



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105960591 A

(43)申请公布日 2016.09.21

(21)申请号 201480065950.0

(22)申请日 2014.11.17

(30)优先权数据

14/098,806 2013.12.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/065905 2014.11.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/084570 EN 2015.06.11

(71)申请人 威里利生命科学有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 Z.刘

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

G01N 27/30(2006.01)

G01N 33/50(2006.01)

C08L 33/14(2006.01)

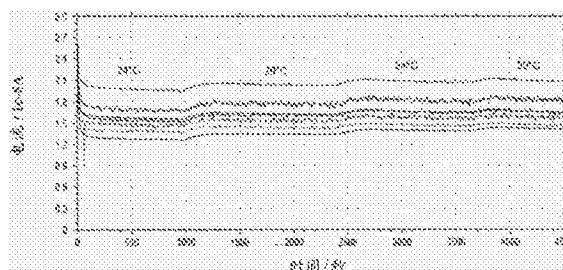
权利要求书5页 说明书21页 附图6页

(54)发明名称

具有低温度系数的传感器膜

(57)摘要

公开了用于测量生理参数的分析物传感器，制备分析物传感器的方法，和测量受试者中分析物水平的方法。在一方面，该分析物传感器包含与电极表面接触的亲水性共聚物，和嵌入在该亲水性共聚物中的分析物感测组分。该亲水性共聚物具有第一甲基丙烯酸酯衍生的单元、第二甲基丙烯酸酯衍生的单元和第三甲基丙烯酸酯衍生的单元的主链。该第一和第二甲基丙烯酸酯衍生的单元具有相同或不同的侧链，且不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元通过亲水性交联体连接。该亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性。该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。



1. 一种分析物传感器, 包含:

与电极表面接触的交联亲水性共聚物; 和

嵌入在该交联亲水性共聚物中的分析物感测组分, 其中该交联亲水性共聚物包含:

主链, 该主链包含:

第一甲基丙烯酸酯衍生的单元, 各具有第一亲水性侧链;

第二甲基丙烯酸酯衍生的单元, 各具有第二亲水性侧链, 其中该第一和第二侧链相同或不同;

第三甲基丙烯酸酯衍生的单元; 和

在不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元之间的亲水性交联体,

其中该交联亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性, 且其中该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。

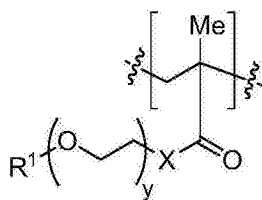
2. 根据权利要求1的传感器, 其中温度范围为20°C至40°C。

3. 根据权利要求1的传感器, 其中该交联亲水性共聚物具有的温度系数基本上为0。

4. 根据权利要求1的传感器, 其中该交联亲水性共聚物具有的温度系数小于1%/°C。

5. 根据权利要求1的传感器, 其中该分析物传感器产生的信号在恒定的分析物浓度下在该温度范围内在彼此的90%或更高以内。

6. 根据权利要求1的传感器, 其中该第一甲基丙烯酸酯衍生的单元具有式(Ia)的结构:



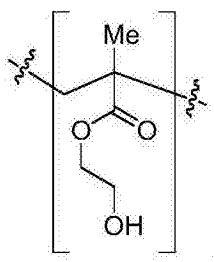
其中

X为-O-、-NR'-或-S-;

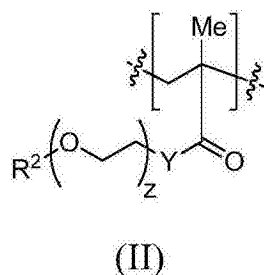
y为0-10; 且

R¹为氢、-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-OH、-SiR'₃、-C(O)-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-C(O)OR', 其中R'为-C₁-C₁₂烷基。

7. 根据权利要求1的传感器, 其中该第一甲基丙烯酸酯衍生的单元具有以下结构:



8. 根据权利要求1的传感器, 其中该第二甲基丙烯酸酯衍生的单元具有式(II)的结构:



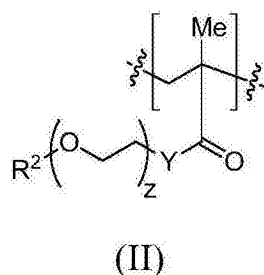
其中

Y为-O-、-NR'-或-S-;

R²为氢、-C₁-C₁₂烷基、-SiR'₃、-C(O)-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-C(O)OR',其中R'为氢或-C₁-C₁₂烷基;且

z为0-10。

9.根据权利要求1的传感器,其中该第二甲基丙烯酸酯衍生的单元具有式(II)的结构:



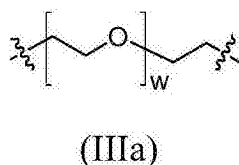
其中

Y为-O-、-NR'-或-S-;

R²为氢、-C₁-C₁₂烷基、-SiR'₃、-C(O)-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-C(O)OR',其中R'为氢或-C₁-C₁₂烷基;且

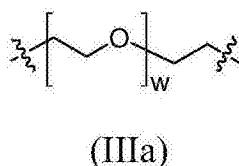
z为2至约250的平均值。

10.根据权利要求1的传感器,其中该亲水性交联体具有式(IIIa)的结构:



其中w为0-10。

11.根据权利要求1的传感器,其中该亲水性交联体具有式(IIIa)的结构:



其中w为约2至约250的平均值。

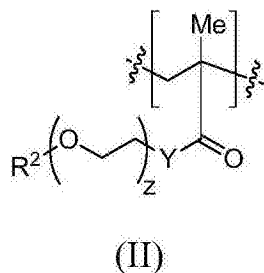
12.根据权利要求1的传感器,其中该分析物感测组分包括葡萄糖氧化酶。

13.根据权利要求1的传感器,其中该交联亲水性共聚物具有的厚度为约20μm。

14.根据权利要求1的传感器,其中

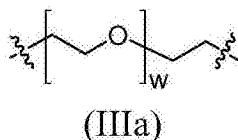
该第一甲基丙烯酸酯衍生的单元衍生自甲基丙烯酸2-羟基乙基酯;

该第二甲基丙烯酸酯衍生的单元具有式(II)的结构:



其中z为约10至约15的平均值;

该亲水性交联体具有式(IIIa)的结构:



其中w为2;且

该分析物感测组分包括葡萄糖氧化酶。

15. 制备分析物传感器的方法,包括:

形成包含分析物感测组分、引发剂、具有第一亲水性侧链的第一甲基丙烯酸酯单体、第二甲基丙烯酸酯单体和具有第二亲水性侧链的第二甲基丙烯酸酯单体的混合物;

将该混合物沉积在电极表面上;和

将该沉积的混合物固化以形成交联亲水性共聚物,

其中该交联亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性且其中该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。

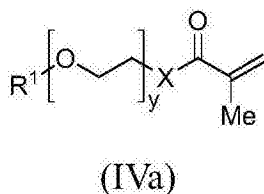
16. 根据权利要求15的方法,其中温度范围为20℃至40℃。

17. 根据权利要求15的方法,其中该交联亲水性共聚物具有的温度系数基本上为0。

18. 根据权利要求15的方法,其中该交联亲水性共聚物具有的温度系数小于1%/℃。

19. 根据权利要求15的方法,其中该分析物传感器产生的信号在恒定的分析物浓度下在该温度范围内在彼此的90%或更高以内。

20. 根据权利要求15的方法,其中该第一甲基丙烯酸酯单体具有式(IVa)的结构:



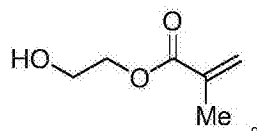
其中

X为-O-、-NR'-或-S-;

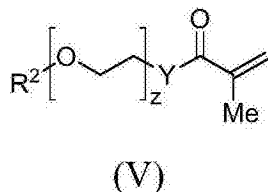
y为0-10;且

R¹为氢、-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-OH、-SiR'₃、-C(O)-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-C(O)OR',
其中R'为-C₁-C₁₂烷基。

21. 根据权利要求15的方法,其中该第一甲基丙烯酸酯单体具有以下结构:



22. 根据权利要求15的方法, 其中该第二甲基丙烯酸酯单体具有式(V)的结构:



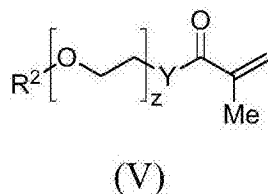
其中

Y为-O-、-NR'-或-S-;

R²为氢、-C₁-C₁₂烷基、-SiR'₃、-C(O)-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-C(O)OR', 其中R'为氢或-C₁-C₁₂烷基; 且

z为0-10。

23. 根据权利要求15的方法, 其中该第二甲基丙烯酸酯单体具有式(V)的结构:



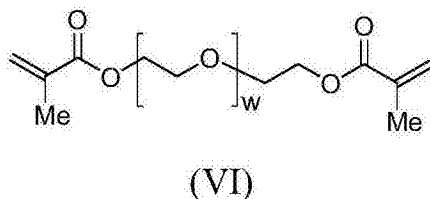
其中

Y为-O-、-NR'-或-S-;

R²为氢、-C₁-C₁₂烷基、-SiR'₃、-C(O)-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-C(O)OR', 其中R'为氢或-C₁-C₁₂烷基; 且

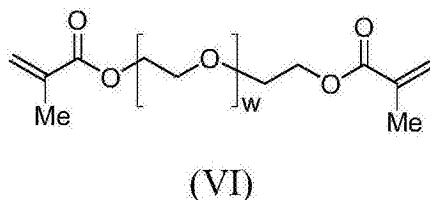
z为约2至约250的平均值。

24. 根据权利要求15的方法, 其中该二甲基丙烯酸酯单体具有式(VI)的结构:



其中w为0-10。

25. 根据权利要求15的方法, 其中该二甲基丙烯酸酯单体具有式(VI)的结构:



其中w为约2至约250的平均值。

26. 根据权利要求15的方法, 其中该第一甲基丙烯酸酯单体或第二甲基丙烯酸酯单体为二甲基丙烯酸二(乙二醇)酯。

27. 根据权利要求15的方法, 其中该分析物感测组分为葡萄糖氧化酶。
28. 根据权利要求15的方法, 其中固化该沉积的混合物包括将该沉积的混合物暴露于紫外线。
29. 根据权利要求15的方法, 其中该引发剂为2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮。
30. 在受试者中测量分析物水平的方法, 该方法包括:
- (a) 将分析物传感器的至少一部分安装在受试者上, 其中该分析物传感器包含:
- 与电极表面接触的交联亲水性共聚物; 和
- 嵌入在该交联亲水性共聚物中的分析物感测组分, 其中该交联亲水性共聚物包含:
- 主链, 该主链包含:
- 第一甲基丙烯酸酯衍生的单元, 各具有第一亲水性侧链;
- 第二甲基丙烯酸酯衍生的单元, 各具有第二亲水性侧链, 其中该第一和第二侧链相同或不同;
- 第三甲基丙烯酸酯衍生的单元; 和
- 在不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元之间的亲水性交联体,
- (b) 从该分析物传感器产生的信号测定在一段时间内的分析物水平, 其中该交联亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性且其中该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。
31. 根据权利要求30的方法, 其中在所述安置之前, 在25℃校准所述传感器。
32. 根据权利要求30的方法, 其中温度范围为20℃至40℃。
33. 根据权利要求30的方法, 其中该交联亲水性共聚物具有的温度系数基本上为0。
34. 根据权利要求30的方法, 其中该交联亲水性共聚物具有的温度系数小于1%/℃。
35. 根据权利要求30的方法, 其中该分析物传感器产生的信号在恒定的分析物浓度下在该温度范围内在彼此的90%或更高以内。

具有低温度系数的传感器膜

背景技术

[0001] 除非在本文另有说明,否则本节中描述的材料对于本申请中的权利要求而言不是现有技术,并且不应由于被纳入本节中而被承认为现有技术。

[0002] 生理学参数的连续或半连续监控在现代医学的许多领域中具有应用。据信基于电化学的传感器特别适合用于体液样品(例如,血液、泪膜、尿液或间质液样品)中的分析物(例如,葡萄糖)的监控和定量。采用与电极相连的分析物感测组分(例如,酶)的基于电化学的传感器的使用容许通过检测由所述分析物感测组分和所述分析物的反应产生的产物而对液体样品中的分析物进行定量。

发明内容

[0003] 在一个方面,公开分析物传感器。所述分析物传感器包含与电极的表面接触的交联亲水性共聚物、和嵌入所述交联亲水性共聚物内的分析物感测组分。所述交联亲水性共聚物具有第一甲基丙烯酸酯衍生的单元、第二甲基丙烯酸酯衍生的单元和第三甲基丙烯酸酯衍生的单元的甲基丙烯酸酯衍生的主链。所述第一和第二甲基丙烯酸酯衍生的单元具有侧链,其可以相同或不同,且不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元通过亲水性交联体连接。该交联亲水性共聚物网络具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性。该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。

