(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105813668 A
(43)申请公布日 2016.07.27

(21)申请号 201480066343.6

(22)申请日 2014.11.18

(30)优先权数据
14/098353 2013.12.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.06.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/066095 2014.11.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/084581 EN 2015.06.11

(71)申请人 生命扫描有限公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 S.乔范达 C.O.莫拉勒斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 徐予红 姜甜

(51)Int.Cl.
A61M 5/168(2006.01)

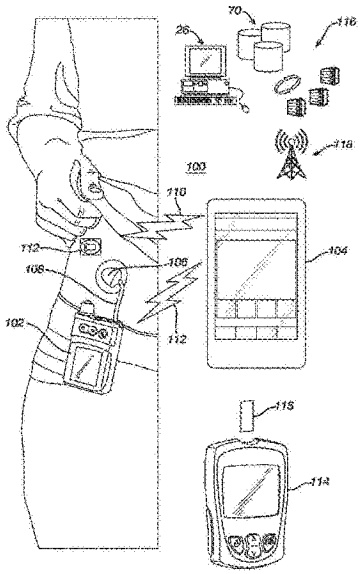
权利要求书2页 说明书7页 附图5页

(54)发明名称

用于糖尿病管理的推注给药反馈

(57)摘要

本发明描述并说明了一种用于管理糖尿病的系统，该系统包括注入泵、葡萄糖传感器和控制器，该控制器具有被编程到所述控制器中的一种方法。该注入泵被配置为将胰岛素递送给受检者。该系统提供给用户推注胰岛素给药对他们葡萄糖水平的影响的能力。具体地讲，该系统提供必须包括以下内容的消息：(a)所述用户的葡萄糖的趋势；(b)所述推荐的推注量；以及(c)所述实际推注量。



CN 105813668 A

1.一种用于操作糖尿病管理系统的方法，所述糖尿病管理系统具有注入泵、微控制器和至少一个葡萄糖监测器，所述方法包括利用所述微控制器执行的以下步骤：

确定葡萄糖测量值，其中通过向具有葡萄糖的流体样本施加电信号使所述样本转化为酶的副产物；

基于由所述确定步骤得出的所述葡萄糖测量值来计算推注量推荐；

评估所述系统的用户是否遵循所述推注量推荐；

如果所述用户不遵循所述推注量推荐，则：

存储由所述注入泵所递送的实际推注量；

测量后续流体样本中的葡萄糖值，并且如果所述葡萄糖值随时间推移大于预先确定的高趋势阈值，则通告高葡萄糖趋势连同所述推荐的推注量和由所述泵所递送的所述实际推注量；否则如果所述葡萄糖值随时间推移小于预先确定的低趋势阈值，则通告低葡萄糖趋势连同所述推荐的推注量和由所述泵所递送的所述实际推注量。

2.根据权利要求1所述的方法，还包括将由所述测量步骤得出的所述葡萄糖测量值存储在所述控制器中的步骤。

3.根据权利要求1所述的方法，还包括探知由向所述控制器输入所致的对另一推注量推荐的需求的步骤。

4.根据权利要求1所述的方法，其中所述探知包括所述用户的流体样本的所述葡萄糖测量值的变化的递减率。

5.根据权利要求1所述的方法，其中所述葡萄糖监测器包括连续葡萄糖监测器并且所述微控制器包括闭环控制器。

6.根据权利要求5所述的方法，其中所述高葡萄糖趋势的所述通告包括显示在推注递送之后葡萄糖测量值的趋势正在增长的消息连同所述推荐的推注量和所递送的所述实际推注量两者。

7.根据权利要求5所述的方法，其中所述低葡萄糖趋势的所述通告包括显示在推注递送之后葡萄糖测量值的趋势正在降低的文本消息连同所述推荐的推注量和所递送的所述实际推注量两者。

8.根据权利要求1所述的方法，其中所述低趋势阈值包括每三十分钟约20mg/dL的葡萄糖浓度递减率，并且所述高趋势阈值包括每三十分钟约20mg/dL的葡萄糖浓度变化的增长率。

9.一种用于管理糖尿病的系统，所述系统包括：

分段式葡萄糖仪，所述分段式葡萄糖仪用于以离散的不均匀的时间间隔测量受检者的流体样本中的葡萄糖水平并且提供这样的分段式葡萄糖水平作为输入数据用于推注计算；

连续葡萄糖监测器，所述连续葡萄糖监测器用于以离散的大体均匀的时间间隔连续地测量所述受检者的葡萄糖水平并且在每个间隔处以能够被用于推注计算的葡萄糖测量数据的形式提供所述葡萄糖水平；

胰岛素注入泵，所述胰岛素注入泵用于向所述受检者递送胰岛素；

与所述泵、所述葡萄糖仪和所述葡萄糖监测器通信的微控制器，其中所述微控制器被配置为向所述受检者提供推注量推荐，评估由所述泵所递送的实际推注量是否不同于所述推注量推荐；如果所递送的实际推注量不同于所述推注量推荐，确定在一段时间内的葡萄

糖值的趋势并且向所述用户通告低趋势或高趋势中的一者连同所递送的实际推注量和推注量推荐。

10.根据权利要求8所述的系统，其中所述低趋势阈值包括每三十分钟约20mg/dL的葡萄糖浓度递减率，并且所述高趋势阈值包括每三十分钟约20mg/dL的葡萄糖浓度变化的增长率。

用于糖尿病管理的推注给药反馈

[0001] 优先权

[0002] 本国际专利申请根据巴黎公约以及35USC§119要求于2013年12月5日先期提交的美国专利申请序列号14/098,353的优先权，该先期专利申请据此以引用方式并入。

背景技术

[0003] 糖尿病是一种慢性代谢紊乱疾病，其起因于胰腺不能产生足够量的激素胰岛素，导致身体代谢葡萄糖的能力降低。此障碍导致高血糖，即血浆内存在过量的葡萄糖。一直以来，持久性高血糖和/或低胰岛素血症与多种严重症状和危及生命的长期并发症相关联，诸如脱水、酮酸中毒症、糖尿病昏迷症、心血管疾病、慢性肾衰竭、视网膜损坏和有截肢风险的神经损坏。由于尚无法恢复内源性胰岛素生产，因此需要进行持久治疗，持久治疗提供恒定血糖控制，以便将血糖水平始终维持在正常限度内。此类血糖控制通过将外用胰岛素定期提供给患者的身体从而降低升高的血糖水平而实现。

