当注意的是, 在模型预测的 SG 最后值和实际最后 SG 测量值 1218 ( $Perr$  大于公式 90 中的  $err2$ ) 之间观察到显著差异。因此, 在这种情况下, 模型管理器模块 914 会发出故障安全警报和 / 或进行其他合适的测量。

[0610] 在一些实施方式中,模块管理器模块 914 使用的参数中的一些可以是可调节的。表 6 表示了该实施方式的一些可调节的参数,以及这些参数的一些示例性的值。

参数	故障值	下限	上限
$K_I$ (mg/dL/U/H)	-100	-360	-49
$FBG_0$ (mg/dL)	120	50	300
Ibasal (U/H)	1	0.1	3
err1 (mg/dL)	5	1	30
err2 (%)	50	20	100
err3 (mg/dL)	10	1	30
LTH (采样时间)	24	4	48
LPH (采样时间)	24	1	48

表 6. 模型管理器模块的可调节的参数

[0611] 漏传模块

[0612] 漏传模块 916 连续检查控制器是否接收到用于处理的数据包 (包括 SG 值) 用于处理。当丢失小于规定数目的数据包 (例如,小于四个连续数据包,表示时间跨度小于 15 分钟的数据包总数,等等) 时,漏传模块 916 维持系统在闭环模式下运行。在这个时间过程中,系统基于最后有效传感器葡萄糖值或传感器  $I_{sig}$  值使用闭环控制算法继续计算胰岛素剂量。对于表示高于下限时间阈值且高于上限时间阈值 (例如,15 分钟至 60 分钟) 的遗漏的数据包而言,漏传模块 916 将系统转换至预先编程的安全基础速度,其可被定义为患者的夜间基础速度的一半。如果在安全基础速度时间范围内控制器开始接收数据包,那么系统转换回至闭环模式。然而,对于表示高于上限时间阈值的时间的遗漏的数据包而言,漏传模块 916 将系统转换至开环模式以递送预先编程的夜间基础速度,其可由保健供应商或护理人员设定。

[0613] 漏传模块 916 检查下列不同情况:在传输过程中丢失的数据包属于何种类型以及在传输过程中何时丢失数据包。不同的步骤基于丢失的传输的类型而执行。四种不同的情况的细节在下文中描述。

[0614] 案例 1

[0615] 如果传感器  $I_{sig}$  值和 SG 值均被控制器接收到,那么:

- (a) 控制器保存传感器  $I_{sig}$ ;
- (b) 控制器保存 SG 值;
- (c) 将零阶保持器 (ZOH) 计数设定至 0; 以及
- (d) 如前所述,系统保持在闭环模式。

[0616] 案例 2

[0617] 如果传感器 Isig 值未被接收,但是控制器接收了 SG 值,那么:

- (a) ZOH 计数被设定至 0;
- (b) 使用 SG 值和传感器校正因子由公式 91(参见下文)计算 Isig;
- 以及
- (c) 系统保持在闭环模式。

$$Isig_{calc} = (SG/CF') + 2 \quad (\text{公式 91})$$

[0618] 案例 3

[0619] 如果接收到了传感器 Isig 值但控制器没有接收到 SG 值,那么:

- (a) 将 ZOH 计数设定至 0;
- (b) 使用 Isig 值和传感器校正因子由公式 92(参见下文)计算 SG;
- 以及
- (c) 系统维持在闭环模式。

$$SG_{calc} = (Isig - 2) \times CF' \quad (\text{公式 92})$$

[0620] 案例 4a

[0621] 如果控制器既未接收到传感器 Isig 值也未接收到 SG 值(即,两个值均未接收到),并且如果:

$$ZOH \text{ Count} \leq ZOH \text{ Count Max}$$

那么:

- (a) 传感器 Isig 和 SG 的 ZOH 计数基于先前值计算;
- (b)  $ZOH \text{ Count} = ZOH \text{ Count} + 1$ ;
- (c)  $TimeoutCount = 0$ ; 以及
- (d) 系统维持在闭环模式。

[0622] 案例 4b

[0623] 如果控制器既未接收到传感器 Isig 值也未接收到 SG 值(即,两个值均未接收到),并且如果:

$$ZOH \text{ Count} > ZOH \text{ Count Max}$$

那么:

- (a) 保存传感器 Isig 值和 SG 值的“无效”占位符;
- (b) 系统维持在闭环模式,但是转换至临时安全基础速度,该速度在开环模式时是患者夜间基础速度的一半;
- (c) 如果系统接收到数据包同时递送安全基础速度,那么系统会转换回至闭环模式;
- (d) 对于系统递送安全基础速度的每分钟而言,  $TimeoutCount$  逐步增加:  
 $TimeoutCount = TimeoutCount + 1$ ;
- (e) 如果  $TimeoutCount > TimeoutCount \text{ Max}$ ,那么系统转换至开环模式。

[0624] 根据一些实施方式,虽然不同的值可适当地用于特定实施方式,但是  $ZOH \text{ Count Max}$  具有固定值 2,并且  $Timeout \text{ Count Max}$  具有固定值 45。而且,漏传模块 916 使用的安全基础速度可以是可调节的。就这点而言,安全基础速度可在大约 0 至 5 单位/小时的范围内调节。

[0625] 虽然在上文的详细描述中已提供至少一种示例性的实施方式,但是应当理解的

是,但是还存在大量改变。应当理解的是,本文描述的示例性的实施方式或多种实施方式无意以任何方式限定要求保护的的主题的范围、应用性或结构。而,上文的详细描述可为本领域技术人员提供实施所描述的实施方式或多种实施方式的便捷路线图。应当理解的是,可在不背离权利要求所限定的范围的条件下在元件的功能和排布方面做出各种不同的变化,这些变化包括在提交本专利申请时的已知的等同物和可预见到的等同物。

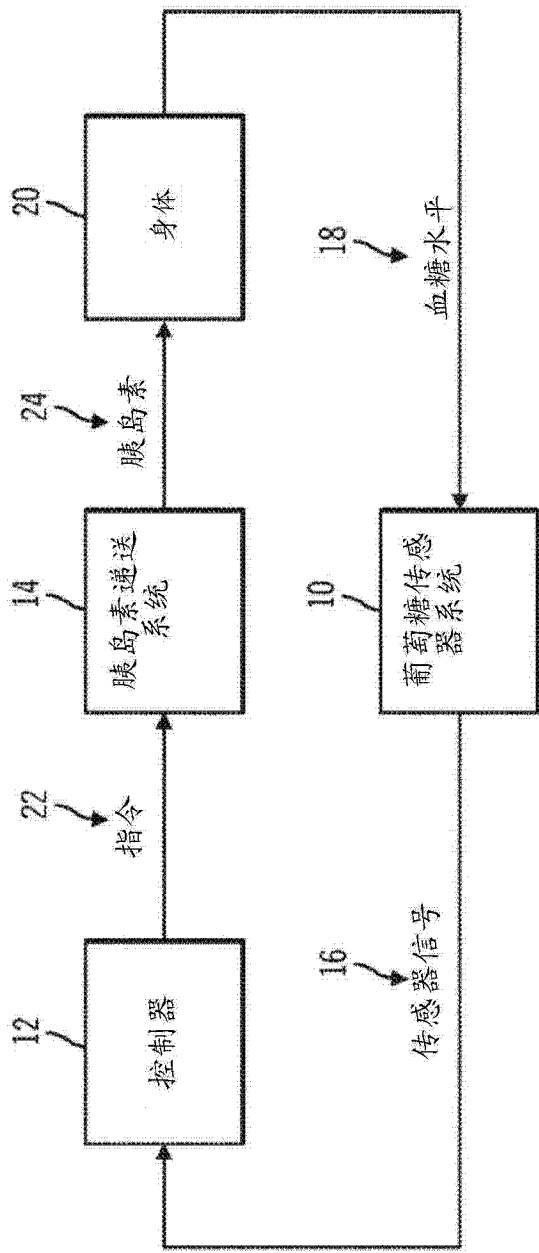


图 1

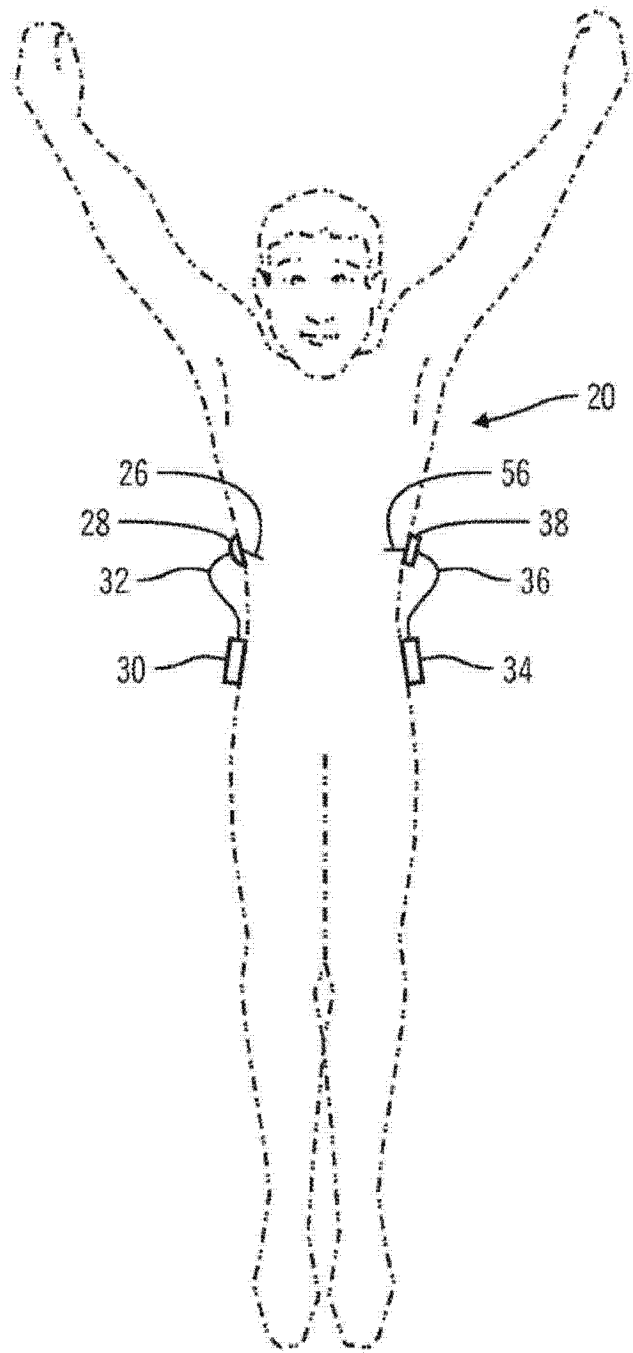
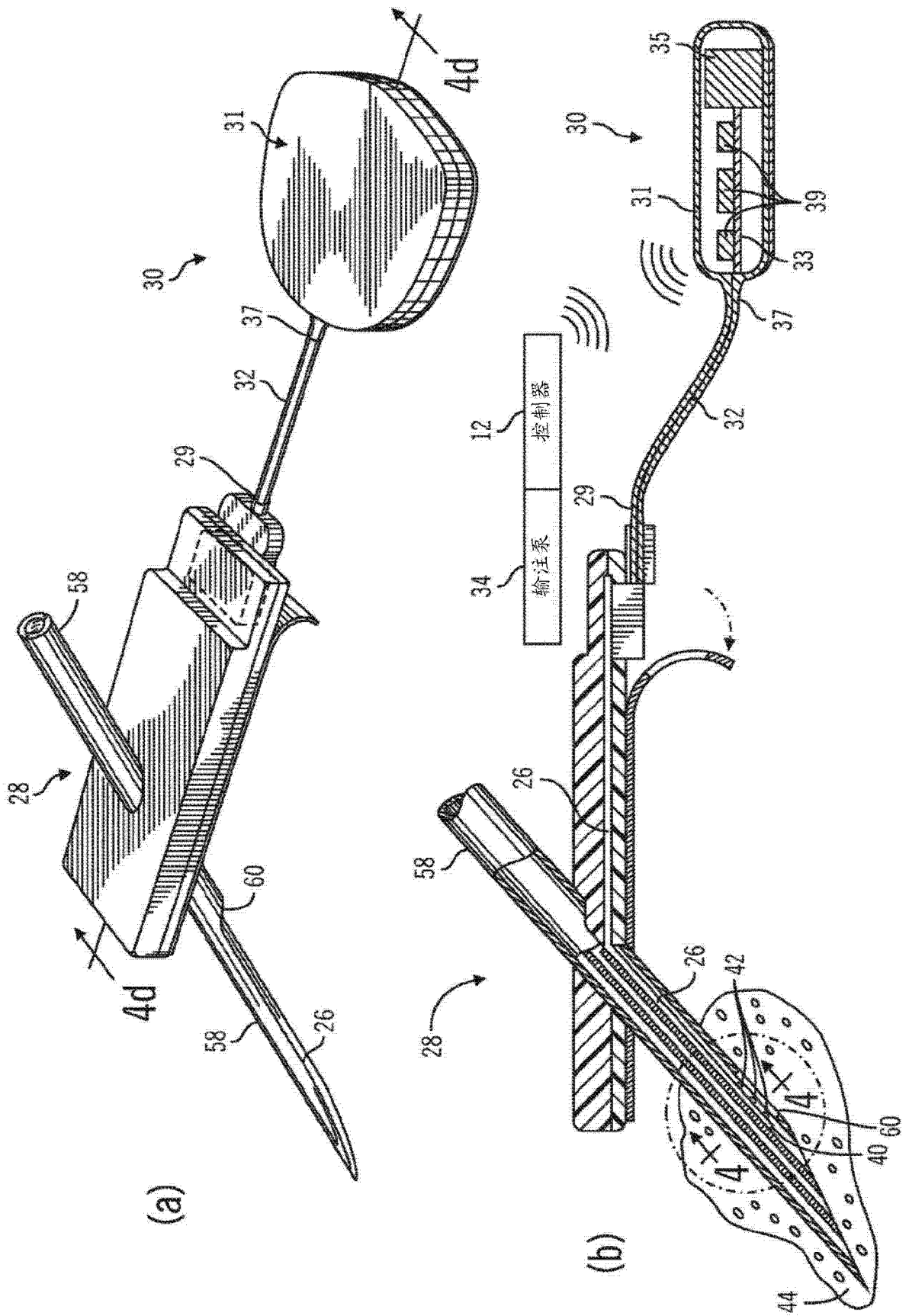


