



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104067108 B

(45)授权公告日 2016.10.12

(21)申请号 201280058242.5

(22)申请日 2012.10.31

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104067108 A

(43)申请公布日 2014.09.24

(30)优先权数据  
61/554,057 2011.11.01 US  
61/587,819 2012.01.18 US  
13/478,356 2012.05.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.05.27

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2012/062674 2012.10.31

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02013/066930 EN 2013.05.10

(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 杰斯帕·斯文宁·克里斯滕森  
特里·T·丹格  
凯瑟琳·克纳雷伯格  
阿努布胡蒂·班沙尔

(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.  
G01N 21/77(2006.01)  
G01N 33/52(2006.01)  
G01N 33/487(2006.01)  
G01N 33/49(2006.01)  
A61B 5/145(2006.01)  
G01N 27/28(2006.01)

(56)对比文件  
US 2008/0218759 A1,2008.09.11,  
EP 1967847 A1,2008.09.10,  
CN 1890552 A,2007.01.03,  
WO 2004/059281 A2,2004.07.15,  
WO 2004/034032 A2,2004.04.22,  
US 2003/0171666 A1,2003.09.11,  
EP 0625704 A2,1994.11.23,  
US 4978503 A,1990.12.18,  
US 6391643 B1,2002.05.21,

审查员 张明波

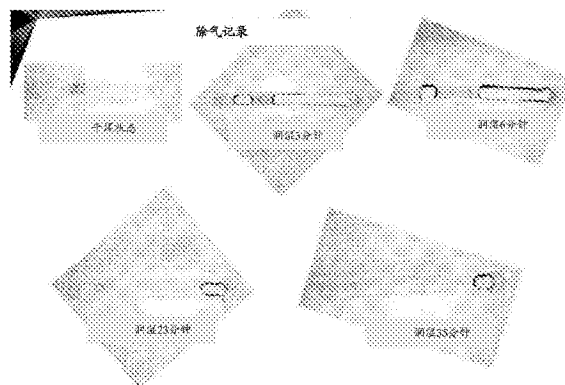
权利要求书4页 说明书14页 附图13页

(54)发明名称

用于调节干燥传感器的启动时间以及干燥传感器除气的方法和材料

(57)摘要

本发明涉及被配置成包含设置在传感器的特定区域中的组合物的传感器以提供具有改善的功能性质的传感器,所述改善的功能性质例如更快的启动时间。这些组合物包括,例如,吸湿性组合物、产气组合物和气体溶剂化组合物。虽然本发明的典型实施方式属于葡萄糖传感器,但本文公开的系统、方法和材料可适用于本领域已知的多种不同的传感器。



1. 一种传感器系统,所述传感器系统包含:

传感器,所述传感器具有外表面和内部基质,所述内部基质包含至少一种适于检测水性环境中的分析物的检测用复合物;和

吸湿性组合物;

其中,

所述传感器基本不含水;并且

所述吸湿性组合物与所述传感器的一个或一个以上区域偶联,从而当将所述传感器设置在水性环境中时提高所述检测用复合物的水合速率;

所述传感器的内部基质包含空气;并且

所述传感器包含:

产气组合物,所述产气组合物与所述传感器的一个或一个以上区域偶联并且当将所述传感器设置在所述水性环境中时,所述产气组合物适于生成二氧化碳并迫使空气排出所述传感器;以及

除去二氧化碳的组合物,所述除去二氧化碳的组合物与所述传感器的一个或一个以上区域偶联并且适于将二氧化碳转化成可溶的碳酸氢盐和质子,所述碳酸氢盐和质子能够从所述传感器中扩散出去并进入所述水性环境。

2. 如权利要求1所述的传感器系统,其中:

90%的空气在不到4小时的时间内被排出所述传感器。

3. 如权利要求1所述的传感器系统,其中:

90%的空气在不到3小时的时间内被排出所述传感器。

4. 如权利要求1所述的传感器系统,其中:

90%的空气在不到2小时的时间内被排出所述传感器。

5. 如权利要求1所述的传感器系统,其中:

90%的空气在不到1小时的时间内被排出所述传感器。

6. 如权利要求1所述的传感器系统,其中:

从传感器接触所述水性环境至生成可观测的分析物信号的时间少于4小时。

7. 如权利要求1所述的传感器系统,其中:

从传感器接触所述水性环境至生成可观测的分析物信号的时间少于3小时。

8. 如权利要求1所述的传感器系统,其中:

从传感器接触所述水性环境至生成可观测的分析物信号的时间少于2小时。

9. 如权利要求1所述的传感器系统,其中:

从传感器接触所述水性环境至生成可观测的分析物信号的时间少于1小时。

10. 如权利要求1所述的传感器系统,其中,所述传感器包含:

(a) 对流组合物,所述对流组合物与所述传感器的一个或一个以上区域偶联并且当将所述传感器设置在所述水性环境中时,所述对流组合物适于在所述传感器内部产生对流;

(b) 酸性组合物,所述酸性组合物与所述传感器的一个或一个以上区域偶联并且当将所述传感器设置在所述水性环境中时,所述酸性组合物适于调节所述传感器内部的pH;以及

(c) 适于植入体内的生物相容性区域;并且

其中,所述检测用复合物适于检测葡萄糖。

11. 如权利要求1所述的传感器系统,其中,所述传感器包含:

设置在所述内部基质中的封装而成的纵向空腔;其中

所述吸湿性组合物设置在所述纵向空腔内部,并且,所述传感器是圆柱形结构,所述圆柱形结构适于植入体内并且所述圆柱形结构的直径小于1mm。

12. 如权利要求1所述的传感器系统,其中,所述传感器包含:

设置在所述内部基质中的封装而成的纵向空腔;其中

所述吸湿性组合物设置在所述纵向空腔内部,并且,所述传感器是圆柱形结构,所述圆柱形结构适于植入体内并且所述圆柱形结构的直径小于0.5mm。

13. 如权利要求1所述的传感器系统,所述传感器包含:

设置在所述内部基质中的封装而成的纵向空腔;其中

所述吸湿性组合物设置在所述纵向空腔内部,并且,所述传感器是圆柱形结构,所述圆柱形结构适于植入体内并且所述圆柱形结构的直径小于0.25mm。

14. 如权利要求1所述的传感器系统,其中,所述传感器包含:

含有电极的导电层;

设置在所述导电层上的分析物检测层;以及

设置在所述分析物检测层上的分析物调节层,其中,所述吸湿性组合物设置在所述分析物检测层和/或所述分析物调节层中。

15. 一种用于调节从传感器放置在水性环境中至生成可与所检测的分析物浓度相关联的传感器信号的时间的方法,所述方法包括:

(a)选择传感器,所述传感器具有:

外表面和内部基质,所述内部基质包含至少一种适于检测水性环境中的分析物的检测用复合物;和

吸湿性组合物,所述吸湿性组合物与所述传感器的一个或一个以上区域偶联,从而当将所述传感器设置在水性环境中时,所述吸湿性组合物调节所述检测用复合物的水合速率;

(b)将所述传感器放入水性环境;

(c)使所述吸湿性组合物调节所述检测用复合物的水合作用;

从而调节从传感器放置在水性环境中至生成可与所述分析物的浓度相关联的传感器信号的时间;并且

其中,所述传感器包含产气组合物,所述产气组合物与所述传感器的一个或一个以上区域偶联,当将所述传感器设置在所述水性环境中时,所述产气组合物适于生成二氧化碳,由此迫使空气从所述传感器的内部基质中排出。

16. 如权利要求15所述的方法,所述方法还包括通过以下步骤除去当将所述传感器设置在所述水性环境中时生成的二氧化碳,其中,所述传感器包含碳酸酐酶,

让所述碳酸酐酶将二氧化碳转化成可溶的碳酸氢盐;以及

使所述碳酸氢盐从所述传感器中扩散出去并进入所述水性环境。

17. 如权利要求15所述的方法,其中,所述方法包括在所述传感器的内部基质中产生对流,并且,所述传感器包括对流组合物,从而在传感器内部产生对流。

18. 如权利要求15所述的方法,其中,所述传感器由圆柱形聚合材料形成,所述圆柱形聚合材料的直径小于1mm;

所述内部基质包含封装而成的纵向空腔,所述纵向空腔含有所述检测用复合物和所述吸湿性组合物;并且

所述检测用复合物包含与荧光团偶联的碳水化合物结合凝集素。

19. 如权利要求15所述的方法,其中,所述传感器由圆柱形聚合材料形成,所述圆柱形聚合材料的直径小于0.5mm;

所述内部基质包含封装而成的纵向空腔,所述纵向空腔含有所述检测用复合物和所述吸湿性组合物;并且

所述检测用复合物包含与荧光团偶联的碳水化合物结合凝集素。

20. 如权利要求15所述的方法,其中,所述传感器由圆柱形聚合材料形成,所述圆柱形聚合材料的直径小于0.25mm;

所述内部基质包含封装而成的纵向空腔,所述纵向空腔含有所述检测用复合物和所述吸湿性组合物;并且

所述检测用复合物包含与荧光团偶联的碳水化合物结合凝集素。

21. 如权利要求15所述的方法,其中:

(a)所述传感器包含:

基层层;

设置在所述基层层上的导电层,其中,所述导电层包含电极;

设置在所述导电层上的葡萄糖氧化酶组合物;以及

设置在所述葡萄糖氧化酶组合物上的葡萄糖限制隔膜;以及

(b)所述传感器设置在导管内腔中。

22. 如权利要求21所述的方法,其中:

(a)所述吸湿性组合物设置于在所述电极上设置的涂层内部;和/或

(b)所述吸湿性组合物覆盖所述内腔的表面。

23. 如权利要求15所述的方法,其中,在36°C至38°C的温度下实施所述方法。

24. 如权利要求15所述的方法,其中,所述水性环境包括体内组织。

25. 一种用于观测分析物的浓度的试剂盒,所述试剂盒包含权利要求1所述的传感器系统。

26. 如权利要求25所述的试剂盒,其中:

(a)所述检测用复合物包含以下成分中的至少一种:

(i)与荧光团偶联的碳水化合物结合凝集素;或

(ii)涂覆有葡萄糖氧化酶组合物的电极;

(b)所述吸湿性组合物包含以下成分中的至少一种:

(i)单糖、二糖、三糖或寡糖;

(ii)多元醇;或

(iii)盐。

27. 如权利要求26所述的试剂盒,其中,所述传感器包含产气组合物和除去二氧化碳的组合物,其中:

所述产气组合物包括选自 $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 的化合物;并且  
所述除去二氧化碳的组合物包括碳酸酐酶。

## 用于调节干燥传感器的启动时间以及干燥传感器除气的方法和材料

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2011年11月1日提交的美国临时专利申请第61/554,057号和2012年1月18日提交的美国临时专利申请第61/587,819号的权益,并且,本申请还要求2012年5月23日提交的美国申请第13/478,356号的权益,上述美国申请的全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及在水性环境中使用的传感器,例如用于监控糖尿病的葡萄糖传感器。

### 背景技术

[0004] 传感器用于监测不同水性环境中的多种不同的化合物,所述化合物包括体内分析物。定量测定体液中的分析物在诊断和维持多种病理学病症方面非常重要。在许多个体中通常检测的示例性分析物包括葡萄糖、乳酸盐、胆固醇和胆红素。体液中的葡萄糖浓度的测定对于糖尿病患者而言尤为重要,所述糖尿病患者必须频繁地检查其体液中的葡萄糖水平以调节其饮食中的葡萄糖摄入。这些测试的结果可以是确定需要给药何种(若有的话)胰岛素和/或其它药物的关键。

[0005] 分析物传感器一般包括将与分析物的相互作用转换成可检测的信号的分,所述信号可与分析物的浓度相关联。例如,一些葡萄糖传感器使用竞争性结合测试物,所述传感器的读数为可检测的光学信号。这些测试物可包括诸如与在存在葡萄糖的条件下生成不同光学信号的成分(例如,荧光团)偶联的结合葡萄糖的分子之类的组分。其它葡萄糖传感器使用监测体内葡萄糖的电流型装置。这种电流型葡萄糖传感器通常合并了涂覆有葡萄糖氧化酶的电极,所述葡萄糖氧化酶是一种催化葡萄糖和氧之间的反应以生成葡糖酸和过氧化氢( $H_2O_2$ )的酶。随后,该反应中生成的 $H_2O_2$ 改变电极电流以形成可检测的信号。

[0006] 例如,为了有利于传感器杀菌和/或传感器包装和/或传感器储存,许多设计成在水性环境中使用的传感器在制造之后以干燥形式放置。在这种情况下,有利于这种干燥传感器在水性环境中发生水合作用的方法和材料以及与这种环境中的传感器功能有关的其它特性是理想的。

