

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502474
(P2004-502474A)

(43) 公表日 平成16年1月29日(2004.1.29)

(51) Int. Cl.⁷
A61M 1/36

F I
A61M 1/36 565

テーマコード(参考)
4C077

審査請求有 予備審査請求有 (全31頁)

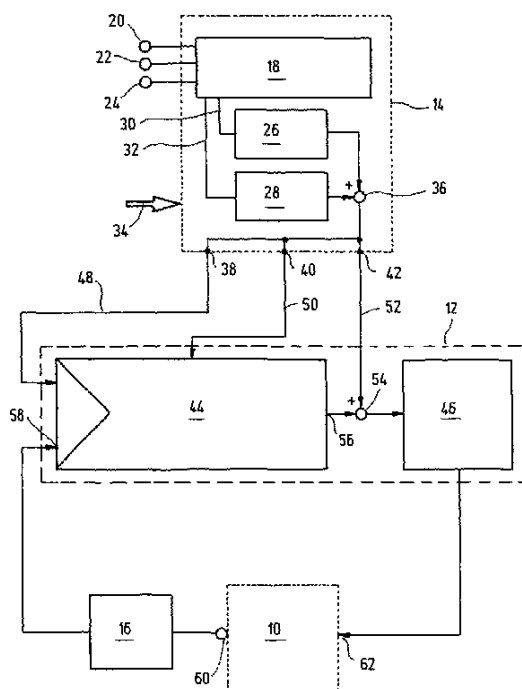
<p>(21) 出願番号 特願2001-557619 (P2001-557619)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成13年1月20日 (2001.1.20)</p> <p>(85) 翻訳文提出日 平成14年8月7日 (2002.8.7)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/000625</p> <p>(87) 国際公開番号 W02001/058511</p> <p>(87) 国際公開日 平成13年8月16日 (2001.8.16)</p> <p>(31) 優先権主張番号 100 06 044.7</p> <p>(32) 優先日 平成12年2月10日 (2000.2.10)</p> <p>(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)</p> <p>(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) , JP, US</p>	<p>(71) 出願人 501205108 エフ ホフマン-ラ ロッシュ アクチュ ン ゲゼルシャフト スイス連邦、ツェーハー-4070 パー ゼル、グレンツアッハーシュトラセ 1 24</p> <p>(74) 代理人 100065226 弁理士 朝日奈 宗太</p> <p>(74) 代理人 100098257 弁理士 佐木 啓二</p> <p>(74) 代理人 100117112 弁理士 秋山 文男</p> <p>(74) 代理人 100117123 弁理士 田中 弘</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 患者の血中グルコースを調節するホルモンを適量投与するための装置および方法

(57) 【要約】

本発明は、患者(10)の血中グルコース、とくにインシュリンの調節に適したホルモンを投与するための装置および方法に関する。ホルモンの適量投与を改善するために、本発明は、a) 血中グルコースと 관련된測定値を検出するための測定装置(16)と、b) 制御アルゴリズムにしたがって前記測定値を処理するためのコントローラ(44)ならびにホルモン投与を行なうためのホルモン投与ユニット(46)を備えた制御装置(12)と、c) 前記制御装置(12)に作用して調節制御のむだ時間を減少させるための予備制御装置(14)との特徴の組合せを備えている。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者（10）の血中グルコースの調節に適したホルモンを適量投与するための装置であって、

- a) 血中グルコースと関連した測定値を検出するための測定装置（16）と、
- b) 制御アルゴリズムにしたがって前記測定値を処理するためのコントローラ（44）ならびにホルモン投与を行なうためのホルモン投与ユニット（46）を備えた制御装置（12）と、
- c) 前記制御装置（12）に作用して調節制御のむだ時間を減少させるための予備制御装置（14）

とからなる装置。

【請求項 2】

前記予備制御装置（14）が、センサによって検出された影響変化量に基づいて前記制御装置（12）に予備制御作用を及ぼす請求項 1 記載の装置。

【請求項 3】

前記予備制御装置（14）が、前記患者（10）の身体活動度をセンサによって検出するための活動度測定ユニット（18）を有する請求項 1 または 2 記載の装置。

【請求項 4】

前記予備制御装置（14）が、前記患者（10）の静止状態を検出するための姿勢センサ（20）、とくに水銀スイッチまたは水準器を有する請求項 1、2 または 3 記載の装置。

【請求項 5】

前記予備制御装置（14）が、前記患者（10）の運動状態を検出するための運動センサ（22）、とくに歩数計を有する請求項 1、2、3 または 4 項記載の装置。

【請求項 6】

前記予備制御装置（14）が、前記患者（10）の身体パラメータ、たとえば心拍数、体温または皮膚導電率を検出するためのセンサ（24）を有する請求項 1、2、3、4 または 5 項記載の装置。

【請求項 7】

前記予備制御装置（14）が、好ましくは患者に関連したホルモン基礎投与量を連続的に投与するための基礎制御素子（26）を有する請求項 1、2、3、4、5 または 6 項記載の装置。

【請求項 8】

前記基礎制御素子（26）が、前記患者（10）の日内時間によって変化するホルモン感度に基礎投与量を適合させるための補正ステージを有する請求項 7 記載の装置。

【請求項 9】

前記予備制御装置（14）が、前記患者（10）の栄養摂取に応じてホルモンポーラスを予備投与するためのポーラス制御素子（28）を有する請求項 1、2、3、4、5、6、7 または 8 項記載の装置。

【請求項 10】

前記予備制御装置（14）が、ホルモン基礎投与量を時間に応じて定めるためのまたはホルモンポーラスの投与時点を決定するためのタイマを有する請求項 1、2、3、4、5、6、7、8 または 9 項記載の装置。

【請求項 11】

前記の基礎制御素子（26）および / またはポーラス制御素子（28）が、前記活動度測定ユニット（18）の下流側に配置されている請求項 7、8、9 または 10 項記載の装置。

【請求項 12】

前記予備制御装置（14）が、データ入力、とくに前記患者（10）の栄養摂取の日内時間および食餌単位を入力するための入力ユニット（34）を有する請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 または 11 記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

前記予備制御装置(14)が、前記コントローラ(44)と連結した、操作量を指定するための目標値出力部(38)を有する請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12記載の装置。

【請求項 14】

前記予備制御装置(14)と前記コントローラ(44)とが出力側で加算素子(54)を経て前記ホルモン投与ユニット(46)と連結されている請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13記載の装置。

【請求項 15】

前記予備制御装置(14)が、制御アルゴリズムを選択する手段または前記コントローラ(44)のパラメータを指定する手段(40, 50)を有する請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14記載の装置。 10

【請求項 16】

前記予備制御装置(14)が、場合により患者の重大な状態たとえば異常な体温の検出に応じホルモン投与量を監視および制限する監視ステージを有する請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または15記載の装置。

【請求項 17】

前記測定装置(16)が、測定値としての組織グルコース値を検出するために好ましくは微小透析技法に基づいて作動するグルコースセンサ(60)を有する請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16記載の装置。 20

【請求項 18】

前記ホルモンがインスリンであるときに、前記コントローラ(44)の制御範囲が正の値に制限される請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16または17記載の装置。

【請求項 19】

前記予備制御装置(14)が、制御余裕を維持しているあいだ、前記制御装置(12)に作用を及ぼす請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17または18記載の装置。

【請求項 20】

前記コントローラ(44)が、状態コントローラとして形成され、前記制御アルゴリズムが測定不能な状態量を推定するための監視器として前記の測定値とホルモン投与値とを入力し得るプログラムルーチンを有する請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18または19記載の装置。 30

【請求項 21】

前記コントローラ(44)が、外乱処理のための比例積分制御素子を有する請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20記載の装置。

