



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102264283 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 23

(21) 申请号 200980153109. 6

(22) 申请日 2009. 12. 22

(30) 优先权数据

12/345, 477 2008. 12. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 06. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/006677 2009. 12. 22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/077328 EN 2010. 07. 08

(73) 专利权人 美敦力迷你迈德公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 德斯蒙德·巴里·基南

约翰·J·马斯特罗托塔罗

(74) 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

44202

代理人 温旭 郝传鑫

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2008/0312845 A1, 2008. 12. 18,

US 2002/0161288 A1, 2002. 10. 31,

CN 1886651 A, 2006. 12. 27,

审查员 谢春苓

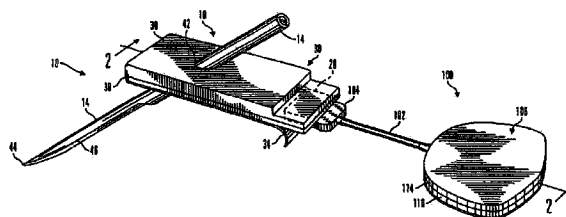
权利要求书3页 说明书19页 附图17页

(54) 发明名称

葡萄糖传感器校准系统和 / 或方法

(57) 摘要

本发明公开的主题涉及用于校准待用于估算血液葡萄糖浓度的传感器数据的系统、方法和 / 或设备。传感器测量值和参考读数之间的关系可用于估算传感器测量值与血液葡萄糖浓度之间的关系。这些传感器测量值可根据与传感器值有关的不确定性的递减函数来加权。



1. 一种用于葡萄糖传感器校准的方法,所述方法包括:
获得由传感器产生的电信号样品,所述样品具有响应血液葡萄糖浓度的样品值;
获得响应所述血液葡萄糖浓度的血液葡萄糖参考测量值;
至少部分地基于所述样品值的统计学分布的测量值,独立地加权至少一些所述样品值,其中所述样品值的统计学分布的测量值是与样品值配对的所获得的血液葡萄糖参考测量值的函数;
至少部分地基于所述独立加权的样品值,估算样品值与所述血液葡萄糖浓度的关系。
2. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述估算所述关系包括:至少部分地基于所述加权的样品值和与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值的线性回归,估算所述样品值和所述血液葡萄糖浓度之间的线性关系。
3. 如权利要求 2 所述的方法,其中,所述估算所述线性关系进一步包括:
至少部分地基于所述加权的样品值和与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值,计算线性回归灵敏度比;
至少部分地基于所述计算得到的线性回归灵敏度比,选择补偿值;以及
至少部分地基于所述选择的补偿值、所述加权的样品值和所述与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值,计算改良的线性回归灵敏度比。
4. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述样品值的统计学分布的测量值包括所述样品值的方差和 / 或方差的近似值,所述样品值的方差和 / 或方差的近似值作为所述与样品值配对的血液葡萄糖参考测量值的函数。
5. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述至少一些样品值是根据所述样品值的统计学分布的测量值的倒数进行加权。
6. 如权利要求 1 所述的方法,所述方法还包括:
估算所述样品值的统计学分布的测量值与血液葡萄糖浓度的线性关系;以及
至少部分地基于所述线性关系估算所述样品值与所述血液葡萄糖浓度的关系。
7. 如权利要求 1 所述的方法,其中,对所述至少一些所述样品值进行加权进一步包括:
基于与获取所述样品值和所述血液葡萄糖参考测量值的时间有关的时间对所述样品值进行进一步加权。
8. 如权利要求 1 所述的方法,所述方法还包括至少部分地基于所述估算的关系的变化检测所述传感器的失效。
9. 如权利要求 1 所述的方法,所述方法还包括至少部分地基于所述估算的关系校准用于测量血液葡萄糖浓度的所述传感器的测量值。
10. 如权利要求 1 所述的方法,其中,所述对所述至少一些所述样品值进行加权包括根据与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值的递减函数对所述至少一些所述样品值进行加权。
11. 一种用于葡萄糖传感器校准的设备,所述设备包括:
用于获得由传感器产生的电信号的样品的装置,所述样品具有响应血液葡萄糖浓度的样品值;
用于获得响应所述血液葡萄糖浓度的血液葡萄糖参考测量值的装置;
用于至少部分地基于所述样品值的统计学分布的测量值,独立地加权至少一些所述样

品值的装置,其中所述样品值的统计学分布的测量值是与其样品值配对的所获得的血液葡萄糖参考测量值的函数;

用于至少部分地基于所述独立加权的样品值,估算样品值与所述血液葡萄糖浓度的关系的装置。

12. 如权利要求 11 所述的设备,其中,所述用于估算所述关系的装置包括:用于至少部分地基于所述加权的样品值和与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值的线性回归,估算所述样品值与所述血液葡萄糖浓度之间的线性关系的装置。

13. 如权利要求 12 所述的设备,其中,所述用于估算所述线性关系的装置进一步包括:用于至少部分地基于所述加权的样品值和与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值计算线性回归灵敏度比的装置;

用于至少部分地基于所述计算得到的线性回归灵敏度比选择补偿值的装置;以及用于至少部分地基于所述选择的补偿值、所述加权的样品值和所述与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值,计算改良的线性回归灵敏度比的装置。

14. 如权利要求 11 所述的设备,其中,所述样品值的统计学分布的测量值包括所述样品值的方差和/或方差的近似值,所述样品值的方差和/或方差的近似值作为所述与样品值配对的血液葡萄糖参考测量值的函数。

15. 如权利要求 11 所述的设备,其中,所述至少一些所述样品值是根据所述样品值的统计学分布的测量值的倒数进行加权。

16. 如权利要求 11 所述的设备,所述设备还包括:用于估算所述样品值的统计学分布的测量值和血液葡萄糖浓度的线性关系的装置;和用于至少部分地基于所述线性关系估算所述样品值与所述血液葡萄糖浓度的关系的装置。

17. 如权利要求 11 所述的设备,其中,所述用于对所述至少一些所述样品值进行加权的装置进一步包括:用于基于与获取所述样品值和所述血液葡萄糖参考测量值的时间有关的时间对所述样品值进行进一步加权的装置。

18. 如权利要求 11 所述的设备,所述设备还包括:用于至少部分地基于所述估算的关系的变化检测所述传感器失效的装置。

19. 如权利要求 11 所述的设备,所述设备还包括:用于至少部分地基于所述估算的关系对用于测量血液葡萄糖浓度的所述传感器的测量值进行校准的装置。

20. 如权利要求 11 所述的设备,其中,所述用于对所述至少一些所述样品值进行加权的装置包括:用于根据与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值的递减函数对所述至少一些所述样品值进行加权的装置。

21. 一种用于葡萄糖传感器校准的设备,所述设备包括:传感器,所述传感器适用于产生响应体内血液葡萄糖浓度的一种或一种以上传感器信号;

计算平台,所述计算平台适用于:获得所述一种或一种以上信号的样品,所述样品具有响应所述血液葡萄糖浓度的样品值;

获得响应所述血液葡萄糖浓度的血液葡萄糖参考测量值;

至少部分地基于所述样品值的统计学分布的测量值,独立地加权至少一些所述样品值,其中所述样品值的统计学分布的测量值是与所述样品值配对的所获得的血液葡萄糖参考测量值的函数;

至少部分地基于所述独立加权的样品值,估算样品值与所述血液葡萄糖浓度的关系。

22. 如权利要求 21 所述的设备,其中,所述计算平台还适用于至少部分地基于所述加权的样品值和与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考值的线性回归,估算所述样品值和所述血液葡萄糖浓度之间的线性关系来估算所述关系。

23. 如权利要求 22 所述的设备,其中,所述计算平台还适用于:

至少部分地基于所述加权的样品值和与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值,计算线性回归灵敏度比;

至少部分地基于所述计算得到的线性回归灵敏度比选择补偿值;以及

至少部分地基于所述选择的补偿值、所述加权的样品值和所述与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值,计算改良的线性回归灵敏度比。

24. 如权利要求 21 所述的设备,其中,所述样品值的统计学分布的测量值包括所述样品值的方差和 / 或方差的近似值,所述样品值的方差和 / 或方差的近似值作为所述与样品值配对的血液葡萄糖参考测量值的函数。

25. 如权利要求 21 所述的设备,其中,所述至少一些样本值是根据所述样品值的统计学分布的测量值的倒数进行加权。

26. 如权利要求 21 所述的设备,其中,所述计算平台还适用于:

估算所述样品值的统计学分布的测量值和血液葡萄糖浓度的线性关系;以及

至少部分地基于所述线性关系估算所述样品值与所述血液葡萄糖浓度的关系。

27. 如权利要求 21 所述的设备,其中,所述计算平台还适用于基于与获取所述样品值和所述血液葡萄糖参考测量值的时间有关的时间对所述样品值进行加权。

28. 如权利要求 21 所述的设备,其中,所述计算平台还适用于至少部分地基于所述估算的关系的变化检测所述传感器的失效。

29. 如权利要求 21 所述的设备,其中,所述计算平台还适用于至少部分地基于所述估算的关系校准用于测量血液葡萄糖浓度的所述传感器的测量值。

30. 如权利要求 21 所述的设备,其中,所述计算平台还适用于通过根据与加权的样品值配对的血液葡萄糖参考测量值的递减函数加权所述至少一些所述样品值来对所述至少一些所述样品值进行加权。

葡萄糖传感器校准系统和 / 或方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是 PCT 申请,其要求 2008 年 12 月 29 日提交的美国非临时专利申请第 12/345,477 号的优先权,该美国非临时专利申请的全部内容在此通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本文公开的主题涉及葡萄糖传感器的校准,例如用于葡萄糖监测系统。

背景技术

[0004] 多年来,通过获取体液样本来测定身体特征。例如,糖尿病患者通常对血液葡萄糖水平进行测定。传统的血液葡萄糖测定采用疼痛的扎手指的方法,使用刺血针取少量血液样本。这导致了由刺血针所带来的不适,因为刺血针接触皮下组织中的神经。针刺的疼痛和由多次针刺所带来的累积不适是患者为什么不遵守用于测定一段时间内身体特征变化的医疗测试方案的主要原因。虽然已提出了非侵入性系统或正在研究非侵入性系统,但是迄今为止还未使有效的并且提供精确结果的非侵入系统商业化。此外,所有这些系统都被设计成提供离散点的数据,而不提供连续数据以表示测试时间之间的特征的变化。

[0005] 已研制了多种植入式电化学传感器用于检测和 / 或定量患者血液中特定的药剂或组合物。例如,正在研制葡萄糖传感器用于获得糖尿病患者身体中的血液葡萄糖水平的指示。这些读数在监测和 / 或调整治疗方案方面有用,所述治疗方案包括将胰岛素有规律地施用于患者。因此,血液葡萄糖读数改善了具有半自动外部型药物注入泵的药物疗法,如通常在美国专利第 4,562,751 号、第 4,678,408 号和第 4,685,903 号中所描述的,或改善具有自动可植入式药物注入泵的药物疗法,如通常在美国专利第 4,573,994 号中所描述的。典型的薄膜传感器在共同受让的美国专利第 5,390,671 号、第 5,391,250 号、第 5,482,473 号和第 5,586,553 号中描述。还参见美国专利第 5,299,571 号。

发明内容

[0006] 简单来说,一种实施方式涉及获取由传感器产生的电子信号样品的的方法、系统和 / 或装置,所述样品具有与血液葡萄糖浓度的测量值有关的样品值,根据与所述样品值有关的血液葡萄糖参考样品的函数独立地加权至少一些所述样品值,以及至少部分基于所述独立地加权的样品估算样品值与所述血液葡萄糖浓度的关系。

[0007] 在另一实施方式中,估算所述关系包括至少部分基于所述加权的样品和相关血液葡萄糖参考值的线性回归估算所述样品值与所述血液葡萄糖浓度之间的线性关系。在此,例如,这样估算所述线性关系还可包括:至少部分基于所述加权的样品和相关血液葡萄糖参考值计算线性回归灵敏度比;至少部分基于所述计算的线性回归灵敏度比选择补偿值;以及至少部分基于所述选择的补偿值、所述加权的样品和所述相关血液葡萄糖参考值计算修正的线性回归灵敏度比。

[0008] 在另一特定的实施方式中,血液葡萄糖参考样品的函数至少部分基于作为相关血

液葡萄糖参考样品的函数的所述样品值的统计学分布的测量值。在此,例如,所述统计学分布的测量值可包括作为所述相关血液葡萄糖参考样品的函数的所述样品值的方差和/或方差的近似值。可选地,所述函数包括所述样品值的所述统计学分布的测量值的倒数。在又一可选的实施方式中,所述方法包括:估算所述样品值的统计学分布的测量值与血液葡萄糖浓度的线性关系;以及至少部分基于所述线性关系获得所述函数。

[0009] 在另一特定的实施方式中,独立地加权所述至少一些所述样品值还包括基于近来如何获得所述样品来加权所述样品。

[0010] 在另一特定的实施方式中,所述方法包括至少部分基于所述估算的关系的变化来检测所述传感器的失效。

[0011] 在另一特定的实施方式中,所述方法包括至少部分基于所述估算的关系校准用于测量血液葡萄糖浓度的所述传感器的测量值。

[0012] 在另一特定的实施方式中,独立地加权所述至少一些样品值包括根据与所述加权的样品有关的血液葡萄糖参考值的递减函数加权所述至少一些样品值。

[0013] 特定的实施方式可涉及含有存储介质的物品,所述存储介质包括存储于其上的机械可读指令,如果所述指令由计算平台执行的话,所述指令指导所述计算平台能够执行根据一种或一种以上上述特定实施方式的上述方法的至少一部分。在其他特定实施方式中,传感器适用于产生一种或一种以上响应体内血液葡萄糖浓度的信号,而计算平台适用于基于由所述传感器产生的一种或一种以上信号执行根据一种或一种以上上述特定实施方式的上述方法。

附图说明

[0014] 非限制性和非穷举的特征作为参考示于随后的附图中,其中,在各个图中,相同的附图标记指示相同的部件。

[0015] 图 1 是根据实施方式的举例说明皮下葡萄糖传感器插入设备和葡萄糖监测设备的透视图;

[0016] 图 2 是沿图 1 中 2--2 线示出的传感器设备和葡萄糖监测设备的横截面图;

[0017] 图 3 是在图 1 和图 2 的插入设备中所使用的带槽的插入针的横截面图;

[0018] 图 4 是沿图 3 的 4--4 线示出的横截面图;

[0019] 图 5 是沿图 3 的 5--5 线示出的横截面图;

[0020] 图 6 是总体上对应于图 2 的环绕区域 6 的部分横截面图;

[0021] 图 7 是沿图 2 的 7--7 线示出的横截面图;

[0022] 图 8a 至图 8c 是根据实施方式说明采样值、间隔值和存储器存储值之间的关系的图表;

[0023] 图 9 是根据实施方式示出剪切界限的图表;

[0024] 图 10 是根据实施方式后处理器分析葡萄糖监测数据的样品电脑显示图像;

[0025] 图 11 是根据实施方式说明血液葡萄糖参考读数与葡萄糖监测数据配对的图表;

[0026] 图 12 是根据实施方式说明单点校准的实例的图表;

[0027] 图 13 是根据实施方式说明单点校准技术的框图;

[0028] 图 14 是根据实施方式说明线性回归校准的实例的图表;

- [0029] 图 15a 是根据实施方式说明校准过程的流程图；
- [0030] 图 15b 是根据实施方式的传感器测量值与参考血液样品的关系图；
- [0031] 图 15c 是根据实施方式的传感器测量值的方差倒数与血液葡萄糖浓度的关系图；
- [0032] 图 15d 是根据实施方式说明传感器测量值与血液葡萄糖浓度的标准偏差的线性最佳拟合的图；
- [0033] 图 15e 是根据实施方式获得待用于传感器样品值的权重的函数的关系图；
- [0034] 图 16 是根据实施方式自身调节校准技术的流程图；
- [0035] 图 17a 和图 17b 是根据实施方式说明自身调节校准技术的实例的图表；
- [0036] 图 18a 和图 18b 是根据实施方式说明自身调节校准技术的实例的另一图表。

具体实施方式

[0037] 整个说明书中所提及的“一种实施方式”或“实施方式”意思是结合实施方式描述的特定的部件、结构或特征被包括在要求保护的主题的至少一种实施方式中。因此，在整个说明书中的不同位置出现词组“在一种实施方式中”或“实施方式”不一定都指相同的实施方式。而且，特定的部件、结构或特征可在一种或一种以上实施方式中结合。

[0038] 例如，对于治疗糖尿病患者而言，用于监测人体内葡萄糖的系统通常使用一种或一种以上葡萄糖传感器来测量血液葡萄糖浓度。例如，这些传感器可适用于产生一种或一种以上具有与这样的血液葡萄糖浓度相关的值（例如，电压和 / 或电流水平）的电信号。然后，这样的血液葡萄糖浓度的测量可用于诸如监测糖尿病患者的血液葡萄糖浓度之类的许多应用中的任一种。

[0039] 随着时间和 / 或正常佩戴和使用葡萄糖传感器，由葡萄糖监测血液传感器的产生的信号值和实际上测量的血液葡萄糖浓度之间的这种关系可变化。因此，用血液葡萄糖浓度的参考样品校准这种葡萄糖监测产生的信号能够精确估算葡萄糖传感器产生的信号值与血液葡萄糖浓度之间的关系，使得更加有效地应用葡萄糖传感器以及更好地治疗糖尿病患者。

