



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101622528 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 200880006674. 5  
 (22) 申请日 2008. 02. 29  
 (30) 优先权数据  
 11/680, 963 2007. 03. 01 US  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2009. 08. 31  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/EP2008/001608 2008. 02. 29  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02008/104397 EN 2008. 09. 04  
 (73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司  
 地址 瑞士巴塞尔  
 (72) 发明人 H·B·小巴克  
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
 72001  
 代理人 张雪梅 李家麟  
 (51) Int. Cl.  
 G01N 27/02(2006. 01)  
 G01N 33/66(2006. 01)  
 (56) 对比文件  
 US 2004/0079652 A1, 2004. 04. 29, 说明书第  
 [0008], [0021] 段.

US 4919770 ,1990. 04. 24, 摘要、说明书第 1 栏第 10 行 - 第 2 栏第 39 行, 第 2 栏第 54 行 - 第 7 栏第 12 行、附图 1-2.

CN 1714291 A, 2005. 12. 28, 全文.

E. Souteyrand, et al. Direct detection of biomolecules by electrochemical impedance measurements. 《Sensors and Actuators B》. 1994, 第 20 卷第 63-69 页.

Reza Karimi Shervedani, et al. A novel method for glucose determination based on electrochemical impedance spectroscopy using glucose oxidase self-assembled biosensor. 《Bioelectrochemistry》. 2006, 第 69 卷第 201-208 页.

审查员 关键

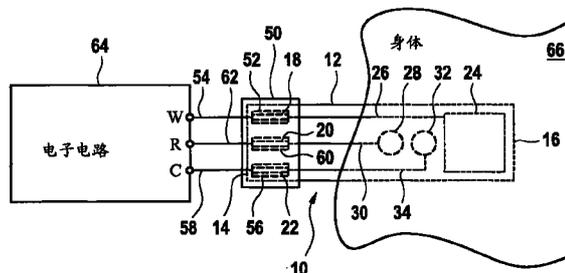
权利要求书5页 说明书23页 附图19页

(54) 发明名称

用于操作电化学分析物传感器的系统和方法

(57) 摘要

一种用于操作具有一个或多个电极的电化学分析物传感器的方法可以包括:向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号;监控响应于所述时变输入信号的应用而由所述传感器产生的时变输出信号;基于所述时变输入和输出信号确定传感器的复阻抗;并且从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息。



1. 一种用于操作具有一个或多个电极的、用于体液的电化学分析物传感器的方法,包括:

向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号;

监控响应于所述时变输入信号的应用而由所述传感器产生的时变输出信号;

基于所述时变输入和输出信号确定所述传感器的复阻抗;以及

至少部分地基于所述复阻抗来计算所述传感器所暴露到的分析物的测量值。

2. 根据权利要求1的方法,其中,向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号还包括:同时向所述一个或多个电极的所述至少一个应用 DC 输入信号,

并且还包含:监控响应于所述 DC 输入信号的应用而由所述传感器产生的 DC 输出信号。

3. 根据权利要求2的方法,其中,计算所述传感器所暴露到的分析物的测量值包括:

选择具有多个模型部件的所述传感器的模型;

将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述模型,以确定所述多个模型部件的多个复数值;

确定所述多个模型部件之一或者功能组合,当所述多个模型部件之一或者功能组合的复数值以数学方式与所述 DC 输出信号组合时,所述多个模型部件之一或者功能组合补偿所述传感器的所述 DC 输出信号的至少一个不希望有的特性对于所述分析物的所述测量值的影响,并且

基于所述传感器的所述 DC 输出和所述多个模型部件的所述复数值之一或者功能组合来计算所述分析物的所述测量值。

4. 根据权利要求3的方法,其中,选择所述传感器的模型包括:选择具有以数学电部件的形式的多个模型部件的所述传感器的等效数学电路模型,所述数学电部件互连以限定所述电路模型。

5. 根据权利要求4的方法,其中,将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的模型包括:将所述复阻抗的所述值数学地拟合到定义所述等效数学电路模型的多个数学方程,以确定每个所述数学电部件的对应的一组值。

6. 根据权利要求3的方法,其中,确定所述多个模型部件之一或者功能组合包括:确定所述多个模型部件之一或者功能组合,当所述多个模型部件之一或者功能组合的值与所述传感器的所述 DC 输出信号组合时,所述多个模型部件之一或者功能组合补偿随着时间所述传感器的所述 DC 输出信号的灵敏度漂移对于所述分析物的所述测量值的影响。

7. 根据权利要求3的方法,其中,计算所述分析物的所述测量值包括:对于所述传感器的所述 DC 输出信号和所述多个模型部件之一或者功能组合的值执行统计过程。

8. 根据权利要求7的方法,其中,计算所述分析物的所述测量值包括:

对于所述多个模型部件之一或者功能组合的值执行主分量统计过程,以确定多个主分量,

将所述主分量中的至少一些拟合到模拟所述分析物的所述测量值的一组主分量模型方程;并且,

向所述一组主分量模型方程应用所述传感器的所述 DC 输出信号,并求解所述分析物的所述测量值。

9. 根据权利要求7的方法,其中,计算所述分析物的所述测量值包括:

将所述多个模型部件之一或者功能组合的值中的至少一些拟合到模拟所述分析物的所述测量值的一组经验模型方程；并且，

向所述一组经验模型方程应用所述传感器的所述 DC 输出信号，并求解所述分析物的所述测量值。

10. 一种用于操作具有一个或多个电极的、用于体液的电化学分析物传感器的方法，包括：

向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号；

监控响应于所述时变输入信号的应用而由所述传感器产生的时变输出信号，

基于所述时变输入和输出信号确定所述传感器的复阻抗，并且

从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息。

11. 根据权利要求 10 的方法，其中，从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息包括：至少部分地基于所述复阻抗来确定所述传感器所暴露到的分析物的至少一个测量值。

12. 根据权利要求 11 的方法，还包括：

向所述一个或多个电极的所述至少一个应用 DC 输入信号，并且

监控响应于所述 DC 输入信号的应用而由所述传感器产生的 DC 输出信号，

并且其中，确定所述分析物的至少一个测量值包括：基于所述复阻抗和所述 DC 输出信号来确定所述分析物的所述至少一个测量值。

13. 根据权利要求 12 的方法，其中，确定所述传感器所暴露到的分析物的至少一个测量值包括：

选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型；

将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型，以确定所述多个模型部件的值；

识别具有随着时间的响应的所述多个模型部件之一或者功能组合，当与所述 DC 输出信号组合时，所述随着时间的响应产生传感器响应，所述传感器响应具有随着时间的幅度上的最小的不期望有的变化，并且

基于所识别的所述多个模型部件之一或者功能组合的值和所述 DC 输出信号来计算所述分析物的所述至少一个测量值。

14. 根据权利要求 13 的方法，其中，向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号包括：以多个不同频率应用时变输入信号。

15. 根据权利要求 13 的方法，还包括：

识别所述模型部件的另一个或者功能组合，其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应；

仅仅将所述多个模型部件之一或者功能组合中的、对于其而言模型部件的另一个或者功能组合的对应的那些的值落入响应值的范围中的那些识别为稳定的，并且

仅仅使用所述多个模型部件之一或者功能组合中的稳定的那些来计算所述分析物的所述至少一个测量值。

16. 根据权利要求 11 的方法，其中，确定所述传感器所暴露到的分析物的至少一个测量值包括：

选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型；

将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型，以确定所述多个模型部件的值；

识别具有随着时间的响应的所述多个模型部件之一或者功能组合，所述随着时间的响应产生传感器响应，所述传感器响应具有随着时间在幅度上的最小的不期望有的变化；并且

基于所识别的所述多个模型部件之一或者功能组合的值来计算所述分析物的所述至少一个测量值。

17. 根据权利要求 16 的方法，其中，向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号包括：以多个不同频率应用时变输入信号。

18. 根据权利要求 16 的方法，还包括：识别所述模型部件的另一个或者功能组合，其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应；

仅仅将所述多个模型部件之一或者功能组合中的、对于其而言模型部件的另一个或者功能组合的对应的那些的值落入响应值的范围中的那些识别为稳定的，并且

仅仅使用所述多个模型部件之一或者功能组合中的稳定的那些来计算所述分析物的所述至少一个测量值。

19. 根据权利要求 10 的方法，其中，从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息包括：确定所述传感器的输出响应是否是稳定的。

20. 根据权利要求 19 的方法，其中，确定所述传感器的输出响应是否是稳定的包括：

选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型；

将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型，以确定所述多个模型部件的值；

识别所述模型部件之一或者功能组合，其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应；并且

仅仅将对于其而言所述模型部件之一或者功能组合的对应的那些的值落入响应值的范围中的传感器输出响应采样识别为稳定的。

21. 根据权利要求 19 的方法，还包括：当所述传感器的所述输出响应不稳定时产生信号。

22. 根据权利要求 21 的方法，其中，当所述传感器的所述输出响应不稳定时产生信号包括：

选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型；

将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型，以确定所述多个模型部件的值；

识别所述模型部件之一或者功能组合，其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应；并且，

如果所述模型部件之一或者功能组合的多个值落在恒定的响应值的范围之外，则产生所述信号。

23. 根据权利要求 19 的方法，还包括：如果所述传感器的所述输出响应不稳定则执行传感器校准过程。

24. 根据权利要求 23 的方法,其中,如果所述传感器的所述输出响应不稳定则执行传感器校准过程包括:

选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型;

将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型,以确定所述多个模型部件的值;

识别所述模型部件之一或者功能组合,其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应,并且

如果所述模型部件之一或者功能组合的多个值落在恒定的响应值的范围之外,则执行所述传感器校准过程。

25. 根据权利要求 10 的方法,其中,从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息包括:从所述复阻抗确定所述传感器的至少一个特性。

26. 根据权利要求 25 的方法,其中,所述传感器的所述至少一个特性包括所述传感器的电容。

27. 根据权利要求 10 的方法,其中,从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息包括:从所述复阻抗确定与在包含分析物的环境中的所述传感器的操作相关的至少一个参数。

28. 根据权利要求 27 的方法,其中,与在包含分析物的环境中的所述传感器的操作相关的所述至少一个参数包括包含所述分析物的所述环境的导电率。

29. 根据权利要求 10 的方法,其中,从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息包括:从所述复阻抗确定与由所述传感器产生的分析物测量信息的可靠性相关的诊断信息。

30. 根据权利要求 29 的方法,其中,从所述复阻抗确定与由所述传感器产生的分析物测量信息的可靠性相关的诊断信息包括:

将所述复阻抗与阻抗阈值相比较,并且

如果所述复阻抗大于所述阻抗阈值,则确定与所述传感器相关联的导电路径已经失效。

31. 一种用于操作具有一个或多个电极的、用于体液的电分析物传感器的方法,包括:

向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号;

在频谱上改变所述时变输入信号的频率;

监控响应于时变和频变输入信号的应用而由所述传感器产生的时变和频变输出信号,并且

基于所述时变和频变输入和输出信号来确定所述传感器的复阻抗值的对应谱。

32. 根据权利要求 31 的方法,还包括:处理复阻抗值的所述谱的至少一部分,以确定所述传感器的至少一个特性。

33. 根据权利要求 31 的方法,还包括:处理复阻抗值的所述谱的至少一部分,以确定与在包含分析物的环境中的所述传感器操作相关的至少一个参数。

34. 根据权利要求 31 的方法,其中,在频谱上改变所述时变输入信号的频率包括:在整个所述频谱上递增所述时变输入信号的所述频率。

35. 根据权利要求 31 的方法,其中,在频谱上改变所述时变输入信号的频率包括:在整个所述频谱上递减所述时变输入信号的所述频率。

36. 根据权利要求 31 的方法,其中,在频谱上改变所述时变输入信号的频率包括:提供所述时变输入信号来作为多频的、时变输入信号,其包括在所述频谱中的频率。

37. 根据权利要求 31 的方法,其中,在频谱上改变所述时变输入信号的频率包括:以允许所述时变输入信号的幅度保持小的方式提供所述时变输入信号来作为在所述频谱中的频率的复杂混合。

38. 根据权利要求 31 的方法,还包括:从复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性。

39. 根据权利要求 38 的方法,其中,从复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性包括:将所述复阻抗值的一个或多个与所述传感器的所述特性相关联。

40. 根据权利要求 38 的方法,其中,从复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性包括:对于复阻抗值的所述谱的至少一部分执行统计过程,以确定所述传感器的所述特性的状态。

41. 根据权利要求 38 的方法,其中,从复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性包括:将复阻抗值的所述谱的至少一部分拟合到等效的传感器电路模型,所述等效的传感器电路模型包括具有用于指示所述传感器电路的一个或多个特性的部件值的至少一个电部件。

42. 根据权利要求 41 的方法,其中,从复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性包括:

将复阻抗值的所述谱的至少一部分拟合到包括具有部件值的至少一个模型部件的等效的传感器电路模型,并且

对于所述至少一个模型部件值执行统计过程,以确定所述传感器的所述特性。

## 用于操作电化学分析物传感器的系统和方法

### 技术领域

[0001] 本发明一般地涉及分析物传感器,具体上涉及用于操作分析物传感器的系统和技术。

### 背景技术

[0002] 用于对在人或者动物中的一个或多个分析物的体内 (in vivo) 测量的电化学分析物传感器是已知的。这样的传感器通常包括一个或多个电极,所述电极与人或者动物的液体和 / 或组织接触。人或者动物外部的电子电路用于通过下述方式来控制传感器的操作:通过向所述一个或多个传感器电极发送一个或多个电信号,并且监控在所述液体 / 组织和所述一个或多个电极的至少一个之间发生的电化学反应。期望以这样的传感器进行精确的分析物测量。也期望确定与在包含分析物的环境中这样的传感器的操作相关的信息,并且也确定与传感器操作相关的诊断信息。

### 发明内容

[0003] 本发明可以包括在所附的权利要求中列举的一个或多个特征和 / 或下面的一个或多个特征及其组合。用于操作具有一个或多个电极的电化学分析物传感器的方法可以包括:向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号,并且监控响应于所述时变输入信号的应用而由所述传感器产生的时变输出信号。可以基于所述时变输入和输出信号确定传感器的复阻抗。从所述复阻抗,可以确定与所述传感器的操作相关的信息。

[0004] 从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息可以包括:至少部分地基于所述复阻抗来确定所述传感器所暴露到的分析物的至少一个测量值。所述方法可以还包括:向所述一个或多个电极的所述至少一个应用 DC 输入信号,并且监控响应于所述 DC 输入信号的应用而由所述传感器产生的 DC 输出信号。确定所述分析物的至少一个测量值可以包括:基于所述复阻抗和所述 DC 输出信号来确定所述分析物的所述至少一个测量值。确定所述传感器所暴露到的分析物的至少一个测量值可以包括:选择具有多个模型部件 (model component) 的所述传感器的数学模型;将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型,以确定所述多个模型部件的值;识别具有随着时间的响应的所述多个模型部件之一或者功能组合,当与所述 DC 输出信号组合时,所述随着时间的响应产生传感器响应,所述传感器响应具有随着时间的在幅度上的最小的不期望有的变化;并且,基于所识别的所述多个模型部件之一或者功能组合的值和所述 DC 输出信号来计算所述分析物的所述至少一个测量值。所述方法可以还包括:识别所述模型部件的另一个或者功能组合,其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应;仅仅将所述模型部件之一或者功能组合中的、对于其而言对应的模型部件的另一个或者功能组合的值落入响应值的范围中的那些识别为稳定;并且,仅仅使用所述多个模型部件之一或者功能组合中的稳定的那些来计算所述分析物的所述至少一个测量值。向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号可以包括:应用在多个不同的频率处的时变输入信号。

[0005] 确定所述传感器所暴露到的分析物的至少一个测量值可以包括：选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型；将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型，以确定所述多个模型部件的值；识别具有随着时间的响应的所述多个模型部件之一或者功能组合，所述随着时间的响应产生传感器响应，所述传感器响应具有随着时间在幅度上的最小的不期望有的变化；并且，基于所识别所述多个模型部件之一或者功能组合的值来计算所述分析物的所述至少一个测量值。所述方法可以还包括：识别所述模型部件的另一个或者功能组合，其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应；仅仅将所述多个模型部件之一或者功能组合中的、对于其而言对应的模型部件的所述另一个或者功能组合的值落入响应值的范围中的那些识别为稳定；并且，仅仅使用所述多个模型部件之一或者功能组合中的稳定的那些来计算所述分析物的所述至少一个测量值。向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号可以包括：应用在多个不同的频率处的时变输入信号。

[0006] 从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息可以包括：确定所述传感器的输出响应是否是稳定的。确定所述传感器的输出响应是否是稳定的可以包括：选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型；将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型，以确定所述多个模型部件的值；识别所述多个模型部件之一或者功能组合，其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应；仅仅将对于其而言对应的多个模型部件之一或者功能组合的值落入响应值的范围中的传感器输出响应采样识别为稳定。

[0007] 所述方法可以还包括：当所述传感器的所述输出响应不稳定时产生信号。当所述传感器的所述输出响应不稳定时产生信号可以包括：选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型；将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型，以确定所述多个模型部件的值；识别所述模型部件之一或者功能组合，其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应；并且，如果所述模型部件之一或者功能组合的多个值落在恒定的响应值的范围之外，则产生所述信号。

[0008] 所述方法可以包括：如果所述传感器的所述输出响应不稳定则执行传感器校准过程。如果所述传感器的所述输出响应不稳定则执行传感器校准过程可以包括：选择具有多个模型部件的所述传感器的数学模型；将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述数学模型，以确定所述多个模型部件的值；识别所述多个模型部件之一或者功能组合，其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应；并且，如果所述模型部件之一或者功能组合的多个值落在恒定的响应值的范围之外，则执行所述传感器校准过程。

[0009] 从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息可以包括：从所述复阻抗确定所述传感器的至少一个特性。所述传感器的所述至少一个特性可以包括所述传感器的电容。

[0010] 从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息可以包括：从所述复阻抗确定与在包含分析物的环境中的所述传感器的操作相关的至少一个参数。与在包含分析物的环境中的所述传感器的操作相关的所述至少一个参数可以包括包含所述分析物的所述环境的导电率。

[0011] 从所述复阻抗确定与所述传感器的操作相关的信息可以包括：从所述复阻抗确定与由所述传感器产生的分析物测量信息的可靠性相关的诊断信息。从所述复阻抗确定与由所述传感器产生的分析物测量信息的可靠性相关的诊断信息可以包括：将所述复阻抗与阻抗阈值相比较；并且，如果所述复阻抗大于所述阻抗阈值，则确定与所述传感器相关联的导电路径已经失效。

[0012] 一种用于操作具有一个或多个电极的电化学分析物传感器的方法可以包括：向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号；并且，监控响应于所述时变输入信号的应用而由所述传感器产生的时变输出信号。可以基于所述时变输入和输出信号来确定所述传感器的复阻抗。可以至少部分地基于所述复阻抗来确定所述传感器所暴露到的分析物的测量值。

[0013] 向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号可以还包括同时向所述一个或多个电极的所述至少一个应用 DC 输入信号，并且可以还包括监控响应于所述 DC 输入信号的应用而由所述传感器产生的 DC 输出信号。计算所述传感器所暴露到的分析物的测量值可以包括：选择具有模型部件的所述传感器的模型；将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述模型，以确定所述模型部件的复数值；确定所述模型部件之一或者功能组合，当所述模型部件之一或者功能组合的复数值在数学上与所述 DC 输出信号组合时，所述模型部件之一或者功能组合补偿所述传感器的 DC 输出信号的至少一个不希望有的特性对于所述分析物的所述测量值的影响；并且，基于所述传感器的所述 DC 输出和所述模型部件的所述复数值之一或者功能组合来计算所述分析物的所述测量值。选择所述传感器的模型可以包括：选择具有以数学电部件 (mathematical electrical component) 形式的模型部件的所述传感器的等效数学电路模型，所述数学电部件互连以限定所述电路模型。将所述复阻抗的值拟合到所述传感器的所述模型可以包括：在数学上将所述复阻抗的所述值拟合到多个用于限定所述等效数学电路模型的数学方程，以确定所述数学电子部件的每个的对应的一组值。

[0014] 确定所述多个模型部件之一或者功能组合可以包括：确定所述模型部件之一或者功能组合，当所述多个模型部件之一或者功能组合的值与所述传感器的所述 DC 输出信号组合时，所述模型部件之一或者功能组合补偿所述传感器的所述 DC 输出信号随着时间的灵敏度漂移对于所述分析物的所述测量值的影响。

[0015] 计算所述分析物的所述测量值可以包括：对于所述传感器的所述 DC 输出信号和所述模型部件之一或者功能组合的值执行统计过程。计算所述分析物的所述测量值可以包括：对于所述模型部件之一或者功能组合的值执行主分量统计过程，以确定多个主分量 (principle component)；将所述主分量的至少一些拟合到模拟所述分析物的所述测量值的一组主分量模型方程；并且，向所述一组主分量模型方程应用所述传感器的所述 DC 输出信号，并求解所述分析物的所述测量值。

[0016] 计算所述分析物的所述测量值可以包括：将所述模型部件之一或者功能组合的值的至少一些拟合到模拟所述分析物的所述测量值的一组经验模型方程；并且，向所述一组经验模型方程应用所述传感器的所述 DC 输出信号，并求解所述分析物的所述测量值。

[0017] 一种用于操作具有一个或多个电极的电化学分析物传感器的方法可以包括：向所述一个或多个电极的至少一个应用时变输入信号；在频谱上改变所述时变输入信号的频

率；并且，监控响应于所述时间和频率改变输入信号的应用而由所述传感器产生的时间和频率改变输出信号。可以基于所述时间和频率改变输入和输出信号来确定所述传感器的复阻抗值的对应谱。

[0018] 所述方法可以还包括：处理复阻抗值的所述谱的至少一部分，以确定所述传感器的至少一个特性。

[0019] 所述方法可以还包括：处理复阻抗值的所述谱的至少一部分，以确定与在包含分析物的环境中的所述传感器的操作相关的至少一个参数。

[0020] 在频谱上改变所述时变输入信号的频率可以包括：在整个所述频谱上递增所述时变输入信号的所述频率。

[0021] 在频谱上改变所述时变输入信号的频率可以包括：在整个所述频谱上递减所述时变输入信号的所述频率。

[0022] 在频谱上改变所述时变输入信号的频率可以包括：提供所述时变输入信号来作为多频的、时变输入信号，其包括在所述频谱中的频率。

[0023] 在频谱上改变所述时变输入信号的频率可以包括：以允许所述时变输入信号的幅度保持小的方式提供所述时变输入信号来作为在所述频谱中的频率的复杂混合 (complex mixture)。

[0024] 所述方法可以还包括：从所述复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性。从所述复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性可以包括：将所述复阻抗值的一个或多个与所述传感器的所述特性相关联。

[0025] 从所述复阻抗值的所述频谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性可以包括：对于复阻抗值的所述谱的至少一部分执行统计过程，以确定所述传感器的所述特性的状态。从所述复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性可以包括：将所述复阻抗值的所述谱的至少一部分拟合到等效的传感器电路模型，所述等效的传感器电路模型包括具有用于指示所述传感器电路的一个或多个特性的部件值的至少一个电部件 (electrical component)。从所述复阻抗值的所述谱确定所述传感器或者包含所述传感器的传感器电路的特性可以包括：将所述复阻抗值的所述谱的至少一部分拟合到包括具有部件值的至少一个模型部件的等效的传感器电路模型；并且，对于所述至少一个模型部件值执行统计过程，以确定所述传感器的所述特性。

