



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202222255 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：110122782

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl.：

*A61B5/1486 (2006.01)**A61B5/145 (2006.01)**G01N27/30 (2006.01)**C12Q1/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/06/23

歐洲專利局

20181542.0

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：赫屈莫斯 葛諾特 HOCHMUTH, GERNOT (DE)；史笛克 亞歷山大 STECK, ALEXANDER (DE)；斯洛斯伯格 吉瑞爾 SLIOZBERG, KIRILL (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：3 共 42 頁

(54)名稱

分析物感測器及生產分析物感測器的方法

(57)摘要

本發明揭露一種測定體液 (132) 中分析物濃度的分析物感測器 (130) 以及一種生產該分析物感測器 (130) 的方法。該分析物感測器 (130) 包含：

基板 (134)，其具有第一表面 (136)，該第一表面 (136) 經組態以面向包含該分析物的該體液 (132)；工作電極 (140)；

干擾物電極 (142)；以及

至少一個額外電極 (144)，其選自由相對電極 (146)、參考電極及相對/參考電極所組成之群組；

其中該工作電極 (140) 及該干擾物電極 (142) 中之各者包含導電材料 (212) 的層 (210)，其中該工作電極 (140) 進一步包含至少一種酶，而該干擾物電極 (142) 缺少酶，且其中該干擾物電極 (142) 及該工作電極 (140) 為相鄰地位於該基板 (134) 的該第一表面 (136) 上的電分離層。

儘管該體液 (132) 可能包含干擾物，但該分析物感測器 (130) 仍容許精確測定該分析物濃度。

An analyte sensor (130) for determining an analyte concentration in a body fluid (132) and a method for producing the analyte sensor (130) are disclosed. The analyte sensor (130) comprises:

a substrate (134) having a first surface (136), the first surface (136) being configured to be faced towards the body fluid (132) comprising the analyte;

a working electrode (140);

an interferent electrode (142); and

at least one further electrode (144) selected from the group consisting of a counter electrode (146), a reference electrode and a counter/ reference electrode;

wherein each of the working electrode (140) and the interferent electrode (142) comprises a layer (210) of a conductive material (212), wherein the working electrode (140) further comprises at least one enzyme, whereas the interferent electrode (142) is devoid of enzyme, and wherein the interferent electrode (142) and the working electrode (140) are electrically separated layers located adjacently on the first surface (136) of the substrate (134).

The analyte sensor (130) allows a precise determination of the analyte concentration although interferences may be comprised by the body fluid (132).

指定代表圖：

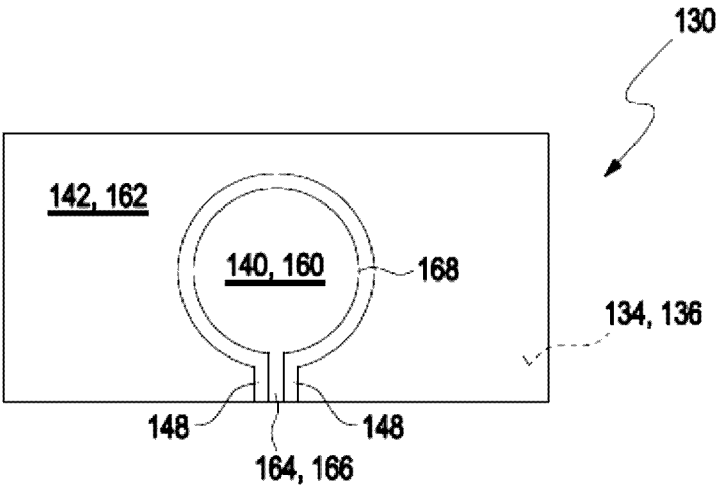


圖 2B

符號簡單說明：

- 130:分析物感測器
- 134:基板
- 136:第一表面
- 140:工作電極
- 142:干擾物電極
- 148:距離
- 160:第一部分
- 162:第二部分
- 164:提供電連接的區域
- 166:電連接
- 168:邊界

【發明摘要】

【中文發明名稱】 分析物感測器及生產分析物感測器的方法

【英文發明名稱】 Analyte sensor and a method for producing an analyte

sensor

【中文】 本發明揭露一種測定體液 (132) 中分析物濃度的分析物感測器 (130) 以及一種生產該分析物感測器 (130) 的方法。該分析物感測器 (130) 包含：

基板 (134)，其具有第一表面 (136)，該第一表面 (136) 經組態以面向包含該分析物的該體液 (132)；

工作電極 (140)；

干擾物電極 (142)；以及

至少一個額外電極 (144)，其選自由相對電極 (146)、參考電極及相對/參考電極所組成之群組；

其中該工作電極 (140) 及該干擾物電極 (142) 中之各者包含導電材料 (212) 的層 (210)，其中該工作電極 (140) 進一步包含至少一種酶，而該干擾物電極 (142) 缺少酶，且其中該干擾物電極 (142) 及該工作電極 (140) 為相鄰地位於該基板 (134) 的該第一表面 (136) 上的電分離層。

儘管該體液 (132) 可能包含干擾物，但該分析物感測器 (130) 仍容許精確測定該分析物濃度。

【英文】 An analyte sensor (130) for determining an analyte concentration in a body fluid (132) and a method for producing the analyte sensor (130) are disclosed. The analyte sensor (130) comprises:

a substrate (134) having a first surface (136), the first surface (136) being configured to be faced towards the body fluid (132) comprising the analyte;

a working electrode (140);

an interferent electrode (142); and

at least one further electrode (144) selected from the group consisting of a counter electrode (146), a reference electrode and a counter/ reference electrode;

wherein each of the working electrode (140) and the interferent electrode (142) comprises a layer (210) of a conductive material (212), wherein the working electrode (140) further comprises at least one enzyme, whereas the interferent electrode (142) is devoid of enzyme, and wherein the interferent electrode (142) and the working electrode (140) are electrically separated layers located adjacently on the first surface (136) of the substrate (134).

The analyte sensor (130) allows a precise determination of the analyte concentration although interferences may be comprised by the body fluid (132).

【指定代表圖】

圖 2B

【代表圖之符號簡單說明】

130 分析物感測器

134 基板

136	第一表面
140	工作電極
142	干擾物電極
148	距離
160	第一部分
162	第二部分
164	提供電連接的區域
166	電連接
168	邊界

【發明說明書】

【中文發明名稱】 分析物感測器及生產分析物感測器的方法

【英文發明名稱】 Analyte sensor and a method for producing an analyte

sensor

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種測定體液中分析物濃度的分析物感測器及一種生產分析物感測器的方法。分析物感測器可主要用於長期監測體液中分析物濃度，特定而言為葡萄糖水平或體液中一種或多種其他分析物的濃度。本發明可應用於家庭護理及專業護理領域，例如在醫院中等。然而，其他應用也是可行的。

【先前技術】

【0002】 監測某些身體功能，特定而言是監測某些分析物的一種或多種濃度，在各種疾病的預防和治療中起著重要作用。在不限進進一步可能的應用的情況下，以下參照組織間隙液中的葡萄糖監測來描述本發明。然而，本發明也可應用於其他類型的分析物。具體地，除了光學測量之外，還可透過使用電化學分析物感測器進行葡萄糖監測。從 US 5,413,690 A、US 5,762,770 A、US 5,798,031 A、US 6,129,823 A 或 US 2005/0013731 A1 已知用於測量體液中葡萄糖的電化學分析物感測器的實例。

【0003】 除了以目標方式從使用者，亦即人或動物，採集體液樣品並檢查分析物濃度的「點測量」外，已經越來越多地建立起連續性測量。因此，最

近間質組織中葡萄糖的連續測量，亦稱為「連續性葡萄糖監測」或縮寫「CGM」，已被建立為管理、監測及控制糖尿病狀態的另一種重要方法。在此，直接地將作用的感測器區域應用到測量部位，該測量部位通常佈置在間質組織中，且可例如通過使用酶，特定而言為葡萄糖氧化酶 (GOD) 及/或葡萄糖去氫酶 (GDH) 將葡萄糖轉化為帶電實體。結果上，可檢測之電荷可相關於葡萄糖濃度，且因此可以用作測量變量。US 6,360,888 B1 或 US 2008/0242962 A1 中描述了實例。

【0004】通常，現有的連續性監測系統是經皮系統或皮下系統。據此，分析物感測器或至少分析物感測器的測量部分可配置在使用者的皮膚下。然而，系統的評估及控制部分，也可以稱為「貼片 (patch)」，通常可位於使用者體外。在此，分析物感測器通常藉由使用插入性儀器來施加，其以示例性方式描述於 US 6,360,888 B1 中。然而，亦有其他類型的已知插入性儀器。此外，通常可能需要控制部件，控制部件可位於身體組織外部，且必須與分析物感測器通訊。通常，藉由在分析物感測器與控制部件之間提供至少一個電觸點以建立通訊，其中該觸點可為永久電觸點或可釋放電觸點。用於提供電觸點的其他技術，例如藉由合適的彈簧觸點，為習知的且也可應用。