图 2





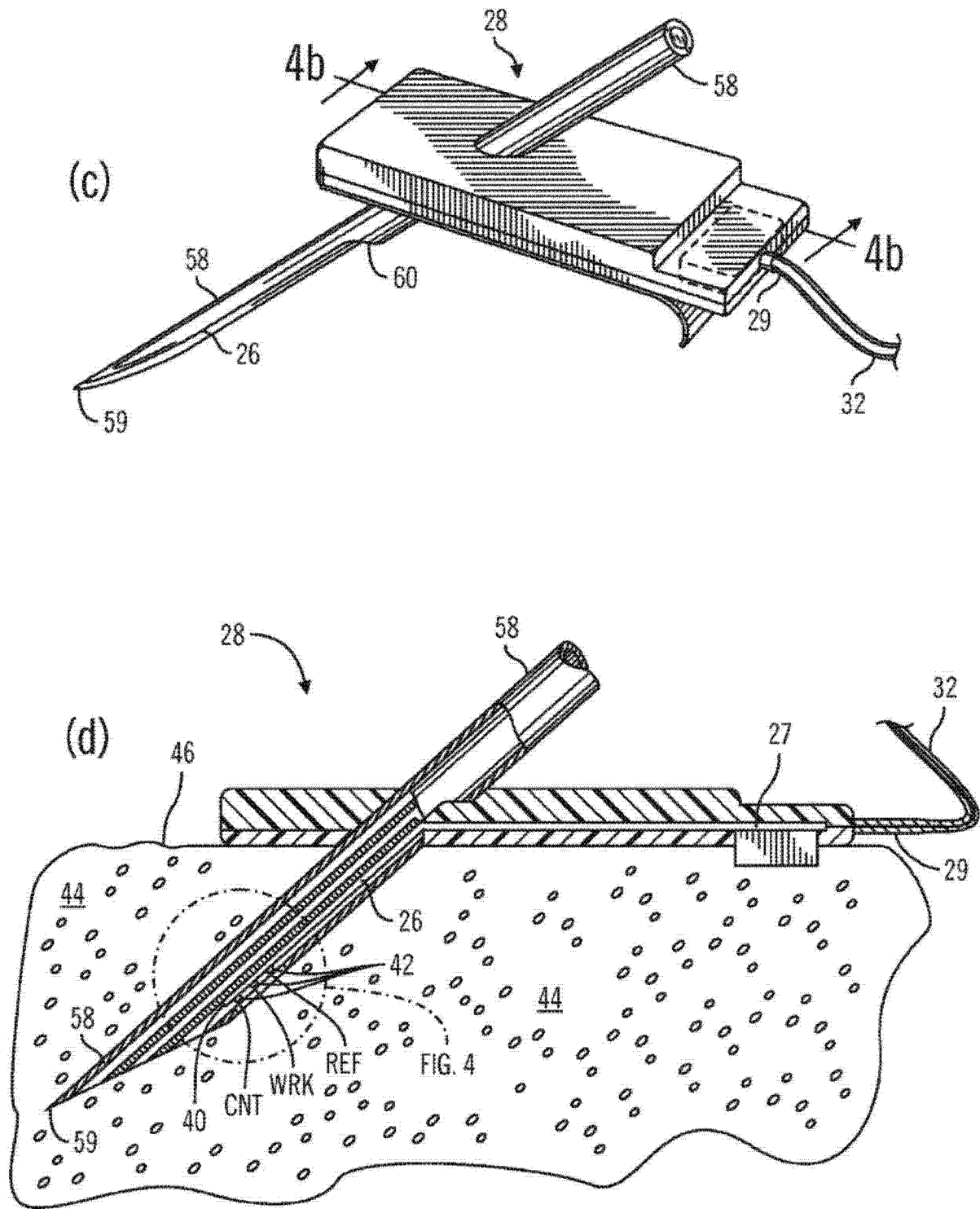


图 3

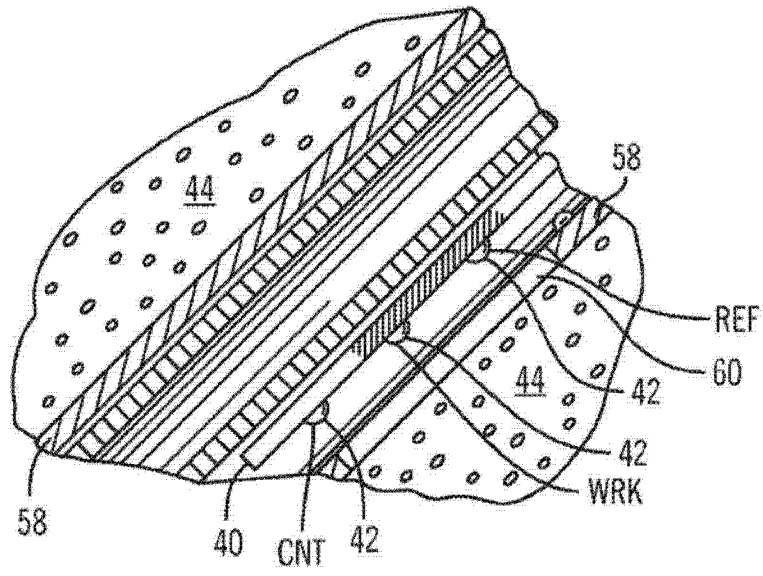


图 4

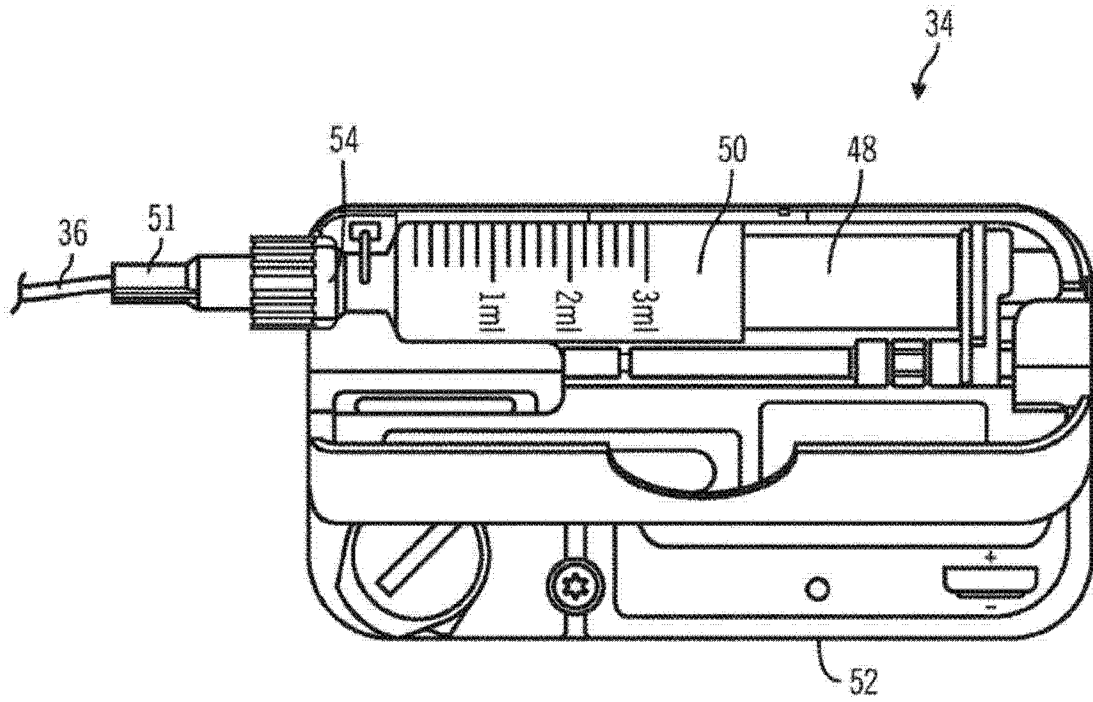


图 5

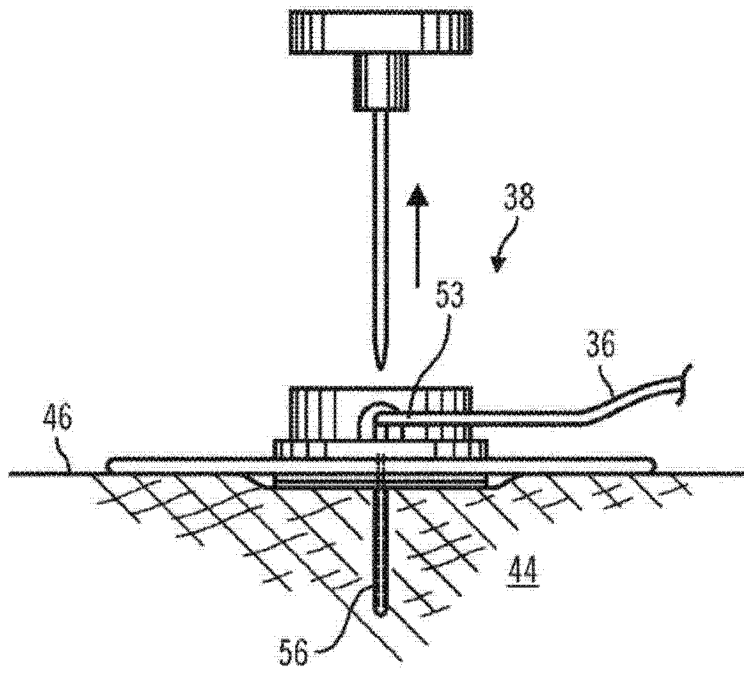


图 6

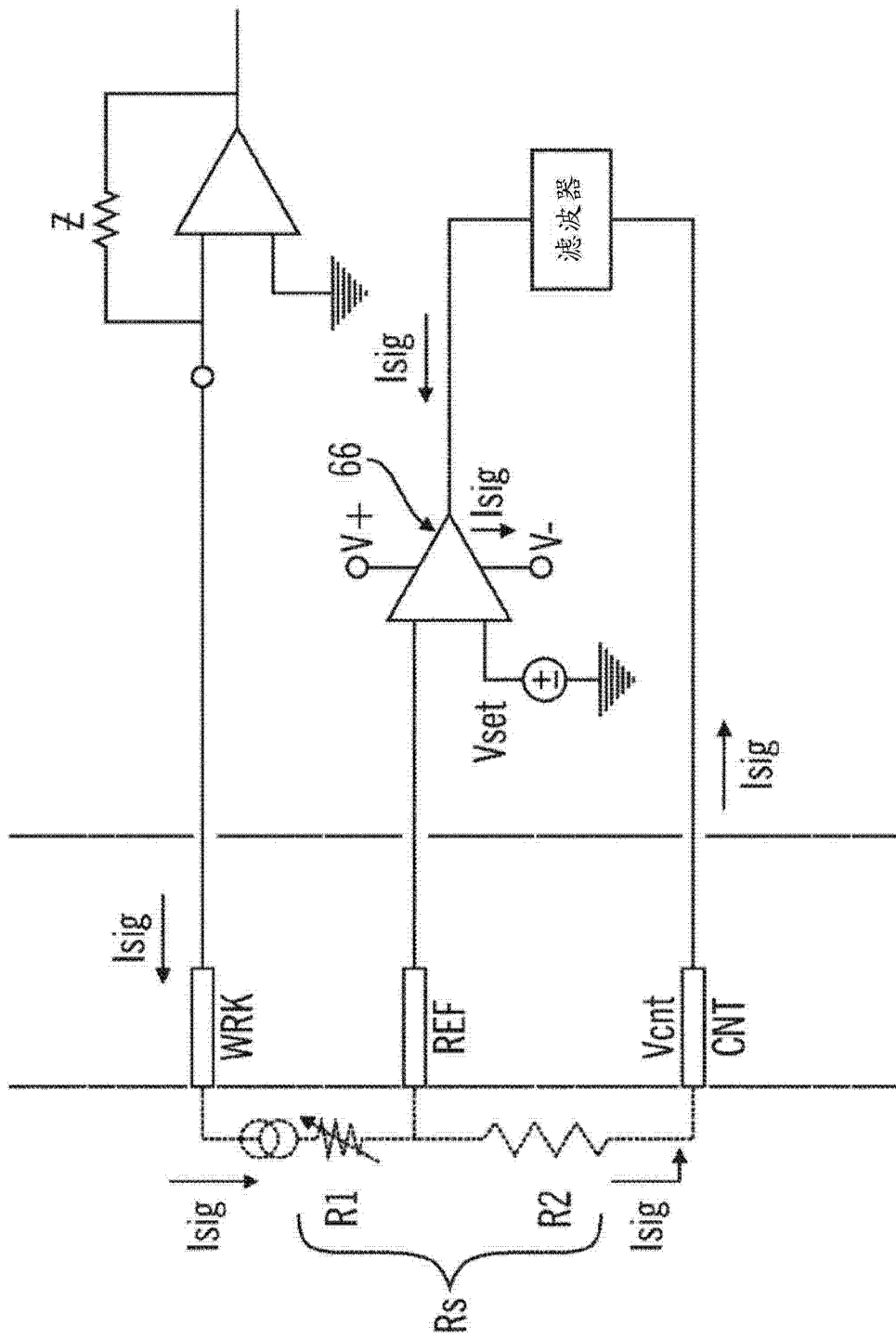


图 7

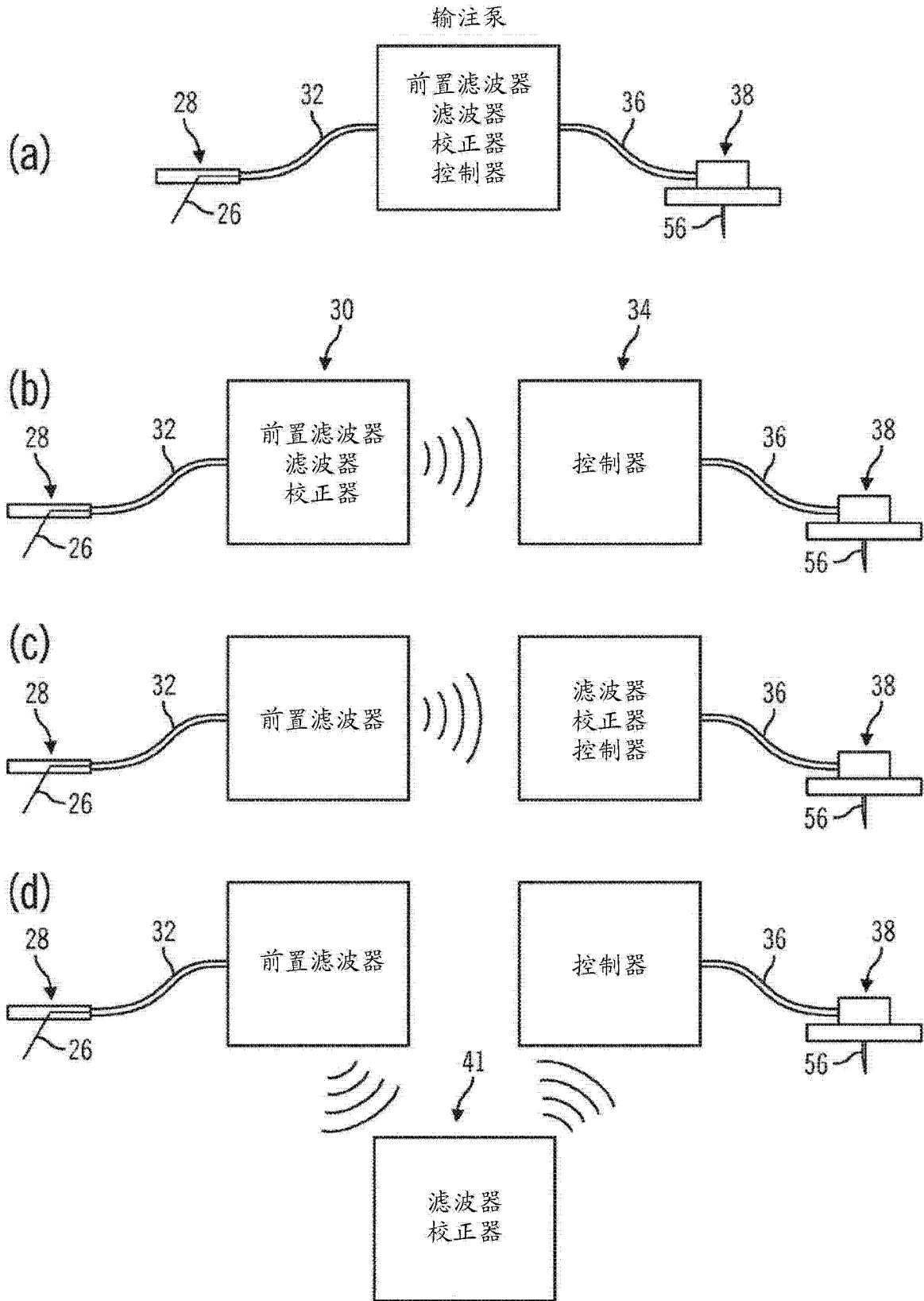


图 8

	可选实施方式 图8(a)	优选实施方式 图8(b)	可选实施方式 图8(c)	可选实施方式 图8(d)
遥测特征监测器发射器				
遥测特征监测器			X	X
前置滤波器	X	X	X	
滤波器	X	X	X	
校正器	X	X	X	
控制器	X	X	X	
辅助设备				X
输注泵		X	X	X

图 9

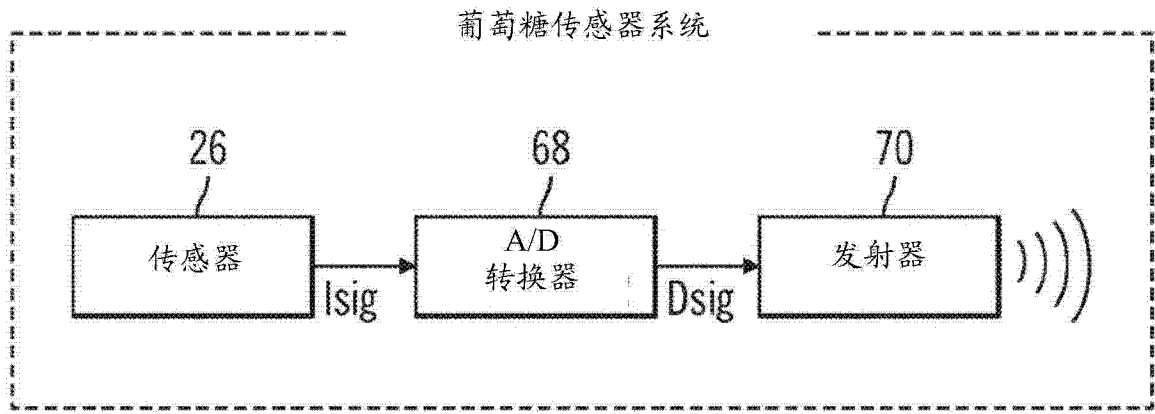


图 10

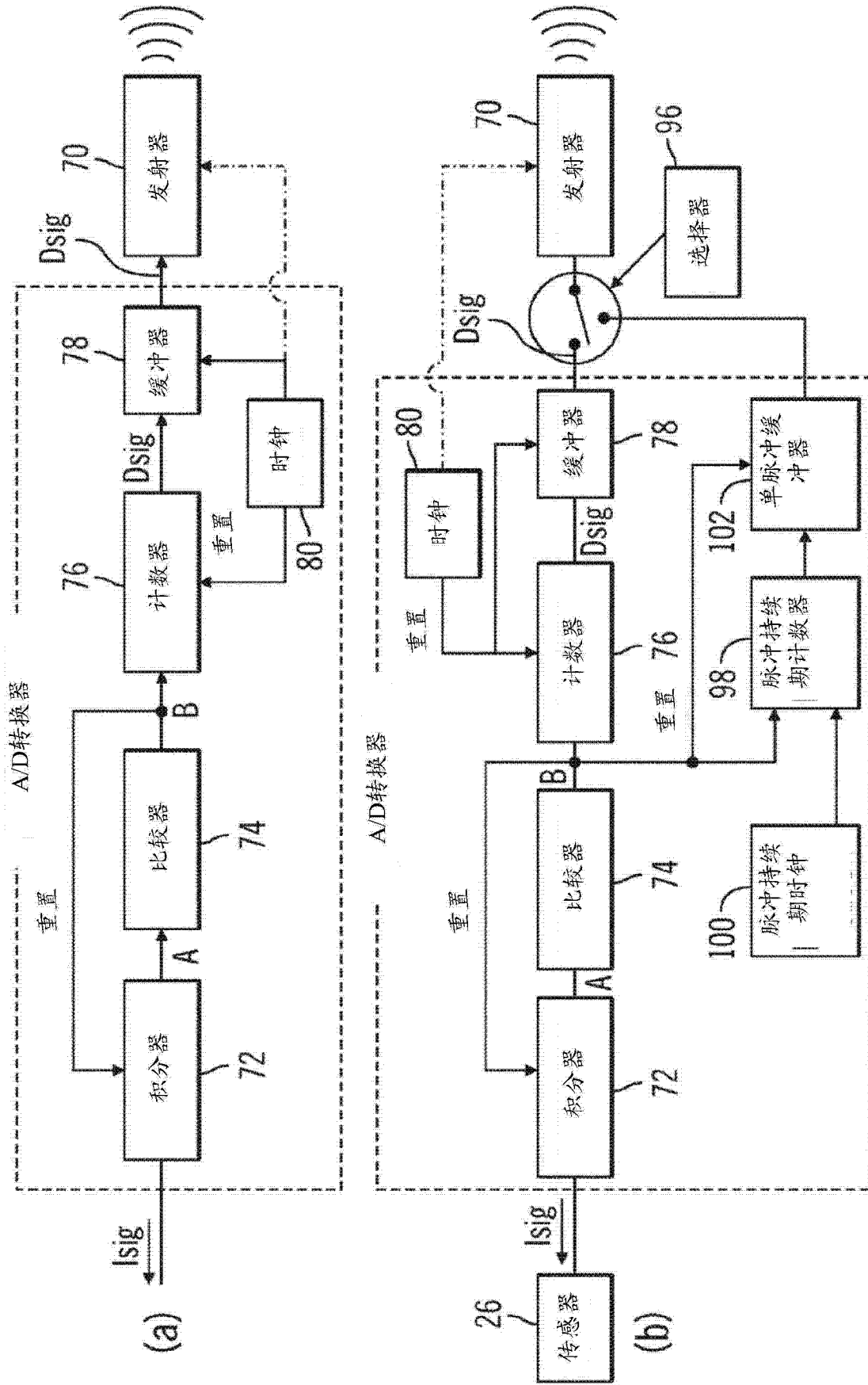


图 11



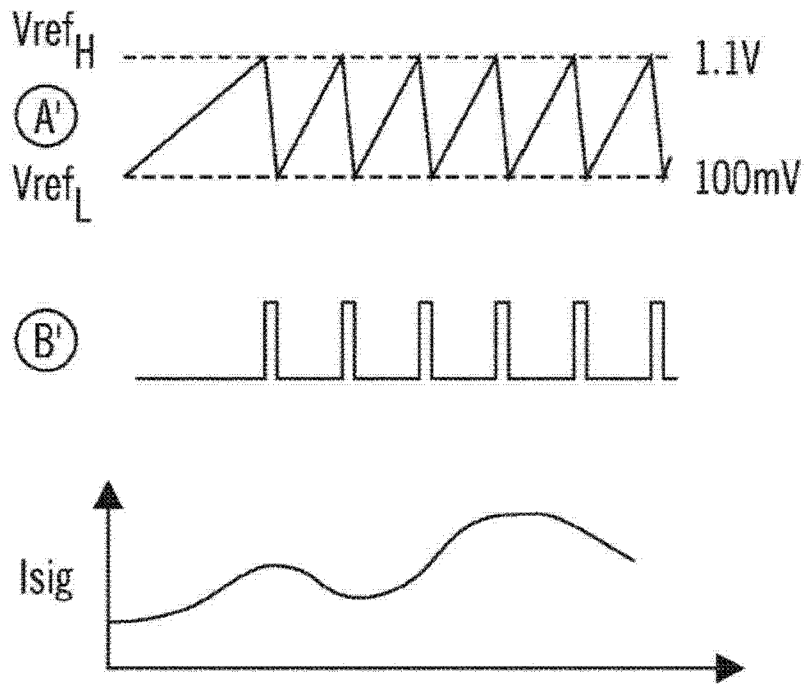
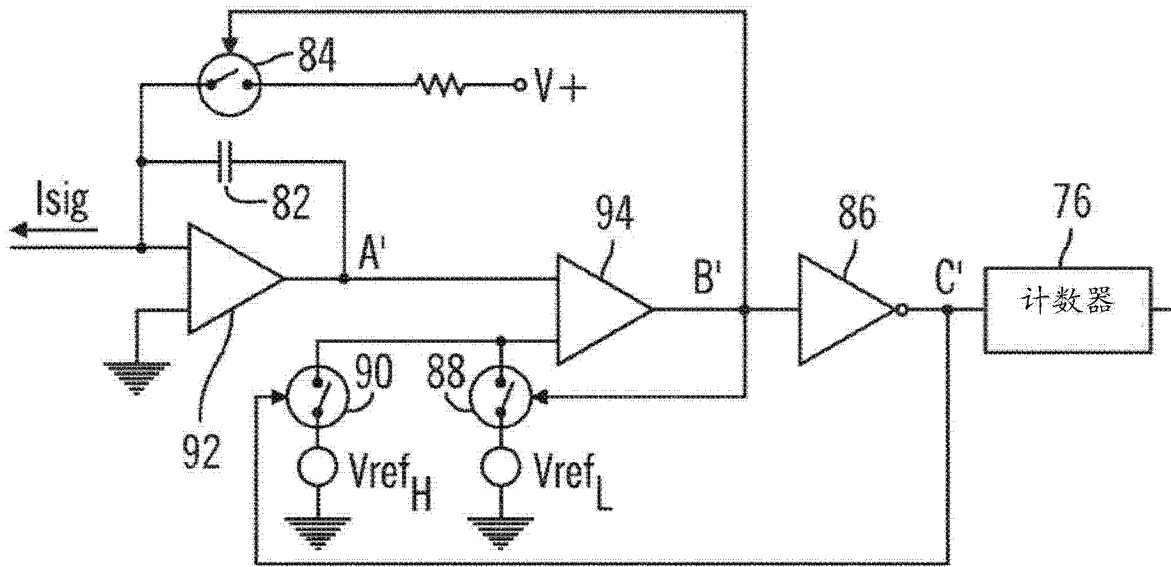


图 12

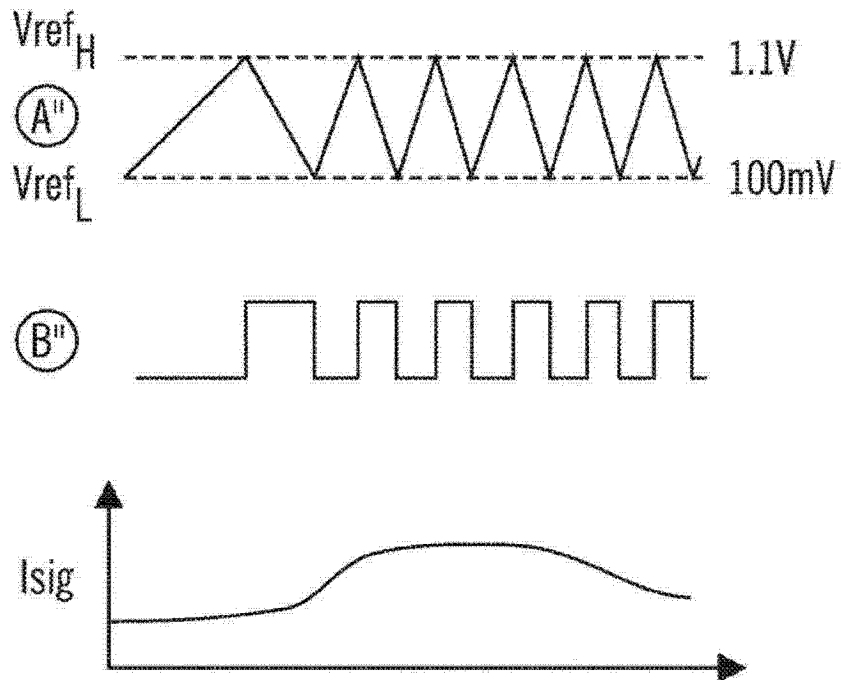
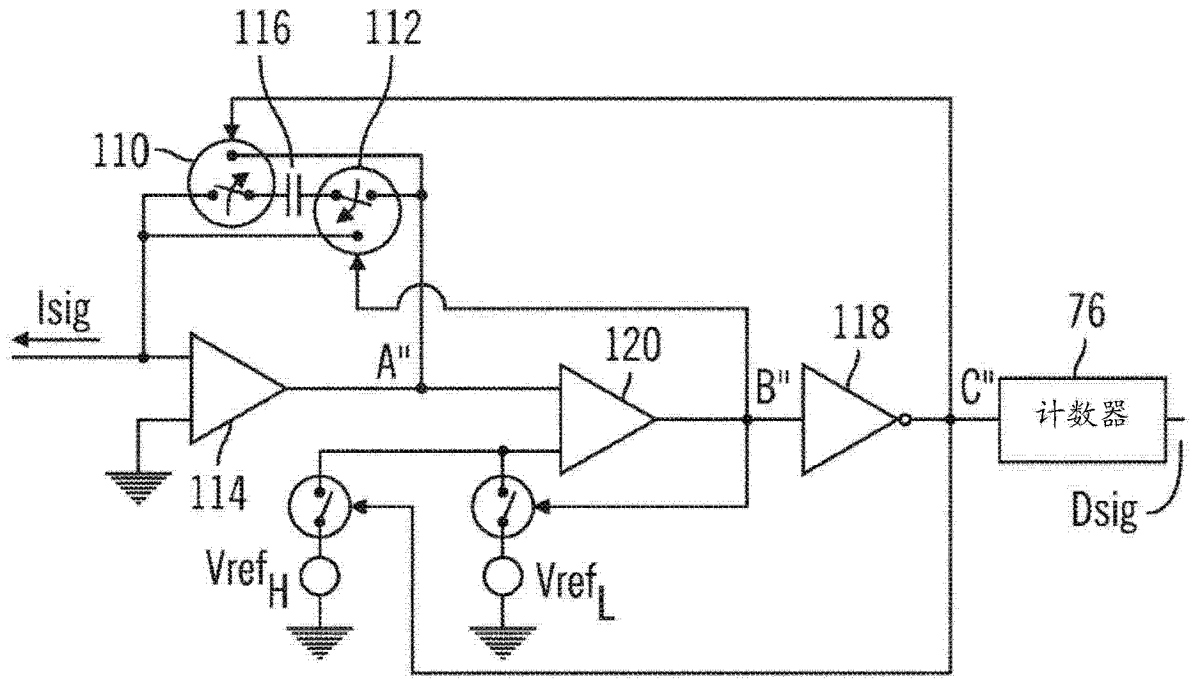


图 13

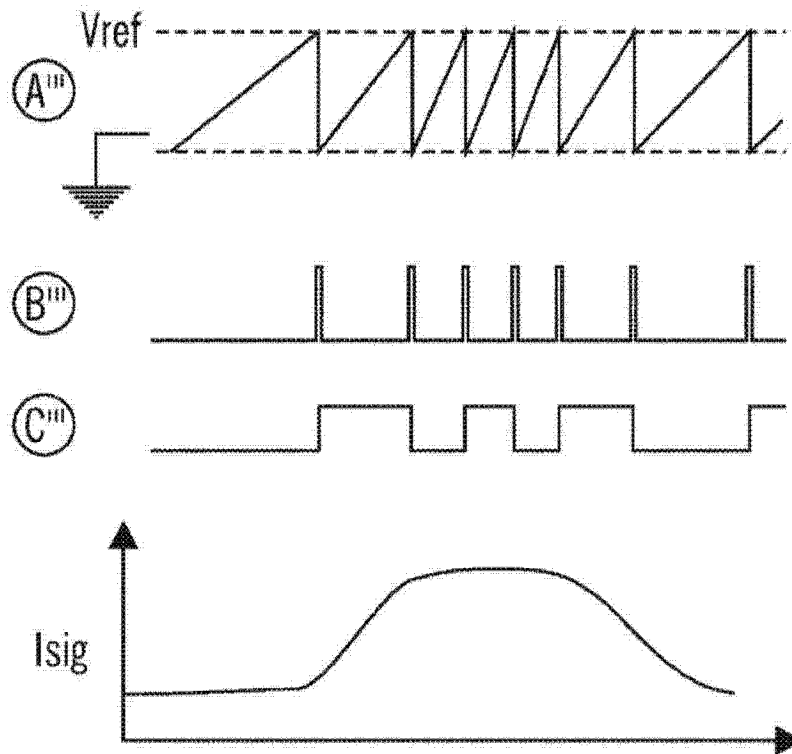
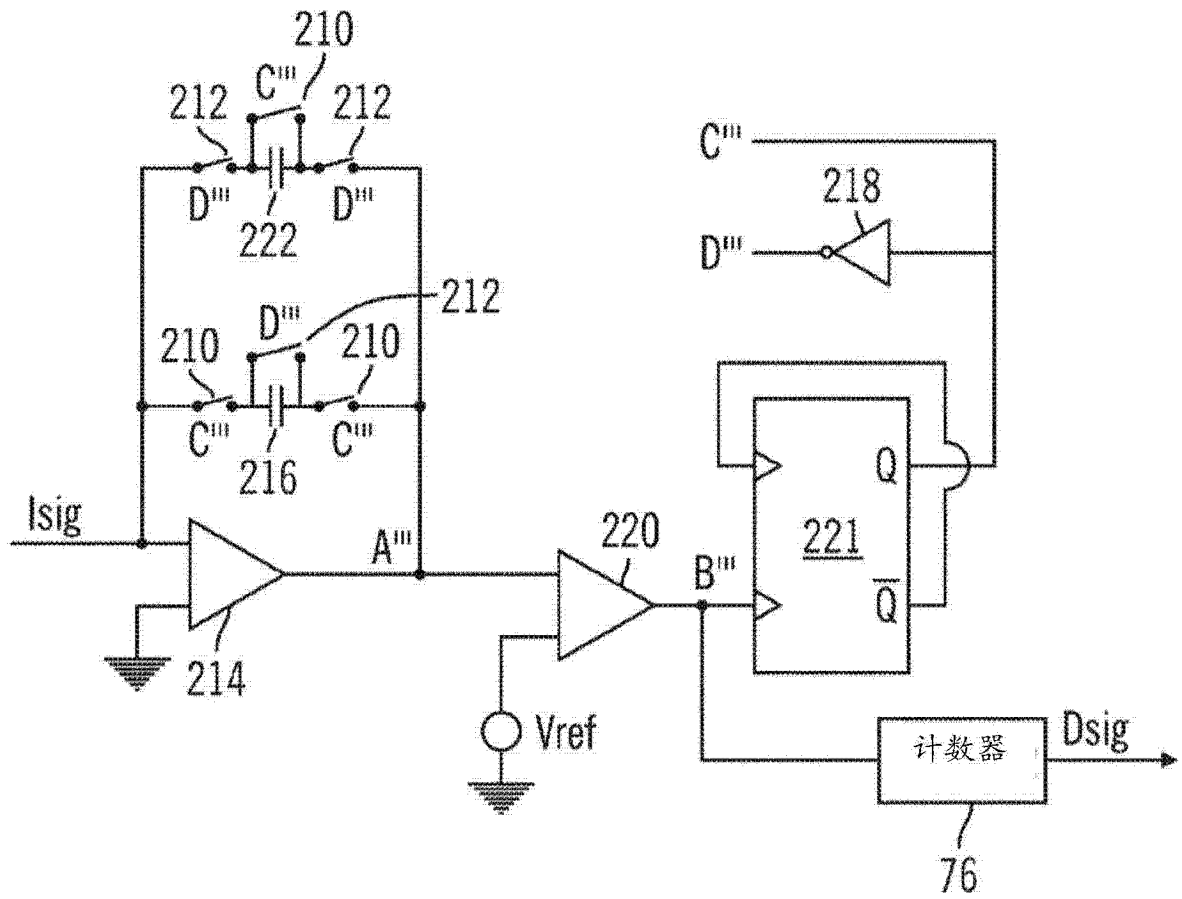