[0004] 诸如胰岛素之类的外源生物制剂常经由皮下注射器以每日多次注射快速起效药物和中速起效药物的混合物的方式施用。现已发现，由于外源生物制剂递送不像生理激素生成那样能使激素以较低速率在更长的时间段内进入血流，因此这种方式可实现的血糖控制程度不是很理想。改善的血糖控制可以通过所谓的密集激素疗法实现，该疗法基于每日多次注射，包括每日一次或两次注射用于提供基本激素的长效激素，以及在每次进餐前另外注射速效激素且注射量与进餐多少成比例。虽然传统注射器已至少部分地被胰岛素笔所取代，然而频繁注射对于患者特别是不能可靠地自我管理注射的患者而言非常不方便。

[0005] 糖尿病治疗的实质性改善已通过药物递送装置的开发实现，减轻患者对注射器或药物笔的需要并且管理每日多次注射。药物递送装置允许药物以与天然存在的生理过程具有较大相似性的方式递送药物，并且可以经控制以符合标准或个别修改的协议以为患者提供更好的血糖控制。

[0006] 此外，可以通过药物递送装置实现直接递送至腹膜内注射空间或静脉中。药物递送装置可以被构造为用于皮下布置的植入式装置，或者可以被构造为带有输液器的外部装置，用于经由导管、插管或透皮药物传送诸如穿过贴剂的经皮插入皮下注入至患者。外部药物递送装置安装在衣服上，隐藏在衣服下或衣服内或者安装在身体上，并且通常经由内置到该装置或在单独的远程装置上的用户界面来控制。

[0007] 实现令人满意的血糖控制需要对血糖或间质葡萄糖进行监测。例如，由药物递送装置递送适量的胰岛素需要患者频繁确定血糖水平并将该值手动输入到外部泵的用户界面，该用户界面然后计算对默认值或当前使用中的胰岛素递送协议(即剂量和定时)的合适修改，接着再与药物递送装置通信以相应地调整装置的工作状态。通常使用间歇性测量装置诸如手持式电子仪表执行对血糖浓度的确定，该间歇性测量装置经由基于酶的测试条接收血样并基于酶反应计算血糖值。

[0008] 另外，近二十年来已将连续葡萄糖监测(CGM)与药物递送装置一起使用，以允许对注射到糖尿病患者体内的胰岛素进行闭环控制。为了能够闭环控制注射的胰岛素，已将比

例积分微分(“PID”)控制器连同人体内葡萄糖与胰岛素间代谢性相互作用的数学模型一起使用。可基于代谢模型的简单规则来调谐PID控制器。然而,当所述PID控制器被调谐或配置为强有力地调控受检者的血糖水平时,可能发生设定水平的调整过度,这种调整过度之后通常会出现血糖水平波动,而这是非常不希望在血糖调节过程中看到的现象。还研究了另选的控制器。石化产业中使用的、其中进程涉及较大的延时和系统响应的模型预测控制器(“MPC”)最适合胰岛素、胰高血糖素与血糖之间的复杂相互作用已得到确定。现已证实,MPC控制器比PID控制器更稳健,这是因为MPC在确定MPC输出时会考虑控制改变和限制的近期效应,而PID在确定未来变化时通常仅涉及过去的输出。可在MPC控制器中实施限制,使得MPC防止系统在已达到极限时失控。MPC控制器的另一优点在于,在一些情况下,MPC的模型理论上能够补偿动态系统变化,而反馈式控制如PID控制不可能作出这种动态补偿。

[0009] 因此,MPC可被视为反馈控制和前馈控制的组合。然而,MPC通常需要代谢模型尽可能接近地模拟生物系统中胰岛素与葡萄糖之间的相互作用。因此,由于人与人之间的生物性差异,MPC模型需继续进一步完善并且目前还在研发。由于有关MPC的信息背景涉及MPC控制器的详情、MPC上的差异和代表葡萄糖和胰岛素的复杂相互作用的数学模型,因此在以下文档中示出并描述所有这些内容:

[0010] 美国专利7,060,059、

[0011] 美国专利申请2011/0313680和2011/0257627,

[0012] 国际公布WO 2012/051344,

[0013] Percival等人,“Closed-Loop Control and Advisory Mode Evaluation of an Artificial PancreaticβCell:Use of Proportional-Integral-Derivative Equivalent Model-Based Controllers”Journal of Diabetes Science and Technology,第2卷,第4期,2008年7月;

[0014] Paola Soru等人,“MPC Based Artificial Pancreas;Strategies for Individualization and Meal Compensation”Annual Reviews in Control,第36卷,第118-128页,2012年;

[0015] Cobelli等人,“Artificial Pancreas:Past,Present,Future”Diabetes,第60卷,2011年11月;

[0016] Magni等人,“Run-to-Run Tuning of Model Predictive Control for Type 1Diabetes Subjects:In Silico Trial”Journal of Diabetes Science and Technology,第3卷,第5期,2009年9月;

[0017] Lee等人,“A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator”Journal of Diabetes Science and Technology,第3卷,第5期,2009年9月;

[0018] Lee等人,“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,2008年7月6日至7月11日;

[0019] Magni等人,“Model Predictive Control of Type 1Diabetes:An in Silico Trial”Journal of Diabetes Science and Technology,第1卷,第6期,2007年11月;

[0020] Wang等人,“Automatic Bolus and Adaptive Basal Algorithm for the Artificial Pancreaticβ-Cell”Diabetes Technology and Therapeutics,第12卷,第11期,2010年;以及

[0021] Percival等人,“Closed-Loop Control of an Artificial Pancreaticβ-Cell Using Multi-Parametric Model Predictive Control”Diabetes Research 2008。

