



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I600409 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：105130874 (22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61B5/1459 (2006.01) G01N33/66 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/29 美國 61/617,414

(71)申請人：感應學公司(美國) SENSEONICS, INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：柯文 亞瑟 E 二世 COLVIN, ARTHUR E. JR. (US)；王曉琳 WANG, XIAOLIN (US)；姆汀格 柯林 MDINGI, COLLEEN (US)；德韓尼斯 安德魯 DEHENNIS, ANDREW (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201137353A US 2008/0188725A1

US 2009/0036760A1

審查人員：陳守德

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：8 共 45 頁

(54)名稱

使用光學感測器來測定葡萄糖濃度的方法及組態該光學感測器之方法

METHOD OF AN OPTICAL SENSOR FOR DETERMINING A CONCENTRATION OF GLUCOSE, AND METHOD OF CONFIGURING SAID OPTICAL SENSOR

(57)摘要

本發明揭示用於測定活動物之介質中之葡萄糖濃度的方法、感測器及系統。測定該葡萄糖濃度可包括自光源向指示劑分子發射激發光；產生指示光偵測器所接收之光之量的原始訊號；對該原始訊號進行純化及正規化；及將該經正規化之訊號轉換成葡萄糖濃度。該純化可包括自該原始訊號中移除雜訊(例如偏移及/或失真)。該純化及正規化可包括追蹤該光源發射該激發光之累積發射時間及追蹤自該光學感測器植入以來已經過之植入時間。該純化及正規化可包括量測該感測器之溫度。該純化、正規化及轉換可包括使用在製造、活體外測試及/或活體內測試期間所測定之參數。

Methods, sensors, and systems for determining a concentration of glucose in a medium of a living animal are disclosed. Determining the glucose concentration may involve emitting excitation light from a light source to indicator molecules, generating a raw signal indicative of the amount of light received by a photodetector, purifying and normalizing the raw signal, and converting the normalized signal to a glucose concentration. The purification may involve removing noise (e.g., offset and/or distortion) from the raw signal. The purification and normalization may involve tracking the cumulative emission time that the light source has emitted the excitation light and tracking the implant time that has elapsed since the optical sensor was implanted. The purification and normalization may involve measuring the temperature of the sensor. The purification, normalization, and conversion may involve using parameters determined during manufacturing, in vitro testing, and/or in vivo testing.

指定代表圖：

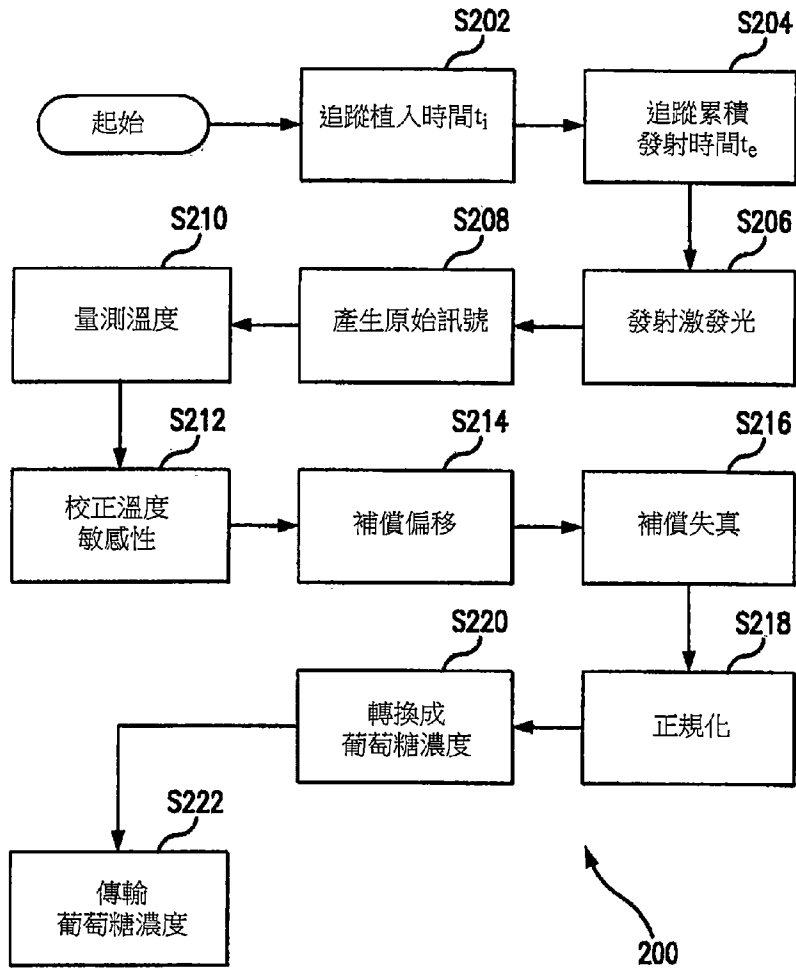


圖2

發明摘要

※ 申請案號：105130874 (由102111572分割)

※ 申請日：102/03/29

※IPC 分類：A61B 5/1459 (2006.01)
G01N 33/66 (2006.01)

【發明名稱】

使用光學感測器來測定葡萄糖濃度的方法及組態該光學感測器之方法

METHOD OF AN OPTICAL SENSOR FOR DETERMINING A
CONCENTRATION OF GLUCOSE, AND METHOD OF
CONFIGURING SAID OPTICAL SENSOR

【中文】

本發明揭示用於測定活動物之介質中之葡萄糖濃度的方法、感測器及系統。測定該葡萄糖濃度可包括自光源向指示劑分子發射激發光；產生指示光偵測器所接收之光之量的原始訊號；對該原始訊號進行純化及正規化；及將該經正規化之訊號轉換成葡萄糖濃度。該純化可包括自該原始訊號中移除雜訊(例如偏移及/或失真)。該純化及正規化可包括追蹤該光源發射該激發光之累積發射時間及追蹤自該光學感測器植入以來已經過之植入時間。該純化及正規化可包括量測該感測器之溫度。該純化、正規化及轉換可包括使用在製造、活體外測試及/或活體內測試期間所測定之參數。

【英文】

Methods, sensors, and systems for determining a concentration of glucose in a medium of a living animal are disclosed. Determining the glucose concentration may involve emitting excitation light from a light source to indicator molecules, generating a raw signal indicative of the amount of light received by a photodetector, purifying and normalizing the raw signal, and converting the normalized signal to a glucose concentration. The purification may involve removing noise (*e.g.*, offset and/or distortion) from the raw signal. The purification and normalization may involve tracking the cumulative emission time that the light source has emitted the excitation light and tracking the implant time that has elapsed since the optical sensor was implanted. The purification and normalization may involve measuring the temperature of the sensor. The purification, normalization, and conversion may involve using parameters determined during manufacturing, *in vitro* testing, and/or *in vivo* testing.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（2）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

使用光學感測器來測定葡萄糖濃度的方法及組態該光學感測器之方法

METHOD OF AN OPTICAL SENSOR FOR DETERMINING A CONCENTRATION OF GLUCOSE, AND METHOD OF CONFIGURING SAID OPTICAL SENSOR

相關申請案之交叉引用

本申請案主張2012年3月29日申請之美國臨時申請案第61/617,414號之優先權權益，該臨時申請案係以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本發明大體上係關於使用植入活動物中之光學感測器測定該活動物之間質液中之葡萄糖濃度。特定言之，本發明係關於純化原始訊號(包括經葡萄糖調節之分量)以移除雜訊(例如偏移及/或失真)且將經處理之訊號轉換成葡萄糖濃度。

【先前技術】

可將感測器植入活動物(例如人類)內用於量測該活動物內之介質(例如間質液(ISF)或血液)中的葡萄糖濃度。感測器可包括光源(例如發光二極體(LED)或其他發光元件)、指示劑分子及光偵測器(例如光電二極體、光電晶體、光電阻或其他感光元件)。採用指示劑分子來量測分析物濃度之植入式感測器的實例描述於美國專利第5,517,313號及第5,512,246號中，該等專利係以全文引用的方式併入本文中。

廣泛而言，在本發明之技術領域情況中，指示劑分子為具有一或多種受分析物(諸如葡萄糖)之局部存在影響之光學特徵的分子。指

示劑分子可為螢光指示劑分子，且指示劑分子之螢光可藉由葡萄糖之局部存在而得以調節，亦即，衰減或增強。

植入式感測器可經組態以使得指示劑分子所發射之螢光影響光偵測器，該光偵測器基於由其接收之光之量而產生原始電訊號。所產生之原始電訊號可指示指示劑分子周圍之介質中的葡萄糖濃度，但原始訊號亦可包括影響由原始訊號產生之葡萄糖濃度量測值之準確度的雜訊(例如偏移及/或失真)。