图 14

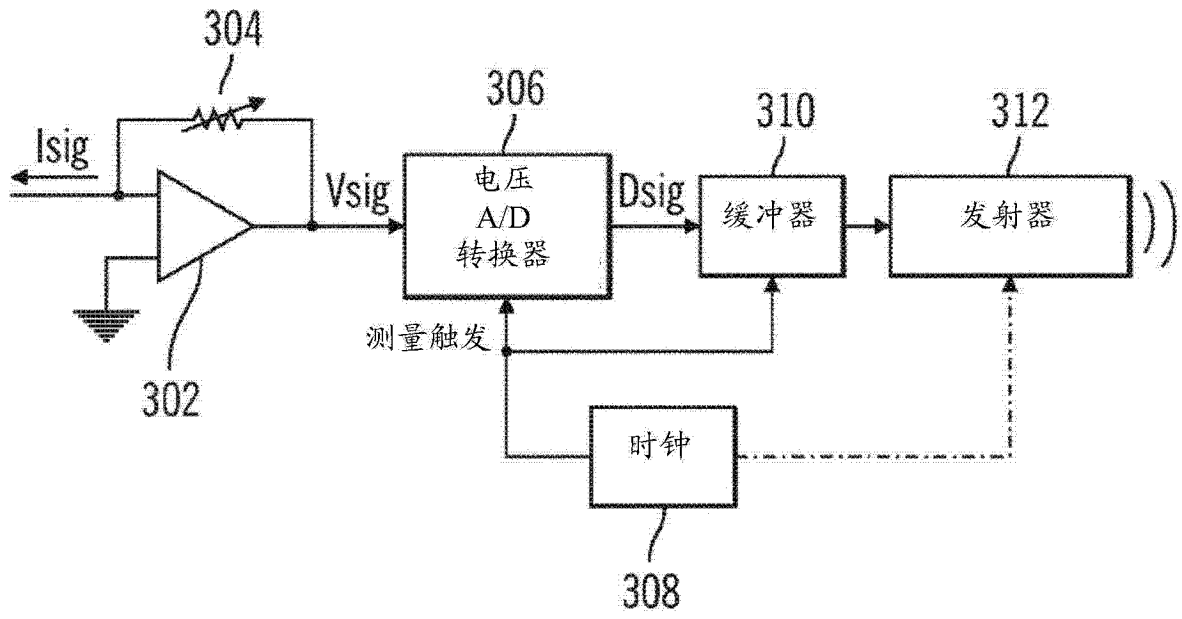


图 15

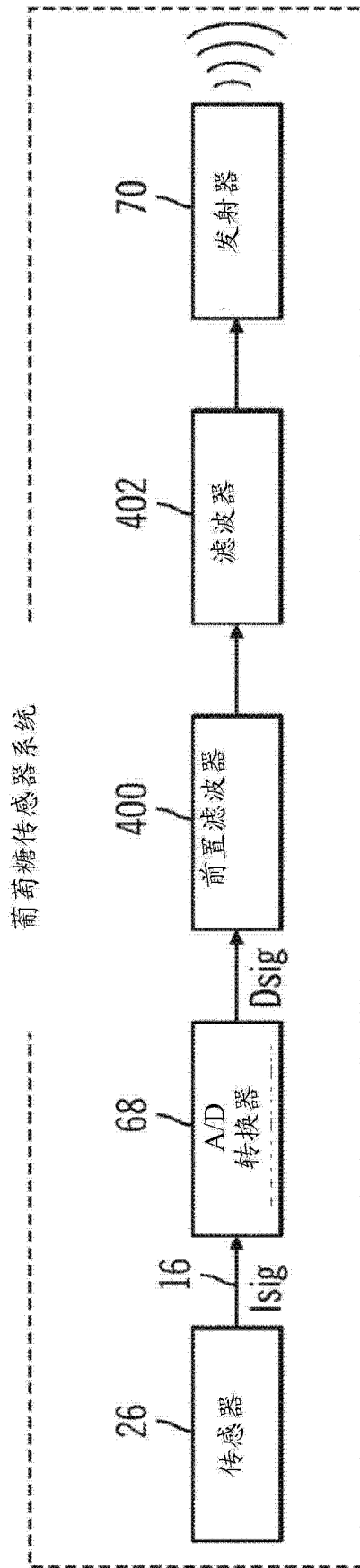


图 16

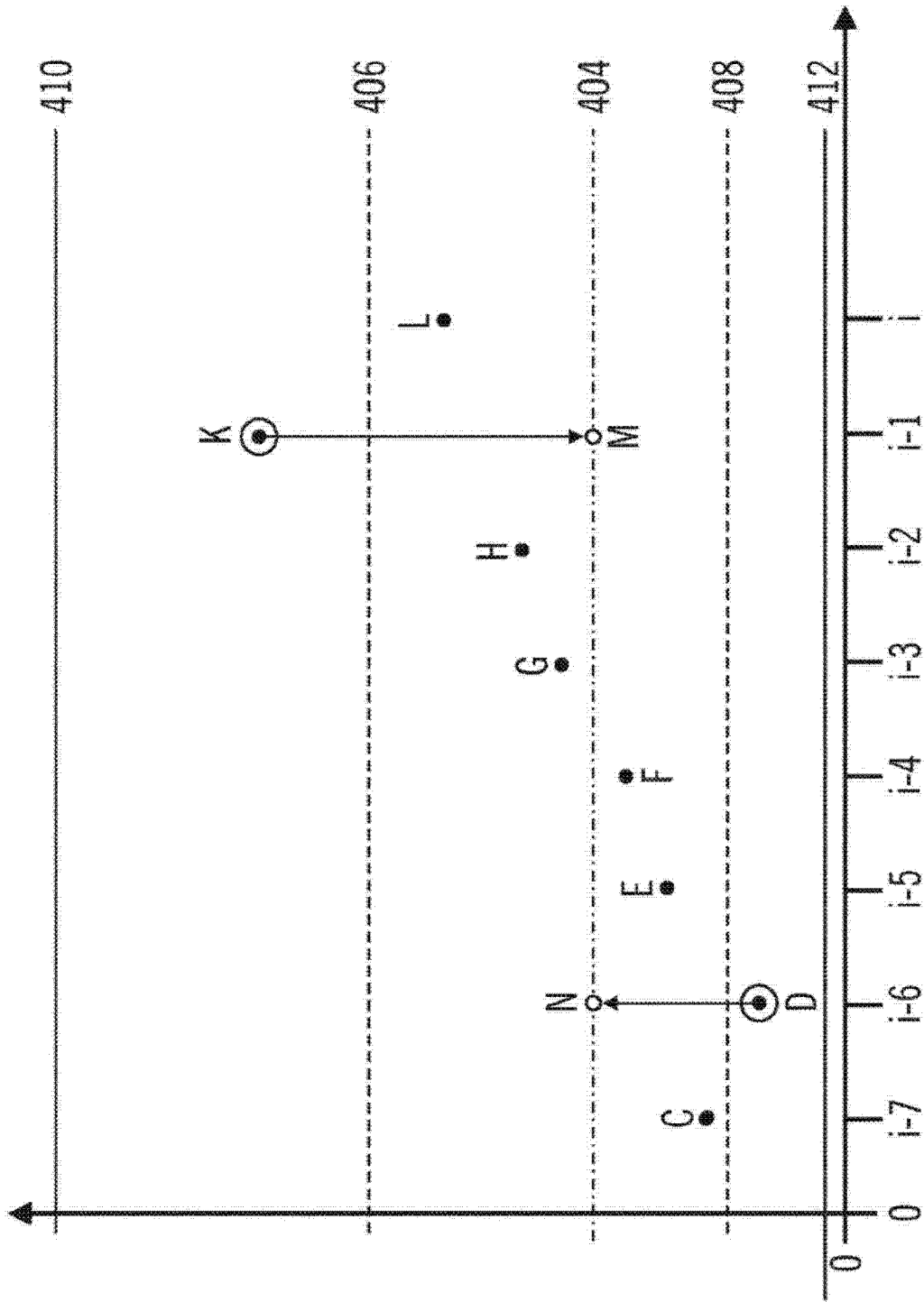


图 17

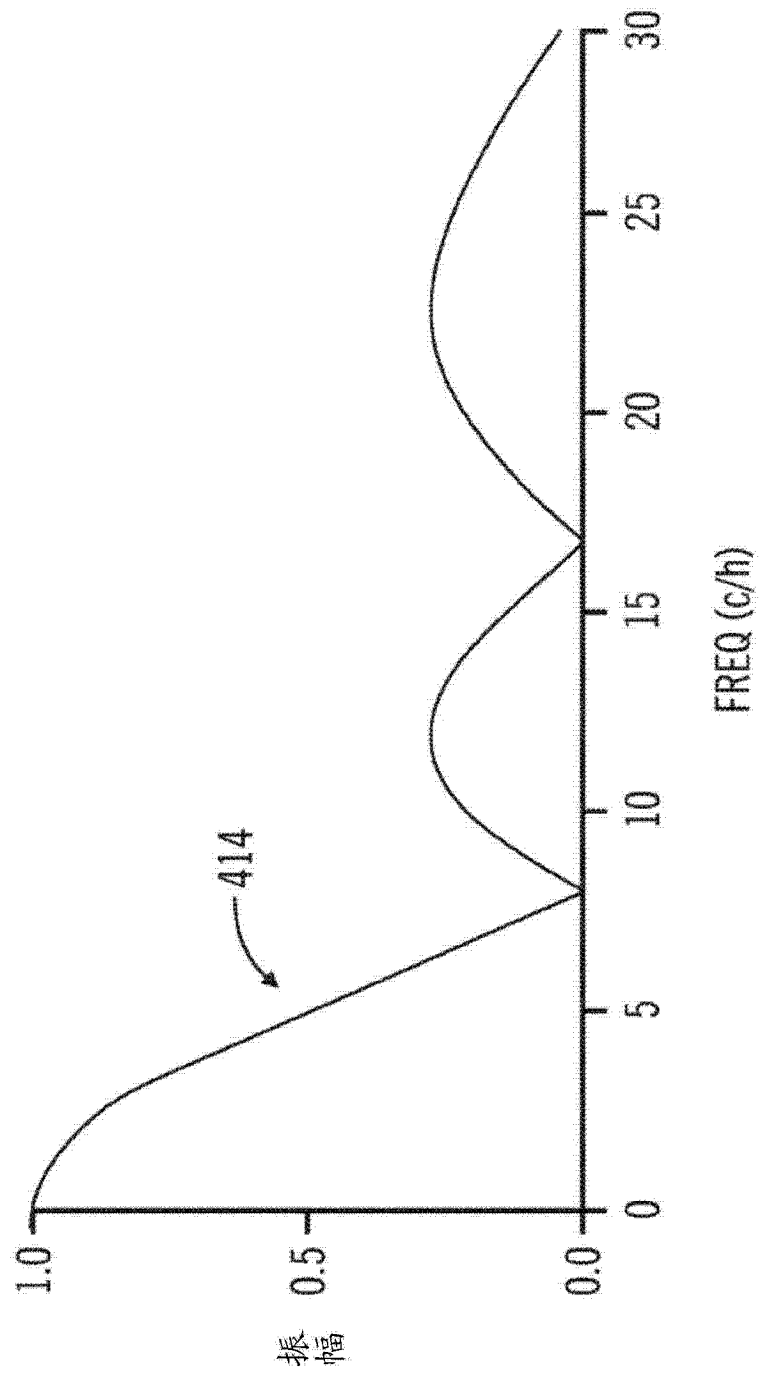


图 18

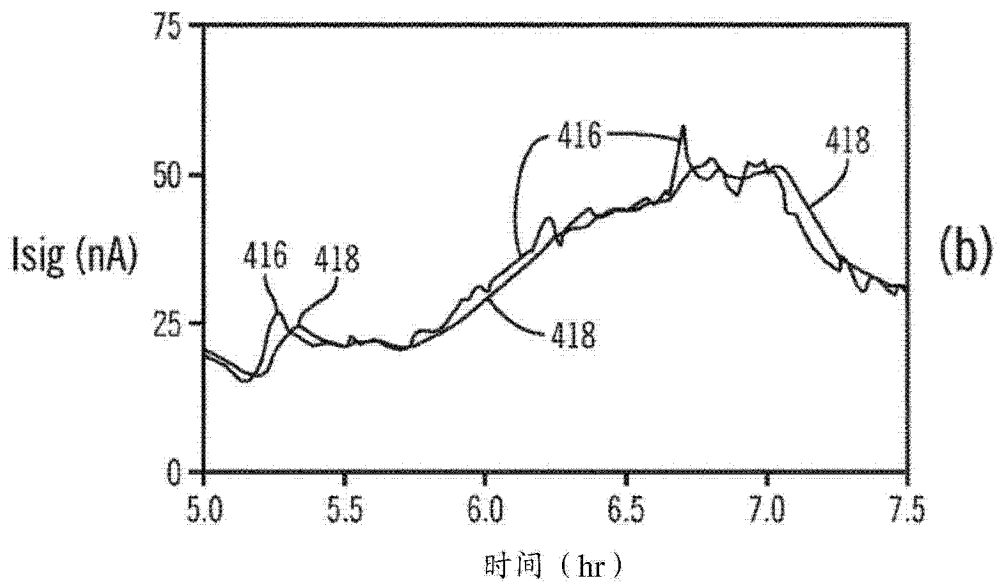
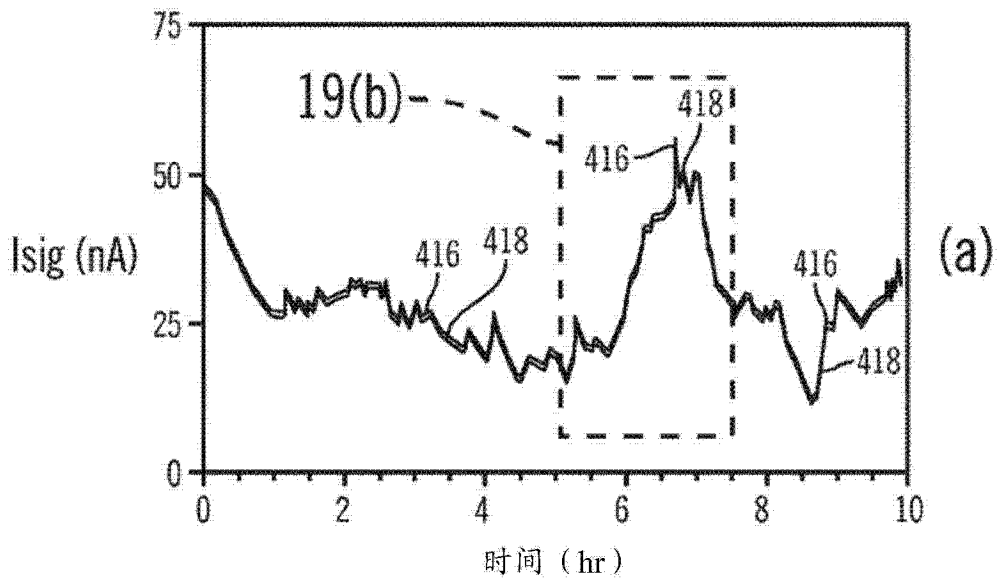


