(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0132684
(43) 공개일자 2019년11월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 5/172 (2006.01) *A61B 5/00* (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01) *A61M 5/142* (2006.01)
G16H 20/17 (2018.01) *G16H 40/67* (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61M 5/1723 (2013.01)
A61B 5/14532 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7032533
(22) 출원일자(국제) 2018년04월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년11월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/026206
(87) 국제공개번호 WO 2018/187539
국제공개일자 2018년10월11일
(30) 우선권주장
15/481,514 2017년04월07일 미국(US)

(71) 출원인
라이프스캔 아이피 홀딩스, 엘엘씨
미국, 90210 캘리포니아, 베벌리 힐스, 360 노스 크레센트 드라이브
(72) 발명자
피난 다니엘
미국 펜실베이니아 19128 필라델피아 라몬테 스트리트 328
베레세틴 파벨
미국 펜실베이니아 19087 웨인 체스터브룩 블러바드 965
(74) 대리인
장훈

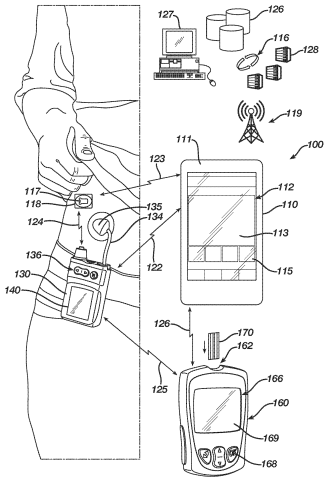
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **인공 췌장 시스템에서의 잔존 인슐린 고려**

(57) 요 약

인공 췌장 시스템은 연속 포도당 모니터링 장치, 연속 포도당 모니터링 장치와 데이터를 교환하도록 구성되고 제어 알고리즘을 포함하는 약물 전달 장치, 및 가능하게는 약물 전달 장치와 데이터를 교환하도록 구성되는 원격 제어기를 포함한다. 알고리즘은 인슐린-포도당 모델을 포함하지만, 섭취된 탄수화물을 상쇄하기 위해 사용자에 의해 주입된 인슐린으로부터 수학적으로 분리된다. 제어 알고리즘은, 볼루스들을 적절히 파싱하고, 탄수화물 상쇄가 아니라 높은 포도당 교정을 위해 의도된 인슐린만을 시스템에 알리기 위해, 잔존 인슐린의 2가지 버전 - 환자측 잔존 인슐린(PFIOB) 및 시스템측 잔존 인슐린(SFIOB) - 을 계산하도록 설계된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61B 5/4839 (2013.01)
A61M 5/14248 (2013.01)
A61M 5/14276 (2013.01)
G16H 20/17 (2018.01)
G16H 40/67 (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01)
A61M 2005/14208 (2013.01)
A61M 2205/3561 (2013.01)
A61M 2230/201 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

포도당 측정 시스템에서의 잔존 인슐린(insulin-on-board)을 고려하는 방법으로서,

볼루스 양(bolus amount)을 계산하는 단계;

사용자에 의해 사용자-개시(user-initiated) 인슐린 볼루스를 투여하는 단계;

상기 사용자가 혈당 농도 값(BG)을 제어기 내로 입력하였는지 여부를 결정하는 단계;

상기 혈당 농도 값에 기초하여 상기 사용자-개시 볼루스의 혈당 교정 성분(correction component)을 계산하는 단계;

상기 사용자가 탄수화물 값(CHO)을 상기 제어기 내로 입력하였는지 여부를 결정하는 단계;

상기 탄수화물 값에 기초하여 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스의 식사 성분(meal component)을 계산하는 단계;

시스템-계산 볼루스 및 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스가 동일한 양들의 것인지 여부, 또는 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스가 상기 시스템-계산 볼루스와 상이한 조정된 볼루스 양인지 여부를 결정하는 단계; 및

상기 혈당 교정 성분, 상기 식사 성분, 및 상기 조정된 볼루스 양 중 적어도 하나에 기초하여 시스템측(system-facing) 잔존 인슐린 값을 결정하는 단계

를 포함하고,

이전의 혈당 농도 값, 탄수화물 값 및 연속 포도당 측정 값 모두가 이용가능하지 않은 경우, 상기 사용자-개시 볼루스의 미리 결정된 백분율이 상기 시스템측 잔존 인슐린 값에 기인하고,

상기 시스템측 잔존 인슐린 값은 상기 사용자의 장래의 포도당 값을 예측하는 데 사용되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 혈당 농도 값은 기지이고, 상기 탄수화물 값은 미지이며, 상기 혈당 교정 성분은,

$$\min\left\{\text{Total}, \max\left[0, \frac{\text{BG}-\text{Target}}{\text{ISF}}-\text{PFIOB}\right]\right\}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량이고, Target은 목표 혈당 값이고, ISF는 미리 결정된 인슐린 민감성 인자(insulin sensitivity factor)이고, PFIOB는 환자측(patient-facing) 잔존 인슐린 값인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 혈당 농도 값은 미지이고, 상기 탄수화물 값은 기지이며, 상기 사용자-개시 볼루스의 상기 교정 성분은,

$$\max\left\{0, \text{Total}-\left(\frac{\text{CHO}}{\text{CR}}\right)\right\}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량이고, CR은 인슐린의 단위들에 대한 탄수화물의 그램들의 미리 결정된 비(ratio)인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, BG 및 CHO 둘 모두가 주어지면, 상기 사용자-개시 볼루스의 상기 교정 성분은,

$$\max\left\{0, \min\left[\text{Total}, \max\left\{0, \frac{\text{BG}-\text{Target}}{\text{ISF}}\right\}\right], \text{Total} - \left(\frac{\text{CHO}}{\text{CR}}\right)\right\}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량이고, Target은 목표 혈당 값이고, ISF는 미리 결정된 인슐린 민감성 인자이고, CR은 인슐린의 단위들에 대한 탄수화물의 그램들의 미리 결정된 비인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, BG 값도 CHO 값도 이용가능하지 않으며, 상기 사용자-개시 볼루스의 상기 교정 성분은 연속 포도당 측정 값에 기초하여,

$$\min\left\{\text{Total}, \max\left[0, \frac{\text{CGM} - \text{Target}}{\text{ISF}} - \text{PFIOB}\right]\right\}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량이고, Target은 목표 혈당 값이고, CGM은 상기 연속 포도당 측정 값이고, ISF는 미리 결정된 인슐린 민감성 인자이고, PFIOB는 환자측 잔존 인슐린 값인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, BG, CHO, 및 CGM 값이 이용가능하지 않고, 상기 사용자-개시 볼루스의 상기 교정 성분은,

$$\frac{\text{Total}}{2}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량인, 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 목표 혈당 농도는 상기 제어기에 의해 미리 결정되고 상기 제어기의 메모리 유닛에 저장되는, 방법.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 미리 결정된 인슐린 민감성 인자는 상기 제어기의 메모리 구성요소에 저장되는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 사용자는 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스를 수동으로 조정하는, 방법.

청구항 10

포도당 측정 시스템에서의 잔존 인슐린에 대한 교정 성분을 결정하는 방법으로서,

펌프를 통해 사용자-개시 인슐린 볼루스를 전달하는 단계;

제어기가 혈당 농도 값(BG)에 관련된 데이터를 상기 펌프로부터 수신하였는지 여부를 결정하는 단계;

상기 제어기에 의해 수신된 상기 혈당 농도 값에 기초하여 상기 사용자-개시 볼루스의 혈당 교정 성분을 계산하는 단계;

상기 제어기가 탄수화물 값(CHO)에 관련된 데이터를 수신하였는지 여부를 결정하는 단계;

상기 탄수화물 값에 기초하여 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스의 식사 성분을 계산하는 단계; 및

적어도 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스의 상기 식사 성분 및 상기 혈당 교정 성분에 기초하여 시스템측 잔존

인슐린 값을 결정하는 단계

를 포함하고,

상기 혈당 농도 값 및 상기 탄수화물 값 둘 모두가 상기 제어기에 의해 수신되지 않을 때, 총 사용자-개시 인슐린 볼루스 양의 미리 결정된 백분율이 상기 시스템측 잔존 인슐린 값에 기인하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 사용자가 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스를 일정 양만큼 조정하였는지 여부를 결정하는 단계, 및 상기 혈당 교정 성분, 상기 식사 성분, 및 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스의 조정된 양 중 적어도 하나에 기초하여 상기 시스템측 잔존 인슐린을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 혈당 농도 값 및 상기 탄수화물 값이 상기 제어기 내로 입력되지 않을 때, 상기 혈당 농도 값에 연속 포도당 측정 값(CGM)이 사용되는, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스의 상기 혈당 교정 성분은 상기 펌프로부터 수신된 상기 혈당 농도 값 및 목표 혈당 값을 고려하고, 상기 혈당 교정 성분은,

$$\min\{\text{Total}, \max[0, \frac{BG-Target}{ISF} - PFIOB]\}\ ]$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량이고, Target은 사용자 목표 혈당 값이고, ISF는 미리 결정된 인슐린 민감성 인자이고, PFIOB는 환자측 잔존 인슐린 값인, 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스의 상기 식사 성분은 상기 탄수화물 값(CHO)을 고려하고, 상기 사용자-개시 볼루스의 상기 교정 성분은,

$$\max\left\{0, \text{Total} - \left(\frac{\text{CHO}}{\text{CR}}\right)\right\}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량이고, CR은 인슐린의 단위들에 대한 탄수화물의 그램들의 미리 결정된 비인, 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 혈당 농도 값 및 탄수화물 값 둘 모두가 주어지면, 상기 사용자-개시 볼루스의 상기 교정 성분은,

$$\max\{0, \min[Total, \max\{0, \frac{BG-Target}{ISF} - PFIOB\}], Total - \left(\frac{CHO}{CR}\right)\}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량이고, Target은 사용자 목표 혈당 값이고, ISF는 미리 결정된 인슐린 민감성 인자이고, PFIOB는 환자측 잔존 인슐린 값이고, CR은 인슐린의 단위들에 대한 탄수화물의 그램들의 미리 결정된 비인, 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 혈당 농도 값 및 상기 탄수화물 값이 이용가능하지 않으며, 상기 사용자-개시 볼루스의

상기 교정 성분은,

$$\min \left\{Total, max\left[0, \frac{CGM-Target}{ISF} - PFIOB\right]\right\}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량이고, CGM은 연속 포도당 측정 값이고, Target은 목표 혈당 값이고, ISF는 미리 결정된 인슐린 민감성 인자이고, PFIOB는 환자측 잔존 인슐린 값인, 방법.