此項技術中目前需要一種能夠量測活動物之介質中之葡萄糖濃度的更準確之感測器。

【發明內容】

本發明之一個態樣可提供一種使用植入活動物中之光學感測器測定該活動物之介質中之葡萄糖濃度的方法。該方法可包括使用該光學感測器之光源向該光學感測器之指示劑分子發射激發光。該等指示劑分子可具有對葡萄糖濃度起反應之光學特徵。該方法可包括使用該光學感測器之光偵測器產生指示該光偵測器所接收之光之量的原始訊號。由該光偵測器接收之光可包括由該等指示劑分子發射之經葡萄糖調節之光，以及由該光源發射之激發光及由該等指示劑分子發射之未經葡萄糖調節之光中之至少一者。該方法可包括使用該光學感測器之電路追蹤該光源發射該激發光之累積發射時間。該方法可包括使用該光學感測器之電路追蹤自該光學感測器植入該活動物中以來已經過之植入時間。該方法可包括使用該光學感測器之電路，基於所追蹤之累積發射時間及所追蹤之植入時間來調節原始訊號以補償偏移及失真。該方法可包括使用該光學感測器之電路將經調節之訊號轉換成該活動物之介質中之葡萄糖濃度的量測值。該方法可包括使用該光學感測器之感應元件來傳輸該葡萄糖濃度量測值。

本發明之另一態樣可提供一種用於測定活動物之介質中之葡萄

糖濃度的光學感測器。該感測器可包括指示劑分子、光源、光偵測器、電路及感應元件。該等指示劑分子可具有對葡萄糖濃度起反應之光學特徵。該光源可經組態以便向該等指示劑分子發射激發光。該光偵測器可經組態以產生指示該光偵測器所接收之光之量的原始訊號。由該光偵測器接收之光可包括由該等指示劑分子發射之經葡萄糖調節之光，以及由該光源發射之激發光及由該等指示劑分子發射之未經葡萄糖調節之光中之至少一者。該電路可經組態以：追蹤該光源發射該激發光之累積發射時間；追蹤自該光學感測器植入該活動物中以來已經過之植入時間；基於所追蹤之累積發射時間及所追蹤之植入時間來調節原始訊號以補償偏移及失真；及將經調節之訊號轉換成該活動物之介質中之葡萄糖濃度的量測值。該感應元件可經組態以傳輸該葡萄糖濃度量測值。

本發明之另一態樣可提供一種使用植入活動物中之光學感測器測定該活動物之介質中之葡萄糖濃度的方法。該方法可包括使用該光學感測器之光源向該光學感測器之指示劑分子發射激發光。該等指示劑分子可具有對葡萄糖濃度起反應之光學特徵。該方法可包括使用該光學感測器之光偵測器產生指示該光偵測器所接收之光之量的原始訊號。由該光偵測器接收之光可包括由該等指示劑分子發射之經葡萄糖調節之光，以及由該光源發射之激發光及由該等指示劑分子發射之未經葡萄糖調節之光中之至少一者。該方法可包括使用該光學感測器之溫度感測器量測該光學感測器之溫度。該方法可包括追蹤該光源發射該激發光之累積發射時間。該方法可包括追蹤自該光學感測器植入該活動物中以來已經過之植入時間。該方法可包括使用該光學感測器之電路，基於所量測之溫度對原始訊號進行溫度校正以補償該光源之溫度敏感性。該方法可包括使用該光學感測器之該電路，基於所追蹤之累積發射時間對經溫度校正之原始訊號進行偏移調節以補償偏移。該

方法可包括使用該光學感測器之該電路，基於所追蹤之累積發射時間及所追蹤之植入時間對經偏移調節之原始訊號進行失真調節以補償失真。該方法可包括使用該光學感測器之該電路，基於所量測之溫度、所追蹤之累積發射時間及所追蹤之植入時間將經失真調節之原始訊號正規化成經正規化之原始訊號，該經正規化之原始訊號在零葡萄糖濃度下將等於1。該方法可包括使用該光學感測器之該電路將經正規化之原始訊號轉換成該活動物之介質中之葡萄糖濃度的量測值。該方法可包括使用該光學感測器之感應元件來傳輸該葡萄糖濃度量測值。

本發明之再另一態樣可提供一種組態光學感測器以便在植入活動物中時測定該活動物之血液中之葡萄糖濃度的方法。該方法可包括在第一溫度下操作該光學感測器。該方法可包括在正在該第一溫度下操作該光學感測器的同時量測三個不同的已知葡萄糖濃度。該方法可包括在不同於該第一溫度之第二溫度下操作該光學感測器。該方法可包括在正在該第二溫度下操作該光學感測器的同時量測該三個不同的已知葡萄糖濃度。該方法可包括基於在該第一溫度及該第二溫度下之該三個不同的已知葡萄糖濃度的量測值來測定：(i)由該光學感測器之光源發射、由含指示劑分子之光學感測器接枝體反射且由該光學感測器之光偵測器接收之光之量；(ii)由該光學感測器之該光源發射且由該光學感測器之該光偵測器接收而未遇到該接枝體之光之量；(iii)該光源之溫度敏感性；(iv)用於將指示經葡萄糖調節之螢光的經正規化訊號轉換成葡萄糖濃度的解離常數；及(v)指示在無限大葡萄糖濃度下經葡萄糖調節之螢光的經正規化訊號。該方法可包括用該等測定值組態光學感測器以使得該光學感測器經組態以便基於以下來測定基於硬體之偏移：(a)由該光源發射、由該接枝體反射且由該光偵測器接收之光的測量；(b)由該光源發射且由該光偵測器接收而未遇到該接枝體之光的測量；及(c)所追蹤之該光源發射該激發光之累積發

射時間。該方法可包括用該等測定值組態該光學感測器以使得該光學感測器經組態以便基於該光源之所測定之溫度敏感性及所量測之溫度對原始訊號進行溫度校正。該方法可包括用該等測定值組態該光學感測器以使得該光學感測器經組態以便基於(a)所測定之解離常數及(b)指示在無限大葡萄糖濃度下經葡萄糖調節之螢光的所測定之經正規化訊號將指示經葡萄糖調節之螢光的經正規化訊號轉換成葡萄糖濃度。

在以下[實施方式]中描述該等系統及方法內所涵蓋之其他變化。

【圖式簡單說明】

併入本文中且形成本說明書之一部分的所附圖式說明本發明之各種非限制性實施例。在該等圖式中，類似參考數字指示相同或功能上相似之元件。

圖1為說明實施本發明態樣之感測器系統的示意圖。

圖2說明根據本發明之一個實施例之可由光學感測器之電路執行之原始訊號純化及轉換方法。

圖3說明根據本發明之一個實施例之由光偵測器接收之有助於原始訊號中之偏移的激發光分量。

圖4說明根據本發明之一個實施例之指示劑分子之相關物質的反應及動力學。

圖5說明根據本發明之一個實施例之經正規化之經葡萄糖調節之螢光(I/I_0)與葡萄糖濃度之間的關係。

圖6說明可根據本發明之一個實施例使用之電路圖。

圖7說明展示實施本發明之態樣且植入I型糖尿病個體中之18個感測器之實驗結果的克拉克誤差柵格(Clarke error grid)。

圖8說明實施本發明態樣之感測器在6個讀取期期間的實驗結果。

【實施方式】

圖1為實施本發明態樣之感測器系統的示意圖。在一個非限制性實施例中，該系統包括感測器100及外部感測器讀數器101。在圖1中所示之實施例中，可將感測器100植入活動物(例如活人)中。舉例而言，可將感測器100植入活動物之臂部、腕部、腿部、腹部或該活動物之適於感測器植入之其他區域中。舉例而言，在一個非限制性實施例中，可將感測器100植入在皮膚與皮下組織之間。在一些實施例中，感測器100可為光學感測器(例如螢光計)。在一些實施例中，感測器100可為化學或生物化學感測器。

感測器讀數器101可為與感測器100連通以供給感測器100動力及/或自感測器100獲得分析物(例如葡萄糖)讀數之電子裝置。在非限制性實施例中，讀數器101可為手持型讀數器、腕錶、臂章或緊鄰感測器100置放之其他裝置。在一個實施例中，將讀數器101定位(亦即，懸停或掃刷/擱置/通過)在感測器植入部位上方之範圍內(亦即，在感測器100之鄰近範圍內)將引起讀數器101自動向感測器100傳輸量測命令且接收來自感測器100之讀數。

在一些實施例中，感測器讀數器101可包括感應元件103，諸如線圈。感測器讀數器101可產生電磁波或電動場(例如藉由使用線圈)，從而在感測器100之感應元件114中感應出電流，由此供給感測器100動力。感測器讀數器101亦可向感測器100傳輸數據(例如命令)。舉例而言，在一個非限制性實施例中，感測器讀數器101可藉由調節用於供給感測器100動力之電磁波(例如，藉由調節流經感測器讀數器101之線圈103之電流)來傳輸數據。可藉由感測器100來偵測/抽取由讀數器101產生之電磁波之調節。此外，感測器讀數器101可接收來自感測器100之數據(例如，量測資訊)。舉例而言，在一個非限制性實施例中，感測器讀數器101可藉由偵測感測器100所產生之電磁波之調節，例如，藉由偵測流經感測器讀數器101之線圈103之電流之調