## 附图说明

[0026] 图 1A 是电化学分析物传感器的一个说明性实施例的俯视图。

[0027] 图 1B 是电化学分析物传感器的另一个说明性实施例的横截面视图。

[0028] 图 2 是图 1 的电化学分析物传感器的图示，所述电化学分析物传感器的一端耦接到电子电路，相对的一端延伸到人或者动物的体内。

[0029] 图 3 是图 2 的所述电子电路的一个说明性实施例的方框图。

[0030] 图 4 是用于操作图 1 和 2 的电化学分析物传感器的过程的一个说明性实施例的流程图。

[0031] 图 5 是用于执行图 4 的过程的复阻抗确定步骤的过程的一个说明性实施例的流程

图。

[0032] 图 6 是用于执行图 4 的过程的复阻抗确定步骤的过程的另一个说明性实施例的流程图。

[0033] 图 7 是用于执行图 4 的过程的复阻抗确定步骤的过程的另一个说明性实施例的流程图。

[0034] 图 8A 是用于执行图 4 的过程的最后步骤的过程的一个说明性实施例的流程图。

[0035] 图 8B 是用于执行图 4 的过程的最后步骤的过程的另一个说明性实施例的流程图。

[0036] 图 9 是用于确定连续分析物传感器的稳定性的过程的一个说明性实施例的流程图。

[0037] 图 10 是图解在第一试验装置中所述连续分析物传感器被暴露到的葡萄糖谱(profile)的葡萄糖浓度对时间的图形。

[0038] 图 11 是在所述第一试验装置中所述连续分析物传感器的 DC 电流响应的图形。

[0039] 图 12 是在所述第一试验装置中传感器的 AC 响应所拟合到的等效电路的图。

[0040] 图 13 是图 12 的等效电路的电阻器部件的导纳对时间的图形。

[0041] 图 14 是图 12 的等效电路的恒相(constant phase)部件的电容量对时间的图形。

[0042] 图 15 是图 12 的等效电路的电阻器  $R_2$  的归一化导纳(normalized admittance)对时间的图形。

[0043] 图 16 是 DC 传感器响应和图 12 的等效电路的电阻器  $R_1$  的导纳的归一化比率的图形。

[0044] 图 17 是将传感器的归一化 DC 响应、电阻器  $R_2$  的归一化导纳和 DC 传感器响应和电阻器  $R_1$  的导纳的归一化比率对时间的关系进行比较的图形。

[0045] 图 18 是相对葡萄糖浓度对实际葡萄糖浓度的图形,这是从归一化的 DC 传感器响应、电阻器  $R_2$  的导纳值和 DC 传感器响应和电阻器  $R_1$  的导纳值的比率得到的。

[0046] 图 19 是交错的(interleaved)传感器输入信号的一部分对时间的图形,其包括在第二试验装置中的 DC 分量和多频 AC 分量。

[0047] 图 20 是在第二试验装置中的连续分析物传感器的 DC 电流响应对时间的图形。

[0048] 图 21 是根据在第二试验装置中的等效电路模型的、连续分析物传感器的归一化的 DC 和 AC 响应对时间的图形。

[0049] 图 22 是根据在第二试验装置中的等效电路模型的、连续分析物传感器的归一化的 DC 和 DC/AC 比率响应对时间的图形。

[0050] 图 23 是根据在第二试验装置中的主分量模型的、连续分析物传感器的预测葡萄糖浓度对阻抗扫描的图形。

[0051] 图 24 是根据在第二试验装置中的经验模型的、连续分析物传感器的预测葡萄糖浓度对阻抗扫描的图形。

[0052] 图 25 是在第三试验装置中葡萄糖浓度谱与由传感器产生的 DC 电流对时间的图形。

[0053] 图 26 是传感器阻抗对时间的图形,其图解了在第三试验装置中的传感器的 AC 响应。

[0054] 图 27 是在第三试验装置中的传感器的等效电路模型的  $Y_0$ 、 $Y_1$  和  $Y_2$  导纳分量值对

时间的图形。

[0055] 图 28 是第四试验装置的图,使用传统的流通池 (flow cell) 的所述第四试验装置用于调查和演示本公开的一些构思对于在根据微量渗析的原理工作的系统中的分析物恢复上的差的识别和量化的应用性。

[0056] 图 29 是根据第四试验装置的预测的葡萄糖浓度对传感器的传统 DC 响应的阻抗扫描、使用由一个或多个等效电路模型部件补偿的 DC 电流响应计算的预测葡萄糖浓度和已知的葡萄糖浓度的图形。

## 具体实施方式

[0057] 为了促进对于本发明的原理的理解,现在将参考在附图中所示的多个说明性实施例,并且将使用特定语言来描述它们。

[0058] 现在参照图 1A,示出了电化学分析物传感器 10 的一个说明性实施例的俯视图。在所图解的实施例中,传感器 10 包括细长的基底 12,其上形成多个传感器电极。作为说明,虽然基底 12 可以或者是硬的或者半硬的,并且可以由适当的硬或者半硬的材料形成,但是基底 12 可以是柔性的,并且因此可以由诸如聚合物的任何传统生物兼容的材料或者复合物形成。细长基底 12 具有近端 14 和对面的远端 16,其中,远端 16 可以经皮地或者皮下地插入到诸如人的活体的体内。传感器 10 可以被配置来例如经皮地或者皮下地植入诸如人的动物的组织或者血管中。

[0059] 在基底 12 接近其近端 14 的位置上形成多个电接触 18、20 和 22,并且它们每个经由电迹线电连接到在基底 12 的远端 16 附近形成的对应电极。例如,电接触 18 经由电迹线 26 电连接到参考电极 24,电接触 20 经由电迹线 30 电连接到参考电极 28,并且电接触 22 经由电迹线 34 电连接到计数器电极 32。各种电接触 18、20 和 22、电极 24、28 和 32 以及电迹线 26、30 和 34 可以都通过传统技术形成在基底 12 的表面上。在一个实施例中,例如,通过向基底 12 的表面上溅射诸如金的适当导电膜,然后选择性地去除沉积膜的区域以形成电接触、电极和电迹线,在基底 12 上形成所述电接触、电极和电迹线。可以使用任何传统的技术来选择性地去除沉积膜的区域,以限定电接触、电极和电迹线,并且这样的传统技术的示例包括但是不限于激光烧蚀、化学蚀刻和干蚀刻等。

[0060] 在本领域中已知,传感器 10 可以还包括在工作电极 24 上形成的反应物层 36。一种示例反应物层 36 可以包括传统的葡萄糖氧化酶成分 (formulation),其被分发到工作电极 24 上,如图 1 中所示。另一种反应物层 36 可以包括被分发在如图 1 中所示的工作电极 24 上的导电碳墨成分,例如 acheson colloids、二氧化锰和诸如丁基乙二醇 (butyl glycol) 的溶剂。可以明白,可以在工作电极 24 上作为替代或者补充地形成其他传统的反应物层。可以在参考电极 28 上形成——例如分发——传统的银 / 氯化银墨成分,诸如 Ercon DPM68。作为选用,可以在计数器电极 32 上形成反应物层 40,并且这样的反应物层 40 可以与或者可以不与在工作电极 24 上形成的反应物层 36 相同。或者,可以省略反应物层 40,并且用于形成计数器电极 32 的导电膜本身可以限定计数器电极 32。还可以在组合工作电极 24 和反应物层 36 上形成阻性层 (resistive layer) 或者膜 42。阻性层或者膜 42 可以由传统的生物兼容的聚合物形成,其阻碍或者阻止酶从工作电极 24 的扩散、阻碍或者阻止蛋白质的吸收等。在一个说明性示例中,阻性层或者膜 42 可以是传统的亲水性聚氨酯或者 Met

hacroylphosphorochoine-CO-Butyl Methacrylate (MPC) 等。在授权给 Cha 等的美国专利 No. 6, 509, 148 中描述了可以使用来形成这样的阻性层或者膜 42 的一种示例的亲水性聚氨酯。可以从日本东京的 NOF 公司以商业方式获得以商标 **LIPIDURE®** 进行营销的可以用于形成阻性层或者膜 42 的一种示例 MPC。在任何情况下, 阻性层或者膜 42 理想地在也提供用于葡萄糖的最小扩散限制的同时阻碍或者阻止蛋白质吸收。可以明白, 为了本公开的目的, 传感器 10 可以包括更多或更少的电极和在任何一个或多个电极上沉积的更多或更少的层和 / 或膜。

[0061] 现在参见图 1B, 其示出了电化学分析物传感器 10' 的另一个说明性实施例的横截面视图。在所图解的实施例中, 传感器 10' 是安培计传感器, 其被配置来植入人或者动物的活体中, 以测量在人或者动物的体液中的分析物的浓度。传感器 10' 具有计数器电极 11、工作电极 13 和参考电极 15, 它们被布置在由诸如聚酰亚胺的塑料材料构成的支持构件 17 上。每个电极 11、13、15 包括对应接触垫 19、21、23, 其说明性地以金属膜的形式被提供, 所述金属模块例如金膜, 其具有例如 50 纳米到 150 纳米的厚度。在一个替代实施例中, 可以使用组合的计数器 / 参考电极来替代独立的计数器和参考电极 13、15。适当的计数器 / 参考电极的一个示例是银 / 氯化银电极。

[0062] 工作电极 13 还包括感测层 25, 其说明性地可渗透水, 并且被布置在工作电极 13 的接触垫 21 上。作为说明, 感测层 25 包括固定化酶, 其能够在存在分析物的情况下催化地反应, 以产生电测量信号。在一个示例实施例中, 将葡萄糖氧化酶用作酶来测量作为诸如组织液或者血液的人体液中的分析物的葡萄糖。

[0063] 感测层 25 可以例如被应用为在支持构件 17 上的糊状物, 以覆盖工作电极 13 的接触垫 21。可以例如通过混合碳粒子、酶和聚合粘合剂来产生所述糊状物。以这种方式, 在整个感测层 25 上基本上均匀地分布固定化酶, 并且作为说明, 在感测层 25 的上表面和下表面之间, 酶浓度可能相差小于 20% 或者小于 10%。当分析物可以扩散到多孔的感测层 25 中时, 不仅在背对着接触垫 21 的感测层 25 的上表面上, 而且在感测层 25 的延伸的体积中建立电测量信号。因此, 对于用氧气来使传感器 10' 饱和和以使能精确的测量来说, 很低的氧气浓度就足够了。

[0064] 所图解的示例传感器 10' 的感测层 25 具有大约 30 微米的厚度。在一个实施例中, 感测层 25 应当具有至少 5 微米的厚度, 并且在替代实施例中, 感测层 25 应当具有至少 10 微米的厚度, 以便提供感测层 25 的足够大的体积, 以生成电测量信号。已经观察到, 大于 100 微米的感测层 25 的厚度一般不提供额外的益处。20 微米到 70 微米的感测层 25 厚度一般足以产生期望的结果。感测层 25 被布置在支持构件 17 的凹陷处中。以这种方式, 其在一定程度上被支持构件 17 的侧壁保护以防止在植入过程期间可能发生的损害。而且, 感测层 25 的侧表面可以连接到支持构件 17, 由此保证分析物分子可以仅仅通过感测层的上表面扩散到感测层 25 中。或者, 在这个示例中, 可以使用其他传统技术和 / 或结构来使得感测层 25 的侧表面对于水不渗透。

[0065] 以类似的方式, 以渗水层 27、29 覆盖计数器电极 11 和参考电极 15 的接触垫 19、23, 也可以以糊状物的形式来应用渗水层 27、29。在所说明的实施例中, 计数器电极 11 和参考电极 15 的层 27、29 不包含酶。像感测层 25 那样, 层 27 和 29 也可以包括碳粒子和聚合物粘合剂。虽然在所说明的实施例中已经向感测层 25 和层 27 的糊状物加上了诸如碳纳米

管的多孔性增强粒子 31, 这样的多孔性增强粒子 31 不被加到层 29。

[0066] 当在整个感测层 25 中基本上分布有酶时, 可以保持氧气饱和, 即使在感测层 25 的上表面存在比对于已知的传感器而言可行的分析物浓度更高的分析物浓度。因此, 所说明的实施例的传感器 10' 的感测层 25 被覆盖扩散阻挡层 (diffusion barrier), 所述扩散阻挡层仅阻碍分析物分子的扩散到以下程度, 即在植入人或动物的活体内后在感测层 25 的上表面上的分析物浓度最多是在围绕植入的传感器 10 的体液中的分析物浓度的 1/10。在一个替代实施例中, 感测层 25 被覆盖扩散阻挡层, 所述扩散阻挡层阻碍分析物分子的扩散使得在感测层 25 的上表面上的分析物浓度最多是在围绕植入的传感器 10' 的体液中的分析物浓度的 1/5, 而在另一个替代实施例中, 至多是 1/3。在所示的示例中, 扩散阻挡层包括几个不同的层 33、35, 它们有助于扩散阻挡层对分析物分子的扩散的扩散阻止。

[0067] 扩散阻挡层可渗透分析物, 并且防止酶泄露出感测层 25。在所示的示例中, 扩散阻挡层包括作为第一层的、导电无酶层 33, 其包括碳粒子和聚合粘合剂, 并且具有小于感测层 25 厚度的三分之一的厚度。其可以例如是大约 1 微米到 3 微米厚。像感测层 25 那样, 无酶层 33 可以作为糊状物, 其可以与用于形成感测层 25 的糊状物仅仅不同在不向其加上任何酶。

[0068] 所述扩散阻挡层还包括层 35, 其防止大分子阻塞感测层 25 的孔。层 35 可以是渗析层, 其可以作为由纤维素和 / 或聚合物材料构成的膜。这样的渗析层也是无酶层, 并且可以直接地被应用在感测层 25 顶部上, 或者如图 1B 中所示, 可以直接地被应用在导电无酶层 33 的顶部上。期望所述渗析层不阻碍分析物扩散, 或者尽可能少地阻碍分析物扩散。在一个说明性实施例中, 层 35 具有用于分析物的有效扩散系数, 其至多是分析物在水中的扩散系数的 1/10, 并且在一个替代实施例中, 其至多是分析物在水中的扩散系数的 1/5。层 35 可以作为固体膜或者作为聚合物溶液, 所述聚合物溶液在原处硬化为渗析膜。

[0069] 渗析膜经常由它们的截留分子量 (molecular weight cut off, MWCO) 表征, 其依赖于孔尺寸。MWCO 描述了复合物在一夜 (17 个小时) 的渗析后保留 90% 时的分子量。在一个说明性实施例中, 层 35 具有小于 10kDalton (kD) 的 MWCO, 其在一个替代实施例中为小于 7kD, 并且在另一个替代实施例中小于 5kD。但是, 应当明白, 对于渗析层所述的 MWCO 严格地适用于诸如大多数蛋白质的球状分子。更线性的分子可能能够通过渗析层的孔, 即使它们的分子量超过所述的 MWCO。

[0070] 取代或者补充渗析膜, 所述扩散阻挡层也可以包括由具有两性离子的结构的聚合物构成的聚合物层, 用于保护感测层 25 和任何多孔层 33 免于蛋白质的进入。两性离子的结构使得能够迅速吸收特别是水的极性质子溶剂和诸如其中溶解的葡萄糖的分析物。因此, 具有被附加到聚合主链 (backbone) 的两性离子的结构的聚合物对于蛋白质是不渗透的, 但是很少地阻碍诸如葡萄糖的分析物的扩散。这样的聚合物的公知示例是聚 (poly) (2- 甲基丙烯酰氧乙基磷酰胆碱 - 共 - 甲基丙烯酸丁酯) (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-co-n-butyl methacrylate) (简称为 MPC)。在一个说明性实施例中, MPC 聚合物层 35 可以作为聚合物溶液, 其包括乙醇或者蒸馏水和至少 5wt. % 的 MPC, 并且在另一个替代实施例中为至少 10wt. % 的 MPC。

[0071] 所述扩散阻挡层, 特别是其包括的聚合物层 35, 保护传感器 10' 不受在植入过程期间的机械损害, 防止酶泄露出感测层 25 而进入周围的组织中, 并且防止大的分子阻塞感

测层 25 的孔。有可能将诸如 MPC 的具有两性离子的结构的聚合物与诸如聚安酯或者渗析膜的典型构成物的另一个聚合物混合,以便调整聚合物层 35 的物理属性。

[0072] 在图 1B 中所示的示例中的感测层 25 包含多孔粒子 31,以提高其多孔性,由此易于分析物分子向感测层 25 中的扩散。在这个示例中的多孔粒子是具有用于吸收水分子的空隙的粒子。所述多孔粒子 31 可以被加到糊状物,从所述糊状物形成感测层 25,并且所述多孔粒子 31 在层 25 中引起空隙,分析物分子和水可以通过所述空隙。多孔粒子 31 通过聚合粘合剂而与糊状物的其他粒子粘合。例如碳纳米管是有效的添加剂,用于当碳纳米管趋向于形成线状体 (clew) 时增加感测层的多孔性,所述线状体仅仅部分地被填充碳粒子和粘合剂,并且这也提高了感测层的导电率。硅粒子可以作为补充或替代地用作多孔粒子 31,以提高感测层 25 的多孔性。

[0073] 如果使用硅或者类似的多孔粒子,则期望配合粒子尺寸分布使用材料,以便最大粒子尺寸小于感测层 25 的厚度。在一个说明性实施例中,所述多孔粒子至少是 1 微米,并且在一个替代实施例中为至少 5 微米。考虑大约 20 微米到 50 微米的感测层厚度,来自 Degussa 的硅 FK320 提供了足够的粒子尺寸,最长达 15 微米。在一个说明性实施例中,少于 10% 的这个材料被混合到糊状物中,并且在另一个说明性实施例中,少于 5%。

[0074] 不论使用什么用于提高多孔性的结构,酶与糊状物的混合通常导致在感测层 25 的上表面上或者在感测层中的添加剂粒子附近的通道中,酶分子的部分可被分析物接近 (accessible)。通过在工作电极 13 中的吸收和俘获,使得所述酶不动。俘获不仅依赖于感测层 25,而且依赖于扩散阻挡层 (即层 35) 和选用的无酶层 33 的属性。可以明白,为了保持在工作电极 13 中的酶的期望分布,与溶剂 (水) 的接触不应当导致酶从基体 (matrix) 大量脱离和酶分子的随后迁移。通过交联,诸如通过将酶分子交联为链,可以增强在感测层中的酶的不动。但是,如果这些链太长,则酶不大有效。在一个说明性实施例中,平均 3-10 个酶分子链接在一起,在一个替代实施例中为平均 4-8,在另一个替代实施例中为平均 5-7。

[0075] 有可能在干化之前向糊状物加上交联剂,即戊二醛溶液。但是,期望将已经交联的酶混合到糊状物中。期望使用与亲水配体 (partner) 形成络合键的酶。在可以通过将交联的酶混合到不太亲水或者甚至憎水的糊状物 (这可以通过将碳粒子与适当的粘合剂混合而实现) 后,所述交联的酶位于有助于其稳定性的局部亲水环境中。将酶与亲水配体交联也增强了水合的分析物分子向酶的迁移。因此,加速了感测层 25 的湿化,这缩短了植入后传感器 10' 的湿化时间。作为具体示例,已经发现与来自 Roche Diagnostics (德国的 Penzberg, 标识号 No. 1485938001) 的右旋糖苷交联的葡萄糖氧化酶具有可以保留足够的活性 (20-30U/mg lyophilisate) 的这样的酶含量 (大约 16%)。由于在络合物中的高程度的亲水右旋糖苷,上述的感测层 25 具有刚刚所述的属性。

[0076] 通过将已经交联的酶与包含碳纳米管的感测层糊状物混合,通过更大的酶-右旋糖苷链,特别是通过它们的聚合来支持用于缠绕并形成作为大孔笼 (cage) 结构的线状体的碳纳米管的特性。结果,交联的酶将有助于感测层 25 的多孔结构的形成。

[0077] 在所示的示例中的感测层 25 包括具有小于 1 微米的平均尺寸的碳粒子、聚合粘合剂、酶和作为多孔粒子的碳纳米管。如果多孔粒子比碳粒子大得多,则所述多孔粒子在提高感测层的多孔性上很有效。在一个说明性实施例中,多孔粒子平均测量为至少 1 微米,并且在另一个替代实施例中,它们测量为平均至少 5 微米。通常,感测层 25 包括 50-70wt. % 的聚

合粘合剂、20-40wt. %的碳粒子和 1-10wt. %、但是最多为大约 20wt. %的多孔粒子, 诸如碳纳米管或者硅。碳纳米管提高了感测层 25 的多孔性和导电率。在所说明的实施例中, 已经使用了 MA 的 Newton 的 Nanolab 的长度 5-20 微米且平均外径 25-35 纳米的多壁碳纳米管 (研究级, 纯度 > 95%)。所述粘合剂是例如基于环氧树脂的热塑性树脂。也可以将基于氟碳树脂、特别是聚四氟乙烯或者聚苯乙烯的树脂用作粘合剂。

[0078] 以下述方式来适配和布置在图 1B 中所示的传感器的感测层 25: 在工作中, 在植入后, 在感测层 25 中的分析物浓度在上表面最高, 随着与上表面的距离的增大而降低, 并且在接触接触垫 21 的下表面上为零。应当就感测层 25 的多孔性和渗水性来选择感测层 25 的酶装载, 即其中不动的酶的数量。

[0079] 传感器 10 的其他示例实现方式包括但是不限于在 W001/21827 和 W02005/032362 中公开的那些, 两者被转让给本公开主题的受让者, 所述公开主题即从 Medtronic Minimed 公司可以以商业方式获得并且以商标 CGMS® 进行营销的连续葡萄糖监控传感器、从 DexCom 公司可以以商业方式获得并且以商标 STSTM 进行营销的连续葡萄糖监控传感器和已经由 Abbott Diabetes 以商标 Freestyle® Navigator® 公布的连续监控传感器。传感器 10 在任何情况下被配置来产生一个或多个电信号, 所述电信号对应于可以在动物或者人的组织和 / 或血液中存在的一个或多个分析物。传感器 10 可以被配置来检测的分析物的示例包括但是不限于葡萄糖、乳酸盐、碳水化合物和胆固醇等。在任何情况下, 除了在本公开中提供的具体示例之外, 以下对于传感器 10 或者传感器 10' 的引用将被理解为引用刚刚所述的传感器实施例的任何一个。

[0080] 现在参见图 2, 电化学分析物传感器 10 被图解为其近端 14 经由电连接器 50 电耦接到电子电路 64, 并且其远端 16 经皮地或者皮下地插入动物或者人的身体 66 中。在所说明的实施例中, 电连接器 50 包括电连接到信号导体 54 的第一电接触 52、电连接到信号导体 58 的第二电接触 56、电连接到信号导体 62 的第三电接触 60。电接触 52、56 和 60 被相对于电连接器 50 布置以便当电连接器 50 前进到传感器 10 的近端 14 时, 电接触 52、56 和 60 对齐并且电接触在传感器 10 的远端 14 附近的基底 12 上形成的电接触 18、20 和 22 的对应的那些。具体上, 电连接器 50 被配置使得当电连接器 50 前进到传感器 10 的近端 14 时, 电连接器 50 的电接触 52 对齐并且电接触在传感器 10 的基底 12 上形成的电接触 18, 电连接器 50 的电接触 56 对齐并且电接触在传感器 10 的基底 12 上形成的电接触 22, 并且电连接器 50 的电接触 60 对齐并且电接触在传感器 10 的基底 12 上形成的电接触 20。信号导体 54、58 和 62 分别电连接到电子电路 64 的工作电极 W、计数器电极 C 和参考电极 R 端子。通过电连接器 50, 电路 64 的 W 端子因此电连接到传感器 10 的工作电极 24, 电子电路 64 的 R 端子电连接到传感器 10 的参考电极 28, 并且电子电路 64 的 C 端子电连接到传感器 10 的计数器电极 32。一般, 电子电路 64 被配置来向传感器 10 提供一个或多个控制信号, 并且监控由传感器产生的结果测量信号, 以确定在动物或者人 66 的组织或者血液中存在的一个或多个分析物。