청구항 17

제12항에 있어서, BG, CHO, 및 CGM 값들의 어느 것도 이용가능하지 않고, 상기 사용자-개시 볼루스의 상기 교정 성분은,

$$\frac{\text{Total}}{2}$$

로서 계산되고,

상기 식에서, Total은 상기 사용자-개시 볼루스의 총량인, 방법.

청구항 18

제10항에 있어서, 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스는 사용자에 의해 수동으로 조정가능한, 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 목표 혈당 값 및 상기 인슐린 민감성 인자는 상기 제어기에 저장된 미리 결정된 값들인, 방법.

청구항 20

포도당 관리 시스템으로서,

사용자에서 피하에(subcutaneously) 위치된 센서;

상기 센서와 데이터를 교환하도록 구성되고 사용자-개시 인슐린 볼루스를 상기 사용자에게 전달하도록 프로그래밍된 약물 전달 장치; 및

상기 약물 전달 장치와 데이터를 교환하도록 구성되는 제어기

를 포함하고,

상기 제어기는,

사용자 인터페이스, 및

상기 사용자 인터페이스에 결합되고, 사용자-개시 인슐린 볼루스를 계산하도록 구성되는 프로세서

를 포함하며,

상기 프로세서는,

상기 포도당 관리 시스템에 의해 측정될 때, 상기 사용자가 혈당 농도 값에 관련된 데이터를 상기 사용자 인터페이스 내로 입력하였는지 여부를 결정하고,

상기 혈당 농도 값에 기초하여 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스의 혈당 교정 성분을 계산하고,

상기 사용자가 탄수화물 값에 관련된 데이터를 상기 사용자 인터페이스 내로 입력하였는지 여부를 결정하고,

상기 탄수화물 값에 기초하여 상기 볼루스의 식사 성분을 계산하고,

상기 환자-개시 인슐린 볼루스의 상기 성분들 중 상기 적어도 하나에 기초하여 시스템측 잔존 인슐린 값을 결정하도록 프로그래밍되며,

상기 혈당 농도 값 및 상기 탄수화물 값이 상기 제어기 내로 입력되지 않을 때, 연속 포도당 측정 값이 사용되고,

상기 혈당 농도 값 및 상기 탄수화물 값이 상기 제어기 내로 입력되지 않고 상기 연속 포도당 측정 값이 이용가능하지 않을 때, 총 인슐린 볼루스의 미리 결정된 백분율이 상기 시스템측 잔존 인슐린에 기인하는, 포도당 관리 시스템.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 프로세서는, 상기 사용자가 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스를 일정 양만큼 증가시켰는지 여부를 결정하고, 상기 혈당 교정 성분, 상기 식사 성분, 및 상기 사용자-개시 인슐린 볼루스의 조정된 양 중 적어도 하나에 기초하여 상기 시스템측 잔존 인슐린을 결정하도록 프로그래밍되는, 포도당 관리 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 포도당 관리 시스템의 분야에 관한 것이며, 보다 구체적으로는 잔존 인슐린(insulin-on-board)을 고려하는 하나 초과의 모델을 사용하는 제어기를 채용하는, 인공 췌장 시스템과 같은 폐루프 포도당 관리 시스템에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 진성 당뇨병(diabetes mellitus)은 충분한 양의 호르몬 인슐린을 생성하는 췌장의 불능에 의해 야기되는 만성 대사 이상(chronic metabolic disorder)이며, 이는 포도당을 대사하는 신체의 능력을 감소시킨다. 이러한 부전(failure)은 혈류 내의 과도한 포도당 또는 고혈당증으로 이어질 수 있다. 지속적인 고혈당증은 단독으로 또는 저인슐린혈증(hypoinsulinemia)과 조합되어, 다양한 심각한 증상 및 생명을 위협하는 장기 합병증과 연관된다. 현재, 내인성 인슐린 생성의 회복이 아직 가능하지 않다. 그 결과, 혈당 농도를 정상 범위 내에서 유지하는 것을 돕기 위해 요법이 요구된다. 그러한 혈당 조절은 외부 인슐린을 환자의 신체에 규칙적으로 공급하여 혈당 수준을 감소시킴으로써 달성된다.

[0003] 환자가 인슐린의 매일 다수회 주입을 투여하기 위한 주사기 또는 약물 펜(drug pen)을 사용할 필요성을 완화시키는 약물 전달 장치의 개발에 의해 당뇨병 치료 및 요법에서 상당한 전진이 이루어졌다. 이들 약물 전달 장치는, 인간 췌장에 의한 자연적으로 일어나는 인슐린 방출과 더욱 비슷하고, 상이한 표준들 또는 개별적으로 변형된 프로토콜들을 따르도록 제어하여 환자에게 더욱 맞춤된 혈당 조절을 제공할 수 있는 방식으로, 인슐린의 전달을 허용한다.

[0004] 이들 약물 전달 장치는 이식가능 장치로서 구성될 수 있다. 대안적으로, 장치는 카테터, 캐뉼러의 경피적 삽입, 또는 예를 들어 패치(patch)를 통한 경피 약물 수송을 통한 환자에의 피하 주입을 위한 주입 세트를 갖는 외부 장치일 수 있다. 외부 약물 전달 장치는 의류 상에 장착되고, 더 바람직하게는 의류 아래에 또는 그 내부에 숨겨지거나, 신체 상에 장착되고, 일반적으로 그 장치에 내장된 또는 별도의 원격 장치 상에 제공된 사용자 인터페이스를 통해 제어된다.

[0005] 장치를 이용하여 허용가능한 혈당 조절을 달성하기 위해 혈액 또는 간질 포도당 모니터링이 요구된다. 예를 들어, 약물 전달 장치에 의한 적합한 양의 인슐린의 전달은 사용자가 사용자의 혈당 수준을 검사에 의해 빈번하게, 간헐적으로 결정하는 것을 필요로 한다. 수준은 펌프 또는 제어기 내로 입력되고, 그 후에 적합한 수정이 디폴트 또는 현재 사용 중인 인슐린 전달 프로토콜(즉, 투여량 및 타이밍)에 대해 계산될 수 있다. 그러한 수정은 이에 따라 약물 전달 장치 동작을 조정하는 데 사용된다. 대안적으로, 또는 그러한 간헐적 결정과 함께, 연속 포도당 모니터링(continuous glucose monitoring, "CGM")이 약물 전달 장치와 함께 사용되고, 당뇨병 환자 내로 주입되는 인슐린의 폐루프 제어를 허용한다.

[0006] 또한, 그리고 폐루프 제어를 허용하기 위해, 사용자에게 전달되는 약물의 자율적 조정은 하나 이상의 제어 알고리즘을 사용하는 제어기에 의해 제공된다. 예를 들어, 관찰된 포도당 수준들에 반응하는 비례-적분-미분 알고리즘("PID")이 이용될 수 있다. PID는 사람에서 포도당과 인슐린 사이의 대사 상호작용의 수학적 모델의 간단한 규칙에 기초하여 조정될 수 있다. 대안적으로, 모델 예측 제어기(model predictive controller, "MPC")가 사용될 수 있다. MPC는, MPC가 제어 변화들의 가까운 장래 효과들을 사전 대비적으로 고려하고 MPC의 출력을

결정하는 데 있어서 때때로 제약(constraint)을 받기 때문에 유리한 반면, PID는 전형적으로 장래의 변화를 결정하는 데 있어서 과거의 출력만을 수반한다. 부여된 전달 제한치들 내에서를 의미하는 국한된 "공간" 내에서의 해결책이 보장되고 시스템이 도달된 한계치를 초과하는 것이 방지되도록, MPC에서 제약이 구현될 수 있다.

[0007] 공지된 MPC는 하기 문헌들에 기술되어 있다: 미국 특허 제7,060,059호; 미국 특허 출원 공개 제2011/0313680호 및 제2011/0257627호; 국제 공개 WO 2012/051344호; 문헌[Percival *et al.*, "*Closed-Loop Control and Advisory Mode Evaluation of an Artificial Pancreatic Beta Cell: Use of Proportional-Integral-Derivative Equivalent Model-Based Controllers*" J. Diabetes Sci. Technol., Vol. 2, Issue 4, July 2008]; 문헌[Paola Soru *et al.*, "*MPC Based Artificial Pancreas*]; 문헌[*Strategies for Individualization and Meal Compensation,*" Annual Reviews in Control 36, p.118-128 (2012)]; 문헌[Cobelli *et al.*, *"Artificial Pancreas: Past, Present, Future"* Diabetes Vol. 60, Nov. 2011]; 문헌[Magni *et al.*, "*Run-to-Run Tuning of Model Predictive Control for Type 1 Diabetes Subjects: In Silico Trial*" J. Diabetes Sci. Techn., Vol. 3, Issue 5, September 2009]; 문헌[Lee *et al.*, "*A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator*" J. Diabetes Sci. Techn., Vol. 3, Issue 5, September 2009]; 문헌[Lee *et al.*, "*A Closed-Loop Artificial Pancreas based on MPC: Human Friendly Identification and Automatic Meal Disturbance Rejection,*" Proceedings of the 17th World Congress, The International Federation of Automatic Control, Seoul Korea July 6-11, 2008]; 문헌[Magni *et al.*, *"Model Predictive Control of Type 1 Diabetes: An in Silico Trial"* J. Diabetes Sci. Techn., Vol. 1, Issue 6, November 2007]; 문헌[Wang *et al.*, "*Automatic Bolus and Adaptive Basal Algorithm for the Artificial Pancreatic β-Cell*" Diabetes Techn. Ther., Vol. 12, No. 11, 2010]; 문헌[Percival *et al.*, "*Closed-Loop Control of an Artificial Pancreatic β-Cell Using Multi-Parametric Model Predictive Control,*" Diabetes Res. 2008]; 문헌[Kovatchev *et al.*, *"Control to Range for Diabetes: Functionality and Modular Architecture,"* J. Diabetes Sci. Techn., Vol. 3, Issue 5, September 2009]; 및 문헌[Atlas *et al.*, *"MD-Logic Artificial Pancreas System,"* Diabetes Care, Vol. 33, No. 5, May 2010]. 본 출원에 인용된 모든 논문 또는 문헌은 본 명세서에 완전히 기재된 것처럼 본 출원에 참고로 포함된다.