節來接收數據。

感測器讀數器101之感應元件103及感測器100之感應元件114在該兩個感應元件處於充分物理鄰近範圍內時可呈允許達成充分場強度之任何組態。

在一個非限制性實施例中，感測器100包括感測器外殼102(亦即，主體、殼體、包殼或外罩)，其可為剛性的且具生物相容性。在例示性實施例中，感測器外殼102可由適合光學透射性聚合物材料形成，諸如丙烯酸系聚合物(例如聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA))。

在一些實施例中，感測器100包括指示劑分子104。指示劑分子104可為螢光指示劑分子(例如三甲基三氟甲基矽烷(TFM)螢光指示劑分子)或吸收指示劑分子。在一些實施例中，指示劑分子104可能可逆地結合葡萄糖。當指示劑分子104已結合葡萄糖時，指示劑分子可變得具螢光性，在該情況下，指示劑分子104能夠吸收激發光329(或被其激發)且發射出光331。在一個非限制性實施例中，激發光329可具有約378 nm之波長，且發射光331可具有在400至500 nm範圍內之波長。當未結合葡萄糖時，指示劑分子104可僅具弱螢光性。

在一些非限制性實施例中，感測器100可包括塗佈、擴散、黏著或嵌入於感測器外殼102之至少一部分外表面上的聚合物接枝體106，其中指示劑分子104分佈在整個聚合物接枝體106上。在一些實施例中，聚合物接枝體106可為螢光型葡萄糖指示聚合物。在一個非限制性實施例中，聚合物為生物相容性的且穩定的，接枝於感測器外殼102之表面上，設計用於允許在皮下植入感測器100之後直接量測間質液(ISF)葡萄糖。

在一些非限制性實施例中，聚合物接枝體106可包括三種單體：TFM螢光指示劑、羥乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)及聚乙二醇甲基丙烯酸酯(PEG-甲基丙烯酸酯)。在一個實施例中，聚合物接枝體106可包

括呈特定莫耳比之三種單體，其中螢光指示劑佔0.1莫耳%，HEMA佔94.3莫耳%，且PEG-甲基丙烯酸酯佔5.6莫耳%。PEG-甲基丙烯酸酯可充當交聯劑且為產生海綿樣基質的物質。習知自由基聚合可用於合成接枝於感測器100上之聚合物。

在一些實施例中，感測器100可包括光源108，其可為例如發光二極體(LED)或其他光源，該光源發射輻射，包括在與指示劑分子104相互作用之波長範圍內的輻射。換言之，光源108可發射激發光329，該激發光被基質層/聚合物中之指示劑分子104吸收。如上所述，在一個非限制性實施例中，光源108可發射波長為約378 nm之激發光329。

在一些實施例中，感測器100亦可包括一或多個光偵測器(例如，光電二極體、光電晶體、光電阻或其他感光元件)。舉例而言，在圖1中所說明之實施例中，感測器100具有第一光偵測器224及第二光偵測器226。然而，不需如此，且在一些替代實施例中，感測器100可僅包括第一光偵測器224。

光源108所發射之激發光329之一些部分可作為反射光331自聚合物接枝體106反射回感測器100中，且所吸收之激發光之一些部分可作為發射光(螢光)331發射。在一個非限制性實施例中，與激發光329之波長相比，發射光331可具有更大波長。反射光333及發射光(螢光)331可被感測器100之主體內的一或多個光偵測器(例如，第一光偵測器224及第二光偵測器226)吸收。

一或多個光偵測器各自可由僅允許光波長之某一子集通過的濾光片112(參看圖3)覆蓋。在一些實施例中，一或多個濾光片112可為薄玻璃濾光片。在一些實施例中，一或多個濾光片112可為沈積在玻璃上之薄膜(二向色)濾光片，且可僅通過較窄波長頻帶且另外反射大部分光。在一個非限制性實施例中，第二(參考)光偵測器226可由通過波長與自光源108所發射者(例如378 nm)相同之光的參考光電二極

體濾光片覆蓋。第一(訊號)光偵測器224可偵測自接枝體106中之分子104發射之螢光331的量。在一個非限制性實施例中，指示劑分子104之峰值發射可發生在435 nm左右，且第一光偵測器224可由通過在約400 nm至500 nm範圍內之光的訊號濾光片覆蓋。在一些實施例中，較高葡萄糖含量/濃度對應於接枝體106中之分子104之較大量之螢光，且因此，對應於較大數目之撞擊第一光偵測器224之光子。

在一些實施例中，感測器100可包括基板116。在一些非限制性實施例中，基板116可為半導體基板，且可在半導體基板116中製造電路。電路可包括類比及/或數位電路。此外，雖然在一些較佳實施例中，在半導體基板116中製造電路，但在替代實施例中，可將部分或所有電路安裝或以其他方式連接於半導體基板116。換言之，在替代實施例中，可在半導體基板116中製造部分或所有電路，該電路可包括離散電路元件、積體電路(例如特殊應用積體電路(ASIC))及/或其他電子組件，而將電路之其餘部分固定至半導體基板116，該半導體基板可在不同固定組件之間提供通信路徑。在一些實施例中，感測器100之電路可具有美國專利申請案第13/650,016號中參考圖11D所述之結構，該專利申請案係以全文引用的方式併入本文中。

圖6為說明根據一個非限制性實施例之感測器100之電路之功能區塊的方塊圖，其中在半導體基板116中製造該電路。如圖6之實施例中所示，在一些實施例中，輸入/輸出(I/O)前端區塊536可經由線圈觸點428a及428b連接至可呈線圈220形式之外部感應元件114。I/O前端區塊536可包括整流器640、數據抽取器642、時鐘抽取器644、箝位/調變器646及/或分頻器648。數據抽取器642、時鐘抽取器644及箝位/調變器646各自可經由線圈觸點428a及428b連接至外部線圈220。整流器640可將線圈220所產生之交流電轉換成可用於供給感測器100動力之直流電。舉例而言，直流電可用於產生一或多個電壓，諸如可用於

供給一或多個光偵測器(例如，光偵測器 224 及 226)動力之電壓 VDD_A。在一個非限制性實施例中，整流器 640 可為肖特基二極體 (Schottky diode)；然而，在其他實施例中可使用其他類型之整流器。數據抽取器 642 可自線圈 220 所產生之交流電中抽取數據。時鐘抽取器 644 可自線圈 220 所產生之交流電中抽取具有一定頻率(例如 13.56 MHz)之訊號。分頻器 648 可分離由時鐘抽取器 644 所輸出之訊號的頻率。舉例而言，在一個非限制性實施例中，分頻器 648 可為接收具有一定頻率(例如 13.56 MHz)之訊號作為輸入且輸出頻率等於輸入訊號頻率之四分之一(例如 3.39 MHz)的訊號的 4:1 分頻器。整流器 640 之輸出可經由觸點 428h 及 428i 連接至一或多個外部電容器 118(例如，一或多個調節電容器)。

在一些實施例中，I/O 控制器 538 可包括解碼器/串行器 650、命令解碼器/數據編碼器 652、數據及控制匯流排 654、數據串行器 656 及/或編碼器 658。解碼器/串行器 650 可解碼並串行由數據抽取器 642 自線圈 220 所產生之交流電中抽取之數據。命令解碼器/數據編碼器 652 可接收由解碼器/串行器 650 解碼且串行之數據，且可解碼來自其之命令。數據及控制匯流排 654 可接收由命令解碼器/數據編碼器 652 解碼之命令，且將經解碼之命令傳送至量測控制器 532。數據及控制匯流排 654 亦可接收來自量測控制器 532 之數據，諸如量測資訊，且可將所接收之數據傳送至命令解碼器/數據編碼器 652。命令解碼器/數據編碼器 652 可編碼來自數據及控制匯流排 654 之所接收之數據。數據串行器 656 可接收來自命令解碼器/數據編碼器 652 之經編碼數據，且可串行所接收之經編碼數據。編碼器 658 可接收來自數據串行器 656 之經串行之數據，且可編碼該經串行之數據。在一個非限制性實施例中，編碼器 658 可為向經串行之數據應用曼徹斯特編碼 (Manchester encoding，亦即相位編碼) 之曼徹斯特編碼器。然而，在其他實施例中，其他類

