



(43) 申请公布日 2024.12.27

权利要求书4页 说明书43页 附图22页

[illegible]

1. 一种由包括胰岛素递送装置 (130) 的胰岛素递送系统实现的胰岛素管理方法, 包括:
检测 (201) 与使用所述胰岛素递送装置 (130) 的准备相关联的启动活动, 所述胰岛素递送装置呈能够在整个时间段内的禁食时段的持续时间内附接至用户的身体的自动胰岛素递送装置的形式; 以及

发起 (202) 在所述禁食时段期间响应于定期接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的自动递送。

2. 根据权利要求1所述的方法, 包括:

检测 (204) 与结束对所述胰岛素递送装置的使用相关联的结束活动; 以及
终止对所述胰岛素校正推注剂量的自动递送。

3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, 所述启动活动具有除了发起从所述胰岛素递送装置对胰岛素的自动递送的之外的主要功能, 从而同时被重用作发起从所述胰岛素递送装置对胰岛素的自动递送的指示。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法, 其中, 所述启动活动包括以下中的一个或多个:

到达一天中的预设时间;

将所述胰岛素递送装置从电力充电器移除; 以及

将一次性胰岛素分配单元附接至所述胰岛素递送装置。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法, 其中, 所述启动活动包括以下中的一个或多个:

将所述胰岛素递送装置附接至所述用户;

所述胰岛素递送装置的施加器从所述胰岛素递送装置拆卸; 以及

由所述用户进行的指示期望发起胰岛素的自动递送的口头命令或选择。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法, 其中, 所述启动活动包括以下中的至少一个:

所述胰岛素递送装置的控制器与用户计算装置的接近或配对, 在所述用户计算装置上安装有与所述胰岛素递送装置相关联的用户应用;

所述胰岛素递送装置的控制器与智能胰岛素笔的接近或配对;

所述胰岛素递送装置的控制器与血糖监测器的接近或配对;

接收血糖监测器测量结果;

指示用于发起胰岛素的自动递送的充分填充的胰岛素储存器的一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器的填充水平; 以及

指示所述胰岛素储存器的填充的一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器的柱塞的移动。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 包括: 从配对的用户计算装置接收总每日基础剂量信息, 该总每日基础剂量信息在所述禁食时段之前的限定时段中从非禁食胰岛素管理模态接收, 以用于确定所述校正推注剂量。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 发起 (202) 胰岛素的自动递送包括: 使所述递送装置准备就绪以准备递送所述胰岛素。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中, 所述胰岛素递送装置 (130) 避免以预

设或默认速率或以预设或默认模式施用基础胰岛素。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 包括: 响应于接收到的血糖测量结果, 以所述校正推注剂量的形式递送 (203) 胰岛素, 所述校正推注剂量由所确定的活性胰岛素来补偿。

11. 根据权利要求10所述的方法, 包括: 递送至少第一校正推注剂量, 所述第一校正推注剂量由所确定的活性胰岛素来补偿, 所确定的活性胰岛素设置为等于假设活性胰岛素, 所述假设活性胰岛素基于被计算为将所述用户的初始血糖值校正至目标血糖的假设外部剂量来确定。

12. 根据权利要求10或11所述的方法, 包括通过以下操作来计算 (231) 校正推注剂量: 将评估的血糖测量结果与目标血糖进行比较以获得差值, 所述差值通过用户胰岛素敏感性因子来调整以获得所得剂量量, 所述所得剂量量由所确定的活性胰岛素来补偿。

13. 根据权利要求10至12中任一项所述的方法, 其中, 所确定的活性胰岛素包括所述假设活性胰岛素和已知的从所述递送装置递送的胰岛素。

14. 根据权利要求10至13中任一项所述的方法, 其中, 所述校正推注剂量基于用户的胰岛素敏感性因子, 所述胰岛素敏感性因子是从在所述禁食时段之前的限定时段内使用的总每日基础剂量信息得出的。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中, 所述总每日基础剂量信息是在整个时间段中给出的基础剂量单位的平均总数。

16. 一种胰岛素递送装置 (130, 401) 的胰岛素管理系统, 所述胰岛素递送装置呈能够在整个时间段内的禁食时段的持续时间内附接至用户的身体的自动胰岛素递送装置的形式, 所述系统包括:

激活部件 (446), 被配置成检测与使用所述胰岛素递送装置的准备相关联的启动活动; 以及

递送部件 (420), 被配置成发起在所述禁食时段期响应于间定期接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的自动递送。

17. 根据权利要求16所述的系统, 包括:

结束检测部件 (456), 被配置成检测与结束对所述胰岛素递送装置的使用相关联的结束活动。

18. 根据权利要求16或17所述的系统, 其中, 所述启动活动具有除了发起从所述胰岛素递送装置对胰岛素的自动递送之外的主要功能, 从而同时被重用作发起从所述胰岛素递送装置对胰岛素的自动递送的指示。

19. 根据权利要求16至18中任一项所述的系统, 其中, 所述激活部件 (446) 被配置成检测以下中的一个或多个作为所述启动活动:

到达一天中的预设时间作为所述启动活动;

将所述胰岛素递送装置从电力充电器移除; 以及

将一次性胰岛素分配单元附接至所述胰岛素递送装置。

20. 根据权利要求16至19中任一项所述的系统, 其中, 所述激活部件 (446) 被配置成检测以下中的一个或多个作为所述启动活动:

将所述胰岛素递送装置附接至所述用户;

所述胰岛素递送装置的施加器从所述胰岛素递送装置拆卸;以及
由所述用户进行的指示期望发起胰岛素的自动递送的口头命令或选择。

21. 根据权利要求16至20中任一项所述的系统,其中,所述激活部件(446)被配置成检测以下中的一个或多个作为所述启动活动:

所述胰岛素递送装置的控制器与用户计算装置的接近或配对,在所述用户计算装置上安装有与所述胰岛素递送装置相关联的用户应用;

所述胰岛素递送装置的控制器与智能胰岛素笔的接近或配对;

所述胰岛素递送装置的控制器与血糖监测器的接近或配对;

接收血糖监测器测量结果;

指示用于发起胰岛素的自动递送的充分填充的胰岛素储存器的一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器的填充水平;以及

指示所述胰岛素储存器的填充的一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器的柱塞的移动。

22. 根据权利要求21所述的系统,其中,所述激活部件(446)检测从所配对的用户计算装置接收总每日基础剂量信息,所述总每日基础剂量信息在所述禁食时段之前的限定时段中从非禁食胰岛素管理模式接收以用于确定所述校正推注剂量。

23. 根据权利要求16至22中任一项所述的系统,其中,所述递送部件(420)被配置成使所述递送装置准备就绪以准备递送所述胰岛素。

24. 根据权利要求16至23中任一项所述的系统,包括移动用户计算装置(402),所述移动用户计算装置包括:

处理器(802)和存储器(804),所述存储器被配置成向所述处理器提供非暂态计算机可读程序指令,以执行部件的功能;

基础胰岛素输入部件(813),被配置成向用户请求在所述禁食时段之前的限定时段中使用的总每日基础剂量信息的值;以及

控制器配对部件(814),被配置成将所述移动用户计算装置与所述递送装置的控制器配对。

25. 一种能够在禁食时段的持续时间内附接至用户的身体的自动胰岛素递送装置(130,401),所述装置包括:

耐用部分,包括递送部件(420),所述递送部件被配置成控制响应于接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的递送,所述递送部件包括:

激活部件(446),被配置成检测与使用所述胰岛素递送装置的准备相关联的启动活动;

递送部件(420),被配置成发起在所述禁食时段期间响应于定期接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的自动递送;以及

一次性部分,包括储存器(432),所述储存器被配置成容纳胰岛素并且被配置成自动地向所述用户递送所述校正推注剂量。

26. 根据权利要求25所述的装置,其中,所述储存器(432)被配置成能够从在所述禁食时段期之前的非禁食时段期间使用的非禁食胰岛素注射装置填充。

27. 一种计算机实现的方法,用于管理在禁食时段期间从递送装置(130,401)对胰岛素的递送,所述递送装置呈在所述禁食时段内穿戴的可穿戴自动胰岛素递送装置的形式,其

中,所述方法由在移动用户计算装置(402)处提供的计算应用来执行,所述方法包括:

向用户请求(703)在所述禁食时段之前的限定时段中使用的总每日基础剂量信息的值;

将所述移动用户计算装置(402)与所述递送装置的控制器(420)配对(704),所述控制器(420)检测与使用所述胰岛素递送装置的准备相关联的启动活动,从而发起在所述禁食时段期间响应于定期接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的自动递送;以及

在所述禁食时段期间向所述递送装置(130,401)的控制器(420)发送信息以及从所控制器(420)接收信息。

28.根据权利要求27所述的方法,其中,来自所述用户的所述总每日基础剂量信息的值包括从非禁食形式的胰岛素治疗接收到的基础胰岛素的通常单位数。

29.根据权利要求27或28所述的方法,其中,所述方法包括:将所述移动用户计算装置(402)与血糖监测器(105)配对(705),从而允许经由所述移动用户计算装置(402)将血糖测量结果传输至所述递送装置(401)。

30.根据权利要求27至29中任一项所述的方法,包括:向所述用户提供与禁食时段有关的信息的会话历史的显示。

31.根据权利要求27至30中任一项所述的方法,包括:向所述用户提供关于递送装置的使用的用户培训。

32.根据权利要求27至31中任一项所述的方法,包括:协调(724)针对所述用户的禁食结束过程,包括将禁食结束进餐推注划分成第一部分和第二部分,所述第一部分等于在所述禁食时段结束时所述递送装置中的剩余胰岛素,所述第二部分要在紧接在所述禁食时段之后的非禁食时段中利用不同于所述递送装置的递送方法而递送至所述用户。

用于在禁食时段期间递送胰岛素的胰岛素管理

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年4月18日提交的题为“INSULIN MANAGEMENT FOR DELIVERING INSULIN DURING A FASTING PERIOD”的序列号为63/332,001的美国临时专利申请的优先权,该美国临时专利申请的内容通过引用其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开内容涉及胰岛素管理。特别地,本公开内容涉及用于在禁食时段期间递送胰岛素的胰岛素管理。本公开内容还涉及这样的胰岛素管理与另一治疗模态的协调。本公开内容还涉及使用与针对胰岛素所描述的管理系统、装置和方法等同的管理系统、装置和方法的胰高血糖素管理。

背景技术

[0004] 目前,以不同胰岛素治疗的形式使用许多糖尿病管理方法。一个胰岛素治疗是由连续使用的胰岛素泵提供的连续皮下胰岛素治疗。已知的胰岛素泵通过附接至用户的身体来提供连续皮下胰岛素输注(CSII),其中在泵内部的胰岛素的储存器经由用于皮下插入的插管进行递送。胰岛素泵具有可以集成到泵体中或者单独设置的控制器,其控制胰岛素的递送。自动胰岛素递送(AID)通过具有血糖监测的泵来提供,该血糖监测来自附接至身体的装置,该装置获取定期血糖读数。

[0005] 已知的胰岛素泵是日夜连续佩戴的,并且因此,胰岛素泵递送作为基础胰岛素与推注胰岛素的组合的单个类型的速效胰岛素。基础胰岛素是人维持目标血糖所需的背景胰岛素并且不将为抵消由摄入的食物引起的血糖升高而施用或确定的胰岛素算入在内。在由CSII提供的情况下,这样的速效基础胰岛素或背景胰岛素通常以预设和/或默认的基础速率来提供,并且以预设和/或默认的基础模式递送至用户,例如,以连续速率递送每小时2个单位或以一系列预定剂量递送,该一系列预定剂量不基于实时葡萄糖值进行计算或调整。在泵上,基础率可以随时间变化,但通常是稳定的,并且表示1型糖尿病患者总胰岛素需求的约50%。与CSII基础胰岛素和/或背景胰岛素相比,CSII进餐推注胰岛素剂量被泵送以覆盖所食入的食物或校正高血糖水平。已知的胰岛素泵需要对必须使用的许多用户特定的变量进行准确估计,以确保在24小时周期内安全且有效的胰岛素递送。然而,准确的估计可能难以确定,并且需要随时间进行调校。由于需要日夜连续地附接至身体,因此连续使用的胰岛素泵存在高成本以及患者不便利之处。

[0006] 另一流行的糖尿病管理方法是通过每日多次注射(MDI)以提供常规胰岛素治疗或灵活胰岛素治疗来提供的。各种治疗方案是已知的,并且可以包括:通过在每次进餐之前以及与进餐成比例的量注射速效胰岛素来供应推注胰岛素(或进餐胰岛素);以及每日一次或两次注射长效胰岛素来提供基础胰岛素。与CSII相比,大多数患者使用的用于提供MDI的胰岛素笔解决方案通常为患者提供较低的成本和较高的灵活性。然而,对胰岛素笔以及注射器和可吸入溶液的使用会需要清醒才能使用,导致休息减少和/或葡萄糖控制减少,特别是在

夜间,当患者希望不受干扰地休息并且在健康的目标葡萄糖范围内醒来时更是如此。

[0007] 通常,至少部分地由于不同疗法的协调的复杂性以及/或者与之相关联的风险,患有糖尿病的患者使用单个解决方案以用于其糖尿病管理治疗。一些风险包括未识别的胰岛素堆积和错误的胰岛素递送。每个可用的糖尿病管理方法均有一组独特的行为要求、成本和潜在的临床结果。没有一种解决方案满足所有糖尿病患者的优选行为、成本和临床结果要求。患者通常遵循医生对特定方法的推荐,并根据该解决方案调整他们的生活方式。

[0008] 前面对本发明的背景的讨论仅旨在促进对本发明的理解。应当理解,该讨论不是对所提及的任何材料在本申请的优先权日是本领域公知常识的一部分的承认或认可。

发明内容

[0009] 本发明的各方面在所附权利要求书中限定。本公开内容的不同方面在以下段落中被限定,并且可选特征的一个或更多个组合可以与不同方面组合。根据本发明的一方面,提供了一种由包括胰岛素递送装置的胰岛素系统实现的胰岛素管理方法,该胰岛素管理方法包括:检测与使用胰岛素递送装置的准备相关联的启动活动,该胰岛素递送装置呈能够在整个时间段内的禁食时段的持续时间内附接至用户的身体的自动胰岛素递送装置的形式;以及发起在禁食时段期间响应于定期接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的自动递送。胰岛素递送系统可以自包含在胰岛素递送装置内,其中控制器执行方法步骤。替选地,胰岛素递送系统可以包括远程地执行方法步骤中的一个或更多个的一个或更多个计算系统。

[0010] 该方法可以包括:检测与结束胰岛素递送装置的使用相关联的结束活动;以及终止胰岛素校正推注剂量的自动递送。启动活动可以具有除了发起从胰岛素递送装置对胰岛素的自动递送之外的主要功能,从而同时被重用作发起从胰岛素递送装置自动递送胰岛素的指示。启动活动可以包括以下中的一个或更多个:一天中的预设时间的到达;从电力充电器移除胰岛素递送装置;以及一次性胰岛素分配单元与胰岛素递送装置的附接。启动活动可以包括以下中的一个或更多个:胰岛素递送装置附接至用户;胰岛素递送装置的施加器从胰岛素递送装置拆卸;以及由用户进行的指示期望发起胰岛素的自动递送的口头命令或选择。启动活动可以包括以下中的至少一个:胰岛素递送装置的控制器与用户计算装置的接近或配对,在该用户计算装置上安装有与胰岛素递送装置相关联的用户应用;胰岛素递送装置的控制器与智能胰岛素笔的接近或配对;胰岛素递送装置的控制器与血糖监测器的接近或配对;接收血糖监测器测量结果;指示用于发起胰岛素的自动递送的充分填充的胰岛素储存器的一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器的填充水平;以及指示胰岛素储存器的填充的一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器的柱塞的移动。该方法可以包括:从配对的用户计算装置接收总每日基础剂量信息,该总每日基础剂量信息在禁食时段之前的限定时段中从非禁食胰岛素管理模态接收,以用于确定校正推注剂量。发起胰岛素的自动递送可以包括:使递送装置准备就绪以准备递送胰岛素。

[0011] 胰岛素递送装置可以避免以预设或默认速率或以预设或默认模式施用基础胰岛素。该方法可以响应于接收到的血糖测量结果,以校正推注剂量的形式递送胰岛素,校正推注剂量由确定的活性胰岛素(insulin on board)来补偿。该方法可以递送至少第一校正推注剂量,该第一校正推注剂量由确定的活性胰岛素来补偿,该确定的活性胰岛素被设置为

等于假设活性胰岛素,该假设活性胰岛素是基于被计算为将用户的初始血糖值校正至目标血糖的假设外部剂量确定的。该方法可以包括通过以下操作来计算校正推注剂量:将评估的血糖测量结果与目标血糖进行比较以获得差值,该差值通过用户胰岛素敏感性因子来调整以获得所得剂量量,所得剂量量减去所确定的活性胰岛素。

[0012] 所确定的活性胰岛素可以包括假设活性胰岛素和已知的从递送装置递送的胰岛素。校正推注剂量可以基于用户的胰岛素敏感性因子,用户的胰岛素敏感性因子根据禁食时段期之前的限定时段中使用的总每日基础剂量信息得出。总每日基础剂量信息是在整个时间段中给出的基础剂量单位的平均总数。

[0013] 校正胰岛素剂量可以是基于所有用户的固定目标血糖和所有用户的固定胰岛素作用时间中的至少一个来计算的。该方法可以将校正推注剂量限制于每校正推注剂量的限定最大剂量,使得校正推注剂量为总校正推注剂量的划分部分。

[0014] 可以使用各种不同的方法来评估所评估的血糖测量结果,各种不同的方法可以单独地使用或组合使用。至少部分地通过使用低通滤波器对接收到的血糖测量结果进行平滑以减少噪音和/或突然扰动对获得血糖值的影响来评估所评估的血糖测量值。可以至少部分地通过保留比预定数量的先前接收到的血糖测量结果的滚动平均值小的接收到的血糖测量结果并且否则保留所接收到的血糖测量结果的滚动平均值来评估所评估的血糖测量结果。至少部分地通过将所接收到的血糖测量结果的下降趋势向前推算并将下降趋势加至在剂量计算中使用的血糖测量结果值来评估所评估的血糖测量结果。可以至少部分地基于预定时间范围内的任何接收到的血糖测量结果与参考血糖测量结果之间的最大负斜率来确定下降趋势。可以至少部分地通过将预定时间范围内的接收到的血糖测量结果拟合至具有平均斜率(例如,中值斜率)的趋势来评估所评估的血糖测量结果,该平均斜率选自预定时间范围内的接收到的血糖测量结果的不同滚动子集的多个回归拟合斜率。可以至少部分地通过对所接收到的血糖测量结果进行滤波来评估所评估的血糖测量结果,该滤波包括:针对增大的接收到的血糖测量结果,对每个下一接收到的血糖测量结果与先前接收到的血糖测量结果相比能够增加多少施加逐渐增加的限制;以及针对降低的接收到的血糖测量结果,对每个下一接收到的血糖测量结果与先前接收到的血糖测量结果相比降低多少进行放大。

[0015] 该方法可以包括:使用针对要在给定时间段内递送的胰岛素的最大量的最大递送速率,将校正剂量划分成递送部分。该方法可以包括:基于接收到的总每日基础剂量信息来确定用于禁食时段的初始用户胰岛素敏感性因子。该方法可以包括:通过敏感性安全因子调整初始用户胰岛素敏感性因子,该敏感性安全因子被配置成使计算定期校正推注剂量偏向于较少的胰岛素剂量。可以至少部分地基于接收到的血糖测量结果与目标血糖之间的差值来通过目标安全因子调整目标血糖。通过总体安全因子来调整所计算的校正推注剂量可以被配置成将所计算的推注剂量限制于在校正推注剂量的递送之间的时间段内要递送的胰岛素的最大递送速率。目标血糖可以是时变的,以在禁食时段期间随时间下降,并且目标血糖的随时间下降的速率基于血糖水平正在通过在禁食时段之前施用的现有外部施用的胰岛素而降低的假设来确定。用户胰岛素敏感性因子可以最初设置在预定值处,并且至少部分地基于接收到的血糖测量结果与预计血糖之间的差值而随时间被调整。评估血糖测量结果可以包括:针对增大的血糖值,进行滤波;以及针对降低的血糖值,不进行滤波。评估血

糖测量结果可以包括:针对禁食时段中的数小时时段内的长期下降趋势进行调整。递送校正剂量中的至少一部分可以包括:递送第一零剂量。

[0016] 该方法可以包括:在整个时间段内的禁食时段期间,响应于接收到的血糖测量结果,以校正推剂量的胰岛素的形式从胰岛素递送装置递送胰岛素,其中,胰岛素递送装置避免以预设或默认速率或者以预设或默认模式施用基础胰岛素,其中,在整个时间段内的非禁食时段期间由用户从非禁食胰岛素管理模式接收胰岛素,并且非禁食胰岛素管理模式提供基础剂量的胰岛素和推剂量的胰岛素中的至少一个。可以在整个时间段中提供单个非禁食时段和单个禁食时段,并且其中,单个禁食时段是用户的常规日常生活的主要睡眠部分。

[0017] 该方法可以包括:向用户提供非禁食胰岛素管理治疗与递送装置之间的协调。协调可以包括:向用户提供与非禁食胰岛素管理治疗和/或递送装置有关的一个或多个推荐。协调可以包括:向用户提供与假定使用非禁食胰岛素管理治疗和/或递送装置有关的一个或多个预测。一个或多个推荐包括以下中的至少一个:对于用户在夜间的推荐时间范围内利用递送装置的推荐;以及对于用户将胰岛素的每日基础剂量从当前值调整为不同值的推荐。一个或多个预测包括以下中的一个或多个:如果用户在夜间的推荐时间范围内利用递送装置,则预测用户的清醒血糖水平;如果用户将胰岛素的每日基础剂量从当前值调整为不同值,则预测用户的清醒血糖水平;以及如果用户在整个夜间未利用递送装置,则预测用户的唤醒血糖水平。

[0018] 协调可以包括:协调针对用户的禁食结束过程,其中,协调禁食结束过程包括:接收与需要进餐推注的禁食中断进餐有关的信息;将禁食结束进餐推注划分为第一部分和第二部分,第一部分等于禁食时段结束时递送装置中的剩余胰岛素的第一部分,第二部分要在紧接在禁食时段之后的非禁食时段中利用非禁食胰岛素管理模式递送至用户;以及向用户提供从非禁食胰岛素管理模式递送禁食结束进餐推注剂量的第二部分的指令。

[0019] 根据本发明的一方面,提供了一种胰岛素递送装置的胰岛素管理系统,该胰岛素递送装置呈在整个时间段内的禁食时段的持续时间内能够附接至用户的身体的自动胰岛素递送装置的形式,该系统包括:激活部件,被配置成检测与准备胰岛素递送装置的使用相关联的启动活动;以及递送部件,被配置成发起在禁食时段期间响应于定期接收到的血糖测量结果以校正推剂量的形式对胰岛素的自动递送。系统可以包括结束检测部件,该结束检测部件被配置成检测与结束胰岛素递送装置的使用相关联的结束活动。启动活动还可以具有除了发起从胰岛素递送装置对胰岛素的自动递送之外的其他主要功能,从而同时被重用作为发起从胰岛素递送装置自动递送胰岛素的指示。

[0020] 激活部件可以被配置成检测以下中的一个或多个作为启动活动:作为启动活动的一天中的预设时间的到达;从电力充电器移除胰岛素递送装置;以及一次性胰岛素分配单元与胰岛素递送装置的附接。启动部件可以被配置成检测以下中的一个或多个作为启动活动:胰岛素递送装置附接至用户;胰岛素递送装置的施加器从胰岛素递送装置拆卸;以及由用户进行的指示发起胰岛素的自动递送的期望的口头命令或选择。激活部件可以被配置成检测以下中的一个或多个作为启动活动:胰岛素递送装置的控制器与用户计算装置的接近或配对,在该用户计算装置上安装有与胰岛素递送装置相关联的用户应用;胰岛素递送装置的控制器与智能胰岛素笔的接近或配对;胰岛素递送装置的控制器与血糖监测器

的接近或配对;接收血糖监测器测量结果;指示用于发起胰岛素的自动递送的充分填充的胰岛素储存器的一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器的填充水平;以及指示胰岛素储存器的填充的一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器的柱塞的移动。激活部件可以被配置成:检测从配对的用户计算装置接收总每日基础剂量信息,该总每日基础剂量信息在禁食时段之前的限定时段中从非禁食胰岛素管理模式接收以用于确定校正推注剂量。

[0021] 递送部件可以被配置成使递送装置准备就绪以准备递送胰岛素。递送部件可以包括处理器和存储器,该存储器被配置成向处理器提供非暂态计算机可读程序指令,以执行部件的功能。

[0022] 该系统还可以包括移动用户计算装置,该移动用户计算装置包括:处理器和存储器,该存储器被配置成向处理器提供非暂态计算机可读程序指令以执行部件的功能;基础胰岛素输入部件,被配置成向用户请求在禁食时段之前的限定时段中使用的总每日基础剂量信息的值;以及控制器配对部件,被配置成将移动用户计算装置与递送装置的控制器配对。

[0023] 根据本发明的一方面,提供了一种能够在禁食时段的持续时间内附接至用户的身体的自动胰岛素递送装置,该装置包括:耐用部分,包括递送部件,该递送部件被配置成响应接收到的血糖测量结果,控制以校正推注剂量的形式对胰岛素的递送,该递送部件包括:激活部件,被配置成检测与准备胰岛素递送装置的使用相关联的启动活动;以及递送部件,被配置成发起在禁食时段期间响应于定期接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的自动递送;以及一次性部分,包括储存器,该储存器被配置成容纳胰岛素并且被配置成自动地向用户递送校正推注剂量。储存器可以被配置成能够在禁食时段之前的非禁食时段期间使用的非禁食胰岛素注射装置填充。

[0024] 根据本发明的一方面,提供了一种计算机实现的方法,用于管理在禁食时段期间从呈在禁食时段内穿戴的可穿戴自动胰岛素递送装置的形式递送装置递送胰岛素,其中,该方法由在移动用户计算装置处提供的计算应用来执行,该方法包括:向用户请求在禁食时段之前的限定时段中使用的总每日基础剂量信息的值;将移动用户计算装置与递送装置的控制器配对,该控制器监测与准备胰岛素递送装置的使用相关联的启动活动,从而发起在禁食时段期间响应于定期接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的自动递送;以及在禁食时段期间向递送装置的控制器发送信息以及从递送装置的控制器接收信息。来自用户的总每日基础剂量信息的值可以包括从非禁食形式的胰岛素治疗中接收到的基础胰岛素的通常单位数。

[0025] 该方法可以包括:将移动用户计算装置与血糖监测器配对,从而允许经由移动用户计算装置将血糖测量结果传输至递送装置。该方法可以包括:向用户提供与禁食时段有关的信息的会话历史的显示。该方法可以包括:向用户提供关于递送装置的使用的用户培训。该方法可以包括:协调针对用户的禁食结束过程,包括将禁食结束进餐推注划分成第一部分和第二部分,该第一部分等于在禁食时段结束时递送装置中的剩余胰岛素,第二部分要在紧接在禁食时段之后的非禁食时段中利用不同于递送装置的递送方法递送至用户的第二部分。

[0026] 根据本发明的一方面,提供了一种胰岛素递送装置的使用的胰岛素管理方法,该胰岛素递送装置呈在整个时间段内的禁食时段的持续时间内能够附接至用户的身体的自

动胰岛素递送装置的形式,该方法包括:执行与使用胰岛素递送装置的准备相关联的启动活动;以及在禁食时段期间接收响应于定期接收到的血糖测量结果以校正推注剂量的形式对胰岛素的自动递送。该方法可以向胰岛素递送装置提供以下中的至少一个:胰岛素敏感性因子;以及由用户在禁食时段之前的限定时段中使用的总每日基础剂量信息。

[0027] 该方法可以包括:执行与结束胰岛素递送装置的使用相关联的结束活动。执行启动活动可以包括以下中的一个或多个:从电力充电器移除胰岛素递送装置;以及一次性胰岛素分配单元与胰岛素递送装置的附接。执行启动活动包括以下中的一个或多个:胰岛素递送装置附接至用户;胰岛素递送装置的施加器从胰岛素递送装置的拆卸;以及由用户进行的指示启动胰岛素的自动递送的期望的口头命令或选择。执行启动活动包括以下中的至少一个:将胰岛素递送装置的控制器与用户计算装置配对,在该用户计算装置上安装有与胰岛素递送装置相关联的用户应用;将胰岛素递送装置的控制器与智能胰岛素笔配对;填充一次性胰岛素分配单元的胰岛素储存器;引起指示胰岛素储存器的填充的胰岛素储存器的柱塞的移动。

[0028] 本公开内容的一方面的特征和元素可以包括在本公开内容的其他方面中,以形成系统、装置、方法和计算机程序产品的不同实施方式。

[0029] 现在将参照附图仅通过示例的方式描述本发明的实施方式。实施方式的所描述的特征或元素可以在本公开内容的各方面的范围内的其他实施方式中使用。

附图说明

[0030] 在附图中:

[0031] 图1A是示出实现本公开内容的整体治疗布置的示例实施方式的示意图;

[0032] 图1B是根据本公开内容的一方面的胰岛素管理的方法的示例实施方式的流程图;

[0033] 图1C示出了根据一些示例实施方式的可以以非交叠的方式使用胰岛素管理的两种不同模式的整个时间段;

[0034] 图2A至图2C是根据本公开内容的各方面的控制胰岛素的递送的方法的示例实施方式的流程图;

[0035] 图3A至图3D是示出根据本公开内容的各方面的处理血糖测量结果的示例方法的曲线图;