[0008] 포도당 제어 시스템은 통상적으로, 식사-관련 목적을 위해 주입되는 인슐린과 교정(즉, 포도당 농도 강하) 목적을 위한 것 사이의 차이를 고려함이 없이 주입되는 모든 볼루스(bolus) 인슐린을 고려하는 잔존 인슐린의 척도를 사용한다. 식사 모델을 갖지 않는 시스템에서, 잔존 인슐린 고려를 위한 2개의 모델이 포도당 조절을 개선하도록 제안된다: 환자측 잔존 인슐린(patient-facing insulin-on-board) 및 시스템측 잔존 인슐린(system-facing insulin-on-board). "환자측 잔존 인슐린" 또는 "PFIOB"는 식사-관련 인슐린 및 교정-관련 인슐린을 포함하지만, 일반적으로 기저 인슐린을 제외한 잔존 인슐린을 의미하고, 환자에 의해 쉽게 이해되는 잘 알려진 값. "시스템측 잔존 인슐린" 또는 "SFIOB"는, 식사 모델이 없는 시스템에서, 포도당 농도를 낮추는 잠재력, 즉 교정-관련 인슐린을 갖는 잔존 인슐린을 의미하고, 이 값은 식사-관련 인슐린 및 기저 인슐린 둘 모두를 배제하며, 이들 중 어느 것도 포도당 농도를 낮추도록 의도되지 않는다. 이들 별개의 모델의 사용은 식사-관련 인슐린 및 교정-관련 인슐린 둘 모두를 포함할 수 있는 볼루스로부터 식사-관련 인슐린을 분리할 필요가 있다는 점에서 문제가 있다. 시스템은 볼루스 계산기의 적절한 사용과 함께 인슐린 대 탄수화물 비 및 인슐린 민감성 인자와 같은 정확한 치료 파라미터의 사용에 의해 이러한 문제를 해결한다. 그러나, 시스템 사용자가 볼루스 계산기를 사용하는 동안에 시스템에 식사 볼루스 또는 교정 볼루스를 알리지 않거나 탄수화물, 혈당 또는 둘 모두를 누락시키거나, 계산된 볼루스 투여량의 증가 또는 감소의 근거에 대한 시스템 인식 없이 계산된 볼루스 투여량을 증가시키거나 감소시킨다면, 인슐린의 잘못된 증가, 감소 또는 보류가 일어날 수 있다.

[0009] 따라서, 이러한 단점을 극복하기 위해 한 세트의 규칙을 이용할 수 있는 당뇨병 관리 시스템을 제공할 필요성이 이 분야에 존재한다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 인공 췌장(artificial pancreas, "AP") 당뇨병 관리 시스템의 일 실시 형태의 개략도.

도 2는 도 1의 AP 당뇨병 관리 시스템의 핵심부의 개략도.

도 3은 인슐린의 어느 것도 잔존 인슐린으로서 보고되지 않는, 환자-개시(patient-initiated) 인슐린 볼루스 후의 AP 시스템의 일 실시 형태에서의 인슐린 전달의 그래프.

도 4는 모든 인슐린이 잔존 인슐린으로서 보고되는, 환자-개시 인슐린 볼루스 후의 AP 시스템의 일 실시 형태에

서의 인슐린 전달의 그래프.

도 5는 인슐린의 일부가 잔존 인슐린으로서 보고되는, 환자-개시 인슐린 볼루스 후의 청구된 AP 시스템의 일 실시 형태의 인슐린 전달의 그래프.

도 6은 AP 당뇨병 관리 시스템의 일 실시 형태의 볼루스 파싱 로직(parsing logic)의 흐름도.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 모델 예측 제어 알고리즘("MPC")을 사용하는 폐루프 인슐린 전달 시스템의 효과적인 구현에 대한 주요 요건은, 환자 또는 사용자에서의 잔존 인슐린("IOB")으로 알려진, 신체 내에서 현재 활성이고 앞으로 활성이 되어야 하는, 사용자에게 투여되는 인슐린의 결정 및 이의 정확한 고려이다. 본 발명은 시스템측 IOB("SFIOB")가 가능한 한 정확하게 오직 교정 인슐린(혈당을 낮추기 위해 투여되는 인슐린을 의미함) 전부를 유지하여서 안전하고 효과적인 시스템에 의한 인슐린 투여를 가능하게 하는 것을 보장하는 방식으로 볼루스 인슐린이 고려되는, 시스템에서 사용하기 위한 시스템 및 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 포도당 관리 시스템은 생물학적 샘플에 대한 혈당("BG") 값을 결정하는 포도당 측정기; 측정기와 통신하고, 사용자-개시 인슐린 볼루스를 사용자에게 전달하도록 프로그래밍되는 인슐린 펌프; 사용자 인터페이스에 결합되는 제어기로서, (i) 사용자가 혈당 값을 사용자 인터페이스 내로 입력하였는지 여부를 결정하고, (ii) 혈당 값에 기초하여 볼루스의 교정 성분(correction component)(혈당을 낮추기 위해 투여되는 볼루스 성분을 의미함)을 계산하고, (iii) 사용자가 탄수화물 양을 사용자 인터페이스 내로 입력하였는지 여부를 결정하고, (iv) 탄수화물 양에 기초한 볼루스의 성분(볼루스의 식사 성분(meal component))을 계산하도록 프로그래밍되는 프로세서를 포함하는, 상기 제어기를 포함한다. 본 발명의 시스템에서, SFIOB는 이어서 볼루스의 교정 성분 및 식사 성분 중 적어도 하나에 기초하여 결정된다. 포도당 값 및 탄수화물 값이 제어기 내로 입력되지 않을 때, 이들 성분은 최신 CGM 값에 기초하여 계산될 수 있다. CGM 값이 이용가능하지 않은 경우, 총 인슐린 볼루스의 1/2(50%)이 SFIOB에 기인한다.

[0013] 본 발명은 또한, 환자-개시 인슐린 볼루스가 투여된 포도당 측정 시스템에서 잔존 인슐린을 고려하는 방법에 관한 것이며, 투여 후에 시스템에 의해 측정될 때, 사용자가 이전의 혈당 농도 값에 관련된 데이터를 제어기 내로 입력하였는지 여부에 대한 결정이 이루어진다. 이전의 혈당 농도 값이 입력되었다면, 볼루스의 혈당 교정 성분이 그 값에 기초하여 계산된다. 사용자가 탄수화물 양에 관련된 데이터를 제어기 내로 입력하였는지 여부에 대한 제2 결정이 이루어진다. 탄수화물 양이 입력된 경우, 그 탄수화물 양에 기초한 볼루스의 식사 성분이 계산된다. 사용자가 개시한 인슐린 볼루스를 사용자가 조정하였는지 여부에 대한 제3 결정이 이루어진다. SFIOB는 이어서, 계산된 볼루스 성분들 및 제3 결정 또는 조정된 양 중 적어도 하나에 기초하여 결정된다. 총 식사-관련 인슐린 볼루스의 1/2(50%)의 미리 결정된 성분은, 이전의 혈당 값 및 탄수화물 양이 제어기 내로 입력되지 않고 최신 CGM 값이 이용가능하지 않을 때, 잔존 인슐린에 기인한다.

[0014] 본 발명은 또한, 생물학적 유체에 대한 혈당 값을 자동적으로 결정하는 센서, 및 센서에 의해 획득된 데이터를 수신하고 환자- 또는 사용자-개시 인슐린 볼루스를 사용자에게 전달하도록 프로그래밍되는 인슐린 펌프를 갖는 포도당 관리 시스템에 관한 것이다. 시스템은 또한, 펌프와 데이터를 교환하고 사용자 인터페이스 및 프로세서를 갖는 제어기를 포함한다. 프로세서는, 시스템에 의해 측정될 때, 사용자가 이전의 혈당 값에 관련된 데이터를 사용자 인터페이스 내로 입력하였는지 여부를 결정하고, 이전의 혈당 값에 기초하여 볼루스의 교정 성분을 계산하고, 사용자가 탄수화물 양에 관련된 데이터를 사용자 인터페이스 내로 입력하였는지 여부를 결정하고, 탄수화물 양에 기초하여 볼루스의 식사 성분을 계산하도록 프로그래밍된다. SFIOB는 이어서 볼루스 성분들 중 적어도 하나에 기초하여 결정된다. 총 식사-관련 인슐린 볼루스의 1/2(50%)의 미리 결정된 교정 성분은, 이전의 혈당 값 및 탄수화물 양이 제어기 내로 입력되지 않고 최신 CGM 값이 이용가능하지 않을 때, 잔존 인슐린에 기인한다.

