

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780024956.3

[51] Int. Cl.

A61M 5/155 (2006.01)

A61M 5/142 (2006.01)

A61M 5/168 (2006.01)

A61M 5/172 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

A61N 1/372 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101489603A

[22] 申请日 2007.6.15

[21] 申请号 200780024956.3

[30] 优先权

[32] 2006.6.30 [33] EP [31] 06116397.8

[86] 国际申请 PCT/EP2007/055950 2007.6.15

[87] 国际公布 WO2008/000634 英 2008.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.30

[71] 申请人 诺沃-诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

[72] 发明人 P·卡斯特鲁普

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 彭武 曹若

权利要求书2页 说明书9页 附图2页

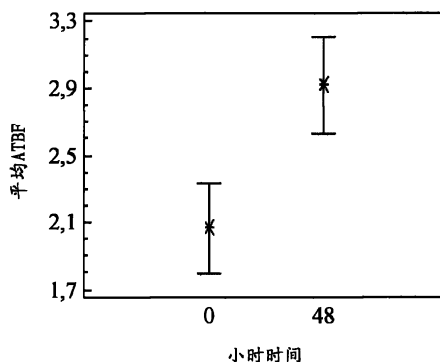
[54] 发明名称

在佩戴时间期间具有医疗输注补偿的灌注装置

[57] 摘要

一种医疗动作装置适于与将插入体内的物体协同工作，并适于与计时装置协同工作，该计时装置能够从将该物体插入的时刻起开始计时。将该信息馈送至控制单元，由此控制单元获得输入，该输入可以作为因发炎反应而引起在所插入的物体周围的区域中随着时间增大的血液流动的函数，以补偿医疗动作的一个或多个参数。

平均值和95%的LSD区间



1. 一种适于执行医疗动作的便携式医疗装置，该医疗动作包括注射、输注或对生理参数的监控，所述装置与将插入体内的构件连通或者与该构件具有流体连接，

所述装置包括适于产生对应于从所述构件插入体内所经历时间的输出的计时器，和

控制器，该控制器包括算法或查找表，

其特征在于，所述控制器适于在所述计时器的输出和所述算法或所述查找表的基础上确定佩戴时间因子，所述控制器应用所述佩戴时间因子，以根据从所述构件插入体内所经历时间延缓所述医疗动作或者调节该医疗动作的一个或多个参数。

2. 根据权利要求1所述的医疗装置，

其特征在于，所述延缓或调节是对应于从所述构件插入体内的时刻开始的离散时间间隔的离散常数值，所述离散常数值被预编程到该控制器中。

3. 根据权利要求1或2所述的医疗装置，

其特征在于，所述便携式装置是药剂注射或输注装置，并且所述控制器适于根据从所述构件插入体内所经历时间在第一时间间隔中减小输注流率或注射剂量大小，在第二时间间隔中增大输注流率或注射剂量大小，以及在第三时间间隔中减小输注流率或注射剂量大小。

4. 根据权利要求1或2所述的医疗装置，

其特征在于，所述便携式装置适于监控血糖，并且该血糖输出值在从所述构件插入体内的时刻开始的第一时间间隔期间被延迟第一时间值，该血糖输出值被延迟小于该第一时间值的第二时间值，和该血糖输出值被延迟大于该第二时间值的第三时间值。

5. 根据前述权利要求中的任一项所述的医疗装置，

其特征在于，所述佩戴时间因子 $w_t(C_t)$ 为下列值：1（0小时），0.95（12小时），0.9（24小时），0.85（36小时），0.8（48小时），0.75（60小时），0.7（72小时）。

6. 根据前述权利要求中的任一项所述的医疗装置，

其特征在于，所述佩戴时间因子 $w_t(C_t)$ 为下列值：1（0小时），在区间0.5至0.9中的值（0至24小时）和在区间0.7至0.95中的值（24

小时至构件插入的结束时间)。

7. 根据前述权利要求中的任一项所述的医疗装置，

其特征在于，所述佩戴时间因子， $w_t(Ct)$ 为下列值：1(0小时)，在区间0.5至0.9中的值(0至48小时)和在区间0.7至0.95中的值(48小时至构件插入的结束时间)。