[0022] 本申请中列举的所有文章或文献据此以引用方式并入本申请中,如同在本文完整阐述。

发明内容

[0023] 申请人提出一种技术,该技术允许用于操作糖尿病管理系统的方法来管理用户的糖尿病。该系统具有注入泵、控制器和至少一个葡萄糖监测器。该方法可通过以下步骤实现:确定葡萄糖测量值,其中通过向含葡萄糖的流体样本施加电信号使所述样本转化成酶的副产物;基于由所述确定步骤得到的葡萄糖测量值来计算推注量推荐;评估系统的用户是否遵循所述推注量推荐;如果用户不遵循所述推注量推荐,则:存储由注入泵所递送的实际推注量;测量后续流体样本中的葡萄糖值,并且如果所述葡萄糖值随时间推移大于预先确定的高趋势阈值,则通告高葡萄糖趋势连同推荐推注量和由所述泵所递送的实际推注量;否则如果所述葡萄糖值随时间推移小于预先确定的低趋势阈值,则通告低葡萄糖趋势连同所述推荐推注量和由所述泵所递送的实际推注量。

[0024] 在另一方面,提供了一种用于管理糖尿病的系统,该系统包括分段式葡萄糖仪、连续式葡萄糖仪和耦接至控制器的注入泵。分段式葡萄糖仪被配置为以离散的不均匀的时间间隔测量受检者的流体样本中的葡萄糖水平并且提供这样的分段式葡萄糖水平作为输入数据用于推注计算;连续葡萄糖监测器被配置为以离散的大体均匀的时间间隔连续地测量所述受检者的葡萄糖水平并且在每个间隔处以能够被用于推注计算的葡萄糖测量数据的形式提供葡萄糖水平。胰岛素注入泵被配置为向受检者递送胰岛素;微控制器,其与所述泵、葡萄糖仪和葡萄糖监测器通信。控制器被配置为向受检者提供推注量推荐,评估由所述泵所递送的实际推注量是否不同于所述推注量推荐。如果所递送的实际推注量不同于所述推注量推荐,系统则确定在一段时间内的葡萄糖值趋势并向用户通告低趋势或高趋势中的一者连同所递送的实际推注量和推注量推荐。

[0025] 在上述方面中的每个方面,以下特征也可与每个方面相结合来使用。例如,系统可将由测量步骤得出的葡萄糖测量值存储在控制器中;系统可探知对另一推注量推荐的需求;系统可确定用户的流体样本的所述葡萄糖测量值的变化的递减率;葡萄糖监测器可包括连续葡萄糖监测器;对高葡萄糖趋势的通告可包括显示在推注递送之后葡萄糖测量值的趋势正在增长的消息连同推荐推注量和所递送的实际推注量两者;对低葡萄糖趋势的通告可包括显示在推注递送之后葡萄糖测量值的趋势正在降低的文本消息连同推荐推注量和所递送的实际推注量两者;低趋势阈值可包括每三十分钟20mg/dL的递减变化率或负的变化率而高趋势阈值可包括每三十分钟20mg/dL的增加变化率或正的变化率。

[0026] 对于本领域的技术人员而言,当结合首先简要描述的附图来参阅以下对本发明各种示例性实施方案的更详细说明时,这些和其他实施方案、特征和优点将变得显而易见。

附图说明

[0027] 并入本文中并且构成本说明书一部分的附图目前示意性地示出本发明的优选实施方案，并且与上面所给定的一般描述和下面所给定的详细描述一起起到解释本发明的特征的作用(其中相同的标号表示相同的元件)。

[0028] 图1示出其中的用于注入泵或葡萄糖监测器的控制器与该注入泵和葡萄糖监测器两者分开并且其中的网络可耦接到该控制器以提供近实时监测的系统。

[0029] 图2以示意性形式示出糖尿病管理系统的示例性实施方案；

[0030] 图3示出了用于图1或图2的控制器中的逻辑；

[0031] 图4A和图4B示出了来自系统的消息；以及

[0032] 图5示出了系统的图像和文本消息。

具体实施方式

[0033] 应结合附图来阅读下面的具体实施方式，其中不同附图中相同元件的编号相同。附图(未必按比例绘制)示出所选择的实施方案，并不旨在限制本发明的范围。详细描述以举例的方式而非限制性方式示出本发明原理。此描述将明确地使得本领域技术人员能够制备和使用本发明，并且描述了本发明的若干实施方案、适应形式、变型形式、替代形式和用途，包括目前据信是实施本发明的最佳方式。

[0034] 如本文所用，针对任何数值或范围的术语“约”或“大约”表示允许零件或多个部件的集合执行如本文所述的其指定用途的适合的尺寸公差。另外，如本文所用，术语“患者”、“宿主”、“用户”和“受检者”是指任何人或动物受检者，并不旨在将系统或方法局限于人使用，但本主题发明在人类患者中的使用代表优选的实施方案。此外，术语“用户”不仅包括使用药物注入装置的患者而且还包括看护人(例如，父母或监护人、护理人员或家庭护理员工)。术语“药物”可包括激素、生物活性材料、药物或引起用户或患者体内的生物学应答(例如，血糖应答)的其他化学品。

[0035] 图1示出根据示例性实施方案的、利用本发明原理的药物递送系统100。药物递送体系100包括药物递送装置102和远程控制器104。药物递送装置102经由挠性管材108连接至输液器106。

[0036] 药物递送装置102被配置成通过例如射频通信112将数据传送至远程控制器104并接收来自远程控制器104的数据。药物递送装置102还可以用作具有其自身内置微控制器的独立装置。在一个实施方案中，药物递送装置102是胰岛素注入装置，且远程控制器104是手持便携式控制器。在此类实施方案中，从药物递送装置102传输至远程控制器104的数据可包括以下信息，举例来说，比如胰岛素递送数据、血液葡萄糖信息、基础胰岛素递送、推注胰岛素递送、胰岛素与碳水化合物的比率、或胰岛素敏感系数。微控制器104被配置成包括MPC控制器10，该MPC控制器已被编程为从CGM传感器112接收连续葡萄糖读数。从远程微控制器104传送至胰岛素递送装置102的数据可包括葡萄糖测试结果和食物数据库，以使得药物递送装置102能够计算将要被药物递送装置102递送的胰岛素的量。作为另一种选择，远程微控制器104可执行基础给药或推注计算，并将此类计算的结果发送至药物递送装置。在另选的实施方案中，间歇性血糖测试仪114可单独使用或与CGM传感器112结合使用，从而向微控