【0005】在連續性葡萄糖測量系統中，可藉由使用分析物感測器測定分析物葡萄糖的濃度，該分析物感測器包含具有至少一個工作電極及一個相對電極的電化學電池。至少一個額外電極，特定而言為至少一個參考電極，亦為可行的。如果分析物感測器只有兩個電極，其通常包括至少一個工作電極及一個組合的相對/參考電極。工作電極可具有包含生物識別成份的試劑層，具體而言是具有氧化還原活性酶輔助因子的酶，該輔助因子適於輔助氧化體液中的分析

物。在催化葡萄糖氧化過程中，發生酶的電化學還原。在一些分析物感測器中，氧作為電子受體被酶以化學計量還原成過氧化氫，過氧化氫從酶的活性中心擴散開，在工作電極的表面被氧化，工作電極在足夠的電位極化以氧化過氧化氫。在僅以葡萄糖濃度限制電流的分析物感測器中，流動的陽極電流對應於過氧化氫的量，而過氧化氫的量又與氧化葡萄糖的量成正比。通常選擇施加到工作電極的工作電位的方式是使分析物感測器可在取決於電極材料的相當寬的範圍內變化。例如，在工作電極表面使用鉑大約需要 600 mV vs. Ag/AgCl 100 mM Cl⁻ 參考電極。使用 MnO₂ 可將工作電位降低至 350 mV vs. 相同類型的參考電極。

【0006】 然而，體液還可包含額外的氧化還原活性物質，這些物質可以類似的方式氧化，特定而言為藉由這種高工作電位氧化，且因此可產生額外的電子，這些電子可作為額外的電流而被檢測到，也可由術語「背景電流」或「零電流」表示。通常，可能存在於體液中並因此能夠影響這種測量的額外氧化還原活性物質被稱為「干擾物」。在第一方面，第一種干擾物可以與氧化還原介質相同的方式作用，因此可直接地在工作電極被氧化，從而提供額外的電流，導致高估分析物濃度。在第二方面，第一種干擾物或第二種干擾物可與中間產物反應，例如在葡萄糖反應的情況下存在的過氧化氫 (H₂O₂)，由此在體液中的中間產物濃度可能減少，其可能導致分析物感測器的靈敏度降低，從而導致低估分析物濃度。

【0007】 由於體液中存在一種或多種干擾物，葡萄糖感測器中的額外電流可能導致未知程度的測量誤差。舉例來說，在某些類型的分析物感測器中，特定而言在測量序列的開頭可能出現較大的測量誤差。在工廠校準的分析物感

測器的整個操作期間可能發生類似的結果，其中固定值通常為背景電流所提供。因此，背景電流的改變很容易導致測量誤差。

【0008】 迄今為止已經提供了多種技術解決方案，其或許可減少體液中包含的干擾物對分析物感測器的影響。

【0009】 首先，已提出使用擴散限制膜，亦即，對分析物具有選擇性並同時對干擾物提供屏障作用的膜。因此，干擾物膜能夠以僅使分析物可到達分析物感測器的方式或至少到達其分析物測量單元的方式區別分析物與干擾物。由於大多數已知的干擾物膜包含旨在實現陰離子干擾物的靜電排斥的陰離子基團，因此通常不可能完全抑制所有干擾物的作用。

【0010】 特定而言，已提出在電極表面上施加半透層，該半透層可滲透小分子（例如過氧化氫），但不能滲透大分子（包括大多數干擾物質但也包括葡萄糖）。在該層的頂部，設置了通常的酶層及葡萄糖擴散限制膜。其導致干擾物可到達酶層但不能穿透半透層，因此不能到達電極表面。作為結果，無法直接在電極表面氧化干擾物，然而仍可能發生干擾物與中間產物的反應。

【0011】 類似地，已提出在分析物感測器的頂部施加干擾物清除層以移除干擾物，特定而言為用於可能受溶解氧干擾的分析物感測器。據此，將葡萄糖氧化酶層或吡喃糖氧化酶層固定在分析物層的頂部。在檢測非葡萄糖或非吡喃糖的分析物期間，加入部分葡萄糖及/或吡喃糖以引起葡萄糖氧化酶及/或吡喃糖氧化酶消耗氧。

【0012】 此外，已提出提供包含低工作電位的氧化還原介質。據此，可氧化氧化還原介質的電位值低於體液中已知干擾物發生氧化過程時的電位值。然而，這種修改通常需要調整對分析物感測器的操作的概念，因此通常不適用

於現有的分析物感測器。此外，只有少量的氧化還原介質是可用的，可用的氧化還原物質一方面包含長期穩定、無毒及不溶的特性，且另一方面表現出所需的低工作電位。

【0013】此外，已提出測定體液中包含的干擾物對分析物感測器的影響。在這方面，已提出了與涉及觀察分析物感測器中的電流對施加的電位的依附性以推斷干擾物的存在及/或量的方法相關的想法。然而，已知的方法多為提供模稜兩可的結果，且通常不適用於可能存在不止一種干擾物的情況。

【0014】特定而言，可通過在分析物電極及相對/輔助電極之間施加反極性電壓以產生用於校正的電流訊號來消除干擾物訊號。特別地，WO 2017/157894 A1 揭露了一種檢測生物感測器中干擾物貢獻的方法，其中生物感測器具有第一電極、第二電極及第三電極，其中第一電極及第二電極被膜覆蓋，其中第一電極還包括酶或其中第一電極被酶層覆蓋，其中第一電極、第二電極及第三電極藉由恆電位儀連接，其中在正常操作模式下，藉由恆電位儀以使第一電極允許氧化過程而第三電極允許還原過程的方式在第一電極與第二電極之間施加電位差，其中方法包括以下步驟：

從正常操作模式切換到干擾物檢測模式，其中在干擾物檢測模式下，以使第三電極允許氧化的方式在限定的期間內調整第一電極與第二電極之間的電位差；

測量第三電極的電流-電壓特性；以及

藉由評估第三電極的電流-電壓特性以測定生物感測器中的干擾物貢獻。

【0015】然而，這種類型的補償不適用於當中的工作電極會被反向電壓可逆地或不可逆地損壞的分析物感測器。例如，可用作過氧化氫氧化催化劑的 MnO_2 陽極可在反向極化時還原為另一種錳物質。如果生成的錳物質是可溶的，則工作電極會降解。如果還原的錳物質留在工作電極中並在將極性切換回正常操作模式時重新氧化，則新的氧化錳可能與先前不同，因此具有不同的電催化性能，此可能導致分析物感測器的感測器功能失常。最後，這類分析物感測器可能需很長時間才能再次達到穩定狀態以傳遞正確的訊號。此外，工作電極上的擴散限制膜可能會妨礙該方法的應用性。

【0016】提供干擾物電極，特定而言為不含酶的額外工作電極有望作為進一步的替代。如結果所示，只有干擾物（即體液中的其他氧化還原活性物質）可能因此能夠與額外工作電極反應。為此，額外工作電極可與第一工作電極包括相同的設置且可在與第一工作電極相同的工作電位操作。具有相同幾何形狀的工作電極及干擾物電極允許簡單地減去由干擾物電極提供的訊號，由此可以獲得僅對應於分析物的校正訊號。因此，使用干擾物電極允許測定干擾物在工作電極上的影響，但是無法以這種方式測定干擾物與中間產物的反應。

【0017】WO 2000/078992 A2 揭露了一種活體內電化學感測器，其包括用於消除干擾物的干擾物電極以及用於測量分析物濃度的工作電極。兩個電極以干擾物電極位於體液到工作電極的擴散路徑中的方式佈置於彼此後面。因此，體液首先接觸干擾物電極以消除干擾物。此後，體液在基本上沒有干擾物的情況下接觸第二電極以測量分析物濃度。然而，因為需要精確設計擴散路徑，這類分析物感測器的構造成本較高。

【0018】所欲解決之問題

【0019】 因此，本發明的目的為提供一種測定體液中分析物濃度的分析物感測器及一種生產分析物感測器的方法，其至少部分地避免了已知分析物感測器及相關方法的缺點，並至少部分地解決了上述挑戰。

【0020】 儘管體液可能包含干擾物，但期望分析物感測器可允許精確測定葡萄糖濃度，其中獲得精確的葡萄糖濃度可不需額外的計算步驟。此外，可期望本發明的分析物感測器可包括簡單的設置，因此更具成本效益。

【0021】 期望分析物感測器能夠達成以下兩者，首先，降低如下之干擾物的濃度：與氧化還原介質以相同的方式表現，且因此可在工作電極直接被氧化，從而提供額外電流，以導致高估分析物濃度的干擾物；其次，降低如下之干擾物的濃度：可能與中間產物反應從而降低中間產物的濃度，並因此降低分析物感測器的靈敏度導致低估分析物濃度的干擾物。