### 发明内容

[0007] 本发明的实施方式提供一种传感器系统,所述传感器系统包括设置在传感器结构的特定区域中的组合物以提供具有改善的功能性质和/或材料性质的传感器,所述改善的功能性质和/或材料性质例如更快的启动时间。本发明的实施方式还提供制造和使用这种传感器系统的方法。虽然本发明的典型实施方式属于葡萄糖传感器,但是本文公开的系统、方法和材料可适用于本领域已知的各种不同的传感器。

[0008] 本文公开的本发明具有多种实施方式。本发明的典型实施方式为一种传感器系统,所述传感器系统包括具有外表面和内部基质的传感器,所述内部基质包括至少一种适

于检测水性环境中的分析物的检测用复合物(sensing complex)。所述传感器在使用之前基本不含水,并且所述传感器包括设置在传感器的一个或一个以上部分上的吸湿性组合物,从而发挥一些功能特性。具体而言,所述吸湿性组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联,从而在将传感器设置在水性环境中时,调节(例如提高)检测用复合物的水合速率。由此,本发明的实施方式表现出对使用这些系统的那些个体(例如,监测其生理葡萄糖浓度的糖尿病患者)而言高度理想的功能特性(例如,更快的启动时间)。例如,在本文公开的本发明的一些实施方式中,从传感器与水性环境接触(例如,植入体内)至生成可观测的分析物信号的时间少于4小时、3小时、2小时或1小时。

[0009] 例如,为了有利于传感器杀菌和储存(例如,将传感器储存在密封、干燥且无菌的包装环境中的情况下),许多水性分析物传感器以干燥形式放置。涉及制造、包装和储存这种传感器的工艺方法可导致传感器中存在空气,传感器中存在空气这一现象例如可增加在传感器能够生成可观测的分析物信号(例如,血糖浓度的一种指示)之前必须将传感器设置在水性环境中的时间。在这种情况下,本发明的一些实施方式包括设计为迫使空气排出传感器的组合物。在一种这样的传感器系统的示例性实施方式中,所述传感器包括产气组合物,所述产气组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联,并且适于在暴露于水之后(例如,当传感器设置在水性环境中时)产生气体(典型地,二氧化碳)并由此取代空气,从而迫使空气从传感器中排出。在本文公开的本发明的一些实施方式中,在传感器暴露于水性环境后,90%的空气在不到4小时、3小时、2小时或1小时的时间内被排出传感器。

[0010] 典型地,适于包括产气组合物的传感器系统实施方式还包含适于对由所述产气组合物生成的气体进行整合、除去、溶剂化等等的组合物。在示例性的实施方式中,所生成的气体为二氧化碳,并且所述传感器系统包括与所述传感器的一个或一个以上区域偶联的碳酸酐酶(CA)组合物。在这种实施方式中,碳酸酐酶将二氧化碳气体转化为可溶的碳酸氢盐和质子,所述可溶的碳酸氢盐和质子随后从传感器中扩散出去并进入水性环境中。如下文详细描述的那样,本发明的实施方式的传感器系统可包括许多其它组合物,例如,可调节传感器特性的那些组合物,所述传感器特性包括诸如水合作用、产气和/或除气之类的上文描述的特性。在本发明的一些实施方式中,所述传感器包括酸性组合物或碱性组合物,所述酸性组合物或碱性组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联,并且当传感器设置在水性环境中时,所述酸性组合物或碱性组合物适于调节传感器内部pH。在本发明的一些实施方式中,所述传感器包括对流组合物,所述对流组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联,并且当所述传感器设置在水性环境中时,所述对流组合物适于在传感器内部产生对流。

[0011] 本发明的实施方式中使用的组合物表现出出乎意料的灵活性和通用性,该特性使它们适用于各种不同的传感器结构。任选地,所述传感器包括由生物相容性聚合物形成的直径小于1mm,小于0.5mm或小于0.25mm的管状胶囊形式的圆柱形结构。在本发明的一些实施方式中,圆柱形传感器的内部基质包括一个或一个以上空腔,例如封装而成的纵向空腔。在本发明的一些实施方式中,检测用复合物,吸湿性组合物,产气组合物,适于对由所述产气组合物生成的气体进行整合、除去、溶剂化等等的组合物,对流组合物和/或pH调节组合物设置在上述空腔中的一个或一个以上中。

[0012] 在本发明的其它实施方式中,传感器结构包括平面层状元件,例如,所述传感器结构包括含有电极的导电层、设置在所述导电层上的分析物检测层(例如,含有葡萄糖氧化酶

的分析物检测层)以及设置在所述分析物检测层上的分析物调节层。在本发明的一些实施方式中,吸湿性组合物设置在平面层内部(例如,包裹在聚合物层的内部),例如,所述吸湿性组合物设置在分析物检测层或者分析物调节层中。在本发明的一些实施方式中,传感器电极设置在壳体内部(例如,导管内腔),并且吸湿性组合物覆盖所述壳体的一个区域。在本发明的一种示例性实施方式中,吸湿性组合物被包裹在设置于导管内腔的内壁上的组合物中。

[0013] 在本发明的许多实施方式中,所述传感器包括适于植入体内的生物相容性区域。在一些实施方式中,外部传感器结构由一种或一种以上生物相容性聚合物(例如,允许葡萄糖扩散通过的那些聚合物)构成,并且所述外部传感器结构适于完全植入体内。在其它实施方式中,所述传感器包括刺入体内环境的极细探针,而传感器的其它部分留在外部环境中。在本发明的实施方式中,生物相容性区域可包含接触体内组织的聚合物。任选地,所述聚合物为亲水性聚合物(例如,吸收水的聚合物)。由此,本发明的系统中使用的传感器可用于检测不同水性环境中的各种不同的分析物。在本发明的一般实施方式中,检测用复合物适于检测葡萄糖。

[0014] 本发明的一种相关实施方式为用于调节从传感器放置于水性环境中至生成可与所检测的分析物的浓度相关联的传感器信号的时间的方法。所述方法包括选择具有外表面和内部基质以及吸湿性组合物的传感器,所述内部基质包括至少一种适于检测水性环境中的分析物的检测用复合物;所述吸湿性组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联以在传感器设置于水性环境中时调节检测用复合物的水合速率(例如,与缺乏吸湿性组合物的对照传感器相比,提高水合速率)。该方法还包括将传感器设置在水性环境中,在所述水性环境中,所述吸湿性组合物影响检测用复合物的水合作用。在这种方法中,传感器内部的吸湿性组合物的使用和放置位置可用于调节从(1)将传感器放置在水性环境中至(2)生成可与分析物的浓度相关联的传感器信号的时间。

[0015] 本发明的一些方法实施方式包括迫使空气从传感器的内部基质(例如,诸如包含检测用复合物的空腔之类的空腔)中排出,例如,通过使用形成为包括与所述传感器的一个或一个以上区域偶联的产气组合物的传感器迫使空气从传感器的内部基质中排出,其中,所述产气组合物适于在传感器设置在水性环境中时生成二氧化碳,由此迫使空气从传感器的内部基质中排出。典型地,这些方法包括除去在传感器设置在水性环境中时产生的二氧化碳原子,例如,通过使用形成为包含碳酸酐酶的传感器,让碳酸酐酶将二氧化碳转化为可溶的碳酸氢盐和质子,然后使这些分子从传感器中扩散出去并进入水性环境,从而除去在传感器设置在水性环境中时产生的二氧化碳原子。本发明的一些方法实施方式包括选择和使用包含提供其它功能性质的组合物的传感器。例如,在一些实施方式中,所述方法包括通过使用形成为含有对流组合物的传感器在传感器的内部基质中产生对流,其中,所述对流组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联,从而在传感器内部产生对流(例如,从而有利于混合其它传感器组分)。任选地,所述对流组合物包括吸湿性组合物。此外,在一些实施方式中,所述方法包括通过使用形成为包含调节水性环境中的pH的组合物(例如,缓冲化合物、酸性化合物和碱性化合物等)的传感器来调节传感器区域的pH。

[0016] 本发明的方法实施方式可用于具有多种配置和/或检测用复合物的传感器。在本发明的一些方法实施方式中,所述传感器包含直径小于1mm,小于0.5mm或小于0.25mm的圆



柱形聚合材料,所述内部基质包含封装而成的纵向空腔,并且所述检测用复合物包含与一种或一种以上荧光团偶联的碳水化合物结合凝集素(例如,与葡萄糖结合的甘露糖结合凝集素)。在本发明的其它方法实施方式中,所述传感器包含涂覆有葡萄糖氧化酶的电极和设置在所述葡萄糖氧化酶上的葡萄糖限制隔膜,其中,所述葡萄糖限制隔膜调节穿过该隔膜的葡萄糖的扩散。此外,本发明的方法可在所选的适合特定环境的条件下在多种环境中实施。例如,在本发明的一些实施方式中,所述水性环境包括体内组织,并且所述方法在36°C至38°C的温度(例如,人体温度)下实施。

[0017] 本发明的实施方式还提供用于观测分析物浓度的物品和试剂盒。在一种示例性的实施方式中,所述试剂盒包括含有外表面和内部基质以及一种或一种以上吸湿性组合物的传感器,所述内部基质包含至少一种适于检测水性环境中的分析物的检测用复合物。在本发明的示例性实施方式中,所述吸湿性组合物可包括糖类化合物(例如,单糖,寡糖等)和/或诸如聚乙烯醇或聚乙二醇之类的多元醇和/或盐(例如,一种或一种以上药物组合物中常用的盐)。任选地,所述传感器包括与一种或一种以上除气组合物结合的一种或一种以上产气(例如,二氧化碳)组合物。在本发明的示例性实施方式中,所述产气组合物包括选自 $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 的化合物,除去二氧化碳气体的组合物包括选自碳酸酐酶和碳酸酐酶类似物的组合物。在一些实施方式中,所述检测用复合物包括与荧光团偶联的碳水化合物结合凝集素。可选地,所述检测用复合物包括涂覆有葡萄糖氧化酶组合物的电极。在一些实施方式中,将所述传感器放置于 $\text{CO}_2$ 无法渗透的、密封、无菌、干燥包装内的试剂盒中。

[0018] 通过下面的详细描述,本发明的其它目的、特征和优势对本领域技术人员而言会变得明显。然而,应当理解的是,说明本发明的一些实施方式的详细描述和具体实施例以举例说明的方式提供,不对本发明产生任何限制。在不背离本发明的实质的条件下,可在本发明范围内做出许多改变和修改,并且本发明包括所有这些变化。

## 附图说明

[0019] 图1A显示包括植入皮下的管状胶囊的传感器设计并提供响应分析物(葡萄糖)的光学传感器。图1B显示该胶囊的视图。图1C显示该胶囊的相对尺寸。图1D显示可选的传感器设计图,该传感器设计包括由多个平面层状元件形成的电流型分析物传感器。

[0020] 图2A提供随时间拍摄的在室温下浸入Tris缓冲液(50mM)中的两个冻干的管状胶囊传感器的一系列照片。如这些照片所示,吸湿性组合物、产生 $\text{CO}_2$ 气体的组合物和使 $\text{CO}_2$ 气体溶剂化的组合物可用于调节水合作用并且消除浸入水性环境中的传感器中的空气。这些照片中的两个传感器为:上方传感器:该传感器命名为“S279”,由具有纵向空腔的圆柱形聚合材料形成,在所述纵向空腔中设置有除了检测用复合物之外的组合物。具体而言,上方传感器包括含有检测葡萄糖的复合物和0.2M  $\text{NaHCO}_3$ 的空腔。下方传感器为S297传感器,其含有检测葡萄糖的复合物以及CA, 0.2M  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 0.5M蔗糖和0.5M半乳糖。图2B提供随时间拍摄的浸入水性环境中的冻干的管状胶囊传感器的一系列照片,所述传感器具有所选的吸湿性组合物、生成 $\text{CO}_2$ 的组合物和使 $\text{CO}_2$ 溶剂化的组合物的组合(参见,例如,下表1)。

[0021] 图3A提供说明在体外装置中,缺乏吸湿性化合物的冻干的管状胶囊传感器的启动数据图。上方曲线显示来自三个润湿的传感器和三个干燥传感器的响应。如图所示,干燥传

传感器的传感器启动时间比已充满的润湿的传感器的启动时间长得多。本发明发现干燥传感器的启动时间为约36小时。图3B提供显示在体外装置中,包括吸湿性化合物的冻干的管状胶囊传感器的启动数据图。曲线显示来自三个干燥传感器的响应。如图所示,仅仅通过向传感器的组合物中添加两种二糖就使干燥传感器的传感器启动时间缩短至约4小时。图3C至图3E提供显示不同组合物的特定组合可如何用于调节传感器启动时间的数据图。