【請求項 22】

前記制御装置(12)のアクチュエータとしての前記ホルモン投与ユニット(46)が、好ましくは皮下ホルモン注入用に形成された配量ポンプ(46)によって形成されている請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21記載の装置。 40

【請求項 23】

前記ホルモン投与ユニット(46)が、所定のホルモン投与を手動によって保証するための作動素子を有する請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21または22記載の装置。

【請求項 24】

前記ホルモン投与ユニット(46)が、前記患者によって投与されるホルモン投与量を表示および/または与えるために形成されている請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21記 50

載の装置。

【請求項 25】

前記測定装置(16)、前記制御装置(12)および前記予備制御装置(14)が、前記患者(10)の身体に付される携帯式の小型器具によって形成されている請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24記載の装置。

【請求項 26】

患者(10)の血中グルコースの監視に適したホルモンを適量投与するために、

a) 血中グルコースと関連した測定値が検出され、

b) 前記測定値が、コントローラ(44)が前記測定値を制御アルゴリズムにしたがって処理し、ホルモン投与ユニット(46)がホルモン投与量を出力する制御装置(12)に供給され、

c) 前記制御装置(12)がむだ時間を減少させるために予備制御装置(14)によって予備制御される

ことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は患者の血中グルコースの調節に適したホルモン、とくにインスリンを適量投与するための装置および方法に関する。

【0002】

糖尿病とは血中グルコース含有量を中間代謝需要に適合したレベルに調節することがインスリンの不足によって妨げられる代謝疾患である。従来、糖尿病患者は、グルコース濃度上昇を体外インスリンの注射によって抑制してきている。投与される量は血糖自己テストの経験に基づいて決定される。脂肪組織中で微小透析プローブによって連続的または間欠的に試料を採取し、該試料を自動的に解析評価して血中グルコースの尺度としての組織グルコース含有量を得ることにより血糖測定を改善することは、すでに提案されている。

【0003】

DD 282 616 A5は負荷に応じて注入ポンプを制御するための装置を記載しており、該装置による糖尿病患者へのインスリン供給は血中グルコースセンサによって自動的に制御されるかまたは患者固有のインスリン投与データを基礎としてマイクロコンピュータによって半自動的に制御される。この場合、マイクロコンピュータの入力側は、限界値が超えられるときにいわゆる正負のインスリン・グルコース特性間での切替えのために、心拍数センサに連結されている。これは負荷状況中に、センサ制御に替えて、経験的関数、すなわち血漿インスリン濃度降下にかかわる時間相関的投与量減少を行なうことを意図している。

【0004】

ヨーロッパ特許出願 A 0 824 240号公報から、負荷心拍数データからグルコース/インスリン-代謝の生理学的モデルを基礎としコンピュータを援用していわゆる個人固有の学習・トレーニングプログラムならびに再教育・継続教育にも利用可能なインスリン作用量を決定することは公知である。

【0005】

これらを出発点として、本発明の目的は、血中グルコースを左右するホルモンの投与を改善しかつ患者の状態を考慮して投与量を最適化することのできる、前述した装置および方法を提供することである。とくにこの装置と方法によって患者は適切なホルモン投与により自己の血糖レベルを持続的に正常血糖範囲内に維持することができることとなる。

【0006】

前記課題を解決するために特許請求の請求項1および請求項26に記載した特徴の組み合わせが提案される。本発明の好適な構成と実施の形態は従属請求項から判明する。

【0007】

本発明の本質は、ホルモン投与量を微調節するための制御装置を設ける一方で調節によっ

ては時間的なずれをもってしか検出できない影響作用をプログラム式の予備的粗制御によって少なくとも部分的に補償するという点にある。この点から本発明により以下の特徴を有するシステムが提案される。

血中グルコースと関連した測定値を検出するための測定装置、

制御アルゴリズムにしたがって測定値を処理するためのコントローラならびにホルモン投与を行なうためのホルモン投与ユニットを備えた制御装置、

制御装置(12)に作用して調節制御のむだ時間を減少させるための予備制御装置(14)。

【0008】

制御レベルは、予備的粗制御によって大幅に向上させることができる。とりわけ、外因性影響作用または体内で進行する輸送プロセスに起因する代謝状態の変化を準予見的にむだ時間なしに考慮することができるため、調節の歪みは小さな範囲に限定されて過大な血中グルコース値は演繹的に回避される。これにより血中グルコースを正常血糖範囲内に調節するための最適投与を達成することができる。

【0009】

前述したことは好ましくは予備制御装置がセンサによって検出された影響量に基づいて制御装置に予備制御作用を及ぼすことによって実現することができる。

【0010】

本発明のとくに好ましい構成によれば、糖尿病患者の身体活動の程度は、予備制御装置が患者の身体活動度をセンサによって検出するための活動度測定ユニットを有することによって考慮されることとなる。好適な実施の形態は、横臥、着座、直立などの患者の種々の静止状態を検出するため、予備制御装置に姿勢センサ、とくに水銀スイッチまたは水準器を設けている。運動状態の検出には予備制御装置が運動センサ、とくに歩数計を有しているのが好適である。身体負荷を間接的に検出する点からも、予備制御装置が患者の身体パラメータたとえば心拍数、体温または皮膚導電率を検出するためのセンサを備えているのが好ましい。

【0011】

本発明のさらなる好適な構成によれば、予備制御装置は、好ましくは患者に関連したホルモン基礎投与量を連続的に投与する基礎制御素子を有している。これによって現存する基礎需要をカバーすることができ、その際、コントローラは好適な作動点に留まっている。この点に関するさらなる改善は、日内時間によって変化する患者のホルモン感度に基礎投与量を適合させるための補正ステージを有する基礎制御素子によって達成される。外因性のグルコース増加の補正も実現するためには、予備制御装置が患者の栄養摂取に応じてホルモンボラス(Hormonbolis)を予備投与するボラス制御素子(Bolussteuerglied)を有しているのがとくに好適である。さらに予備制御装置は基礎投与量を時間に応じて定めるための、もしくはホルモンボラスの投与時点を決定するためのタイマを有しているのが好適である。さらに基礎およびボラス投与量において身体活動の影響を考慮し得るように、基礎制御素子および/またはボラス制御素子は活動度測定ユニットの下流側に配置されているのが好適である。さらなる好適な構成において予備制御装置はとくに患者の栄養摂取の日内時間および食餌単位等のデータ入力を行なうための入力ユニットを有している。

【0012】

操作量を指定するために、予備制御装置は、コントローラと連結した目標値出力部を有することによって制御手段を作用することができる。この点に関するさらなる好適な可能性は、予備制御装置とコントローラとが出力側で加算素子を経てホルモン投与ユニットと連結されているか、または予備制御装置が制御アルゴリズムを選択する手段またはコントローラの制御パラメータを指定する手段を有していることである。

【0013】

誤動作を防止するため、予備制御装置に場合により患者の重大な状態、たとえば異常な体温の検出に応じホルモン投与量を監視および制限する監視ステージを設けることが提案さ

10

20

30

40

50

れる。

【0014】

本発明のさらなる好適な構成において、測定装置は、測定値としての組織グルコース値を検出するために好ましくは微小透析技法に基づいて作動するグルコースセンサを有している。これにより、血液循環に持続的に直接アクセスする必要なしに、制御量の連続的な検出が可能である。この点で予備制御はとくに有意的であるが、それは血液と組織とのあいだのグルコース移動が一定の遅れをもって行なわれるからである。

【0015】

投与されるホルモンがインスリンであれば、コントローラの制御範囲は正の値に制限されている必要がある。インスリン対抗ホルモンたとえばグルカゴンの投与によって負の制御範囲を利用することも原理的に可能であろう。ただしいずれにせよ予備制御装置が制御余裕を維持しているあいだ制御装置に作用を及ぼすのが好適である。

