



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109640796 A

(43)申请公布日 2019. 04. 16

(21)申请号 201780053386.4

(22)申请日 2017.06.28

(30)优先权数据

16176940.1 2016.06.29 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/065942 2017.06.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/002107 EN 2018.01.04

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 C.林格曼

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 秦宝龙 刘春元

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

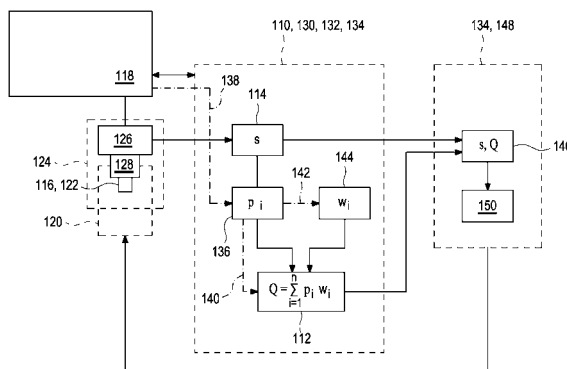
权利要求书3页 说明书24页 附图2页

(54)发明名称

用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法

(57)摘要

公开了一种用于提供与在连续监测系统(118)中测得的分析物值(114)相关联的信号质量度(112)的方法(110)。此外,公开了用于确定要被递送的胰岛素(150)的量以及用于校准连续监测系统(118)的相关方法、计算机程序产品、传感器单元(124)、和应用所提到的方法中的至少一个的连续监测系统(118)。可以以可靠的方式来治疗决策中使用与所测得的分析物值(114)相关联的信号质量度(112)和/或将该信号质量度(112)用于连续监测系统(118)的校准,由此提供用作人工胰腺的控制输入和/或用于低血糖警告产生的提高的准确度值。



1. 一种用于提供与在连续监测系统(118)中测得的分析物值(114)相关联的信号质量度(112)的方法(110),该方法(110)包括步骤:

a) 从生物传感器(116)接收测得的分析物值(114),其中该生物传感器(116)适用于测量分析物值(114),并且其中该生物传感器(116)被包括在连续监测系统(118)中或由该连续监测系统(118)来控制;

b) 确定至少两个影响参数(136),其中该影响参数(136)中的每一个都受连续监测系统(118)的操作状态的影响,并且其中该影响参数(136)中的每一个都能够对生物传感器(116)的信号质量施加影响(138),其中用分配给该影响参数(136)中的每一个的权重(144)来表示该影响参数(136)中的每一个对生物传感器(116)的信号质量的影响;以及

c) 通过组合权重(144)和对应的影响参数(136)来确定与测得的分析物值(114)相关联的信号质量度(112);并提供与分析物值(114)相关联的信号质量度(112)。

2. 根据前述权利要求所述的方法(110),其中将测得的分析物值(114)和相关联的信号质量度(112)两者同时或连续传达给用户(120)。

3. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法(110),其中该生物传感器(116)是指示分析物葡萄糖的可植入传感器(122)或部分可植入传感器,其中通过生物传感器(116)经皮地和/或在体内测量间质液中的分析物值(114),其中在没有用户(120)的交互的情况下测量分析物值(114)。

4. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法(110),其中通过对来自生物传感器(116)的所选测得的分析物值(114)的回顾性分析来将权重(144)分配给影响参数(136),其中通过使用多变量函数来将权重(144)分配给影响参数(136)中的每一个。

5. 根据前述权利要求所述的方法(110),其中通过使用多变量函数来确定信号质量度Q(112):

$$Q = \sum_i^n w_i \cdot p_i \quad (1)$$

其中, w_i 表示分配给影响参数 p_i (136)的权重,并且其中 $i = 1, \dots, n$,其中 n 表示影响参数(136)的数目。

6. 根据前述权利要求中的任一项所述的方法(110),其中从下面选择受到连续监测系统(118)的操作状态影响的至少两个影响参数(136):

- 与卡尔曼滤波器相关的至少一个参数;
- 生物传感器(116)的当前穿戴时间;
- 生物传感器(116)的当前年龄;
- 当前浓度范围;
- 与平均分析物值的偏差;
- 当前变化率;
- 与生物传感器(116)的校准相关的至少一个量;
- 当前失效概率;
- 对电极的当前电位;
- 生物传感器(116)的生产的至少一个工艺参数;
- 生物传感器(116)的灵敏度;以及
- 生物传感器(116)的至少一个阻抗值。

7. 根据前述权利要求所述的方法 (110), 其中该至少两个影响参数 (136) 是从以下各项选择的:

- 卡尔曼滤波器的协方差矩阵的 (1,1) 元素;
- 当前变化率;
- 对电极的当前电位;
- 生物传感器 (116) 的当前穿戴时间;
- 自生物传感器 (116) 的上次校准以来已经经过的时间; 以及
- 生物传感器 (116) 的灵敏度和/或导纳。

8. 根据两项前述权利要求中的任一项所述的方法 (110), 其中通过在将生物传感器 (116) 应用于用户之后的时间间隔来确定该当前穿戴时间和/或通过完成生物传感器 (116) 之后的持续时间来确定生物传感器 (116) 的当前年龄。

9. 根据三项前述权利要求中的任一项所述的方法 (110), 其中通过用户 (120) 的间质液中的分析物的浓度来确定当前浓度范围和/或其中通过将测得的分析物值 (114) 与从多个先前测得的分析物值 (114) 导出的平均值进行比较来确定与平均分析物值的偏差和/或其中通过记录测得的分析物值 (114) 的时间改变来确定当前变化率。

10. 根据四项前述权利要求中的任一项所述的方法 (110), 其中通过对先前利用生物传感器 (116) 执行的校准过程进行计数来确定校准的数目和/或其中根据生物传感器 (116) 的失效的概率来确定当前失效概率。

11. 根据五项前述权利要求中的任一项所述的方法 (110), 其中该生物传感器 (116) 包括具有至少一个工作电极和对电极的电化学电池, 其中在工作电极和对电极之间施加预定义的电位, 其中通过记录与该预定义的电位的偏差来确定对电极的当前电位, 由此测量生物传感器 (116) 的灵敏度和/或导纳。

12. 一种用于确定要被递送的胰岛素 (150) 的量的方法 (148), 该方法包括以下步骤:

- d) 通过应用根据前述权利要求中的任一个的方法 (110) 来确定信号质量度 (112); 以及
- e) 根据至少一个数据对 (146) 来确定胰岛素 (150) 的量, 其中该数据对 (146) 包括来自生物传感器 (116) 的测得的分析物值 (114) 和与测得的分析物值 (114) 相关联的信号质量度 (112)。

13. 一种用于校准连续监测系统 (118) 的方法, 其中通过将至少一个测得的分析物值 (114) 与分析物含量的值进行比较来确定至少一个校准因子, 其中通过应用用于提供与在连续监测系统 (118) 中测得的分析物值 (114) 相关联的信号质量度 (112) 的方法 (110) 来确定与测得的分析物值 (114) 相关联的信号质量度 (112), 其中根据其相关联的信号质量度 (112) 来对至少一个测得的分析物值 (114) 进行加权。

14. 一种计算机程序产品, 其包括用于执行根据前述权利要求中的任一项的方法的可执行指令。

15. 一种传感器单元 (124), 其包括生物传感器 (116)、电子单元 (126) 和可安装贴片 (128), 其中所述电子单元 (126) 被配置用于执行根据前述方法权利要求中的任一项的方法中的至少一个。

16. 一种连续监测系统 (118), 其包括传感器单元 (124) 和接收器, 其中该传感器单元 (124) 包括生物传感器 (116)、电子单元 (126) 和可安装贴片 (128), 并且其中该电子单元

(126) 和/或接收器被配置用于执行根据前述方法权利要求的任一项的方法中的至少一个。

用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号 质量度的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法,以及用于确定要被递送的胰岛素的量和用于校准该连续监测系统的有关方法。本发明还涉及计算机程序产品以及传感器单元并且还涉及应用所提到的方法中的至少一种的连续监测系统。

[0002] 根据本发明的方法和设备可以主要被用于分析物葡萄糖的连续监测,其中通过在皮下的间质液中和/或活体内的生物传感器来测量分析物值,其中该生物传感器是可植入的或部分可植入的。本发明既可以应用于家庭护理领域,也可以应用于专业护理领域(诸如在医院中)。但是,其他应用也是可行的。

背景技术

[0003] 监测某些身体功能(更特别地监测某些分析物的一个或多个浓度)在预防和治疗各种疾病中起了重要作用。在不限其他的可能应用的情况下,下面参考通过使用生物传感器的间质液中的分析物葡萄糖的连续监测来描述本发明。

[0004] 具体来说,可以通过使用除光学测量之外的电化学传感器来执行葡萄糖监测。从US 5,413,690 A、US 5,762,770 A、US 5,798,031 A、US 6,129,823 A或US 2005/0013731 A1中获知用于测量葡萄糖(具体来说血液或其他体液中的葡萄糖)的电化学生物传感器的示例。在这里,将主动传感器区域直接应用于通常被布置在间质组织中的测量部位,并且可以例如通过使用酶来将葡萄糖转换成带电实体,特别地转换成通常缩写为“GOD”的葡萄糖氧化酶。因此,电化学生物传感器中的可检测的电荷可能与葡萄糖浓度有关,并且因此可以被用作测量变量。在US 6,360,888 B1或US 2008/0242962 A1中描述了这种种类的经皮测量系统的示例。

[0005] 众所周知,葡萄糖测量可以被执行为“点测量”。为此目的,以有针对性的方式从使用者(即人或动物)得到体液的样本,并在体外和/或以经皮方式就分析物浓度来检验该样本。与此相反,已经将间质液中的分析物葡萄糖的连续测量(也被称为“连续葡萄糖监测”,或被简称为“CGM”)建立为用于管理、监测和控制糖尿病状态的方法。为此目的,通过经皮或皮下系统以皮下方式和/或体内地执行间质液中的分析物值的连续测量。因此,生物传感器或至少其测量部分可以被布置在使用者的皮肤下面。通常,系统的评估和控制部分(也被称为“贴片”)可以位于使用者的身体之外。在此,通常通过使用在US 6,360,888 B1中以示例性方式描述的插入仪器来应用生物传感器。然而,其他类型的插入仪器也是已知的。此外,通常可以要求控制部分可以位于身体之外并且必须与生物传感器通信。通常,通过在生物传感器和控制部分之间提供至少一个电接触来建立通信,其中该接触件可以是永久电接触或可释放电接触。用于提供电接触的其他技术(诸如通过使用适当的弹簧接触件)是已知的并且也可以被应用。

[0006] 在连续葡萄糖测量系统中,可以通过采用包括具有工作电极和对电极的电化学电

池的电化学传感器来确定分析物葡萄糖的浓度。在这里,工作电极可以具有包含酶的试剂层,所述酶具有适于支持体液中的分析物的氧化的氧化还原活性酶辅因子。试剂层还可以包括氧化还原介体或可以是氧化还原介体,该氧化还原介体通常可以充当电子受体。该氧化还原介体可以与酶辅因子反应,并且因此可以将从酶辅因子接收的电子传输到对电极表面(诸如通过扩散)。在对电极表面处,氧化还原介体可以被氧化,并且因此被转移的电子可以被检测为电流,其中优选地电流可以与体液中的分析物的浓度有关(诸如与其成比例)。US 2003/0146113 A1和US 2005/0123441 A1公开了针对该过程的示例。