8. 根据前述权利要求1至3和5至7中的任一项所述的医疗装置，

其特征在于，所述医疗装置是排出装置，所述排出装置适于通过减小冲程量或冲程频率来减小流率。

9. 根据前述权利要求中的任一项所述的医疗装置，

其特征在于，所述医疗装置为胰岛素注射或胰岛素输注装置。

在佩戴时间期间具有医疗输注补偿的灌注装置

技术领域

本发明涉及一种能够执行医疗动作的医疗装置。该医疗装置可以与插入体内的物体组合使用。发明将调节医疗装置，以补偿与从物体被插入体内开始所经历时间有关的医疗动作的一个或多个参数。

背景技术

在糖尿病治疗中，主要关注的是全天候地将病人的血糖水平保持在可接受的、接近正常的水平。每天或每周一次或多次注射离散剂量的胰岛素通常会导致胰岛素水平的血流峰值，这是由于这些离散剂量将补偿因吃饭、锻炼等所引起的病人血糖水平的许多小的或大的波动。

正常区间以外的血糖浓度波动短期可以引起急性危象（acute crisis），且长期可以引起糖尿病并发症，例如心脏病、中风、失明、截肢和肾衰竭。因此，需要对病人进行接近持续的胰岛素给药。

获得大数量的离散胰岛素给药并由此得到具有接近正常分布的血糖控制的方法是通过使用胰岛素泵来实现的，经过恒定插入的导管进行胰岛素给药。由于导管恒定地插入，用户将不会因每次注射一定剂量时必须插针而感到不适。因此，容许更好血糖水平控制的高得多的注射频率与用户更高层次的立即不适并不相关。另外，从泵址吸入胰岛素非常有效且可以预测。胰岛素泵只使用单一的短效型胰岛素，其具有比基础胰岛素类型高效得多的每日 3% 吸收差异。与每天多次注射不同，泵疗法使用单一注射位置，一般位于腹部。多个注射位置可导致在锻炼期间产生不可预测的吸收，并增大了低血糖症的风险。由于从泵址吸收胰岛素如此有效率且可以预测，因此病人可以减少他们每天的胰岛素剂量，以产生更为精确的控制。与该主题有关的信息可见：“Jeff Unger, MD 和 Alan O. Marcus, MD 发表在应急药理学®：应急和紧急护理实务期刊（EMERGENCY MEDICINE®：The Practice Journal for Emergency and Urgent Care）9/15/2002 上的封面文章：胰岛素泵疗法：你应该知道些什么（Insulin Pump Therapy: What You need to Know）”和“Weissberg-Benchell J, ntisdell-Lomaglio J, Seshadri R 在糖尿病治疗

(Diabetes Care) 2003; 26 (4) :1079-1087 上发表的胰岛素泵疗法: 后分析 (Insulin Pump Therapy:A meta-analysis) ”。

由于泵治疗具有更精确的且可预测的血糖水平控制的优点, 因此期望的是将扰乱吸收水平可预测性的任何误差源最小化。

当将具有传感器的针式插入件或输注针引入组织时, 正常的组织被扰乱。即使是刺穿最外层皮肤, 也需要插入件或针具有尖锐或锋利的边缘。当进一步刺入到更软的皮下组织目标时, 这些锋利边缘产生不希望有的流血和组织创伤, 以及随着时间出现的发炎反应和抵抗刺入材料的异物反应 (foreign body reaction) 。

除了不适之外, 这种组织创伤和发炎还导致局部血流的变化。与佩戴时间相关的局部血流变化扰乱传感器的功能/精度, 或者扰乱从局部输注位置到全身的输注药物流的可预见性。结果导致了更高频率的不希望有的低血糖症, 或不希望有的过高血糖水平、及由此对健康造成的相关不希望有的严重副作用。关于血液流动对吸收的重要性, 请参考“Vora, A Burch, JR Peters 和 DR Owens 的: 放射性同位素示踪的可溶解胰岛素的吸收、皮下血液流动和人体测量学之间的关系 (Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin, subcutaneous blood flow, and anthropometry), 糖尿病治疗 (Diabetes Care), 卷 15, 11 期 1484-1493, 1992”和“Vora, A Burch, JR Peters、DR Owens 的: 放射性同位素示踪的可溶性胰岛素吸收的类型 1 (与胰岛素有关的) 糖尿病: 皮下血液流动和人体测量学的影响 (Absorption of radiolabelled soluble insulin in type 1(insulin-depedent)diabetes: influence of subcutaneous blood flow and anthropometry) Dia-bet Med. 1993 10 月; 10 (8) 736-43”。