10

【0016】

グルコース代謝の特殊性からして、最適なコントローラ特性または制御結果はコントローラが状態コントローラとして形成され、制御アルゴリズムが測定不能な状態量を推定するための監視器として測定値とホルモン投与値とを入力し得るプログラムルーチンを有し、コントローラが外乱処理のための比例積分制御素子を有することによって達成される。

【0017】

制御装置のアクチュエータ (Steilglied) として好ましくは皮下ホルモン注入用に形成された配量ポンプによりホルモン投与ユニットを形成することが提案される。安全上の理由から、ホルモン投与ユニットに所定のホルモン投与を手動によって保証するための作動素子を設けることにより、調節回路が患者の意図的な行為によって閉じられるようにするのが好適である。リスク低減への配慮から、患者自身によって投与されるホルモン投与量を単に表示および/または付与ないし計量するためにホルモン投与ユニットが形成されているようにすることも基本的に考えることができる。

20

【0018】

患者の生活を過ごし易いものとするため、本発明の好適な構成により、測定装置、制御装置および予備制御装置は、患者の身体に付される携帯式の小型器具によって形成されている。

【0019】

方法上の観点からは前記課題は

血中グルコースと関連した測定値が検出され、

測定値が制御装置に供給され、コントローラは制御アルゴリズムにしたがって測定値を処理し、ホルモン投与ユニットはホルモン投与量を出力し、

ホルモンの精密投与のために設けられた制御装置 (12) はむだ時間を減少させるために予備制御装置 (14) によって予備制御される

ことによって解決される。

30

【0020】

以下、図式化して示した実施例を参照して本発明を詳細に説明する。添付の図面はインスリン投与を調節するための装置ないしシステムのブロック図を示したものである。

40

【0021】

図示した装置は糖尿病患者 10 の血中グルコースの自動的調節を可能とする。該装置は基本的に、インスリン投与を微調節するための 1 つの制御装置 12、患者 10 の血中グルコース含有量に影響する少なくとも 1 つの影響ないし外乱変化量を基準として前記制御装置 12 を予備的に粗制御するための 1 つの予備制御装置 14、および血中グルコース含有量と関連した測定値を逐次検出するための 1 つの測定装置 16 によって構成されている。

【0022】

予備制御装置 14 は、影響変化量としての患者の身体活動度をセンサによって検出するための活動度測定ユニット 18 を有している。この目的のため活動度測定ユニット 18 は入力側で患者の静止状態の検知に適した姿勢センサ 20 と連結されている。この姿勢センサ

50

20はたとえば水銀スイッチまたは直交水準器によって形成されていてよく、これにより患者10が横臥しているか、着座しているかまたは直立しているかどうかを傾き状態に基づいて検知することができる。さらに患者10の運動状態を検出するのに適した信号を活動度測定ユニット18に供給する運動センサ22が設けられている。これには歩数計を使用することができ、これにより歩行時ないしランニング時の身体活動度を数量化することができる。さらにもう一つのセンサ24は身体活動度を少なくとも間接的に推定することができる患者の身体パラメータ、すなわちとくに心拍速度、体温ないし皮膚温および皮膚導電率の検出に利用される。

【0023】

予備制御装置14はさらに、患者のインスリン基礎需要をカバーするのに適した基礎レートないし基礎投与量を定めるための基礎制御素子26を有している。このため基礎制御素子26はとくに図示してはいないが、時間によって変化する末梢インスリン感度に基礎投与量を適合させるための補正ステージを有してよい。たとえば基礎投与量はランブ関数に応じ日内時間に相応して変化し得る。影響変化量としての、栄養と関係した外因性のグルコース増加を補償するため、予備制御装置14はボラス制御素子28を有し、該制御素子は栄養摂取に適合されたインスリンボラスないしインスリン投与量を定める。この場合、図示されていないが、インスリン投与の投与時点を決定するか、または日内時間に応じて基礎レートの時間制御を行なうためのタイマもしくは時計が設けられてよい。制御素子26, 28は信号径路30, 32を介して活動度測定ユニット18と連携していることから、基礎およびボラス投与量を活動度と関連させて加重調整することが可能である。予備制御装置14の入力ユニット34により、センサによって検知された信号以外に補助的なデータたとえば患者の栄養摂取の日内時間および食餌単位などを処理のために入力することができる。出力側では加算素子36を経てまとめられた制御素子26, 28の制御信号ないし出力データが予備制御装置14の出力38, 40, 42のいずれかに選択的に供給される。

【0024】

コントローラ44と投与ユニット46とを備えた制御装置12に予備制御装置14によって補正を加えるには種々の可能性が存在している。信号径路48を経てコントローラ44に、制御システムによっては影響されない、(時間に応じた)目標値カーブを定める操作量を供給することができる。データ区間50により適切な制御アルゴリズムを選択するかまたはコントローラパラメータを変化させることが可能である。投与ユニット46に直接に作用を及ぼすために、予備制御装置14の制御出力部42は、回路52と加算素子54とを介して付加的にコントローラ出力部56と連携することができる。これらの対策により調節差を狭い範囲内に限定することができる一方で制御装置は精密投与を引き受ける。さらに補完的に、投与されるインスリン投与量を監視しあるいは信憑性基準が遵守されているか否かをチェックするのが好適である。これは図示されていない監視ステージによって達成されるが、該ステージは場合によりたとえば体温などに基づき患者の重大な状態たとえば疾病をも検知する。この場合、予備制御装置14の出力量を適切に限定することにより制御・調節余裕の維持も保証されていることが必要であろう。

【0025】

予備制御装置14は開放作用サイクルで制御装置12に作用を及ぼす。すなわち制御された出力量(最終的にインスリン投与量)は制御影響変化量(たとえば患者の活動度)にフィードバックされない。この場合、影響力の行使は、まず制御量の変化を待つのではなく、外乱の即時訂正という意味でプログラム式ないし予備制御式に行なわれることとなる。これに対して制御システムは基本的に閉ループで行なわれ、適応されるべき量が測定量へとフィードバックされる。

【0026】

予備制御装置14と制御装置12とはハードウェアとしてはアプリケーション固有の半導体集積回路または適切なプロセッサシステムによって実現されており、とくにデジタル信号プロセッサと組み合わされたマイクロコントローラによって実現されている。これに

10

20

30

40

50

より制御レベルの高い状態制御装置が具現され、従来の出力量調節とは異なり、制御対象の状態量がフィードバックされる。直接には測定できない状態量を推定するために、制御アルゴリズムは監視器としてインスリン測定値と出力された投与値とを入力することのできるプログラムルーチンを有している。これに加えてさらに外乱たとえば外因性のグルコース増加を処理するための比例積分制御素子を使用される。こうした制御アルゴリズムを総合するために血中グルコース代謝は数学的モデルとして一次線形連立微分方程式によって記述され、その際、輸送時間ないしむだ時間効果は比例遅延制御 (PT_1) 素子によって考慮される。ただし前記の状態制御装置に替えて簡単なPID制御装置を使用することも基本的に可能であろう。

【0027】

制御量の実値または測定値を入力するために、コントローラ44の入力部58は、測定装置16と連結されている。血中グルコース含有量は持続的な静脈内アクセスが困難であるために直接には検出されず、それと関連した患者10の皮下脂肪組織の組織グルコース含有量が測定される。このため測定装置16はグルコースセンサ60を有しており、該センサは周知のごとく微小透析技法を用いて作動する。この場合、組織内に植え込まれた微小透析プローブに灌流液が流され、グルコース含有量は下流側に配置された電気化学酵素作動式電極センサによって逐次検出される。その際、測定値は準連続的または間欠的に導出することができる。

10

【0028】

アクチュエータとして設けられている投与ユニット46は、インスリンポンプによって形成されていてよく、該ポンプにより注入カニューレ62を経てたとえば腹部における自動皮下インスリン適用が実現される。微小透析プローブならびに注入カニューレはいずれも医師の監督を要さず患者自身によって植え込むことが可能である。血液から皮下組織への移行により制御時に生ずるむだ時間効果は、前記提案された制御戦略によって問題なく克服することができる。制御装置の全体は患者の身体に付けられる携帯式の小型器具に収容することができ、これが正常血糖代謝制御を行なう膵臓の機能を引き受ける。

20

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のインスリン投与を調節するための装置ないしシステムのブロック図である。

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. August 2003 (16.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/58511 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61M 5/172, A61B 5/00

(71) Anmelder für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von CS: RÜCH, DIAGNOSTICS GMBH (DE/DE); Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).