【發明內容】

【0022】 此問題藉由具獨立項特徵之測定體液中分析物濃度的分析物感測器及生產該分析物感測器的方法來解決。在附屬項及說明書全文中揭露了可以單獨方式或以任意組合實施的本發明的實施例。

【0023】 在本發明的第一方面，揭露了一種測定體液中分析物濃度的分析物感測器，其中該分析物感測器包含：

基板，其具有第一表面，該第一表面之組態可以面向包含該分析物的該體液；

工作電極；

干擾物電極；以及

至少一個額外電極，其選自由相對電極、參考電極及相對/參考電極所組成之群組；

其中工作電極及干擾物電極中之各者包含導電材料的層，其中工作電極還包含至少一種酶，而干擾物電極缺少酶，且其中干擾物電極及工作電極為相鄰地位於基板的第一表面上的電分離層。

【0024】因此，本文所用的分析物感測器允許利用干擾物電極不傳遞或不僅傳遞干擾物訊號以將其從工作電極提供的訊號中減去，進而獲得在很大基本不受干擾物存在干擾的分析物訊號，但顯著地降低或主動消除工作電極上的干擾物濃度。如下文更詳細地描述，分析物感測器藉此能夠達成以下兩者，首先，降低或消除可能在工作電極直接被氧化之干擾物的濃度，以及其次，降低或消除可能與中間產物反應的干擾物的濃度。藉由應用如本文所使用的分析物感測器，可以精確的方式測定分析物濃度。

【0025】如本文所使用，術語「分析物感測器」是指組態可用於進行至少一種醫學分析的任意裝置。為此目的，分析物感測器可為組態可用於執行至少一種診斷目的的任意裝置，且具體而言為包含用於執行至少一種醫學分析的至少一個分析物感測器的任意裝置。具體而言，分析物感測器可包含能夠相互作用的兩個或更多個部件的組件，例如為執行一個或多個診斷目的，例如執行醫學分析。具體而言，所述兩種或更多種部件能夠對體液中的至少一種分析物進行至少一種檢測及/或為了有助於對體液中的至少一種分析物進行至少一種檢測。通常，分析物感測器也可以是感測器組件、感測器系統、感測器套件或感測器裝置中的至少一個的一部分。此外，分析物感測器可連接到評估裝置，例如連接到電子單元。

【0026】分析物感測器可為完全植入或可部分植入的分析物感測器，其可適於進行對皮下組織中體液的檢測，特定而言為對組織間隙液中的分析物的檢測。如本文所使用，術語「可植入分析物感測器」或「經皮分析物感測器」是指適於完全地或至少部分地佈置在患者或使用者的身體組織內的任意分析物感測器。為此目的，分析物感測器可包含可插入部分。在本文中，術語「可插入部分」通常是指組態可以為可插入任意身體組織中的元件的一部分或部件。在本文中，分析物感測器可完全地或部分地包含生物相容性表面，亦即，至少在典型的使用期間內可對使用者、患者或身體組織造成盡可能少的有害影響的表面。為此目的，分析物感測器的可插入部分可具有生物相容性表面。例如，分析物感測器，具體為其可插入部分，可完全地或部分地由至少一層生物相容性膜覆蓋，例如至少一層聚合物膜，該聚合物膜一方面可滲透體液或至少可滲透包含在其中的分析物，且另一方面，該聚合物膜在感測器內保留感測物質，例如一種或多種測試化學品，從而防止該測試化學品遷移到身體組織中。分析物感測器的其他部分或部件可保留在身體組織之外。

【0027】如本文所使用，術語「患者」及「使用者」是指人或動物，與該人或動物分別可能處於健康狀況或可能患有一種或多種疾病的事實無關。例如，該患者或使用者可為患有糖尿病的人或動物。然而，附加地或替代地，本發明可應用於其他類型的使用者或患者或疾病。

【0028】如本文進一步使用，術語「體液」通常是指流體，特定而言指液體，其通常存在於使用者或患者的身體或身體組織中及/或可由使用者或患者的身體產生。在本文中，特定而言，體液可為組織間隙液。然而，附加地或替代地，可使用一種或多種其他類型的體液，例如血液、唾液、淚液、尿液或其

他體液。在檢測至少一種分析物期間，體液可存在於身體或身體組織內。因此，具體而言，分析物感測器之組態可以用於檢測身體組織內的至少一種分析物。

【0029】 如本文進一步使用，術語「分析物」是指存在於體液中的任意元素、成份或化合物，其中使用者、患者或醫務人員（例如醫生）可對分析物的存在及/或濃度有興趣。特別地，分析物可為或可包含至少一種可參與使用者或患者的代謝的任意化學物質或化合物，例如至少一種代謝物。例如，該至少一種分析物可選自由葡萄糖、膽固醇、三酸甘油酯及乳酸鹽組成之群組。然而，可附加地或替代地使用其他類型的分析物及/或可測定分析物的任何組合。特定而言，至少一種分析物的特異性檢測可為分析物特異性檢測。在不限制進一步可能的應用的情況下，本發明在下文中特定而言為參照組織間隙液中葡萄糖的監測進行描述。

【0030】 除了分析物之外，體液可包含可能存在於體液中且因此而能夠影響體液中分析物的檢測的附加物質。這種體液中的附加物質通常稱為「干擾物質」或「干擾物」。在這方面，可區分為「內源性干擾物」及「外源性干擾物」。內源性干擾物是指通常被認為是在體內自然產生的額外物質，而外源性干擾物是指通常從身體外部供應到體液後才存在於體內的額外物質。具體而言，內源性干擾物可特定地包括尿酸或半胱胺酸，而外源性干擾物可特定地包括藥物及藥品，例如抗壞血酸、乙醯水楊酸或乙醯胺酚。此外，根據情況而言，以下一種或多種物質可被視為干擾物之一，例如具有電活性酸性的化合物、胺或巰基、尿素、過氧化物、胺基酸、胺基酸前驅物或斷裂物、一氧化氮(NO)、NO 供體、NO 前驅物、膽紅素、肌酐、多巴胺、麻黃素、伊布洛芬、

左旋多巴、甲基多巴、水楊酸鹽、四環素、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、細胞代謝及/或傷口癒合時產生的電活性物質以及在身體 pH 值變化時可能出現的電活性物質。然而，此處未提到的其他物質也可能作為干擾物之一。

【0031】 本文使用的分析物感測器為電化學感測器。如本文所用，術語「電化學感測器」是指適用於該物質之電化學可檢測特性的感測器，例如電化學檢測反應等。例如，可藉由施加並比較一個或多個電極電位以檢測電化學檢測反應。具體而言，電化學感測器可適於產生至少一種電感測器訊號，該訊號可直接地或間接地指示電化學檢測反應的存在及/或程度，例如至少一種電流訊號及/或至少一種電壓訊號。測量可為定性及/或定量測量。其他實施例亦為可行的。

【0032】 為此目的，本文使用的電化學感測器以電化學電池的形式佈置，因此使用至少一對電極。如本文所用，術語「電極」是指適於直接或透過至少一個半透膜或半透層與體液接觸的測試元件的實體。每個電極可透過在電極的至少一個表面發生電化學反應的方式來體現。特定而言，電極可透過如下方式體現：使氧化過程及/或還原過程可在電極的選定表面發生。通常而言，術語「氧化過程」是指第一化學反應或第一生化反應，在該反應期間電子從第一物質如原子、離子或分子釋放，從而被氧化。可藉由接受釋放之電子的其他物質產生的進一步化學反應或生化反應通常由稱為術語「還原過程」。第一反應及進一步反應亦可共同稱為「氧化還原反應」。作為結果，由此可產生與移動電荷有關的電流。在此，氧化還原反應的詳細過程可能受施加電位影響。

【0033】 此外，電極包含導電材料。如本文所用，術語「導電材料」是指被指定用於傳導電流通過該物質的物質。為此目的，可使用具有低電阻的高

導電材料，特定而言是為了避免物質內的電流攜帶的電能耗散。在本文中，導電材料可選自貴金屬，尤其是金或鉑，或者碳材料，然而其他種類的導電材料亦為可行的。

【0034】 如本文進一步使用，術語「測定」涉及產生至少一個代表性結果的過程，例如多個代表性結果，該結果特定而言可藉由評估至少一個測量訊號來獲得，其中術語「評估」可指用於顯示至少一個測量訊號並從中導出至少一個代表性結果的方法的應用。在本文中，術語「測量訊號」是指表徵測量結果的至少一種訊號，其中該至少一種訊號具體而言可為或可包含至少一種電訊號，例如至少一種電壓訊號及/或至少一種電流訊號。該至少一種訊號可為或可包含至少一種類比訊號及/或可為或可包括至少一種數位訊號。特別是在電子系統中，可能需將預先指定的訊號應用於特定設備，以便能夠記錄所需的測量訊號。例如，測量電流訊號可能需向設備施加電壓訊號，或反之亦然。