[0036] 图4是根据本公开内容的一方面的控制胰岛素的递送的系统的示例实施方式的框图;

[0037] 图5A至图5C是根据本公开内容的各方面的用于控制胰岛素的递送的递送装置的使用方法的示例实施方式的流程图;

[0038] 图6A至图6M是示出根据本公开内容的一方面的递送装置的示例实施方式的一系列示意图;

[0039] 图7A和图7B是根据本公开内容的一方面的由用于与递送装置交互以控制胰岛素的递送的计算机应用提供的方法的示例实施方式的流程图;

[0040] 图7C是示出根据本公开内容的一些示例方面的用于控制禁食时段期间胰岛素的递送和/或用于协调这样的禁食时段胰岛素管理与在非禁食时段期间利用的另一治疗模式的示例使用示例的泳道流程图;

[0041] 图8是根据本公开内容的一方面的提供用于与递送装置交互以控制胰岛素的递送的计算机应用的系统的示例实施方式的框图;

[0042] 图9示出了可以实现本公开内容的各方面的计算装置的示例;以及

[0043] 图10A至图10E是示出根据本公开内容的一方面的控制胰岛素的递送的方法期间的示例患者故事线的曲线图。

具体实施方式

[0044] 本公开内容描述了用于从可穿戴自动药物递送装置递送药物(例如,胰岛素和/或胰高血糖素)的药物管理方法、系统和递送装置。药物递送装置可以在例如少于约12小时的禁食时段期间使用,其中,可穿戴自动药物递送装置被配置成并且旨在仅在禁食时段期间使用。在自动药物递送装置被配置成分配胰岛素的情况下,该装置可以被认为是自动胰岛素递送装置或AID装置。下文关于胰岛素递送描述了几个实施方式。然而,本公开内容不限于此,并且还考虑了被配置用于递送影响血糖水平的任何其他药物的类似或相同的实施方式,该任何其他药物例如是用于在血糖浓度下降到预定水平之下时(例如,在睡眠,或运动或其他需要能量的身体活动期间)增加血糖浓度的胰高血糖素。在用于分配胰高血糖素的这样的实施方式中,禁食时段可以是运动或活动的时段。

[0045] 根据定义,糖尿病患者由于基本上完全缺乏内源性胰岛素分泌(在1型糖尿病患者中)或由于内源性胰岛素分泌不足(在2型糖尿病患者中)而不能适当地调节血糖。因此,糖尿病患者需要胰岛素管理过程,用于基本上一直将血糖水平维持在期望的目标范围内。因此,仅在每日禁食时段期间(例如,在睡眠时)管理自动胰岛素递送带来了几个独特的挑战。

[0046] 首先,用户必须整合在禁食时段之外进行胰岛素施用的补充方法(例如,每日多次胰岛素注射以满足基础和进餐推注要求),但是对于用户而言,在多种胰岛素递送模式之间跟踪胰岛素施用可能是麻烦的。其次,由于在补充非禁食胰岛素递送模式和每天两次的自动禁食胰岛素递送模式之间存在过渡,因此可能期望在适当的时间接合和脱离自动禁食模式(例如,在禁食时段开始时接合并且在禁食时段结束时脱离),但是这些禁食或睡眠时段的定时和持续时间每天的自然变化使得难以确定接合和脱离的适当时间。第三,由于仅在禁食时段期间进行的自动胰岛素施用通常在用户睡眠和禁食时发生,因此非常重要是在禁食时段期间防止过量分配胰岛素和由此导致的低血糖事件,但是这需要对在禁食时段开始时已经在用户的系统中的胰岛素进行准确计算,而用户不总是擅长准确地估计或计算实际活性胰岛素,尤其是随着自上次手动胰岛素注射以来的时间增加以及活性胰岛素逐渐被身体代谢。

[0047] 此外,患有糖尿病的大多数患者(1型和2型)继续依赖于每日多次注射(MDI)疗法进行糖尿病管理。遗憾的是,虽然患者有许多充分的理由可以选择MDI治疗,但夜间控制(与自动胰岛素递送(AID)相比)仍然是缺失的元素。到目前为止,在夜间仅使用AID是不切实际的或者甚至是不可实现的,因为建立常规的胰岛素泵治疗(尤其是使用AID)是需要显著启动时间的高度复杂的过程。此外,持续皮下胰岛素输注(CSII)被设计用于以预定速率输注基础和/或背景胰岛素,而不是与外源性基础胰岛素一起使用。例如,常规AID包括:以预定、预设和/或默认的速率对基础和/或背景胰岛素进行递送,该预定、预设和/或默认的速率不是基于实时(或基本上实时)葡萄糖值实时地(或基本上实时地)计算或调整的。这样的基

础、基线和/或背景胰岛素输注会与每日基础笔剂量冲突,并且对于一天两次的转换而言不切实际。此外,从AID转换到笔并且返回通常会在转换期间在身体中留下一些活性胰岛素,而当前系统未被配备成处理这些活性胰岛素。

[0048] 本公开内容的各方面解决了这些潜在问题以及下文所述的任何数量的其他潜在问题中的每一个,本公开内容的各方面包括:通过用于在禁食时段之外整合胰岛素施用的补充方法的方法、装置和系统;用于使用指示禁食时段的开始和/或结束的事件在禁食时段期间控制胰岛素施用的方法、装置和系统;以及/或者用于在禁食时段期间自动计算和递送校正剂量的胰岛素的方法、装置和系统,从而在延长的禁食时段期间提供对时间范围(TIR)的简化的、安全的和有效的管理。虽然本文描述的实施方式可以针对上述挑战中的一个或更多个,但本公开内容考虑利用和/或结合来自任何实施方式或多个实施方式的任何特征或多个特征与本文描述的任何其他实施方式或多个实施方式的任何特征或多个特征。

[0049] 本文描述的方法通过提供允许在两种不同的糖尿病管理模式之间容易地过渡的简化的系统,来解决短暂使用的过渡复杂性的问题以及其他问题。在一个实现方式中,本文描述的系统和方法使得能够在日间周期期间无缝、间歇、情景式使用MDI用于基础胰岛素,并且在夜间周期期间使用AID,从而允许用户从低成本、高灵活性和改善的临床结果中获益。例如,具有每日基础和日间推注的糖尿病管理治疗通过MDI治疗来完成,而夜间葡萄糖控制通过短期穿戴胰岛素泵来实现,该短期穿戴胰岛素泵在禁食期间提供AID控制以允许用户良好睡眠并在目标葡萄糖范围内醒来而无需醒来以校正推注。

[0050] 描述了胰岛素管理方法、系统和递送装置的实施方式,用于在禁食时段期间从可穿戴自动胰岛素递送(AID)装置递送胰岛素,该可穿戴自动胰岛素递送装置被设计并预期仅在禁食时段内被穿戴。提供了用于自动计算和递送校正剂量的递送算法。这在例如小于约12小时的禁食时段期间提供了简化、安全且有效的时间范围(TIR)的管理。禁食时间可以是预期禁食的时间段。这可能在夜间时间或任何时间段,其中,在任何现有的基础治疗和进餐推注治疗的附加意义上仅需要校正推注,该校正推注在整个禁食时间段内仍然可以是“活性的”。禁食时间可以是用户在每日周期中睡着的时间。对于大部分用户而言,禁食时间可能是在6小时与12小时之间的夜间时间段,此时用户通常在休息的位置中躺着并且在该时间期间不进食。

[0051] 所描述的胰岛素管理实施方式基于用户在整个时间段内的非禁食时段期间接收来自非禁食胰岛素管理模式胰岛素的胰岛素。非禁食时段可以是用户在每日周期中处于清醒的时间;然而,非禁食时段可以包括睡眠的短时段,例如日间小憩。禁食时段和非禁食时段可以共同形成整体时间段,例如24小时的时间段或针对具有非基于天的周期的用户(例如,轮班工人)的其他规律的整个时间段。非禁食胰岛素管理模式提供基础剂量的胰岛素和推注剂量的胰岛素。整个时间段可以是24小时,因为这是用户的日常惯例;然而,对于需要不同时间表的用户而言,例如由于轮班工作,可以调整整个时间段。非禁食胰岛素管理模式和禁食时段胰岛素递送装置旨在辅助使用,而不交叠使用。例如,在穿戴禁食时段胰岛素递送装置期间,通常不会从非禁食时段胰岛素管理模式给出剂量。然而,由两个治疗方法施加的剂量可以在其他治疗期间作为活性胰岛素留在身体中。

[0052] 胰岛素管理方法的实施方式在整个时间段内的禁食时段期间从禁食胰岛素递送装置递送胰岛素,其中,禁食胰岛素递送装置呈在禁食时段的持续时间内可附接至用户的

身体的自动胰岛素递送装置的形式。禁食胰岛素递送装置递送速效胰岛素,以在禁食时段内逐渐校正禁食时段期间的高血糖测量结果,并且这些被称为校正推注剂量。在与目标血糖相比时,禁食胰岛素递送装置响应于接收到的血糖测量结果来递送校正推注剂量。在假设基础剂量是在非禁食时段部分期间从非禁食胰岛素管理模态取得时,禁食胰岛素递送装置避免施用背景基础剂量。对于呈注射的形式的非禁食胰岛素管理模态,基础剂量可以由一天注射一次或两次的长效胰岛素提供。

[0053] 可穿戴AID装置可以呈仅禁食时间穿戴的泵例如仅在夜间时间穿戴的泵的形式。在第PCT/IB2021/060206号PCT专利申请(国际公布号W0 2022/097057)中提供了合适的泵的示例,该PCT专利申请的内容通过引用并入本文中。禁食时间穿戴泵以小校正剂量递送速效胰岛素。由于在禁食时段中没有进餐要覆盖,因此可以逐渐且安全地给出小的校正剂量,以将用户保持在目标范围内。在递送算法中提供了各种安全保护,以确保不存在过度校正。由于与持续穿戴泵不同,禁食时间穿戴泵不给出基础剂量,因此不可能关闭基础剂量以适应过度校正。

[0054] 递送算法的所描述的实施方式被设计成在用户在有限时间段内禁食的同时,仅执行少量的校正推注。不提供进餐推注或基础速率递送。递送算法计算被简化,并且可以基于泵的存储器中的允许以每个计算时段的最大剂量递送的最大量的胰岛素。这通过用户的定期血糖测量结果来通知,以允许安全且有效地递送校正推注的胰岛素,而不需要与基础速率、碳水化合物比率或胰岛素作用时间有关的信息。校正推注校正非禁食时间(例如,日间)期间给出的基础胰岛素剂量或推注胰岛素剂量未另外校正的血糖的变化,该基础胰岛素剂量或推注胰岛素剂量基于每日活动、进餐消耗和整体健康而变化。

[0055] 在以下描述中,参照附图描述方法、系统和装置的各种实施方式。实施方式中的每个实施方式的所描述的单独特征可以在其他实施方式中使用。在以流程图中描述方法的情况下,通过流程图中的步骤描述的特征可以应用于以下。方法的一个或多个描述的单独特征可以由单个步骤来完成。作为单个方法步骤描述的单独特征可以通过多于一个步骤来执行。所描述的单独特征的部分可以交叠。方法的特征的顺序也可以改变。在计算机实现的方法中,应理解,流程图示和/或框图的每个框以及流程图示和/或框图中的框的组合可以由计算机可读程序指令来实现。

[0056] 图1A是示出整体个治疗布置(100)的示例实施方式的示意图,在该整体个治疗布置中使用了禁食时间穿戴式递送装置(130)的所描述的胰岛素管理方法。用户(101)被示出为处于睡眠位置,其中持续葡萄糖监测器(CGM)(105)附接至他们的身体(102)。CGM(105)可以取得血糖测量结果并将测量结果发送至基站或移动计算装置(120)。用户(101)可以在日间期间,即在图1C的非禁食时段(162)期间使用例如智能笔的胰岛素笔(110)或其他MDI方法。用户(101)可以使用移动计算装置(120)来管理他们的胰岛素使用。移动计算装置(120)可以是与递送装置(130)协作的专用计算装置。替选地,移动计算装置(120)可以是多用途计算装置,例如智能电话。在一个实施方式中,由移动计算装置(120)提供的已知应用(121)可以接收来自CGM(105)的血糖测量结果,并且可以例如通过与胰岛素笔(110)交互来管理日间MDI治疗。

[0057] 所描述的布置提供了禁食时间穿戴式递送装置(130),该禁食时间穿戴式递送装置仅在禁食时间期间附接至用户的身体(102)。禁食时间通常是在夜间期间,但例如,如果

用户是轮班工作者,则其他时间可以是禁食时间。通常,禁食时间少于约12小时。禁食时间穿戴式递送装置(130)基于来自CGM(105)的定期血糖测量结果,以小校正剂量递送速效胰岛素。如下面的图1C所示,禁食时间穿戴式递送装置(130)仅在禁食时段(164)期间使用。禁食时间穿戴式递送装置(130)被配置成至少部分地基于来自CGM(105)的定期血糖测量结果,以小校正剂量(180a至180e)递送速效胰岛素。在一些实施方式中,CGM(105)可以并入到递送装置(130)中。在其他实施方式中,CGM(105)可以是由用户日夜穿戴的单独CGM。用于实现本文描述的胰岛素管理方法的胰岛递送系统可以包括胰岛素递送装置(130)的控制器,其与用于执行递送算法的任何其他计算装置(例如,移动计算装置(120)和/或云计算系统(140))相结合。

[0058] 在一些实施方式中,禁食时间穿戴式递送装置(130)可以作为套件提供。禁食时间穿戴式递送装置(130)可以具有耐用单元,容纳胰岛素的一次性分配单元被装配到该耐用单元中。递送装置(130)可以包括一次性部分,该一次性部分包括储存器,该储存器被配置成容纳胰岛素并且被配置成自动地向用户递送校正推注剂量。如下面进一步描述的,递送装置(130)可以具有用于填充和施加到用户的身体(102)的施加器(135)。耐用单元可以是能够用充电器(例如,充电站)(131)充电的,该充电器被设置用于在非禁食时间期间为耐用单元充电,以准备好再次使用。

[0059] 耐用单元包括控制器(132),用于根据本文描述的递送算法控制从递送装置(130)对胰岛素的递送。递送算法可以完全设置在控制器(132)上。控制器(132)可以以软件和/或硬件部件的形式来设置。在第一替选实施方式中,可以远程地提供向控制器(132)指示递送量的递送算法。可以远程地从云计算系统(140)或服务器、从用户的移动计算装置(120)上的计算机应用(122)或其他软件、或从另一形式的计算装置或系统提供递送算法。在第二替选实施方式中,递送算法可以通过由以下中的一个或多个执行的不同步骤或功能来分布:控制器(132)、云计算系统(140)、移动计算装置(120)上的软件以及另一形式的计算装置或系统。

[0060] 参照图1B,流程图(150)示出了胰岛素管理方法的示例实施方式。该方法在整个时间段内的非禁食时段期间,从非禁食胰岛素管理模式递送(151)胰岛素。非禁食胰岛素管理模式提供基础剂量的胰岛素和推注剂量的胰岛素。第一治疗,即非禁食胰岛素管理模式可以包括在糖尿病治疗中用作干预的任何模式、方法、装置过程、治疗等,包括但不限于胰岛素的泵递送(除禁食时段递送装置(130)之外)、MDI笔或胰岛素的注射器注射、吸入式胰岛素、口服胰岛素或在用户清醒时使用的任何形式的胰岛素管理。非禁食胰岛素管理模式还可以包括饮食和锻炼,在饮食和锻炼中,至少在一些时间内在没有药物干预的情况下管理胰岛素。在一些实施方式中,非禁食胰岛素管理模式还可以或替选地包括用于1型或2型糖尿病的任何口服药物,例如但不限于GLP-1和二甲双胍。

[0061] 该方法包括:在整个时间段内的禁食时段期间从禁食胰岛素递送装置递送(152)胰岛素。这可以被视为第一治疗的辅助治疗。禁食胰岛素递送装置是在禁食时段的持续时间内可附接至用户的身体的自动胰岛素递送装置,其响应于接收到的血糖测量结果递送校正推注剂量,并且避免施用任何背景基础剂量的胰岛素。在禁食时段期间(当用户通常处于睡眠时),不要求用户与递送装置(130)交互,以校正推注胰岛素。在一些实施方式中,预期的禁食时间段可以从用户入睡之前的多达约2小时到在醒来之后的约2小时。校正胰岛素剂

量是除了在非禁食时段期间由非禁食胰岛素管理模态提供的基础胰岛素和进餐推注胰岛素之外还要递送的胰岛素的量。校正推注的量可以在葡萄糖处于目标水平之上时确定,并且可以基于当前血糖与目标血糖之间的差值以及胰岛素敏感性因子和活性胰岛素的量(如果可用的话)。可以以每间隔最大速率来递送校正剂量,以提供逐渐的校正并避免低血糖风险。

[0062] 该方法可以使禁食时段中的校正推注剂量基于(153)用户的胰岛素敏感性因子(ISF)。ISF是个性化变量中的量化变量,并且是一个单位的胰岛素预期为用户降低多少血糖的量度。例如,如果1单位的胰岛素将使血糖下降25mg/dL,则胰岛素敏感性因子是1:25。ISF可以根据在禁食时段之前的限定时段中从非禁食胰岛素管理模态接收到的总每日基础剂量信息来得出。替选地,用户的ISF可以是已知的,例如通过对另一胰岛素治疗的使用。在另一选项中,可以在使用递送装置期间获知用户的ISF。ISF可以是对于用户在递送的持续时间内固定的单个ISF。在替选实施方式中,ISF曲线可以随着时间而变化,因为用户的ISF可以在一天中的不同时间内变化,例如,许多人在早上是更胰岛素抵抗的,这要求较强的校正因子。ISF曲线可以使用用于调整ISF的学习算法。这可以在递送会话期间或针对下一个递送会话进行调整。

[0063] 该方法可以包括:在从禁食胰岛素递送装置开始递送时,确定(154)假设活性胰岛素。假设活性胰岛素可以基于假设外部剂量,该假设外部剂量被计算为将用户的初始血糖值校正至目标血糖。在剂量计算中,假设或假定剂量可以应用作为假设活性胰岛素。替选地,如果例如通过使用另一胰岛素治疗,初始活性胰岛素是已知的,则这可以用作假设活性胰岛素。

[0064] 在禁食时段期间从禁食胰岛素递送装置递送(152)胰岛素可以包括:在每个血糖测量时间点处使用剂量计算器来确定何时需要胰岛素以使用户达到目标血糖。剂量计算器可以将血糖值与目标血糖进行比较,以获得由用户胰岛素敏感性因子调整的差值,其中,所得剂量量由确定的活性胰岛素来补偿。在禁食时段期间,一旦胰岛素被递送,则所确定的活性胰岛素是假设活性胰岛素和已知的从递送装置递送的胰岛素的组合。

[0065] 可以利用低通滤波器对所接收到的血糖测量结果进行平滑,以减少噪声和/或突然扰动对获得血糖值的影响。在接收到的血糖测量结果随时间呈下降趋势的情况下,可以将下降趋势向前推算并加至剂量计算器中使用的血糖值。禁食时段内的校正推注剂量可以限制于任何时间点处给出的限定的最大剂量,以使突然的校正最小化。可以并入零剂量的默认值。

[0066] 下面描述了计算一个或更多个校正剂量的方法的示例实施方式。可以在血糖在目标水平之上时以及可以基于当前血糖与目标血糖之间的差值以及胰岛素敏感性因子和活性胰岛素的量来确定校正推注的量。胰岛素校正剂量计算至少部分利用下面的式(1)来确定,并且在一些情况下,进一步将一个或更多个安全因子应用于其中利用的变量中的一个或更多个(如本公开内容中的任何地方所描述的),以有效地将用户的血糖朝向目标范围引导,并且然后在禁食时段期间将用户的血糖维持在目标处或目标附近。

[0067] (1) $\text{Dose_Calculation} = [(\text{Current_BG} - \text{Target_BG}) / \text{ISF}] - \text{IOB}$ 。

[0068] 如本公开内容中任何地方所描述的,Dose_Calculation是将用户的当前血糖水平降低至目标血糖水平所需的附加胰岛素的计算量。如本公开内容中任何地方所描述的,

Current_BG是用户的测量的血糖值,可以在应用于式(1)中之前对Current_BG进行评估。Target_BG是用户的血糖水平的目标。ISF(胰岛素敏感性因子)是用户特定的因子,指示预计一个单位的胰岛素会降低用户的血糖多少毫克每分升(mg/dl)。

[0069] 用于实现胰岛素管理方法的胰岛素递送系统被限定为包括胰岛素递送装置(130)的控制器以及用于执行递送算法的任何其他计算装置。在一些实施方式中,控制器可以执行递送算法的所有处理,并且在其他实施方式中,这可以分配给其他处理装置。胰岛素递送系统可以包括具有控制器的递送装置(130),该控制器用于控制在禁食时段期间响应于接收到的血糖测量结果以胰岛素呈多个校正推注剂量的形式从胰岛素递送装置对胰岛素的递送。校正推注剂量可以由确定的活性胰岛素来补偿,并且其中对于多个校正推注剂量中的至少第一校正推注剂量,所确定的活性胰岛素等于假设活性胰岛素。胰岛递送系统可以包括递送装置和/或执行递送算法处理中的一些的其他计算系统。例如,基于被计算为将用户的初始血糖值校正至目标血糖的假设外部剂量来确定假设活性胰岛素。

[0070] 图1C示出了整个时间段(160)的示例,在该整个时间段中,根据一些示例实施方式,可以以非交叠的方式使用胰岛素管理的多个不同模式。在一些情况下,整个时间段(160)可以在长度上是24小时,这对于大部分用户是通常的日常例程。然而,可以针对需要不同的、有时更不稳定的时间表(例如,由于轮班工作)的用户,调整整个时间段(160)。所描述的胰岛素管理基于:用户在整个时间段(160)的非禁食时段(162)期间从一个或多个非禁食胰岛素管理模态(例如,如图1A中示出或结合图1A描述的胰岛素笔(110))接收胰岛素,并且在整个时间段(160)的禁食时段(164)期间从不同的禁食胰岛素管理模态(例如,如图1A中示出或结合图1A描述的禁食时间穿戴式递送装置(130))接收胰岛素。

[0071] 如本文所述,非禁食胰岛素管理模态和禁食时段胰岛素管理模态旨在在非禁食模态和禁食模态不主动交叠的情况下辅助使用,例如,补充使用。例如,如将在下面描述的,基础胰岛素剂量例如(170a,170b)和进餐推注剂量(172a至172d)通常都不在禁食时段(164)期间从非禁食胰岛素管理模态给出,并且校正剂量(180a至180e)通常不在非禁食时段(162)期间从禁食胰岛素管理模态给出。因此,一旦非禁食时段(162)开始,就旨在不使用禁食时段胰岛素管理模态,并且一旦禁食时段(164)开始,就旨在不使用非禁食胰岛素管理模态。然而,在非禁食时段(162)期间施用的基础剂量(170a,170b)或进餐推注剂量(172a至172d)中的至少一部分可以在禁食时段(164)期间作为活性胰岛素在体内仍是活性的。例如,当进餐推注(172a至172d)不足以弥补由进餐引起的葡萄糖的升高,或者当另外在进餐或进餐推注之后葡萄糖仍然升高时,禁食时段(164)期间的校正剂量(180a至180e)是对非禁食时段(162)期间给出的进餐推注(172a至172d)的补充。这种不足可能是由于推注计算中的错误、报告的进餐信息中的错误、用于治疗计算的治疗参数中的错误、激素因素等造成的。

[0072] 非禁食时段(162)可以是用户在每日周期中清醒的时间;然而,非禁食时段(162)可以包括短时段的睡眠,例如日间小憩。禁食时段(164)可以是预期禁食的时间段。这可能在夜间或任何时间段,其中,在任何现有的基础治疗和进餐推注治疗的附加意义上仅需要校正推注,该校正推注在整个禁食时间段(164)内仍然可以“参与其中”。因此,禁食时段(164)可以是用户在每日周期中睡眠的时间。对于大部分用户而言,禁食时段(164)可以是6小时与12小时之间的夜间时段,并且通常少于22小时,此时用户通常在休息的位置中躺着

并且在该时间期间不进食。

[0073] 在图1C中,在非禁食时段(162)期间经由非禁食胰岛素管理模态施用基础剂量(170a和/或170b)和进餐推注剂量(172a至172d)。基础胰岛素是糖尿病人在非禁食时段(162)期间不进食时需要将血糖维持在所期望的范围内的背景胰岛素。虽然需求因人而异,但基础胰岛素通常占1型糖尿病患者的总胰岛素需求的约50%。基础剂量(170a,170b)可以包括慢效胰岛素。在每天施用一个基础剂量(170a)的情况下,剂量(170a)可以被配置成满足用户对胰岛素的24小时的基础需求,并且可以通过在非禁食时段(162)期间例如经由胰岛素笔(110)每日注射胰岛素给药来施用(例如参照图1A)。在每天施用两个基础剂量(170a,170b)的情况下,每个剂量(170a,170b)可以被配置成满足用户对胰岛素的12小时的基础需求,并且可以在非禁食时段(162)期间通过每日多次注射(MDI)模式来施用剂量(170a,170b)。

[0074] 相比之下,进餐推注剂量是补偿糖尿病患者因食用食物引起的血糖的预计升高所需的胰岛素的量,其中补偿目的是使血糖进入目标范围。通常,食用一定量碳水化合物的用户需要胰岛素以避免引起升高的葡萄糖。图1C示出了在非禁食时段(162)期间通过MDI模式施用的进餐推注剂量(172a至172d)。与基础剂量(170a,170b)相比,进餐推注剂量(172a至172d)可以包括速效胰岛素。虽然在非禁食时段(162)中示出了一定数量的餐时推注剂量,但它们仅是举例,并且根据在非禁食时段(162)期间所吃的进餐的数量所需,可设想任何数量的剂量。

[0075] 在整个时间段(160)内的禁食时段(164)期间,所描述的胰岛素管理方法在禁食时段(164)的持续时间内从可附接至用户的身体的禁食自动胰岛素递送(AID)装置递送胰岛素,例如,从第PCT/IB2021/060206号PCT专利申请中提供的仅夜间穿戴泵递送胰岛素,该PCT专利申请的内容通过引用并入本文中。如下面更详细地描述的,在图1A中示出了这样的装置(130)。由于在禁食时段(162)期间没有吃饭,装置(130)被配置成以校正推注剂量或微推注剂量(180a至180e)的形式递送速效胰岛素,以逐渐校正禁食时段(164)期间的高血糖测量结果,并且从而允许用户良好地睡眠并在目标葡萄糖范围内醒来而无需醒来以进行校正推注。虽然在禁食时段(164)中示出了一定数量的校正推注剂量,但它们仅是举例,并且根据禁食时段(164)期间所需,可设想任何数量的校正剂量。

[0076] 假设在非禁食时段(162)期间从非禁食胰岛素管理模态中取得基础剂量(170a,170b)。值得注意的是,禁食胰岛素递送装置(130)避免向用户施用背景和/或基础胰岛素。具体地,禁食胰岛素递送装置(130)不允许例如考虑用户的基础胰岛素需要而进行任何预设默认、基础或背景剂量的速效胰岛素递送。换言之,与常规CSII装置的操作相反,递送装置(130)不允许针对速效胰岛素或慢效胰岛素的基础胰岛素递送的预设基础速率或基础胰岛素递送的预设模式。递送装置(130)也不存储这样的针对速效或慢效的基础胰岛素递送的预设基础速率或预设模式。递送装置(130)不递送任何背景胰岛素。因此,基础、基线和/或背景胰岛素递送的背景、基线和/或基础速率被不可更改地固定在零处,因为胰岛素递送装置(130)可以具体被配置成不能进行这样的基础、基线和/或背景胰岛素递送。因此,禁食胰岛素递送装置(130)被设计成在用户在有限时间段内禁食时仅执行少量的校正推注,并且如本公开内容中任何地方所描述的,与CSII装置相比,在未首先运行基于真实和/或评估的实时(或基本上实时)血糖值的胰岛素校正剂量计算的情况下,禁食胰岛素递送装置

(130)不能递送任何胰岛素剂量。并且在一些实施方式中,禁食胰岛素递送装置(130)也未被配置用于任何进餐推注递送。该配置大大简化了对递送算法的要求,以使得禁食胰岛素递送装置(130)能够有效地将血糖维持在目标范围内,而不需要与基础速率、碳水化合物比率或胰岛素作用时间有关的信息。

[0077] 如下面将更详细地描述的,任务是确定校正剂量(180a至180e)的大小的递送算法采用各种安全因子来调整一个或更多个变量,并且确保在非禁食时段(162)期间不存在胰岛素的过度施用或伴随的对血糖的过度校正。此外,由于用户必须整合在禁食时段之外胰岛素施用的非禁食模式,因此本文公开的一个或更多个系统、装置和方法还可以提供将在禁食时段(164)之外使用的胰岛素施用的该补充方法与在禁食时段(164)期间使用的胰岛素施用的自动禁食胰岛素递送方法进行整合的功能。在一些实施方式中,如下面将更详细地描述的,为了帮助在非禁食时段(162)期间的胰岛素施用的该补充方法和在禁食时段(164)期间的自动校正性递送方法之间高效过渡,本文公开的一个或更多个系统、装置和方法还可以被配置成准确地检测启动活动(190)(图1C)和结束活动(192)(图1C)中的一个或二者,该启动活动指示在禁食时段(164)的开始时或在时间上接近禁食时段(164)的开始时启动从胰岛素递送装置(130)自动递送胰岛素的需要、期望或适当性,并且该结束活动指示在禁食时段(164)结束时或在时间上接近禁食时段(164)的结束时终止从胰岛素递送装置(130)自动递送胰岛素的需要、期望或适当性。