在插入体内的物体周围的局部区域内血流随着时间而变化的问题可能涉及需要长时间插入的任何情况。下面将要提及的相关领域是: 适于与插入体内的物体、插入体内来测量诸如血糖水平这样的生理参数的传感器、以及输注装置协同工作的胰岛素泵, 但没有将本发明局限于下列示例。该主题参考 WO99/32174。

植入的血糖传感器在下面的文献中说明: Kvist,P.H.,等人在 Vivo 20.2 (2006) :195-204 中的“用于对高血糖症猪中连续葡萄糖测量的皮下植入葡萄糖传感器的评估 (Evaluation of subcutaneously-implanted glucose sensors for continuous glucose measurements in hyperglycemic

pigs)”。并且, 已知的测量血流的方法在下面的文献中公开: Bulow J. 在 *Methods Mol Biol* 2001;155:281-293 上发表的“脂肪组织血液流动测量”(Measurement of adipose tissue blood flow) 和 Bulow J. Jelnes R, Astrup A, Madsen J, Vilmann P. 在 *SCAND J CLIN LAB INVENST* 1984: 47 (1): 1-3 上发表的“氙在人体各种脂肪组织囤积中的组织/血液分离系数(Tissue/blood partition coefficients for xenon in various adipose tissue depots in man)”。此外在 WO2004060455A1 中讨论了在体内所插入物体的区域内发炎的测量, 然而这里发炎的确定依赖于实时测量。

发明内容

考虑到上面问题, 本发明的一个目的是提供一种技术方案, 以补偿在插入体内的物体周围的局部血流随佩戴时间的变化。

本发明的另一个目的是提供一种用于执行医疗动作且适于结合将插入体内的构件使用的医疗装置, 该构件适于改变装置所执行动作的一个或多个参数, 例如, 输注的计时或流率, 或者测量的计时。

又一个目的是确保用户操控容易, 例如将算法合并到医疗装置的控制单元内, 由此可以不需要用户的直接控制而执行给定时间佩戴补偿。

本发明的再一个目的是提供一种胰岛素排出装置, 与已知的装置相比, 该装置能在更少的晚期糖尿病并发症、更低频率不希望有的低血糖症的前提下提供更好的血糖水平控制。

在本发明的公开内容中, 将说明实现上述一个或多个目的的若干实施例和方面, 或者实现从下面的公开内容以及示例性实施例的说明中显而易见的目的的若干实施例及方面。

在本发明的第一方面, 一种医疗药剂排出装置, 更具体而言, 用于将药物输送至病人的便携式药物输送装置, 包括: 贮存器, 该贮存器适于容纳液体药剂并具有与空心输注针流体连通的出口; 以及排出装置, 用于将药剂排出贮存器并且经由空心针流过身体皮肤。该装置包括适于通过粘合装置贴合至身体皮肤的安装表面, 和适于穿过身体皮肤插入的透皮装置(transcutaneous device), 例如针或软套管、微针阵列、传统的输注套装或无创式(non-invasive)透皮装置, 在使用时其从可安装于皮肤的装置的下表面伸出或布置在该下表面上。针或软套管可以在将装置布置在皮肤上之后插入。

装置用的药剂贮存器可以是“硬”贮存器（例如，“缸与活塞”式贮存器）或柔性贮存器形式。“硬”贮存器提供了抵抗贮存器从外部意外压缩的固有良好保护，由此减小当经受过大大作用力时药剂从装置中非预计的意外排出并进入体内的风险，例如携带经皮肤安装的输注装置的患者可能摔跤或撞到坚硬物体上，或者该装置可能被物体撞击。根据装置的构造，可以将柔性贮存器布置在排出装置（例如，关于气体生成泵）的“下游”，或者布置在排出装置（例如，关于吸泵）的“上游”。泵组件可以进一步包括用于驱动泵的驱动器，或者其可替代地可以适于与外部泵驱动器协同工作。例如，泵组件可以设置为与作为一次性单元的预充填贮存器组合使用，而泵驱动器可以合并到适于连接至一次性单元的一个耐久单元中。耐久单元也可以包括能量源和用于操作泵的控制电子器件。

