

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780044643.4

[43] 公开日 2009年9月30日

[11] 公开号 CN 101547633A

[22] 申请日 2007.9.21

[21] 申请号 200780044643.4

[30] 优先权

[32] 2006.10.4 [33] US [31] 11/543, 490

[32] 2006.10.4 [33] US [31] 11/543, 404

[32] 2006.10.4 [33] US [31] 11/543, 396

[32] 2007.3.26 [33] US [31] 11/691, 426

[32] 2007.3.26 [33] US [31] 11/691, 424

[32] 2007.3.26 [33] US [31] 11/691, 466

[32] 2007.3.26 [33] US [31] 11/691, 432

[86] 国际申请 PCT/US2007/079220 2007.9.21

[87] 国际公布 WO2008/042625 英 2008.4.10

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.2

[71] 申请人 戴克斯卡姆公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 M·布瑞斯特 S·圣 V·斯旺森

J·R·佩蒂塞 N·昆塔纳

P·辛普森 D·K·王

K·M·渥 M·舒尔茨

J·S·利奇 A·U·卡马斯

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 赵蓉民 路小龙

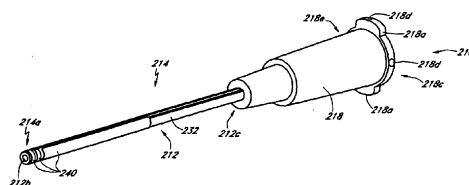
权利要求书 24 页 说明书 120 页 附图 21 页

[54] 发明名称

分析物传感器

[57] 摘要

提供对宿主血管系统进行连续分析物测量的系统 600 与使用方法。在一些实施方式中，连续葡萄糖测量系统 600 包括血管进入装置 12、传感器 14 以及传感器电子器件，系统 600 被配置用于插入与宿主的循环系统相连通。



1. 用于测量分析物的系统，所述系统包括：
血管进入装置，其被配置成与宿主的循环系统相连通；以及
分析物传感器，其被配置成留置在所述血管进入装置内，其中所述分析物传感器被配置成测量所述循环系统内的分析物的浓度。
2. 根据权利要求1所述的系统，还包括流量控制装置。
3. 根据权利要求2所述的系统，其中所述流量控制装置包括泵与阀中的至少一个。
4. 根据权利要求2所述的系统，其中所述流量控制装置被配置成从所述循环系统提取样品。
5. 根据权利要求4所述的系统，其中所述样品具有约500微升或更少的体积。
6. 根据权利要求5所述的系统，其中所述样品具有约50微升或更少的体积。
7. 根据权利要求4所述的系统，其中所述流量控制装置被配置成以从约0.001ml/min到约2.0ml/min的速率提取所述样品。
8. 根据权利要求7所述的系统，其中所述速率从约0.01ml/min到约1.0ml/min。
9. 根据权利要求4所述的系统，其中所述流量控制装置被配置成基本不远离于所述血管进入装置而提取样品。
10. 根据权利要求9所述的系统，其中所述流量控制装置被配置成基本不远离于由所述宿主皮肤限定的平面而提取样品。
11. 根据权利要求2所述的系统，其中所述流量控制装置被配置成经由所述血管进入装置注入流体并进入所述循环系统。
12. 根据权利要求11所述的系统，其中所述流量控制装置被配置成以一定速率注入所述流体，从而所述流体的温度与所述宿主的温度基本平衡。
13. 根据权利要求12所述的系统，其中所述流体具有已知浓度的所述分析物

且所述传感器包括电子器件，所述电子器件被配置成测量与所述已知浓度的分析物相关的信号。

14. 根据权利要求 1 所述的系统，其中所述分析物传感器的体内部分具有小于约 0.020 英寸的宽度。

15. 根据权利要求 14 所述的系统，其中所述分析物传感器的体内部分具有小于约 0.010 英寸的宽度。

16. 根据权利要求 1 所述的系统，其中所述血管进入装置包括单个内腔。

17. 根据权利要求 1 所述的系统，其中所述血管进入装置包括 18 号或更小的导管。

18. 根据权利要求 17 所述的系统，其中所述血管进入装置包括 22 号或更小的导管。

19. 根据权利要求 1 所述的系统，其中所述血管进入装置包括侧壁以及布置在所述侧壁内的至少一个孔，其中所述孔被配置成允许血液从中通过。

20. 根据权利要求 19 所述的系统，其中所述孔被配置成允许血液接触至少一部分所述传感器。

21. 根据权利要求 1 所述的系统，其中所述传感器包括尖端，且其中所述传感器的所述尖端被布置在所述血管进入装置内。

22. 根据权利要求 21 所述的系统，其中所述传感器的所述尖端被布置为距离所述血管进入装置的尖端约 2cm 或更短。

23. 根据权利要求 1 所述的系统，其中至少一部分所述传感器被配置成延伸出所述血管进入装置。

24. 根据权利要求 1 所述的系统，其中至少一部分所述传感器被配置成间歇地伸出所述血管进入装置。

25. 根据权利要求 1 所述的系统，其中所述分析物传感器还包括掺入其中或其上的生物惰性材料或生物活性剂。

26. 根据权利要求 24 所述的系统，其中所述生物活性剂包括选自下列的至少一种试剂：维生素 K 拮抗剂、肝素族抗凝血剂、血小板聚集抑制剂、酶、直接凝血酶抑制剂、达比加群、去纤苷、硫酸皮肤素、Fondaparinux 以及 Rivaroxaban。