[0040] 如用于举例说明目的的附图中所示，实施方式涉及葡萄糖监测器的校准方法，所述葡萄糖监测器耦合至设置为一段时间提供记录了来自传感器的葡萄糖水平读数的连续数据的传感器。在一种特定的实施方式中，传感器和监测器提供葡萄糖传感器和葡萄糖监测器用于确定体内和 / 或使用者的体液中的葡萄糖水平。然而，将会意识到的是，在不背离本发明要求保护的条件的条件下，另外的实施方式可用于确定其他身体特征的水平，包括例如，分析剂或药剂，化合物或组合物，例如，激素、胆固醇，药物浓度，病毒载荷（例如，HIV），细菌水平或类似物。在特定的实施方式中，葡萄糖传感器主要适用于人类皮下组织。然而，在另外的实施方式中，一种或一种以上传感器可置于其他组织类型中，例如，肌肉、淋巴、器官组织、血管、动脉，等等，并且可用于动物组织以测量身体特征。实施方式可以间歇形式、周期形式、立即响应形式、连续形式或类似形式记录来自传感器的读数。

[0041] 根据实施方式，体液中的血液葡萄糖浓度可基于采样的传感器信号值来测量。如下面所讨论的，在特定的实施方式中还可观察到用于测量血液葡萄糖浓度的这些测量值的精确度可随血液葡萄糖浓度的增加而降低。因此，如下面举例说明的，在估算特定传感器的血液葡萄糖响应方面，在较低的血液葡萄糖浓度下取得的测量值比在较高血液葡萄糖浓度

下取得的样品占更大的比重。

[0042] 简单来说,在一种特定的实施方式中,可采样由传感器产生的电信号以提供与血液葡萄糖浓度有关的样品值。至少部分基于与测量值有关的血液葡萄糖参考值,不确定值可与测量值中的独立的单个值关联。根据与样品值有关的不确定值的递减函数加权至少一些样品值。然后,样品值与血液葡萄糖浓度的关系可至少部分基于独立地加权的样品值来确定。然而,应当理解的是这仅仅是示范性的实施方式并且要求保护的主体不限于这方面。

[0043] 图 1 至图 7 举例说明了葡萄糖监测器系统 1 用于本文所述的校准方法。根据一种特定的实施方式,葡萄糖监测系统 1 包括皮下葡萄糖传感器设备 10 和葡萄糖监测器 100。在此,葡萄糖监测器 100 可以是 1999 年 2 月 25 日提交的、名称为“葡萄糖监测器系统 (Glucose Monitor System)”的美国专利申请第 60/121,664 号中所描述的类型。在可选的实施方式中,所述葡萄糖监测器是美国专利第 7,324,012 号中所描述的类型。

[0044] 在一种特定的应用中,葡萄糖监测器 100 可由使用者佩戴,同时通过导电性电缆 102 与粘附于使用者身体的表面安装的葡萄糖传感器设备 10 连接,葡萄糖监测器 100 可以是 1999 年 2 月 25 日提交的、名称为“用于葡萄糖监测器的测试塞和电缆 (Test Plug and Cable for a Glucose Monitor)”的美国专利申请第 60/121,656 号中所描述的类型。在一种实施方式中,传感器接口可被配置成插口形式以接受不同类型的电缆,所述电缆提供葡萄糖监测器 100 的适应性以与不同类型的皮下葡萄糖传感器和 / 或位于使用者身体的不同位置的葡萄糖传感器一同工作。然而,在可选的实施方式中,这样的传感器接口可永久地连接至电缆 102。在其他可选的实施方式中,特性监测器可连接至一个或一个以上传感器设备以记录来自位于使用者身体上或内的一个或一个以上位置的一个或一个以上身体特征的数据。

[0045] 根据实施方式,葡萄糖传感器设备 10 可以是 1999 年 2 月 25 日提交的、名称为“葡萄糖传感器设备 (Glucose Sensor Set)”的美国专利申请第 60/121,655 号中所描述的类型或 1997 年 6 月 9 日提交的、名称为“用于经皮传感器的插入设备 (Insertion Set For A Transcutaneous Sensor)”的美国专利申请第 08/871,831 号中所描述的类型。葡萄糖传感器 12 可以是 1999 年 2 月 25 日提交的、名称为“葡萄糖传感器 (Glucose Sensor)”的美国专利申请第 09/101,218 号中所描述的类型或共同受让的美国专利第 5,390,671 号、第 5,391,250 号、第 5,482,473 号以及第 5,586,553 号中描述的类型,葡萄糖传感器 12 与葡萄糖传感器 12 的电极 20 一同从葡萄糖传感器设备 10 延伸进入使用者体内,终止于使用者的皮下组织。还参见美国专利第 5,299,571 号。然而,在可选的实施方式中,葡萄糖传感器 12 可使用其他类型的传感器,例如,基于化学类的传感器、基于光学类的传感器,等等。在进一步可选的实施方式中,传感器可以是在皮肤外表面上使用的类型或置于使用者的皮层下的类型用于检测身体特征。

[0046] 根据实施方式,葡萄糖监测器 100 能够记录并存储从葡萄糖传感器 12 接收到的数据,并且葡萄糖监测器 100 可包括数据端口 (未显示) 或无线发送器和 / 或接收器 (也未显示) 用于将数据传送至数据处理器 200 和 / 或将数据从数据处理器 200 传送出来,该数据处理器 200 例如电脑、通信站、特别设计成与葡萄糖监测器一同工作的专用处理器,等等。在特定的实施方式中,葡萄糖监测器 100 可包括美国专利第 7,324,012 号中所描述的葡萄糖监测器。

[0047] 在特定的应用中,葡萄糖监测器系统 1 可通过将复杂的监测处理电子器件分为葡萄糖监测器 100 和数据处理器 200 这两个独立的设备来降低不便性;葡萄糖监测器 100 连接至葡萄糖传感器设备 10,数据处理器 200 包含软件和程序指令以下载和估算由葡萄糖监测器 100 记录的数据。此外,多个元件(例如,葡萄糖监测器 100 和数据处理器 200)的使用可有利于更新或替换,因为一个模块或其他可被修改、重新编程或替换而不需要完全替换监测系统 1。此外,多个元件的使用可改善制造业的经济效益,因为一些元件可能需要更加频繁地进行替换,对于每个模块、不同的组件环境需求而言尺寸需求可不同,并且可作出改良而不影响其他元件。

[0048] 葡萄糖监测器 100 可从葡萄糖传感器 12 获取原始葡萄糖传感器数据并且实时评估这样的传感器数据和 / 或存储所述数据用于稍后的处理或将所述数据下载至数据处理器 200,数据处理器 200 进而可以分析、显示以及记录接收的数据。数据处理器 200 可使用记录的来自葡萄糖监测器 100 的数据以分析和检查血液葡萄糖历史。在特定的实施方式中,将葡萄糖监测器 100 置于通信站,所述通信站有利于将数据下载至个人电脑用于向医师演示。软件可用于下载这样的数据、建立数据文件、校准数据并以不同的形式来显示这样的数据,所述不同的形式包括图表、表单、报告、图形、表格、列表和 / 或类似的形式。在进一步的实施方式中,葡萄糖监测器系统 1 可用于医院环境和 / 或类似的环境。

[0049] 在可选的实施方式中,葡萄糖监测器 100 可包括上述数据处理器 200 中所包含的软件中的至少一部分。葡萄糖监测器 100 还可包含能够校准葡萄糖传感器信号、显示实时血液葡萄糖值、显示血液葡萄糖趋势、激活警报等的软件。具有这些附加能力的葡萄糖监测器对于患者而言是有用的,所述患者可获益于实时观察到他们的血液葡萄糖特征,即使当他们没有接近电脑、通信设备和 / 或专用的独立数据处理器时。

[0050] 如图 2 所示,数据处理器 200 可包括适用于显示通过下载从葡萄糖监测器 100 接收的原始葡萄糖传感器数据的计算结果的显示器 214。显示的结果和信息可包括但不限于:特征的趋势信息(例如,葡萄糖的变化速度)、历史数据图、平均特性水平(例如,葡萄糖)、稳定和校准信息、原始数据、表格(显示与日期、时间、样品编号、相应的血液葡萄糖水平、报警消息或更多有关的原始数据)和 / 或类似的结果和信息。可选的实施方式可包括滚动显示原始数据的能力。显示器 214 还可与数据处理器 200、电脑、通信站、特征监测器和 / 或类似物上的按键(未显示)联合使用以编程或更新数据。

[0051] 葡萄糖监测器 100 可与其他医疗设备结合以通过公共数据网络和 / 或遥测数据系统接收其他患者数据。葡萄糖监测器 100 可与血液葡萄糖计量器结合以直接输入葡萄糖校准参考值或与葡萄糖校准参考值相关联,例如 1999 年 6 月 17 日提交的、名称为“具有特性计量器的特性监测器及其使用方法 (Characteristic Monitor With A Characteristic Meter and Method Of Using The Same)”的美国专利申请第 09/334,996 号中所描述的。如根据美国专利第 4,562,751 号、第 4,678,408 号和第 4,685,903 号中的特定实施方式所描述的,葡萄糖监测器 100 还可与外部型半自动药物注入泵相结合,或如根据美国专利第 4,573,994 号中的特定实施方式所描述的,葡萄糖监测器 100 还可与自动可植入式药物注入泵相结合。葡萄糖监测器 100 可记录来自注入泵的数据和 / 或可处理来自葡萄糖传感器 12 和注入泵这两者的数据以建立闭环系统,从而至少部分基于葡萄糖传感器测量值控制注入泵。在其他实施方式中,监测其他身体特征并且监测器可用于提供闭环系统中的反馈信

息,从而控制药物递送速度。在进一步可选的实施方式中,葡萄糖监测器 100 可与葡萄糖传感器设备 10 结合作为单独的单元。

[0052] 葡萄糖传感器可周期性地替换以避免感染、腐蚀酶覆盖并因此使传感器灵敏度衰退、电极的去氧化作用和 / 或类似情况。在此,使用者可将葡萄糖传感器设备 10 从电缆 102 和葡萄糖监测器 100 上分离。针 14 可用于安装另一葡萄糖传感器设备 10,然后针 14 可被除去。根据特定的实施方式,针 14 和传感器设备 10 的进一步的描述可在美国专利第 5,586,553 号、第 6,368,141 号和第 5,951,521 号中发现。

[0053] 使用者可将葡萄糖传感器设备 10 的连接部 24 通过电缆 102 连接至葡萄糖监测器 100,这样葡萄糖传感器 12 然后可使用持续一段延长的时间段。起始读数可从葡萄糖传感器设备 10 和葡萄糖监测器 100 下载至数据处理器 200,以验证葡萄糖传感器 10 和葡萄糖监测器 100 的合适的操作。在特定的实施方式中,葡萄糖传感器设备 10 可在替换之前向葡萄糖监测器 100 提供数据持续一天至七天。基于安装的质量、清洁度、酶覆盖的耐久性、传感器的去氧化作用、使用者的舒适度等等,葡萄糖传感器 12 可在使用者的身体中维持较长的时间段或较短的时间段。

[0054] 在安装至身体中之后,葡萄糖传感器 12 可被初始化以在开始校准处理之前实现操作的稳定状态。在特定的实施方式中,在葡萄糖监测器 100 中由三节氧化银 357 电池 110 提供的电力可用于加速葡萄糖传感器 12 的初始化。可选地,可使用其他电源,例如,包括锂、碱金属等在内的不同化学电池以及不同数量的电池、太阳能电池、插入 AC 插座的 DC 转换器(提供合适的电绝缘),等等。

[0055] 例如,初始化过程的使用可将稳定葡萄糖传感器 12 的时间从数小时降低至 1 小时或更少。一种特定的初始化过程使用两步法。首先,在传感器 12 的电极 20 之间使用高电压(例如,电压为 1.0 伏特至 1.1 伏特,虽然可使用其他电压)持续 1 分钟至 2 分钟(虽然可使用不同的时间段),从而使得传感器 12 稳定。然后,可将较低的电压(例如,电压为 0.5 伏特至 0.6 伏特,虽然可使用其他电压)用于剩余的初始化过程(例如,58 分钟或更少)。可使用其他稳定 / 初始化过程,其采用了不同的电流、电压和电压、不同数目的步骤,等等。其他实施方式可省略这样的初始化 / 稳定过程,如果特定的身体特征传感器不需要的话或如果时间不作为因素的话。可选地,特征监测器或数据处理器 200 可将算法用于传感器数据以确定初始瞬值是否完全消除并且传感器是否处于非常稳定的状态以开始校准。

[0056] 在特定的实施方式中,数据被视为无效直至数据中设置了传感器初始化事件标记 (ESI) 以表示完全稳定。在一种特定的实施方式中,在 60 分钟之后可完全稳定或当使用者使用葡萄糖监测器上的一个或一个以上按键输入传感器初始化标记时完全稳定。完全稳定 / 初始化之后,可校准葡萄糖监测器 100 以准确地解释来自新安装的葡萄糖传感器 12 的读数。

[0057] 以稳定过程开始,葡萄糖监测器 100 可测量由葡萄糖传感器 12 产生的连续电流信号 (ISIG),该信号与存在于使用者的身体的皮下组织中的葡萄糖浓度相关联。在特定的实施方式中,葡萄糖监测器 100 可以每 10 秒钟一次的采样速度采样来自的葡萄糖传感器 12 的 ISIG,例如,如图 8a 至图 8c 所示。采样值的实例在图 8a 中标记为 A-AD。以每分钟一次的间隔率,忽略最高和最低采样值(图 8a 中显示为圆环采样值 A, E, G, I, M, R, V, W, Y 和 AB),并且使间隔中的剩余四个采样值平均化以产生间隔值(图 8b 中显示为值 F', L', R',

X'和AD')。以每5分钟一次的葡萄糖监测器存储器存储速度,忽略最高和最低间隔值(图8b中显示为值L'和X'),并且使剩余的三个间隔值平均化并储存在葡萄糖监测器存储器中作为存储值(图8c中显示为点AD")。将存储值保留在存储器中并可下载至数据处理器200。这样的存储值可用于校准葡萄糖监测器100和/或后处理器200并且可用于分析血液葡萄糖水平。基于传感器值可变化的速度(所述速度受传感器的灵敏度、正在测量的身体特征、使用者的身体状态等的影响),必要时可改变采样速度、间隔率和存储器存储速度以捕捉具有足够的分辨率的数据以观察瞬值或数据的其他变化。在其他实施方式中,所有采样值包括在存储器存储值的平均计算值内。在可选的实施方式中,基于信号噪音、传感器稳定性或导致其他不期望的短暂读数的原因,忽略更多或更少的采样值或间隔值。最后,在其他实施方式中,所有采样值和/或间隔值存储在存储器中。

[0058] 剪切界限(clipping limit)可用于限制从一个值至下一个值的信号幅度变化,从而降低外源性数据、外侧数据点或瞬值的影响。在特定的实施方式中,剪切界限可用于间隔值。例如,大于最大剪切界限或小于最小剪切界限的间隔值可被最接近的剪切界限值代替。

[0059] 在可选的实施方式中,剪切界限之外的间隔值可被忽略并且不用于计算随后的存储器存储值。在特定的实施方式中,剪切界限之外的间隔值的检测可认为是校准取消事件。在进一步特定的实施方式中,如果超过一个值被认为是剪切界限之外的值,可识别为校准取消事件。(校准取消事件在下面讨论)。

[0060] 在特定的实施方式中,在每个数据点之后可变更剪切界限。在此,至少部分基于从先前的间隔值至当前的间隔值改变的可接受的量可将剪切界限设置为一定水平,其受传感器灵敏度、信号噪音、信号漂移和/或类似的因素的影响。在特定的实施方式中,基于先前的间隔值的大小,剪切界限可计算为当前间隔。例如,就先前间隔值为0至15纳安(Nano-Amp),但不包括15纳安而言,剪切界限可在先前间隔值附近设置为正负0.5纳安。就先前间隔值为15纳安至25纳安,但不包括25纳安而言,剪切界限可在先前间隔值附近设置为先前间隔值的正负3%。就先前间隔值为25纳安至50纳安,但不包括50纳安而言,剪切界限可设置为先前间隔值的正负2%。就先前间隔值为50纳安或更大而言,剪切界限可设置为先前间隔值的正负1%。在可选的实施方式中,可使用不同的剪切界限并且要求保护的主体不限于这个方面。

[0061] 图9示出了根据特定的实施方式的剪切界限的实例,其中,与间隔N-1相关的先前间隔值500的大小为13.0纳安,其小于15.0纳安。因此,目前间隔值506的最大剪切界限502设置为13.5纳安,其比先前间隔值500大0.5纳安。最小剪切界限504设置为12.5纳安,其比先前间隔值500小0.5纳安。与间隔N相关的当前间隔值506在最大剪切界限502至最小剪切界限504之间,因此是可接受的。

[0062] 在图9所示的另一实例中,与间隔M有关的当前间隔值508为25.0纳安,其在剪切界限514之外,因此会被剪去。与间隔M-1有关的先前间隔值510为26.0纳安,其包括在上述从25.0纳安至50.0纳安,但不包括50.0纳安的范围内。因此,剪切界限为+/-2%。最大剪切界限512比先前间隔值510大2%,如下所述:

[0063] $26.0 + 26.0 * 0.02 = 26.5$ 纳安。

[0064] 类似地,最小剪切界限514比先前间隔值510小2%,如下所述:

[0065] $26.0 - 26.0 * 0.02 = 25.5$ 纳安。

[0066] 因为,当前间隔值 508 为 25.0 纳安,小于 25.5 纳安的最小剪切界限 514,其会被剪去,并且会使用 25.5 纳安来代替 25.0 纳安以计算存储器存储值。为了进一步举例说明,图 8 显示出通过平均化采样值 N 至 Q 来计算得到的间隔值 R' 在由先前间隔值 L' 所产生的剪切界限 412 和 414 之外。因此,在这个特定的实例中,间隔值 R' 的大小不用于计算存储器值 AD",而使用 R" 来代替 R',R" 为最小剪切界限 414 的大小。

[0067] 在其他实施方式中,基于上述传感器特征,剪切界限可以为更小的纳安值或更大的纳安值或先前间隔值的更小或更大的百分比。可选地,剪切界限可计算为每个先前间隔值的相同的正负百分数变化。其他算法可使用若干间隔值来外推下一个间隔值并且将剪切界限设置为比下一个预期的间隔值高和低几个百分比。在进一步可选的实施方式中,剪切可用于采样值、间隔值、存储值、计算的葡萄糖值、测量的特征的估算值或这些值的任何组合。