[0015] 도 1을 참조하면, 인공 췌장("AP") 당뇨병 관리 시스템(100)은 제어기(110) 및 약물 전달 장치 또는 인슐린 펌프(130)를 포함한다. 약물 전달 장치(130)는 가요성 튜빙(tubing)(134)을 통해 주입 세트(135)에 연결된다. 제어기(110)는 하우징(111), 사용자 인터페이스(112), 임의의 적합한 제어 알고리즘일 수 있고 바람직하게는 MPC(150)(도 2)인 자율적 조정(또는 제어) 알고리즘, 및 메모리 유닛(도시되지 않음)을 포함한다. 약물 전달 장치(130)는, 예를 들어 무선 주파수, 블루투스(Bluetooth)(등록상표) 등과 같은 통신 링크(122)에 의해, 제어기(110)로 그리고 제어기로부터 데이터를 전송 및 수신하도록 구성된다. 일 실시 형태에서, 약물 전달 장치(130)는 인슐린 주입 장치 또는 펌프이고, 제어기(110)는 핸드헬드(hand-held) 휴대용 제어기, 또는 스마트폰,

컴퓨터, 운동 또는 사용자 모니터링 장치 등과 같은 소비자 전자 장치일 수 있다. 그러한 일 실시 형태에서, 약물 전달 장치(130)로부터 제어기(110)로 전송되는 데이터는, 예를 들어 인슐린 전달 데이터, 혈당 정보, 기저, 볼루스, 인슐린 대 탄수화물 비 또는 인슐린 민감성 인자와 같은 정보를 포함할 수 있다. 제어기(110)는 통신 링크(123)를 통해 CGM 센서(117)로부터 연속적인 포도당 판독치를 수신하도록 프로그래밍된 폐루프 제어기를 포함하도록 구성될 수 있다. 제어기(110)로부터 약물 전달 장치(130)로 전송되는 데이터는 약물 전달 장치(130)가 전달될 인슐린의 양을 계산하게 하는 포도당 검사 결과 및 식품 데이터베이스를 포함할 수 있다. 대안적으로, 제어기(110)는 기저 투여량 또는 볼루스 계산을 수행하고 그러한 계산의 결과를 약물 전달 장치(130)로 송신할 수 있다. 볼루스 계산은 대상에 의한 개시 시에 수동으로 행해질 수 있거나, 시스템이 볼루스 인슐린 제어 및 기저 인슐린 제어 둘 모두를 포함할 수 있도록 자동화될 수 있다.

[0016] 도 1을 여전히 참조하면, 포도당 측정기(160)(예컨대, 간헐적 혈당 측정기)는, 단독으로 또는 CGM 센서(117)와 함께, 예컨대 각자의 통신 링크(123, 124)들을 통해, 제어기(110) 및 약물 전달 장치(130) 중 어느 하나 또는 둘 모두에 데이터를 제공한다. 포도당 측정기(160)는 검사 스트립(170) 상에 배치된 유체 샘플을 측정할 수 있다. 제어기(110)는 사용자 인터페이스, 예를 들어 도시된 터치 스크린(113), 또는 다른 디바이스들을 통해 정보를 제시하고 명령들을 수신할 수 있다.

[0017] 제어기(110), 약물 전달 장치(130), 및 CGM 센서(117)는 임의의 조합으로 다기능 유닛으로 통합될 수 있다. 예를 들어, 제어기(110)는 단일 하우징을 갖는 조합형 장치를 형성하도록 약물 전달 장치(130)와 통합될 수 있다. 주입, 감지, 및 제어 기능은 또한 모놀리식(monolithic) 인공 췌장에 통합될 수 있다. 다양한 실시 형태에서, 제어기(110)는 하우징을 갖는 통합형 모놀리식 장치로 포도당 측정기(160)와 조합된다. 다른 실시 형태에서, 제어기(110) 및 포도당 측정기(160)는 통합형 장치를 형성하도록 서로 도킹가능한 2개의 분리가능 장치이다. 장치(130, 110, 160)들 각각은 다양한 기능을 수행하도록 프로그래밍된 적합한 마이크로프로세서(간략함을 위해 도시되지 않음)를 갖는다.

[0018] 약물 전달 장치(130) 또는 제어기(110)는 또한, 예를 들어 통신 네트워크(119)를 통해, 원격 건강 모니터링 스테이션과의 양방향 통신을 위해 구성될 수 있다. 하나 이상의 서버(128) 또는 저장 장치(126)가 네트워크(119)를 통해 제어기(110)에 통신가능하게 연결될 수 있다. 일례에서, 약물 전달 장치(130), 제어기(110), 또는 둘 모두는 무선 주파수, 블루투스(등록상표) 등과 같은 통신 링크를 통해 개인용 컴퓨터(127)와 통신할 수 있다. 제어기(110) 및 원격 스테이션은 또한, 예를 들어 전화기 랜드(land) 기반 통신 네트워크를 통한, 양방향 유선 통신을 위해 구성될 수 있다. 원격 모니터링 스테이션의 예는 개인용 또는 네트워크형 컴퓨터(127), 서버(128), 메모리 저장 장치(126), 개인 휴대 정보 단말기(personal digital assistant), 다른 이동 전화기, 병원 기반 모니터링 스테이션, 또는 전용 원격 임상 모니터링 스테이션을 포함할 수 있지만, 이로 한정되지 않는다. 대안적으로 그리고 도 1에 도시되어 있지 않지만, 클라우드에 저장이 추가로 제공될 수 있다.

[0019] 도 1을 여전히 참조하면, 제어기(110)는 또한 사용자 인터페이스(112)를 포함한다. 도시된 바와 같이, 사용자 인터페이스(112)는 디스플레이 스크린(113) 및 하나 이상의 작동가능한 버튼(115)을 갖는데, 버튼은 사용자가 제어기(110)를 온 및 오프 상태로 하게 할 뿐만 아니라, 데이터를 수동으로 입력하게 하고 제어기(110)의 다양한 기능을 선택하게 한다. 일 실시 형태에서, 사용자 인터페이스(112)는 또한 사용자로부터의 특정 동작 상태 또는 요청 데이터를 사용자에게 통지하기 위한 가청 알람, 진동기, 또는 음성 프롬프트를 포함할 수 있다. 다른 실시 형태에서, 사용자 인터페이스(112)는 하나 이상의 작동가능한 버튼에 더하여 터치 스크린 디스플레이를 포함한다.

[0020] 제어 알고리즘은 원격 제어기(110)에, 약물 전달 장치(130)에, 또는 도 1에 도시된 구성들 둘 모두에 상주할 수 있다. 하나의 구성에서, 제어기(110)는 약물 전달 장치(130)로부터의 필요한 정보(예컨대, 인슐린 이력)뿐만 아니라 포도당 센서(117)로부터의 필요한 정보(예컨대, 포도당 데이터)를 무선으로 수집하여, 약물 전달 장치(130)가 제어 알고리즘을 사용하여 약물 전달 장치(130)에 의해 조절식으로 전달될 인슐린의 양을 계산하게 할 것이다. 대안적으로, 제어기(110)는 제어 알고리즘을 포함하고, 기저 투여량 또는 볼루스 계산을 수행할 수 있고, 전달 명령어와 함께 그러한 계산의 결과를 통신 링크(122)를 통해 약물 전달 장치(130)에 송신할 수 있다. 대안적인 실시 형태에서, 간헐적 혈당 측정기(160) 및 바이오센서(170)가 또한 단독으로 또는 CGM 센서(117)와 함께 사용되어, 제어기(110) 및 약물 전달 장치(130) 중 어느 하나 또는 둘 모두에 혈당 데이터를 제공할 수 있다.

[0021] 일 실시 형태에 따르면, 제어기(110)는 CGM 센서(117)에 결합된 송신기(118)를 통해 그리고 통신 링크(123)를 통해 CGM 센서(117)로부터 연속적인 데이터를 수신하도록 프로그래밍된 MPC(150)(도 2)를 추가로 포함한다. 송

신기(118)는 사용자의 간질액(interstitial fluid)의 포도당 농도에 관련된, CGM 센서(117)로부터 수신된 데이터를 송신한다. 다른 실시 형태에서, 제어기(110)는 통신 링크(122)를 통해 약물 전달 장치(130) 내에 내장된 CGM 수신기로부터 데이터를 수신한다. 제어기(110)는 수신된 데이터를 처리하고, 포도당 검사 결과 및 식품 데이터베이스에 관련된 데이터를 포함할 수 있는 추가 데이터를 약물 전달 장치(130)에 전송할 수 있다. 약물 전달 장치(130)는 주어진 시점에서 사용자에게 전달될 인슐린의 양을 계산하기 위해 제어기(110)로부터 수신된 데이터를 사용할 수 있다. 제어기(110)는 또한 인슐린 볼루스의 기저 투여 또는 계산을 수행하고, 그러한 계산을 약물 전달 장치(130)에 전송할 수 있다.

[0022] 일 실시 형태에서, 제어기(110)는 통신 링크(123)를 통해 CGM 포도당 센서(117)에 연결된 송신기(118)로부터 신호를 수신한다. 제어기(110)는 다양한 기능 및 계산을 수행하도록 프로그래밍된 중앙 처리 유닛(central processing unit, "CPU")을 갖는다. MPC(150)(도 2)는 CGM 센서(117)로부터 획득된 데이터를 사용하여, 하나의 경우에 미리 결정된 주기적 시간 구간들에서 사용자에게 전달할 적절한 양의 인슐린을 결정하도록 프로그래밍된다. 제어기(110)는 이어서 투여 명령어를 약물 전달 장치(130)로 전달하며, 약물 전달 장치는 계산된 양의 인슐린을 주입 세트(135)를 통해 전달한다. 간질액의 포도당 농도는 사용자가 혈당을 측정하기 위해 많은 손가락 찌르기를 수행할 필요가 없도록 혈액의 포도당 농도에 상관될 수 있다. 제어기(110)가 송신기(118) 또는 CGM 수신기(도시되지 않음)로부터 데이터를 수신하도록 프로그래밍되기 때문에, 제어기(110)는 또한 데이터를 사용하여 혈당 농도 값들을 근사화할 뿐만 아니라 시간에 따른 혈당 경향 및 혈당 변화율을 예측하도록 프로그래밍될 수 있다.