[0007] 根据S.Shanthi和D.Kumar在WSEAS信息科学与应用学报2012年第九卷的199-209页的*Neural Network Based Filter for Continuous Glucose Monitoring: Online Tuning with Extended Kalman Filter Algorithm*,连续葡萄糖监测(CGM)系统的准确性的评估是复杂的,主要因为两个原因。首先,CGM系统通过测量间质葡萄糖的浓度来间接评估血糖水平的波动,但是通过自我监测来校准该波动以便接近血糖水平。其次,CGM数据及时反映了一个潜在的过程,并且通常由在时间上有序的高度相互依赖的数据点组成。除了生理时间滞后和不正确的校准之外,随机噪声和误差(特别地归因于传感器物理和传感器化学)可能会影响CGM数据的准确性。据此,可能会使特别地关于低血糖警告产生和到人造胰腺中的控制输入的CGM信号的性能恶化。相关研究已表明,错误警报和丢失警报的百分比是50,作者主要指的是缺乏过滤。

[0008] US2008/249384A1公开了用于连续测量患者血液中的葡萄糖浓度的葡萄糖监测系统。该系统适于与一个或多个传感器通信,以便经皮插入患者体内并以便产生与葡萄糖浓度有关的传感器信号。该系统包括电子计算器单元和用于显示测得的葡萄糖浓度的显示器。电子计算器单元还包括用于计算不确定性(即葡萄糖测量结果的准确度)的估计的装置,并且显示器被配置用于显示表示所述不确定性的间隔。

[0009] US2005/004439A1公开了一种校准葡萄糖监测数据的方法,其包括以预定间隔收集在一段时间内的葡萄糖监测数据。它还包括从参考源获得至少两个参考葡萄糖值,该参考源在时间上与以预定间隔获得的葡萄糖监测数据相对应。还包括使用参考葡萄糖值和对应的葡萄糖监测数据来计算校准特性以使所获得的葡萄糖监测数据回归。并且,包括使用校准特性来校准所获得的葡萄糖监测数据。在优选的实施例中,参考源是血糖仪,并且至少两个参考葡萄糖值是从血液测试中获得的。在附加实施例中,校准特性的计算包括线性回归,并且在特定实施例中,校准特性的计算包括最小二乘线性回归。或者,校准特性的计算包括非线性回归。可以验证数据完整性并且可以过滤数据。

[0010] US2014/121989A1公开了用于测量主机中的分析物的系统和方法。更特别地,本发明涉及用于处理传感器数据的系统和方法,包括计算传感器数据的变化率和/或确定传感器或参考数据的可接受性。

[0011] US2012/215462A1公开了用于处理传感器分析物数据的系统和方法,包括发起校准、更新校准、评估参考和传感器分析物数据的临床可接受性、以及评估传感器校准的质量。在初始校准期间,评估在一段时间内的分析物传感器数据以确定传感器的稳定性。可以使用一个或多个匹配的传感器和参考分析物数据对的校准集来校准传感器。可以在基于具有新接收的参考分析物数据的纳入标准来评估用于最佳校准的校准集之后更新校准。基于参考和分析物数据的临床可接受性以及传感器校准的质量来提供故障安全机制。算法提供

对来自分析物传感器的估计的血液分析物数据的优化前瞻性和回顾性分析。

[0012] S.Shanthi等人、s. o.处理归因于CGM传感器数据中的各种噪声分布而导致的错误消除。使用扩展卡尔曼滤波算法来训练前馈神经网络,以消除CGM时间序列中的白高斯、指数和拉普拉斯噪声分布的影响。过程和测量噪声协方差值输入信号。该方法回答了血糖分布图的人间(inter-person)和人内(intra-person)变化性。神经网络根据输入信号的信噪比来更新其参数。利用均方根作为度量来分析所提出的系统的性能,并且已在时间滞后和平滑相对增益方面与之前的方法进行了比较。新的机制使得CGM信号的应用能够实现低血糖警告产生并输入到人工胰腺。

[0013] US2014/182350A1公开了一种用于确定CGM传感器的寿命终止的方法,其包括使用寿命终止功能来评估多个风险因素以确定传感器的寿命终止状态并提供与传感器的寿命状态的终止有关的输出。因此,该方法旨在解决确定接近传感器的寿命终止的状态或时间的问题,从而可以通知用户应该改变传感器。从包括传感器已处于使用的天数、是否已经存在信号灵敏度的降低、是否存在预定的噪声模式、是否存在预定的氧浓度模式、以及参考BG值与EGV传感器值之间的误差的列表中选择多个风险因子。为此目的,根据预定的权重对质量度量进行缩放并且将该质量度量进行组合以产生所计算的葡萄糖值的总体质量的指示符,其中权重可以适用于每个度量并且可以示出如何指示寿命终止的度量。

[0014] 要解决的问题

因此,本发明的目的是提供一种用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法、一种用于确定要被递送的胰岛素的量的方法、一种用于校准连续监测系统的方法、一种计算机程序产品、一种传感器单元和一种连续监测系统,它们至少部分地避免了这种已知方法和设备的缺点,并且至少部分地解决了上述挑战。

[0015] 特别地,期望根据本发明的方法和设备可以能够提供与测得的葡萄糖相关联的信号质量度,可以在在通过连续监测系统来提供特定信号的过程中是否可考虑与信号质量度相关联的实际测得的葡萄糖值的决策中使用该信号质量度。为此目的,特别期望实现一种过程,该过程可以适用于在生物传感器的寿命期间优选地以几乎实时或准连续的方式连续地获取测得的数据并提供相关联的信号质量信息,尤其在没有用户交互的情况下。在这里,信号质量度也能够采取0和1之间的值,其中为0的值描述不足的质量,而为1的值指代足够的质量。特别地,期望信号质量程度可以允许提供提高的准确度值,以用作对人工胰腺的控制输入和/或用于生物传感器的整个寿命的低血糖警告产生。

发明内容

[0016] 该问题通过具有独立权利要求的特征的用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法、用于确定要被递送的胰岛素的量的方法、用于校准连续监测系统的方法、计算机程序产品、传感器单元和连续监测系统来解决。在从属权利要求中公开了可以以隔离方式或以任何任意组合实现的本发明的优选实施例。

[0017] 如在下文中所使用的,以非排他的方式来使用术语“具有”、“包括”或“包含”或其任何任意语法变体。因此,这些术语可以指代以下两种情况:除了由这些术语引入的特征之外在该上下文中描述的实体中不存在其他特征的情况以及存在一个或多个其他特征的情况。作为一个示例,表述“A具有B”、“A包括B”和“A包含B”可以指代以下两种情况:在A中除了

B之外不存在其他要素的情况(即,A仅仅且排他性地由B组成的情况),以及在实体A中除了B之外存在一个或多个其他要素(诸如要素C、要素C和D或甚至其他要素)的情况。

[0018] 此外,应当注意,指示特征或要素可以存在一次或多于一次的术语“至少一个”、“一个或多个”或类似表述通常将仅在引入相应特征或要素时使用一次。在下文中,在大多数情况下,当提及该相应特征或要素时,将不再重复表述“至少一个”或“一个或多个”,不能排除相应特征或要素可以存在一次或多于一次的事实。

[0019] 此外,如在下文中所使用的,结合可选特征来使用术语“优选地”、“更优选地”、“特别地”、“更特别地”、“具体地”、“更具体地”或类似术语,而不限制替代可能性。因此,由这些术语引入的特征是可选特征,并且不旨在以任何方式限制权利要求的范围。如本领域技术人员将认识到的,可以通过使用替代特征来执行本发明。类似地,由“在本发明的实施例中”或类似表述引入的特征旨在是可选特征,而没有关于本发明的替代实施例的任何限制,没有关于本发明的范围的任何限制,并且没有关于将以这种方式引入的特征与本发明的其他可选或非可选特征相结合的可能性的任何限制。

[0020] 在本发明的第一方面中,公开了一种用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法。在这里,该方法包括如下面列出的以下方法步骤:

a) 从生物传感器接收测得的分析物值,其中该生物传感器适用于测量分析物值,并且其中该生物传感器被包括在连续监测系统中或由该连续监测系统来控制;

b) 确定至少两个影响参数,其中该影响参数中的每一个都受连续监测系统的操作状态的影响,并且其中该影响参数中的每一个都能够对生物传感器的信号质量施加影响,其中由分配给该影响参数中的每一个的权重来表示该影响参数中的每一个对生物传感器的信号质量的影响;以及

c) 通过组合权重和对应的影响参数来确定与测得的分析物值相关联的信号质量度;并提供与分析物值相关联的信号质量度。

[0021] 在这里,所指示的步骤可以优选地以给定的顺序来执行,从而从步骤a)开始。然而,也可以至少部分地同时(诸如在一定的时间段内)执行任何或所有所指示的步骤。另外,所指示的步骤也可以作为整体被重复若干次,以便实现信号质量度的后续确定,诸如在预先指定的时间之后或者由于预先指定的事件的发生。此外,也可以执行附加的方法步骤,无论是否在此被描述。

[0022] 特别地,根据本发明的方法是计算机实现的方法。如通常使用的,术语“计算机实现的”指示执行该方法涉及使用处理模块(诸如如计算机中、计算机辅助系统中、计算机网络中或另一可编程装置中所包括的处理模块),由此可以通过采用适用于在处理模块中的使用的计算机程序来执行方法步骤的任何或所有特征。为了本发明的目的,处理模块可以被包括在连续监测系统中,可以由连续监测系统来控制,可以控制连续监测系统,和/或可以至少与连续监测系统通信。如稍后将更详细地解释的,处理模块因此可以被包括在连续监测系统的电子单元和/或接收器中。

[0023] 根据本发明的步骤a),适用于测量分析物值的生物传感器连续提供被连续监测系统接收到的多个测得的分析物值。如通常使用的,术语“生物传感器”或“CGM传感器”指代被配置用于进行至少一种医疗分析的任意设备。为此目的,该生物传感器可以是被配置用于执行至少一个诊断目的的任意设备,并且具体地,包括用于执行至少一种医疗分析的至少

一个分析物传感器。具体地,该生物传感器可以包括能够彼此交互的至少两个部件的组装,诸如以便执行一个或多个诊断目的,诸如以便执行医疗分析。具体地,该部件可以能够执行间质液中的至少一种分析物的至少一种检测和/或以便有助于间质液中至少一种分析物的至少一种检测。此外,生物传感器可以能够连接到评估设备,诸如连接到电子单元。出于本发明的目的,生物传感器可以构成连续监测系统的一部分或不构成连续监测系统的一部分。然而,在后一种情况下,可以由连续监测系统来控制生物传感器,特别地通过使用连续监测系统的接收器和/或电子单元来控制生物传感器。

[0024] 在本发明特别优选的实施例中,生物传感器可以是完全可植入的生物传感器或部分可植入的生物传感器,它们可以特别地适用于执行皮下组织中的体液中(特别地间质液中)的分析物的检测。如本文中所使用的,术语“可植入生物传感器”或“经皮生物传感器”可以指代适用于完全或至少部分地布置在患者或用户的身体组织内的任意生物传感器。为此目的,生物传感器可以包括可插入部分。在这里,术语“可插入部分”通常可以指代被配置成可插入任意身体组织中的元件的一部分或部件。优选地,生物传感器可以完全或部分地包括生物相容性表面,即至少在典型的使用持续时间的期间内对用户、患者或身体组织具有尽可能小的有害影响的表面。为此目的,生物传感器的可插入部分可以具有生物相容性表面。作为示例,生物传感器(具体地其可插入部分)可以完全或部分地被至少一个生物相容性膜(诸如聚合物膜或凝胶膜)覆盖,该生物相容性膜一方面可以是对体液来说或至少对如其中包括的分析物来说可渗透的,并且另一方面可以在传感器内保留传感器物质(诸如一种或多种测试化学品),从而防止该传感器物质迁移至身体组织中。生物传感器的其他部分或部件可以保留在身体组织之外。