[0022] 图4提供数据表格,该数据表格向本领域技术人员说明本文公开的组合物(以及诸如压力之类的条件)的各种不同组合可如何用于控制充满管状胶囊传感器中的空腔/空隙(例如,含有检测用复合物的空腔/空隙)所需的时间。在较短时间段内充满该空间的组合物的组合(因此所述组合可用于需要较快启动传感器的情况)被圈出。

[0023] 图5提供具有各种不同配置的电流型传感器系统的图。如图所示,在本发明的一些实施方式中,所述传感器设置在管状壳体内部(例如,导管内腔)。在本发明的一些实施方式中,所述吸湿性组合物覆盖该壳体的一个区域。通过这些孔观察到的矩形为工作电极、参比电极和对电极。在本发明的一些实施方式中,所述吸湿性组合物设置在涂覆于电极上的材料层中。

### 具体实施方式

[0024] 除非另有说明,本文使用的所有技术术语、符号和其它科学术语或专用名词具有本发明所属领域的技术人员一般理解的含义。在一些情况下,为了清楚起见和/或易于引用,在本文中定义具有通常所理解的含义的术语,本文中的这些定义所包含的内容不应当被解释为表示与本领域通常所理解的含义的实质上的不同。本文描述或引用的许多技术和方法为本领域技术人员熟知的且一般由本领域技术人员通过使用常规方法而应用。除非另有说明,如果适当的话,涉及商售试剂盒和试剂的使用方法一般根据生产商定义的规程和/或参数实施。下面对多个术语进行定义。

[0025] 本文使用的术语“分析物”为广义术语,以其一般含义使用,包括,但不限于,指代可被分析的诸如生物流体(例如,血液、间质液、脑脊液、淋巴液或尿液)之类的流体中的物质或化学组分。分析物可包括天然生成的物质、人工物质、代谢物和/或反应产物。在一般的实施方式中,分析物为葡萄糖。然而,本发明的实施方式可用于被设计为检测各种不同的其他分析物的传感器。示例性的分析物包括,但不限于:乳酸盐以及体内(例如,血液或间质液中)天然存在的盐、糖、蛋白质、脂肪、维生素和激素。分析物可天然存在于生物流体中或为内源性的;例如,代谢产物,激素,抗原,抗体等。可选地,分析物可被引入体内或者可为外源性的,例如,用于成像的造影剂,放射性同位素,化学药剂,基于碳氟化物的人工血液,或者药物或药物组合物(包括但不限于胰岛素)。药物和药物组合物的代谢产物也被认为是分析物。

[0026] 术语“传感器”,例如,“分析物传感器”中的“传感器”,以其一般含义使用,包括,但不限于,用于检测诸如分析物之类的化合物的工具。“传感器系统”包括,例如,设计为有利于传感器使用和功能的元件、结构和构造(例如,元件的特定三维结构)。传感器系统可包括,例如,诸如那些具有所选择的材料性质的组合物之类的组合物,以及诸如用于信号检测的元件和设备之类的电子组件(例如,光学探测仪、电流探测仪、监控器、处理器等)。本文使用的术语“检测用复合物”是指与特定分析物(例如,葡萄糖等)相互作用并生成指示特定分

析物的信号的传感器成分。在本文中,根据本领域可接受的已发现、开发和/或形成的一些基质的含义使用术语“基质”。

[0027] 如下文详细描述的那样,本发明的典型实施方式涉及测量水性目标分析物的浓度或测量指示分析物的体内浓度或者指示分析物存在于体内的物质的浓度的传感器的使用。在一些实施方式中,所述传感器为皮下装置、肌肉内装置、腹膜内装置、血管内装置或经皮装置(例如,以胶囊和/或纤维的形式)。典型地,所述传感器可用于连续监测分析物。在一些实施方式中,该装置可分析多个不连续的血液样本。本文公开的传感器实施方式可使用包括有创性检测技术、微创性检测技术和无创性检测技术在内的任何已知方法以提供指示目标分析物浓度的输出信号。

[0028] 本文公开的本发明的实施方式提供设计成包括设置在传感器的特定区域中的多种组合物的传感器,从而提供具有改善的功能性质和/或材料性质的传感器。本文公开的内容还提供用于制造和使用这种传感器的方法。本文描述的本发明的实施方式可适用于多种不同的已知传感器并通过多种不同的已知传感器实施。所述传感器包括,例如,那些具有检测用复合物的传感器,所述检测用复合物生成可与诸如葡萄糖之类的分析物的浓度相关联的光学信号。例如,美国专利申请公开第20080188723号,第20090221891号,第20090187084号和第20090131773号中公开了多种这样的传感器,上述专利申请中的每一个的内容通过引用并入本文。本文公开的本发明的实施方式还可适用于电流型传感器结构并通过电流型传感器结构实施,所述电流型传感器结构例如美国专利申请公开第20070227907号,第20100025238号,第20110319734号和第20110152654号中公开的那些电流型传感器结构,上述专利申请中的每一个的内容通过引用并入本文。

[0029] 例如,为了有利于传感器杀菌和储存(例如,将传感器储存于密封、干燥且无菌的包装环境中),多种水性分析物传感器以干燥形式放置。除了干燥之外,涉及制造、包装和储存这些传感器的工艺方法可导致传感器中存在空气,传感器中存在空气这一现象例如可增加在该传感器能够产生可观测的分析物信号(例如,血糖浓度的一种指示)之前必须将该传感器设置在水性环境中的时间。如果将传感器简单地浸入渗透压与传感器内部缓冲液的渗透压相同的缓冲液中,那么一些传感器设计的内部的空气需要数天才能除去。

[0030] 一些条件可应用于这种传感器以有利于通过提高水合速率和/或提高气体溶解度和/或促进所包裹的气体(例如,空气)的溶解来除去空气。所述条件包括降低温度(通常已知降低温度可提高气体溶解度),以及增加压力(根据亨利定律所描述的,增加压力提高气体溶解度)。然而,这些条件的运用并不总与一些情况下的传感器应用相适应,所述情况例如一些体内应用。例如对于体内传感器(例如,葡萄糖传感器)而言,理想的启动时间需要在一小时或更短时间内除去空气而不在启动过程中冷却传感器或向传感器增压。此外,在一些情况下,例如,与半充满的润湿的传感器相比,使用干燥传感器是理想的。遗憾的是,干燥状态甚至需要更多的将传感器放置于其中的溶液。非常理想的是,既能够润湿传感器,并且在润湿传感器的同时,还能够除去传感器内部的空气。在许多理想情况下,这些过程应该能够在患者体内,即,在相对高的温度下发生。

[0031] 本文公开的发明被设计成满足上述要求,并且本发明的公开内容提供多种用于满足上述要求的实施方式。本发明的典型实施方式是一种传感器系统,所述传感器系统包括具有外表面和内部基质的传感器,所述内部基质包含至少一种适于检测水性环境中的分析

物的检测用复合物。该系统中的传感器在使用之前基本不含水,并且所述传感器包括设置在传感器的一个或一个以上部分上的组合物,以产生一些理想的功能特性。

[0032] 在本发明的一些实施方式中,在将传感器设置在水性环境中时,可将一种或一种以上吸湿性组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联以调节(例如,提高)检测用复合物的水合速率。这种情况下使用的术语“偶联”是指将组合物临时地或永久地定位在所界定的区域(例如,含有检测用复合物的区域)。可以多种方式将组合物偶联于所界定的区域。可将组合物偶联于一个区域的示例性的,但非限制性的方式包括,例如,将组合物设置在封闭的空隙或空腔中(参见,例如实施例)和/或以其它方式将组合物设置在材料中(例如,聚合物基质中)和/或用组合物涂覆材料表面等等。

[0033] 本文使用的“吸湿性组合物”包括可将水吸进某一区域的那些物质。如本文公开的,传感器的润湿可通过使用吸湿性组合物配置传感器得到明显改善。本领域已知许多不同的吸湿性组合物,这些吸湿性组合物可适用于本发明的实施方式。本文公开的传感器的实施方式使用各种不同的盐和糖以及诸如聚乙烯醇(PVA)之类的多元醇。在本发明的一些实施方式中,所述吸湿性组合物包括单糖(例如,葡萄糖)和二糖(例如,蔗糖、乳糖等)的组合。

[0034] 在本发明的实施方式中有用的吸湿性组合物可包括,但不限于,包括单糖、二糖和多糖在内的这些碳水化合物。这些碳水化合物包括单糖,二糖,三糖和其它碳水化合物,所述单糖例如葡萄糖、右旋糖(无水的和一水合物)、半乳糖、甘露醇、D-甘露糖、山梨醇、山梨糖等;所述二糖例如乳糖、麦芽糖、蔗糖、海藻糖等;所述三糖例如棉籽糖等;所述其它碳水化合物例如淀粉(羟乙基淀粉)、环糊精、麦芽糊精和透明质酸。吸湿性组合物还可包括盐,例如一种或一种以上药学上可接受的盐,例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, University of the Sciences in Philadelphia(出版),第21版(2005)中公开的那些盐。在本发明的一些实施方式中,吸湿性组合物包括选自氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、氯化锌、碳酸钾、磷酸钾、光卤石、柠檬酸铁铵、氢氧化钾和氢氧化钠的盐。

[0035] 如上所述,根据所期望的传感器结构和传感器功能,可用于本发明的吸湿性组合物可包括糖、盐、水溶性电解质、小分子有机化合物和渗透调节组合物的多种不同组合以提高一个区域内的渗透压并吸水。吸湿性组合物的其它实例包括聚乙二醇、微晶纤维素(AVICEL PH200, AVICEL PH101)、Ac-Di-Sol(交联羧甲基纤维素钠)和PVP-XL(交联的聚乙烯吡咯烷酮)、淀粉和改性淀粉、聚合物和树胶(例如阿拉伯胶和黄原胶)以及羟烷基纤维素(例如羟甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素)。本发明的一些吸湿性组合物包括水凝胶(吸收能力高的天然聚合物或合成聚合物),例如,由生物相容性聚合物(例如聚(乙二醇))的网络构建的那些水凝胶。

[0036] 如图2至图4所示,可使用诸如糖类(例如,单糖、二糖、三糖、寡糖等)和多元醇(例如,聚乙烯醇、甘露醇、山梨醇等)、各种不同分子量的聚乙二醇(PEG)分子以及盐(例如,NaCl、KCl等)之类的吸湿性组合物大大改善传感器的启动时间。图3A和图3B中的数据显示当将相同的传感器配置成包含吸湿性组合物蔗糖和海藻糖时,吸湿性组合物可将示例性的传感器的启动时间从36小时(即,缺乏这些组合物的对照传感器的启动时间)缩短至少于4小时。

[0037] 图3中的数据显示添加吸湿性组合物可用于调节(典型地,加快)传感器的启动时

间。这说明,例如,在特定的传感器区域设置这种组合物有助于加快启动时间,例如,通过形成传感器基质(所述传感器基质最终被干燥)以将吸湿性化合物包括在其中还设置有检测用复合物(例如,包含结合测试物的检测用复合物)的空隙/空腔中而在特定的传感器区域设置这种组合物。不同的组合物可用于不同的传感器从而以特定方式调节条件。例如,在本发明的一些实施方式中,润湿过程中所使用的组合物的渗透压可通过使用所选择的能够从其起始设置的位置迁移的吸湿性化合物调节,所述迁移例如通过在将传感器放置于水性环境之后从其起始设置的位置扩散出去(例如,通过选择可扩散通过聚合基质而不被捕获的低分子量糖类)进行。可选地,吸湿性化合物可被改良或选择以使其停留在传感器的特定区域持续较长的时间,例如,通过不可逆地将所述吸湿性化合物偶联至固定位置,或者通过使用难以扩散通过聚合基质的高分子量吸湿性化合物(例如,所选择的分子量的多元醇)和/或使用具有所选择的分子量的糖等,这样,在一个位置保持渗透压持续一段控制的时间(例如,以产生更快的启动时间)。可用于形成本发明的传感器的聚合物包括水凝胶、丙烯酸酯等(参见,例如,美国专利申请公开第20080188723号,第20090221891号,第20090187084号和第20090131773号,上述专利申请文件中的每一个的内容通过引用并入本文)。