[0078] 参照图2A,流程图(200)示出了由诸如图1A的递送装置(130)的递送装置管理胰岛素的方法的示例实施方式。该方法可以由递送装置的控制器执行,或者利用相对于控制器远程地执行的一些步骤来执行。该方法可以由控制器与设置在用户的移动计算装置上的用户应用协作地执行。

[0079] 该方法可以包括:检测(201)与胰岛素递送装置的使用准备相关联的启动活动,该胰岛素递送装置呈在整个时间段内的禁食时段的持续时间内可附接至用户的身体的AID的形式。检测(201)与递送装置的使用准备相关联的启动活动可以包括在准备好递送胰岛素之前对准备递送装置进行的各种不同形式的检测。这样的启动活动可以是指示启动从胰岛素递送装置(130)自动递送胰岛素的需要、期望或适当性的任何活动。可以在没有来自用户的明确指示的情况下启动自动递送。例如,在一些实施方式中,这样的启动活动可以为不是自动递送的直接动作(例如按下电源按钮),而是通常发生或预期将通常在禁食时段开始之前或基本上发生在禁食时段开始时的活动的任何活动。以这种方式,这样的启动活动具有除了启动从胰岛素递送装置(130)自动递送胰岛素之外的主要功能,使得这些启动活动用于它们的主要功能,并且此外,同时被重用于有效且准确地指示启动自动递送胰岛素的需要、期望或适当性,这是因为启动活动也是其发生与禁食时段的开始具有显著较高相关性的活动。这通过提供允许在两种不同的糖尿病管理模式之间容易地过渡的简化的系统,至少解决了短暂使用的过渡复杂性的问题。

[0080] 例如,如下面将更详细地描述的,启动活动可以包括但不限于由用户执行的与递送装置有关的物理活动、递送装置的物理改变、用户的满足预定标准的活动水平以及/或者一天中的预设时间发生。如本公开内容中的任何地方所描述的,通过如本文所述的一个或更多个装置和/或装置部件执行这样的启动活动和/或对这样的启动活动的检测的用户可以与禁食时段相比在非禁食时段期间使用不同的模式管理胰岛素递送的一个或更多个过

程中起作用。

[0081] 递送装置 (130) 可以检测其自身的激活,例如但不限于用户开始穿戴装置 (130) 时进行检测。备选地,在一个或更多个步骤和/或计算过程由另一装置(例如,移动装置 (120) 或远程云装置 (140)) 远程执行的情况下,这样的方法可以包括由另一装置检测或接收递送装置 (130) 的这样的激活的通知。在一个示例中,检测 (201) 启动活动可以是对第一血糖测量结果的接收。例如,在一些实施方式中,图4的递送装置 (401) 的激活部件 (446) 可以被配置成执行这样的检测。

[0082] 检测 (201) 可以包括:检测由用户执行的与递送装置有关的一个或更多个物理活动。物理活动可以包括以下中的一个或更多个:从充电器移除递送装置的控制器、将分配单元附接至控制器或安装预填充胰岛素盒、对用户身体施加、从控制器移除施加器、完成手动启动序列或对控制器的声音或语音命令。检测 (201) 也可以在一天的预设时间处,或者可以由用户的活动水平触发,该活动水平由递送装置或另一监测器(例如检测休息时段的健身监测器)检测。

[0083] 检测 (201) 可以包括:检测递送装置的物理改变。物理改变可以包括:检测由于控制器中的加速度计引起的控制器的移动、控制器与提供用户应用的用户计算装置(例如,智能电话)的接近或配对、检测智能笔在填充分配单元时的接近、检测分配单元或盒与控制器的连接、由控制器检测胰岛素储存器的填充水平、检测施加器从控制器的移除、检测控制器从基部的移除、检测分配单元中的柱塞的移动、检测递送装置的自动启动。检测启动活动的这些示例中的任何一个可以用作将用户的一个或更多个物理活动和/或递送装置的物理改变变换成一个或更多个电部件的物理配置和/或一个或更多个电信号的功能,所述一个或更多个电信号和/或物理配置指示用于启动从胰岛素递送装置自动递送胰岛素的需要、期望或适当性。

[0084] 通过示例而非限制的方式,从充电器 (131) 移除递送装置 (130) 的主要功能是停止对递送装置 (130) 的充电而不是发起禁食时段。然而,由于装置 (130) 由用户在禁食时段期间穿戴,因此充电的停止、从充电器 (131) 移除以及/或者在这样的动作期间检测到装置 (130) 的物理加速度与禁食时段的开始具有显著较高的相关性,并且因此,可以重用于与其主要目的不同的目的,并且指示发起禁食时段。

[0085] 类似地,胰岛素笔 (110) 或移动装置 (120) 进入装置 (130) 的预定距离(例如,接近度)的主要功能是物理地移动胰岛素笔 (110) 或移动装置 (120) 而不是发起禁食时段。然而,由于胰岛素笔 (110) 和/或移动装置 (120) 可以在非禁食时段期间被使用或者在禁食时段前夕填充装置 (130) 的胰岛素储存器,这样的动作与禁食时段的开始具有显著较高的相关性,因此可以重用于与其主要目的不同的目的,并且指示启动禁食时段。

[0086] 类似地,将胰岛素储存器或预填充胰岛素盒插入装置 (130) 中的主要功能是将胰岛素储存器或胰岛素盒耦合至装置 (130) 而不是启动禁食时段。然而,胰岛素储存器和/或胰岛素盒必须插入装置 (130) 中以能够在禁食时段期间使用,这样的动作与禁食时段的开始具有显著较高的相关性,并且因此可以重用于与其主要目的不同的目的,并且指示启动禁食时段。

[0087] 类似地,活动水平降到指示休息的水平的主要功能是用户休息而不是启动禁食时段。然而,由于禁食时段是预期用户睡眠的时间范围,因此用户的活动水平降到休息速率或

接近休息速率的发生与禁食时段的开始具有显著较高的相关性,并且因此可以被重用于与其主要目的不同的目的并且指示启动禁食时段。启动活动的几个附加示例各自具有除了启动从胰岛素递送装置(130)自动递送胰岛素之外的主要功能,使得这些启动活动被用于其主要功能,并且此外,同时被重用于有效且准确地指示发起自动递送胰岛素的需要、期望或适当性,这是因为启动活动也是其发生与禁食时段的开始具有显著较高相关性的活动。

[0088] 在一些实施方式中,发起胰岛素递送需要两个或更多个启动活动的组合。在一些实施方式中,响应于一个或多个启动活动,请求或要求确认(在用户界面等上)。在一些实施方式中,胰岛素递送的发起是对遵循预定标准的一系列启动活动的响应。

[0089] 在一些实施方式中,这样的启动活动可以包括到达一天中的预设时间和/或用户的活动水平指示休息时段。对这样的启动活动的检测可以包括在准备好递送胰岛素之前准备递送装置的各种不同形式的检测,例如检测由用户执行的与递送装置有关的一个或多个物理活动,以及/或者检测递送装置的物理变化。

[0090] 该方法可以发起(202)从递送装置自动递送胰岛素。发起(202)可以响应于启动活动的检测,并且可以在距启动活动的预定义时间间隔之后进行。响应于检测到的活动而发起(202)自动胰岛素递送可以包括:使递送装置准备就绪以准备递送胰岛素。该方法可以响应于接收到的血糖测量结果,以校正推注剂量的形式递送(203)胰岛素,同时避免施用任何背景基础剂量的胰岛素。递送装置可以避免以预设或默认速率或以预设或默认模式施用基础胰岛素。递送装置(203)可以包括基于假设活性胰岛素的校正推注剂量,该假设活性胰岛素基于被计算为将用户的初始血糖测量结果校正至目标血糖的初始假定校正推注剂量。递送(203)可以基于用户的胰岛素敏感性因子,该胰岛素敏感性因子基于在使用递送装置之前递送的总每日基础剂量。递送(203)可以根据从接收到的血糖测量结果测量的胰岛素差额来确定。可以在没有已知的碳水化合物因子或碳水化合物比率、没有进餐信息以及没有确定胰岛素作用时间的情况下确定要递送的量。血糖目标范围可以是固定的。对于不需要对胰岛素进行校正的一些禁食时段,该递送可以是零。

[0091] 该方法可以包括:检测(204)与结束对胰岛素递送装置的使用相关联的结束活动。结束活动可以包括:检测到可穿戴胰岛素储存器从身体的移除、完成小于限定时间段的预定时间段(例如,24小时、12小时、10小时、8小时或6小时)、或将递送装置的耐用部分返回至充电端口。

[0092] 例如,递送装置(130)和/或移动装置(120)可以被配置成检测这样的结束活动,该结束活动可以是指示终止从胰岛素递送装置(130)对胰岛素的自动递送的需要、期望或适当性的任何活动。例如,在一些实施方式中,这样的结束活动可以为不是停止自动递送的直接动作(例如按下电源按钮以关闭递送装置(130)),而是通常发生或预期通常基本上发生在禁食时段结束时的活动的任何活动。以这种方式,这样的结束活动具有除了发起停止从胰岛素递送装置(130)自动递送胰岛素之外的主要功能,使得这些结束活动用于它们的主要功能,并且此外,同时被重用于有效且准确地指示终止自动递送胰岛素的需要、期望或适当性,这是因为结束活动也是其发生与禁食时段的结束具有显著较高相关性的活动。这通过提供允许在两种不同的糖尿病管理模式之间容易地过渡的简化的系统,至少解决了短暂使用的过渡复杂性的问题。

[0093] 这样的结束活动可以包括:检测到可穿戴胰岛素储存器从装置(130)的移除、检测

到装置 (130) 从身体的移除、完成小于限定时间段的预定时间段 (例如, 24 小时、12 小时、10 小时、8 小时或 6 小时)、或将递送装置 (130) 的耐用部分返回至充电器 (131)。

[0094] 通过示例而非限制的方式, 移除递送装置 (130) 的胰岛素储存器的主要功能是将胰岛素储存器从递送装置 (130) 断开, 例如, 以填充储存器, 而不是终止禁食时段。然而, 由于胰岛素储存器必须适当地设置在递送装置 (130) 内以用于适当的功能, 因此胰岛素储存器的移除与禁食时段的结束具有显著较高的相关性, 并且因此, 可以被重用于与其主要目的不同的目的并且指示禁食时段的终止。

[0095] 类似地, 将装置 (130) 重新连接至充电器 (131) 的主要功能是为递送装置 (130) 充电而不是终止禁食时段。然而, 由于装置 (130) 由用户在禁食时段期间穿戴, 因此将其重新连接至充电器 (131) 与禁食时段的结束具有显著较高的相关性, 并且因此, 可以被重用于与其主要目的不同的目的, 并且指示期望终止禁食时段。

[0096] 类似地, 将递送装置 (130) 从用户的身体上移除的主要功能是将装置 (130) 从用户的身体分离而不是终止禁食时段。然而, 由于递送装置 (130) 必须由用户适当地穿戴以用于适当的功能, 因此从用户身上移除递送装置 (130) 与禁食时段的结束具有显著较高的相关性, 并且因此, 可以被重用于与其主要目的不同的目的并且指示禁食时段的终止。

[0097] 类似地, 活动水平显著上升到休息水平之上的主要功能是用户在活动而不是终止禁食时段。然而, 由于禁食时段是预期用户睡眠的时间范围, 因此用户的活动水平显著上升到休息水平之上的发生与禁食时段的结束具有显著较高的相关性, 并且因此, 可以被重用于与其主要目的不同的目的并且指示终止禁食时段。

[0098] 在一些实施方式中, 发起胰岛素递送需要两个或更多个结束活动的组合。在一些实施方式中, 响应于一个或多个结束活动, 请求或要求确认 (在用户界面等上)。在一些实施方式中, 胰岛素递送的发起是对遵循预定标准的一系列结束活动的响应。

[0099] 检测结束活动的任何示例可以用作将用户的一个或更多个物理活动和/或递送装置的物理改变变换成一个或更多个电部件的物理配置和/或一个或更多个电信号的功能, 所述一个或更多个电信号和/或物理配置指示用于发起禁食结束过程以及/或者对用户的断开对胰岛素递送装置 (130) 使用的需要、期望或适当性。如本公开内容中的任何地方所描述的, 通过如本文所述的一个或更多个装置和/或装置部件执行这样的结束活动和/或对这样的结束活动的检测的使用可以相比于禁食时段在非禁食时段期间使用不同的模态管理胰岛素递送的一个或更多个过程中起作用。

[0100] 在一个实施方式中, 该方法可以协调 (205) 针对用户的禁食结束过程。禁食结束过程可以包括: 在会话结束时, 递送禁食结束推注的至少一部分。例如, 这可以是进餐推注。作为示例, 存在用户在葡萄糖升高的情况下醒来的时间, 因为假设用户可能仍睡眠许多更多小时, 递送是保守的。在这种情况下, 可能需要禁食结束推注, 其不一定与进餐相关联。用户可以以最终校正推注的形式提示禁食结束推注。这可以仅是使用递送装置中的剩余胰岛素进行的所需禁食结束推注的一部分。最后的禁食结束校正推注可以是在禁食时段结束时或接近禁食时段的结束时施用的混合的校正推注和进餐推注, 以校正清醒升高的葡萄糖, 并且进一步地, 预期在禁食时段结束之后的后续的非禁食时段期间食用膳食。递送算法可以具有许多保障措施, 以避免在禁食时段期间过度校正; 因此, 一旦用户清醒, 则可能需要完全的校正剂量。

[0101] 参照图1C,由于整个时段(160)是重复时段(例如,在一些情况下是24小时时段),因此禁食结束过程的协调,或者如果不包括该禁食结束过程的协调,则结束活动的检测(204)可以前进回到在紧跟在禁食时段(164)之后的下一个整体时段(160)的非禁食时段(162)发起时检测(201)启动活动的步骤。此外,整个时段(160)的重复性质需要从非禁食时段(162)及其相关联的胰岛素施用模式(例如,MDI)过渡到禁食时段(164)及其自动施用校正剂量(180a至180e),以及在禁食时段(164)结束时又过渡回到下一个非禁食时段(162)及其相关联的胰岛素施用模式。因此,被配置成用于整合在禁食时段(164)之外胰岛素施用的补充方法的一些方法、装置和系统可以包括在禁食时段(164)期间由递送装置(130)提供的一个或多个校正剂量(180a至180e)与在非禁食时段(162)期间经由非禁食模态(例如,图1A的胰岛素笔(110))提供的一个或多个基础剂量(170a,170b)或进餐剂量(172a至172d)的协调。

[0102] 参照图2B,流程图(220)示出了控制从禁食时间穿戴式递送装置(例如,图1A的递送装置(130))递送胰岛素的方法的示例实施方式。该方法在禁食时段期间从旨在仅在禁食时段内穿戴的递送装置递送胰岛素,并且其中递送装置不给出基础剂量。该方法可以用于在禁食时段(164)期间从旨在仅在禁食时段(164)期间利用的递送装置(130)递送胰岛素。递送装置(130)不给出胰岛素的基础剂量。这样的方法可以解决在没有任何用户交互或输入的情况下,以及在对从非禁食递送模态实际施用于用户的胰岛素量没有任何预先或直接获知的情况下,从这样的非禁食递送模态计算活性胰岛素的问题。这样的方法可以在诸如图1A中所示的递送装置(130)的控制器(132)的控制器处和/或由该控制器执行,在图4和/或8中所示的递送装置(401)或移动计算装置(402)处和/或由递送装置(401)或移动计算装置(402)执行,以及/或者远程地在服务器、计算装置(例如图9中所示的计算装置(900))等处和/或由服务器、计算装置等执行,然后将指令发送至控制器。在一些实施方式中,某些步骤可以由递送装置的上述这样的控制器执行,并且/或者步骤中的一些步骤相对于控制器远程地执行。因此,在一些实施方式中,这样的方法可以与这样的上述控制器以及在用户的移动计算装置(例如,移动计算装置(401))上提供的用户应用协作地执行。

[0103] 该方法可以包括初始化阶段(221),在该初始化阶段中为递送算法设置各种参数和安全因子。初始化阶段(221)的步骤中的一些步骤可以在递送阶段期间更新。在初始化阶段(221)中,该方法可以接收或确定(222)初始用户胰岛素敏感性因子(ISF)。ISF是预期一个单位的胰岛素会降低用户的血糖多少的用户特定的因子。在一些实施方式中,可以从用户(即,患者)、从医生或从连接的装置(例如,用户应用或另一胰岛素治疗装置,如图1A的智能胰岛素笔(110))接收该初始ISF。在针对重复禁食时间段内使用禁食时间递送剂量期间,可以随时学习和完善用户ISF。在一些实施方式中,这可以是该方法所需的仅用户输入,而不是定期血糖测量结果。这大大简化了用户与本公开内容的装置和系统的交互。在一些实施方式中,图4的递送装置(401)的ISF接收部件(431)可以被配置成执行初始化阶段(221)的功能。

[0104] 初始用户ISF可以基于接收到的总每日基础剂量(TDBD)信息。可以由用户或医生经由用户应用或智能胰岛素笔来提供TDBD信息。TDBD或每日基础量是24小时时段内摄入的基础胰岛素的量,并且对于用户而言其通常是每天恒定的。例如,可以通过24小时时段中从胰岛素笔注射的基础胰岛素量来确定用户的TDBD。在这样的实施方式中,接收ISF可以包

括:接收TDBD(例如,图1C中的MDI(170a,170b)之和);以及根据接收的TDBD来估计ISF。例如,如下面的公式(2)至(4)所阐述的,TDBD、总每日剂量(TDD)和ISF之间存在很强的关系:

[0105] (2) $ISF = 800 / TDBD$ 。

[0106] (3) $TDBD = 0.47 \times TDD$ 。

[0107] (4) $ISF = 1700 / TDD$ 。

[0108] 在一些实施方式中,可以至少部分地基于用户的体重来确定ISF。在一些实施方式中,可以在使用递送装置(130)期间学习用户的ISF。在一些实施方式中,ISF曲线可以随着时间而变化,因为用户的ISF可以在一天中的不同时间内变化,例如,许多人在早上是更胰岛素抵抗的,这要求较强的校正因子。ISF曲线可以使用学习算法,该学习算法被配置成在递送会话期间或预先对于下一次递送会话设置和/或调整ISF。

[0109] 递送算法的方法确定使用户逐渐达到目标血糖所需的胰岛素。递送算法基于通过将评估的血糖测量结果与目标血糖进行比较(其中差值由用户ISF来调整)来计算胰岛素的校正剂量。所得的校正量可以由确定的活性胰岛素进行补偿。补偿可以将所得剂量减去所确定的活性胰岛素。目标血糖可以是所有用户或不同类别的用户的设定量,并且可以是时变的,以在禁食时段期间随时间下降。目标血糖随时间下降的速率可以假设:血糖水平通过在禁食时段之前施用的现有外部施用的胰岛素而降低。

[0110] 该方法可以接收(223)第一血糖测量结果。例如,可以定期地从血糖监测器(如图1A中的CGM(105))接收血糖测量结果。在一些实施方式中,图4的递送装置(401)的BG接收部件(451)可以被配置成执行框(223)的功能。如下面将更详细地描述的,可以利用在禁食时段(164)开始时或在时间上足够接近禁食时段(164)开始时的初始血糖测量结果或一组初始血糖测量结果,以确定假设IOB,并且在一些情况下,在随后的步骤中确定用于确定校正剂量的变量的一个或更多个安全因子。

[0111] 可以设置(224)目标血糖和一个或更多个安全因子。可以通过目标安全因子来调整目标血糖,以偏向目标安全因子。例如,可以设置目标血糖,并且然后通过应用安全因子来调整目标血糖、ISF和IOB中的任何一个或更多个,从而最终操纵或偏置胰岛素剂量,或这样的剂量的计算,以防止过量递送和低血糖的诱发。也可以通过整体安全因子来调整计算的校正剂量。这些安全因子中的一个或更多个可以基于禁食时段开始时接收到(223)的初始血糖测量结果或初始血糖测量结果组。安全因子中的一个或更多个可以基于评估的血糖测量结果与目标血糖之间的差值。安全因子可以是百分比调整,例如从基线值的5%、10%、15%或20%。

[0112] 例如,在一些实施方式中,在禁食时段(164)开始时,目标血糖可以被设置为针对所有用户的预定或恒定值,或者被设置在针对多个类别的用户中的每一个的多个恒定值中的相应一个处。在一些实施方式中,至少部分地基于接收到(223)的第一血糖测量结果来设置目标血糖,例如,对于较高的第一血糖测量结果,初始地将目标血糖设置或调整为较高,而对于相对较低的第一血糖测量结果,初始地将目标血糖设置为相对较低。在一些实施方式中,固定或恒定值的葡萄糖目标意味着该方法不允许用户手动输入或修改葡萄糖目标值。在一些实施方式中,目标血糖水平可以在如此处的初始值处开始,并且在禁食时段(164)内进行调整(如下面将更详细地描述的)。

[0113] 如下文将更详细地描述的,安全因子也可以以滤波和/或如本公开内容中任何地

方所描述的任何其他对实际血糖测量结果修改的形式应用于实际血糖测量结果。然而,这样的调整主要在评估 (229) 血糖测量结果时讨论。类似地,将任何安全因子应用于计算出的所得校正剂量可以通过基于最大递送速率限制校正剂量来应用。

[0114] 该方法的初始化阶段 (221) 可以包括确定 (225) 活性胰岛素 (IOB), 即, 用户体内仍有多少胰岛素是活性的。这可以基于被计算为将用户的初始血糖值校正为目标血糖的假设外部剂量, 这将在下文关于图2C进一步描述。IOB可以包括假设的活性胰岛素, 假设在使用递送装置(称为“外部胰岛素”)之前通过非禁食胰岛素治疗提供该假设的活性胰岛素。最初假设IOB是足够的, 并且在禁食时段期间随时间推移而减少。随时间推移而降低的速率可以基于以下假设: 基于已知的胰岛素在体内作用的持续时间或衰减速率, 血糖水平受到在禁食时段之前施用的现有外部施用胰岛素的影响。当与评估的血糖测量结果相比时, 假设的活性胰岛素可以在递送阶段随时间推移而调整。在递送阶段期间, 所确定的IOB还可以包括已知的递送的装置胰岛素, 其是如根据来自递送装置的递送的校正剂量获知的。术语“外部胰岛素”是指由所描述的禁食递送装置以外的装置递送的胰岛素。术语“装置胰岛素”是指由禁食递送装置递送的胰岛素。这是要由可穿戴胰岛素递送装置递送的胰岛素, 所述可穿戴胰岛素递送装置用于向禁食时间段内的用户递送校正剂量的胰岛素。

[0115] 假设的外部IOB基于校正用户的高血糖症所需的假定或假设的外部胰岛素的量, 其基于根据等式 (6) 将当前BG (或当前评估出的BG) 与目标BG的比较, 等式 (6) 如从下面的等式 (5) 得出:

[0116] (5) $[(\text{Current_BG} - \text{Target_BG}) / \text{ISF}] - \text{IOB} = 0$ 。

[0117] (6) $\text{Assumed IOB} = [(\text{Current_BG} - \text{Target_BG}) / \text{ISF}]$ 。

[0118] 假设的外部IOB可以根据当前血糖 (或如本公开内容中任何地方所描述的当前评估的血糖) 与目标血糖之间的差值来计算, 通过ISF缩放, ISF如在框 (222) 处被设置和/或如在框 (224) 处别调整, 而不是从已知的外部胰岛素得出。在一些实施方式中, 假设IOB所基于的第一血糖值可以在一组第一血糖测量结果上取平均, 以滤波瞬时和/或急性变化。在一些实施方式中, 可以滤波这样的一组第一血糖测量结果以排除异常值和/或排除这样的异常值被用于这样的滚动平均值。如上所述, 考虑假设的初始IOB充足性意味着控制器不需要接受或使用来自用户的已知的外部IOB量信息。因此, 可以在没有任何外部IOB输入或知识的情况下完成校正剂量计算。至少在初始阶段的假设的IOB不包括来自任何先前剂量的胰岛素输入。根据上面的等式 (5) 确定的初始假设的IOB对用户来说也更简单, 并能减少用户错误。

[0119] 此外, 假设的IOB还可以用作安全因子, 因为等式 (5) 中的IOB最初被假设或设置为等于假设的IOB。以这种方式, 当这样的安全因子被体现为随时间推移而衰减的假设的外部IOB时, 任何向前超过0的剂量计算 (或递送装置 (130) 被配置成递送的最小阈值, 例如0.1个单位胰岛素) 表示非预期的BG或不完整的外部IOB, 这可以通过递送差值 (例如, 0.1个单位胰岛素) 来安全地补偿。

[0120] 校正推注剂量由所确定的活性胰岛素补偿, 并且对于多个校正推注剂量中的至少第一校正推注剂量, 所确定的活性胰岛素等于假设的活性胰岛素。初始化阶段 (221) 中的方法可以递送 (226) 第一剂量, 该第一剂量基于对假设的IOB充足性的假设可能为零个单位。例如, 如上所述, 假设的IOB最初是基于对初始IOB充足性的假设而确定的。因此, 在初始化

阶段期间和/或初始化阶段结束时,第一校正剂量将不包括任何胰岛素递送。

[0121] 该方法可以包括递送阶段(227),在该阶段中定期接收血糖测量结果(228)。例如,可以从血糖监测器(例如,图1A中的CGM(105))接收血糖测量结果。在一些实施方式中,图4的递送装置(401)的BG量接收部件(451)可以配置为执行评估。在其他实施方式中,CGM(105)可以执行评估的功能中的至少一些。

[0122] 通过利用经处理、评估和/或滤波的用户实际血糖水平的代理,可以更好地实现防止过度递送胰岛素或防止计算出过度递送胰岛素,所述代理更准确地表示用户实际血糖水平的长期趋势,同时还减弱、消除或以其他方式滤波掉短期噪声和/或异常。因此,可以使用各种不同的方法来评估定期接收到的血糖测量结果(或其子集)(229)。例如,如下文或本公开内容中的任何地方所描述的,可以处理和/或滤波定期接收到的血糖测量结果,以获得用户实际血糖水平的代理,所述代理更准确地表示用户实际血糖水平的长期趋势,同时还减弱、消除或以其他方式滤波掉短期噪声和/或异常。

[0123] 在一些实施方式中,可以通过利用低通滤波器来平滑接收到的血糖测量结果来评估血糖测量结果(229),以减少噪声和/或突然扰动的影响。例如,一个或多个接收到的血糖测量结果可以各自由预定数目的先前血糖测量结果与接收的血糖测量结果的滚动平均值替代。

[0124] 可以通过对增大的血糖值进行滤波而不对降低的血糖值进行滤波来评估血糖测量结果(229)。例如,当真实血糖值小于血糖值的滚动平均值时,可以使用真实血糖值。可以至少部分地通过保留小于预定数目的先前接收到的血糖测量结果的滚动平均值的接收的血糖测量结果并且否则保留所接收到的血糖测量结果的滚动平均值来评估血糖测量结果。例如,如果真实CGM值小于真实CGM值与预定数目的先前CGM值的滚动平均值,则可以使用真实CGM值,因此立即考虑降低BG值,但是在GM值大于滚动平均值的情况下可以使用滚动平均值,以避免基于局部血糖峰值来确定胰岛素剂量。峰值滤波通过为增大的血糖值提供比降低的血糖值额外的滤波/平滑,来为用于制定决策的CGM值提供双面安全性。如下面将描述的,这样的双面安全性在确定或调整IOB时也有用,因为如果实际IOB低于估计的IBO,则递送胰岛素是安全的;但是,如果实际IOB高于估计的IBO,则将不会递送胰岛素。

[0125] 在一些实施方式中,还可以至少部分地通过将接收到的血糖测量结果的下降趋势向前推测并将该下降趋势加至在剂量计算中使用的血糖测量结果值来评估血糖测量结果(229)。这可以针对禁食时段中数小时时段内(例如,这可能高达禁食时段的一半)的长期下降趋势进行调整。对血糖测量结果的评估还可以校正基础漂移。例如,当真实BG值随时间(例如,6小时)推移而呈下降趋势时,可以基于且反映下降趋势的向前推测而向下调整真实血糖值,有效地减少BG已经向下漂移的胰岛素剂量,防止不适当的胰岛素过量递送,从而防止诱发低血糖症。这可以提供对由错误滴定的基础胰岛素剂量、进餐推注剂量、以及/或者其他生理因素所引起的基础漂移的校正,因为其可以补偿(回撤)胰岛素效应以考虑趋势调整。然而,在一些方法中,调整禁食时段(164)期间的长期漂移可能需要确定要补偿的漂移的适当斜率。可以确定该斜率的一种方法是通过以下操作进行的:对来自期望漂移斜率的时间范围的真实或评估的血糖测量结果中的全部或子集进行最小均方拟合的线性回归分析。结合图3A至图3D描述了评估接收到的血糖测量结果的若干额外方法。

[0126] 可以调整(230)IOB、目标血糖、以及/或者上面提及的安全因子中的一个或更多

个。例如,假设的IOB基于从递送装置的初始化开始经过的时间和胰岛素作用的持续时间(DIA)而变化,使得假设的IOB通常应当会在禁食时段(164)内降低。在一些实施方式中,图4的递送装置(401)的校正剂量计算部件(453)可以被配置成执行框(230)的功能。

[0127] 操作假设是:假设的IOB足以使初始血糖测量结果随时间推移而回落到血糖目标。因此,在一些实施方式中,如果在禁食时段(164)开始之后预定的时间间隔内接收到的血糖测量结果(或其评估的代理)从初始化阶段(最初设置假设的IOB时)期间的水平上升而不是降低,则假设的IOB可以基于上升的血糖测量结果和/或其评估的代理来重新计算和/或向上调整。在初始化阶段期间接收到的初始血糖测量结果未充分表示可能已经在之前的非禁食时段利用非禁食模态注射了胰岛素下的血糖的实际上升轨迹的情况下,这样的对假设的IOB的向上调整或重新计算有效地减少了预期性胰岛素剂量。在一些实施方式中,图4的递送装置(401)的IOB确定部件(443)和/或假设IOB部件(444)可以被配置成执行框(230)的一个或更多个功能。