型編碼器可替代性地用於編碼器658，諸如向經串行之數據應用8B/10B編碼之編碼器。

I/O前端區塊536之箝位/調變器646可接收由編碼器658編碼之數據，且可隨經編碼之數據變化而調節流經感應元件114(例如線圈220)之電流。以此方式，感應元件114可無線傳輸呈經調節電磁波形式之經編碼數據。可藉由外部讀數裝置，例如藉由量測外部讀數裝置之線圈中由經調節電磁波感應出之電流來偵測經傳輸之數據。此外，藉由隨經編碼之數據變化而調節流經線圈220之電流，即使當線圈220正用於為感測器100產生操作動力時，線圈220亦可無線傳輸呈經調節電磁波形式之經編碼數據。參看例如美國專利第6,330,464號及第8,073,548號，該等專利係以全文引用的方式併入本文中且描述用於向光學感測器提供操作動力且無線傳輸來自光學感測器之數據的線圈。在一些實施例中，在數據(例如命令)未被感測器100接收且未被數據抽取器642抽取時，感測器100使用箝位/調變器646傳輸經編碼之數據。舉例而言，在一個非限制性實施例中，可藉由外部感測器讀數器(例如圖1之讀數器101)引發所有命令，接著藉由感測器100作出反應(例如，在執行命令之後或作為執行命令之一部分)。在一些實施例中，由感應元件114接收之通信及/或由感應元件114傳輸之通信可為射頻(RF)通信。雖然在所說明之實施例中，感測器100包括單個線圈220，但感測器100之替代實施例可包括兩個或兩個以上線圈(例如，一個線圈用於數據傳輸，且一個線圈用於供給動力及數據接收)。

在一個實施例中，I/O控制器538亦可包括不變性儲存媒體660。在一個非限制性實施例中，不變性儲存媒體660可為電子可抹除可程式化唯讀記憶體(EEPROM)。然而，在其他實施例中，可使用其他類型不變性儲存媒體，諸如快閃記憶體。不變性儲存媒體660可接收來自數據及控制匯流排654之寫數據(亦即，欲寫至不變性儲存媒體660

之數據)，且可向數據及控制匯流排654提供讀數據(亦即，自不變性儲存媒體660讀取之數據)。在一些實施例中，不變性儲存媒體660可具有一體式加料泵及/或可連接至外部加料泵。在一些實施例中，不變性儲存媒體660可儲存識別資訊(亦即，可追蹤性或追蹤資訊)、量測資訊及/或設定參數(亦即，校準資訊)。在一個實施例中，識別資訊可唯一地識別感測器100。舉例而言，唯一識別資訊可經由其產生及隨後之使用使得感測器100能夠具有充分可追蹤性。在一個實施例中，不變性儲存媒體660可儲存針對不同感測器量測值中之每一者的校準資訊。

在一些實施例中，類比界面534可包括光源驅動器662、類比-數位轉換器(ADC)664、訊號多工器(MUX)666及/或比較器668。在一個非限制性實施例中，比較器668可為跨阻抗放大器，在其他實施例中，可使用不同的比較器。類比界面534亦可包括光源108、一或多個光偵測器(例如第一光偵測器224及第二光偵測器226)及/或溫度感測器670(例如溫度傳感器)。

在一些實施例中，可將一或多個光偵測器(例如光偵測器224及226)安裝在半導體基板116上，但在一些較佳實施例中，可在半導體基板116中製造一或多個光偵測器110。在一些實施例中，可將光源108安裝在半導體基板116上。舉例而言，在一個非限制性實施例中，可以倒裝方式將光源108安裝在半導體基板116上。然而，在一些實施例中，可在半導體基板116中製造光源108。

在一個非限制性例示性實施例中，溫度傳感器670可為基於帶隙之溫度傳感器。然而，在替代實施例中，可使用不同類型之溫度傳感器，諸如熱敏電阻或電阻式溫度偵測器。此外，如同光源108及一或多個光偵測器，在一或多個替代實施例中，可將溫度傳感器670安裝在半導體基板116上，而不是製造在半導體基板116中。

光源驅動器662可接收來自量測控制器532之指示驅動光源108時之光源電流之訊號，且光源驅動器662可因此驅動光源108。光源108可根據來自光源驅動器662之驅動訊號自發射點發射輻射。輻射可激發分佈在整個接枝體106中之指示劑分子104。一或多個光偵測器(例如第一光偵測器224及第二光偵測器226)可各自輸出指示光偵測器所接收之光之量的類比光量測訊號。舉例而言，在圖6中所說明之實施例中，第一光偵測器224可輸出指示第一光偵測器224所接收之光之量的第一類比光量測訊號，且第二光偵測器226可輸出指示第二光偵測器226所接收之光之量的第二類比光量測訊號。比較器668可接收分別來自第一光偵測器224及第二光偵測器226之第一類比光量測訊號及第二類比光量測訊號，且輸出指示第一類比光量測訊號與第二類比光量測訊號之間的差異的類比光差異量測訊號。溫度傳感器670可輸出指示感測器100之溫度的類比溫度量測訊號。訊號MUX 666可選擇類比溫度量測訊號、第一類比光量測訊號、第二類比光量測訊號及類比光差異量測訊號中之一者，且可將所選訊號輸出至ADC 664。ADC 664可將所接收之來自訊號MUX 666之所選類比訊號轉換成數位訊號，且將該數位訊號提供至量測控制器532。以此方式，ADC 664可將類比溫度量測訊號、第一類比光量測訊號、第二類比光量測訊號及類比光差異量測訊號分別轉換成數位溫度量測訊號、第一數位光量測訊號、第二數位光量測訊號及數位光差異量測訊號，且可以一次一個之方式將數位訊號提供至量測控制器532。

在一些實施例中，量測控制器532可接收一或多個數位量測值且產生量測資訊，該量測資訊可指示分析物(例如葡萄糖)在植入感測器100之介質中的存在及/或濃度。在一些實施例中，產生量測資訊可包括將數位化原始訊號(例如第一數位光量測訊號)轉換成葡萄糖濃度。為了準確轉換，量測控制器532可考慮感測器100之光學、電子學及化

學性質。此外，在一些實施例中，量測控制器532可用於藉由消除原始訊號(例如第一數位光量測訊號)中所存在之雜訊(例如偏移及失真)來獲得葡萄糖濃度之經純化訊號。

在一些實施例中，感測器100之製造在半導體基板116中之電路可另外包括時鐘產生器671。時鐘產生器671可接收分頻器648之輸出作為輸入，並且產生時鐘訊號CLK。時鐘訊號CLK可被I/O前端區塊536、I/O控制器538、量測控制器532及類比界面534中之一或多者之一或多個組件使用。

在一個非限制性實施例中，可經由傳送暫存器將數據(例如來自命令解碼器/數據編碼器652之解碼命令及/或來自不變性儲存媒體660之讀出數據)自I/O控制器538之數據及控制匯流排654傳送至量測控制器532，及/或可經由傳送暫存器將數據(例如寫入數據及/或量測資訊)自量測控制器532傳送至I/O控制器538之數據及控制匯流排654。

在一些實施例中，感測器100之電路可包括場強度量測電路。在實施例中，場強度量測電路可為I/O前端區塊536、I/O控制器538或量測控制器532之一部分，或可為獨立的功能組件。場強度量測電路可量測所接收(亦即，耦合)之功率(例如，以mW表示)。感測器100之場強度量測電路可產生與感測器100之感應元件114(例如線圈220)與外部讀數器101之感應元件之間的耦合強度成比例的耦合值。舉例而言，在非限制性實施例中，耦合值可為與耦合強度成比例之電流或頻率。在一些實施例中，場強度量測電路可另外判定耦合強度/接收功率是否足以執行分析物濃度量測，且將其結果傳輸至外部感測器讀數器101。舉例而言，在一些非限制性實施例中，場強度量測電路可偵測接收功率是否足以產生某一電壓及/或電流。在一個非限制性實施例中，場強度量測電路可偵測接收功率是否產生至少約3 V之電壓及至少約0.5 mA之電流。然而，其他實施例可偵測接收功率產生至少一

個不同的電壓及/或至少一個不同的電流。在一個非限制性實施例中，場強度量測電路可比較耦合值場強度充分性臨限值。

在所說明之實施例中，I/O電路536之箝位/調變器646藉由提供與場強度成比例之值(例如 $I_{耦合}$)而充當場強度量測電路。場強度值 $I_{耦合}$ 可作為輸入提供至訊號MUX 666。當選擇時，MUX 666可將場強度值 $I_{耦合}$ 輸出至ADC 664。ADC 664可將所接收之來自訊號MUX 666之場強度值 $I_{耦合}$ 轉換成數位場強度值訊號，且將該數位場強度訊號提供至量測控制器532。以此方式，場強度量測可適用於量測控制器532，且可用於基於動態場比對而引發分析物量測命令觸發器。然而，在一替代實施例中，作為替代，場強度量測電路可為感測器100中將對應於整流器640上之電壓位準的頻率發送回讀數器101的之類比振盪器。

在一些實施例中，感測器100可用於獲得患者中之準確ISF葡萄糖讀數，且感測器100(其可包括例如量測控制器532)之電路可將光偵測器224所產生之原始訊號轉換成葡萄糖濃度。為了準確轉換，感測器100之電路可考慮感測器100之光學、電子學及化學性質。此外，在一些實施例中，電路可用於藉由消除來自感測器100之原始訊號中所存在之雜訊(例如偏移及失真)來獲得葡萄糖濃度之經純化訊號。