【0035】 如本文進一步使用，術語「監測」是指在無使用者互動的情況下連續獲取資料並從中導出所需資訊的過程。為此，產生並評估多個測量訊號，由此測定所期望的資訊。在此，可在固定或可變的時間間隔內、或者替代地或額外地在至少一個預定事件發生時記錄多個測量訊號。如本文所使用的分析物感測器之組態尤其地為可用於連續監測一種或多種分析物，特定而言為葡萄糖，例如用於管理、監測及控制糖尿病狀態。

【0036】 因此，關於電極，本文使用的分析物感測器包含：

工作電極，其包含導電材料的層及酶；

干擾物電極，其亦包含導電材料的層但缺少酶；以及

至少一個額外電極，其亦可包含導電材料的層，但亦缺少酶。

【0037】因此，工作電極包括生物識別成份，具體而言為酶，或者工作電極可選地為被生物識別成份的層所覆蓋或塗覆，特定而言為酶層；其中生物識別成份，特定而言為酶，在此用作測試化學物質，而干擾物電極與至少一個額外電極保持不受測試化學物的影響。通常，術語「測試化學物」是指適於在至少一種分析物存在下改變至少一種可檢測特性的任意材料或材料組成物，其中可檢測特性在此選自電化學可檢測特性。具體地，至少一種測試化學物可為高度選擇性的測試化學物，其僅在若分析物存在於施加到測試元件的體液樣品中的情況下改變特性，而若分析物可能不存在，則不發生改變。在本文中，至少一種特性的程度或變化可取決於體液中分析物的濃度，以允許對分析物進行定量檢測。

【0038】如本文所使用，測試化學物可包含生物識別成份，特定而言為一種或多種酶，特定而言為葡萄糖氧化酶 (GOD) 及/或葡萄糖去氫酶 (GDH)，特定而言為其本身及/或與感測器物質的其他成份組合以適於對至少一種待檢測分析物進行氧化過程或還原過程的一種酶，該待檢測分析物特定而言為葡萄糖。額外地或可選地，測試化學物可包含一種或多種輔助成份，例如一種或多種輔酶及/或可包含一種或多種如上所述的氧化還原介質。此外，測試化學物可包含一種或多種染料，特定而言該染料在與一種或多種酶相互作用時，可在欲檢測的至少一種分析物存在時改變其顏色。在本文中，工作電極可適於進行氧化過程。類似地，該額外電極，特定而言為相對電極或參考/相對電極，可適於執行還原過程。作為結果，分析物水平，特定而言為葡萄糖水平，例如體液中葡萄糖的濃度可因此由在工作電極的氧化過程測定。

【0039】如本文所用的分析物感測器進一步包含基板。如本文進一步使用，術語「基板」通常是指設計以承載設置在其上或其中的一個或多個其他元件的任意元件。特定而言，基板在本文中用於以本文別處描述的方式承載分析物感測器的電極。舉例而言，基板可為平坦基板，例如橫向延伸超過其厚度至少 2 倍、至少 5 倍、至少 10 倍或甚至至少 20 倍或更多倍。具體而言，基板可具有細長形狀，例如條狀及/或棒狀，然而其他種類的形狀也是可行的。基板可至少部分地，特定而言為完全地包含電絕緣材料，尤其是為了避免非期望的電流。

【0040】如本文所用的分析物感測器所包含的基板具有第一表面，該第一表面之組態可以面向包含分析物的體液。作為結果，第一表面能夠與體液所包含的分析物直接接觸。因此，第一表面被指定用於承載工作電極及干擾物電極兩者，該兩者之組態可以測定關於體液中分析物濃度的所需資訊。此外，基板還可包含背對基板第一表面的第二表面。特定而言，第二表面可與第一表面相對。在本文中，第二表面可被指定為背對包含分析物的體液，然而，根據分析物感測器在體內的實際位置，第二表面可被指定為面向包含分析物的體液的另一部分。在本文中，該至少一個額外電極可位於基板的第二表面上。

【0041】在本文中中，干擾物電極與工作電極為相鄰地位於基板第一表面的電分離層。如本文所使用，表達方式「相鄰地位於」是指兩個單獨元件以其相對互相緊密地放置的方式的佈置，然而互相不必接觸。在本文中，干擾物電極與工作電極雖然在基板的第一表面上相對靠近，但並不相互接觸而為電分離，其中表達方式「電分離」是指相鄰地設置的元件間的距離足夠長以阻止電流在該等相鄰地設置的元件之間流動。換言之，干擾物電極及工作電極以某種

方式佈置在基板的第一側上，該第一側被指定用於與體液中的分析物進行直接接觸，即干擾物電極及工作電極之各者構成導電材料的電分離層，其中干擾物電極所包含的導電層相對於工作電極所包含的導電層是以相鄰的方式設置。

【0042】當干擾物電極與工作電極以一距離彼此分離時，干擾物電極及工作電極兩者都以如下方式放置在基板的第一側上，該方式為：包含分析物的體液能夠同時地或連續地撞擊干擾物電極及工作電極兩者。除了干擾物電極及工作電極的邊緣外，體液中的分析物能夠以平面方式向干擾物電極及工作電極擴散。在本文中，術語「平面」描述與基板的第一表面之延伸垂直的方向。如本文所使用，術語「垂直」是指 90° 的值，但亦可包括與垂直佈置相差 $\pm 15^\circ$ 、 $\pm 5^\circ$ 、 $\pm 1^\circ$ 的偏差。此外，在可假定干擾物電極及工作電極的邊緣處的擴散為所謂的「圓形」形式，其中亦可發生朝向位於至少一個邊緣上的至少一個小點的所謂「半球形」擴散。

【0043】因此，如下所述，在工作電極表面的上方區域中可發生干擾物的減少或消除。如上所述，工作電極包含組態可用於分析物的特異性氧化的酶。因此，在工作電極表面可同時地或連續地發生特異性分析物氧化及非特異性干擾物氧化。與此相反，干擾物電極不包含用於特異性分析物氧化的酶。對於葡萄糖，在正常操作條件下，只有干擾物可在干擾物電極上被氧化而分析物不會。由於干擾物電極之組態可以有效地消耗干擾物，因此在干擾物電極的上方區域中干擾物的濃度降低。由於工作電極位於與干擾物電極相鄰的位置，工作電極的上方區域的干擾物被耗盡。作為結果，在工作電極不會產生可能由干擾物引起的額外電流。因此，分析物感測器能夠降低若非如此而可能在工作電極被氧化之干擾物的濃度。此外，在工作電極的上方區域中可存在至少一種中

間產物，該中間產物可由工作電極表面上的分析物特異性氧化產生。然而，由於工作電極的上方區域的干擾物被耗盡，因此不存在或幾乎不存在能夠與工作電極的上方區域中的至少一種中間產物反應的干擾物。作為結果，幾乎所有或特定而言為所有的中間產物均可有助於在工作電極產生測量訊號。因此，藉由使用如本文所使用的分析物感測器，儘管體液中包含干擾物，仍可將在工作電極之更準確的測量訊號用於精確地測定分析物濃度。

【0044】此外，工作電極可佔據第一表面的第一部分，而干擾物電極可佔據第一表面的第二部分。如本文使用，術語「第一」及「第二」視為不指定順序且不排除可能存在該種類的其他元件之可能性的描述。如本文進一步使用，術語「部分」是指第一表面的一部分，可放置對應電極於該部分上。在本文中，包含干擾物電極的第二部分可至少部分地、特定而言為完全地環繞包含工作電極的第一部分。如本文進一步使用，術語「環繞」及其語法變體是指兩個元件的一種排列，在該種排列中，具有第一邊界的第一元件以第一邊界主要地、特定而言為完全地被第二元件包圍的方式位於基板上。如本文所使用，術語「主要的」是指超過所有其他部分的量的部分。例如，除了指定用於提供工作電極之電連接的區域外，包含干擾物電極的第二部分可完全環繞包含工作電極的第一部分。作為替代性實例，包含干擾物電極的第二部分可完全地環繞包含工作電極的第一部分，在這種情況下，可透過基板提供工作電極之電連接。此類佈置尤其可使干擾物電極的所在位置能夠相對於工作電極的邊界的主要部分，特定而言為整個邊界的主要部分為相鄰的，藉此提高了降低干擾物濃度或從工作電極消除干擾物的效果。換言之，與僅鄰接工作電極邊界的非主要部分

的干擾物電極相比，所在位置為環繞工作電極的干擾物電極在減少或消除干擾物方面更為有效。

【0045】此外，在本文使用的分析物感測器還可包含至少覆蓋工作電極的擴散限制膜。如本文所使用，術語「擴散限制膜」是指限制分析物向至少一個工作電極的擴散速度的薄層。此外，擴散限制膜能夠減少可能到達分析物感測器的干擾物的量。為此目的，擴散限制膜可覆蓋工作電極，或覆蓋工作電極與干擾物電極兩者。在本文中，擴散限制膜的厚度可超過工作電極的直徑。特定而言，擴散限制膜的厚度可為 20 μm 到 50 μm 、25 μm 到 40 μm ，特定而言為 30 μm 左右。