[0128] 在一些实施方式中,目标血糖水平可以调整(230)为随时间推移(至少部分地基于从递送装置的初始化开始经过的时间)而变化。因此,目标血糖水平可以在禁食时段(164)期间随时间推移而降低(例如,参见图1C)。在一些实施方式中,目标血糖降低的速率可以至少部分地基于以下假设和预期:血糖水平当前正在通过剩余的假设IOB而降低。

[0129] 该方法可以通过将评估的血糖测量结果与目标血糖进行比较来计算(231)校正剂量,其中差值由用户ISF调整,并且所得剂量由确定的活性胰岛素补偿。该方法可以使用在给定时间段内递送最大量胰岛素的最大递送速率来限制校正剂量或者将校正剂量划分(232)为部分。给定时间段可以是接收血糖测量结果的间隔。在一些实施方式中,图4的递送装置(401)的校正剂量限制部件(454)可以被配置成执行框(232)的功能。例如,可以将校正剂量划分为部分(180a至180e),这些部分包括上至在给定时间段内要递送的最大量的胰岛素。然后,该方法可以递送(233)校正剂量的至少一部分,例如划分的部分。在一些实施方式中,图4的递送装置(401)的剂量递送机构(431)可以被配置成执行框(233)的功能。例如,参照图1C,校正剂量(180a)可以通过递送装置(130)递送给用户。如果校正剂量大于每个递送时段的最大值,则校正剂量(180a)可以只包括计算出的校正剂量的一部分,该部分等于每个递送时段的最大值。

[0130] 该方法可以在递送阶段(227)期间连续迭代(234),以适应定期接收到的血糖测量结果。在一个实施方式中,可以将校正剂量划分成若干较小部分以满足递送的最大值,并且可以给定较小部分中的一个。当接收到下一个接收的血糖测量结果时,该方法可以确定是否递送下一个划分部分或是否基于更新后的计算来调整剂量。

[0131] 该方法可以包括结束过程(235),以适应如上所述的禁食结束推注。作为用例的示例而非限制,用户醒来时可能具有升高的血糖,这是因为校正剂量的递送是保守的,在假设用户还将多睡几个小时的情况下操作,在这种情况下,可以施用与进餐无关联的最终禁食结束校正推注(或这样的校正剂量的包括递送装置中剩余胰岛素的部分)。作为另一替选用例的示例,例如如结合图5A至图5C更详细地描述的,这样的最终禁食结束校正推注可以是在禁食时段(164)结束或接近结束时施用的混合校正和进餐推注,以实现以下两者:校正醒来时升高的血糖,以及进一步预期在禁食时段(164)结束之后的后续非禁食时段(162)期间用餐。

[0132] 参见图2C,流程图(240)示出了对从例如禁食时间穿戴式递送装置(诸如图1A的递送装置(130))递送胰岛素进行控制的方法的另一示例实施方式。在递送装置的初始设置期间,可以从用户接收(241)总每日基础剂量信息,该总每日基础剂量信息可以用于估计(242)该用户的ISF。目标血糖(BG)和胰岛素作用时间值对于所有用户可以是固定的(243)。当用户开始穿戴装置时,递送装置可以检测(244)激活。递送装置可以定期(通常在5分钟时间点处)接受(245)CGM BG数据。

[0133] 在开始穿戴时,当接收到第一血糖值时,剂量计算器可以计算(246)将用户校正至目标所需的剂量,并且可以立即将该假设剂量加至IOB作为假设的IOB。假设的IOB可以通过熟悉本领域的技术人员已知的常用方法来计算。该假设剂量是在激活递送装置之前可能已经施用的外部胰岛素的假设值。假设IOB所基于的第一血糖值可以在一组第一血糖测量结果上取平均和/或被滤波,以防止使用异常值。

[0134] 可以从CGM接收(247)可能已经处理或评估的下一个BG值,并且可以使用低通滤波器对其进行平滑,以减少噪声和突发扰动的影响。当BG值随时间推移呈下降趋势时,可以向前推测该下降趋势(248)并将其加至在剂量计算器中使用的实际BG中,在BG向下漂移的情况下有效减少胰岛素剂量。

[0135] 可以在每个CGM时间点处运行剂量计算器(249),以确定是否需要胰岛素来使用户达到目标。基础计算器使用等式(1):

[0136] (1) $\text{Dose_Calculation} = [(\text{Current_BG} - \text{Target_BG}) / \text{ISF}] - \text{IOB}$ 。

[0137] 如果结果为正数,则递送装置可以递送对应大小的剂量,但是具有以下限制。在任何时间点处给定的最大剂量可以被限制(250)为小量(例如0.5个单位),以进一步最小化突然的校正。剂量可能受硬件分辨率和最小剂量增量(例如0.1个单位)的限制。

[0138] 可以确定(251)是否接收到下一个BG值,如果是,则该方法可以循环以重复滤波(247)、趋势评估(248)、以及剂量计算(249)和递送(250)。当确定(251)没有下一个BG值时,该方法可以结束(252)。

[0139] 示例校正剂量计算方法

[0140] 描述了一种计算校正剂量的方法的示例实施方式。该方法使用等式(1):

[0141] (1) $\text{Dose_Calculation} = [(\text{Current_BG} - \text{Target_BG}) / \text{ISF}] - \text{IOB}$ 。

[0142] Current_BG是测量血糖值,其可以在应用于等式中之前被评估,例如,以滤波即时读数或调整长期趋势。Target_BG是用户的目标血糖水平,并且可以在禁食时段的开始处针对所有用户设置为恒定值。

[0143] 与标准临床建议相比,目标血糖水平可以提高一个安全因子(例如,将目标提高到比标准建议100mg/dL至120mg/dL多5%、10%、20%、25%(例如,130mg/dL至180mg/dL))。可选地,目标血糖水平可以基于从递送装置的初始化开始经过的时间而随时间变化,使得目标血糖水平在穿戴时段的时间中开始升高和降低。目标血糖水平的降低速率可以假设:在进行递送装置的穿戴的时间段期间,血糖水平受到注射或摄入的外部基础胰岛素的影响(被降低)。

[0144] 固定血糖目标意指该方法不允许用户修改血糖目标值。在一个示例中,实现了高于典型120mg/dL BG目标的额外20mg/dL安全裕度,使得剂量计算基于140mg/dL固定目标来执行,以进一步防止低血糖。该额外安全裕度有助于考虑由于传感器噪声、基础漂移和剂量

准确性而导致的预期BG变化。

[0145] ISF是一个单位的胰岛素预期能降低特定用户的血糖多少。这基于可以从应用或用户的智能笔传输的用户特定的输入。当在禁食时段重复使用递送装置时,这可以随时间推移习得。ISF用户适应参数是计算器中唯一可用的用户适应参数。在一些优选实施方式中,ISF朝向较少的胰岛素递送偏置以降低低血糖的风险,例如,可以应用(5%、10%、15%、20%、25%的)安全因子,这些安全因子当在推注计算器中使用时,产生更保守的胰岛素递送量的计算。在一些实施方式中,ISF可以最初设置为保守的默认和/或预定值(例如,朝向较低胰岛素剂量偏置的相对高的ISF),并且(例如基于实际的血糖测量结果或评估的血糖测量结果与预期的血糖之间的差异)随时间推移而调整和/或个性化。

[0146] ISF可以从来自用户请求或经由应用或智能笔提供的总每日基础剂量(TDBD)得出。使用TDBD可以减少由于用户错误而导致的变化。例如,为了消除由于不正确的估计而导致的重大ISF错误的机会,可以提示用户输入其当前的TDBD量(即,他们在过去24小时内服用了多少基础胰岛素),并且基于该输入来估计ISF,而不是允许手动设置ISF。通常,用户更有可能知道该值,并且该值更有可能是准确的。将ISF基于TDBD可以降低不安全的治疗参数被输入计算器的可能性。TDBD胰岛素使用与ISF之间存在强的关系,并且如本领域的技术人员所理解的,可以使用以下数字: $ISF = 1700 / TDD$,其中,TDD是每日总剂量, $TDBD = 0.47 \times TDD$,因此, $ISF = 800 / TDBD$ 。

[0147] 假设的IOB是指先前从外部接收的基础或推注剂量在体内仍有多少胰岛素是活性的,并且将其从校正剂量中减去。该计算器中有两种类型的IOB:假设的外部IOB,被计算为将用户的实际BG校正为目标BG所需的外部施用的胰岛素的假设量;以及基于由如本文中所描述的当前装置递送的胰岛素而计算出的递送的装置IOB。

[0148] IOB可以被视为IOB的两种亚型之和:(1)假设的IOB,其是将用户的实际初始BG校正为Target_BG所需的外部施用的胰岛素的量,并且假设其已经被递送给用户;以及(2)递送的IOB,其基于由如本文中所描述的禁食时段递送装置(130)实际递送给用户的胰岛素来计算。由于胰岛素随时间推移而代谢,因此IOB基于已知的胰岛素作用的持续时间(DIA)随时间推移而调整。DIA是推注胰岛素完成降低血糖所需的时间。DIA时间在给定推注时开始,并且在推注不再降低血糖水平时结束。准确的DIA使胰岛素堆积和低血糖(低血糖症)最小化,当给定推注在时间上太靠近时可能发生胰岛素堆积和低血糖。

[0149] 根据上述等式(1),尚未递送的所需胰岛素最终基于以下来确定:确定用户的实际实时血糖水平(或时间上足够近,例如5分钟内的血糖水平)的表示与目标血糖之间的差值,然后根据用户的胰岛素敏感性的表示对该差值进行缩放,并进一步减去被计算成已经(或仍然)在用户的体内是活性的胰岛素的量。但是,所公开的用于计算和/或控制在禁食时段期间向用户递送一个或更多个校正剂量的胰岛素的方法的核心重点是防止过度递送或计算过度递送胰岛素并防止伴随的低血糖,特别是因为用户预期在禁食时段的大部分期间在睡觉且将不会进食以提供对胰岛素过度而引起低血糖的任何外源性平衡。这使得在合适的时间范围内将血糖朝向安全且健康的目标引导变得困难,这是因为许多未知因素会影响用户的实际血糖水平和短期动态。例如,用户的短期血糖读数可以包括快速且有时异常的波动,这些波动并不总是准确地反映用户的当前血糖水平中的长期趋势或仍然作用于这些血糖水平的实际活性胰岛素的量。更加困难的是,用户的胰岛素敏感性可能随一天中的时间

而变化,并且当然,还基于难以单独和直接解释的其他生理因素,包括但不限于压力(例如皮质醇释放)。

[0150] 因此,所公开的用于计算和/或控制在禁食时段期间向用户递送一个或更多个校正剂量的胰岛素的方法、以及被配置成执行这样的方法的装置和/或系统至少部分地通过利用用户的初始条件(例如,用户的初始血糖水平)来确定假设在用户系统中仍然是活性的(来自之前非禁食时段的)胰岛素的量(假设IOB),从而解决各种技术问题。面对最初升高的血糖水平,初始胰岛素充足的该假设防止禁食时段开始时的胰岛素堆积,响应于最初高于目标的血糖水平(针对其已经施用了胰岛素)的不适当剂量的胰岛素将会导致胰岛素堆积。

[0151] 此外,胰岛素降低血糖水平的作用速度是有限的。换言之,递送胰岛素以降低血糖水平需要不可忽略的时间段。因此,在不了解特定用户的体内已有的实际胰岛素的情况下,即使是最准确的当前血糖水平也不一定能准确指示甚至未来短时间段的实际血糖水平将会如何。并且随着时间推移,身体会代谢活性胰岛素,降低其降低血糖水平的有效性。因此,在不了解特定用户的实际确定的胰岛素作用(DIA)时间的情况下,即使是最准确的当前血糖水平和实际活性胰岛素也不一定能准确指示甚至未来短时间段的实际血糖水平将会如何。至少出于这些原因,利用每个时间点处的最准确的实际血糖水平(例如,每个CGM BG读数)可能不一定能最好地实现防止过度递送胰岛素或防止计算过度递送胰岛素的目标。相反,通过利用经处理、评估和/或滤波的用户实际血糖水平的代理,可以更好地实现防止过度递送胰岛素或防止计算过度递送胰岛素,所述用户实际血糖水平的代理更准确地表示用户实际血糖水平的长期趋势,从而防止胰岛素的过度递送,同时还减弱、消除或以其他方式滤波掉短期噪声和/或异常。本文中可以将这样的经处理、评估和/或滤波的实际血糖的代理称为评估的血糖。

[0152] 这样的方法、装置和/或系统还至少部分地通过利用一个或更多个安全因子来动态调整(例如,缩放和/或转换)用于确定胰岛素剂量的变量中的一个或更多个(例如,目标血糖水平、ISF、以及/或者IOB的假设和/或递送的部分)来防止过度递送或计算过度递送的胰岛素并防止伴随的低血糖,从而解决各种技术问题。

[0153] 上述等式(1)的结果是校正剂量,该校正剂量可以基于最大递送速率以递送部分的形式被划分成较小的量。随时间推移的最大递送速率是要在确定的时间间隔内递送的最大胰岛素的量,其中所述量以胰岛素为单位计,例如0.1个单位、0.2个单位、0.3个单位、0.4个单位、0.5个单位、0.6个单位、0.7个单位、0.8个单位。确定的时间间隔可以是预定的时间间隔(例如5分钟、10分钟、15分钟),或者可以基于接收到血糖数据的间隔。例如,当剂量计算确定应递送胰岛素时,5分钟内可以递送不超过最大剂量量,之后重新运行剂量计算(每5分钟或类似间隔)。最大剂量量可以基于在预定时间段内对用户的最大影响来计算(例如每30分钟减少10mg/dL)。最大剂量量可以取决于根据总每日基础量得出的ISF计算。

[0154] 在一个示例中,每5分钟间隔处仅给定小胰岛素剂量以逐渐将BG降低至目标,将较大的校正实现为“延长推注剂量”。基于用户的ISF,每次剂量被限制为20mg/dL的最大胰岛素降低量。例如,对于具有每单位40mg/dL的ISF的用户,每间隔给定的最大胰岛素被限制为最大0.5个单位。例如,如果剂量计算为2个单位,则可以使用0.5个单位增量将其划分成4个。可以递送0.5个单位的第一增量,并且当下一个BG值到达5分钟标记处时,剂量计算器将知道已递送了0.5个单位,并将继续递送下一个0.5个单位,依此类推,除非BG值变化使得剂

量计算需要调整。

[0155] 计算出的校正递送部分以固定的零基础速率递送,因为没有与所描述的递送装置一起或以其他方式由递送装置递送的基础。这与已知的连续使用泵相比不同。

[0156] 测量用户的血糖。这可以经由与应用和/或云的连接,从血糖监测器传送到递送算法。定期从连续血糖传感器接收血糖水平,并且可以使用以下方法中的一个或更多个进行处理。可以对快速测量的实际BG增大进行滤波以降低峰值。为了降低基于零星CGM噪声或局部BG波动的过量胰岛素的可能性,可以使用滚动平均BG值来滤波CGM值的增大。如果真实CGM值小于滚动平均值,则可以使用真实CGM值,因此立即考虑降低的BG值,但是会对增大滤波以避免在局部峰值上施药。峰值滤波通过为增大的血糖值而不是为降低的血糖值提供额外的滤波/平滑,为用于制定决策的CGM值提供了双面安全性。可以使用双面安全性,因为如果实际IOB较低,则递送胰岛素是安全的;但是,如果实际IOB较高,则该方法将不会递送胰岛素。也可以调整长期趋势,以推测未来许多小时(例如6小时)的下降趋势。这提供针对基础漂移的校正,因为其补偿(取消)趋势调整的胰岛素效应。

[0157] 该方法可以为剂量计算器的变量中的任何变量(包括目标BG、IOB)提供安全因子或裕度,以及/或者可以作为对剂量计算的单独调整来应用。安全因子可以基于用户的实际BG与目标BG的比较,其中安全裕度随时间变化。安全裕度可以在疗程开始时应用一次。

[0158] 在一个实施方式中,可以基于以下假设应用安全裕度:用户在应用所描述的递送装置之前已从另一源(称为外部胰岛素)服用胰岛素,并且服用的胰岛素足以将当前BG降低至递送装置的用户开始时的目标BG。假设的外部IOB基于校正用户的高血糖所需的外部胰岛素的假设量,其基于当前BG与目标BG的比较,使得:

[0159]
$$[(Current_BG - Target_BG) / ISF] - IOB = 0。$$

[0160] 假设的外部IOB可以根据上面的等式来假设,而不是从已知的外部胰岛素得出。假设的IOB可以具有基于从递送装置的初始化开始所经过的时间的基于胰岛素作用的持续时间(DIA)的时间变化曲线,使得假设的IOB随穿戴时段的时间推移而降低。随着假设的IOB降低,剂量计算随着曲线向下校正。预期的血糖水平/IOB的降低速率基于以下假设:在进行递送装置的初始化/穿戴的时间段期间,注射或摄入的外部胰岛素会影响血糖水平。

[0161] 考虑假设的初始IOB充足性意指控制器不需要接受或使用来自用户的已知的外部IOB量信息。可以在没有外部IOB输入或知识的情况下,完成校正剂量计算。从 $[(Current_BG - Target_BG) / ISF] - assumed\ IOB@t=0$ 计算出的初始假设外部IOB(称为“假设IOB”)对用户来说更简单,并且降低了用户错误。

[0162] 计算校正剂量胰岛素递送量(包括应用于计算的假设的外部IOB)是使用如下先前的等式利用每个接收到的实际BG值迭代执行的:

[0163]
$$Dose_Calculation = [(Current_BG - Target_BG) / ISF] - IOB。$$

[0164] 假设的外部IOB提供安全裕度,并且Dose_Calculation中的IOB等于假设的外部IOB+任何有效装置IOB,其中有效装置IOB是自在禁食时段中开始使用递送装置以来递送的胰岛素量。假设的外部IOB可能基于胰岛素作用的持续时间(DIA)而衰减。以这种方式,当安全裕度体现为随时间推移而衰减的假设的外部IOB时,超过0(或阈值,例如0.1个单位胰岛素)的任何剂量计算都表示非预期的BG或不完整的外部IOB,这可以通过递送差值(例如0.1个单位胰岛素)来安全地补偿。DIA或有效胰岛素时间是推注胰岛素完成降低血糖所需的时间。

间。DIA时间在给予推注时开始,并且在推注不再降低血糖水平时结束。准确的DIA最小化胰岛素堆积和低血糖(低血糖症),该胰岛素堆积和低血糖可能在给予推注在时间上太靠近时发生。

[0165] 在另一实现方式中,将假设外部IOB与根据实际BG或根据如本公开内容中任何地方描述的评估的BG计算出的实际胰岛素作用的持续时间(DIA)进行比较。在另一实现方式中,将实际BG与根据DIA计算出的预期的BG进行比较。这些值和/或其比较可以用于创建、计算、确定、设置、重置和/或选择安全因子或裕度。这些值和/或比较还可以用于从用户的先前安全裕度的经验中学习,以致力于在可能影响血糖的任何未知因素的情况下使胰岛素剂量计算朝向递送较少的胰岛素偏置。可以使用DIA的固定设置。这消除了由于不正确的估计而导致的重大DIA错误的机会。速效胰岛素的药代动力学/药效学(PK/PD)已被充分表征为在约65分钟时具有PK/PD峰值,这与6小时的DIA相关。因此,由于递送装置仅使用速效胰岛素,因此DIA可以固定在约5小时和7小时之间的值,优选地固定在6小时。这可以与IOB计算的(约60分钟至70分钟的)固定时间常数相结合,以避免胰岛素堆积。

[0166] 在一些实施方式中,ISF随时间推移而变化。例如,许多人在早晨的胰岛素抵抗更强,因此在禁食时段(164)的早晨部分,采用较低的ISF是可取的。因此,在一些实施方式中,可以基于一天中的时间来设置或重置ISF。ISF曲线可以使用学习算法,该算法被配置成至少部分地基于用户在一个或多个之前禁食时段期间的有效ISF、血糖测量结果和/或血糖目标的历史记录来调整ISF。在一些实施方式中,ISF可以最初设置为保守的默认值和/或预定值(例如,相对高的ISF),并且至少部分地基于在禁食时段期间已经向用户递送的校正剂量的背景下实际和预期的BG趋势/曲线之间的比较来随时间调整/个性化。

[0167] 来自递送装置的递送胰岛素可以基于计算出的装置校正量,其中递送未被告知实际外部活性胰岛素。在这种情况下,初始递送剂量为零,这是因为其基于以下假设:IOB充足的假设情况。为了安全起见,该递送递送所计算出的量的至少一部分,并且通常为一小部分。例如,如果设置每5分钟间隔递送0.5个单位,则2个单位校正剂量将分成 4×0.5 递送部分。注意,5分钟之后,在收到新的血糖值时,可以重新运行计算,并且可以使正在进行的校正递送部分增加(多于0.5个单位)或降低(少于0.5个单位)。

[0168] 替代地,递送可以是单校正剂量;但是,以最大递送速率以较小的递送部分进行递送允许较慢的校正,并且因此校正更安全,这通过每次接收到的新的实际BG的迭代来确认或更新。

[0169] 由于所描述的递送装置可能为禁食时间穿戴式递送装置的形式,因此用户将在非禁食时间期间使用另一治疗(例如,MDI)。例如,递送装置可以在夜间穿戴,而用户在日间期间使用MDI。在非禁食时间期间使用MDI意味着存在外部IOB。因此,在没有假设IOB或没有已知IOB的情况下使用递送装置将是高风险的,因为将不会被告知外部胰岛素量。在其他实施方式中,IOB可以从在非禁食时段期间使用的第一治疗中获知,并且因此可以不需要假设的外部IOB计算。

[0170] 下面参照图3A至图3D继续进行关于可以评估血糖测量结果(例如,根据图2B中的框(229))的方法的描述。这些方法中的每一个也可以被认为是实现安全因子的方法,其允许在可能影响血糖值的任何未知因素的情况下偏向较少的胰岛素递送。

[0171] 结合图3A描述了确定这种漂移补偿斜率的方法,图3A示出了为时间范围(300)内

的多个真实或评估的血糖测量结果确定漂移斜率的用例。至少部分地通过将接收到的血糖测量结果的下降趋势向前推测并将该下降趋势加至在剂量计算中使用的血糖测量结果值来评估所评估的血糖测量结果。下降趋势至少部分地基于预定时间范围内的任何接收到的血糖测量结果与参考血糖测量结果之间的最大负斜率来确定。

[0172] 在一些实施方式中,时间范围(300)可以包括图1C的禁食时段(164)的一部分。在一些实施方式中,建立参考(例如,最近或最后一次)血糖测量结果(302)之前的预定时间范围(310)(例如,在 T_0 参考之前的 T_1 或比 T_1 更往前的时间与 T_0 之前的 T_2 或比 T_2 更往后的时间之间发生,其中 $T_2 > T_1$),该预定时间范围例如在 T_1 至 T_2 之间,是参考测量结果(302)之前的15分钟至30分钟或30分钟至60分钟。确定连接预定时间范围(310)内的血糖值(303至306)中之一与参考测量结果(302)的每条直线的斜率,选择最大斜率作为时间范围(300)内的漂移的代表,并基于所选择的斜率和期间向下漂移要被延伸的预期时段的长度L来确定向下调整的量(例如,参考302减少等于其乘积的量为评估值301)。从参考测量结果(302)之前足够时间的血糖值中选择最大斜率,通过基于预定时间范围期间血糖长期下降的最快指示来抢先向下调整真实血糖值以考虑未来的漂移,解决了低估血糖漂移并由此高估胰岛素需求的问题。

[0173] 在一些实施方式中,评估接收到的血糖测量结果包括如结合图3B所描述的对接收到的血糖测量结果进行滤波,图3B示出了其中要针对时间范围(320)中的多个真实或评估的血糖测量结果确定漂移斜率的用例。至少部分地通过以下操作来评估所评估的血糖测量结果:将预定时间范围内的接收到的血糖测量结果拟合至具有从预定时间范围内的接收到的血糖测量结果的不同滚动子集的多个回归拟合斜率中选择的中位数斜率的趋势。

[0174] 在一些实施方式中,时间范围(320)可以包括图1C的禁食时段(164)的一部分。在一些实施方式中,针对预定间隔(例如,窗口中的从第一个血糖测量结果到最后一个血糖测量结果的60分钟窗口)的滚动窗口(322)中的所有血糖测量结果确定线性回归拟合斜率(例如 S_1)。使滚动窗口(322)行进一个或多个血糖测量结果,并且为行进后的滚动窗口(322)中的所有血糖测量结果重新确定线性回归拟合斜率(例如 S_2 、 S_3)。因此,对于每个血糖值滚动窗口(322)行进,在先前回归拟合中使用的一个先前血糖值将落在窗口的后部之外,并且尚未在先前回归拟合中使用的下一个血糖值将进入窗口的前部。在一些实施方式中,对于这些斜率(例如, S_1 、 S_2 、 S_3)中的每一个,可以通过对每个斜率和预定数目的先前或紧邻的斜率的值求平均来确定滚动平均值。这用作平滑斜率变化速度中的较小变化的作用(例如,降低变化的波动性)。然后,选择时间范围(320)中的初始斜率(例如, S_1 、 S_2 、 S_3)或这些斜率中的每一个的滚动平均值的中位数值(或其他形式的平均值)(例如,斜率 S_2)作为时间范围(320)内的血糖值趋势的代表,并且对真实血糖值(黑点)进行滤波或调整,以匹配从时间范围(320)的第一个血糖值(321)延伸的所选择趋势线(例如,参见具有黑色轮廓的白点)。从滚动窗口(322)内的血糖值的回归拟合斜率(例如, S_1 、 S_2 、 S_3)中、或在一些情况下从回归拟合斜率的滚动平均值中选择中位数斜率(例如, S_2),确保被选择作为时间范围(320)内的血糖趋势的指示的值不会被时间范围(320)内发生的任一方向上的任何极端扰动所驱动。这通过基于在感兴趣的时间范围内的接收到的血糖值的适度代表性斜率来限制血糖变化的变化速率,解决了在可能影响血糖值的任何未知变量的情况下过量递送胰岛素的问题。

[0175] 在一些实施方式中,评估接收到的血糖测量结果包括如结合图3C所描述的对接收

到的血糖测量结果进行滤波,图3C示出了来自最近时间范围(340)的多个真实和/或评估的血糖测量结果903至909,在该时间范围内可以确定血糖趋势。确定连接每对相邻血糖测量结果的线的斜率(例如 S_{2-3} 、 S_{3-4} 、 S_{4-5} 、 S_{5-6} 、 S_{6-7} 、 S_{7-8} 、 S_{8-9})。在一些实施方式中,可以通过对每个斜率和预定数目的先前或紧邻的斜率的值求平均来确定这些斜率的滚动平均值。这用作平滑血糖测量变化速度中的较小变化的作用(例如,降低变化的波动性)。然后,选择时间范围(340)中的初始斜率或滚动平均值斜率的中位数值(例如,斜率 S_{6-7})作为时间范围(340)内血糖值趋势的代表,并对真实血糖值(342至349)(黑点)进行滤波或调整,以匹配从时间范围(340)的第一个血糖值延伸的所选择的趋势线(例如,参见带有黑色轮廓的白点)。从相邻真实血糖值之间的各个斜率中、或在一些情况下从相邻真实血糖值血糖之间的各个斜率的滚动平均值中选择中位数斜率,可以允许代表时间范围(340)内的血糖趋势,这将更好地防止胰岛素的过度递送,同时仍有效地将用户的血糖朝向目标范围引导,并且然后在禁食时段(164)期间将血糖维持在目标附近。这通过基于在感兴趣的时间范围内的相邻接收到的血糖值之间的适度斜率来限制血糖变化的变化速率,解决了在可能影响血糖值的任何未知变量的情况下过量递送胰岛素的问题。

[0176] 在一些实施方式中,评估接收到的血糖测量结果包括如结合图3D所描述的对接收到的血糖测量结果进行滤波,图3D示出了来自最近时间范围(360)的多个真实或评估的血糖测量结果(363至368),在该时间范围内可以确定血糖趋势。至少部分地通过对接收到的血糖测量结果进行滤波来评估所评估的血糖测量结果,滤波包括:针对增大的接收到的血糖测量结果,对每个下一个接收到的血糖测量结果与前一个接收到的血糖测量结果相比可以增加多少施加逐渐增加的限制;以及针对降低的接收到的血糖测量结果,对每个下一个接收到的血糖测量结果与前一个接收到的血糖测量结果相比的降低多少进行放大。