[0081] 在替代实施例中, 传感器 10 可以包括板上 (on-board) 无线通信电路, 在这种情况下, 可以省略电连接器 50。在这样的实施例中, 板上无线通信电路可以被配置来向诸如电子电路 64 的板外信号处理电路无线地发送由传感器 10 产生的原始传感器信号。在这些实施例中, 电子电路 64 被配置来处理所述原始传感器信号, 以确定传感器相关的信息, 其中

的至少一些可以是将在以下更详细描述的类型。在其他实施例中,传感器 10 可以包括另外的板上信号处理电路,其被配置来处理由传感器 10 产生的原始传感器信号,并且向板上无线通信电路提供这样的被处理的传感器信号信息,以无线发送到板外电子电路以进一步处理、存储、显示等。在这些实施例中,由板上信号处理电路确定的所处理的传感器信号信息的至少一些可以是以下更详细地描述的类型。在共同待审的美国专利申请序号 No. \_\_\_\_ 中公开了用于从传感器 10 向板外电子电路无线地发送原始和 / 或被处理的传感器数据的各种电路和电路部件,所述美国专利申请对应于代理人档案号第 5727-78517 号。

[0082] 现在参见图 3,其示出了图 2 的电子电路 64 的一个说明性实施例。在所述说明性实施例中,电子电路 64 包括传统的稳压器 70,例如 Gamry PCI4/300 稳压器,所述稳压器 70 具有分别电连接到电子电路 64 的 W 和 R 端子的输入 / 输出 (I/O)。所述稳压器也电连接到具有存储器 74 的传统处理器 72。可以公知的方式来配置稳压器 70,以在 W、R 和 C 端子的任何一个上应用 DC 和 / 或 AC 电压并且向 W、R 和 C 端子的任何一个应用 DC 和 / 或 AC 电流,因此分别在工作、参考和计数器电极 24、28 和 32 的任何一个上应用 DC 和 / 或 AC 电压。并且分别向工作、参考和计数器电极 24、28 和 32 的任何一个应用 DC 和 / 或 AC 电流。也以已知的方式来配置稳压器,以监控分别由工作、参考和计数器电极 24、28 和 32 的任何一个或者在工作、参考和计数器电极 24、28 和 32 的任何一个上产生的信号,并且向处理器 72 提供与这样的信号相关的信号信息用于处理,在此将更详细地说明这一点。一个或多个软件算法可以被存储在存储器 74 中,并且可以被处理器 72 执行,以处理由稳压器 70 提供并且与传感器 10 的操作相关的传感器信号。例如,处理器 72 被配置来处理由传感器 10 产生的传感器信号——下面更详细地说明——以确定传感器 10 的复阻抗。处理器 72 还可以被配置来处理复阻抗信息,以确定与传感器 10 的操作和 / 或其环境相关的其他信息,并且以下将说明这样的其他信息的示例。存储器 74 还包括可以被所述一个或多个软件算法使用的校准数据和其他信息。处理器 72 可以另外在存储器 74 中存储从对传感器信号的处理产生的信息。

[0083] 电子电路 64 可用于通过下述方式来确定传感器 10 的复阻抗:向传感器 10 的一个或多个电极应用一个或多个时变输入信号,例如电压或者电流,监控或者测量响应于所述一个或多个时变输入信号而由传感器 10 产生的一个或多个结果时变输出信号,然后计算作为所述一个或多个时变输入和输出信号函数的复传感器阻抗。一般,所述一个或多个时变输入信号可以是任何时变信号,其允许通过测量传感器电路对于一个或多个应用的时变输入信号的时变响应而确定传感器电路的复阻抗。例如,电子电路 64 可以被配置来向传感器 10 应用时变输入电压,测量由传感器 10 产生的结果时变输出电流,并且根据所应用的电压和输出电流的测量值以已知的方式计算传感器 10 的复阻抗。作为另一个示例,电子电路 64 可以被配置来向传感器 10 应用时变输入电压,测量由传感器 10 产生的结果时变输出电流,并且根据所应用的电压的目标或请求值和输出电流的测量值以已知的方式计算传感器 10 的复阻抗。作为又一个示例,电子电路 64 可以被配置来向传感器 10 应用时变输入电流,测量由传感器 10 产生的结果时变输出电压,并且根据所应用的电流的目标或请求值和输出电压的测量值以已知的方式计算传感器 10 的复阻抗。作为又一个示例,电子电路 64 可以被配置来向传感器 10 应用时变输入电流,测量由传感器 10 产生的结果时变输出电压,并且根据所应用的电流的测量值和输出电压以已知的方式计算传感器 10 的复阻抗。在任何

情况下,所述复阻抗信息可以然后用于在根据 DC 响应确定分析物值之前增大或者校正传感器 10 的传统 DC 响应,独立于可以从其确定分析物值的传感器 DC 响应来提供测量信号,确定传感器 10 被暴露到的环境的一个或多个属性,确定或者评估传感器的稳定性,并且/或者被用于进行与传感器的性能或者完整性相关的一个或多个质量检查的基础。

[0084] 现在参见图 4,示出了用于操作图 1 和 2 的电化学分析物传感器 10 的过程 100 的一个说明性实施例的流程图。过程 100 在步骤 102 开始,其中,电子电路 64 可用于使用如上所述的技术的一个或多个确定传感器 10 的复阻抗  $Z$ 。其后,在步骤 104,电子电路 64 可用于处理复阻抗  $Z$ ,以确定与传感器 10 的操作相关的信息。

[0085] 现在参见图 5,其示出了用于执行图 4 的过程 100 的复阻抗确定步骤 102 的过程 102' 的一个说明性实施例的流程图。过程 102' 在步骤 110 开始,其中,电子电路 64 可用于向如上所述的传感器 10 的至少一个电极应用时变信号。一般,在这个实施例中的时变信号是具有任何期望形状——例如正弦波、方波等——的单频或者恒频的时变电压或者电流信号,其可以被应用到传感器 10 的任何一个或多个电极。

[0086] 在任何情况下,过程 102' 从步骤 110 进行到步骤 112,其中,电子电路 64 可用于监控响应于在步骤 110 应用的时变输入信号而由传感器 10 产生的时变输出信号。一般,所述时变输出信号可以是电压或者电流信号,并且可以通过监控传感器 10 的一个或多个电极而被测量。在图 1-3 中图解的具体实施例中,例如,通过下述方式来执行步骤 112:通过经由阻抗分析器 70 监控响应于由 AC 电流源 74 向计数器电极 32 应用的时变输入电流信号而由传感器 10 分别在工作和参考电极 24 和 28 之间产生的时变输出电压。在步骤 112 后,过程 102' 前进到步骤 114,其中,电子电路 64 可用于以传统的方式按照如上所述的已知方程,计算作为时变输入和输出信号函数的传感器 10 的复阻抗  $Z$ 。所述时变输入和输出信号以及复阻抗  $Z$  一般是时变的向量,并且通常以复数的形式被表达。在一个实施例中,例如,以极坐标的形式来提供所述复数,所述极坐标每个具有幅度和相关联的相位。在一些实施例中,幅度单独可以足以确定所关心的传感器特性,并且在其他实施例中,幅度和相位都用于确定所关心的一个或多个传感器特性。

[0087] 在一些实施例中,可能期望确定在多个频率的传感器 10 的复阻抗,由此产生阻抗谱,从其可以确定传感器 10 的一个或多个属性或者特性。现在参见图 6,其示出了用于执行图 4 的过程 100 的复阻抗确定步骤 102 的过程 102" 的另一个说明性实施例的流程图,其中,所述过程 102" 被配置来确定在频率范围上的复传感器阻抗值  $Z_f$  的谱。过程 102" 在步骤 120 开始,其中,电子电路 64 可用于将时变输入信号的频率  $F$  设置为初始频率值  $F_1$ ,以便时变输入信号初始在频率  $F_1$  在时间上改变。其后,在步骤 122,电子电路 64 可用于向传感器 10 的至少一个电极应用在频率  $F$  处的变输入信号。一般,在这个实施例中的时变信号是具有任何期望形状——例如正弦波、方波等——的时变电压或者电流信号,其可以被应用到传感器 10 的任何一个或多个电极。

[0088] 过程 102" 从步骤 122 前进到步骤 124,其中,电子电路 64 可用于监控响应于工作在频率  $F$  处的时变输入信号而由传感器 10 产生的、工作在频率  $F$  工作的时变输出信号。一般,所述时变输出信号可以是电压或者电流信号,并且可以通过监控传感器 10 的一个或多个电极而被测量。

[0089] 过程 102" 从步骤 124 前进到步骤 126,其中,电子电路 64 可用于计算作为均工作

在频率  $F$  处的时变输入和输出信号的函数的在频率  $F$  处的复阻抗  $Z_p$ 。其后,在步骤 128,电子电路可用于确定是否是时变输入信号的频率  $F$  等于最后的频率  $F_p$ 。如果否,则过程 102”前进到步骤 130,其中,频率  $F$  被递增或者递减到下一个更高或者更低的增量频率值。过程 102”的执行然后循环回步骤 122。如果在步骤 128 电子电路 64 确定时变信号源的频率  $F$  等于最后频率  $F_p$ ,则过程 102”的执行前进到步骤 132,其中,时变信号源的扫频完成,并且结果是在范围在  $F_l$  和  $F_p$  之间的序列频率处确定的复传感器阻抗值  $Z_p$  的频谱。

[0090] 现在参见图 7,其示出了用于执行图 4 的过程 100 的复阻抗确定步骤 102 的过程 102”的另一个说明性实施例的流程图。像过程 102”那样,过程 102””被配置来确定在多个频率处的复传感器阻抗值  $Z_p$  的谱。过程 102””在步骤 140 开始,其中,选择在初始频率  $F_l$  和最后频率  $F_p$  之间的频谱。其后,在步骤 142,电子电路 64 可用于向传感器的至少一个电极应用多频的时变输入信号,其中,所述多频信号具有或者包括在  $F_l$  和  $F_p$  之间的频谱中的频率。或者,所述时变输入信号可以由多频信号的序列构成,以允许确定在不同的范围上的复阻抗。或者,时变输入信号可以是频率的复杂混合,以便时变输入信号的幅度保持为小。用于产生这样的输入信号的技术是本领域公知的。

[0091] 在步骤 142 之后,过程 102””前进到步骤 144,其中,电子电路 64 可用于监控响应于在步骤 142 应用的多频时变输入信号而由传感器 10 产生的多频时变输出信号。其后,在步骤 146,电子电路 64 可用于处理多频时变输入和输出信号,以确定复传感器阻抗值  $Z_p$  的对应谱,其包括在  $F_l$  和  $F_p$  之间的频谱中的多个频率处的复传感器阻抗值。在其中以频率的复杂混合的形式来提供所述一个或多个时变输入信号的实施例中,可以在步骤 146 进行信号输入和输出信息的分析,以使用传统的信号处理技术来确定输入和输出信号的频率分量(component),所述技术的示例包括但是不限于离散傅立叶变换(DFT)分析或者快速傅立叶变换(FFT)分析等。

[0092] 在过程 100 的步骤 104 使用在图 4 的过程 100 的步骤 102 所确定的复传感器阻抗信息来确定与传感器 10 的操作相关的信息。这样的信息可以是或者包括例如但是不限于与在包含分析物的环境中——例如在动物或者人的身体 66 中——的传感器 10 的操作相关的一个或多个不同参数、传感器 10 的一个或多个不同的特性、传感器 10 的一个或多个不同特性的状态或者与由传感器 10 产生的分析物测量信息的可靠性相关的诊断信息等。与在包含分析物的环境中的传感器 10 的操作相关的参数的一个示例包括可以在其中插入传感器 10 的身体 66 中可能存在的一个或多个分析物的测量值。与在包含分析物的环境中的传感器 10 的操作相关的参数的另一个示例包括包含分析物的环境的导电率,其可以以已知的方式作为复阻抗的函数来被确定。与传感器 10 的操作相关的参数的另一个示例包括在下述意义上的传感器 10 的稳定性:当稳定时,由传感器产生的信息被认为是可以可靠地用于计算目的的质量数据,并且当不稳定时,由传感器 10 产生的信息被认为是不可靠的,并且应当被忽视,并且在任何情况下都不用于计算目的。传感器的特性的一个示例包括传感器 10 的电容,其可以以已知的方式作为复阻抗的函数来被确定。与由传感器 10 产生的分析物测量信息的可靠性相关的诊断信息的一个示例包括:将一个或多个复传感器阻抗值与一个或多个对应的阻抗阈值相比较,并且如果所述一个或多个复传感器阻抗值大于所述一个或多个对应的复阻抗阈值,则确定诸如信号导体、电连接器或者电迹线的、与传感器 10 相关联的导电路径已经失效。

[0093] 通过使用传统的统计过程来分析诸如在一个或多个频率范围上确定的谱的复传感器阻抗值的谱,可以确定传感器 10 的特性的状态或者操作。这样的传统统计过程的示例包括但是不限于传统的回归技术和主分量分析 (principle component analysis, PCA) 技术等,所述主分量分析 (PCA) 技术可以以传统的方式用于确定与一个或多个特性相关的测量值的组合等。或者,可以分析复传感器阻抗值的谱以通过使用传统的等效电路技术确定传感器 10 的特性的状态或者操作的状态,在所述传统的等效电路技术中,通过调整电路模型部件的值直到实现最佳的拟合,复传感器阻抗谱被拟合到等效电路模型的阻抗谱。结果产生的部件值可以因此代表传感器或者传感器电路的操作的特性,其示例可以包括但是不限于传感器所暴露到的一个或多个分析物的浓度、其中浸入传感器或者传感器被暴露到的溶液或者环境的电阻、电极表面积、膜渗透性等。或者,所述电路部件值可以被用作对于诸如回归、PCA 等的统计过程的输入,以确定一个或多个特定传感器特性。

[0094] 现在参见图 8A,其示出了过程 104' 的一个说明性实施例的流程图,所述过程用于执行图 4 的过程 100 的步骤 104,即处理阻抗信息  $Z$  以确定与传感器 10 的操作相关的信息。过程 104' 在步骤 150 开始,其中,识别传感器模型。作为说明,如在下面的示例中更详细地所述,传感器模型可以是传统的等效电路模型。作为替代或者补充,传感器模型可以是或者包括一个或多个其他的传统模型,用于表示或者表征在所关心的一个或多个频率范围上的传感器 10。在步骤 150 后,过程 104' 前进到步骤 152,其中,使用一个或多个传统的数据拟合技术,从过程 100 的步骤 102 产生的复阻抗值被拟合到在过程 104' 的步骤 150 识别的传感器模型,以确定各种模型部件的值。

[0095] 过程 104' 包括步骤 154,其在步骤 150 和 152 之前或者与其同时地被执行。或者,可以在过程 100 的步骤 102 中包括步骤 154。在任何情况下,在步骤 154,以在此所述的任何方式向传感器 10 应用 DC 输入信号,并且在用于确定复阻抗  $Z$  的同一时段上监控和采样传感器的结果 DC 响应  $SR_{DC}$ 。在所说明的实施例中,步骤 152 和 154 前进到步骤 156,其中,识别模型部件 MC1 之一或者功能组合,其具有随着时间的响应,当与传感器 10 的 DC 响应  $SR_{DC}$  组合时,所述响应产生传感器响应,所述传感器响应具有随着时间的在响应幅度上的最小不期望有的变化。在此使用的术语“最小”应当被理解为表示随着时间的在响应幅度上的不期望有的变化被最小化到可容忍的水平,或者与随着时间的单独在 DC 响应的幅度上的变化相比较至少被减小。所述一个或多个模型部件 MC1 与 DC 响应  $SR_{DC}$  的组合可以是任何数学函数,其包括例如简单的数学关系,诸如 MC1 和  $SR_{DC}$  的乘积、比率、和或者差或者 MC 和  $SR_{DC}$  的更复杂的线性、非线性、连续、非连续和 / 或分段连续函数。所述一个或多个模型部件 MC1 可以是或者包括例如单个模型部件或者任何数学函数,所述任何数学函数包括例如简单的数学关系,诸如两个或者多个模型部件的乘积、比率、和或者差或者两个或者多个模型部件的更复杂的线性、非线性、连续、非连续和 / 或分段连续函数。寻求被最小化在可容忍的水平中或者至少如刚才所述被减少的不期望有的变化可以是或者包括例如但是不限于随着时间的传感器灵敏度漂移、随着时间的传感器失调漂移 (offset drift)、在传感器 10 的初始插入期间的传感器信号灵敏度和 / 或失调变化和在传感器信号中和 / 或采样的传感器信号数据中存在的异常等。

[0096] 过程 104' 可以包括选用步骤 158,如图 8A 中的虚线表示所示,并且在这样的实施例中,步骤 156 前进到步骤 158。如果在过程 104' 中包括传感器稳定性确定算法,则在步骤

158 执行它。参见图 9, 其示出了传感器稳定性确定算法 158 的一个说明性实施例。在所说明的实施例中, 算法 158 在步骤 170 开始, 其中, 识别模型部件 MC3 之一或者功能组合, 其具有对于在分析物浓度和传感器灵敏度上的变化基本上不敏感的、随着时间的响应。所述一个或多个模型部件 MC 的功能组合可以是任何数学函数, 所述任何数学函数包括例如简单的数学关系, 诸如两个或者多个模型部件的乘积、比率、和或者差或者两个或者多个模型部件的更复杂的线性、非线性、连续、非连续和 / 或分段连续函数。

[0097] 算法 158 从步骤 170 进行到步骤 172, 其中, 识别落入恒定响应值的范围中的 MC3 的值和 / 或落在恒定响应值的范围之外的 MC3 的值。在一个实施例中, 通过下述方式来执行步骤 172: 监控 MC3 随着时间的改变率, 并且只要 MC3 的改变率小于预定改变率值, 则确定 MC3 部件落在恒定的响应值的范围之内。落在恒定响应值的范围之外的 MC3 部件是具有大于预定改变率值的改变率的那些。或者, 可以通过下述方式来在这个实施例中执行步骤 172: 如果 MC3 的改变率大于预定改变率值, 则确定 MC3 部件落在恒定响应值的范围之外, 并且不满足这个标准的那些被认为落在这个范围之内。在一个替代实施例中, 可以通过下述方式来执行步骤 172: 监控各个 MC3 值的幅度, 并且如果其幅度小于或者等于预定幅度, 则确定每个 MC3 部件值落在恒定的响应值的范围之内。不满足这个标准的 MC3 值落在这个范围之外。或者, 可以通过下述方式来在这个实施例中执行步骤 172: 如果每个 MC3 部件值的幅度大于预定幅度值, 并且不满足这个标准的 MC3 值落在这个范围之内, 则确定每个 MC3 部件值落在恒定的响应值的范围之外。本领域内的技术人员可以认识到用于识别落在恒定的响应值的范围之内和 / 或之外的 MC3 值的其他传统技术, 并且本公开考虑任何这样的其他传统技术。

[0098] 算法 158 从步骤 172 进行到步骤 174, 其中, 仅仅对于其而言对应的 MC3 之一的值落在恒定的响应值的范围之内的那些 MC1 (或者在图 8B 的情况下的 MC2) 的值被识别为稳定响应值, 并且 / 或者, 其中, 仅仅对于其而言对应的 MC3 之一的值落在恒定的响应值的范围之外的那些 MC1 (或者 MC2) 的值被识别为不稳定响应值。作为说明, 可以在步骤 174 识别 MC1 (和 / 或 MC2) 的稳定值, 以便可以随后仅仅使用这些值来确定对应的测量分析物值。在这个实施例中, MC1 (和 / 或 MC2) 的不稳定值被认为不适合于确定测量分析物值的目的。作为替代或者补充, 可以在步骤 174 识别 MC1 (和 / 或 MC2) 的不稳定值, 以便可以根据传感器诊断过程来处理这些值。

[0099] 图 9 进一步图解了多个虚线步骤, 并且一个或多个这样的步骤可以在其一个或多个替代实施例中被包括在算法 158 中。例如, 可以在下述实施例中在算法 158 中包括过程 104' 的步骤 150 和 152: 在所述实施例中, 算法 158 可以是单独的算法, 其可以独立于过程 100 的步骤 104 而被执行, 以确定传感器 10 的输出响应是否是稳定的。在其中算法 158 包括步骤 150 和 152 并且算法 158 是可以独立于过程 100 的步骤 104 而被执行以确定传感器 10 的输出响应是否稳定的独立算法的一个实施例中, 可以修改步骤 174 以仅仅将对于其而言对应的所述模型部件之一或者功能组合的值落在响应值的范围中的传感器输出响应采样识别为稳定。步骤 174 的这样的修改对于技术人员而言是机械步骤。

[0100] 作为替代或者补充, 可以在下述实施例中包括步骤 176 和 178: 在所述实施例中, 当一个或多个 MC3 部件被发现在恒定的响应值的范围之外、即被发现不稳定时, 使用算法 158 来监控 MC3 部件, 并且产生诸如错误标记的错误信号或者其他信号。在这个实施例中,

步骤 172 可以或者前进到步骤 176, 其中, 确定一些——诸如一个或多个——MC3 值是否落在恒定响应值的范围外部。如果是, 则算法 158 前进到步骤 178, 其中, 产生错误信号或者其他信号。如果不是, 则不产生任何错误或者信号。作为用于产生错误信号或者其他信号的一种替代方式, 步骤 178 可以作为替代前进到传感器校准或者重新校准过程。在任何情况下, 可以包括步骤 176 和 178, 代替或者补充步骤 174, 并且可以在包括步骤 150 和 152 的实施例中和 / 或在不包括步骤 150 和 152 的实施例包括步骤 176 和 178。

[0101] 再一次参见 8A, 在不包括步骤 158 的实施例中, 步骤 156 前进到步骤 160, 其中, 根据如上所述的 MC1 和  $SR_{dc}$  的组合来计算测量的分析物值 AV。在包括步骤 158 的实施例中, 在测量的分析物值的计算中, 仅仅被算法 158 识别为稳定的 MC1 值才与对应的  $SR_{dc}$  值一起使用。在任何情况下, 可以使用用于求解方程和 / 或拟合数据的任何一个或多个传统技术来执行步骤 160。示例包括但是不限于: 在任何 N 维坐标系中使用传统的代数、几何和 / 或微积分来求解 MC1 和  $SR_{dc}$  的函数, 其中, N 可以是任何正整数; 并且, 使用任何传统的统计或者其他数据拟合技术来将复阻抗数据拟合到 MC1 和  $SR_{dc}$  的函数, 所述技术诸如主分量分析或者经验分析等。

[0102] 现在参见图 8B, 其示出了过程 104” 的另一个说明性实施例的流程图, 所述过程用于执行图 4 的过程 100 的步骤 104, 即处理阻抗信息 Z 以确定与传感器 10 的操作相关的信息。过程 104” 包括与上述的过程 104’ 共同的多个步骤, 诸如步骤 150 和 152 以及选用步骤 158。在所说明的实施例中, 过程 104” 的步骤 152 前进到步骤 162, 其中, 识别模型部件 MC2 之一或者功能组合, 其具有随着时间的响应, 所述随着时间的响应产生传感器响应, 所述传感器响应具有随着时间的在响应幅度上的最小的不期望有的变化, 如上所述。所述一个或多个模型部件 MC2 可以是或者包括例如单个模型部件或者任何数学函数, 所述任何数学函数包括例如简单的数学关系, 诸如两个或者多个模型部件的乘积、比率、和或者差或者两个或者多个模型部件的更复杂的线性、非线性、连续、非连续和 / 或分段连续函数。寻求被最小化的不期望有的变化可以是或者包括例如但是不限于随着时间的传感器灵敏度漂移、随着时间的传感器失调漂移、在传感器 10 的初始插入期间的传感器信号灵敏度和 / 或失调变化和在传感器信号中和 / 或采样的传感器信号数据中存在的异常等。