[0025] 如这里通常使用的,术语“患者”指代人类或动物,他们可能处于健康状态或可能患有的一种或多种疾病,而与相应地是人类还是动物无关。此外,术语“用户”可以指代人类(无论是否是患者),或者指代可能能够接收和/或解释任何值的计算机辅助系统,无论是测得的值还是从其直接或间接确定的值。作为示例,用户可以是患有糖尿病的人类,或者另外的或作为替代的,可以是负责监督患者的人或计算机辅助系统。然而,替代地或另外,本发明可以适用于其他类型的用户或患者或疾病。

[0026] 如本文中进一步使用的,术语“体液”通常可以指代流体(特别是液体),其通常可以存在于用户或患者的身体或身体组织中和/或可以由用户或患者的身体来产生。优选地,体液可以选自由血液和间质液组成的组。然而,另外或替代地,可以使用一种或多种其他类型的体液,诸如唾液、泪液、尿液或其他体液。在至少一种分析物的检测期间,体液可以存在于身体或身体组织内。因此,具体来说,生物传感器可以被配置用于检测身体组织内的至少一种分析物。

[0027] 如本文中进一步使用的,术语“分析物”可以指代存在于体液中的任意要素、组分或化合物,其中分析物的存在和/或浓度可以是用户、患者、或者医务人员(诸如医师)感兴趣的。特别地,分析物可以是或可以包括至少一种任意化学物质或化学化合物,其可以参与用户或患者的代谢,诸如至少一种代谢物。作为示例,至少一种分析物可以选自由葡萄糖、胆固醇、甘油三酯、乳酸盐组成的组。然而,另外或替代地,可以使用其他类型的分析物和/或可以确定分析物的任何组合。特别地,至少一种分析物的检测具体地可以是分析物特定的检测。在不限其他可能的应用的情况下,下面将特别参考间质液中的葡萄糖的连续监

测来描述本发明。

[0028] 如本文中所使用的,术语“测得的分析物值”指代如通过产生至少一个信号(特别地至少一个测量信号)的过程而获取的结果,其表征关于分析物的性质的测量结果。根据本发明,测得的分析物值是从生物传感器接收的,其中术语“接收”指代连续监测系统通过其来获得对至少一个测得的分析物值的访问以用于进一步处理的过程。具体地,至少一个测得的分析物值可以是或可以包括至少一个电子信号,诸如可以从生物传感器传递到连续监测系统的至少一个电压信号和/或至少一个电流信号。该至少一个测得的分析物值可以是或可以包括至少一个模拟的测得的值和/或可以是或可以包括至少一个数字的测得的值。

[0029] 如本文中所使用的,术语“连续监测”指代连续获取数据并从中导出所需信息的过程,优选以几乎实时的时间或准连续的方式,以用于特别地在没有用户交互的情况下频繁地提供和/或更新测得的分析物值。为此目的,生成并评估多个测得的分析物值,从中确定所需信息。在这里,可以在固定或可变的时间间隔内记录多个测得的分析物值,或者替代地或另外,在至少一个预先指定的事件发生时记录多个测得的分析物值。作为示例,可以每分钟例行地记录分析物值,其中然而在实际记录的分析物值可能与前一分析物值的偏离高于阈值的情况下,时间间隔可以被设置为10秒。取决于患者或用户的情况的其他示例可能是可行的。特别地,根据本发明的生物传感器尤其可以适用于连续监测一种或多种分析物(特别地葡萄糖),诸如用于管理、监测和控制糖尿病状态。

[0030] 根据本发明的步骤b),确定至少两个影响参数。如本文中所使用的,术语“确定”涉及产生至少一个代表性结果(诸如多个代表性结果)的过程,其可以特别地通过评估至少一个测得的分析物值来获得,其中术语“评估”可以指代用于从中导出至少一个代表性结果的方法的应用。

[0031] 如本文中所使用的,术语“影响参数”指代连续监测系统、其一部分、或由连续监测系统所控制的部件(特别地生物传感器)的特征值。关于本发明,仅考虑那些特征值,它们首先会受到连续监测系统的操作状态的影响,并且其次能够对生物传感器的信号质量产生影响。根据本发明,至少两个影响参数(特别地两个、三个、四个、五个、六个或更多个影响参数)被用于确定与测得的分析物值相关联的信号质量度。如下面更详细地描述的,优选地考虑下面这样的特征值,它们能够在生物传感器的寿命期间提供关于连续监测系统的操作状态的临时信息。

[0032] 在这里,用分配给影响参数中的每一个的权重来表示影响参数中的每一个可以对生物传感器的信号质量实行的影响。如通常所使用的,术语“权重”指代至少两个影响参数中的每一个可能对生物传感器的信号质量的贡献。因此,可以相对于其可以对生物传感器的信号质量执行的贡献来调整影响参数中的每一个,而不是假设所有所选的影响参数对最终结果的贡献相等。在这里,可以根据先前记录的数据和其对于相应影响参数的对应方差来确定分配给每个影响参数的权重。因此,权重可以以数值的形式来表示,诸如具有正号或负号的数字。可以在下面找到权重的示例。替代地,权重可以以百分比的形式来表示,其中对于所有选择的输入参数的权重的百分比可以总计达100%或可以总计未达100%。然而,其他示例同样是可行的。然而,在特别优选的实施例,通过采用如从生物传感器接收到的所选的测得的分析物值的回顾性分析(诸如通过用生物传感器执行测试,特别地在连续监测系统的已知预先指定的条件下通过使用生物传感器来获取测得的分析物值),可以将特

定权重分配给所选择的影响参数中的每一个。

[0033] 如本文中所使用的,连续监测系统的术语“操作状态”指代连续监测系统、其一部分、或由连续监测系统所控制的部件(特别地生物传感器)的至少一种可测量的性质,其中该可测量的性质能够暂时影响影响参数中的至少一个。因此,连续监测系统的操作状态可能受到时间变化的影响,其中在连续监测系统接收到测得的分析物值时同时涉及的操作状态可以优选地被表示为“当前操作状态”并且被考虑用于进一步处理,特别地用于确定要提供给患者的胰岛素的量,诸如通过实施CGM增强的丸剂。因此,连续监测系统的操作状态既不受限于生物传感器的寿命状态的终止,也不是仅能提供与生物传感器的寿命状态的终止相关的输出。相反,操作状态指代永久地或间歇地提供与连续监测系统的至少一个可测得的性质的临时值相关的信息。

[0034] 根据本发明,可以特别地从以下列表选择至少两个影响参数,该列表包括可以被视为受到连续监测系统的操作状态影响的影响参数:

- 与卡尔曼滤波器相关的至少一个参数;
- 生物传感器的当前穿戴(wear)时间;
- 生物传感器的当前年龄;
- 当前浓度范围;
- 与平均分析物值的偏差;
- 当前变化率;
- 与生物传感器的校准相关的至少一个量;
- 当前失效概率;
- 对电极的当前电位;
- 生物传感器的生产的至少一个工艺参数;
- 生物传感器的灵敏度;以及
- 生物传感器的至少一个阻抗值。

[0035] 可特别强调的是,虽然该列表中包括的所有影响参数都能够提供有关连续监测系统的当前运行状态的信息,但该列表中包括的一些影响参数似乎本质上不能够提供可能与生物传感器的寿命状态的终止相关的输出。特别地,当前失效概率、生物传感器的生产的至少一个工艺参数、以及与生物传感器的校准相关的至少一个量似乎不能够以合理的方式有助于生物传感器的寿命状态的终止。

[0036] 对现有连续监测系统的研究已表明,从以下列表中选择至少两个影响参数可能对确定对应的连续监测系统的信号质量度尤其有效:

- 卡尔曼滤波器的协方差矩阵的(1,1)元素;
- 当前变化率;
- 对电极的当前电位;
- 生物传感器的当前穿戴时间;
- 自生物传感器的上次校准以来已经经过的时间;以及
- 生物传感器的灵敏度和/或导纳(admittance)。

[0037] 在第一实施例中,可以将与卡尔曼滤波器的协方差矩阵相关的参数(特别地其元素,更特别地其(1,1)矩阵元素)选择作为影响参数之一。然而,它的其他矩阵元素也可以被

用于此目的。如通常所使用的,术语“卡尔曼滤波器”指的是使用多个测得的值的算法(该多个测得的值可以包括测量不准确度)并且与单独的单个测量相比产生更准确的变量的估计。优选地,该算法可以在两步过程中运行,其中,在第一步中,卡尔曼滤波器可以产生当前变量的估计以及它们的准确度。在下一步中,可以使用在后续测量中获取的值来更新估计,诸如通过使用加权平均,其中可以将更高权重分配给包括更高确定性的估计。由于该算法是递归的,所以它可以被用于实时处理,由此使用目前测得的值、先前估计的值和精度矩阵可能是足够的。因此,卡尔曼滤波器被应用于数据处理领域中,特别如在US2012/191362A1中所述的,其内容通过引用结合于此。当应用卡尔曼滤波器时,卡尔曼滤波器的协方差矩阵可以被采用作为用于导出信号质量的影响参数之一,因为它提供了对滤波中的不确定性的测量。

[0038] 在另一个实施例中,可以将生物传感器的当前穿戴时间选择作为影响参数之一。在这里,可以优选地通过在将生物传感器应用于用户之后的时间间隔来确定当前穿戴时间。在这方面,优选地,可以通过检测涉及生物传感器的电路可以被完成的时间来确定将生物传感器应用于用户的时间。举例来说,通过将发射器应用于包括生物传感器的主体底座(mount),可以完成涉及生物传感器的电路。特别地,生物传感器的当前穿戴时间可以适用于此目的,因为生物传感器可以包括膜,该膜可以优选地在很大程度上浸透有间质液,以便实现分析物扩散在生物传感器内的增强。为了允许将可以被分配给当前穿戴时间的特定权重确定为所选择的影响参数之一,可以在生物传感器的测试中确定穿戴时间的影响,该测试优选地可以在体外执行,其中在体内执行该测试也是可能的。结果,因此可以将当前穿戴时间对信号质量度的贡献建模为函数。

[0039] 在另一个实施例中,可以将生物传感器的当前年龄选择作为影响参数之一。在这里,可以优选地通过考虑生物传感器的生产可能已经结束之后的时间间隔来确定生物传感器的当前年龄。特别地,生物传感器的当前年龄可能适合于此目的,因为生物传感器可能经历可在生物传感器的一个或多个部件中发生的退化,而与其实际使用的频率和/或模态无关。

[0040] 在另一个实施例中,可以将实际测得的分析物值与平均分析物值的偏差选择作为影响参数之一。如通常使用的,术语“平均分析物值”指代从许多已经测得的分析物值导出的最大平均导出值。在这里,优选地,可以通过将测得的分析物值与可从多个先前测得的分析物值导出的平均值进行比较来确定与平均分析物值的偏差。举例来说,可以考虑算术平均值,其中可以确定通过用值的总和除以值的个数而获得平均值。然而,这里还可以采用其他种类的手段,诸如中值或几何平均值。

[0041] 在另一个实施例中,可以将关于实际测得的分析物值的当前浓度范围选择作为影响参数之一。在这里,当前浓度范围可以优选地由用户的间质液中的分析物的浓度来确定。特别地,当前浓度范围可以适合于该目的,因为它可以以以下方式影响信号质量。一方面,低分析物浓度可以表现出低信噪比,因为较少的分析物可扩散通过生物传感器的膜,而一种或多种干扰物的量可以保持未被修改。如本文中所使用的,低分析物浓度可以指代从0至100mg/dl、从0至60mg/dl、从0至50mg/dl、或从0至40mg/dl的浓度范围。另一方面,在非常高的浓度范围内,传感器可以进入反应产物限制体制,在其中可能不再将分析物完全转化为电流。特别地,这种效果可以在葡萄糖氧可能是反应产物的情况下发生。如在本文中所使