[0038] 本发明的实施方式包括用于通过以下方式除去传感器内部的气体(即,空气, $O_2$ 和 $N_2$ 以及其它微量组分的组合)以及从润湿的聚合物结构内部除去其它气体(例如,由于其相对惰性的属性和/或溶解度特性而被引入到传感器和/或包装中的 $N_2$ ,He或Ne气)的材料和方法:所述方式为使用吸湿性组合物产生的渗透力,使用产生的气体以增加压力以及使用在环境压力和体温下将所产生的气体从气相中移至溶剂化的相的有效方法。本发明的实施方式显示出对于使用这种系统的那些患者(例如,主动监测生理葡萄糖浓度的糖尿病患者)来说高度理想的功能特性(例如,更快的启动时间)。例如,在本文公开的本发明的一些实施方式中,从传感器与水性环境接触(例如,植入体内)至生成可观测的分析物信号的时间少于4小时、3小时、2小时或1小时。

[0039] 在本文中,本发明的一些实施方式包括设计成迫使空气从传感器中排出的组合物。在一种这样的传感器系统的示例性实施方式中,所述传感器包括产气组合物,所述产气组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联并适于在暴露于水之后(例如,当传感器设置在水性环境中时)生成气体,由此取代空气,从而迫使空气从传感器中排出。在本文公开的本发明的一些实施方式中,在传感器暴露于水性环境之后,90%的空气在不到4小时、3小时、2小时或1小时的时间内被排出传感器。如下文本发明的典型实施方式所述,产气组合物生成二氧化碳。在本发明的一些实施方式中,与空气中发现的气体(例如,He,Ne等)相比,所选择的传感器内部的气体(例如在制造过程中引入的气体)具有相对高的溶解度。在一些实施方式中,所选择的一种或一种以上被引入传感器中的气体和/或通过产气组合物生成的气体因暴露于水性环境时在水中形成平衡(例如, $NH_3/NH_4^+$ )和/或能够形成可溶的化合物(任选地,结合酸性或碱性赋形剂组合物)而具有高溶解度。

[0040] 本文公开的本发明的实施例使用能够在酸性条件下释放 $CO_2$ 气体的碳酸氢盐(bicarbonate或hydrogen carbonate)作为产气组合物。在本文中,可通过向组合物中添加酸性赋形剂而在启动过程中产生酸性条件。类似地,高浓度的糖或其它吸湿性组合物的存在也改变溶液的活度系数,从而使溶液为酸性的(例如,向pH7.68的50mM Tris缓冲液中添加0.5M蔗糖,使得到的溶液的pH变为约3.5)。鉴于此,本发明的一些实施方式使用高浓度糖

和碳酸氢盐以在润湿过程中释放CO<sub>2</sub>气体,由此增加传感器内部气压。任选地,产生CO<sub>2</sub>气体的组合物包括选自NaHCO<sub>3</sub>,Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,KHCO<sub>3</sub>和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的化合物。在本发明的一些实施方式中,将传感器密封在气密性包装中,从而例如抑制来自上述碳酸盐的CO<sub>2</sub>的任何损失(以及改变碳酸盐含量)。

[0041] 在生成CO<sub>2</sub>气体之后,该CO<sub>2</sub>溶于水的过程较慢。因此,仅仅用CO<sub>2</sub>替换O<sub>2</sub>和N<sub>2</sub>(即,空气)不一定有助于加快启动时间。因此,如本文所述,一些传感器系统实施方式适于包含产气组合物,并且还包含适于整合、溶剂化或除去由所述产气组合物生成的气体的组合物。在本文中,本领域已知许多整合诸如CO<sub>2</sub>之类的气体的材料(参见,例如,Huang等人,Proc Natl Acad Sci 20111108(4):1222-1227)。此外,事实上,使CO<sub>2</sub>气体溶于水的缓慢过程由碳酸酐酶(CA)或碳酸盐脱水酶(EC4.2.1.1)催化。碳酸酐酶(或碳酸盐脱水酶)构成催化二氧化碳和水与碳酸氢盐和质子(或者反之亦然)快速相互转化的酶家族,该转化是一种在缺乏催化剂的条件下很慢地进行的可逆反应( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ )。动物体内的这种酶的功能之一是使二氧化碳和碳酸氢盐互相转化以维持血液和其它组织中的酸-碱平衡,并帮助将二氧化碳运出组织。转化率通过扩散控制,即,通过提供CA得到可能的最快反应。在所有高等生物体的所有区室中均发现CA。在实验室中,在以哺乳动物细胞系进行研究时(在CO<sub>2</sub>培养箱中),CA通常用于保持CO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>平衡。CA可获自SIGMAALDRICH,例如为牛CA变体和人CA变体。

[0042] 用CA、二糖、单糖和HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>配置传感器生成相对于仅含有吸湿性化合物和/或产气组合物的传感器可更快地除去空气的组合物。下表1所示的对照试验的结果证实吸湿性组合物、产气组合物和CA可用于实现快速启动。示例性试验的结果如下:

[0043] 表1

[0044]

组合物的组成	除去90%空气
0.5M蔗糖+CA	>4小时
0.5M蔗糖+0.2M NaHCO <sub>3</sub>	>4小时
0.2M NaHCO <sub>3</sub> +CA	>10小时
0.5M蔗糖+0.2M NaHCO <sub>3</sub> +CA	30分钟

[0045] 如上所示,通过将含有0.5M二糖、0.5M单糖和0.2M HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>和过量CA的组合物并入代表性传感器中,在约30分钟内除去90%的空气。如图4所示,通过使用上述信息,本领域技术人员可得到用于多种传感器的最佳浓度和/或将组合物的最佳组合(例如二糖和单糖)用于期望的应用,例如,维持反应以理想的速度进行直至除去所有空气所需要的最佳碳酸氢盐浓度。在各种不同的传感器结构中优化水合速率和/或优化除气的方式包括传感器结构内部的组合物的三维设置和/或分布,例如,以特定方向驱动流体或在特定位置(例如,朝向检测用复合物)生成气体(或使气体溶剂化)等。如下所述,根据所使用的传感器实施方式中的传感器的性质,在各种不同的传感器结构中优化水合速率和/或优化除气的其它方式包括,例如:(1)在启动过程中控制pH从而优化气体产生;(2)改变各种不同组合物的浓度;(3)选择组合物的特定组合,例如将高溶解度的化合物(快速溶解)与低溶解度的化合物(溶解较慢)组合;以及(4)选择将这些组合物设置在传感器中的特定位置(例如,内部空腔)和方式(例如,从而使所述组合物以特定速率从所述位置扩散开或者,在该位置捕获所述组合物

等)。例如,如本领域已知的,较高浓度的赋形剂可产生较高渗透压,并由此更快地除去空气。还可考虑与本发明的机理有关的其它因素。例如,本发明的一些实施方式被设计为使组合物的“渗透度”总计在2M至4M的浓度范围内,所述组合物包括二糖、单糖和碳酸氢盐。

[0046] 如上所述,在本发明的示例性实施方式中,所生成的气体为二氧化碳,并且所述传感器系统包括与传感器的一个或一个以上区域偶联的碳酸酐酶组合物。在这种实施方式中,所述碳酸酐酶将二氧化碳气体转化为可溶的碳酸氢盐和质子,所述碳酸氢盐和质子随后从传感器中扩散出去并进入水性环境中。如本文所公开的,本发明的实施方式的传感器系统可包括多种其它组合物,例如,可调节传感器特性的那些组合物,所述特性包括上文讨论的那些特性,例如,水合作用、产气和/或除气。在本发明的一些实施方式中,所述传感器包含形成酸性赋形剂或碱性赋形剂的组合物,所述酸性赋形剂或碱性赋形剂与传感器的一个或一个以上区域偶联并且在将传感器设置在水性环境中时,所述酸性赋形剂或碱性赋形剂适于调节传感器内部pH。本文使用的术语“酸性赋形剂”是指任何有机酸。这些赋形剂可作为酸添加或者作为所述酸的共轭碱的盐形式添加。例如,酸性赋形剂柠檬酸可以酸形式(柠檬酸)添加或者以共轭碱的盐形式(例如,柠檬酸的单钠盐、二钠盐或三钠盐)添加。示例性的酸性赋形剂包括柠檬酸、抗坏血酸、醋酸、乙二胺四乙酸、饱和脂肪酸、胆汁酸、二羧酸以及它们的组合。示例性的碱性赋形剂包括多种生理无害的,即,药学上可接受的,至少在剂量范围内使用的,无机碱和有机碱,例如,氢氧化钠、氢氧化钾、氨、叔-磷酸钠、二乙醇胺、乙二胺、N-甲葡糖胺或L-赖氨酸。

[0047] 如本文所公开的,所述传感器还可包括各种不同的其它化合物,例如表面活性剂(例如,实施例中使用的吐温-80, Triton X100)。这些表面活性剂可为阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂和两性离子表面活性剂。在本发明的一些实施方式中,所述传感器包含所选择的用于增加由产气组合物生成的气体的溶解度的胶体组合物。在本发明的一些实施方式中,所述传感器包含对流组合物,所述对流组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联并且在将传感器设置在水性环境中时,所述对流组合物适于在传感器内部产生对流。

[0048] 如图4所示,在本发明的实施方式中可使用组合物的各种不同的组合(例如,包括蔗糖+NaHCO<sub>3</sub>+CA在内的那些组合),所述组合可根据使用所述组合的特定传感器结构来选择,也可根据对所述传感器而言理想的特定功能作用选择。就图1和图2所示的管状胶囊传感器的实施方式而言,在该实施方式中,快速的水合作用和除气是理想的,观察到在单糖和二糖组合的条件下,当所选择的一种糖高度可溶时(参见,例如,蔗糖>乳糖>海藻糖以及相关的溶解度比较),所述实施方式运转良好。在传感器包含含有可增溶的传感器复合物的内部空腔的情况下,复合物/测试物分布在传感器空腔的整个内部表面以提供所选择的结果。蔗糖(或葡萄糖)是有助于确保传感器空腔内部的测试物的润湿和溶解/分布(以及有助于增加渗透压)的高度可溶的糖。各种不同分子量(例如6kDa或195kDa等)的PVA也可用于缩短除气时间。

[0049] 本发明的实施方式中使用的组合物显示出出乎意料的灵活性和通用性,这是使所述组合物适用于多种不同传感器结构的特性。在本文中,本发明的实施方式可使用所选择的具有对通过传感器的扩散产生影响的形状、尺寸和材料的传感器和/或传感器元件。例如,在本发明的一些实施方式中,将所述传感器设计成具有有利于体内放置和有利于分析

物扩散进入传感器的几何结构,所述几何结构例如球形、椭圆柱、管状等。在发明的一些实施方式中,传感器的尺寸被维持在低于最小尺寸,以有利于化合物扩散通过所述传感器。在本发明的一些实施方式中,一个或一个以上传感器元件可包括由聚合组合物构成的结构,水和诸如分析物(例如,葡萄糖)之类的其它化合物可扩散通过所述聚合组合物。所述示例性的聚合组合物在美国专利公开第20090221891号中公开,并且包括,例如,包含具有疏水单元和亲水单元的聚合物的材料(例如,可生物降解的材料)。可根据期望的应用选择特定聚合物。例如,就葡萄糖的迁移性而言,可选择截留分子量临界值不超过25000Da或10000Da的材料。设置在这种聚合材料内部的组分(例如,检测用复合物)可具有高分子量(例如蛋白或聚合物),从而防止其扩散通过聚合材料而从传感器中损失。在示例性的实施方式中,聚合材料的亲水单元包含聚乙二醇(PEG)和二酸的酯,并且所述截留分子量临界值受PEG链长度、聚合物的分子量以及亲水单元的重量分数影响。PEG链越长,截留分子量临界值越高,聚合物的分子量越高,截留分子量临界值越低,且亲水单元的重量分数越低,截留分子量临界值越低。

[0050] 可选择具有有利于传感器储存和/或杀菌的性质的传感器组分。在本发明的一些实施方式中,所选择的传感器的所有组分能够在杀菌步骤(例如,电子束杀菌)之后保留传感器功能。在本发明的一些实施方式中,所选择的传感器的所有组分能够在干燥步骤(例如,冻干)之后保留传感器功能。

[0051] 在本发明的示例性实施方式中,所述传感器包含圆柱形/管状结构,并且所述传感器的直径小于1mm,0.9mm,0.8mm,0.7mm,0.6mm,0.5mm,0.4mm,0.3mm或0.2mm。图1显示这种类型的示例性传感器。在一些实例中,所述传感器的直径为约0.5mm或约0.25mm。在一些实施方式中,传感器主体由聚合材料构成。任选地,所述传感器为纤维形式。在本发明的一些实施方式中,圆柱形传感器的内部基质包含一个或一个以上空腔或空隙,例如封装而成的纵向空腔。在本发明的一些实施方式中,将检测用复合物,吸湿性组合物、产气组合物,适于对由所述产气组合物生成的气体进行螯合、除去、溶剂化等的组合物,对流组合物和/或pH调节组合物设置在一个或一个以上这种空腔/空隙中。

