



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113453620 B

(45) 授权公告日 2024.03.05

(21) 申请号 202080011184.5

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(22) 申请日 2020.01.28

专利代理人 张小勇

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113453620 A

(51) Int.CI.

A61B 5/145 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.09.28

A61B 5/1473 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61B 5/1486 (2006.01)

62/797,566 2019.01.28 US

62/884,841 2019.08.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.07.28

(56) 对比文件

CN 102149315 A, 2011.08.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/015400 2020.01.28

US 2017108459 A1, 2017.04.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/159981 EN 2020.08.06

US 2012132525 A1, 2012.05.31

(73) 专利权人 美国雅培糖尿病护理公司

CN 104487565 A, 2015.04.01

地址 美国加利福尼亚

US 5792621 A, 1998.08.11

(72) 发明人 T·欧阳 B·J·费尔德曼 H·赵

CN 102428364 A, 2012.04.25

L·N·德兰 S·奥贾

CN 105307567 A, 2016.02.03

M·K·斯隆恩 A·库玛

US 2016319232 A1, 2016.11.03

N·基阿伊 M·R·洛夫

US 2013131478 A1, 2013.05.23

CN 104684477 A, 2015.06.03

US 2008214918 A1, 2008.09.04

审查员 冀晨曦

权利要求书3页 说明书30页 附图10页

(54) 发明名称

用于双重检测葡萄糖和乙醇的分析物传感器和感测方法

(57) 摘要

多种酶可以存在于用于检测一种或多种不同分析物的电化学分析物传感器的一个或多个活性区域中。具体而言，分析物传感器可以包括配置为插入到组织中的传感器尾部和一个或多个具有葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域以在体内检测葡萄糖和乙醇的工作电极。

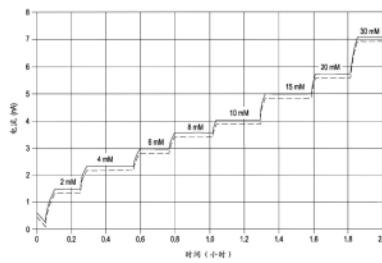


图9A

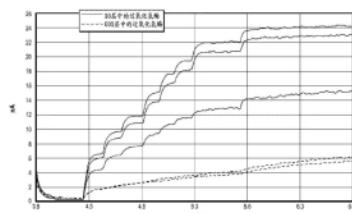


图9B

1. 一种分析物传感器,包含:

包含至少一个工作电极的传感器尾部;

设置在工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域,所述葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶;

设置在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区域隔开的乙醇响应活性区域的第一部分,所述乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;

设置在所述乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜,所述第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛;

设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,所述乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及

设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,所述第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖和乙醇。

2. 根据权利要求1所述的分析物传感器,其中所述传感器尾部配置用于插入组织。

3. 根据权利要求1所述的分析物传感器,其中所述第一膜聚合物和第二膜聚合物是聚乙烯基吡啶、聚乙烯咪唑酮或其任何共聚物中的一种。

4. 根据权利要求1所述的分析物传感器,其中所述第一膜聚合物是聚乙烯基吡啶,并且所述第二膜聚合物是聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯。

5. 根据权利要求1所述的分析物传感器,其中所述黄嘌呤氧化酶与乙醇响应活性区域的第一部分的第一聚合物共价结合,并且所述葡萄糖氧化酶与乙醇响应活性区域的第二部分的第二聚合物共价结合。

6. 根据权利要求1所述的分析物传感器,其中所述乙醇响应活性区域的第一部分包含电子转移剂,并且所述电子转移剂与第一聚合物共价结合。

7. 根据权利要求6所述的分析物传感器,其中所述电子转移剂包含锇络合物。

8. 根据权利要求1所述的分析物传感器,其中所述乙醇响应活性区域的第一部分还包含过氧化氢酶。

9. 根据权利要求1所述的分析物传感器,其中所述葡萄糖响应活性酶为葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶。

10. 一种分析物传感器,其包含:

至少包含第一工作电极和第二工作电极的传感器尾部;设置在第一工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域,葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶;设置在第二工作电极的表面上的乙醇响应活性区域的第一部分,乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;设置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜,第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛;设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖和乙醇。

11. 根据权利要求10所述的分析物传感器,其中所述传感器尾部配置用于插入组织。

12. 根据权利要求10所述的分析物传感器,其中所述第一膜聚合物和第二膜聚合物是

聚乙烯基吡啶、聚乙烯咪唑酮或其任何共聚物中的一种。

13. 根据权利要求10所述的分析物传感器，其中所述第一膜聚合物是聚乙烯基吡啶，并且所述第二膜聚合物是聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯。

14. 根据权利要求10所述的分析物传感器，其中所述黄嘌呤氧化酶与乙醇响应活性区域的第一部分的第一聚合物共价结合，并且所述葡萄糖氧化酶与乙醇响应活性区域的第二部分的第二聚合物共价结合。

15. 根据权利要求10所述的分析物传感器，其中所述乙醇响应活性区域的第一部分包含电子转移剂，并且所述电子转移剂与第一聚合物共价结合。

16. 根据权利要求10所述的分析物传感器，其中所述电子转移剂包含锇络合物。

17. 根据权利要求10所述的分析物传感器，其中所述葡萄糖响应活性酶为葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶。

18. 根据权利要求10所述的分析物传感器，其中所述乙醇响应活性区域的第一部分还包含过氧化氢酶。

19. 一种方法，其包括：

将分析物传感器暴露于包含葡萄糖和乙醇中的至少一种的体液，所述分析物传感器包含：

包含至少一个工作电极的传感器尾部；

设置在工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域，所述葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶；

设置在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区域隔开的乙醇响应活性区域的第一部分，所述乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂；

设置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜，所述第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛；

设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分，所述乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物；以及

设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜，所述第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖和乙醇；并且

检测与葡萄糖浓度成比例的第一信号和与乙醇浓度成比例的第二信号。

20. 一种方法，其包括：

将分析物传感器暴露于包含葡萄糖和乙醇中的至少一种的体液，所述分析物传感器包含：

至少包含第一工作电极和第二工作电极的传感器尾部；

设置在第一工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域，所述葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶；

设置在第二工作电极的表面上的乙醇响应活性区域的第一部分，所述乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂；

设置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜，所述第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛；

设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,所述乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及

设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,所述第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖和乙醇;并且

检测与葡萄糖浓度成比例的第一信号和与乙醇浓度成比例的第二信号。

21. 一种分析物传感器,其包含:

包含至少一个工作电极的传感器尾部;

设置在工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域,所述葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶;

设置在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区域隔开的乙醇响应活性区域的第一部分,所述乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;

设置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜,所述第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛;

设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,所述乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及

设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,所述第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖,以及设置在至少乙醇响应活性区域上的第三膜,所述第三膜包含第三膜聚合物并且至少可渗透乙醇。

22. 根据权利要求21所述的分析物传感器,其中所述第二膜是不连续的。

23. 根据权利要求21所述的分析物传感器,其还包含:

与分析物传感器和车辆的电气系统通信的控制模块,所述控制模块包括编程为接收和处理由分析物传感器提供的数据的计算机系统,

其中当实时测量的操作者的分析物水平越过预定安全阈值时,车辆的操作由计算机系统控制或禁用。

用于双重检测葡萄糖和乙醇的分析物传感器和感测方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年1月28日提交的题为“Analyte Sensors Employing Multiple Enzymes and Methods Associated Therewith”的美国临时申请62/797,566和于2019年8月9日提交的题为“Analyte Sensors and Sensing Methods for Dual Detection of Glucose and Ethanol”的美国临时申请62/884,841的优先权权益，其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 个体体内各种分析物的检测有时能够对于监测个体健康和幸福状况是至关重要的。与正常分析物水平的偏差通常能够表示例如代谢状况或疾病的潜在的生理状况或表示暴露于特定环境条件。虽然对于给定的生理状况，单个分析物可能会单独失调，但有时会出现多于一种分析物同时失调的情况，要么是由于相同的生理状况，要么是由共病(同时存在)相关或不相关的生理状况引起的。

[0005] 个体中的分析物监测可以在一段时间内定期或连续发生。可以通过以一个或多个时间间隔抽取体液(例如血液)样品并进行离体分析来进行定期分析物监测。可以使用一个或多个传感器进行连续分析物监测，这些传感器至少部分保持植入于个体组织内，例如皮肤、皮下或静脉内，以便可以在体内进行分析。例如，植入式传感器可以任何规定的速率收集分析物数据，这取决于个体的特定健康需求和/或之前测量的分析物水平。

[0006] 体内分析物传感器通常配置为分析单一分析物以提供特定分析，通常使用酶来提供给定分析物的分析特异性。然而，在某些情况下，分析物的各种组合之间的生理相互作用也可以使多种分析物分析成为可取的。目前，多种分析物的体内分析可能需要使用配置用于分析每种分析物的相应数量的分析物传感器。由于需要个人佩戴多个分析物传感器，这种方法可能不太方便。此外，多个分析物传感器可能代表个体或保险提供者无法接受的成本负担。在这种感测操作期间，独立分析物传感器之一发生故障的机会也增加了。

[0007] 附图的简要说明

[0008] 包括以下附图以说明本公开内容的某些方面，并且不应将其视为排他的实施方案。在不脱离本公开内容的范围的情况下，所公开的主题能够在形式和功能上进行相当大的修改、变更、组合和等效。

[0009] 图1显示了可以结合本公开内容的分析物传感器的示例性感测系统的图。

[0010] 图2A显示了具有单个工作电极的示例性双电极分析物传感器配置的图，其兼容用于本文公开内容的一个或多个实施方案中。

[0011] 图2B和2C显示了具有单个工作电极的示例性三电极分析物传感器配置的图，其兼容用于本文公开内容的一个或多个实施方案中。

[0012] 图3显示了具有两个工作电极、一个参考电极和一个对电极的示例性分析物传感器配置的图，其兼容用于本文公开内容的一个或多个实施方案中。

[0013] 图4显示了根据本公开内容的一个或多个实施方案的示例性传感器配置的透视图，其中多个电极基本上是圆柱体的并且围绕中央基板相对于彼此同心地设置。

[0014] 图5A显示了根据本公开内容的一个或多个实施方案的与使用直接位于工作电极上的醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶的乙醇检测相关的协同酶促反应系统。

[0015] 图5B显示了根据本公开内容的一个或多个实施方案的与使用葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和黄嘌呤氧化酶的乙醇检测相关的协同酶促反应系统,其中葡萄糖氧化酶远离工作电极并且黄嘌呤氧化酶直接位于工作电极上。

[0016] 图6A和6B显示了根据本公开内容的一个或多个实施方案的分析物传感器的透视图,所述分析物传感器特征在于具有相对于彼此同心布置的圆柱体电极和用于检测葡萄糖和乙醇的膜配置。

[0017] 图7显示了根据本公开内容的一个或多个实施方案的用于检测葡萄糖和乙醇的示例性工作电极和膜配置。

[0018] 图8显示了具有两个工作电极并且特征在于覆盖两个工作电极之一的双层膜的分析物传感器的一部分的示例性示意图,其兼容用于本文公开内容的一个或多个实施方案中。

[0019] 图9A显示了在暴露于不同乙醇浓度时包含分层在分开的活性区域中并由膜隔开的葡萄糖氧化酶和黄嘌呤氧化酶的电极的响应的两个重复,其中过氧化氢酶存在于包含葡萄糖氧化酶的活性区域中。图9B显示了在暴露于不同乙醇浓度时分层在分开的活性区域中并由膜隔开的包含葡萄糖氧化酶和黄嘌呤氧化酶的电极之间的比较响应数据,其中过氧化氢酶分开存在于活性区域中。

[0020] 图10显示了图9A的电极的平均电流响应对乙醇浓度的示例性图。

[0021] 图11是根据本公开内容的一个或多个实施方案的示例分析物监测和车辆控制系统的示意图。

[0022] 详述

[0023] 本公开内容一般性描述了使用多种酶来检测至少两种不同分析物的分析物传感器和方法,并且更具体地描述了使用多种酶来检测至少葡萄糖和乙醇的分析物传感器和方法。

[0024] 如上所讨论的,分析物传感器常用于检测单个分析物,通常使用对特定底物具有特定特异性的酶。然而,由于需要使用相应数量的分析物传感器来促进对每种分析物的单独检测,因此多种分析物的监测可能变得复杂。由于诸如多个分析物传感器的成本、佩戴多个分析物传感器时的用户舒适度、一个或多个个体分析物传感器等失效的增加的统计可能性等问题,这种方法可能有问题或不合需要,尤其是在体内监测多种分析物时。

[0025] 葡萄糖响应分析物传感器代表了一个经过充分研究且仍在发展的领域,以帮助糖尿病个体更好地管理他们的健康。尽管糖尿病个体的合并症普遍存在,但用于检测其他通常与葡萄糖结合失调的分析物的合适传感器化学物质的开发滞后。

[0026] 本公开内容提供了使用基于单个酶的分析物传感器响应至少两种感兴趣的分析物的分析物传感器。更具体而言,本公开内容提供了响应葡萄糖和乙醇二者的分析物传感器,这两种分析物在糖尿病管理中起重要作用。如本文所用,术语“乙醇”是指化合物C₂H₆O,并且是酒精饮料中的成分;除非另有说明,否则术语“酒精”和“乙醇”在本文中可互换使用。这种双重葡萄糖和乙醇传感器能够佩戴在身体上以同时连续或接近连续地获取体内葡萄糖和乙醇水平。

[0027] 葡萄糖稳态(维持血糖的胰岛素和胰高血糖素的平衡)对于中枢神经系统和依赖这种稳态进行适当代谢的各种细胞系统的功能至关重要。葡萄糖稳态的波动(即,高血糖、血糖过多和低血糖、血糖不足)能够干扰器官和细胞的运作,至少通过特异性干扰胰岛素和葡萄糖的产生、调节和作用。例如,酒精可能会抑制肝脏中葡萄糖的产生,从而抑制肝脏释放葡萄糖,增加中度或重度低血糖的风险。酒精还可能降低胰岛素的有效性,从而增加中度或重度高血糖的风险。因此,酒精和葡萄糖之间的关系可能彼此不直接相关,在许多方面是个性化的(例如,遗传倾向),并且至少取决于暴露时间和浓度。此外,酒精可能会损害个体识别或理解与高血糖和低血糖相关的症状的能力,从而加剧个体的健康风险。

[0028] 了解糖尿病个体中酒精诱导的血糖控制改变可能会带来极大的好处,所述个体的葡萄糖水平自然失调或在没有干预的情况下缺乏稳态。尽管根据本公开内容单独监测乙醇水平可能是有利的,但本公开内容还允许同时或双重监测乙醇和葡萄糖水平,其中葡萄糖水平通常由糖尿病个体监测。通过这样做,个体可以监测和将他们的特定乙醇和葡萄糖水平与相关联,以定制治疗决策、生活方式决策等。因此,本公开内容提供了对葡萄糖和乙醇都响应的分析物传感器,这可以导致改善的健康结果,特别是对于糖尿病个体。在一些实施方案中,在不脱离本发明的范围本公开内容的情况下,本公开内容的双重葡萄糖和乙醇响应传感器可以另外检测一种或多种其他分析物(例如,乳酸、氧气、pH、A1c、酮、药物水平等)。

[0029] 本公开内容的实施方案包括单个分析物传感器,其包含至少一个乙醇响应活性区域,任选地与葡萄糖响应活性区域组合。尽管本公开内容讨论了双重葡萄糖和乙醇分析物传感器,但应理解的是,仅包括一个或多个乙醇响应活性区域(并且不与任何葡萄糖响应活性区域组合)的分析物传感器也在本公开内容的范围内。

[0030] 本文公开的实施方案包括存在于单个分析物传感器尾部内的葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域,从而允许在体内同时监测两种分析物。如本文所用,关于传感器的术语“尾部”是指传感器的一部分,其包含一个或多个分析物响应活性区域并且被植入或以其他方式接触个体的组织内,例如经皮、皮下或静脉内。在不脱离本公开内容的范围的情况下,尾部可以具有任何形状或尺寸并且可以与其他组织植入组件(例如,完全可植入的分析物传感器)相关。葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的各种物理设置在下文讨论的分析物传感器内以及与双重葡萄糖和乙醇传感器相关的特定挑战是可能的。本公开内容的特定实施方式包括传感器架构,其中葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域可以被分开并且同时询问以确定每种分析物的浓度。

[0031] 本文的实施方案利用包括检测化学物质的酶系统,所述检测化学物质包含至少两种能够协同作用以促进至少葡萄糖和乙醇的检测的酶。如本文所用,术语“协同作用”及其语法变体是指酶反应系统,其中至少第一酶促反应的产物成为至少第二酶促反应的底物,其中最终酶促反应作为测量底物(分析物)浓度的基础。尽管根据两个偶联的酶促反应进行定义,但应理解的是在某些情况下也可以偶联两个以上的酶促反应。例如,在一些实施方案中,第一酶促反应的产物可以成为第二酶促反应的底物,第二酶促反应的产物可以成为第三酶促反应的底物,第三酶促反应作为用于测量在第一酶促反应或第二酶促反应期间反应的底物(分析物)的浓度的基础。

[0032] 当单一酶不能促进检测时,可能需要利用彼此协同作用的两种或更多种酶来检测

给定的感兴趣的分析物。单一酶对于促进分析物检测可能无效的情况包括,例如,其中酶被酶促反应的一种或多种产物抑制,当置于分析物传感器中时不能在氧化态和还原态之间循环,和/或未知用于提升促进检测所需的反应途径的那些情形。

[0033] 将葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域结合到单个分析物传感器中可能会造成几个障碍。具体而言,葡萄糖响应分析物传感器常采用氧化还原介质,其可能无法与检测乙醇所需的酶自由交换电子。葡萄糖响应分析物传感器可以另外采用单个传质限制聚合物膜来帮助避免传感器过载(饱和)并促进准确的葡萄糖测量。适合葡萄糖的传质限制层可能不适合酒精,因为它们的扩散率和浓度相当不同。另外的障碍包括分析物灵敏度的差异以及一种或多种酶与给定的一组分析条件的潜在不相容性。