用的,高浓度可以指代从140至400mg/dl、从160至400mg/dl、或从200至400mg/dl的浓度范围。与当前穿戴时间类似,可以在生物传感器的测试中确定作为所选择的影响参数中的一个的可以被分配给当前浓度范围的特定权重,该测试可以优选地在体外执行,然而其中在体内执行该测试也是可能的。结果,当前浓度范围对信号质量度的贡献因此可以被建模为当前浓度的函数。

[0042] 在另一实施例中,可以将实际测得的分析物值的当前变化率选择作为影响参数之一。在这里,优选地,可以通过记录测得的分析物值的时间改变来确定当前变化率。通常,测得的值变化得越快,当前变化率就可以对测得的值的不准确性提供越大的贡献。不希望受理论的束缚,该效果可以基于以下观察:间质液的浓度变化和血液中的随后浓度变化之间的时间滞后可能会随着变化率的增加而升高。通常,可以考虑可能超过0.5mg/(dl·min)、1.0mg/(dl·min)或2mg/(dl·min)的值的任何变化率。与上述类似,可以在生物传感器的测试中确定可以作为所选择的影响参数之一分配给当前变化率的特定权重,该测试可以优选地在体外执行,然而,其中在体内执行该测试也是可能的。结果,因此可以将当前变化率对信号质量度的贡献建模为函数。

[0043] 在另一实施例中,可以将与生物传感器的校准相关的参数选择作为影响参数之一,诸如生物传感器的有效校准的次数或自上次校准以来可能已经经过的时间。在这里,可以通过记录可以执行校准事件的时间来确定自上次校准以来经过的时间,其中信号质量度可以随着上次校准事件之后时间的增加而减小。替代地或另外,有效校准值的数目可以优选地通过对校准值进行计数来确定,该校准值可以是在过去限定的时间间隔内利用生物传感器成功获得的,优选地具有很小的偏差和缓慢的变化率。另外,只有这样的校准值可以被认为是已在最近的一段时间期间获取的有效校准值,其中术语“最近”可以指代相邻的时间段,例如在执行根据本发明的方法的时间之前的最后一天、之前的最后两天、或最后一周。因此,随着有效校准值的数目增加,信号质量可能在此增加。

[0044] 在另一个实施例中,可以将生物传感器的当前失效概率选择作为影响参数之一。在这里,优选地,可以通过考虑生物传感器的脱离(dropout)概率来确定当前失效概率,优选地,该生物传感器的脱离概率可以被指定从0至1的值。特别地,可以直接从测量信号确定的脱离可以在测量信号可能以非生理方式快速减小的情况下发生。在这里,当前失效概率的较高值可以指示更可能出现生物传感器的脱离,因此导致较低的信号质量。

[0045] 在另一实施例中,其中生物传感器可以是电化学传感器,其包括具有至少一个工作电极和对电极的电化学电池,其中可以在工作电极和对电极之间施加预定义的电位,对电极的当前电位可以被选择作为影响参数之一。为此目的,优选地可以通过记录与预定义的电位的偏差来确定对电极的当前电位。通常,可以通过使用恒电位器并将其保持在恒定电平来使对电极处的电位相对于工作电极平衡。如在本文中所使用的,术语“恒电位器”指代适用于调节和/或测量电化学电池内的工作电极和对电极之间的电压差的电子器件。替代地,生物传感器的电化学电池可以另外包括参比电极,其中可以通过使用恒电位器使工作电极的电位相对于参比电极保持恒定,并且其中对电极可以提供工作电极处的电流补偿。为此目的,可以在包括作为对应阈值的预设的下限和上限的典型操作模式内驱动参比电极。因此,超过相对于预设限制的预先指定的阈值可以指示较小的信号质量。与上面类似,可以在生物传感器测试中确定能够作为所选择的影响参数之一分配给对电极的电位的

特定权重,该生物传感器测试可以优选地在体外执行,然而,其中在体内执行该测试也是可能的。结果,因此可以将对电极的电位对信号质量度的贡献建模为函数。

[0046] 在该进一步的实施例中,还可以将与生物传感器相关的灵敏度值和/或阻抗值选择作为影响参数之一。在这里,可以通过测量生物传感器的原始电流 I 来确定术语“灵敏度值”,由此可以考虑分析物(诸如葡萄糖)的浓度 c 。举例来说,生物传感器的灵敏度 S 可以显示浓度 c 的线性关系,诸如低于分析物葡萄糖的经验值100mg/dl至150mg/dl,但对于高于该经验值的浓度表现出更复杂的曲率。此外,术语“阻抗值”可以指代从生物传感器的阻抗谱导出的至少一个值,特别地复阻抗的一个或多个分量,例如在一个或多个不同频率处的导纳 Y 值。在这里,可能优选的是测量DC原始电流 I 以确定生物传感器的灵敏度 S ,而可以优选地通过使用适用于该目的的AC电路来确定复导纳 Y 或其相关的值。然而,如根据阻抗谱导出的一个或多个其他值也可以是可行的。

[0047] 可以通过提供生物传感器的灵敏度 S 和导纳 Y 之间的关系来进一步确定灵敏度与导纳的关系(诸如比率 S/Y)。优选地,灵敏度与导纳的关系可以被用来获取关于生物传感器的膜的固有传输性质的当前状态的信息,而可以忽略膜的几何性质,诸如膜在生物传感器的操作期间的膨胀。因此,在生物传感器的操作期间,灵敏度与导纳的关系可以保持恒定,以使得只要生物传感器是扩散控制的(即只要与分析物的扩散速率相比分析物的反应速率明显更高)生物传感器中就不会发生体内漂移。

[0048] 除了灵敏度与导纳的关系之外,可以使用其他影响参数,它们可以进一步通过测量生物传感器的导纳 Y (特别地生物传感器的电容 C)、膜的电阻 R_M 和/或时间常数 τ 来确定(该时间常数 τ 可以通过关系 $\tau = R_M \cdot C$ 来获得)。然而,其他影响参数也是可行的。

[0049] 根据本发明的步骤c),通过组合至少两个单独的权重评估测得的分析物值来确定信号质量度,该至少两个单独权重中的每一个被分配给影响参数中的至少两个影响参数中的一个和对应的至少两个影响参数。如通常所使用的,术语“信号质量度”或“信号质量量度”指代可以适合于指示如由生物传感器测得的分析物值的准确度的数值,其中该生物传感器的准确度通常被认为是一定数量的分析物的测得的值与该数量的分析物的真实值的接近程度。在这方面,如由每个连续监测系统提供的测得的分析物值可以各自包括测量误差,其中测量误差可以被定义为测得的分析物值与对应参考分析物值之间的相对标准偏差(SRD)。在这里,相对标准偏差(SRD)可以是适用于表示测量误差的一个可能的度量。替代地或另外,为此目的还可以采用绝对相对偏差(ARD)、绝对偏差(AD)或标准偏差(SD)。因此,信号质量度可以与为测得的分析物值预期的测量误差反相关,以使得没有预期的测量误差可以被表示为高信号质量度,而大的预期的测量误差可以被表示为低信号质量度。特别地出于实际原因,信号质量度可以优选地采取可以选自预定义的数值范围(诸如在指示完全不准确的较低阈值和指示完全准确度的较高阈值之间)的数值。举例来说,信号质量度可以采取在0和1之间的数值,或者替代地,在0%和100%之间的数值。然而,信号质量度和准确度之间的其他种类的关系也是可行的。

[0050] 在特定实施例中,在可能发生特定事件(特别地具有高优先级的的事件)的情况下,在预定指定的时间段内将信号质量度设置为零值,即将信号质量指示为完全不准确可能是进一步有利的。因此,在高优先级事件之一采取零值的情况下,信号质量可能已经被设置为零,因此,允许在确定信号质量时快速处理特定事件。在这里,可以将预先指定的时间段选

择成至少覆盖可能超过事件会在其期间发生的实际时间段的一段时间。这种事件可以包括生物传感器和/或连续测量系统的初始化过程,诸如在连续测量系统和/或生物传感器可能已被激活以用于测量分析物值之后的预先指定的时间段内和/或直到可能已经实现了连续测量系统和/或生物传感器的预定义的操作条件为止。这种事件还可以包括一个或多个电极处的非典型电压和/或电流值,诸如对电极处的异常电压值、非生理上增加的电流值、或表现出差的信噪比的电流信号。其他种类的事件也可能是可行的。因此,该实施例可以允许以简单的方式考虑在对应事件期间很可能发生的一种偏差。

[0051] 根据本发明,可以通过组合单独分配给影响参数中的每一个和对应的影响参数的权重来以合理的近似确定测得的分析物值中的每一个的准确度。为此目的,因此在特别优选的实施例中,可以通过使用多变量函数来向信号质量度分配针对影响参数中的每一个的权重。如通常所使用的,术语“多变量函数”指代适用于从至少两个变量导出至少一个结果的函数。为此目的,可以使用用于从至少两个变量(也被称为输入变量),优选地从权重和单独分配的影响参数导出至少一个数值结果(也被称为输出)的任意函数,其中,所述函数可以包括用于通过使用所述至少两个输入变量来产生输出的任意规则。优选地,多变量函数是或可以包括至少一个方程,特别地使用至少两个变量(优选地权重和单独分配的影响参数)的线性方程,以及多个系数,由此导出至少一个结果。在这里,多变量函数可以是或可以包括一步算法,在其中权重和单独分配的影响参数可以被用作同一个算法的输入变量,诸如使用同一个方程。替代地,多变量函数可以是或可以包括多个步骤,其中,可以逐步地连续地应用两个或更多个算法。

[0052] 在特别优选的实施例中,可以通过使用根据等式(1)的多变量函数来确定信号质量度 Q :

$$Q = \sum^n w_i \cdot p_i \quad (1)$$

其中, w_i 表示分配给第 i 个影响参数 p_i 的第 i 个权重,其中序号 i 是在从1到 n 的闭合间隔内的非负上升自然数,其中 n 表示所选择的影响参数的数目。以这种方式,可以确保将单独的权重分配给 n 个影响参数中的每一个。然而,权重和对应影响参数的其他种类的组合也是可行的。

[0053] 因此,进一步根据步骤c),将信号质量度提供作为与分析物值相关联的参数。在特别优选的实施例中,随后可以将以上面和/或下面描述的方式确定的信号质量度作为临时参数传达给连续监测系统的用户。然而,在这方面,同时或连续传达测得的分析物值和对应的信号质量度二者可能是特别有利的,如将在下面更详细描述。因此,根据本发明,用户获得作为参数的信号质量度,在信号质量度被确定的任何给定事件中该信号质量度暂时与对应的分析物值相关联。因此,信号质量度可能能够伴随在生物传感器的整个寿命期间测得的分析物值,由此永久地或间歇地提供关于分析物值的实际准确度的指示。

[0054] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于确定要被递送的胰岛素的量的方法。在这里,该方法包括以下方法步骤:

d)通过应用如本文中描述的用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法来确定信号质量度;以及

e)根据数据对来确定胰岛素的量,其中该数据对包括来自生物传感器的测得的分析物值和与测得的分析物值相关联的信号质量度。

[0055] 在这里,优选地可以以给定的顺序来执行所指示的步骤,由此从步骤d)开始。然而,还可以至少部分同时地(诸如在一定的时间段内)执行任何或所有所指示的步骤。另外,还可以将所指示的步骤作为整体重复若干次,以便实现信号质量度的后续确定,诸如在预先指定的时间之后或者由于预先指定的事件的发生。此外,还可以执行附加的方法步骤,无论是否在此描述。