[0068] 在特定的实施方式中,将间隔值与 200 纳安的范围外界限相比较。如果三个连续的间隔值等于或超出了范围外界限,可认为传感器灵敏度太高,并且激活警报以告知使用者需要重新校准或需要替换传感器。在可选的实施方式中,基于传感器灵敏度的范围、传感器期望的工作寿命、可接受的测量值范围和 / 或类似因素,范围外界限可设置为更高或更低的值。在特定的实施方式中,范围外界限可用于采样值。在其他实施方式中,范围外界限被用于存储器存储值。

[0069] 在特定的实施方式中,不稳定的信号警报界限可设置为检测存储器存储值从一个至另一个的很大的变化。类似于上述间隔值的剪切界限可建立信号警报界限,但是允许值发生较大变化,因为存储器存储值之间比间隔值之间的时间更长。一旦不稳定信号警报被激活,就可进行葡萄糖传感器 12 的重新校准或替换。实质上,在特定的实施方式中,这样的警报在葡萄糖监测器 100 检测到了来自葡萄糖传感器 12 的 ISIG 中的不可接受的噪音水平的情况下被激活。

[0070] 在特定的实施方式中,存储器存储值可被认为是有效的(有效 ISIG 值),除非发生下列校准取消事件中的一种:不稳定信号警报(如上面所讨论的)、传感器初始化事件(如上面所讨论的)、传感器分离警报、开机 / 关机事件、范围外警报(如上面所讨论的)或校准错误警报。在此,如图 10 所示,只有有效 ISIG 值可由葡萄糖监测器 100 或后处理器 200 用于计算血液葡萄糖水平。一旦发生校准取消事件,后续的存储器存储值就无效,因此,后续的存储器存储值不用于计算血液葡萄糖,直至葡萄糖监测器 100 或后处理器 200 被重新校准。图 10 示出了示范性的电脑屏幕截图,其中,小格 P3 用缩写“SeDi”表示传感器分离警报。如图所示,血液葡萄糖值没有出现在标题为“传感器值 (Sensor Value)”的 K 栏中,并且有效 ISIG 值没有出现在 J 栏中,直至初始化传感器之后,在小格 N17 中用“ESI”标记来表示。然而,一个例外是开机 / 关机事件。如果关闭葡萄糖监测器 100 持续一段足够短的时间段,例如,30 分钟,一恢复电力就可认为存储器存储值是有效 ISIG 值。例如,如果关机超过 30 分钟,则葡萄糖监测器 100 在 ISIG 值被认为有效之前被重新校准。可选地,可关机持续诸如 30 分钟之类的时间段或更长时间,一旦恢复电力,存储器存储值就可包括有效 ISIG 值。在此,如果葡萄糖传感器 100 没有检测到信号,就可激活传感器分离警报。在优选的实施方式中,当在给定的存储器存储速度内收集的 5 个间隔值中的两个或两个以上小于 1.0 纳安时,触发分离警报。在可选的实施方式中,基于可接受的范围或传感器读数以及

相关的传感器信号的稳定性,需要更多或更少的值低于特定的门限电流水平以触发分离警报。剩余的两个校准取消事件,校准错误和范围外警报的可选的实施方式,在下面与校准过程结合进行讨论。

[0071] 特定的实施方式涉及校准技术,所述技术可通过来自葡萄糖传感器的一个或一个以上信号的实时测量过程中的葡萄糖监测器来使用或者通过先前已记录并下载的数据的后处理过程的后处理器来使用(如图 10 所示)。

[0072] 为了校准葡萄糖监测器 100,对于特定的葡萄糖传感器 12,可计算称为灵敏度比(SR)(血液葡萄糖水平/有效 ISIG 值)的校准因子。SR 是用于至少部分基于血液葡萄糖水平(mg/dl 或 mmol/l)中的有效 ISIG 值(纳安)测量/估算血液葡萄糖浓度的校准因子。在可选择的实施方式中,基于从传感器可获得的信号类型(频率、振幅、相移、 δ 、电流、电压、阻抗、电容、流量,等等)、信号的大小、表达正在监测的特征的单位或类似因素,SR 的单位可不同。

[0073] 在特定的实施方式中,使用者可从普通葡萄糖计量器或另一血液葡萄糖测量设备获得血液葡萄糖参考读数,并且立即将该血液葡萄糖参考读数输入葡萄糖监测器 100。假设该血液葡萄糖参考读数是准确的并且用作校准的参考。葡萄糖监测器 100 或后处理器 200 可暂时地将血液葡萄糖参考读数与有效 ISIG 值相关联,从而建立“配对的校准数据点”。如图 11 所示,因为在间质性体液中的葡萄糖水平趋向于滞后于血液葡萄糖水平,葡萄糖监测器 100 或后处理器 200 使用延迟时间,然后将血液葡萄糖参考读数与有效 ISIG 值配对。在特定的实施方式中,可使用凭经验得出的十分钟延迟。在特定的实施方式中,其中,有效 ISIG 值可被平均化并且每 5 分钟进行存储,在输入血液葡萄糖参考读数之后(在该特定实施方式中产生 10 分钟至 15 分钟的有效延迟),葡萄糖监测器 100 可使所述血液葡萄糖参考读数和存储在存储器中的第三有效 ISIG 相关联。图 11 图示了一个实例,其中,在 127 分钟时将 90mg/dl 的血液葡萄糖参考读数 600 输入葡萄糖监测器 100。在 130 分钟时可将下一个有效 ISIG 值 602 存储。给定 10 分钟的延迟,可将葡萄糖参考读数 600 与在 140 分钟时存储的 30 纳安的有效 ISIG 值 604 配对。注意的是,需要两个数字来建立一个配对的校准数据点,血液葡萄糖参考读数和有效 ISIG。

[0074] 基于特定的使用者的代谢、传感器的响应时间、用于葡萄糖计量器以计算读数并且用于待输入葡萄糖监测器 100 的读数所产生的延迟时间、正在测量的分析物的类型、置入了传感器的组织、环境因素、先前的葡萄糖有效 ISIG 值(或有效 ISIG 值的趋势)是否大于或小于当前有效 ISIG 值、和/或类似因素,可使用其他延迟时间。一旦配对的校准数据是可获得的,则基于自最近校准以来可获得的配对的校准数据点的数目、葡萄糖传感器 12 已使用的总时间段、以及葡萄糖传感器 12 被校准的次数,可使用合适的校准过程。

[0075] 在特定的实施方式中,血液葡萄糖参考读数通过每天使用可周期性地输入葡萄糖监测器 100 中。在此,可在初始化/稳定葡萄糖传感器 12 之后立即进行校准并且此后每天进行一次校准。然而,基于是否替换葡萄糖传感器 12、是否发生校准取消事件、随时间葡萄糖传感器 12 的灵敏度的稳定性和/或类似因素,可比以前更多地或更少地进行这样的校准。

[0076] 在优选的实施方式中,血液葡萄糖参考读数每天采集多次,但是新的校准因子每天仅仅计算一次。因此,通常超过一个配对的校准数据点在校准之间被采集。在可选择的实

施方式中,每当葡萄糖监测器被校准,就有新的配对的校准数据点被采集。

[0077] 如果仅仅单一的配对的校准数据点是可获得的,例如初始化 / 稳定之后立即获得,特定的实施方式可使用单点校准技术(如图 13 的框图所示)以计算 SR。并且,如果两个或两个以上配对的校准数据点是可获得的,可使用改良的线性回归技术(图 15a 中的框图所示)。无论是否超过一个的配对的校准数据点可获得,特定的实施方式可使用单点校准技术。

[0078] 单点校准方程可基于当血液葡萄糖为 0 时有效 ISIG 为 0 的假设。如图 13 的过程 750 所示,在框 754 获得的单一的配对的校准点 700 与点 (0,0) 一同使用以建立线 702。从原点 (0,0) 穿过单一的配对的校准点 700 的线的斜率提供单点灵敏度比 (SPSR)。在此,框 756 可校准这样的 SPSR,如下所示:

[0079]

血液葡萄糖参考读数

$$SPSR = \frac{\text{校准点} - \text{有效 ISIG}}{\text{有效 ISIG}}$$

有效 ISIG

[0080] 因此,校准的血液葡萄糖水平可表达如下:

[0081] 血液葡萄糖水平 = 有效 ISIG * SPSR

[0082] 作为实施例,使用图 12 中所示的配对的校准数据点的 20.1 纳安和 102mg/dl 值,校准 SPSR 可表达如下:

[0083] $SPSR = 102 / 21.0 = 5.07 \text{mg/dl} / \text{纳安}$

[0084] 为了继续当前实施例,一旦完成校准,给定 15.0 纳安的葡萄糖传感器读数,计算的血液葡萄糖水平可如下确定:

[0085] 血液葡萄糖水平 = $15.0 * 5.07 = 76.1 \text{mg/dl}$

[0086] 此外,特定的实施方式可在校准方程中使用补偿值 (offset) 以补偿观察到更加灵敏的葡萄糖传感器 12 (例如,在相同的血液葡萄糖水平下,相对于其他葡萄糖传感器 12,产生更高的 ISIG 值的葡萄糖传感器 12,其产生较低的 SR 值) 在非常高的血液葡萄糖水平下相对于具有较低灵敏度 (并因此具有相对较高的 SR 值) 的葡萄糖传感器 12 可具有较小的线性特性。如上面所计算的,如果特定葡萄糖传感器 12 的 SPSR 小于灵敏度阈值,那么在框 760 中可使用在框 758 中选择的补偿值计算改良的 SPSR (MSPSR)。在一种特定的实施方式中,所述阈值为 7。如果 SPSR (如上所示) 的初始计算值小于 7,例如,补偿值为 3 可用于计算 MSPSR。如果 SPSR 的初始计算值为 7 或更大,那么补偿值可以为 0。因此,根据改良的单点校准表达式,可使用补偿值在框 760 中计算 MSPSR,如下所示:

[0087]

血液葡萄糖参考读数

$$MSPSR = \frac{\text{校准点} - \text{有效 ISIG} - \text{offset}}{\text{有效 ISIG} - \text{offset}}$$

有效 ISIG - offset

[0088] 因此,在框 762 中传感器 12 的初始校准可用于根据传感器测量值来估算血液葡萄糖,如下所示:

[0089] 血液葡萄糖水平 = (有效 ISIG-offset)*SPSR

[0090] 继续上述实施例,因为 SPSR 为 5.07,其小于 7,因此,采用 MSPSR 方程重新计算灵敏度比,如下所示:

[0091] $MSPSR = 102 / (20.1 - 3) = 5.96 \text{mg/dl} / \text{纳安}$

[0092] 在校准之后,给定 15.0 纳安的葡萄糖传感器读数,计算的血液葡萄糖可表示成如下:

[0093] 血液葡萄糖水平 = $(15.0 - 3) = 5.96 = 71.5 \text{mg/dl}$

[0094] 在另一实施例中,给定来自典型的血液葡萄糖计量器的血液葡萄糖参考读数为 95,有效 ISIG 值为 22.1,得到的 SPSR 可确定为 $95 / 22.1 = 4.3$ 。因为 $SR < 7$,所以补偿值 = 3。因此,MSPSR 为 $95 / [22.1 - 3] \approx 5.0$ 。注意的是,如果 SPSR 大于或等于 7,则补偿值为 0,因此, $MSPSR = SPSR$ 。

[0095] 在可选的实施方式中,补偿值可从如下所示的用于计算血液葡萄糖值的表达式中除去:

[0096] 血液葡萄糖水平 = 有效 ISIG * MSPSR

[0097] 基于从测试的特定类型的葡萄糖传感器 12 所观察到的特征,凭经验选择阈值为 7 和相关的补偿值为 3,例如在名称为“薄膜传感器的制造方法 (Method of Fabricating Thin Film Sensors)”的美国专利第 5,391,250 号和美国专利第 6,360,888 号中所描述的那些特征。其他阈值可与其他补偿值相结合使用以优化用于不同类型的葡萄糖传感器 12 和用于检测其他身体特征的传感器的计算的 MSPSR 的准确度。事实上,许多阈值可用于在许多补偿值之间进行选择。使用两种不同的阈值 (4 和 7) 在三种不同的补偿值 (5、3 和 0) 之间进行选择的实例如下:

[0098] 如果 $SPSR < 4$,补偿值 = 5;

[0099] 如果 $4 \leq SPSR < 7$,补偿值 = 3;以及

[0100] 如果 $SPSR \geq 7$,补偿值 = 0。

[0101] 在特定的实施方式中,MSPSR 可与有效灵敏度范围进行比较以确定新计算的 MSPSR 是否合理。为了识别潜在的系统问题,例如,可使用 1.5 至 15 的有效 MSPSR 范围。然而,这仅仅是这样的范围的实例,要求保护的发明并不限于这方面。该范围可至少部分基于体外得到有效葡萄糖传感器灵敏度测量值来确定。该范围外的 MSPSR 值可导致校准错误警报 (CAL ERROR) 以告知使用者潜在的问题。基于待校准的传感器的类型、用于不同传感器类型的可接受的灵敏度范围、所期望的传感器的制造一致性、环境条件、传感器已使用的时间长度和 / 或类似因素,可使用其他有效灵敏度范围。

[0102] 特定的实施方式可使用改良的线性回归技术加强上述单点校准技术 (图 15a 中框图所示),如果超过一个配对的校准数据点是可获得的。如图 14 所示,配对的校准数据点 800 可通过最小二乘方法进行线性回归,以计算与配对的校准数据点 800 关联的最佳拟合直线 802。由线性回归产生的线的斜率可以是用作校准因子以校准葡萄糖监测器 100 的线性回归灵敏度比 (LRSR)。

[0103] 线性和非线性最小二乘方回归可使用如下假设:每个数据点提供关于值或结果的总变化的确定部分的相同信息。例如,在这些过程中,与值有关的误差的标准偏差对于所有估计的预测值是恒定的。在一些过程中,情况不是这样。例如,如上所述,在使用最低限度

酶侵入式生物传感器实时连续进行葡萄糖监测以估算血浆葡萄糖浓度中,可能存在不相等的误差分布。在此,图 15b 的散布图举例说明了在一种特定的实施方式中,在整个大的血糖范围中针对配对的血液葡萄糖参考值绘制若干个校准的葡萄糖传感器点。从绘制的图中可观察到随着参考血液葡萄糖值的增加,传感器葡萄糖测量值的精确度降低。可测量这样降低的精确度作为与这些测量值有关的误差的方差和 / 或标准偏差,所述测量值随血液葡萄糖浓度和 / 或配对的参考血液葡萄糖参考值增加。因此,在一些情况下,例如,优选的是不等地处理每个观察结果,并且不使用加权的最小二乘方回归。根据特定的实施方式这可通过给予每个点合适的权重以控制影响参数确定的量来实施。在进行这样的实施方式中,对精确度影响较小的点在计算线性回归中加权较小的权重,而影响较大的点加权更大的权重。

[0104] 在特定的实施方式中,在框 854 中配对的校准点可线性回归以确定 LRSR,所述配对的校准点包括与血液葡萄糖浓度传感器测量值有关的样品值,在框 852,所述血液葡萄糖浓度传感器测量值与参考测量值配对。如上面所指出的,在特定的实施方式中,基于先验信息,根据与这些样品值的精确度有关的不确定性程度,这样的回归可加权特定的配对和 / 或样品值。这样的线性回归校准可如下计算:

$$[0105] \quad LRSR = \frac{\sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot \beta_i \cdot isig_i \cdot BG_i}{\sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot \beta_i \cdot isig_i^2}$$

[0106] 其中:

[0107] $isig_i$ 是代表配对的校准点 i 的血液葡萄糖浓度的传感器测量值;

[0108] α_i 是基于获得相关样品的时间应用到配对的校准点 i 的权重;

[0109] BG_i 是配对的校准点 i 的血液葡萄糖浓度的参考样品;

[0110] β_i 是基于与作为血液葡萄糖浓度的测量值的 $isig_i$ 的准确度有关的不确定性程度应用到配对的校准点 i 的权重,以及

[0111] N 是待线性回归的配对的校准数据点的数目。

[0112] 因此,校准的血液葡萄糖水平的估算可表示如下:

[0113] 血液葡萄糖水平 = 有效 ISIG * LRSR

[0114] 在特定的实施方式中,配对的校准点可根据与获得相关传感器测量值和参考值的时间有关的时间来加权。在此,例如,基于较新的测量值和参考值的配对可与误差有关,所述误差具有比基于更早期获得的测量值和参考值的配对更小的方差。因此,应用到校准配对的权重 α_i 可在早期降低更多,从而获得这样的校准配对。

[0115] 同样,如上所指出的,与校准连续葡萄糖监测器中的测量误差有关的方差在血液葡萄糖值的动态范围内可以不是恒定的。在此,在一种特定的实施方式中,权重 β_i 可代表方差倒数权重。换言之,对于那样的血液葡萄糖值组,每个数据点的分布可用方差的倒数来加权。例如,一组传感器电流值可被配对 ($N = 90,000$ 点),并且针对每个血液葡萄糖参考值,传感器电流的方差倒数计算为如下所示:

$$[0116] \quad \beta_i = [\text{var}(isig_i)]^{-1}$$

[0117] 在此,将这样的方差倒数用于校准配对以加权用于线性回归的样品仅仅是基于降

低的传感器测量值的精确度可如何加权这样的校准配对的实例，并且要求保护的主体不限于这个方面。而且，应当理解的是，方差或标准偏差仅仅是如何量化传感器测量值误差的统计学分布的实例，并且可使用其他度量学。在可选的实施方式中，例如， β_i 可作为 $isig_i$ 的方差的估算值或近似值的倒数推导得到。同样，如下面所讨论的，合适的权重可从其他用于至少部分基于血液葡萄糖参考样品和 / 或血液葡萄糖浓度确定权重的函数得到。