[0034] 本公开内容进一步提供了有助于同时检测葡萄糖和乙醇的膜组合物、沉积配置和沉积方法。具体地,在一些实施方案中,本公开内容提供了促进增强的乙醇检测而不妨碍葡萄糖检测的某些双层膜配置。如本文所用,术语“双层膜”是指具有两个沉积层的膜,所述两个沉积层覆盖至少一个工作电极和一个活性区域,其在组成上可以相同或不同。即,双层膜在组成上可以是均质的(具有相同的化学成分)或在组成上是异质的(具有不同的化学成分),并且参照其覆盖的分析物传感器组件进行描述。如本文所用,“单层膜”是指具有一个沉积层的膜,该沉积层覆盖至少一个工作电极和一个活性区域并且是均质组合物。在一些实施方案中,本文描述的双重葡萄糖和乙醇传感器的配置允许在至少一个葡萄糖响应活性区域和至少一个乙醇响应活性区域两者上设置(覆盖)均质单层膜。在其他实施方案中,本文所述的双重葡萄糖和乙醇传感器的配置允许将均质单层膜设置在至少一个葡萄糖响应活性区域上,并且允许将均质或异质双层膜设置在至少一个乙醇响应活性区域上。

[0035] 在更详细地描述本公开内容的特定分析物传感器之前,提供合适的体内分析物传感器配置和传感器系统的简要概述,以便可以更好地理解决公开内容的实施方案。应理解的是,根据本公开内容的各种实施方案,下文描述的任何传感器系统和分析物传感器配置可以以多种酶为特征,并且不限于本文所述的具体配置。

[0036] 图1显示了示例性感测系统的图,该感测系统可以结合本公开内容的分析物传感器,例如包含葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的分析物传感器。如图所示,根据一些实施方案,感测系统100包括传感器控制装置102和阅读器装置120,其配置为通过本地通信路径或链路彼此通信,本地通信路径或链路可以是有线或无线、单向或双向、加密或未加密的。阅读器装置120可以构成用于查看各种信息的输出介质,例如分析物浓度、分析物趋势、警报和/或由传感器104或与其相关的处理器确定的通知,以及允许一个或多个用户输入。例如,阅读器装置120可以是多用途智能电话或专用电子阅读器仪器。虽然仅显示了一个阅读器装置120,但是在某些情况下可能存在多个阅读器装置120并且与传感器控制装置102通信(例如,以允许多个用户访问分析物水平)。阅读器装置120还可以分别通过一个或多个通信路径/链路141和/或142与远程终端170和/或可信计算机系统180通信,通信路径/链路141和/或142也可以是有线或无的、单向或双向、加密或非加密的。阅读器装置120还可以或备选地通过通信路径/链路151与网络150(例如,移动电话网络、互联网或云服务器)通信。网络150还可以通过通信路径/链路152通信地耦合到远程终端170和/或通过通信路径/链路153通信地耦合到可信计算机系统180。或者,在存在或不存在介入阅读器装置120的情况下,传感器104可以直接与远程终端170和/或可信计算机系统180通信。例如,根据一些实

施方案,传感器104可以通过到网络150的直接通信链路与远程终端170和/或可信计算机系统180通信,如美国专利申请公开2011/0213225中所述,该公开通过引用整体并入本文。

[0037] 任何合适的电子通信协议可用于每个通信路径或链路,例如近场通信(NFC)、射频识别(RFID)、**BLUETOOTH®**或**BLUETOOTH®**低能量协议、WiFi等。如上所述,阅读器装置120、和/或远程终端170、和/或可信计算机系统180、和/或附加的一个或多个阅读器装置,可根据一些实施方案由对用户的分析物水平感兴趣的除主要用户之外的个体访问。阅读器装置120可以包含显示器122和任选的输入组件121。根据一些实施方案,显示器122可以包括触摸屏界面,例如用于输出与传感器控制装置102和用户输入相关的信息。

[0038] 传感器控制装置102包括传感器外壳103,其可以容纳用于操作传感器104的电路和电源。任选地,电源和/或有源电路可以省略,并且传感器控制装置102可以以其他方式自供电。处理器(未示出)可以通信地耦合到传感器104,处理器物理地位于传感器外壳103和/或阅读器装置120内。根据一些实施方案,传感器104从传感器外壳103的下侧突出并延伸穿过粘合层105,其适于将传感器外壳103粘附到例如皮肤的组织表面。

[0039] 传感器104适于至少部分地插入感兴趣的组织中,例如在皮肤的真皮层或皮下层内。传感器104可以包含足够长度的传感器尾部以插入到给定组织中的期望深度。传感器尾部可以包含至少一个工作电极和一个或多个位于该至少一个工作电极上的活性区域(感测区域/点或感测层,其可以是任何形状或尺寸)并且其活性用于感测一种或多种感兴趣的分析物,例如葡萄糖和/或乙醇。在一些实施方案中,活性区域是一个或多个离散点的形式(例如,一个至约10个点,或更多),其大小范围可以从约 0.01mm^2 至约 1mm^2 ,包括其间的任何值和子集,但是在此也考虑了更大或更小的个体活性区域点。

[0040] 根据本公开内容的一些实施方案,一个或多个活性区域可以包含覆盖有一个或多个膜的多种酶。根据一些实施方案,活性区域可包括聚合材料,至少一些酶化学键合(例如,共价键合、离子键合等)或以其他方式固定(例如,未结合而在基质中)至该聚合材料。在一些实施方案中,每个活性区域还可包含电子转移剂以促进感兴趣分析物的检测。

[0041] 在本公开内容的各种实施方案中,可以在任何感兴趣的生物流体例如真皮液、间质液、血浆、血液、淋巴液、滑液、脑脊液、唾液、支气管肺泡灌洗液、羊水等中监测感兴趣的分析物(例如,葡萄糖和乙醇)。在特定实施方案中,本公开内容的分析物传感器可适用于测定真皮液或间质液以在体内确定葡萄糖和/或乙醇的浓度。

[0042] 继续参考图1,传感器104可以自动地将数据转发到阅读器装置120。例如,分析物浓度数据(例如,葡萄糖和/或乙醇浓度)可以自动和周期性通信,例如在获得数据时以某个频率或在某个时间段之后已经过去,数据被存储在存储器中直到传输(例如,每几秒、每分钟、五分钟或其他预定时间段)。在其他实施方案中,传感器104可以以非自动方式并且不是根据设定的时间表与阅读器装置120通信。例如,当传感器电子器件进入阅读器装置120的通信范围时,可以使用RFID技术从传感器104通信数据。直到通信至阅读器装置120之前,数据可以保持存储在传感器104的存储器中。因此,患者不必一直保持靠近阅读器装置120,而是可以在方便的时间上传数据。在其他实施方案中,可以实现自动和非自动数据传输的组合。例如,数据传输可以在自动基础上继续,直到阅读器装置120不再处于传感器104的通信范围内。虽然已经参考阅读器装置120描述了来自传感器104的自动和非自动数据传输,但这种传输机制是在不脱离本公开内容的范围的情况下,同样适用于远程终端170和/或可信

计算机系统180。

[0043] 导引器可以暂时存在以促进将传感器104引入到组织中。在示例性实施方案中，导引器可以包含针或类似的锐器。应当认识到，在替代实施方案中可以存在其他类型的导引器，例如套管或刀片。更具体而言，在组织插入之前，针或其他导引器可以暂时驻留传感器104附近或与传感器104同时驻留(例如，在外部围绕)，然后在之后撤回。当存在时，针或其他导引器可通过打开供传感器104跟随的进入通路来促进将传感器104插入到组织中。例如，根据一个或多个实施方案，针或其他导引器可以促进作为进入真皮的通路穿透表皮以允许植入传感器104。在打开进入通路后，可以撤回针或其他导引器，使其不存在锐器危险。在示例性实施方案中，合适的导引器包括横截面可以是实心或空心、斜面或非斜面、圆形或非圆形等的针。在更具体的实施方案中，合适的针在横截面直径和/或尖端设计方面可与针灸针相当，针灸针可具有约150至约300微米(例如250微米)的横截面直径。然而，应当认识到，如果特定应用需要，合适的针可以具有更大或更小的横截面直径。

[0044] 在一些实施方案中，导引器的尖端(当存在时)可以在传感器104的末端上方成角度，使得导引器首先穿透组织并为传感器104打开进入通路。在其他示例性实施方案中，传感器104可以驻留在导引器的内腔或凹槽内，导引器类似地为传感器104打开进入通路。在任何一种情况下，在促进传感器插入之后导引器随后被撤回。

[0045] 本文公开的分析物传感器可以特征在于在单个工作电极上(例如，在单个工作电极的相同或相对侧)上或在两个或多个分开的工作电极上具有不同类型的活性区域(即，葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域)。根据本公开内容的各种实施方案并且如本文进一步描述的，单个工作电极传感器配置可以采用双电极或三电极检测模体。以单个工作电极为特征的传感器配置在下文中参考图2A-2C进行描述。根据本公开内容的各种实施方案，这些传感器配置中的每一个可以适当地结合葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域。在下文中参考图3和4A-4D描述了以多个工作电极为特征的传感器配置。当存在多个工作电极时，一个或多个葡萄糖响应活性区域可以设置在第一工作电极上并且一个或多个乙醇响应活性区域可以设置在第二工作电极上。采用多个工作电极的传感器配置对于结合根据本文公开的葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域可能特别有利，因为当活性区域以这种方式分开和/或间隔开时在制造过程中可以更容易沉积具有不同组成和/或不同渗透率值的传质限制膜。以促进具有不同组成的传质限制膜的沉积(特别是通过浸涂)的方式设置在每个工作电极上的多个工作电极为特征的特定传感器配置示于图4A-4C中。用于沉积本文公开的传质限制膜的合适技术包括，例如，通过喷涂、涂漆、喷墨印刷、模板印刷、辊涂、浸涂等，以及它们的任何组合。

[0046] 当分析物传感器中存在单个工作电极时，三电极传感器配置可包含一个工作电极、一个对电极和一个参考电极。相关的双电极传感器配置可包含一个工作电极和一个第二电极，其可同时用作对电极和参考电极(即，对电极/参考电极)。在双电极和三电极配置中，葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域都可以与单个工作电极接触(例如设置在其上)。在一些实施方案中，各种电极可以至少部分地堆叠(分层)在彼此之上和/或在传感器尾部上彼此横向间隔开。合适的传感器配置可以是基本上平坦的形状或基本上圆柱体的形状，其中葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域在工作电极上间隔开。在本文公开的所有传感器配置中，各种电极可以通过一种或多种介电材料或类似绝缘体彼此绝缘。

[0047] 特征在于多个工作电极的分析物传感器还可适用于本文所述的实施方案。这种分析物传感器包含至少两个工作电极和至少一个附加电极,其可用作每个工作电极的对电极/参考电极。在其他实施方案中,第一附加电极可以用作多个工作电极中的每一个的对电极并且第二附加电极可以用作多个工作电极中的每一个的参考电极。

[0048] 本文所述的各种分析物传感器可用于通过库仑法、电流法、伏安法或电位电化学检测技术中的任一种操作来测定分析物(例如,至少葡萄糖和乙醇)。

[0049] 图2A显示了具有单个工作电极的示例性双电极分析物传感器配置的横截面图。如图所示,分析物传感器200包含设置在工作电极214和对电极/参考电极216之间的基板212。或者,工作电极214和对电极/参考电极216可以位于基板212的同一侧,介电材料插入其间(配置未显示)。活性区域218a和218b(即,葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域)在工作电极214的表面上彼此横向间隔开。在本文所示的各种传感器配置中,活性区域218a和218b可以包含配置用于检测每种分析物的多个点或单个点。此外,在不脱离本公开内容的范围的情况下,在一些实施方案中,活性区域218a和218b可以设置在单个电极的相对侧上(未示出)。

[0050] 再参考图2A,膜220覆盖至少活性区域218a和218b并且可以任选地覆盖工作电极214和/或反/参考电极216中的一些或全部、整个分析物传感器200或包含活性区域218a和218b的分析物传感器200的至少整个尾部部分。分析物传感器200的一个或两个面可以用膜220覆盖。膜220可以包含一种或多种聚合物膜材料(膜聚合物),其具有限制分析物流向活性区域218a和218b的合适能力。虽然在图2A中并不明显,膜220的组成可以在活性区域218a和218b处变化,以便差异地调节每个位置处的分析物通量,如本文进一步描述的和/或以分开关协同酶促反应系统的一种或多种组分(例如,如果系统的某些反应物或产物抑制分析物检测)。例如,膜220可以喷涂和/或印刷到活性区域218a和218b上,使得膜220的组成和/或分层在每个位置不同。

[0051] 在一些实施方案中,膜220可以通过从分析物传感器200的A端开始的浸涂来沉积。具体地,分析物传感器200的A端可以浸入第一涂层制剂中以覆盖活性区域218a。在活性区域218a上部分固化第一涂层制剂之后,分析物传感器200的A端可以浸入第二涂层制剂中以用第二涂层制剂覆盖活性区域218a和218b。因此,膜220在活性区域218a处可为双层且在活性区域218b处为均质的。在其他实施方案中,分析物传感器200的A端可以浸入第一涂层制剂中以覆盖活性区域218a和218b,并且在部分固化之后,A端可以浸入第二涂层制剂中以仅覆盖活性区域218a或218b中的一个。在不脱离本公开内容的范围的情况下,第一涂层制剂和第二涂层制剂在组成上可以相同或不同。

[0052] 图2B和2C显示了具有单个工作电极的示例性三电极传感器配置的横截面图,其兼容用于本文公开内容的一些实施方案中。除了在分析物传感器201和202中包括附加电极217(图2B和2C)之外,以单个工作电极为特征的三电极传感器配置可以另外类似于图2中分析物传感器200所示的配置。对于附加电极217,电极216可以用作对电极或参考电极,并且附加电极217可以实现其他未考虑的其他电极功能。在任一情况下,工作电极214继续实现其原始功能。附加电极217可以设置在工作电极214或电极216上,在每个电极之间具有介电材料的分离层。例如,如图2B中所描绘的,电极214、216和217位于基板212的同一面上并且通过介电层219a、219b和219c彼此绝缘。或者,如图2C中所示,电极214、216和217中的至少

一个可以位于基板212的相对面上。因此,在一些实施方案中,电极214(工作电极)和电极216(对电极)可以位于基板212的相对面上,电极217(参考电极)位于电极214或216之一上并且与其以一种介电材料间隔开。参考材料层230(例如,Ag/AgCl)可以存在于电极217上,参考材料层230的位置不限于图2B和2C中描绘的位置。与图2A所示的分析物传感器200一样,分析物传感器201和202中的活性区域218a和218b在图2B和2C的传感器配置中的工作电极214上彼此横向间隔开设置,但可以在任何其他配置中以其他方式间隔开(例如,在工作电极的相对侧)。

[0053] 与分析物传感器200(图2A)一样,膜220也可以覆盖分析物传感器201和202中的活性区域218a和218b以及其他传感器组件。在一些实施方案中,附加电极217可以覆盖有膜220。尽管图2B和2C已将所有电极214、216和217描绘为用膜220覆盖,但应认识到,在某些实施方案中可以仅工作电极214或仅包含活性区域218a和218b的工作电极214的一部分被覆盖。此外,如前所述,膜220在电极214、216和217中的每一个处的厚度可以相同或不同,并且可以相同或不同地层叠在电极214、216和217中的每一个上。如在双电极传感器配置(图2A)中一样,分析物传感器201和202的一个或两个面可以在图2B和2C的传感器配置中用膜220覆盖,可以整个分析物传感器201和202被覆盖,或者可以只有活性区域218a和218b被覆盖。此外,例如,膜220可以在活性区域218a和218b处在组成上变化,以控制到活性区域的通量和/或隔离协同酶促反应系统的各种组分,例如通过从A端浸涂膜220以沉积活性区域218a和218b之一上的双层和另一活性区域上的同质层。因此,图2B和2C中所示的三电极传感器配置应理解为对本文公开的实施方案是非限制性的,替代电极和/或层配置保留在本公开内容的范围内。

[0054] 图3、4、6A、6B和8描绘了具有多个工作电极的传感器配置。尽管以下描述主要针对具有两个工作电极的分析物传感器配置,但是应理解的是,通过对本文公开内容的扩展,可以成功地结合多于两个的工作电极。附加工作电极可允许将一个或多个附加活性区域和相应的感测能力赋予具有此类特征的分析物传感器,例如赋予除葡萄糖和乙醇感测之外的附加感测能力。

[0055] 图3显示了具有两个工作电极、一个参考电极和一个对电极的示例性传感器配置的横截面图,其兼容用于本文公开内容的一个或多个实施方案中。如图3所示,分析物传感器300包括设置在基板302的相对面上的工作电极304和306。活性区域310a设置在工作电极304的表面上,并且活性区域310b设置在工作电极306的表面上。根据本公开内容的各种实施方案,活性区域310a和310b中的每一个可以是葡萄糖响应活性区域或乙醇响应活性区域,从而允许此类分析物的双重检测。对电极320通过介电层322与工作电极304绝缘,参考电极321通过介电层323与工作电极306绝缘。外介电层330和332分别位于参考电极321和对电极320上。根据各种实施方案,膜340可以覆盖至少活性区域310a和310b,分析物传感器300的其他组件或整个分析物传感器300也任选地覆盖有膜340。再次,如前所述,膜340可以在组成上变化或以一层或多层的形式设置在活性区域310a和310b上。例如,可以将不同的膜制剂或一种或多种制剂的层喷涂和/或印刷到分析物传感器300的相对面上。浸涂技术也可以是合适的,特别是用于将双层膜沉积在活性区域310a和310b中的至少一个上。

[0056] 例如,活性区域310a或310b可以一个是葡萄糖响应活性区域,另一个是乙醇响应活性区域。例如,在活性区域310a是葡萄糖响应活性区域的情况下,膜340a可以覆盖310a并

且是与葡萄糖感测兼容的传输限制膜。在这样的实例中，活性区域310b是乙醇响应活性区域，并且膜340b可以覆盖310a并且是与乙醇感测兼容的传输限制膜(参见图5A)。即，膜340可以由两个单独的膜组合物340a、340b组成，分别覆盖活性区域340a、310b，所述活性区域340a、310b配置为分别用于葡萄糖和乙醇感测。在一些实施方案中，膜组合物340a、340b可以具有相同或不同的组成，条件是它们与待由它们各自的分析物响应活性区域检测的分析物相容。据信，当膜340a、340b具有相同的组成时，它们可能具有不同的厚度以实现所需的分析物检测。在优选实施方案中，膜340a、340b可以具有不同的组成，以更好地分别促进对葡萄糖和乙醇分开定制检测。

[0057] 具有多个工作电极并且与图3所示的不同的替代传感器配置可以以对电极/参考电极而不是分开的对电极和参考电极320和321为特征，和/或特征层和/或膜布置不同于明确描绘的那些。例如，对电极320和参考电极321的定位可以与图3中描绘的相反。此外，工作电极304和306不必以图3所示的方式位于基板302的相对面上。