本发明的要点在于，无论功能如何，只要医疗装置与插入体内的物体协同工作、并且与计时器协同工作即可。计时器将发送输入至医疗装置的控制单元，该输入为对应于自从将所述物体插入体内起所经历时间的信号或值。该信号使控制单元能够补偿在插入物体周围的区域中血流流动的变化。

附图说明

下面，将参考附图对本发明进行进一步说明，其中：

图 1 是示出所经历时间与插入物体区域中血液流动之间相关性的图表；

图 2 是示出对于从插入之时起的另外多个时间点、且特定针对多个主体，在所经历时间与插入物体区域中血液流动之间相关性的图表。

具体实施方式

图 1 示出了血液流动在插入体内用于排出药剂的软导管周围的区域中随着时间如何变化。如图所示，两天后皮下脂肪组织血液流动 (ATBF) 增加大约 40%。在已经将导管插入之后的即时时刻，ATBF 具有大约为 2.1 的指数平均值。在已经将导管插入 48 小时之后，ATBF 指数值为 2.9，差值对应于 38% 的 ATBF 提升。图中还示出了对应于 95% 的统计置信水平的平均 ATBF 值附近的区间。

本发明的医疗装置配备有计时器，用于记录导管插在体内的时间。

该信息被传输至医疗装置的控制单元，控制单元还用决策支持软件算法加以编程，当计算与从插入导管时所经历时间相关的补偿动作时，控制单元使用该决策支持软件算法。经历的时间越长，补偿越大。

记录的经历时间是单一参数，然而与该经历时间有关的补偿动作可以是计算出的或者加载到控制装置中的多个更复杂因子的乘积。这些因子可以是相互依赖的并由专业医疗人员估计，它们可以根据导管在体内的位置而定，它们可以是常量，也可以根据药剂类型、导管类型、医疗装置类型而定，该列表绝非穷尽的。

假定要注射入体内的液体药剂是用于糖尿病治疗的胰岛素，用于计算自从将物体插入体内以来所经历时间与进入血流的胰岛素吸收量之间关系的实际算法可以是对用于计算要注射的剂量大小的伯格模型 (Berger Model) 的进一步改进。伯格模型具有与将胰岛素吸收进血液中的时间相关的因子，伯格模型如下：

$$\frac{dA(t)}{dt} = \frac{s \cdot t^{s-1} \cdot T_{50}^s}{(T_{50}^s + t^s)^2} \cdot \text{剂量} - k \cdot A(t)$$

T_{50} : 将胰岛素从囤积吸收到血浆所用时间的一半, $T_{50} = a \cdot \text{剂量}$

a : 描述了剂量对吸收时间的相关性的特性

k : 一阶消除常数。

由于伯格模型中的 T_{50} 是根据时间而定, T_{50} 是将胰岛素吸收进入血液中的时间的一半, T_{50} 为 $a \cdot \text{剂量}$, 并且该公式可以改进, 用以补偿依赖于时间的在血流中的胰岛素吸收量之间的关系。这可以通过增加佩戴时间因子 $wt(Ct)$ 来实现, 该因子取决于导管 (或者其他插入的物体) 的佩戴时间 Ct , 从而 T_{50} 为 $a \cdot \text{剂量} \cdot wt(Ct)$ 。

在图 1 中的值的基础上, 确定的是, 从将构件插入体内的时间开始经历的 48 小时时间, 在该体内区域中的局部血流随时间增大 38%。如果插入的构件是用于注射或输注胰岛素的针或导管, 从 Weinzimer2005 中可以知道血流增大 38% 将导致胰岛素到血液的吸收率随之增大 25%。然后可以确定 $Wt(Ct)$, 并且然后将在 48 小时时刻的 T_{50} 计算为 $1/1.25$, 并且执行对于另一个佩戴时间因子线性外插。