[0023] 도 1을 여전히 참조하면, 포도당 측정기(160)는 하나 이상의 작동가능한 버튼(168) 및 디스플레이 스크린(169)을 포함할 수 있는 포도당 측정기 사용자 인터페이스(166)를 추가로 포함한다. 추가 실시 형태에서, 디스플레이 스크린(169)은 터치 스크린 능력을 가질 수 있다. 검사 스트립 포트(162)가 전기화학 검사 스트립(electrochemical test strip) 또는 바이오센서(170)를 수용하도록 구성된다. 전기화학 검사 스트립(170)은 일 단부에서 혈액과 같은 생물학적 샘플에 시약과 반응하고, 대향 단부에서 포도당 측정기(160)와의 전기적 통신을 확립하도록 구성된다.

[0024] 도 2를 참조하면, MPC(150)는 CGM 센서(117)에 의해 또는 (그리고 바람직하게는) 포도당 측정기(160)(도 1)에 의해 획득되는 포도당 농도 데이터에 액세스하고, 계산된 볼루스가 사용자에게 분배되어 나갈 약물 전달 장치(130)로 전송될 교정 볼루스 값을 계산한다. 일 실시 형태에서, 포도당 농도는 통신 링크(126)를 통해 포도당 측정기로부터 획득된다. 제어기(110)는 또한 MPC(150)와 통신하는 메모리 유닛(도시되지 않음)을 포함할 수 있다. 휘발성 및 비휘발성 메모리를 포함할 수 있는 메모리 유닛(도시되지 않음)은 지정된 기간에 걸쳐 그리고 미리 결정된 시간 구간들에서 혈당 경향 및 평균 혈당 값을 계산하기 위하여 MPC(150)에 의해 액세스될 수 있는 일련의 혈당 값들 및 다른 관련 데이터를 저장할 수 있다. 일 실시 형태에 따르면, 미리 결정된 시간 구간은 5분이다. 일 실시 형태에서, 메모리 유닛은 사용자의 인슐린 민감성 인자("ISF"), 탄수화물 비("CR"), 목표 혈당 농도("T"), 및 다른 미리 결정된 대사 파라미터에 관련된 미리 결정된 정보를 저장한다. 메모리 유닛은 휘발성 및 비휘발성 메모리를 포함할 수 있다. MPC(150)는 CGM 센서(117)에 의해 제공된 포도당 측정치, 사용자에 의해 입력된 데이터, 각각의 미리 결정된 시간 구간에서 메모리 유닛 내에 저장된 임의의 파라미터에 기초하여 사용자에의 인슐린 전달률을 자동적으로 조정하도록 프로그래밍된다.

[0025] 약물 전달 장치(130)는 CPU 및 CGM 수신기를 추가로 포함한다. CPU는 제어기(110)로부터 수신된 명령어를 기초로 적절한 인슐린 투여량을 분배하도록 프로그래밍된다. CGM 수신기는 송신기(118)로부터 데이터를 수신하고 상기 데이터를 제어기(110)로 전송 또는 중계하도록 프로그래밍된다. 일 실시 형태에서, 약물 전달 장치(130)는 사용자가 데이터를 약물 전달 장치(130)에 입력하게 하는 하나 이상의 작동가능 버튼 또는 다이얼(136)을 갖는다. 약물 전달 장치는 또한 가시 정보를 사용자에게 중계하는 약물 전달 디스플레이 스크린(140)을 포함할 수 있는데, 이 디스플레이 스크린(140)은 터치 스크린 능력을 가질 수 있다. 사용자에 의한 약물 전달 장치(130)에 입력된 데이터는 환자-개시 인슐린 볼루스의 프로그래밍을 포함할 수 있다.

[0026] 포도당 센서(117)는, 미리 결정된 시간 구간들에서 사용자의 간질액의 포도당 농도를 측정하고 이들 데이터를 송신기(118)를 통해 제어기(110)(또는 별개의 약물 전달 장치(130) 내에 내장된 CGM 수신기)로 다시 전송하는 전기화학 센서이다. 혈당 농도는, 포도당 센서(117)에 의해 획득되고 송신기(118)를 통해 제어기(110) 또는 별개의 약물 전달 장치(130) 내에 내장된 CGM 수신기로 전송되는 데이터를 사용하여 근사될 수 있다. 제어기(110)는 송신기(118)로부터 정보를 수신하고, 사용자에게 투여될 적절한 인슐린 투여량을 계산하고, 이들 투여 명령어를 약물 전달 장치(130)로 전송한다. 제어기(110)는 또한 통신 네트워크(119)를 통해 데이터를 전송 및 수신할 수 있어, 사용자의 치료에 관련된 데이터가 인터넷 또는 임의의 다른 정보 네트워크를 통해 의료 전문가

또는 다른 개인 또는 엔티티(entity)에 의해 액세스될 수 있도록 한다.

[0027] 도 2를 참조하면, MPC(150)의 제1 출력(151)은 다음의 미리 결정된 시간(여기서, 그러한 시간 구간은 예를 들어 5분일 수 있음)에 원하는 포도당 농도를 달성하기 위한 원하는 양의 인슐린(154)을 사용자에 전달하도록 인슐린 펌프 또는 약물 전달 장치(130)에 대한 명령어일 수 있다. 언급된 바와 같이, 포도당 센서(117)는 사용자의 간질액의 포도당 수준을 측정하고, 이 정보는 사용자의 실제 혈당 수준을 추정하기 위해 사용된다.

[0028] 전술되고 도 2에 개략적으로 도시된 로직은 다른 AP 시스템(100) 구성요소들 또는 사용자와의 통신을 통해 AP 시스템(100)(도 1) 내에 입력된 이전의 정보를 기초로 한 예측 포도당 농도 수준에 의존한다. 적절한 정보가 없다면, MPC(150)는 정확한 예측을 제공할 수 없고, 따라서 약물 전달 장치(130)에 대해 부적당한 교정 또는 정교화(refinement)를 야기할 수 있다. 예를 들어, 모델 예측 제어 알고리즘을 갖는 현재의 AP 시스템은 교정-관련 IOB에 대한 식사-관련 IOB를 정확하게 파싱하지 않아서, 장래의 혈당 농도의 근본적으로 잘못 전해진 예측을 초래한다.

[0029] 현재, 환자-개시 인슐린 볼루스가 전달된 후에 IOB를 고려하기 위한 3가지의 인식된 방법들이 있다: (1) 인슐린 볼루스의 어느 것도 IOB로서 분류하지 않음; (2) 모든 인슐린 볼루스를 IOB로서 분류함; 또는 (3) 인슐린 볼루스의 1/2(50%)을 IOB로서 분류함. 그러나, 본 발명은 탄수화물 섭취(carbohydrate ingestion, "CHO")를 교정하는 데 요구되는 인슐린 볼루스의 양 및 최적인 아닌 혈당 농도("BG")를 교정하는 데 요구되는 양을 더 정확하게 결정 또는 분류하는 기술을 제공한다.

[0030] 도 3에 도시된 바와 같은 방법 1은 사용자가 식사와 함께 인슐린 볼루스(300)를 투여하고 그 중 임의의 것을 MPC(150)(도 2)에 IOB로서 보고하지 않는 것을 특징으로 한다. 따라서, AP 시스템(100)(도 1)은 인슐린 볼루스(300)를 고려하지 않고, 따라서 인슐린 볼루스(300)의 투여 후 가까운 장래(310)에서의 혈당 농도의 감소를 예측하지 못하며, AP 시스템(100)(도 1)에 부적당한 예측을 제공한다. "가까운 장래" 또는 "전달 후 주기"는 인슐린 볼루스(300)의 투여 직후의 기간으로서 정의되며, 그 기간 동안에 대응하는 식사의 흡수가 포도당 농도에 유의하게 영향을 미친다. MPC(150)(도 1)에 의해 시스템(100)(도 1)에 제공되는 예측은 전달 후 주기에 약물 전달 장치(130)(도 1)에 의해 투여되어야 하는 인슐린의 양의 과대 추정일 것이다. 따라서, 시스템에 의해 결정되는 사용자의 인슐린 전달에 대한 교정 또는 정교화는 인슐린 전달의 적당한 감소로 이어지지 않을 것이고, 너무 많은 인슐린이 사용자에게 전달되고 그들의 혈당 수준이 미리 결정된 범위 또는 목표 미만으로 떨어짐에 따라 인슐린-유도 저혈당 이벤트를 초래할 수 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 시스템에 의한 인슐린 전달은 보고되지 않은 인슐린 볼루스 후에 가까운 장래(310)에서 여전히 높게 유지된다.

[0031] 도 4에 도시된 바와 같은 방법 2는 사용자가 식사와 함께 인슐린 볼루스(400)를 투여하고 전체 인슐린 볼루스(400)를 MPC(150)(도 2)에 IOB로서 보고하는 것을 특징으로 한다. 그러나, 인슐린 볼루스(400)의 일부분만이 탄수화물 섭취를 교정하기 위해 요구되는 식사 구성요소이고, 다른 부분은 사용자의 혈당을 정상적 과정으로 교정하는 교정 구성요소를 위해 사용된다. 따라서, MPC(150)(도 2)는 부자연스럽게 높은 SFIOB를 인식할 것이고, 전달 후 주기(410) 동안에 혈당 농도의 급격한 감소를 예측할 것이다. 결과적으로, AP 시스템(100)(도 1)에 의해 제공되는 사용자의 기저 인슐린 전달의 수정은 인슐린 볼루스(400)의 전달 후 가까운 장래에 인슐린 전달의 감소(또는 심지어 보류)에 이를 것이다. 이는 사용자의 혈당 수준이 T를 초과하여 증가하게 할 것이고, 고혈당 이벤트를 야기할 수 있다. 도 4에 도시된 바와 같이, 시스템에 의한 가까운 장래(410)에서의 인슐린 전달은 보고된 인슐린 볼루스(400) 후에 상당히 감소된다. 가까운 장래(410)에 전달되는 인슐린의 양은 또한 변동하는 것으로 보여지는데, 이는 시스템(100)(도 1)이 인슐린 전달의 기저 수준을 재확립하려고 시도할 때 사용자의 혈당 수준의 변동에 대응할 것이다.