[0052] 任选地,所述检测用复合物生成可与目标分析物相关联的光学信号,所述目标分析物例如,葡萄糖。优选地,检测用复合物(例如,含有结合测试物的复合物)生成光学信号应当为可逆的,从而可实现连续监测分析物的波动水平。任选地,可检测的或可测量的光学信号通过使用基于接近性的信号产生/调节基团对而生成,从而在使所述基团对的第一成员十分接近所述基团对的第二成员时生成或调节信号。在一种示例性实施方式中,用基于接近性的信号生成/调节基团对中的一个标记分析物结合剂(例如,诸如W02006/061207中公开的甘露糖结合凝集素之类的凝集素),并用所述基于接近性的信号生成/调节基团对中的另一个标记分析物类似物,且当分析物类似物和分析物结合剂形成复合物时以及当分析物类似物通过复合物被分析物取代时,产生可检测的信号差别。典型地,基于接近性的信号生成/调节基团对是能量供体基团和能量受体基团对。能量供体基团和能量受体基团也分别是指供体和受体发色团(或吸光材料)。不发出荧光的能量受体是指淬灭基团。在这种实施方式中,凝集素可被能量供体和能量受体基团对中的一个标记,并且分析物类似物被能量供体和能量受体基团对中的另一个标记。可检测到的信号差别对应于从能量供体基团至能量受体基团的可检测的能量转移中的差别。任选地,所述分析物类似物带有能量受体基



团,所述分析物结合剂带有能量供体基团。在本发明的一些实施方式中,本发明的传感器中合并有通过使用荧光共振能量转移(FRET)技术生成光学读数的测试物。

[0053] 在以上段落中讨论的传感器的一种示例性实施方式中,竞争性结合的测试物的变体分别包含:用第一吸光材料标记的分析物结合剂;用第二吸光材料标记的大分子,所述大分子含有至少一个分析物类似物基团;其中,所述分析物结合剂结合上述大分子的至少一个分析物类似物基团,从而形成复合物,所述大分子可通过所述复合物被所述分析物取代,其中,所述复合物能够吸收光能并且所吸收的光能够以非辐射的方式在吸光材料中的一个和吸光材料中的另一个之间转移,从而导致当所述大分子存在于复合物中时吸光材料的荧光性质相对于当所述大分子通过所述复合物被所述分析物取代时所述吸光材料的荧光性质发生可测量的变化,并且其中,测试物的不同变体通过大分子中存在的分析物类似物基团的数目区分。例如,美国专利申请公开第20080188723号,第20090221891号,第20090187084号和第20090131773号中公开了这些传感器,上述专利申请文件中的每一个的内容通过引用并入本文。

[0054] 在本发明的其它实施方式中,所述传感器包含平面层状元件以及,例如包含含有电极的导电层、设置在所述导电层上的分析物检测层(例如,含有葡萄糖氧化酶的分析物检测层);以及设置在所述分析物检测层上的分析物调节层。在本发明的一些实施方式中,将吸湿性组合物设置在平面层内(例如,包裹在该层聚合物内部),例如,设置在分析物检测层或分析调节层中。在本发明的一些实施方式中,传感器电极设置在壳体(例如,导管内腔)内,并且吸湿性组合物覆盖壳体的一个区域。图5显示具备上述性质的示例性实施方式。在本发明的一种示例性实施方式中,吸湿性组合物包裹在设置于导管内壁的聚合组合物中。在本发明的另一示例性实施方式中,吸湿性组合物包裹在设置于传感器电极上的组合物中。

[0055] 图1D所示的传感器实施方式为具有多个层状元件的电流型传感器100,所述层状元件包括基底层102、设置在基底层102上和/或与基底层102结合的导电层104。典型地,导电层104包含一个或一个以上电极。分析物检测层110(典型地,包含诸如葡萄糖氧化酶之类的酶)设置在导电层104的暴露的电极中的一个或一个以上电极之上。蛋白质层116设置在分析物检测层110上。分析物调节层112设置在分析物检测层110上以调节分析物(例如,葡萄糖)进入分析物检测层110。促粘层114设置在各层之间,例如,如图1D所示,促粘层114设置在分析物调节层112和分析物检测层110之间,从而有利用各层之间的接触和/或粘附。该实施方式还包括覆盖层106,例如可设置在传感器100的一部分上的聚合物涂层。孔108可形成于这些传感器的一个或一个以上层中。例如,在美国专利申请公开第20070227907号、第20100025238号、第20110319734号和第20110152654号中公开了具有这类设计的电流型葡萄糖传感器,上述专利申请文件中的每一个的内容通过引用并入本文。

[0056] 在本发明的多种实施方式中,所述传感器包含适于植入体内的生物相容性区域。在一些实施方式中,整个传感器适于植入体内。在其它实施方式中,所述传感器包含刺入体内环境的极细探针。在本发明的实施方式中,所述生物相容性区域可包含接触体内组织的聚合物。任选地,所述聚合物为亲水性聚合物(例如,吸水的聚合物)。由此,本发明的系统中使用的传感器可用于检测不同水性环境中的多种不同分析物。在本发明的一般实施方式中,检测用复合物适于检测葡萄糖。

[0057] 本发明的一种相关实施方式为用于制造传感器的方法,所述传感器具有以下性质:能够调节从传感器放置于水性环境中至生成可与所检测的分析物浓度相关联的传感器信号的时间。典型地,所述方法包括形成具有外表面和内部基质以及吸湿性组合物的传感器,所述内部基质包含至少一种适于检测水性环境中的分析物的检测用复合物;所述吸湿性组合物与传感器的一个或一个以上区域偶联,从而在将传感器放置于水性环境中时调节检测用复合物的水合速率(例如,与缺乏吸湿性组合物的对照传感器相比,提高水合速率)。在这种方法中,在传感器制造过程中,所使用的特定化合物、该化合物的浓度和传感器内部吸湿性组合物的位置设置可用于调节从(1)将传感器放置于水性环境中至(2)生成可与分析物的浓度相关联的传感器信号的时间。

[0058] 本发明的一些方法实施方式包括用于制造传感器的方法,所述传感器具有允许其迫使空气从传感器的内部基质中排出的性质,例如,通过形成包含与所述传感器的一个或一个以上区域偶联的产气组合物的传感器以允许迫使空气从传感器的内部基质中排出,其中,当将所述传感器设置在水性环境中时,所述产气组合物适于生成二氧化碳,由此迫使空气从传感器的内部基质中排出。典型地,这些方法包括制造当将传感器放置于水性环境中时可除去所生成的二氧化碳的传感器,例如,通过形成包含碳酸酐酶的传感器来制造当将传感器放置于水性环境中时可除去所生成的二氧化碳的传感器,所述碳酸酐酶可将二氧化碳转化成碳酸氢盐,所述碳酸氢盐可从传感器中扩散出去,进入水性环境。本发明的一些方法实施方式包括制造包含具有其它理想性质的组合物的传感器。例如,在一些实施方式中,所述方法包括通过形成包含对流组合物的传感器来制造具有允许在传感器的内部基质中产生对流的性质的传感器(例如,从而有利于混合其它传感器组分)。此外,在一些实施方式中,所述方法包括制造可调节传感器内部pH的传感器,例如,通过形成包含调节水性环境的pH的组合物(例如,缓冲化合物、酸性化合物和碱性化合物等)的传感器来制造该传感器。

[0059] 本发明的又一实施方式为检测哺乳动物体内分析物(例如,葡萄糖)的方法,所述方法包括将本文公开的分析物传感器系统植入哺乳动物体内,然后检测信号(例如,光学信号、电信号等),并将该信号与分析物的存在相关联,从而检测所述分析物。

[0060] 本发明的方法实施方式可用于具有多种结构和/或多种检测用复合物的传感器。在本发明的一些方法实施方式中,所述传感器包含直径小于1mm、小于0.5mm或小于0.25mm的圆柱形聚合材料,所述内部基质包含封装而成的纵向空腔,并且所述检测用复合物包含与荧光团对偶联的碳水化合物结合凝集素(例如,结合葡萄糖的甘露糖结合凝集素)。在本发明的其它方法实施方式中,所述传感器包含涂覆有葡萄糖氧化酶的电极和设置在葡萄糖氧化酶上的葡萄糖限制隔膜,其中,所述葡萄糖限制隔膜调节葡萄糖通过该隔膜的扩散。此外,在所选择的适合所选环境的条件下,本发明的方法可在多种环境中实施。例如,在本发明的一些实施方式中,所述水性环境包括体内组织,并且所述方法在大气压力下,在36°C至38°C的温度下实施。

[0061] 本发明的实施方式还提供用于观测分析物浓度的物品和试剂盒。在示例性的实施方式中,所述试剂盒包括含有外表面和内部基质的传感器,所述内部基质包含至少一种适于检测水性环境中的分析物的检测用复合物以及一种或一种以上吸湿性组合物。在本发明的示例性实施方式中,所述吸湿性组合物可包括糖类化合物(例如,单糖、二糖、三糖、寡糖)和/或多元醇(例如聚乙烯醇或聚乙二醇)和/或盐(例如,用于药物组合物的盐)。任选地,所

述传感器包含一种或一种以上产气(例如,二氧化碳)组合物,所述产气组合物与一种或一种以上除气组合物结合。在本发明的示例性实施方式中,所述产气组合物包括选自 $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ 和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 的化合物,除去二氧化碳气体的组合物包括选自碳酸酐酶和碳酸酐酶类似物的组合物(参见,例如,Bergquist等人,J. Am. Chem. Soc., 2003, 125(20), 第6189页至6199页)。在一些实施方式中,所述检测用复合物包括与荧光团偶联的碳水化合物结合凝集素。可选地,所述检测用复合物包括涂覆有葡萄糖氧化酶组合物的电极。在典型的实施方式中,所述传感器设置在密封的无菌干燥包装内部的试剂盒中。

[0062] 任选地,所述试剂盒包含有利于传感器插入的插入件。典型地,所述试剂盒和/或传感器套件包含容器、标签和如上所述的分析物传感器。合适的容器包括,例如,由诸如金属箔、瓶子、药水瓶、注射器和试管之类的材料制成的容易打开的包装。所述容器可由诸如金属(例如,箔)、纸制品、玻璃或塑料之类的多种材料构成。容器上或与容器相连的标签说明传感器用于分析所选择的分析物。所述试剂盒和/或传感器套件可包含从商业和使用者的角度来看理想的其它材料,包括缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器和具有使用说明书的包装说明书。

[0063] 说明书中引用了多种不同的出版物。说明书中所引用的出版物的公开内容通过引用特别并入本文。说明书和相关权利要求中记载的所有可以数字表征的涉及数值的数字可由术语“约”修饰。