图 19



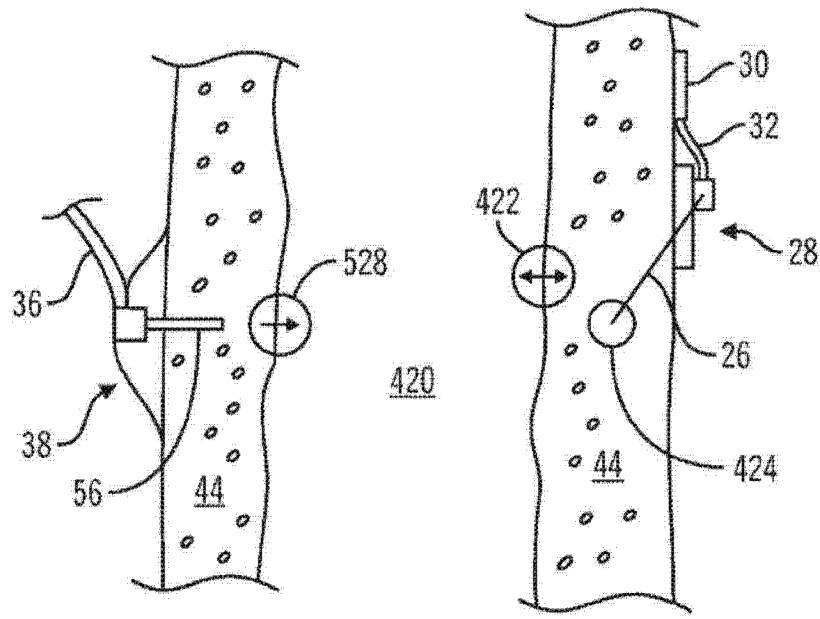


图 20

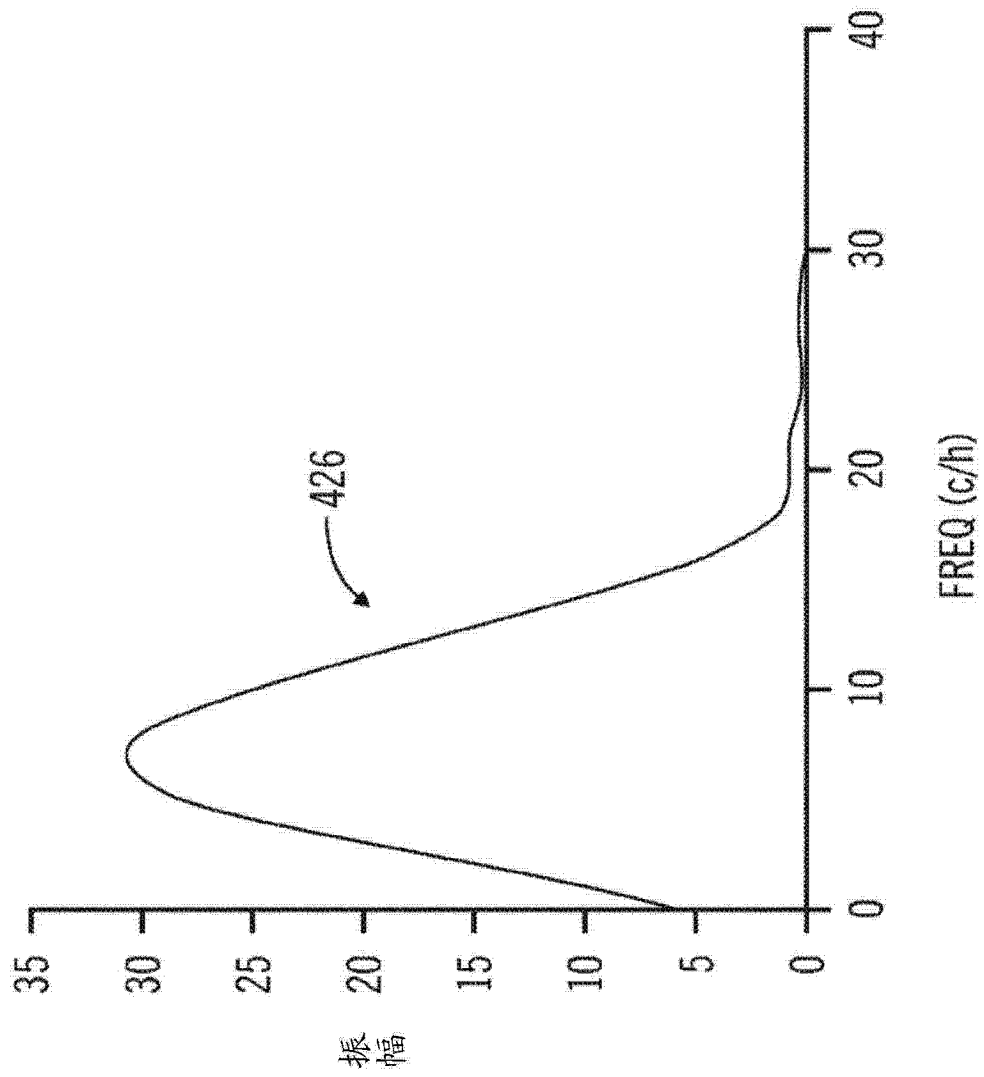


图 21

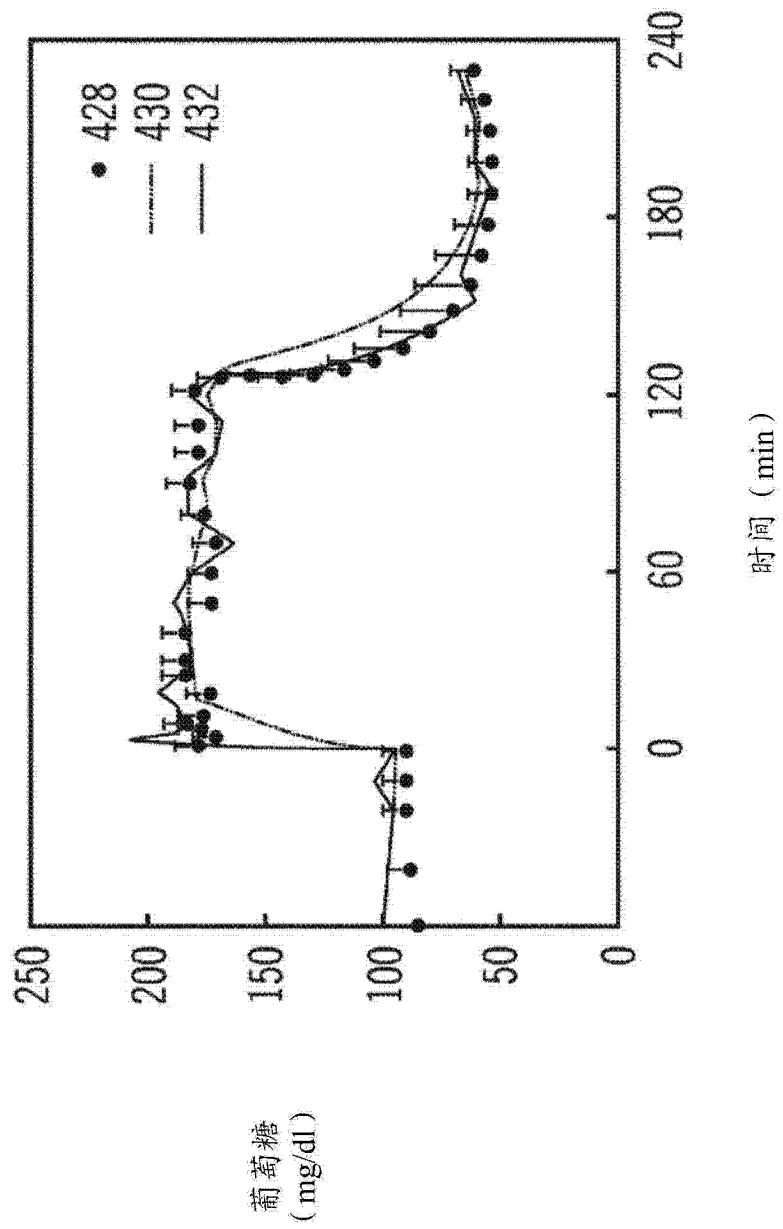


图 22

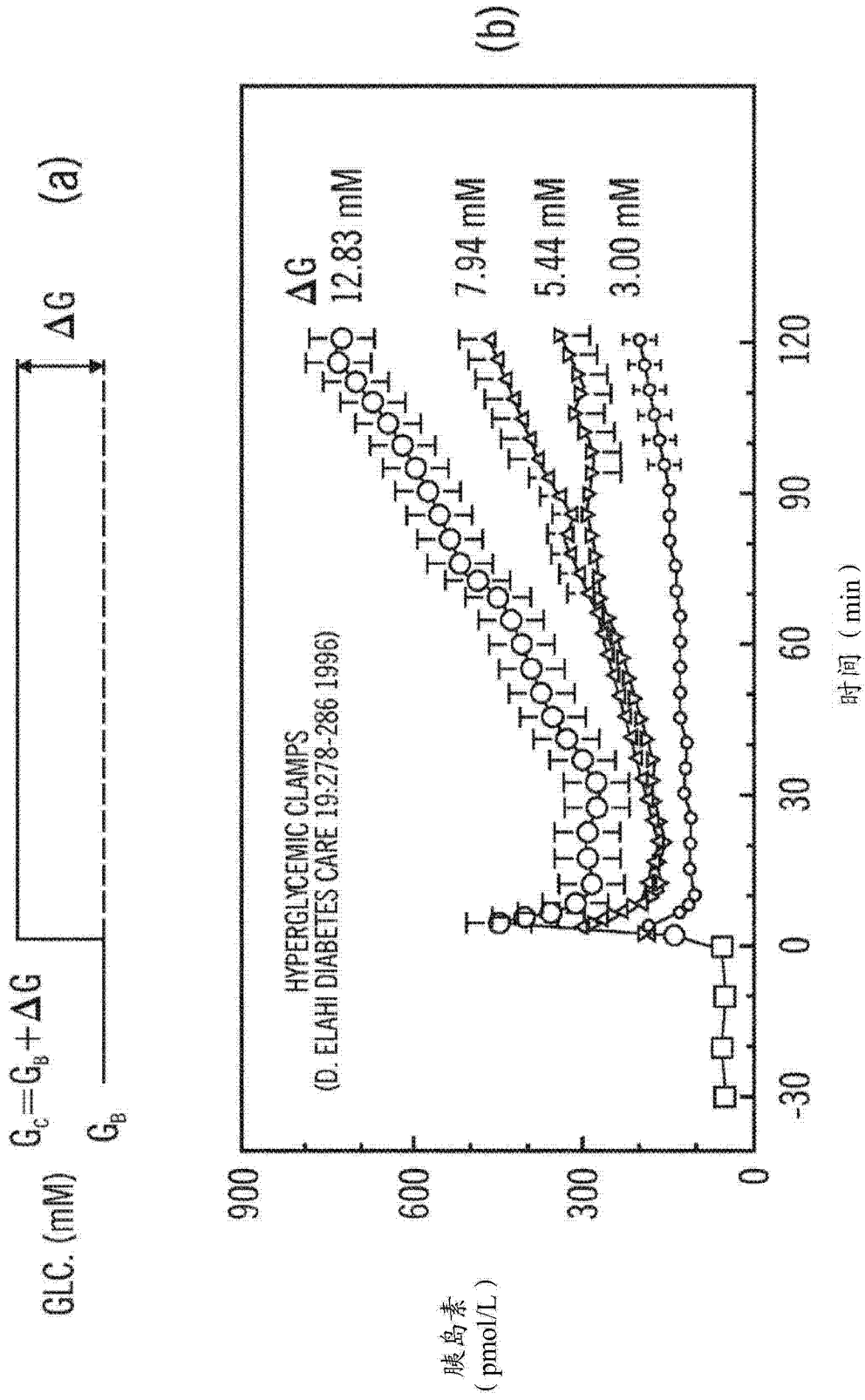


图 23

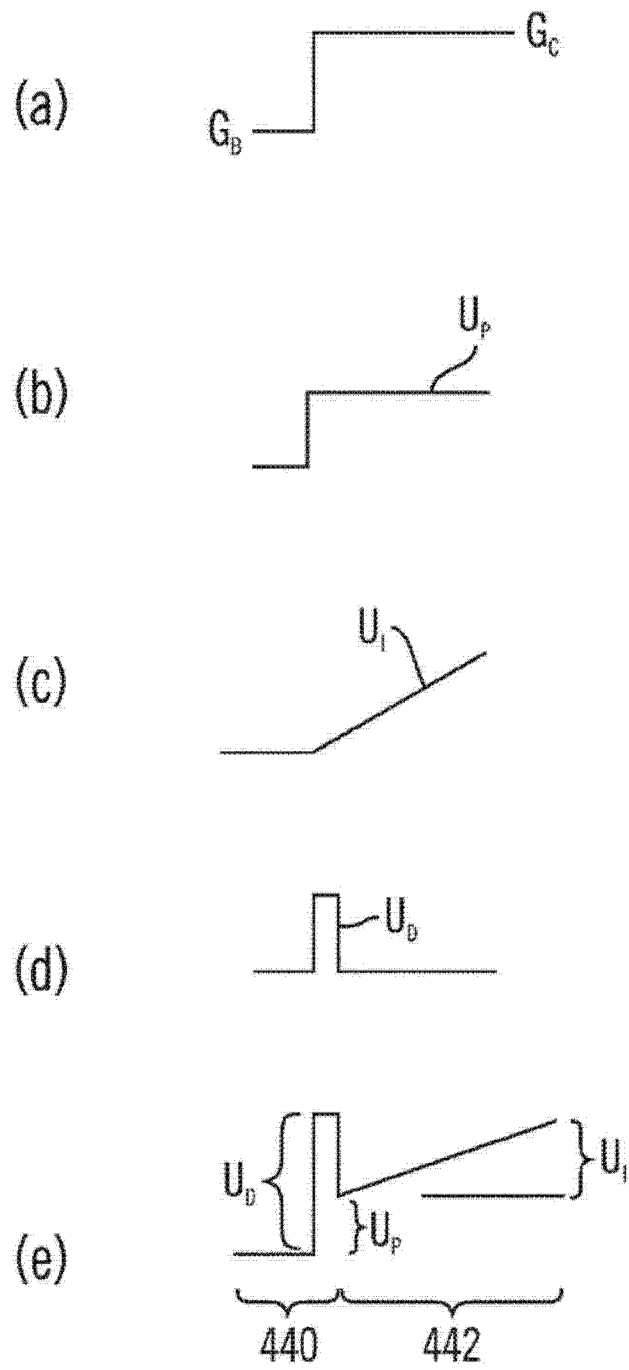


图 24

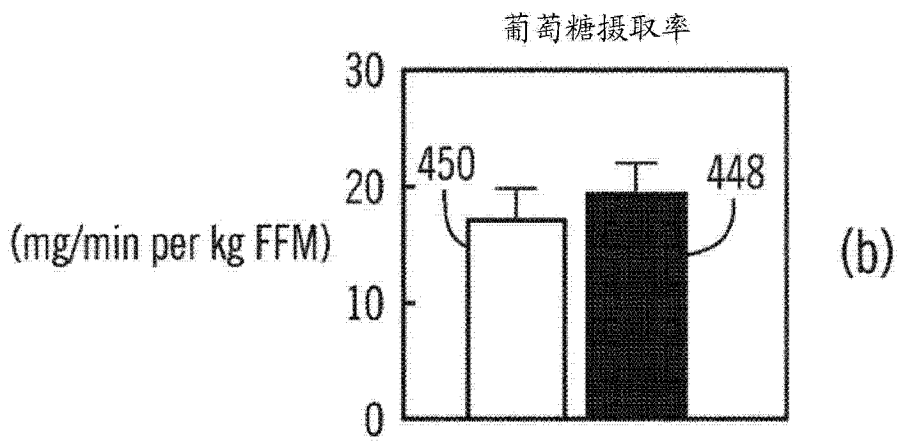
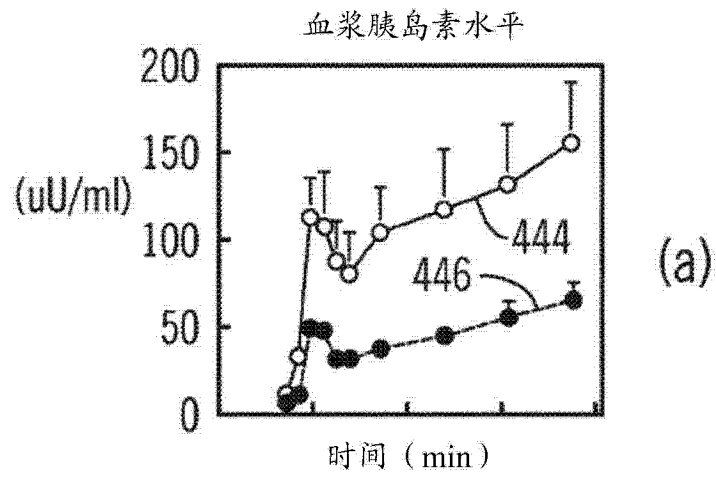


图 25

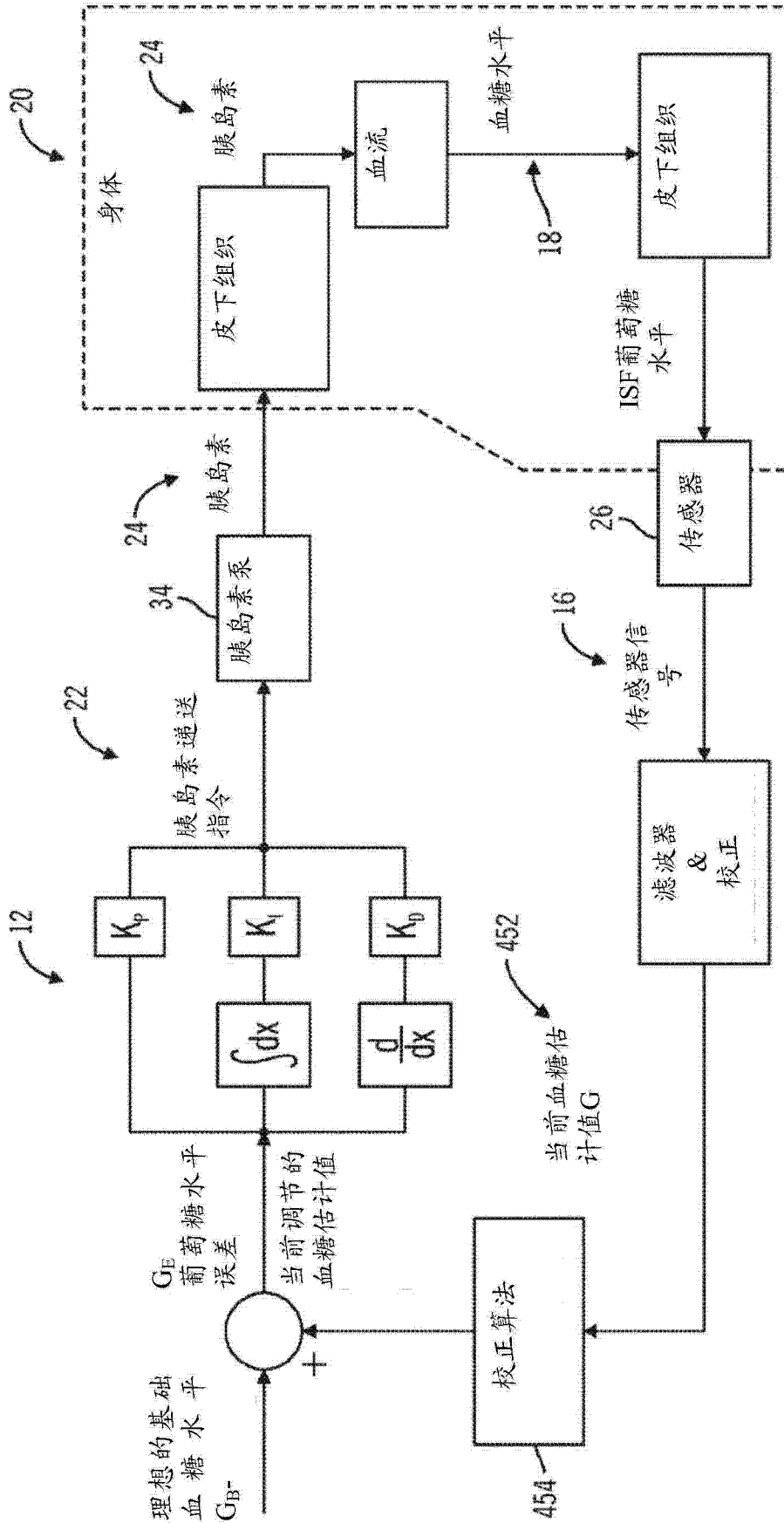


图 26

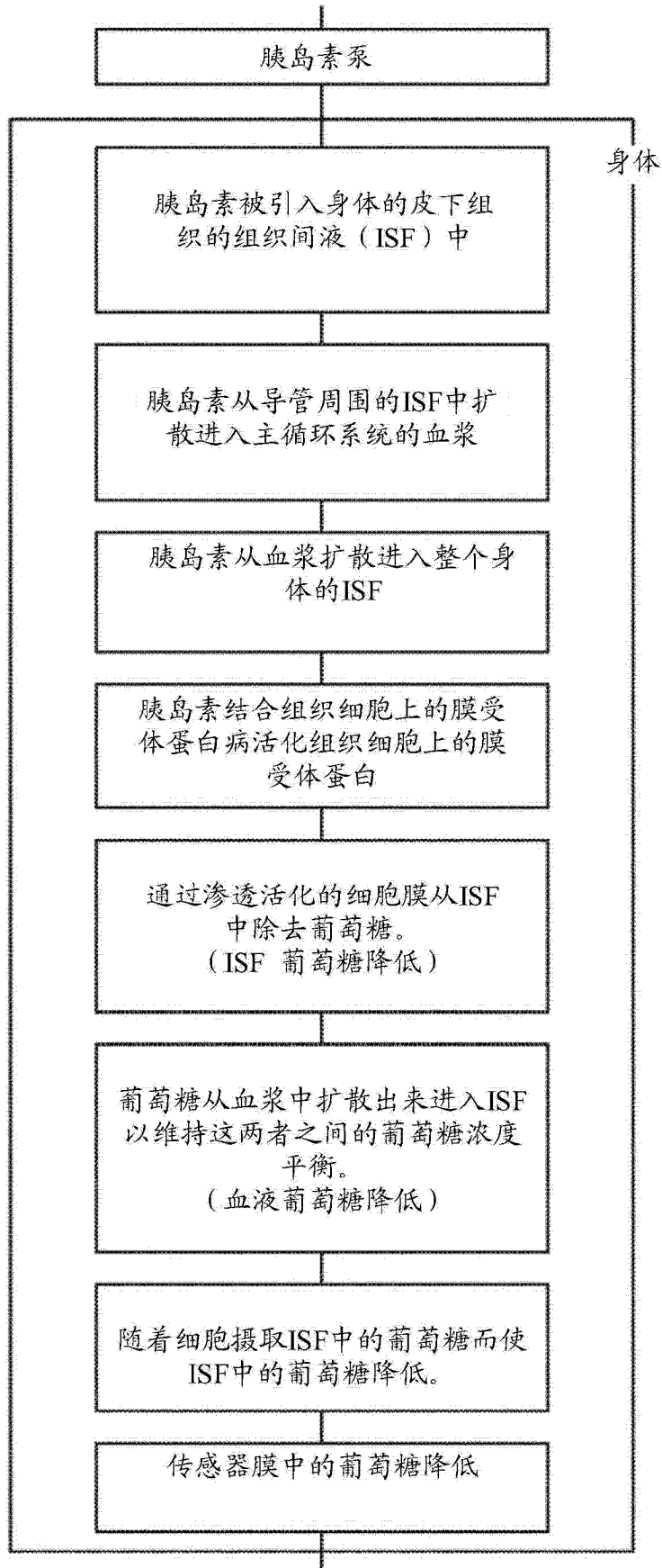


图 27



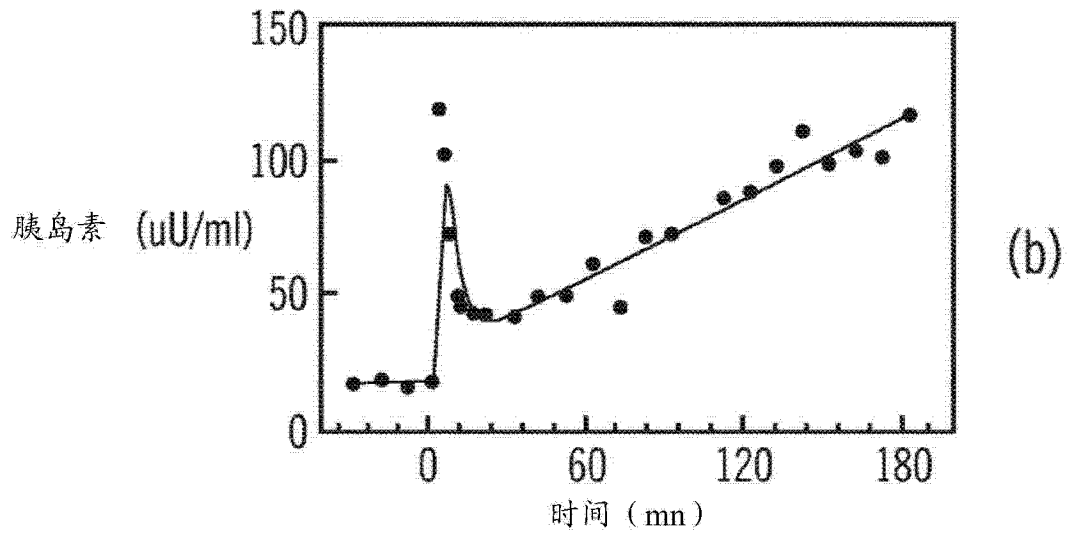
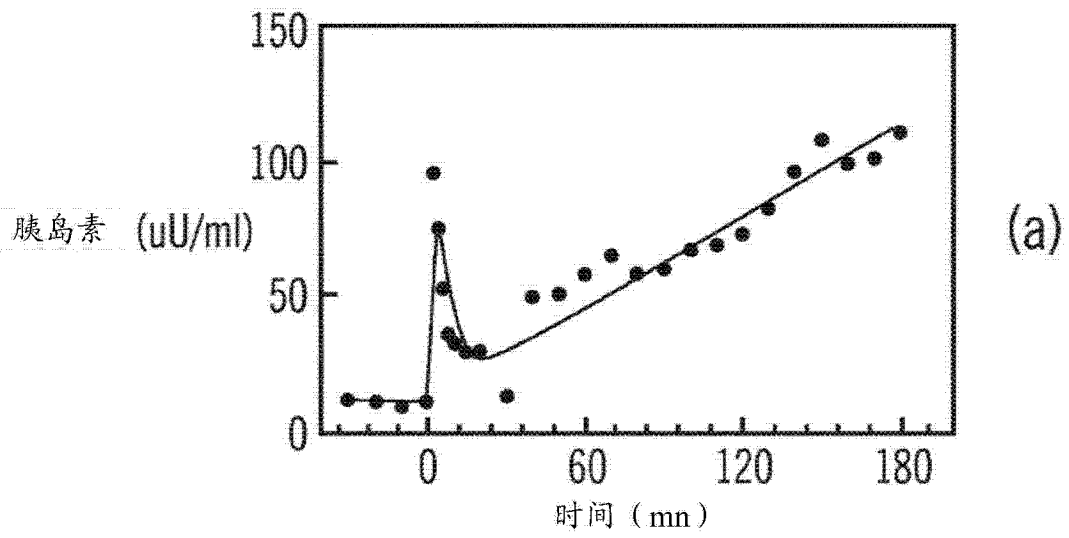