制器104和药物递送装置102中的任一者或两者提供数据。另选地，远程微控制器104可与测量仪114组合成(a)集成整体装置；或(b)可彼此系泊以形成集成装置的两个可分开的装置。装置102、104和114中的每个具有合适的微控制器(为简明起见未示出)，该微控制器被编程为执行各种功能。

[0037] 药物递送装置102还可被配置用于通过例如无线通信网络118与远程健康监测站116进行双向无线通信。远程控制器104和远程监测站116可被配置用于通过例如基于地面电话的通信网络进行双向有线通信。远程监测站116可以用于例如下载升级软件至药物递送装置102并且用于处理来自药物递送装置102的信息。远程监测站116的示例可包括但不限于个人计算机或联网计算机126、存储装置的服务器128、个人数字助理、其他移动电话、医院基础监测站或专用的远程临床监测站。

[0038] 药物递送装置102包括电子信号处理部件，其包括中央处理单元和用于存储控制程序和操作数据的存储元件、用于将通信信号(即，消息)发送到远程控制器104并且接收来自远程控制器104的通信信号(即，消息)的射频模块116、用于提供可操作信息给用户的显示器、用于供用户输入信息的多个导航按钮、用于提供电力给系统的电池、用于提供反馈给用户的警报器(例如，视觉、听觉或触觉)、用于提供反馈给用户的振动器、用于迫使来自胰岛素贮存器(例如，胰岛素筒)的胰岛素通过连接到输液器108/106的侧端口进入用户的身体的药物递送机构(例如，药物泵和驱动机构)。药物递送装置102(或泵16)的示例可为由位于Wayne,Pennsylvania USA的Animas Corporation制造的改进的Animas Vibe胰岛素泵形式。

[0039] 葡萄糖水平或浓度可通过使用CGM传感器112确定。CGM传感器112利用安培电化学传感器技术测量葡萄糖，其中三个电极可操作地连接到传感器电子器件并且通过由夹子附接的感测膜和生物界面膜覆盖。

[0040] 电极的顶端与电解质相(未示出)接触，该电解质相是设置在感测膜和电极之间的能自由流动的流体相。感测膜可包括覆盖电解质相的酶，例如葡萄糖氧化酶。在该示例性传感器中，提供反电极以平衡在工作电极处由被测量的物质所产生的电流。就基于葡萄糖氧化酶的葡萄糖传感器而言，在工作电极处测量的物质为H_2O_2。在工作电极处产生的电流(并通过电路流至反电极)与H_2O_2的扩散通量成比例，该H_2O_2由葡萄糖电化学转化为其酶的副产物所产生。因此，可产生表示用户体内的葡萄糖的浓度的原始信号，并且因此可将所述信号用于估计有意义的葡萄糖值。传感器及其相关部件的详情在美国专利7,276,029中有所展示和描述，该专利以引用方式并入本文，如同在本专利申请中充分阐述了一样。在一个实施方案中，来自Dexcom Seven System®(由Dexcom Inc.制造)的连续葡萄糖传感器也可与本文所述的示例性实施方案一起使用。

[0041] 在本发明的一个实施方案中，还可将以下部件用于类似于人工胰腺的糖尿病管理系统：Animas Corporation制造的OneTouch Ping®葡萄糖管理系统，其至少包括注入泵和分段式葡萄糖传感器；DexCom Corporation制造的DexCom® G4 Platinum®CGM，其具有用于连接这些部件的接口、用MATLAB®语言编程并且具有用于将部件连接在一起的附属硬件；以及MPC形式的控制算法，该算法基于患者的葡萄糖水平、历史葡萄糖测量值和预期的未来葡萄糖趋势以及患者具体信息来自动调节胰岛素递送速率。

[0042] 图2示出了图1的系统100的示意图200，所述系统以由申请人提出的解决方案编程以抵消闭环控制系统的不及理想的效果。具体地讲，图2A提供了被编程到控制器104所使用的控制逻辑模块10中的MPC。MPC启用模块10接收需要的葡萄糖浓度或葡萄糖浓度范围12(连同来自更新过滤器28的任何修改)，以便其能够将受检者的输出(即，葡萄糖水平)维持在所需的葡萄糖水平范围内。

[0043] 参见图2A，MPC启用控制逻辑10的第一输出14可为输入胰岛素泵16的控制信号，该控制信号用于在预定的时间间隔处将所需量的胰岛素18递送到受检者20体内，且可使用时间间隔指数k每5分钟变址一次。形式为预测葡萄糖值15的第二输出可被控制枢纽B使用。葡萄糖传感器22(或图1的112)测量受检者20体内的葡萄糖水平，以便将代表实际或测量葡萄糖水平的信号24提供至控制枢纽B。控制枢纽B会取得测量葡萄糖浓度24与对该测量葡萄糖浓度的MPC预测之间的差值。此差值为模型状态变量，用于提供更新过滤器输入26。此差值26被提供给估计器(也称作更新过滤器28)，该估计器利用此差值26对无法直接测量的模型状态变量进行估计。此更新过滤器28优选地为递归过滤器，为Kalman过滤器形式并具有用于模型的调整参数。该更新(即递归)过滤器28的输出被提供给控制枢纽A，该控制枢纽A的输出被控制逻辑10的MPC用来进一步优化输入泵16(或图1的102)的控制信号14。将调整系数34用于MPC控制器10以“调整”控制器的胰岛素递送。为实现该目标，申请人提出了使用校准索引模块30和数据遗漏模块32来调节调整系数。校准索引模块30被配置为跟踪多个葡萄糖测量校准，其通常是由分段式葡萄糖监测器诸如血糖测试条和测量仪系统来实现的。数据遗漏索引模块32被配置为跟踪来自连续葡萄糖监测器22的多个丢失测量值或数据。

[0044] 提交于2013年3月15日的美国专利申请序列号13/834571(代理人案卷号ANM5248USNP)中提供了闭环控制器的详情，该专利申请据此以引用方式并入，视同在本文中充分阐述。