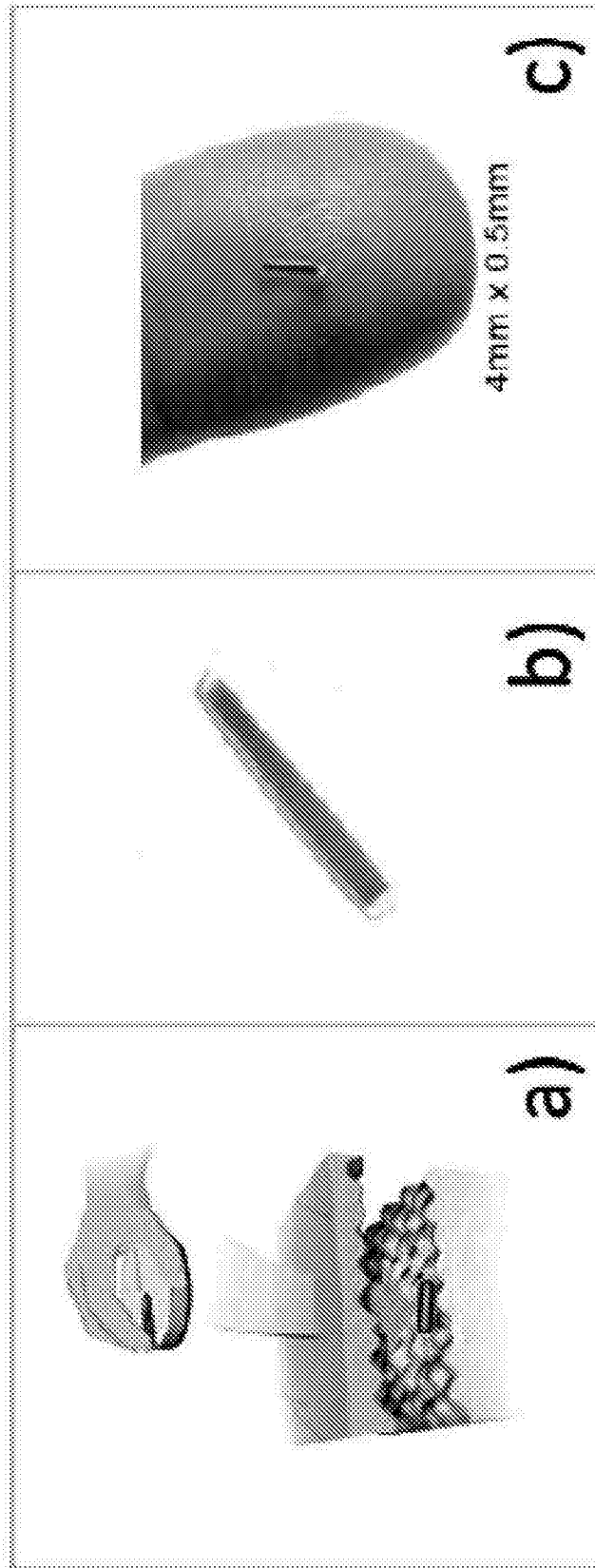


图1A-1C

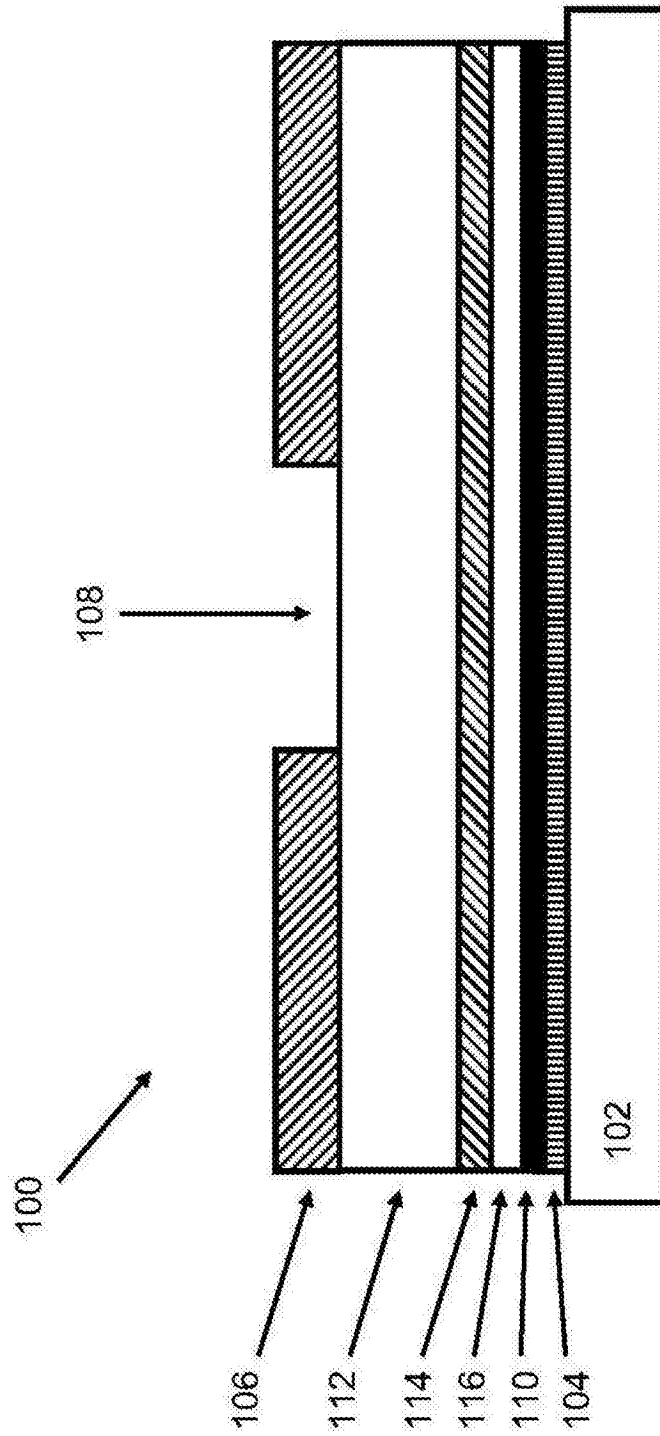


图1D

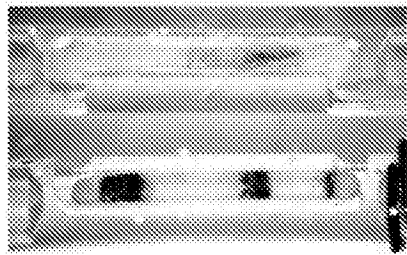
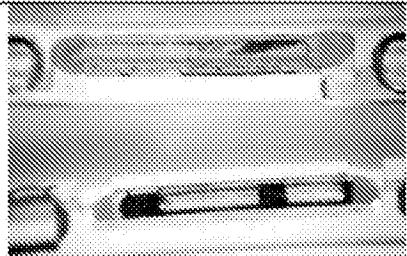
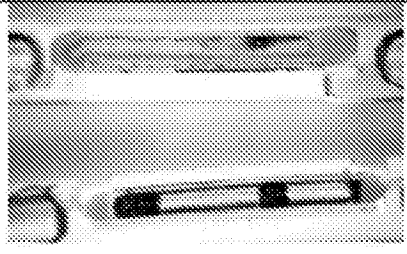
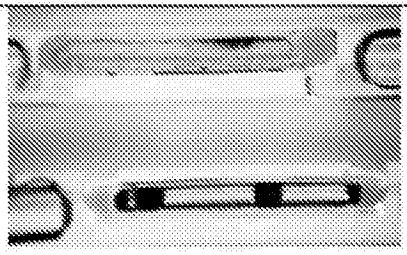
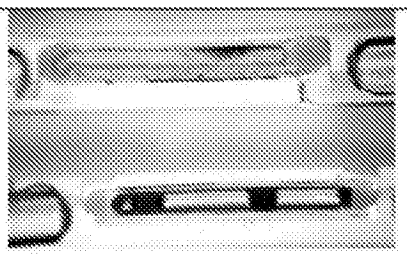
时间		备注
0分钟		干燥状态的传感器 上方传感器, 测试物 $+NaHCO_3$  下方传感器, 测试物+CA+ 蔗糖+半乳糖+ $NH_4HCO_3$
1分钟		润湿条件下的传感器, 50 MM Tris 缓冲盐水 pH7.68, 室温
2分钟		
3分钟		
4分钟		

图2A1


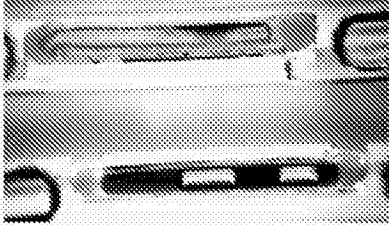
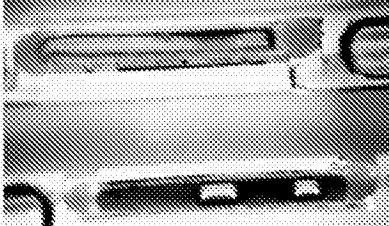
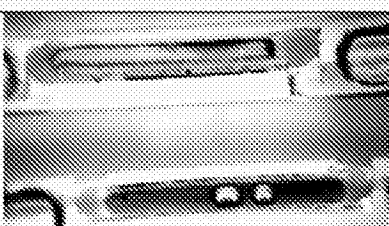
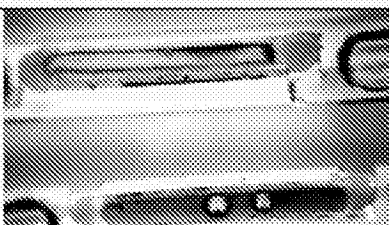

时间		备注
5分钟		
10分钟		
15分钟		
21分钟		
27分钟		
32分钟		配置的90%充满的传感器

图2A2

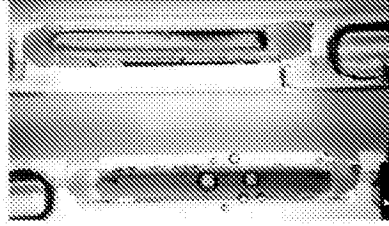
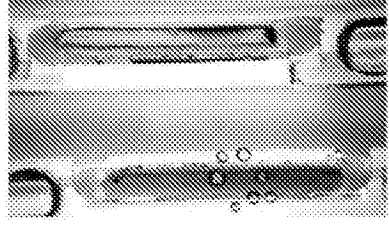
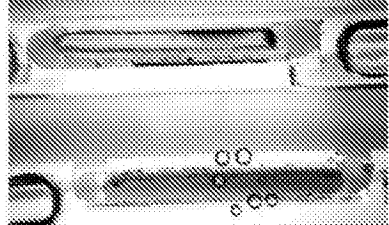
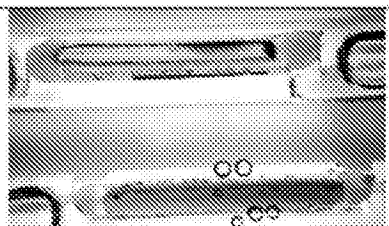
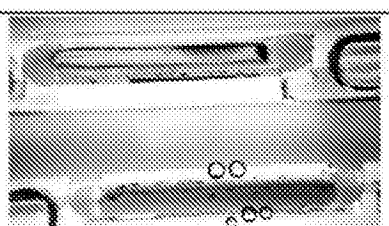
时间		备注
39分钟		
50分钟		
61分钟		
72分钟		
83分钟		<p>未配置的传感器 仅润湿内部</p> <p>配置的传感器 完全充满液体，没有空气剩余</p>

图2A3



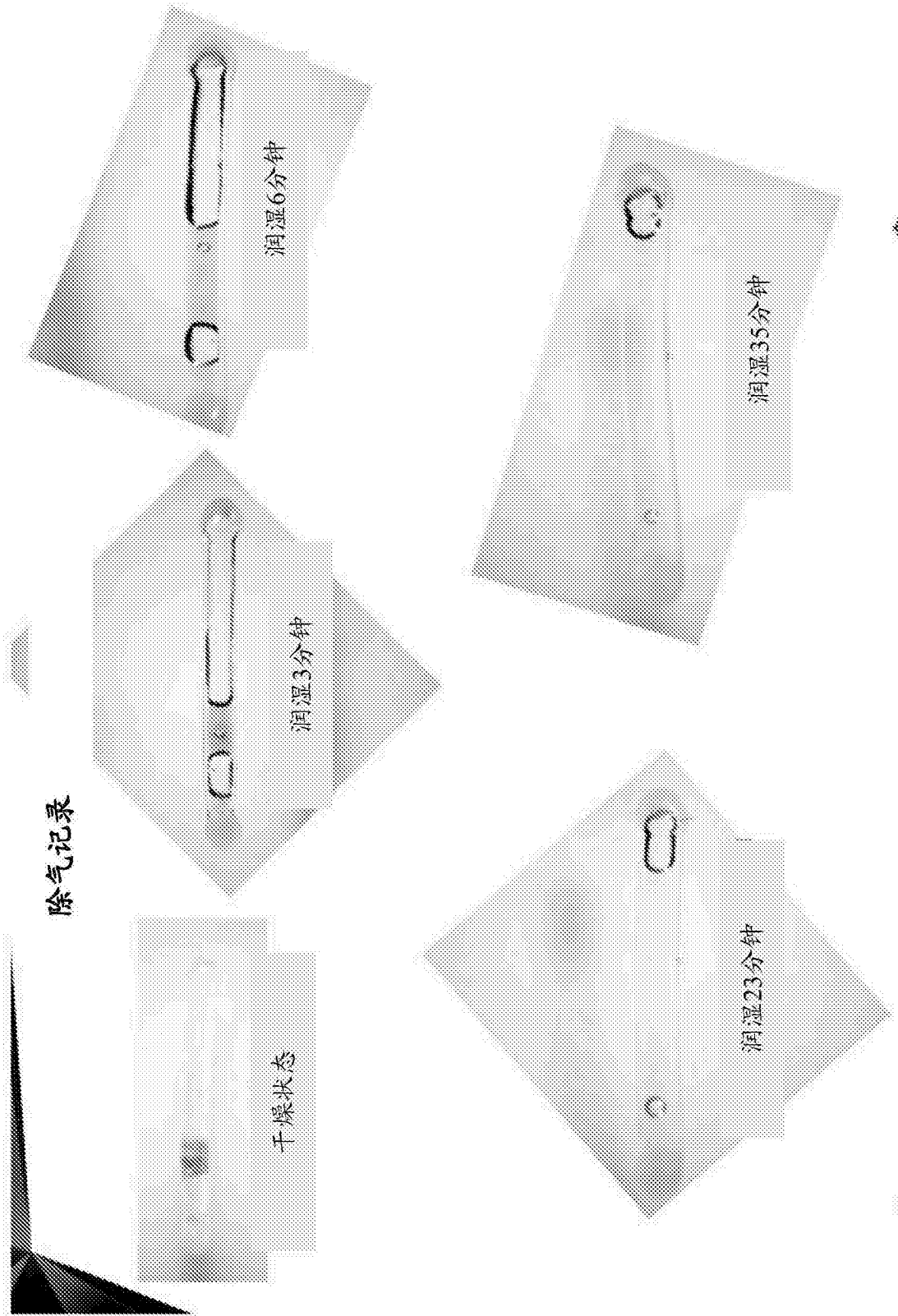


图2B

pH7.4的Tris 50 mM中的传感器 (S235) , 没有额外的制剂  
 传感器S1至S3 冻干+电子束  
 S4-S6 对照(润湿, 没有电子束)