图 28

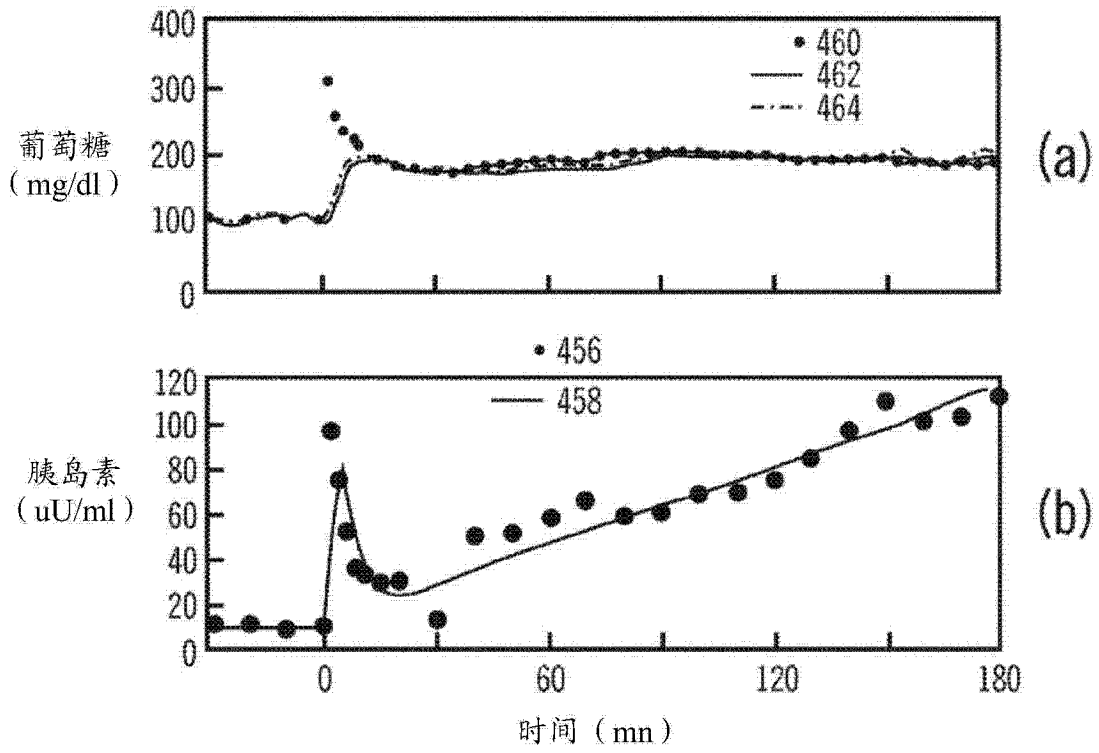


图 29

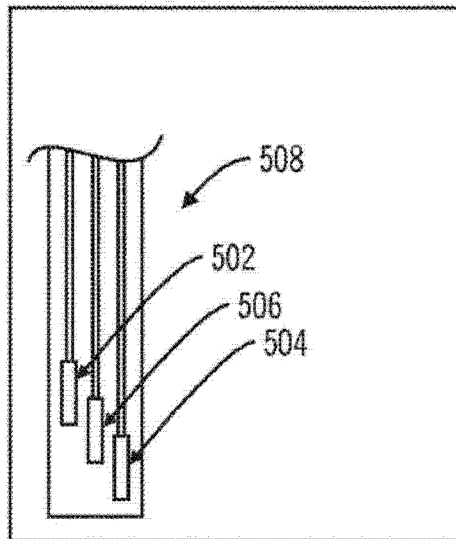


图 30

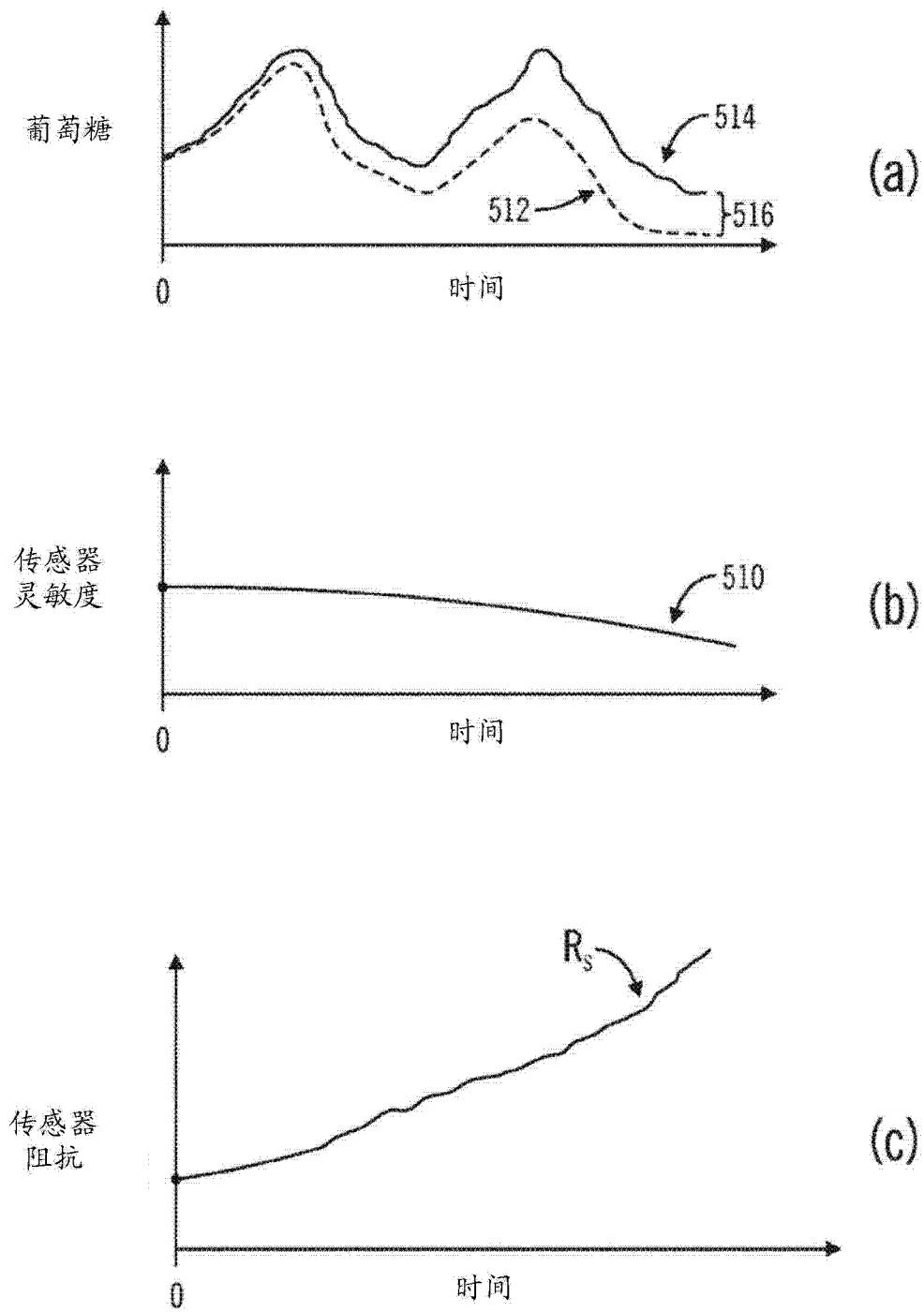


图 31

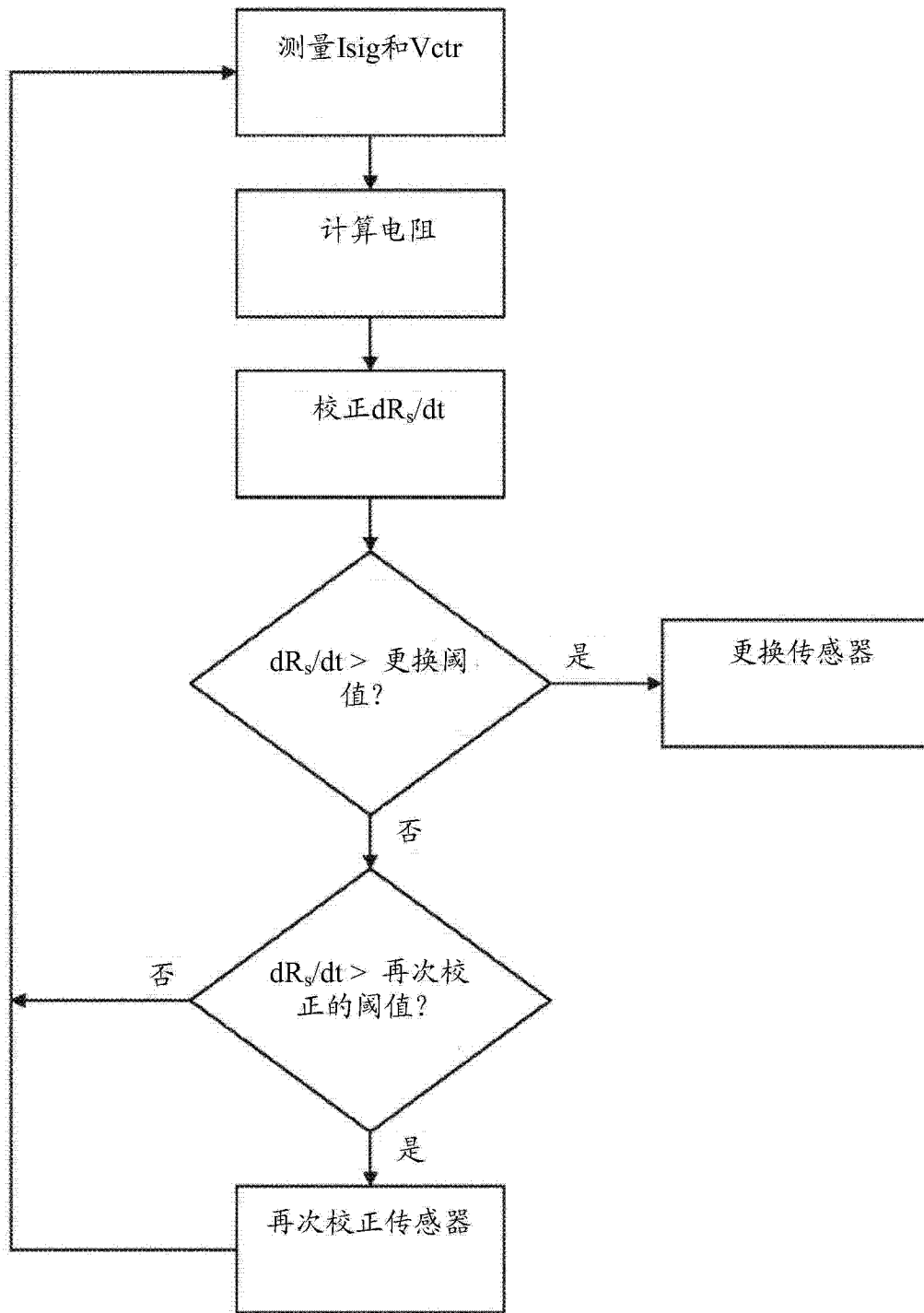


图 32

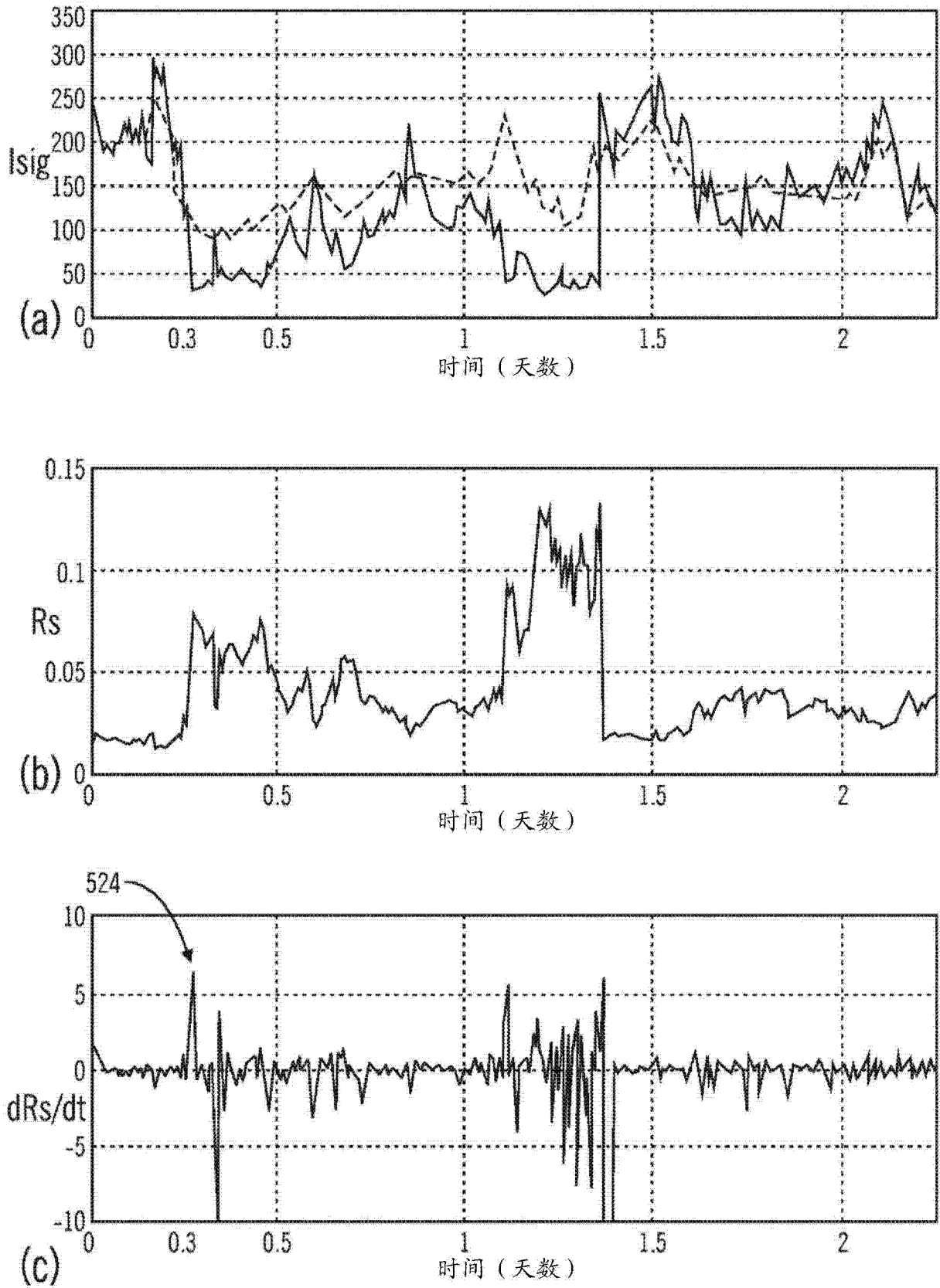


图 33

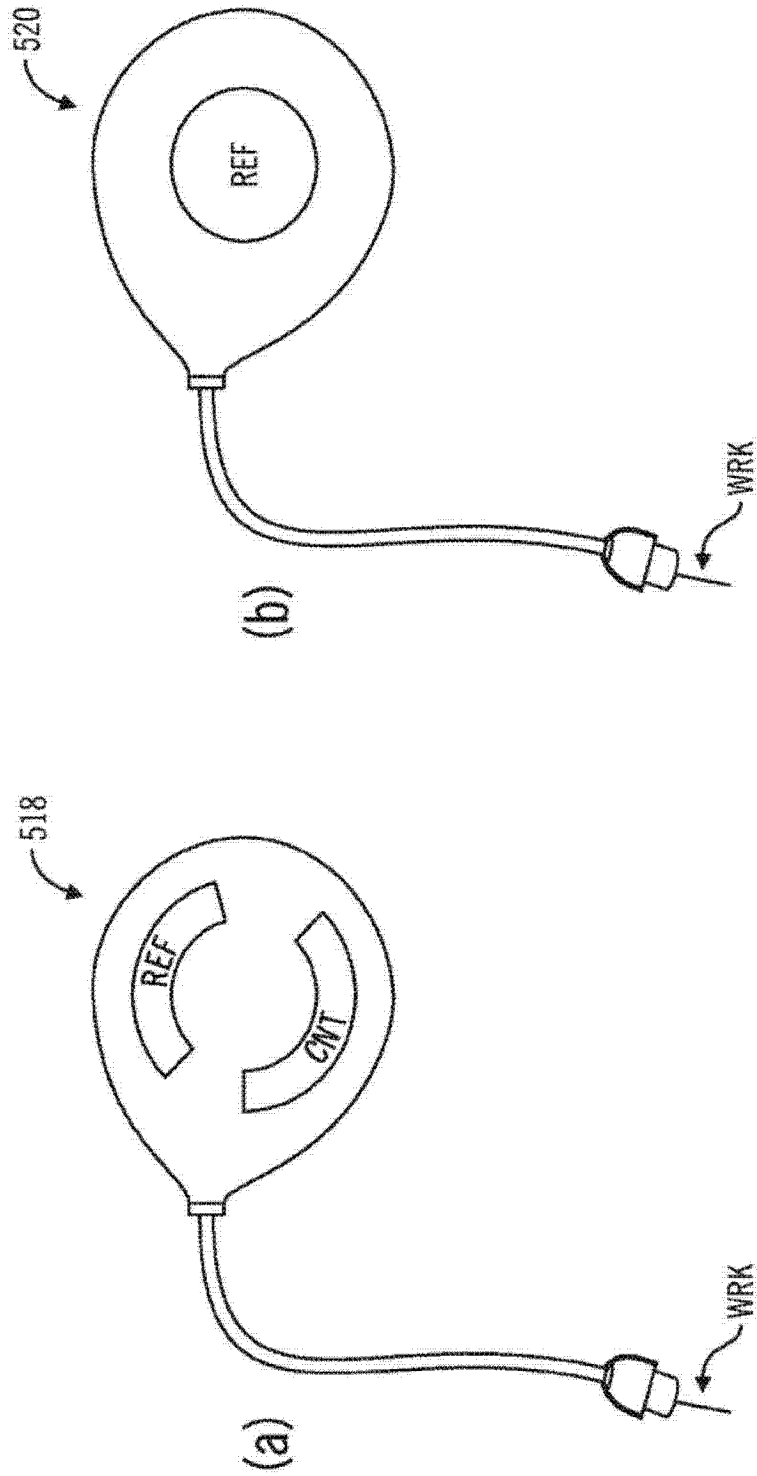


图 34

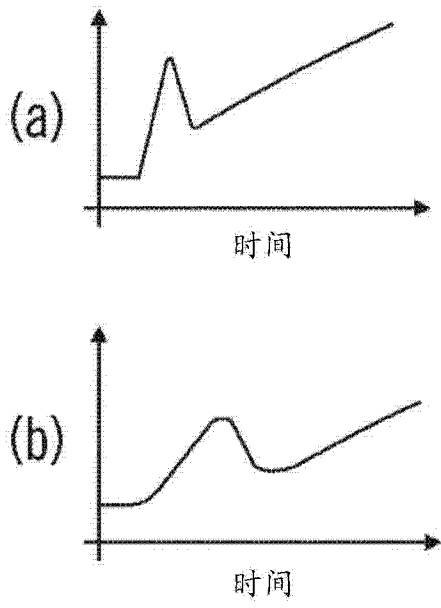


图 35

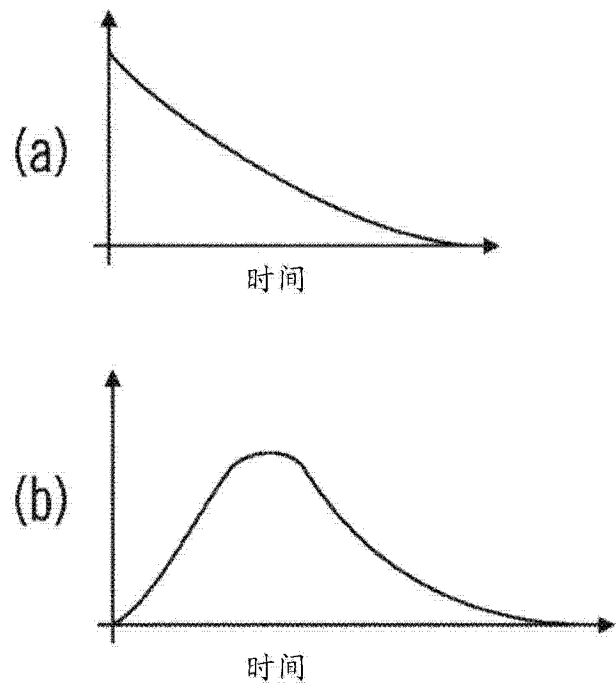


图 36

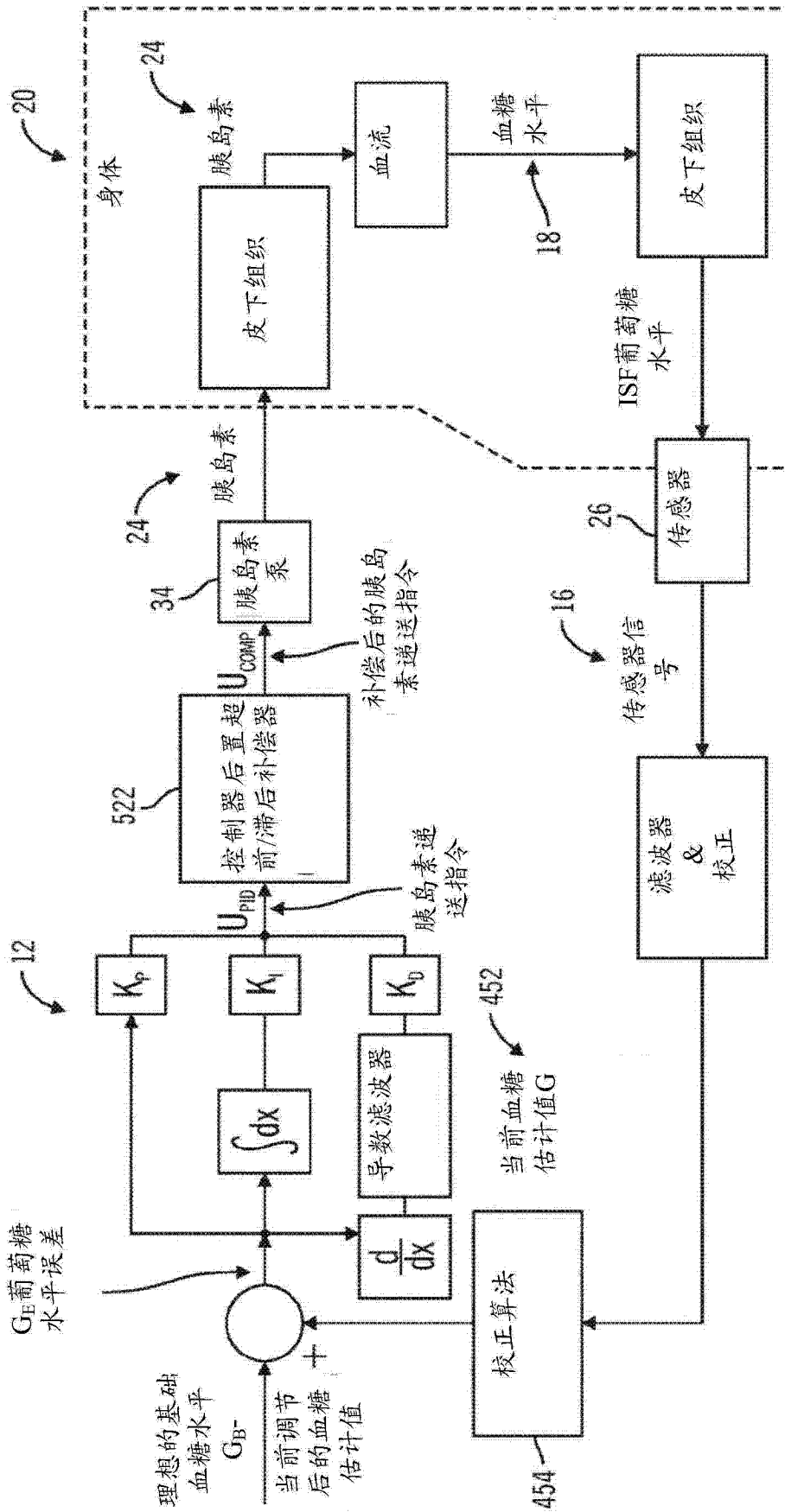


图 37