[0004] 在另一个方面,公开用于形成分析物传感器的方法。所述方法包括:形成包含所述传感器的前体组分的混合物,将所述混合物沉积到电极的表面上,以及使沉积的混合物固化。所述混合物包含分析物感测组分、具有第一亲水性侧链的第一甲基丙烯酸酯单体、第二甲基丙烯酸酯单体、引发剂、以及具有第二亲水性侧链的第二甲基丙烯酸酯单体。该交联亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性。该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。

[0005] 在另一方面,提供在受试者中测量分析物水平的方法,其包括:(a)将分析物传感器的至少一部分置于受试者上,其中该分析物传感器包含与电极表面接触的交联亲水性共聚物。该分析物感测组分嵌入交联亲水性共聚物中,其中该交联亲水性共聚物包含主链,该主链包含:第一甲基丙烯酸酯衍生的单元,均具有第一亲水性侧链;第二甲基丙烯酸酯衍生的单元,均具有第二亲水性侧链,其中该第一和第二侧链相同或不同;第三甲基丙烯酸酯衍生的单元;和在不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元之间的亲水性交联体;且(b)从该分析物传感器产生的信号测定在一段时间内的分析物水平,其中该交联亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性且其中该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。

[0006] 通过阅读以下详细描述,在适当时参照附图,这些以及其它方面、优点和替代方案对于本领域普通技术人员将变得明晰。

[0007] 附图简述

[0008] 图1是由两个实例葡萄糖传感器在于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的20 μ M至1,000 μ M的

葡萄糖浓度下产生的电流的图。观察到电流和葡萄糖浓度之间的线性关系(见插图)。

[0009] 图2(a)为在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中在25℃的温度以葡萄糖浓度为50μM、200μM、400μM、700μM和1,000μM的4个葡萄糖传感器产生的电流图。对于1000μM的葡萄糖浓度,也在30℃和35℃测量电流。

[0010] 图2(b)示出所有4个分析物传感器观察到的电流和葡萄糖浓度之间的线性关系。

[0011] 图3为在温度为24、29、34和39℃时葡萄糖浓度为1000μM的7个葡萄糖传感器产生的电流图。温度对电流响应的影响最小或可忽略(每摄氏度<1%),证实分析物传感器的温度不敏感性。

[0012] 图4为根据一个示例性实施方案的具有眼睛可安装装置的系统的方框图,该装置与外部读取器无线通信。

[0013] 图5a为根据一个示例性实施方案的眼睛可安装装置的顶视图。

[0014] 图5b为根据一个示例性实施方案的眼睛可安装装置的侧视图。

[0015] 图5c为根据一个示例性实施方案的当安装于眼的角膜表面时图5a的眼睛可安装装置的侧横截面图。

[0016] 图5d为显示根据一个示例性实施方案的围绕图5c所示安装的眼睛可安装装置表面的泪膜层的侧横截面图。

[0017] 发明详述

[0018] 下面的详细说明参考附图描述公开的系统和方法的多种特征和功能。在附图中,相似的符号典型地表示相似的组分,除非上下文另有说明。本文所描述的方法和系统实施方案不意图为限制性的。将容易地理解,公开的方法和系统的一些方面可以各种各样的不同的配置进行排列和组合,其中的所有都在本文中被考虑。

[0019] 在许多情况下,定期监测流体中特定分析物的浓度是有利的。在例如其中胰岛素生成不足阻碍了血糖水平的正常调节的糖尿病患者中,出于治疗目的需要每天小心监测血糖水平。允许连续监测血糖水平的现有系统通常包括可植入的电化学传感器,其通常包含限制扩散的膜层以用于调节或限制葡萄糖至传感器中的通量,从而防止发生由于体液中高浓度的葡萄糖而引起的饱和。当该传感器变饱和时,所测的输出信号不再受葡萄糖通量的控制且不再与葡萄糖的通量或浓度成线性比例。即,电流不再随葡萄糖浓度线性增加,而是在给定的葡萄糖浓度增量情况下增加得越来越少。限制扩散的膜层起到防止传感器过饱和的作用且有效解决了当浓度水平高时的葡萄糖浓度增加。然而,典型的限制扩散的膜层的渗透性是温度依赖性的,这样即使在分析物浓度保持不变的情况下,传感器的温度变化也导致传感器产生的信号的变化。尽管信号变化可通过测量温度而被算数补偿,但该测量可能难以进行,且需要使用另外的原件如热敏电阻。已确定某些在水溶液中具有可控的温度响应的亲水性共聚物膜可有利地用于制备分析物传感器,所述传感器产生的信号在一定温度范围为基本上不依赖于温度的。该分析物传感器可有利地用于一定温度范围连续监测受试者中的分析物水平,而不需要补偿信号变化。

[0020] 因此,在一方面,公开了一种分析物传感器。该分析物传感器包含:与电极表面接触的交联亲水性共聚物;和在该交联亲水性共聚物中嵌入的分析物感测组分,其中该交联亲水性共聚物包含:

[0021] 主链,该主链具有

[0022] 第一甲基丙烯酸酯衍生的单元,各具有第一亲水性侧链;

[0023] 第二甲基丙烯酸酯衍生的单元,各具有第二亲水性侧链,其中该第一和第二侧链相同或不同;

[0024] 第三甲基丙烯酸酯衍生的单元;和

[0025] 在不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元之间的亲水性交联体,其中该交联亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性且其中该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。

[0026] 在一些实施方案中,所述分析物传感器是基于酶的生物传感器。这些装置能够将依赖于分析物浓度的生物化学反应信号转换为可测量的物理信号,例如光或电信号。所述生物传感器可以在临床、环境、农业和生物技术应用中用于分析物的检测。在人体的体液的临床试验中可以测量的分析物包括,例如,葡萄糖、乳酸、胆固醇、胆红素、蛋白质、脂质和电解质。生物液体例如血液、泪膜、或肠液中的分析物的检测在许多疾病的诊断和监控中可为重要的。

[0027] 在一些实施方案中,所述分析物传感器可以是身体可安装装置例如眼睛可安装、牙可安装、或皮肤可安装装置的部件。所述眼睛可安装装置可以配置为基于在配戴所述眼睛可安装装置的使用者的泪膜(术语“泪膜”在本文中“泪”和“泪液”可替换地使用)中检测的一种或多种分析物来监控与健康有关的信息。例如,所述眼睛可安装装置可以为包括配置为检测一种或多种分析物(例如,葡萄糖)的传感器的隐形眼镜的形式。所述眼睛可安装装置也可以配置为监控多种其它类型的与健康有关的信息。

[0028] 在一些实施方案中,所述身体可安装装置可以包括牙可安装装置。所述牙可安装装置可以采取所述眼睛可安装装置的形式,或在形式上与所述眼睛可安装装置相似,并配置为检测配戴所述牙可安装装置的使用者的液体(例如,唾液)中的至少一种分析物。

[0029] 在一些实施方案中,所述身体可安装装置可以包括皮肤可安装装置。所述皮肤可安装装置可以采取所述眼睛可安装装置的形式,或在形式上与所述眼睛可安装装置相似,并配置为检测配戴所述皮肤可安装装置的使用者的液体(例如,汗液、血液等)中的至少一种分析物。

[0030] 如本文所述的传感器可以包括一个或多个导电电极,电流可以流动通过所述导电电极。取决于应用,所述电极可以配置为用于不同目的。例如,传感器可以包括工作电极、参比电极、以及对电极。还可能的是双电极系统,其中参比电极起到对电极的作用。所述工作电极可以通过电路例如恒电位器连接到所述参比电极。

[0031] 所述电极可以由任意类型的导电材料形成,并且可以通过用于将这样的材料图案化的任意方法(例如沉积或光刻法)图案化。所述导电材料可以是例如金、铂、钯、钛、碳、铜、银/氯化银、由贵重(贵金属)材料形成的导体、金属、或这些材料的任何组合。还可设计其它材料。

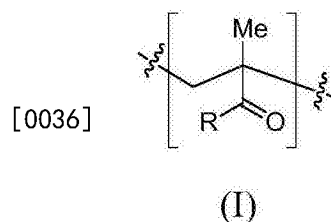
[0032] 所述分析物传感器的交联亲水性共聚物包含甲基丙烯酸酯衍生的单元的主链、以及嵌入所述共聚物内的分析物感测组分例如酶。所述主链的第一和第二甲基丙烯酸酯衍生的单元各自分别独立地共价结合到第一和第二亲水性侧链。所述第三甲基丙烯酸酯衍生的单元各自通过连接基共价结合到不同主链中的另一第三甲基丙烯酸酯衍生的单元。所述第三甲基丙烯酸酯衍生的单元通过其连接的交联体或基团在下文中更详细地讨论。可以使用

所述第一和第二甲基丙烯酸酯衍生的单元的侧链、以及所述第三甲基丙烯酸酯衍生的单元的交联体的多种构造和组成来如所期望地调整所述交联亲水性共聚物的性质,包括亲水性、渗透性、以及将分析物感测组分固定的能力。

[0033] 所述第一和第二甲基丙烯酸酯衍生的单元的侧链是亲水性的,并可以是水溶性的或可溶于可与水混溶的溶剂例如醇中的。所述侧链可以具有一个或多个杂原子,例如,氮、氧或硫原子。在一些实施方案中,所述侧链具有一个或多个羟基。

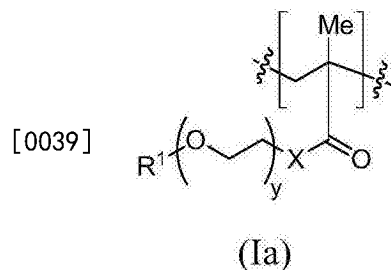
[0034] 在一些实施方案中,所述第一和第二甲基丙烯酸酯衍生的单元的侧链包含一个或多个环氧烷烃单元。所述环氧烷烃单元可以为聚合物例如聚(乙二醇)、聚(丙二醇)、聚(环氧丁烷)或其混合物的形式,且可以为包含两种或三种不同的环氧烷烃单元的组别的共聚物。在一些实施方案中,所述侧链的聚(环氧烷烃)是包含两种或三种不同的聚(环氧烷烃)聚合物的嵌段的嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚(环氧烷烃)是聚(乙二醇)和聚(丙二醇)的嵌段共聚物。在其它实施方案中,所述第二侧链和所述交联体两者都包含聚(乙二醇)。

[0035] 在一些实施方案中,该第一甲基丙烯酸酯衍生的单元可具有式(I)的结构:



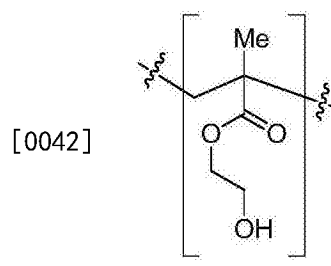
[0037] 其中R为亲水性基团。在某些实施方案中,所述亲水性基团包含一个或多个羟基,例如醇。

[0038] 在一些实施方案中,该第一甲基丙烯酸酯衍生的单元可具有式(Ia)的结构:

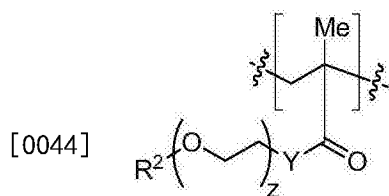


[0040] 其中X为-O-、-NR'-或-S-, y为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10,且R¹为氢、-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-OH、-SiR'₃、-C(O)-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-C(O)OR', 其中R'为-C₁-C₁₂烷基。

[0041] 在某些实施方案中,该第一甲基丙烯酸酯衍生的单元具有以下结构:



[0043] 在一些实施方案中,该第二甲基丙烯酸酯衍生的单元可具有式(II)的结构:

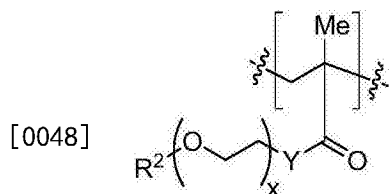


(II)

[0045] 其中Y为-O-、-NR'-或-S-, z为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10, 且R²为氢、-C₁-C₁₂烷基、-SiR'₃、-C(O)-C₁-C₁₂烷基、-C₁-C₁₂烷基-C(O)OR', 其中R'为氢或-C₁-C₁₂烷基。

[0046] 在某些实施方案中, z为约2至约250的平均值。

[0047] 在一些实施方案中, 该第二甲基丙烯酸酯衍生的单元可具有式(IIa)的结构:



(IIa)