[0118] 然而，在该特定的实施方式中， β_i 代表在对应于获得参考血液葡萄糖样品值 i 的时间所测量的所有传感器样品 ($isig_i$) 的方差倒数和 / 或标准偏差。在一个特定的实施例中，血液葡萄糖值的方差倒数权重绘制在图 15c 中，血液葡萄糖值范围为 40mg/dL 至 400mg/dL。然而，还应当理解的是，方差倒数的使用仅仅是基于与传感器测量值的精确度相关的确程度如何加权校准配对的实例，并且要求保护的主体不限于这个方面。

[0119] 可选地，权重（用于线性回归中的校准配对）可从基于方差倒数的权重的函数获得。在此，这样的函数的使用可提供高品质估算值，所述估算值除去了存在于方差倒数权重中的噪音，所述噪音从诸如血液葡萄糖和血液葡萄糖监测器之间的变化性之类的来源产生。这在图 15d 中有举例说明，其中，最佳拟合线由对方差或标准偏差的平方根的进行回归产生。对于图 15b 所示的传感器样品测量值的特定实例而言，可根据从下面这样的最佳拟合线得到的相应的函数来确定权重：

$$[0120] \quad w_i = \frac{1}{(1.787 + 0.0291 \cdot i)^2}$$

[0121] 图 15e 示出了方差倒数 β_i 和从作为 ISIG 权重 w_i 的函数的方差 / 标准偏差的最佳拟合线得到的函数随 0mg/dl 至 400mg/dl 的血液葡萄糖浓度的图。方差倒数绘制为 902，而加权函数绘制为 900。如可观察到的，加权函数 900 除去了方差倒数中的噪音以提供将用于校准配对的加权函数，所述加权函数是血液葡萄糖浓度和 / 或与所述校准配对有关的相关血液样品参考值的递减函数。

[0122] 应当观察到的是，该特定的线性回归使用零的固定截距。换言之，如果有效 ISIG 为 0，则血液葡萄糖值为 0。因此，该特定的线性回归方法仅估算一个回归参数，斜率。在可选的实施方式中，可使用其他线性回归方法，所述方法估算其他诸如补偿值之类的回归参数。

[0123] 在框 856 中，特定的实施方式可选择补偿值用于计算改良的线性回归校准。如上面单点校准所讨论的，这样的补偿值的目的是补偿观察到的更加灵敏的葡萄糖传感器 12 在非常高的血液葡萄糖水平下可具有较小的线性特性。如果特定葡萄糖传感器 12 的 LRSR（如在上述线性回归校准表达中所计算的）小于灵敏度阈值，那么，改良的线性回归灵敏度比 (MLRSR) 可使用包括在改良的线性回归校准表达式中的补偿值来计算。在一种特定的实施方式中，例如，该灵敏度阈值可以为 7。在此，如果初始计算的 LRSR 小于 7，补偿值为 3 可用于计算 MLRSR。如果初始计算的 LRSR 为 7 或更大，可使用 0 为补偿值。因此，根据下面的表达，在框 858 中 MLRSR 可使用在改良的线性回归校准中选择的补偿值进行计算：

$$[0124] \quad MLRSR = \frac{\sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot \beta_i \cdot [isig_i - offset] BG_i}{\sum_{i=1}^N \alpha_i \cdot \beta_i \cdot [isig_i - offset]^2}$$

[0125] 因此,在框 860 中,计算的血液葡萄糖水平可进行估算,如下所示:

[0126] 血液葡萄糖水平 = (有效 ISIG-offset)*MLRSR

[0127] 正如上述单点校准技术的情况,在框 856 中,其他阈值与改良的线性回归校准方程中的其他补偿值可结合在一起使用以优化各种类型的葡萄糖传感器 12 和其他特性传感器的计算的 MLRSR 的准确度。

[0128] 在特定的实施方式中,新计算的 MLRSR 可与有效灵敏度范围进行比较以确定新计算的 MLRSR 是否合理。为了识别潜在的系统问题,可使用有效 MLRSR 范围为 2.0 至 10.0。该范围之外的 MLRSR 值可导致校准错误警报 (CAL ERROR) 以告知使用者潜在的问题。如上面单点校准技术所描述的,可使用其他有效灵敏度范围。

[0129] 在特定的实施方式中,葡萄糖监测器数据(例如,上面所讨论的配对的校准数据点)可进行线性回归经过 24 小时的时间段(或窗口),并且每个 24 小时时间段可使用新的灵敏度比。在其他实施方式中,时间段可降低至仅仅几个小时或可扩大至覆盖整个葡萄糖传感器的监测期(例如,用植入的传感器的几天——或甚至几个周)。在进一步的实施方式中,该时间窗口可固定为预定的尺寸,例如,24 小时、12 小时、6 小时和 / 或类似的时间段,并且该窗口可随传感器的操作寿命移动。

[0130] 在特定的实施方式中,最近校准之前获取的测量值中的配对的校准数据点可用于计算新的灵敏度比。例如,为了每 6 小时校准葡萄糖监测器,可每 6 小时建立配对的校准数据点。如上所述的线性回归技术可使用四个配对的校准数据点来执行,所述四个配对的校准数据点为最近获得的点和 6 小时、12 小时以及 18 小时之前获得的点。可选地,在校准中所使用的配对的校准数据点的数目可以仅仅为一个或多达自葡萄糖传感器安装以来采集的配对的校准数据点的总数目。在可选的实施方式中,由于葡萄糖传感器的异常情况,在校准计算中所使用的配对的校准数据点的数目可在葡萄糖传感器使用期间增加或减少。

[0131] 在其他实施方式中,由于位点特性、酶消耗、身体移动和 / 或类似因素,葡萄糖传感器 12 随时间的衰减特性可作为因子计入方程中以说明葡萄糖传感器 12 的已知的退化特性。在校准方程中考虑的这些额外参数可更加精确地调节葡萄糖监测器 100 或后处理器 200 所使用的校准计算。在特定的实施方式中,其他参数可随血液葡萄糖一同测量,例如,体温、pH、盐度和 / 或类似的参数。这些其他参数可用于校准使用非线性技术的葡萄糖传感器。

[0132] 在特定的实施方式中,可进行实时校准调节来说明葡萄糖传感器 12 使用期限中传感器灵敏度的变化并且检测传感器何时失效。图 16(结合图 17、图 18a 和图 18b)描述了根据一种特定的实施方式的自身调节校准技术的逻辑操作以调节校准方程或检测传感器失效。

[0133] 在框 1000 中,使用者可从普通葡萄糖计量器或另一血液葡萄糖测量设备获得血液葡萄糖参数,并且立即将血液葡萄糖参数读数输入葡萄糖监测器 100。如在框 1010 中,对于每个这样的计量器血液葡萄糖输入,可进行即时的校准检查并且与期望的校准检查值的范围比较。在特定的实施方式中,计算校准因子电流(例如, $CF_c = \text{计量器 BG} / \text{电流 ISIG 值}$)以确定 CF_c (校准因子电流)比值是否为 1.5 至 12(“标准 1”),这是在特定实施方式中用于精确的 ISIG 值的一个标准。如果数据在该范围之外,传感器失效的可能性或错误的确定 / 输入计量器 BG 值的可能性增加,在框 1030 可触发 Cal 错误警报并且原来设置为

NOFAIL 的重新校准变量 (Recal) 可变化为 FAILC1。此时,可请求另一血液葡萄糖参考读数并将该读数输入葡萄糖监测器 100 以确定传感器是否确实失效或计量器血液葡萄糖值是否输入错误。产生错误的先前的计量血液葡萄糖值可被完全抛弃。如果再次在框 1010 中不满足标准 1,当在框 1020 中 Recal 变量被识别为 FAILC1 时,在框 1040 中可产生传感器寿命终止消息。然而,在框 1010 中,如果满足了标准 1,那么框 1200 可确定 Recal 变量是否不等于 FAILC2。在此,仅仅如果不满足标准 2,Recal 变量被设置为 FAILC2,该标准 2 在下面讨论。假如此时 Recal 变量仅仅可设置为 NOFAIL 或 FAILC1,那么逻辑操作进入框 1210。

[0134] 框 1210,执行检查以确定现有校准斜率估算值(先前估算的斜率或 PES) 是否与使用新计量器血液葡萄糖值表现的 CFc 相差很大。例如,显著的差异可说明传感器失效。在特定的实施方式中,可表现出先前估算的斜率 (PES) 与 CFc 之间在百分比 (阈值 1) 和 mg/dl (阈值 2) 方面的差异。阈值 1 和阈值 2 可基于特定的传感器特性来设置。在特定的实施方式中,检查 PES 和 CFc 之间的这种变化的实例可如下所示来进行:

[0135] $|1-PES/CFc|*100 > \text{阈值 } 1$; 以及

[0136] $|CFc-PES|*isig > \text{阈值 } 2$ 。

[0137] 根据上面的表达式,如果超过了阈值 1 和 / 或阈值 2 (统称为“标准 2a”),那么基于 Recal 变量 (在框 1220 中),在框 1040 中可触发传感器终止消息触发器 (如果在框 1220 中 Recal 变量等于 FAILC1 或 FAILC2) 或在框 1230 中可产生 Cal 错误警报 (如果在框 1220 中 Recal 变量等于 NOFAIL)。在此,如果在框 1230 产生了 Cal 错误警报,Recal 变量可设置为 FAILC2,电流计量器血液葡萄糖读数会存储为 MBGp (先前的计量器血液葡萄糖),需要另一血液葡萄糖参数并在框 1000 将其输入葡萄糖监测器 100 (作为 MBGc)。通过请求新的计量器血液葡萄糖读数,可比较在框 1230 存储的上次计量器血液葡萄糖读数,并且在框 1000 输入的新的计量器血液葡萄糖读数可用于确定传感器是否失效。框 1000 之后沿如上所述的不同路径进行逻辑操作直至逻辑操作到达框 1200。在框 1200 中,因为在框 1230 中 Recal 变量目前设置为 FAILC2,在框 1300 中产生 FAILC2 警报的先前校准检查 (CFp) 与 CFc 表现出差异。在特定的实施方式中,先前的校准检查与当前校准检查在百分数 (阈值 1) 和 mg/dl (阈值 2) 方面也表现出差异。此外,进行检查来确定 CFp 和 CFc (统称为“标准 2b”) 之间是否已具有方向性变化。标准 2b 的实例可表示如下:

[0138] $|1-CFp/CFc|*100 > \text{阈值 } 1$;

[0139] $|CFc-CFp|*Isig > \text{阈值 } 2$; 以及

[0140] $(CFp-PES)*(CFc-CFp) > 0$

[0141] 如果百分比和绝对偏差超过阈值 1 和阈值 2,那么第二血液葡萄糖计量器读数的斜率没有方向性变化,然后在框 1040 中会触发传感器终止消息。如果满足标准 2b,那么逻辑操作进入框 1310。然后,在框 1310 中,逻辑操作确定先前值与当前值之间的差异是否由于传感器的灵敏度的变化引起或确定读数是否仅仅为噪音。在优选的实施方式中,灵敏度相对于噪音的变化通过使用标准 3b 来进行确定。在框 1310,标准 3b 对 (PES 和 CFc) 与 (CFp 和 CFc) 之间的差异进行比较。例如:

[0142] $|PES-CFc| < |CFp-CFc|$

[0143] 如图 17a 中举例说明的,如果 PES 和 CFc 之间的差异小于 CFp 和 CFc 之间的差异,那么会满足标准 3b,这说明先前的 CFp 是离群读数 (例如,异常值)。然后,在框 1320,除去

MBGp(先前的计量器血液葡萄糖)并且将与有效 ISIG 配对的唯一的 MBGc 用于斜率计算,所述斜率计算在框 1430 中重新开始并用于在框 1130 中解释传感器读数。

[0144] 如图 17b 中举例说明的,如果标准 3b 显示出 PES 与 CFc 之间的差异大于 CFp 与 CFc 之间的差异,那么不满足标准 3b,这说明传感器灵敏度变化。然后,在框 1330,通过根据最近的斜率建立具有配对的 ISIG 的新(人工的)的计量器血液葡萄糖值(MBGN)(Seeding)可对斜率计算进行微调。使用具有配对的 MBGp 和 MBGc 的新的配对的 MBG(MBGN),在框 1340 重新开始(重新设置)斜率计算,如图 17b 中所看到的。然后,在框 1130,使用新的斜率计算可进行传感器计算。因此,通过重新设置的斜率计算,可自动修改这样的斜率计算以表明传感器灵敏度的变化。

[0145] 从框 1210 继续进行逻辑操作,在框 1210,如果 PES 和 CFc 之间的百分比和 / 或绝对偏差在阈值 1 和 / 或阈值 2 的范围内,这说明了有效校准,在框 1400 再次检查 Recal 变量。如果 Recal 变量等于 FAILC1(说明检查了两次计量器 BG),那么可跳过任何微调确定并且 MBGc 可与有效 ISIG 配对用于在框 1430 更新斜率计算并且用于在框 1130 解释传感器读数。如果 Recal 变量不等于 FAILC1,那么逻辑操作在框 1410 和框 1420 可决定是否需要对斜率计算微调。在特定的实施方式中,对微调的决定可首先在框 1410 中通过将 PES 和 CFc 之间的百分比和 / 或绝对偏差与阈值 3 和 / 或阈值 4(“标准 4”)比较来进行(如框 1210 所执行的),如下所示:

[0146] $|1-PES/CFc|*100 < \text{阈值 } 3$; 以及

[0147] $|CFc-PES|*isig < \text{阈值 } 4$ 。

[0148] 同样,阈值 3 和阈值 4 可至少部分基于特定的传感器特性来确定。在框 1410,如果 PES 和 CFc 之间的百分比和 / 或绝对偏差小于阈值 3 和 / 或阈值 4(即满足标准 4),那么在框 1430 中斜率计算可简单地用新 MBGc 和配对的 ISIG 值来更新,并且可用于在框 1130 解释传感器读数。

[0149] 另一方面,如果在框 1410 中不满足标准 4,框 1420 可确定期望值和当前值之间的差异是否由传感器敏感度的变化引起或确定读数是否仅仅是噪音。在一种特定的实施方式中,这样确定灵敏度相对于噪音的变化可通过使用标准 3a 来进行。在此,框 1420 中的标准 3a、CFc 和 CFp 如下所示:

[0150] $|PES-CFp| < |CFc-CFp|$

[0151] 如图 18a 中所看到的,如果 PES 和 CFp 之间的差异小于 CFc 和 CFp 之间的差异,可满足标准 3a,这说明 CFc 的预期值和实际值之间的误差是由于先前校准中的噪音所引起的或由于传感器灵敏度开始变化所引起的,所述传感器灵敏度变化可在随后的校准循环中收集。然后,在框 1430 可用新的配对的血液葡萄糖输入值(MBGc)更新斜率计算并且斜率计算可用于在框 1130 解释传感器读数。

[0152] 如图 18b 中所看到的,如果标准 3a 表现出 PES 和先前的有效校准检查之间的差异大于先前的有效 CFp 和 CFc 之间的差异,那么不满足标准 3b,这说明了传感器灵敏度的变化并进行微调。在此,如果两个 MBG 输入值连续说明斜率的变化,那么可进行这样的微调。在框 1330,根据的最后斜率,斜率计算可通过建立具有配对的 ISIG 的新(人工的)的 MBGN 来进行微调(Seeding)。使用该具有配对的 MBGp 和 MBGc 的新的配对的 MBGN,可在框 1340 重新启动(或重新设置)斜率计算,如在图 18b 中所看到的。然后,在框 1130 使用新的斜

率计算可进行传感器计算。同样,通过重新设置斜率计算,斜率计算可自动修改以说明传感器灵敏度的变化。

[0153] 虽然上面的说明书描述了特定实施方式中的主要的校准技术,但是在不背离要求保护的条件的条件下可对上述校准技术做出许多变化。例如,在可选的实施方式中,校准因子可首先通过使用单点技术计算每个配对的校准数据点的 MSPSR 来进行计算,然后放在一起平均,通过时间顺序或经过的时间来加权或不加权。

[0154] 例如,如上面所讨论的,本文所述的特定实施方式使用最小二乘方线性回归计算以校准葡萄糖监测器 100 和 / 或使用后处理器 200 分析传感器数据。然而,可选的实施方式可使用多元线性回归计算以说明诸如环境、个人用户特性、传感器寿命、制造特性(例如特性编号)、去氧化作用、酶浓度波动和 / 或退化、电力供应变化和 / 或类似因素之类的额外的校准影响因素,所述多元线性回归计算具有比上面讨论的仅仅配对的校准数据点更多的变量。

[0155] 在特定的实施方式中,在特定的葡萄糖传感器 12 上进行首次校准之后,随后的校准可使用加权平均,所述加权平均使用根据自最近校准以来收集的数据所计算出的灵敏度比 (SPSR、MSPSR、LRSR 或 MLRSR) 和由先前的校准来计算出的先前的灵敏度比。在此,初始灵敏度比 (SR1) 可在使用配对的校准数据点初始化 / 稳定之后立即计算,并且可由葡萄糖监测器 100 或后处理器 200 使用直至计算了第二灵敏度比 (SR2)。在此,第二灵敏度比 SR2 可包括 SR1 和通过使用自初始校准以来的配对的校准数据点计算出的灵敏度比 (SRday1) 的平均值,如下所示:

$$[0156] \quad SR2 = \frac{SR1 + SRday1}{2}$$

[0157] 第三灵敏度比 (SR3) 是 SR2 和通过使用自第二校准以来的配对的校准数据点计算出的灵敏度比 (SRday2) 的平均值,方程如下所示:

$$[0158] \quad SR3 = \frac{SR2 + SRday2}{2}$$

[0159] 连续天的灵敏度比可如下类似地确定:

$$[0160] \quad SR_n = \frac{SR_{(n-1)} + SRday_{(n-1)}}{2}$$

[0161] 其中:

[0162] SR_n 是在时间段 n 开始时使用时间段 (n-1) 的数据计算出的新的灵敏度比,其将由葡萄糖监测器 100 使用,以将有效 ISIG 测量值转化为整个时间段 n 的血液葡萄糖读数;

[0163] $SR_{(n-1)}$ 是使用时间段 n-2 的数据,在时间段 n-1 开始时计算出的先前的灵敏度比; 以及

[0164] $SRday_{(n-1)}$ 是使用自最近校准以来收集的配对的校准数据点计算出的灵敏度比。

[0165] 可选地,先前灵敏度比可被忽略并且 SR 可仅使用自最近校准以来配对的校准数据点来计算。在另一可选的实施方式中,所有先前的 SR 可与近使用自最近校准以来配对的校准数据点计算得到的最新的 SR 进行平均。在其他实施方式中,配对的校准数据点用于建立代表 SR 随时间的曲线的方程。然后,所述曲线可用于外推待使用的 SR 直至输入下一个配对的校准数据点。

[0166] 在使用后处理器 200 估算灵敏度比的实施方式中,该灵敏度比可使用在自最近校

准以来一段时间范围内的配对的校准数据点来计算,并且不与先前的灵敏度比进行平均。对于一段时间确定的灵敏度比随后可用于相同的时间段,在所述时间段范围内采集配对的校准数据点。这可导致比上述葡萄糖监测器 100 的实时情况更精确,因为在实时情况下,先前时间段的灵敏度比必须用于计算当前时间段中的血液葡萄糖水平。如果灵敏度比已随时间变化,使用旧的灵敏度比估算血液葡萄糖可导入误差。

[0167] 在特定的实施方式中,一旦校准完成,有效 ISIG 值就可至少部分基于灵敏度比的特定形式转换为血液葡萄糖读数,并且将得到的血液葡萄糖读数与范围外界限进行比较。如果这样得到的计算的血液葡萄糖水平大于 200mg/dl (或相当于 3600mmol/l) 的最大范围外界限,就激活范围外警报。这是校准取消事件,因此,一旦该警报被激活,ISIG 值就不再有效。血液葡萄糖读数不被计算或至少认为是不可靠的,直至葡萄糖监测器 100 或后处理器 200 被重新校准。使用者可被警报告知需要重新校准。

[0168] 在可选的实施方式中,基于传感器特性、正在测量的特征、使用者的身体特征,等等,可使用更高或更低的最大范围外界限。在特定的实施方式中,可使用最小范围外界限或使用最大和最小范围外界限这两者。在其他特定实施方式中,这样的范围外界限可能不会导致血液葡萄糖读数变得无效和 / 或不需要重新校准;然而,仍然可提供警报。在其他特定实施方式中,响应两个或两个以上超出范围外界限的 ISIG 值,可激活警报。范围外的 ISIG 值可从显示中忽略。

[0169] 在可选的实施方式中,通过将含有已知葡萄糖值的液体注入葡萄糖传感器设备 10 的周围位点,随后通过将 一个或一个以上葡萄糖传感器读数发送至葡萄糖监测器 100 可进行校准。然后,可处理(过滤、平滑、剪切、平均和 / 或其他类似的处理方式)所述读数并且与已知的葡萄糖值一同使用以计算葡萄糖传感器 12 的 SR。特定的可选实施方式可使用名称为“具有移动或递送液体至插入位点的能力的皮下可植入式传感器设备 (A Subcutaneous Implantable Sensor Set Having the Capability To Remove Or Deliver Fluids To An Insertion Site)”的美国专利第 5,951,521 号中所述类型的葡萄糖传感器设备。

[0170] 在其他可选的实施方式中,可向葡萄糖传感器 12 提供含有具有将用作参考的已知葡萄糖浓度的溶液的容器,并且将葡萄糖传感器 12 在校准过程中浸入参考葡萄糖溶液中。例如,葡萄糖传感器 12 可在参考葡萄糖溶液中移动。如上所述,葡萄糖传感器读数可用于基于给定溶液的已知(或独立地测量的)葡萄糖浓度计算灵敏度比。

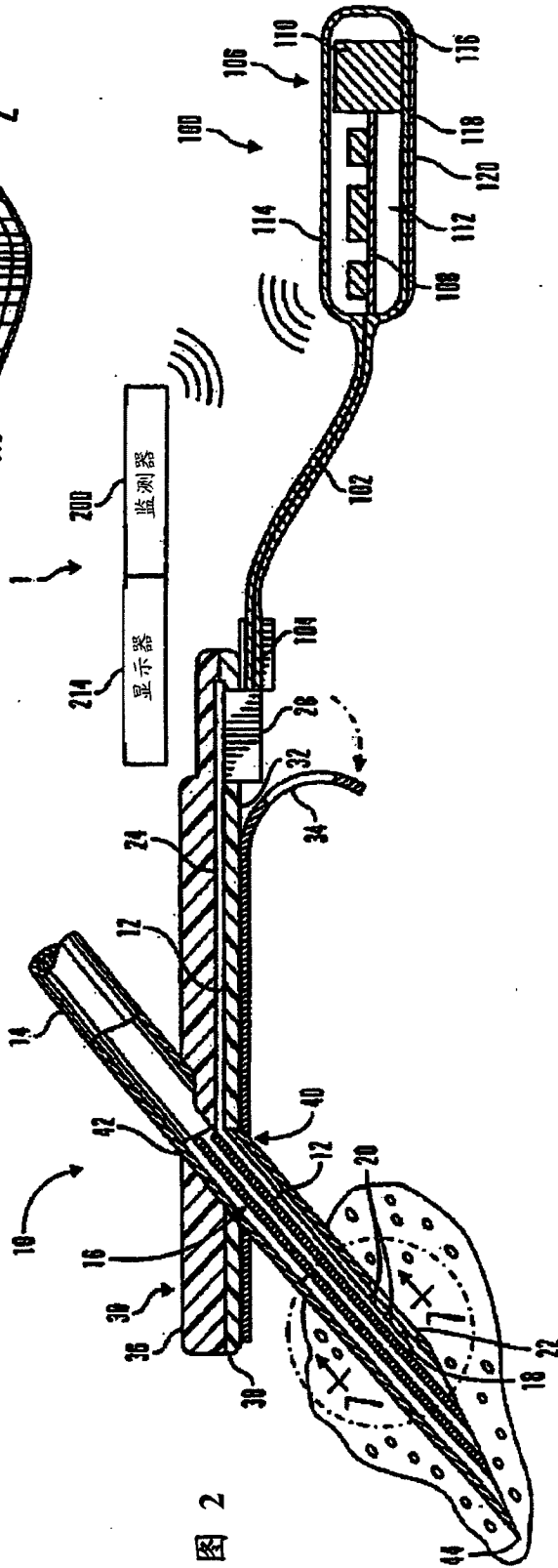
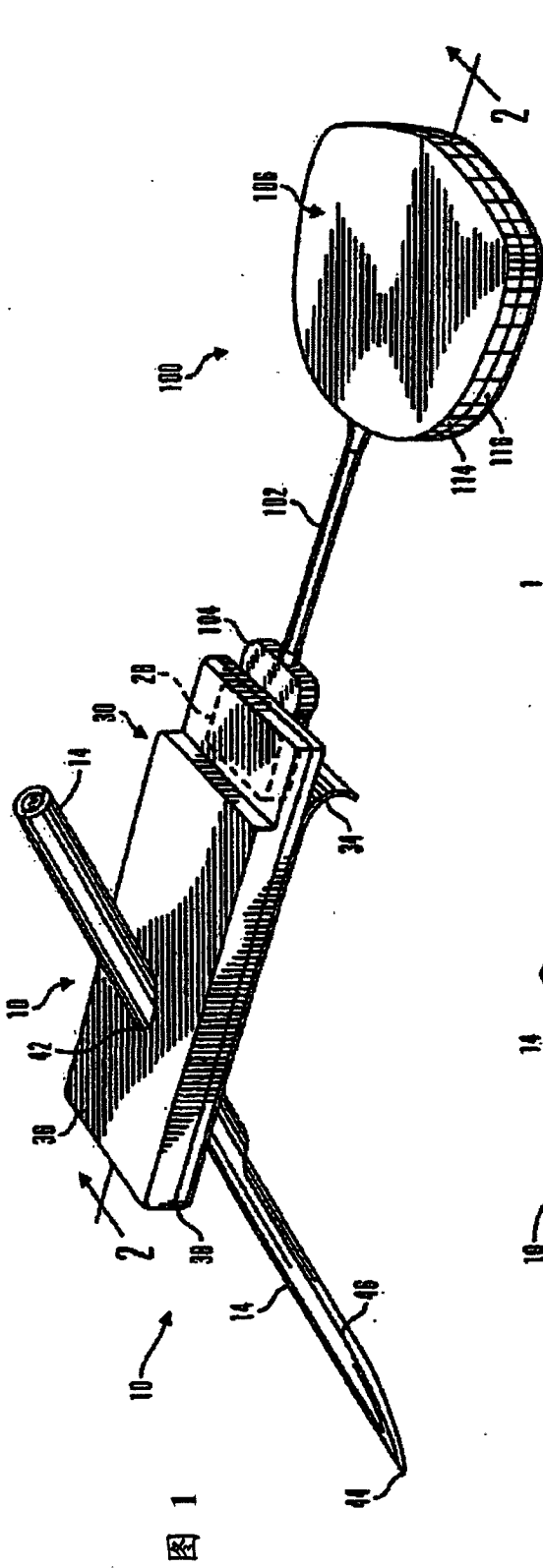
[0171] 在另一可选的实施方式中,葡萄糖传感器 12 可在制造过程中校准。具有类似的性质的相同制造编号的传感器可使用具有已知葡萄糖浓度的溶液和来自人群的葡萄糖传感器 12 的样品来校准。将灵敏度比提供给葡萄糖传感器 12 并且由使用者或其他个体输入至葡萄糖监测器 100 或后处理器 200。

[0172] 此外,虽然图 18 的特定过程包括以特定顺序发生的特定操作,但是在可选的实施方式中,这些操作中的一些可以按照不同的顺序进行,可被改良或除去而不背离要求保护的主体。而且,在不背离要求保护的主体条件下,其他操作可加至上述过程中和 / 或与上述过程结合。例如,虽然在图 16 特定的实施方式中,Recal 变量从未重新设置为不失效,但是潜在地,如果在预定数目的校准之后未触发 cal 错误警报,那么可添加额外的操作以重新设置 Recal 为不失效。

[0173] 除非另有特别地说明,下面讨论中出现的,认为整个说明书讨论中使用的术语例如“处理”、“计算 (computing)”、“计算 (calculating)” “确定”、“估算”、“选择”、“加权”、“识别”、“获得”、“代表”、“接收”、“传送”、“存储”、“分析”、“建立”、“收缩”、“结合”、“更新”或类似的术语是指可通过诸如电脑或类似的电子计算设备之类的计算平台执行的操作或步骤,所述计算平台处理或转换该计算平台的处理器、存储器、寄存器或其他信息存储、发送、接收或显示的设备内的表示为物理、电子或磁量或其他物理量的数据。因此,计算平台是指具有以信号形式处理或存储数据的能力的系统或设备。因此,在上下文中,计算平台可包括硬件、软件、固件或它们的任何组合。进一步,除非另有特别地说明,本文所述的过程(关于流程图或其他)的整体或部分也可通过计算平台执行或控制。

[0174] 应当指出的是,虽然上述系统、方法或过程的方面已以特定的顺序进行了描述,所述特定的顺序仅仅是过程的实例,并且要求保护的主体当然不限于所述的顺序。还应当指出的是,本文所述的系统、方法和过程能够由一个或一个以上计算平台来执行。此外,本文所述的方法或过程能够存储于存储介质上以一种或一种以上机械可读指令,如果执行所述机械可读指令的话,计算平台能够执行一个或一个以上操作。本文所指的“存储介质”涉及能够存储信息或指令的介质,可在一个或一个以上机器上运行所述信息或指令或者由一个或一个机器执行所述信息或指令。例如,存储介质可包括一种或一种以上用于存储机械可读指令或信息的存储设备。这样的存储设备可包括若干介质类型中的任一种,包括,例如,磁存储介质、光学存储介质或半导体存储介质。进一步举例,一个或一个以上计算平台可适用于执行根据要求保护的主体的一种或一种以上过程或方法,例如本文所述的方法或过程。然而,这些仅仅是涉及存储介质和计算平台的例子,并且要求保护的主体不限于这些方面。

[0175] 虽然已举例说明和描述了目前认为是实施例特征的内容,但本领域技术人员应当理解的是在不背离要求保护的主体条件下可作出各种其他变更,以及可替代等同的内容。因此,可作出许多变更以适应要求保护的主体教导的特定的情况,而不背离本文所述的中心思想。因此,预见到要求保护的主体不限于公开的特定实施例,而是这样要求保护的主体还可包括落入所附的权利要求书的范围的所有方面以及这些方面的等同体。