(23) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00625

(72) Erfinder und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WITTMANN, Uwe (DE/DE); Alfred-Delp-Strasse 35 b, 68623 Lampertheim (DE); RINNE, Helmut (DE/DE); Rheingoldstrasse 133, 68199 Mannheim (DE); GESSLER, Ralf (DE/DE); Hirkenstrasse 9, 88255 Baienfurt (DE); PFLEIDERER, Hans-Joerg (DE/DE); Lange Lampfen 5, 89075 Ulm (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Januar 2001 (20.01.2001)

(25) Filing language: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 10. Februar 2000 (10.02.2000) DE

(74) Anwälte: PFIZ, Thomas usw.; Wolf & Lutz, Hauptmannsreute 93, 70193 Stuttgart (DE).

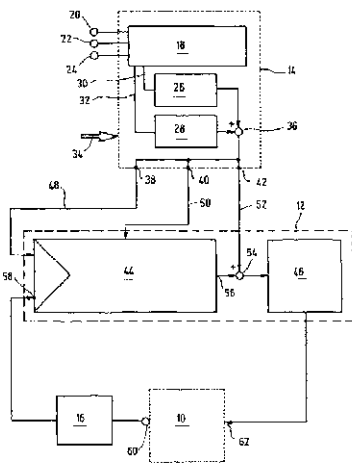
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ARRAY AND METHOD FOR DOSING A HORMONE REGULATING BLOOD SUGAR IN A PATIENT

(54) Bezeichnung: ANORDNUNG UND VERFAHREN ZUR DOSIERUNG EINES DIE BLUTGLUKOSE EINES PATIENTEN REGULIERENDEN HORMONS



WO 01/58511 A1



(57) Abstract: The invention concerns an array and a method for dosing a hormone regulating the blood sugar, especially insulin, of a diabetic patient (10). In order to improve the administration of the hormone, the invention provides for the following characteristic combination: a) a measuring device (15) for detecting measured values correlatable with blood sugar; b) a control device (12) comprising control means (44) and a hormone dosing device (46) for supplying a hormone dosage; a pre-control device (14) acting upon the hormone fine dosage control device (12) for performing rough pre-control in accordance with at least one influence variable influencing blood sugar.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Anordnung und ein Verfahren zur Dosierung eines die Blutglukose eines Diabetes-Patienten (10) regulierenden Hormons, insbesondere Insulin. Zur Verbesserung der Hormongabe wird folgende Merkmalskombination vorgeschlagen: a) eine Messeinrichtung (15) zur Erfassung von mit der Blutglukose korrelierbaren Messwerten; b) eine Regeleinrichtung (12), die einen Regler (44) sowie eine Hormondosiereinheit (46) zur Ausgabe einer Hormondosis umfasst; c) eine auf die zur Feindosierung des Hormons vorgesehene Regeleinrichtung (12) einwirkende Vorsteuereinrichtung (14) zur Grobvorsteuerung nach Messgabe mindestens einer die Blutglukose beeinflussenden Einflussgröße.

WO 01/58511 A1



(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, von der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchebericht

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 1 -

Anordnung und Verfahren zur Dosierung eines die Blutglukose eines Patienten regulierenden Hormons

Beschreibung

- 5 Die Erfindung betrifft eine Anordnung und ein Verfahren zur Dosierung eines zur Regulierung der Blutglukose eines Patienten geeigneten Hormons, insbesondere Insulin.
- 10 Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, bei welcher die Regulation des Glukosegehalts des Bluts auf einen den intermediären Stoffwechselbedürfnissen entsprechenden Pegel durch einen Mangel an Insulin gestört ist. Konventionell wirken Diabetespatienten einer Glukosekonzentrationserhöhung durch Injektion von körperfremdem Insulin entgegen. Die zu verabreichende Menge wird auf empirischer Basis anhand von Blutzucker selbstkontrollen bestimmt. Es wurde bereits vorgeschlagen, die Zuckerbestimmung dadurch zu verbessern, daß im Fettgewebe mittels einer Mikrodialysesonde kontinuierlich oder intervallweise Proben entnommen und automatisch auf den Gewebeglukosespiegel als Maß für die Blutglukose ausgewertet werden.
- 20 Die DD 282 616 A5 beschreibt eine Einrichtung zur belastungsangepaßten Steuerung von Infusionspumpen, deren Insulinzufuhr zum Diabetiker entweder automatisch durch einen Blutglukosesensor oder halbautomatisch über patientenspezifische Insulindosierungsprofile mittels Mikrorechner gesteuert wird. Dabei ist an den Mikrorechner eingangsseitig ein Herzfrequenzsensor angekoppelt, um bei Überschreiten eines Grenzwertes eine Umsteuerung zwischen so genannter positiver und negativer Insulin-Glukose-Charakteristik zu ermöglichen. Damit soll während einer Belastungssituation
- 25 anstelle der sensorischen Steuerung eine nach einer empirisch Funktion er-
- 30
-

WO 01/58511

PCI/EP01/09625

- 2 -

mittelte zeitabhängige Verringerung der Dosierung im Sinne einer Senkung der Plasmainsulinkonzentration erfolgen.

5 Aus der EP-A 0 824 240 ist es bekannt, aus Belastungsherzfrequenzdaten auf der Grundlage eines physiologischen Modells des Glukose-/Insulin-Stoffwechsels rechnergestützt sogenannte individualspezifische Insulinwirkäquivalente zu bestimmen, welche für Lern- und Trainingsprogramme sowie in der Fort- und Weiterbildung einsetzbar sein sollen.

10 Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Anordnung und ein Verfahren der eingangs angegebenen Gattung anzugeben, womit die Dosierung eines Blutglukose beeinflussenden Hormons verbessert und unter Berücksichtigung des Patientenzustandes optimierbar ist. Insbesondere soll es dem Patienten damit ermöglicht werden, durch entsprechende Hormongaben seinen Blutzuckerspiegel dauerhaft im normoglykämischen Bereich zu halten.

20 Zur Lösung dieser Aufgabe wird die im Patentanspruch 1 bzw. 26 angegebene Merkmalskombination vorgeschlagen. Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Der Kern der Erfindung liegt darin, eine Regeleinrichtung zur Feinausregelung der Hormondosierung vorzusehen, während von der Regelung nur mit
25 Zeitverschiebung erfaßbare Einflüsse durch antizipierende Grobvorsteuerung zumindest teilweise ausgeglichen werden. Dementsprechend wird erfindungsgemäß ein System mit folgenden Merkmalen vorgeschlagen:

- einer Meßeinrichtung zur Erfassung von mit der Blutglukose korrelierbaren Meßwerten;

WO 01/58511

PCT/EP01/00623

- 3 -

- einer Regeleinrichtung, die einen Regler zur Verarbeitung der Meßwerte nach einem Regelalgorithmus sowie eine Hormondosiereinheit zur Ausgabe einer Hormondosis umfaßt;
- einer auf die Regeleinrichtung (12) einwirkenden Vorsteuereinrichtung (14) zur Totzeitverminderung der Regelung.