[0045] 图3示出了(通过在本领域的技术人员的能力范围内可行的适当修改)可用于系统100或系统200的逻辑过程300。过程300始于(由用户或控制器)在步骤302中对流体样本(例如，血液或间质液)进行葡萄糖测量的决定。然后，由于酶对葡萄糖感测电极的电化学反应，流体样本中的葡萄糖物理地转化为酶的副产物。在步骤304处，计算胰岛素的推注量。胰岛素推注量计算在本领域中是已知的，例如在美国专利申请公布20120095318或美国专利6872200、7815602、7819843中示出和描述的。在步骤306处，将所计算的推注量作为推荐的推注量通告给用户。在步骤308处，系统检查以确定用户是否确认递送推荐的推注量。如果没有，则系统在步骤310检查泵以确定实际注入给用户的量。在步骤312处，如果实际注入的胰岛素量小于推荐的量，则系统存储该胰岛素量。在步骤314处，如果实际注入的胰岛素量大于推荐的量，则再次进行存储。在步骤316处，系统在推注递送之后的一段时间T内监测连续葡萄糖读数。在时间T之后，在步骤318处，系统检查以确定葡萄糖读数的变化率为升高趋势还是降低趋势。如果变化率为降低趋势，则在步骤320处系统向用户通告以下消息：(a)葡萄糖读数相对于预先确定的低趋势阈值(诸如，每三十分钟约20mg/dL的负递减)为降低趋势；(b)递送的实际推注量；以及(c)推荐的推注量。另一方面，如果葡萄糖值的变化率增大，则在步骤322处系统通告以下消息：(a)葡萄糖相对于预先确定的高趋势阈值(例如，每三十分钟约20mg/dL的正增长)为升高趋势；(b)递送的实际推注量；以及(c)推荐的量。应当理解，20mg/dL的血糖浓度和三十分钟的时间间隔仅为示例，并且其他血糖浓度和时间段在受

权利要求保护的本发明的范围之内。在相应步骤320和322处提供的消息可以是在控制器或泵上的图4A和图4B中所示的形式。或者，消息可为如图5所示的图像的和文本的。在步骤324处，系统存储变化率(或用于升高趋势或降低趋势的标记)连同时间戳。在步骤326处，系统确定(经由CGM监测或通过用户输入)是否存在可能需要另一推注量计算的生活事件(例如，进餐、吃零食、锻炼、喝饮料等)。如果确实如此，系统在步骤328处返回主程序；否则，系统继续在步骤316处监测葡萄糖水平。

[0046] 本发明的有益效果很多：例如，用户能够获得胰岛素给药对用户的葡萄糖水平影响的明确指示；在推注给药之后，系统向用户提供用户葡萄糖水平的几乎瞬时反馈，使得用户能够确定是应遵循他们的推荐的推注量还是不同于推荐的推注量的给药对用户会更佳。

[0047] 虽然已经根据特定的变型和示例性附图描述了本发明，但是本领域普通技术人员将认识到本发明不限于所描述的变型或附图。例如，闭环控制器不必为MPC控制器，在本领域技术人员适当修改的情况下，其可为PID控制器、具有内模控制(IMC)的PID控制器、模型算法控制(MAC)，这些控制器由Percival等人在“Closed-Loop Control and Advisory Mode Evaluation of an Artificial PancreaticβCell:Use of Proportional-Integral-Derivative Equivalent Model-Based Controllers”Journal of Diabetes Science and Technology，第2卷，第4期，2008年7月中进行了论述。此外，在上述的方法和步骤指示以某种次序发生某些事件的情况下，本领域的普通技术人员将认识到，某些步骤的次序可以被修改，并且这样的修改为根据本发明的变型进行的。另外，某些步骤除了可以如上所述按顺序执行以外，在可能的情况下也可以在并行过程中同时执行。因此，本专利旨在涵盖本发明的变型，只要这些变型处于在权利要求中出现的本公开的实质内或与本发明等同。