[0049] 其中Y和R²如上所述且x使得聚(乙二醇)的数均分子量(M_n)为约100至约10,000。在某些实施方案中, 选择x使得聚(乙二醇)的M_n在表1的范围内。

[0050] 表1. 第二甲基丙烯酸酯衍生的单元中的聚(乙二醇)的M_n范围(数值为近似值)。

[0051]

低	高
100	200
200	300
300	400
400	500
500	600
600	700
700	800
800	900
900	1,000
1,000	2,000
2,000	3,000
3,000	4,000
4,000	5,000
5,000	6,000
7,000	8,000
8,000	9,000
9,000	10,000

[0052] 在某些实施方案中, 所述分析物传感器具有拥有式(IIa)的结构的第二甲基丙烯

酸酯衍生的单元,其中Y为-O-,R²为甲基,且x使得所述聚(乙二醇)具有约500的数均分子量(M_n)。

[0053] 在一些实施方案中,具有第二亲水性侧链的第二甲基丙烯酸酯衍生的单元在所述分析物传感器的交联亲水性共聚物中的存在可以形成多孔网络。所述多孔网络的结构包含在所述共聚物内的没有被聚合物占据的区域,这些区域在本文中称为“孔”。所述交联亲水性共聚物的多孔网络可以帮助控制样品溶液中的分析物(例如,葡萄糖)的浓度和在分析物传感器电极表面附近的分析物浓度之间的平衡。当到达所述分析物传感器的所有分析物都被消耗时,所测量的输出信号可以与所述分析物的流量(flow)成线性比例,并因此与所述分析物的浓度成线性比例。然而,当分析物消耗受所述分析物传感器中的化学或电化学生活性的动力学限制时,所测量的输出信号可无法再受分析物的流量控制,并且不再与所述分析物的流量或浓度成线性比例。在这种情况下,在所述传感器变得饱和之前,仅有一部分到达所述分析物感测组分的分析物被消耗,因此随着所述分析物的浓度增加,测量的信号停止增加,或仅轻微增加。所述多孔网络可以减少去往所述分析物感测组分的分析物的流量,因此所述传感器不变得饱和,且因此可以有效地使得能够测量更宽范围的分析物浓度。

[0054] 可以改变所述第二甲基丙烯酸酯衍生的单元的第二侧链的亲水性质以产生所述多孔网络的所期望的性质,例如对分析物的渗透性。例如,进入所述传感器中或穿过(跨越)所述传感器的分析物的流量可以取决于正被监控的特定分析物,且因此,可以改变所述多孔网络以获得用于监控特定分析物的性质。在一些应用中,可以通过改变所述第二侧链中的环氧烷烃单元的数量来调整所述多孔网络的亲水性。类似地,可以通过修改所述第二甲基丙烯酸酯衍生的单元中的碳原子(例如,-C-、-CH-、-CH₂-或-CH₃)对环氧烷烃单元的比率来调整所述多孔网络的亲水性。

[0055] 在一个实施方案中,该交联的亲水性共聚物在体温范围内在水中具有较低的临界溶液温度(LCST)性质。不同于具有热胀/冷缩的典型交联聚合物那样,该LCST性质在一定温度范围内(例如,体温)维持凝胶膨胀至几乎恒定的程度。对于调节分析物通过膜扩散的生物传感器膜,该LCST性质保证扩散速率几乎不随温度改变,从而得到敏感性不随温度改变的传感器,其对于连续的体内生物传感器是有益的。

[0056] 在一些情况下,通过改变单体的化学组成,聚合物在水中的温度响应可被控制,使得可有利地产生具有可调节的LCST的聚合物。膜的LCST性质可归因于聚合物链中亲水性片段(例如,PEGMA)与疏水性片段(例如,疏水聚合物主链)之间的平衡。在较低的温度,与水的亲水性相互作用占支配地位且更多的水可被吸入至网中。当温度增加,疏水力慢慢占主导且基本上在网中将水分子“挤压”。该作用挤出一些水,从而在较高温度消除由于分析物分子更快的热运动或更快的扩散而产生的更快的扩散作用。疏水和亲水作用的平衡保持分析物在不同温度以几乎恒定的通量通过膜。

[0057] 在某些实施方案中,传感器响应于分析物的存在而产生的电流可取决于分析物(如葡萄糖)的渗透性的温度系数。例如,膜可设置为具有的分析物(如葡萄糖)的渗透性的温度系数基本上为0。在这些情况下,该膜设置为具有的分析物的分析物渗透性基本上不随温度改变而改变,从而该传感器设置为产生基本上不随温度改变而改变的电流(假设恒定浓度的分析物)。在其它情况下,膜可设置为具有低的分析物(如葡萄糖)的渗透性温度系数,如每摄氏度小于3%,包括每摄氏度小于2%,和每摄氏度小于1%。在这些情况下,该膜

设置为所具有的分析物的分析物渗透性基本上不随温度改变而改变,因此该传感器设置为产生基本上不随温度改变而改变的电流(假设恒定浓度的分析物)。

[0058] 在其它实施方案中,该分析物传感器包含设置为具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性的膜结构。因此,在某些实施方案中,该分析物传感器设置为产生在一定温度范围基本上不依赖于温度的信号。即,在一些情况下,设置该分析物传感器使得该分析物传感器产生的信号不依赖于分析物传感器的温度。例如,该分析物传感器可产生在一定温度范围基本上不依赖于温度的信号,其中温度范围为15℃至50℃,如20℃至40℃,包括25℃至45℃。因为该分析物传感器设置为产生基本上不依赖于温度的信号,在某些情况下不需要针对温度变化校正该分析物传感器产生的信号。因此,具有不依赖于温度的膜的分析物传感器可用于在一段时间确定分析物的水平,而不用针对传感器处的温度变化进行校正。例如,在一段时间确定分析物的水平可包括在没有针对传感器的温度变化进行校正的情况下监测受试者中的分析物水平。此外,因为该分析物传感器设置为产生基本上不依赖于温度的信号,在一些情况下,分析物传感器的实施方案不包括温度测量装置,如热敏电阻。在一些情况下,该传感器可在室温校准,而无需针对随后的温度变化对该分析物传感器产生的信号进行校准。

[0059] 术语“不依赖于温度的”是指基本上不随温度变化而变化的值。例如,该值可随温度改变而每摄氏度改变5%或更少,包括4%或更少,或3%或更少,或2%或更少,或1%或更少。在一些情况下,在一定温度范围内每改变1摄氏度,包含不依赖于温度的膜的分析物传感器(例如,在一定温度范围产生基本上不依赖于温度的信号的分析物传感器)产生的信号在彼此的95%或更多以内,例如在彼此的96%或更多以内,或在彼此的97%或更多以内,或在彼此的98%或更多以内,或在彼此的99%或更多以内。在一些情况下,在一定温度范围内每改变1摄氏度,包含不依赖于温度的膜的分析物传感器在恒定的分析物浓度下在一定温度范围内产生的信号在彼此的90%或更多以内,例如在彼此的95%或更多以内,或在彼此的96%或更多以内,或在彼此的97%或更多以内,或在彼此的98%或更多以内,或在彼此的99%或更多以内。即,该分析物传感器包含具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性的膜。该膜对分析物(如葡萄糖)的分析物渗透性基本上不随温度变化而变化。例如,随着温度在该温度范围变化,膜作为整体对分析物(如葡萄糖)的渗透性每摄氏度可变化的范围包括5%或更少,或2%或更少,或1%或更少。

[0060] 渗透性是指物质的物理性质,其涉及渗透物(例如,运动物质)通过该物质(例如,固体、半固体、凝胶、水凝胶、膜,等)的扩散速率。渗透性涉及物质的传输级别,是指在规定时间内有多少渗透物扩散通过该物质。在一些情况下,物质的渗透性取决于渗透物的类型、渗透物的浓度、渗透物的尺寸、压力、温度、物质类型、物质厚度、物质的表面积、物质的孔径、物质的曲折性、物质的密度等。

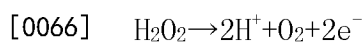
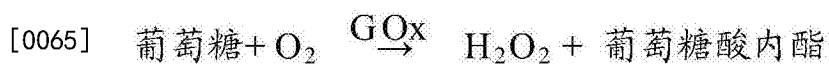
[0061] 术语“渗透性”,如本文所述,包括半渗透性物质。半渗透性是指材料仅对一些物质可渗透而对其他物质不可渗透的性质。例如,半透膜(也称为选择性渗透膜、部分渗透膜或区别渗透膜)为仅允许某些分子或离子通过扩散穿过的膜。穿过的速率可取决于任一侧的分子或溶质的压力、浓度和温度,以及膜对各溶质的渗透性。根据膜和溶质,渗透性可取决于溶质尺寸、溶解性、如上所述的其它性质等。所述分析物感测组分嵌入所述交联亲水性共聚物的聚合物网络,即,被所述交联亲水性共聚物的聚合物网络包围。嵌入的分析物感测组

分被固定并且可以与相应的感兴趣的分析物相互作用。在一些实施方案中,所述分析物感测组分包括酶。

[0062] 可以选择所述分析物传感器的分析物感测组分来监控特定分析物的生理学水平。例如,葡萄糖、乳酸、胆固醇以及多种蛋白和脂质可以在体液(包括例如泪膜)中被发现,并可以指示医学状况,其可以受益于连续或半连续监控。

[0063] 所述分析物感测组分可以是被选择用来监控一种或多种分析物的酶。例如,可以使用胆固醇氧化酶监控生理学胆固醇水平,使用乳酸氧化酶监控乳酸水平,和使用葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶(GDH)监控葡萄糖水平。

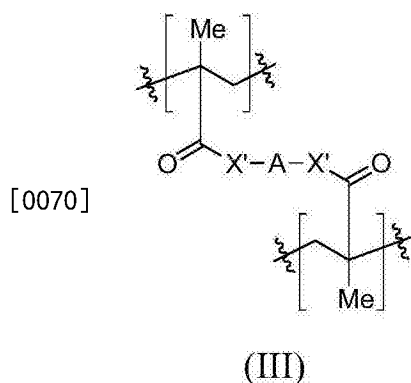
[0064] 在一些实施方案中,所述分析物感测组分可以是酶,其经历与分析物的化学反应以产生可检测的反应产物。例如,包含葡萄糖氧化酶("GOx")的共聚物可以位于工作电极附近以催化与葡萄糖的反应以产生过氧化氢(H_2O_2)。如下所示,接着过氧化氢可以在工作电极处被氧化以释放电子到所述工作电极,其产生电流。



[0067] 通过还原或氧化反应产生的电流可以与反应速率大致成比例。此外,所述反应速率可以依赖于分析物分子到达所述电化学传感器电极的速率,以直接地或通过试剂催化推动所述还原或氧化反应。在其中分析物分子与其它分析物分子从周围区域扩散到取样区域的大致相同的速率从取样区域扩散到所述电化学传感器电极的稳定状态下,所述反应速率可以与所述分析物分子的浓度大致成比例。从而所述电流可以提供所述分析物浓度的指示。

[0068] 在其它实施方案中,所述分析物感测组分为葡萄糖脱氢酶(GDH)。在某些情况下,GDH的使用可要求添加辅助因子,例如黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)、黄素单核苷酸、吡咯喹啉醌(PQQ)或辅酶。

[0069] 所述交联亲水性共聚物的交联体连接不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元,并在式(III)中由"A"表示:



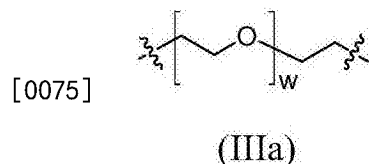
[0071] 其中X'独立地为-O-、-NR'-或-S-,且A为亲水性基团。

[0072] 在一些实施方案中,所述交联体为亲水性的。所述交联体可以是在水中或可与水混溶的溶剂(例如醇)中可溶的。所述交联体可以具有一个或多个杂原子,例如,氮、氧或硫原子。在一些实施方案中,所述交联体具有一个或多个羟基。

[0073] 在一些实施方案中,所述交联体包含一个或多个环氧烷烃单元。所述环氧烷烃单

元可以为聚合物(例如聚(乙二醇)、聚(丙二醇)、聚(环氧丁烷)或其混合物)的形式,且可以是包含两种或三种不同的环氧烷烃单元的組合的共聚物。在一些实施方案中,所述交联体的聚(环氧烷烃)是包含两种或三种不同的聚(环氧烷烃)聚合物的嵌段的嵌段共聚物。在某些实施方案中,所述聚(环氧烷烃)是聚(乙二醇)和聚(丙二醇)的嵌段共聚物。在其它实施方案中,所述交联体和第二甲基丙烯酸酯衍生的单元包含聚(乙二醇)。