在图 2 中的值的基础上, 对于从将插入构件插入体内的起始时间开始的更多数量的时间点, 图 2 中具有对于脂肪组织血液流动 ATBF 的值,

可以确定与点或相应地与时间间隔有关的更多数量的佩戴时间因子。因此，也在因人而异的特定个人的基础上，可以计算出所需要的多个佩戴时间因子。计算相对少量的佩戴时间可以是有利的，例如对于第一个时间间隔可以确定与对插入构件的第一响应有关的第一佩戴时间因子，在图 2 上可以看到，该时间间隔可以估算为从插入时间直至 24 到 48 小时的间隔。第二个佩戴时间因子可以被确定为在插入之后从 24 或 48 小时直至 48 到 72 小时的范围间变动的第二时间间隔，甚至第三个佩戴时间因子可以被确定为从 48 到 72 小时直至插入构件被再次收回的范围内变动的第三时间间隔。

在计时器输入（佩戴时间数据）、算法和编程因子的基础上，计算控制单元的输出。在胰岛素排出装置的示例性情况中，输出可以是下面的各种，动作的列表不是穷尽性的：

可以补偿推注（bolus）开始时间，更具体而言，自从插入导管之后，可以将计时延迟所经历的更长时间。

可以改变泵速度，从而在血液流中保持均匀的胰岛素推注药物动力学分布。更具体而言，随着佩戴时间增大，减小推注泵速度以补偿在导管周围更高的血流速度。

具体对于胰岛素活塞泵，随着佩戴时间增大，与增大数量的离散位移相结合，可以减小活塞的位移，以实现所需的推注胰岛素量。

类似的，具体对于胰岛素活塞泵，随着佩戴时间增大，与延长的时间间隔相结合，可以减小活塞冲程频率以实现所需的推注胰岛素量。

进一步与胰岛素隔膜泵相关，随着佩戴时间增大，可以减小隔膜位移冲程频率。

根据从插入构件被插入开始所经历时间，可以延迟血糖输出值。

概括来说，可以确定多个佩戴时间因子并将其预编程到控制器内的查找表中，然后直接在算法中使用该因子用以计算剂量大小、流动或延迟；或者在所述装置中对应于从将传感器、针或导管插入体内开始所经历时间的计时器的输出的基础上，通过装置的算法确定佩戴时间因子，然后利用该因子计算剂量大小、速度或延迟。一般来说，对于特定人或甚至特定插入区域，可以预先确定血液流动和插入时间之间的关系，由此，佩戴时间因子的确定不依赖于任何实时的血液流动的测量。

本发明的特征

1. 一种适于执行医疗动作的医疗装置，其适于与将插入体内的构件组合使用，

其特征在于，根据从所述构件插入体内所经历时间，所述医疗装置适于改变医疗动作的一个或多个参数，由此补偿因发炎引起的在所插入的构件的身体区域中血液流动随着时间的变化。

2. 根据条款1所述的医疗装置，

其特征在于，该医疗装置包括控制器，所述控制器包括适于根据从所述构件插入体内所经历时间延缓所述医疗动作的计时的算法，由此补偿因发炎引起的在所插入的构件的身体区域中血液流动随着时间的加速。

3. 根据条款1或2所述的医疗装置，

其特征在于，所述医疗动作是注射、和输注或对生理参数的监控。

4. 根据条款3所述的医疗装置，

其特征在于，该医疗装置包括控制器，所述控制器包括适于根据从所述构件插入体内所经历时间而减小输注或注射流率的算法，由此补偿因发炎引起的在所插入的构件的身体区域中血液流动随着时间的加速。

5. 根据条款2、3或4所述的医疗装置，

其特征在于，所述算法包括取决于所插入的构件的佩戴时间的佩戴时间因子 $w_t(Ct)$ 。

6. 根据条款5所述的医疗装置，

其特征在于，所述佩戴时间因子 $w_t(Ct)$ 为下列值：1（0小时），0.95（12小时），0.9（24小时），0.85（36小时），0.8（48小时），0.75（60小时），0.7（72小时）。