[0103] 在一些实施例中, 过程 104” 可以包括上面详细描述的传感器稳定性确定步骤 158。在不包括步骤 158 的实施例中, 步骤 162 前进到步骤 164, 其中, 根据如上所述的 MC2 来计算测量分析物值 AV。在包括步骤 158 的实施例中, 仅仅使用被识别为稳定的那些 MC2 值来计算测量的分析物值。在任何情况下, 可以在按照已知关系的分析物浓度值的计算中直接地使用 MC2 值, 或者通过使用用于拟合数据的任何一个或多个传统技术来执行步骤 164。传统数据拟合技术的示例包括但是不限于任何传统的统计或者其他数据拟合技术, 诸如主分量分析或者经验分析等。

[0104] 使用连续分析物传感器 10 来在体内进行下面的示例, 所述连续分析物传感器 10 经由电连接器 50 电连接到电子电路 64, 如在图 1-3 中所示。这些示例被提供来说明本公开的一个或多个构思, 并且不应当被理解为以任何方式限定。

[0105] 示例 1

[0106] 在这个示例中, 参照图 1B 图解和说明的传感器 10’ 被置于传统的流通池 (flow cell) 中, 所述传统的流通池以液体方式耦接到传统的 2 通道高性能液体色谱泵 (HPLC)。

所述泵被控制来产生在图 10 中图解的葡萄糖浓度 (mM/L) 对时间谱 200 (在大约两个半日时期内)。稳压器 70 被以传统的方式配置来在工作电极 24 和参考电极 28 之间应用大约 350mV 的恒定 (DC) 电压。所述 DC 电压然后在内部反馈路径上用于调制以大约每 16-17 分钟的间隔被应用到计数器电极 32 上的时变 (AC) 电流,其产生以大约每 16-17 分钟的间隔的、在工作电极 24 和参考电极 28 之间的大约 5mV rms 的时变 (AC) 电压。时变电压的频率以在对数标度上每十取 5 个等间距的频率分度的步长从 100,000Hz 扫频到 0.01Hz,以每个扫频产生 36 个不同的频率值。通过工作电极 24 的电流作为传感器 10' 的输出被监控。通过将输出电流值通过在存储器 74 中存储并且被处理器 72 执行的低通滤波器算法,获得 DC 输出电流测量值,并且通过将输出电流值通过在存储器 74 中存储并且被处理器 72 执行的高通滤波器算法,获得 AC 输出电流测量值。在每个扫频处确定作为 AC 输出电流测量值的向量 I 和对应的 AC 输入电压值的向量 E 的函数的复阻抗向量 Z,例如  $Z = E/I$ ,其中,向量 Z、I 和 E 的每个分别包含 36 个不同的阻抗、电流和电压值。

[0107] 图 11 是使用与图 10 相同的时标的由传感器 10' 产生的 DC 电流 202 对时间的图形。由连续分析物传感器 10' 产生的 DC 电流 202 说明在传统的连续分析物传感器的随着时间的 DC 响应中通常观察到的漂移。

[0108] 现在参见图 12,其示出了传感器 10' 的等效电路模型 210。模型 210 由电阻器  $R_0$  组成,所述电阻器  $R_0$  与恒相元件 CPE1 和另一个电阻器  $R_1$  的并联组合串联,并且也与另一个恒相元件 CPE2 和另一个电阻器  $R_2$  的并联组合串联。恒相元件 CPE1 和 CPE2 是电容元件,其中每个具有在 0 和 90 度之间的恒相。通过下面的方程来以数学方式定义传感器 10' 的等效电路模型 210:

$$[0109] \quad Z = R_0 + [(Z_1 * R_1) / (Z_1 + R_1)] + [(Z_2 * R_2) / (Z_2 + R_2)] \quad (1)$$

$$[0110] \quad Z_1 = 1 / [T_1 * (j\omega)^{P1}] \quad (2)$$

$$[0111] \quad Z_2 = 1 / [T_2 * (j\omega)^{P2}] \quad (3)$$

$$[0112] \quad P1 = (P2) / 2 \quad (4)$$

[0113] 参数  $R_0$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $T_1$ 、 $T_2$ 、P1 和 P2 是模型参数,其中, $T_1$  和  $T_2$  以西门子 (siemens) 或者 1/欧姆为单位,并且 P1 和 P2 是无量纲的。由传感器 10' 响应于在频率范围上的 AC 电压的每个应用而产生的传感器阻抗数据被拟合到方程 (1)-(4)。具体上,对于每个 AC 电压应用,在从 10,000Hz 到 0.01Hz 的范围中的 31 个频率上的传感器阻抗数据 (幅度和相位) 使用传统的非线性回归技术被拟合到单组等效的电路部件值。对于在图 10 和 11 中所示的持续时间,例如大约  $2^{1/2}$  日,将 AC 电压应用大约 200 次,因此产生大约 200 个等效电路,其中每个具有独特的一组部件值。在图 13 中示出了分别对应于  $1/R_0$ 、 $1/R_1$  和  $1/R_2$  的结果导纳值  $Y_0$ 、 $Y_1$  和  $Y_2$  的图形 220。并且在图 14 中示出了结果电容值 CPE1 和 CPE2 的图形 230。通过方程 (1) 来表示传感器 10 的总的复阻抗 Z。

[0114] 图 15 是导纳值  $Y_2$  对时间的图形 240,图 16 是 DC 传感器响应和导纳值  $Y_1$  的比率——例如  $DC/Y_1$ ——对时间的图形 250,其中, $Y_2$ 240 和  $DC/Y_1$ 250 已经每个都被归一化以具有最后或者最终值 1。图 17 是将传感器 10 的归一化 DC 响应 260 与归一化导纳值  $Y_2$ 240 和归一化比率  $DC/Y_1$ 250 相比较对时间的图形。与传感器 10' 的归一化 DC 响应 260 相比较,归一化导纳值  $Y_2$ 240 显示较小的随着时间的漂移。因此,传感器 10' 的等效电路模型的阻抗部件之一的 AC 响应 240——例如  $Y_2$ ——可以单独用于提供比 DC 响应单独提供的更精确

的随着时间的传感器数据。与传感器 10' 的归一化 DC 响应 260 和归一化导纳值  $Y_2$ 240 相比较,比率  $DC/Y_1$ 250 显示最小量的随着时间的漂移。因此,可以作为替代使用 DC 响应 260 和传感器 10' 的等效电路模型的阻抗部件之一的比率,例如  $DC/Y_1$ 250。因此,通过单独使用诸如  $Y_2$ 240 的阻抗部件之一的 AC 响应或者通过用传感器 10' 的等效电路模型的适当时变 (AC) 阻抗部件 (诸如  $Y_1$ ) 来校正连续分析物传感器 10' 的传统时间漂移的 DC 响应 260,产生的分析物测量将比 DC 响应 202 (图 11) 本身基本上是随着时间更恒定的。可以明白,本公开考虑其他实施例,其中,可以通过等效电路模型的两个或者更多阻抗部件的数学函数来补偿传感器 10' 的 DC 响应 260,或者,本公开考虑可以单独使用传感器 10' 的等效电路模型的两个或者更多阻抗部件的数学函数来提供随着时间的传感器数据,从其可以确定分析物浓度,其中,这样的补偿提供了比单独用 DC 响应更恒定的、随着时间的分析物信息。

[0115] 图 18 是相对葡萄糖浓度对从处理器 70 对于在图 17 中图解的各种 DC、AC 和 AC 校正的传感器响应的处理产生的实际葡萄糖浓度的图形。相对葡萄糖浓度 270 对应于由处理器 70 从 DC 传感器响应单独确定的测量的葡萄糖浓度,相对葡萄糖浓度 280 对应于由处理器 70 从导纳值  $Y_2$  单独确定的测量的葡萄糖浓度,并且相对葡萄糖浓度 290 对应于由处理器 70 从比率  $DC/Y_1$  确定的测量葡萄糖浓度。可以从图 18 看出,单独的归一化导纳值  $Y_2$  比单独的 DC 响应更精确地跟踪实际葡萄糖,并且归一化的比率  $DC/Y_1$  比单独的 DC 响应或者有效值  $Y_2$  更精确地跟踪实际葡萄糖浓度。

[0116] 示例 2

[0117] 在这个示例中,传感器是在示例 1 中所述的传感器 10', 但是在工作电极 24 上布置了略厚的膜。传感器 10' 被置于传统的流通池中,所述传统的流通池以液体方式耦接到传统的 2 通道高性能液体色谱泵 (HPLC)。所述泵再一次被控制来产生在图 10 中图解的葡萄糖浓度 (mM/L) 对时间谱 200 (在大约两个半日时期内)。稳压器 70 被配置来应用具有变化的频率成分的交错 DC 和 AC 电势信号。所述交错信号包括以大约每 16-17 分钟的间隔在大约 350mV 的恒 (DC) 压上叠加的大约 25mV rms 的时变 (AC) 电压。所述交错的输入电压被应用到在上面的示例 1 中所述的传感器 10', 并且时变信号成分的频率以在对数标度上每十取 5 个等同间距的频率分度的步长从 100,000Hz 扫频到 0.01Hz, 以产生 36 个不同的频率值。在图 19 中图解了交错的输入电压 300 的一部分的示例。通过工作电极 24 的电流作为传感器 10' 的输出被监控。在 AC 电压的应用之间获得 DC 电流测量值,并且在所述 36 个不同频率的每个处获得 AC 电流测量值。如在示例 1 中所述那样计算复频率值。

[0118] 图 20 是由传感器 10' 产生的 DC 电流 302 对使用在上面的示例 1 中使用的相同时标的时间的图形。在 AC 电压的应用和测量之间测量 DC 电流值。由连续分析物传感器 10 产生的 DC 电流 302 是说明传统的连续分析物传感器在插入期间——例如前 24 小时左右——在 DC 响应中通常观察的漂移。

[0119] 在这个示例中,根据三种不同的复阻抗模型处理技术来处理复阻抗值。第一种技术涉及根据如以上在示例 1 中详细所述的传感器的等效电路模型来处理复阻抗值。具体上,在从 10,000Hz 到 0.01Hz 的范围的 31 个频率上应用的每个 AC 电压应用的复阻抗值 (幅度和相位) 被拟合到上述的方程 (1)-(4) 以使用传统的非线性回归技术来产生每个 AC 电压应用的单组等效电路部件值。图 21 是传感器 10' 的归一化的 DC 响应 310 和导纳值  $Y_2$ 312 对时间的图形,图 22 是传感器 10' 的归一化 DC 响应 310 和 DC 传感器响应与电容值 CPE1

的比率 314——例如 DC/CPE1——对时间的图形,其中,  $Y_2312$  和 DC/CPE1314 的每个都已经被归一化以具有最后或者最终值 1。与传感器 10' 的归一化的 DC 响应 310 相比较,归一化导纳值  $Y_2312$  显示较小的随着时间的漂移,并且与本示例的连续分析物传感器 10' 相比较,传感器 10 的等效电路模型的部件的至少一个的 AC 响应——例如  $Y_2312$ ——可以因此单独用于提供比 DC 响应单独提供的更精确的随着时间的传感器数据。比率 DC/CPE1314 显示比 DC 响应 310 和 AC 响应  $Y_2312$  甚至更短的随着时间的漂移。因此,通过用传感器 10 的等效电路模型的部件的至少一个的时变 (AC) 阻抗部件——例如 CPE1——来校正本示例的连续分析物传感器 10 的传统 DC 响应,结果分析物测量值将比仅基于这个示例的传感器 10 的等效电路模型的部件的所述至少一个的 AC 响应的分析物测量值更随着时间恒定,并且将基本上比仅基于传感器 10 的 DC 响应的分析物测量值更随着时间恒定。

[0120] 在这个示例中的复阻抗值也被处理器 70 根据传统的主分量分析来处理。在这种分析中,处理在 100,000Hz 和 001Hz 之间的七个十进制频率的每个的等效电路部件值,以统计地确定七个对应主分量,并且选择具有最高主分量分值的四个主分量来拟合到下面的主分量模型方程:

[0121] 预测的葡萄糖 =  $I_0 + S_0 * (DC + aDC^2) + S_1 * PC_1 + S_2 * PC_2 + S_3 * PC_3 + S_4 * PC_4$  (5),

[0122]  $PC_n = \sum (a_i)_n * C_i$  (6),

[0123] 其中,  $I_0$  是截取值,“i”的范围为 1-7,“n”范围为 1-4,并且在“i”的范围上进行求和。可以明白,可以确定更多或更少的主分量,并且将其用于预测或者估计分析物测量值。

[0124] 因此,AC 输入电压的 200 个应用的每个获得 200 组方程 (5) 和 (6)。图 23 是使用传统的传感器 10 的 DC 响应的预测葡萄糖浓度 320 与使用根据方程 (5) 和 (6) 处理的等效电路部件值的预测葡萄糖浓度 330 的图。图 23 因此显示可以作为替代或者补充来使用主分量以响应于时变输入信号处理这个示例的由处理器 10 产生的复阻抗信息,以产生比仅基于传感器 10 的 DC 响应的分析物测量值随着时间恒定得多的结果分析物测量值。这对于如图 23 中图解的连续分析物传感器 10 的操作的、诸如前 24 小时左右的初始插入时段更是如此。

[0125] 在这个示例中的复阻抗值被处理器 70 根据传统的二阶经验模型额外处理。在这种分析中,在 100,000Hz 和 001Hz 之间的四个频率的等效电路部件值被处理以拟合到下面的经验模型方程:

[0126] 预测葡萄糖 = 斜率 \*  $(DC + a * DC^2)$  (7)

[0127] 斜率 =  $\text{Exp}(A + Y_{r\_eff} + Y_{i\_eff})$  (8)

[0128]  $Y_{r\_eff} = (d_1 * Y_{r1} + d_2 * Y_{r2} + d_3 * Y_{r3} + d_4 * Y_{r4})$  (9)

[0129]  $Y_{i\_eff} = (e_1 * Y_{i1} + e_2 * Y_{i2} + e_3 * Y_{i3} + e_4 * Y_{i4})$  (10)

[0130] 在这个特定实施例中,使用传统的模型优化技术来确定 63kHz、0.1Hz、0.063Hz、0.01Hz 四个频率的值。但是,可以明白,可以或者使用更多、更少和 / 或不同的频率。

[0131] AC 输入电压的 200 个应用的每个产生了 200 组方程 (7)-(10)。图 24 是使用传统的传感器 10 的 DC 响应的预测葡萄糖浓度 340 与使用根据方程 (7)-(10) 处理的等效电路部件值的预测葡萄糖浓度 350 的图形。图 24 显示由方程 (7)-(10) 限定的经验模型可以作为替代或者补充用于响应于时变输入信号处理这个示例的由传感器 10' 产生的复阻抗信息,

以产生比仅基于传感器 10' 的 DC 响应的分析物测量值随着时间恒定得多的结果分析物测量值。再一次,这对于本示例的连续分析传感器 10' 的操作的、诸如前 24 小时左右的初始插入时段更是如此。

[0132] 示例 3

[0133] 在这个示例中,与在示例 1 中使用的传感器相同地准备传感器 10'。传感器 10' 被置于传统的流通池中,所述传统的流通池以液体方式耦接到传统的 2 通道高性能液体色谱泵 (HPLC)。所述泵被控制来产生与在图 10 中图解的类似的、葡萄糖浓度 (mM/L) 对时间谱,但是在这个示例中,对于大约 1 日的插入时段,葡萄糖浓度被设置为恒定的 10mM/L,其后,向传感器 10 应用葡萄糖浓度谱达到大约 12 小时。在葡萄糖谱后,在应用另一个葡萄糖谱之前,葡萄糖浓度再一次被设置在恒定的 10mM/L 达大约 18 小时。稳压器 70 被以传统的方式配置来在工作电极 24 和参考电极 28 之间应用大约 350mV 的恒定 (DC) 电压。所述 DC 电压然后在内部反馈路径上用于调制以大约每 16-17 分钟的间隔被应用到计数器电极 32 上的时变 (AC) 电流,其产生以大约每 16-17 分钟的间隔的、在工作电极 24 和参考电极 28 之间的大约 5mV rms 的时变 (AC) 电压。时变电压的频率以在对数标度上每十取 2 个等间距的频率分度的步长从 100,000Hz 扫频到 0.01Hz,以每个扫频产生 15 个不同的频率值。通过工作电极 24 的电流作为传感器 10' 的输出被监控。通过将输出电流值通过在存储器 74 中存储并且被处理器 72 执行的低通滤波器算法,获得 DC 输出电流测量值,并且通过将输出电流值通过在存储器 74 中存储并且被处理器 72 执行的高通滤波器算法,获得 AC 输出电流测量值。在每个扫频处确定作为 AC 输出电流测量值的向量 I 和对应的 AC 输入电压值的向量 E 的函数的复阻抗向量 Z,例如  $Z = E/I$ ,其中,向量 Z、I 和 E 的每个分别包含 15 个不同的阻抗、电流和电压值。

[0134] 图 25 是葡萄糖浓度谱 400 与由传感器 10' 产生的 DC 电流 410 对时间的图形。DC 电流 410 图解了在传感器 10' 的插入时段期间通常观察到的、连续分析物传感器 10' 的灵敏度上的改变。DC 电流 410 另外包括远离葡萄糖谱并且不与样品的葡萄糖浓度相关的多个异常 420 和 425。有时在连续分析物传感器数据中观察到在图 25 中所示的类型的异常 420、425,并且这样的异常还限制传感器数据的有用性,诸如当这样的数据被用于控制胰岛素注射时。

[0135] 图 26 是复阻抗 Z (在对数标度上) 的幅度对时间的图形,其图解在各个频率处的传感器 10 的 AC 响应。图 26 的图形示出了在 5 个不同频率的、随着时间的传感器 10' 的所计算的阻抗值。阻抗 430 表示在 100kHz 的传感器阻抗,阻抗 440、450、460 和 470 分别表示在连续较低的频率 31kHz、10kHz、3.1kHz、1kHz 的传感器阻抗。可以从图 26 观察到,当频率朝向 DC 减小时,异常 420 和 425 的幅度随着减小的频率减小,虽然所述异常清楚地返回在图 25 中所示的 DC 电平。在适当的低频处的传感器 10' 的复阻抗 Z 可以因此用于计算分析物浓度值,所述分析物浓度值比仅基于传感器 10' 的 DC 响应 410 的分析物浓度值中所存在的具有更小的异常 420、425 的影响。或者,在适当的高频处的传感器的复阻抗 Z 可以用于补偿 DC 响应 410,以不仅减小传感器 10 随着时间的漂移,而且减小异常 420、425 对于所计算的分析物浓度值的影响。或者,在一个或多个适当的频率处的传感器的复阻抗 Z 可以用于检测在传感器数据中的异常,诸如异常 420、425,并且当这样的异常被检测到时向系统通知潜在的传感器数据质量问题。

[0136] 根据上面的方程 (1)-(4) 来进一步处理在这个示例中的复阻抗数据,以确定如就示例 1 描述的传感器 10 的等效电路模型。图 27 是传感器 10 的等效电路模型的  $Y_0$ 、 $Y_1$  和  $Y_2$  导纳部件 500、510 和 520 分别对时间的图形。像 DC 电流 410 那样, $Y_2$  部件 520 图解了在连续分析物传感器 10 的灵敏度上的改变,其通常在传感器 10' 的插入时段期间被观察到,并且也对于在分析物浓度谱中的改变敏感。 $Y_0$  部件 500 对于在分析物浓度谱中的改变不敏感,虽然初始部分 530 $Y_0$  部件 500 看起来比  $Y_2$  部件对于初始传感器插入时段更敏感。而且, $Y_0$  部件 500 仅仅是对于信号异常 535 和 540 敏感的导纳部件之一。否则, $Y_0$  部件 500 保持相对恒定。因此,在这个例示中,可以监控  $Y_0$  部件,以提供指示,指示何时传感器 10 稳定并且正在产生有益的和可靠的数据。例如,在这个示例中,电子电路 64 可以被配置来诸如通过监控  $Y_0$  500 的改变率或者幅度来监控  $Y_0$  500,并且仅仅当  $Y_0$  的改变率在一个或多个预定改变率或者幅度边界内时,确定传感器数据是稳定的和可靠的。当传感器数据在所述一个或多个预定边界外部时,电子电路 64 可以将传感器数据当作不可靠和 / 或不稳定的,并且丢弃这样的传感器数据和 / 或请求,或者以其它方式采取传感器校准或者重新校准过程。应当注意,在连续分析物传感器的其他实现方式中,一个或多个另外或者其他的等效电路模型部件可以对于传感器稳定性敏感,因此可以单独或者组合地使用,或者、这样的—个或多个等效电路模型部件的功能可以作为传感器稳定性的监控器。

[0137] 示例 4

[0138] 本公开的构思适用于根据微量渗析的原理工作的传感器。在下面的出版物中描述了这样的系统的一个示例:Michael Schoemaker 等人的 The SCGM1 System:Subcutaneous Continuous Glucose Monitoring Based on Microdialysis Technique, Diabetes Technology&Therapeutics, Vol. 5, Number4(2003。在 Schoemaker 等人的出版物中描述的系统使用皮下导液管来向电化学传感器提供体液样品,所述电化学传感器在受检者的身体的外部,并且所述传感器用于测量受检者的葡萄糖浓度。在美国专利 No. 6, 091, 976、6, 434, 409 和 6, 591, 126 中描述了其他微量渗析系统。

[0139] 与这样的微量渗析或者微灌注术传感器相关联的一个共同缺点是从受检者的组织到渗析溶液的分析物的可变的和未知的恢复。用于改善分析物测量值的精度的一种建议的技术是使用所谓的离子基准 (ionic reference)。这涉及:测量在渗析溶液中的另一物种的浓度,其已知在具有所关心的分析物的身体组织中更恒定;并且,使用这种测量来补偿或者校正分析物测量值。在分析物是葡萄糖浓度的情况下,所述另一物种可以是例如钠 (Na) 或者钾 (K)。在美国专利 No. 5, 097, 834 和 5, 193, 545、7. 022, 071 中公开了用于测量和 / 或使用这样的离子基准的系统和技术的示例。

[0140] 在这个示例中,如图 28 中所示,使用传统流通池的试验系统用于调查和演示本公开的一些构思对于在根据微量渗析原理工作的系统中的分析物恢复中的差别的识别和量化的应用。参见图 28,试验系统 600 包括泵 602,其具有第一泵入口,所述第一泵入口以液体方式经由液体通路 606 耦接到灌注液 604 的源。在所说明的实施例中,泵 602 是传统的蠕动泵,并且灌注液是在水中的 5% 的甘露糖醇。泵 602 的第一出口以液体方式经由液体通路 610 耦接到导液管 608,并且泵 602 的第二入口也以液体方式经由液体通路 612 耦接到导液管 608。泵 602 的第二出口以液体方式经由液体通路 616 耦接到流通池 614 的入口,并且流通池 614 的出口以液体方式经由液体通路 618 耦接到废品库 620。泵 602 可用于将灌注

液 604 通过液体通路 606 和 610 泵送到导液管 608 中,并且也将液体从导液管 608 通过液体通路 612 和 616 泵送到流通池 614 中。液体经由液体通路 618 来退出流通池 614。

[0141] 连续分析物传感器 10 位于流通池 614 中,以便由泵 602 通过流通池 614 泵送的液体在传感器 10 上流动。传感器 10 经由连接器 50 电连接到电子电路 64。在图 28 中图解的试验系统 600 中,在传感器 10 的工作电极 24 上布置的反应物层 36 是葡萄糖氧化酶。在所说明的示例中,交错地与两个不同的样品溶液 625 和 630 相接触地布置导液管 608。样品溶液 625 包括在 100% 10mM NaPO<sub>4</sub>/150mM NaCL 中的葡萄糖,样品溶液 630 包括在 80% mM NaPO<sub>4</sub>/150mM NaCL 对 20% 水中的葡萄糖。假定在导液管 608 中的 100% 的恢复,两种不同的溶液 625 和 630 因此表示和模拟对在受检者中的葡萄糖的恢复上的改变的影响。