[0177] 观察到,血糖测量结果(368、367、366)遵循增大趋势,然后随着测量结果(365)而平坦,并且然后随着测量(364、363、362)开始下降。在一些实施方式中,对真实接收到的血糖测量结果的评估包括:当真实血糖值增大时(例如,当相邻真实血糖值之间的斜率为正时),对下一个血糖值与前一个值相比可以增加多少施加逐渐增加的限制(例如, L_1 、 L_2 和 L_3),评估导致针对测量结果(366和367)示出的相对于真实BG测量结果的偏离,但是当真实血糖值下降时(例如,当相邻真实血糖值之间的斜率为负时),对血糖值与下一个血糖值之间的下降(例如, D_1 、 D_2 和 D_3)进行放大,评估导致针对测量结果(362、363和364)示出的相对于真实BG测量结果的偏离。例如,虽然在时间范围(360)内每个真实血糖值大于或等于前一个真实血糖值,但是如果下一个真实血糖值比前一个评估的血糖值大多于预定的量(例如, L_1 、 L_2 和 L_3),则下一个评估的血糖值设置为仅大于前一个评估的血糖值预定量,预定量增加,并对下一个真实血糖值重复进行评估。然而,当下一个真实血糖值小于前一个真实血糖值时,下一个评估的血糖值设置为低于前一个评估的血糖值下一个真实血糖值与前一个真实血糖值之间的差值(例如, D_1 、 D_2 和 D_3)的倍数(例如,大于1的任何十进制值,示出 $2x$)。这通过以下操作解决了在可能影响血糖值的任何未知变量的情况下过量递送胰岛素的问题:允许评估的接收到的血糖测量结果缓慢地与上升的CGM线合并,该上升的CGM线对更高且更宽的峰值进行舍入,而不是通常地通过血糖测量结果的滚动平均值对更高且更宽的峰值进行平滑,但是允许评估的接收到的血糖测量结果快速地与下降的CGM线合并,从而允许表示在时间范围(360)内的血糖的趋势,这将更好地偏置成防止胰岛素的过量递送,同时仍然有效

地将用户的血糖朝向目标范围引导,并且然后在禁食时段(164)期间将血糖维持在目标附近。

[0178] 对来自禁食时间穿戴式递送装置(130)的胰岛素的递送进行控制的方法的递送算法可以被实现为递送装置(130)的控制器(132)中的独立算法,或者使用外部处理来实现递送算法中的全部或一些。例如,对血糖测量结果的评估中的一些可以由血糖监测器来执行。

[0179] 控制器(132)可以在(例如,经由蓝牙接口或其他无线通信)接受GM血糖值的固件中实现。递送算法与用户现有的基础和进餐推注胰岛素协同工作,因此与其他泵系统不同,禁食时间递送装置仅分配校正剂量。递送算法使用典型的剂量计算,基于用户的ISF和IOB将实际BG调整至目标BG。递送算法包括安全机制,以降低过度校正和随后的低血糖的机会。

[0180] 参见图4,框图示出了包括带有控制器(410)的递送装置(401)(例如,诸如如图1A中所示的所描述的带有控制器(132)的递送装置(130))的系统的示例实施方式。控制器(410)可以包括:电源(433)和充电连接器(434)。控制器(410)可以包括:无线通信模块(413),用于经由无线网络(405)与连续血糖监测器(GCM)(403)通信以用于接收用户的血糖测量结果。控制器(410)还可以经由无线网络(405)与诸如移动电话、膝上型计算机或台式计算机的移动计算装置(402)通信。在一些实施方式中,移动计算装置(402)可以与图1A的移动计算装置(120)相对应。在一些实施方式中,血糖监测器(403)可以与图1A的CGM(105)相对应。

[0181] 控制器(410)可以包括:处理器(411)形式的微控制器,该微控制器具有控制递送装置(401)的操作的固件(412)。固件(412)可以由控制器(410)的部件提供。处理器(411)可以是用于执行所描述的部件的功能的硬件模块或电路,所描述的部件可以是在至少一个处理器(411)上执行的软件单元。存储器可以被配置成向处理器(411)提供计算机指令以执行部件的功能。

[0182] 控制器(410)可以包括:递送部件(420),该递送部件(420)可以与移动计算装置(402)和/或用户血糖监测器(403)通信,并确定何时通过递送装置(401)的剂量递送机构(431)从递送装置(401)的储存器(432)中分配剂量以及分配多少所述剂量。递送部件(420)可以包括:用于递送部件(420)的初始配置阶段的初始化部件(440)以及用于递送阶段的递送阶段部件(450)。递送部件(420)的所描述的部件可以提供与本文中,特别是参照图2A、图2B和图2C的流程图的步骤所描述的的药物递送方法相对应的功能。

[0183] 在一些实施方式中,控制器(410)还可以被配置成:至少部分地基于血糖水平下降至预定的低水平(例如,40mg/dl)之下,使剂量递送机构(431)(或装置(401)的用于胰高血糖素的类似的单独机构)从用于胰高血糖素的相应储存器(类似于(432))递送预定和/或计算出的量的胰高血糖素,以及/或者在剧烈用户活动(例如,锻炼)时段期间将血糖水平维持在预定的安全水平之上。

[0184] 初始化部件(440)可以包括激活部件(446),用于检测递送装置的激活以开始胰岛素的递送。初始化部件(440)可以包括胰岛素敏感性因子(ISF)接收部件(441),用于根据总每日基础剂量信息得出胰岛素敏感性因子,该总每日基础剂量信息在禁食时段之前的限定时段中从非禁食胰岛素管理模式接收到,以用于确定校正推注剂量。初始化部件(440)可以包括安全因子部件(442),用于向剂量校正所基于的参数提供安全因子。初始化部件(440)可以包括活性胰岛素确定部件(443),该活性胰岛素确定部件(443)包括假设活性胰岛素部

件(444)和装置活性胰岛素部件(445),该假设活性胰岛素部件(444)用于计算将用户的初始血糖测量结果校正为目标血糖的初始假设校正推注剂量,该装置活性胰岛素部件(445)用于确定来自递送装置的已知递送的胰岛素。

[0185] 递送阶段部件(450)可以包括血糖测量结果接收部件(451),用于定期接收禁食时段的校正推注剂量所基于的血糖测量结果。递送阶段部件(450)可以包括测量结果评估部件(452),用于使用低通滤波器对接收到的血糖测量结果进行平滑,以降低噪声或突然扰动对获得血糖值的影响。测量结果评估部件(452)可以用于将随时间推移而呈下降趋势的接收到的血糖测量结果向前推测。递送阶段部件(450)可以包括校正剂量计算部件(453),用于在每个血糖测量时间点处确定禁食时段的校正推注剂量,以确定何时需要胰岛素来使用户达到目标血糖。校正剂量计算部件(453)将血糖值与目标血糖进行比较以获得差值,该差值由用户胰岛素敏感性因子调整,其中,剂量血糖量由所确定的活性胰岛素补偿。递送阶段部件(450)可以包括校正剂量限制部件(454),用于将禁食时段的校正推注剂量限制为在任何时间点处给定的限定最大剂量,以最小化突然校正。校正剂量限制部件(454)可以用于基于递送装置硬件将禁食时段的校正推注剂量限制为在任何时间点处给定的最小剂量。递送阶段部件(450)可以包括结束过程部件(455),用于在禁食时段的结束处协调结束推注递送。递送阶段部件(450)还可以包括结束检测部件(456),用于检测与结束胰岛素递送装置的使用相关联的结束活动。

[0186] 参照图5A,流程图(500)示出了使用递送装置在禁食时段期间递送胰岛素的方法的示例实施方式,该递送装置为旨在在禁食时段穿戴的可穿戴自动胰岛素递送(AID)装置的形式。

[0187] 用户可以在整个时间段(例如,24小时时段)内的非禁食时段期间使用(501)第一治疗,以接收基础剂量的胰岛素和推注剂量的胰岛素。非禁食胰岛素管理模态形式的第一治疗可以包括:用作糖尿病治疗干预的模式、方法、装置处理、治疗等。这可以包括:泵递送胰岛素、笔或注射器注射胰岛素、吸入胰岛素、口服胰岛素、或在用户醒着时使用的任何形式的胰岛素管理。非禁食胰岛素管理模态还可以包括饮食和锻炼,其中,至少在一些时间在无需药物干预的情况下管理胰岛素。

[0188] 用户可以在整个时间段内的禁食时段期间使用(510)禁食胰岛素递送装置作为第一治疗的辅助治疗。如本文中所描述的,禁食胰岛素递送装置是在禁食时段的持续时间中可附接至用户的身体的自动胰岛素递送装置,其响应于接收到的血糖测量结果来递送校正推注剂量,并避免施用背景基础剂量。在禁食时段期间(通常是用户睡眠时),用户无需与递送装置交互来校正推注胰岛素。预期禁食的时间段可以是用户睡觉之前的最多约2小时,以及醒来之后的不到约2小时。

[0189] 在一个实施方式中,用户可以在禁食时段期间使用之前用胰岛素填充(502)禁食胰岛素递送装置。可以通过使用从第一治疗可获得的胰岛素来执行填充。由于胰岛素来自单一源,因此使得能够监测总胰岛素使用。备选地,可以从单独的源提供填充,特别是在递送装置中使用的胰岛素类型与第一治疗不同的情况下。可以通过插入预填充的药筒或来自先前使用阶段的部分填充的药筒来执行填充。可以从药瓶、注射器、笔或其他胰岛素给药装置执行填充。

[0190] 用户可以在禁食时间段将禁食胰岛素递送装置应用(503)于其身体。可以在非禁

食时段的最后进餐之后立即应用,或者可以在几小时内应用。用户可以在就寝时间之前或完成其日常用餐之后应用递送装置。可以用粘合剂将递送装置应用于身体,以将递送装置保持在适当位置,并且其中针头/插管置于皮肤下。用户可以基于个人日夜循环来确定何时应用和移除递送装置。禁食时段的持续时间和在一天中的时间可能因同一用户的不同使用而变化。可以通过在用户的移动计算装置(例如,智能电话)上提供的用户应用来协助用户使用和应用递送装置。用户应用可以建议何时应用/移除递送装置。用户应用可以提供与第一治疗的协调。

[0191] 用户可以提供(504)胰岛素敏感性信息来设置禁食胰岛素递送装置。这可以是在用户首次使用递送装置时的一次性要求。这可以在用户参与或不参与的情况下经由第一治疗来提供。例如,智能胰岛素笔可以将该信息直接提供给递送装置或经由用户应用提供。胰岛素敏感性信息可以是如在先前时间段中从第一治疗接收到的总每日基础剂量信息。例如,用户可以提供如由第一治疗提供的用户通常每日基础胰岛素的剂量。胰岛素敏感性信息可以至少在递送装置的用户首次使用时提供,其中递送装置包括在多个禁食时段期间重复使用的耐用部分。该方法可以不允许用户向递送装置提供与以下参数中的一个或多个有关的信息:要递送的胰岛素的量;胰岛素作用的持续时间;目标血糖;基础速率(即,具体地,将血糖维持在目标所需的基础、背景和/或基线胰岛素的施用速率,不包括进餐推注剂量);IOB;以及胰岛素与碳水化合物的比率。该方法可以通过不包括使参数到达递送装置的任何输入装置而不允许用户提供这样的参数。

[0192] 用户可以执行(505)与在禁食时段期间使用的胰岛素递送装置的使用准备相关联的启动活动。用户可以在整个时间段内的禁食时段期间从禁食胰岛素递送装置接收胰岛素。禁食胰岛素递送装置可以是在禁食时段的持续时间中可附接至用户身体的自动胰岛素递送装置。用户可以在无需接收任何背景基础剂量的情况下,从禁食胰岛素递送装置接收(506)响应于接收到的血糖测量结果的校正推注剂量。

[0193] 在禁食时段的结束处,用户可以从其身体上移除(507)递送装置。移除意指通过将递送装置从身体分离,停止经由递送装置递送胰岛素。移除可以在初始禁食结束的进餐之前或之后进行。用户可以在醒来约2小时之后或醒来约2小时内移除递送装置。如关于图5C进一步描述的,用户可以在确定覆盖禁食中断的进餐所需要的额外的胰岛素量之后移除递送装置。

[0194] 当禁食时段结束且递送装置已从用户身体移除时,用户可以恢复(508)至第一治疗。然而,在重新开始第一治疗之前,没有必要移除递送装置。递送装置的储存器可以仅存贮禁食时段所需的胰岛素的量,并且因此该储存器可以是几乎或完全空的。此外,储存器中的任何剩余量都可以通过禁食结束推注或其一部分使用。

[0195] 在一个实施方式中,禁食胰岛素递送装置是可穿戴胰岛素储存器泵,其在无需用户交互的情况下提供自动胰岛素递送(AID),并且第一治疗是胰岛素笔,其可以是智能笔。泵可以被配置成由胰岛素笔填充,使得递送的胰岛素来自单一源,并且因此可以被计算。

[0196] 非禁食胰岛素管理模态和禁食胰岛素递送装置可以以一种模态对另一模态的补充使用的形式来提供辅助使用,以为用户提供治疗。禁食胰岛素递送装置可以以固定或不固定的间隔使用。例如,在24小时时段中,用户可以在固定的睡眠时间(例如,12小时、10小时、8小时或6小时的睡眠时间)中使用递送装置。然而,其他用户可能具有更不稳定的生活

方式,并且可能需要在不固定的时间和不固定的时间段的禁食时段。

[0197] 禁食胰岛素递送装置针对用户进行个性化,并且递送算法可以根据用户对递送装置的重复使用而学习。递送算法可以学习以下中的一个或多个:ISF、DIA,并且可以推荐TDBD。禁食胰岛素递送装置可以提供校正推注剂量。禁食时段期间的校正推注剂量是对非禁食时段期间给定的进餐推注的补充,例如,当进餐推注不足以覆盖由进餐导致的血糖升高时、或者当进餐或进餐推注之后血糖仍然升高时。这种不足可能是由于推注计算错误、报告的进餐信息错误、用于治疗计算的治疗参数错误等造成的。禁食时段血糖控制是通过短期穿戴胰岛素泵来实现的,该胰岛素泵在禁食期间提供AID控制,以允许用户在目标血糖范围内良好睡眠和醒来,而无需唤醒进行校正推注。日间基础和日间推注是通过其他类型的治疗(例如,MDI治疗)来实现的。

[0198] 所描述的方法通过提供允许在两种不同的糖尿病管理模式之间轻松转换的简化系统,解决了暂态使用时的转换复杂性的问题。在一个实现方式中,本文中所描述的系统和方法使得能够在日间周期期间无缝、间歇、偶发地使用MDI,而在夜间周期期间使用AID,从而允许用户从低成本、高灵活性和改善的临床结果中受益。例如,通过MDI治疗来实现使用每日基础和日间推注的糖尿病管理治疗,而通过短期穿戴胰岛素泵来实现夜间血糖控制,该胰岛素泵在禁食期间提供AID控制,以允许用户在目标血糖范围内良好睡眠和醒来,而无需唤醒以进行校正推注。

[0199] 参照图5B,流程图(520)示出了使用递送装置在禁食时段期间递送胰岛素的方法的示例实施方式,该递送装置为仅在禁食时段穿戴的可穿戴的自动胰岛素递送(AID)装置的形式。根据所描述的递送方法,用于在禁食时段期间递送校正剂量的胰岛素的递送装置是一种简单的可穿戴的胰岛素递送装置,其中,由于被结合至递送算法的安全保护和安全因子,因此用户输入或控制有限。递送装置仅接受和处理用于校正剂量的速效胰岛素。

[0200] 递送装置的使用基于以下假设:在使用递送装置之前,由用户在非禁食时段期间使用MDI治疗(521)提供每日基础和进餐推注胰岛素。MDI治疗可以包括胰岛素的外部注射、摄入或吸入。在示例实施方式中,MDI治疗由智能胰岛素笔提供。

[0201] 用户从充电器移除(522)递送装置。由于用户仅在禁食时段期间使用递送装置,因此可以在非禁食时段期间(例如,日间期间)对递送装置充电。用户可以用一定量的胰岛素来填充(523)递送装置的储存器。在一个实施方式中,用户可以使用MDI治疗装置来填充(523)储存器,使得被添加至储存器的胰岛素的量是已知的,并在MDI治疗中考虑。例如,用户可以使用智能胰岛素笔来填充(523)递送装置。

[0202] 用户可以将递送装置应用(524)于其身体并激活递送装置,以使递送装置准备就绪,以根据由递送装置的控制器的应用所描述的递送算法来开始胰岛素校正剂量的递送。用户可以直接或经由用户应用或云服务器提供(525)ISF的信息,该信息被提供给递送装置的控制器的。这可以在递送装置的首次重复使用时提供,例如,当每晚使用递送装置时提供。ISF可以从用户请求的总每日基础剂量(TDBD)中得出,或者可以经由应用或智能笔提供。

[0203] 控制器被配置成基于以下等式来迭代计算胰岛素的校正剂量: $\text{Correction_Dose} = [(\text{Current_BG} - \text{Target_BG}) / \text{ISF}] - \text{IOB}$ 。除了ISF的信息之外,该方法不获知来自用户的其他信息。该方法不需要、不接受或不使用来自以下参数或信息的其他信息:要递送的胰岛素的量;胰岛素作用的持续时间;目标血糖;基础速率;IOB;胰岛素与碳水化合物的比率。递送

算法不需要在使用期间填充储存器。

[0204] 用户在禁食时段期间从递送装置接收 (526) 校正剂量。用户可以可选地接收 (527) 禁食结束剂量以适应禁食结束进餐。禁食结束剂量可以基于储存器中剩余的胰岛素的量。用户可以从其身体移除 (528) 递送装置并将递送装置放回至充电器。校正剂量是递送装置递送的唯一胰岛素。不给定基础剂量。用户无法修改要由递送装置递送的胰岛素的量,除非将递送装置从其身体移除。当剂量计算确定应递送胰岛素时,在限定的间隔(例如,5分钟)内递送的剂量量不超过最大剂量量。

[0205] 胰岛素作用的持续时间(DIA或有效胰岛素时间)可以是固定的,并且用户无法修改。为了移除由于不正确的估计而导致的重大DIA错误的机会,使用固定的设置。目标血糖也可以是固定的,并且用户无法修改,并且可以具有额外的安全因子。如上面所描述的,I0B基于初始血糖读数来假设,并且还通过由递送装置给定的递送剂量来确定。用户不需要胰岛素与碳水化合物的比率,这是因为除了可选的禁食结束推注之外,没有递送进餐推注剂量。递送装置的胰岛素储存器可以在穿戴之前填充,并且在穿戴时间期间不会重新填充。除了可穿戴的装置的移除之外,胰岛素的递送是完全自动化的,无需用户控制。递送装置不需要警报或报警。

[0206] 参照图5C,流程图(520)示出了使用递送装置在禁食时段期间递送胰岛素的方法的示例实施方式,该递送装置为旨在在禁食时段穿戴的可穿戴自动胰岛素递送(AID)装置的形式。流程图(520)示出了禁食结束过程,其中,可以从递送装置的储存器中的剩余胰岛素提供禁食结束进餐推注的至少一部分。

[0207] 用户可以在禁食时段期间从所描述的递送装置接收(541)校正推注剂量。用户可以在禁食时段的结束处提供(542)与需要进餐推注的禁食中断进餐有关的信息。进餐推注意指对患有糖尿病的人因进食而导致的血糖预期升高进行补偿所需的胰岛素的量。补偿旨在使血糖进入目标范围。通常,食用一定量的碳水化合物的用户需要胰岛素来避免导致血糖升高。提供(542)与禁食中断进餐相关联的信息可以包括:经由连接的胰岛素笔或从用户软件应用通过用户输入来提供信息。信息可以包括碳水化合物形式的进餐信息。进餐信息可以包括血糖和I0B信息。

[0208] 可以基于进餐信息、血糖数据和/或I0B信息计算出推荐用于覆盖进餐的推注胰岛素的量。可以通过递送装置的递送装置剂量计算器、通过第一治疗方法或通过单独的推注计算器来确定胰岛素的量。当用户在目标血糖范围中结束禁食时段时,进餐推注计算驱动递送推荐。当用户在升高的血糖的情况下结束禁食时段时,可以推荐额外的单位以覆盖升高。

[0209] 用户可以从递送装置接收(543)总推荐推注的至少一部分。从递送装置接收到的量可以基于在禁食时段的结束处递送装置中可用的胰岛素的量。如果递送装置未包括全部的总推荐推注,则可以将剂量分割。

[0210] 可以将计算出的推荐胰岛素推注量分割为第一部分和第二部分。分割意指将总推荐推注量划分为两个不同的部分,这两个部分加在一起为总推荐推注量。第一部分可以基于递送装置的胰岛素储存器中的胰岛素剩余的量来确定。这可以是已知的、测量出的或分配的,并且然后被报告。如关于图7A或图7B进一步描述的,这可以包括来自递送装置的自动递送,其中从用户应用提供确认。替选地,这可以通过使用递送装置上的控制按钮来分配剩

余胰岛素,直到推荐胰岛素推注量所需的最大值。例如,如果递送装置的储存器中剩余4个单位的胰岛素,则在移除贴片时不会浪费剩余部分,而是可以将剩余部分递送给用户。第二部分可以由另一形式的胰岛素治疗模态来提供。这可以是第一形式的非禁食治疗,其中用户当前处于非禁食时段的开始处。第二部分是推荐推注量与第一模态的储存器中的推注胰岛素剩余的量之间的差值来确定的。例如,如果进餐推注为8个单位,则可以从储存器中的剩余部分提供4个单位,并且可以通过胰岛素笔递送4个单位。

[0211] 用户可以接收 (544) 经由非禁食治疗施用第二部分的指令。替选地,这可以自动发送至治疗装置 (例如,智能胰岛素笔)。可以经由连接的装置 (例如,用户智能胰岛素笔) 或经由用户应用向用户递送使用第一治疗递送第二部分的指令。还可以将IOB发送至用户应用或智能胰岛素笔,以用于连续递送胰岛素。这可以经由关于图7A进一步描述的用户应用或经由关于图7B进一步描述的单独治疗协调用户应用来进行协调。用户接收 (545) 来自非禁食治疗的任何第二部分,并且可以移除 (546) 递送装置 (如果尚未移除)。

[0212] 参照图6A至图6M,以一系列的用户填充和应用过程的图示示出了AID递送装置 (130) 的形式的递送装置的示例实施方式。图6A示出了递送装置和关联设备的封装布置 (600)。控制器 (132) 的形式的递送装置的耐用部分设置有多密封封装 (605),例如泡罩封装,每个封装包含一次性分配单元 (601)。分配单元 (601) 各自包括支承在基部 (606) 上的柱塞 (603) 和储存器 (602),其中柱塞 (603) 被设置成经由插管将胰岛素从储存器 (602) 受控递送至用户。控制器 (132) 附接至分配单元 (133) 以形成递送装置 (130)。在一种布置中,分配单元 (601) 可以设置有附接的耦合器 (604),并且分配单元 (602) 可以在其存储器 (602) 中没有任何胰岛素的情况下被设置用于通过使用耦合器 (604) 定位MDI治疗笔或注射器来从MDI治疗笔或注射器填充。封装布置 (600) 还可以包括施加器 (135) 和带有充电线 (608) 的充电器 (131)。替选实施方式可以被配置成接收预填充的药筒来代替储存器。

[0213] 在密封封装 (605) 中设置分配单元 (601),用户可以打开密封封装 (605) 以取出如图6B中所示的支承在基部 (606) 上的分配单元 (601)。分配单元 (601) 可以包括耦合器 (604),用于附接 (611) 胰岛素笔 (110) (如图6C中所示) 以填充储存器 (602)。如图6D中所示,在储存器 (602) 的填充期间,柱塞 (603) 被向后推 (612)。柱塞 (603) 可以被着色,以允许用户看到柱塞 (603) 的移动。如图6E中所示,移除 (613) 胰岛素笔 (110),其可以与如图6F中所示耦合器 (604) 的移除 (614) 一起或在耦合器 (604) 的移除 (614) 之后,以留下分配单元 (601)。如图6G中所示,控制器 (132) 附接 (615) 至分配单元 (601) 以形成递送装置 (130)。

[0214] 如图6H中所示,推式施加器 (135) 被配置成附接 (616) 至递送装置 (130) 的上部,以允许递送装置从基部 (606) 移除 (617) (如图6I中所示)。如图6J中所示,保持在施加器 (135) 内的递送装置 (130) 被定位在用户身体上。如图6K中所示,将施加器的推按钮 (607) 向下推 (618),以由用户经由施加器 (135) 施加推力,从而通过粘合剂附接将递送装置粘附至用户身体。如图6L中所示,将施加器 (135) 从递送装置 (130) 移除 (619),并且然后递送装置 (130) 准备在禁食时段期间递送校正剂量。如图6M中所示,在禁食时段的结束处,将递送装置 (130) 从用户身体移除,并放回 (620) 至电源充电器 (135)。

[0215] 施加器 (135) 可以环绕并保持递送装置的上部,使得递送装置可以从基部 (606) 移除,或者可以用一只手定位在用户身体上。施加器 (135) 的推按钮 (607) 可以产生适当的力,以将递送装置从施加器 (135) 分离,并将递送装置推到用户皮肤上,使得递送装置下侧上的

粘合表面附接至用户皮肤,并且递送装置下侧上的插管刺穿用户皮肤,准备递送胰岛素。

[0216] 参照图7A,流程图(700)示出了用于对在禁食时段期间从用于在禁食时段穿戴的可穿戴自动胰岛素递送装置形式的递送装置递送胰岛素进行管理的方法的示例实施方式。该方法由移动计算装置(例如,智能电话或平板电脑)上提供的计算机软件应用来执行。计算机软件应用可以是用于管理所描述的禁食时段递送装置的应用。

[0217] 该方法可以注册(701)应用的用户,并且可以提供(702)培训步骤,指导用户如何使用递送装置,包括从胰岛素笔填充。这可以在用户首次使用递送装置时执行。该方法可以请求(703)对胰岛素敏感性因子或总每日基础剂量信息的用户输入,以使用该信息为用户设置ISF。这可以请求由用户使用的长效胰岛素的类型以及通常每24小时服用多少个单位的长效胰岛素。如果该信息变化,则用户可以更新该信息。为了设置用于禁食时段的递送装置,该方法可以将运行应用的移动通信装置与递送装置的控制器的配对(704)。该方法还可以将运行应用的移动通信装置与用户穿戴的血糖监测器配对(705)。配对可以经由近场通信技术进行,例如使用蓝牙进行。应用可以包括用于配对的指令。该方法可以将用户的ISF提供(706)给递送装置的控制器的递送算法,以用于计算校正剂量。

[0218] 在禁食时段期间(707),该方法可以接收(708)从血糖监测器监测到的血糖测量结果的记录,并且可以将这些记录发送至控制器以用于计算校正推注剂量。备选地,这些记录可以直接从血糖监测器发送至控制器。在另一备选方案中,血糖监测器可以集成至递送装置中并设置在控制器内。可以在应用中执行对血糖测量结果的滤波和推测,以将所评估的血糖值发送至控制器以用于在递送算法中使用。该方法可以接收(709)由递送装置给定的校正推注剂量的记录。

[0219] 该方法可以包括禁食结束过程,在禁食结束过程中,该方法接收(710)来自用户的禁食结束输入,并且可以将该输入发送至递送装置控制器。该方法可以从控制器接收(711)禁食结束推注剂量的细节。该方法可以通知(712)用户结束程序,并指示用户使用其胰岛素笔补充递送装置禁食结束剂量。步骤(710)和步骤(711)可以在禁食时段(707)期间或用户中断禁食的时间处执行。该方法可以提供(713)会话历史,包括由递送装置给定的校正剂量以及血糖测量结果的显示,以及包括用户信息的附加统计信息。还可以提供先前会话的会话历史。

[0220] 参照图7B,流程图(720)示出了用于对在使用禁食时段时从用于在禁食时段穿戴的可穿戴自动胰岛素递送装置形式的递送装置递送胰岛素进行管理的方法的示例实施方式。该方法由移动计算装置(例如,智能电话或平板电脑)上提供的计算机软件应用来执行。计算机软件应用可以是协调应用,用于协调禁食递送装置与非禁食胰岛素治疗(例如,使用智能胰岛素笔的MDI治疗)的使用。

[0221] 该方法可以注册(721)应用的用户,并且可以记录与用户的胰岛素需求有关的用户信息。该方法可以接收(722)与用户在整个时段中使用的非禁食胰岛素治疗有关的信息。这可以从非禁食治疗装置(例如,智能胰岛素笔或管理非禁食治疗装置的使用的应用)接收。备选地,这可以从用户接收。该方法可以接收(723)与禁食递送装置在整个时段中的禁食时段内递送校正推注剂量有关的信息。该信息可以从递送装置的控制器的或者从管理递送装置的使用的单独应用接收。

[0222] 该方法可以提供非禁食与禁食治疗和剂量之间的协调(724)。该方法可以包括向

用户提供推荐 (725)。协调可以包括基于非禁食治疗的使用为递送装置提供 ISF。协调可以包括在递送装置的使用的结束处提供 ISF。协调可以提供用于治疗之间的协调的附加参数信息,包括在治疗之间转换时的活性胰岛素和基础漂移。

[0223] 推荐可以包括每日基础剂量优化,以帮助用户在非禁食时段中调整其基础胰岛素。推荐可以包括指示在禁食时段中要填充到递送装置中的胰岛素的量。推荐可以包括在整个时间段内是否以及何时使用递送装置,包括在整个时间段内何时应用递送装置的定时。推荐可以包括对治疗或治疗参数的调整。

[0224] 该方法可以提供与对非禁食治疗和禁食递送装置的治疗或治疗参数的调整相关联的预测结果 (726) (例如,改进的范围内时间),其中调整由假设场景表示。例如,可以预测以下场景:如果用户在夜间穿戴递送装置,则在x小时与y小时之间用户的血糖水平可能是什么。另一示例可以是如果用户在夜间不穿戴递送装置,则可能的结果是什么。又一示例可以是如果每日基础量从x变为y,则可能的结果是什么。在一个实施方式中,实现方式可以是其中用户的数据可以被上传和分析,以例如基于增加的范围内时间 (TIR) 来确定所描述的递送装置对现有非禁食治疗的相对益处。