[0074] 在一些实施方案中,所述交联体包含一个或多个环氧乙烷单元。例如,所述交联体(例如,上式(III)中的A)可以具有式(IIIa)的结构:



[0076] 其中w为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0077] 在某些实施方案中,w为约2至约250的平均值。

[0078] 在其它实施方案中,式(IIIa)的交联体中的w使得所述交联体的PEG部分(在式(IIIa)中的括号内)的数均分子量(M_n)为约100至约10,000。例如,可以选择w使得所述交联体的PEG部分的 M_n 落在表2中的范围内:

[0079] 表2.所述交联体的PEG部分的 M_n 范围(数值为近似值)。

[0080]

低	高
100	200
200	300
300	400
400	500
500	600
600	700
700	800
800	900
900	1,000
1,000	2,000
2,000	3,000
3,000	4,000
4,000	5,000
5,000	6,000
7,000	8,000
8,000	9,000
9,000	10,000

[0081] 在一些实施方案中,所述交联体衍生自二甲基丙烯酸二(乙二醇)酯,其中w为1。

[0082] 所述分析物传感器的交联亲水性共聚物的厚度可以取决于所述分析物传感器所期望的性质而改变。通过从电极的顶部到所述共聚物的顶部所测量的所述共聚物的厚度在

调节去往所述分析物感测组分的分析物的流量方面可以发挥重要作用。取决于所述共聚物中衍生自甲基丙烯酸酯的单元的特性、所使用的分析物感测组分的类型、以及待监控的分析物,所述共聚物的厚度可以为从少于约10 μm 到约30 μm 。在一些情况下,所述共聚物的厚度少于20 μm ,其中在其它应用中,所述共聚物的厚度为约20 μm 至约25 μm 。在某些应用中,所述共聚物的厚度为约10 μm 至约15 μm ,其中在其它应用中,所述共聚物的厚度为约15 μm 至约20 μm 或约25 μm 至约30 μm 。在一些实施方案中,所述共聚物的厚度为约20 μm 。

[0083] 在另一个方面,公开了用于制造分析物传感器的方法。所述方法可以涉及:

[0084] a)形成包含分析物感测组分、二甲基丙烯酸酯单体、引发剂、具有第一亲水性侧链的第一甲基丙烯酸酯单体、和具有第二亲水性侧链的第二甲基丙烯酸酯单体的混合物;

[0085] b)将所述混合物沉积到电极的表面上;和

[0086] c)使该沉积的混合物经受足以引发聚合(即,固化)并形成交联亲水性共聚物的条件,其中该交联亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性且其中该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。

[0087] 在所述方法的一些实施方案中,所述混合物通过将三种单独的溶液组合而形成。所述方法可以涉及:

[0088] a)形成第一溶液,其包含分析物感测组分;

[0089] b)形成第二溶液,其包含二甲基丙烯酸酯单体、引发剂、和具有第一亲水性侧链的第一甲基丙烯酸酯单体;

[0090] c)形成第三溶液,其包含二甲基丙烯酸酯单体、引发剂、和具有第二亲水性侧链的第二甲基丙烯酸酯单体;

[0091] d)将所述三种溶液组合以提供所述混合物。

[0092] 在一些实施方案中,所述混合物可以形成于电极的表面上。例如,可将每种组分、或一种或多种组分的组合各自沉积以形成所述混合物。类似地,当通过将三种单独的溶液组合而形成所述混合物时,可以在电极的表面上将所述溶液组合以形成所述混合物。

[0093] 所述混合物中的传感器前体的比率可以取决于所得分析物传感器的所期望的性质而改变。例如,调节具有第二亲水性侧链的第二甲基丙烯酸酯单体的量可以改变所述交联亲水性共聚物的多孔网络。控制所述多孔网络的性质可以允许对所述分析物传感器的渗透性的调节。类似的可调性还可以通过调节沉积在所述电极上的混合物的量、和/或调节第二甲基丙烯酸酯单体以及所述第一甲基丙烯酸酯单体的量来实现。

[0094] 所述混合物、或所述第一、第二和第三溶液可以在含水介质、醇介质、或其混合物中形成。所述含水介质可以包括缓冲水溶液,例如,含有如下的溶液:柠檬酸、乙酸、硼酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、4-2羟乙基-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、3-[[三(羟甲基)甲基]氨基]丙磺酸(TAPS)、N,N-双(2-羟乙基)甘氨酸(Bicine)、三(羟甲基)甲胺(Tris)、N-三(羟甲基)甲基甘氨酸(Tricine)、3-[N-三(羟甲基)甲氨基]-2-羟基丙磺酸(TAPSO)、2-[[三(羟甲基)甲基]氨基]乙磺酸(TES)、3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS)、哌嗪-N,N'-双(2-乙磺酸)(PIPES)、二甲基次胍酸(卡可基酸盐(Cacodylate))、柠檬酸钠缓冲液(SSC)、2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、2(R)-2-(甲氨基)琥珀酸、或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在一些实施方案中,所述混合物、或第一、第二和第三溶液可以在缓冲水溶液和乙醇的混合物中形成。

[0095] 在所述方法的一些实施方案中,所述方法的第一、第二和第三溶液可以分别使用

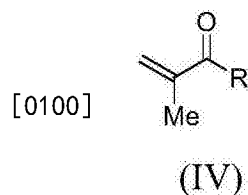
大致相同浓度的分析物感测组分、第一甲基丙烯酸酯单体、和第二甲基丙烯酸酯单体形成。可以通过调整用于形成所述混合物的各溶液的量来改变各组分的百分比。在一些情况下,所述混合物中的分析物感测组分的百分比为按重量计约20%至按重量计约50%,第一甲基丙烯酸酯单体的百分比为按重量计20%至按重量计约60%,和第二甲基丙烯酸酯单体的百分比为按重量计约10%至约按重量计约40%。所有百分比作为分析物感测组分、第一甲基丙烯酸酯单体和第二甲基丙烯酸酯单体的累积量的百分比给出。在某些实例中,分析物感测组分的百分比为约40%,第一甲基丙烯酸酯单体的量为约35%至约40%,和第二甲基丙烯酸酯单体的量为约20%至约25%。在某些实施方案中,在沉积到电极的表面上之前,将所述混合物彻底混合,任选地使用搅拌器或振荡器进行混合。

[0096] 可以基于期望进行监控的分析物选择分析物感测组分。例如,为了监控生理学胆固醇水平,可以使用胆固醇氧化酶,和为了监控乳酸水平,可以使用乳酸氧化酶。为了监控葡萄糖水平,所述分析物感测组分可以包含葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶(GDH)。

[0097] 在沉积的混合物中的甲基丙烯酸酯和二甲基丙烯酸酯单体的聚合期间,可以存在分析物感测组分,使得所述甲基丙烯酸酯和二甲基丙烯酸酯单体的聚合导致形成其中嵌入了所述分析物感测组分的交联共聚物网络的形成。嵌入的分析物感测组分被固定并可以用于监控相应的所关注的分析物。

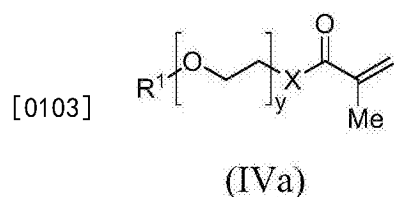
[0098] 所述第一和第二甲基丙烯酸酯单体包含亲水性侧链,其可以具有一个或多个杂原子。所述第一和第二侧链可以包含一个或多个环氧烷烃单元以形成如本文所述的分析物传感器的交联亲水性共聚物。

[0099] 在所述方法的一些实施方案中,所述第一甲基丙烯酸酯单体具有式(IV)的结构:



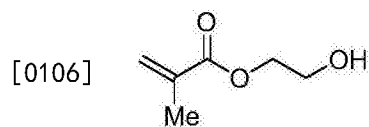
[0101] 其中R为亲水性基团。在所述方法的某些实施方案中,所述亲水性基团包含一个或多个羟基,例如醇。

[0102] 在所述方法的一些实施方案中,所述第一甲基丙烯酸酯单体具有式(IVa)的结构:

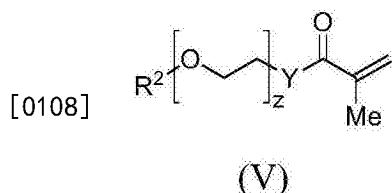


[0104] 其中X、y、R¹和R'被选择成提供本文所述的交联亲水性共聚物的第一甲基丙烯酸酯衍生的单体单元。

[0105] 在所述方法的某些实施方案中,所述第一甲基丙烯酸酯单体具有以下结构:

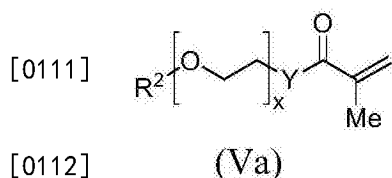


[0107] 在所述方法的一些实施方案中,所述第二甲基丙烯酸酯单体具有式(V)的结构:



[0109] 其中Y、z、R²和R'被选择成提供本文所述的交联亲水性共聚物的第二甲基丙烯酸酯衍生的单体单元。

[0110] 在所述方法的一些实施方案中,所述第二甲基丙烯酸酯单体具有式(Va)的结构:



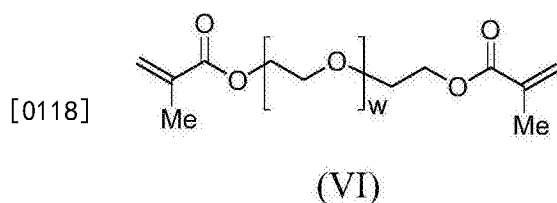
[0112] 其中x被选择成提供本文所述的交联亲水性共聚物的第二甲基丙烯酸酯衍生的单体单元,其中聚(乙二醇)具有约100至约10,000的数均分子量(M_n)。在某些实施方案中,x被选择成提供其中聚(乙二醇)的M_n落在表1中的范围内的第二甲基丙烯酸酯衍生的单体单元。

[0114] 在所述方法的某些实施方案中,所述第二甲基丙烯酸酯单体具有式(Va)的结构,其中Y为-O-,R²为甲基,且x使得聚(乙二醇)具有约500的数均分子量(M_n)。

[0115] 所述二甲基丙烯酸酯单体是具有通过亲水性连接基相连的两个末端甲基丙烯酸酯基团的分子。所述亲水性连接基被选择成提供本文所述的交联亲水性共聚物的不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元之间的交联体。在所述混合物由各自具有二甲基丙烯酸酯单体的两种或更多种溶液组合形成的实施方案中,所述二甲基丙烯酸酯单体可以是相同的,或者在一些情况下,可以是不同的。

[0116] 可以通过调节所述混合物中的二甲基丙烯酸酯单体的量来控制所述分析物传感器的交联亲水性共聚物中的交联程度。在一些实施方案中,所述二甲基丙烯酸酯单体为所述混合物的约1%至约15%。在其它实施例中,所述量为约1%至约5%、或约5%至约10%、或约10%至约15%。在一些实施方案中,所述量为约1%。在一些情况下,两种混合物都包含约1%的所述二甲基丙烯酸酯单体。

[0117] 在所述方法的一些实施方案中,所述二甲基丙烯酸酯单体包含一个或多个环氧烷烃单元以提供本文所述的交联亲水性共聚物的交联体。在一些实施方案中,所述二甲基丙烯酸酯单体包含聚(乙二醇)(PEG)。例如,所述二甲基丙烯酸酯单体可以具有式(VI)的结构:



[0119] 其中w为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0120] 在某些实施方案中,w为约2至约250的平均值。

[0121] 在所述方法的其它实施方案中,所述二甲基丙烯酸酯单体可以具有式(VI)的结

构,其中w使得所述二甲基丙烯酸酯单体的PEG部分的数均分子量(M_n)为约100至约10,000。例如,可以选择w使得所述二甲基丙烯酸酯单体的PEG部分的 M_n 落在表2中的范围内。在一些实施方案中,所述二甲基丙烯酸酯单体为二甲基丙烯酸二(乙二醇)酯。

[0122] 将所述混合物沉积到电极的表面上可以通过许多方法实现。例如,所述沉积可以使用微量注射器手动进行,或使用纳米喷射分配设备通过自动化制造工艺进行。

[0123] 在所述方法的一些实施方案中,选择沉积到电极的表面上所述混合物的量以提供所述分析物传感器的交联亲水性共聚物的所期望的厚度。在一些实施方案中,沉积在电极上的量为约50nL/mm²至约500nL/mm²。在其它实例中,所述量在厚度方面为约50μm至约150μm、或约150μm至约300μm、或约300μm至约500μm。在一些实施方案中,所述量为约100nL/mm²。在一些情况下,沉积约100nL/mm²的混合物提供约20μm厚度的交联亲水性共聚物。