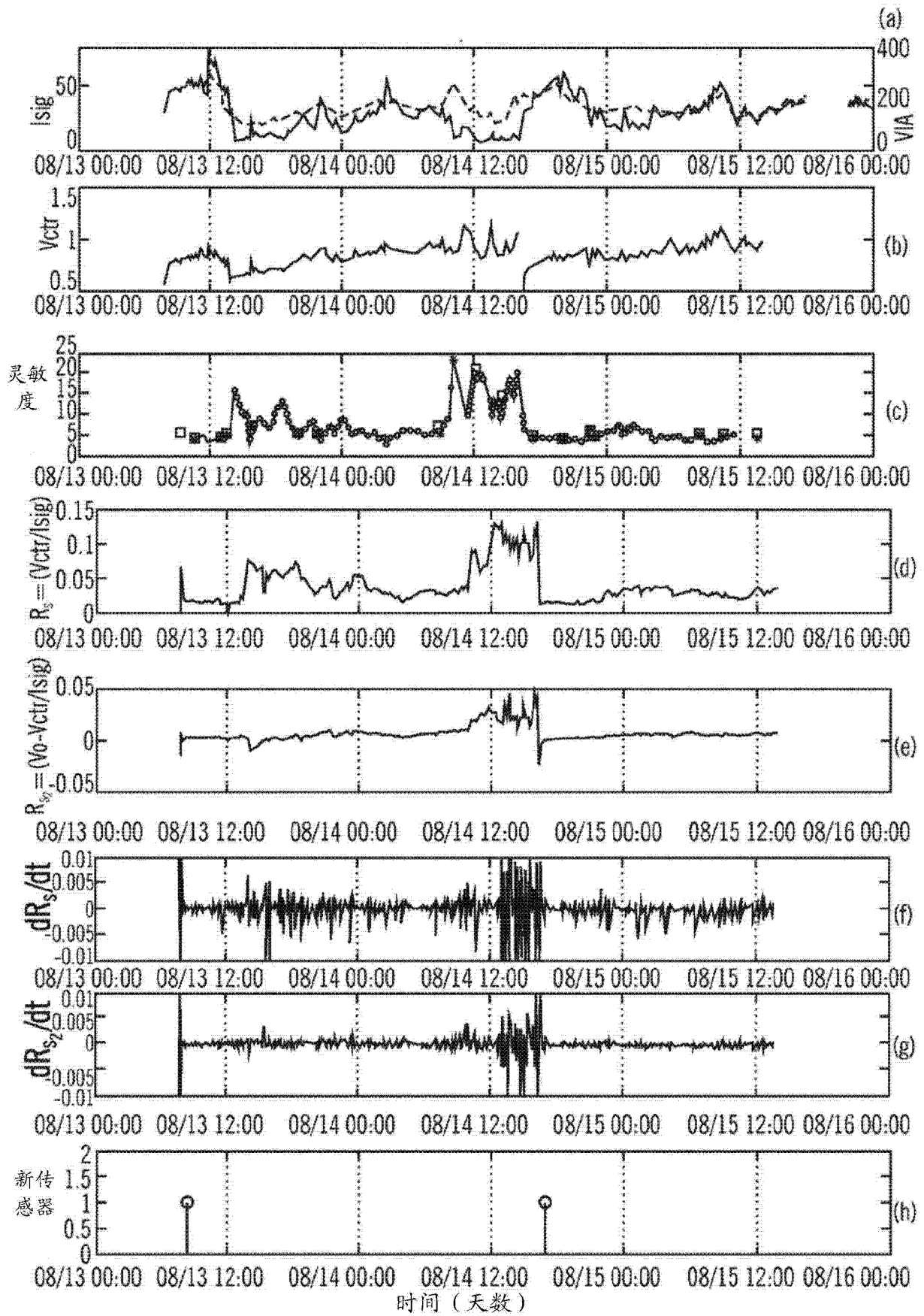


图 38

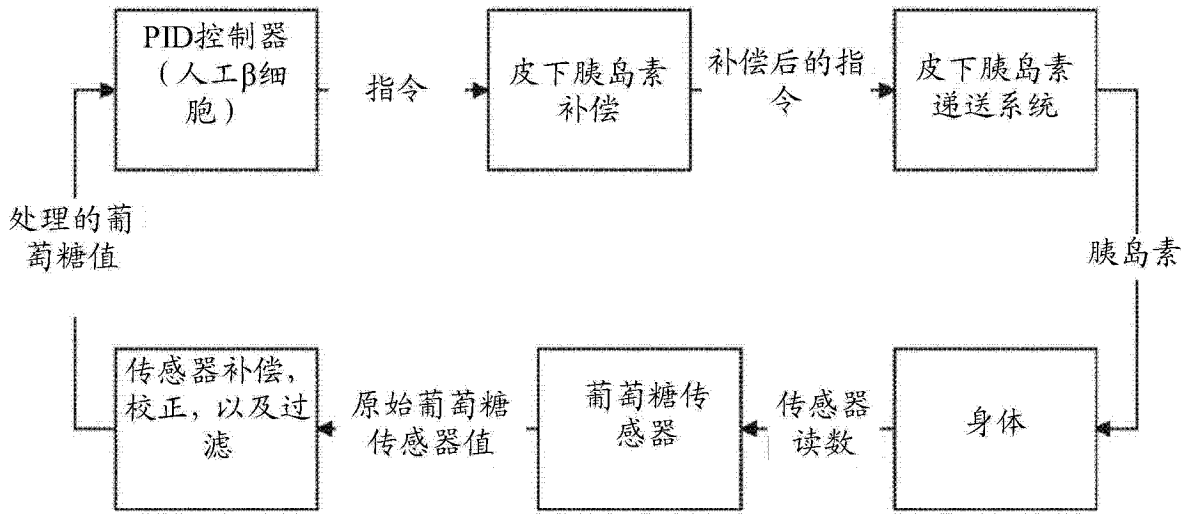


图 39A

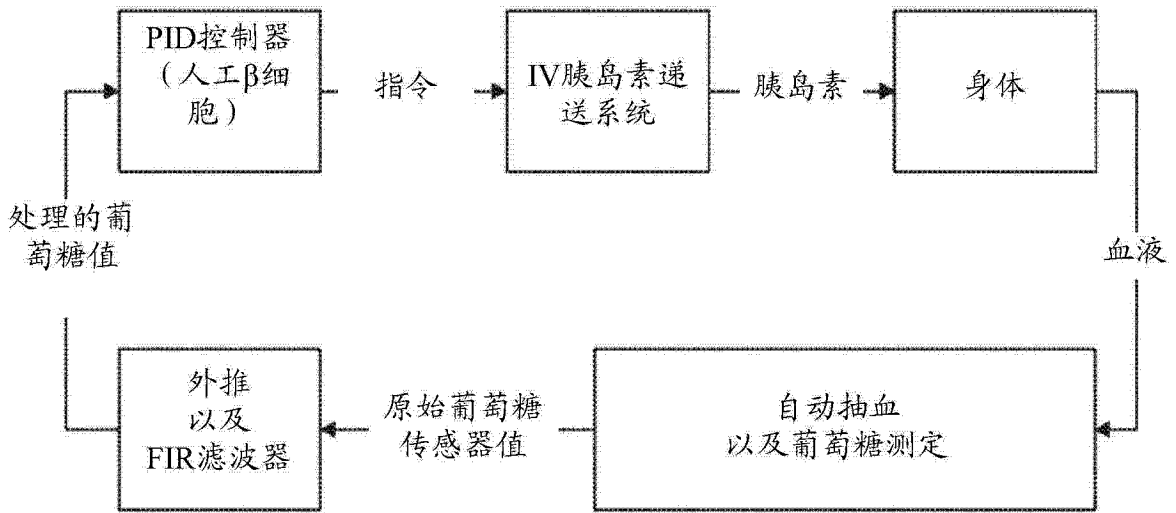


图 39B

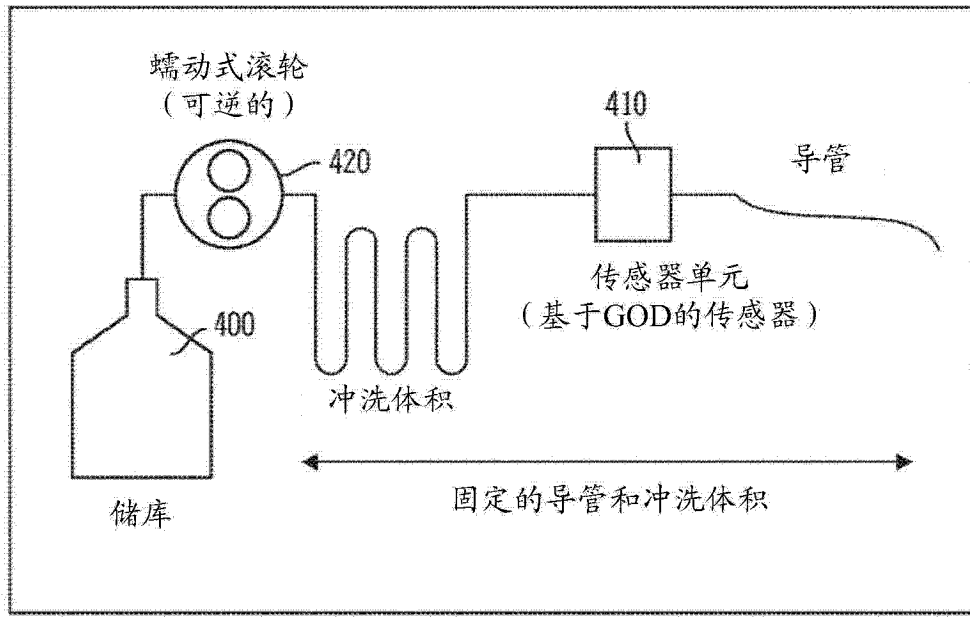


图 40

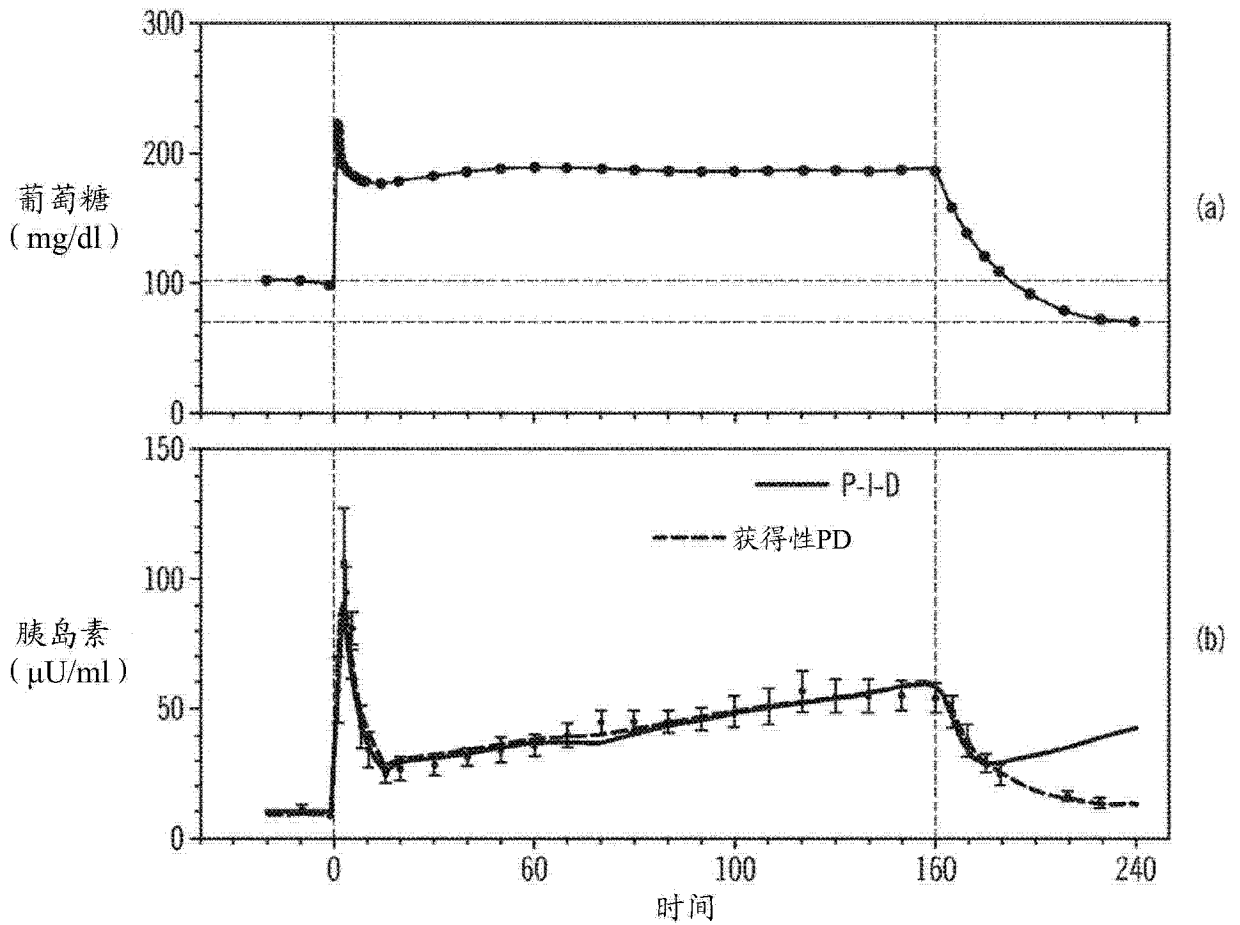


图 41

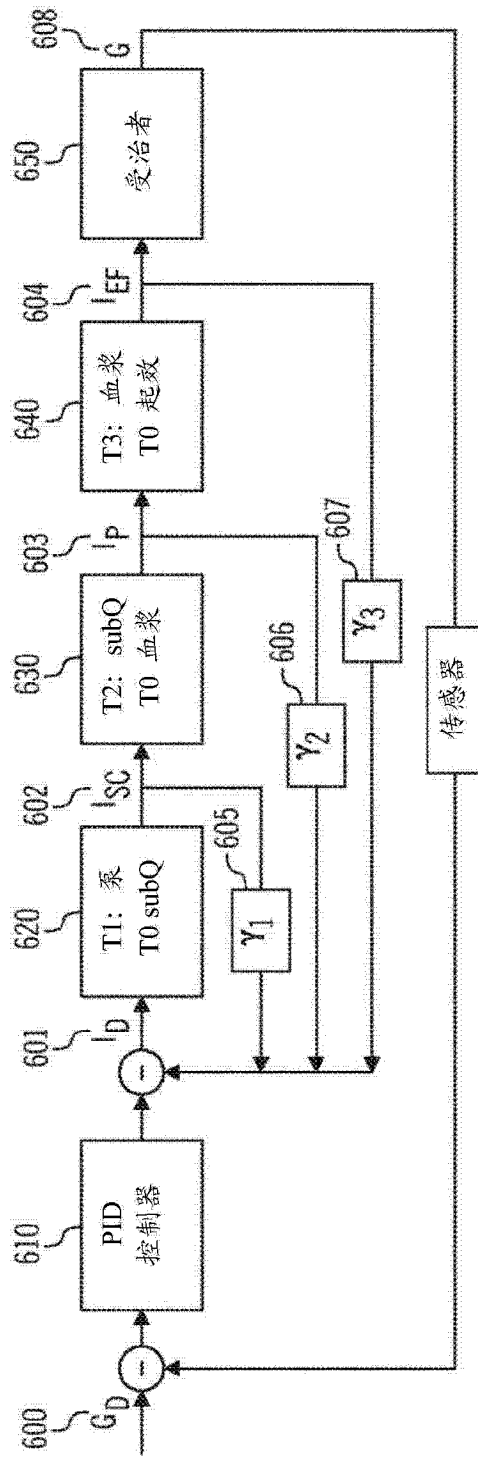


图 42

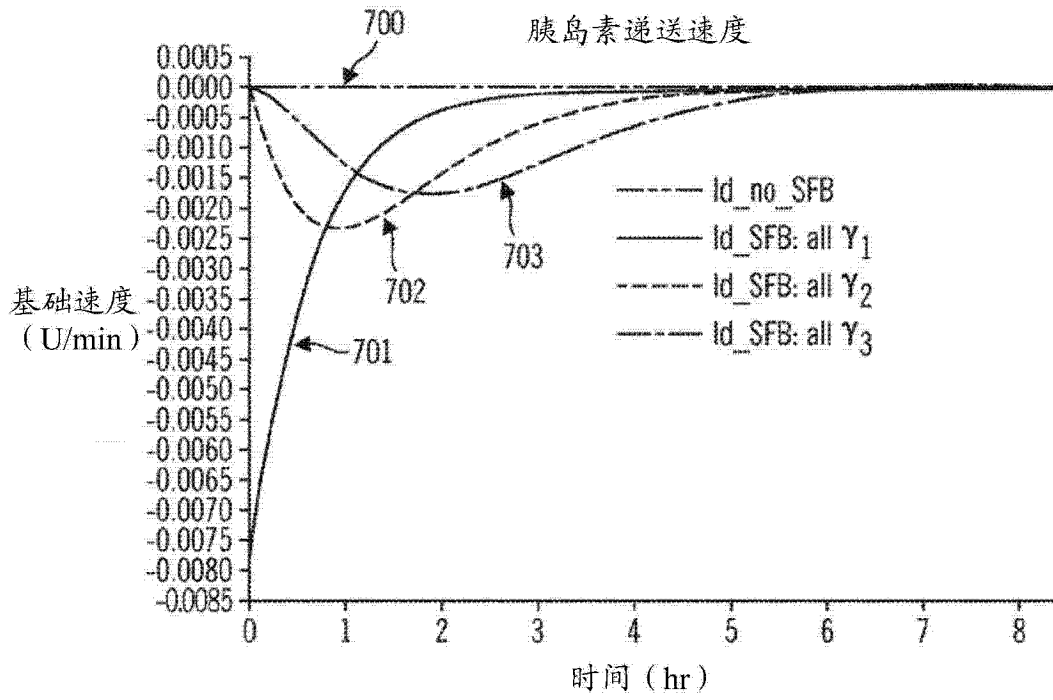


图 43

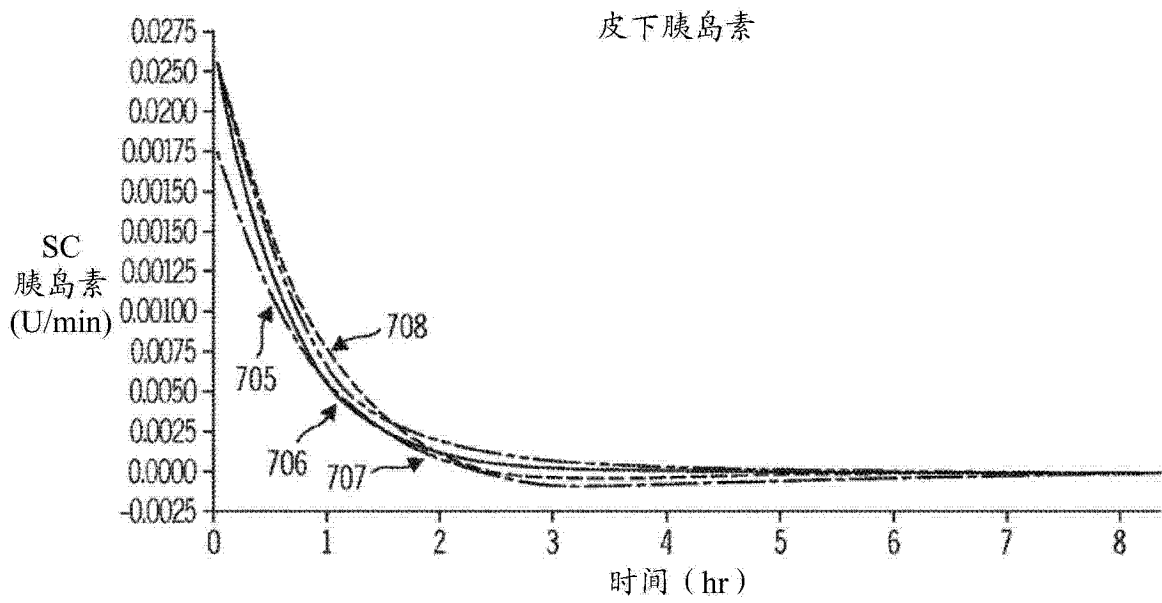


图 44

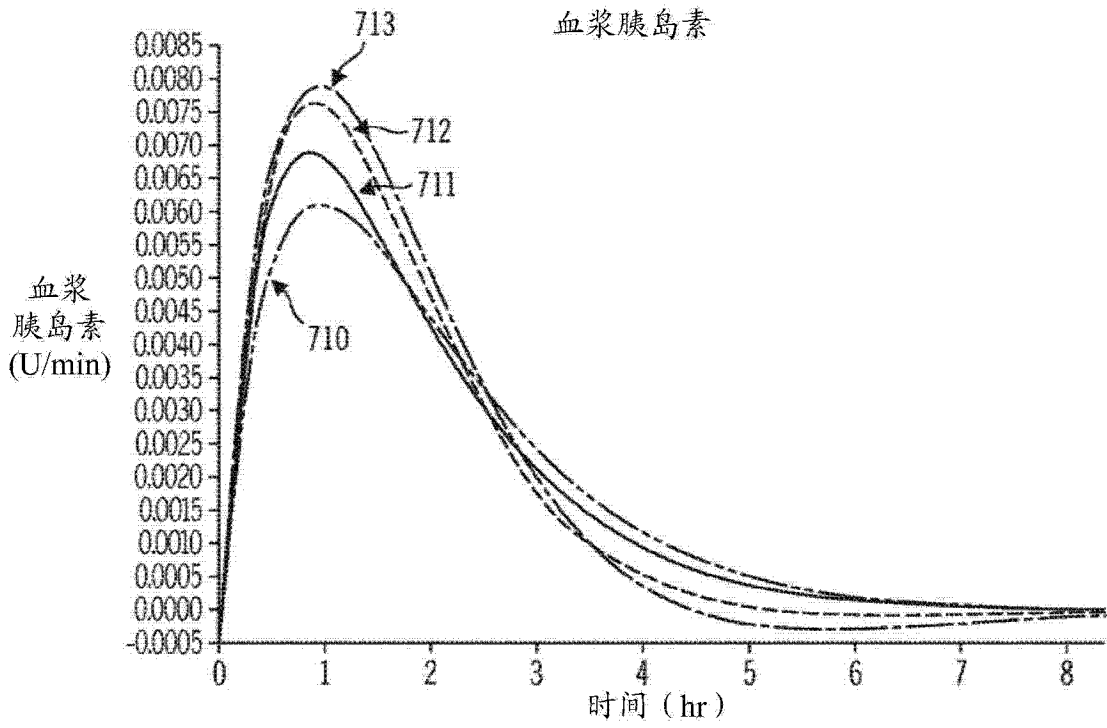


图 45

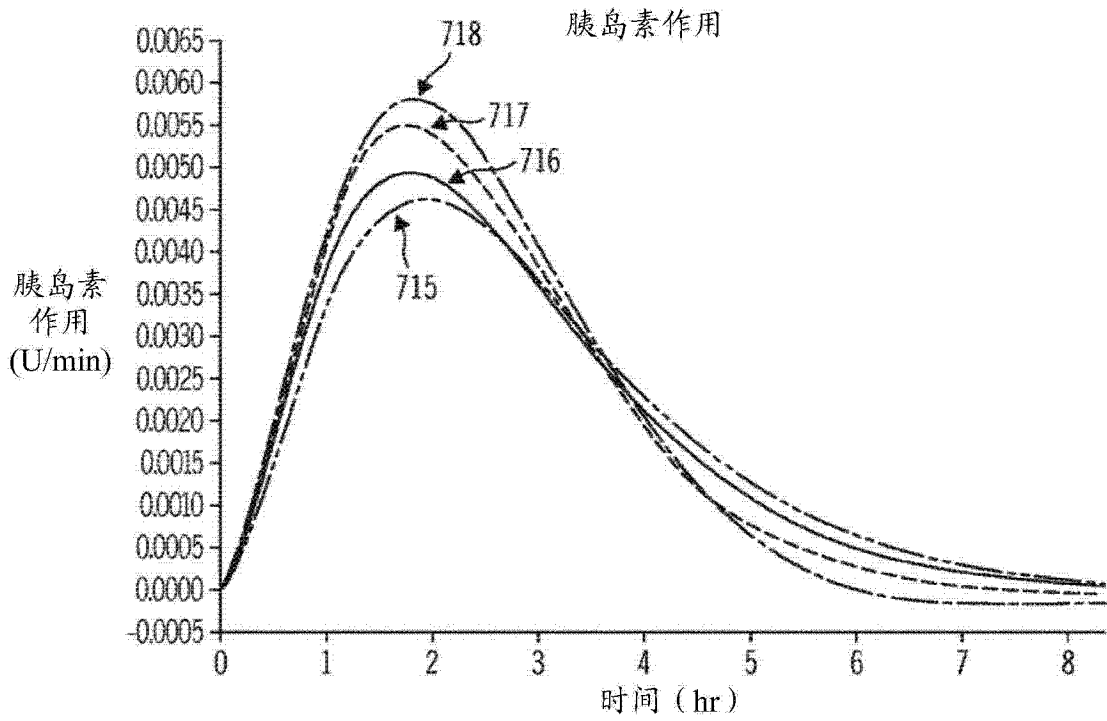


图 46