7. 根据前述任意一个条款所述的医疗装置，

其特征在于，所述医疗装置为适于与插入体内的针或导管协同工作的排出装置。

8. 根据条款7所述的医疗装置，

其特征在于，所述医疗装置是排出装置，所述排出装置适于通过减小冲程量或冲程频率来减小流率。

9. 根据前述任意一个条款所述的医疗装置，

其特征在于，该装置包括用于测量从所述构件插入体内所经历时间

的计时器。

10. 一种适于执行医疗动作的便携式医疗装置，该医疗动作包括注射、输注或对生理参数的监控，所述装置与将插入体内的构件连通或者与该构件具有流体连接，

所述装置包括适于产生对应于从所述构件插入体内所经历时间的输出的计时器，和

控制器，该控制器包括算法或查找表，

其特征在于，所述控制器适于在所述计时器的输出和所述算法或所述查找表的基础上确定佩戴时间因子，所述控制器应用所述佩戴时间因子，以根据从所述构件插入体内所经历时间而延缓所述医疗动作或者调节该医疗动作的一个或多个参数。

11. 根据条款 10 所述的医疗装置，

其特征在于，所述延缓或调节是对应于从所述构件插入体内的时刻开始的离散时间间隔的离散常数值，所述离散常数值被预编程到控制器中。

12. 根据条款 10 或 11 所述的医疗装置，

其特征在于，所述便携式装置是药剂注射或输注装置，并且所述控制器适于根据从所述构件插入体内所经历时间在第一时间间隔中减小输注流率或注射剂量大小，在第二时间间隔中增大输注流率或注射剂量大小，以及在第三时间间隔中减小输注流率或注射剂量大小。

13. 根据条款 10 或 11 所述的医疗装置，

其特征在于，所述便携式装置适于监控血糖，并且该血糖输出值在从所述构件插入体内的时刻开始的第一时间间隔期间被延迟第一时间值，该血糖输出值被延迟小于该第一时间值的第二时间值，和该血液葡萄糖输出值被延迟大于该第二时间值的第三时间值。

14. 根据前述条款中任一项所述的医疗装置，

其特征在于，所述佩戴时间因子 $w_t(C_t)$ 为下列值：1（0 小时），0.95（12 小时），0.9（24 小时），0.85（36 小时），0.8（48 小时），0.75（60 小时），0.7（72 小时）。

15. 根据任一条款所述的医疗装置，

其特征在于，所述佩戴时间因子 $w_t(C_t)$ 为下列值：1（0 小时），在区间 0.5 至 0.9 中的值（0 至 24 小时）和在区间 0.7 至 0.95 中的值（24

小时至构件插入的结束时间)。

16. 根据任一条款所述的医疗装置，

其特征在于，所述佩戴时间因子 $w_t(Ct)$ 为下列值：1 (0 小时)，在区间 0.5 至 0.9 中的值 (0 至 48 小时) 和在区间 0.7 至 0.95 中的值 (48 小时至构件插入的结束时间)。