[0032] 방법 3은 환자-개시 인슐린 볼루스의 1/2(50%) 또는 일부 다른 미리 결정된 백분율을 IOB로서 분류한다. 그러나, 시스템(100)(도 1)은 전달 후 주기 동안의 체크시 사용자의 혈당을 유지하는 데 필요한 것보다 훨씬 더 많거나 훨씬 적은 인슐린을 여전히 전달할 수 있다. 따라서, 사용자는 개시된 방법에 의한 것보다, 최적이 아닌 포도당 수준의 더 높은 빈도를 여전히 경험할 것이다. 각각의 대안적인 방법의 결과가, 아래에 추가로 논의되는 실시예 1 내지 실시예 6에서의 본 방법의 결과와 비교된다.

[0033] 본 AP 시스템(100)(도 1)은 앞서 논의된 도 3 및 도 4의 시스템들에서 발생하는 혈당 농도의 큰 증가 및 감소를 방지하기 위해 SFIOB를 고려하도록 프로그래밍된 MPC(150)(도 2)를 사용한다. 도 5를 참조하면, MPC(150)(도 2)는 SFIOB로서 사용자에게 전달되는 인슐린 볼루스(500)의 일부분만을 분류하도록 프로그래밍되고, 따라서, 가까운 장래(510)에서의 포도당 수준을 예측할 때 인슐린의 이러한 부분만을 고려한다. 도 3 내지 도 5의 시스템들로부터의 가까운 장래(310, 410, 510)에서의 인슐린 전달을 비교하면, 510에서의 전달 후 인슐린 투여가 더

조절되고, (어쩌면 저혈당 이벤트를 초래할) 310에서 그리고 (어쩌면 고혈당 이벤트를 초래할) 410에서 보여지는 수준들 사이에 속한다.

[0034] MPC(150)(도 2)는 시스템(100)(도 1)의 다른 부분들로부터 어떤 데이터가 수신되었는지를 결정하고, 만약 있다면, 환자-개시 인슐린 볼루스의 일부를 SFIOB에 기인하는 것으로 분류하기 위해 만들 필요가 있을 어떠한 가정을 결정한다. 도 6의 흐름도(600)를 참조하면, 단계(602)에서 환자-개시 볼루스가 투여된다. 단계(604)에서, 알고리즘은 이어서 BG 값이 이용가능한지 여부 - 사용자에 의해 수동으로 입력되거나 통신 링크(126)(도 1)를 통해 혈당 측정기에 의해 자동으로 덧붙여짐 - 를 결정한다. 일단 MPC(150)(도 2)가 BG 값이 이용가능한지 여부를 판단하면, MPC는 이어서 단계(608)에서 CHO가 사용자에 의해 제공되었는지 여부를 결정한다. CHO 값은 사용자가 막 식사하거나 현재 식사하고 있는 음식에서의 탄수화물 양의 추정치에 대응한다.

[0035] BG 값이 이용가능하지만 탄수화물 양이 이용가능하지 않는 경우, 높은 BG 값을 교정하도록 의도된 인슐린의 양, 또는 BG 교정 인슐린 양이 하기 식을 사용하여 단계(606)에서 결정된다:

[0036] [수학식 1]

[0037] $$\min\left\{\text{Total}, \max\left[0, \frac{\text{BG} - \text{Target}}{\text{ISF}} - \text{PFIOB}\right]\right\}$$

[0038] 상기 식에서, "min"은 최소 함수이고,

[0039] "max"는 최대 함수이고,

[0040] "Total"은 총 볼루스이고, "Target"은 환자의 포도당 목표이고,

[0041] "ISF"는 환자의 인슐린 민감성 인자이다.

[0042] CHO 값이 사용자에 의해 제공되지만 BG 값이 이용가능하지 않은 경우, 높은 BG를 교정하도록 의도된 인슐린의 양이 하기 식을 사용하여 단계(610)에서 계산된다:

[0043] [수학식 2]

[0044] $$\max\{0, Total - \left(\frac{CHO}{CR}\right)\}$$

[0045] 상기 식에서, "CR"은 사용자의 탄수화물 비이다.

[0046] BG 값 및 CHO 값 둘 모두가 이용가능할 때, 교정을 위해 의도된 인슐린 양이 하기 식을 사용하여 단계(612)에서 계산된다:

[0047] [수학식 3]

[0048] $$\max\left\{0, \min\left[\text{Total}, \max\left\{0, \frac{\text{BG} - \text{Target}}{\text{ISF}} - \text{PFIOB}\right\}\right], \text{Total} - \frac{\text{CHO}}{\text{CR}}\right\}$$

[0049] 인슐린-유도 저혈당 이벤트를 방지하기 위하여 사용자에게 전달되는 인슐린의 양에 있어서 지나치다 싶을 정도로 보수적인 것이 유익하다. 예를 들어, IOB를 계산하기 위한 둘 이상의 방법이 있을 때, 더 큰 수를 생성하는 방법은 MPC(150)(도 2)가 연결점 A에 더 낮은 혈당 예측을 제공하게 할 것이다. 이는 제어기(110)(도 1)가 가까운 장래에 더 보수적인 인슐린 요법 또는 교정 성분을 제안할 것이다(즉, 요구될 수 있는 것보다 더 적은 인슐린의 전달).

[0050] BG도 CHO 양도 이용가능하지 않을 때, CGM 값은 단계(614)에서 BG를 대체할 수 있다. 이어서, SFIOB에 대한 결과적인 교정 값이 하기 관계를 사용하여 결정된다:

[0051] [수학식 4]

[0052] $$\min\left\{\text{Total}, \max\left[0, \frac{\text{CGM} - \text{Target}}{\text{ISF}} - \text{PFIOB}\right]\right\}$$

[0053] CGM 데이터가 또한 쉽게 이용가능하지 않은 경우, 알고리즘은 50%/50% 접근법으로 복귀하고, 하기 관계(도 6의

616)를 사용하여 의도된 교정을 계산한다:

[0054] [수학식 5]

[0055] $$\frac{Total}{2}$$

[0056] 기술된 방법을 입증하기 위해 하기 실시예들이 제공된다:

[0057] 실시예

[0058] 실시예 1

[0059] 하기의 값들은 미리 결정되고 약물 전달 장치(130)의 메모리 유닛(도시되지 않음)에 저장된다:

[0060] • 사용자의 CR은 인슐린의 단위당 10 그램이고,

[0061] • 사용자의 ISF는 인슐린의 단위당 50 mg/dl이고,

[0062] • 사용자의 목표 혈당 값은 120 mg/dl이고,

[0063] • 현재 PFIOB는 0이다.

[0064] 이 실시예에 따르면, 사용자는 혈당(BG) 값을 입력한 것이 아니라, 식사에서 취해진 탄수화물의 양의 추정치를 20 g으로서 제공하였다. MPC(150)(도 2)는 CHO 인슐린 양을 다음과 같이 계산한다:

[0065] $$\frac{20g}{10g/\text{단위}} = 2\ \text{단위의 인슐린}$$

[0066] 그러나, 사용자는 이어서 투여량을 3 단위의 인슐린으로 수동으로 증가시킨다. 제어기(110)는 사용자가 그의 입력된 탄수화물 양을 가능한 한 정확하게 추정하였다라고 믿도록 프로그래밍된다. 따라서, MPC(150)(도 2)는 사용자가 그들의 20 g의 탄수화물을 섭취한 후에 예상되는 포도당의 증가의 고려로서 2 단위의 인슐린을 올바르게 나타낼 수 있다. 이러한 경우에, 알고리즘은 사용자에 의해 입력된 탄수화물 양에 기초하고 제어기에 의해 계산되는 탄수화물 볼루스와 총 볼루스 양 사이의 차이인 교정 인슐린을 결정한다.

[0067] *교정: 전달된 3 단위 - 계산된 2 단위 = 1 단위*

[0068] 따라서, MPC(150)(도 2)는 사용자의 BG 값을 교정하기 위한 교정 성분으로서의 1 단위의 인슐린 및 식사 커버리지(meal coverage)를 위한 식사 성분으로서의 2 단위의 인슐린을 분류한다. 따라서, 1 단위의 인슐린만이 진행되는 SFIOB로서 분류되고, 가까운 장래 또는 전달 후 주기에서의 인슐린 투여의 목적을 위해 포도당 농도를 예측할 때 MPC(150)(도 2)에 의해 고려된다. 이러한 결과는 앞서 논의된 방법 1 내지 방법 3과 비교될 수 있으며, 그의 예들이 도 3 내지 도 5에 도시되어 있다. 하기에 나타낸 바와 같이, 이전의 방법들 중 임의의 것을 이용하는 것은 청구된 방법과 비교하여 가까운 장래에 최적 미만의 또는 최적 초과의 인슐린 전달을 초래한다.

[0069]

방법 1	방법 2	방법 3	청구된 방법
0 단위	3 단위	1.5 단위	1 단위

[0070] 실시예 2

[0071] 실시예 1과 동일한 저장된 파라미터를 사용하여, 사용자는 다시 그들의 탄수화물 섭취량을 20 g으로 추정한다. 실시예 1에서와 같이, 제어기(110)는 2 단위의 인슐린이 CHO 인슐린이고 CHO 값을 고려하도록 사용자에게 전달되어야 함을 계산한다. 그러나, 이러한 경우에, 사용자는 볼루스를 2 유닛으로부터 1 유닛으로 감소시킨다.