在一些實施例中，電路可使用製造感測器100期間所量測之參數及由於活體外及活體內測試而得以表徵之參數來將感測器100所產生之原始訊號轉換成葡萄糖濃度。在一些實施例中，感測器100之電路在根據原始訊號測定葡萄糖濃度時所執行之中間步驟可為：(i)純化原始訊號；(ii)正規化該經純化之訊號以產生與葡萄糖濃度成正比之經正規化訊號 S_n ；及(iii)將該經正規化之訊號 S_n 轉換成葡萄糖濃度。

純化可涉及補償/移除雜質，諸如由激發光329所產生之偏移及由指示劑分子104所發射之未經葡萄糖調節之光所產生之失真。在一些實施例中，純化亦可涉及校正原始訊號之溫度敏感性。因此，經純化

之訊號可與指示劑分子104所發射之經葡萄糖調節之指示劑螢光成比例。

光偵測器224所捕捉之來自感測器100之原始訊號可含有雜訊(例如偏移及失真)，該等雜訊與指示劑分子104之實際葡萄糖調節無關。指示劑分子104所發射之光331之螢光幅度以及感測器100內之電子電路之一些元件可為溫度敏感性的。因此，電路可藉由移除原始訊號之未經葡萄糖調節之偏移/失真且校正溫度敏感性來純化原始訊號，接著將訊號正規化且將經正規化之訊號轉換成葡萄糖濃度。

圖2說明根據本發明之一個實施例之例示性原始訊號純化及轉換方法200，該方法可由光學感測器100之電路執行，該光學感測器可例如植入活動物(例如活人)內。該方法200可包括追蹤自光學感測器植入活動物中以來已經過之時間量 t_i 的步驟S202。因為當感測器100植入時開始氧化及熱降解，因此植入時間 t_i 可等同於氧化時間 t_{ox} 及熱降解時間 t_{th} 。

在一些實施例中，感測器100之電路可包括當感測器植入時啟動之植入定時電路。舉例而言，在一個非限制性實施例中，植入定時電路可為隨各遍次之時間單位(例如一毫秒或多毫秒、一秒或多秒、一分鐘或多分鐘、一小時或多小時、或一天或多天等)而增加之計數器。然而，不需如此，且在一些替代實施例中，感測器100之電路可藉由儲存植入感測器(例如，於不變性儲存媒體660中)之時間且比較所儲存之時間與例如可自外部讀數器101接收之當前時間(例如，與來自外部讀數器101之量測命令)來追蹤植入時間 t_i 。在其他替代實施例中，感測器100可儲存植入感測器之時間，亦即，植入時間 t_i (例如，於不變性儲存媒體660中)，其接著可由外部單元(例如感測器讀數器101)讀取以便計算植入時間 t_i 。如下文詳細說明，所追蹤之植入時間 t_i 可用於補償原始訊號中之失真、正規化原始訊號及/或將經正規化之

訊號 S_n 轉換成葡萄糖濃度。

方法200可包括追蹤光源108發射激發光329之累積時間量 t_e 的步驟S204。因為指示劑分子104經激發光329照射，因此累積發射時間 t_e 可等同於光致漂白時間 t_{pb} 。

在一些實施例中，感測器100之電路包括當光源108發射激發光329時進階之發射定時電路。舉例而言，在一個非限制性實施例中，發射定時電路可為在光源108發射激發光329時隨各遍次之時間單位(例如一毫秒或多毫秒、一秒或多秒、一分鐘或多分鐘、一小時或多小時、或一天或多天等)而增加之計數器。然而，不需如此。舉例而言，在一些替代實施例中，光源108可發射激發光329持續各量測之設定時間量，且計數器可在感測器100獲取各量測值時增加一次。如下文詳細說明，所追蹤之累積發射時間 t_e 可用於補償原始訊號中之偏移、補償原始訊號中之失真、正規化原始訊號及/或將經正規化之訊號 S_n 轉換成葡萄糖濃度。

方法200可包括發射激發光329之步驟S206。激發光329可由光源108發射。在一些實施例中，可進行步驟S206以回應來自外部感測器讀數器101之量測命令(例如，在量測控制器之控制下)。執行步驟S206可使得所追蹤之累積發射時間 t_e 增加，該累積發射時間可等同於光致漂白時間 t_{pb} 。

方法200可包括產生指示光偵測器(例如第一光偵測器224)所接收之光之量的原始訊號的步驟S208。在一些實施例中，原始訊號可由第一(訊號)光偵測器224產生。在一些非限制性實施例中，原始訊號可由ADC 664加以數位化。

如等式3中所示，原始訊號可含有偏移 Z 及失真 $I_{失真}$ 。

$$\text{訊號} = I + Z + I_{失真} \quad (3),$$

其中訊號為由光偵測器產生之原始訊號， I 為來自指示劑分子104之經葡萄糖調節之螢光， Z 為偏移，且 $I_{失真}$ 為由指示劑分子104產生之失真(例如，由其光、熱及/或氧化衰變物質產生之失真)。為了準確計算由指示劑分子104發射之經葡萄糖調節之螢光 I ，可藉由自原始訊號中移除偏移 Z 及失真 $I_{失真}$ 來純化原始訊號。另外，為了準確計算來自葡萄糖指示劑 I 之螢光，可校正原始訊號之溫度敏感性。因此，方法200可包括分別量測溫度、校正溫度敏感性、補償偏移 Z 及補償失真 $I_{失真}$ 之步驟S210、S212、S214及/或S216。

在步驟S210中，可量測光學感測器100之溫度 T 。在一些實施例中，可藉由溫度感測器670來量測溫度。如下文所說明，在一些實施例中，所量測之溫度 T 可用於校正原始訊號之溫度敏感性。

在步驟S212中，感測器100之電路可基於可在步驟S210中量測之感測器100之溫度 T 對原始訊號進行溫度校正。詳言之，在一些非限制性實施例中，量測控制器532可執行溫度校正。如上文所述，指示劑分子104所發射之光331之螢光幅度以及感測器100內之電路之一些元件(例如光源108)可為溫度敏感性的。在一個非限制性實施例中，電路(例如量測控制器532)可如等式4中所示校正溫度敏感性：

$$[\text{訊號}]_T = \text{訊號}(1 + (T - 37)c_z) \quad (4),$$

其中訊號為由光偵測器(例如光偵測器224)產生之原始訊號， $[\text{訊號}]_T$ 為經溫度校正之原始訊號，且 c_z 為光學感測器之溫度敏感性。在一個非限制性實施例中，溫度敏感性可僅為光源108之溫度敏感性。

在步驟S214中，感測器100之電路可補償原始訊號中所存在之偏移 Z 。在一些實施例中，偏移 Z 可基於硬體。舉例而言，在一些實施例中，偏移 Z 可至少部分與感測器100中所用之特定光源108所發射之激發光329之峰值波長及/或感測器100中所用之特定光學帶通濾光片112

之耐受性相關。

原始訊號中所存在之偏移 Z 可由達到光偵測器(例如第一(訊號)光偵測器224)之自光源108發射之激發光329產生。達到光偵測器之激發光329在達到光偵測器之總光中迴旋，且因此在光偵測器所產生之原始訊號中產生偏移。

如圖3中所說明，達到光偵測器之自光源108發射之激發光329可包括(i)在達到光偵測器之前自接枝體106(例如凝膠)反射之反射光分量335；及(ii)達到光偵測器而未遇到接枝體106之溢流光分量337。反射光分量335可產生偏移 Z 之反射分量 $Z_{凝膠}$ ，且溢流光分量337可產生偏移 Z 之溢流分量 $Z_{溢流}$ 。

在一些實施例中，可在製造感測器100期間量測偏移 Z 。然而，偏移 Z 可由於指示劑分子104之光致漂白而增加。詳言之，在指示劑分子104被光致漂白時，接枝體/凝膠106之總體吸收率降低，由此增加接枝體/凝膠106之反射率、自接枝體/凝膠106反射之激發光329的量及反射光分量335之強度。因此，在一些實施例中，為了補償原始訊號中之偏移，感測器100之電路可動態追蹤該偏移(例如，藉由使用所追蹤之累積發射時間 t_e)。

在一些實施例中，感測器100之電路(例如，量測控制器532)可藉由計算偏移 Z 且自原始訊號中移除(例如減去)偏移 Z 來補償原始訊號中所存在之偏移 Z 。舉例而言，在原始訊號經溫度校正之實施例中，可藉由自經溫度校正之原始訊號[訊號] T 中減去所計算之偏移 Z 自原始訊號中移除所計算之偏移 Z 。

在一個非限制性實施例中，感測器100之電路(例如，量測控制器532)可如等式5中所示來計算偏移 Z ：

$$[Z] = Z_{凝膠} \left(1 + \phi_Z \left(1 - e^{-k_{pb} t_{pb}} \right) \right) + Z_{溢流} \quad (5),$$