5 Durch die Grobvorsteuerung kann die Regelgüte erheblich verbessert werden. Insbesondere können Änderungen der Stoffwechsellage aufgrund äußerer Einwirkungen oder im Körperinnern ablaufender Transportvorgänge quasi vorausschauend ohne Totzeit berücksichtigt werden, so daß Regelabweichungen auf einen kleinen Bereich begrenzt bleiben und überhöhte Blutglukosewerte a priori vermieden werden. Damit läßt sich eine optimale Dosierung zur normoglykämischen Einstellung der Blutglukose erreichen.

10 Dies kann vorteilhafterweise dadurch erfolgen, daß die Vorsteuereinrichtung nach Maßgabe einer sensorisch erfaßten Einflußgröße vorsteuernd auf die Regeleinrichtung einwirkt.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung soll das Ausmaß einer Körpertätigkeit des Diabetikers dadurch Berücksichtigung finden, daß die Vorsteuereinrichtung eine Aktivitätsmeßeinheit zur sensorischen Erfassung des körperlichen Aktivitätsgrades des Patienten aufweist. Hinsichtlich einer differenzierten Erfassung von Ruhezuständen des Patienten wie Liegen, Sitzen, Stehen sieht eine vorteilhafte Ausführung vor, daß die Vorsteuereinrichtung einen Lagesensor, insbesondere Quecksilberschalter oder Wasserwaagen aufweist. Zur Erfassung von Bewegungszuständen ist es von Vorteil, wenn die Vorsteuereinrichtung einen Bewegungssensor, insbesondere einen Schrittzähler aufweist. Auch im Hinblick auf eine mittelbare Erfassung körperlicher Belastung ist es vorteilhaft, wenn die Vorsteuereinrichtung einen Fühler zur Erfassung von Körperparametern des Patienten wie Herzfrequenz, Körpertemperatur oder Hautleitfähigkeit aufweist.

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 4 -

Eine weitere bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß die Vorsteuereinrichtung ein Basalsteuerglied zur kontinuierlichen Vorgabe einer vorzugsweise patientenbezogenen Basaldosis des Hormons aufweist. Damit läßt sich ein bestehender Grundbedarf decken, wobei der Regler in einem günstigen Arbeitspunkt bleibt. Eine weitere Verbesserung wird dadurch erreicht, daß das Basalsteuerglied eine Korrekturstufe zur Anpassung der Basaldosis an eine tageszeitveränderliche Hormonsensitivität des Patienten aufweist. Um auch die exogene Glukoseanflutung zu korrigieren, ist es von besonderem Vorteil, wenn die Vorsteuereinrichtung ein Bolussteuerglied zur Vorgabe von Hormonboli in Abhängigkeit der Nahrungsaufnahme des Patienten aufweist. Weiter ist es günstig, wenn die Vorsteuereinrichtung einen Zeitgeber zur zeitabhängigen Festlegung der Basaldosis oder zur Bestimmung des Zeitpunkts der Verabreichung von Hormonboli aufweist. Um zusätzlich den Einfluß körperlicher Aktivität in der Basal- und Bolusdosis berücksichtigen zu können, ist es vorteilhaft, wenn das Basalsteuerglied und/oder Bolussteuerglied der Aktivitätsmeßeinrichtung nachgeschaltet sind. Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung sieht vor, daß die Vorsteuereinrichtung eine Eingabeeinheit zur Dateneingabe insbesondere der Tageszeiten und Broteinheiten einer Nahrungsaufnahme des Patienten aufweist.

Die Einwirkung auf die Regeleinrichtung kann dadurch erfolgen, daß die Vorsteuereinrichtung einen mit dem Regler verbundenen Sollwertausgang zur Vorgabe einer Führungsgröße aufweist. Weitere vorteilhafte Möglichkeiten bestehen darin, daß die Vorsteuereinrichtung und der Regler ausgangseitig über ein Summierglied mit der Hormondosiereinheit verbunden sind, oder daß die Vorsteuereinrichtung Mittel zur Auswahl des Regelalgorithmus oder zur Vorgabe von Reglerparametern des Reglers aufweist.

Um Fehlfunktionen zu verhindern, wird vorgeschlagen, daß die Vorsteuereinrichtung eine Überwachungsstufe zur Kontrolle und Begrenzung der Hor-

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 5 -

mondosis gegebenenfalls nach Erfassung von kritischen Patientenzuständen wie abnorme Körpertemperatur aufweist.

- Gemäß einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung weist die
- 5 Meßeinrichtung einen vorzugsweise nach der Mikrodialysetechnik arbeitenden Glukosesensor zur Erfassung von Gewebeglukosewerten als Meßwerte auf. Damit ist eine fortlaufende Erfassung der Regelgröße möglich, ohne daß ein direkter Zugang zum Blutkreislauf aufrecht erhalten werden müßte. Hier kommt die Vorsteuerung besonders zur Geltung, weil der Glukoseübergang
- 10 zwischen Blut und Gewebe mit einer gewissen Verzögerung erfolgt.

- Soweit das zu applizierende Hormon durch Insulin gebildet ist, sollte der Stellbereich des Reglers auf positive Werte beschränkt sein. Grundsätzlich wäre es auch möglich, durch Dosierung von kontrainsulinären Hormonen wie
- 15 Glukagon auch einen negativen Stellbereich zu nutzen. In jedem Fall ist es vorteilhaft, wenn die Vorsteuereinrichtung unter Einhaltung einer Stellreserve auf die Regeleinrichtung einwirkt.

- Im Hinblick auf die Besonderheiten des Glukosestoffwechsels läßt sich ein
- 20 optimales Reglerverhalten bzw. Regelergebnis dadurch erreichen, daß der Regler als Zustandsregler ausgebildet ist, wobei der Regelalgorithmus eine als Beobachter mit den Meß- und Hormondosiswerten beaufschlagbare Programmroutine zur Abschätzung nicht meßbarer Zustandsgrößen aufweist, und wobei der Regler ein Proportional-Integral-Glied zur Störgrößenbe-
- 25 handlung aufweist.

- Als Stellglied der Regeleinrichtung wird vorgeschlagen, daß die Hormondosiereinheit durch eine zur vorzugsweise subcutanen Hormoninfusion ausgebildete Dosierpumpe gebildet ist. Aus Sicherheitsgründen kann der Regel-
- 30 kreis durch eine willentliche Handlung des Patienten geschlossen werden, vorteilhafterweise indem die Hormondosiereinheit ein Auslöseglied zur ma-

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 6 -

nuellen Bestätigung einer vorgesehenen Hormongabe aufweist. Grundsätzlich ist es im Hinblick auf eine Gefahrenreduzierung auch denkbar, daß die Hormondosiereinheit lediglich zum Anzeigen und/oder Bereitstellen bzw. Abmessen einer durch den Patienten selbst zu applizierenden Hormondosis ausgebildet ist.

Um eine flexible Lebensführung des Patienten zu ermöglichen, sieht eine vorteilhafte Ausgestaltung vor, daß die Meßeinrichtung, die Regeleinrichtung und die Vorsteuereinrichtung durch ein am Körper des Patienten tragbares Kleingerät gebildet sind.

In verfahrensmäßiger Hinsicht wird die vorstehend genannte Aufgabe dadurch gelöst, daß

- mit der Blutglukose korrelierbare Meßwerte erfaßt werden;
- 15 - die Meßwerte einer Regeleinrichtung zugeführt werden, wobei ein Regler die Meßwerte nach einem Regelalgorithmus verarbeitet und eine Hormondosiereinheit eine Hormondosis ausgibt;
- die zur Feindosierung des Hormons vorgesehene Regeleinrichtung (12) mittels einer Vorsteuereinrichtung (14) zur Totzeitverminderung vorge-
- 20 steuert wird.