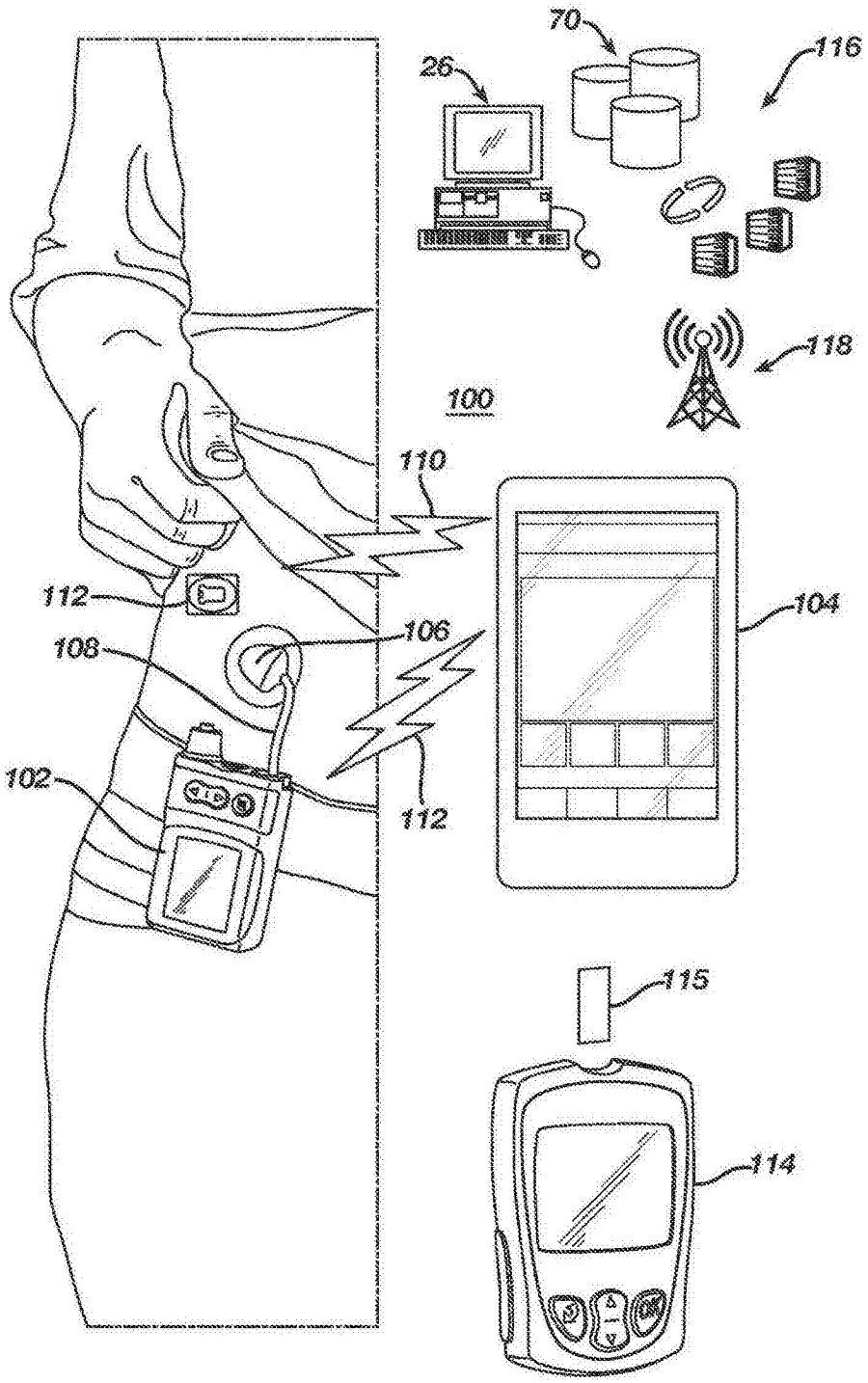


图1

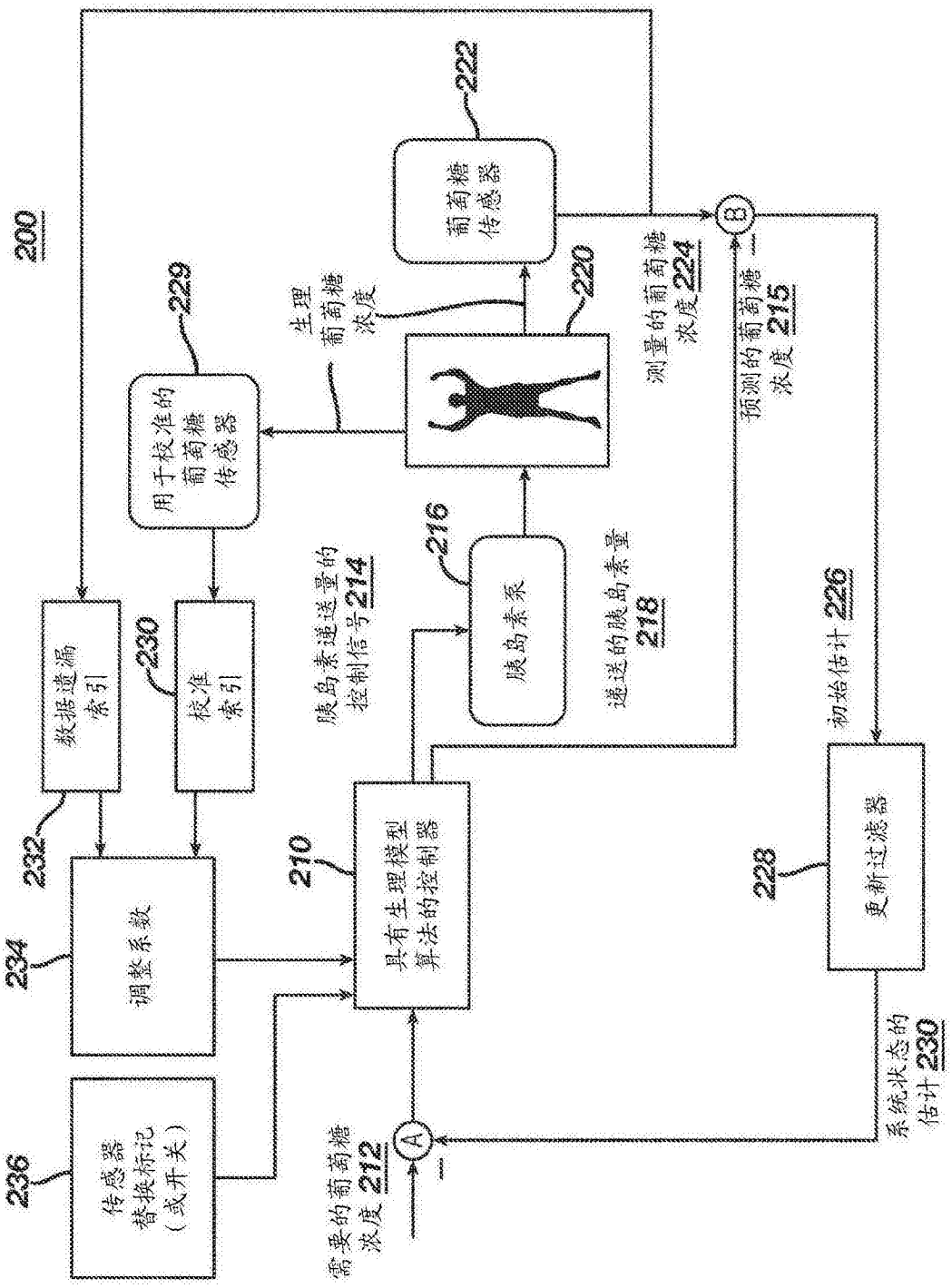

200
222
葡萄糖传感器
229
用于校准的葡萄糖传感器
生理葡萄糖浓度
220
测量的葡萄糖浓度224
预测的葡萄糖浓度215
216
胰岛素泵
胰岛素递送量的控制信号214
递送的胰岛素量218
数据遗漏索引
232
230
校准索引
234
调整系数
210
具有生理模型算法的控制器
226
初始估计
228
更新过滤器
236
传感器替换标记（或开关）
需要的葡萄糖浓度212
系统状态的估计230