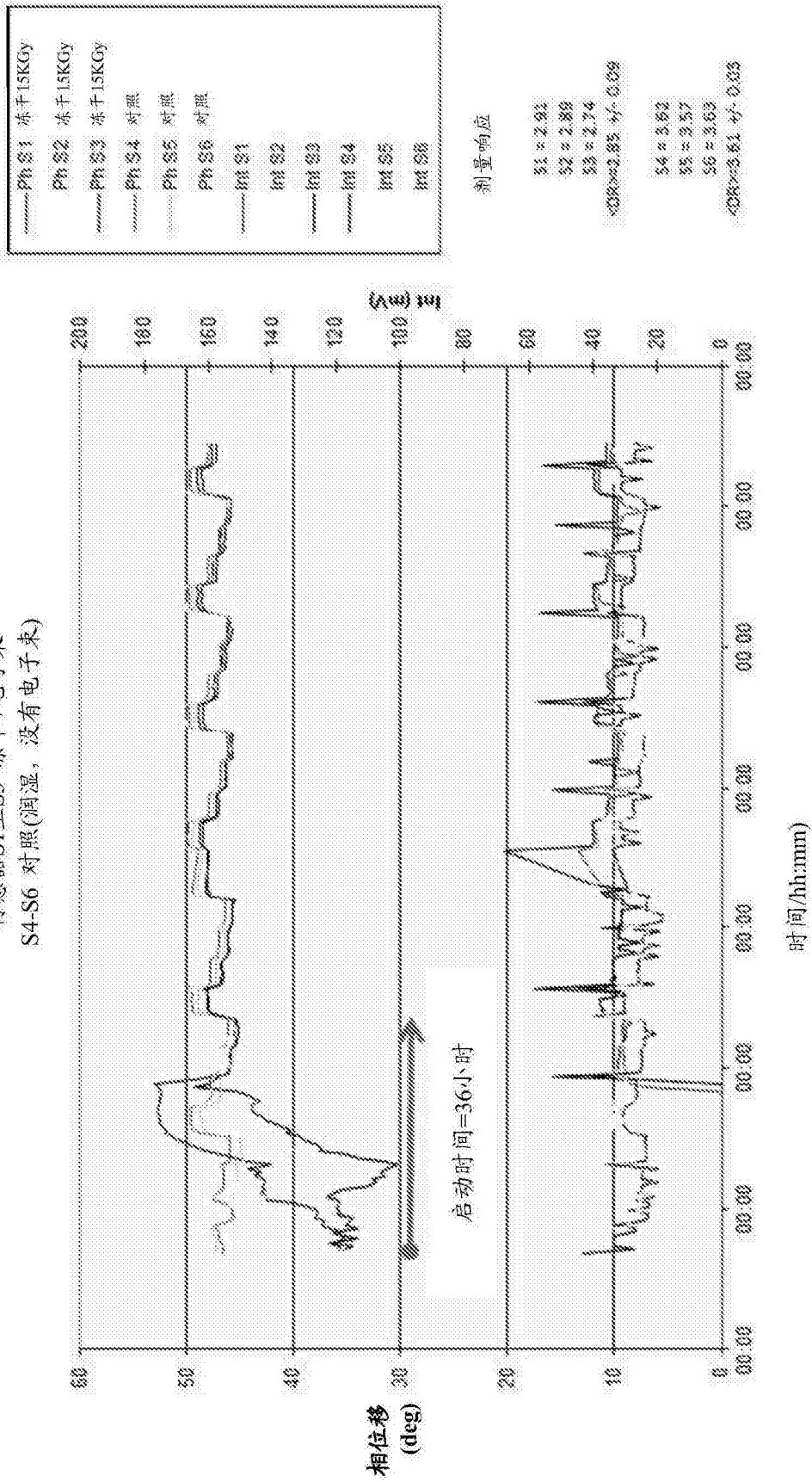


图3A

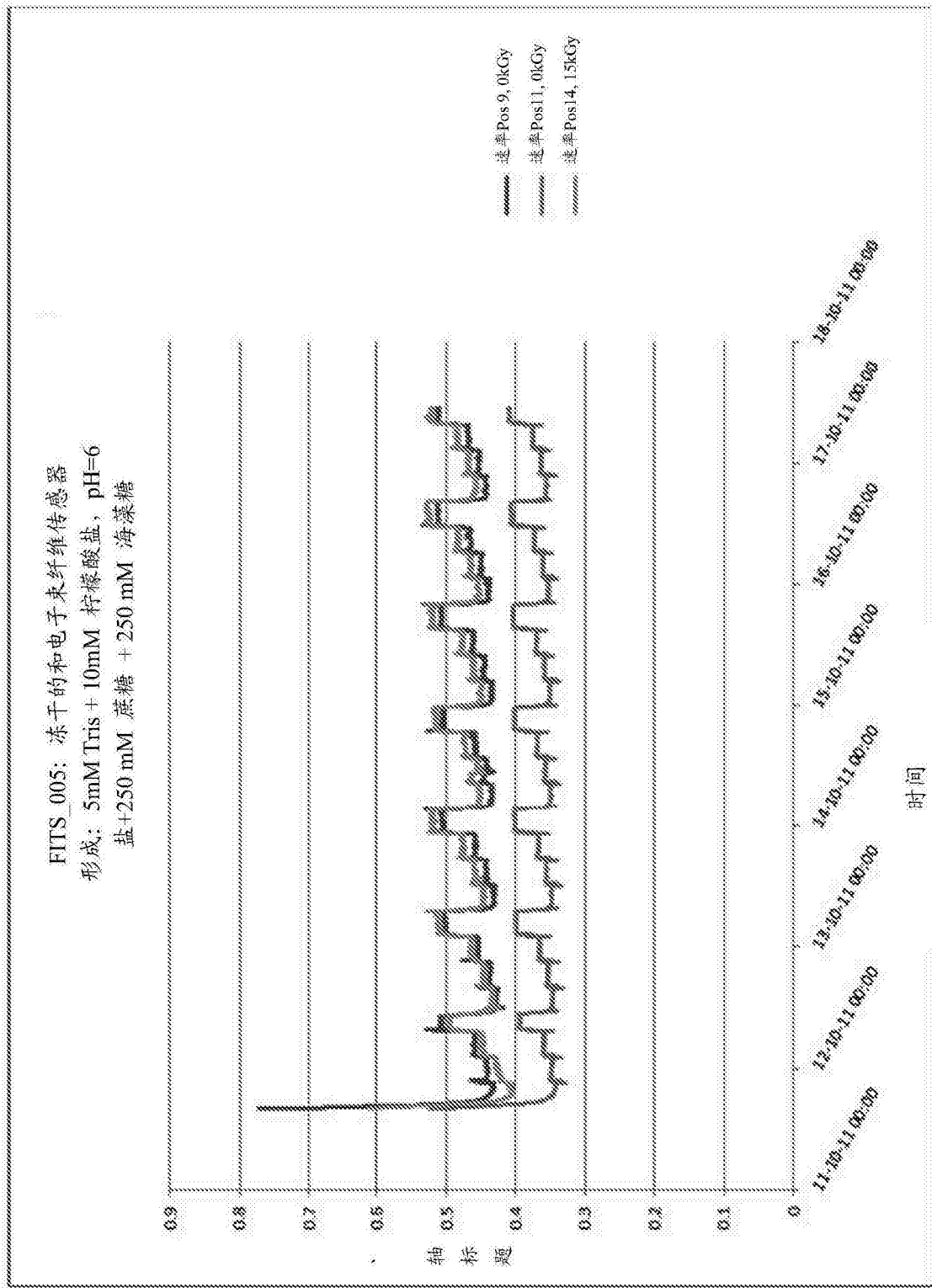


图3B

SITS\_1007: 冻干的嵌入传感器-S268  
形成: 0.17 M葡萄糖+0.3 M海藻糖+0.3 M蔗糖

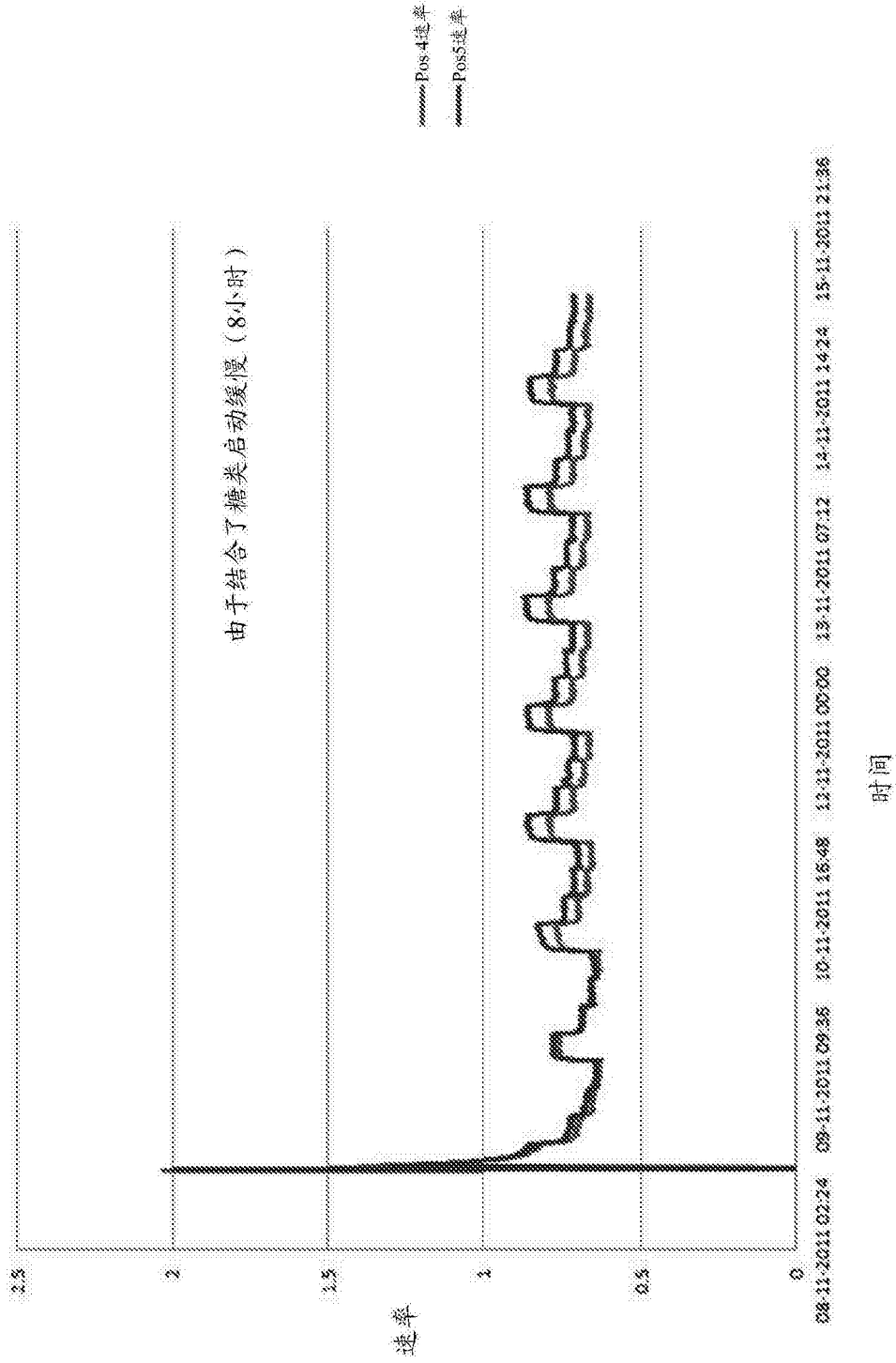


图3C

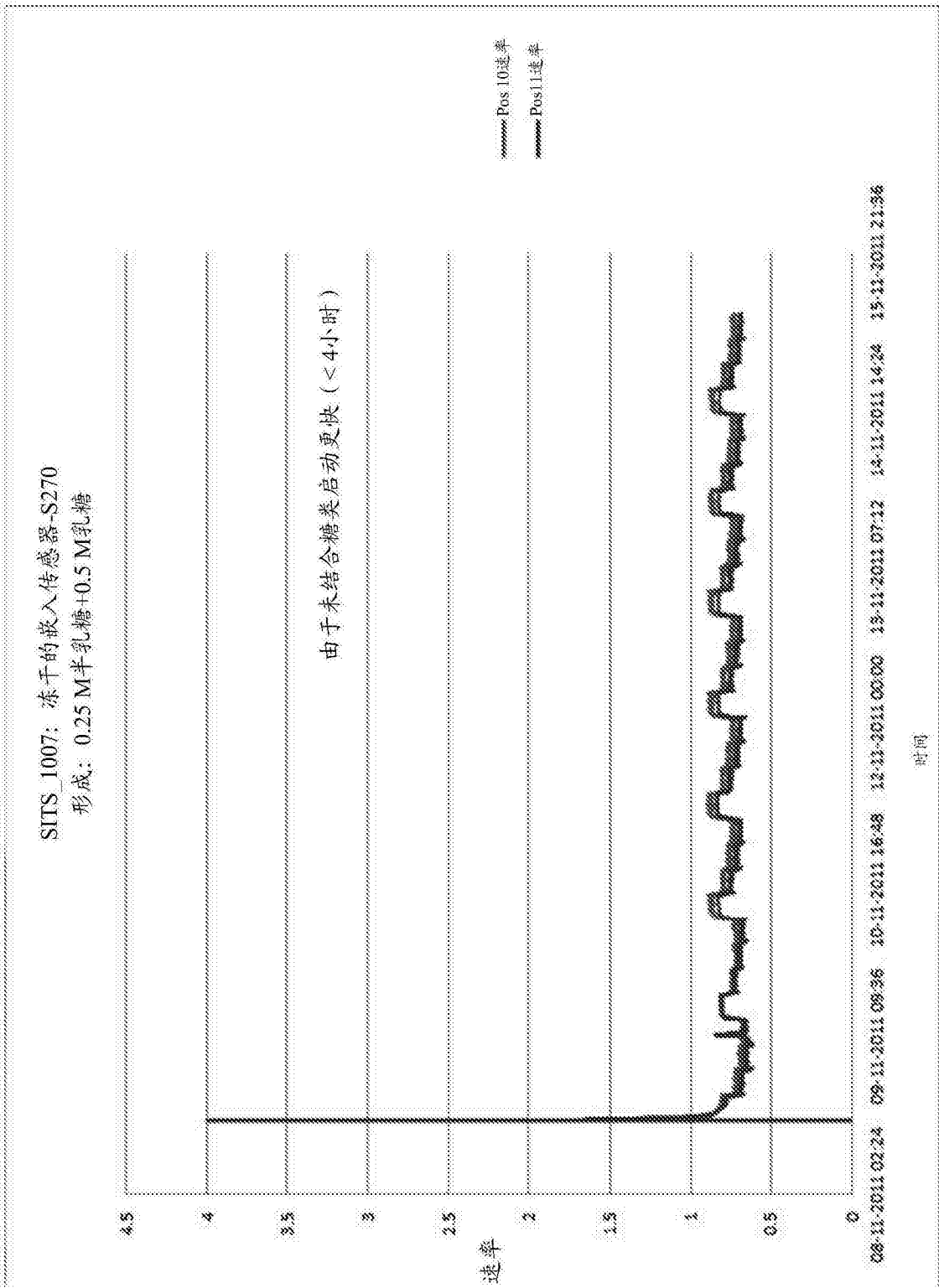


图3D

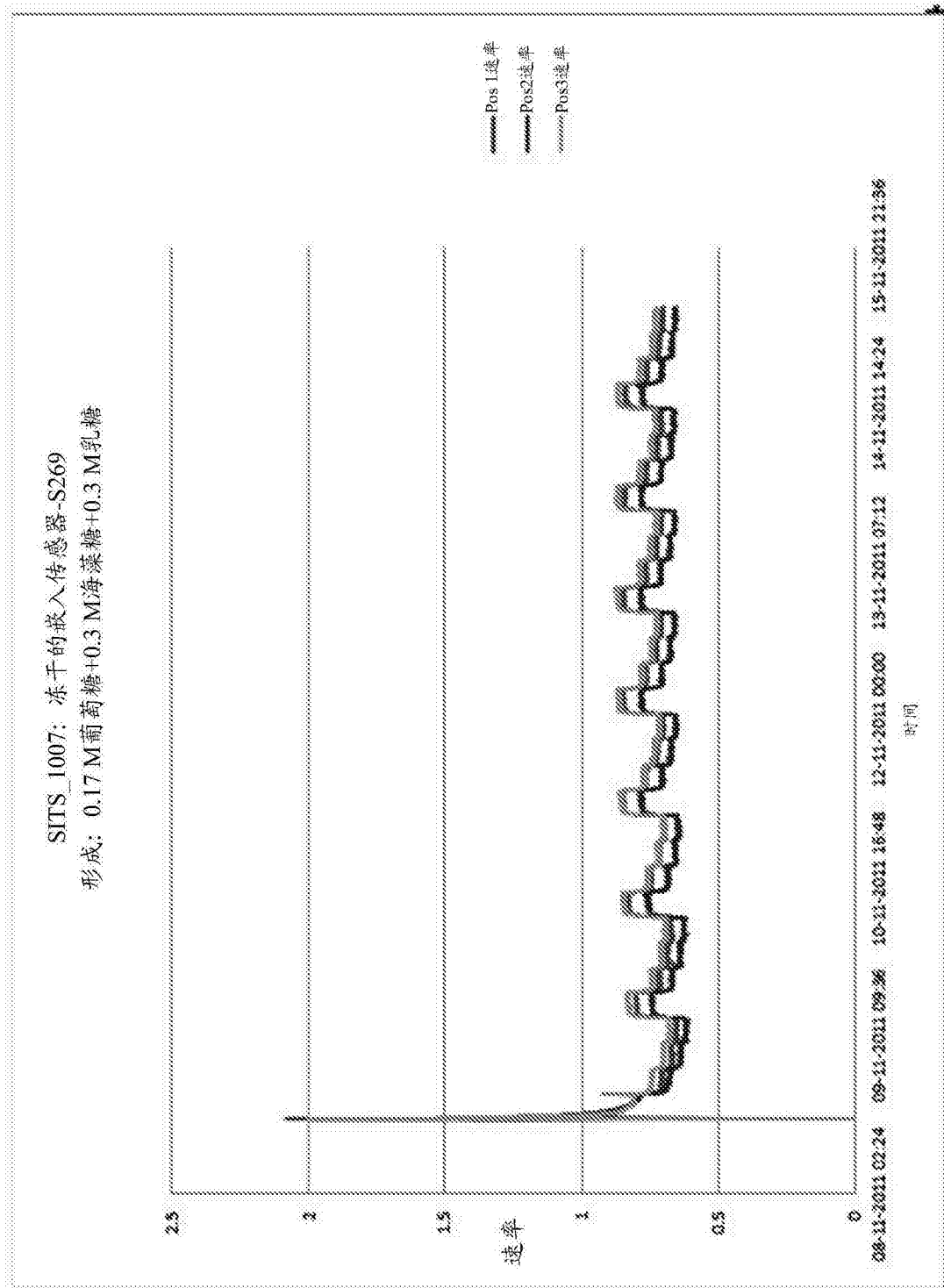


图3E

编号	制剂	压力	1/3 充满	1/2 充满	4/5 充满	9/10 充满
1	NaHCO <sub>3</sub>	有			3h	72h
2	NaHCO <sub>3</sub>	未直接施加于冷冻干燥器上			3h	72h
3	PVA + 蔗糖 + NaHCO <sub>3</sub>	有		2h		72h