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines in der Zeichnung in schematischer Weise dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Die einzige Figur zeigt ein Blockschaltbild einer Anordnung bzw. eines Systems zur ge-

25 regelten Insulindosierung.

Die in der Zeichnung dargestellte Anordnung ermöglicht die selbsttätige Regulierung der Blutglukose eines Diabetes-Patienten 10. Sie besteht im wesentlichen aus einer Regeleinrichtung 12 zur Feinausregelung der Insulinapplikation, einer Vorsteuereinrichtung 14 zur Grobvorsteuerung der Regeleinrichtung 12 nach Maßgabe mindestens einer den Blutglukosespiegel

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 7 -

des Patienten 10 beeinflussenden Einfluß- bzw. Störgröße und einer Meßeinrichtung 16 zur sequentiellen Erfassung von mit dem Blutglukosespiegel korrelierten Meßwerten.

- 5 Die Vorsteuereinrichtung 14 weist eine Aktivitätsmeßeinheit 18 zur sensorischen Erfassung des körperlichen Aktivitätsgrades des Patienten als Einflußgröße auf. Zu diesem Zweck ist die Aktivitätsmeßeinheit 18 eingangsseitig mit einem zur Erfassung von Ruhezuständen des Patienten geeigneten Lagesensor 20 verbunden. Der Lagesensor 20 kann beispielsweise durch
10 einen Quecksilberschalter oder gekreuzte Wasserwaagen gebildet sein, womit über die Neigungslage erfaßt werden kann, ob der Patient 10 liegt, sitzt oder steht. Daneben ist ein Bewegungssensor 22 dazu vorgesehen, der Aktivitätsmeßeinheit 18 geeignete Signale zur Erfassung von Bewegungszuständen des Patienten 10 zuzuführen. Hier kann ein Schrittzähler eingesetzt
15 werden, um die körperliche Aktivität beim Gehen oder Laufen zu quantifizieren. Ein weiterer Fühler 24 dient zur Erfassung von Körperparametern des Patienten, welche zumindest mittelbar auf körperliche Aktivität schließen lassen, also insbesondere die Herzschlagrate, Körper- bzw. Hauttemperatur und Hautleitfähigkeit.

20

- Die Vorsteuereinrichtung 14 umfaßt weiterhin ein Basalsteuerglied 26 zur Festlegung einer Basalrate bzw. Grunddosis, die geeignet ist, den Grundbedarf des Patienten an Insulin zu decken. Hierfür kann das Basalsteuerglied 26 eine nicht eigens gezeigte Korrekturstufe zur Anpassung der Basaldosis
25 an eine zeitveränderliche periphere Insulinsensitivität aufweisen. Beispielsweise kann die Basaldosis entsprechend einer Rampenfunktion tageszeitabhängig verändert werden. Zum Ausgleich nahrungsbezogener exogener Glukoseanflutung als Einflußgröße weist die Vorsteuereinrichtung 14 ein Bolussteuerglied 28 auf, welches an die Nahrungsaufnahme angepaßte Insulinboli bzw. Insulingaben vorgibt. Dabei kann ein nicht gezeigter Zeitgeber
30 bzw. eine Uhr zur Bestimmung des Verabreichungszeitpunkts der Insulinga-

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 8 -

be oder auch zur tageszeitabhängigen Zeitsteuerung der Basairate vorgesehen sein. Die Steuerglieder 26, 28 sind über Signalpfade 30, 32 auf die Aktivitätsmeßeinheit 18 aufgeschaltet, so daß eine aktivitätsbezogene Gewichtung der Basal- und Bolusgaben möglich ist. Eine Eingabeeinheit 34 der Vorsteuereinrichtung 14 ermöglicht es, neben den sensorisch erfaßten Signalen zusätzliche Daten wie Tageszeiten und Broteinheiten einer Nahrungsaufnahme des Patienten zur Verarbeitung einzugeben. Ausgangsseitig werden die über ein Summierglied 36 zusammengeführten Steuersignale bzw. Ausgabedaten der Steuerglieder 26, 28 wahlweise einem der Ausgänge 38, 40, 42 der Vorsteuereinrichtung 14 zugeführt.

Zur korrigierenden Einwirkung auf die einen Regler 44 und eine Dosiereinheit 46 umfassende Regeleinrichtung 12 durch die Vorsteuereinrichtung 14 bestehen verschiedene Möglichkeiten. Über den Signalpfad 48 kann dem Regler 44 eine durch die Regelung nicht beeinflussbare Führungsgröße eingespeist werden, die den (zeitabhängigen) Sollwertverlauf festlegt. Die Datenstrecke 50 erlaubt es, einen geeigneten Regelalgorithmus auszuwählen oder Reglerparameter zu variieren. Zur unmittelbaren Einwirkung auf die Dosiereinheit 46 ist die Vorsteuereinrichtung 14 an dem Stellausgang 42 über die Leitung 52 und das Summierglied 54 additiv auf den Reglerausgang 56 aufschaltbar. Mit den genannten Maßnahmen ist es möglich, die Regeldifferenz auf einen kleineren Bereich zu begrenzen, während die Regeleinrichtung die Feindosierung übernimmt. Ergänzend ist es zweckmäßig, die auszugebende Insulindosis zu überwachen bzw. auf die Einhaltung von Plausibilitätskriterien zu kontrollieren. Dies wird durch eine nicht gezeigte Überwachungsstufe erreicht, die gegebenenfalls auch kritische Patientenzustände wie Krankheit beispielsweise anhand der Körpertemperatur erfaßt. Dabei sollte auch die Einhaltung einer Stell- bzw. Regelreserve durch entsprechende Begrenzung der Ausgangsgrößen der Vorsteuereinrichtung 14 gewährleistet sein.

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 9 -

- Die Vorsteuereinrichtung 14 beeinflusst die Regeleinrichtung 12 in einem offenen Wirkungsablauf, d.h. die gesteuerte Ausgangsgröße (letztlich die Insulindosis) wirkt nicht auf die steuernde Einflußgröße (beispielsweise den Aktivitätsgrad des Patienten) zurück. Dabei erfolgt die Einflußnahme antizipierend bzw. vorsteuernd im Sinne einer sofortigen Korrektur der störenden Einwirkung, ohne erst eine Veränderung der Regelgröße abzuwarten. Hingegen arbeitet die Regelung prinzipiell in einem geschlossenen Kreis, in welchem eine Rückwirkung der anzulegenden Größe auf die Meßgröße stattfindet.
- Die Vorsteuereinrichtung 14 und der Regler 12 sind hardwaremäßig durch eine anwendungsspezifische integrierte Halbleiterschaltung oder ein geeignetes Prozessorsystem realisiert, insbesondere durch einen Mikrocontroller in Verbindung mit einem digitalen Signalprozessor. Darauf ist ein Zustandsregler hoher Regelgüte implementiert, bei welchem im Gegensatz zur herkömmlichen Ausgangsgrößenregelung die Zustandsgrößen der Regelstrecke rückgekoppelt werden. Zur Abschätzung von nicht unmittelbar meßbaren Zustandsgrößen weist der Regelalgorithmus eine als Beobachter mit den Insulinmeßwerten und den ausgegebenen Dosiswerten beaufschlagbare Programmroutine auf. Zusätzlich kommt ein Proportional-Integral-Glied zur Behandlung von Störeffekten wie exogene Glukoseanflutung zum Einsatz. Zur Synthese eines solchen Regelalgorithmus wird der Blutglukosestoffwechsel als mathematisches Modell durch ein lineares Differentialgleichungssystem erster Ordnung beschrieben, wobei Transport- bzw. Totzeiteffekte durch Proportional-Verzögerungs-(PT_v)-Glieder berücksichtigt werden. Grundsätzlich wäre es allerdings auch möglich, anstelle des vorstehend beschriebenen Zustandsreglers einen einfachen PID-Regler einzusetzen.
- Zur Einspeisung von Ist- bzw. Meßwerten der Regelgröße ist der Regler 44 an seinem Eingang 58 mit der Meßeinrichtung 16 verbunden. Der Blutglukosespiegel wird wegen der Schwierigkeiten eines dauerhaften intravenösen