[0058] 虽然合适的传感器配置可以特征在于特征上基本上是平面的电极，但是应理解的是，特征在于非平面电极的传感器配置可以是有利的并且特别适合用于本文的公开内容。具体而言，如本文所述，彼此同心布置的基本上圆柱体的电极可以促进质量传输限制膜的沉积。图4显示了分析物传感器的透视图，其特征在于相对于彼此同心布置的基本上圆柱体的电极。虽然图4描绘了以两个工作电极为特征的传感器配置，但是应理解的是，通过对本文公开内容的扩展，具有一个工作电极或多于两个工作电极的类似传感器配置是可能的。

[0059] 图4显示了示例性传感器配置的透视图，其中多个电极基本上是圆柱体的并且围绕中央基板相对于彼此同心地设置。如图所示，分析物传感器401包括中央基板402，所有电极和介电层围绕该中央基板相对于彼此同心地布置。具体而言，工作电极410设置在中央基板402的表面上，并且介电层412设置在工作电极410远离传感器尖端404的部分上。工作电极420设置在介电层412上，并且介电层422设置在工作电极420的远离传感器尖端404的部分上。对电极430设置在介电层422上，并且介电层432设置在对电极430的远离传感器尖端404的部分上。参考电极440设置在电介质上层432，并且介电层442设置在参考电极440的远离传感器尖端404的部分上。因此，工作电极410、工作电极420、对电极430和参考电极440的暴露表面彼此沿着分析物传感器400的纵轴B间隔开。应理解的是，工作电极410、工作电极420、对电极430和参考电极440的顺序是非限制性的。此外，在一些实施方案中，对电极430和参考电极440可以组合成单个电极。

[0060] 再参考图4，活性区域414a和414b分别设置在工作电极410和420的暴露表面上，从而允许与流体接触以检测葡萄糖和/或乙醇，任选地与其他分析物进一步组合。尽管活性区域414a和414b在图4(以及图6A和6B)中被描绘为三个离散的圆形点，但是应理解的是，在替代传感器配置中可以存在少于或多于三个点，并且在替代传感器配置中这些点的形状可以是非圆形的(例如，椭圆形、方形、多边形等)。

[0061] 图3、6A、6B和7显示了根据本公开内容的一个或多个实施方案的用于同时检测葡萄糖和乙醇的分析物传感器的各种膜配置。例如，这样的实施方案可以利用双层膜来促进形成协同酶促反应系统的一部分的各种感测组分的分离，否则如果共存将抑制分析物感测。例如，如上所述，乙醇氧化的产物对其检测所需的酶具有强烈抑制作用，使得单层膜可能无法有效地进行乙醇检测。当此类协同酶促反应系统被选择用于乙醇感测时，使用双层

膜分离此类成分对于允许准确的乙醇感测是必要的。在讨论适合与本文所述的分析物传感器实施方案一起使用的各种膜配置之前,将首先讨论用于双重葡萄糖和乙醇传感器的协同酶促反应系统。

[0062] 在一些实施方案中,包含用于检测乙醇的协同酶促反应系统的分析物传感器可以利用醇氧化酶(AOX)的第一酶和黄嘌呤氧化酶(XOX)的第二酶。醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶在检测乙醇(和其他两种酶均置于工作电极上的非乙醇的醇)之间的协同作用将在下文进一步详细解释。在本公开内容的某些实施方案中,黄嘌呤氧化酶与聚合物共价键合。在其他实施方案中,黄嘌呤氧化酶和电子转移剂都可以与聚合物共价键合,而醇氧化酶不与聚合物共价键合。过氧化氢酶可以与这对酶一起作为稳定剂存在。

[0063] 醇氧化酶与乙醇相互作用以形成乙醛和过氧化氢。其他醇反应形成具有相应更高或更低碳数的醛。有利地,醇氧化酶仅催化乙醇向乙醛的正向转化(与可逆进行反应相反,例如醇脱氢酶的情况),这可能有利于在分析物传感器中使用该酶。此外,醇氧化酶含有强结合的黄素辅因子,使得外源辅因子不必与醇氧化酶结合以赋予酶活性以促进醇氧化。

[0064] 原则上,通过分析在酶促反应中产生的乙醛或过氧化氢产物,单独的醇氧化酶可用于分析物传感器中的乙醇检测。然而,这种方法有两个潜在的问题。第一,乙醛和过氧化氢都对醇氧化酶有抑制作用。因此,如果这些化合物未从传感器环境中清除,则醇氧化酶对于促进乙醇氧化变得无活性,从而使分析物传感器无功能或对于测定乙醇而言是次优的。此外,如果乙醛和过氧化氢被隔离或被其他试剂猝灭,则不再有可用于电化学检测的物质。第二,除了分子氧之外,醇氧化酶不能与氧化还原介质自由交换电子。因此,与分析物传感器活性区域中的聚合物相关的电子转移剂(例如锇络合物和本文讨论的其他过渡金属络合物),可能不能有效地将醇氧化酶从无活性的还原态循环到与乙醇反应的氧化态。因此,尽管醇氧化酶可以任选地与聚合物共价键合,但这样做对电子转移过程没有特别的好处。即,醇氧化酶与聚合物的共价键合无助于促进电子转移剂的电子转移。

[0065] 包含直接设置在工作电极上(特别是一起设置在给定的活性区域中)的醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶的协同酶系统,可以克服与使用采用醇氧化酶的分析物传感器检测乙醇相关的至少一些前述挑战。乙醛和其他醛类可以作为黄嘌呤氧化酶的底物,乙醛被酶促转化为乙酸。因此,黄嘌呤氧化酶可以从传感器环境中清除乙醛,从而阻止醇氧化酶的基于乙醛的失活。过氧化氢酶可存在于活性区域中,以清除过氧化氢(例如,作为过氧化氢酶-过氧化氢复合物),从而防止醇氧化酶被该物质灭活。此外,与醇氧化酶不同,黄嘌呤氧化酶可以与和分析物传感器活性区域中的聚合物相关的锇络合物和其他过渡金属络合物交换电子。因此,黄嘌呤氧化酶可以在其氧化形式和还原形式之间循环,从而允许分析物传感器保持有活性的感测状态。因此,上述分析物传感器中乙醇的检测基于黄嘌呤氧化酶与乙醛的酶促反应,乙醛是乙醇的酶促反应产物,而不是乙醇本身。此外,通过以上述方式配置分析物传感器中的酶,醇氧化酶可以与分子氧进行再氧化以保持其活性。

[0066] 图5A显示了根据本公开内容的各种实施方案的与使用直接设置在工作电极上的醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶的乙醇检测相关的协同酶促反应系统。黄嘌呤氧化酶与分析物传感器活性区域中的聚合物共价键合,而醇氧化酶与活性区域中的聚合物非共价缔合。除了黄嘌呤氧化酶之外,能够与该酶交换电子的锇络合物或其他过渡金属络合物也与聚合物共价键合。如图5A所示,乙醇在黄素辅因子存在下与氧化的(活性)醇氧化酶反应(FAD-已经与

醇氧化酶结合),从而形成还原的醇氧化酶、乙醛和过氧化氢。如图所示,还原的醇氧化酶可以用分子氧再氧化,使醇氧化酶恢复到其催化活性形式。

[0067] 再参考图5A,由乙醇酶促形成的乙醛然后在天然存在于酶的黄素辅因子的存在下与氧化形式的黄嘌呤氧化酶进行后续反应。在这个过程中形成乙酸,黄嘌呤氧化酶转化为还原状态。还原的黄嘌呤氧化酶然后可以与和聚合物缔合的过渡金属电子转移剂反应以将电子转移到工作电极,从而产生电流并再生氧化形式的黄嘌呤氧化酶。虽然图5A未显示,但是过氧化氢可以通过活性区域中存在的过氧化氢酶从传感器环境中单独清除。

[0068] 从图5A可以看出,酶促形成的乙醛的量与最初存在的乙醇的量成比例。因此,在乙醛的黄嘌呤氧化酶氧化过程中在工作电极处产生的电流可以与存在的乙醛的量成比例,进而与乙醇的量成比例。工作电极电流与乙醇浓度的相关性可以通过参考已知乙醇浓度下的电流查找表或通过使用校准曲线来进行。

[0069] 因此,在一些实施方案中,本公开内容提供基于醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶的协同酶促反应的乙醇响应活性区域(例如,用于本文所述的双重葡萄糖和乙醇分析物传感器中)。更具体而言,本公开内容提供了包含传感器尾部的分析物传感器,该传感器尾部包括至少一个工作电极,以及设置在该工作电极表面上的至少一个乙醇响应活性区域,其中该至少一个活性区域包含醇氧化酶、黄嘌呤氧化酶、过氧化氢酶、聚合物和电子转移剂。根据特定的实施方案,电子转移剂和黄嘌呤氧化酶可以共价键合到聚合物上,并且醇氧化酶不共价键合到聚合物上。醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶能够协同作用以在工作电极处产生与醇浓度成比例的信号。更具体而言,醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶都直接设置在工作电极上以实现上述目的。

[0070] 虽然位于分析物传感器的单个活性区域中的协同酶促反应系统的多种酶可以彼此协同相互作用以确定分析物浓度,但是使用分开的活性区域的这种协同酶促反应系统的组分(例如,反应物和/或产物)的分离有时可能有助于改进和/或更稳定的分析物检测。在一些实施方案中,分析物传感器配置可包含分布在分开的活性区域上的多种酶,其中活性区域之一可与工作电极隔离,从而仅从活性区域之一发生到工作电极的电子转移。例如,与工作电极隔离的活性区域可以促进感兴趣的分析物的酶促反应以产生反应产物(底物),该反应产物本身与工作电极直接接触的活性区域中的酶发生反应;与在与工作电极直接接触的活性区域中发生的酶促反应相关的信号然后提供检测分析物的基础。信号与分析物浓度的相关可以以本文讨论的各种方式中的任一种来实现。

[0071] 更具体而言,根据各种本公开内容的实施方案,图5B显示了与使用葡萄糖氧化酶(GOX)和黄嘌呤氧化酶的乙醇检测相关的协同酶促反应系统,如由过氧化氢酶进一步介导,当仅黄嘌呤氧化酶或黄嘌呤氧化酶和过氧化氢酶设置在工作电极的表面上时。过氧化氢酶也可以作为这对酶的稳定剂。即,用于检测乙醇的协同酶促反应系统的组分可以位于分开的活性区域聚合物中以克服与协同酶促反应系统的组分混合相关的某些问题。例如,葡萄糖氧化酶必须与工作电极分离以防止葡萄糖氧化酶反应产生电流,例如通过与位于与工作电极直接接触的活性区域中的电子转移剂(例如锇或其他过渡金属)反应而产生电流。如果葡萄糖氧化酶未与工作电极分离,则可能导致乙醇测量不准确或以其他方式异常,因为葡萄糖氧化提供了信号贡献。因此,为了促进乙醇的检测,以及克服与使用醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶检测乙醇相关的问题,如上所述,本公开内容提供了一种乙醇传感器,其包含两个活

性区域和双层膜配置,使得两个活性区域是分离的。

[0072] 图5B所示的协同酶促反应系统取决于分析期间在流体中彼此共存的葡萄糖和乙醇。由于葡萄糖是一种普遍存在的生物营养素,因此在测定生物流体时,它经常与其他分析物(包括乙醇)共存。

[0073] 继续参考图5B,葡萄糖氧化酶存在于活性区域(例如,图7的活性区域702a或702b)并将外源葡萄糖转化为D-葡萄糖酸内酯-1,5-二酮和过氧化氢。不同于以基于醇氧化酶和黄嘌呤氧化物之间的协同酶促反应为特征的检测的乙醇响应活性区域(图5A),过氧化氢酶在图5B所示的协同酶促反应系统中发挥更有活性的作用。即,在隔离活性区域中,过氧化氢酶与过氧化氢反应形成过氧化氢酶-过氧化氢复合物(与过氧化氢酶在醇氧化酶和黄嘌呤氧化酶的协同酶促反应中表现出的过氧化物清除功能相同),该复合物随后与乙醇在相同的隔离活性区域中形成乙醛。在乙醇与过氧化氢酶-过氧化氢复合物反应时在一个活性区域中形成的乙醛通过膜渗透到第二活性区域,该膜将活性区域(例如,图7的活性区域702a和702b)分隔开。例如,该膜可包含交联的聚乙烯基吡啶,其可渗透乙醛。然后乙醛与第二活性区域(例如,图7的活性区域702a或702b)中的黄嘌呤氧化酶反应以类似于上述图5A的方式形成乙酸。固定化或化学键合的电子转移剂(例如锇络合物或其他过渡金属络合物)可优选存在于具有黄嘌呤氧化酶的活性区域内,用于交换电子以促进与乙醇水平相关联的乙酸形成。过氧化氢酶也可任选存在于任一活性区域内以充当稳定剂。此外,除了图5B中描绘的膜之外,第二膜可以覆盖两个活性区域,形成双层膜结构,其中第二膜对葡萄糖和乙醇都是可渗透的。

[0074] 或者,过氧化氢酶可以存在于包含黄嘌呤氧化酶的活性区域中,在这种情况下,在包含葡萄糖氧化酶的活性区域中形成的过氧化氢可以通过膜扩散到包含黄嘌呤氧化酶(和过氧化氢酶)的活性区域中,形成过氧化氢酶-过氧化氢复合物并将其中的乙醇氧化成乙醛。

[0075] 如本文所用,并且为了描述的目的,除非另有说明,否则术语“乙醇响应活性区域”包括如本文所述的用于协同检测乙醇的任何和所有分开的活性区域。例如,术语“乙醇响应活性区域”包括第一活性区域和第二活性区域,例如参考图5B描述的那些。

[0076] 根据一些实施方案,本文所述的分析物传感器的至少一个乙醇响应活性区域中的过氧化氢酶未与聚合物共价键合。过氧化氢酶可以以活性区聚合物的约1重量%至约50重量%,更特别地活性区聚合物的约1重量%至约10重量%,或活性区域聚合物的约1重量%至约5重量%的范围内的量存在。

[0077] 本文公开的分析物传感器中的葡萄糖响应活性区域可包含例如葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶的葡萄糖响应酶和聚合物。根据各种实施方案,葡萄糖氧化酶可以共价结合到葡萄糖响应活性区域内的聚合物。包含在活性区域中的合适聚合物描述如下。此外,固定化或化学键合的电子转移剂(例如锇络合物或其他过渡金属络合物)可优选存在于葡萄糖响应活性区域内,用于与葡萄糖响应酶交换电子以促进葡萄糖酸内酯的形成,以确定葡萄糖水平。

[0078] 葡萄糖反应酶可以以葡萄糖响应活性区域中聚合物的约1重量%至约50重量%的范围内的量存在,包括其间的任何值和子集,例如以葡萄糖响应活性区域中聚合物的约5重量%至约45重量%,或约10重量%至约40重量%,或约15重量%至约35重量%,或约20重

量%至约30重量%的范围内的量存在。任选的电子转移剂可以以葡萄糖响应活性区域中聚合物的约10重量%至约50重量%的范围内的量存在,包括其间的任何值和子集,例如以葡萄糖响应活性区域中聚合物的约15重量%至约45重量%,或约20重量%至约40重量%,或约25重量%至约35重量%的范围内的量存在。这些范围同样适用于与本文所述的葡萄糖响应活性区域有关的所有实施方案,但不限于此。

[0079] 如上所述,包括一个或多个葡萄糖响应活性区域和一个或多个乙醇响应活性区域的分析物传感器可以设置在单个工作电极或两个或更多个分开的工作电极上。此外,如上所述,可以采用各种膜配置,特别是当所选择的协同酶反应系统需要通过使用双层膜来分离各种组分时(参见图5B)。

[0080] 图6A和6B显示了图4的示例性传感器配置的透视图(并且使用类似的参考字符),其包含适用于本文所述的双重葡萄糖和乙醇传感器中的一个或多个的在分开的工作电极上的活性区域和膜配置。图7显示了示例性传感器配置的横截面图,其包含适用于本文所述的双重葡萄糖和乙醇传感器中的一个或多个的在单个工作电极上的活性区域和膜配置。

[0081] 首先参考图6A,传感器401包含工作电极410、活性区域414a和介电层412,它们各自都覆盖有双层膜450。传感器401还包含工作电极420、活性区域414b、活性区域414c和传感器尾部的其余部分(即,对电极430、参考电极440和介电层422、432和442),每个都覆盖有单层膜451。双层膜450包括覆盖有膜层446的膜层444;单层膜451包含膜层446。双层膜450和单层膜层451可以具有相同或不同的组成(如本文更详细讨论的),并且参考至少一个工作电极和检测感兴趣分析物所需活性区域的相关数量是双层或单层。

[0082] 图6A的传感器配置可以特征在于葡萄糖响应的活性区域414b,以及共同为乙醇响应的第一活性区域和第二活性区域414a和414c,如本文所述。葡萄糖响应活性区域414b可以包含至少一种葡萄糖响应酶、聚合物和任选的电子转移剂。通常,葡萄糖响应区域包括电子转移剂。

[0083] 第一活性区域414a可以设置在工作电极410的表面上并且至少包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;第二活性区域414c可以包括葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物。

[0084] 应理解的是,如上所述,虽然在图6A和6B中描述了其中第一活性区域414a包含图5B的黄嘌呤氧化酶化学物质,第二活性区域414b包含图5B的葡萄糖氧化酶化学物质,也可以采用相反的方式。即,两个活性区域相对于膜的具体位置(和包含过氧化氢酶)是非限制性的,图6A和6B仅示例了两种配置。

[0085] 黄嘌呤氧化酶可以以第一活性区域414a中第一聚合物的约1重量%至约50重量%的范围内的量存在,包括其间的任何值和子集,例如以第一活性区域414a中第一聚合物的约5重量%至约45重量%,或约10重量%至约40重量%,或约15重量%至约35重量%,或约20重量%至约30重量%的范围内的量存在。任选的电子转移剂可以以第一活性区域414a中第一聚合物的约10重量%至约50重量%的范围内的量存在,包括其间的任何值和子集,例如以第一活性区域414a中第一聚合物的约15重量%至约45重量%,或约20重量%至约40重量%,或约25重量%至约35重量%的范围内的量存在。葡萄糖氧化酶可以以第二活性区域414c中第二聚合物的约1重量%至约50重量%的范围内的量存在,包括其间的任何值和子集,例如以第二活性区域414c中第二聚合物的约5重量%至约45重量%,或约10重量%至约

40重量%，或约15重量%至约35重量%，或约20重量%至约30重量%的范围内的量存在。过氧化氢酶可以以上文描述的量存在于第二活性区域414c中。应理解的是，虽然这些范围是参照图6A描述的，但是它们同样适用于与本文所述的第一乙醇响应活性区域和第二乙醇响应活性区域（乙醇响应活性区域的第一部分和第二部分）有关的所有实施方案，但不限于此。