[0225] 图7C示出了根据一些示例实施方式的用例,其中时间从图的顶部到图的底部垂直延伸,并且交互被示出在胰岛素管理的方法中涉及的装置与/或实体之间延伸的具有箭头的水平线,所述方法用于在禁食时段 (164) 期间递送胰岛素、以及/或者对这样的禁食时段 (164) 胰岛素管理与在非禁食时段 (162) 期间利用的另一治疗模态进行协调。图7C示出了包括用户 (101)、胰岛素笔 (110)、递送装置 (130) 和移动装置 (120) 的非限制性示例用例(如先前结合图1A或本公开内容中的其他地方所描述的)。在非限制性示例中,用户 (101) 可以是1型糖尿病患者,需要在非禁食时段 (162) 期间和禁食时段 (164) 期间两者中持续进行胰岛素治疗。

[0226] 如所示的,用户 (101) 首先处于非禁食时段 (162),在非禁食时段 (162) 期间,用户 (101) 可以自行施用24小时慢效基础胰岛素剂量 (170a) 和快效进餐推注剂量 (172a至172d),例如,利用不同的胰岛素笔 (例如胰岛素笔 (110))。

[0227] 在非禁食时段 (162) 期间的某个时间处,用户可以与 (例如运行用于禁食递送装置 (130) 与非禁食胰岛素治疗一起使用的协调应用的) 移动装置 (120) 交互,以向应用注册用户 (701、721)。注册后,协调应用可以被配置成向用户提供培训步骤 (702),指导用户如何使用递送装置 (130),包括从胰岛素笔 (110) 填充。然后,协调应用可以与递送装置 (130) 的控制器和CGM (例如,被示出为与递送装置 (130) 集成,但是也可以是单独的装置) 配对 (704/705) (例如,无线通信配对)。一旦注册和配对完成,协调应用就可以请求 (703) 并且用户可以向移动装置 (120) 提供 (706) ISF或TDBD,以用于确定 ISF (如本公开内容中的任何地方所描述的)。在确定而不是由用户提供 ISF 的情况下,移动装置 (120) 可以确定 ISF (如本文中的任何地方所描述的),并将 ISF 提供至递送装置 (130) (例如,递送装置控制器 (132))。

[0228] 然后,如本公开内容中的任何地方所描述的,用户可以执行启动活动 (201)。在一些实施方式中,如至少结合图6A至图6M所描述的,这可以包括用胰岛素填充递送装置 (130)。例如,在检测到 (201) 启动活动后,递送装置 (130) 在禁食时段 (164) 期间响应于用户的实际和/或评估的血糖值,计算并向用户 (101) 递送校正剂量 (180a至180d) (如本公开内容中的任何地方所描述的)。

[0229] 在某个点处,用户执行结束活动(204)以在禁食时段(164)的结束处发出禁食结束过程的信号。检测到该结束活动(204)后,可以进入禁食结束过程。在其中启动禁食结束过程之后用户的血糖在目标处或在目标范围内的一些实施方式中,可以不向用户递送最终校正剂量(180e)。然而,如果(例如,出于本公开内容中的任何地方所描述的原因)用户的血糖高于目标,则递送装置(130)可以向用户递送禁食结束推注(180e)。

[0230] 在又一其他实施方式中,用户打算在即将到来的非禁食时段(162)的开始处进餐。在这样的实施方式中,用户向移动装置(120)提供关于预期即将到来的禁食中断进餐的信息(710)(例如,碳水化合物信息等),并且移动装置(120)向递送装置(130)提供这样的细节。基于进餐信息和当前血糖水平,递送装置(130)确定禁食中断进餐剂量并将其作为推注(180e)递送给用户。如前所述,在一些情况下,计算出的禁食中断进餐剂量大于递送装置(130)中胰岛素剩余的量。在这样的情况下,推注(180e)包括递送装置(130)中的胰岛素的剩余部分,并且然后递送装置(130)发送并且移动装置(120)接收(711)禁食结束推注(180e)的细节,该细节可以包括还有多少胰岛素尚要经由智能笔(110)递送。计算出的禁食中断进餐推注的剩余部分由用户在非禁食时段(162)经由智能胰岛素笔(110)手动递送。例如,移动装置(120)可以通知(712)用户结束程序,在该结束程序中,用户在非禁食时段(162)中经由智能笔(110)递送禁食结束推注。在一些实施方式中,移动装置(120)可以被配置成向智能笔(110)发送针对该禁食结束推注的指令和/或剂量信息,使得智能笔(110)可以被预设为递送该禁食结束推注。

[0231] 参照图8,框图示出了包括移动计算装置(402)(例如,移动电话、膝上型计算机或台式计算机)的系统的示例实施方式。移动计算装置(402)可以经由无线网络(405)与递送装置(401)(例如,所描述的递送装置(130))通信。移动计算装置(402)还可以经由无线网络(405)与连续血糖监测器(GCM)(403)通信,以用于接收用户的血糖测量结果。移动计算装置(402)可以包括无线通信模块(806)。

[0232] 移动计算装置(402)可以包括用于执行下面描述的部件的功能的处理器(802),该处理器(802)可以由硬件或由在移动计算装置(402)上执行的软件单元提供。软件单元可以被存储在存储器部件(804)中,并且可以向处理器(802)提供指令以执行所描述的部件的功能。在一些情况下,例如在云计算实现方式中,可以远程提供被布置成代表移动计算装置(402)管理和/或处理数据的软件单元。所述部件中的一些部件或所有部件可以由可下载至移动计算装置(402)上并且可在移动计算装置(402)上执行的软件应用提供。

[0233] 可以由硬件或软件单元提供递送装置应用(810),用于管理所描述的禁食递送装置。递送装置应用(810)可以包括:注册部件(811),用于注册应用的用户;以及用户培训部件(812),用于提供培训步骤,指导用户如何使用递送装置,包括从胰岛素笔填充。递送装置应用(810)可以包括:基础胰岛素输入部件(813),用于提示和接收总每日基础剂量信息的用户输入,以使用该信息为用户设置ISF。递送装置应用(810)可以包括:控制器配对部件(814),用于将运行递送装置应用(810)的移动通信装置(402)与递送装置(401)的控制器配对。递送装置应用(810)可以包括:血糖监测器配对部件(815),用于将运行应用(810)的移动通信装置(402)与用户穿戴的血糖监测器(403)配对。递送装置应用(810)可以包括:ISF提供部件(816),用于将用户的ISF提供给递送装置(401)的控制器的递送算法,以用于在计算校正剂量中使用。

[0234] 递送装置应用(810)可以包括:血糖提供部件(817),用于接收从血糖监测器(403)监测到的血糖测量结果,并将这些测量结果发送至控制器,以用于计算校正推注剂量。应用(810)可以包括:剂量计算部件(818),用于执行计算校正推注剂量中的一个或多个步骤(例如,如本公开内容中的任何地方所描述的)。剂量计算部件(818)可以与递送装置(301)的控制器(310)协同工作。剂量计算部件(818)可以与远程服务器协同工作。应用(810)可以包括:剂量接收部件,用于接收由递送装置给定的校正推注剂量的记录。

[0235] 递送装置应用(810)可以包括:禁食结束部件(819),用于提供禁食结束过程,在该禁食结束过程中,递送装置应用(810)接收来自用户的禁食结束输入,并且可以将该输入发送至控制器,并且可以从控制器接收禁食结束推注剂量的细节,以通知用户使用其胰岛素笔或其他治疗来补充递送装置禁食结束剂量的指令。递送装置应用(810)可以包括:会话历史部件(820),用于提供会话历史,包括由递送装置给定的校正剂量连同血糖测量结果的显示,以及包括用户信息的附加统计信息。还可以提供先前会话的会话历史。

[0236] 治疗协调应用(820)可以由硬件或软件单元提供,用于管理所描述的禁食递送装置。治疗协调应用(820)可以独立于递送装置应用(810)提供。治疗协调应用(820)可以与递送装置应用(810)组合或交互。治疗协调应用(820)可以包括:注册部件(821),用于注册应用的用户,并且可以记录与用户的胰岛素需求有关的用户信息。治疗协调应用(820)可以包括:非禁食治疗部件(822),用于接收与用户在整体时段中使用的非禁食胰岛素治疗有关的信息。这可以从非禁食治疗装置(例如,智能胰岛素笔或管理非禁食治疗装置的使用的应用)接收。替选地,这可以从用户接收。治疗协调应用(823)可以包括:递送装置治疗部件(823),用于接收与禁食递送装置在整个时段的禁食时段内递送校正推注剂量有关的信息。该信息可以从递送装置的控制器或从递送装置应用(810)接收。

[0237] 治疗协调应用(820)可以包括:协调部件(824),用于提供非禁食与禁食治疗和剂量之间的协调。治疗协调应用(820)可以包括:推荐部件(825),用于向用户提供推荐。推荐可以包括:推荐用户在夜间的建议时间范围内使用递送装置;以及推荐用户将胰岛素的每日基础剂量从当前值调整到不同值。治疗协调应用(820)可以包括:预测部件(826),用于向用户提供预测。一个或多个预测可以包括以下中的一个或多个:如果用户在夜间的推荐时间范围内使用递送装置,则预测用户唤醒血糖水平;如果用户将胰岛素的每日基础剂量从当前值调整到不同值,则预测用户唤醒血糖水平;以及如果用户整夜不使用递送装置,则预测用户唤醒血糖水平。

[0238] 图9示出了可以实现本公开内容的各个方面的计算装置(900)的示例。计算装置(900)可以被实施为任何形式的数据处理设备,包括个人计算装置(例如,膝上型计算机或台式计算机)、服务器计算机(可以是自包含的、物理地分布在多个位置上)、客户端计算机或通信设备(例如移动电话(例如蜂窝电话)、卫星电话、平板计算机、个人数字助理等)。计算装置的不同实施方式可以规定包含或排除下面描述的各种部件或子系统。

[0239] 计算装置(900)可以适合于存储并且执行计算机程序代码。先前描述的系统图中的各种参与者和元件可以使用计算装置(900)的任何合适数目的子系统或部件来促进本文描述的功能。计算装置(900)可以包括经由通信基础设施(905)(例如,通信总线、网络等)互连的子系统或部件。计算装置(900)可以包括一个或多个处理器(910)和计算机可读介质形式的至少一个存储器部件。一个或多个处理器(910)可以包括以下中的一个或多个:

CPU、图形处理单元 (GPU)、微处理器、现场可编程门阵列 (FPGA)、专用集成电路 (ASIC) 等。在一些配置中,可以提供多个处理器并且所述多个处理器可以被布置成同时执行计算。在一些实现方式中,计算装置 (900) 的各种子系统或部件可以被分布在多个物理位置 (例如,在分布式、集群或基于云的计算配置中),并且适当的软件单元可以被布置成代表远程设备管理和/或处理数据。

[0240] 存储器部件可以包括系统存储器 (915),其可以包括只读存储器 (ROM) 和随机存取存储器 (RAM)。基本输入/输出系统 (BIOS) 可以被存储在ROM中。系统软件 (包括操作系统软件) 可以被存储在系统存储器 (915) 中。存储器部件还可以包括辅助存储器 (920)。辅助存储器 (920) 可以包括例如硬盘驱动器的固定盘 (921),以及可选地包括用于与存储部件 (923) 进行对接的一个或更多个存储接口 (922),该存储部件 (923) 例如是可移除存储部件 (例如,磁带、光盘、闪存驱动器、外部硬盘驱动器、可移除存储器芯片等)、网络附接存储部件 (例如NAS驱动器)、远程存储部件 (例如基于云的存储器) 等。

[0241] 计算装置 (900) 可以包括外部通信接口 (930),该外部通信接口 (930) 用于在使得能够在多个计算装置 (900) 和/或因特网之间递送数据的联网环境中操作计算装置 (900)。经由外部通信接口 (930) 递送的数据可以是信号的形式,该信号可以是电子信号、电磁信号、光学信号、无线电信号或其他类型的信号。外部通信接口 (930) 可以实现计算装置 (900) 与包括服务器和外部存储设施的其他计算装置之间的数据通信。Web服务可以经由通信接口 (930) 由计算装置 (900) 访问和/或从计算装置 (900) 访问。

[0242] 外部通信接口 (930) 可以被配置用于连接至无线通信信道 (例如,蜂窝电话网络、无线局域网 (例如,使用Wi-Fi)、卫星电话网络、卫星互联网网络等) 并且可以包括相关联的无线递送元件,例如天线和相关联的电路。外部通信接口 (930) 可以包括集成电路形式的用户识别模块 (SIM),该用户识别模块 (SIM) 存储用于使用计算装置 (900) 识别和认证用户的相关密钥和国际移动用户身份。一个或更多个用户识别模块可以是计算装置 (900) 可移除的或嵌入在计算装置 (900) 中。

[0243] 外部通信接口 (930) 还可以包括非接触式元件 (950),其通常以具有相关联的无线递送元件 (例如天线) 的半导体芯片 (或其他数据存储元件) 的形式实现。非接触式元件 (950) 可以与计算装置 (900) 相关联 (例如,嵌入在其中),并且经由蜂窝网络发送的数据或控制指令可以借助于非接触式元件接口 (未示出) 应用于非接触式元件 (950)。非接触式元件接口可以用于允许在计算装置电路 (以及因此蜂窝网络) 与非接触式元件 (950) 之间交换数据和/或控制指令。非接触式元件 (950) 能够使用通常根据标准化协议或数据递送机制 (例如,ISO 14443/NFC) 的近场通信能力 (或近场通信介质) 来递送和接收数据。近场通信能力可以包括短程通信能力,例如射频识别 (RFID)、蓝牙、红外线或可以用于在计算装置 (900) 与讯问设备之间交换数据的其他数据递送能力。因此,计算装置 (900) 能够经由蜂窝网络和近场通信能力二者来传递和递送数据和/或控制指令。

[0244] 各种存储器部件形式的计算机可读介质可以提供计算机可执行指令、数据结构、程序模块、软件单元和其他数据的存储。计算机程序产品可以由计算机可读介质提供,该计算机可读介质存储有可由中央处理器 (910) 执行的计算机可读程序代码。计算机程序产品可以由非暂态或非暂时性计算机可读介质提供,或者可以经由信号或者经由通信接口 (930) 的其他暂态或暂时性手段提供。

[0245] 经由通信基础设施 (905) 的互连使得一个或更多个处理器 (910) 能够与每个子系统或部件进行通信并且能够控制来自存储器部件的指令的执行以及子系统或部件之间的信息交换。外围设备 (例如打印机、扫描仪、相机等) 和输入/输出 (I/O) 设备 (例如鼠标、触摸板、键盘、麦克风、触敏显示器、输入按钮、扬声器等) 可以直接或经由 I/O 控制器 (935) 耦接至计算装置 (900) 或与计算装置 (500) 一体形成。一个或更多个显示器 (945) (可以是触敏显示器) 可以经由显示器或视频适配器 (940) 耦接至计算装置 (900) 或与计算装置 (500) 一体形成。

[0246] 计算装置 (900) 可以包括地理位置元件 (955), 地理位置元件 (955) 被布置成确定计算装置 (900) 的地理位置。地理位置元件 (955) 可以例如通过全球定位系统 (GPS) 或类似的接收器模块来实现。在一些实现方式中, 地理位置元件 (955) 可以使用例如蜂窝电话或 Wi-Fi 网络和/或信标 (例如, 蓝牙低功耗 (BLE) 信标、iBeaconsTM 等) 的通信信道以确定或粗略估计计算装置 (900) 的地理位置来实现室内定位系统。在一些实现方式中, 地理位置元件 (955) 可以实现惯性导航以使用初始设定点和惯性测量数据来跟踪和确定通信设备的地理位置。

[0247] 图10A至图10E是示出用户在禁食时段 (例如, 在夜间) 的会话期间使用禁食时间递送方法的示例性故事线的曲线图。这些线可以表示BG或IOB, 这是因为一条线可以从另一条线得出。虽然轴标记血糖 (BG) (如曲线图所表示的), 但是这些线可以表示BG或IOB (当然IOB具有不同的标签和值), 这是因为一条线可以从其他线得出。如本领域技术人员可以理解的, 实际BG和预期的BG可以从实际IOB和假设的IOB得出, 反之亦然。

[0248] 图10A是表示在禁食穿戴会话期间随时间推移的血糖的曲线图 (1010)。实线表示由CGM测量出的随时间推移的实际BG趋势/曲线。小破折号的线表示基于随时间推移的假设的外部IOB曲线的预期的BG趋势/曲线, 所述假设的外部IOB曲线是基于上面描述的假设胰岛素充足在所述会话的开始处计算出的。大破折号的线表示根据递送装置已经递送的胰岛素而计算出的装置IOB。

[0249] 图10B是表示在禁食穿戴会话期间随时间推移的血糖的曲线图 (1020)。小破折号的线表示由CGM测量出的随时间推移的实际BG趋势/曲线。实线表示基于假设的外部IOB的预期的BG趋势/曲线。在该穿戴会话的示例中, 实际BG/IOB与预期/假设的BG/IOB匹配, 因此外部胰岛素充足的假设是正确的, 并且不需要递送装置胰岛素。注意, 在没有安全因子和/或在可能影响血糖值的任何未知因素的情况下没有朝向减少胰岛素递送偏置的情况下 (如本文中所描述的, 特别是对假设的IOB的计算和利用), 如果不获知外部胰岛素, 则装置将在所述会话的开始处错误地递送胰岛素, 这将导致危险的夜间低血糖事件。

[0250] 图10C是表示在会话期间随时间推移的血糖的曲线图 (1030)。实线表示由CGM测量出的随时间推移的BG趋势/曲线, 示出了以下示例: 实际血糖未按预期呈下降趋势, 这意味着用户可能在晚餐时间或者在应用递送装置并开始禁食时段之前没有摄入足够的进餐推注。小破折号的线表示基于随时间推移的假设外部IOB曲线的预期BG趋势/曲线, 所述假设外部IOB曲线是基于上面描述的假设胰岛素充足在所述会话的开始处计算出的。垂直线示意性地表示期间以小剂量递送胰岛素的时间段。注意, 尽管假设外部IOB处于与实际不符的水平, 但是算法能够快速了解到外部IOB不足, 并且能够递送校正胰岛素以确保用户在目标范围内醒来。

[0251] 图10D是表示在夜间BG下降至低于预期的会话期间随时间推移的血糖的曲线图(1040)。虚线表示由CGM测量的随时间推移的实际BG趋势/曲线,示出了在所述会话期间,实际血糖提早非预期地朝向低血糖下降,这意味着用户在晚餐时间或在应用递送装置之前摄入了过多的进餐推注胰岛素。实线表示基于随时间推移的假设外部IOB曲线的预期的BG趋势/曲线,所述假设外部IOB曲线是基于上面描述的假设胰岛素充足在所述会话的开始处计算出的。注意,由于实施了如本文中所描述的安全因子和/或在可能影响血糖值的任何未知因素的情景下朝向减少胰岛素递送偏置,因此尽管血糖值高于目标,但是递送装置在所述会话的开始处并未递送胰岛素。该用例还显示了在禁食时段的开始处在初始血糖水平升高时向上调整假设IOB的益处。通过向上调整假设IOB来处理这样的血糖初始升高而不是注射胰岛素,进一步避免了潜在危险的低血糖事件。如果响应于初始血糖高于标准临床目标而递送胰岛素,则结果将是甚至更为严重的夜间低血糖事件。

[0252] 图10E是表示会话期间随时间推移的血糖的曲线图(1050),示出了其中实际BG朝向会话的末尾缓慢上升(例如,黎明效应)的会话。实线表示由CGM测量出的随时间推移的实际BG趋势/曲线,示出了实际血糖朝向会话的末尾向上升(黎明效应)的示例,这可能是由外部基础胰岛素或其他生理因素引起的。垂直线通常表示期间通过递送装置剂量计算来递送校正剂量的胰岛素的时间段。注意,由于基于外部胰岛素的可能性降低的假设,安全裕度随时间推移而降低,因此递送装置递送了足够的胰岛素以减少否则一些MDI用户会经历的“黎明效应”。有利地,递送算法允许日间MDI糖尿病管理用户受益于夜间连续穿戴AID,在不增加低血糖风险的情况下增加范围内时间。

[0253] 已经出于说明的目的呈现了前述描述,并非旨在穷举或将本发明限制于所公开的精确形式。相关领域的技术人员可以理解,鉴于上述公开内容,许多修改和变型是可能的。

[0254] 本文描述的任何步骤、操作、部件或过程可以单独地或者与其他设备组合地用一个或多个硬件或软件单元来执行或实现。在一个实施方式中,软件单元用计算机程序产品实现,该计算机程序产品包括包含有计算机程序代码的非暂态或非暂时性计算机可读介质,该计算机程序代码可以由处理器执行以执行所描述的任何或所有步骤、操作或过程。本申请中描述的软件单元或功能可以实现为使用任何合适的计算机语言的计算机程序代码,该计算机语言例如使用例如传统技术或面向对象技术的Java、C++或Perl。计算机程序代码可以作为一系列指令或命令存储在非暂态计算机可读介质上,该非暂态计算机可读介质例如为随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、磁介质例如硬盘驱动器或光学介质例如CD-ROM。任何这样的计算机可读介质也可以驻留在单个计算装置上或单个计算装置内,并且可以存在于系统或网络内的不同计算装置上或者存在于系统或网络内的不同计算装置内。

[0255] 本文使用了根据实施方式的方法、系统和计算机程序产品的流程图和框图。流程图和/或框图中的每个框以及流程图和/或框图中的框的组合可以提供可以由计算机可读程序指令实现的功能。在一些替代实施方式中,由框标识的功能可以以与流程图所示的顺序不同的顺序发生。

[0256] 计算机程序产品可以包括具有存储在其中的计算机可读程序代码的一个或多个计算机可读硬件存储装置,所述程序代码可由一个或多个处理器执行以实现所描述的方法。

[0257] 本说明书的一些部分在对信息的操作的算法和符号表示方面来描述本发明的实

施方式。通常由数据处理领域的技术人员使用这些算法描述和表示(例如,所附流程图)以将他们工作的实质有效地传达给本领域的其他技术人员。虽然在功能上、计算上或逻辑上对这些操作进行了描述,但应理解为由计算机程序或等效电路、微代码等实现这些操作。所描述的操作可以以软件、固件、硬件或其任何组合来体现。

[0258] 说明书中使用的语言主要是出于可读性和指导目的而选择的,并且所述语言未被选择为描绘或限制本发明的主题。因此,本发明的范围旨在不受该详细描述的限制,而是受基于其的申请上发布的任何权利要求的限制。因此,本发明的实施方式的公开内容旨在说明,而非限制任何所附权利要求中阐述的本发明的范围。

[0259] 最后,在整个说明书和任何所附权利要求中,除非上下文另有要求,否则词语“包括(comprise)”或诸如“包括(comprises)”或“包括(comprising)”的变型将被理解为暗示包括所述的整体或整体组但不排除任何其他整体或整体组。