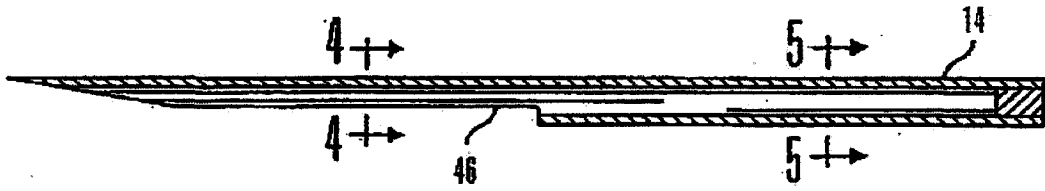


图 3

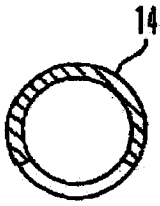


图 4

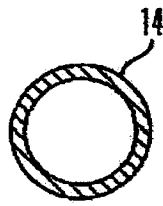


图 5

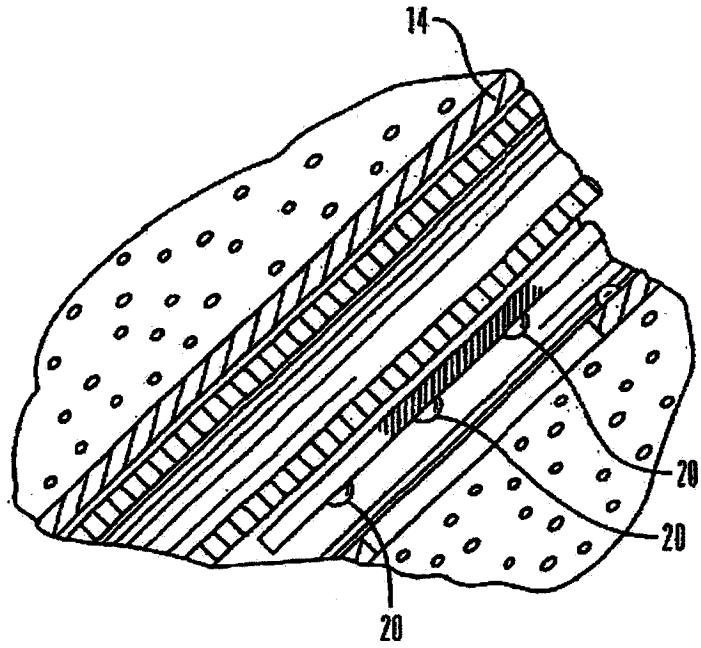


图 6

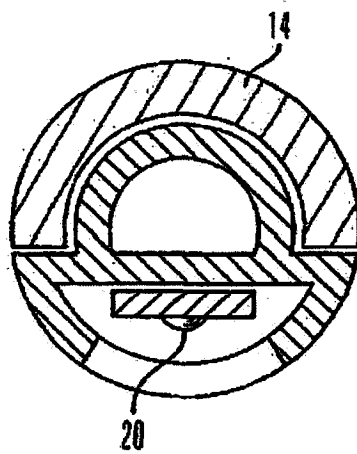


图 7

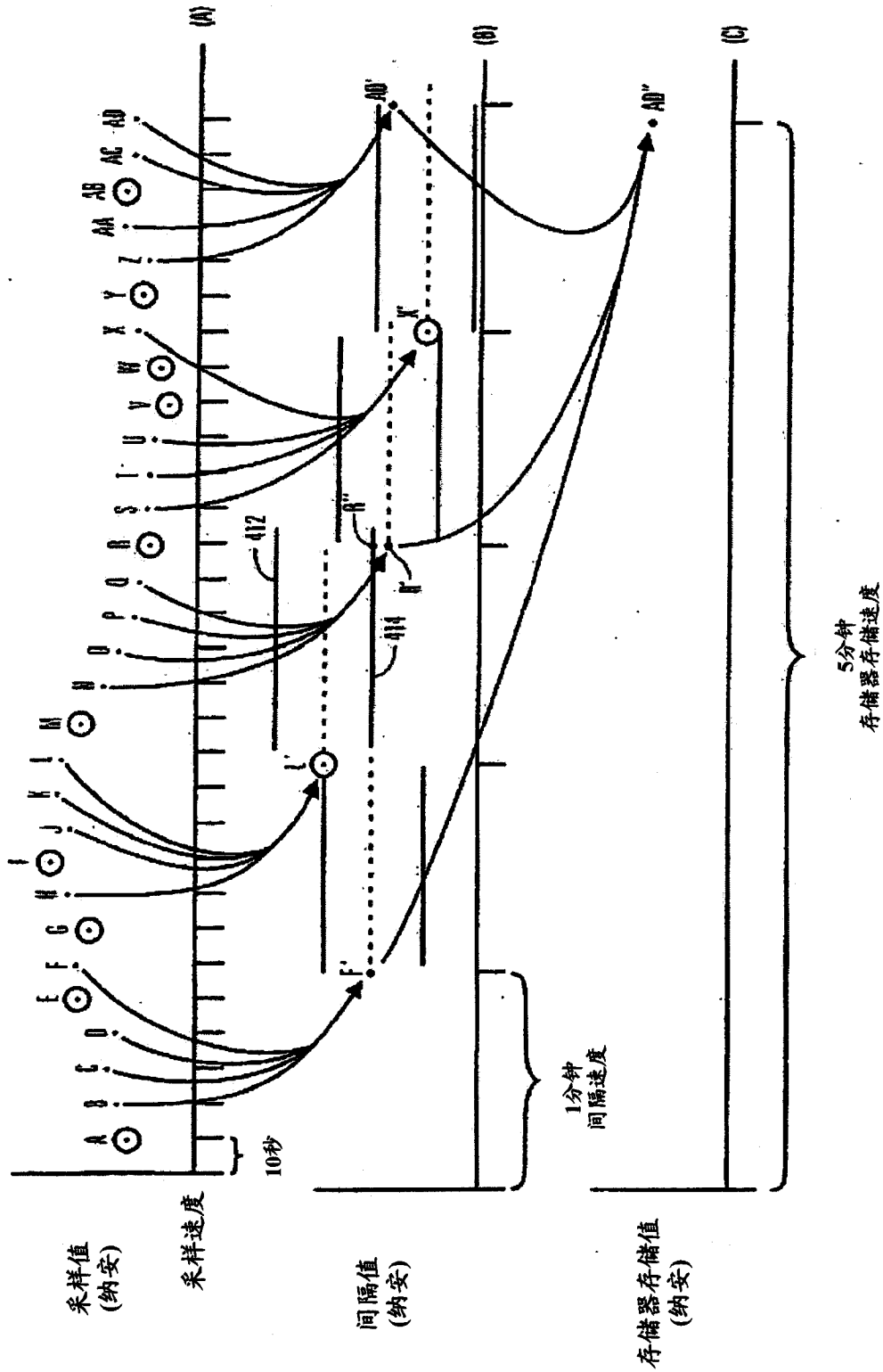


图 8

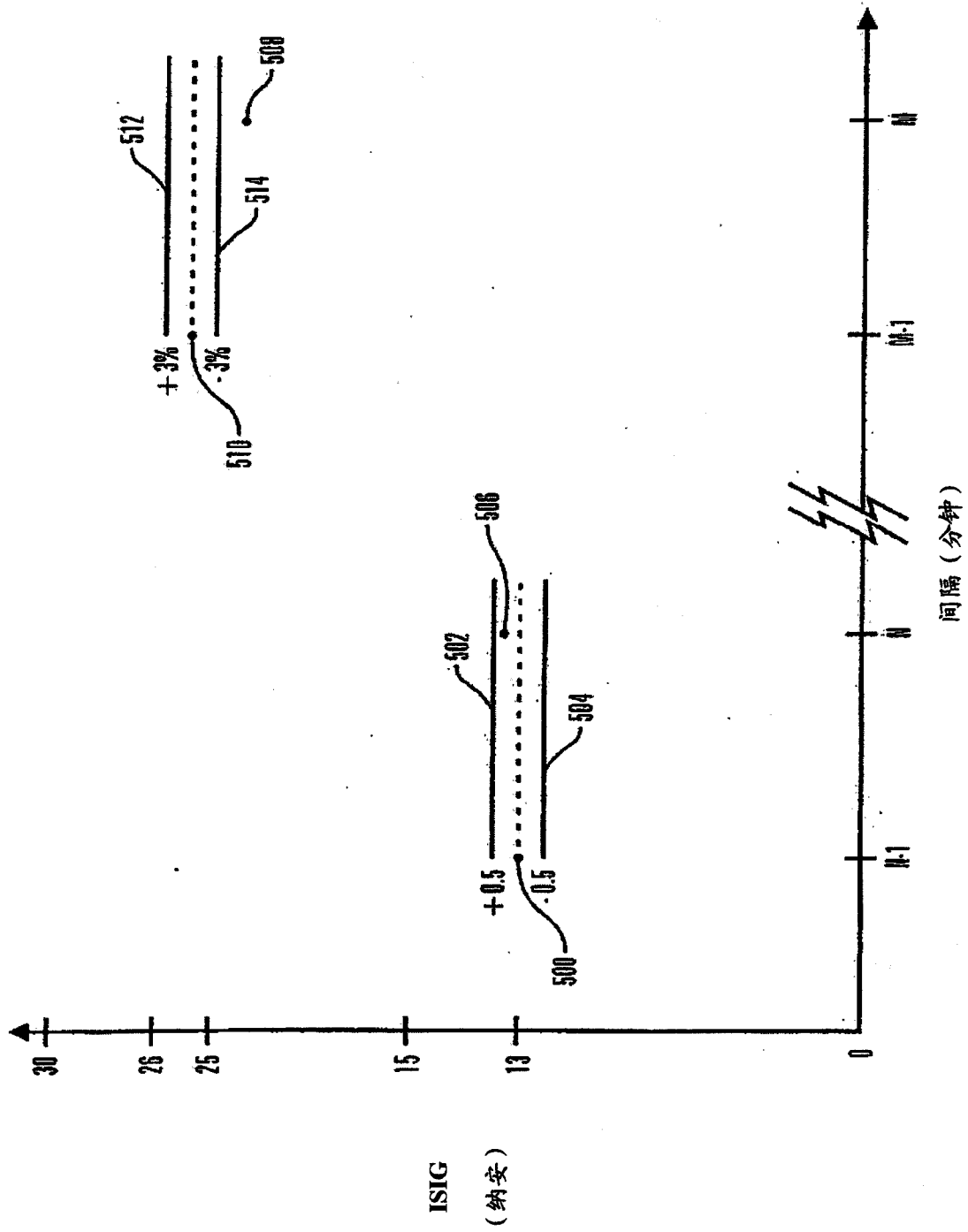


图 9

Microsoft Excel - PO00-0010@11-59-11@7-13-1988.FDA
 File Edit View Insert Format Tools Date Advanced Window Help

100% 100%

Arial

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
PATIENT ID	SAMPLE	DATE	TIME	ISIG VALUE	UCTR	METER VALUE	SLOPE	OFFSET	VALID ISIG	SENSOR VALUE	POWER UP	POWER DOWN	SENSOR INITIALIZATION	LINK EVENT	SENSOR DISCONNECT
1	000-0000	0	7/10/98	10:53	0	-2.042									
2	000-0000	1	7/10/98	10:58	0	-2.026									DED
3	000-0000	2	7/10/98	11:03	0	-1.732									
4	000-0000	3	7/10/98	11:09	99.1	-0.938									
5	000-0000	4	7/10/98	11:14	19.7	-0.565									
6	000-0000	5	7/10/98	11:19	28.1	-0.598									
7	000-0000	6	7/10/98	11:24	25.7	-0.626									
8	000-0000	7	7/10/98	11:29	26	-0.643									
9	000-0000	8	7/10/98	11:34	24.9	-0.648									
10	000-0000	9	7/10/98	11:39	23.9	-0.649									
11	000-0000	10	7/10/98	11:44	23.8	-0.651									
12	000-0000	11	7/10/98	11:48	24.3	-0.658									
13	000-0000	12	7/10/98	11:54	23.9	-0.655									
14	000-0000	13	7/10/98	11:59	23	-0.652									
15	000-0000	14	7/10/98	12:04	23.3	-0.652									
16	000-0000	15	7/10/98	12:09	22.2	-0.645									
17	000-0000	16	7/10/98	12:14	22.1	-0.644	95	6.0	3	22.1	96				
18	000-0000	17	7/10/98	12:19	20.1	-0.634				20.1	86				
19	000-0000	18	7/10/98	12:24	19.9	-0.637				19.9	85				
20	000-0000	19	7/10/98	12:29	20.5	-0.645				20.6	88				
21	000-0000	20	7/10/98	12:34	20.8	-0.662				19.1	81				
22	000-0000	21	7/10/98	12:39	19.1	-0.645				18.2	76				
23	000-0000	22	7/10/98	12:44	18.2	-0.635				17.4	72				
24	000-0000	23	7/10/98	12:49	17.4	-0.633				16.4	67				
25	000-0000	24	7/10/98	12:54	16.4	-0.625				16.7	64				
26	000-0000	25	7/10/98	12:59	16.7	-0.619				15	60				
27	000-0000	26	7/10/98	13:04	15	-0.612				13.8	54				
28	000-0000	27	7/10/98	13:09	13.8	-0.602				13.3	52				
29	000-0000	28	7/10/98	13:14	13.3	-0.597				14.4	57				
30	000-0000	29	7/10/98	13:19	14.4	-0.62				16	65				
31	000-0000	30	7/10/98	13:24	16	-0.635									
32	000-0000														