[0086] 通常，第一活性区域414a包括电子转移剂，并且可以任选地还包含过氧化氢酶（例如，以本文公开的范围内的量）。第一聚合物和第二聚合物可以具有相同或不同的组成，并且在本文中更详细地描述。第二活性区域414c可以设置在膜444的表面上，键合至膜446（例如，化学键合，例如共价键合），或以其他方式固定在膜446内（例如，未结合而在膜446的基质中）。在优选实施方案中，第二活性区域414c沉积（例如，化学键合，例如共价键合）在膜444的表面上，或者第二活性区域414c设置在膜444的外部并且在膜446内移动，只要第二活性区域414c相对靠近第一活性区域414a以促进乙醇检测。活性区域414a、414b和414c中的每一个的数量、尺寸和形状不限于本公开内容的任何图中描绘的数量、尺寸和形状，并且可以是各种尺寸和形状的单个活性区域或多个活性区域，条件是它们具有检测其特定感兴趣的分析物的功能。此外，在一些实施方案中，黄嘌呤氧化酶和电子转移剂共价键合至第一活性区域414a的第一聚合物，并且葡萄糖氧化酶共价键合至第二活性区域414c的第二聚合物。

[0087] 再参考图6A，尽管双层膜450和单层膜451共同覆盖传感器尾部的所有组件，但是应理解的是，在不脱离本公开内容的范围的情况下可以采用其他膜配置。例如，双层膜可以仅覆盖工作电极410、活性区域414a和活性区域414c；并且分开的单层膜可以仅覆盖工作电极420和活性区域414b。本文所述的分析物传感器的其余组件（例如，对电极、参考电极、介电层）的膜涂层是任选的，但可以被覆盖以促进或简化分析物传感器的制造（例如，简化在传感器尾部上膜的浸涂）。此外，还应理解的是，各种工作电极、对电极和参考电极的位置不限于图6A中描绘的那些。类似地，这种电极的数量不限于图6A所示的数量（例如，可以使用单个对电极/参考电极而不是分开的对电极和参考电极）。

[0088] 图6B示例了与图6A相比的代表性替代传感器配置，其中传感器402包含位置更靠近传感器尖端404的对电极430和参考电极440以及位置更远离传感器尖端404的工作电极410和420。其中工作电极410和420位置更远离传感器尖端404的传感器配置通过为活性区域414a和414b的沉积提供更大的表面积（图5B中示例性地显示了五个离散的感测点，但可以包括更多或更少），从而促进增加的信号强度，这在某些情况下可能是有利的。由膜450限定的双层膜和由膜451限定的单层膜的位置已经类似地调整以适应工作电极410和420的位置和第二活性区域414c的位置的变化，以形成具有用于检测乙醇的活性区域414a的协同酶促反应系统。

[0089] 虽然图5A和5B已经描绘了每个都支撑在中央基板402上的传感器配置，但是应理解的是，替代传感器配置可以是电极支撑而没有中央基板402。在代表性实施方案中，最里面的同心电极可以用于支撑其他电极和介电层。例如，传感器402可以不包括基板402并且可以采用最里面的同心对电极430来在其上依次设置参考电极440、工作电极410和420以及介电层432、442、412和422。鉴于本文的公开内容，再次应理解的是，其他电极和介电层配置可用于缺少中央基板402的传感器配置中，并且可用于不同的位置配置中。

[0090] 现在参考图7,其示例了包括适用于本文所述的双重葡萄糖和乙醇传感器中的一个或多个的在单个工作电极上的活性区域和膜配置的示例性传感器配置的一部分的截面图。如图所示,工作电极700包含葡萄糖响应活性区域706和设置在其上的第一乙醇响应活性区域702a。葡萄糖响应活性区域706可以包含葡萄糖响应酶和第一聚合物,葡萄糖响应酶可以化学(例如,共价)结合到第一聚合物。通常,电子转移剂也存在于活性区域706中,其也可以化学(例如,共价)结合到第一聚合物。

[0091] 继续参考图7,设置在工作电极700上的第一乙醇响应活性区域702a可以包含黄嘌呤氧化酶和第二聚合物,黄嘌呤氧化酶可以化学(例如,共价)结合到第二聚合物。通常,电子转移剂也存在于活性区域702a中,其也可以化学(例如,共价)结合到第二聚合物。如上所述,第一膜704覆盖活性区域702a以将702a与第二乙醇响应活性区域702b绝缘以防止其间的电子交换。如图所示,第一膜704还可以覆盖工作电极700的表面,如图所示,以及其中存在工作电极700的分析物传感器的其他部分。或者,膜704可仅覆盖活性区域702a。第一膜704可以至少对乙醛是可渗透的。

[0092] 第二活性区域702b设置在膜704上(尽管在一些实施方案中可以结合到膜708、移动或以其他方式固定在膜708中),并且可以化学(例如,共价)结合到其上。如上所述,第二活性区域702b与活性区域702a协同操作以在体内检测乙醇水平,并且可以包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第三聚合物。葡萄糖氧化酶可以化学(例如,共价)结合到第三聚合物,并且过氧化氢酶可以化学地结合或未结合到第三种聚合物上。第一膜704进一步将葡萄糖氧化酶隔离,特别是当化学结合到第三聚合物时,而不与工作电极700接触,从而防止其产生电流,例如通过与位于活性区域702a内的电子转移剂相互作用。

[0093] 如图所示,葡萄糖响应活性区域706和第二乙醇响应活性区域702b共同覆盖有第二膜708。因此,包含膜704和708的双层膜覆盖第一乙醇响应活性区域702a,而包含膜708的单层膜覆盖葡萄糖响应活性区域706和第二乙醇响应活性区域702b。膜708可以另外覆盖工作电极700的表面,如图所示,以及其中存在工作电极700的分析物传感器的其他部分。或者,膜708可以仅覆盖活性区域706和702b。第二膜708至少对葡萄糖和乙醇是可渗透的。又或者,在不脱离本公开内容的范围的情况下,膜708可以不是连续的(即,是不连续的),而是分开覆盖活性区域706和702b。

[0094] 活性区域706、702a、702b的第一聚合物、第二聚合物和第三聚合物可以相同或不同;类似地,第一膜和第二膜704、708可以相同或不同。

[0095] 图8显示了分析物传感器的一部分的附加示例性示意图,该分析物传感器具有两个工作电极并且以覆盖两个工作电极之一的双层膜为特征,其可兼容用于形成根据本文所述的一个或多个实施方案的分析物传感器。如图8中所示,分析物传感器的特征在于传感器尾部800具有设置在基板812的相对面上的工作电极814a和814b。葡萄糖响应活性区域816设置在工作电极814a的表面上,并且第一乙醇响应活性区域(总乙醇响应活性区域的第一部分)818a设置在工作电极814b的一个面上。葡萄糖响应活性区域816对应于图7的葡萄糖响应区域706。第一乙醇响应活性区域818a对应于图7的第一乙醇活性区域702a。虽然图8已经显示了相对于基板812大体上彼此相对设置的活性区域816和818a,但是应理解的是,在不脱离本公开内容的范围的情况下,活性区域816和818a可以在基板812的相对面上彼此横向间隔开(偏移)。如下文所讨论的,活性区域818和818a的横向间隔配置对于用传质限制膜

覆盖每个活性区域可能特别有利。

[0096] 如图8进一步所示的,活性区域816覆盖有单层膜820。膜820是包含单一膜聚合物的均质膜。活性区域818a覆盖有双层膜821,其包含与活性区域818a直接接触的膜层821a和叠加在膜层821a上的膜层821b。在该实施方案中,膜层821a和821b包含不同的膜聚合物。在某些特定实施方案中,膜层820和膜层821b可包含相同的膜聚合物。设置在膜层821a上的第二乙醇响应活性区域(总乙醇响应活性区域的第二部分)818b设置在膜821a上。第二乙醇响应活性区域818b对应于图7的第一乙醇活性区域702b。如本文所述,第一乙醇响应活性区域和第二乙醇响应活性区域818a、818b协同操作以检测乙醇。

[0097] 在所描绘的分析物传感器配置中,膜820表现出对葡萄糖的渗透性,而膜821a表现出对乙醛的渗透性。因为第二乙醇响应活性区域818b和葡萄糖响应活性区域816都依赖于葡萄糖,所以膜821b和820可以由相同的聚合物构成。此外,活性区域818a可以相对于传感器尾部的尖端更远地定位,使得它可以浸涂有膜818a而不接触活性区域816。此后,活性区域818b可以被沉积并且膜821a、活性区域818b和活性区域816的所有外部被浸涂以沉积膜820。这样的配置可以促进分析物传感器的制造。

[0098] 在一些实施方案中,并且如下面更详细地描述的,膜821a包含聚乙烯基吡啶均聚物或共聚物并且膜821b、820包含聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯。

[0099] 根据本公开内容的各种实施方案,电子转移剂可存在于本文所述的分析物传感器的葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域中。当分开的活性区域用于乙醇检测时,电子转移剂可以存在于设置在工作电极上的活性区域中(并且还包含黄嘌呤氧化酶和聚合物)。在分析物(葡萄糖或乙醇)或其产物(乙醛)经历氧化还原反应后,合适的电子转移剂可以促进电子向相邻工作电极的传输,从而产生指示特定分析物存在的电流。产生的电流量与存在的分析物的量成比例。根据所使用的传感器配置,葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域中的电子转移剂可以相同或不同。例如,电子转移剂可以不同,使得每种电子转移剂表现出不同的氧化还原电位。

[0100] 合适的电子转移剂可以包括具有比标准甘汞电极(SCE)的氧化还原电位高或低几百毫伏的氧化还原电位的可电还原和可电氧化的离子、络合物或分子(例如,醌)。根据一些实施方案,合适的电子转移剂可包括低电位锇络合物,例如美国专利6,134,461和6,605,200中描述的那些,其通过引用整体并入本文。另外的实例包括美国专利6,736,957、7,501,053和7,754,093中描述的那些,这些专利各自的公开内容通过引用整体并入本文。其他合适的电子转移剂可以包括钌、锇、铁(例如,聚乙烯基二茂铁或六氰基铁酸盐)或钴的金属化合物或络合物,包括例如它们的茂金属化合物。金属络合物的合适配体还可包括例如双齿或更高齿数的配体,例如联吡啶、联咪唑、菲咯啉或吡啶基(咪唑)。其他合适的二齿配体可以包括例如氨基酸、草酸、乙酰丙酮、二氨基烷烃或邻二氨基芳烃。单齿、双齿、三齿、四齿或更高齿数配体的任何组合可存在于金属络合物中以实现完整的配位球。在一些实施方案中,用于本文所述的葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的所选电子转移剂是锇络合物。

[0101] 适用于检测葡萄糖和乙醇的活性区域还可包含聚合物,电子转移剂可共价结合至该聚合物。本文公开的任何电子转移剂可包含合适的官能团以促进与活性区域内的聚合物的共价键合。电子转移剂和聚合物结合的电子转移剂的合适实例可包括美国专利8,444,

834、8,268,143和6,605,201中描述的那些,其公开内容通过引用整体并入本文。包含在活性区域中的合适聚合物的实例可包括但不限于聚乙烯基吡啶(例如,聚(4-乙烯基吡啶))、聚乙烯基咪唑(例如,聚(1-乙烯基咪唑))或其任何共聚物。可适合包含在活性区域中的示例性共聚物包括那些含有例如苯乙烯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺或丙烯腈的单体单元的共聚物。每个区域内的聚合物可以相同或不同。

[0102] 每个活性区域中电子转移剂和聚合物之间的共价键合方式不被认为是特别限制的。共价键合可以通过聚合带有共价键合的电子转移剂的单体单元而发生,或者电子转移剂可以在聚合物已经合成后单独与聚合物反应。根据一些实施方案,双官能间隔基可将电子转移剂共价键合至活性区域内的聚合物,具有与聚合物反应的第一官能团(例如,能够季铵化吡啶氮原子或咪唑氮原子的官能团)和与电子转移剂反应的第二官能团(例如,与配位金属离子的配体反应的官能团)。

[0103] 类似地,根据本公开内容的一些或其他各种实施方案,一个或多个活性区域内的酶可以共价键合至聚合物。当多种酶存在于单个活性区域中时,在一些实施方案中,所有多种酶可共价键合至聚合物,而在其他实施方案中,多种酶中仅一部分可共价键合至聚合物。例如,包含协同酶促反应系统的一种或多种酶可共价键合至聚合物并且至少一种酶可以与聚合物非共价缔合,使得非共价缔合的酶被物理地夹带在聚合物中(例如,在一些实施方案中,葡萄糖氧化酶在乙醇响应活性区域中是共价键合的而过氧化氢酶是非共价键合的)。根据某些实施方案,酶与活性区域中的聚合物的共价键合可通过引入合适交联剂的交联剂发生。用于与酶中的游离氨基(例如与赖氨酸中的游离侧链胺)反应的合适交联剂可以包括交联剂,例如聚乙二醇二缩水甘油醚(PEGDGE)或其他聚环氧烷物、氰尿酰氯、N-羟基琥珀酰亚胺、酰亚胺酯、表氯醇或其衍生变体。用于与酶中的游离羧酸基团反应的合适交联剂可以包括例如碳二亚胺。酶与聚合物的交联通常是分子间的,但在一些实施方案中可以是分子内的。此类交联剂还可用于交联本文所述的膜聚合物。

[0104] 电子转移剂和/或酶也可以通过除共价键之外的方式与活性区域中的聚合物缔合。在一些实施方案中,电子转移剂和/或酶可以与聚合物离子或配位地缔合。例如,带电聚合物可以与带相反电荷的电子转移剂或酶离子缔合。在其他实施方案中,电子转移剂和/或酶可以物理地夹带或固定在聚合物内而不与其键合。

[0105] 在本公开内容的特定实施方案中,覆盖每个活性区域的传质限制膜可包含至少一种交联的聚乙烯基吡啶均聚物或共聚物。传质限制膜的组成可以相同或不同,其中传质限制膜覆盖每个活性区域。在特定实施方案中,传质限制膜覆盖葡萄糖响应活性区域并且可以是单层膜(并且包含单个膜聚合物)。如本文所述,在特定的实施方案中,覆盖乙醇响应活性区域的第一部分的传质限制膜可以是双层的(每层含有相同或不同的膜聚合物)并且覆盖乙醇响应活性区域的第二部分的传质限制膜可以是单层膜。在本公开内容的更具体的实施方案中,葡萄糖响应活性区域可以用包含聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯共聚物的膜覆盖,并且乙醇响应活性区域可以用包含聚乙烯基吡啶和聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯的双层膜覆盖,其中聚乙烯基吡啶膜覆盖设置在工作电极上的乙醇响应活性区域(例如,图7的膜704)。聚乙烯基吡啶膜聚合物和聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯膜聚合物之一或两者可以是交联的。此外,聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯膜聚合物可以被官能化,其中一部分吡啶氮原子被非交联的聚(乙二醇)尾部官能化,一部分吡啶氮原子被烷基磺酸基团官能化。在一些情况下,传质

限制膜可以将分析物到电极(例如工作电极)表面的通量降低约10至约1000(包括其间的任何值和子集)的因素。

[0106] 鉴于前述内容,本文公开了独立乙醇传感器的各种实施方案。此外,本文公开了双重葡萄糖响应和乙醇响应传感器的传感器。这种双重葡萄糖响应和乙醇响应传感器允许同时但分开检测每种分析物。即,葡萄糖响应活性区域和一个或多个乙醇响应活性区域布置在单个分析物传感器中,使得它们可以被分开询问以促进每种分析物的检测。即,葡萄糖响应活性区域和一个或多个乙醇响应活性区域各自产生代表分析物水平(浓度)的独立信号。例如,在一些实施方案中,与在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域中的每一个内发生的酶促反应相关的信号可以通过同时或在不同的时间询问每个活性区域和/或工作电极来分别测量。与每个活性区域相关的信号然后可以分别与葡萄糖和乙醇中的每一个的浓度相关联。

[0107] 在其中葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域布置在单个工作电极上的一些实施方案中,与葡萄糖响应活性区域相关的氧化还原电位可以与乙醇响应活性区域的氧化还原电位分离至少约100mV,或至少约150mV,或至少约200mV。氧化还原电位之间的分离上限由体内的工作电化学窗口决定。通过使两个活性区域的氧化还原电位在量级上彼此充分分离,电化学反应可以在两个活性区域之一内(即,在葡萄糖响应活性区域或乙醇响应活性区域内)发生而基本上不会在另一个活性区域内诱导电化学反应。因此,来自葡萄糖响应活性区域或乙醇响应活性区域之一的信号可以在等于或高于其相应的氧化还原电位(较低的氧化还原电位)但低于葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域中的另一个的氧化还原电位(较高的氧化还原电位)而独立地产生。相反,等于或高于先前未询问的另一个活性区域的氧化还原电位(较高的氧化还原电位),可在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域两者内发生电化学反应。因此,在等于或高于较高的氧化还原电位产生的信号可以包括来自葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域两者的信号贡献,并且观察到的信号是复合信号。然后可以通过从复合信号中减去仅从等于或高于其相应氧化还原电位的葡萄糖响应活性区域或乙醇响应活性区域中任一活性区域获得的信号来确定等于或高于其相应氧化还原电位的一个活性区域(葡萄糖响应活性区域或乙醇响应活性区域)的信号贡献。

[0108] 在更具体的实施方案中,当活性区域位于同一工作电极上时,葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域可以含有不同的电子转移剂,以提供彼此在量级上足够分开的氧化还原电位。更具体而言,葡萄糖响应活性区域可包含第一电子转移剂并且乙醇响应活性区域可包含第二电子转移剂,其中第一电子转移剂和第二电子转移剂不同。根据本公开内容的各种实施方案,可以改变给定电子转移剂中存在的金属中心和/或配体以提供两个活性区域内氧化还原电位的充分分离。

[0109] 理想情况下,位于单个工作电极上的葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域可配置为在给定电位下操作分析物传感器时快速获得稳态电流。可以通过为每个活性区域选择一种电子转移剂来促进稳态电流的快速达到,该电子转移剂在暴露于等于或高于其氧化还原电位的电位时会迅速改变其氧化态。使活性区域尽可能薄也可以促进快速达到稳态电流。例如,葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的合适厚度可以在约0.1微米(μm)至约10 μm 的范围内,包括其间的任何值和子集。在一些或其他实施方案中,在一个或多个活性区域内结合诸如碳纳米管、石墨烯或金属纳米颗粒的导电材料可促进快速达到稳态电流。导