[0056] 关于步骤d),可以参考如在本文档中的别的地方描述的用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法的描述。在这方面,可以提到的是,因此步骤d)包括步骤a)、b)和c)以上述方式的应用。

[0057] 根据步骤e),根据数据对来确定胰岛素的量,其中该数据对包括来自生物传感器的测得的分析物值和与测得的分析物值相关联的信号质量度。如通常所知,术语“胰岛素”指代通常由胰腺中的 β 细胞产生的肽激素,其被用于通过促进葡萄糖的吸收来调节碳水化合物和脂肪的代谢。然而,胰岛素被用于在医学上治疗一种或多种疾病,诸如一种或多种糖尿病,其中需要仔细考虑要被提供给患者的胰岛素的量(它们还可以用术语“剂量”或“丸剂”来命名)。为了确定胰岛素的量(尤其是用于模拟人工胰腺)的目的,可以使用一种或多种算法,特别地用于确定单剂量胰岛素的丸剂计算器,pLGS(预测性低葡萄糖悬浮)算法和/或CTR(范围控制)算法。

[0058] 如本文中所使用的,术语“数据对”指代多个数据,其中以两个值被提供为二联值(doublet)的方式将每个测得的分析物值直接耦合到相关联的信号质量度以用于进一步处理(特别地用于连续监测系统生物传感器的故障安全操作)。因此,根据本发明,不仅考虑实际测得的分析物值,而且还考虑相关联的信号质量度来确定要提供给患者的胰岛素的实际量。在可能报告低信号质量的情况下,特别地为了避免错误警报,抑制或提前报警信息和/或警报可能是有利的,因此有助于防止患者警报疲劳。特别地,以这种方式考虑信号质量可以允许抑制指示通常无危险的过量葡萄糖浓度的高血糖警报,而指示对患者来说可能危险的葡萄糖浓度不足的低血糖警报同样可能被提前。关于增强治疗决策,可以在US2011/184267A1和US2014/100435A1中找到其他细节,其内容通过引用并入本文中。

[0059] 在特别优选的实施例中,可以将该数据对同时或连续传达给用户。如上面已经提到的,这可能是特别有利的,因为因此不仅可以测得的分析物值而且还可以将测得的分析物值的相关联的信号质量度用在是否可在向连续监测系统提供特定信号的过程中考虑实际测得的分析物值的决策中,特别地用于确定要提供给患者的胰岛素的量。结果,信号质量度因此可以允许提供提高的准确度值,以用作人工胰腺的控制输入和/或用于低血糖警告产生。

[0060] 在本发明的另一方面中,公开了一种用于校准连续监测系统的方法。该方法包括通过将至少一个测得的分析物值与分析物含量的值进行比较来确定至少一个校准因子的步骤,其中通过应用如在该文档中的别的地方描述的用于确定在连续监测系统中测得的分析物值的信号质量度的方法来确定与测得的分析物值相关联的信号质量度。因此,可以通过在应用至少一个校准测量时考虑相关联的信号质量度来获取测得的分析物值与分析物含量的值之间的一般关系。例如,该一般关系可以以一个或多个校准曲线的形式来报告。在这方面,该一般关系要被理解为意指多个不同的测得的分析物值对分析物含量的值的规则,该规则描述分析物含量的值可以如何影响测得的分析物值。可以针对分析物含量值的

连续范围来确定该规则,或者否则针对相应值的不连续范围(例如彼此间隔开的一定量的值)来确定该规则。因此,该一般关系可以例如包括多个值、校准因子、校准曲线或校准函数对对应影响的逐点分配。

[0061] 为了校准,进一步根据其相关联的信号质量度来对至少一个测得的分析物值进行加权。在特别优选的实施例,该至少一个测得的分析物值可以仅被用于在其相关联的信号质量度超过预定义的质量阈值的情况下进行校准。举例来说,可以仅在所讨论的测得的分析物值可能超过预定义的质量阈值的情况下执行连续监测系统的校准。因此,连续监测系统可以仅用高质量的测得的分析物值来执行校准。因此,对于连续监测系统可能需要较少次数的校准。

[0062] 在另一个实施例中,可以记录至少两个测得的分析物值(优选地,两个、三个、四个、五个、六个、八个、十个或十二个测得的分析物值),并且就其相关联的信号质量度来将它们组合。为此目的,可以通过利用可基于相关联的信号质量度的对应值对测得的分析物值中的每一个进行加权来形成所选数目的测得的分析物值的平均值,优选地中值。举例来说,可以形成十个测得的分析物值的中值,由此可以用其相关联的信号质量度对十个测得的分析物值中的每一个进行加权,以便被用于校准目的。

[0063] 因此,可以优选地通过使用先前的校准并且利用对应的信号质量度对校准因子进行加权来确定校准因子。因此,可以通过确定多个测试样本或校准样本中的期望值来执行校准,其中分析物含量的值是已知的。例如,有可能制备具有一定浓度的已知分析物的测试样本,并且所选择的影响参数可能对该测试样本施加一定影响。以这种方式,有可能确定一定量的三联值(triplets of value),它们中的每个值可以包括一对值,其中每个数据对包括测得的分析物值和分析物含量的值,以及相关联的信号质量度。例如通过拟合,这些成对值本身可以描述该一般关系,或者可以确定该一般关系,其中,可以考虑相关联的信号质量。在一些情况下,有可能通过相对于某个轴的直线来描述该一般关系,其中可以通过使用适当的拟合来确定斜率和轴截距。然后将该直线用作校准曲线。更复杂的校准曲线也可以是可能的,例如可以更好地描述所提到的关系的指数函数和/或多项式。

[0064] 特别地可以将该一般关系(更特别地校准曲线或校准函数)存储在至少一个数据存储装置中,例如存储在易失性和/或非易失性数据存储装置中,该至少一个数据存储装置可以连接到诸如处于数据处理设备的形式至少一个评估单元。该评估单元可以被配置为完全或部分地实行根据本发明的方法的方法步骤。还可以在评估单元中实行校准测量,或者替代地可以与评估单元独立地实行校准测量。

[0065] 在特别优选的实施例中,可以通过应用信号质量度来确定有益的校准间隔。如本文中所使用的,术语“有益校准间隔”可以指代可特别推荐在其结束处执行连续监测系统的进一步的评估过程的时间间隔。结果,连续监测系统因此总是可以以良好校准的方式来操作。由此,可以增强校准,并且从而增强连续监测系统的准确度。

[0066] 此外,可以将有益校准间隔传达给用户,该用户因此可以在不久之后能够执行进一步的评估过程。替代地,连续监测系统可以在有益校准间隔之后自动执行进一步的评估过程,除非可能需要立即测量其他分析物值的患者的危急情况可以优先。

[0067] 此外,在信号质量度可能落在第一预定义的质量阈值以下的情况下,可以抑制警报并且仅在信号质量度满足第二预定义的质量阈值之后激活警报。在这里,与第一预定义

的质量阈值相比,第二预定义的质量阈值可以更高或更低。替代地,在信号质量度可能落在预定义的质量阈值以下的情况下,可以使警报提前。特别地,这些种类的过程可以是有利的,以便防止患者警报疲劳,其中,优选种类的过程可以取决于假阳性或假阴性警报是否可能构成相关情况中的主要问题的考虑。

[0068] 关于生物传感器、测得的分析物值、信号质量度和连续监测系统,可以参考如在该文档中的别的地方描述的用于提供与连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法的描述。

[0069] 在本发明的另一方面中,公开了一种传感器单元。在这里,该传感器单元包括生物传感器、电子单元和可安装贴片。关于生物传感器,可以参考如在上面和/或下面描述的生物传感器的描述。

[0070] 如通常所使用的,术语“电子单元”指代具有至少一个电子部件的任意设备。根据本发明的这个方面,该电子单元适用于执行根据本发明的方法中的任何一个,特别地是用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法。为此目的,电子单元可以特别地包括至少一个电子部件,以用于下述中的一个或多个:利用生物传感器执行测量,诸如执行电压测量或电流测量、记录传感器信号、存储测量信号或测量数据、将传感器信号或测量数据传送给另一个设备。电子单元可以具体地被体现为发射器或可以包括发射器,该发射器用于发送数据。电子部件的其他实施例是可行的。

[0071] 此外,术语“可安装贴片”通常指代适用于以传感器单元可以由此布置的方式容纳生物传感器和电子单元二者的设备。为此目的,可安装贴片可以表现出连接状态或断开状态,其中,在断开状态下,传感器单元可能是不可操作的。然而,在连接状态下,生物传感器和电子单元二者都可以以传感器单元随后可操作的方式而通过可安装贴片连接。此外,由于如根据本发明使用的生物传感器具体地可以是完全可植入的生物传感器或部分可植入的生物传感器,特别地适用于执行皮下组织中的体液中(特别地间质液中)的分析物的检测,所以可安装贴片可以优选地被布置在用户的皮肤上。因此,包括生物传感器、电子单元和可安装贴片的传感器单元通常可以被穿戴在患者的身体上。

[0072] 在本发明的另一方面中,公开了一种连续监测系统。在这里,连续监测系统包括传感器单元和接收器,其中传感器单元包括生物传感器、电子单元和可安装贴片,并且其中电子单元和/或接收器适用于执行如上所述的用于提供与连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法。关于传感器单元、生物传感器、电子单元和可安装贴片,可以参考如上所述的传感器单元的描述。

[0073] 如上所述,包括生物传感器、电子单元和可安装贴片的传感器单元可以被认为是连续监测系统的身体穿戴的分区的一部分。与此相反,接收器通常可以被认为是连续监测系统的手持和/或便携式分区。特别地,接收器可以包括定制的远程控件或智能电话中的一个或多个。然而,独立于其特定实施例,电子单元和/或接收器被配置为执行在该文档中的别的地方描述的方法步骤。在这里,电子单元和接收器中的至少一个可以可操作地连接到生物传感器,其中术语“可操作地连接”可以具体指代两个或更多个对象以它们可以彼此交互的方式彼此连接的状态。具体地,生物传感器可以以下面这样的方式可操作地连接到电子单元和/或接收器,即可以将生物传感器的传感器信号分别传送给电子单元和/或接收器。如本文中所使用的,术语“可操作地连接”还可以包括导电连接,其中可以经由导电粘合

材料或插头连接中的至少一种来电连接该生物传感器。

[0074] 本发明还公开并提出了一种计算机程序,其包括计算机可执行指令,用于当在计算机或计算机网络上执行该程序时,在本文中所包含的实施例中的一个或多个中执行根据本发明的方法中的一个或多个。具体地,计算机程序可以被存储在计算机可读数据载体上。因此,具体地,可以通过使用计算机或计算机网络,优选地通过使用计算机程序来执行如上所指示的一个、多于一个或甚至所有方法步骤。

[0075] 本发明还公开并提出了一种具有程序代码装置的计算机程序产品,以便当在计算机、计算机辅助系统或计算机网络上执行该程序时,执行在本文中所包含的实施例中的一个或多个中的根据本发明的方法。具体地,该程序代码装置可以被存储在计算机可读数据载体上。

[0076] 此外,本发明公开并提出了一种数据载体,其上存储有数据结构,在加载到计算机、计算机辅助系统或计算机网络中(诸如加载到计算机、计算机辅助系统或计算机网络的工作存储器或主存储器中)之后该数据载体可以执行根据本文中公开的实施例中的一个或多个的方法。

[0077] 本发明还提出并公开了一种计算机程序产品,其具有存储在机器可读载体上的程序代码装置,以便当在计算机、计算机辅助系统或计算机网络上执行程序时执行根据本文中公开的实施例中的一个或多个的方法。如这里所使用的,术语“计算机程序产品”指代作为可交易产品的程序。该产品通常可以以任意格式存在(诸如以纸质格式存在),或者可以存在于计算机可读数据载体上。具体地,计算机程序产品可以被分布在数据网络(诸如互联网)上。