图2

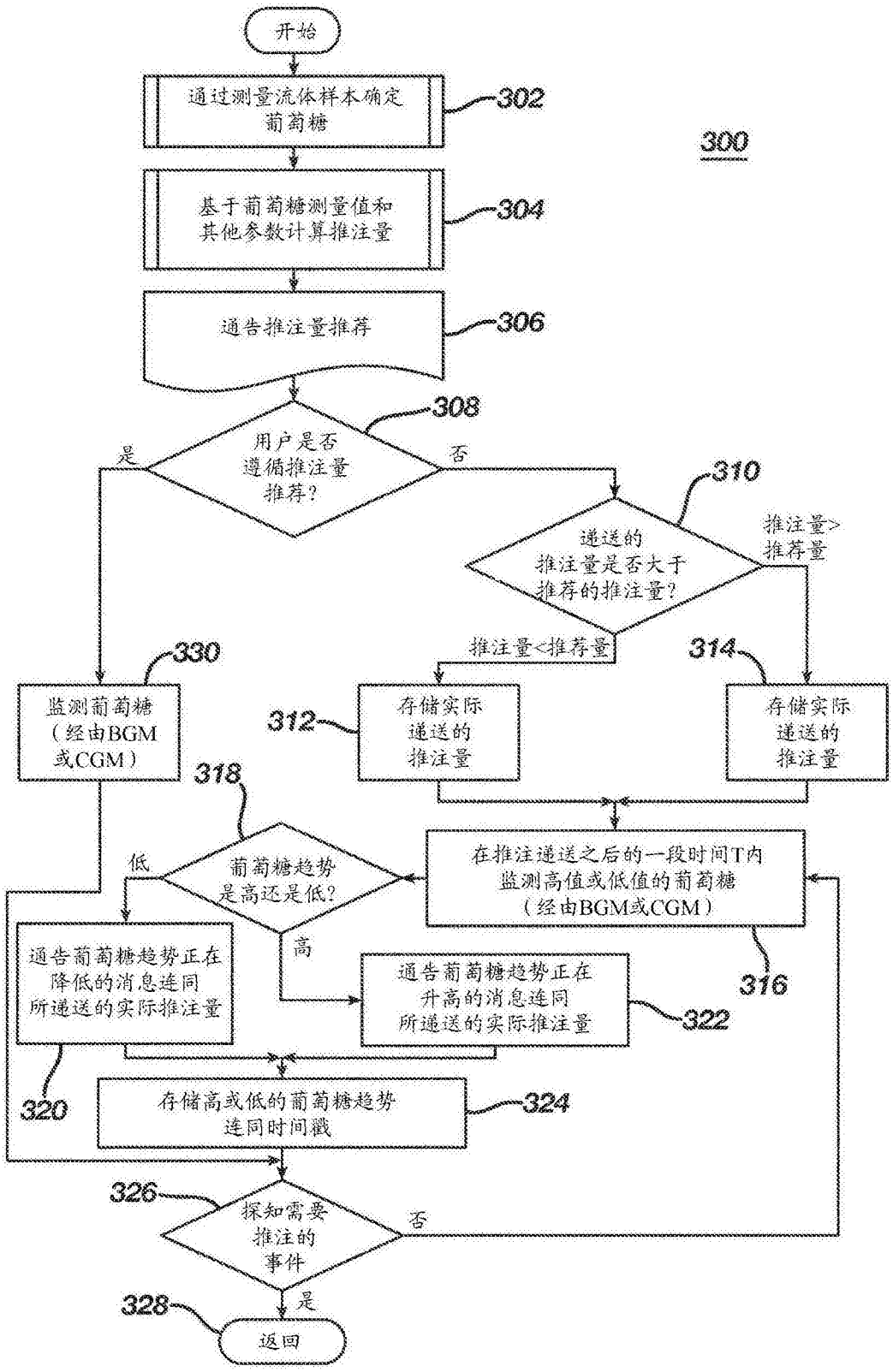

开始
通过测量流体样本确定葡萄糖
302
300
基于葡萄糖测量值和其他参数计算推注量
304
通告推注量推荐
306
308
用户是否遵循推注量推荐?
是
否
310
递送的推注量是否大于推荐的推注量?
推注量>推荐量
推注量<推荐量
330
监测葡萄糖(经由BGM或CGM)
312
存储实际递送的推注量
314
存储实际递送的推注量
318
葡萄糖趋势是高还是低?
低
高
在推注递送之后的一段时间T内监测高值或低值的葡萄糖(经由BGM或CGM)
316
通告葡萄糖趋势正在降低的消息连同所递送的实际推注量
通告葡萄糖趋势正在升高的消息连同所递送的实际推注量
322
320
存储高或低的葡萄糖趋势连同时间戳
324
326
探知需要推注的事件
否
是
328
返回