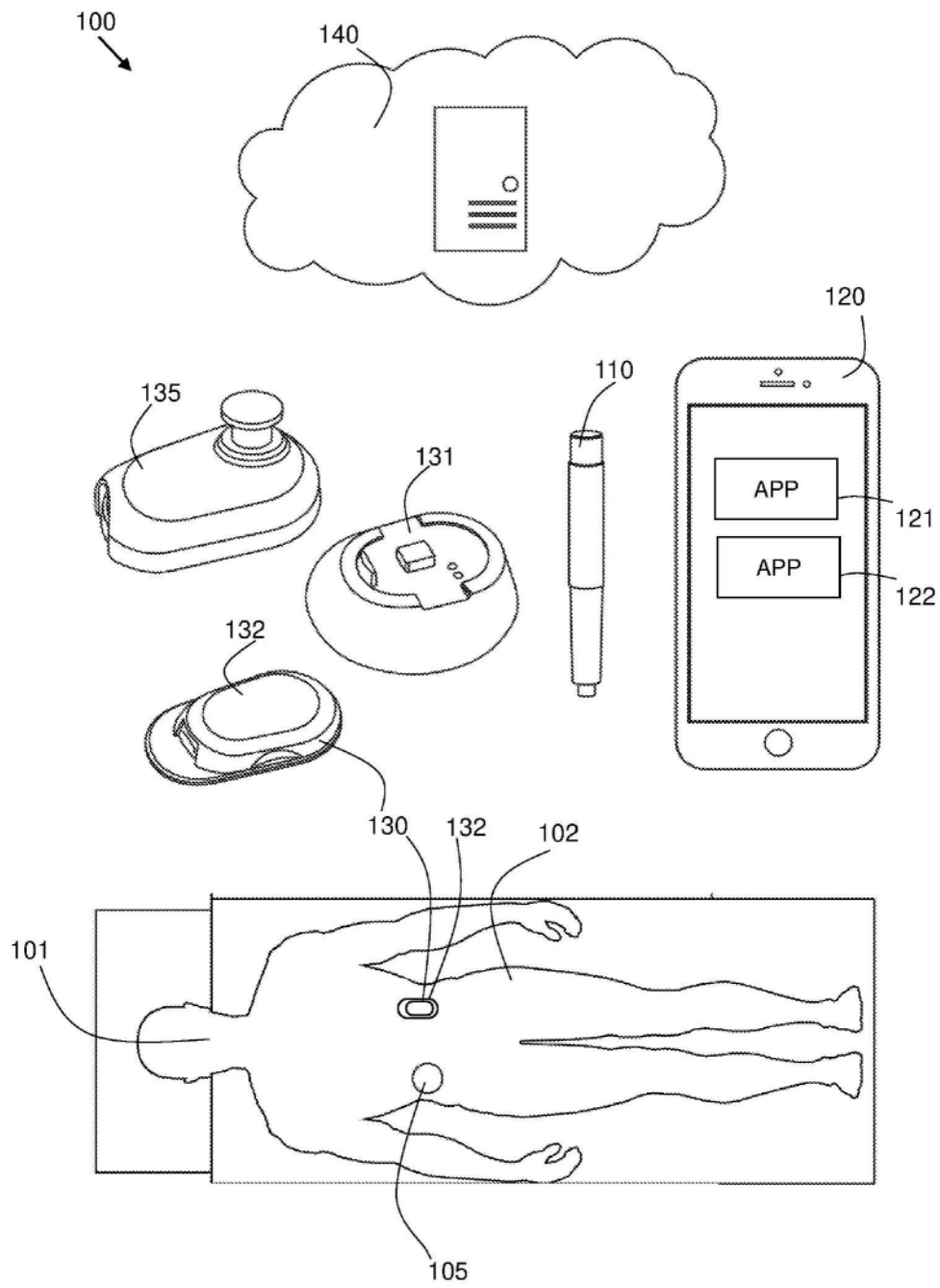


图1A

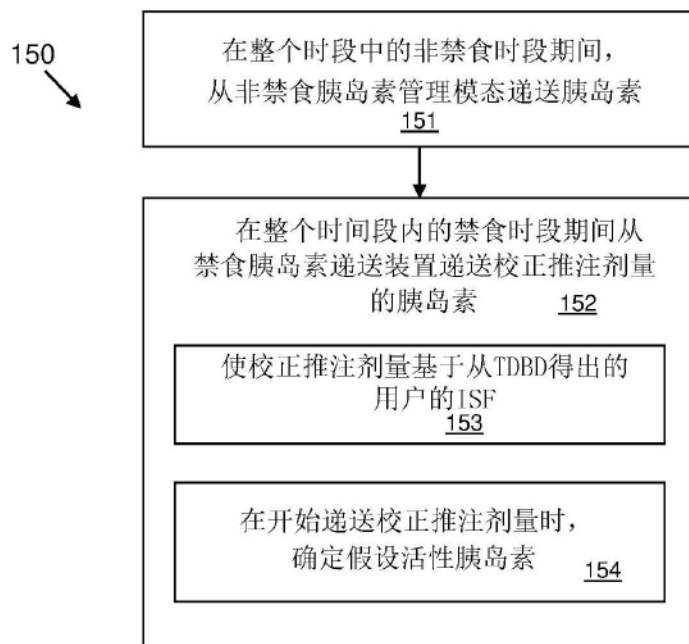


图1B

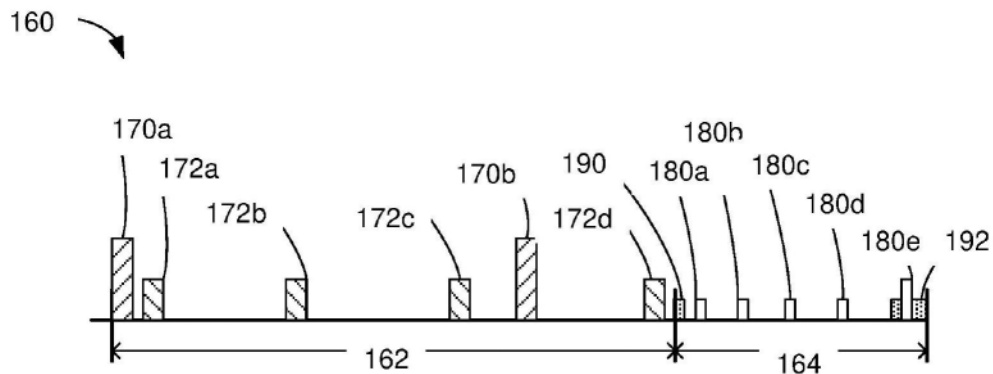


图1C

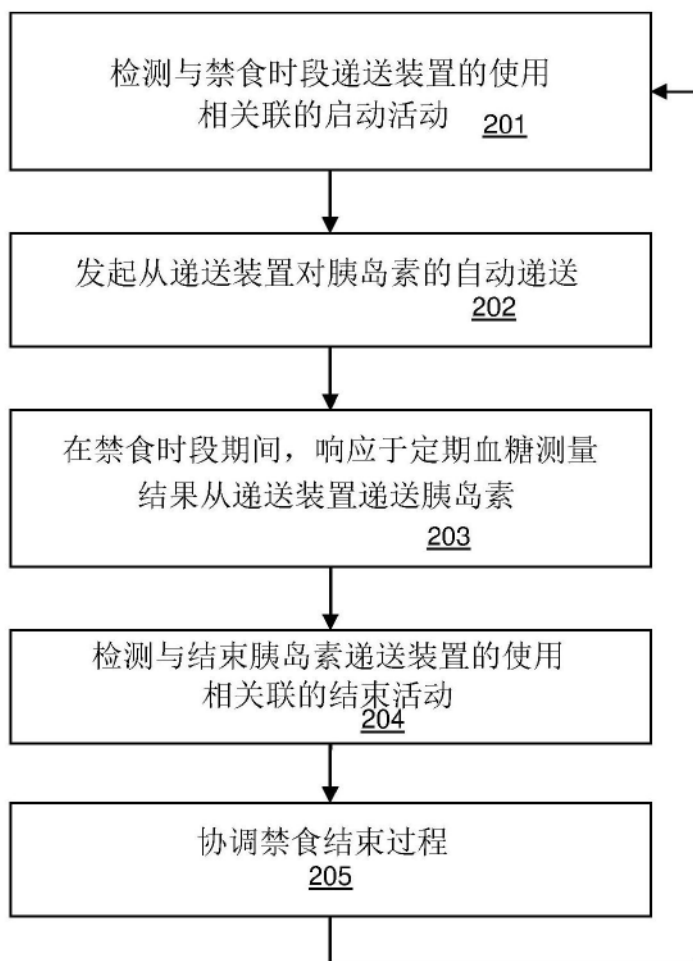
200
↓

图2A

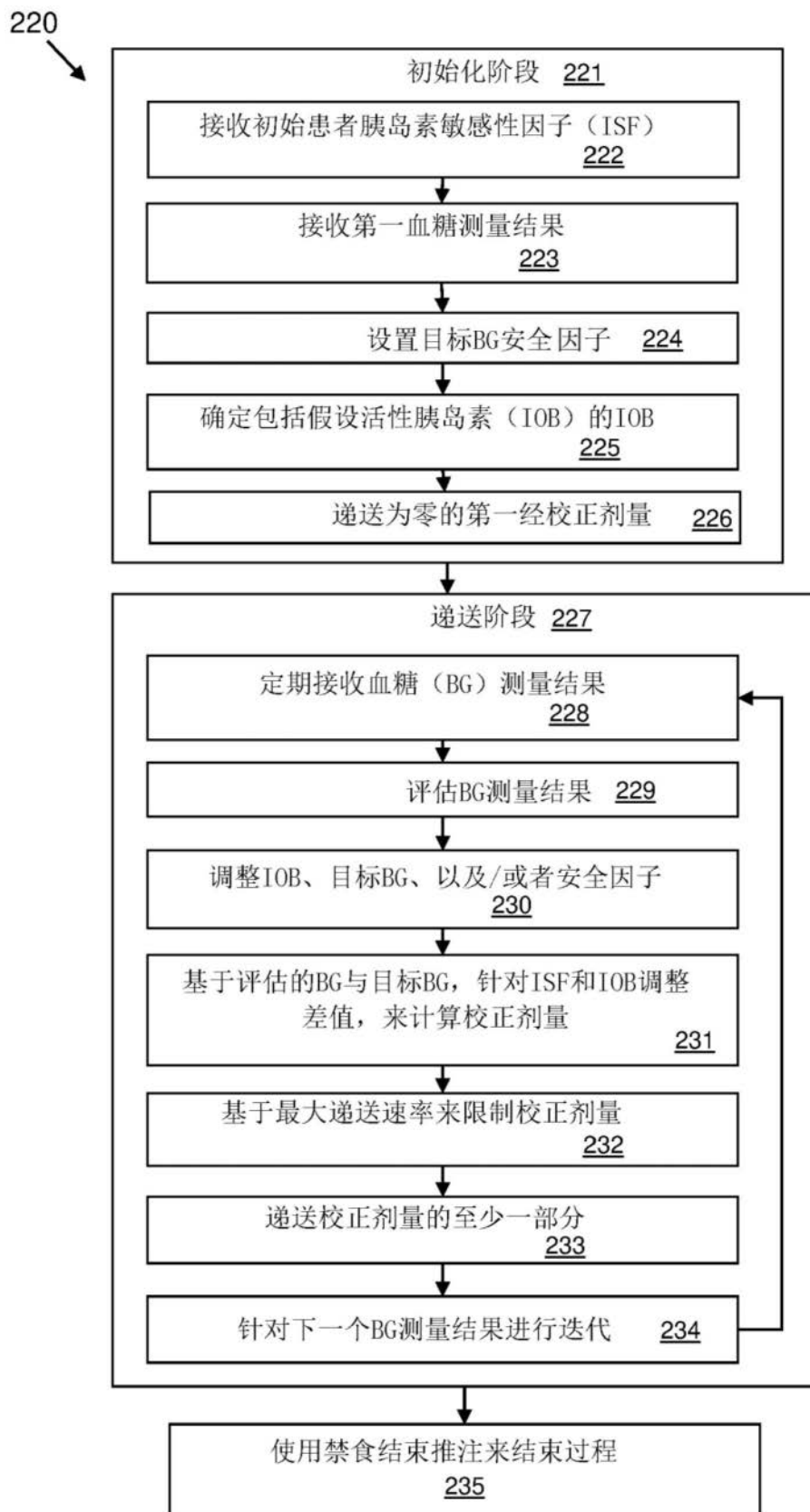


图2B

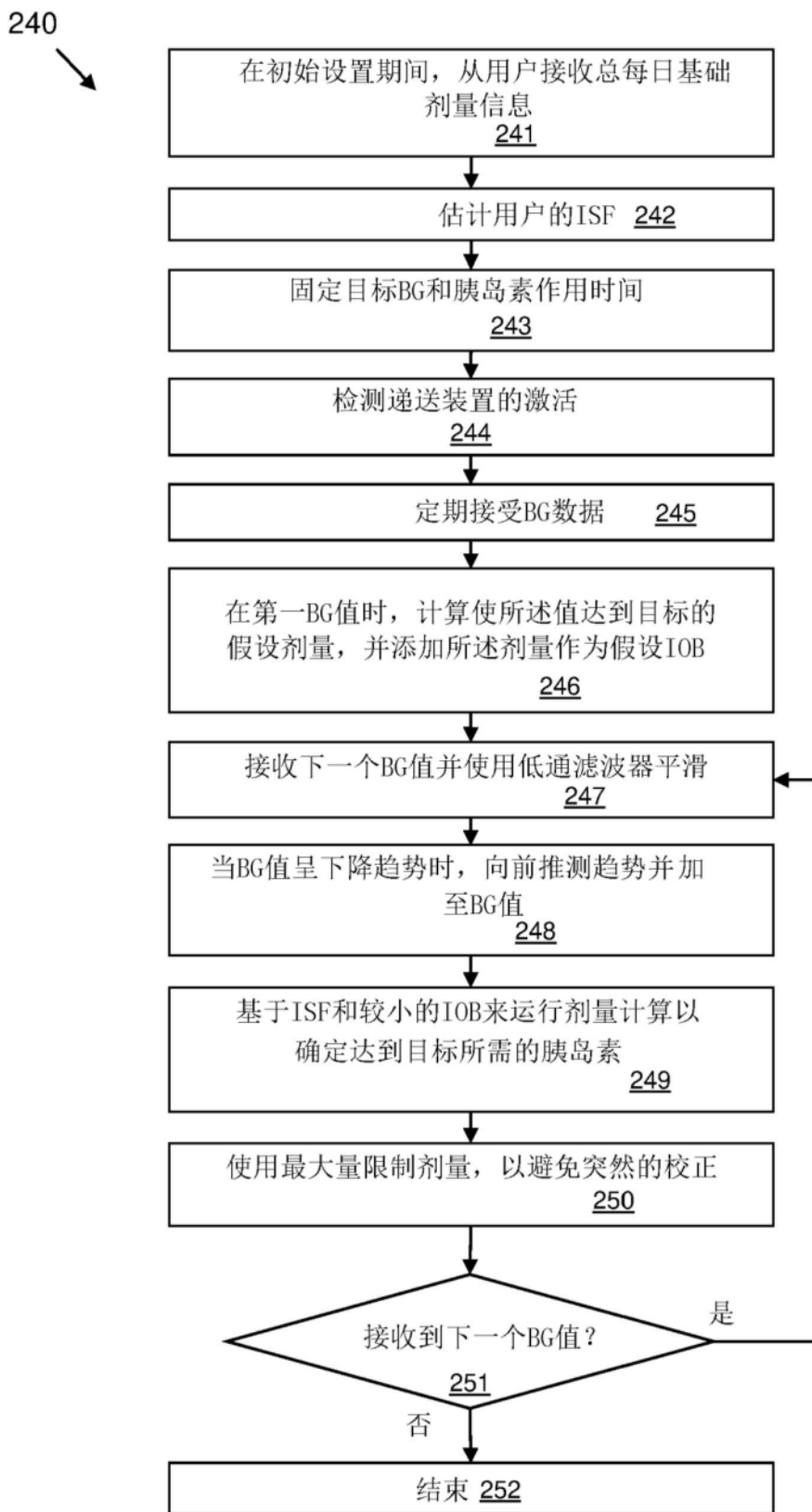


图2C

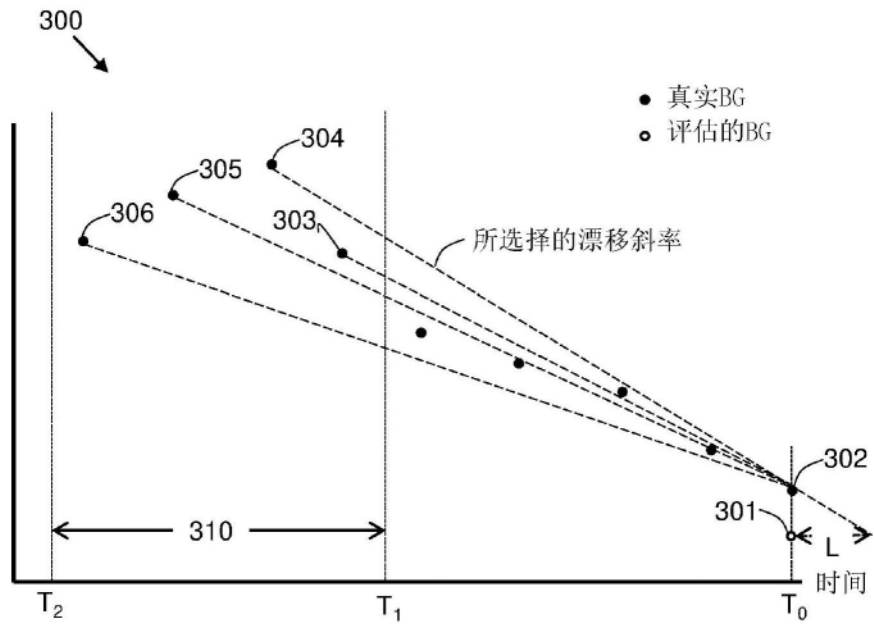


图3A

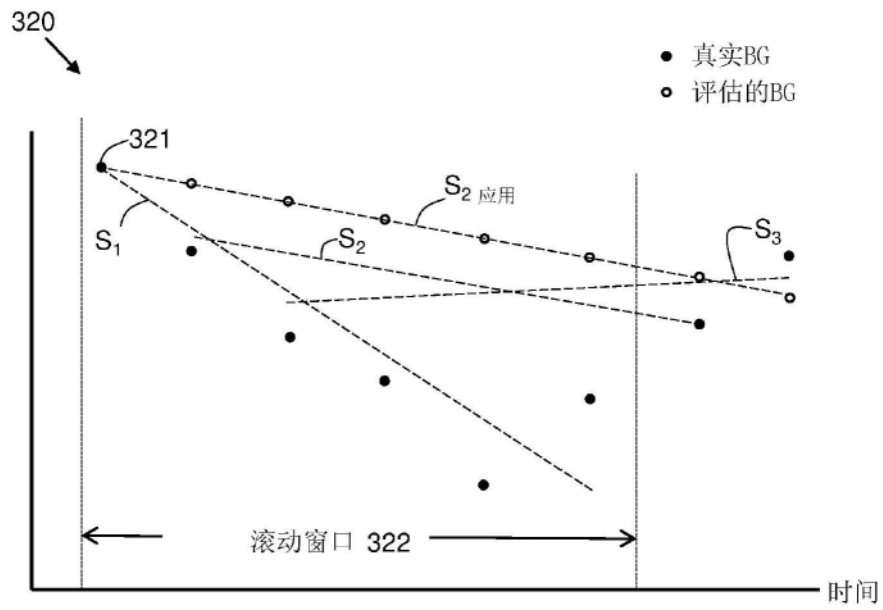


图3B

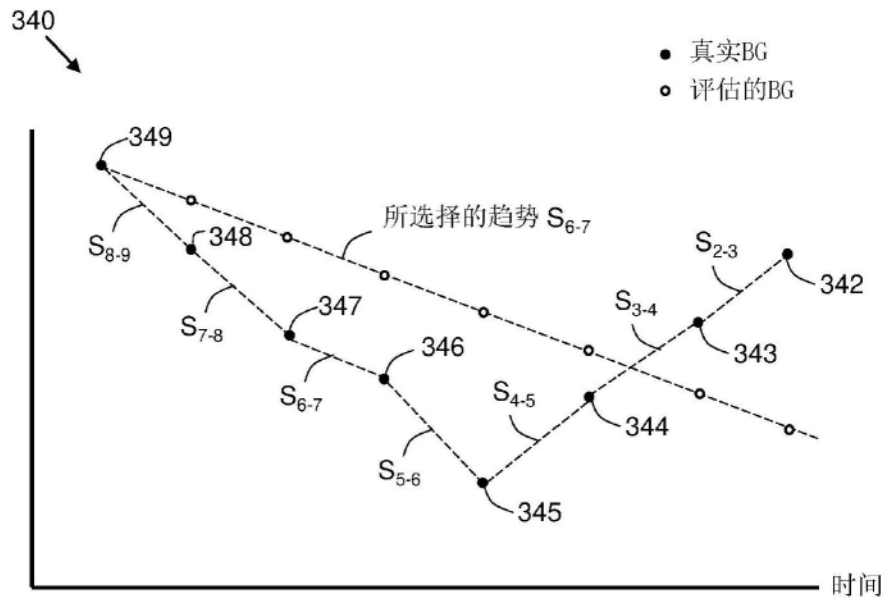


图3C

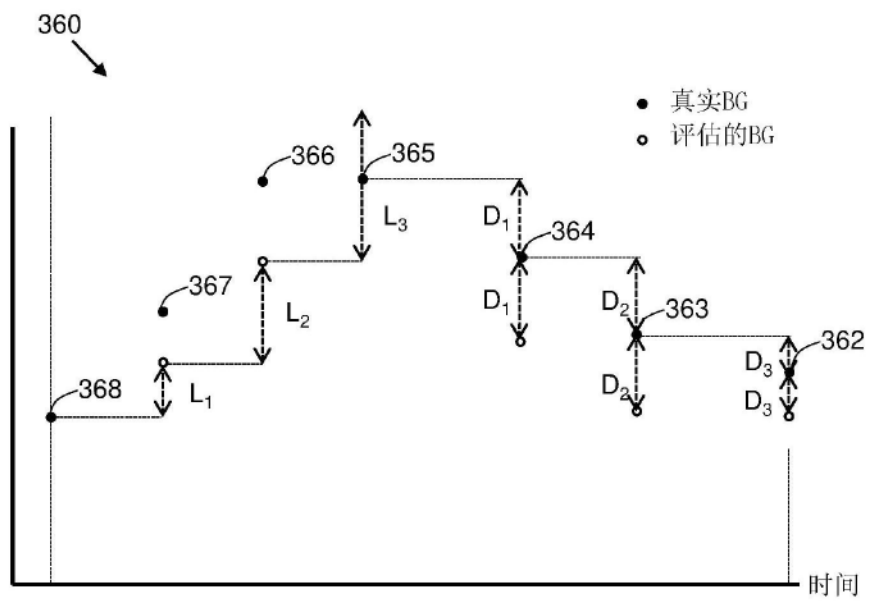


图3D

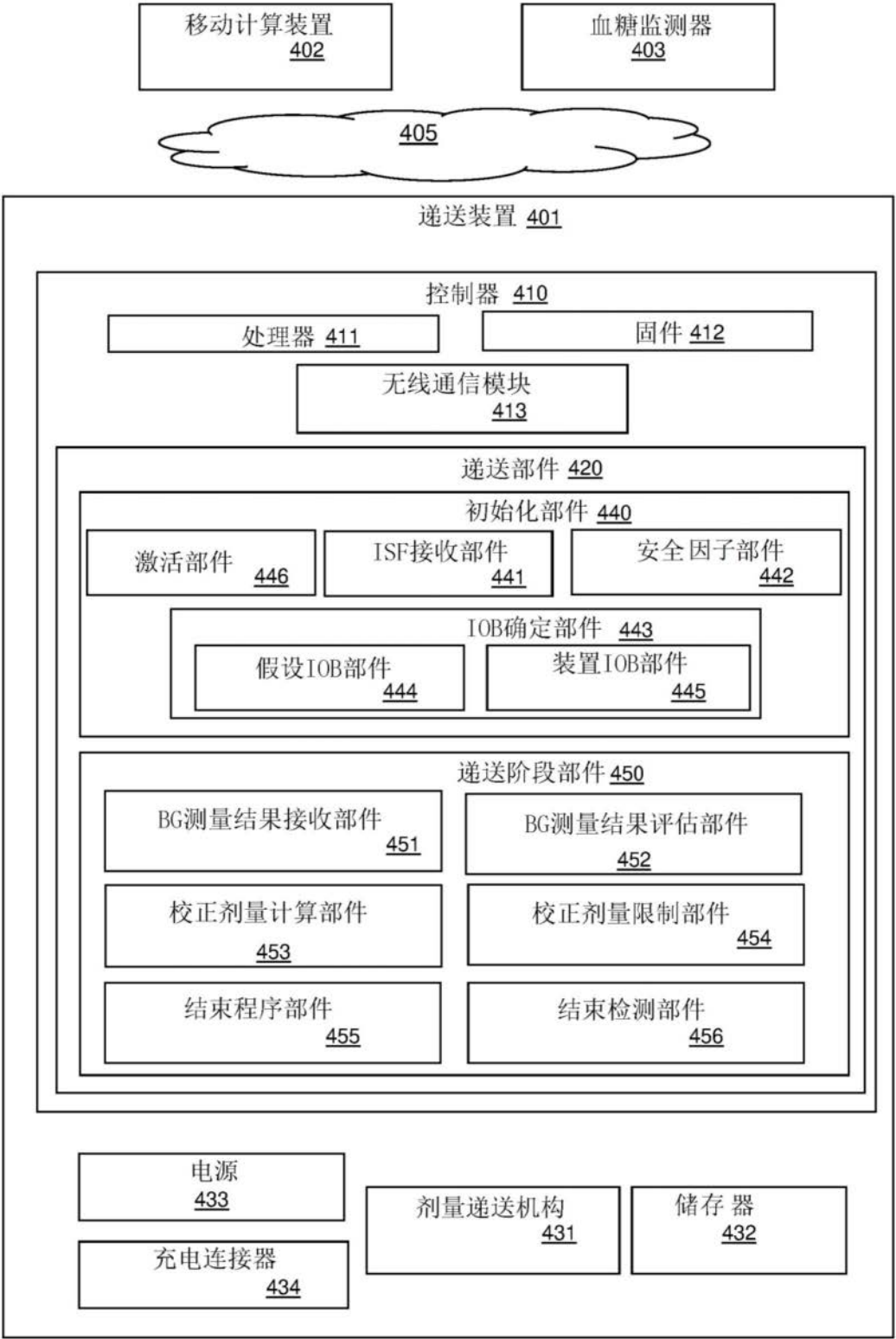


图4

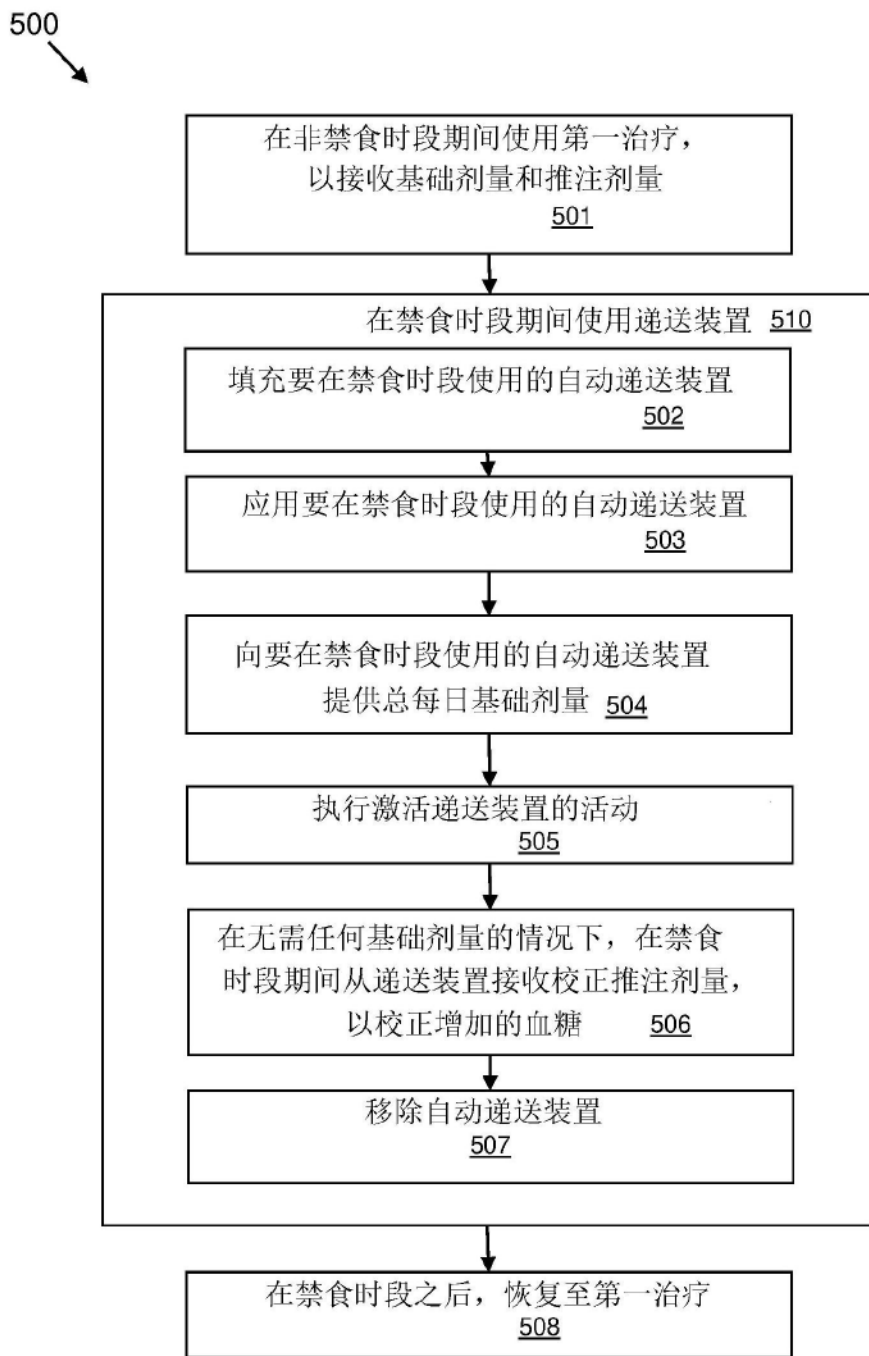


图5A

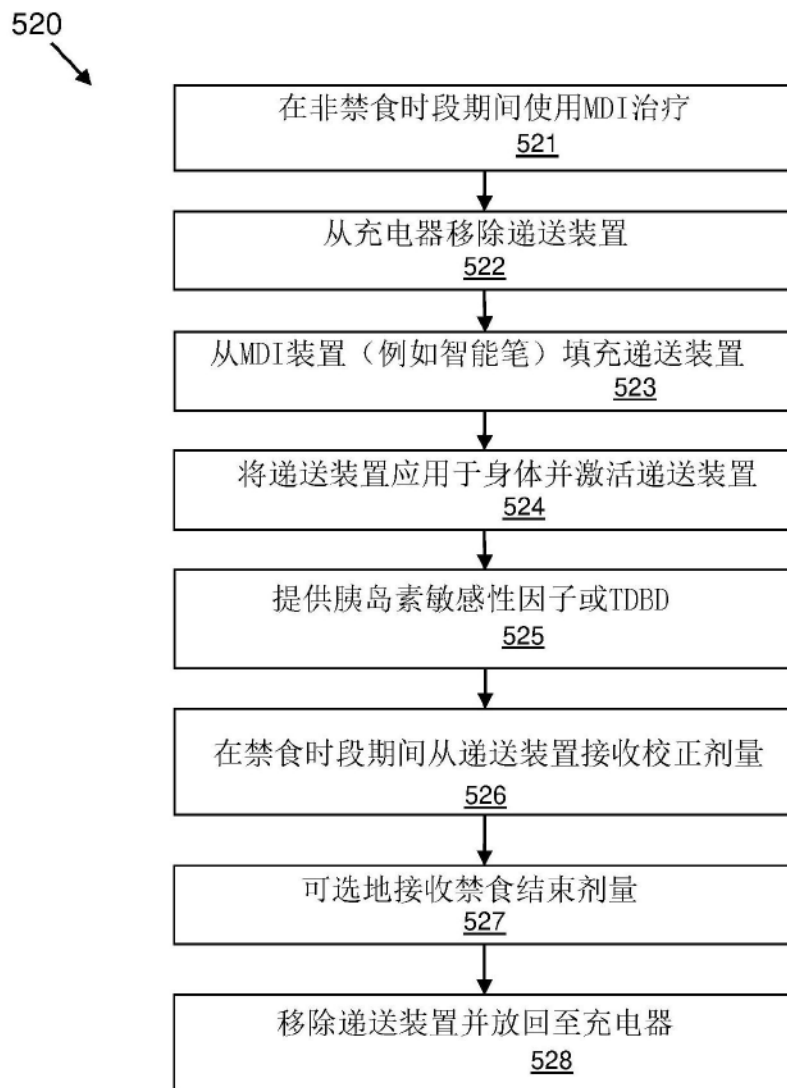


图5B

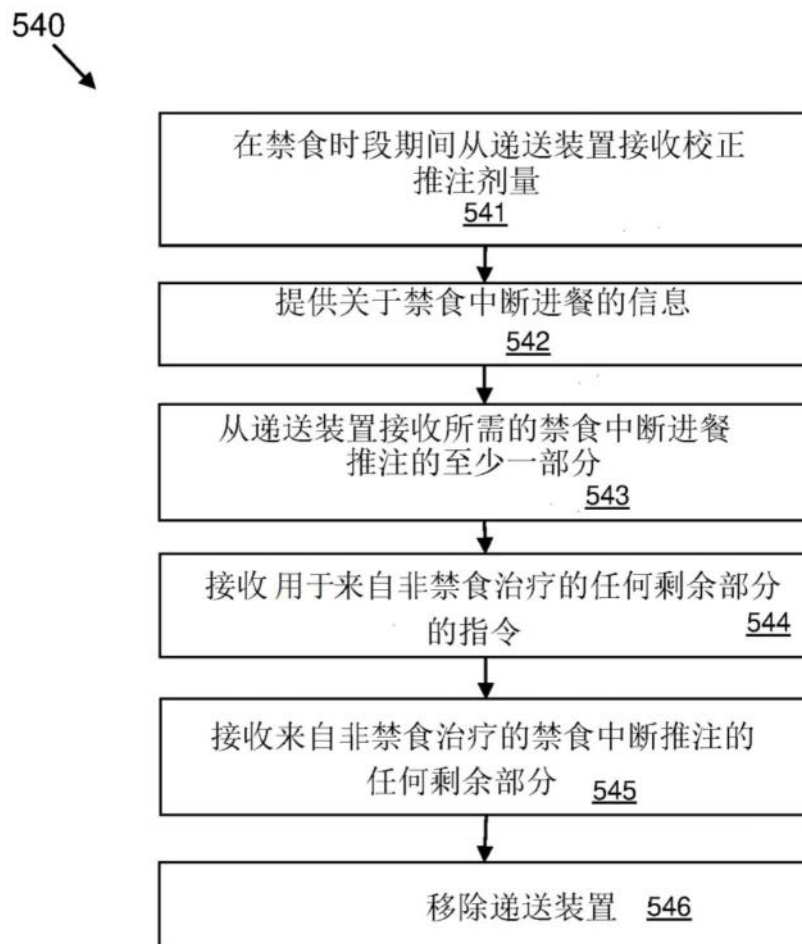


图5C

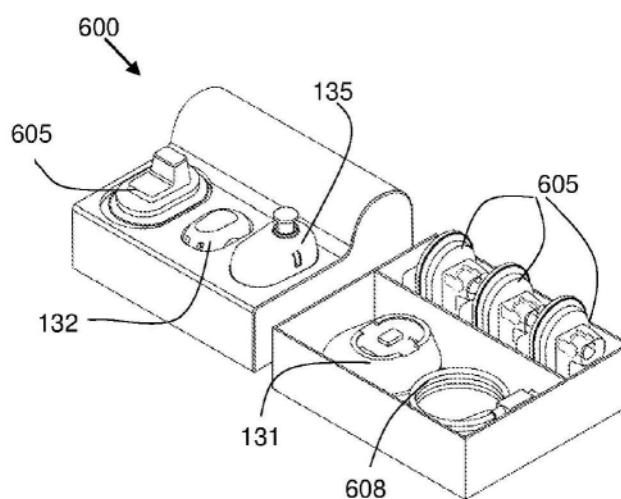


图6A

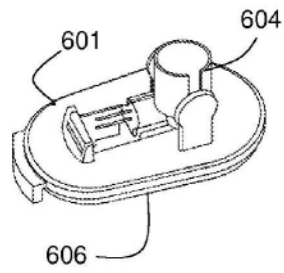


图6B

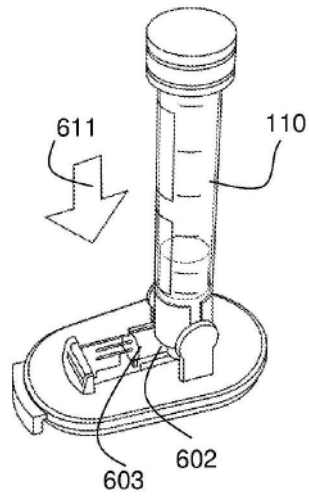


图6C

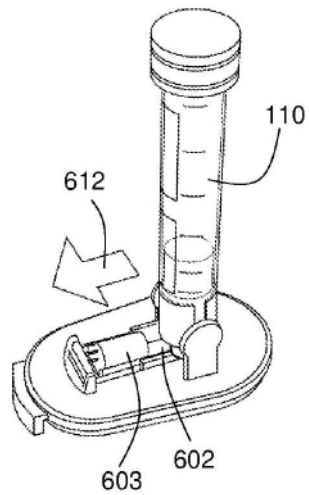


图6D

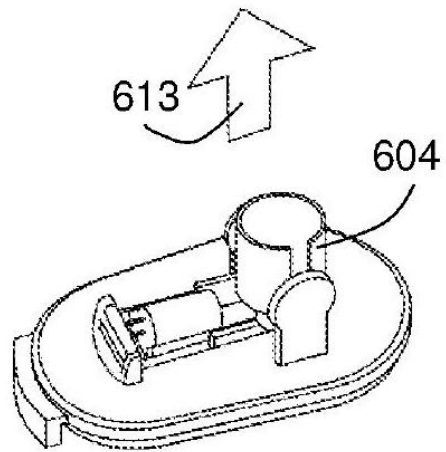