【0046】在本文中，工作電極及干擾物電極的電分離層可以擴散限制膜厚度的 0.5 至 2.0 倍、0.8 至 1.2 倍、特定而言為 1.0 倍左右的距離相互分離。此類佈置尤其可有助於耗盡上述工作電極的上方區域中的干擾物，使得不存在或幾乎不存在可能能夠與至少一種中間產物反應的干擾物，從而使得幾乎所有或特定而言為全部的所有中間產物均有助於在工作電極產生測量訊號。

【0047】如上所述，在分析物感測器中可能發生的氧化還原反應的過程可能受到施加電位的影響。因此，可藉由比較一個或多個電極電位檢測氧化還原反應的詳細過程，一方面特定而言為為工作電極或干擾物電極與額外電極的電位差，另一方面特定而言為工作電極或干擾物電極與相對電極或相對/參考電極之間的電位差。為此，分析物感測器的工作電極、干擾物電極及額外電極透過恆電位儀連接。如本文所使用，術語「恆電位儀」是指在電化學電池中適於調整及/或測量工作電極或干擾物電極與額外電極（特定而言為相對電極或相對/參考電極）之間的電位差的電子裝置。替代地或額外地，可使用恒電流法。為

此目的，可以使用恆電位儀，其中術語「恆電位儀」是指能夠使通過電化學電池的電流保持恆定的控制及測量裝置。

【0048】 此外，干擾物電極可在與施加到工作電極上的電位相同或大致相同的電位操作。向干擾物電極施加比向工作電極所施加的電位明顯高的電位可導致移除無法干擾工作電極的工作電位的物質。作為結果，向干擾物電極施加可比工作電極的電位高 50mV 至 100mV 的電位為有利的，藉此可改善在干擾物電極的過程動力學。

【0049】 在本發明的另一方面，揭露了一種生產分析物感測器，特定而言為生產如本文所述的分析物感測器的方法，其中該分析物感測器經組態以用於測定體液中的分析物濃度。該方法包括以下步驟：

a) 如以下方式將導電材料的層施加到基板的第一表面，該第一表面經組態以面向包含該分析物的體液：在基板表面的第一部分及基板表面的第二部分中獲得兩個電分離層；

b) 如以下方式進一步將包含酶的組成物的層施加到導電材料上：在由包含酶的組成物覆蓋的第一部分上形成工作電極，以及在缺少包含酶的組成物的第二部分上形成干擾物電極；以及

c) 在該基板上形成至少一個額外電極，該至少一個額外電極選自由相對電極、參考電極及相對/參考電極所組成之群組。

【0050】 在本文中，可按照給定的順序執行所指示的步驟，由此從步驟 a) 開始並開始步驟 b)。然而，特定而言，步驟 c) 可以獨立於步驟 a) 及 b) 執行，例如在步驟 a) 或步驟 b) 之前或之後執行。此外，所指示的步驟，特定而

言為步驟 c)，可重複數次以形成多於一個的電極。此外，無論是否在本文描述，也可執行額外的步驟。

【0051】 在本文中，步驟 a) 可包含如以下方式將導電材料的第一獨立層施加到第一部分上，以及將導電材料的第二獨立層施加到第二部分上：該第一部分與該第二部分係相互電分離。作為替代，步驟 a) 可包含將導電材料的層施加到第一表面上，並移除在第一部分與第二部分之間的導電材料，藉此可發生工作電極及干擾物電極的對應導電層的移除。如本文所使用，術語「移除」是指從第一表面除去導電材料的分區的減法技術。為此目的，減法技術可選自雷射燒蝕或選擇性蝕刻。

【0052】 此外，步驟 b) 可包括進一步以使第二部分上的導電材料保持缺少包含酶的組成物的方式將包含酶的組成物的層施加到第一部分上的導電材料上。如本文所使用，術語「組成物」是指包含至少兩種物質的混合物，其中第一物質為酶，該酶被引入作為載體物質的第二物質中，為此目的可使用聚合物。然而，其他種類的載體物質也是可行的。

【0053】 作為替代，步驟 b) 可包含進一步將包含酶的組成物的層施加到導電材料上，接著從第二部分移除包含酶的組成物，並使包含酶的組成物保持在第一部分上。再次，可使用減法技術，藉由該減法技術可從第二部分內的導電材料層移除包含酶的組成物的分區，該減法技術尤其是選自雷射燒蝕或選擇性蝕刻。

【0054】 此外，步驟 c) 可包含將導電材料的第二層施加到基板的第二表面，其中第二表面背對基板的第一表面。在本文中，額外電極可產生於基板的

第二表面上，該額外電極可選自由相對電極、參考電極及相對/參考電極所組成之群組。

【0055】關於該方法的進一步細節可參考上文或下文對分析物感測器的描述。

【0056】相對於現有技術，本文所揭露的分析物感測器及相關方法展現出各種優點。有利地，儘管體液可能包含干擾物，但分析物感測器允許精確測定葡萄糖濃度。與使用第二工作電極的方法相比，獲得精確的葡萄糖濃度不需額外的計算步驟，額外的計算步驟為例如透過從工作電極的電流減去第二工作電極的電流。不需要可能限制干擾物擴散的額外的膜，使分析物感測器不那麼複雜，而更具成本效益。

【0057】再者，本方法不僅可用於減少內源性干擾物（特定而言為尿酸或半胱胺酸）對體液中分析物水平（尤其是葡萄糖水平）的測定的影響，還可用於減少外源性干擾物（特定而言為藥物及藥品，例如抗壞血酸、乙醯水楊酸及/或對乙醯胺酚）的影響，該外源性干擾物可對體液中的分析物水平（特定而言為葡萄糖水平）產生明顯的影響。因此，此額外的機會可用於改善糖尿病狀態的管理、監測及控制，具體而言是患有除糖尿病之外的其他疾病並因此需要進一步藥物治療的多重疾病患者。

【0058】如本文中所使用，術語「具有 (have)」、「包含 (comprise)」或「包括 (include)」或其任何任意文法變化係以非排他性方式使用。因此，此等術語既可指涉其中除了藉由此等術語所引入之特徵之外，在本文中描述的實體中並無進一步特徵存在之情形，亦可指涉其中存在一個或多個進一步特徵之情形。作為一示例，表述「A 具有 B」、「A 包含 B」及「A 包括 B」既可指其

中除了 B 之外無其他元件存在於 A 中之情形 (即，其中 A 僅由及排他性地由 B 組成之情形) 且亦可指其中除了 B 之外一個或多個進一步元件 (例如元件 C、元件 C 及 D 或甚至進一步元件) 存在於實體 A 中之情形。

【0059】此外，應注意的是，表示特徵或元件可存在一次或多於一次之術語「至少一 (at least one)」、「一個或多個 (one or more)」或類似表述通常在引入各別特徵或元件時將僅使用一次。在本文中，在大多數情況中，在涉及各別特徵或元件時，表述「至少一」或「一個或多個」將不會重複，儘管有各別特徵或元件可存在一次或多於一次之事實。

【0060】此外，如本文所使用，術語「特定地」、「具體地」或類似術語與可選特徵結合使用，而不限制替代可能性。因此，藉由此等術語引入之特徵係可選之特徵且並不意欲以任何方式限制申請專利範圍之範疇。如熟習技術者將認識到，本發明可藉由使用替代特徵來執行。類似地，藉由「在本發明之一實施例中 (in an embodiment of the invention)」或類似表述所引入之特徵意欲為可選之特徵，而對於本發明之替代實施例無任何限制，對於本發明之範疇無任何限制且對於組合以此方式引入之特徵與本發明之其他可選之或非可選之特徵之可能性無任何限制。

【0061】綜上所述，以下實施例是本發明的潛在實施例。然而，其他實施例也是可行的。

【0062】實施例 1. 一種測定體液中分析物濃度的分析物感測器，包含

基板，其具有第一表面，該第一表面之組態可以面向包含該分析物的該體液；

工作電極；

干擾物電極；以及

至少一個額外電極，其選自由相對電極、參考電極及相對/參考電極所組成之群組；

其中工作電極及干擾物電極中的各者包含導電材料的層，

其中工作電極還包含至少一種酶，而干擾物電極缺少酶，且

其中干擾物電極及工作電極是相鄰地位於基板第一表面上電分離層。

【0063】 實施例 2. 如前述實施例之分析物感測器，其中工作電極佔據第一表面的第一部分。

【0064】 實施例 3. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中干擾物電極佔據第一表面的第二部分。

【0065】 實施例 4. 如前述兩個實施例中任一個之分析物感測器，其中第二部分至少部分地環繞第一部分。

【0066】 實施例 5. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中基板進一步具有第二表面，第二表面背對基板的第一表面。