其中 $Z_{凝膠}$ 為反射光分量335(亦即，自接枝體106(例如凝膠)反射且被光偵測器接收之激發光329溢出分量)所產生之偏移 Z 之分量， ϕ_z 為當指示劑完全經光致漂白時 $Z_{凝膠}$ 之增加百分比， k_{pb} 為光致漂白速率， t_{pb} 為光致漂白時間，且 $Z_{溢流}$ 為溢流光分量337(亦即，光偵測器所接收之達到光偵測器而未遇到接枝體106之激發光329之部分)所產生之偏移 Z 之分量。在一些實施例中，電路(例如量測控制器532)可將所追蹤之累積發射時間 t_e 用於光致漂白時間 t_{pb} 。

在步驟S216中，感測器100之電路可補償原始訊號中所存在之失真 $I_{失真}$ 。詳言之，在一些實施例中，量測控制器532可執行失真補償。失真 $I_{失真}$ 可基於化學(光化學)及動力學。失真 $I_{失真}$ 可為來自指示劑分子104之達到光偵測器之發射光331中之任何未經葡萄糖調節之光。舉例而言，指示劑分子104之光、熱及氧化衰變物質可發射未經葡萄糖調節之螢光。實際上，大部分失真 $I_{失真}$ 可歸因於動力學上與親本指示劑BA相關之各種基質物質(亦即，活性指示劑物質)，如圖4中所示。

在一些實施例中，活體內環境內之葡萄糖指示劑分子BA可經歷訊號幅度隨時間穩定損失。葡萄糖指示劑分子BA可具溫度敏感性。在一些實施例中，氧化、熱降解及光致漂白可為訊號降解之主要機制。在一些實施例中，氧化、熱降解及光致漂白在關於訊號幅度損失之一階衰變函數下均可為長期的且可預測的。此衰變可確定整個感測器產品之使用壽命終止。在一些實施例中，葡萄糖指示劑BA可藉由三種衰變機制(亦即，氧化、熱降解及光致漂白)而降解。

關於氧化衰變物質Ox，在一些非限制性實施例中，在氧化壓力來自周圍及正常反應性氧化物質(ROS)之活體內條件下，葡萄糖指示劑BA可逐步經歷高特異性氧化性脫硼。此反應可移除指示劑分子BA之酮酸酯識別部分。所得經脫硼之指示劑(亦即，經氧化之指示劑Ox)可具有螢光性(例如，與葡萄糖指示劑BA相比，量子效率較低)且可能

不可調節。此外，經氧化之物質Ox可具溫度敏感性且可由於光活化、光致漂白及/或熱降解而衰變。

關於經光活化之衰變物質PA，當經氧化之指示劑Ox經光活化時，其可產生主要產物(亦即，經光活化之經氧化物質PA)。經光活化之經氧化物質PA可具有螢光性(例如，與經氧化之物質Ox相比，量子效率較高)且可能不可調節。與經氧化之物質Ox相似，經光活化之經氧化物質PA可具有溫度敏感性且可由於光致漂白及/或熱降解而衰變。

關於熱降解產物物質Th，葡萄糖指示劑BA、經氧化之指示劑Ox及經光活化之衰變物質PA均可熱降解。與經氧化之物質Ox及經光活化之經氧化物質PA相似，所得經熱降解之指示劑Th可具有螢光性(例如，與葡萄糖指示劑BA相比，量子效率較低)且並不調節。熱降解產物物質Th可具有溫度敏感性且可由於光致漂白而衰變。

圖4中所說明之經氧化之物質Ox、經光活化之經氧化物質PA及熱降解產物物質Th為基底葡萄糖指示劑BA之螢光衍生物。然而，僅指示劑分子104之基底葡萄糖指示劑BA為經葡萄糖調節之物質。因此，為了基於光偵測器所接收之發射光331而最準確地量測葡萄糖濃度，攜帶葡萄糖濃度資訊之基底葡萄糖指示劑BA所產生之螢光I可自發射光331中解迴旋，該發射光亦包括來自經氧化之物質Ox、經光活化之經氧化物質PA及熱降解產物物質Th之螢光。換言之，經氧化之物質Ox、經光活化之經氧化物質PA及熱降解產物物質Th為產生失真之物質，且來自此等物質之未經葡萄糖調節之光 $I_{失真}$ 可自原始訊號中移除。因此，感測器100之電路可追蹤產生失真之物質中之每一者，且將其自最終訊號中移除，該最終訊號被轉換成葡萄糖濃度量測值。

如圖4中所示，基質物質亦包括經完全氧化(亦即，失光)之物質LO。此物質LO為基底葡萄糖-指示劑BA之衍生物，其已經光致漂白

且不能發射螢光。

來自所有產生失真之物質的螢光 $[I_{失真}]$ 為：

$$[I_{失真}] = [Ox] + [Th] + [PA] \quad (8),$$

其中 $[Ox]$ 、 $[PA]$ 及 $[Th]$ 分別為來自經氧化之物質 Ox 、經光活化之經氧化物 PA 及熱降解產物 Th 的螢光。

當感測器為新的(例如，在製造時)時，指示劑分子104之產生失真之亞種(例如 Ox 、 Th 及 PA)尚未形成，且在啟動時可能對初始原始訊號無顯著貢獻。然而，自感測器100插入活體內之時間開始，失真 $I_{失真}$ 可增加。詳言之，在感測器100插入活體內後，產生失真之亞種(例如， Ox 、 Th 及 PA)可逐步形成。因此，在一些實施例中，感測器100之電路可以動力學方式追蹤產生失真之物質(例如，藉由使用所追蹤之植入時間 t_i)。

在一些實施例中，感測器100之電路(例如，量測控制器532)可藉由計算自一或多種產生失真之物質(例如， Ox 、 Th 及 PA)發射之螢光且自原始訊號中移除(例如，減去)未經葡萄糖調節之螢光 $I_{失真}$ 來補償原始訊號中所存在之失真 $I_{失真}$ 。舉例而言，在原始訊號經溫度校正之實施例中，可藉由自經溫度校正之原始訊號 $[訊號]_T$ 中減去所計算之失真 $I_{失真}$ 而自原始訊號中移除所計算之未經葡萄糖調節之螢光 $I_{失真}$ 。

在一個非限制性實施例中，感測器100之電路(例如，量測控制器532)可如等式9至11中所示來計算自一或多種產生失真之物質(例如，經氧化之物質 Ox 、經光活化之經氧化物 PA 及熱降解產物 Th)發射之螢光：

$$[OX] = I_{0,QC} \%F_{Ox} \left[\left(1 - e^{-k_{ox}t_{ox}} \right) e^{-k_{th}t_{th}} e^{-k_{pa}t_{pa}} e^{-k_{pb}t_{pb}} \right] [1 - (T - 37)c_{Ox}] \quad (9);$$

$$[Th] = I_{0,QC} \%F_{Th} \left[(1 - e^{-k_{th}t_{th}}) e^{-k_{pb}t_{pb}} \right] [1 - (T - 37)c_{Th}] \quad (10);$$

$$[PA] = I_{0,QC} \%F_{PA} \left[(1 - e^{-k_{ox}t_{ox}}) e^{-k_{th}t_{th}} e^{-k_{pb}t_{pb}} \left(1 - e^{-k_{pa}t_{pb}} \right) \right] [1 - (T - 37)c_{PA}] \quad (11),$$

其中 $I_{0,QC}$ 為獲自製造品質控制(QC)之基底葡萄糖指示劑在零葡萄糖濃度下之螢光強度 I_0 ； $\%F_{Ox}$ 、 $\%F_{Th}$ 及 $\%F_{PA}$ 分別為 Ox 、 Th 及 PA 相對於基底葡萄糖指示劑 BA 之相對量子效率； k_{ox} 、 k_{th} 及 k_{pb} 分別為氧化、熱降解及光致漂白之速率； t_{ox} 、 t_{th} 及 t_{pb} 分別為氧化時間、熱降解時間及光致漂白時間；且 c_{Ox} 、 c_{Th} 及 c_{PA} 分別為 Ox 、 Th 及 PA 之溫度校正係數。在一些實施例中，感測器 100 之電路(例如，量測控制器 532)可將所追蹤之累積發射時間 t_e 用於光致漂白時間 t_{pb} 。在一些實施例中，感測器 100 之電路可將所追蹤之植入時間 t_i 用於氧化時間 t_{ox} 及熱降解時間 t_{th} 。

方法 200 可包括將原始訊號正規化成經正規化之訊號 S_n 的步驟 S218，該原始訊號在一些實施例中可能已經溫度校正、偏移補償及/或失真補償。在一些實施例中，經正規化之訊號 S_n 可與葡萄糖濃度成正比。