[0072] *교정: 전달된 1 단위 -계산된 2 단위 = -1 단위*

[0073] 결과적인 볼루스는 음수인데, 이는 사용자에게 전달될 인슐린의 어느 것도, 인슐린 양이 0보다 작을 수 없기 때문에, MPC(150)(도 2)에 의한 교정으로서 분류되지 않을 것임을 의미한다. 하기에 나타낸 바와 같이, 방법 1만이 청구된 방법과 비교하여, 가까운 장래의 포도당 수준을 예측하는 MPC(150)(도 2)의 목적을 위해 동일한 수의

단위의 인슐린을 SFIOB로서 나타낼 것이다.

[0074]

방법 1	방법 2	방법 3	청구된 방법
0 단위	1 단위	0.5 단위	0 단위

[0075] 실시예 3

[0076] 실시예 1 및 실시예 2에서와 동일한 저장된 정보를 사용하여, 사용자는 270 mg/dl의 BG 값을 제어기 내로 입력하고 CHO 값을 입력하지 않는다. MPC(150)(도 2)는 BG 교정 인슐린을 다음과 같이 결정한다:

[0077] $$\frac{270\frac{mg}{dl}-120\frac{mg}{dl}}{50\,mg/dl}-0=3\text{ 단위의 인슐린}$$

[0078] 이어서, 사용자는 총 볼루스를 5 단위의 인슐린으로 수동으로 증가시킨다. MPC(150)(도 2)는 사용자가 제어기(110)에 입력된 혈당 값을 정확하게 결정하였다라고 믿도록 프로그래밍된다. 따라서, MPC(150)(도 2)는 사용자의 상승된 혈당 수준을 교정하기 위한 교정 성분인 3 단위의 인슐린을 정확하게 나타낼 수 있다. 이러한 경우의 교정량은 사용자-입력 BG 값(3 단위)에 기초한 총 볼루스(5 단위)와 교정 성분 사이의 최소치이다:

[0079] *교정: min(총 5 단위, 계산된 3 단위) = 3 단위*

[0080] 2 단위의 인슐린은, 사용자가 가능한 탄수화물 섭취의 목적을 위해 총 투여량을 증가시켰고 사용자에 의해 입력된 BG 값(또는 BGM에 의해 무선 전송된 BG 값)에 따라서만 교정을 의도하였음을 시스템이 믿기 때문에, 진행되는 MPC(150)(도 2)에 의해 고려되지 않는다. 하기에 나타낸 바와 같이, 이전의 방법들 중 임의의 것을 이용하는 것은 청구된 방법과 비교하여 가까운 장래에 최적 미만의 또는 최적 초과의 인슐린 전달을 초래한다.

[0081]

방법 1	방법 2	방법 3	청구된 방법
0 단위	5 단위	2.5 단위	3 단위

[0082] 실시예 4:

[0083] 실시예 1 내지 실시예 3에서와 동일한 저장된 정보 및 실시예 3과 동일한 BG 값을 사용하여, 사용자는 이어서 전달될 총 볼루스를 1 단위의 인슐린으로 수동으로 감소시킨다. MPC(150)(도 2)는 사용자가 제어기(110)에 입력된 혈당 값을 정확하게 결정하였다라고 믿도록 프로그래밍된다. 그러나, 총 볼루스 양이 1 단위의 인슐린이기 때문에, MPC(150)(도 2)는, BG 값 및 사용자의 CF 및 목표 값에 기초하여 계산된, 계산된 3 단위의 교정이 아니고 1 단위를 교정 성분으로서 단지 분류할 수 있다. 이 실시예에서, 방법 2만이 청구된 방법과 비교하여, 가까운 장래의 포도당 수준을 예측하는 MPC(150)(도 2)의 목적을 위해 동일한 수의 단위의 인슐린을 교정으로서 분류할 것이다.

[0084]

방법 1	방법 2	방법 3	청구된 방법
0 단위	1 단위	0.5 단위	1 단위

[0085] 실시예 5

[0086] 상기 실시예들에서와 동일한 저장된 정보를 사용하여, 사용자는 170 mg/dl의 BG 값 및 20 g의 탄수화물 값을 입력한다. MPC(150)(도 2)는 BG 교정 인슐린을 다음과 같이 결정한다:

[0087] $$\frac{170\frac{mg}{dl}-120\frac{mg}{dl}}{50\,mg/dl}-0=1\text{ 단위의 인슐린}$$

[0088] PC(150)(도 2)는 CHO 인슐린 양을 다음과 같이 결정한다:

[0089] $$\frac{20g}{10g/\text{단위}}=2\text{ 단위의 인슐린}$$

[0090] 상기 계산에 기초하여, MPC(150)(도 2)에 의해 결정된 총 인슐린 볼루스는 3 단위이다. 그러나, 이 실시예에서, 사용자는 총 볼루스 양을 3 단위로부터 5 단위로 증가시킨다. MPC(150)(도 2)는 교정 성분을, BG 및 CF에

기초하여 계산된 교정(이는 1 단위임)과 총 인슐린 볼루스(5 단위)와 계산된 CHO 인슐린 양(2 단위) 사이의 차이(이는 3 단위임) 사이의 최대치로서 결정한다. 이들 3 단위의 인슐린은 진행되는 SFIOB로서 분류되고, 시스템이 전달 후 주기 동안의 인슐린 투여의 목적을 위해 포도당 농도를 예측할 때 고려된다. 이 실시예에서, 방법들의 어느 것도 청구된 방법과 비교하여, 가까운 장래의 포도당 수준을 예측하는 MPC(150)의 목적을 위해 동일한 수의 단위의 인슐린을 교정으로서 분류하지 않는다.

방법 1	방법 2	방법 3	청구된 방법
0 단위	5 단위	2.5 단위	3 단위

[0091]

[0092] 실시예 6

[0093] 상기 실시예들에서와 동일한 저장된 정보를 사용하여, 사용자는 220 mg/dl의 BG 값 및 20 g의 탄수화물 값을 입력한다. MPC(150)(도 2)는 BG 교정을 다음과 같이 결정한다:

$$\frac{220\frac{mg}{dl}-120\frac{mg}{dl}}{50\,mg/dl}-0=\textit{2단위의 인슐린}$$

[0094]

[0095] MPC(150)(도 2)는 CHO 인슐린 양을 다음과 같이 결정한다:

$$\frac{20g}{10g/\textit{단위}}=\textit{2 단위의 인슐린}$$

[0096]

[0097] 상기 계산에 기초하여, MPC(150)(도 2)에 의해 결정된 총 인슐린 볼루스는 4 단위이다. 이 실시예에서, 사용자는 볼루스의 양을 4 유닛으로부터 3 유닛으로 감소시킨다. 사용자가 BG 값을 입력하였으므로, 알고리즘은 이러한 BG 값이 정확하다고 가정하고, 2 단위를 진행되는 교정 성분으로서 분류하며, 이 값은 시스템이 전달 후 주기 동안의 인슐린 투여의 목적을 위해 포도당 농도를 예측할 때 고려된다. 하기에 나타낸 바와 같이, 이전의 방법들 중 임의의 것을 이용하는 것은 청구된 방법과 비교하여 가까운 장래에 최적 미만의 또는 최적 초과의 인슐린 전달을 초래한다.

방법 1	방법 2	방법 3	청구된 방법
0 단위	3 단위	1.5 단위	2 단위

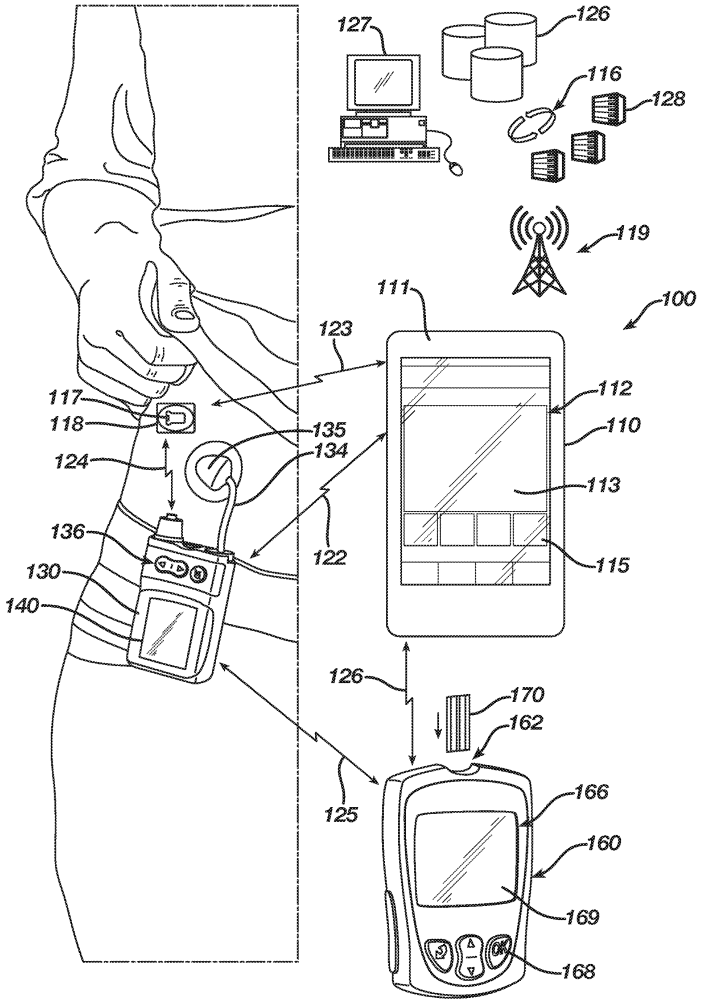
[0098]

[0099] 추가의 실시 형태는 전술된, 그리고 본 명세서와 함께 제출된 임의의 및 모든 증거물 및 다른 자료에 기술된, 실시 형태들 중 임의의 것을 포함하며, 여기서 그의 구성요소들, 기능들 또는 구조들 중 하나 이상이 전술된 상이한 실시 형태의 구성요소들, 기능들 또는 구조들 중 하나 이상과 상호 교환되거나, 이로 대체되거나 이에 의해 증대된다.