[0142] 在所述试验中,泵 602 将灌注液 604 驱动通过液体通路 606、610 和通过导液管 608,并且进入样品溶液 625、630,并且从样品溶液 625、630 通过导液管 608、液体通路 612、616 和通过流通池 614 到废品库 620 中。导液管 608 被置于样品溶液 625、630 之一中,并且间隔一段时间后被移动到另一样品溶液 625、630。传感器 10 如在示例 2 中所述那样被施电 (electrically exercise),但除了以下之外:时变电压的频率以在对数标度上每十取 2 个等同间距的频率分度的步长从 100,000Hz 扫频到 0.01Hz,以每个扫频产生 15 个不同的频率值。通过工作电极 24 的电流作为传感器 10 的输出被监控,并且通过将输出电流值通过在存储器 74 中存储并且被处理器 72 执行的低通滤波器算法,获得 DC 输出电流测量值。通过将输出电流值通过在存储器 74 中存储并且被处理器 72 执行的高通滤波器算法,获得 AC 输出电流测量值。在每个扫频处确定作为 AC 输出电流测量值的向量 I 和对应的 AC 输入电压值的向量 E 的函数的复阻抗向量 Z,例如  $Z = E/I$ ,其中,向量 Z、I 和 E 的每个分别包含 36 个不同的阻抗、电流和电压值。

[0143] 下面的表格图解了在包括平行排列并且同时从泵 602 接收同一液体的四个独立的流通池 614 的试验中的上述测量值的结果。在所述表格中的平均值表示通过在四个独立的流通池 614 的每个中的相同配置的传感器 10 产生的值的代数平均,并且 delta 值表示从用导液管 608 在溶液 625 中得到的测量值减去用导液管 608 在溶液 630 中得到的测量值。

[0144] 表格

[0145]

	Δ DC	% Δ DC	Δ Z	% Δ Z
平均	-0.05379	-1.8	-780.443	-10.5
标准偏差		5.2		1.6

[0146] 在上述表格中的 DC 值——它们指示葡萄糖浓度——平均而言在溶液 625 和 630 之间基本上没有不同。但是,在 1000Hz 处的复阻抗 Z 在溶液 630 (80% mM NaPO<sub>4</sub>/150mM NaCL 对 20% 水) 中比在溶液 625 (100% 10mM NaPO<sub>4</sub>/150mM NaCL) 中高得多。复阻抗测量值因此能够独立于 DC 值而识别导液管 608 的减少的恢复。对于这种量化的测量,可以根据 DC 和复阻抗值来确定被补偿的 (被校正的)、比可单独从 DC 测量值获得的那些更精确的分析物值。作为替代或者补充,可以根据复阻抗值来检测错误状况。这个信息可以例如用于通过丢弃在错误状况期间获得的分析物信息来限制分析物信息。

[0147] 示例 5

[0148] 在这个例示中,示例 4 的试验系统 600 被修改,以便仅仅使用恒定葡萄糖浓度的单个样品溶液,并且将导液管 608 浸没在这个样品溶液中达到延长的时段。在这个示例中,所述单个样品溶液具有 8.0mM/L 的葡萄糖浓度。

[0149] 在这个示例中的传感器 10 在被暴露到样品溶液和灌注液的组合的同时被施电,如在示例 2 中上述,并且使用上面的方程 (1)-(4) 来确定在图 12 中图解的类型的等效电路的部件值。所述部件值的一个或多个然后如上就示例 1 和 2 所述被使用,以补偿传感器 10 随着时间的改变的灵敏度。图 29 是与已知的 8.0mM/L 的已知葡萄糖浓度 640 相比较的、使用传统的传感器 10 的 DC 响应计算的葡萄糖浓度 650 与使用由 (一个或多个) 等效电路模型部件补偿的 DC 电流响应计算的葡萄糖浓度 660 的图形。从图 29,可以看出,可以使用复阻抗信息来补偿在诸如扫描 1-40 的、初始传感器插入时段期间以及在所述初始插入时段后的传感器 10 的操作期间——例如扫描 41-90——的改变的灵敏度。

[0150] 虽然已经在上面的附图和说明中详细图解和说明了本发明,但是其在性质上被认为是说明性的,而不是限制性的,可以明白,仅仅其说明性实施例已经被示出和描述,并且期望保护在本发明的精神中的所有的改变和变型。例如,本领域内的技术人员将认识到可以从在此所述的一个或多个构思受益的其他技术和将在此所述的一个或多个构思的向任何这样的其他技术的应用。