[0124] 可以基于引发剂和被聚合的单体的特性选择适于引发聚合(即,固化)但不使所述分析物感测组分降解的条件。在其中所述分析物感测组分是酶的实施方案中,可以选择所述方法的温度和pH以保存所述酶的活性。在某些实施方案中,使用紫外(UV)光激活所述引发剂。例如,当使用2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮作为引发剂时,可以使用UV光进行固化。在其中所述混合物由各自具有引发剂的两种或更多种溶液的组合形成的实施方案中,所述引发剂可以是相同的,或者在一些情况下,可以是不同的。

[0125] 在另一方面,提供了在受试者中测量分析物水平的方法。该方法包括:

[0126] (a)将分析物传感器的至少一部分安装在受试者的身体上,其中该分析物传感器包含:

[0127] 与电极表面接触的亲水性共聚物;和

[0128] 嵌入到该亲水性共聚物中的分析物感测组分,其中该亲水性共聚物包含:

[0129] 主链,该主链包含:

[0130] 第一甲基丙烯酸酯衍生的单元,各具有第一亲水性侧链;

[0131] 第二甲基丙烯酸酯衍生的单元,各具有第二亲水性侧链,其中该第一和第二侧链相同或不同;

[0132] 第三甲基丙烯酸酯衍生的单元;和

[0133] 在不同主链中的第三甲基丙烯酸酯衍生的单元之间的亲水性交联体,

[0134] (b)从该分析物传感器产生的信号测定在一段时间内的分析物水平,其中该亲水性共聚物具有基本上不依赖于温度的分析物渗透性且其中该分析物传感器在一定温度范围内产生基本上不依赖于温度的信号。

[0135] 在一个实施方案中,该方法使用包含分析物传感器的身体可安装装置。以下更详细描述了身体可安装装置的一个实例,该装置包括设置为检测穿戴该眼睛可安装装置的用户的眼膜中的至少一种分析物的眼睛可安装装置。

[0136] 图4为包含眼睛可安装装置110的系统100的方框图,该眼睛可安装装置110与外部读取器120无线通信。该眼睛可安装装置110可为聚合物材料,其可适当成形以安装于角膜表面且其中至少部分嵌入一个结构。该结构可包括电源140、控制器150、生物交互电子器件160和天线170。

[0137] 在一些实施方案中,该结构可为生物相容的装置,其中其上形成或安装的一些或

所有组件被生物相容的材料包裹。

[0138] 在一些示例性实施方案中,该结构可置于远离眼睛可安装装置110的中心从而避免干扰向眼睛中心的光敏感的区域的光传导。例如,其中该眼睛可安装装置110成形为弯曲的盘,所述结构可围绕该盘的外周嵌入(例如,接近外周)。在其它示例性实施方案中,该结构可置于眼睛可安装装置110的中心区域内或在其附近。例如,部分结构可对入射可见光为基本透明,以减少对向眼睛的光传递的干扰。而且,在一些实施方案中,生物交互电子器件160可包含像素阵列164,其根据显示指令发射和/或传输光以被眼接受。因此,生物交互电子器件160可任选置于眼睛可安装装置的中心以产生可被眼睛可安装装置110的佩戴者感知的视觉提示,如在像素阵列164上的显示信息(例如,特征、符号、闪光模式等)。

[0139] 电源140配置为采集环境能量从而为控制器150和生物交互电子器件160供电,并可以包括能量采集天线142和/或太阳能电池144。能量采集天线142可以从入射的射频辐射获取能量。太阳能电池144可以包括配置为从入射的紫外辐射、可见光辐射和/或红外辐射获取能量的光伏电池。

[0140] 整流器/调节器146可以用于将获取的能量调节为处于适合操作控制器的水平的稳定的直流(DC)电源电压141,然后将该电压供给到控制器150。整流器/调节器146可以包括一个或多个储能装置以减少能量采集天线142和/或太阳能电池144中的高频变化。例如,一个或多个储能装置(例如,电容器或者电感器)可以并联跨接整流器/调节器146的输出以调节直流电源电压141并可以配置为起到低通滤波器的作用。

[0141] 控制器150配置为执行指令以操作生物交互电子器件160和天线170。控制器150包括配置为操作生物交互电子器件160从而与眼睛可安装装置110的生物环境相交互的逻辑电路。交互可以涉及使用一个或多个部件,诸如生物交互电子器件160中的分析物生物传感器162,以获得来自生物环境的输入。额外地或者替代地,交互可以涉及使用一个或多个部件,诸如像素阵列164,以提供向生物环境的输出。

[0142] 在一个示例中,控制器150包括配置为操作分析物生物传感器162的传感器接口模块152。分析物生物传感器162例如可以是安培型电化学传感器,其包括被传感器接口驱动的工作电极和参比电极。电压被施加在工作电极与参比电极之间以引起分析物在工作电极处经历电化学反应(例如,还原和/或氧化反应)。电化学反应产生可以通过工作电极测量的安培电流。安培电流可以取决于分析物浓度。因此,通过工作电极测量的安培电流的量可以提供分析物浓度的指示。在一些实施方案中,传感器接口模块152可以是配置为在工作电极与参比电极之间施加电压差同时测量通过工作电极的电流的恒电位器。

[0143] 在一些情况下,也可以包含试剂以使得电化学传感器对一种或多种期望的分析物敏感。例如,接近工作电极的葡萄糖氧化酶(“GOD”)层可以催化葡萄糖氧化以产生过氧化氢(H_2O_2)。然后过氧化氢可以在工作电极处被电氧化,过氧化氢释放电子到工作电极,导致形成如上讨论的可以通过工作电极测量的安培电流。

[0144] 通过还原反应或者氧化反应产生的电流大致与反应速率成比例。此外,反应速率取决于分析物分子到达电化学传感器电极以直接地或者通过试剂催化地向还原反应或者氧化反应供以原料的速率。在稳态中,分析物分子从取样区域扩散到电化学传感器电极的速率与额外的分析物分子从周围区域扩散到取样区域的速率大致相同,反应速率与分析物分子的浓度大致成比例。因此通过工作电极测量的电流提供分析物浓度的指示。

[0145] 控制器150也可以包括用于操作像素阵列164的显示驱动器模块154。像素阵列164是布置为行和列的单独可编程的光透射、光反射和/或光发射像素的阵列。各个像素电路可以任意地包括液晶技术、微机电技术、发光二极管技术等等以根据来自显示驱动器模块154的信息而选择性地透射、反射和/或发射光。这样的像素阵列164也可以包括超过一种颜色的像素(例如,红色、绿色和蓝色像素)从而为看到的内容着色。显示驱动器模块154例如可以包括向像素阵列164中单独编程的像素提供编程信息的一条或多条数据线以及用于设置像素组以接收这样的编程信息的一条或多条寻址线。位于眼睛上的这样的像素阵列164还可以包括一个或多个镜片以将光从像素阵列引导到可被眼睛感知的焦平面。

[0146] 控制器150也可以包括用于经由天线170发送和/或接收信息的通信电路156。通信电路156可以包括一个或多个振荡器、混频器、频率注入器(frequency injector)等等以调制和/或解调将被天线170发射和/或接收的载波频率上的信息。在一些示例实施方案中,眼睛可安装装置110被配置为通过以外部读取器120可感知的方式调制天线170的阻抗而表示从生物传感器的输出。例如,通信电路156可以引起来自天线170的背向散射辐射的振幅、相位、和/或频率的变化,然后这样的变化可以被读取器120检测。

[0147] 控制器150经由互连线151连接到生物交互电子器件160。类似的,控制器150经由互连线157连接到天线170。互连线151、157可以包含图案化导电材料(例如,金、铂、钯、钛、铜、铝、银、金属、这些材料的任何组合等等)。

[0148] 应当注意到,为了说明的方便起见,结合功能模块描述了图4所示的框图。然而,眼睛可安装装置110的实施方案可以布置为具有在单个芯片、集成电路和/或实体部件中实现的一个或多个功能模块(子系统)。

[0149] 额外地或者替代地,能量采集天线142和天线170可以实现在同一两用天线中。例如,环形天线可以经由背向散射辐射既采集用于产生电力的入射辐射又通信信息。

[0150] 外部读取器120包括天线128(或者一条以上的天线的组)以发送无线信号171到眼睛可安装装置110并从眼睛可安装装置110接收无线信号171。外部读取器120也包括具有与存储器122通信的处理器126的计算系统。存储器122是非暂时性计算机可读介质,其可以包括但不限于磁盘、光盘、有机存储器和/或可以被处理器126读取的任何其他易失性(例如RAM)或者非易失性(例如ROM)存储系统。存储器122包括存储数据的指示的数据存储器(storage)123,数据的指示诸如是传感器读数(例如,来自分析物生物传感器162)、程序设置(例如,用以调节眼睛可安装装置110和/或外部读取器120的行为)等等。存储器122也包括用于被处理器126执行的程序指令124。例如,程序指令124可以引发外部读取器120提供用户界面,该用户界面允许恢复从眼睛可安装装置110传达的信息(例如,来自分析物生物传感器162的传感器输出)。外部读取器120也可以包括一个或多个硬件元件用于操作天线128以发送无线信号171到眼睛可安装装置110并从眼睛可安装装置110接收无线信号171。例如,振荡器、频率注入器、编码器、解码器、放大器、滤波器可以根据来自处理器126的指令而驱动天线128。

[0151] 外部读取器120可以是智能电话、数字助理、或者具有足以提供无线通信链路171的无线连通性的其他便携式计算装置。外部读取器120也可以实现为天线组件,其可以被插入便携式计算装置中,诸如在示例中,通信链路171以便携式计算装置通常不采用的载波频率操作。在一些情况下,外部读取器120是配置为相对靠近佩戴者的眼睛佩戴的专用装置以

允许无线通信链路171使用小功率或者低功率操作。例如,外部读取器120可以集成在一件首饰(诸如项链、耳环等等)中,或者集成在靠近头佩戴的一件衣服(诸如帽子、发带等等)中。

[0152] 在眼睛可安装装置110包括分析物生物传感器162的示例中,系统100可以被操作以监控在眼睛表面上的泪膜中的分析物浓度。为了利用配置为泪膜分析物监控器的系统100执行读取,外部读取器120可以发射射频辐射171,该射频辐射171被采集以经由电源140对眼睛可安装装置110供电。被能量采集天线142(和/或天线170)获取的射频电信号在整流器/调节器146中被整流和/或调节,且被调节的DC电源电压141被提供到控制器150。因此射频辐射171开启眼睛可安装装置110内的电子元件。一旦被开启,控制器150操作分析物生物传感器162以测量分析物浓度水平。例如,传感器接口模块152可以在分析物生物传感器162中的工作电极和参比电极之间施加电压。施加的电压可以足够引起分析物在工作电极处经历电化学反应并由此产生可以通过工作电极测量的安培电流。测量的安培电流可以提供指示分析物浓度的传感器读数(“结果”)。控制器150可以操作天线170以将传感器读数传送回外部读取器120(例如,经由通信电路156)。

[0153] 在一些实施方案中,可以操作系统100以非连续地(间歇地)向眼睛可安装装置110供给能量,从而为控制器150和电子器件160供电。例如,射频辐射171可以被供给从而为眼睛可安装装置110供电足够久以进行泪膜分析物浓度测量并传送该结果。例如,供给的射频辐射可以提供足够的电力以在工作电极与参比电极之间施加足以在工作电极处诱发电化学反应的电势、测量所产生的安培电流、并通过指示测量的安培电流的方式调制天线阻抗从而调节背向散射辐射。在这样的示例中,供给的射频辐射171可以被认为是从外部读取器120发到眼睛可安装装置110的询问信号以要求测量。通过周期性地询问眼睛可安装装置110(例如,通过供给射频辐射171以暂时开启装置)并存储传感器结果(例如,经由数据存储器123),外部读取器120可以积累一段时间中的一组分析物浓度测量结果而无需连续地对眼睛可安装装置110供电。

[0154] 图5a是眼睛可安装装置210的顶视图。图5b是眼睛可安装装置210的侧视图。应当注意到,图5a和图5b中的相对尺寸不一定是按比例,而是仅为了在描述眼睛可安装装置210的布置中进行说明的目的而给出。