电颗粒的合适量可以为活性区域的约0.1重量%至约50重量%，或约1重量%至约50重量%，或约0.1重量%至约10重量%，或约1重量%至约10重量%的范围内，包括其间的任何值和子集。如上所述，还可以使用稳定剂来促进反应稳定性，例如过氧化氢酶。

[0110] 还应理解的是，可以通过改变活性区域的覆盖范围(面积或尺寸)、活性区域相对于彼此的面积比、覆盖活性区域的质量传输限制膜的特性、厚度和/或组成来改变分析物传感器对每种分析物的灵敏度(输出电流)。一旦获得本文公开的益处，本领域普通技术人员可以容易地改变这些参数。

[0111] 在一些实施方案中，与每个活性区域相关的信号可以通过查阅每种分析物的查找表或校准曲线与相应的葡萄糖或乙醇浓度相关联。每种分析物的查找表可以通过测定具有已知分析物浓度的多个样品并记录每种分析物的每个浓度下的传感器响应来填充。类似地，每种分析物的校准曲线可以通过将每种分析物的分析物传感器响应绘制为浓度的函数并在校准范围内确定合适的校准函数来确定(例如，通过回归，特别是线性回归)。

[0112] 处理器可以确定查找表中的哪个传感器响应值最接近为具有未知分析物浓度的样品测量的值，然后相应地报告分析物浓度。在一些或其他实施方案中，如果具有未知分析物浓度的样品的传感器响应值在查找表中的记录值之间，则处理器可以在两个查找表值之间内插以估计分析物浓度。内插可以假设查找表中报告的两个值之间存在线性浓度变化。当传感器响应与查找表中的给定值相差足够大时，例如约10%或更大的变化，可以采用内插法。

[0113] 同样，根据一些或其他各种实施方案，处理器可以将具有未知分析物浓度的样品的传感器响应值输入到相应的校准函数中。然后处理器可以相应地报告分析物浓度。

[0114] 因此，本公开内容提供包含传感器尾部和至少一个工作电极的分析物传感器。葡萄糖响应活性区域设置在工作电极的表面上并且乙醇响应活性区域的第一部分设置在工作电极的表面上，葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第一部分间隔开(例如，横向或在工作电极的相对侧上)。葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应酶和任选的电子转移剂。葡萄糖响应活性区域另外包含聚合物。乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂。乙醇响应活性区域的第一部分还可包含稳定剂，例如过氧化氢酶。第一膜仅设置在乙醇响应活性区域的第一部分(以及任选地与其相邻的工作电极的表面)上，第一膜包含第一膜聚合物并且至少对乙醛是可渗透的。乙醇响应活性区域的第二部分设置在第一膜上，乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物。第二膜设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上，第二膜包含第二膜聚合物并且至少对葡萄糖和乙醇是可渗透的。存在于葡萄糖响应活性区域中的葡萄糖氧化酶能够在工作电极处产生与葡萄糖浓度成比例的信号，并且乙醇响应活性区域的第一部分和第二部分的黄嘌呤氧化酶和葡萄糖氧化酶能够协同相互作用地在工作电极处产生与乙醇浓度成比例的信号。

[0115] 在一些实施方案中，第一膜和第二膜可以是聚乙烯基吡啶(例如，聚(4-乙烯基吡啶))、聚乙烯基咪唑(例如，聚(1-乙烯基咪唑))或它们的任何共聚物中的一种。第一膜聚合物和第二膜聚合物可以包含聚乙烯基吡啶。在一些实施方案中，第一膜聚合物是聚乙烯基吡啶并且第二膜聚合物是聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯。在一些实施方案中，第一膜聚合物是交联的聚乙烯基吡啶，其容易渗透乙醛；并且第二膜聚合物是交联的聚乙烯基吡啶-共聚苯

乙烯聚合物，其中一部分吡啶氮原子被非交联聚(乙二醇)尾部官能化，一部分吡啶氮原子被烷基磺酸基团官能化，其容易渗透葡萄糖和乙醇。

[0116] 在一些实施方案中，葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第一部分之一或两者包含电子转移剂。在一些实施方案中，包含的电子转移剂是过渡金属络合物，例如锇络合物。

[0117] 活性区域的各种组分可以进一步共价结合在其中。例如，在一些实施方案中，葡萄糖氧化酶与葡萄糖响应活性区域中的聚合物共价结合；黄嘌呤氧化酶和任选的电子转移剂与乙醇响应活性区域的第一部分中的第一聚合物共价结合；并且葡萄糖氧化酶与乙醇响应活性区域的第二部分中的第二聚合物共价结合。乙醇响应活性区域的第一部分或第二部分中的过氧化氢酶可以共价结合或未结合。在一些实施方案中，过氧化氢酶未与乙醇响应活性区域的第一部分或第二部分结合，而是被第一聚合物、第二聚合物、第一膜和/或第二膜中的任何一种物理限制在第一部分或第二部分内或附近。

[0118] 在一些实施方案中，分析物传感器可以包括两个工作电极，其中葡萄糖响应活性区域在第一工作电极上，乙醇响应区域的第一部分和第二部分在第二工作电极上，否则具有上述的组成和膜配置。

[0119] 分析物传感器的传感器尾部配置用于插入到组织中，例如皮肤、皮下或静脉内，以便可以在体内进行分析。因此，本公开内容提供了一种使用上述分析物传感器（包括一个或多个工作电极）感测葡萄糖和乙醇的方法。具体而言，分析物传感器暴露于包含葡萄糖和乙醇中的至少一种的体液。即，在用户佩戴包括分析物传感器的在体单元的持续时间期间（例如，一天或更长时间，例如长达约一个月），预计体液包含葡萄糖和乙醇中的至少一种。分别从分析物传感器葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域（包括其第一部分和第二部分）检测（例如，通过电化学检测）第一信号和第二信号。第一个信号与葡萄糖浓度成比例，第二个信号与乙醇浓度成比例。

[0120] 在一些实施方案中，来自上述分析物传感器的葡萄糖和乙醇的检测基于葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域之间不同的氧化还原电位，特别是当分析物传感器包括单个工作电极时，但是也适用包括一个以上工作电极的分析物传感器。分析物传感器暴露于包含葡萄糖和乙醇中的至少一种的体液。葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域（包括其第一部分和第二部分）中的每一个都具有充分分离的氧化还原电位，以允许独立检测来自葡萄糖响应活性区域的第一信号和来自乙醇响应活性区域的第二信号。在一些实施方案中，在等于或高于氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较低电位但低于第一氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较高电位时检测到第一信号，使得第一信号与体液中葡萄糖或乙醇之一的浓度成比例。在等于或高于第一氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较高电位时检测到第二信号，使得第二信号是包括来自葡萄糖响应活性区域的信号贡献和来自乙醇响应活性区域的信号贡献的复合信号。此后，从第二信号中减去第一信号以获得差值信号，该差值信号与葡萄糖和乙醇之一的浓度成比例。

[0121] 本文公开的实施方案包括：

[0122] 实施方案A：一种分析物传感器，其包含：包含至少一个工作电极的传感器尾部；设置在工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域，葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶；设置在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区域隔开的乙醇响应活性区域的第一部

分,乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;设置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜,第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛;设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖和乙醇。

[0123] 实施方案B:一种分析物传感器,其包含:至少包含第一工作电极和第二工作电极的传感器尾部;设置在第一工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域,葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶;设置在第二工作电极的表面上的乙醇响应活性区域的第一部分,乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;设置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜,第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛;设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖和乙醇。

[0124] 实施方案C:一种方法,其包括:将分析物传感器暴露于包含葡萄糖和乙醇中的至少一种的体液,分析物传感器包含:包含至少一个工作电极的传感器尾部;设置在工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域,葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶;设置在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区域隔开的乙醇响应活性区域的第一部分,乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;设置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜,第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛;设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖和乙醇;并且检测与葡萄糖浓度成比例的第一信号和与乙醇浓度成比例的第二信号。

[0125] 实施方案D:一种方法,其包括:将分析物传感器暴露于包含葡萄糖和乙醇中的至少一种的体液,分析物传感器包含:至少包含第一工作电极和第二工作电极的传感器尾部;设置在第一工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域,葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶;设置在第二工作电极的表面上的乙醇响应活性区域的第一部分,乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;设置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜,第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛;设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖和乙醇;并且检测与葡萄糖浓度成比例的第一信号和与乙醇浓度成比例的第二信号。

[0126] 实施方案E:一种分析物传感器,其包含:包含至少一个工作电极的传感器尾部;设置在工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区域,葡萄糖响应活性区域包含葡萄糖响应活性酶;设置在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区域隔开的乙醇响应活性区域的第一部分,乙醇响应活性区域的第一部分包含黄嘌呤氧化酶、第一聚合物和任选的电子转移剂;设

置在乙醇响应活性区域的第一部分上的第一膜,第一膜包含第一膜聚合物并且至少可渗透乙醛;设置在第一膜上的乙醇响应活性区域的第二部分,乙醇响应活性区域的第二部分包含葡萄糖氧化酶、过氧化氢酶和第二聚合物;以及设置在葡萄糖响应活性区域和乙醇响应活性区域的第二部分上的第二膜,第二膜包含第二膜聚合物并且至少可渗透葡萄糖,以及设置在至少乙醇响应活性区域上的第三膜,第三膜包含第三膜聚合物并且至少可渗透乙醇。

[0127] 实施方案A、B、C、D和E中的每一个都可以具有任意组合的一个或多个以下附加元件:

[0128] 元件1:其中传感器尾部配置用于插入组织。

[0129] 元件2:其中第一膜聚合物和第二膜聚合物是聚乙烯基吡啶、聚乙烯咪唑酮或其任何共聚物中的一种。

[0130] 元件3:其中第一膜是聚乙烯基吡啶,并且第二膜聚合物是聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯。

[0131] 元件4:其中黄嘌呤氧化酶与乙醇响应活性区域的第一部分的第一聚合物共价结合,并且葡萄糖氧化酶与乙醇响应活性区域的第二部分的第二聚合物共价结合。

[0132] 元件5:其中乙醇响应活性区域的第一部分包含电子转移剂,并且电子转移剂与第一聚合物共价结合。

[0133] 元件6:其中乙醇响应活性区域的第一部分包含电子转移剂,电子转移剂与第一聚合物共价结合,并且电子转移剂包含锇络合物。

[0134] 元件7:其中乙醇响应活性区域的第一部分还包含过氧化氢酶。

[0135] 元件8:其中葡萄糖响应酶为葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶。

[0136] 元件9:其中第二膜是不连续的。

[0137] 元件10:其中第三膜是聚乙烯基吡啶、聚乙烯咪唑酮或其任何共聚物中的一种。

[0138] 作为非限制性示例,适用于A、B、C和D的示例性组合包括:

[0139] 元件1和2;1和3;1和4;1和5;1和6;1和7;1和8;2和3;2和4;2和5;2和6;2和7;2和8;2和9;2和10;3和4;3和5;3和6;3和7;3和8;3和9;3和10;4和5;4和6;4和7;4和8;5和6;5和7;5和8;6和7;6和8;7和8;以及1、2、3、4、5、6、7和8中的一个、多个或全部的任何非限制性组合。

[0140] 作为非限制性示例,适用于E的示例性组合包括:

[0141] 元件1和2;1和3;1和4;1和5;1和6;1和7;1和8;2和3;2和4;2和5;2和6;2和7;2和8;3和4;3和5;3和6;3和7;3和8;4和5;4和6;4和7;4和8;4和9;4和10;5和6;5和7;5和8;5和9;5和10;6和7;6和8;6和9;6和10;7和8;7和9;7和10;8和9;8和10;9和10;以及1、2、3、4、5、6、7、8、9和10中的一个、多个或全部的任何非限制性组合。

[0142] 为了便于更好地理解本文的公开内容,给出了各种代表性实施例的以下实施例。以下实施例绝不应被解读为限制或定义本发明的范围。

[0143] 实施例:使用具有两种不同酶在单个工作电极上协同操作的分析物传感器检测乙醇(XOX/GOX)。制备具有表1所示配方的第一点样溶液。所有组分都溶解在pH 8的10mM HEPES缓冲液中。用聚乙二醇二缩水甘油醚完成交联。

[0144] 表1

[0145]

黄嘌呤氧化酶溶液	
组分	浓度(mg/mL)
XOX	25
过氧化氢酶	12
PVI (pH = 5.8)	12
锇络合物	8
PEGDE400	6

[0146] 约15nL的第一点样溶液作为单点(XOX点)沉积在碳工作电极上,其面积约为0.05mm²。沉积后,工作电极在25℃固化过夜。

[0147] 固化后,将聚(4-乙烯基吡啶)(PVP)膜从含有100mg/mL PVP和100mg/mL PEGDE400的涂层溶液沉积在工作电极和XOX点上。膜沉积是通过在涂层溶液中浸涂电极3次来完成的。可以交替使用喷涂、丝网印刷或类似工艺来沉积膜。沉积后,电极在25℃固化过夜,然后在干燥的小瓶中在56℃进一步固化两天。

[0148] 制备具有表2所示配方的第二点样溶液。所有组分都溶解在pH 8的10mM HEPES缓冲液中。用聚乙二醇二缩水甘油醚完成交联。

[0149] 表2

[0150]

葡萄糖氧化酶溶液	
组分	浓度(mg/mL)
GOX	16
过氧化氢酶	32
PVI (pH = 5.8)	32
PEGDE400	6

[0151] 约15nL的第二点样溶液作为单点(GOX点)从上沉积在PVP膜上,其面积约为0.05mm²。沉积后,在25℃固化过夜。

[0152] 固化后,将第二膜沉积在GOX点和PVP膜上。在这种情况下,膜聚合物是交联的聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯聚合物,其中一部分吡啶氮原子被非交联的聚(乙二醇)尾官能化,一部分吡啶氮原子被烷基磺酸基团官能化。该位置处的膜由包含35mg/mL交联聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯聚合物和100mg/mL PEGDE400的涂层溶液沉积。膜沉积是通过在涂层溶液中浸涂电极3次来完成的。可以交替使用喷涂、丝网印刷或类似工艺来沉积膜。沉积后,电极在25℃固化过夜,然后在干燥的小瓶中在56℃进一步固化两天。

[0153] 通过将电极浸入含乙醇的PBS溶液中进行乙醇分析,PBS溶液各含有不同浓度的乙醇以及5mM葡萄糖(产生过氧化氢所需)。虽然溶液中包含5mM葡萄糖,但应理解也可使用其他葡萄糖浓度来实施所述实施例,例如约4mM至约30mM葡萄糖。图9A显示了在暴露于不同乙

醇浓度时包含分层在分开的活性区域中并由膜隔开的葡萄糖氧化酶和黄嘌呤氧化酶的电极的响应的两个重复,其中过氧化氢酶与葡萄糖氧化酶一起在活性区域中。如图所示,在暴露于新的乙醇浓度后的几分钟内,电流响应增加,此后稳定。观察到两次重复之间的良好再现性。

[0154] 图9B显示了在暴露于不同的乙醇浓度时,在不同的活性区域中分层并由膜隔开的包含葡萄糖氧化酶和黄嘌呤氧化酶的电极之间的比较响应数据,其中过氧化氢酶分别存在于活性区域中。如图所示,当过氧化氢酶包括在含有黄嘌呤氧化酶的活性区域时,传感器响应更大。图10显示了平均电流响应对乙醇浓度的说明性图。

[0155] 除非另有说明,否则本说明书和相关权利要求中表示数量等的所有数字应理解为在所有情况下都被术语“约”修饰。因此,除非有相反的指示,否则在以下说明书和所附权利要求书中阐述的数值参数是近似值,其可以根据本发明的实施方案寻求获得的期望特性而变化。起码而不是试图将等效原则的应用限制在权利要求的范围内,每个数值参数至少应根据报告的有效数字的数量并通过应用普通的舍入技术来解释。

[0156] 分析物传感器点火锁

[0157] 车辆故障保险装置(例如点火锁),有时用于防止操作者在受损或不处于安全操作车辆的条件下时操作车辆。在受损时操作车辆可能对操作者和公众构成重大危险。一种常见类型的点火锁被设计用来防止酒后驾驶,更具体而言,用来防止个体在因饮酒而醉酒的情况下驾驶车辆。这种锁定装置将呼气酒精分析仪或光学传感器连接到车辆的点火系统,驾驶员必须成功通过血液酒精浓度测试才能启动车辆。

[0158] 醉酒是操作者可能经历的使操作者不适合或不能操作车辆的一种损伤或状况。然而,其他损伤和状况也能够影响操作者,也应密切监控以确保操作者在受损时不会操作车辆。例如,患有糖尿病和血糖过低(即低血糖)驾驶的操作者可能会出现头晕、意识模糊、头痛、意识丧失、癫痫发作和反应迟钝,其中任何一种都可能危及他/她自己的生命和车辆内或车辆附近的人。

[0159] 已开发分析物监测系统以促进体液(例如,血液)中分析物的长期监测。一些分析物监测系统被设计用来检测和监测血糖水平,这能够有助于治疗糖尿病。然而,其他分析物监测系统被涉及用来检测和监测操作者体液中存在的其他分析物,并且在操作者体内检测到的异常分析物水平可能表明该操作者目前不适合安全操作车辆。

[0160] 下面的讨论描述了一种分析物监测和车辆控制系统,当操作者分析物水平越过预定阈值时,该系统用于防止车辆运行。正确部署传感器控制装置102(图1)允许用户智能跟踪和监测体液分析物水平和趋势。当某些分析物水平超过某些阈值时,可能会出现身体或认知障碍,从而使用户不适合安全操作车辆。在这种情况下,用户应在尝试操作车辆之前采取适当的措施使分析物水平回到安全范围内。然而,在某些情况下,用户可能会感觉能够很好地操作车辆,但仍然有不安全的分析物水平,可能会突然引发危险的身体损伤的发作。在这种情况下,安装故障安全系统可能是有利的,该系统可以防止或警告用户操作车辆并可能使自己和/或他人处于危险之中。

[0161] 图11是根据本公开的一个或多个实施方案的示例分析物监测和车辆控制系统1100的示意图。如图所示,分析物监测和车辆控制系统1100(以下称为“系统1100”)包括传感器控制装置102,其可以部署在用户或“操作者”3202上并以其他方式递送到操作者1102

身体上的目标监测位置,例如手臂的背部。如上所讨论的,传感器控制装置102包括传感器104(图1),并且当正确部署时,传感器104经皮定位在皮肤内以检测和监测存在于操作者1102的体液中的分析物。施加到传感器控制装置102底部的粘合贴片105(图1)粘附到皮肤上以在操作期间将传感器控制装置102固定就位。