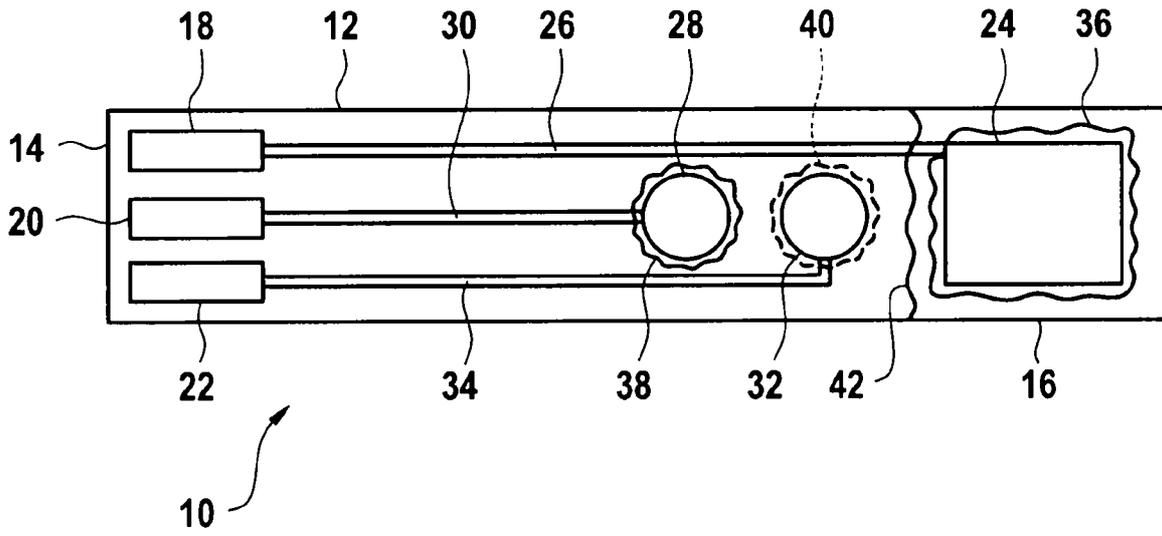


图 1A

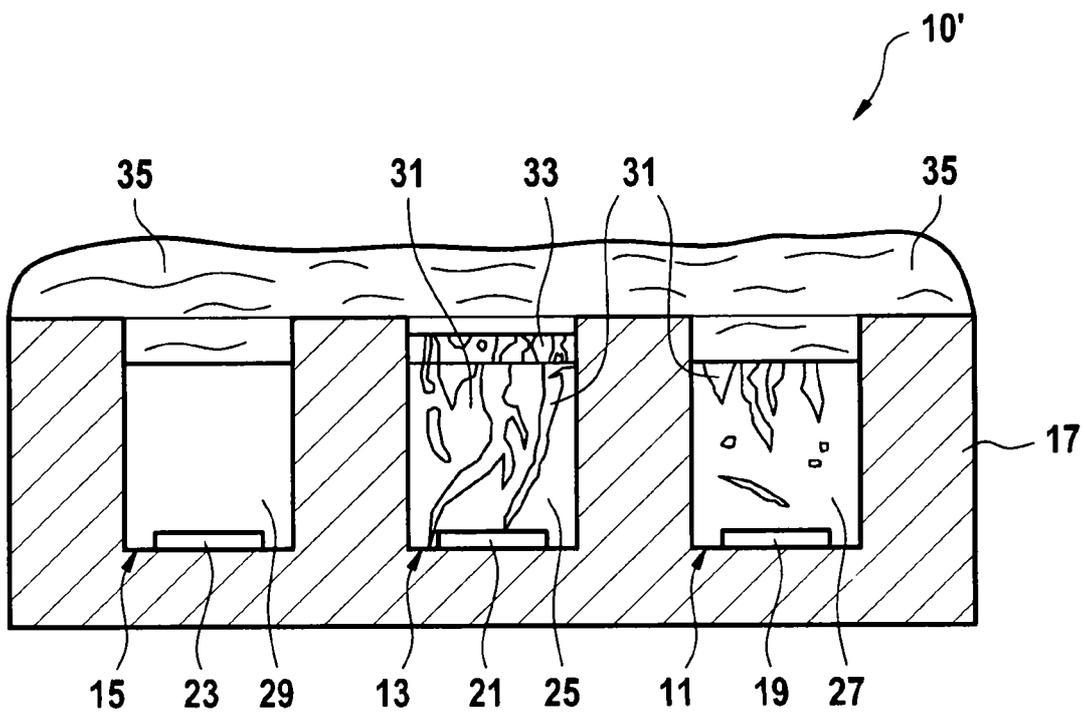


图 1B

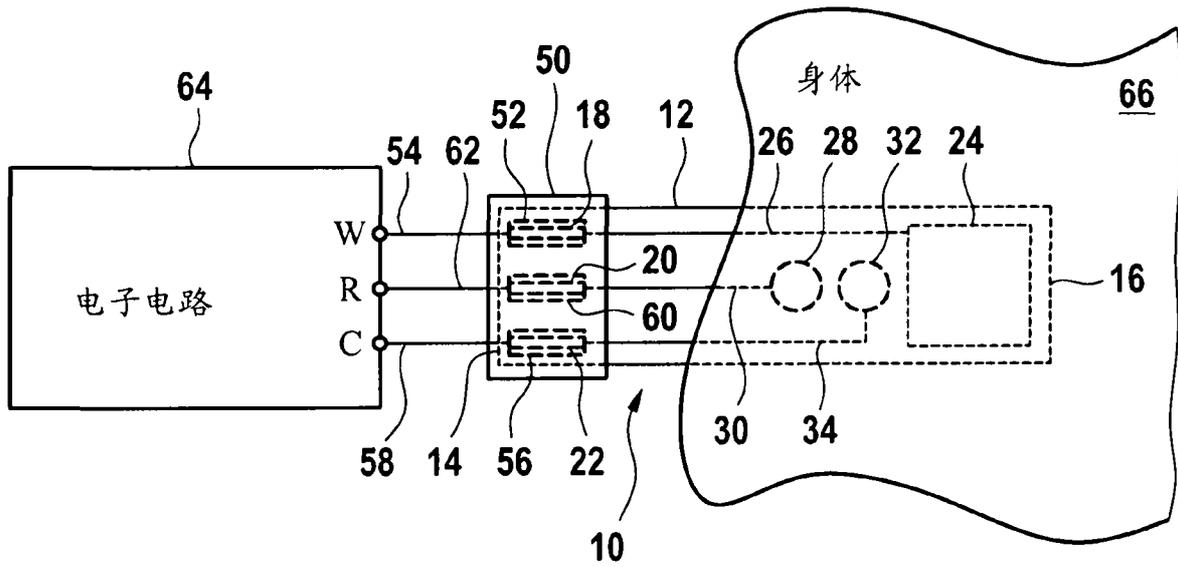


图 2

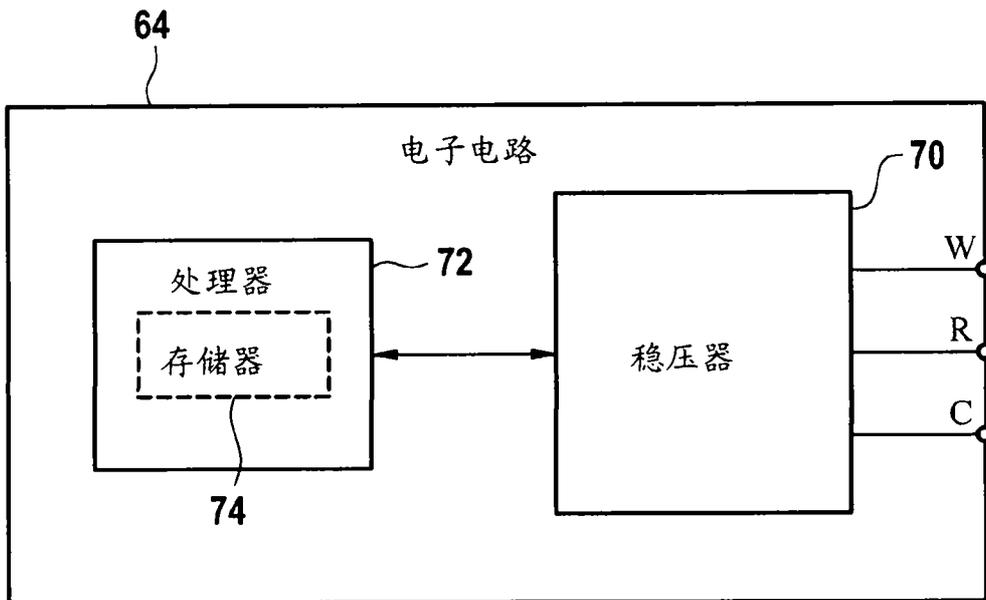


图 3

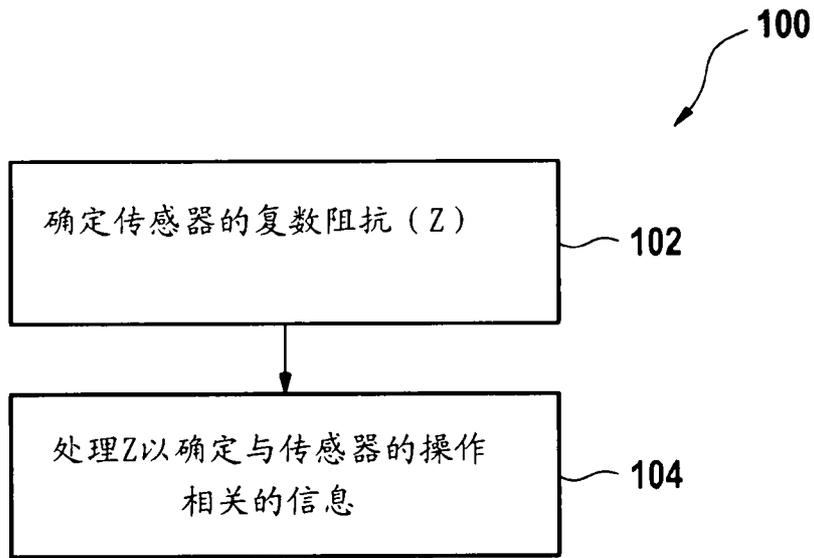


图 4

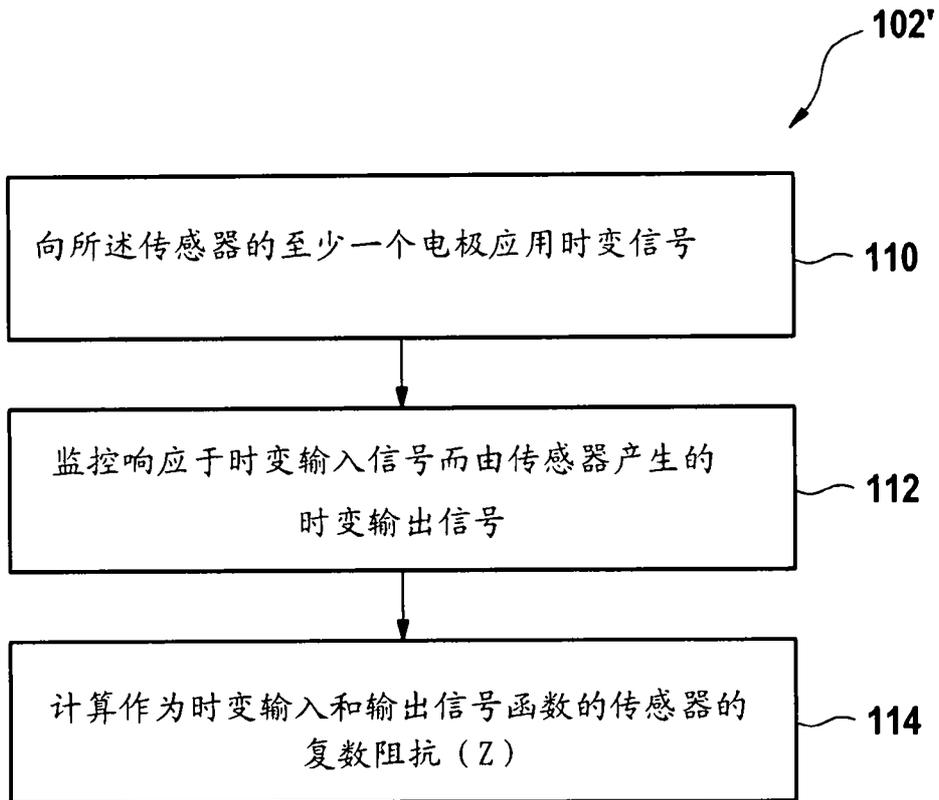


图 5

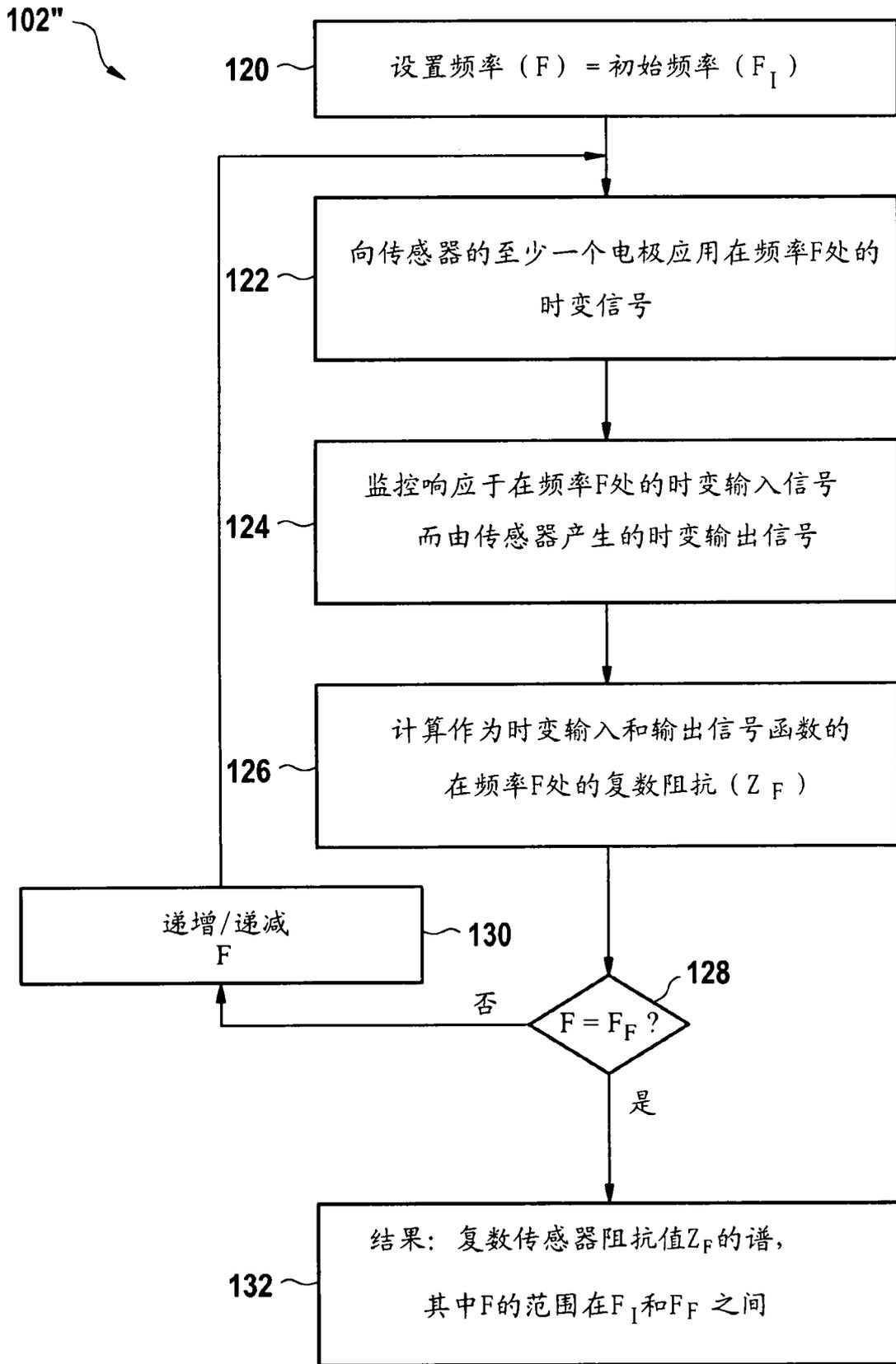


图 6

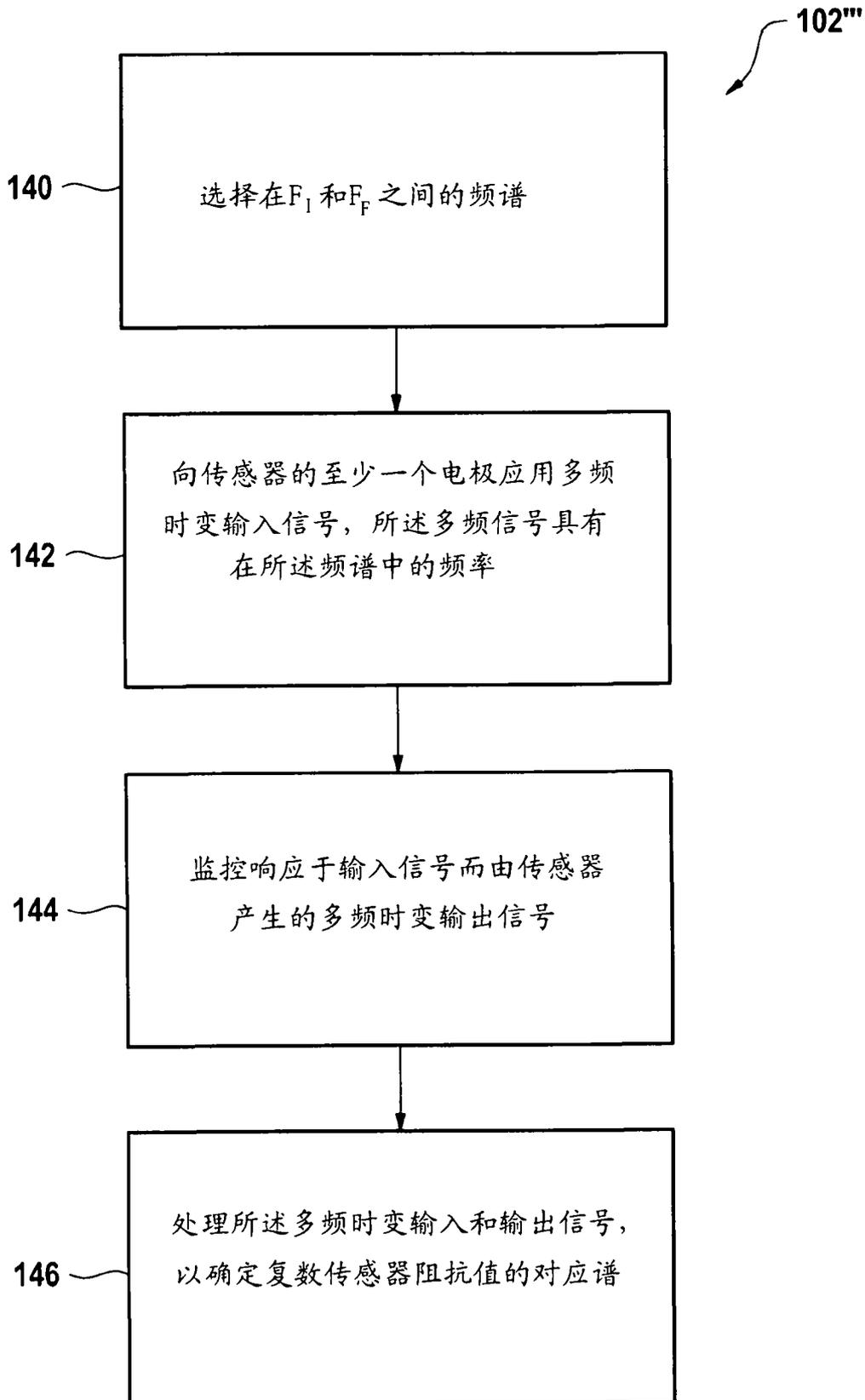


图 7

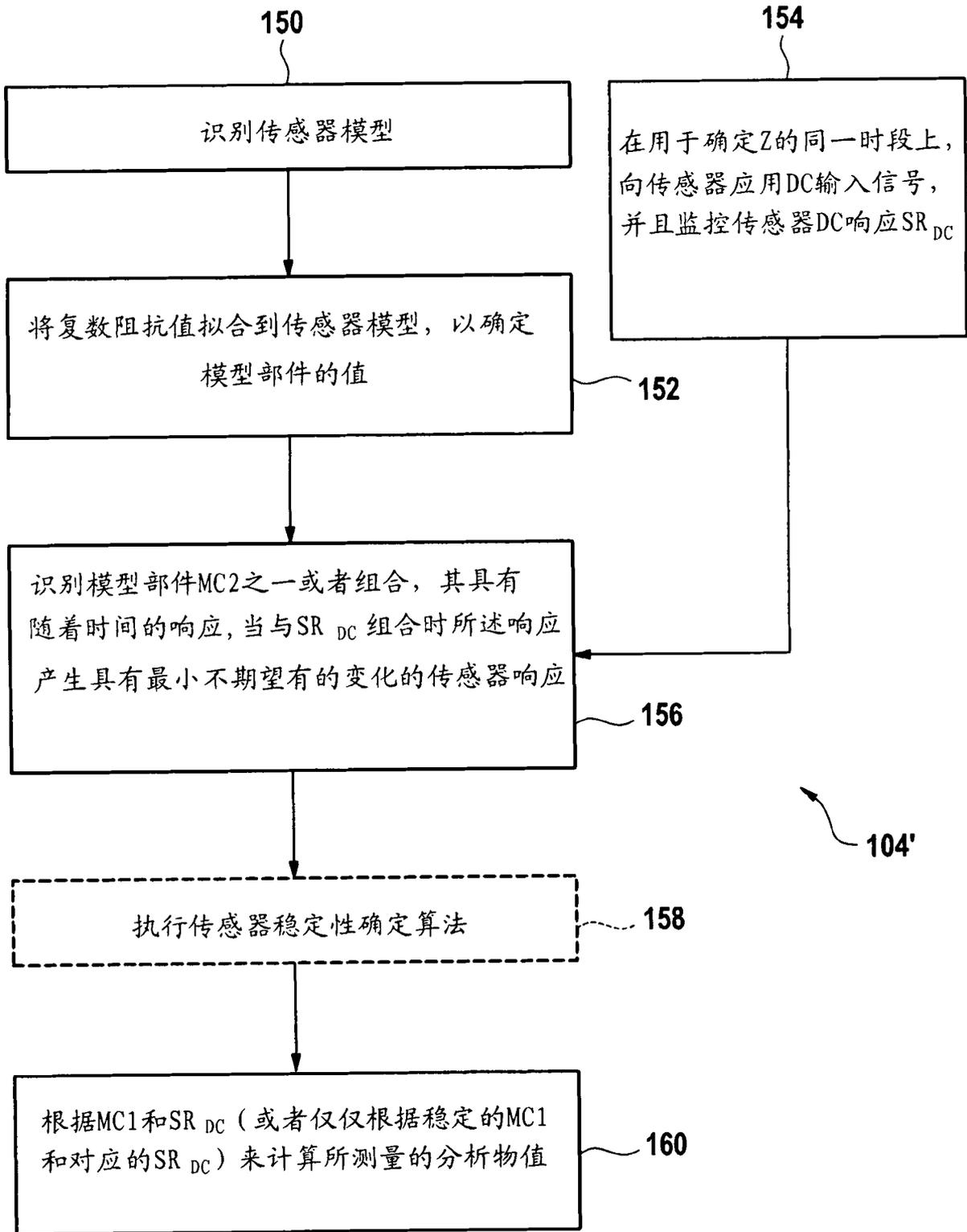


图 8A

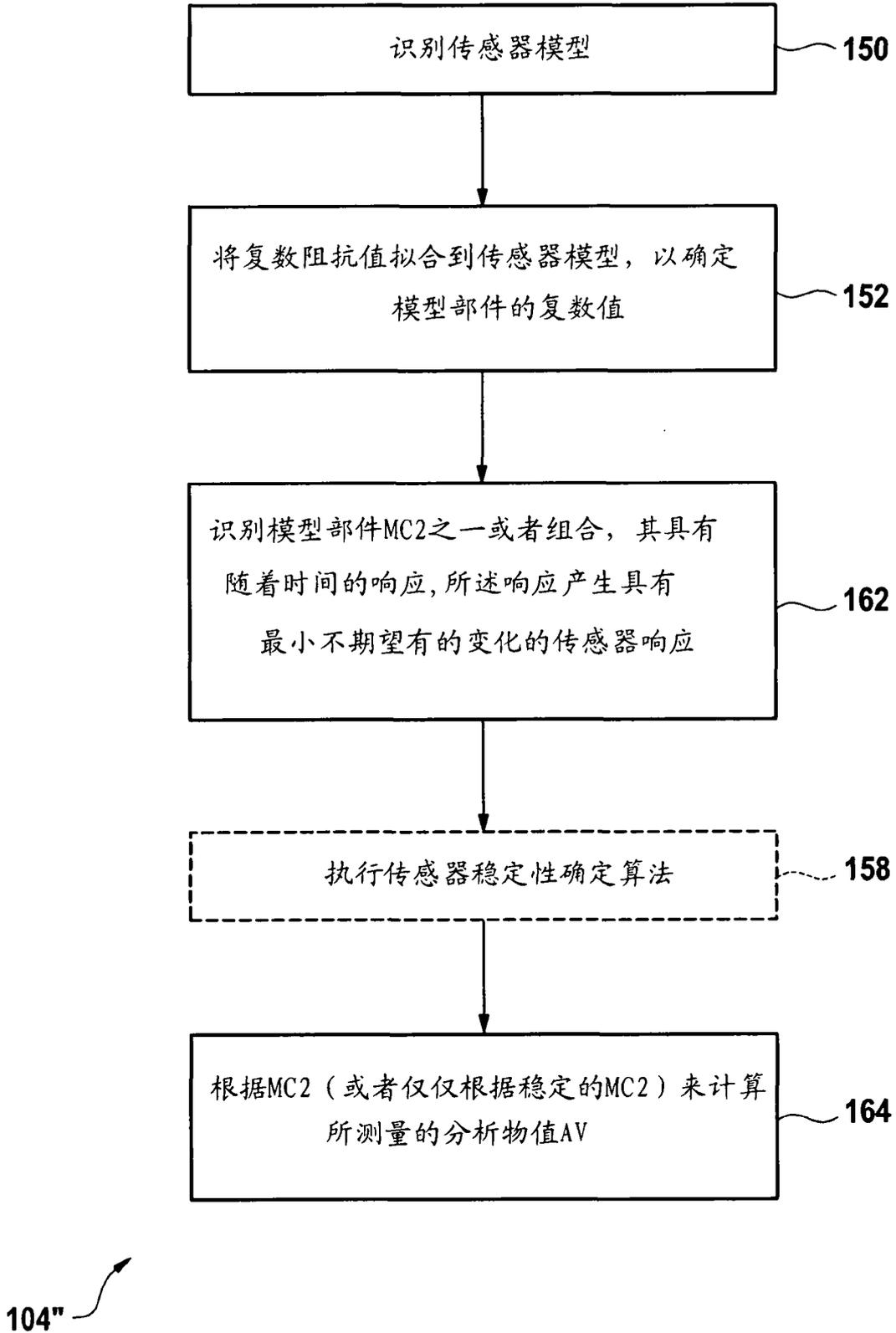


图 8B