READY

图 10

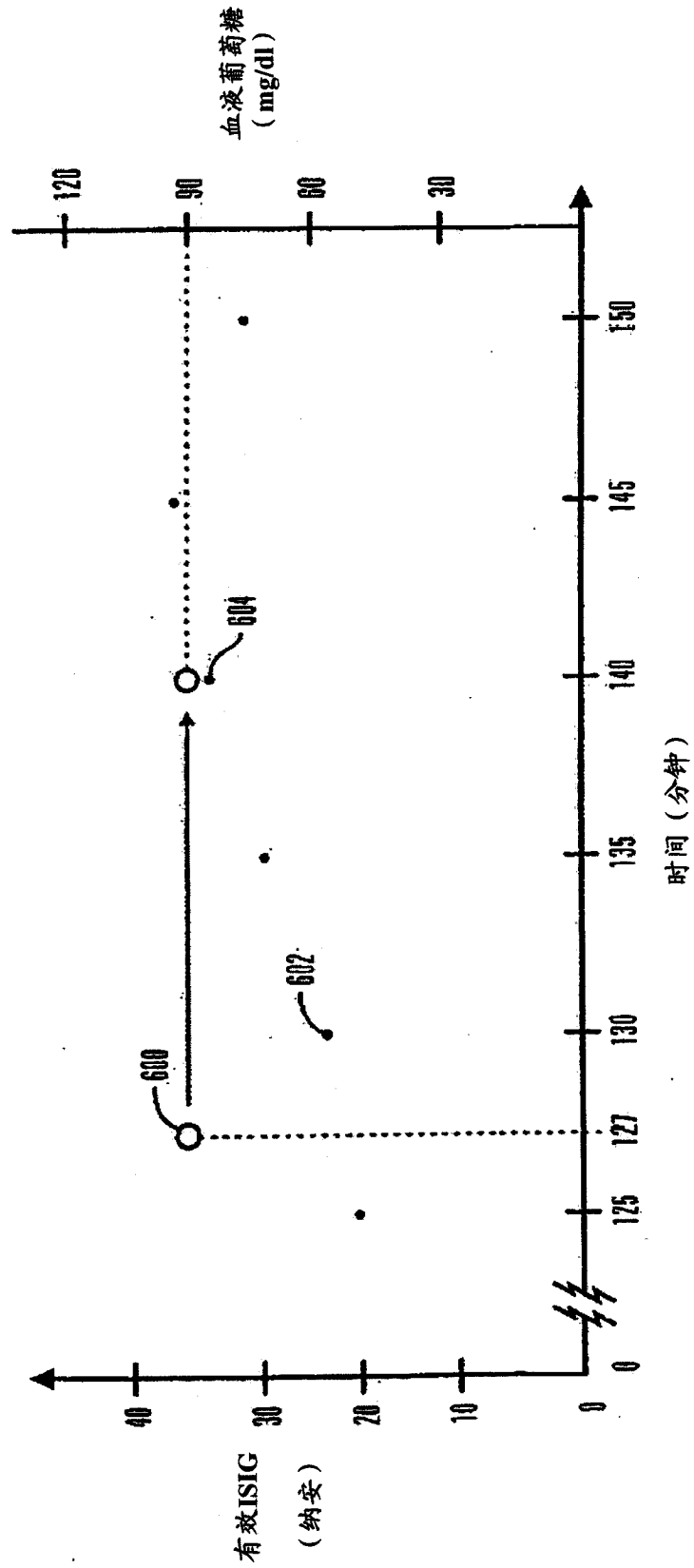


图 11

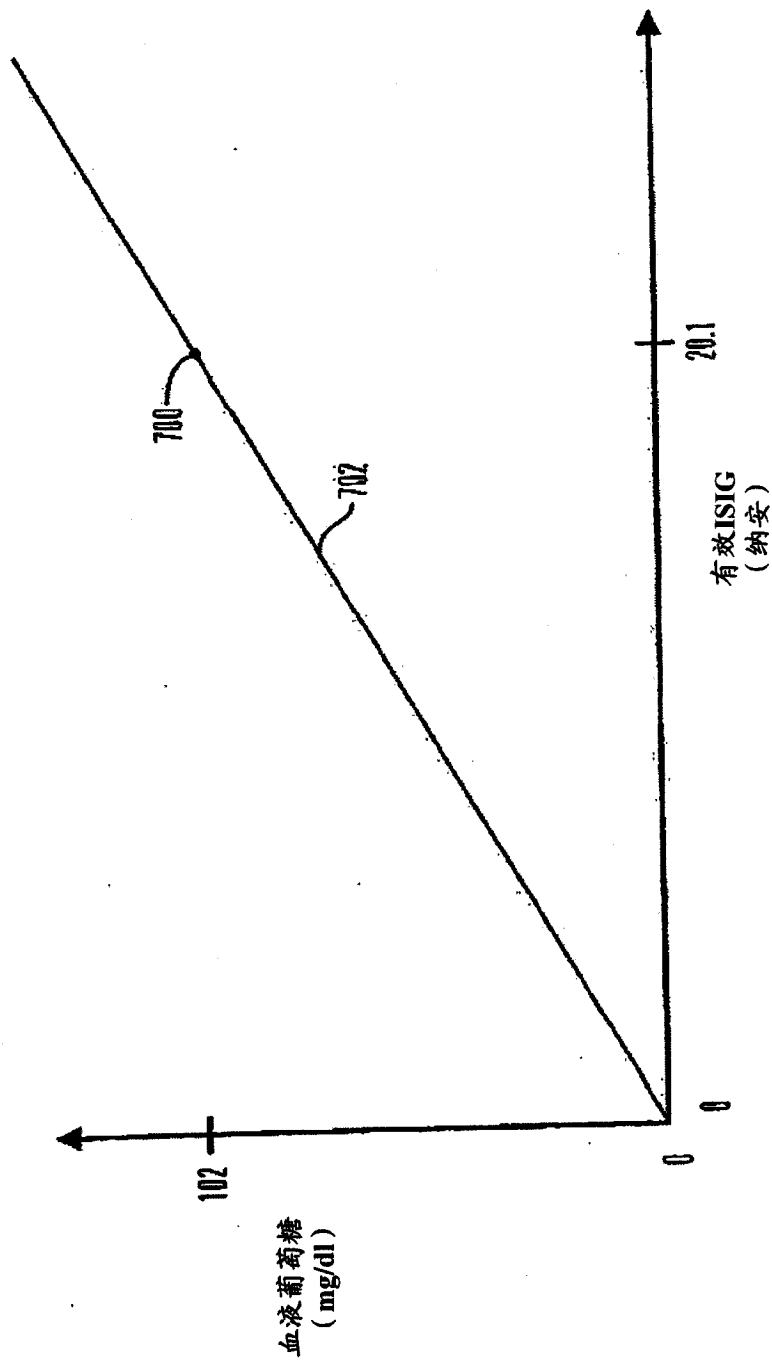


图 12

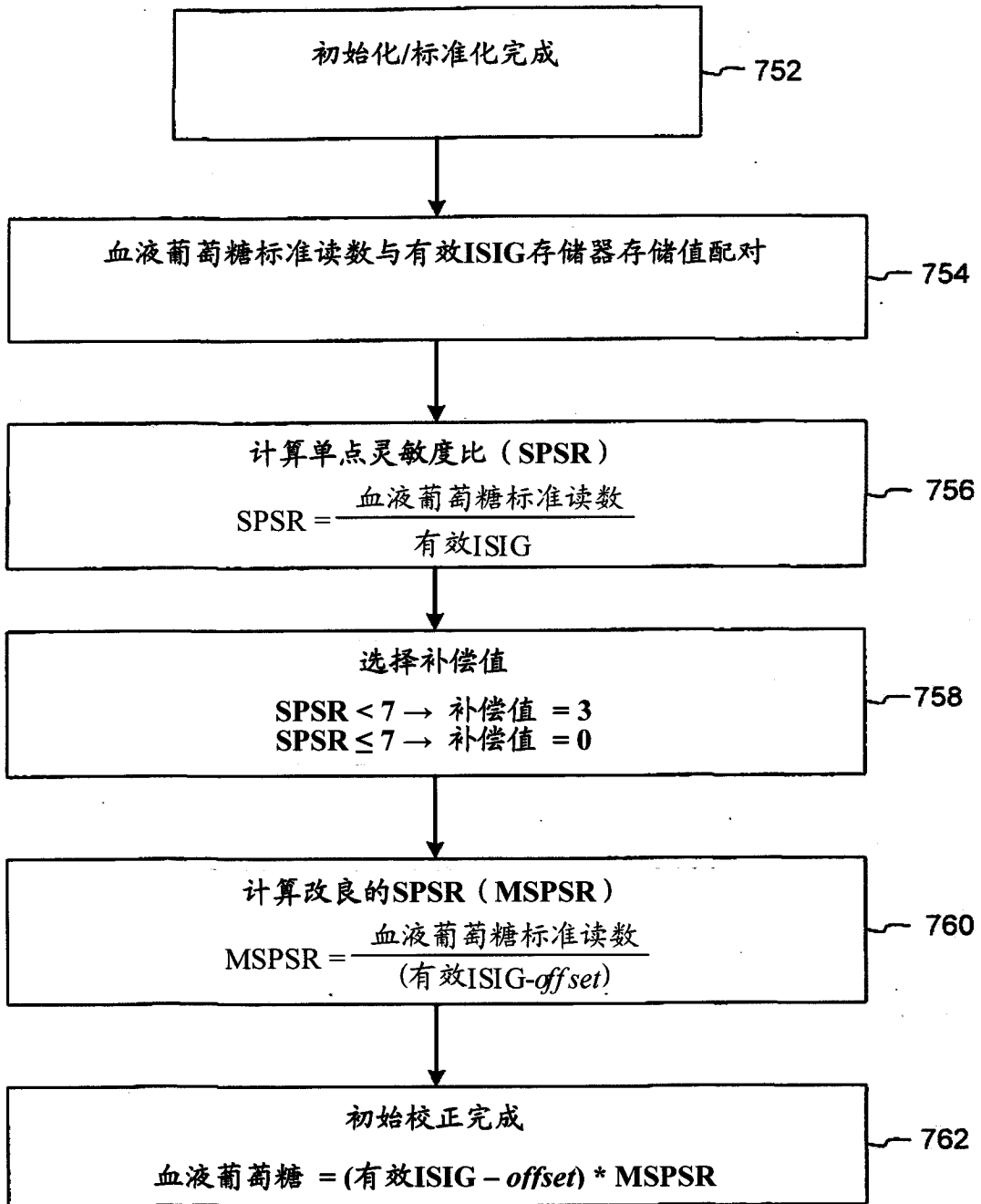


图 13

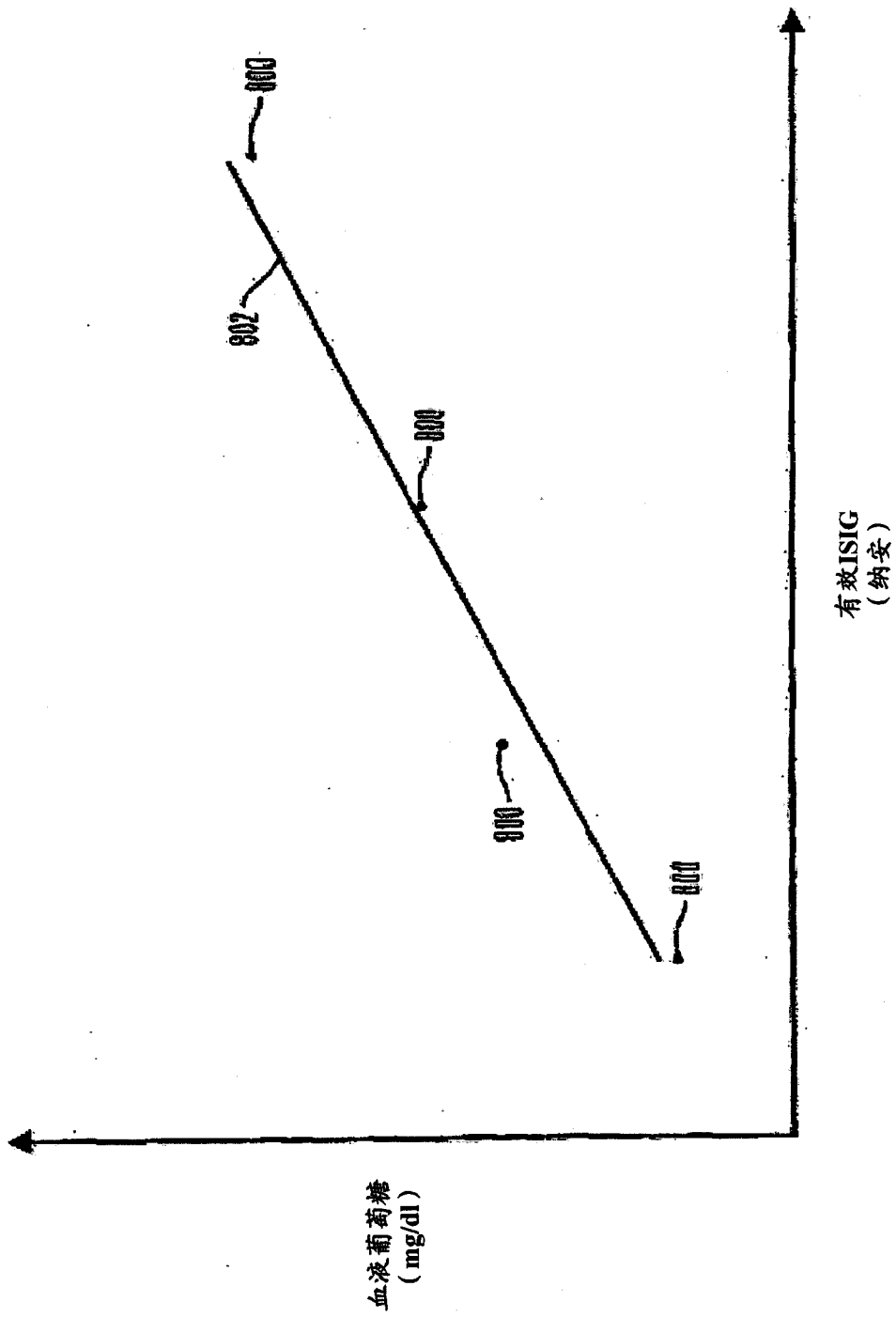


图 14

850

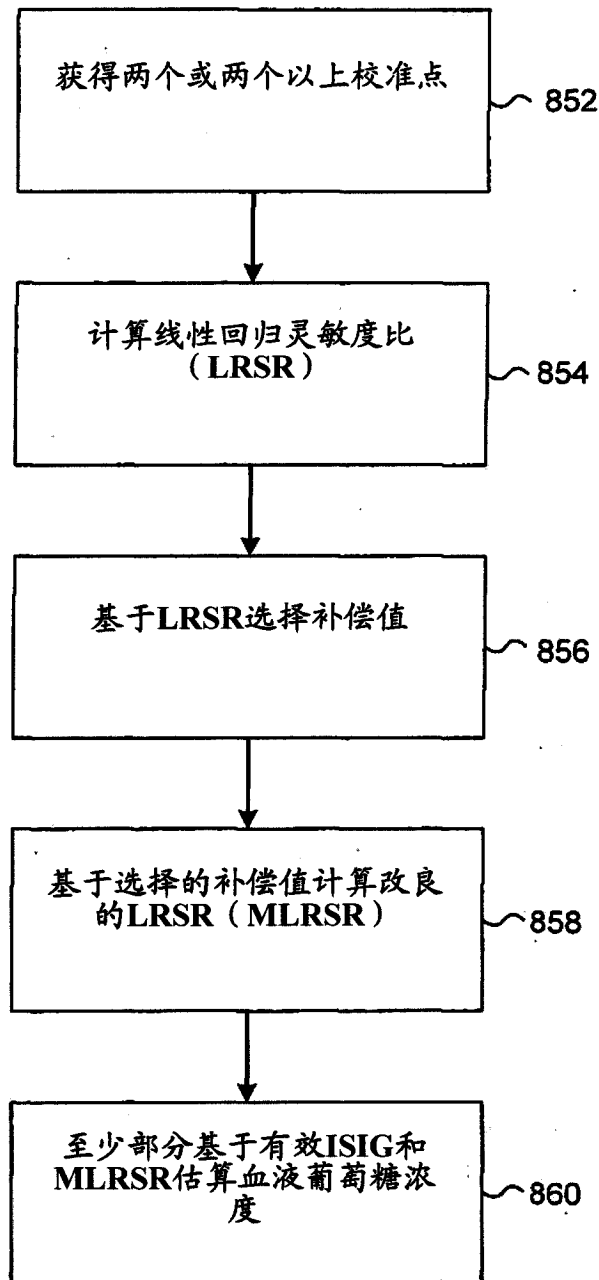


图 15a

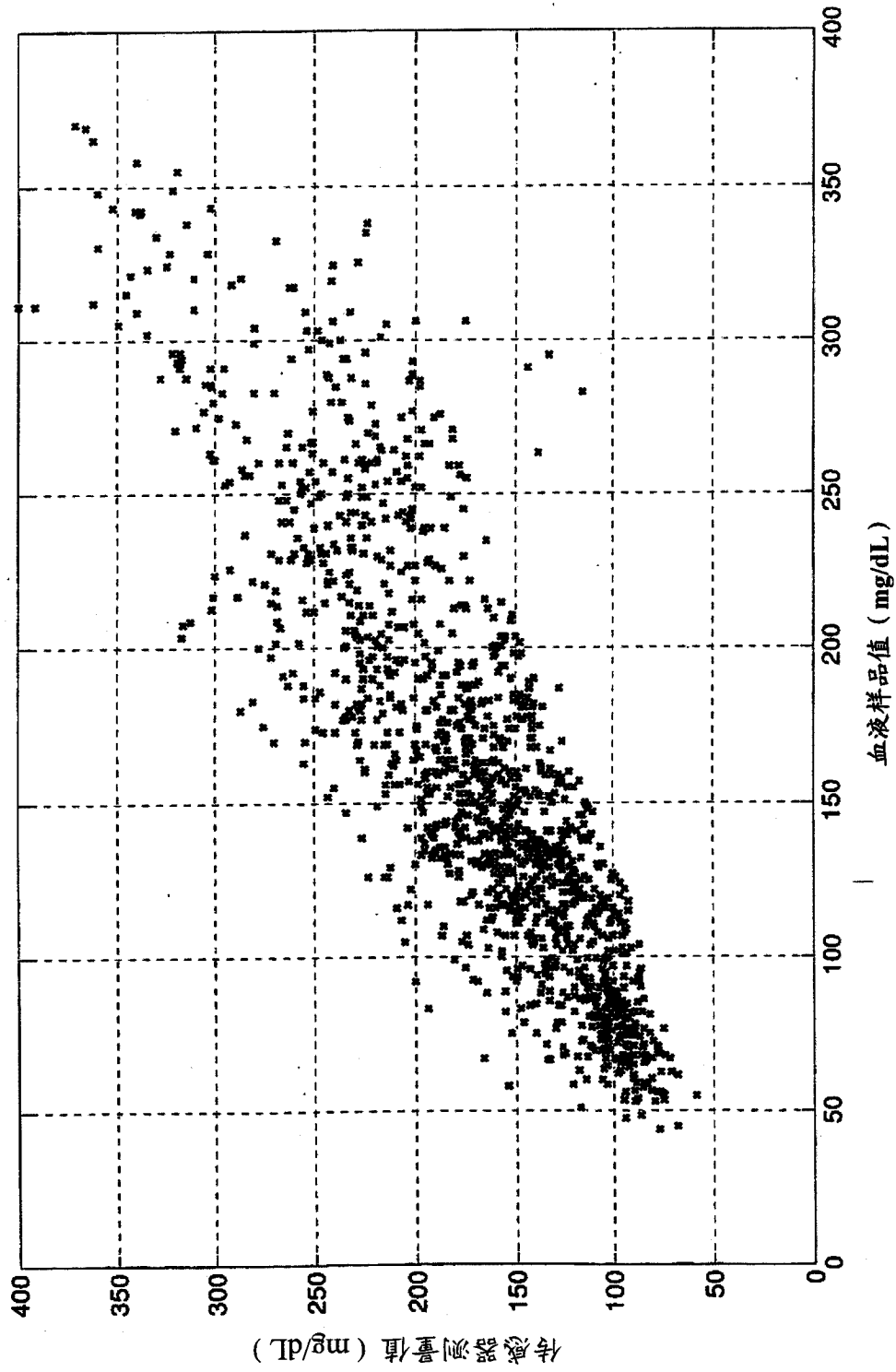


图 15b

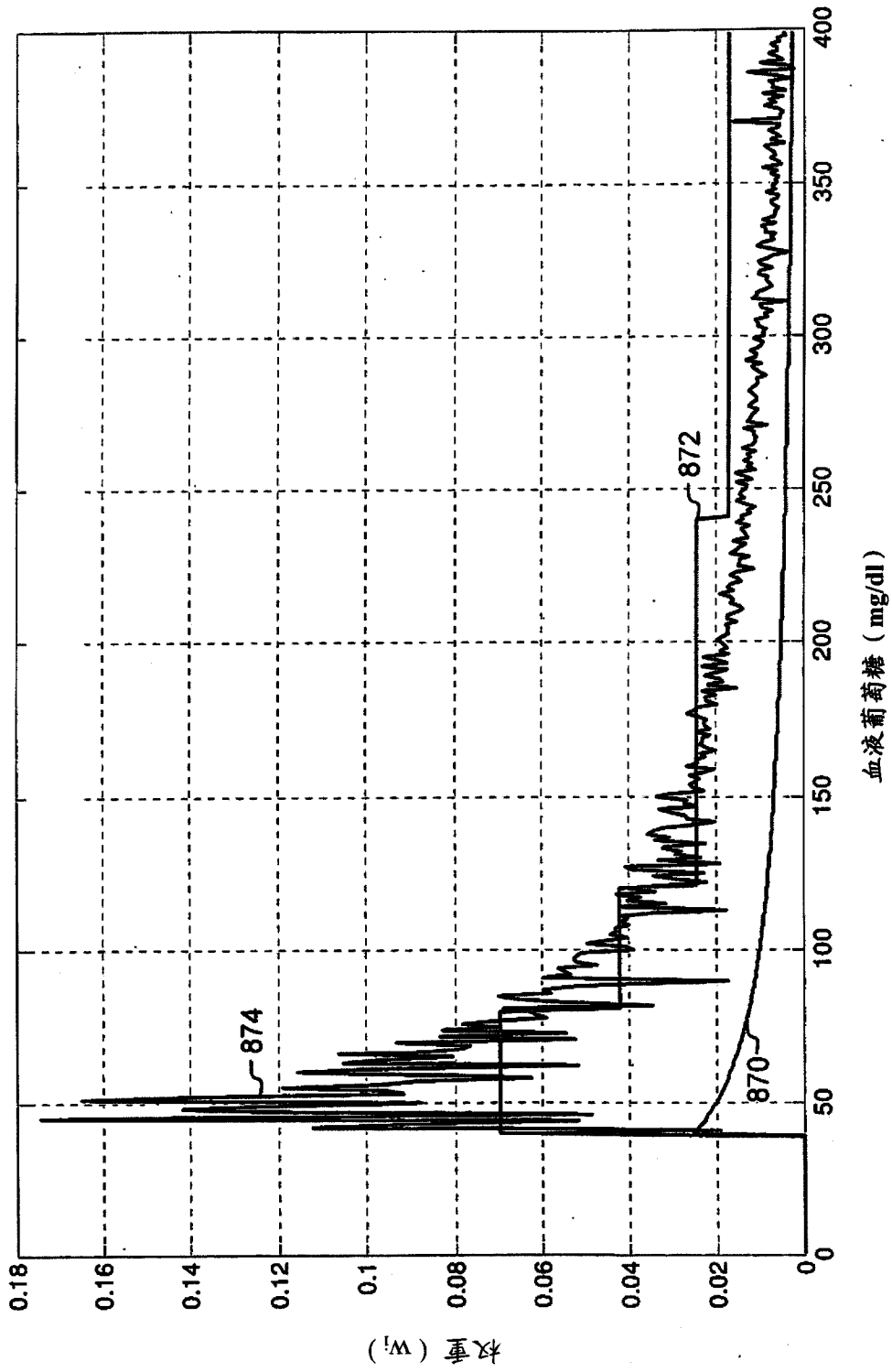


图 15c

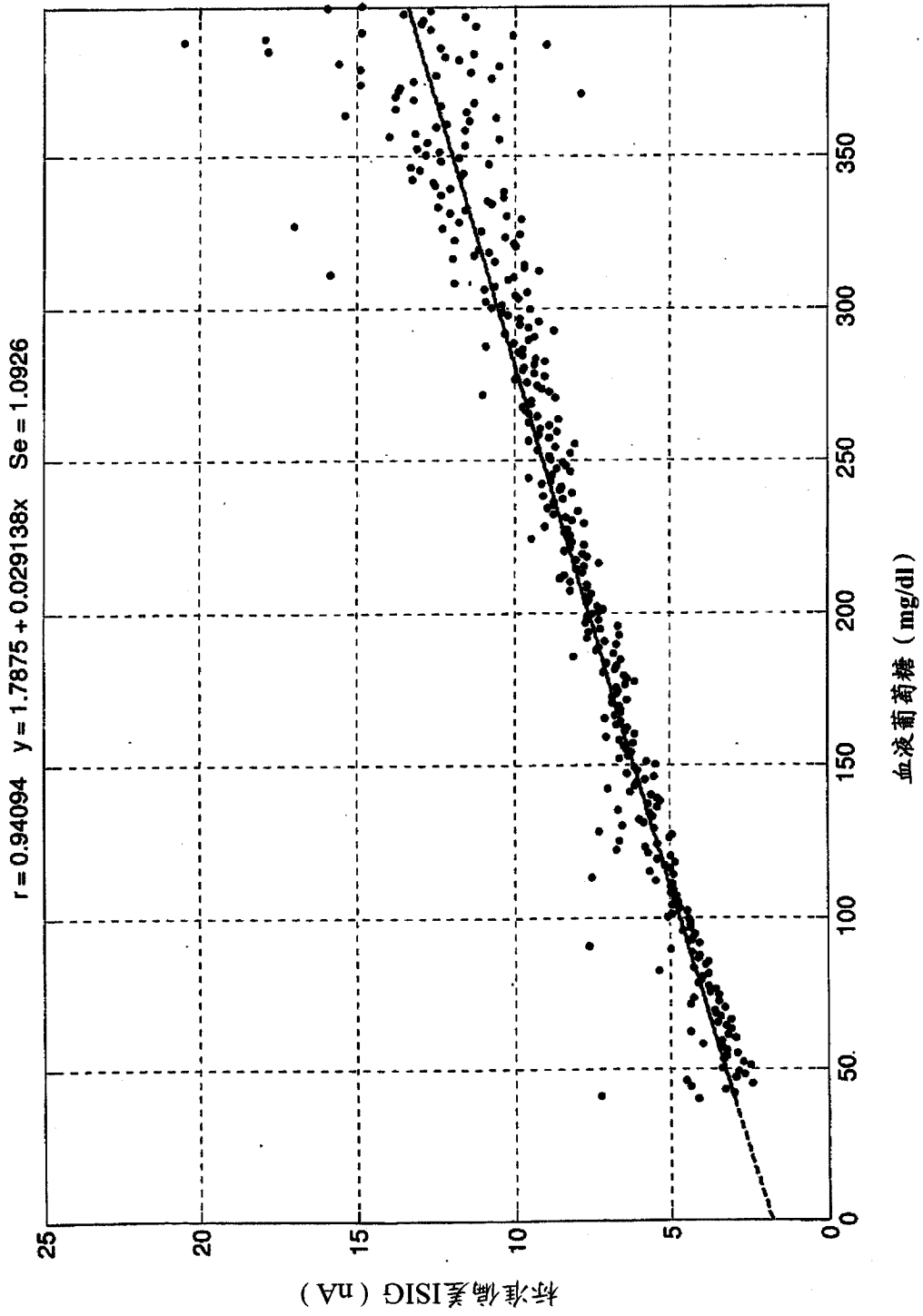


图 15d

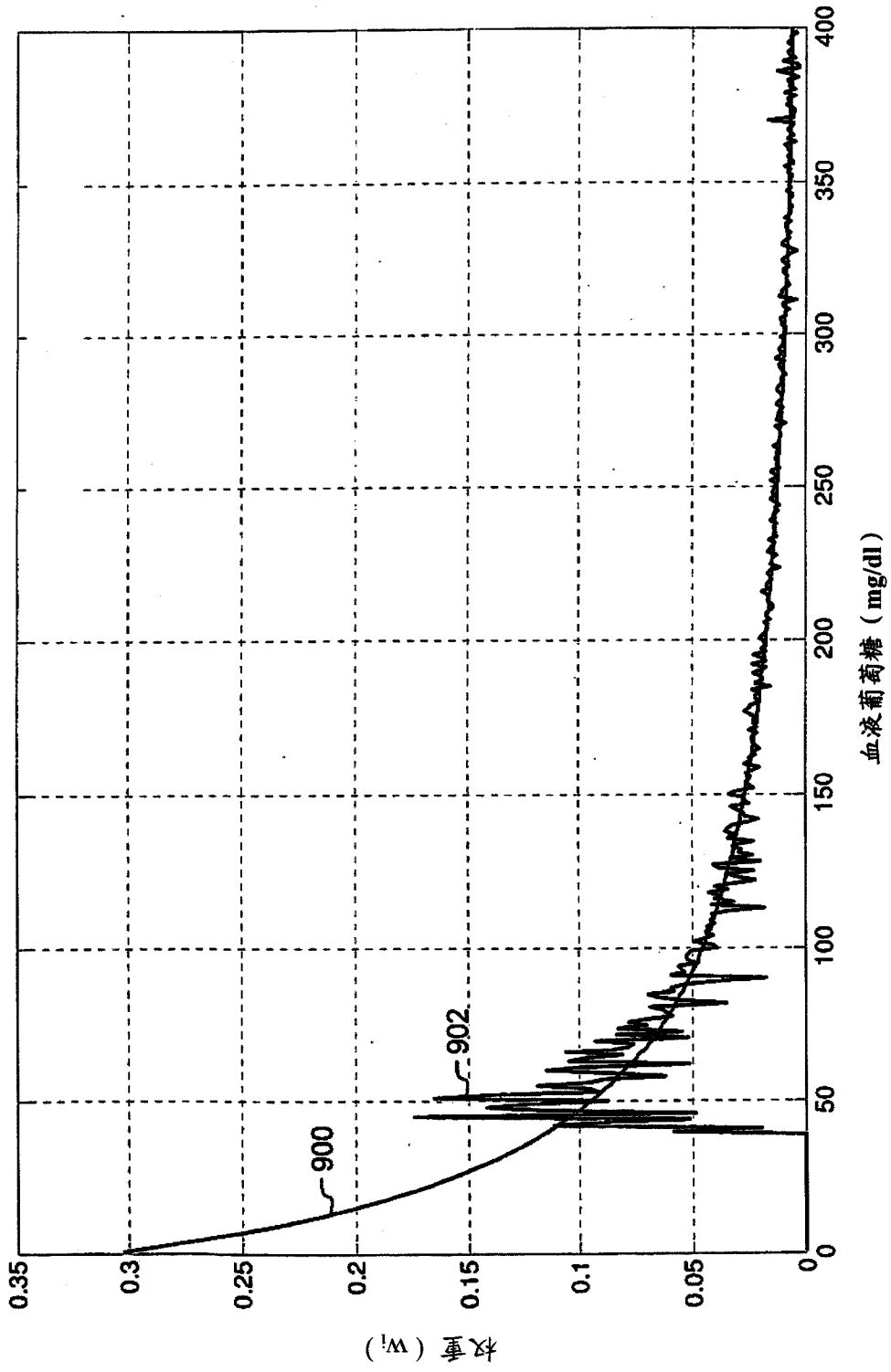


图 15e

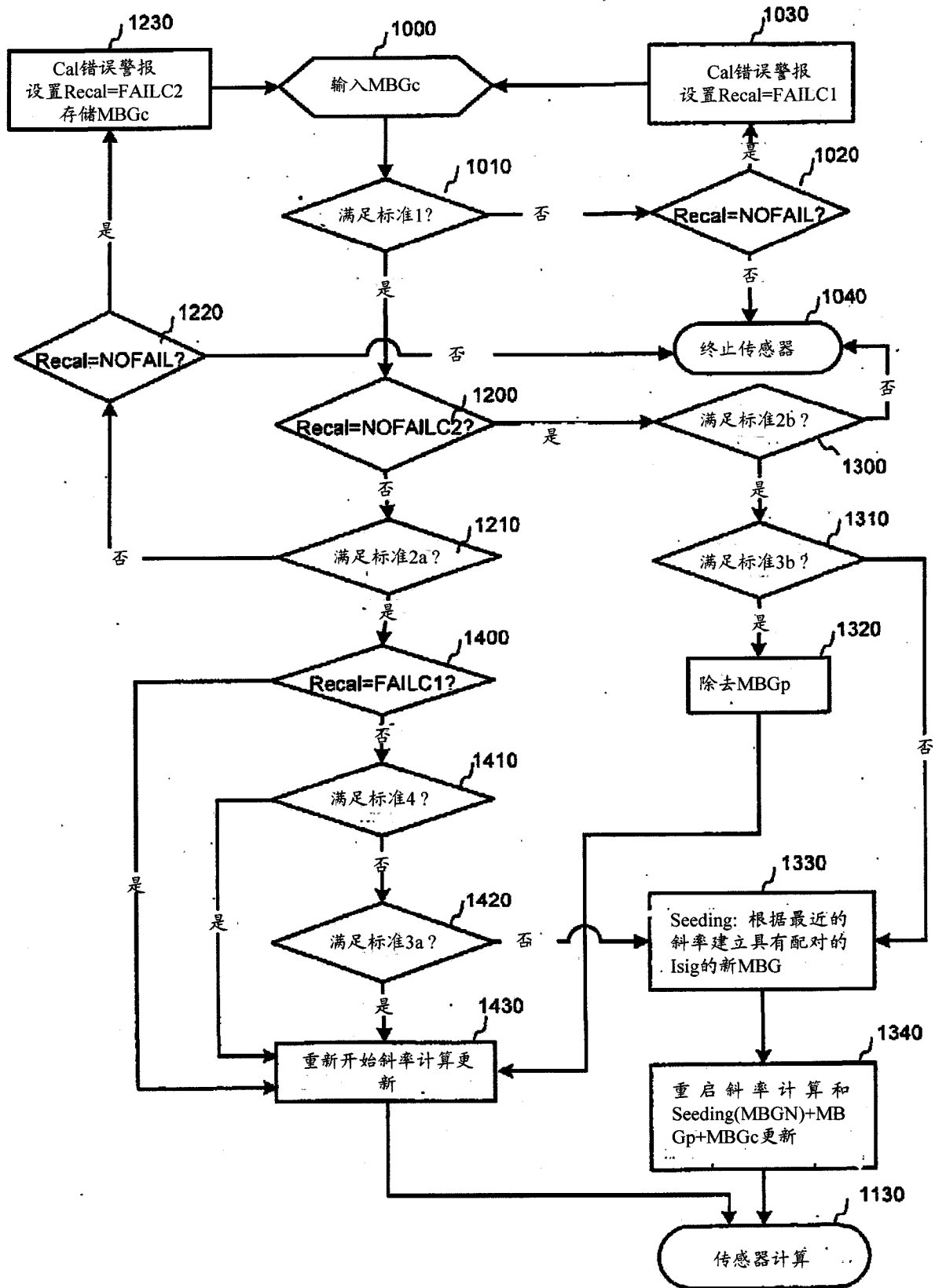


图 16

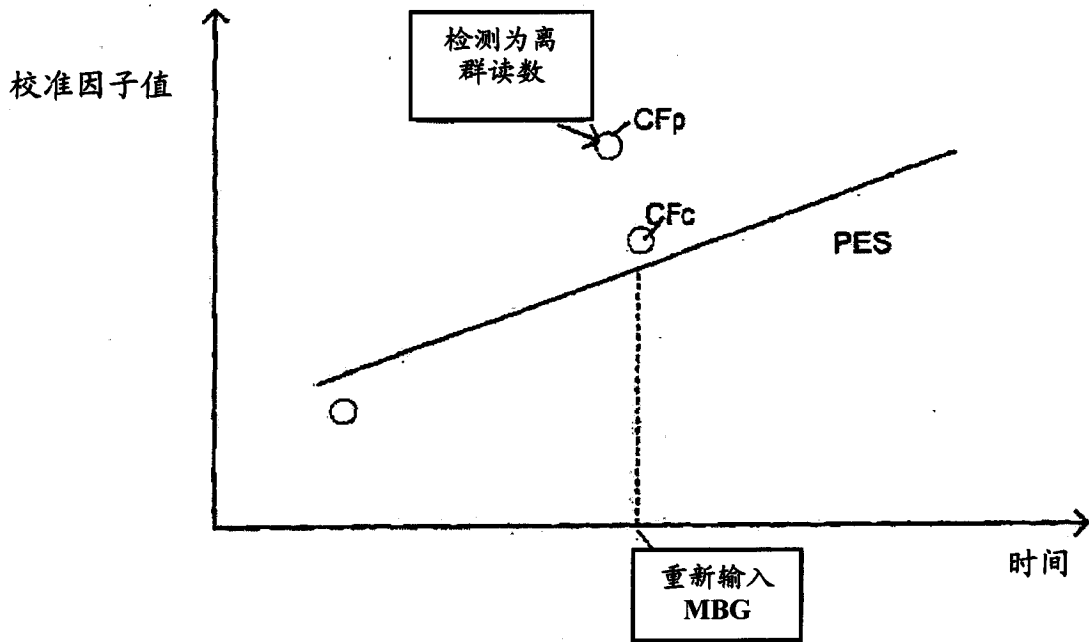


图 17a

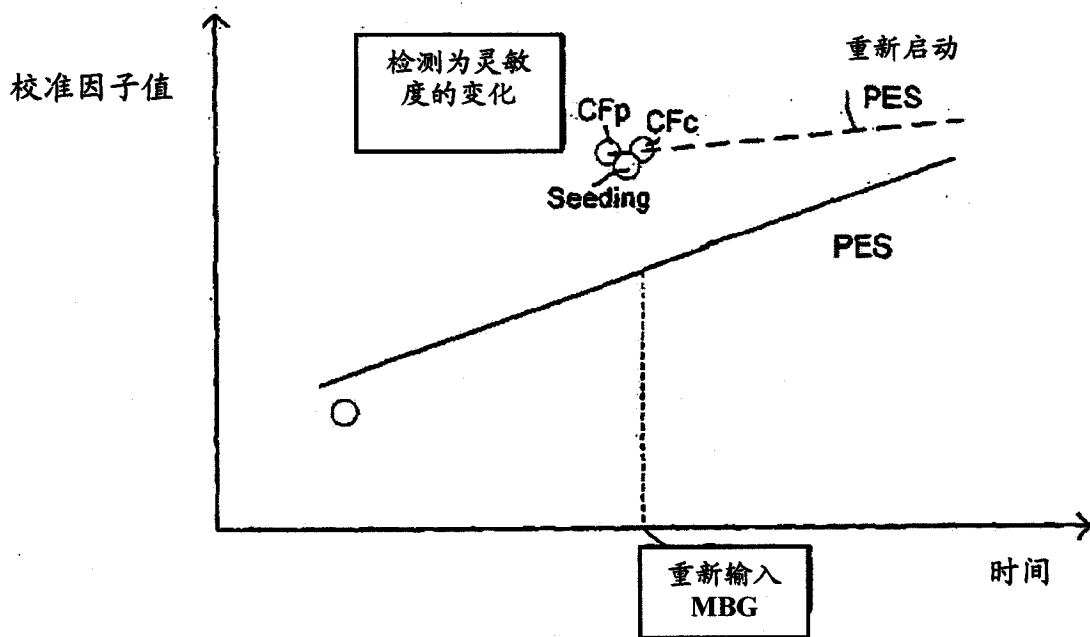


图 17b