[0162] 虽然系统1100在本文中被描述为包括在体传感器控制装置102以检测和报告分析物水平,但是在不脱离本公开内容的范围的情况下,系统1100也可结合离体分析物传感器(例如,自我监测血糖“SMBG”仪)。因此,术语“传感器控制装置”在本文中应当被解释为不仅包括如上所述的在体传感器系统,而且还包括传统的手持传感器系统。

[0163] 如图所示,系统1100还可以包括阅读器装置120,并且传感器控制装置102可以通过本地通信路径或链路与阅读器装置120通信以自动地、定期地或为操作者1102所期望的提供分析物浓度数据。阅读器装置120可以与控制模块1104通信,该控制模块1104与车辆1106的电气系统通信并且由车辆电池供电或另外由分开的电池供电。在这样的实施方案中,从传感器控制装置102传输到阅读器装置120的数据可以随后由阅读器装置120传输到控制模块1104以进行处理。然而,在其他实施方案中,传感器控制装置102可以通过任何无线通信协议(例如**BLUETOOTH®**)直接与控制模块1104通信。在这样的实施方案中,阅读器装置120在系统1100中可能是或可能不是必需的。

[0164] 在示例的实施方案中,车辆1106被描绘为汽车。然而,如本文所用,术语“车辆”被含义广泛地使用并且意在包括可由人类用户或“操作者”操作的任何种类的运输车辆,但也可包括用于运输人类的自动驾驶车辆。车辆1106的实例包括但不限于任何类型的汽车、卡车、运动型多功能车、航空器、水运工具、航天器和/或任何其他交通工具,或其组合。

[0165] 控制模块1104可以包括通信接口以向/从传感器控制装置102和/或阅读器装置120通信信息。在示例性启用**BLUETOOTH®**的传感器控制装置102和/或阅读器装置120的情况下,当传感器控制装置102接近车辆1106时可进入配对模式。配对后,控制模块1104可编程和配置为自动检测传感器控制装置102和/或阅读器装置120的存在并与传感器控制装置102和/或阅读器装置120建立通信。例如,当操作者1102接近或进入车辆1106时,控制模块1104可以自动检测传感器控制装置102的存在并启用它们之间或与阅读器装置120的通信。

[0166] 在一些实施方案中,控制模块1104可以与包括在车辆1106中的车辆用户界面1108通信,例如信息娱乐系统、触摸屏显示器或信息显示器。在此类实施方案中,控制模块1104可以通过车辆用户界面1108与操作者1102在视觉通信,并且还能够通过车辆1106中包括的音频扬声器与操作者1102进行可听通信。然而,在其他实施方案种,控制模块1104可以配置为与阅读器装置120通信以能够与操作者1102通信。

[0167] 如图所示,控制模块1104可以是或以其他方式包括计算机系统1110,该计算机系统1110配置并以其他方式编程以基于由传感器控制装置102获得的操作者1102的实时测量分析物水平来控制车辆1106的各种操作和/或系统。通过禁用车辆1106的一个或多个关键系统或通过激活车辆1106中的警告系统来控制、禁用或修改车辆1106的操作。当操作者1102的实时测量分析物水平在预定安全范围内时,那么操作者1102操作车辆1106可以被认为是安全的。然而,当操作者1102的实时测量的分析物水平落在预定安全范围之外越过预定阈值时,计算机系统1110可以然后编程以控制、禁用或修改车辆1106的操作。

[0168] 在一些实施方案中,例如,计算机系统1110可以配置为当检测到的操作者1102的分析物水平落在预定范围之外或以其他方式越过预定阈值时禁用各种关键车辆系统,从而在识别操作者1102受损不能安全操作车辆1106时逐渐且安全地禁用车辆的操作。车辆1106的可被禁用的关键车辆系统包括点火系统(例如,能量切换/控制系统)、传动系统(或变速箱)、燃料系统、能量供应系统(例如,电池、电容器、转换/反应电池等)。当检测到升高或降低的(不安全的)分析物水平时,计算机系统1110可以防止关键车辆系统起作用或运行。因此,操作者1102将无法启动或操作车辆1106,从而防止操作者1102将自己和/或他人置于危险之中。

[0169] 在其他实施方案中,或者除此之外,计算机系统1110可以配置为当检测到的操作者1102的分析物水平超过或越过预定阈值时激活各种非关键车辆系统。可以被激活的非关键车辆系统包括例如安装在车辆1106中的车辆喇叭、车灯或声响警告系统。在这样的实施方案中,非关键车辆系统的激活可以警告可能在受损情况下驾驶的操作者1102的执法者和其他人(例如,相邻车辆的操作者、旁观者、行人等),从而允许执法者快速解决与此相关的任何问题并使其他人注意到潜在的危险情况。

[0170] 在又一实施方案中,或除此之外,计算机系统1110可配置为当操作者1102的分析物水平落在预定安全操作范围之外或以其他方式越过预定阈值时自动拨打电话给一个或多个紧急联系人。在这样的实施方案中,计算机系统1110可以通过阅读器装置120(例如,蜂窝电话)或结合到车辆1106中的蜂窝或卫星通信系统(例如,OnStar®)来操作。在其他实施方案中,或除此之外,计算机系统1110可以配置为当操作者1102的分析物水平落在预定范围之外或以其他方式越过预定阈值时自动向紧急联系人发送消息(例如,文本或SMS消息、电子邮件等)。示例紧急联系人包括但不限于配偶、父母、医务人员(例如医生)、医院、911或其任何组合。

[0171] 在一些实施方案中,系统1100还可以包括一个或多个接近传感器1112,其配置为检测操作者1102的存在,并且更具体而言,传感器控制装置102的存在。在这样的实施方案中,接近传感器1112可以配置为监测车辆1106内的驾驶员座椅1114的一般区域。如果传感器控制装置102在驾驶员座椅1114的区域内被接近传感器1112检测到,这可以提供肯定的指示:操作者1102在驾驶员座位1114上并且可能试图操作车辆1106。在这种情况下,可以向控制模块1104发送信号以警告计算机系统1110操作者1102在车辆1106中并且可能试图操作车辆1106。如果操作者1102的实时测量的分析物水平在预定安全范围内或低于预定水平,则计算机系统1110可以允许操作者1102操作车辆1106。然而,如上一般性描述过的,当操作者1102的实时测量的分析物水平落在预定安全范围之外或越过预定阈值时,计算机系统1110可以控制、禁用或修改车辆1106的操作。如将理解的是,仅当受损操作者1102在驾驶员座椅1114上并准备操作车辆1106时,接近传感器1112在防止车辆1106的操作方面可能是有利的。因此,佩戴传感器控制装置102的用户能够在任何状态下作为车辆1106中的乘客乘坐而不影响控制模块1104或车辆1106的操作。

[0172] 在一些实施方案中,控制模块1104还可包括车辆状态检测模块1116,其配置为检测车辆1106的当前状态,包括车辆1106当前是在移动还是静止。此外,车辆状态检测模块1116可配置为确定车辆1106中的发动机当前是运行还是停止。在一个或多个实施方案中,车辆状态检测模块1116可以向控制模块1104提供状态信号,然后控制模块1104能够使用状

态信号来确定当实时测量到操作者1102的分析物水平落在预定安全范围之外或越过预定阈值时应该激活或禁用哪些车辆操作。例如,当状态信号指示车辆1106静止时,控制模块1104可以禁用车辆燃料系统、传动系统、点火系统或其任何组合。相反,当状态信号指示车辆1106正在移动时,控制模块1104可以激活车辆喇叭、使车灯闪烁、或激活对操作者1102和/或操作者1102周围的人的声响警告;操作者1102受损。

[0173] 在一些实施方案中,一旦操作者1102进入车辆1106或当控制模块1104与传感器控制装置102和/或阅读器装置120配对时,可以在阅读器装置120或车辆用户界面1108上启动应用程序,并且数字仪表板可以出现在阅读器装置120和/或车辆用户界面1108上,其描绘当前分析物水平、趋势、历史数据和预计分析物水平。然而,如果当前分析物水平落在预定安全操作范围之外,则计算机系统1110可编程为禁用一个或多个关键车辆系统以防止操作者1102操作车辆1106。在此类实施方案中,视觉或声响警报可由控制模块1104发出以通知操作者1102车辆1106未启动的原因。更具体而言,可以在阅读器装置120或车辆用户界面1108上生成和显示视觉警报(例如,书面消息),或者可以通过阅读器装置120或车辆1106中的扬声器传输声响警报(例如,声音消息)。

[0174] 如果没有自动完成,则在将传感器控制装置102与控制模块1104配对后可以提示操作者1102获得当前分析物水平。在一些情况下,可以防止车辆1106被操作直到获得当前分析物水平。如果当前分析物水平在安全限度内,则计算机系统1110可以允许车辆1106的操作。在一些方面,并且除非自动完成,否则控制模块1104可以在操作车辆1106之后提示操作者1102以预定的时间段(例如,1小时后、2小时后、5小时后等)获得额外的当前分析物水平。

[0175] 在一些实施方案中,控制模块1104可以配置为向操作者1102发出视觉或声响建议或指导,这可以帮助将测量的分析物水平带回到安全范围内。在此类实施方案中,此类视觉或声响建议可提示用户采取可导致将分析物水平带回到安全范围内的某些行动。此外,在一些实施方案中,操作者1102可能能够通过发出口头响应或命令来与控制模块1104口头通信。这可以证明在帮助防止车辆1106的分心操作方面是有利的。

[0176] 在一些实施方案中,控制模块1104的设置可由操作者1102自定义,以允许用户在检测到不安全的分析物水平并且控制模块1104发出视觉或声响警报时做出明智的决定。更具体而言,在至少一个实施方案中,控制模块1104可以包括旁路特征,操作者1102可以启用该旁路特征以允许操作者1102操作车辆1106,即使已经测量到不安全的分析物水平。在这样的实施方案中,操作者1102可以通过知晓操作者1102可能正在受损或不安全的健康状态的情况下操作车辆1106来操作车辆1106。

[0177] 在一些实施方案中,当操作者1102的分析物水平可能偏离预定安全范围或以其他方式越过预定阈值时,计算机系统1110可配置或以其他方式编程以计算预测时间线。在这样的实施方案中,控制模块1104可以配置为向操作者1102发出视觉或声响警报,指示操作者1102在达到不安全的分析物水平并且可能发生潜在的不安全医疗状况之前大约有多少时间。可提供多个警报以指示操作者何时在达到不安全的分析物水平之前剩余特定时间增量。例如,当在一小时内、半小时内、10分钟内、5分钟内、1分钟内以及其间的任何时间增量内将达到不安全的分析物水平时,可以发出视觉或声响警报。此外,一旦操作者的分析物水平达到不安全水平或越过预定阈值,就可以发出视觉或声响警报。

[0178] 在一些实施方案中,如果在操作者1102正在操作车辆1106时测量到不安全的分析物水平,则控制模块1104可以配置为发出一个或多个警报(视觉或声响)警告操作者1102不安全的分析物水平。在一些情况下,车辆1106中的立体声音量可以自动降低以使操作者1102能够听到声响警报。在这样的实施方案中,控制模块1104可以配置为向操作者1102建议一个或多个纠正动作。示例纠正动作包括但不限于使车辆1106减速和停止、定位并驾驶到附近的便利店或药房,并找到附近的医院或医疗机构。如果车辆1106是自动驾驶车辆,并且当前的分析物水平将操作者1102置于潜在危险的状况下,则控制模块1104可以自动地将车辆1106引导至医疗机构进行治疗。替代地或除此之外,当检测到不安全的分析物水平时,控制模块1104可以逐渐降低或限制车辆1106的速度,从而迫使操作者1102在继续操作车辆1106之前停下来并解决问题。

[0179] 系统1100可以在几种不同的场景中用于在驾驶时保护操作者1102和/或操作者1102周围的人。在一些应用中,系统1100可以由操作者自愿并入以实时检测损伤。在其他应用中,车辆1106的所有者可要求系统1100来检测操作者1102的损伤。在这样的应用中,车辆1106的所有者可以是运输或卡车运输公司。在其他应用中,系统1100可以合法施加给操作者1102以检测损伤。

[0180] 本文公开的实施方案包括:

[0181] F.一种分析物监测和车辆控制系统,包括具有传感器的传感器控制装置,该传感器检测和监测存在于操作者体内的一种或多种分析物,以及与传感器控制装置和车辆的电气系统通信的控制模块,控制模块包括编程为接收和处理由传感器控制装置提供的数据的计算机系统,其中当实时测量的操作者的分析物水平越过预定安全阈值时,计算机系统控制或禁用车辆的操作。

[0182] G.一种方法,其包括使用具有传感器的传感器控制装置检测和监测存在于操作者体内的一种或多种分析物,使用与传感器控制装置通信的控制模块接收和处理由传感器控制装置提供的数据,以及车辆的电气系统;当实时测量的操作者的分析物水平越过预定安全阈值时,通过控制模块的计算机系统控制或禁用车辆的操作。

[0183] 实施方案F和G中的每一个可以具有任意组合的一个或多个以下附加元件:元件1:其中传感器控制装置耦合到操作者并且传感器经皮定位在操作者的皮肤下以检测和监测操作者体液中存在的分析物。元件2:其中传感器控制装置包含离体分析物传感器。元件3:还包括阅读器装置,其从传感器控制装置接收数据并将数据传输到控制模块。元件4:其中车辆包括选自汽车、自动驾驶车辆、卡车、运动型多功能车、航空器、水运工具、航天器或其任何组合的运输车辆。元件5:其中传感器控制装置与控制模块配对以在操作者接近车辆时进行通信。元件6:还包括包含在车辆中并与控制模块通信的车辆用户界面。元件7:其中通过禁用车辆的一个或多个关键系统来禁用车辆的操作,关键系统选自点火系统、传动系统、燃料系统和能量供应系统。元件8:其中通过激活车辆的一个或多个非关键系统、呼叫或发送消息给一个或多个紧急联系人以及逐渐降低车辆速度中的至少一种来控制车辆的操作。元件9:还包括安装在车辆上的一个或多个接近传感器,以监测车辆驾驶员座椅的区域并检测操作者的存在。元件10:其中控制模块还包括检测车辆当前状态的车辆状态检测模块。元件11:其中当操作者的实时测量的分析物水平落在预定安全阈值之外时,控制模块产生可由操作者感知的视觉或声响警报。元件12:其中在达到不安全的分析物水平之前以特定的

时间增量产生视觉或声响警报。元件13:其中视觉或声响警报包括传达给操作者的一个或多个建议的纠正动作。元件14:其中控制模块包括旁路特征,当实时测量的操作者的分析物水平越过预定阈值时,该旁路特征允许操作者操作车辆。

[0184] 元件15:还包括从传感器控制装置接收数据并且利用与传感器控制装置和控制模块通信的阅读器装置将数据传输到控制模块。元件16:其中禁用车辆的操作包括禁用车辆的一个或多个关键系统,关键系统选自点火系统、传动系统、燃料系统和能量供应系统。元件17:其中控制车辆的操作包括激活车辆的一个或多个非关键系统、呼叫或发送消息给一个或多个紧急联系人以及逐渐降低车辆速度中的至少一种。元件18:还包括监测车辆驾驶员座椅的区域并利用安装在车辆上的一个或多个接近传感器检测操作者的存在。元件19:还包括利用包括在控制模块中的车辆状态检测模块检测车辆的当前状态。元件20:还包括当实时测量的操作者的分析物水平越过预定阈值时,通过控制模块产生可由操作者感知的视觉或声响警报。

[0185] 本文呈现了结合各种特征的一个或多个示例性实施方案。为了清楚起见,在本申请中并未描述或示出物理实现的所有特征。可以理解的是,在包含本发明实施方案的物理实施方案的开发中,必须做出许多特定于实现的决策来实现开发者的目标,例如遵守系统相关的、业务相关的、政府相关的以及其他限制,这些限制因实施和不时而异。虽然开发者的劳动可能是耗时的,但是这样的劳动对于本领域技术人员来说将是常规工作并且受益于本公开内容。

[0186] 虽然各种系统、工具和方法在本文中以“包含/包括”各种组分或步骤的方式被描述,但是系统、工具和方法也可以“基本上由各种组分和步骤组成”或“由其组成”。

[0187] 如本文所用,在一系列项目之前的短语“至少一个/种”并且用术语“和”或“或”来分隔任何项目,将列表作为一个整体修改,而不是修改列表中的每个成员(即每个项目)。短语“至少一个/种”允许包括项目中的任何一项中的至少一项、和/或项目的任何组合中的至少一项、和/或每项中的至少一项的含义。例如,短语“A、B和C中的至少一个/种”或“A、B或C中的至少一个/种”各自仅指A、仅B或仅C;A、B和C的任意组合;和/或A、B和C中的每一个中的至少一个/种。

[0188] 因此,所公开的系统、工具和方法非常适合于实现所提及的目的和优点以及其中固有的那些目的和优点。以上公开的特定实施方案仅是示例性的,因为本公开内容的教导可以以不同但等效的方式修改和实践,这对于受益于本文教导的本领域技术人员是显而易见的。此外,除了在所附权利要求书中描述的之外,不旨在限制这里所示的配置或设计的细节。因此很明显,上面公开的特定示例性实施方案可以被改变、组合或修改,并且所有这些变化都被认为在本公开内容的范围内。在没有本文未具体公开的任何元件和/或本文公开的任何任选元件的情况下,本文示例性公开的系统、工具和方法可以适当地实施。虽然系统、工具和方法是根据“包含”、“含有”或“包括”各种组分或步骤来描述的,但系统、工具和方法也可以“基本上由各种组分和步骤组成”或“由其组成”。上文公开的所有数字和范围可能会有所不同。每当公开具有下限和上限的数值范围时,具体公开落入该范围内的任何数值和任何包括的范围。具体而言,本文公开的值的每个范围(形式为“约a到约b”,或等效地“约a到b”,或等效地,“约a-b”)应理解为列出更广泛的数值范围内的每个数字和范围。此外,除非专利权人另有明确和明确的定义,否则权利要求书中的术语具有其简单、普通的含

义。此外，在权利要求书中使用的不定冠词“a”或“an”在本文中被定义为表示它引入的一个或多个元件。如果本说明书中的词语或术语的用法与可能通过引用并入本文的一个或多个专利或其他文件发生冲突，则应采用与本说明书一致的定义。