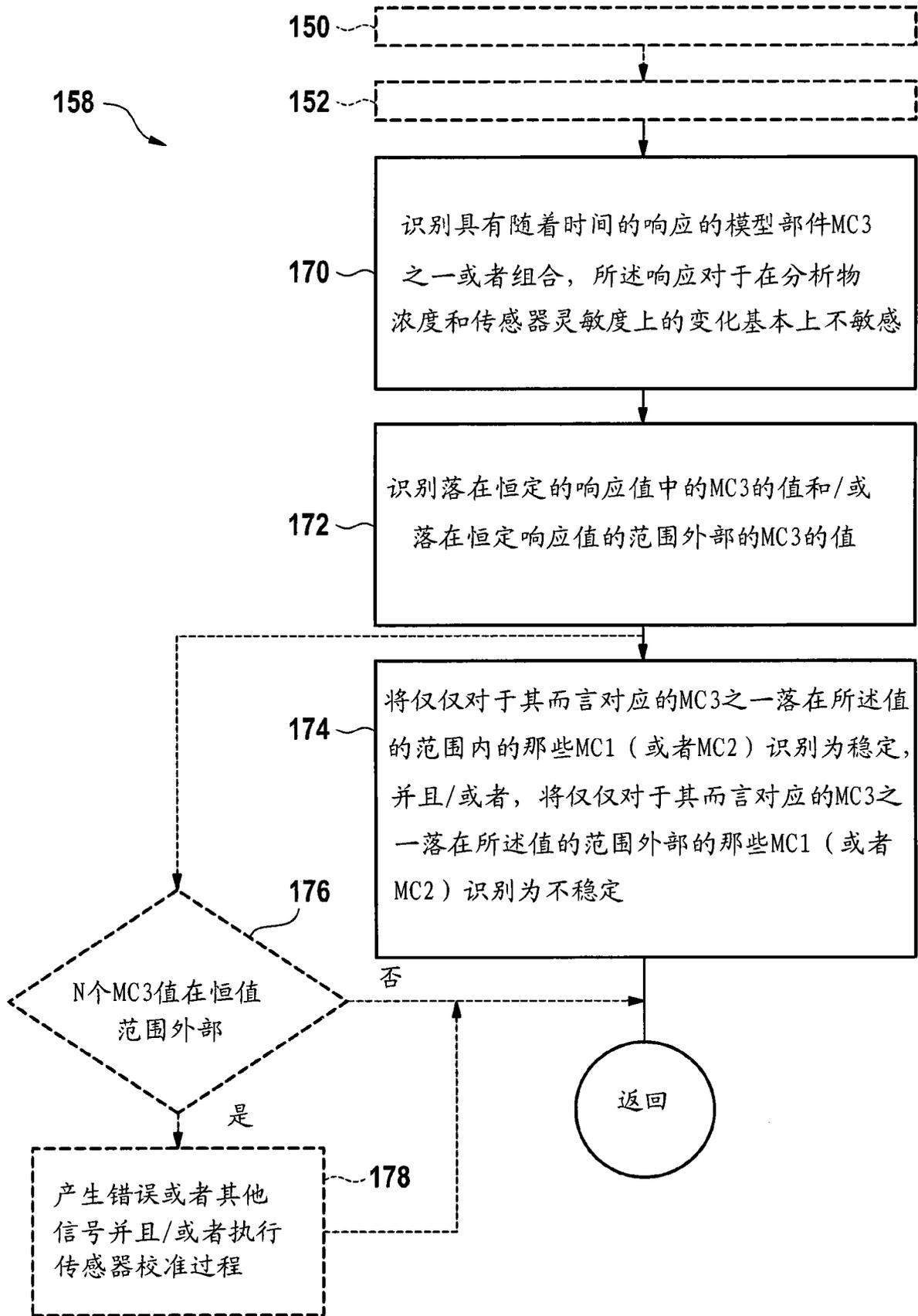


图 9

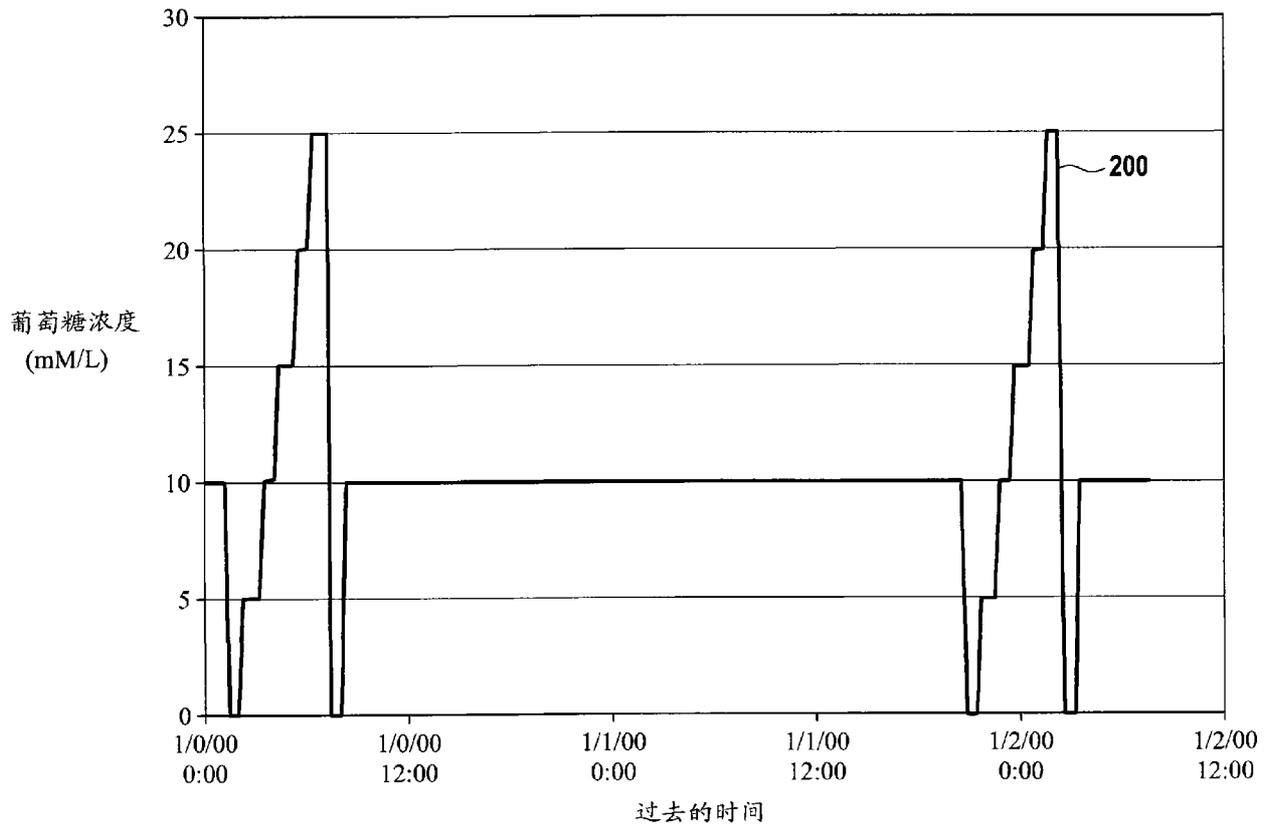


图 10

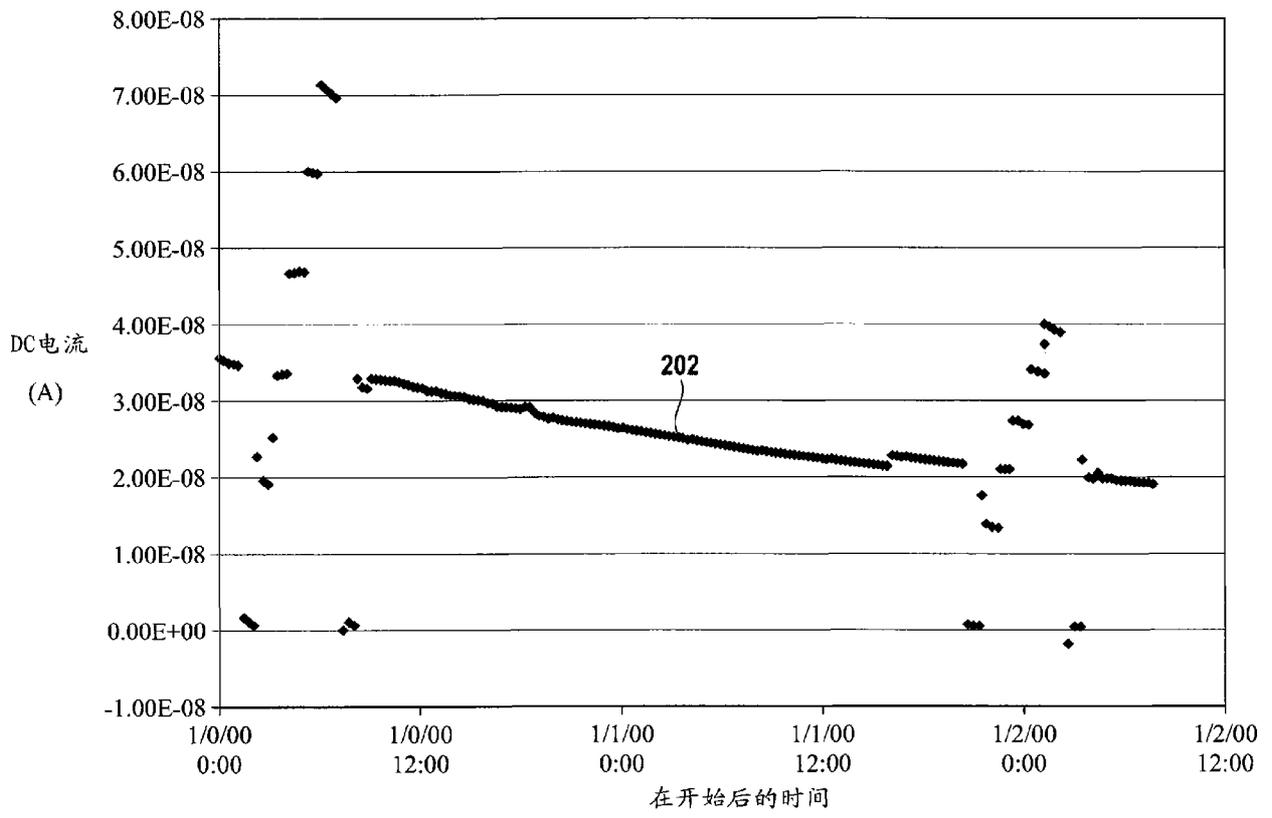


图 11

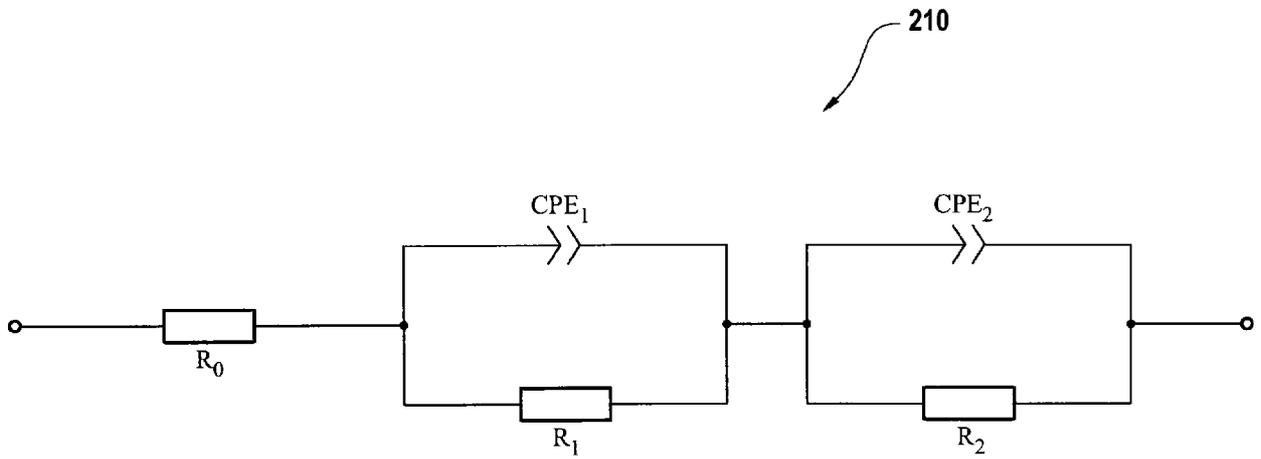


图 12

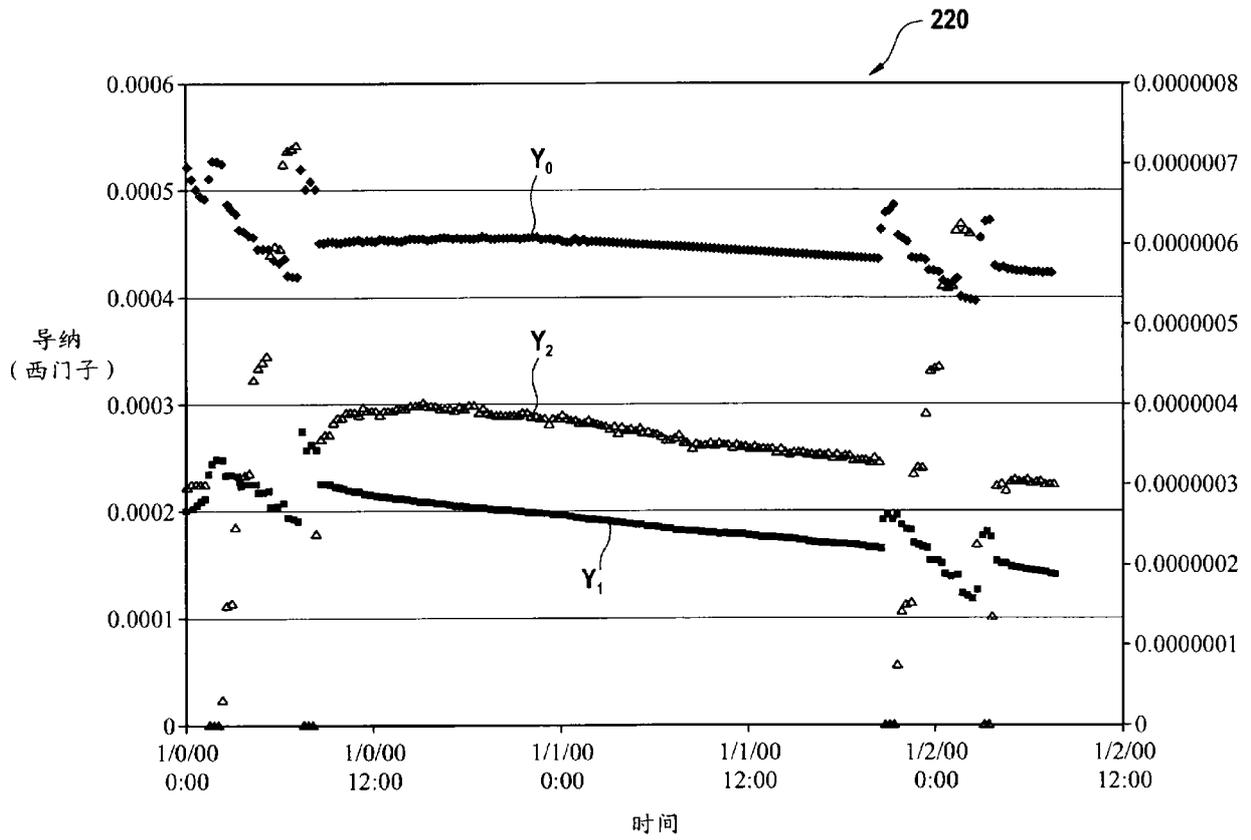


图 13

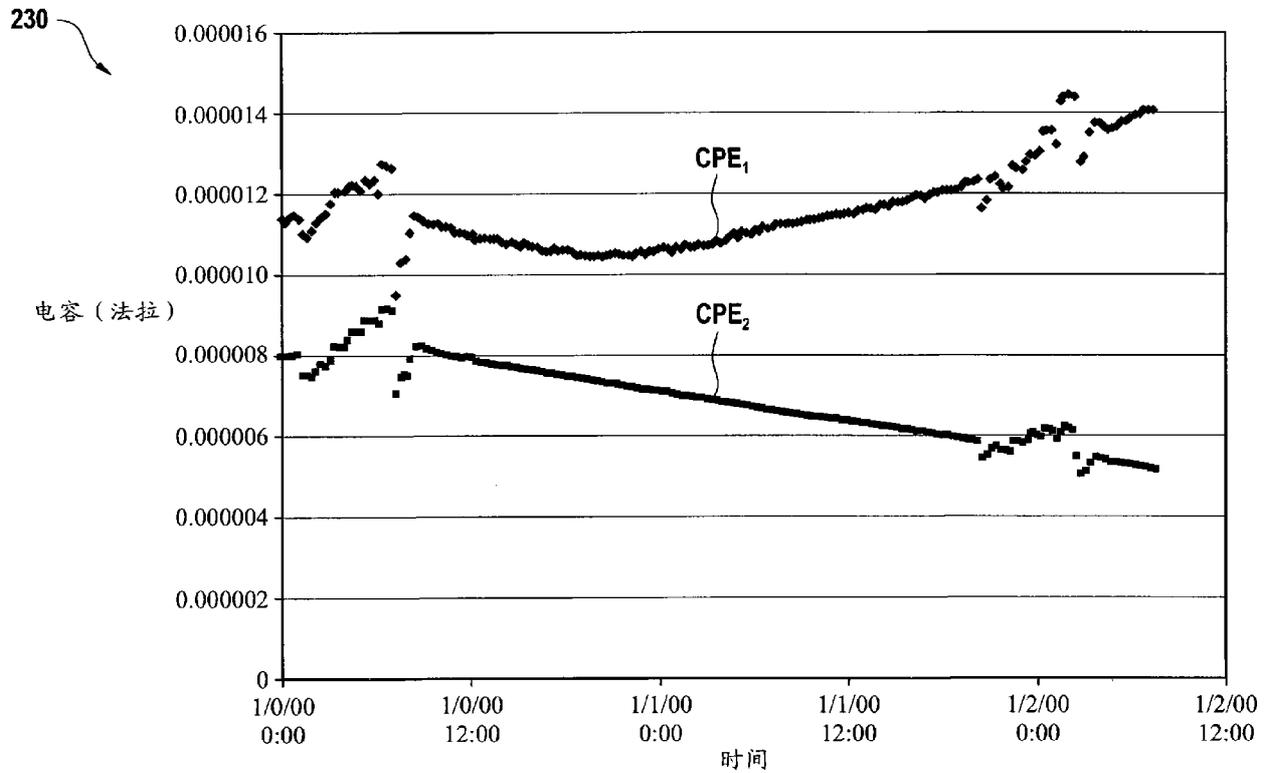


图 14

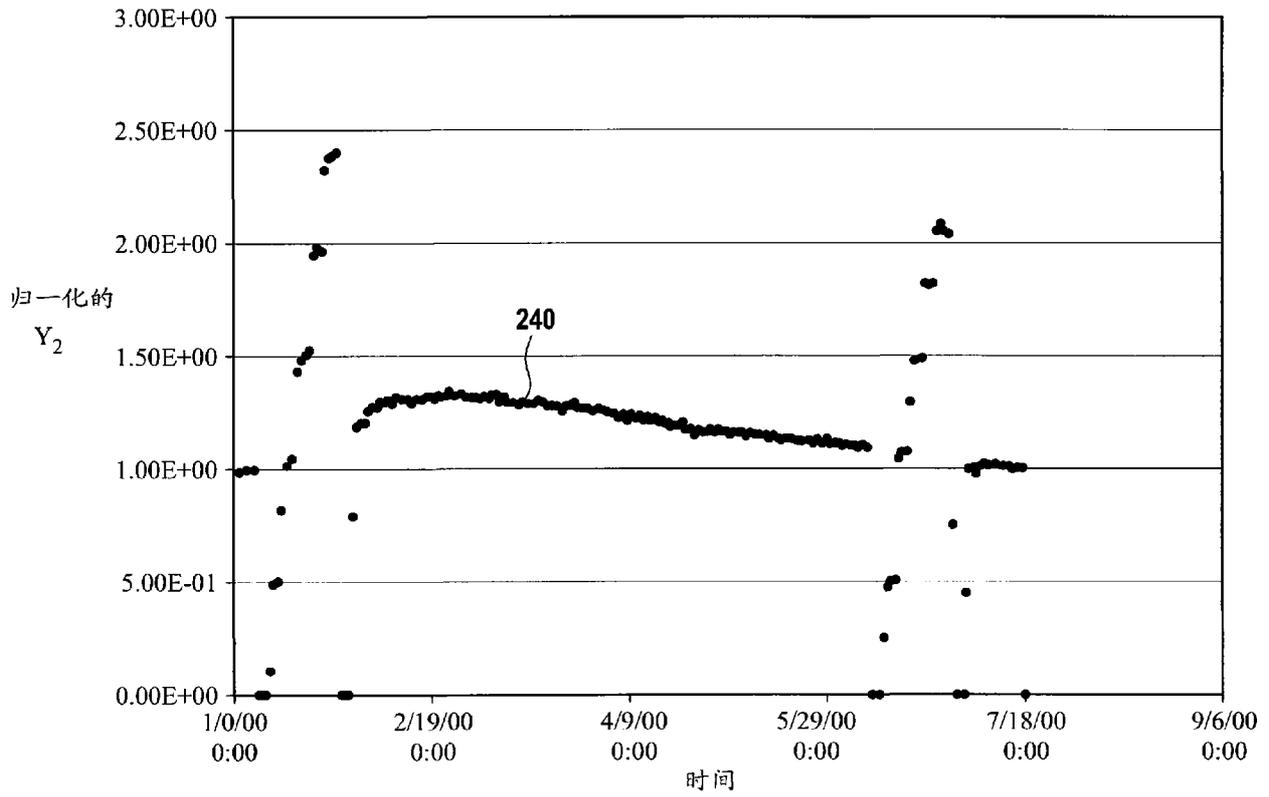


图 15

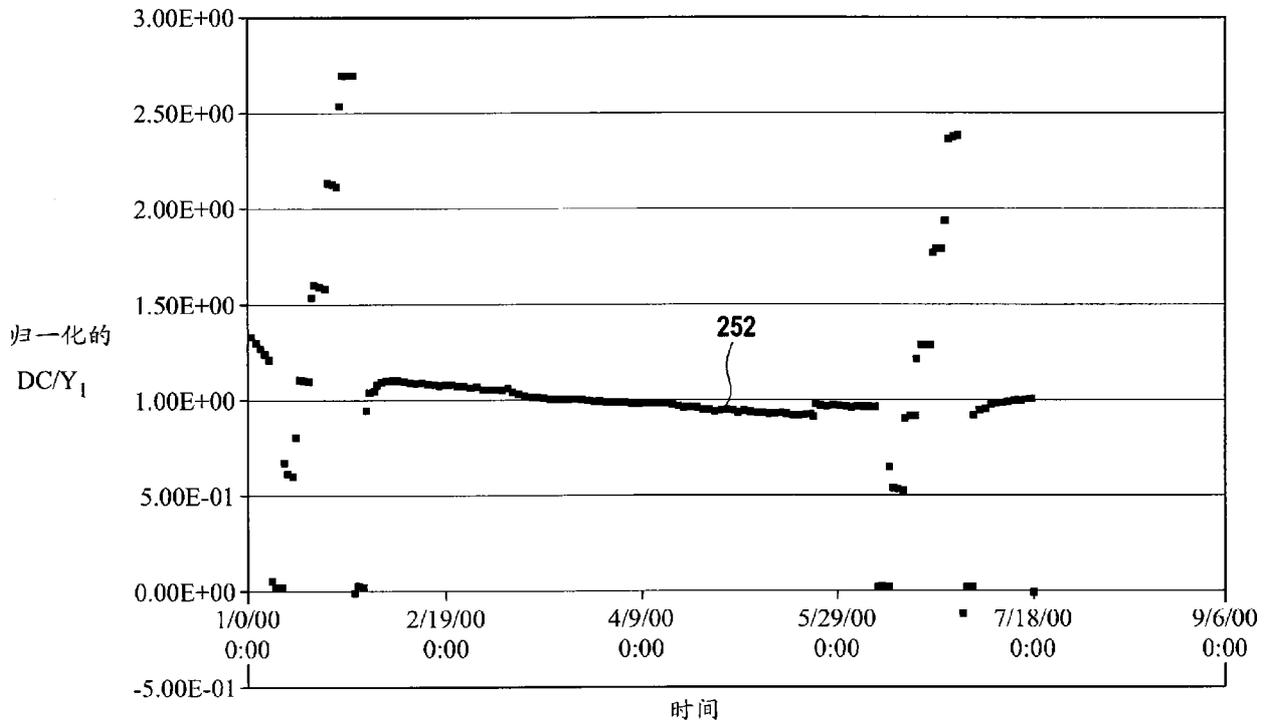


图 16

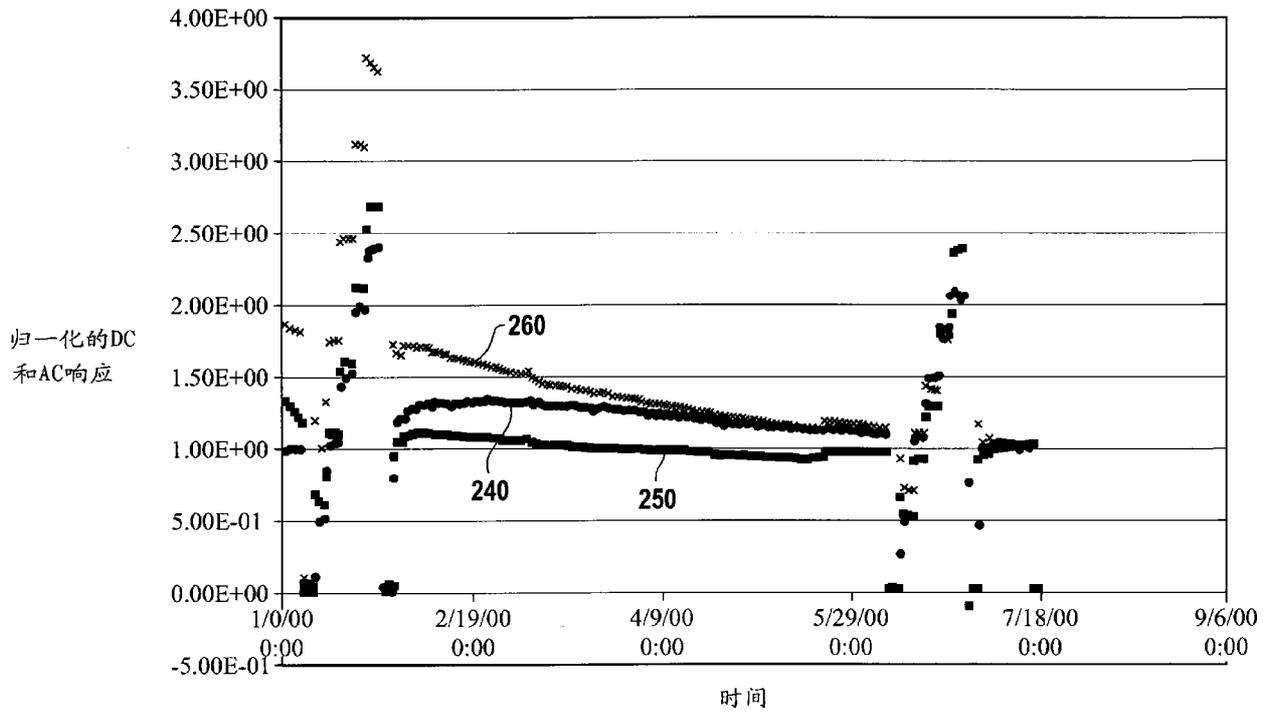


图 17

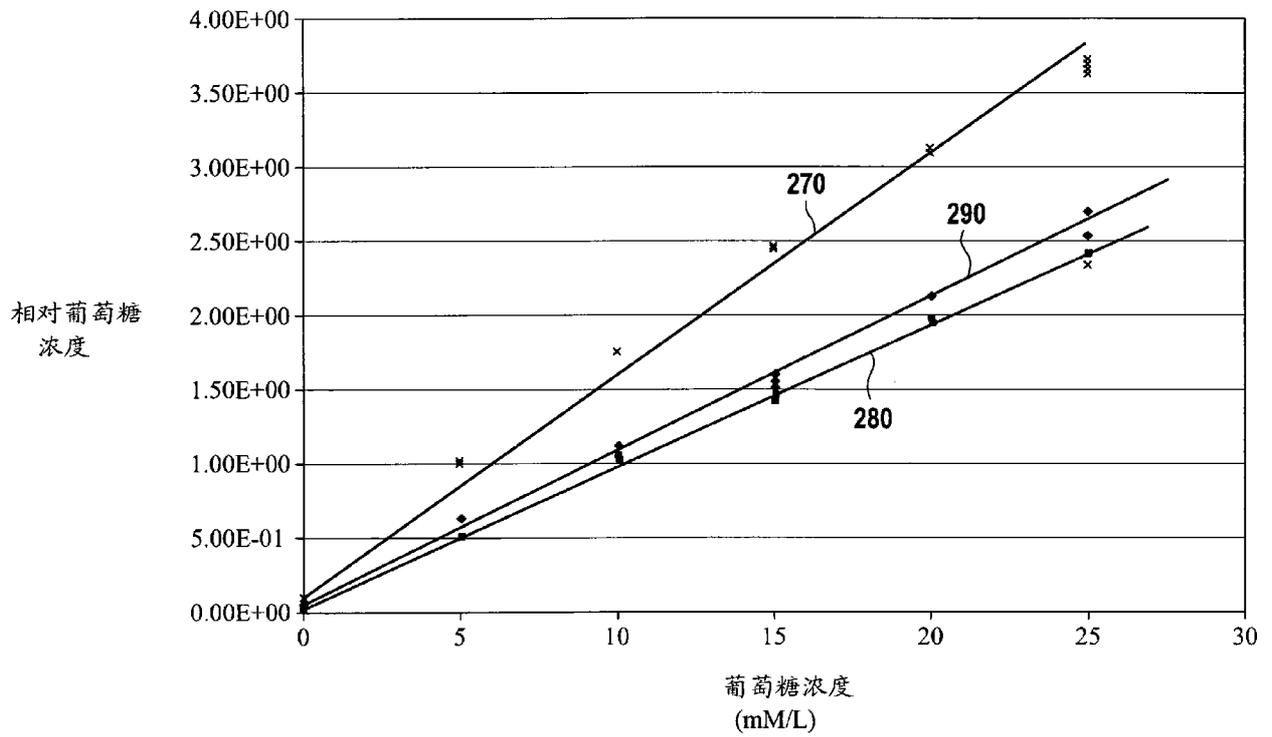


图 18

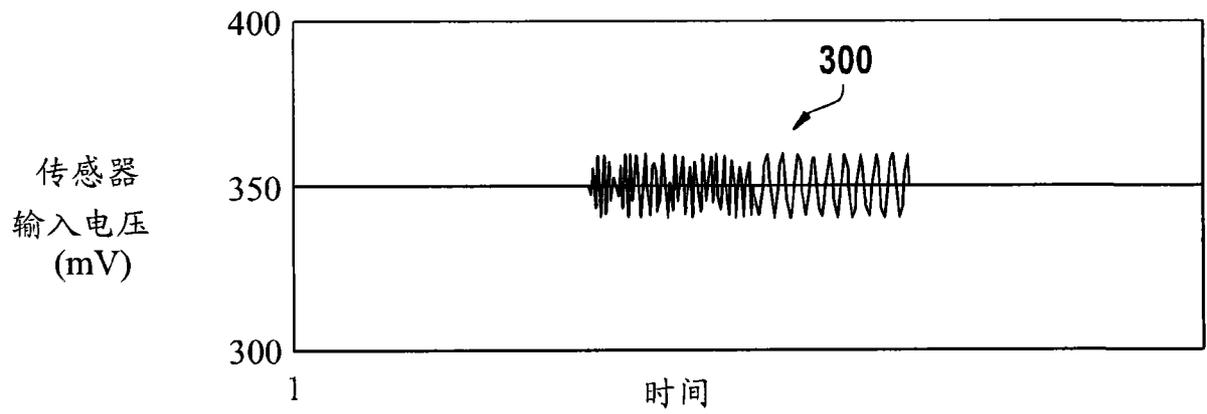