[0155] 眼睛可安装装置210可以包含聚合物材料220,其可以是基本上透明的材料以允许入射光被传送到眼睛。聚合物材料220可以包括一种或多种类似于视光学中形成视力校正和/或美容的隐形眼镜所采用的生物相容材料,诸如聚对苯二甲酸乙二醇酯(“PET”)、聚甲基丙烯酸甲酯(“PMMA”)、聚羟基乙基甲基丙烯酸酯(“polyHEMA”)、硅水凝胶或者这些的任何组合。也可以预见其他聚合物材料。聚合物材料220可以包括配置为使角膜表面润湿的材料,诸如水凝胶等等。在一些实施方案中,聚合物材料220是可变形的(非刚性)材料以提高佩戴舒适感。

[0156] 为了利于接触安装,眼睛可安装装置210可以包括配置为(例如,通过与覆盖角膜表面的泪膜的毛细管力)附着(安装)到润湿的角膜表面的凹面226。在以凹面抵靠眼睛安装时,眼睛可安装装置210的凸面224形成为在眼睛可安装装置210被安装到眼睛时不干扰眼睑运动。环形外侧边228连接凹面224和凸面226。因此凸面224可被认为是眼睛可安装装置210的外顶面,而凹面226可被认为是内底面。图5a所示的“顶”视图面对凸面224。

[0157] 眼睛可安装装置210可以具有类似于视力校正和/或美容的隐形眼镜的尺寸,诸如大约1厘米的直径,以及大约0.1毫米到大约0.5毫米的厚度。然而,仅为了说明的目的而提供直径和厚度值。在一些实施方案中,可以根据佩戴者眼睛的角膜表面和/或巩膜表面的大小和/或形状而选择眼睛可安装装置210的尺寸。在一些实施方案中,眼睛可安装装置210被成形为提供预定的视力校正光学能力(optical power),诸如通过处方隐形眼镜而提供。

[0158] 结构230被嵌入眼睛可安装装置210中。结构230可以被嵌入从而靠近外周222或者沿着外周222定位,远离中心区域221。这样的位置保证当眼睛可安装装置210被安装在佩戴者眼睛上时结构230将不会干扰佩戴者的视觉,因为它远离中心区域221定位,而在该中心区域221处入射光被传输到眼睛的光感测部分。此外,部分的结构230可以由透明材料形成以进一步减少对视觉的影响。

[0159] 结构230可以成形为平坦的圆环(例如,具有中心孔的盘)。结构230的平坦表面(例如,沿着径向宽度(radical width))允许安装诸如芯片(例如,经由倒装芯片安装)的电子器件和允许图案化导电材料以形成电极、天线(一条或多条)和/或互连线。结构230和聚合物材料220可以围绕公共的中心轴成大致圆柱形对称。结构230可以例如具有大约10毫米的直径、大约1毫米的径向宽度(例如,外半径比内半径大1毫米),以及大约50微米的厚度。仅为了示例的目的而提供这些尺寸,决不是限制本公开。

[0160] 环形天线270、控制器250以及生物交互电子器件260被包括在结构230中。控制器250可以是包括配置为操作生物交互电子器件260和环形天线270的逻辑元件的芯片。控制器250通过也位于结构230上的互连线257而电连接到环形天线270。类似地,控制器250通过互连线251电连接到生物交互电子器件260。互连线251、257、环形天线270以及任何导电电极(例如,用于电化学分析物生物传感器等等)可以由任何类型的导电材料形成并可以例如通过可用于图案化这样的材料的任何工艺(诸如沉积或者光刻)而被图案化。在结构230上被图案化的导电材料例如可以是金、铂、钯、钛、碳、铝、铜、银、银氯化物、由贵金属(noble material)形成的导体、金属或者这些材料的任何组合。也可以预见其他材料。

[0161] 结构230可以是其中一些或者全部部件被生物相容材料包裹的生物相容装置。在一个示例中,除了生物交互电子器件260中的传感器电极之外,控制器250、互连线251、257、生物交互电子器件260以及环形天线270被生物相容材料完全地包裹。

[0162] 如图5a所示,生物交互电子器件模块260在面向凸面224的结构230的一侧。其中生物交互电子器件模块260包括分析物生物传感器,例如,将结构230上的生物传感器安装在靠近凸面224的位置使得生物传感器可感测已扩散通过凸面224或已通过凸面224中的通道到达生物传感器的分析物(图5c和5d显示通道272)。

[0163] 环形天线270是沿着结构230的平坦表面被图案化以形成平坦的导电环的导电材料的层。在一些示例实施方案中,环形天线270不形成闭合环。例如,环形天线270可以包含切口以允许用于控制器250和生物交互电子器件260的空间,如图5a所示。然而,在另一示例实施方案中,环形天线270可以布置为导电材料的连续条,其完全围绕结构230一次或者多次卷绕。这样的卷绕天线(例如,天线引线)的末端之间的互连线可以连接到结构230中的控制器250。在一些实施方案中,该环形天线可包含多个彼此隔开的导电环,如3个导电环,5个导电环,9个导电环等。使用这种设置,聚合物材料220可在多个导电环中的相邻导电环之间延伸。

[0164] 图5c是安装到眼睛280的角膜表面284的眼睛可安装电子器件210的侧视截面图。图5d是图5c所示的眼睛可安装装置的截面的放大局部视图。应当注意到,图5c和图5d中的相对尺寸不一定是按比例,而是在描述眼睛可安装装置210的布置中仅为了说明的目的而给出。一些方面被扩大以允许图示并利于说明。

[0165] 眼睛280包括通过使上眼睑286和下眼睑288一起位于眼睛280表面上而被覆盖的角膜282。入射光通过角膜282被眼睛280接收,光在角膜282处被光学地指向眼睛280的光感测元件以激发视觉。上眼睑286及下眼睑288的运动跨过眼睛280的暴露的角膜表面284而分布泪膜。泪膜是被泪腺分泌的水溶液以保护并润滑眼睛280。当眼睛可安装装置210被安装在眼睛280中时,泪膜覆盖凸面224和凹面226两者,提供内层290(沿着凹面226)和外层292(沿着凸面224)。在角膜表面284上的内层290也帮助通过凹面226与角膜表面284之间的毛细管力而安装眼睛可安装装置210。在一些实施方案中,眼睛可安装装置210还可以由于凹面226的曲率而部分地通过抵靠角膜表面284的真空力被保持在眼睛280上。泪膜层290、292可以是大约10微米厚并且共计大约10微升的流体。

[0166] 泪膜通过眼睛的结构中的毛细管与血液供给接触,并包含许多在血液中发现的生物标志物,其被分析以诊断个体的健康状态。例如,泪膜包括葡萄糖、钙、钠、胆固醇、钾、其他生物标志物等等。泪膜中的生物标志物浓度可以系统地不同于血液中的生物标志物的相应浓度,但是可以建立两个浓度水平之间的关系以将泪膜生物标志物浓度值映射到血液浓度水平。例如,葡萄糖的泪膜浓度可以建立(例如,经验地确定)为相应的血糖浓度的大致十分之一。然而也可以使用另一比例关系和/或非比例关系。因此,与通过切口获取即将在人体之外被分析的一定体积的血液而执行的采血技术相比,测量泪膜分析物浓度水平提供用于监控生物标志物水平的非侵入式技术。

[0167] 如图5c和5d中的截面图所示,结构230可以倾斜从而大致平行于凸面224的相邻部分。如上所述,结构230是具有面向内的表面232(更靠近聚合物材料220的凹面226)和面向外的表面234(更靠近凸面224)的扁平的环。结构230可以包括邻近于表面232和234中的一个或者邻近于两者的电子元件和/或图案化导电材料。

[0168] 如图5d所示,生物交互电子器件260、控制器250和导电互连线251位于面向外的表面234和面向内的表面632之间,使得生物交互电子器件260面对凸面224。采用此布置,生物交互电子器件260可以通过通道272接收泪膜292中的分析物浓度。然而,在其他示例中,生物交互电子器件260可以被安装在结构230的面向内的表面232上,使得生物交互电子器件260面对凹面226。

[0169] 尽管该身体可安装装置已描述为包括眼睛可安装装置110和/或眼睛可安装装置210,但该身体可安装装置可包括其它安装于人身体其他部位上或这些部位内的可安装装置。

[0170] 例如,在一些实施方案中,该身体可安装装置可包括牙齿可安装装置。在一些实施方案中,该牙齿可安装装置可为眼睛可安装装置110和/或眼睛可安装装置210的形式或与其类似的形式。例如,该牙齿可安装装置可包括与本文所述的任何聚合物材料相同或类似的聚合物材料和与本文所述的任何结构相同或类似的结构。使用该设置,该牙齿可安装装置可设置为检测佩戴该牙齿可安装装置的用户的液体(例如,唾液)中的至少一种分析物。

[0171] 而且,在一些实施方案中,该身体可安装装置可包括皮肤可安装装置。在一些实施

方案中,该皮肤可安装装置可为眼睛可安装装置110和/或眼睛可安装装置210的形式或与其类似的形式。例如,该皮肤可安装装置可包括与本文所述的任何聚合物材料相同或类似的聚合物材料和与本文所述的任一结构相同或类似的结构。使用该设置,该皮肤可安装装置可设置为检测佩戴该皮肤可安装装置的用户液体(例如,汗液、血液等)中的至少一种分析物。

[0172] 此外,一些实施方案可能包括隐私控制,其可以自动实施或由身体可安装装置的配戴者控制。例如,在配戴者的被收集的生理学参数数据和健康状态数据被上传到云计算网络用于临床医生的趋势分析时,所述数据可在其被存储或使用前以一种或多种方式处理,使得个人可识别的信息被去除。例如,可以处理使用者的身份,使得无法确定使用者的个人可识别的信息,或者在获得位置信息的情况下,使用者的地理位置可以被一般化(例如,一般化到城市、邮政编码、或州水平),使得不能确定使用者的具体位置。

[0173] 另外地或替换地,可以为身体可安装装置的配戴者提供机会来控制所述装置是否或如何收集关于所述配戴者的信息(例如,关于使用者的病史、社会行为或活动、职业、使用者的偏好、或使用者的目前位置的信息),或控制可如何使用这样的信息。因此,所述配戴者可以具有对如下的控制:如何收集关于他或她的信息以及信息是如何被临床医生或医师或数据的其他使用者使用的。例如,使用者可以选择从他的或她的装置收集的数据(例如健康状况和生理学参数)仅用于响应于他或她自己的数据的收集和比较而生成个体基线和建议,且可无法用于生成群体基线或用于群体相关性研究。

实施例

[0174] 实施例1.将G0x固定在交联的甲基丙烯酸酯共聚物中。

[0175] 制备三种溶液(A-C):

[0176] A)在PBS缓冲液(pH=7.4)中的25mg/ml葡萄糖氧化酶(G0x)

[0177] B)含有按重量计1%的二甲基丙烯酸二(乙二醇)酯和按重量计1%的2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮的甲基丙烯酸2-羟基乙基酯单体溶液。

[0178] C)聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯(平均Mn 500,Aldrich产品#447943)单体溶液,其含有按重量计1%的二甲基丙烯酸二(乙二醇)酯和按重量计1%的2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮。

[0179] 通过将一定体积的各溶液(A-C)根据下表中的比率组合而制备两种制剂(F2和F4):

[0180]

	A	B	C
制剂F2	0.40	0.40	0.20
制剂F4	0.40	0.35	0.25

[0181] 将所得制剂使用涡旋振荡器彻底混合。使用微量注射器将100nL/mm²的各制剂沉积到传感器电极上,且将沉积的溶液通过EC-500曝光室(Electro-Lite Corp)在氮气下用365nm UV固化5分钟。所得固化的交联共聚物各自具有约20μm的厚度。与制剂F2相比,使用制剂F4制造的传感器使用更大的溶液C对溶液B的比率。因此,与使用制剂F2制造的传感器相比,使用制剂F4制造的传感器具有更大的衍生自聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯的单元

对衍生自甲基丙烯酸2-羟基乙基酯的单元的比率。

[0182] 实施例2. 在葡萄糖溶液中的分析物传感器性能

[0183] 将实施例1中形成的制剂F2和F4的分析物传感器在范围从20 μ M到1000 μ M的葡萄糖在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的浓度下进行测试。将两个传感器都浸没在PBS中,且每10-15分钟使葡萄糖浓度增加。使用恒电位器测量在所述电极处产生的电流。对于两种制剂都观察到电流和葡萄糖浓度之间的线性关系(见图1的插图)。使用制剂F4制造的传感器(其比使用制剂F2制造的传感器的衍生自聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯的单元对衍生自甲基丙烯酸2-羟基乙基酯的单元的比率更高)在相同的葡萄糖浓度下具有比使用制剂F2制造的传感器更高的电流响应。见图1。