在其最簡單之形式下，經正規化之訊號 S_n 可由以下等式表示：

$$S_n = \frac{I}{I_0} \quad (12),$$

其中 I 為來自指示劑分子 104 之經葡萄糖調節之螢光，且 I_0 為在零葡萄糖濃度下之基線經葡萄糖調節之螢光。

如上文所說明，僅經葡萄糖調節之螢光 I 攜帶葡萄糖濃度資訊，但由光偵測器產生之原始訊號受溫度敏感性影響且另外含有偏移 Z 及未經葡萄糖調節之訊號 $I_{失真}$ 。可校正原始訊號之溫度敏感性，且可移除偏移 Z 及未經葡萄糖調節之訊號 $I_{失真}$ ，且因此，經正規化之訊號 S_n 可

由以下等式表示：

$$S_n = \frac{[\text{訊號}]_T - Z - I_{\text{失真}}}{I_0} \quad (13),$$

其中 $[\text{訊號}]_T$ 為經溫度校正之原始訊號。

感測器100之電路(例如，量測控制器532)可自原始訊號中移除雜訊且將其正規化，以使得經正規化之訊號 S_n 在無限大葡萄糖濃度下可具有恆定值。換言之，即使指示劑分子104經光致漂白、氧化及熱降解，在無限大葡萄糖濃度下之經正規化訊號($S_{n_{\max}}$)亦不會變化。若不移除雜訊，則雜訊可壓制圖5中所示之調節(亦即，自零至無限大葡萄糖之Y軸位移)，且可基於指示劑分子104經光致漂白、氧化及/或熱降解所達到之程度來改變壓制調節所達到之程度。

在一些實施例中，感測器100之電路(例如，量測控制器532)可藉由計算在零葡萄糖濃度下之基線經葡萄糖調節之螢光(亦即， I_0)且將經葡萄糖調節之螢光 I 除以所計算之 I_0 來正規化經葡萄糖調節之螢光 I 。

在一個非限制性實施例中，感測器100之電路可根據以下等式計算在零葡萄糖濃度 I_0 下之基線經葡萄糖調節之螢光：

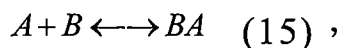
$$I_0 = I_{0,QC} e^{-k_{ox} t_{ox}} e^{-k_{th} t_{th}} e^{-k_{pb} t_{pb}} [1 - (T - 37) c_f] \quad (14),$$

其中 $I_{0,QC}$ 為獲自製造品質控制(QC)之 I_0 ； $e^{-k_{ox} t_{ox}} e^{-k_{th} t_{th}} e^{-k_{pb} t_{pb}}$ 為由於氧化、熱降解及光致漂白疊加所致之葡萄糖指示劑衰變； k_{ox} 、 k_{th} 及 k_{pb} 分別為氧化、熱降解及光致漂白之速率； t_{ox} 、 t_{th} 及 t_{pb} 分別為氧化時間、熱降解時間及光致漂白時間； c_f 為葡萄糖指示劑之溫度校正係數；且 T 為光學感測器100之溫度，其可在步驟S210中藉由溫度感測器670加以量測。在一些實施例中，感測器100之電路可將所追蹤之累積發射時間 t_e 用於光致漂白時間 t_{pb} 。在一些實施例中，感測器100之電路

(例如，量測控制器532)可將所追蹤之植入時間 t_i 用於氧化時間 t_{ox} 及熱降解時間 t_{th} 。感測器100之電路可經組態以便以動力學方式追蹤隨時間發生之訊號的一階衰變損失(例如，藉由使用所追蹤之累積發射時間 t_e 及所追蹤之植入時間 t_i)。

方法200可包括將經正規化之訊號 S_n 轉換成葡萄糖濃度的步驟S220。將經正規化之訊號 S_n 轉換成葡萄糖濃度可基於調節百分比與葡萄糖之間的關係，如圖5中所示。如上文所述，調節百分比 I/I_0 相對於葡萄糖濃度在葡萄糖感測器100之整個壽命可為恆定的。葡萄糖感測器100之壽命終止可在訊號對雜訊比率隨時間降低至無法再維持誤差規定的點時發生。

在一些實施例中，電路可使用解譯演算法將經正規化之訊號 S_n 轉換成葡萄糖濃度。解譯演算法可藉由基於以下反應之標準曲線之得到：



其中 A 為葡萄糖-指示劑， B 為葡萄糖，且 BA 為葡萄糖-指示劑複合物。指示劑之螢光在結合葡萄糖後增加。

用於定義解離之 $S_{n_{max}}$ (亦即，在無限大葡萄糖濃度下之經正規化之訊號 N_s)的平衡表達為：

$$K_d = \frac{[A][B]}{[AB]} \quad (16)。$$

葡萄糖濃度 $[A]$ 為：

$$[A] = K_d \frac{[AB]}{[B]} \quad (17),$$

其中 K_d 為常數，且 $[AB]$ 及 $[B]$ 術語必須由量測值測定。以下推導

說明可如何基於等式16及17中所示之關係在任一量測值(例如，針對任何經正規化之訊號 S_n)處計算之葡萄糖濃度 $[A]$ 。

指示劑分子104所發射之總螢光 F 為：

$$F = F_B + F_{AB} \quad (18),$$

其中 F_B 為來自未結合指示劑之螢光，且 F_{AB} 為來自葡萄糖指示劑複合物之螢光。

根據比爾法則(Beer's law)：

$$F = I_e e b c \phi \quad (19),$$

其中 F 為物質之螢光， I_e 為激發光， e 為莫耳消光係數， b 為路徑長度， c 為螢光劑之濃度，且 ϕ 為量子效率。

藉由特定地以葡萄糖指示劑 A 及葡萄糖-指示劑複合物 AB 各自之濃度項進行替代，螢光 F 為：

$$F = I_0 e b [B] \phi_B + I_0 e b [AB] \phi_{AB} \quad (20)。$$

藉由定義：

$$q_B = \phi_B ([B] + [AB]) \quad (21);$$

$$q_{AB} = \phi_{AB} ([B] + [AB]) \quad (22);$$

$$f_B = \frac{[B]}{[B] + [AB]} \quad (23);$$

$$f_{AB} = \frac{[AB]}{[B] + [AB]} \quad (24),$$

等式(20)變成：

$$F = I_e e b (f_B q_B + f_{AB} q_{AB}) \quad (25)。$$

在零葡萄糖濃度下之螢光訊號值 F_{min} 為來自感測器之最低螢光訊號值，其為：

$$F_{min} = I_e e b q_B \quad (26)。$$

當葡萄糖濃度極高時出現相對邊界條件，幾乎所有(例如99.99%)螢光訊號係來自葡萄糖指示劑複合物 AB ，且幾乎無(例如，接近零)螢光訊號係來自未結合之指示劑 B 。在葡萄糖飽和時之螢光訊號值 F_{max} 為螢光之最高可能值，其為：

$$F_{max} = I_e e b q_{AB} \quad (27)。$$

藉由將針對 F_{min} 及 F_{max} 之等式(亦即，等式26及27)併入等式25中，等式25變成：

$$F = F_{min} f_B + F_{max} f_{AB} = F_{min} f_B + F_{max} (1 - f_B) \quad (28)。$$

因此，

$$f_B = \frac{F_{max} - F}{F_{max} - F_{min}} \quad (29)，$$

且

$$f_{AB} = 1 - f_B = \frac{F - F_{min}}{F_{max} - F_{min}} \quad (30)。$$

葡萄糖濃度 $[A]$ 為：

$$[A] = K_d \frac{[AB]}{[B]} = K_d \frac{f_{AB}}{f_B} = K_d \frac{F - F_{min}}{F_{max} - F} \quad (31)。$$

藉由以感測器100之電路所測定之經正規化螢光 S_n 替代螢光 F ，葡萄糖濃度 $[A]$ 變成：

$$[A] = K_d \frac{S_n - S_{n_{\min}}}{S_{n_{\max}} - S_n} \quad (32),$$

其中解離常數 K_d 及在葡萄糖飽和時之經正規化訊號 $S_{n_{\max}}$ 可在製造期間測定，經正規化之訊號 S_n 係藉由處理感測器 100 之光偵測器所產生之原始訊號而由感測器 100 之電路產生，且 $S_{n_{\min}}$ (亦即， I_0/I_0) 等於 1。

方法 200 可包括將葡萄糖濃度傳輸至外部感測器讀數器 101 之步驟 S222。在一些實施例中，可使用感測器 100 之感應元件 114 來傳輸葡萄糖濃度。

根據本發明之一些實施例，在感測器製造期間，可使一或多個感測器 100 循環通過電腦自動化品質控制量測系統。此系統可量測參數(例如， c_z 、 K_d 、 $S_{n_{\max}}$ 、 $Z_{凝膠}$ 、 $Z_{溢流}$)。該循環可包括在兩個不同的溫度(例如 32°C 及 37°C)下在三種不同的葡萄糖濃度(例如，0 mM、4.0 mM 及 18.0 mM 葡萄糖)下操作新製造之感測器 100。該自動化系統可在此等變化條件下追蹤各感測器 100 之效能，且獲得各相繼溫度及濃度測試之特定量測值。在一些實施例中，可根據活體外實驗中所設計及控制來開發其他參數(例如， K_{pb} 、 K_{pa} 、 K_{th} 、 ϕ_z 、 c_f 、 c_{Th} 、 c_{ox} 、 c_{PA} 、 $\%F_{Ox}$ 、 $\%F_{PA}$ 及 $\%F_{Th}$)，且可根據活體內測試開發再其他參數(例如 K_{Ox})。可測定所製造之各感測器 100 之一或多個參數值且由感測器 100 之電路用於處理原始訊號，並且將經正規化之訊號 S_n 轉換成葡萄糖濃度(例如，根據感測器 100 之相應序列號)。