[0078] 本发明还提出并公开了一种调制数据信号,其包含可由计算机系统、计算机辅助系统或计算机网络读取的指令,以用于执行根据如本文中公开的实施例中的一个或多个的方法。

[0079] 优选地,参考本发明的计算机实现的方面,可以通过使用计算机、计算机辅助系统或计算机网络来执行根据本文中公开的实施例中的一个或多个的方法中的一个或多个方法步骤中或甚至所有方法步骤。因此,通常,可以通过使用计算机、计算机辅助系统或计算机网络来执行包括数据的提供和/或操控的方法步骤中的任一个。通常,这些方法步骤可以包括方法步骤中的任一个,通常除了需要手动工作的方法步骤之外,诸如提供执行实际测量的样本和/或某些方面。

[0080] 在优选实施例中,因此远程控件可以被用作便携式设备,其中计算机程序可以被预先安装在远程控件上和/或在远程控件上更新。如本文中所使用的,术语“远程控件”可以指代连续监测系统的便携式设备,其可以被配置用于从远处(特别地诸如几米的近距离)无线地操作连续监测系统。在这里,可以通过使用红外辐射的数字编码脉冲来操作该远程控件,以便控制连续监测系统的多个功能。为此目的,远程控件可以是无线手持便携式设备,其包括用于调整功能和将调整传达给连续监测系统的按钮阵列。为此目的,远程控件可以使用至少一个分析物值和对应的相关联的信号质量度二者来进行进一步的数据处理,特别地用于确定要提供给患者的胰岛素的量(优选地,通过实施CGM增强的丸剂,即其值可以被更好地调整到归因于结合相关联的信号质量度的分析物值的连续监测的患者的实际要求的剂量)。此外,远程控件可以包括显示器,可以在该显示器上显示从连续监测系统接收到

的数据,特别地一个或多个测得的分析物值、相关联的信号质量度、有益的校准间隔和/或可以与所提到的数据是否相关的其他数据。然而,其他布置可能是可行的,诸如超声辐射、启用运动传感器的能力、语音控制和/或蓝牙连接。

[0081] 因此,远程控件可以被配置用于与连续监测系统的任何或所有部件通信。然而,在特别优选的实施例中,远程控件可以被配置用于仅与连续监测系统的预定部件组通信。特别地,这种布置可以允许用户仅激活对连续监测系统的预定功能的访问,而其他功能可以是可单独控制的。

[0082] 在本发明特别优选的实施例中,智能电话可以被用作便携式设备。如通常使用的,术语“智能电话”指代用于移动或手持使用的便携式设备,通常包括移动电话和移动操作系统,它们可以打开用于使用如从个人计算机操作系统已知的特征的机会。通常,智能电话配备有用于用户交互的触摸屏,被配置用于运行通常被称为应用程序(缩写为“app”)的计算机程序,并且适用于互联网接入。此外,智能电话可以具有相机、摄像机、录音机、语音识别、近场通信或红外线爆破器中的一个或多个。结果,因此可以以应用程序的形式从互联网下载被配置用于执行根据本发明的方法中的一个或多个的计算机程序。因此,被配置用于执行指令的计算机程序在智能电话上可用,优选地,其中计算机程序可以被配置用于将智能电话嵌入连续监测系统中。

[0083] 因此,智能电话可以经由所提到的应用程序与连续监测系统通信。为此目的,智能电话不仅可以允许显示如从连续监测系统接收的数据,调整连续监测系统的功能,以及以与远程控件类似的方式将调整传达到连续监测系统,而且还可以通过使用该应用程序来执行如在该文档中的别的地方描述的任何或所有方法步骤。然而,进一步的机会也可以是可行的,诸如通过语音输出显示从连续监测系统接收到的数据,以及经由麦克风和语音识别来调整连续监测系统的功能。此外,可以用术语“个人数字助理”、“平板计算机”或“平板”表示并且表现出具有如在这里提供的定义的许多共同特征的设备也可以被视为智能电话。

[0084] 根据本发明的方法相对于现有技术表现出许多优点。根据本发明的方法和设备能够优选地以几乎实时或准连续的方式连续地获取数据并从中导出所需信息,以用于频繁地提供和/或更新测得的分析物值,特别是在没有用户交互的情况下。因此,与已知的连续监测系统相比,优选地可以以更可靠的方式来将如通过使用根据本发明的方法和设备确定的与测得的葡萄糖值相关联的并且特别地连同该相关联的测得的葡萄糖值一起提供给用户的信号质量度被用在治疗决策中和/或用于校准。此外,基于这些考虑,另外可以将本方法用于监测生物传感器的故障安全操作。因此,如在这里确定的信号质量度可以允许提供提高的准确度值,以用作人工胰腺的控制输入和/或用于生物传感器的整个寿命内的低血糖警告产生。此外,还可以提高校准并因此提高连续监测系统的准确度。

[0085] 总结来说,下面的实施例是本发明的潜在实施例。然而,其他实施例也是可行的。

[0086] 实施例1:一种用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法,该方法包括以下步骤:

a) 从生物传感器接收测得的分析物值,其中该生物传感器适用于测量分析物值,并且其中该生物传感器被包括在连续监测系统中或由该连续监测系统来控制;

b) 确定至少两个影响参数,其中该影响参数中的每一个都受连续监测系统的操作状态的影响,并且其中该影响参数中的每一个都能够对生物传感器的信号质量施加影响,其中

用分配给该影响参数中的每一个的权重来表示该影响参数中的每一个对生物传感器的信号质量的影响;以及

c)通过组合权重和对应的影响参数来确定与测得的分析物值相关联的信号质量度;并提供与分析物值相关联的信号质量度。

[0087] 实施例2:根据前述实施例的方法,其中该方法是计算机实现的方法。

[0088] 实施例3:根据前述实施例中的任一个的方法,其中通过使用处理模块来执行任何或所有方法步骤。

[0089] 实施例4:根据前述实施例的方法,其中该处理模块是以下各项中的一个或多个:

- 被包括在连续监测系统中;
- 由连续监测系统来控制;
- 控制连续监测系统;
- 与连续监测系统进行通信。

[0090] 实施例5:根据前述实施例的方法,其中该处理模块被包括在连续监测系统的电子单元中。

[0091] 实施例6:根据前述实施例中的任一个的方法,其中将测得的分析物值和相关联的信号质量度两者同时或连续传达给用户。

[0092] 实施例7:根据前述实施例中的任一个的方法,其中生物传感器是指示分析物葡萄糖的可植入传感器或部分可植入传感器。

[0093] 实施例8:根据前述实施例中的任一个的方法,还包括将指示分析物葡萄糖的生物传感器植入用户的皮肤中的步骤。

[0094] 实施例9:根据前述实施例中的任一个的方法,其中用生物传感器在间质液中测量分析物值。

[0095] 实施例10:根据前述实施例的方法,其中该间质液包括用户的血液。

[0096] 实施例11:根据前述实施例中的任一个的方法,其中通过生物传感器经皮地和/或在体内测量分析物值。

[0097] 实施例12:根据前述实施例中的任一个的方法,其中在没有用户交互的情况下测量分析物值。

[0098] 实施例13:根据前述实施例中的任一个的方法,其中通过生物传感器测量多个分析物值。

[0099] 实施例14:根据前述实施例的方法,其中在以下各项中的一个或多个内测量多个分析物值:

- 固定的时间间隔;
- 可变的时间间隔;
- 至少一个预先指定的事件的发生。

[0100] 实施例15:根据前述实施例中的任一个的方法,其中通过对来自生物传感器的所选测得的分析物值的回顾性分析来将权重分配给影响参数。

[0101] 实施例16:根据前述实施例中的任一个的方法,其中通过使用多变量函数来将权重分配给影响参数中的每一个。

[0102] 实施例17:根据前述实施例的方法,其中通过使用多变量函数来确定信号质量度

Q:

$$Q = \sum_i^n w_i \cdot p_i \quad (1)$$

其中, w_i 表示分配给影响参数 p_i 的权重, 并且其中 $i=1$ 至 n , 其中 n 表示所选影响参数的数目。

[0103] 实施例18: 根据前述实施例中的任一个的方法, 其中从下面选择受到连续监测系统的操作状态影响的至少两个影响参数:

- 与卡尔曼滤波器相关的至少一个参数;
- 当前穿戴时间;
- 生物传感器的当前年龄;
- 当前浓度范围;
- 与平均分析物值的偏差;
- 当前变化率;
- 与生物传感器的校准相关的至少一个量;
- 当前失效概率;
- 对电极的当前电位;
- 生物传感器的生产的至少一个工艺参数;
- 生物传感器的灵敏度; 以及
- 生物传感器的至少一个阻抗值。

[0104] 实施例19: 根据前述实施例的方法, 其中该至少两个影响参数 (136) 是从以下各项选择的:

- 卡尔曼滤波器的协方差矩阵的 (1,1) 元素;
- 当前变化率;
- 对电极的当前电位;
- 生物传感器的当前穿戴时间;
- 自生物传感器的上次校准以来已经经过的时间; 以及
- 生物传感器的灵敏度和/或导纳。

[0105] 实施例20: 根据两个前述实施例中的任一个的方法, 其中通过包括生物传感器的电路完成之后的时间间隔来确定当前穿戴时间。

[0106] 实施例21: 根据三个前述实施例中的任一个的方法, 其中通过完成生物传感器之后的持续时间来确定生物传感器的当前年龄。

[0107] 实施例22: 根据四个前述实施例中的任一个的方法, 其中通过将测得的分析物值与从多个先前测量得的分析物值导出的平均值进行比较来确定与平均分析物值的偏差。

[0108] 实施例23: 根据五个前述实施例中的任一个的方法, 其中由用户的间质液中的分析物的浓度来确定当前浓度范围。

[0109] 实施例24: 根据六个前述实施例中的任一个的方法, 其中通过记录测得的分析物值的时间改变来确定当前变化率。

[0110] 实施例25: 根据七个前述实施例中的任一个的方法, 其中确定有效校准的数目。

[0111] 实施例26: 根据八个前述实施例中的任一个的方法, 其中根据生物传感器的失效的概率来确定当前失效概率。

[0112] 实施例27:根据九个前述实施例中的任一个的方法,其中该生物传感器包括具有至少一个工作电极和对电极的电化学电池,其中在工作电极和对电极之间施加预定义的电位。

[0113] 实施例28:根据前述实施例的方法,其中该电化学电池还具有至少一个参比电极,其中通过使用恒电位器来使工作电极的电位保持相对于参比电极恒定,并且其中对电极提供工作电极处的电流补偿。

[0114] 实施例29:根据两个前述实施例中的任一个的方法,其中通过测量通过生物传感器的工作电极的原始电流来确定生物传感器的灵敏度 S 或与其相关的值,由此考虑了分析物的浓度 c 。

[0115] 实施例30:根据三个前述实施例中的任一个的方法,其中,并且通过使用AC电路来确定生物传感器的复导纳 Y 或与其相关的值。

[0116] 实施例31:根据两个前述实施例中的任一个的方法,其中确定生物传感器的灵敏度 S 和导纳 Y 之间的关系(灵敏度与导纳的关系),其中该灵敏度与导纳的关系被用来获取关于生物传感器的膜的固有传输性质的当前状态的信息,由此忽略膜的几何性质。

[0117] 实施例32:根据三个前述实施例中的任一个的方法,其中可以进一步从以下各项中选择影响参数:生物传感器的表面的电容 C 、膜的电阻 R_M 或时间常数 $\tau = R_M \cdot C$ 。