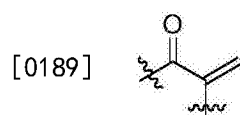
[0184] 实施例3. 温度对分析物传感器电流响应的影响

[0185] 制剂F1的4种分析物传感器(3种储液的比例A:B:C=0.4:0.45:0.15)根据实施例1的步骤制备,且按照实施例2的步骤在25 $^{\circ}$ C以磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的不同浓度(范围为50 μ M至1000 μ M)的葡萄糖测试。如图2(a)和2(b)所示,所有4种分析物传感器均观察到电流和葡萄糖浓度之间的线性关系。当对1.0mM葡萄糖浓度在25 $^{\circ}$ C、20 $^{\circ}$ C和35 $^{\circ}$ C测量电流时,温度对电流响应的影响最小或可忽略(每摄氏度<1%),证实分析物传感器的温度不敏感性。

[0186] 实施例4. 温度对分析物传感器电流响应的影响

[0187] 在该实施例中,实质上是使用更宽的温度范围重复实施例3。制剂F1的7种分析物传感器根据实施例1的步骤制备,且在不同温度在PBS中的1mM葡萄糖溶液中测试。如图3所示,当对1.0mM葡萄糖浓度在增加的温度24 $^{\circ}$ C、29 $^{\circ}$ C、34 $^{\circ}$ C和39 $^{\circ}$ C测量电流时,温度对电流响应的影响再次最小或可忽略(每摄氏度<1%),证实分析物传感器的温度不敏感性。

[0188] 虽然以上实施例中的交联亲水性共聚物包含甲基丙烯酸酯基团,但是存在许多本领域中已知能够进行聚合的烯属不饱和基团。烯属不饱和单体和大分子单体可以为含有丙烯酰基(acrylic)或乙烯基的。含有乙烯基的单体含有乙烯基基团($\text{CH}_2-\text{CH}-$),并通常为高反应性的。含有丙烯酰基的单体由以下式表示:



[0190] 适合的可聚合基团的例子可以包括含有丙烯酰基、甲基丙烯酰基(ethacrylic)、衣康酰基(itaconic)、苯乙烯基、丙烯酰氨基、甲基丙烯酰氨基、和乙烯基的基团,例如烯丙基。

[0191] 除了以上公开的通过烯属不饱和单体和大分子单体的聚合形成交联亲水性共聚物的方法外,本领域技术人员或普通技术人员将知道另外的化学以形成这些共聚物。作为例子,可以使用其中将多官能胺和多官能环氧化合物混合在一起并固化的环氧化学来形成交联亲水性共聚物。另外,可以使用其中将多官能异氰酸酯与多官能醇混合并固化的氨基甲酸酯化学来提供交联亲水性共聚物。用于形成交联亲水性共聚物的其它化学存在,并对于本领域普通技术人员将是公知的。

[0192] 应当理解,本文所述的布置仅用于示例的目的。因此,本领域技术人员将理解,可以代替使用其它布置和其它元件(例如,机器、接口(界面)、功能、顺序、和功能的分组等),并且根据所期望的结果,可以完全省略一些元件。此外,所描述的许多元件为功能性实体,

其可以作为离散的或分布式的组件实施,或与其它组件一起以任意适合的组合和位置实施。

[0193] 虽然本文已经公开了多个方面和实施方案,但是其它方面和实施方案对于本领域技术人员将是明晰的。本文公开的多个方面和实施方案用于说明的目的,并不意图为限制性的,真实的范围和精神通过下面的权利要求、连同赋予这样的权利要求的等同物的全部范围指示。还将理解,本文使用的术语仅用于描述具体实施方案的目的,而不意图为限制性的。