图6E

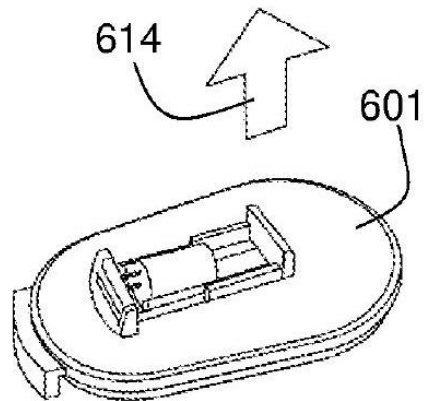


图6F

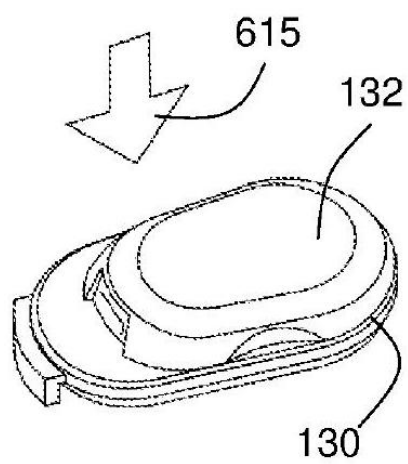


图6G

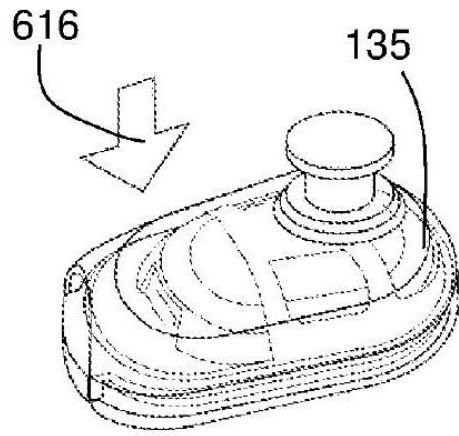


图6H

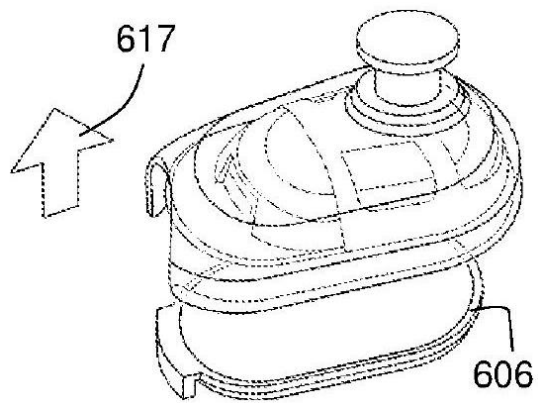


图6I

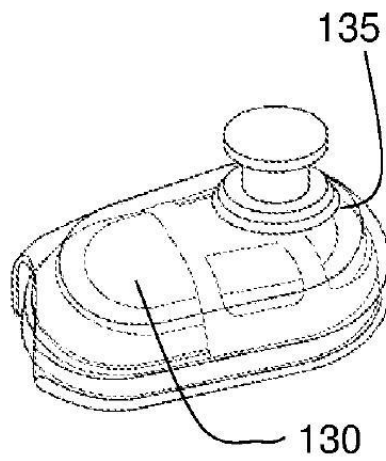


图6J

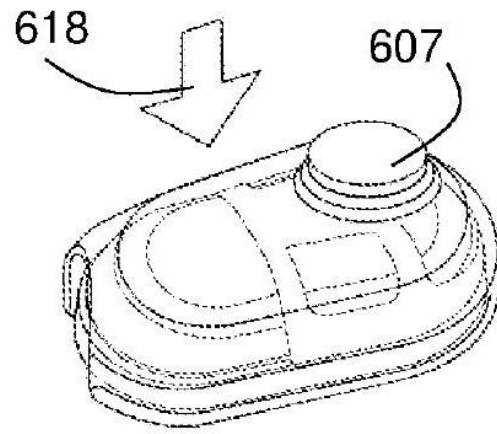


图6K

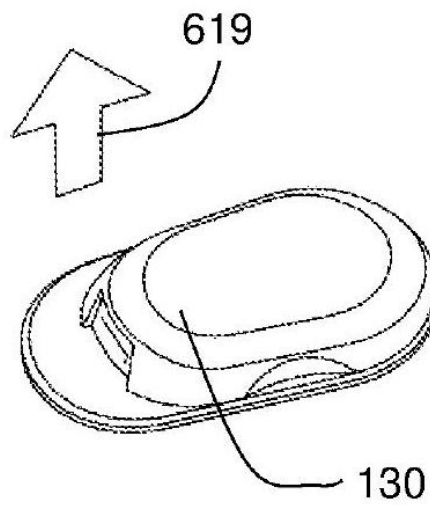


图6L

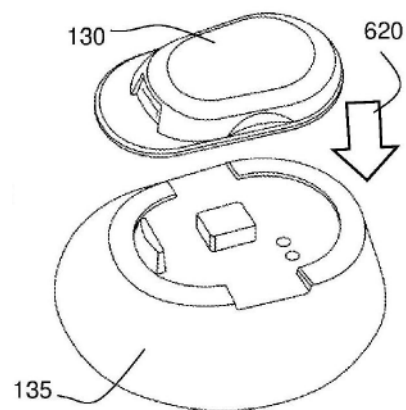


图6M

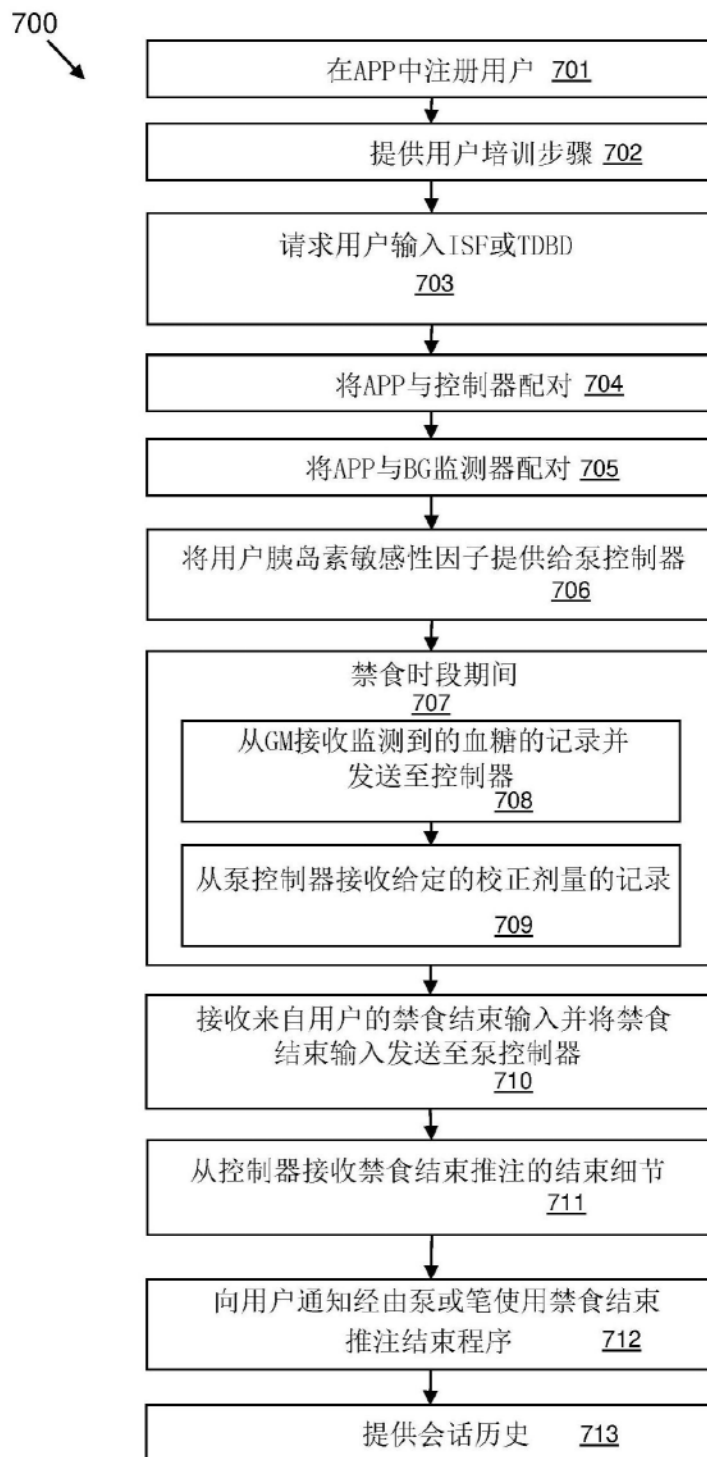


图7A

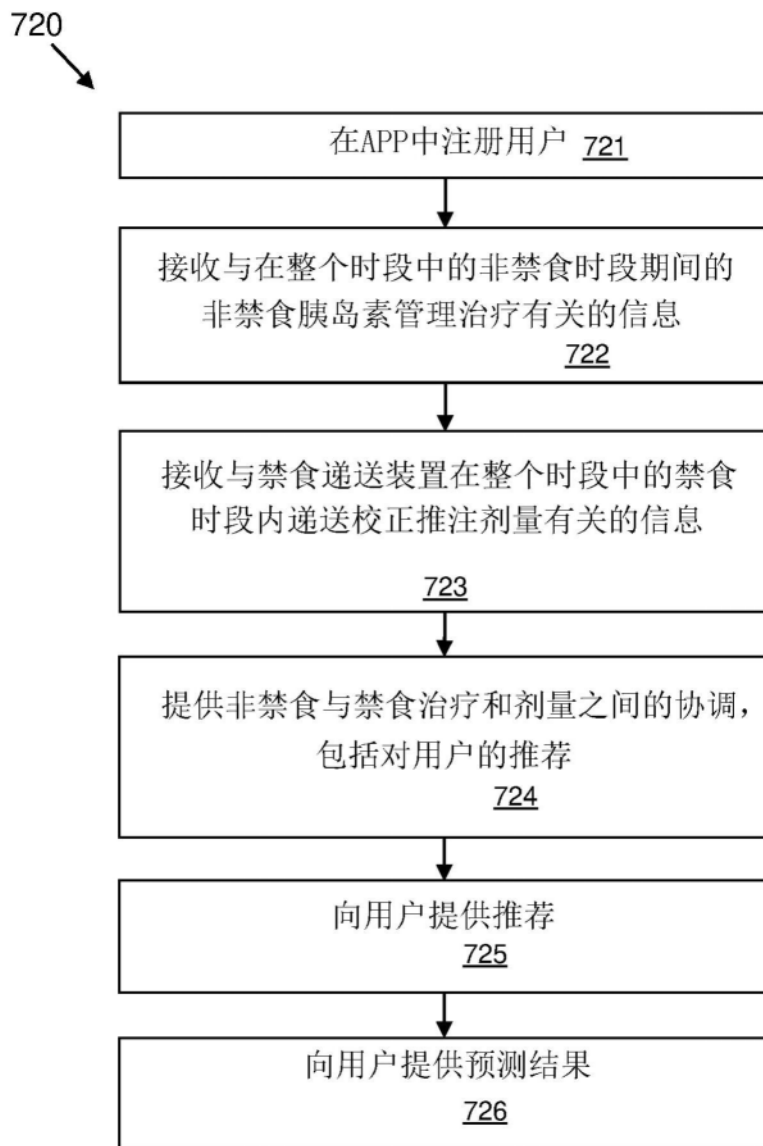


图7B

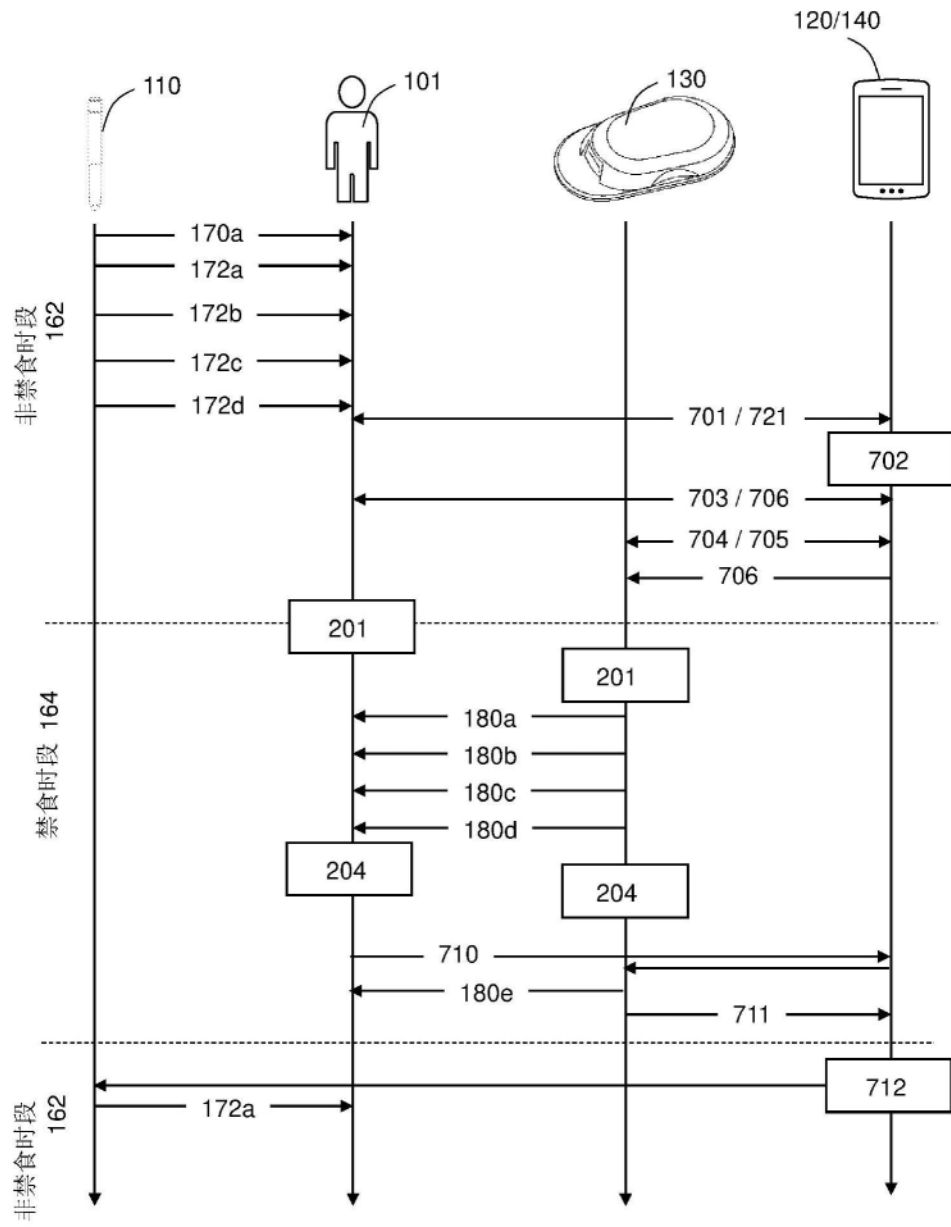


图7C

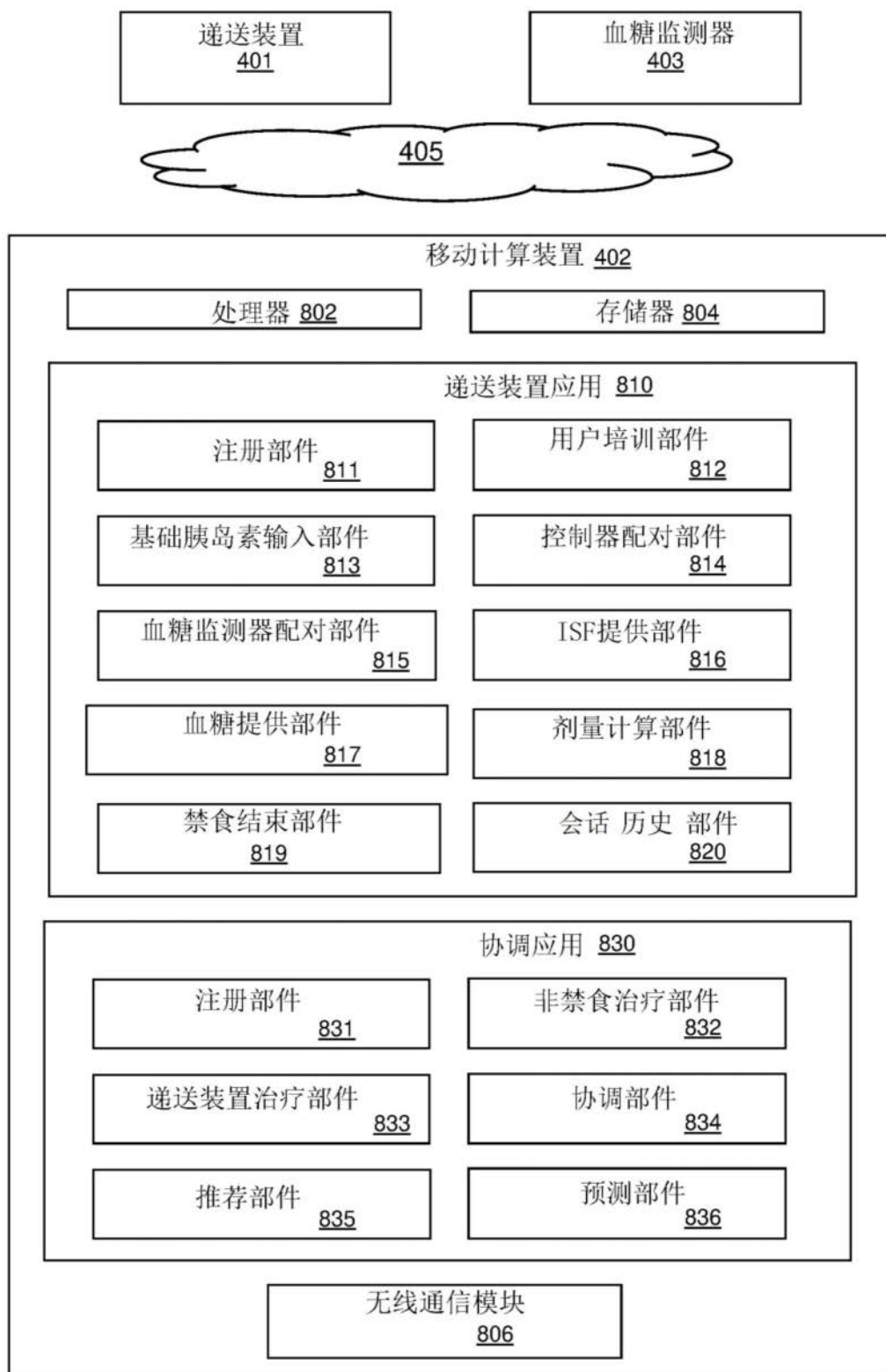


图8

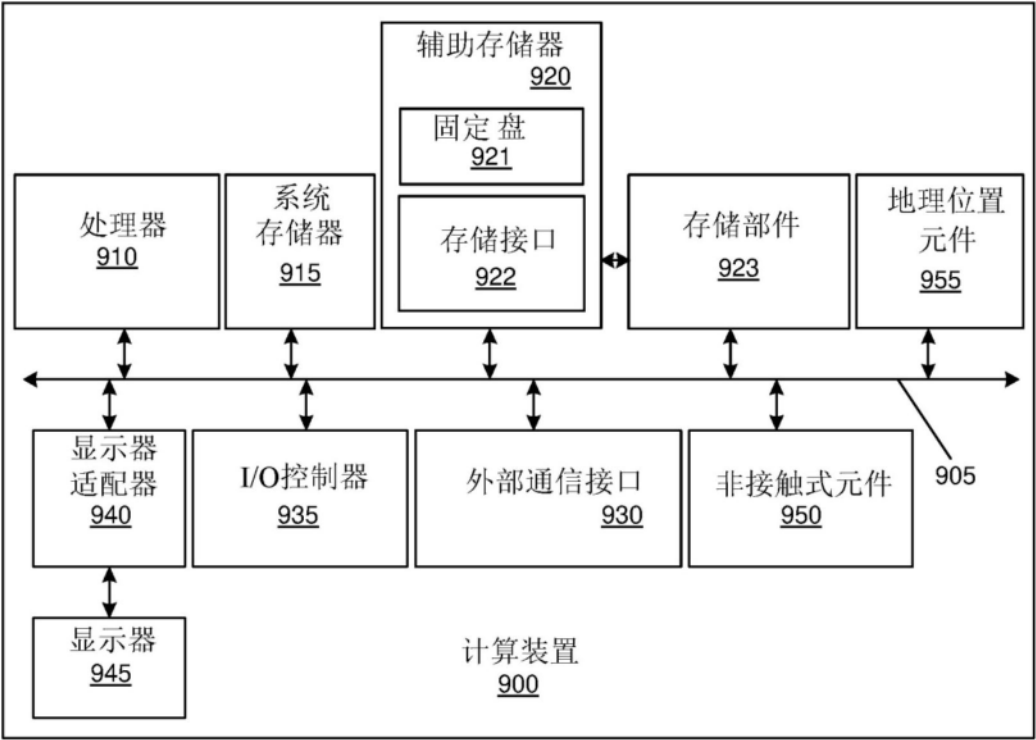


图9

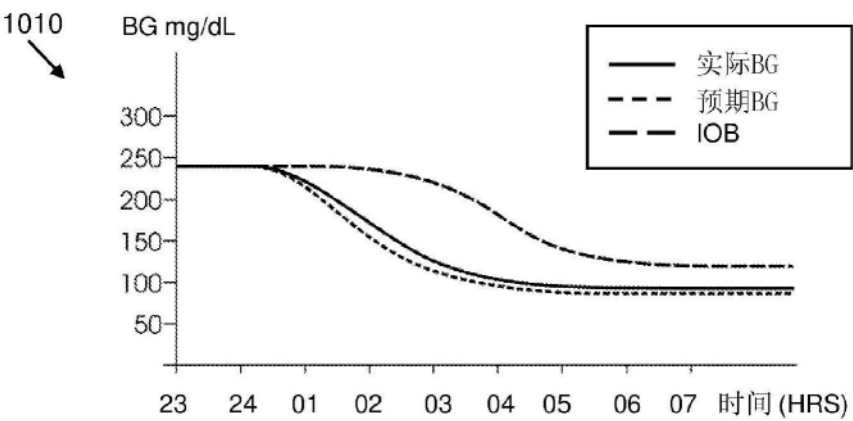


图10A

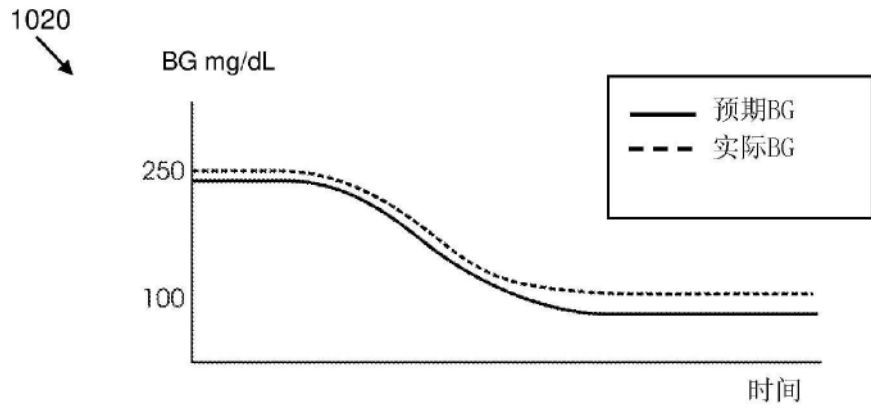


图10B

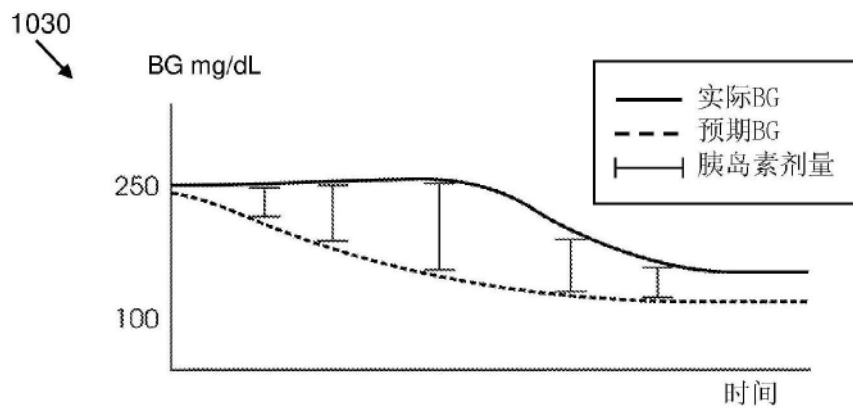


图10C

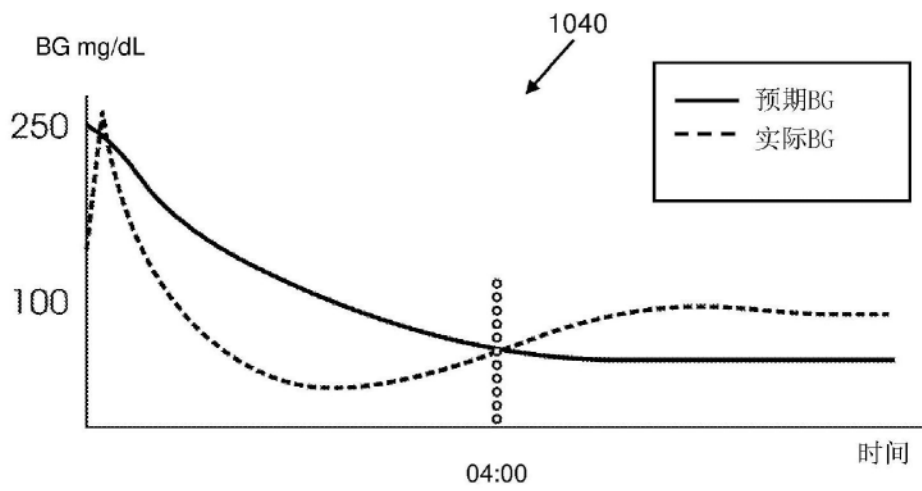


图10D

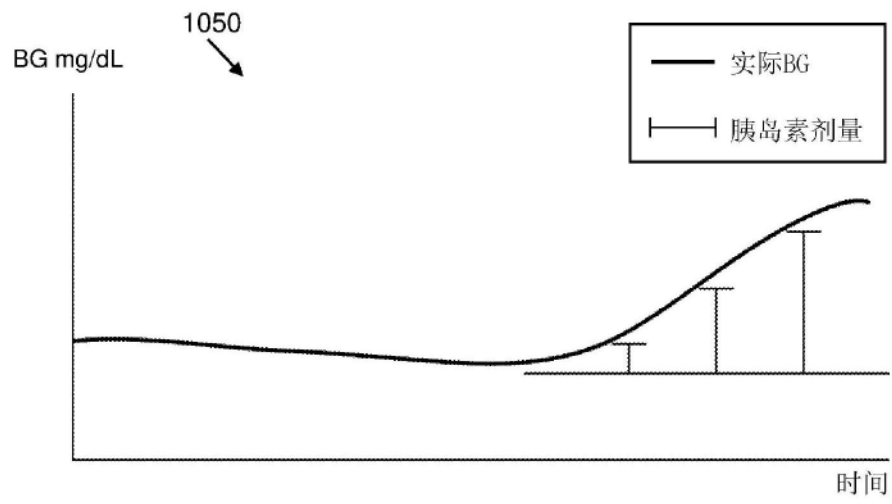


图10E