图 19

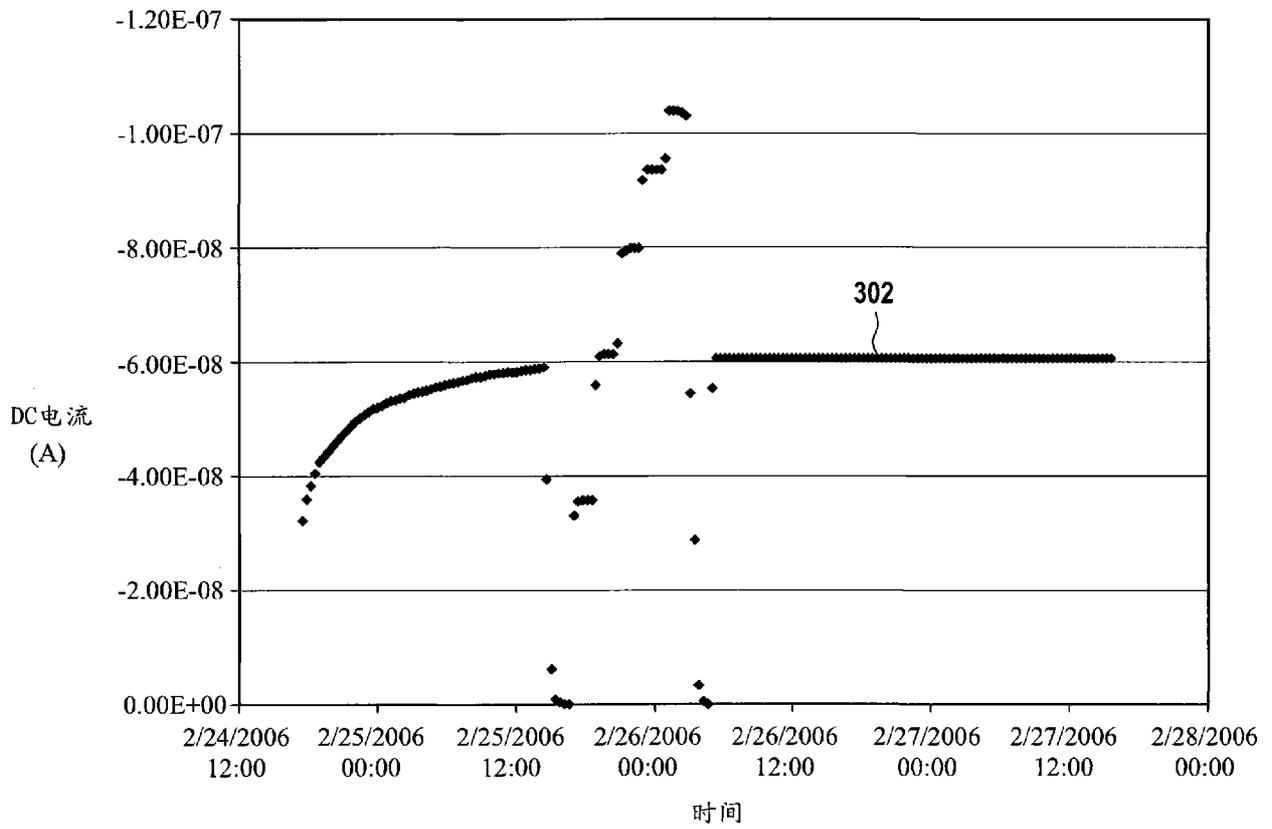


图 20

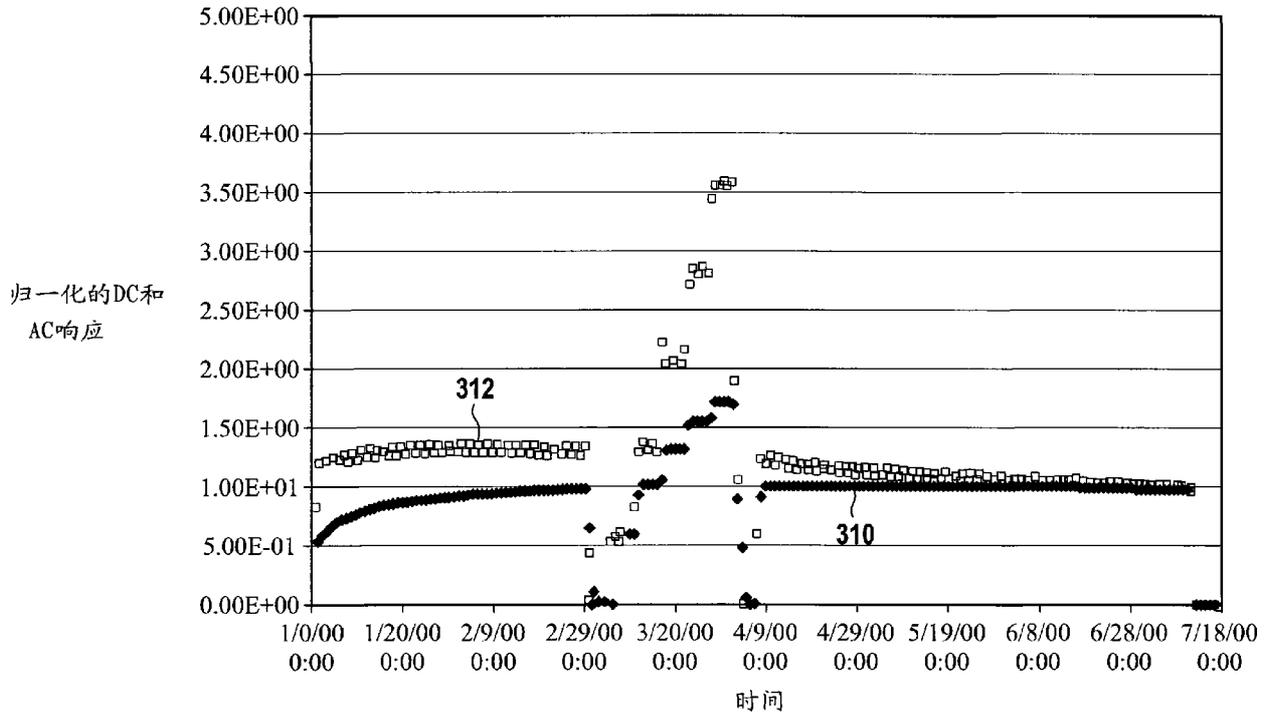


图 21

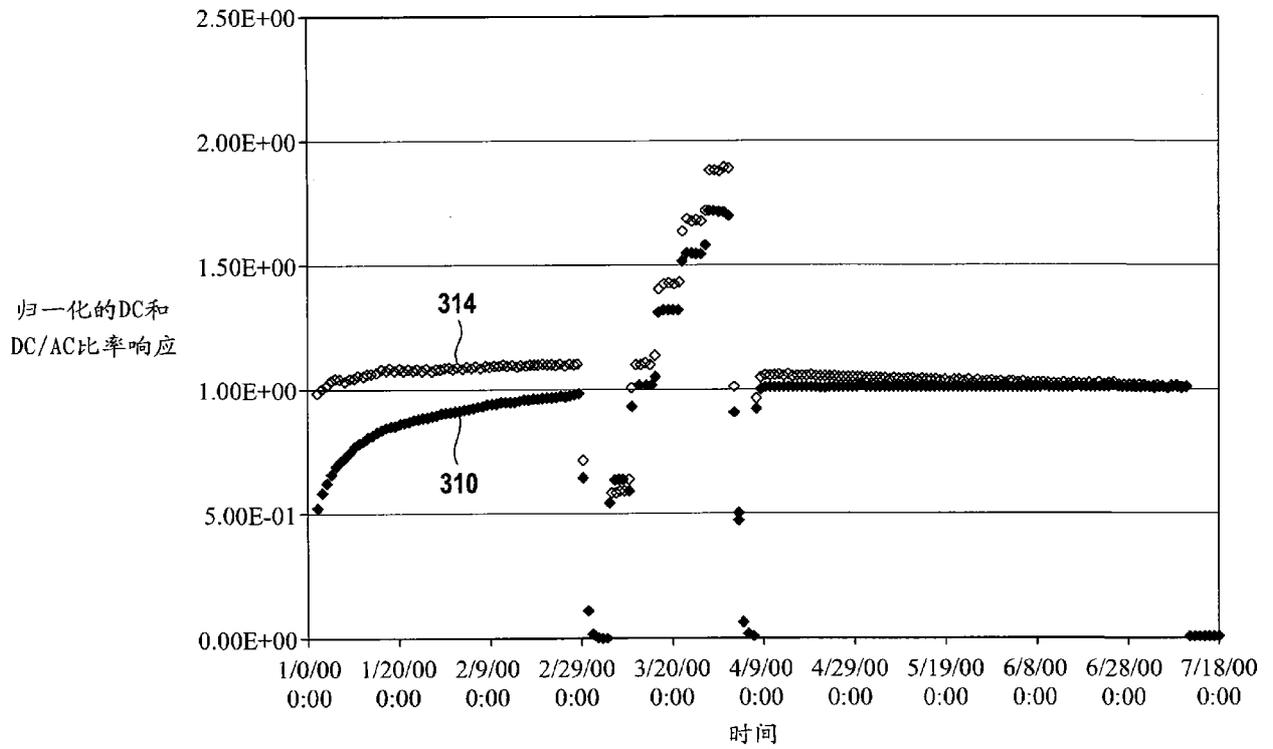


图 22

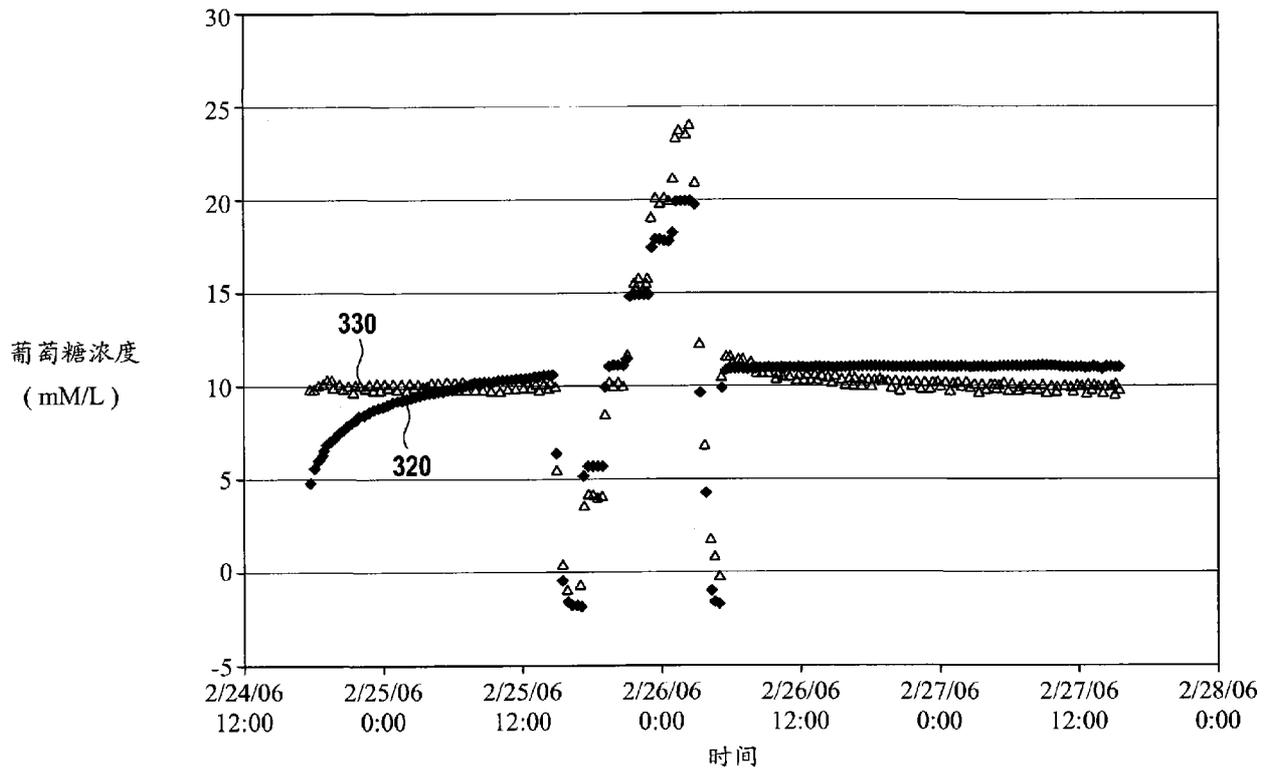


图 23

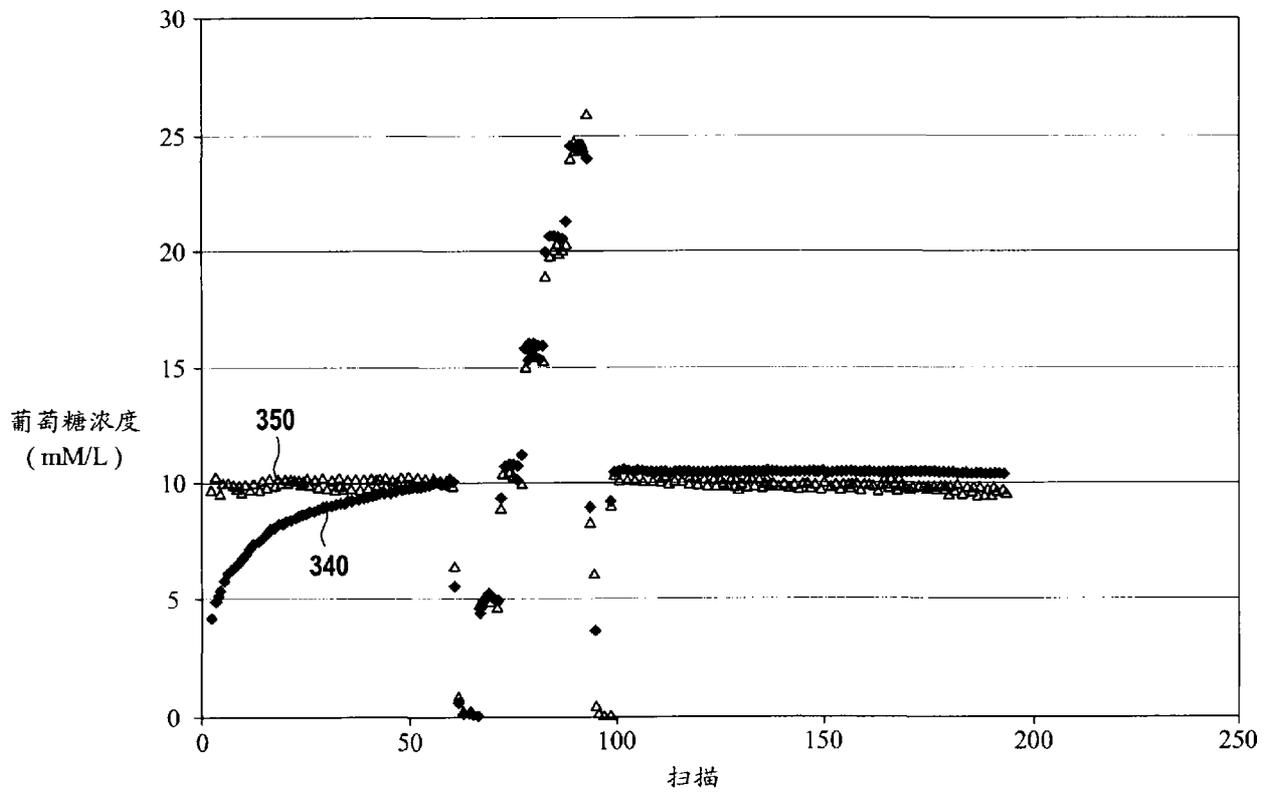


图 24

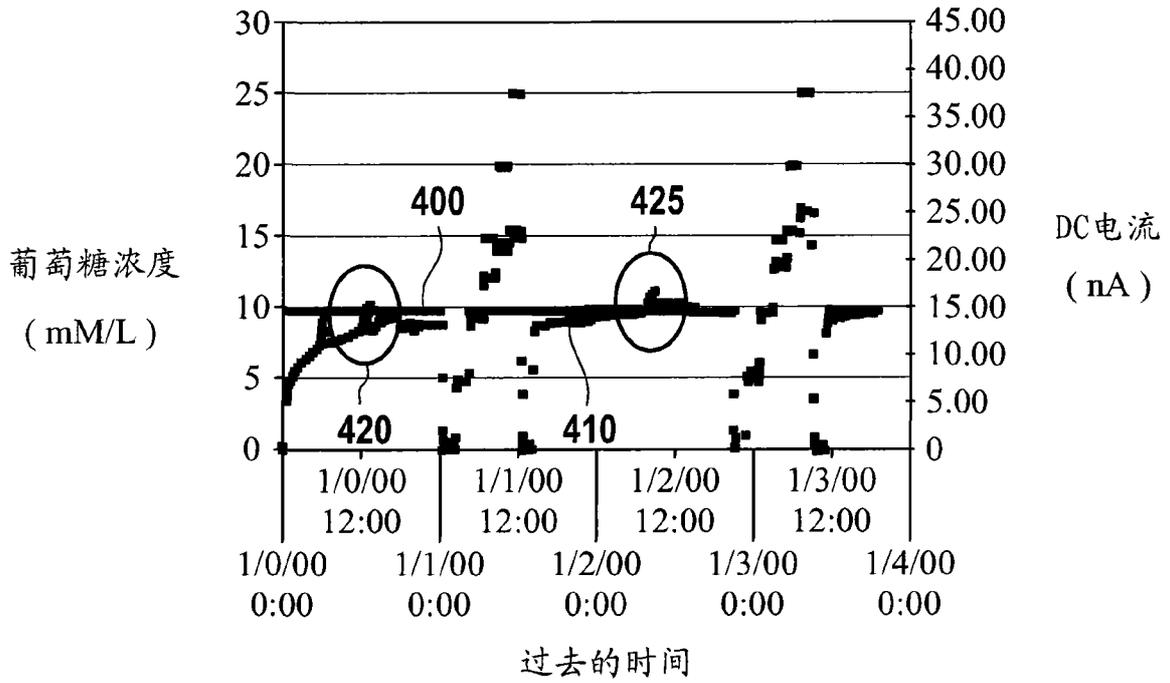


图 25

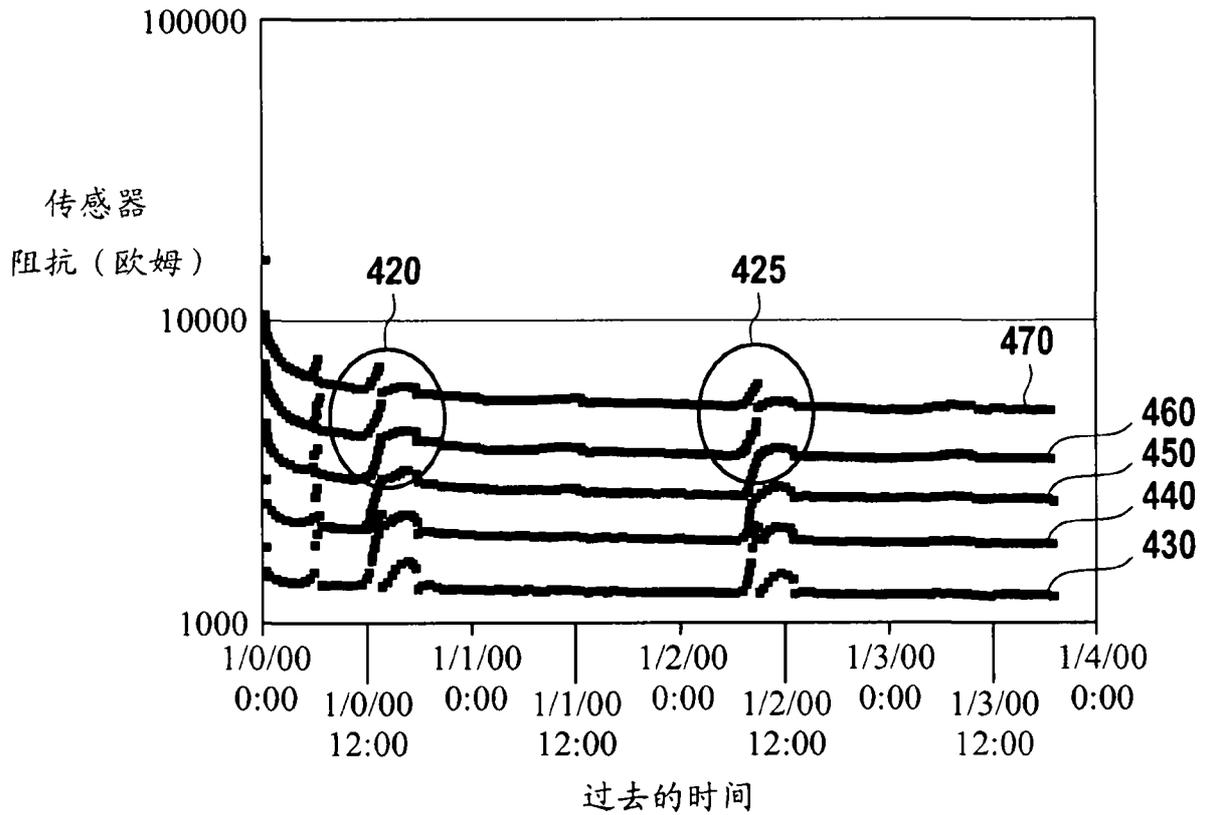


图 26

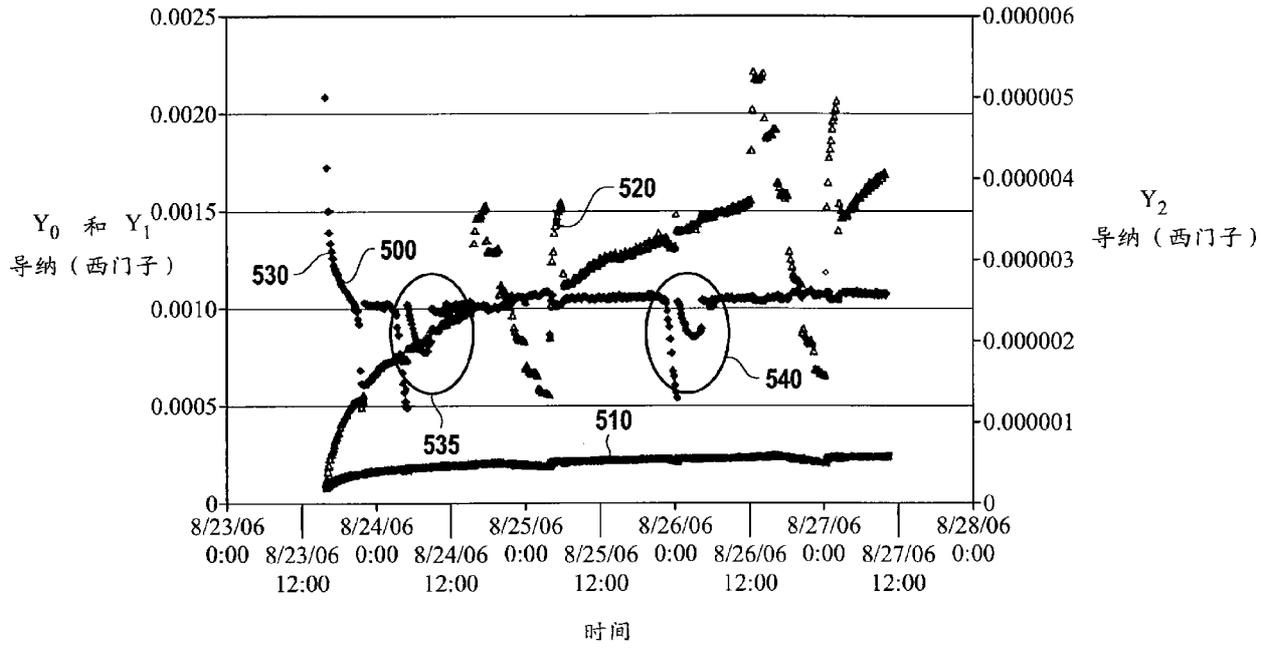


图 27

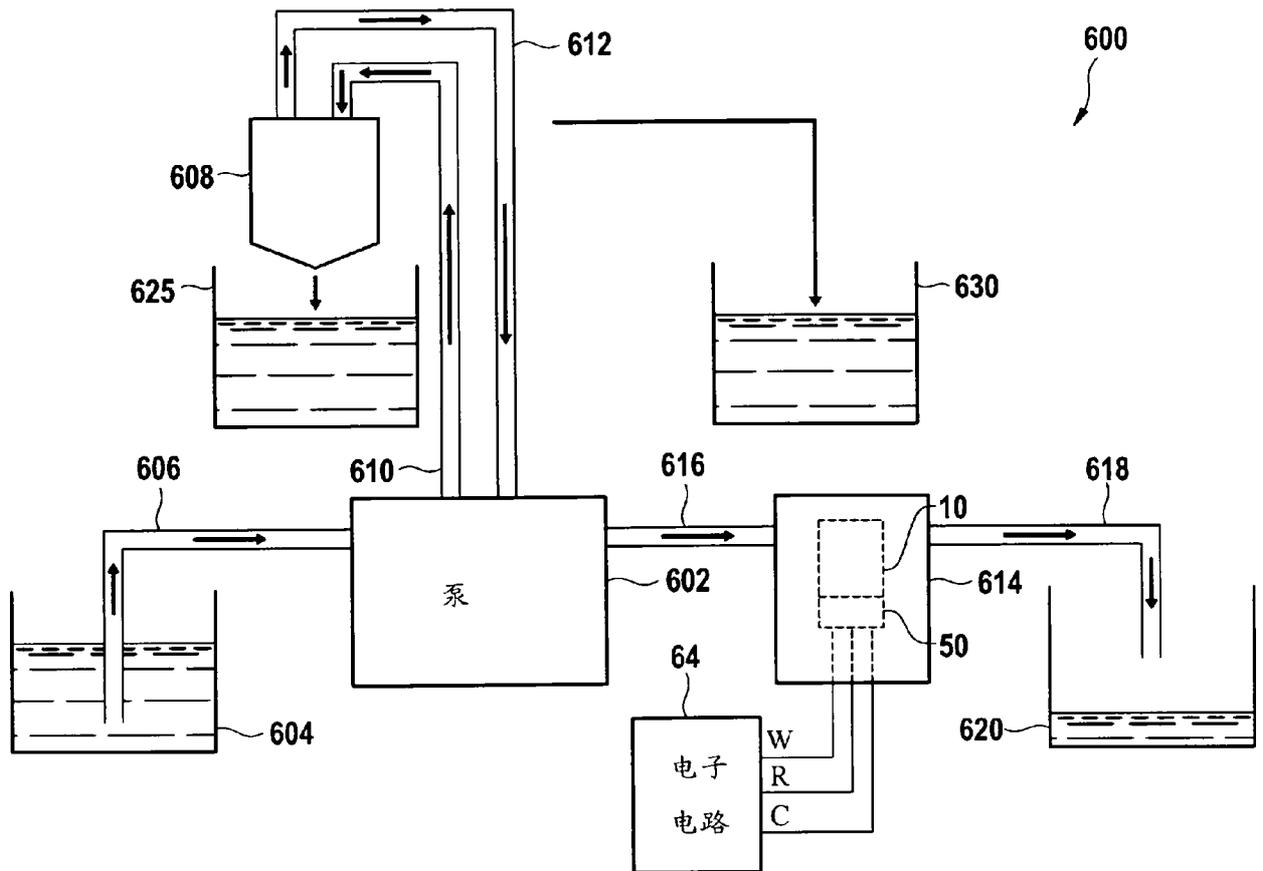


图 28

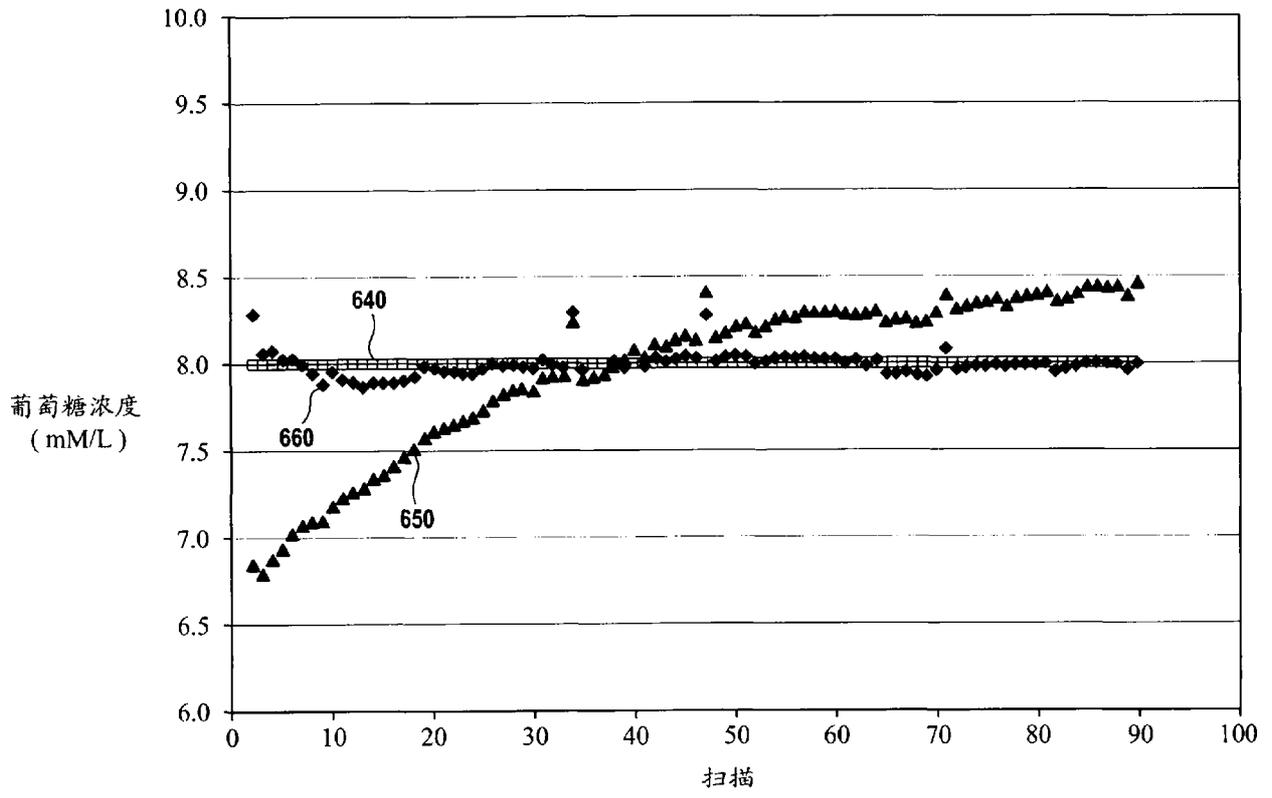


图 29