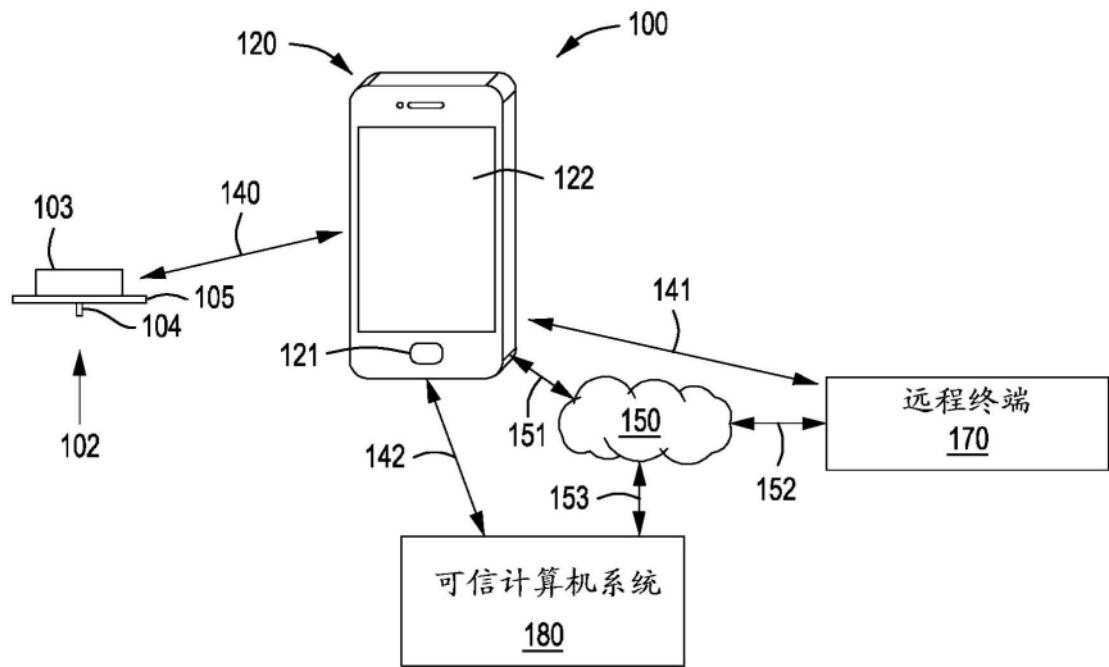


图1

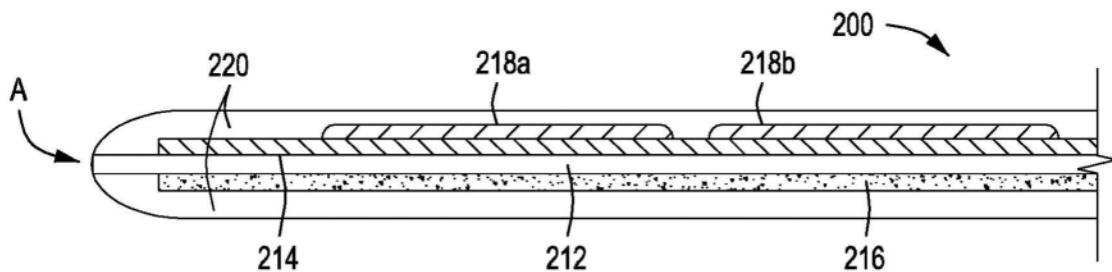


图2A

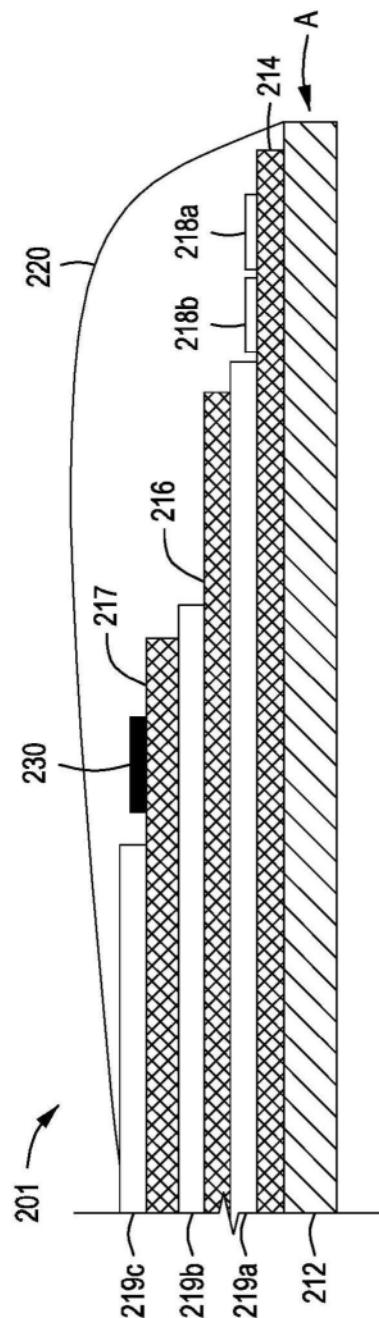


图2B

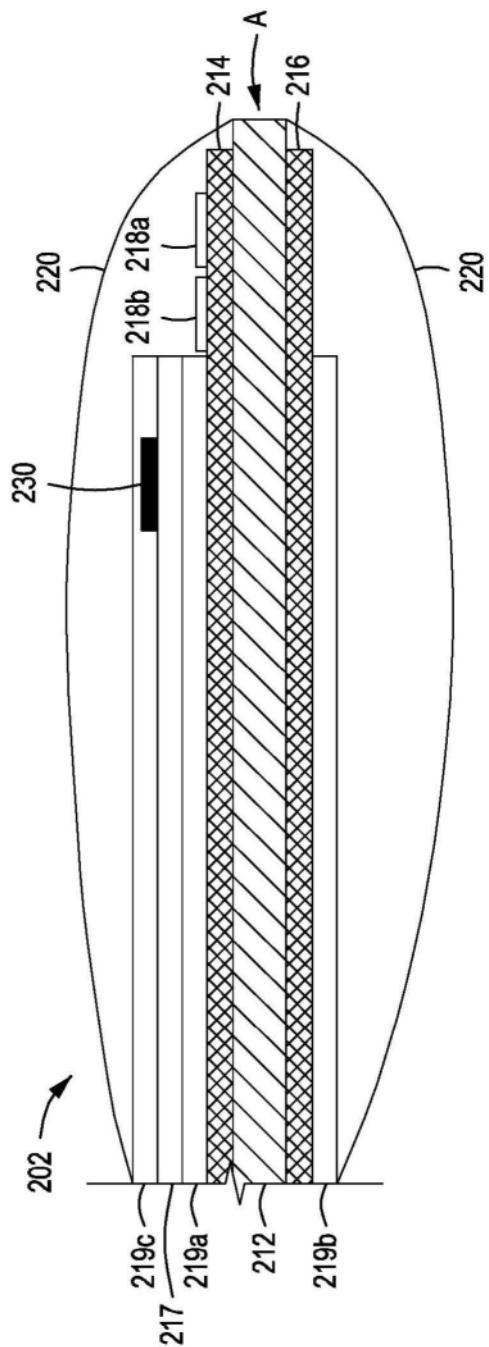


图2C

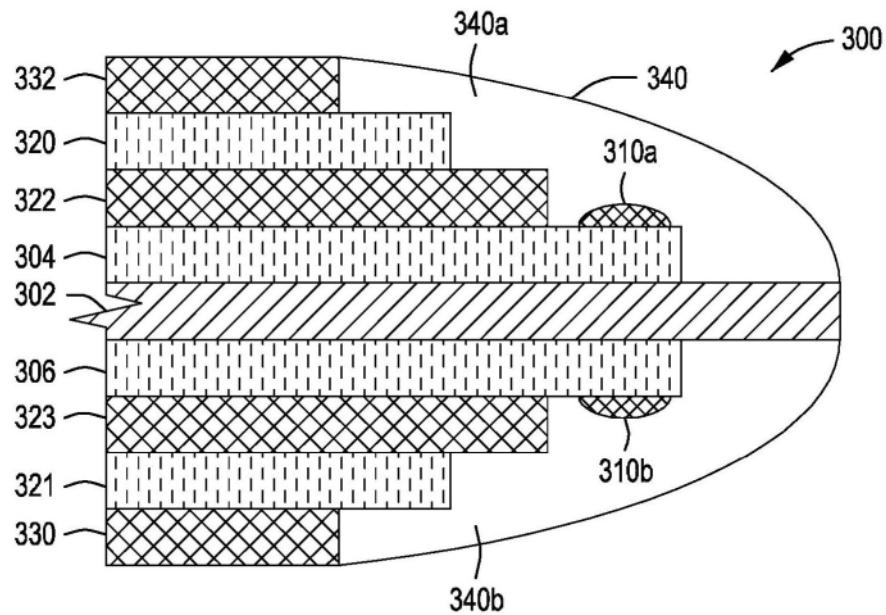


图3

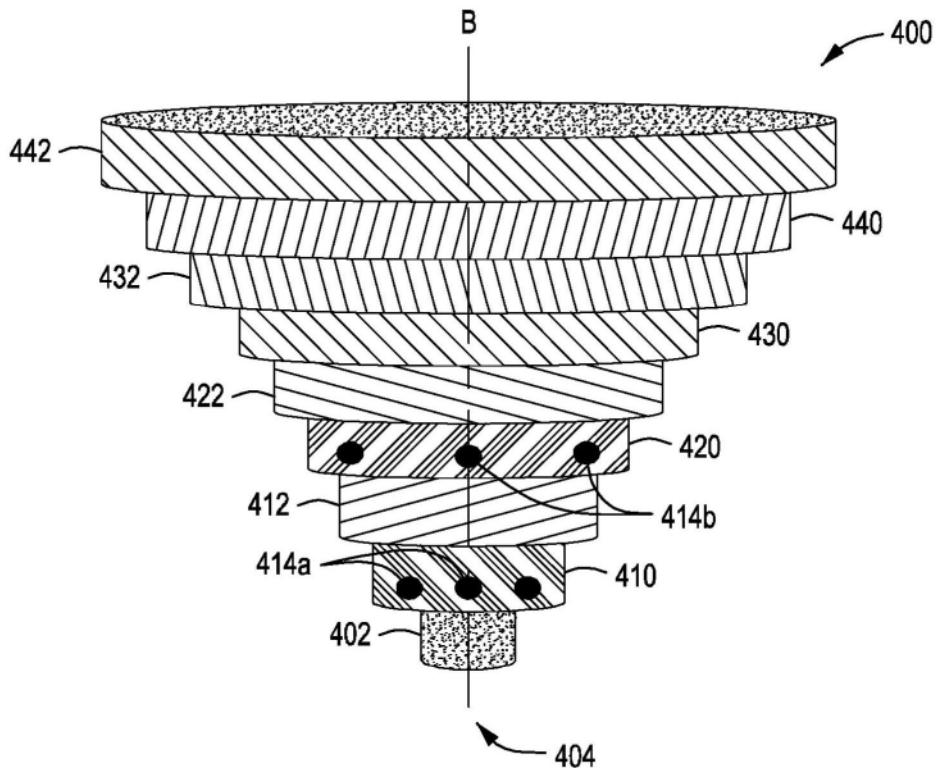


图4

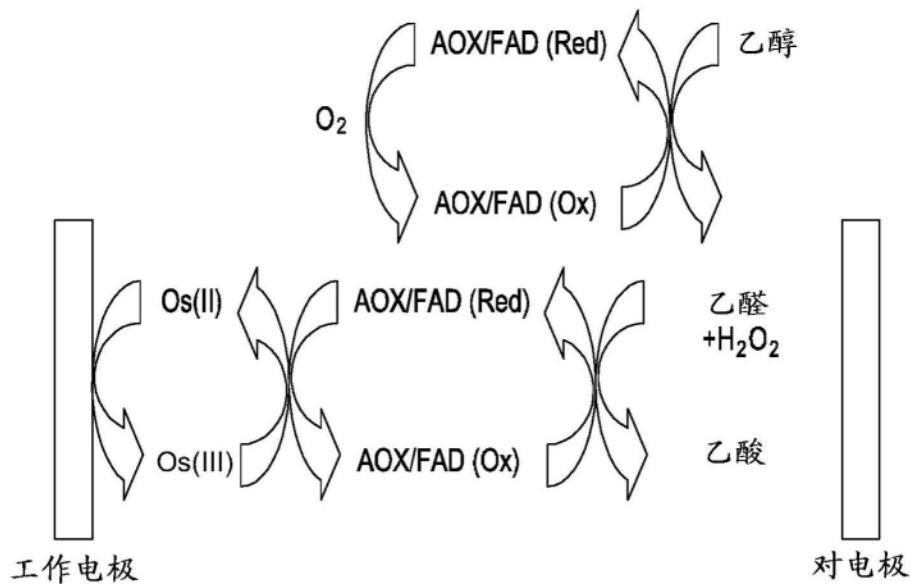


图5A

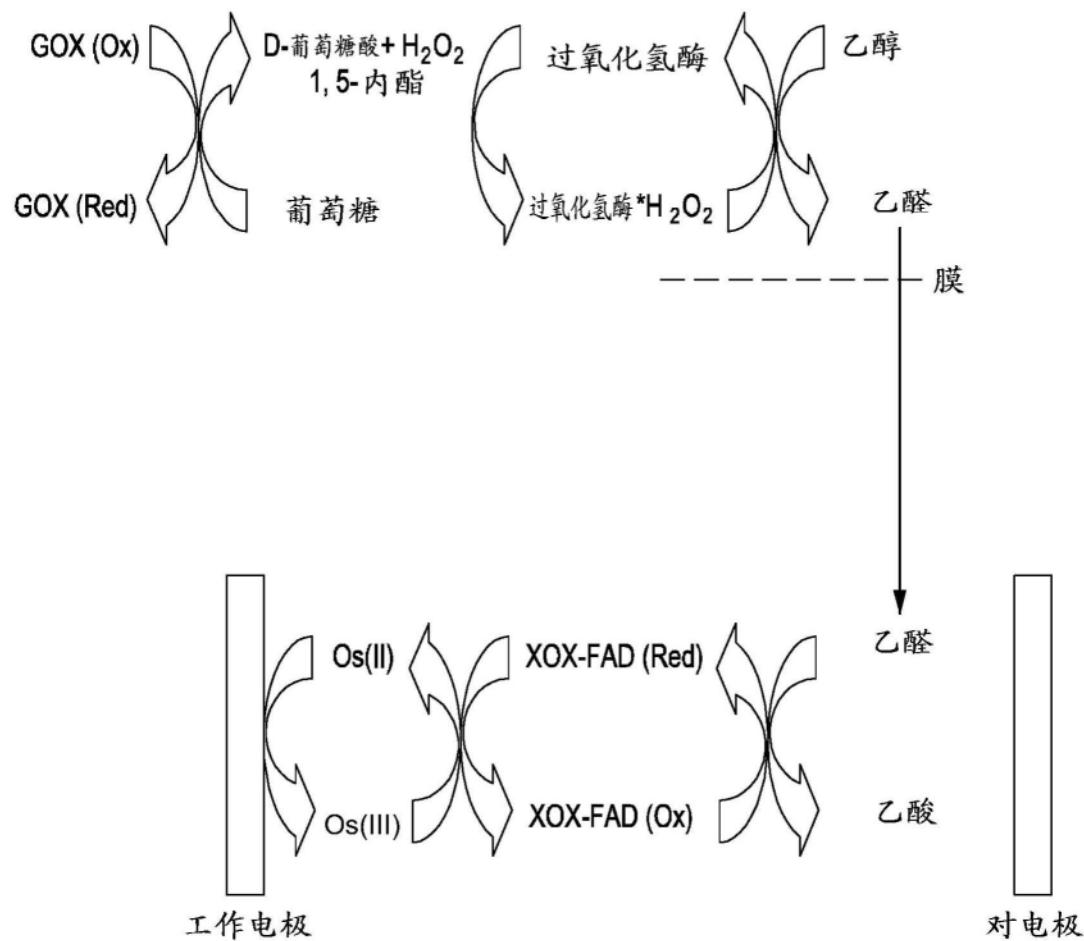


图5B