【0067】 實施例 6. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中至少一個額外電極位於基板的第二表面上。

【0068】 實施例 7. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，進一步包含擴散限制膜。

【0069】 實施例 8. 如前述實施例之分析物感測器，其中擴散限制膜至少覆蓋工作電極。

【0070】 實施例 9. 如前述兩個實施例中任一項之分析物感測器，其中擴散限制膜覆蓋工作電極及干擾物電極兩者。

【0071】 實施例 10. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中擴散限制膜的厚度超過工作電極的直徑。

【0072】 實施例 11. 如前述實施例之分析物感測器，其中擴散限制膜的厚度為 20 μm 至 50 μm 、25 μm 至 40 μm ，特定而言為 30 μm 左右。

【0073】 實施例 12. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中工作電極及干擾物電極的電分離層以一定距離彼此分離。

【0074】 實施例 13. 如前述實施例之分析物感測器，其中距離為擴散限制膜的厚度的 0.5 到 2.0 倍、0.8 到 1.2 倍，特定而言為 1.0 倍左右。

【0075】 實施例 14. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中述干擾物電極能夠在施加到工作電極的相同電位下操作。

【0076】 實施例 15. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中分析物感測器為可完全植入的分析物感測器或可部分植入的分析物感測器。

【0077】 實施例 16. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中分析物感測器為用於連續地監測分析物的分析物感測器。

【0078】 實施例 17. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中分析物感測器為用於連續地測量皮下組織中分析物的分析物感測器。

【0079】 實施例 18. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中分析物感測器為用於連續地測量體液中分析物的分析物感測器。

【0080】 實施例 19. 如前述實施例之分析物感測器，其中分析物感測器為用於連續地測量組織間隙液中分析物的分析物感測器。

【0081】 實施例 20. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中分析物包含葡萄糖。

【0082】 實施例 21. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中酶為葡萄糖氧化酶或葡萄糖去氫酶中的至少一種。

【0083】 實施例 22. 如前述實施例中任一項之分析物感測器，其中干擾物為內源性干擾物及外源性干擾物中的一者，其中干擾物能夠影響分析物的水平，特定而言，干擾物能夠影響分析物的被測得水平。

【0084】 實施例 23. 如前述實施例之分析物感測器，其中內源性干擾物為尿酸。

【0085】 實施例 24. 如前述兩個實施例中任一項之分析物感測器，其中外源性干擾物為藥物化合物及/或其代謝產物。

【0086】 實施例 25. 如前述兩個實施例中任一項之分析物感測器，其中外源性干擾物為抗壞血酸、乙醯水楊酸及乙醯胺酚中的至少一種。

【0087】 實施例 26. 一種生產分析物感測器的方法，其中分析物感測器經組態以用於測定體液中的分析物濃度，該方法包含以下步驟：

a) 如以下方式將導電材料的層施加到基板的第一表面，該第一表面經組態以面向包含該分析物的體液：在基板表面的第一部分及基板表面的第二部分中獲得兩個電分離層；

b) 如下方式進一步將包含酶的組成物層施加到導電材料上：在由包含酶的組成物覆蓋的第一部分上形成工作電極，以及在缺少包含酶的組成物的第二部分上形成干擾物電極；

c) 在該基板上形成至少一個額外電極，該至少一個額外電極選自由相對電極、參考電極及相對/參考電極所組成之群組。

【0088】 實施例 27. 如前述實施例之方法，其中該方法係用於生產如涉及分析物感測器的前述實施例中任一項之分析物感測器。

【0089】 實施例 28. 如涉及一種方法的前述實施例中任一項之方法，其中步驟 a) 包含如以下方式將導電材料的第一獨立層施加到第一部分上，以及將導電材料的第二獨立層施加到第二部分上：該第一部分與該第二部分係相互電分離。

【0090】 實施例 29. 如涉及一種方法的前述實施例中任一項之方法，其中步驟 a) 包含將導電材料的層施加到第一表面上，並移除在第一部分與第二部分之間的導電材料。

【0091】 實施例 30. 如涉及一種方法的前述實施例中任一項之方法，其中步驟 b) 包含進一步以使第二部分上的導電材料保持缺少包含酶的組成物的方式將包含酶的組成物的層施加到第一部分上的導電材料上。

【0092】 實施例 31. 如涉及一種方法的前述實施例中任一項之方法，其中步驟 b) 包含進一步將包含酶的組成物的層施加到導電材料上，接著從第二部分移除包含酶的組成物，並使包含酶的組成物保持在第一部分上。

【0093】 實施例 32. 如涉及一種方法的前述實施例中任一項之方法，其中步驟 c) 包含將導電材料的第二層施加到基板的第二表面，其中第二表面背對基板的第一表面。

【圖式簡單說明】

【0094】

圖 1 示意性地繪示了先前技術的分析物感測器的橫截面圖，其中膜厚度超過電極寬度（圖 1A）或與電極寬度相當（圖 1B）；

圖 2 示意性地繪示了本文中揭露的分析物感測器的橫截面圖（圖 2A）及放大的俯視圖（圖 2B）；以及

圖 3 示意性地以一系列截面圖（圖 3A 至 3G）繪示了生產如本文所揭露的分析物感測器的方法。

【實施方式】

【0095】圖 1A 示意性地繪示了測定體液 112 中分析物濃度的先前技術的分析物感測器 110 的截面圖，其中塗覆先前技術的分析物感測器 110 的膜 116 的厚度 114 超過位於基板 122 上的工作電極 120 的寬度 118。如該處進一步描繪的，分析物的濃度由點的密度指示。在膜 116 之外，葡萄糖濃度為固定的且為對應於體液 112 中的葡萄糖濃度值。隨著葡萄糖更深地滲透到膜 116 中，其濃度越來越低，特定而言為由於膜 116 限制了葡萄糖的擴散，而使工作電極 120 如上更加詳細描述地消耗葡萄糖。在如圖 1A 所示的工作電極 120 的寬度 118 超過膜 116 的厚度 114 的情況，藉由忽略邊緣效應，葡萄糖的擴散分佈可被認為是平面的。然而，如圖 1B 所描繪，在工作電極 120 的寬度 118 變得與膜 116 的厚度 114 相當的情況，擴散分佈變為半球形。一旦膜 116 限制化合物擴散，只要工作電極 120 能夠將化合物消耗，則如圖 1A 及 1B 中所示的相同觀察結果適用於任何其他化合物，例如一種或多種干擾物等。

【0096】在圖 2A 的截面圖及圖 2B 的放大俯視圖中示意性地繪示了如本文所揭露的測定體液 132 中分析物濃度的分析物感測器 130，該分析物感測器

可作為用於連續性地監測分析物之完全植入的或可部分植入的分析物感測器。如上所述，本文參考葡萄糖描述本發明，但不限制進一步可能的應用。在分析物包含葡萄糖的本實例中，選自葡萄糖氧化酶 (GOD) 或葡萄糖去氫酶 (GDH) 中的至少一種的酶可用作測定分析物濃度的生物識別成份。

【0097】如圖 2A 所描繪，分析物感測器 130 包含具有第一表面 136 的基板 134，其中第一表面 136 之組態可以為面向包含分析物的體液 132。作為結果，基板 134 的第一表面 136 能夠與體液 132 所包含的分析物直接接觸。如圖 2A 中進一步描繪的，基板 134 可額外包括第二表面 138，該第二表面背對基板 134 的第一表面 136。基板 134 被指定為以特定方式承載分析物感測器 130 的電極，其將在下文更詳細地描述。特別是為了避免非期望的電流，基板 136 可至少部分地、特定而言為完全地包含至少一種電絕緣材料。

【0098】如圖 2 進一步所示，能夠與體液 132 所包含的分析物直接接觸的基板 134 的第一表面 136 承載工作電極 140 及干擾物電極 142，該等電極之組態可以測定關於體液 132 中分析物濃度的所需資訊。如圖 2 進一步所示，第二表面 138 承載至少一個額外電極 144，特定而言為相對電極 146，然而，相對/參考電極或參考電極亦為可行的（未描繪於此）。

【0099】因此，工作電極 140 與干擾物電極 142 為電分離層，其相鄰地位於基板 134 的第一表面 136 上。作為結果，該等電極彼此很靠近，然而相互不接觸。但是，如圖 2B 所示，干擾物電極 142 環繞工作電極 140，其中工作電極 140 及干擾物電極 142 中之各者藉由工作電極 140 與干擾物電極 142 之間以一距離 148 相互分離以構成置於基板 134 的第一表面 136 上但電分離的導電材料的獨立層。當工作電極 140 與干擾物電極 142 相互分開距離 148 時，工作電

極 140 及干擾物電極 142 兩者都以如下方式放置在基板 134 的第一側 136 上，該方式為：包含分析物的體液 132 能夠同時地或連續地撞擊工作電極 140 及干擾物電極 142 兩者。因此，體液 132 所包含的分析物可如圖 2A 中箭頭 150 所示者直接地向工作電極 140 及干擾物電極 142 施加垂直擴散。