[0118] 实施例33:根据前述实施例中的任一个的方法,其中与测得的分析物值相关联的信号质量度是从预定义的数值范围中选择的数值。

[0119] 实施例34:根据前述实施例中的任一个的方法,其中在初始化过程中将信号质量设置为零值。

[0120] 实施例35:一种用于确定要被递送的胰岛素的量的方法,该方法包括以下步骤:

d) 通过应用根据前述实施例中的任一个的方法来确定信号质量度;以及

e) 根据至少一个数据对来确定胰岛素的量,其中该数据对包括来自生物传感器的测得的分析物值和与测得的分析物值相关联的信号质量度。

[0121] 实施例36:根据前述实施例的方法,其中将该数据对传达给用户。

[0122] 实施例37:一种用于校准连续监测系统的方法,其中通过将至少一个测得的分析物值与分析物含量的值进行比较来确定至少一个校准因子,其中通过应用用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法来确定与测得的分析物值相关联的信号质量度,其中根据其相关联的信号质量度来对至少一个测得的分析物值进行加权。

[0123] 实施例38:根据前述实施例的方法,其中该至少一个测得的分析物值仅被用于在其相关联的信号质量度超过预定义的质量阈值的情况下进行校准。

[0124] 实施例39:根据两个前述实施例中的任一个的方法,其中关于至少两个测得的分析物值的相关联的信号质量度来组合该至少两个测得的分析物值。

[0125] 实施例40:根据前述实施例的方法,其中通过用基于针对该测得的分析物值中的每一个的相关联的信号质量度的值对该测得的分析物值中的每一个进行加权来形成该至少两个测得的分析值的平均值。

[0126] 实施例41:根据前述实施例的方法,其中通过用基于针对该测得的分析物值中的每一个的相关联的信号质量度的值对该测得的分析物值中的每一个进行加权来形成该至

少两个测得的分析值的中值。

[0127] 实施例42:根据五个前述实施例中的任一个的方法,其中通过应用信号质量度来确定有益校准间隔,其中将该有益校准间隔传达给用户。

[0128] 实施例43:根据六个前述实施例中的任一个的方法,其中,在信号质量度落在预定义的质量阈值以下的情况下,在信号质量度满足第二预定义的质量阈值之后抑制并激活警报。

[0129] 实施例44:根据七个前述实施例中的任一个的方法,其中,在信号质量度落在预定义的质量阈值以下的情况下,使警报提前。

[0130] 实施例45:一种计算机程序产品,其包括用于执行根据涉及方法的前述实施例中的任一个的方法的可执行指令。

[0131] 实施例46:根据前述实施例的计算机程序产品,其中被配置用于执行指令的计算机程序在便携式设备上可用。

[0132] 实施例47:根据前述实施例的计算机程序产品,其中该便携式设备是智能电话或远程控件。

[0133] 实施例48:根据前述实施例的计算机程序产品,其中,该计算机程序被配置用于将智能电话嵌入到连续监测系统中。

[0134] 实施例49:一种传感器单元,其包括生物传感器、电子单元和可安装贴片,其中所述电子单元被配置用于执行根据涉及方法的前述实施例中的任一个的方法中的至少一个。

[0135] 实施例50:一种连续监测系统,其包括传感器单元和接收器,其中该传感器单元包括生物传感器、电子单元和可安装贴片,并且其中该电子单元和/或接收器被配置用于执行根据涉及方法的前述实施例中的任一个的方法中的至少一个。

附图说明

[0136] 可以从优选实施例的以下公开内容得出本发明的其他细节。可以以隔离的方式或以任何组合来实现实施例的特征。本发明不限于该实施例。在图中示意性地描绘该实施例。图中的相同的附图标记指代相同的元件或功能上相同的元件或关于它们的功能彼此对应的元件。

[0137] 在图中:

图1示意性地示出了用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法的过程以及用于确定要被递送的胰岛素的量的相关方法的过程;以及

图2示出了相对于被表示为相对标准偏差(SRD)的测量误差而描绘的可观察到的测量误差的数目。

具体实施方式

[0138] 图1示意性地示出了用于提供与在生物传感器116中测得的分析物值114相关联的信号质量度112的方法110的过程的特别优选的实施例,其中生物传感器116被包括在连续监测系统118中(这里未被描绘)或者其中由连续监测系统118来控制生物传感器116。不管生物传感器116和连续监测系统118之间的关系的细节如何,生物传感器116都适用于测量用户120的分析物值。

[0139] 在该特别优选的实施例中,生物传感器116是完全可植入的生物传感器,其适用于执行皮下组织中的体液中(特别地间质液中)的分析物的检测。因此,可植入或经皮生物传感器116适用于完全布置在用户120的身体组织内。为此目的,生物传感器包括被配置成可插入到身体组织中的可插入部分122。优选地,生物传感器可以完全或部分地包括生物相容性表面,即至少在典型的使用持续时间期间对用户120或身体组织可以具有尽可能小的有害影响的表面。作为示例,生物传感器116(特别地其可插入部分122)完全或部分地被至少一个生物相容性膜(诸如聚合物膜或凝胶膜)覆盖,该生物相容性膜一方面是对体液(至少对其中所包括的分析物)可渗透的,并且另一方面适用于将传感器物质(诸如一种或多种测试化学物质)保留在传感器内,从而防止其迁移到身体组织中。

[0140] 在该实施例中,生物传感器116是传感器单元124的一部分,除了生物传感器116之外该传感器单元124还包括电子单元126和可安装贴片128。在这里,该电子单元126适用于执行本发明的方法,特别地用于确定在连续监测系统118中测得的分析物值114的信号质量度112的方法110。如图1中示意性图示的,可安装贴片128被布置在用户120的皮肤上并表现出连接状态,在该连接状态中生物传感器116和电子单元126二者以传感器单元124可操作的方式经由可安装贴片128而连接。

[0141] 根据用于确定在生物传感器116中测得的分析物值114的信号质量度112的方法110的步骤a),由处理模块130来接收在生物传感器116中测得的分析物值114(也被表示为s),其中该处理模块130与连续监测系统118通信。优选地,被配置用于执行方法110的指令的计算机程序132(也被命名为应用程序或app)在智能电话134上可用,其中,在该实施例中计算机程序132被配置用于将智能电话134嵌入到连续监测系统118中。因此,智能电话134经由计算机程序132与连续监测系统134通信,而无需用户120的交互。

[0142] 根据用于确定在生物传感器116中测得的分析物值114的信号质量度112的方法110的步骤b),确定至少两个影响参数136(还用 p_i 来表示)。根据本发明,连续监测系统118的操作状态对影响参数136施加影响138,并且其中影响参数中的每一个都能够对生物传感器116的信号质量施加影响140。在这里,用权重144(还用 w_i 来表示)来表示影响参数136中的每一个对生物传感器116的信号质量的影响142,其中权重 w_i 144被分配给影响参数 p_i 136。

[0143] 根据用于向如在生物传感器116中测得的分析物值114提供信号质量度112的方法110的步骤c),通过将分配给影响参数 p_i 136中的每一个的权重 w_i 144与对应的影响参数 p_i 136进行组合(特别地通过使用根据下面的等式(1)的多元函数)来确定信号质量度112,该信号质量度112还由Q来表示并且与测得的分析物值s 114相关联:

$$Q = \sum^n w_i \cdot p_i \quad (1)$$

其中 w_i 表示分配给第*i*个影响参数 p_i 136的第*i*个权重144,其中序号*i*是在从1到*n*的闭合间隔内的非负上升自然数,其中*n*表示所选择的影响参数136的数目。以这种方式,可以确保将各个权重 w_i 144分配给*n*个影响参数 p_i 136中的每一个。

[0144] 随后可以一起提供如这里所确定的信号质量度Q 112和分析物值s 114a,由此可以特别地将其传达给用户120。然而,特别有利的是,将测得的分析物值s 114和对应的信号质量度Q 112两者作为数据对146连续或优选地同时传达给用户120。为此目的,在图1中进一步示意性地图示了用于确定要被递送给用户120的胰岛素150的量的相关方法148的过程。

因此,根据用于确定要被递送的胰岛素150的量的方法148的步骤e),可以另外从数据对146来确定胰岛素150的量。

[0145] 众所周知,由每个连续监测系统118提供的测得的分析物值114可以包括测量误差152,其中这里通过将测得的分析物值114和对应参考分析物之间的相对标准偏差154用作度量来定义测量误差152。然而,如上所述,其他种类的度量也可能是适用的。在图2中示出了在其中相对于被表示为相对标准偏差(SRD)154的测量误差152而描绘的可观察到的测量误差152的数目156的典型示例。

[0146] 根据本发明,可以通过使用处于至少两个影响参数136的形式的附加信息来至少部分地确定与测得的分析物值114相关联的信号质量度112,其中影响参数136中的每一个都受到连续监测系统118的操作状态的影响。因为如上所述可以以可以不将预期的测量误差152表示为高信号质量度112而可将大的预期的测量误差152表示为低信号质量度112的方式来使信号质量度112与测量误差152反相关,如例如图2中所描绘的可观察到的测量误差152的数目156可以被用于确定在连续监测系统118中测得的分析物值114的信号质量度112。

[0147] 因此,如图2所图示的测量误差152的数目156可以与可能受到连续监测系统118的操作状态影响的多个所选择的影响参数136相关。在特定示例中,如图2中所示,已经考虑了以下五个影响参数136 $p_i, i = 1$ 至5:

影响参数 p_i	连续监测系统的操作状态
p_1	卡尔曼滤波器的协方差矩阵
p_2	当前变化率
p_3	对电极的当前电位
p_4	当前穿戴时间
p_5	自连续监测系统的上一校准以来已经经过的时间

[0148] 因此,为了能够预测预期的测量误差152,已经将使用附加信息来计算测量误差152的线性模型拟合成如图2中示出的数据。在该特定示例中,线性模型采用用于确定相对标准偏差(SRD)的等式(2):

$$SRD = \sqrt{\left(\frac{G(t)-R(t)}{R(t)}\right)^2} = \sum_i w_i \cdot p_i + c_0 + \varepsilon \quad (2)$$

其中 $G(t)$ 表示在时间 t 测得的分析物(葡萄糖)值114, $R(t)$ 表示在同一时间 t 的参考分析物值, p_i 表示对应的影响参数, w_i 是指示相应的影响参数 p_i 的权重的对应系数,并且 ε 表示其余的未经解释的误差,其中序号 i 是在从1到 n 的闭合间隔内的非负上升自然数,其中 n 表示所选种类的附加信息的数目。因此,等式(2)可以被用来通过使用影响参数 p_i 和对应的权重 w_i 来确定信号质量度 Q 。

[0149] 如上所述,在该优选实施例中,可以以下面的方式来选择影响参数136。在这里,优选地,可以根据等式(3)从卡尔曼滤波器的协方差矩阵的(1,1)元素导出第一影响参数 p_1 :

$$p_1 = \sqrt{P_{11}}/I \quad (3)$$

其中 P_{11} 表示卡尔曼滤波器的协方差矩阵的(1,1)元素,并且其中 I 表示从滤波器导出的以nA计的当前值。

[0150] 此外,优选地,可以根据等式(4)从当前变化率导出第二影响参数 p_2 :

$$p_2 = \left| \frac{dG}{dt} \right| \quad (4)$$

其中 $\frac{dG}{dt}$ 表示在时间 t 测得的分析物(葡萄糖)值 $G(t)$ 的当前变化率。

[0151] 此外,优选地,可以根据等式(5)从对电极的当前电位导出第三影响参数 p_3 :

$$p_3 = \begin{cases} \text{低} & U_{CE} < 850 \\ \text{正常} & 850 \leq U_{CE} \leq 1050 \\ \text{高} & U_{CE} > 1050 \end{cases} \quad (5)$$