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 10 -

- Zugangs nicht unmittelbar erfaßt, sondern es wird der damit korrelierte Gewebeglukosespiegel im Unterhautfettgewebe des Patienten 10 gemessen. Zu diesem Zweck weist die Meßeinrichtung 16 einen Glukosesensor 60 auf, welcher in bekannter Weise nach der Mikrodialysetechnik arbeitet. Dabei
- 5 wird eine im Gewebe implantierte Mikrodialysesonde mit einer Perfusionsflüssigkeit beaufschlagt und der Glukosegehalt durch einen nachgeordneten elektrochemisch-enzymatisch arbeitenden Elektrodensensor sequentiell erfaßt. Die Meßwerte können dabei quasikontinuierlich oder aber intervallweise abgeleitet werden.
- 10 Die als Stellglied vorgesehene Dosiereinheit 46 ist durch eine Insulinpumpe gebildet, welche eine selbsttätige subcutane Insulinapplikation über eine Infusionskanüle 62 beispielsweise in der Bauchregion ermöglicht. Sowohl die Mikrodialysesonde als auch die Infusionskanüle können durch den Patienten
- 15 ohne ärztliche Aufsicht selbst implantiert werden. Die aufgrund der Blut/Subcutanübergänge bei der Regelung auftretenden Totzeiteffekte lassen sich mit der vorgeschlagenen Regelstrategie problemlos bewältigen. Die gesamte Regel- und Steueranordnung läßt sich in einem am Körper des Patienten tragbaren Kleingerät unterbringen, welches damit die Funktion der
- 20 Bauchspeicheldrüse zur normoglykämischen Stoffwechseleinstellung übernimmt.
-

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 11 -

Patentansprüche

1. Anordnung zur Dosierung eines zur Regulierung der Blutglukose eines Patienten (10) geeigneten Hormons mit
- 5
- a) einer Meßeinrichtung (16) zur Erfassung von mit der Blutglukose korrelierbaren Meßwerten;
- b) einer Regeleinrichtung (12), die einen Regler (44) zur Verarbeitung der Meßwerte nach einem Regelalgorithmus sowie eine
- 10 Hormondosiereinheit (46) zur Ausgabe einer Hormondosis umfaßt;
- c) einer auf die Regeleinrichtung (12) einwirkenden Vorsteuereinrichtung (14) zur Totzeitverminderung der Regelung.
- 15
2. Anordnung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) nach Maßgabe einer sensorisch erfaßten Einflußgröße vorsteuernd auf die Regeleinrichtung (12) einwirkt.
- 20
3. Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) eine Aktivitätsmeßeinheit (18) zur sensorischen Erfassung des körperlichen Aktivitätsgrades des Patienten (10) aufweist.
- 25
4. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen Lagesensor (20), insbesondere Quecksilberschalter oder Wasserwaagen zur Erfassung von Ruhezuständen des Patienten (10) aufweist.
- 30
-

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 12 -

5. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen Bewegungssensor (22), insbesondere Schrittzähler zur Erfassung von Bewegungszuständen des Patienten (10) aufweist.
- 5
6. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen Fühler (24) zur Erfassung von Körperparametern des Patienten (10) wie Herzfrequenz, Körpertemperatur oder Hautleitfähigkeit aufweist.
- 10
7. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) ein Basalsteuerglied (26) zur kontinuierlichen Vorgabe einer vorzugsweise patientenbezogenen Basaldosis des Hormons aufweist.
- 15
8. Anordnung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Basalsteuerglied (26) eine Korrekturstufe zur Anpassung der Basaldosis an eine tageszeitveränderliche Hormonsensitivität des Patienten (10) aufweist.
- 20
9. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) ein Bolussteuerglied (28) zur Vorgabe von Hormonboli in Abhängigkeit der Nahrungsaufnahme des Patienten (10) aufweist.
- 25
10. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen Zeitgeber zur zeitabhängigen Festlegung einer Hormonbasaldosis oder zur Bestimmung des Zeitpunkts der Verabreichung von Hormonboli aufweist.
- 30

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 13 -

11. Anordnung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Basalsteuerglied (26) und/oder Bolussteuerglied (28) der Aktivitätsmeßeinheit (18) nachgeschaltet sind.
- 5 12. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) eine Eingabeeinheit (34) zur Dateneingabe insbesondere der Tageszeiten und Brotleinheiten einer Nahrungsaufnahme des Patienten (10) aufweist.
- 10 13. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) einen mit dem Regler (44) verbundenen Sollwertausgang (38) zur Vorgabe einer Führungsgröße aufweist.
- 15 14. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) und der Regler (44) ausgangsseitig über ein Summierglied (54) mit der Hormondosiereinheit (46) verbunden sind.
- 20 15. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) Mittel (40,50) zur Auswahl des Regelalgorithmus oder zur Vorgabe von Parametern des Reglers (44) aufweist.
- 25 16. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) eine Überwachungsstufe zur Kontrolle und Begrenzung der Hormondosis gegebenenfalls nach Erfassung von kritischen Patientenzuständen wie abnorme Körpertemperatur aufweist.

30

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

- 14 -

17. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Meßeinrichtung (16) einen vorzugsweise nach der Mikrodialysetechnik arbeitenden Glukosesensor (60) zur Erfassung von Gewebeglukosewerten als Meßwerte aufweist.
- 5
18. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Stellbereich des Reglers (44) auf positive Werte beschränkt ist, wobei das Hormon durch Insulin gebildet ist.
- 10
19. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorsteuereinrichtung (14) unter Einhaltung einer Stellreserve auf die Regeleinrichtung (12) einwirkt.
20. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Regler (44) als Zustandsregler ausgebildet ist, wobei der Regelalgorithmus eine als Beobachter mit den Meß- und Hormondosiswerten beaufschlagbare Programmroutine zur Abschätzung nicht meßbarer Zustandsgrößen aufweist.
- 15
- 20
21. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Regler (44) ein Proportional-Integral-Glied zur Störgrößenbehandlung aufweist.
22. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hormondosiereinheit (46) als Stellglied der Regeleinrichtung (12) durch eine zur vorzugsweise subcutanen Hormoninfusion ausgebildete Dosierpumpe (46) gebildet ist.
- 25
23. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hormondosiereinheit (46) ein Auslöseglied zur manuellen Bestätigung einer vorgesehenen Hormongabe aufweist.
- 30