【0100】作為結果，如下所述在工作電極 140 的表面 154 的上方區域 152 中可發生干擾物的減少或消除。由於工作電極 140 包含組態可以用於分析物的特異性氧化的酶（未描繪於此），分析物的特異性氧化及干擾物的非特異性氧化可同時地或連續地發生在工作電極 140 的表面 154。與此相反，干擾物電極 142 不包含用於分析物特異性氧化的酶。因此，在正常操作條件下，在干擾物電極 142 的表面 156 僅能氧化干擾物而不能氧化分析物。由於干擾物電極 142 之組態可以有效地消耗干擾物，因此在干擾物電極的上方區域 158 中干擾物的濃度降低。由於工作電極 140 位於與干擾物電極 142 相鄰的位置，工作電極 140 的上方區域 152 的干擾物被耗盡。作為結果，在工作電極 140 不會產生可能由干擾物引起的額外電流。因此，本文揭露的分析物感測器 130 因此能夠降低若非如此而可能在工作電極 140 被氧化之干擾物的濃度。

【0101】此外，在工作電極的上方區域 152 中可存在至少一種中間產物，該中間產物可由工作電極 140 表面 154 上的分析物特異性氧化產生。然而，由於工作電極 140 的上方區域 152 的干擾物被耗盡，因此不存在或幾乎不存在能夠與工作電極 140 的上方區域 152 中的至少一種中間產物反應的干擾物。作為結果，幾乎所有或特定而言為所有的中間產物均可有助於在工作電極 140 產生測量訊號。因此，本文揭露的分析物感測器 130 允許在工作電極 140

獲得更準確的測量訊號，儘管體液 132 還包含干擾物，該測量訊號仍可用於精確測定體液 132 中的分析物濃度。

【0102】在如圖 2B 所示的佈置中，工作電極 140 佔據第一表面 136 的第一部分 160 而干擾物電極 142 佔據第一表面 136 的第二部分 162，其中第二部分 162 包含干擾物電極 142，除了指定用於提供工作電極 140 的電連接 166 的區域 164 外，該干擾物電極完全地環繞包含工作電極 140 的第一部分 160。此類佈置尤其可使干擾物電極 142 的所在位置能夠相對於工作電極 140 的邊界 168 的主要部分，藉此提高了降低干擾物濃度或從工作電極 140 消除干擾物的效果。

【0103】如圖 2 所示，干擾物電極 142 可僅作為干擾物移除電極，從而在測定分析物濃度時可不考慮來自干擾物電極 142 的氧化電流。通常，不需要測量由干擾物電極 142 提供的氧化電流，特定而言為當干擾物的移除足夠有效時。然而，在可以動力學限制干擾物的移除的情況下，可增加干擾物電極 142 的工作電位，由此可以實現改進。一旦干擾物移除效率不足，可考慮表面積及干擾物電流來確定干擾物濃度，並因此用於校正由工作電極 140 提供的測量訊號。

【0104】在本文中，本文揭露的分析物感測器 130 還可包括擴散限制膜 170，如圖 2A 所示，擴散限制膜可塗覆工作電極 140 及干擾物電極 142 兩者。在本文中，擴散限制膜 168 的厚度 172 尤其可為為 20 μm 至 50 μm 、25 μm 至 40 μm ，特定而言為大約 30 μm ，並且因此可超過工作電極 140 的直徑 174。此外，如圖 2 所示，工作電極 140 及干擾物電極 142 的電分離層之間的距離 148

可為擴散限制膜 170 厚度的 0.5 至 2.0 倍、0.8 至 1.2 倍，特定而言為約 1.0 倍左右。

【0105】圖 3 示意性地在圖 3A 至 3G 以一系列截面圖繪示了生產分析物感測器 130 的方法。

【0106】根據步驟 a)，如以下方式將導電材料 212 的層 210 施加到基板 134 的第一表面 136，其中該第一表面 136 經組態以面向包含該分析物的體液 132：在基板 134 的第一表面 136 的第一部分 160 及第二部分 162 獲得兩個電分離層。

【0107】如圖 3A 所示，步驟 a) 可包含如以下方式將導電材料 212 的第一獨立層 214 施加到第一部分 160 上，以及將導電材料 212 的第二獨立層 216 施加到第二部分 162 上：第一部分 160 與第二部分 162 係以一距離 148 相互電分離。

【0108】如圖 3B 及 3C 所示，步驟 a) 可替代地包含將導電材料 212 的層 210 施加到第一表面 136 上，以及移除在距離 148 中的第一部分 160 與第二部分 162 之間的導電材料 212，特定而言為透過雷射燒蝕 218。

【0109】根據步驟 b)，如以下方式將包含酶的組成物 222 的層 220 施加到導電材料 212 上：在由包含該酶的組成物 222 覆蓋的第一部分 160 上形成工作電極 140，以及在缺少包含酶的組成物 222 的第二部分 162 上形成干擾物電極 142。

【0110】如圖 3D 所示，步驟 b) 可包含如以下方式將包含酶的組成物 222 的層 220 施加到第一部分 160 上的導電材料 212 上：使第二部分 162 上的導電材料 212 保持缺少包含酶的組成物 222。

【0111】 如圖 3E 及 3F 所示，替代地，步驟 b) 可包含將包含酶的組成物 222 的層 220 施加到導電材料 212 上，由此從第二部分 162 移除包含酶的組成物 222，並使包含酶的組成物保持在第一部分 160 上，特定而言為再次透過雷射燒蝕 218。

【0112】 如圖 3G 所示，步驟 c) 包含在基板 134 上形成至少一個額外電極 144，特別定而言為相對電極 146、相對電極/參考電極或參考電極，特定而言為透過將導電材料 212 的第二層 224 施加到基板 134 的第二表面 138，第二表面 138 背對基板 134 的第一表面 136。

參考編號清單

- 110 先前技術的分析物感測器
- 112 體液
- 114 厚度
- 116 膜
- 118 寬度
- 120 工作電極
- 122 基板
- 130 分析物感測器
- 132 體液
- 134 基板
- 136 第一表面
- 138 第二表面
- 140 工作電極
- 142 干擾物電極

144 額外電極

146 相對電極

148 距離

150 箭頭

152 工作電極的上方區域

154 工作電極的表面

156 干擾物電極的表面

158 干擾物電極的上方區域

160 第一部分

162 第二部分

164 提供電連接的區域

166 電連接

168 邊界

170 擴散限制膜

172 厚度

174 直徑

210 層

212 導電材料

214 第一獨立層

216 第二獨立層

218 雷射燒蝕

220 層

222 包含酶的組成物

224 第二層

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種測定體液 (132) 中分析物濃度的分析物感測器 (130)，其中該分析物感測器為可完全植入的或可部分植入的分析物感測器，用於連續性地監測分析物，該分析物感測器包含：

基板 (134)，其具有第一表面 (136)，該第一表面 (136) 經組態以面向包含該分析物的該體液 (132)；

工作電極 (140)；

干擾物電極 (142)；以及

至少一個額外電極 (144)，其選自由相對電極 (146)、參考電極及相對/參考電極所組成之群組；

其中該工作電極 (140) 及該干擾物電極 (142) 中之各者包含導電材料 (212) 的層 (210)，其中該工作電極 (140) 進一步包含至少一種酶，而該干擾物電極 (142) 缺少酶，且其中該干擾物電極 (142) 及該工作電極 (140) 為相鄰地位於該基板 (134) 的該第一表面 (136) 上的電分離層。

【請求項2】

如請求項 1 之分析物感測器 (130)，其中該工作電極 (140) 佔據該第一表面 (136) 的第一部分 (160)，且其中該干擾物電極 (142) 佔據該第一表面 (136) 的第二部分 (162)，其中該第二部分 (162) 至少部分地環繞該第一部分 (160)。

【請求項3】

如請求項 1 或 2 之分析物感測器 (130)，其中該基板 (134) 進一步具有第二表面 (138)，該第二表面 (138) 背對該基板 (134) 的該第一表面

(136)，其中該至少一個額外電極 (144) 位於該基板 (134) 的該第二表面 (138) 上。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之分析物感測器 (130)，其進一步包含擴散限制膜 (170)，其至少覆蓋該工作電極 (140)。

【請求項5】

如請求項 4 之分析物感測器 (130)，其中該擴散限制膜 (170) 覆蓋該工作電極 (140) 及該干擾物電極 (142) 兩者。

【請求項6】

如請求項 4 或 5 之分析物感測器 (130)，其中該擴散限制膜 (170) 的厚度 (172) 超過該工作電極 (140) 的直徑 (174)。

【請求項7】

如請求項 6 之分析物感測器 (130)，其中該擴散限制膜 (140) 的厚度 (172) 在 20 μm 至 50 μm 的範圍內。

【請求項8】

如請求項 4 至 7 中任一項之分析物感測器 (130)，其中該工作電極 (140) 及該干擾物電極 (142) 的該等電分離層以一距離 (148) 彼此分離，該距離 (148) 係在該擴散限制膜 (170) 的厚度的 0.5 至 2.0 的範圍內。