其中 U_{CE} 表示对电极处的当前电压。

[0152] 此外,优选地,可以根据等式(6)从生物传感器116的当前穿戴时间导出第四影响参数 p_4 :

$$p_4 = \begin{cases} \text{早期阶段} & \text{传感器使用时间} < 3\text{天} \\ \text{后期阶段} & \text{传感器使用时间} \geq 3\text{天} \end{cases}$$

其中传感器使用时间表示如上面更详细描述的生物传感器116的穿戴的时间。

[0153] 此外,优选地,可以根据等式(7)从自生物传感器116的上次校准以来经过的时间导出第五影响参数 p_5 :

$$p_5 = t_{\text{calibration}} \quad (7)$$

其中 $t_{\text{calibration}}$ 表示自生物传感器116的上次校准以来已经经过的以分钟计的时间。

[0154] 因此,在如图2图示的实施例中,已经考虑了五种不同的影响因子 $p_i, i = 1$ 至5。然而,替代地或另外,在另一实施例中,可以考虑另外的和/或另一个影响参数。

[0155] 将这种线性模型应用于由对应的连续监测系统118记录的一组临床数据,已经获得如图2所图示的用于估计相对标准偏差(SRD)的以下结果:

权重 w_i	所估计的值	标准误差
w_0	18,661	3,1806
w_1	23,172	0,91556
w_2	1,9827	0,17837
$w_3 \text{ low}$	基线	-
$w_3 \text{ normal}$	-10,981	3,1671
$w_3 \text{ high}$	-9,9054	3,1753
$w_4 \text{ late phase}$	-4,0178	0,24495
$w_4 \text{ early phase}$	基线	-
w_5	0,001518	0,00053343

[0156] 通过使用以下影响因子 $p_i, i = 1$ 至5,可以应用针对这种模型的估计权重 w_i 以用于提供关于某个测得的分析物值114的典型测量误差152的估计:

p_1	0,12;
p_2	1,1 mg/dl/min
p_3	正常

p_4	早期阶段
p_5	800分钟

[0157] 因此,可以根据等式(8)来确定相对标准偏差(SRD):

$$SRD = \sum_i^n w_i \cdot p_i = \quad (8)$$

$$18,661 + 23,172 \cdot 0,12 + 1,9827 \cdot 1,1 - 10,981 + 0 + 0,001518 \cdot 800 = 13,85$$

[0158] 在特定实施例中,100%传感器质量度可以被定义为5或更小的相对标准偏差,而0%传感器质量度可以被定义为25或更大的相对标准偏差,任何值的相对标准偏差都可以与传感器质量度相关。在该特定示例中,可以根据等式(9)来确定传感器质量度:

$$Q = 13,85 * 100\% / (25-5) = 69,25\% \quad (9)。$$

[0159] 附图标记的列表

- 110 用于提供与分析物值相关联的信号质量度的方法
- 112 信号质量度 Q
- 114 测得的分析物值 s
- 116 生物传感器
- 118 连续监测系统
- 120 用户
- 122 可植入的生物传感器
- 124 传感器单元
- 126 电子单元
- 128 可安装贴片
- 130 处理模块
- 132 计算机程序
- 134 智能电话
- 136 影响参数 p_i
- 138 影响
- 140 影响
- 142 影响
- 144 权重 w_i
- 146 数据对
- 148 用于确定胰岛素的量的方法
- 150 胰岛素的量
- 152 测量误差
- 154 相对绝对标准偏差
- 156 可观察到的测量误差的数目。

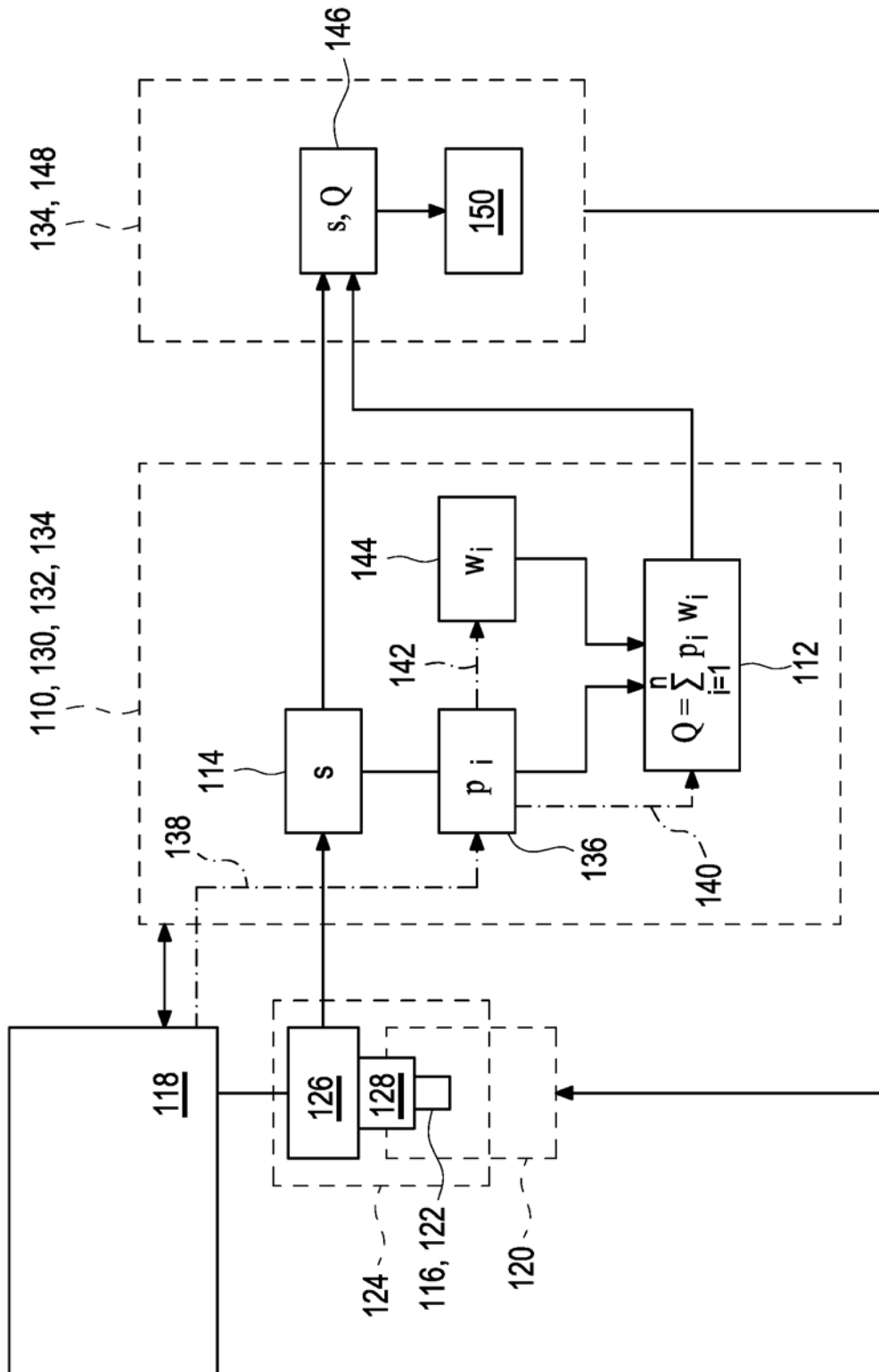


图 1

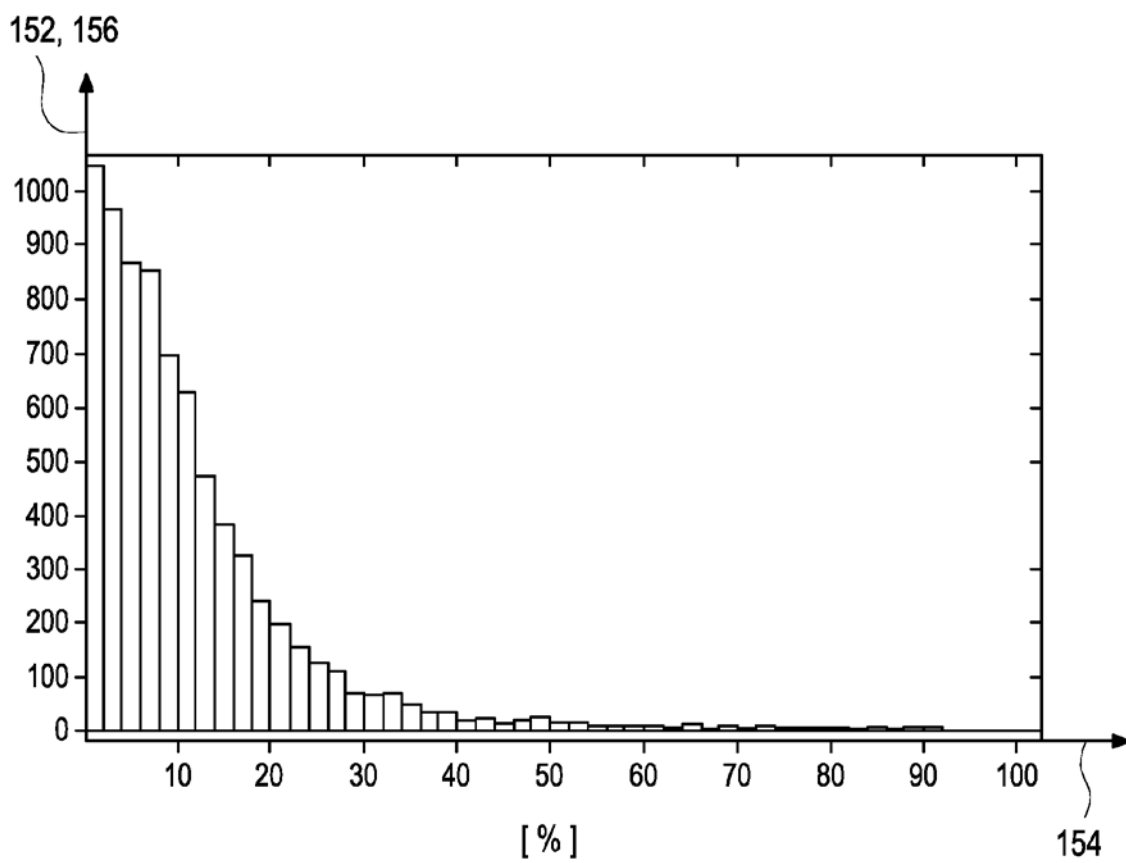


图 2

专利名称(译)	用于提供与在连续监测系统中测得的分析物值相关联的信号质量度的方法		
公开(公告)号	CN109640796A	公开(公告)日	2019-04-16
申请号	CN201780053386.4	申请日	2017-06-28
申请(专利权)人(译)	豪夫迈·罗氏有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	豪夫迈·罗氏有限公司		
[标]发明人	C 林格曼		
发明人	C.林格曼		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/145		
CPC分类号	A61B5/14532 A61B5/7221 A61B5/1451 A61B5/14546 A61B5/14865 A61B5/1495 G01N27/3271		
代理人(译)	秦宝龙 刘春元		
优先权	2016176940 2016-06-29 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了一种用于提供与在连续监测系统 (118) 中测得的分析物值 (114) 相关联的信号质量度 (112) 的方法 (110)。此外,公开了用于确定要被递送的胰岛素 (150) 的量以及用于校准连续监测系统 (118) 的相关方法、计算机程序产品、传感器单元 (124)、和应用所提到的方法中的至少一个的连续监测系统 (118)。可以以可靠的方式来治疗决策中使用与所测得的分析物值 (114) 相关联的信号质量度 (112) 和/或将该信号质量度 (112) 用于连续监测系统 (118) 的校准,由此提供用作人工胰腺的控制输入和/或用于低血糖警告产生的提高的准确度值。