在可用於測定介質中之葡萄糖濃度的感測器的一個非限制性實施例中，使用併入 18 個感測器之一或多個本發明態樣來獲得實驗結果且植入 I 型糖尿病個體中。在 6 個臨床期期間收集數據以便活體內測定感測器效能及演算法準確性。在插入之後 28 天移除感測器。所有 18 個感測器自第 3 天數據收集至第 28 天之平均絕對相對差 (MARD) 為 13.7%。

排除第0天數據收集，因為在一些實施例中，感測器在癒合期期間不能完全對葡萄糖起反應。獲得總計3,466對數據點以評估感測器效能，且使用由YSI機器量測之血糖作為參考。圖7為顯示3,466對數據點之克拉克誤差柵格，其中3328個數據點(96.02%)在A範圍(亦即，在參考感測器之20%以內的值)或B範圍(亦即，在20%範圍以外但不會導致不當治療的值)內。圖8說明實施本發明態樣之感測器在6個讀取期期間的實驗結果。圖8展示植入感測器之一在6個讀數期期間的效能且展示感測器良好追蹤血糖。此感測器之MARD為13%。可使用感測器之其他實施例來產生不同的結果。

上文已參考圖式充分描述本發明之實施例。儘管已基於此等較佳實施例描述本發明，但對於熟習此項技術者顯而易見：在本發明之精神及範疇內可對所述實施例進行一些修改、變化及替代建構。舉例而言，可在硬體、軟體或硬件與軟件之組合中實現感測器100之電路。軟體可實現為當由處理器執行時使處理器執行一或多種功能的電腦可執行指令。

【符號說明】

100	感測器
101	外部感測器讀數器
102	感測器外殼
103	讀數器
104	指示劑分子
106	接枝體/凝膠
108	光源
112	光學帶通濾光片
114	感應元件
116	基板/半導體基板

118	外部電容器
220	線圈/外部線圈
224	第一光偵測器/訊號光偵測器/訊號光電二極體
226	第二光偵測器/參考光偵測器/參考光電二極體
329	激發光
331	發射光/螢光
333	反射光
335	反射光分量
337	溢流光分量
428a	線圈觸點
428b	線圈觸點
428h	觸點
428i	觸點
532	量測控制器
534	類比界面
536	I/O前端區塊
538	I/O控制器
640	整流器
642	數據抽取器
644	時鐘抽取器
646	箝位/調變器
648	分頻器
650	解碼器/串行器
652	命令解碼器/數據編碼器
654	數據及控制匯流排
656	數據串行器

658	編碼器
660	不變性儲存媒體
662	光源驅動器
664	類比-數位轉換器
666	訊號多工器/MUX
668	比較器
670	溫度感測器/溫度傳感器
671	時鐘產生器

申請專利範圍

1. 一種使用光學感測器來測定活動物之介質中之葡萄糖濃度的方法，該方法包含：

使用該光學感測器之光源向該光學感測器之指示劑分子發射激發光，該等指示劑分子具有對葡萄糖濃度起反應之光學特徵；

使用該光學感測器之光偵測器產生指示該光偵測器所接收之光之量的原始訊號，其中該光偵測器所接收之該光包括由該等指示劑分子發射之經葡萄糖調節之光，以及由該光源發射之激發光及由該等指示劑分子發射之未經葡萄糖調節之光中之至少一者；

追蹤該光源發射該激發光之累積發射時間以獲得一所追蹤之累積發射時間；

追蹤自該光學感測器植入該活動物中以來已經過之植入時間以獲得一所追蹤之植入時間；

基於該所追蹤之累積發射時間及該所追蹤之植入時間來調節該原始訊號以補償偏移及失真及以獲得一經調節之原始訊號；
及

將該經調節之原始訊號轉換成該活動物之該介質中之葡萄糖濃度的量測值。

2. 如請求項1之方法，其進一步包含：

使用該光學感測器之溫度感測器來量測該光學感測器之溫度以獲得一所量測之溫度；

基於該所量測之溫度對該原始訊號進行校正以補償該光源之溫度敏感性。

3. 如請求項1之方法，其中由該等指示劑分子發射之該未經葡萄糖

調節之光包含由產生失真之指示劑分子亞種發射之光。

4. 如請求項3之方法，其中該等產生失真之指示劑分子亞種包括經氧化之物質，且調節該原始訊號包含：

基於該所追蹤之累積發射時間及該所追蹤之植入時間來計算由該經氧化之物質發射之光；及

自該原始訊號中減去該所計算之由該經氧化之物質發射之光。

5. 如請求項4之方法，其中該等產生失真之指示劑分子亞種包括經光活化之經氧化物質，且調節該原始訊號包含：

基於該所追蹤之累積發射時間及該所追蹤之植入時間來計算由該經光活化之經氧化物質發射之光；及

自該原始訊號中減去該所計算之由該經光活化之經氧化物質發射之光。

6. 如請求項3之方法，其中該等產生失真之指示劑分子亞種包括熱降解產物物質，且調節該原始訊號包含：

基於該所追蹤之累積發射時間及該所追蹤之植入時間來計算由該熱降解產物物質發射之光；及

自該原始訊號中減去該所計算之由該熱降解產物物質發射之光。

7. 如請求項1之方法，其中調節該原始訊號包含：

基於該所追蹤之累積發射時間計算該偏移；及

自該原始訊號中減去該所計算之偏移。

8. 如請求項1之方法，其中該經調節之原始訊號與該介質中之葡萄糖濃度成正比。

9. 如請求項1之方法，其中該經葡萄糖調節之光係由該等指示劑分子之活性指示劑物質發射。

10. 如請求項9之方法，其中調節該原始訊號包含將該原始訊號正規化以獲得一經正規化之原始訊號。
11. 如請求項10之方法，其中正規化包含：
 - 基於該所追蹤之累積發射時間及該所追蹤之植入時間來計算由該活性指示劑物質在零葡萄糖濃度下發射之光的量；及
 - 將該原始訊號除以該所計算之由該活性指示劑物質在零葡萄糖濃度下發射之光的量。
12. 如請求項10之方法，其進一步包含使用該光學感測器之溫度感測器來量測該光學感測器之溫度以獲得一量測之溫度；
 - 其中計算該由該活性指示劑物質在零葡萄糖濃度下發射之光的量係基於該所量測之溫度、該所追蹤之累積發射時間及該所追蹤之植入時間。
13. 如請求項1之方法，其中該未經葡萄糖調節之光係由該等指示劑分子之經氧化之物質、經光活化之經氧化物及熱降解產物物質之一或多者發射。
14. 一種使用植入之光學感測器來測定活動物之介質中之葡萄糖濃度的方法，該方法包含：
 - 使用該光學感測器之光源向該光學感測器之指示劑分子發射激發光，該等指示劑分子具有對葡萄糖濃度起反應之光學特徵；
 - 使用該光學感測器之光偵測器產生指示該光偵測器所接收之光之量的原始訊號，其中該光偵測器所接收之該光包括由該等指示劑分子發射之經葡萄糖調節之光，以及由該光源發射之激發光及由該等指示劑分子發射之未經葡萄糖調節之光中之至少一者；
 - 使用該光學感測器之溫度感測器來量測該光學感測器之溫度

以獲得一所量測之溫度；

追蹤該光源發射該激發光之累積發射時間以獲得一所追蹤之累積發射時間；

追蹤自該光學感測器植入該活動物中以來已經過之植入時間以獲得一所追蹤之植入時間；

基於該所量測之溫度對該原始訊號進行溫度校正以補償該光源之溫度敏感性以獲得一經溫度校正之原始訊號；

基於該所追蹤之累積發射時間對該經溫度校正之原始訊號進行偏移調節以補償偏移以獲得一經偏移調節之原始訊號；

基於該所追蹤之累積發射時間及該所追蹤之植入時間對該經偏移調節之原始訊號進行失真調節以補償失真以獲得一經失真調節之原始訊號；

基於該所量測之溫度、該所追蹤之累積發射時間及該所追蹤之植入時間，將該經失真調節之原始訊號正規化以獲得一經正規化之原始訊號；及

將該經正規化之原始訊號轉換成該活動物之該介質中之葡萄糖濃度的量測值。