图3

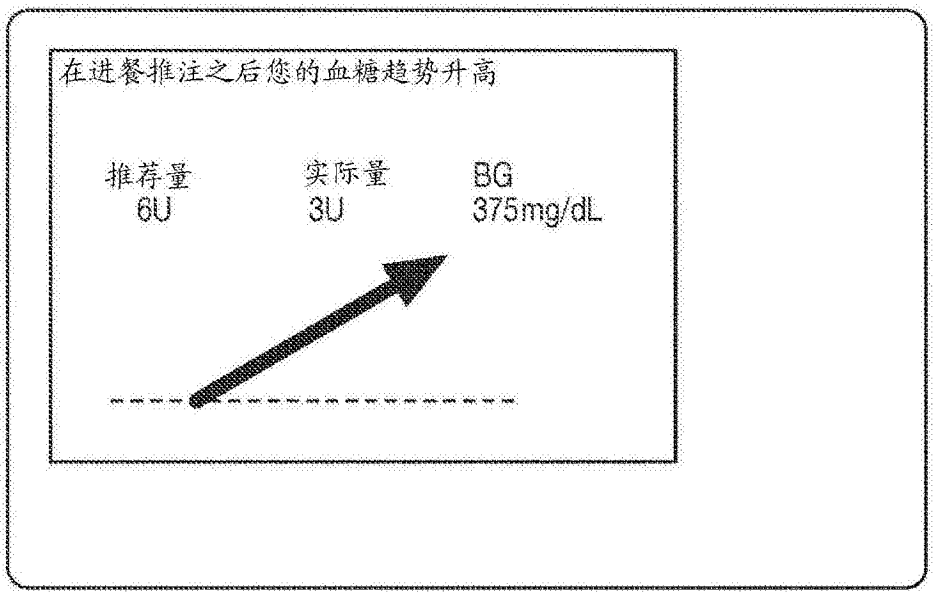

在进餐推注之后您的血糖趋势升高
推荐量
6U
实际量
3U
BG
375mg/dL

图4A

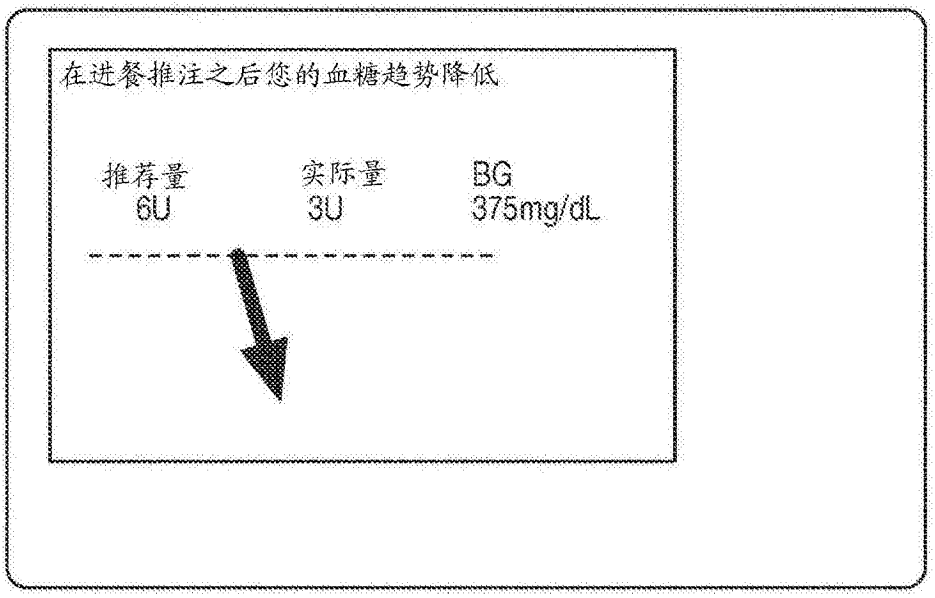

在进餐推注之后您的血糖趋势降低
推荐量
6U
实际量
3U
BG
375mg/dL

图4B

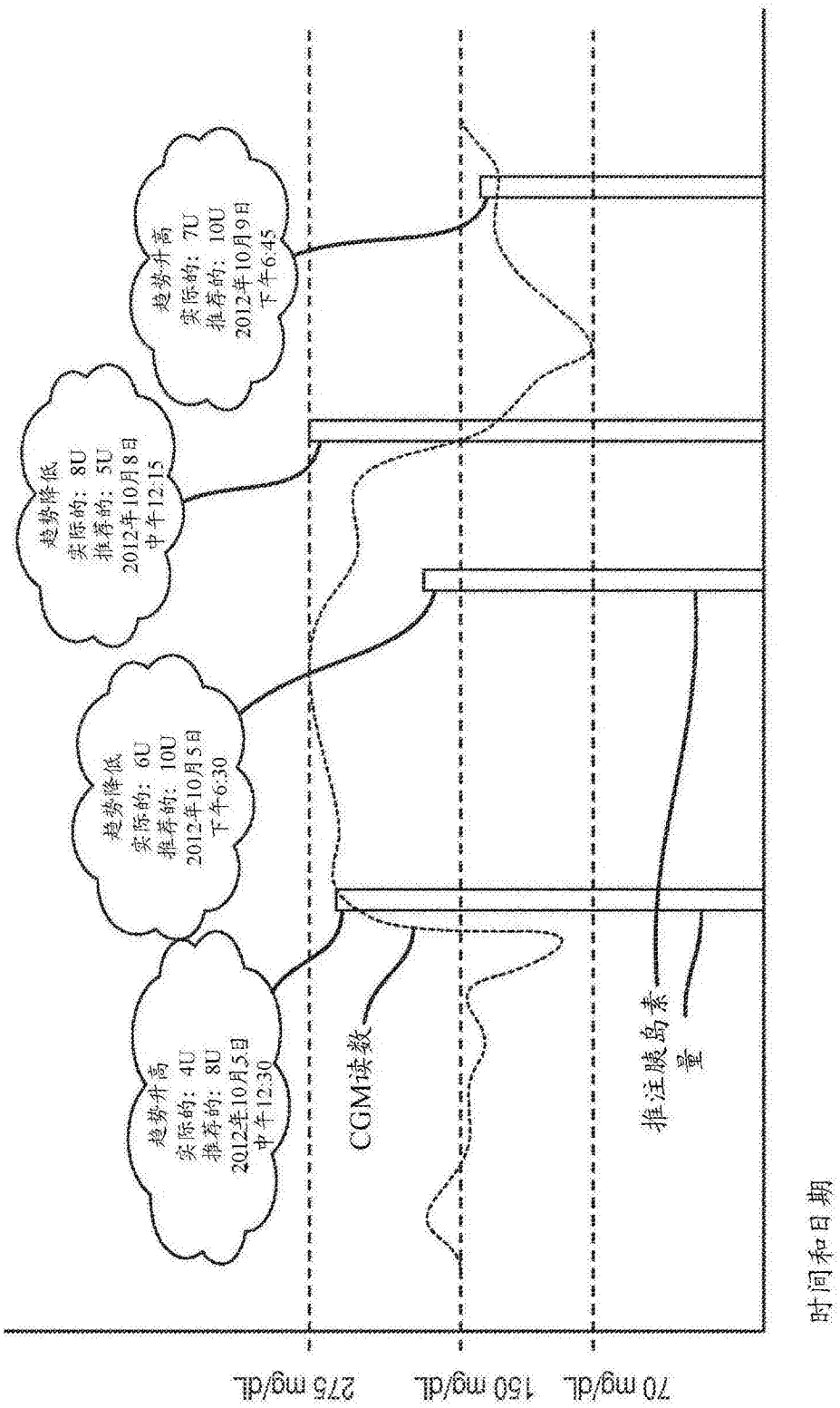

趋势升高
实际的：4U
推荐的：8U
2012年10月5日
中午12:30
趋势降低
实际的：6U
推荐的：10U
2012年10月5日
下午6:30
趋势降低
实际的：8U
推荐的：5U
2012年10月8日
中午12:15
趋势升高
实际的：7U
推荐的：10U
2012年10月9日
下午6:45
CGM读数
推注胰岛素量
275 mg/dL
150 mg/dL
70 mg/dL
时间和日期

图5