4	PVA + 蔗糖	有		2h		72h
5	PVA	有			2h	72h
6	吐温80 + 蔗糖	有			2h	72h
14	Triton-X100	有	2h			72h
15	蔗糖 + 海藻糖	未直接施加于冷冻干燥器上			2h	
16	蔗糖 + 海藻糖	有				
17	蔗糖 + 海藻糖	未直接施加于冷冻干燥器上			2h	
18	蔗糖 + 葡萄糖	有				
19	蔗糖 + 葡萄糖	未直接施加于冷冻干燥器上				1h
20	蔗糖 + 葡萄糖	有			1h	2h
21	蔗糖 + 葡萄糖	未直接施加于冷冻干燥器上				1h
22	蔗糖 + 葡萄糖	有			1h	2h
24	乳糖 + 葡萄糖	有			10 min	1h
25	葡萄糖	有			2h	

\* 糖类浓度通常为0.5M

\* 表面活性剂浓度通常为0.1%

图4

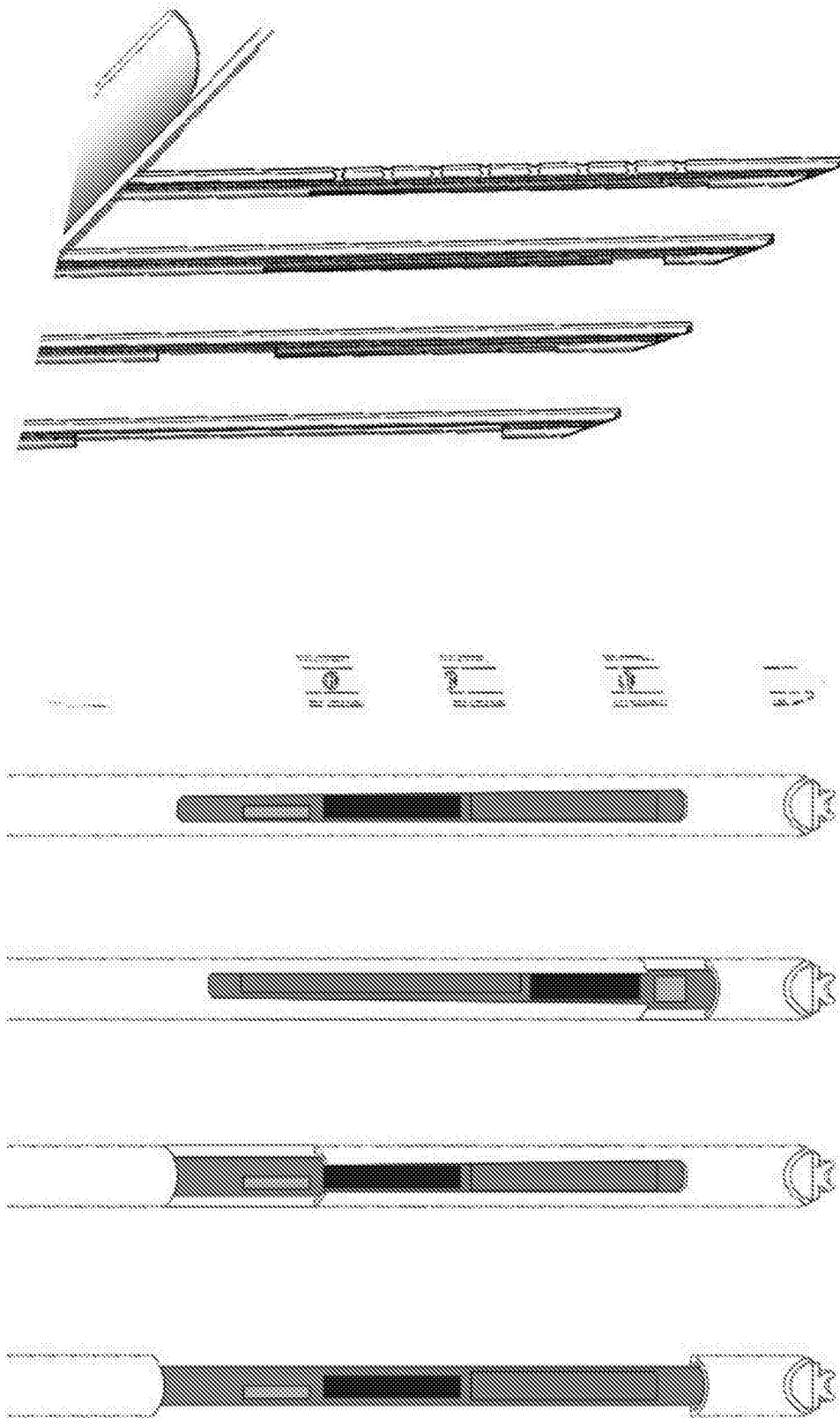


图5