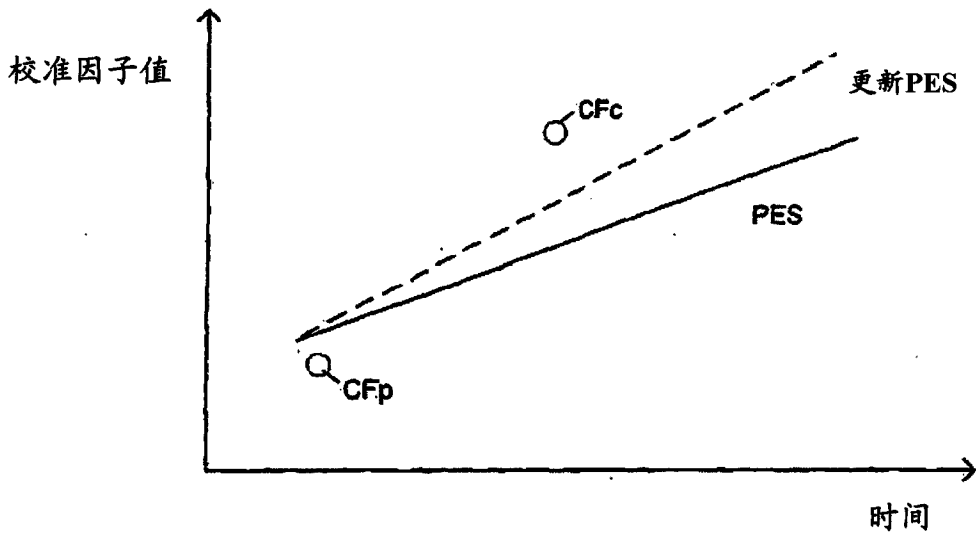


图 18a

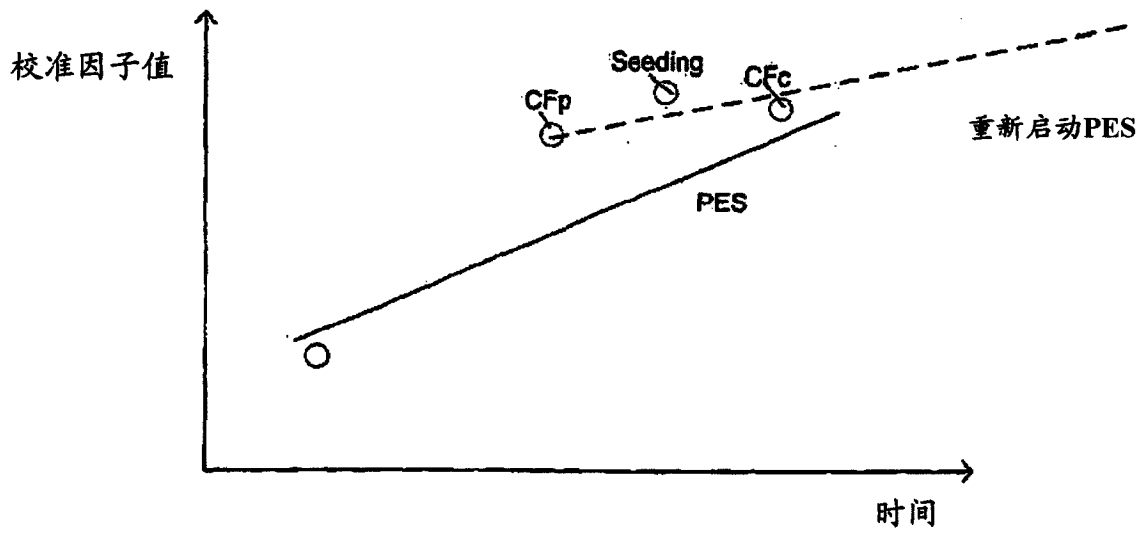


图 18b

专利名称(译)	葡萄糖传感器校准系统和/或方法		
公开(公告)号	CN102264283B	公开(公告)日	2014-07-23
申请号	CN200980153109.6	申请日	2009-12-22
[标]申请(专利权)人(译)	美敦力迷你迈德公司		
申请(专利权)人(译)	美敦力迷你迈德公司		
当前申请(专利权)人(译)	美敦力迷你迈德公司		
[标]发明人	德斯蒙德巴里基南 约翰J 马斯特罗托塔罗		
发明人	德斯蒙德·巴里·基南 约翰·J·马斯特罗托塔罗		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/6849 A61B5/1495 A61B5/14532		
代理人(译)	温旭		
优先权	12/345477 2008-12-29 US		
其他公开文献	CN102264283A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开的主题涉及用于校准待用于估算血液葡萄糖浓度的传感器数据的系统、方法和/或设备。传感器测量值和参考读数之间的关系可用于估算传感器测量值与血液葡萄糖浓度之间的关系。这些传感器测量值可根据与传感器值有关的不确定性的递减函数来加权。