17. 根据条款 10 至 12 和 14 至 16 中的任一项所述的医疗装置，

其特征在于，所述医疗装置是排出装置，所述排出装置适于通过减小冲程量或冲程频率来减小流率。

18. 根据前述条款中任一项所述的医疗装置，

其特征在于，所述医疗装置为胰岛素注射或胰岛素输注装置。

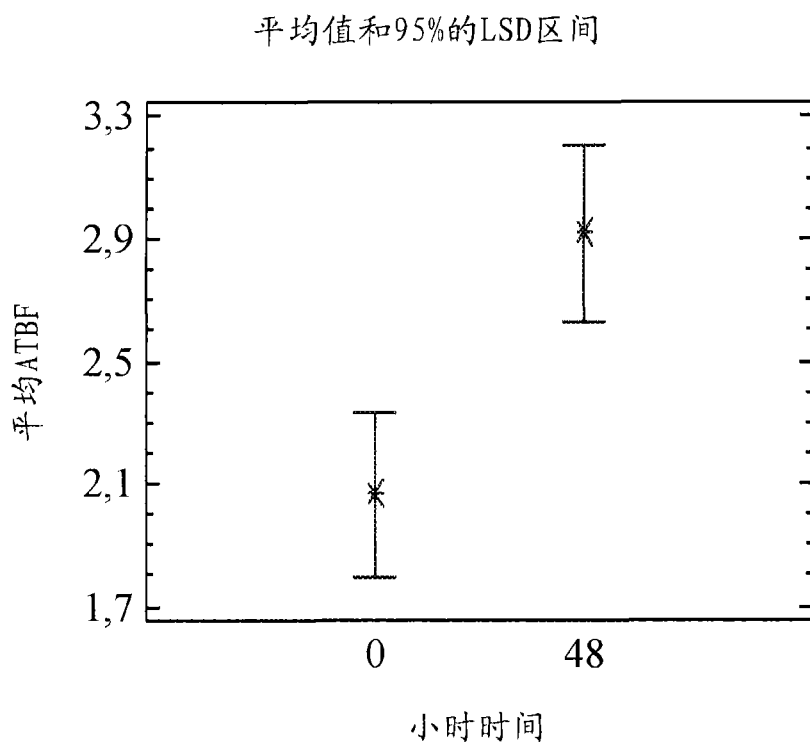


图 1

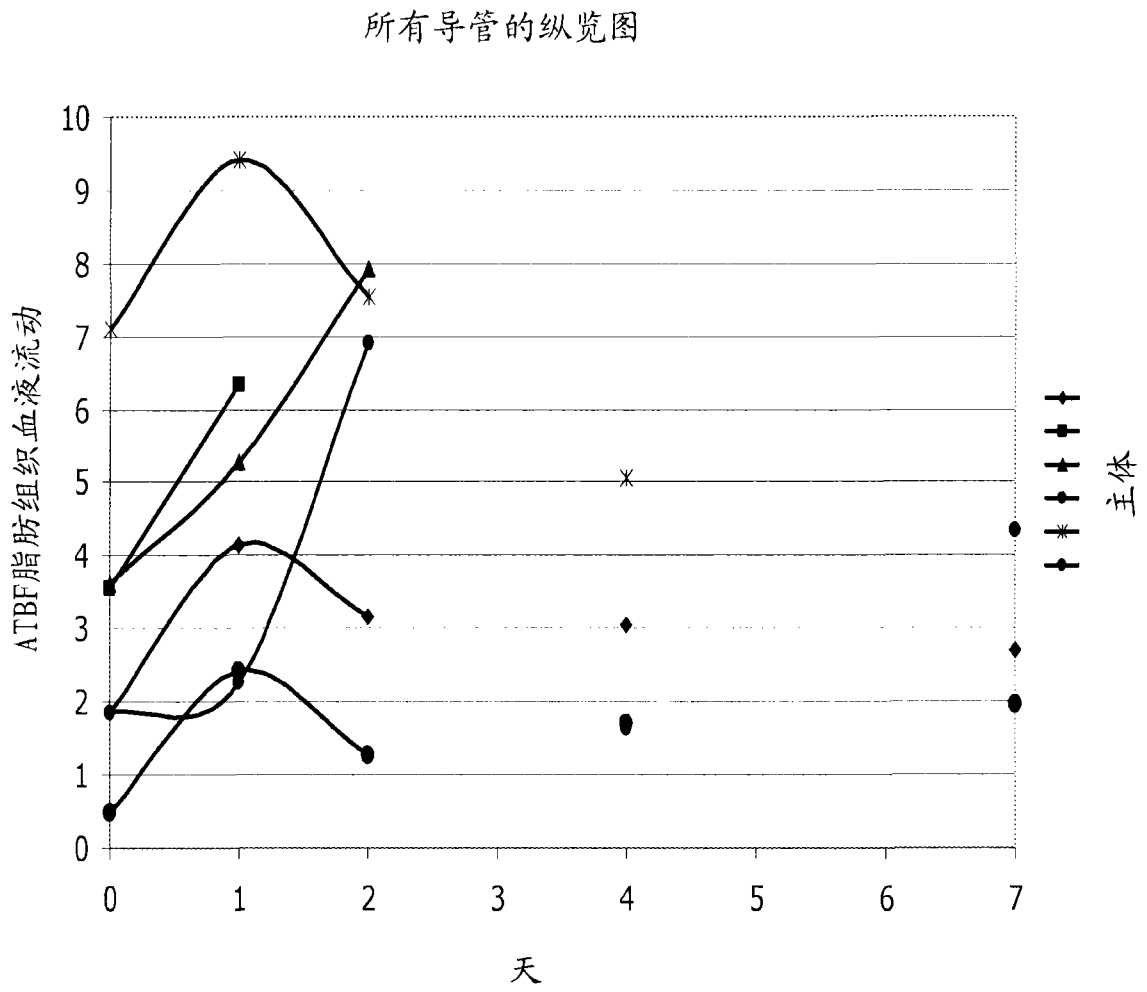


图 2