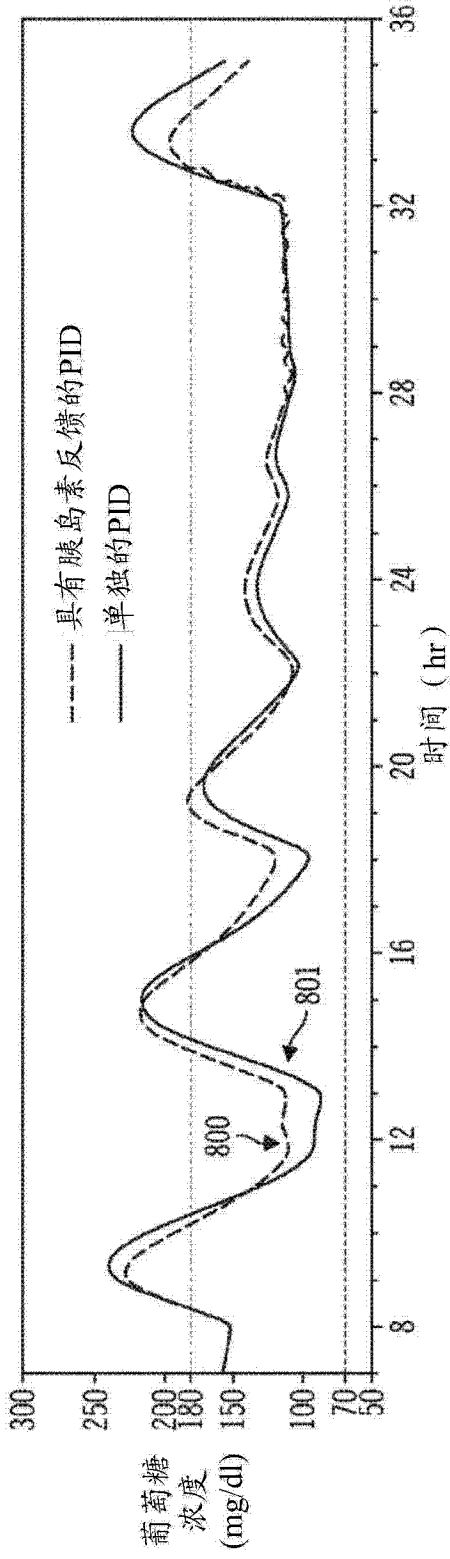


图 47

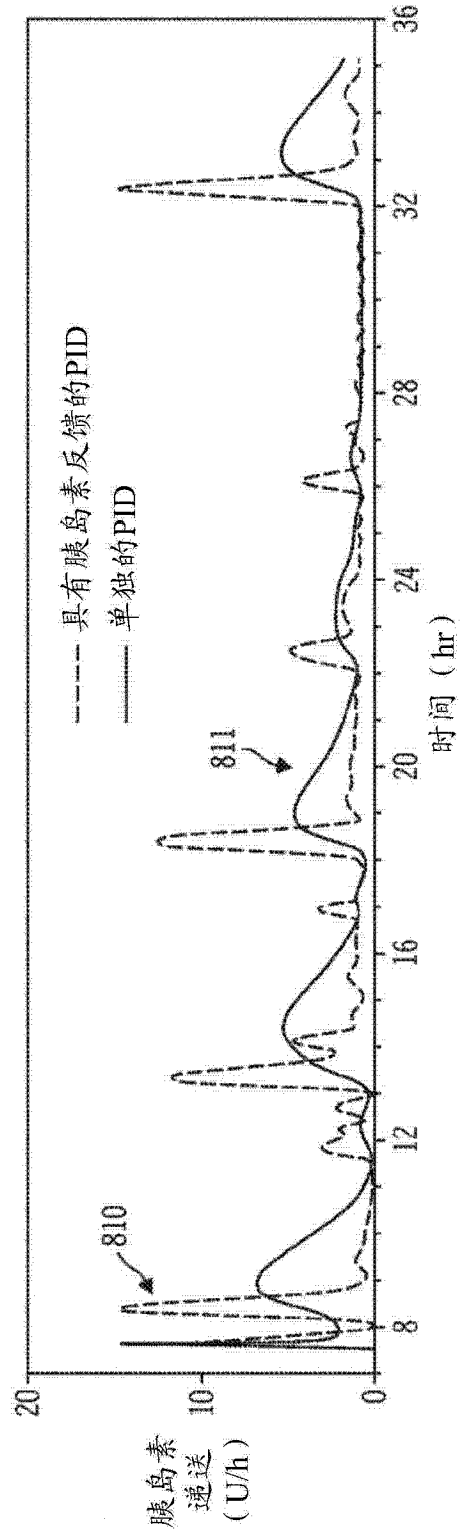


图 48

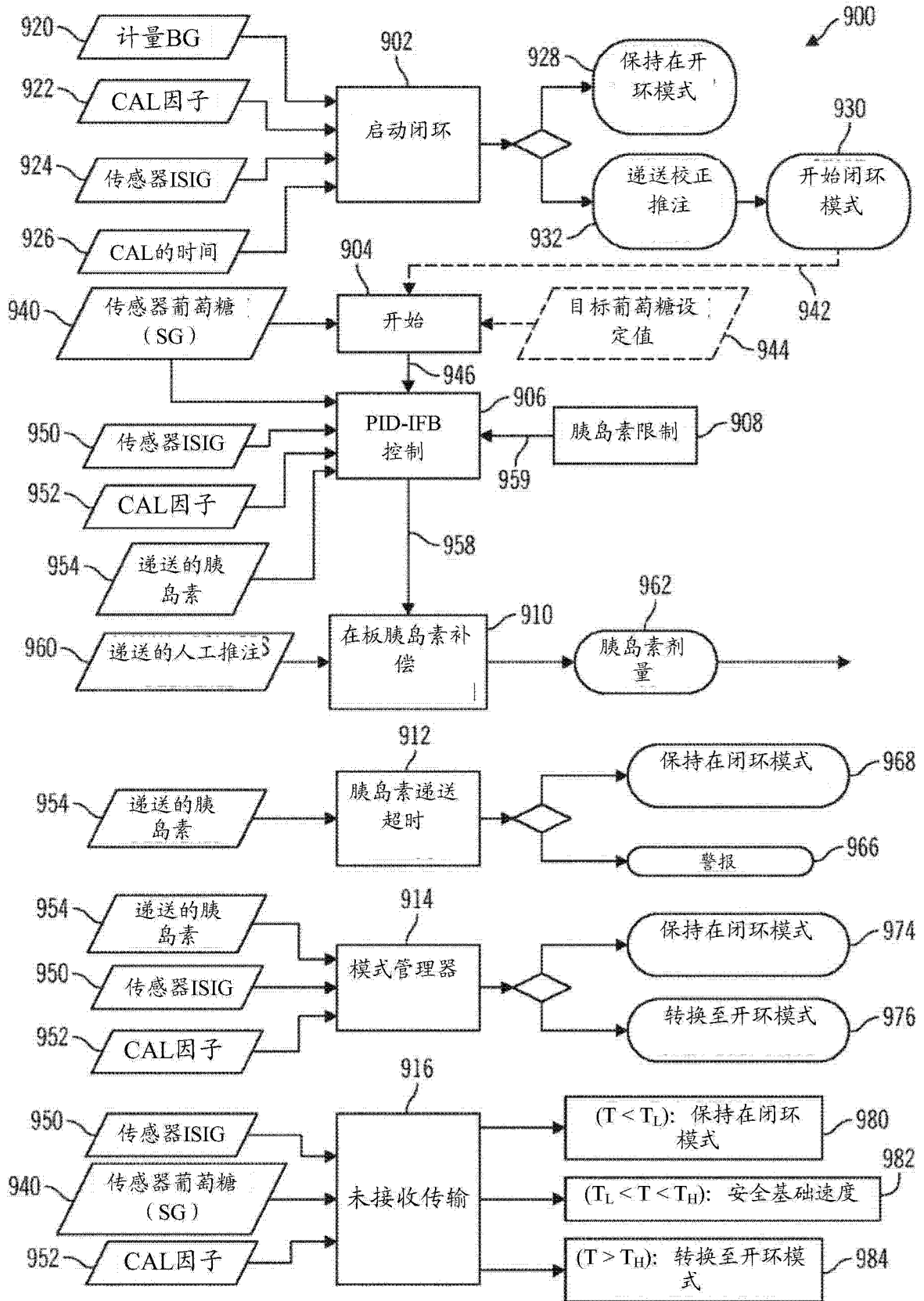


图 49



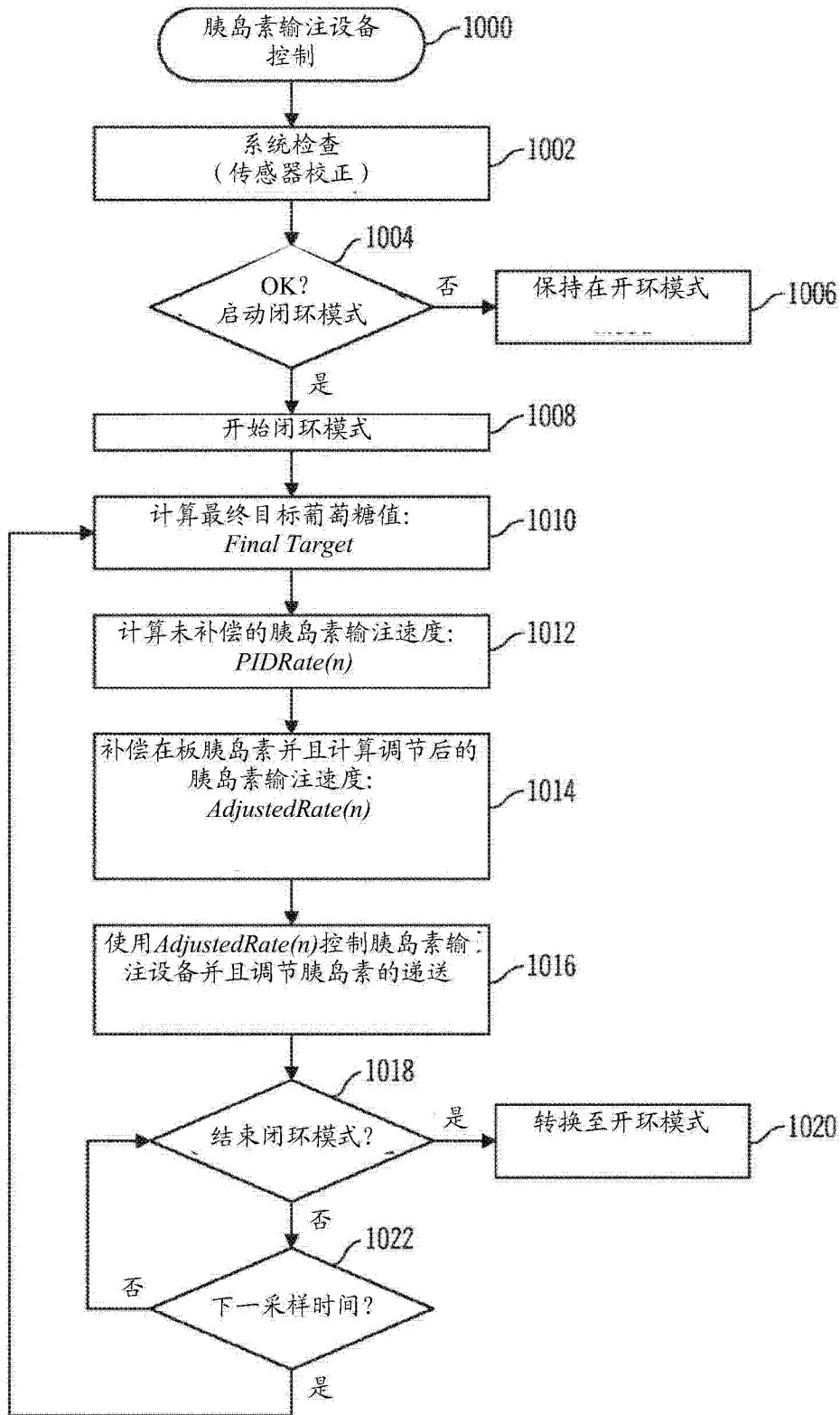


图 50

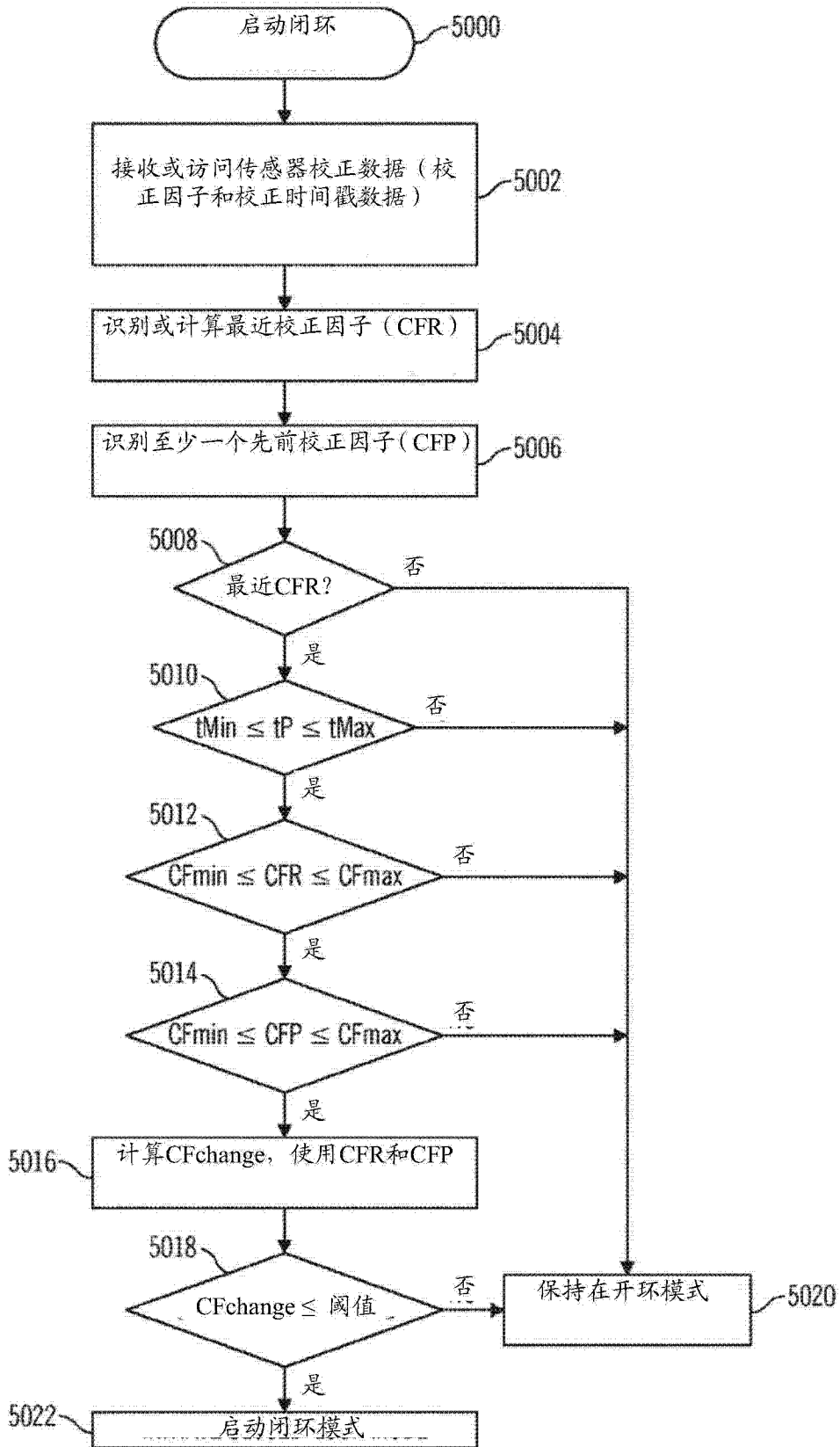


图 50A

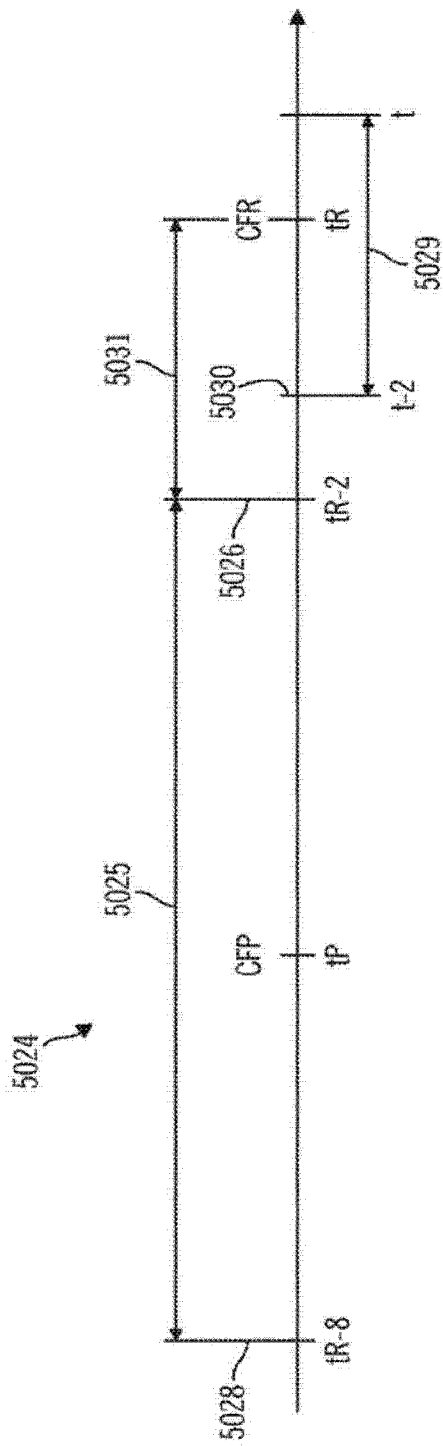


图 50B

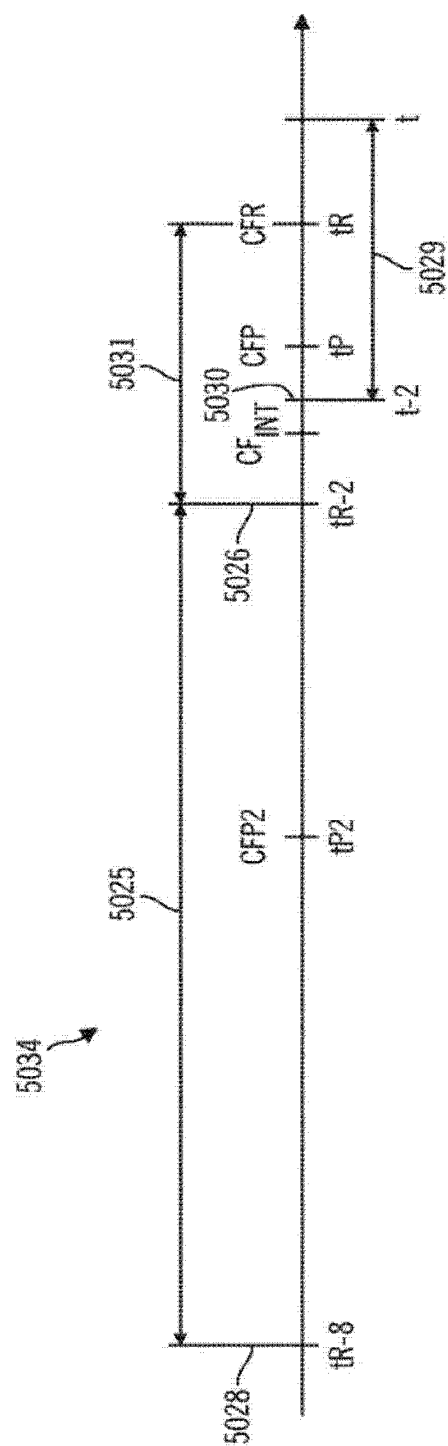


图 50C

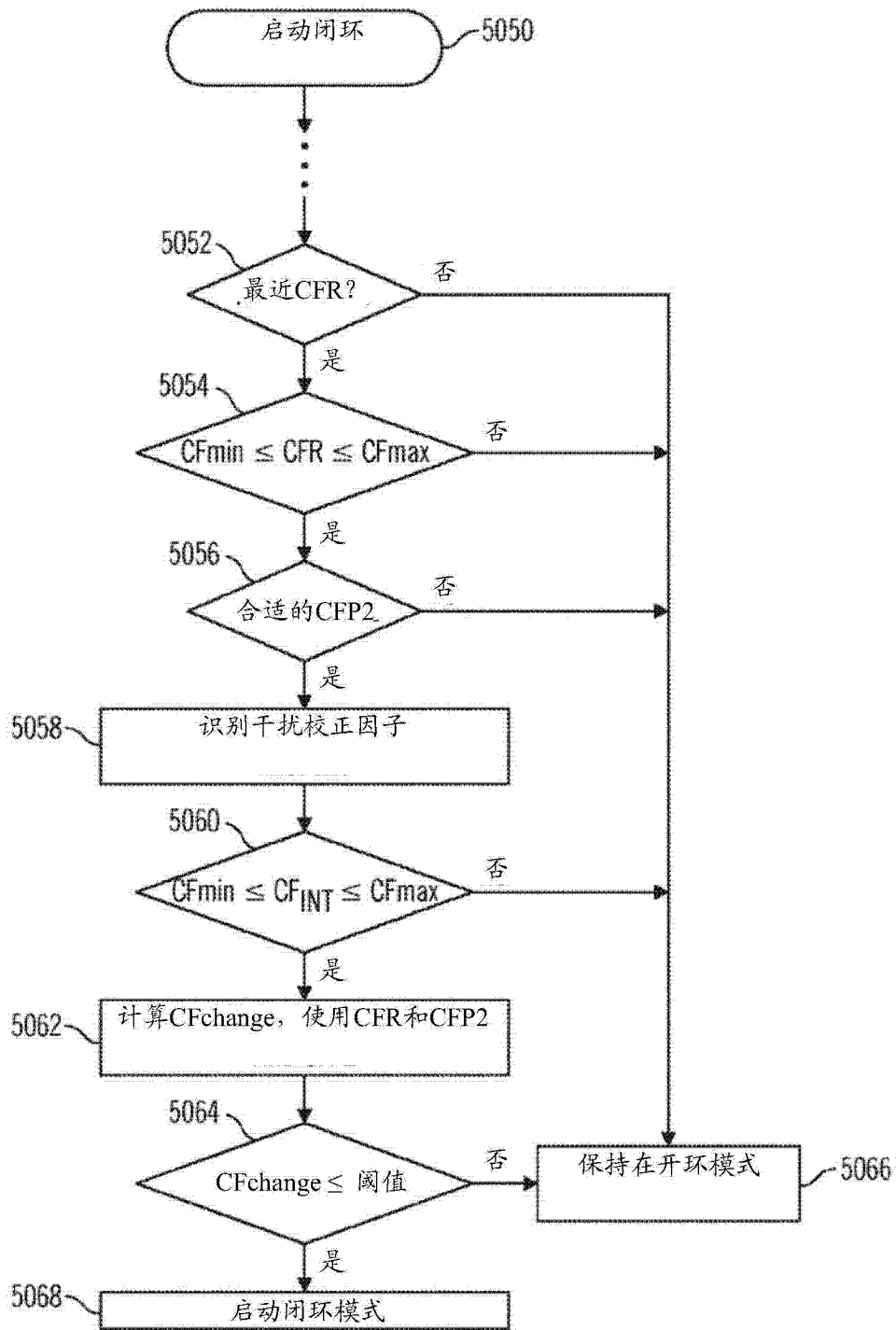


图 50D

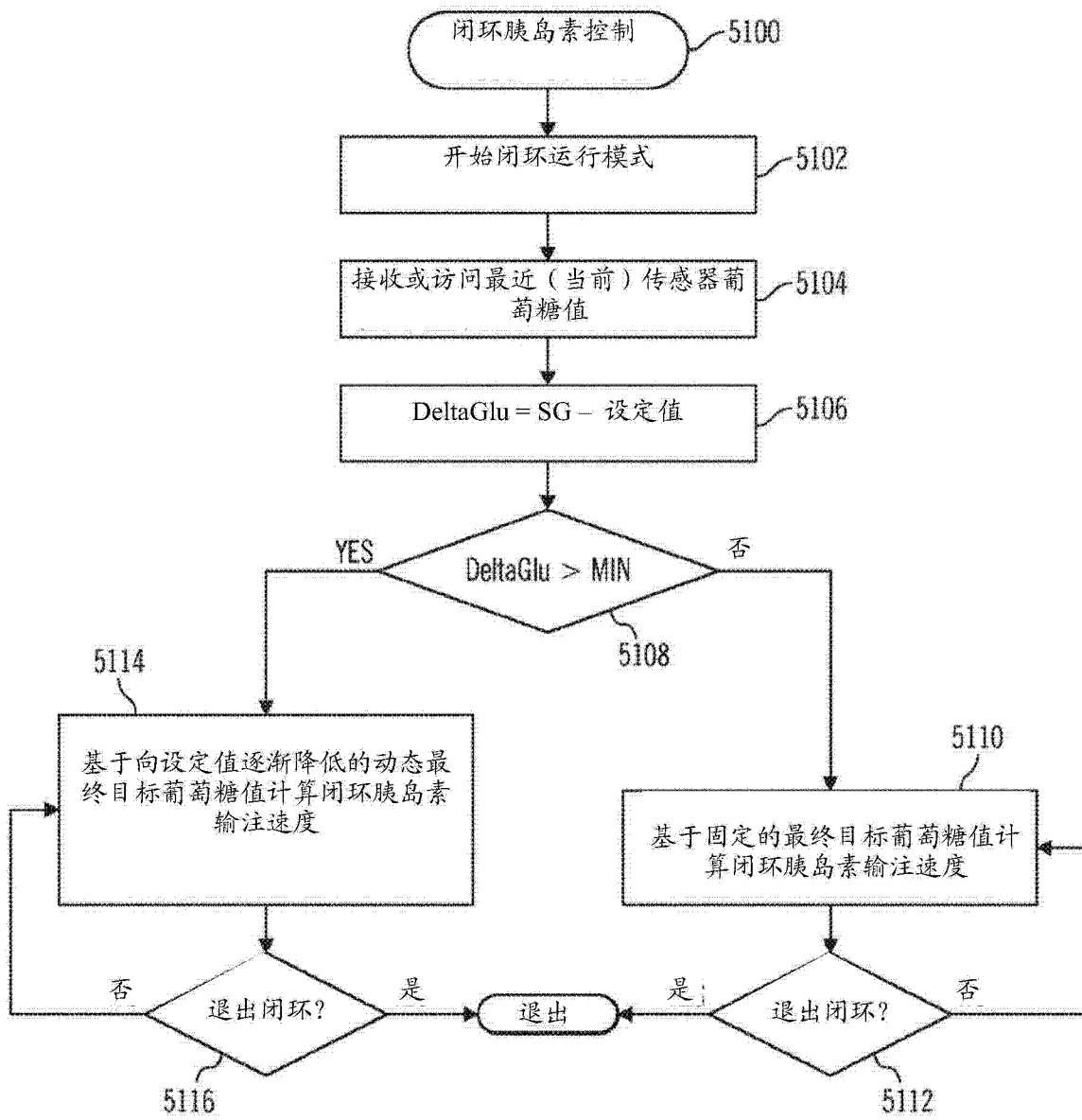


图 50E

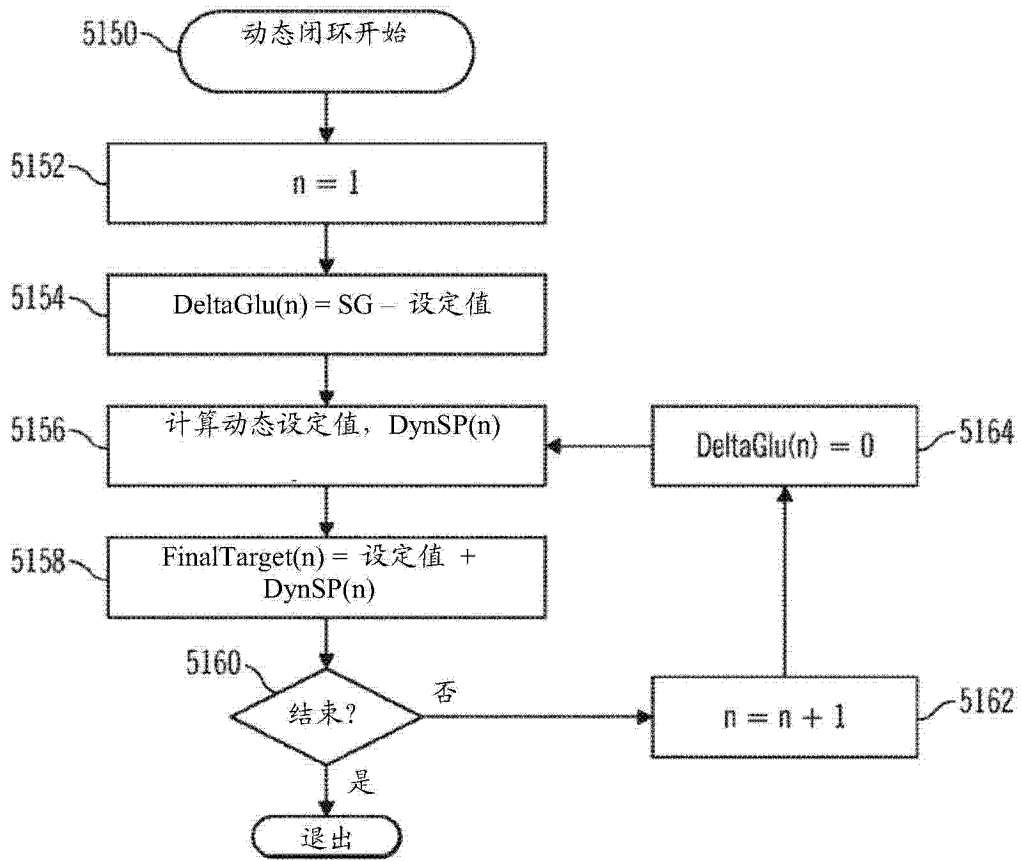