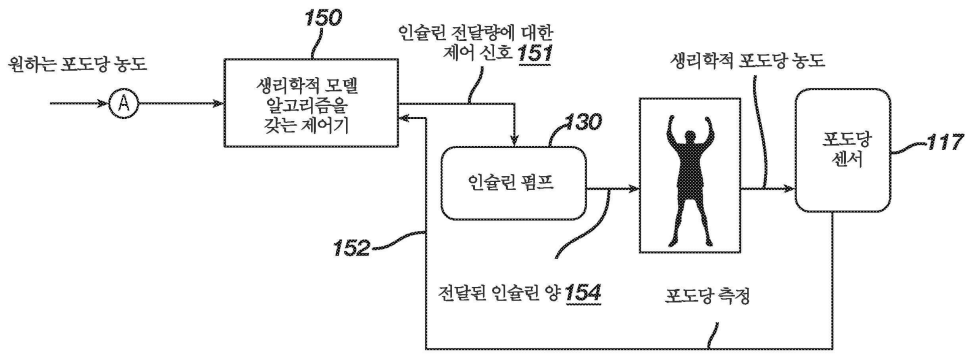
[0100] 본 명세서에 기술된 실시 형태에 대한 다양한 변경 및 수정이 당업자에게 명백할 것임이 이해되어야 한다. 그러한 변경 및 수정은 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어남이 없이 그리고 그의 의도된 이점을 감소시키지 않고서 이루어질 수 있다. 따라서, 그러한 변경 및 수정이 첨부된 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

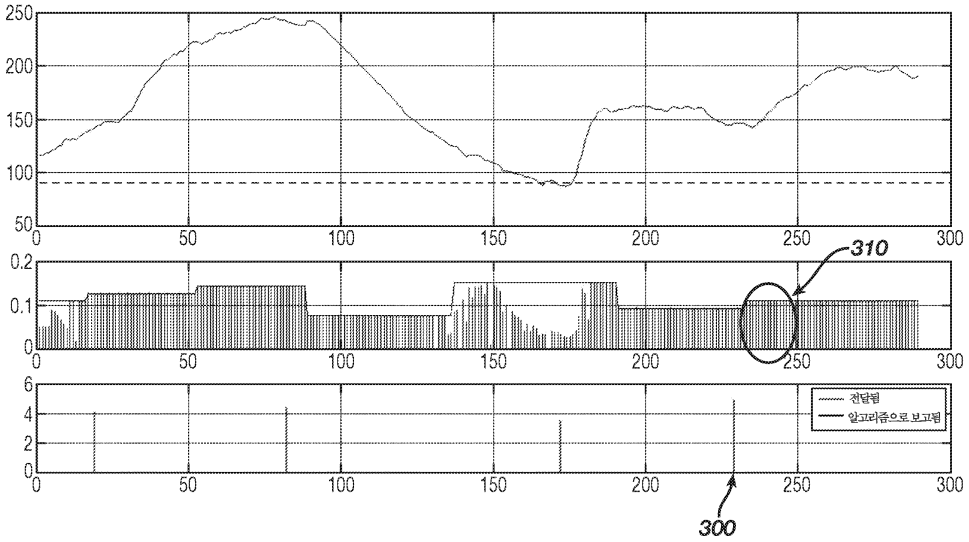
도면1


127
126
116
128
119
111
100
123
112
110
117
118
135
134
113
124
136
122
115
130
140
126
170
162
125
166
160
169
168

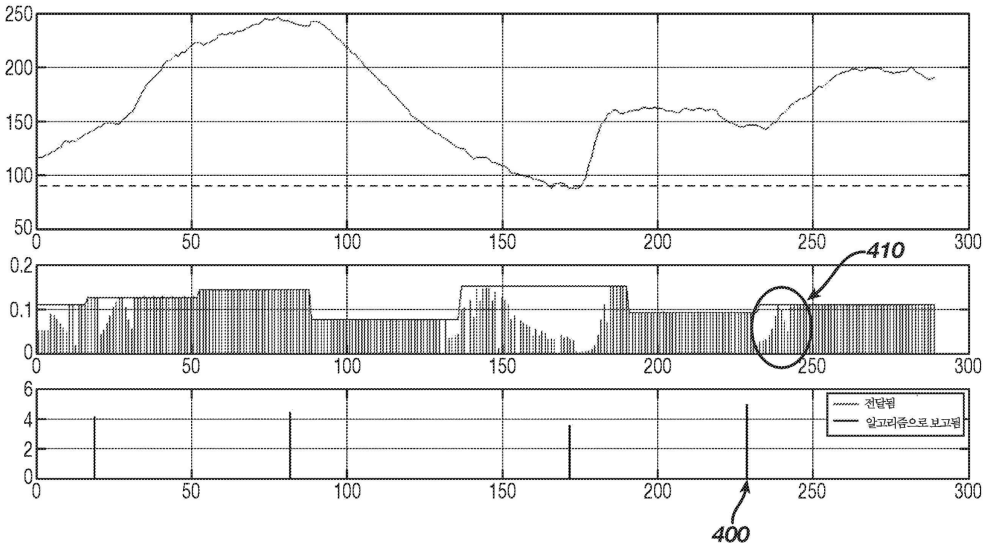
도면2


150
원하는 포도당 농도
A
생리학적 모델
알고리즘을
갖는 제어기
인슐린 전달량에 대한
제어 신호 151
생리학적 포도당 농도
130
인슐린 펌프
포도당
센서
117
152
전달된 인슐린 양 154
포도당 측정

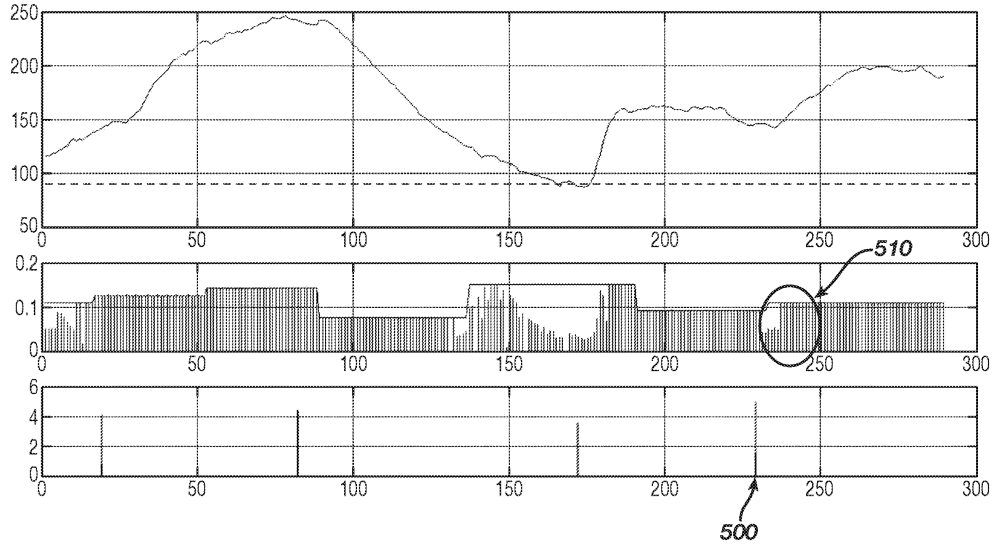
도면3



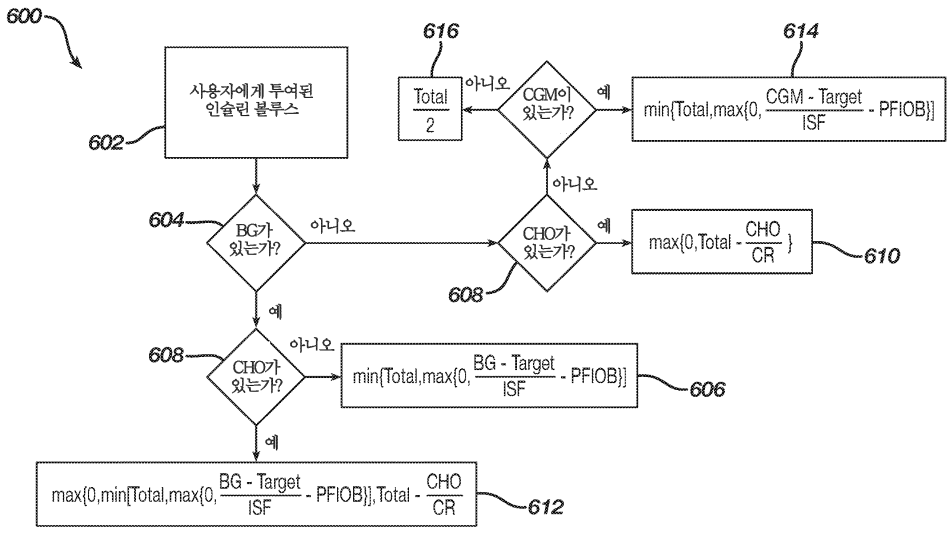
도면4



도면5


250
200
150
100
50
0
50
100
150
200
250
300
510
0.2
0.1
0
6
4
2
500

도면6


600
사용자에게 투여된 인슐린 볼루스
602
BG가 있는가?
604
아니오
예
CHO가 있는가?
608
min{Total,max{0, BG - Target / ISF - PFIOB}}
606
max{0,min[Total,max{0, BG - Target / ISF - PFIOB}],Total - CHO / CR
612
CHO가 있는가?
608
max{0,Total - CHO / CR }
610
CGM이 있는가?
616
Total / 2
614
min{Total,max{0, CGM - Target / ISF - PFIOB}}