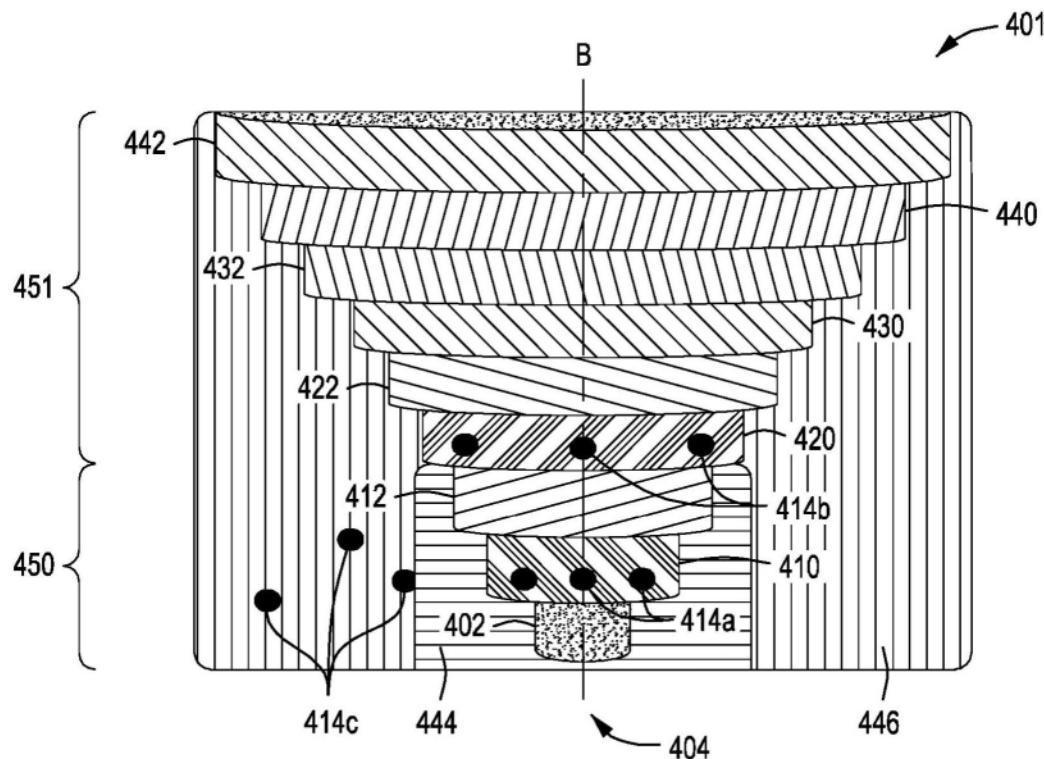


图6A

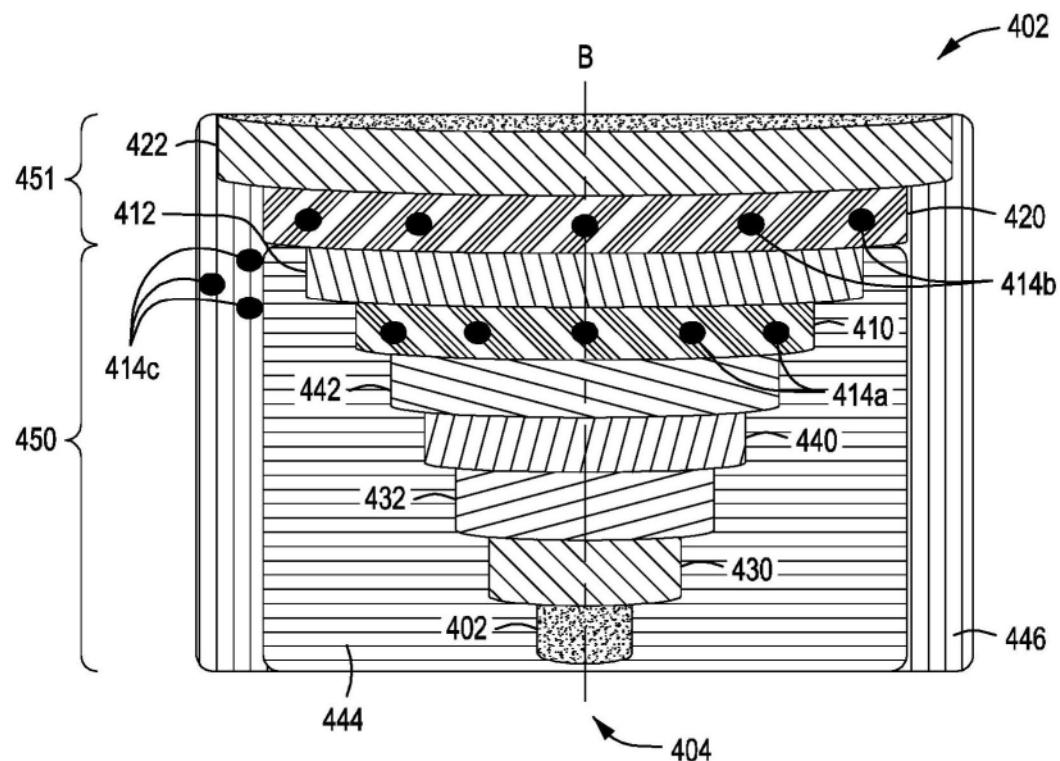


图6B

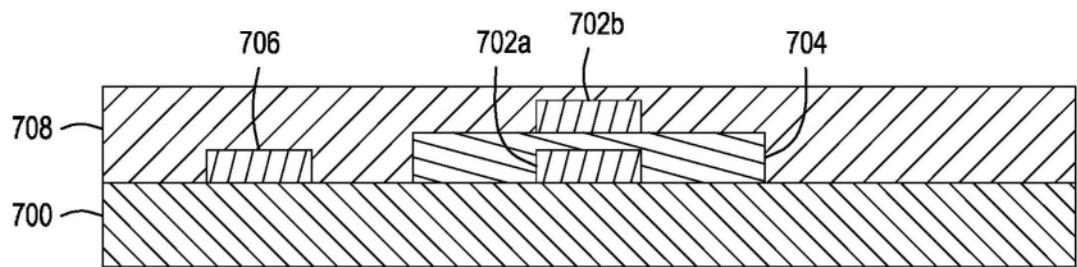


图7

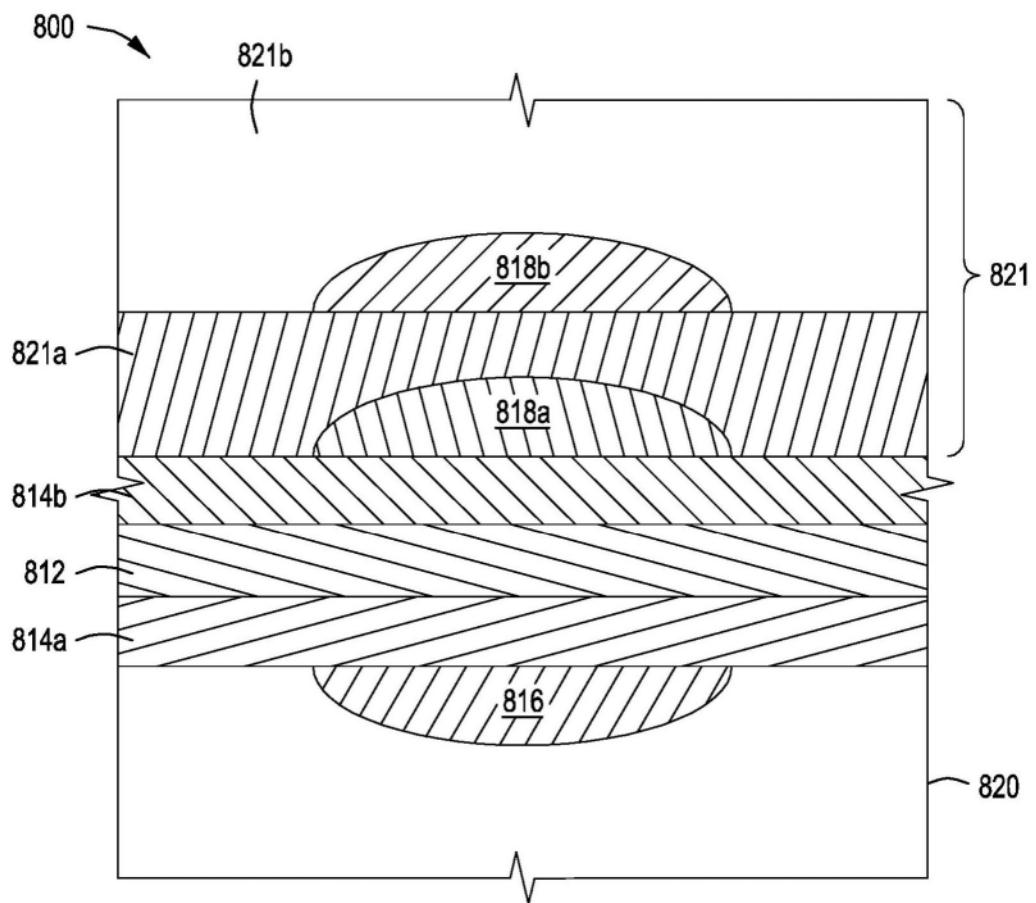


图8

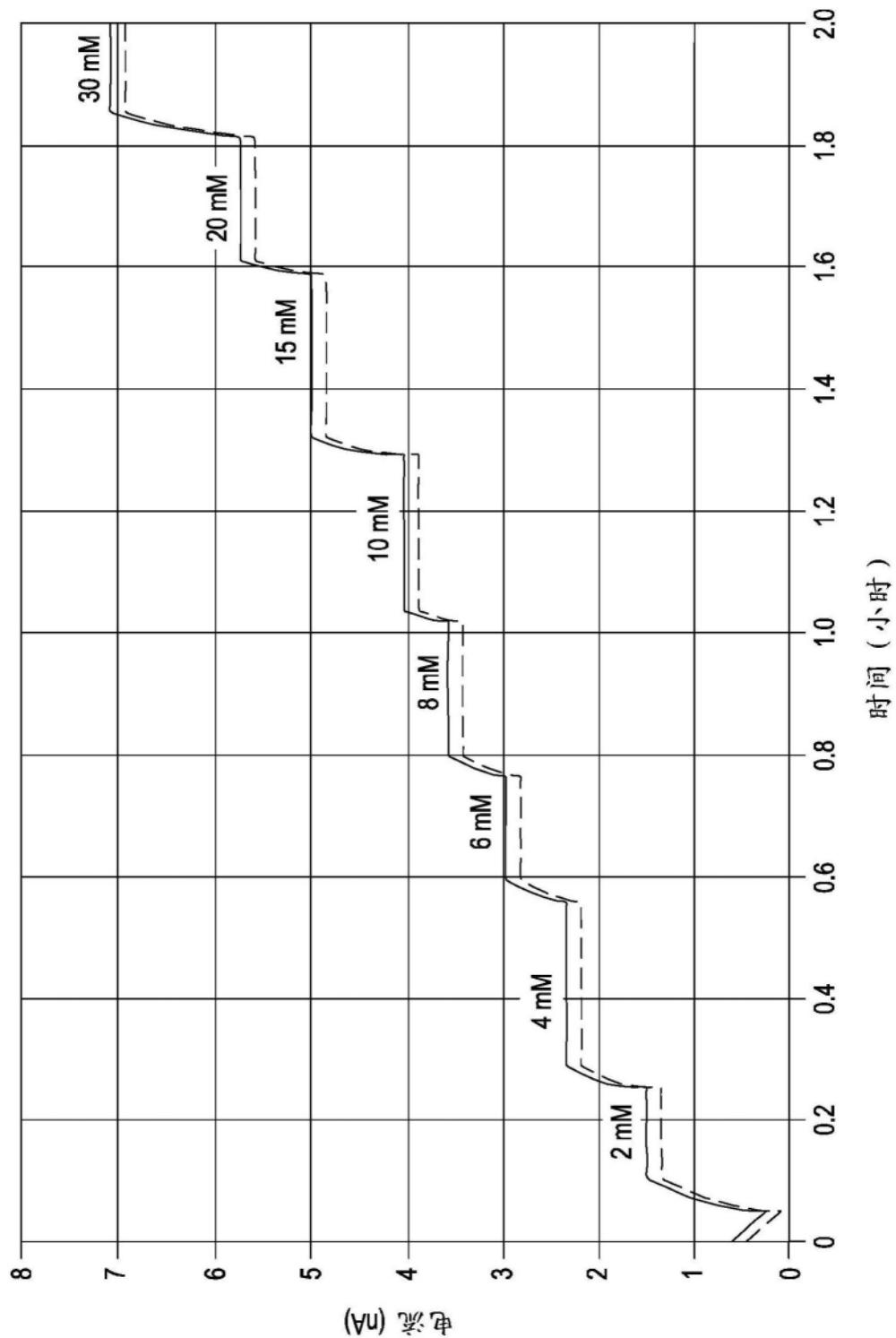


图9A

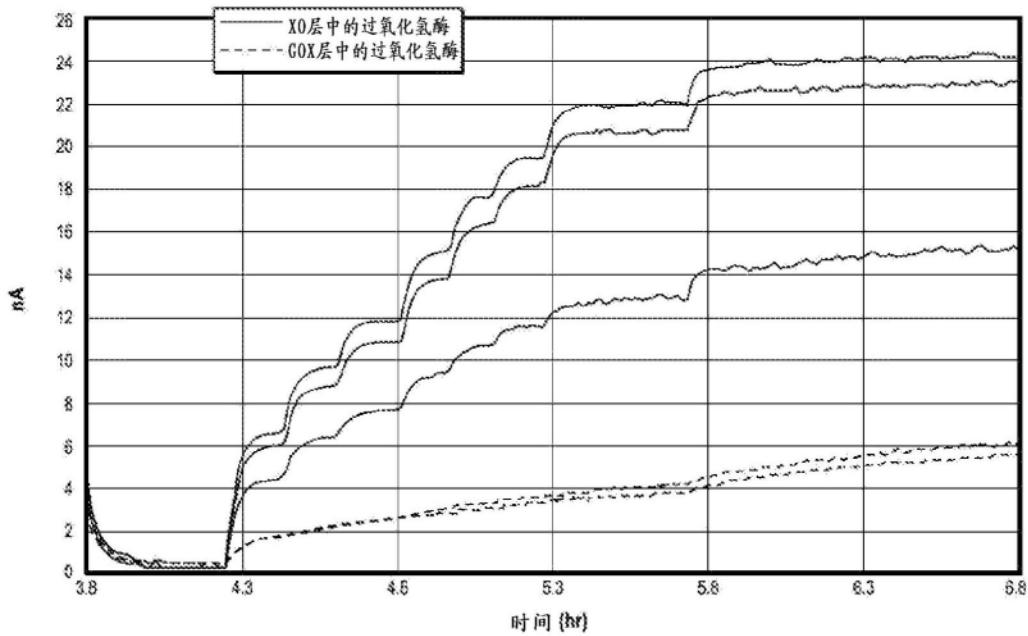


图9B

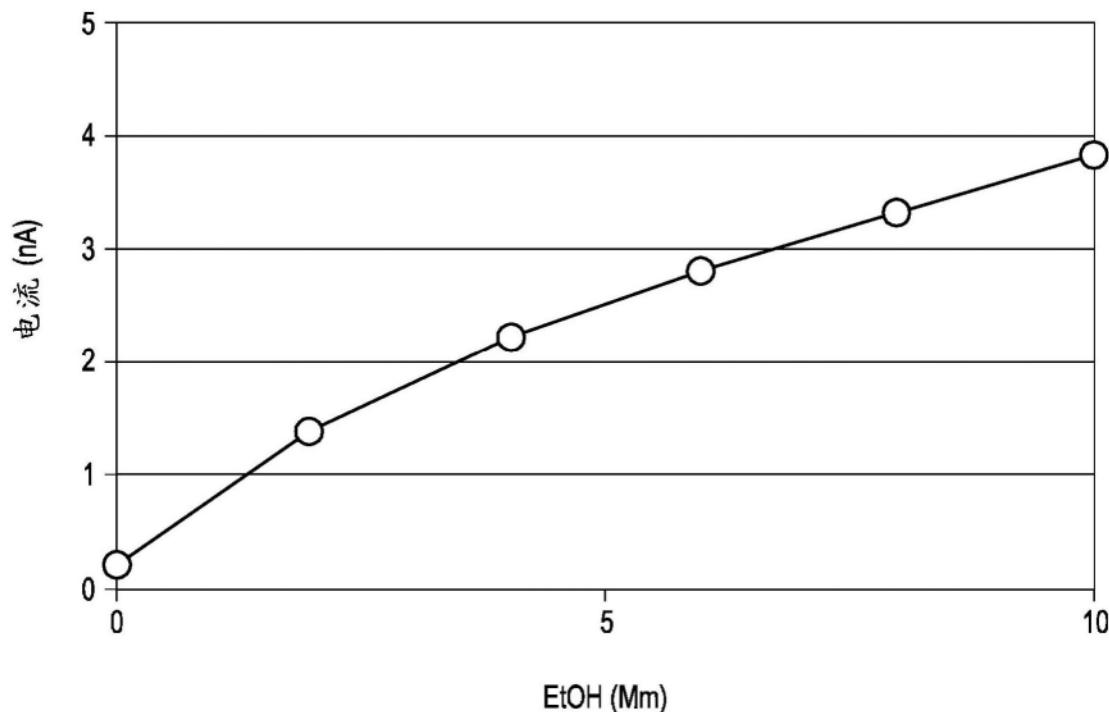


图10

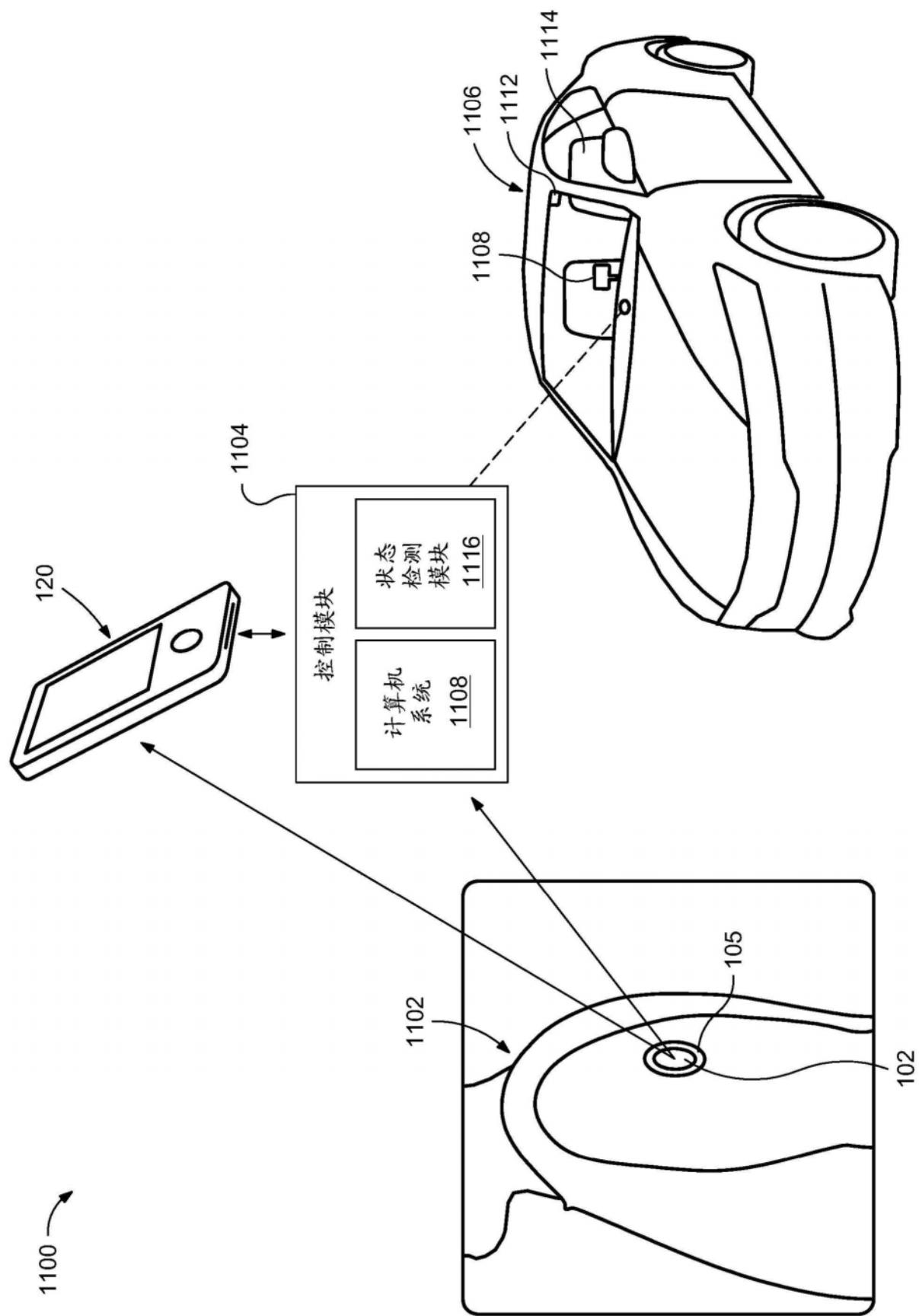


图11