图 50F

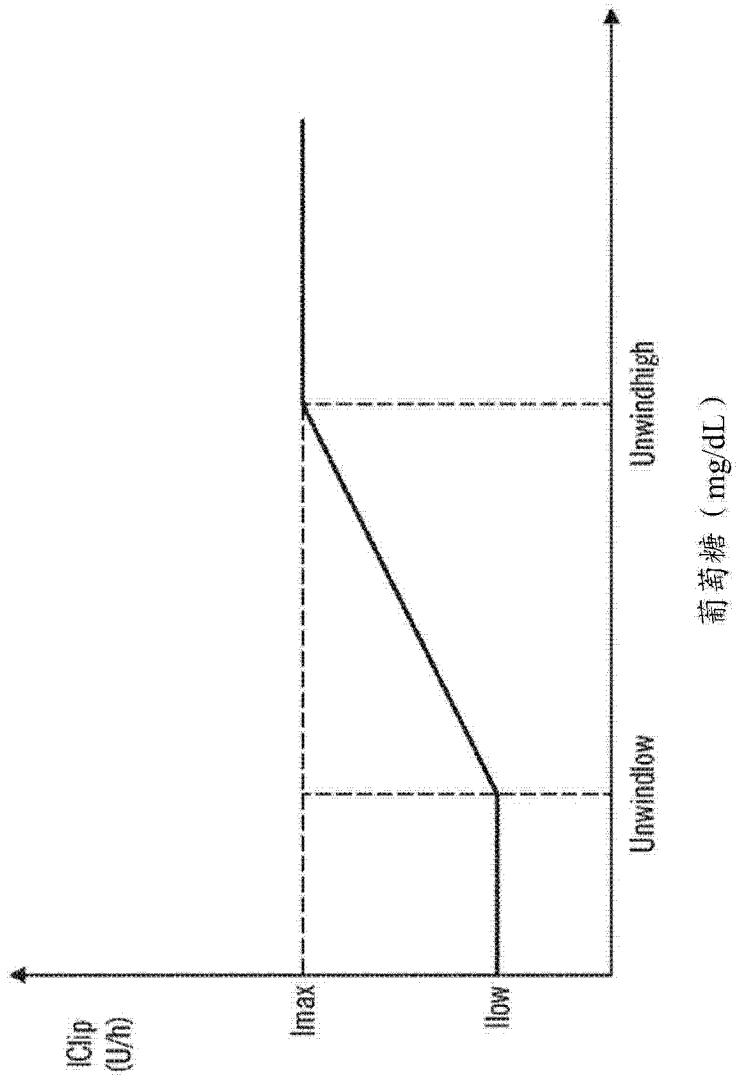


图 51

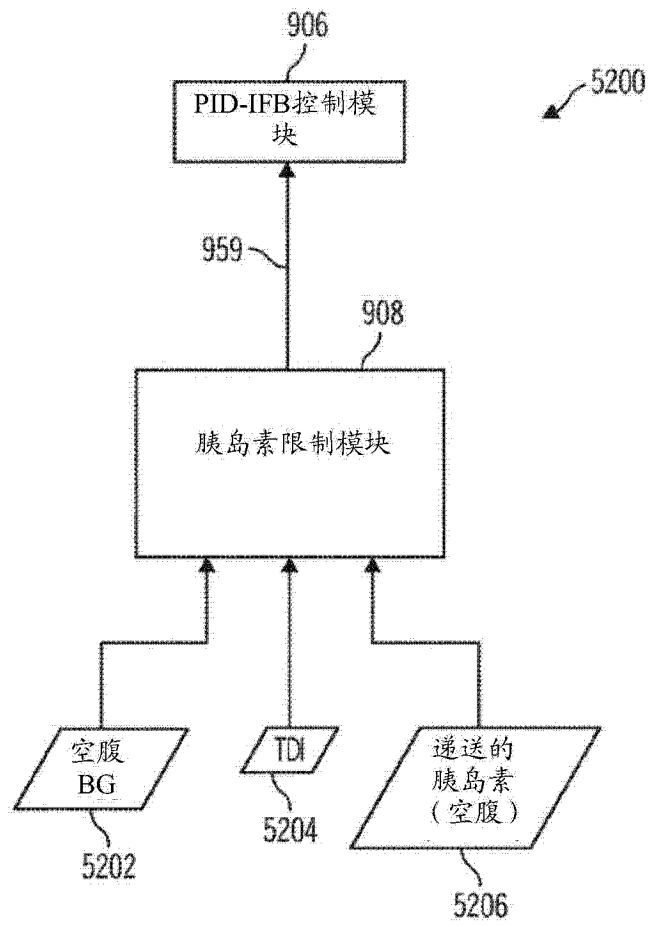


图 51A



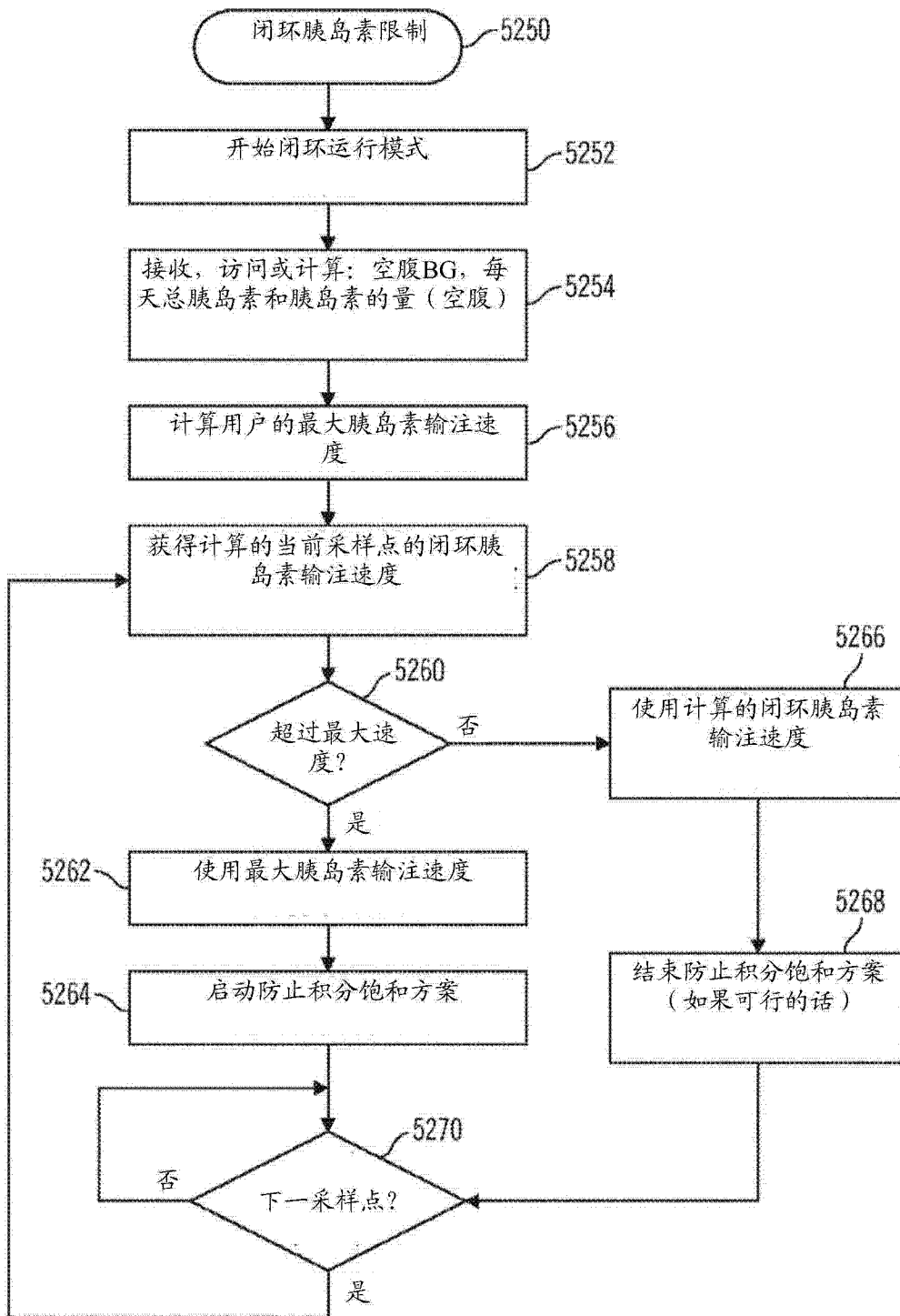


图 51B

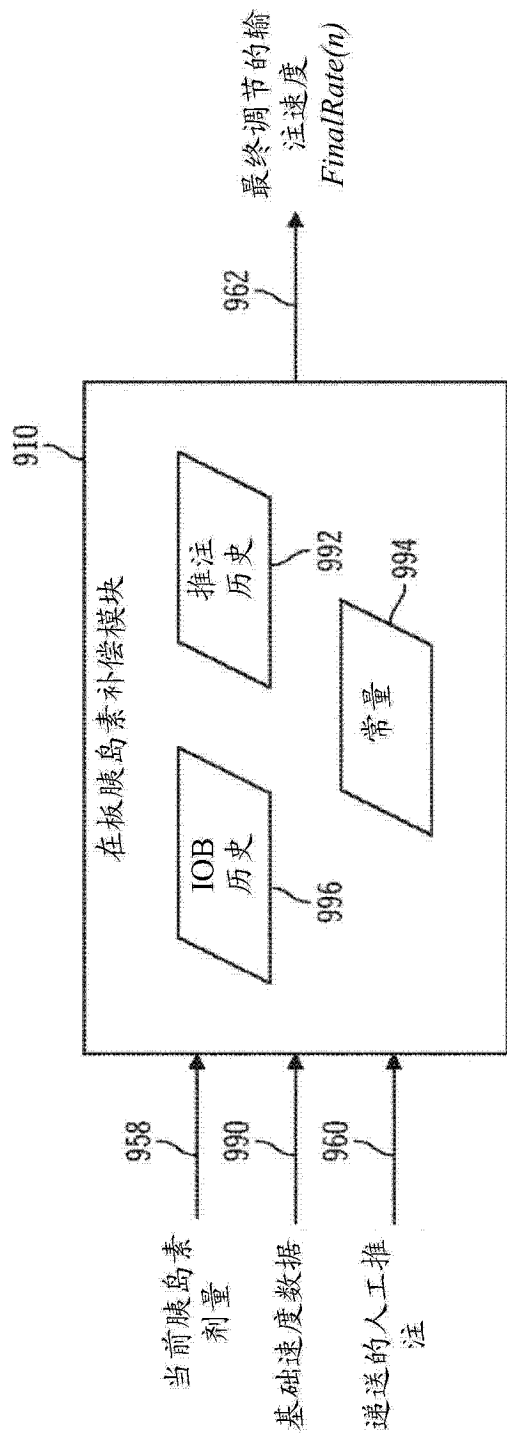


图 52

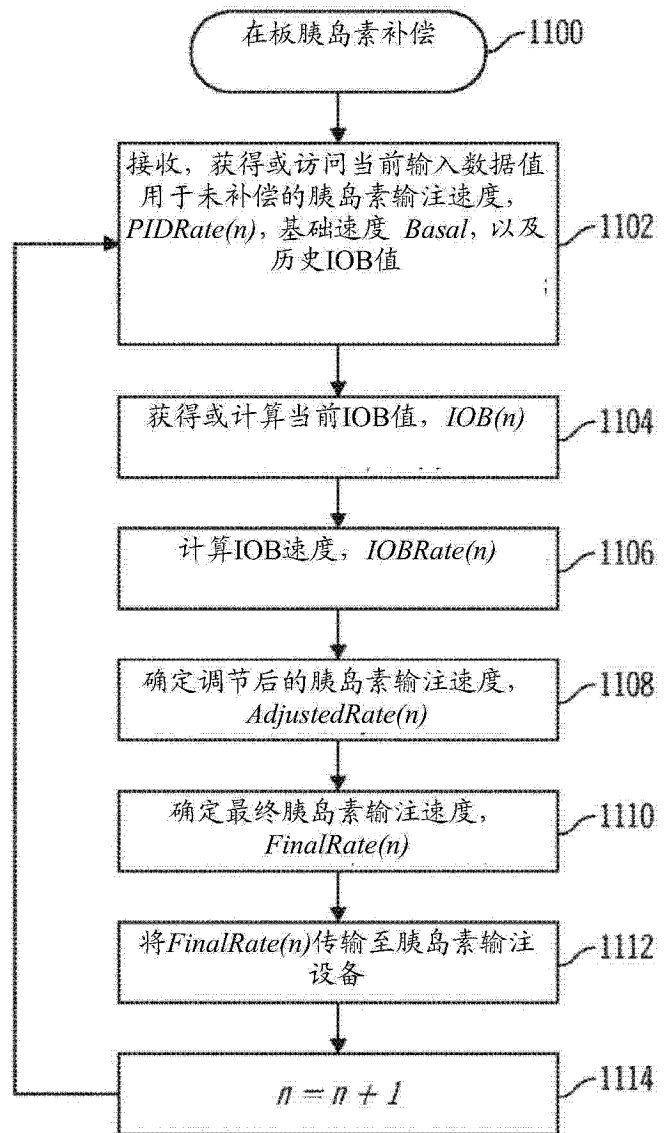


图 53

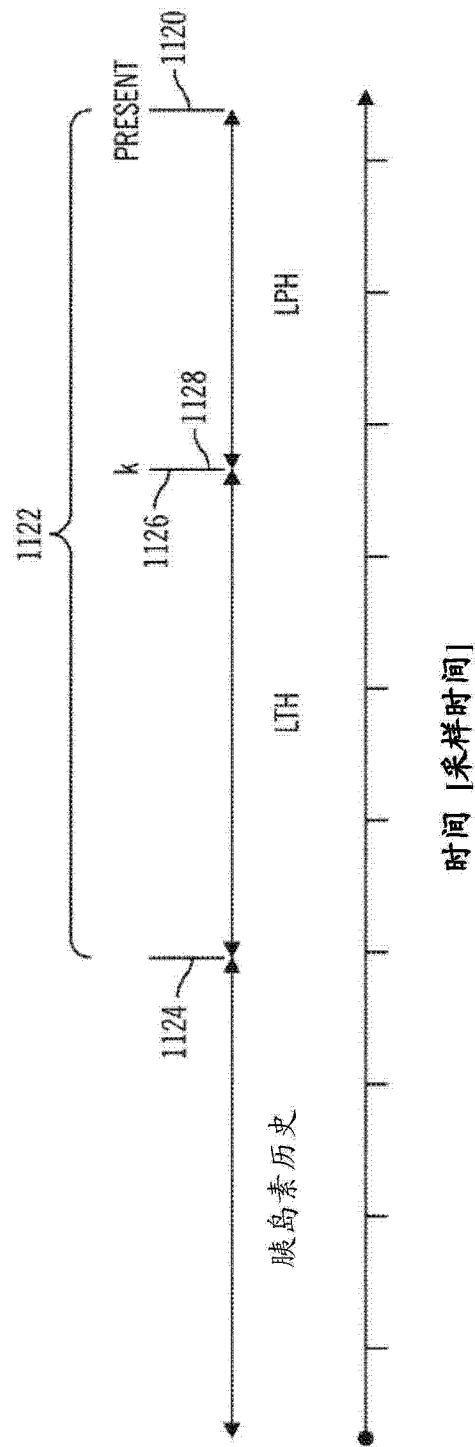


图 54

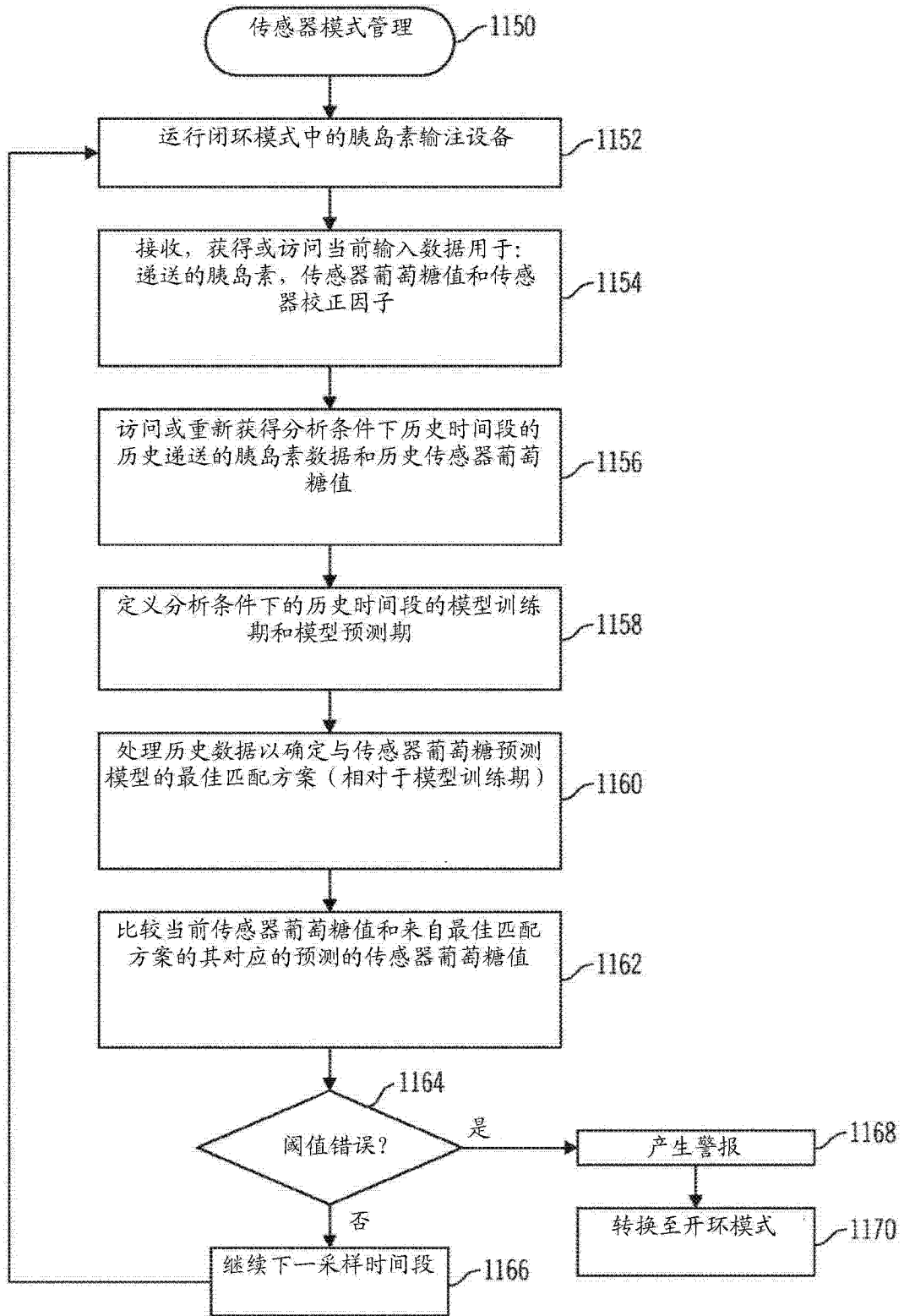


图 55

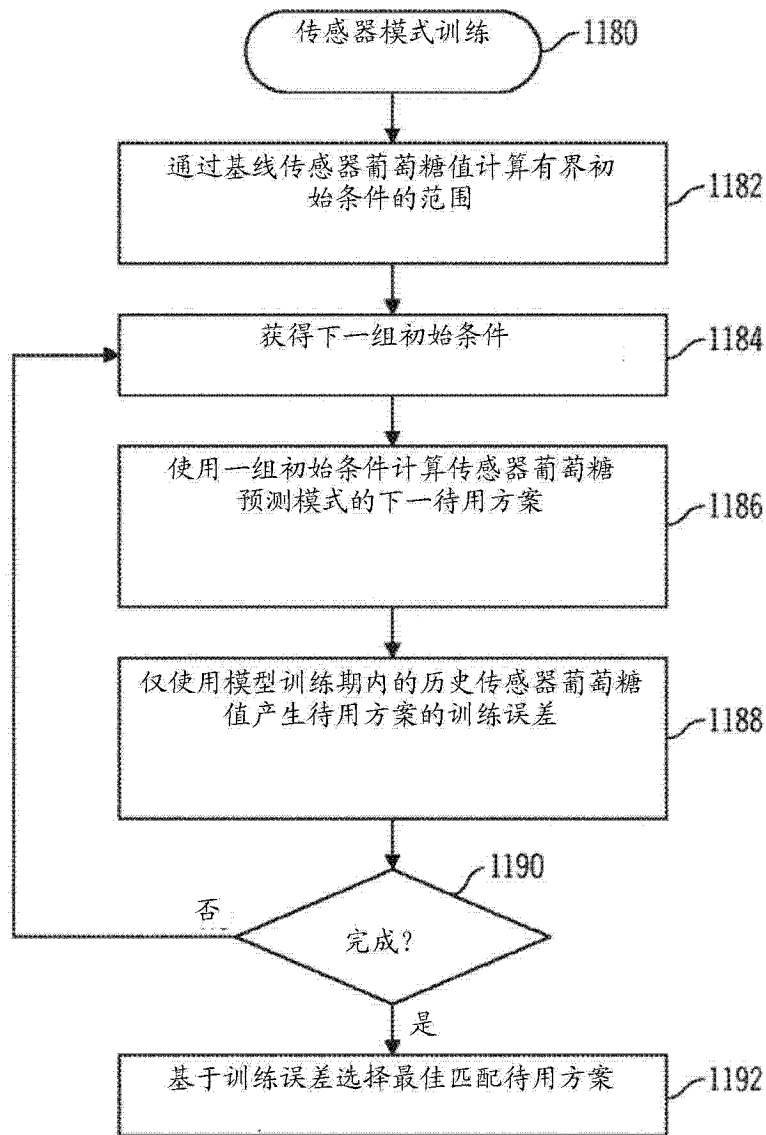


图 56

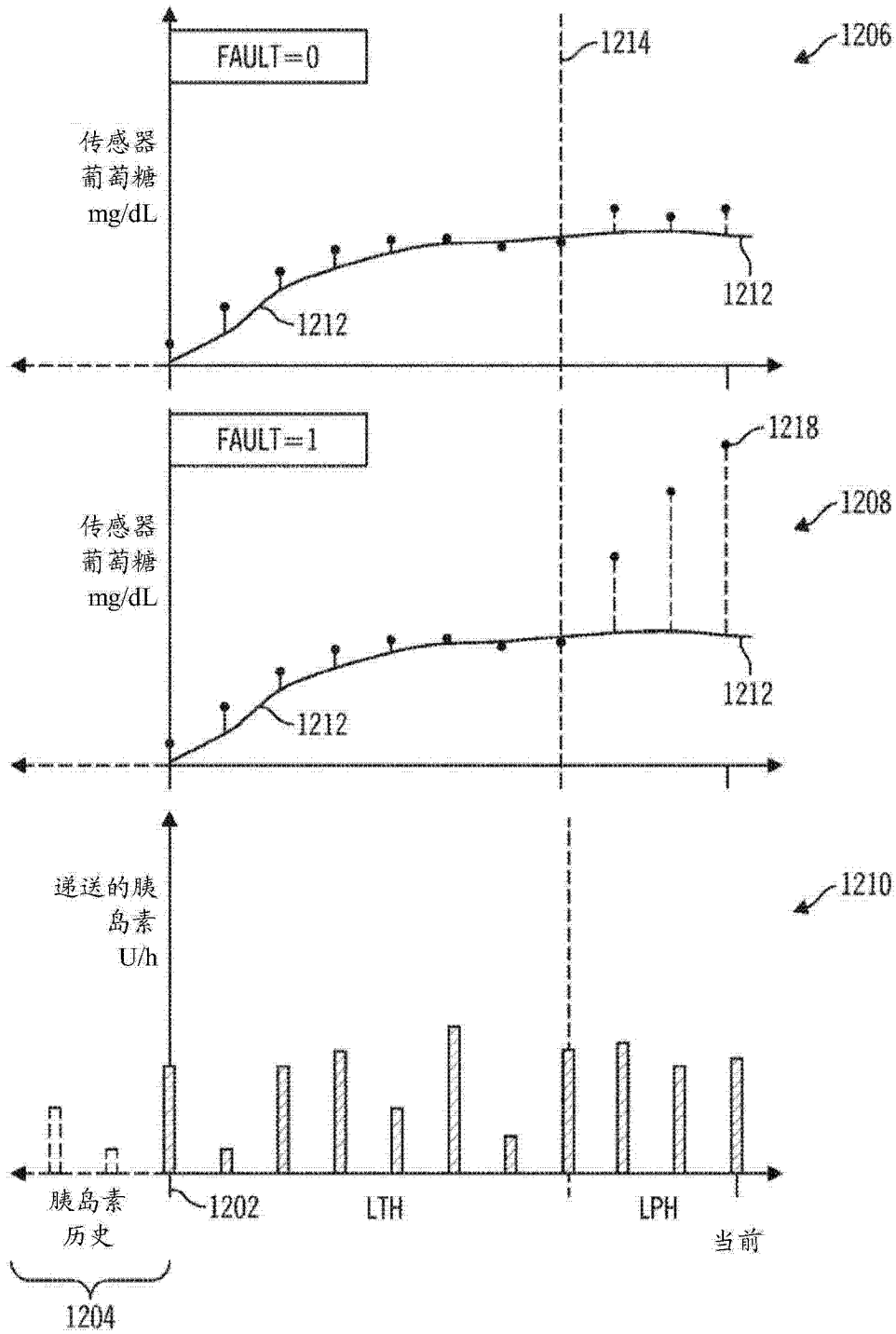


图 57