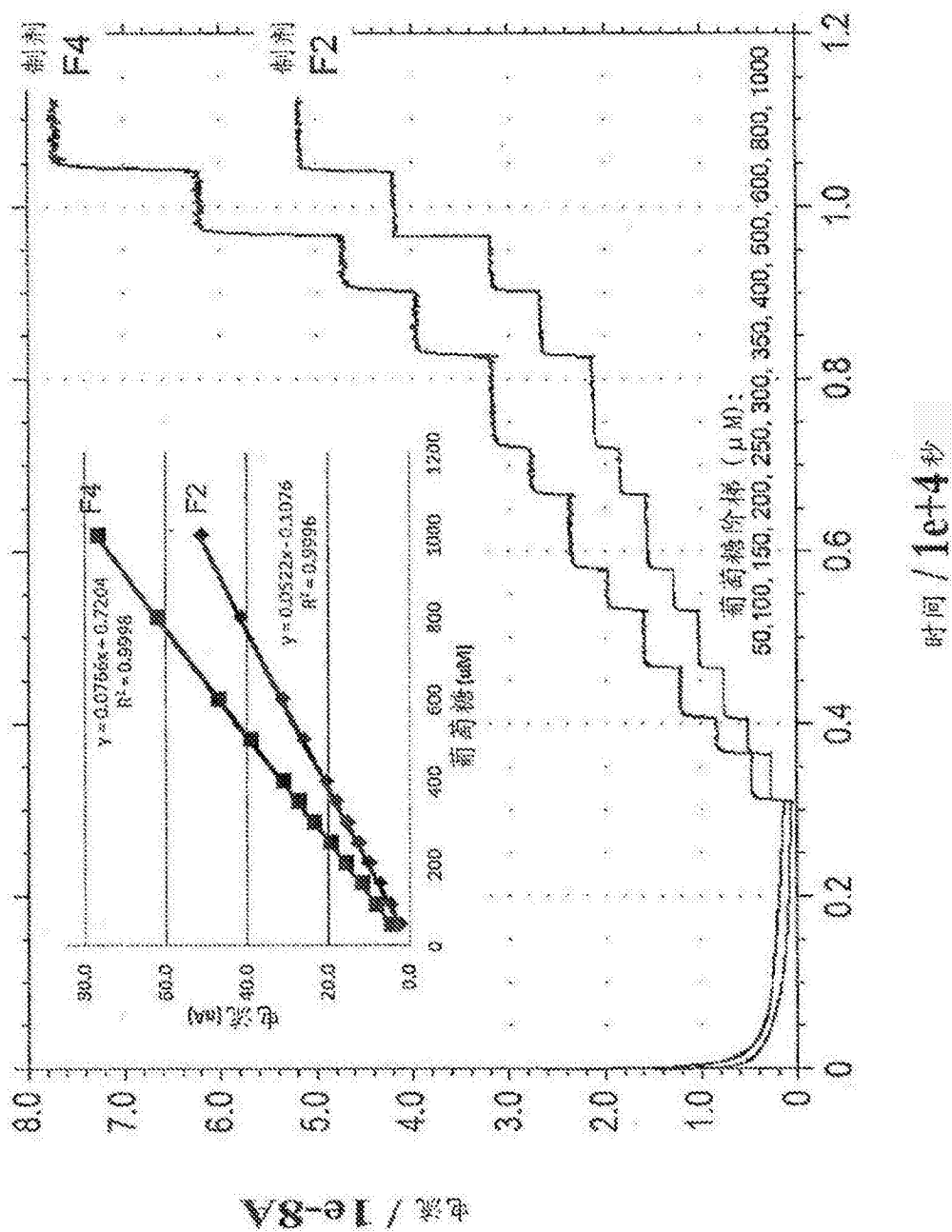


图1

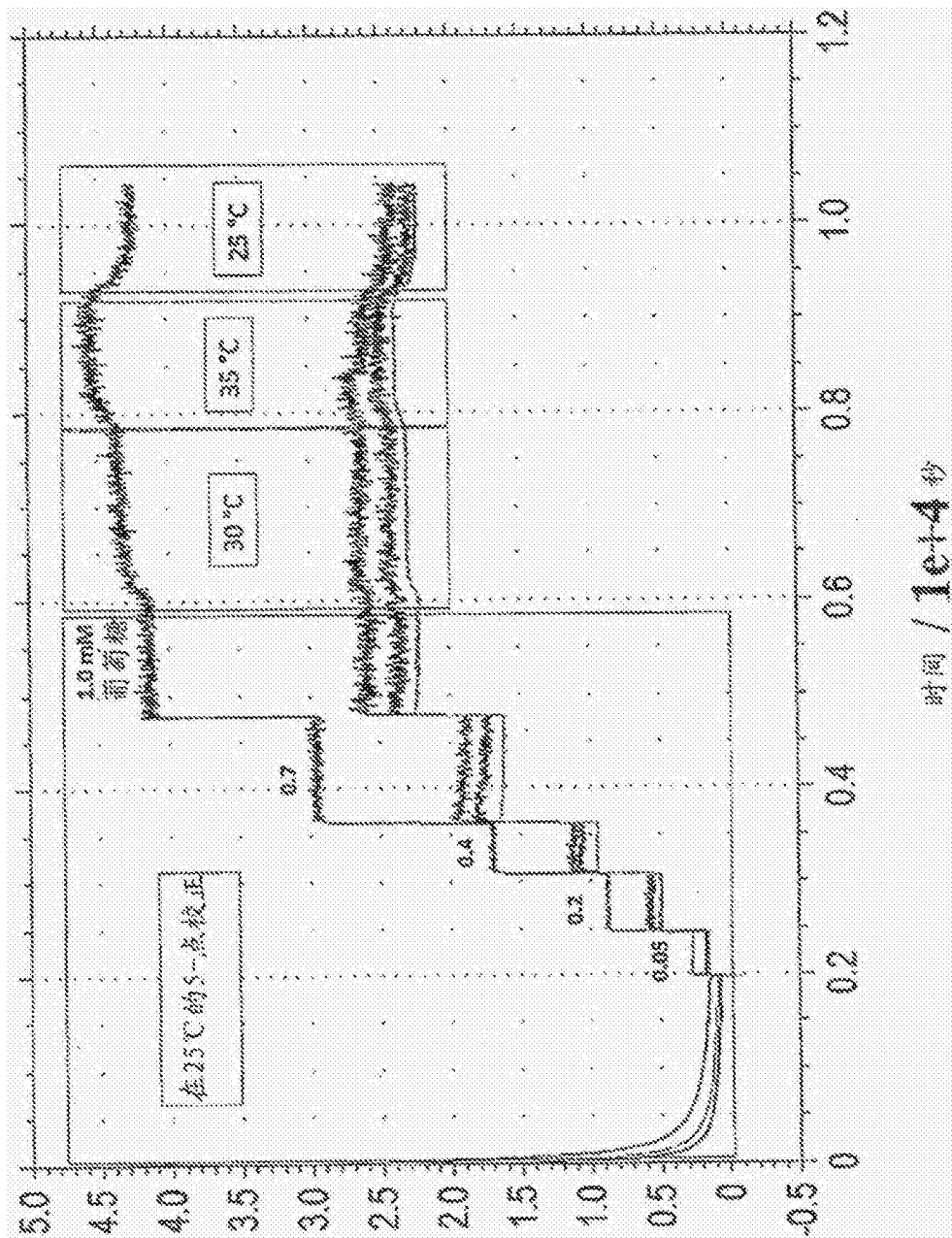


图2a

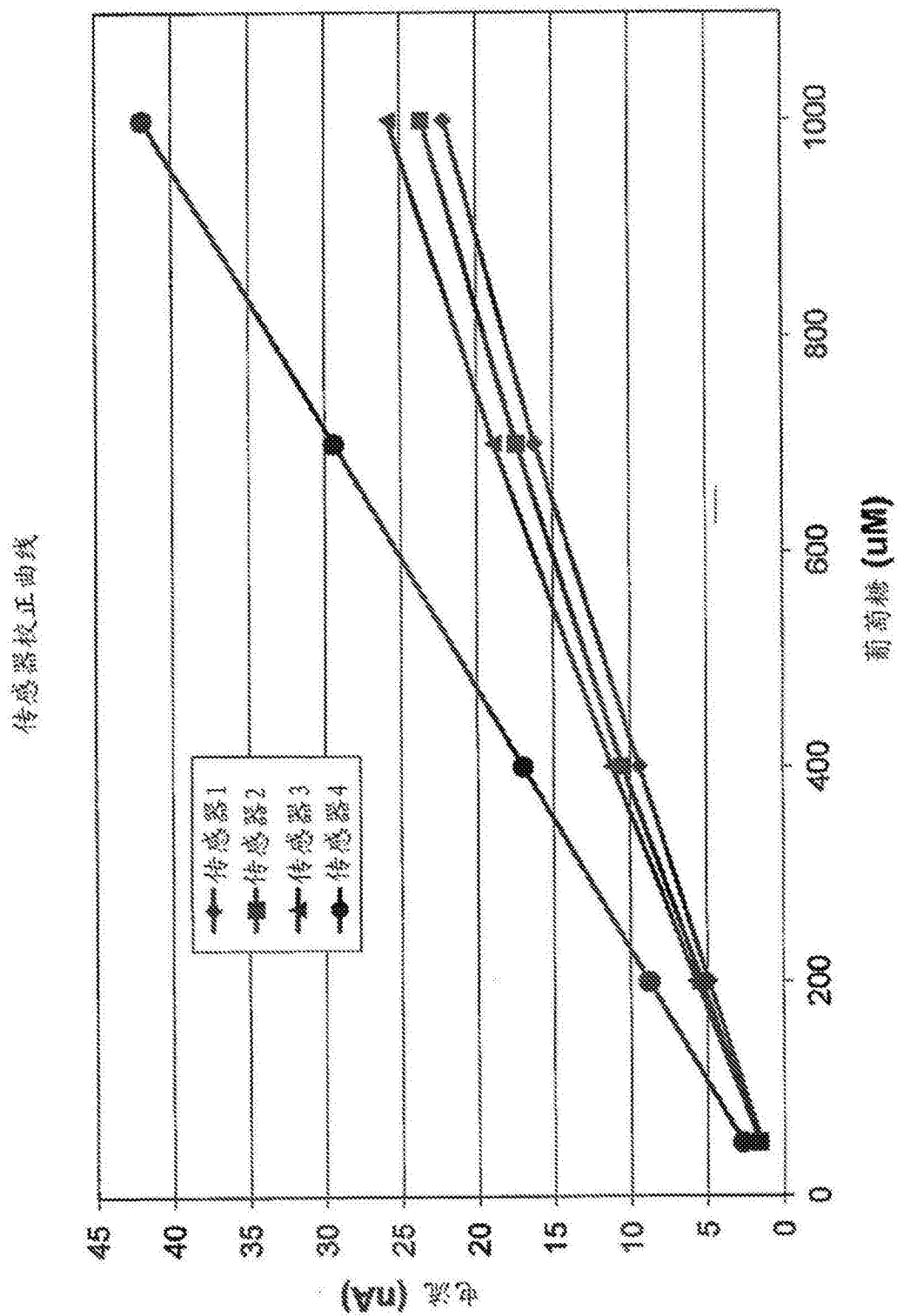


图2b

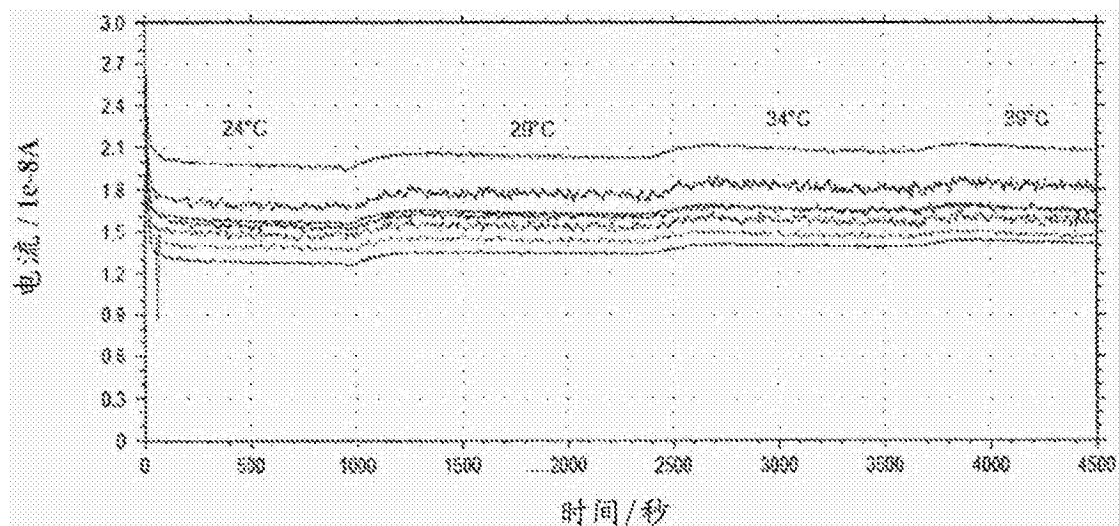


图3

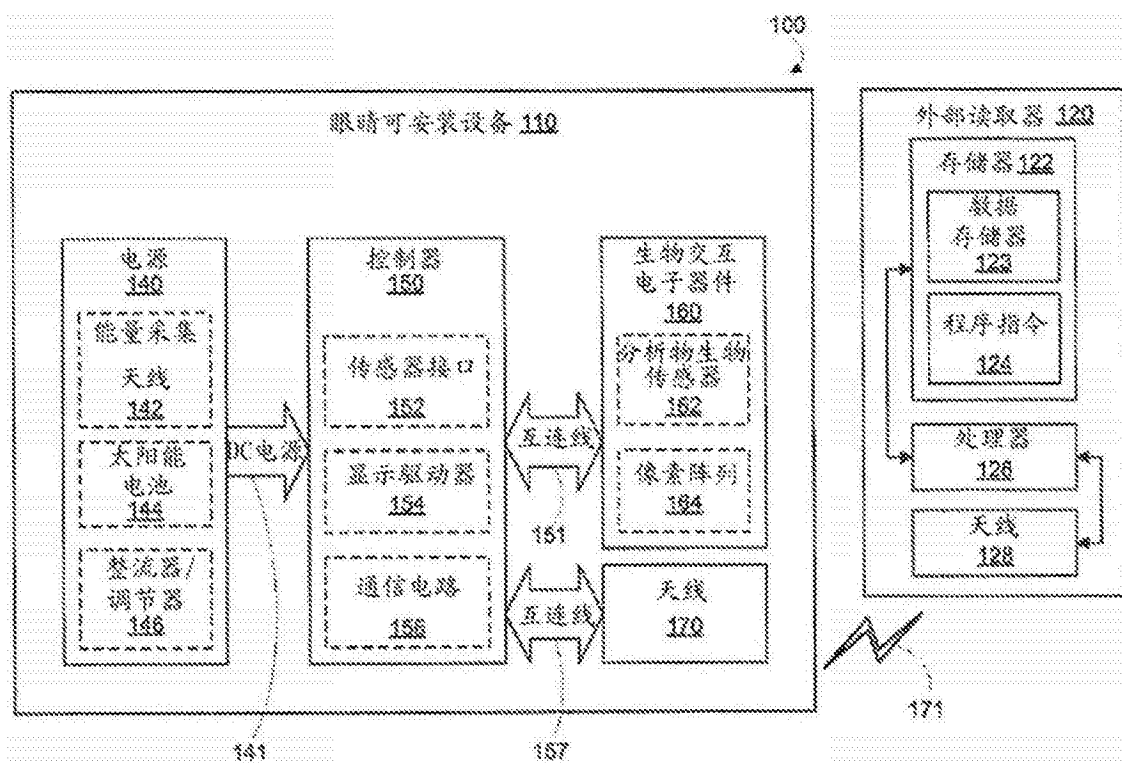


图4

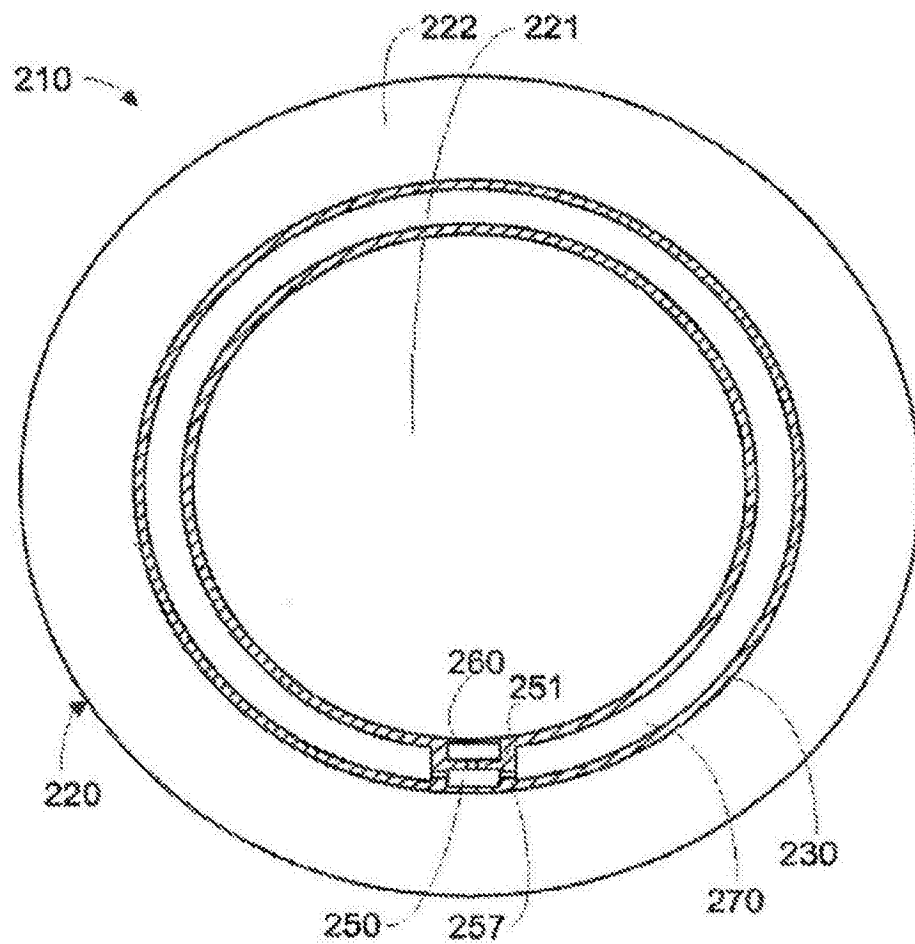


图5a

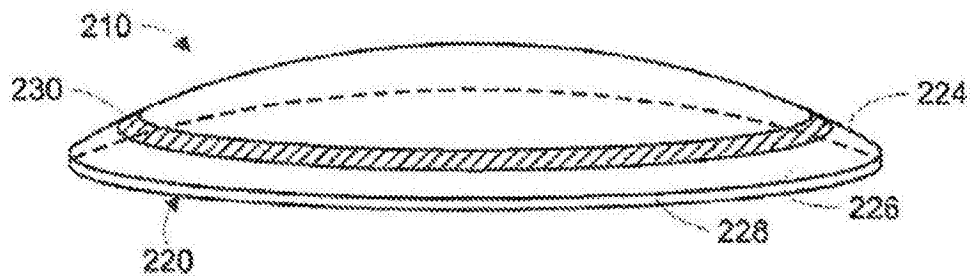


图5b

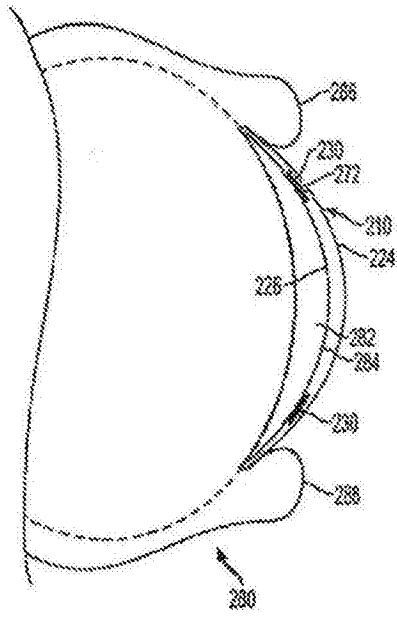


图5c

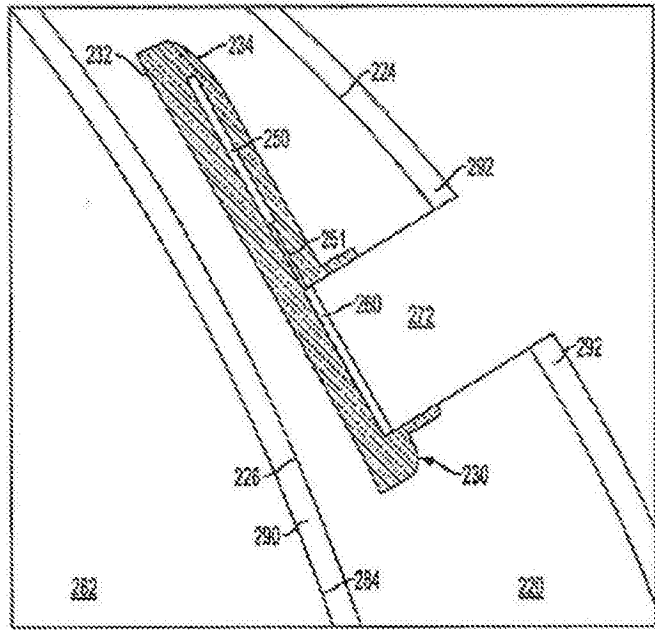


图5d