【請求項9】

如請求項 1 至 8 中任一項之分析物感測器 (130)，其中該干擾物電極 (142) 能夠在施加到該工作電極 (140) 的相同電位下操作。

【請求項10】

如請求項 1 至 9 中任一項之分析物感測器 (130)，其中該分析物包含葡萄糖，其中該酶為葡萄糖氧化酶或葡萄糖去氫酶中的至少一者。

【請求項11】

一種生產分析物感測器 (130)，特定而言如請求項 1 至 10 中任一項之分析物感測器 (130) 的方法，其中該分析物感測器 (130) 經組態以用於測定體液 (132) 中的分析物濃度，其中該分析物感測器為可完全植入的或可部分植入的分析物感測器，用於連續性地監測分析物，該方法包含以下步驟：

a) 如以下方式將導電材料 (21) 的層 (210) 施加到基板 (134) 的第一表面 (136)，該第一表面 (136) 經組態以面向包含該分析物的該體液 (132)：在該第一表面 (136) 的第一部分 (160) 及該第一表面 (136) 的第二部分 (162) 中獲得兩個電分離層；

b) 如以下方式進一步將包含酶的組成物 (222) 的層 (220) 施加到該導電材料 (212) 上：在由包含該酶的該組成物 (222) 覆蓋的該第一部分 (160) 上形成工作電極 (140)，以及在缺少包含該酶的該組成物 (222) 的該第二部分 (162) 上形成干擾物電極 (142)；

c) 在該基板 (134) 上形成至少一個額外電極 (144)，該至少一個額外電極選自由相對電極 (146)、參考電極及相對/參考電極所組成之群組。

【請求項12】

如請求項 11 之方法，其中步驟 a) 包含：

如以下方式將該導電材料 (212) 的第一獨立層 (214) 施加到該第一部分 (160) 上，以及將該導電材料 (212) 的第二獨立層 (216) 施加到該第二部分 (162) 上：該第一部分 (160) 與該第二部分 (162) 係相互電分離；或

將該導電材料 (212) 的該層 (210) 施加到該第一表面 (136) 上，以及移除在該第一部分 (160) 與該第二部分 (162) 之間的該導電材料 (212)。

【請求項13】

如請求項 11 或 12 之方法，其中步驟 b) 包含：

如以下方式進一步將包含該酶的該組成物 (222) 的該層 (220) 施加到該第一部分 (160) 上的該導電材料 (212) 上：使該第二部分 (162) 上的該導電材料 (212) 保持缺少包含該酶的該組成物 (222)；或

進一步將包含該酶的該組成物 (222) 的該層 (220) 施加到該導電材料 (212) 上，接著從該第二部分 (162) 移除包含該酶的該組成物 (222)，並使包含該酶的該組成物 (222) 保持在該第一部分 (160) 上。

【請求項14】

如請求項 11 至 13 中任一項之方法，其中步驟 c) 包含將該導電材料 (212) 的第二層 (224) 施加到該基板 (134) 的第二表面 (138)，該第二表面 (138) 背對該基板 (134) 的該第一表面 (136)。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種測定體液 (132) 中分析物濃度的分析物感測器 (130)，其中該分析物感測器為可完全植入的或可部分植入的分析物感測器，用於連續性地監測分析物，該分析物感測器包含：

基板 (134)，其具有第一表面 (136)，該第一表面 (136) 經組態以面向包含該分析物的該體液 (132)；

工作電極 (140)；

干擾物電極 (142)；以及

至少一個額外電極 (144)，其選自由相對電極 (146)、參考電極及相對/參考電極所組成之群組；

其中該工作電極 (140) 及該干擾物電極 (142) 中之各者包含導電材料 (212) 的層 (210)，其中該工作電極 (140) 進一步包含至少一種酶，而該干擾物電極 (142) 缺少酶，且其中該干擾物電極 (142) 及該工作電極 (140) 為相鄰地位於該基板 (134) 的該第一表面 (136) 上的電分離層。

【請求項2】

如請求項 1 之分析物感測器 (130)，其中該工作電極 (140) 佔據該第一表面 (136) 的第一部分 (160)，且其中該干擾物電極 (142) 佔據該第一表面 (136) 的第二部分 (162)，其中該第二部分 (162) 至少部分地環繞該第一部分 (160)。

【請求項3】

如請求項 1 之分析物感測器 (130)，其中該基板 (134) 進一步具有第二表面 (138)，該第二表面 (138) 背對該基板 (134) 的該第一表面 (136)，

其中該至少一個額外電極 (144) 位於該基板 (134) 的該第二表面 (138) 上。

【請求項4】

如請求項 1 之分析物感測器 (130)，其進一步包含
擴散限制膜 (170)，其至少覆蓋該工作電極 (140)。

【請求項5】

如請求項 4 之分析物感測器 (130)，其中該擴散限制膜 (170) 覆蓋該
工作電極 (140) 及該干擾物電極 (142) 兩者。

【請求項6】

如請求項 4 之分析物感測器 (130)，其中該擴散限制膜 (170) 的厚度
(172) 超過該工作電極 (140) 的直徑 (174)。

【請求項7】

如請求項 6 之分析物感測器 (130)，其中該擴散限制膜 (140) 的厚度
(172) 在 20 μm 至 50 μm 的範圍內。

【請求項8】

如請求項 4 至 7 中任一項之分析物感測器 (130)，其中該工作電極
(140) 及該干擾物電極 (142) 的該等電分離層以一距離 (148) 彼此分離，該
距離 (148) 係在該擴散限制膜 (170) 的厚度的 0.5 至 2.0 的範圍內。

【請求項9】

如請求項 1 至7中任一項之分析物感測器 (130)，其中該干擾物電極
(142) 能夠在施加到該工作電極 (140) 的相同電位下操作。

【請求項10】

如請求項 1 至7中任一項之分析物感測器 (130)，其中該分析物包含
葡萄糖，其中該酶為葡萄糖氧化酶或葡萄糖去氫酶中的至少一者。

【請求項11】

一種生產分析物感測器 (130)，特定而言如請求項 1 至 10 中任一項之分析物感測器 (130) 的方法，其中該分析物感測器 (130) 經組態以用於測定體液 (132) 中的分析物濃度，其中該分析物感測器為可完全植入的或可部分植入的分析物感測器，用於連續性地監測分析物，該方法包含以下步驟：

a) 如以下方式將導電材料 (21) 的層 (210) 施加到基板 (134) 的第一表面 (136)，該第一表面 (136) 經組態以面向包含該分析物的該體液 (132)：在該第一表面 (136) 的第一部分 (160) 及該第一表面 (136) 的第二部分 (162) 中獲得兩個電分離層；

b) 如以下方式進一步將包含酶的組成物 (222) 的層 (220) 施加到該導電材料 (212) 上：在由包含該酶的該組成物 (222) 覆蓋的該第一部分 (160) 上形成工作電極 (140)，以及在缺少包含該酶的該組成物 (222) 的該第二部分 (162) 上形成干擾物電極 (142)；

c) 在該基板 (134) 上形成至少一個額外電極 (144)，該至少一個額外電極選自由相對電極 (146)、參考電極及相對/參考電極所組成之群組。

【請求項12】

如請求項 11 之方法，其中步驟 a) 包含：

如以下方式將該導電材料 (212) 的第一獨立層 (214) 施加到該第一部分 (160) 上，以及將該導電材料 (212) 的第二獨立層 (216) 施加到該第二部分 (162) 上：該第一部分 (160) 與該第二部分 (162) 係相互電分離；或將該導電材料 (212) 的該層 (210) 施加到該第一表面 (136) 上，以及移除在該第一部分 (160) 與該第二部分 (162) 之間的該導電材料 (212)。

【請求項13】

如請求項 11 或 12 之方法，其中步驟 b) 包含：

如以下方式進一步將包含該酶的該組成物 (222) 的該層 (220) 施加到該第一部分 (160) 上的該導電材料 (212) 上：使該第二部分 (162) 上的該導電材料 (212) 保持缺少包含該酶的該組成物 (222)；或

進一步將包含該酶的該組成物 (222) 的該層 (220) 施加到該導電材料 (212) 上，接著從該第二部分 (162) 移除包含該酶的該組成物 (222)，並使包含該酶的該組成物 (222) 保持在該第一部分 (160) 上。

【請求項14】

如請求項 11 或 12之方法，其中步驟 c) 包含將該導電材料 (212) 的第二層 (224) 施加到該基板 (134) 的第二表面 (138)，該第二表面 (138) 背對該基板 (134) 的該第一表面 (136)。