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

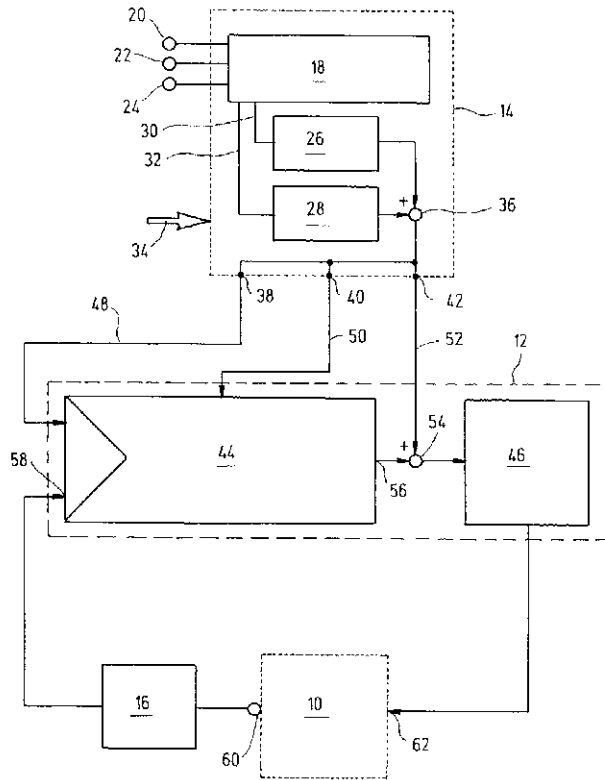
- 15 -

24. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Hormondosiereinheit (46) zum Anzeigen und/oder Bereitstellen einer durch den Patienten zu applizierenden Hormondosis ausgebildet ist.
5
25. Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Meßeinrichtung (16), die Regeleinrichtung (12) und die Vorsteuereinrichtung (14) durch ein am Körper des Patienten (10) tragbares Kleingerät gebildet sind.
10
26. Verfahren zur Dosierung eines zur Regulierung der Blutglukose eines Patienten (10) geeigneten Hormons bei welchem
15
- a) mit der Blutglukose korrelierbare Meßwerte erfaßt werden;
- b) die Meßwerte einer Regeleinrichtung (12) zugeführt werden, wobei ein Regler (44) die Meßwerte nach einem Regelalgorithmus verarbeitet und eine Hormondosiereinheit (46) eine Hormondosis ausgibt;
20
- c) die Regeleinrichtung (12) mittels einer Vorsteuereinrichtung (14) zur Totzeitverminderung vorgesteuert wird.
-

WO 01/58511

PCT/EP01/00625

1 / 1



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/EP 01/00625
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61M/172 A61B5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61M A61B		
Documentation searched other than mentioned documents (state to the extent that such documents are excluded in the fields searched)		
Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 280 494 A (COSERQUE JR ROBERT J ET AL) 28 July 1981 (1981-07-28) column 3, line 54 - column 5, line 59; figure 4	1, 2, 7, 15, 17, 18, 21, 25, 26
X	DE 197 56 872 A (SIEMENS AG) 1 July 1999 (1999-07-01) column 5, line 38 - line 61 column 6, line 40 - line 57	1, 2, 17, 25, 26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family numbers are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *C* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation of other special nature (as specified) *O* document referred to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to emphasize the progress or novelty underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be implemented or carried out without the document or to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of making of the international search report
11 May 2001		21/05/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentweg 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 345-2040, Tx. 31 651 600 nl Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Martelli, L

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 01/00625

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4280494 A	28-07-1981	US 4533346 A	06-08-1985
DE 19756872 A	01-07-1999	WO 9932176 A EP 1039941 A	01-07-1999 04-10-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family members) July 1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int.: Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/00625

A. KLASIFIZIERUNG DES ANWENDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61M5/172 A61B5/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestpräzision (Klassifikationsystem und Klassifikationszeichen) IPK 7 A61M A61B		
Die Gebiete aber nicht zum Mindestmaß präzis gebende Veröffentlichungen, soweit diese unter die internationalen Gebiete fallen		
Wädhon der internationalen Recherche konsultiert elektronische Datenbanken (z.B. Datenbanken) und evtl. verwendete Suchstrategie: EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Anspruch genommenen Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	US 4 280 494 A (COSGROVE JR ROBERT J ET AL) 28. Juli 1981 (1981-07-28) Spalte 3, Zeile 54 - Spalte 5, Zeile 59; Abbildung 4	1,2,7, 15,17, 18,21, 25,26
X	DE 197 56 872 A (SIEMENS AG) 1. Juli 1999 (1999-07-01) Spalte 5, Zeile 38 - Zeile 61 Spalte 6, Zeile 40 - Zeile 57	1,2,17, 25,26
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind die Fortsetzung von Text (Zu entnehmen)		<input checked="" type="checkbox"/> Seite Anhang Patentansprüche
* Recherchierte Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik offenbart, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* eigene Zeitschrift, das jedoch erst am oder auch dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *I* Veröffentlichung, die gegenüber ist, einen Privatananspruch zweifelsfrei zu scheitern zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum eines anderen im Recherchierten Gebiet veröffentlichte Arbeit beige werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (frei ausfüllen) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Rede, eine Ausstellung oder andere Weise bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beschriebenen Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht identisch, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die besondere Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung, zwar als neu oder auf erfindungsfähiger Grundlage hergeleitet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die besondere Erfindung kann nicht als auf erfindungsfähiger Grundlage hergeleitet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nachvollziehbar ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied des Besonderen Patentsystems ist
Datum des Abschusses der internationalen Recherche: 11. Mai 2001		Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts: 21/05/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenzentrale: European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentstr. 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3000 Tlx. 31 861 400 01 Fax. (+31-70) 340-3016		Verantwortlicher Beauftragter: Martelli, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angabe zu Veröffentlichungen, die zu dem Patentantrag gehören

Int. Anmeldezeichen
PCT/EP 01/00625

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgliedern der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4280494 A	28-07-1981	US 4533346 A	06-08-1985
DE 19756872 A	01-07-1999	WO 9932176 A	01-07-1999
		EP 1039941 A	04-10-2000

フロントページの続き

- (72)発明者 ヴィットマン、ウーヴェ
ドイツ連邦共和国、6 8 6 2 3 ランペルトハイム、アルフレート - デルプ - シュトラーセ 3 5
ベー
- (72)発明者 リンネ、ヘルムート
ドイツ連邦共和国、6 8 1 9 9 マンハイム、ラインゴルトシュトラーセ 1 3 3
- (72)発明者 ゲスラー、ラルフ
ドイツ連邦共和国、8 8 2 5 5 バイエンフルト、ビルケンシュトラーセ 9
- (72)発明者 プフライダラー、ハンス - ヨルグ
ドイツ連邦共和国、8 9 0 7 5 ウルム、ランゲ レンペン 5
- Fターム(参考) 4C077 AA08 DD01 DD16 EE02 FF05 HH03 HH09 HH12 HH15 HH20
HH21 JJ03 JJ04 JJ08 JJ16 JJ20 KK25 KK27 PP24 PP29

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2004502474A5	公开(公告)日	2005-01-20
申请号	JP2001557619	申请日	2001-01-20
申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼 - 罗氏Akuchen GESELLSCHAFT		
[标]发明人	ヴィットマンウーヴェ リンネヘルムート ゲスラーラルフ プフライダラーハンスヨルグ		
发明人	ヴィットマン、ウーヴェ リンネ、ヘルムート ゲスラー、ラルフ プフライダラー、ハンス-ヨルグ		
IPC分类号	A61M1/36 A61B5/00 A61K9/22 A61M5/142 A61M5/172		
CPC分类号	A61M5/1723 A61B5/14532 A61M5/14244 A61M2230/201 A61M2230/62		
FI分类号	A61M1/36.565		
F-TERM分类号	4C077/AA08 4C077/DD01 4C077/DD16 4C077/EE02 4C077/FF05 4C077/HH03 4C077/HH09 4C077/HH12 4C077/HH15 4C077/HH20 4C077/HH21 4C077/JJ03 4C077/JJ04 4C077/JJ08 4C077/JJ16 4C077/JJ20 4C077/KK25 4C077/KK27 4C077/PP24 4C077/PP29		
代理人(译)	秋山文雄 田中 弘		
优先权	10006044 2000-02-10 DE		
其他公开文献	JP4226823B2 JP2004502474A		

摘要(译)

本发明涉及用于施用适于调节患者(10)，特别是胰岛素的血糖的激素的装置和方法。为了改善激素的剂量给药，本发明包括a)用于检测与血糖相关的测量的测量装置(16)，b)用于根据控制算法处理所述测量的测量装置(16)控制器(44)和用于进行激素给药的激素给药单元(46)和控制单元(12)，以及所述预控制器(14)的特征的组合来减少的调节控制作用于c)中，控制装置(12)的死区时间。