27. 用于测量分析物的系统，所述系统包括：
血管进入装置，所述血管进入装置被配置成与宿主的循环系统相连通；
分析物传感器，所述分析物传感器被配置成留置在所述血管进入装置内，其中所述分析物传感器被配置成测量所述循环系统内的分析物的浓度；以及
流量控制装置。

28. 根据权利要求 27 所述的系统，其中所述流量控制装置包括阀。

29. 根据权利要求 28 所述的系统，其中所述阀包括第一谨慎定位与第二谨慎定位。

30. 根据权利要求 29 所述的系统，其中所述阀被配置成，在从约 0.5 秒到约 10.0 秒的时间段内，在所述第一定位与所述第二定位之间移动。

31. 根据权利要求 29 所述的系统，还包括流体地连接到所述阀的管，其中所述阀被配置成计量以预定流速经由所述管的流量。

32. 根据权利要求 31 所述的系统，其中所述预定流速从约 0.001ml/min 到约 2.0ml/min。

33. 根据权利要求 32 所述的系统，其中所述预定流速从约 0.02ml/min 到约 0.35ml/min。

34. 根据权利要求 29 所述的系统，还包括连接到所述阀的管，其中所述阀被配置成，在所述阀在所述第一定位与所述第二定位之间运动期间，约 500 微升或更少的流体穿过所述管。

35. 根据权利要求 34 所述的系统，其中所述系统被配置成，在所述阀从所述第一定位运动到所述第二定位期间，推动流体穿过所述管。

36. 根据权利要求 35 所述的系统，其中所述系统被配置成，在所述阀从所述第二定位运动到所述第一定位期间，提取样品到所述管中。

37. 根据权利要求 34 所述的系统，其中所述阀被配置成，在所述阀在所述第一定位与所述第二定位之间运动期间，约 50 微升或更少的流体穿过所述管。

38. 根据权利要求 27 所述的系统，还包括包含流体的袋。

39. 根据权利要求 38 所述的系统，还包括被配置成调节所述流体流量的流量调节器。

40. 根据权利要求 27 所述的系统，还包括本地分析器。

41. 根据权利要求 40 所述的系统，其中所述本地分析器包括恒电位仪。

42. 根据权利要求 40 所述的系统，其中所述本地分析器包括数据处理模块。

43. 根据权利要求 40 所述的系统，其中所述本地分析器包括数据存储模块。

44. 根据权利要求 27 所述的系统，还包括远程分析器。

45. 根据权利要求 44 所述的系统，其中所述远程分析器包括触摸屏。

46. 根据权利要求 44 所述的系统，其中所述远程分析器被配置成控制所述流量控制装置。

47. 根据权利要求 44 所述的系统，其中所述远程分析器被可分离可操作地连接到本地分析器。

48. 根据权利要求 44 所述的系统，其中所述远程分析器包括数据处理模块。

49. 根据权利要求 44 所述的系统，其中所述远程分析器包括数据存储模块。

50. 根据权利要求 44 所述的系统，其中所述流量控制装置包括被配置成控制所述流量控制装置的处理器，且其中所述处理器被可操作地连接到所述远程分析器。

51. 根据权利要求 27 所述的系统，其中所述流量控制装置包括泵。

52. 用于监测宿主的生物样品中的分析物浓度的系统，所述系统包括：基本连续的分析物传感器，所述基本连续的分析物传感器被配置成，在所述

传感器暴露于生物样品期间，产生表示宿主体内分析物浓度的数据信号；

参考溶液，所述参考溶液具有已知分析物浓度，其中所述系统被配置成将所述传感器暴露于所述参考溶液，且其中所述系统被配置成在所述传感器暴露于所述参考溶液期间产生表示所述参考溶液中分析物浓度的数据信号；以及

计算机系统，所述计算机系统包括被配置成确定校准信息并由此校准与生物样品相关的信号的程序，其中所述校准信息包括稳态信息与瞬时信息。

53. 根据权利要求 52 所述的系统，其中所述校准信息从与所述传感器暴露于所述参考溶液相关的信号以及与所述传感器暴露于所述生物样品相关的信号被确定。

54. 根据权利要求 52 所述的系统，其中所述稳态信息包括灵敏度信息与基线信息中至少之一。

55. 根据权利要求 54 所述的系统，其中所述稳态信息包括灵敏度信息与基线信息二者。

56. 根据权利要求 52 所述的系统，其中所述稳态信息包括与所述传感器暴露于所述参考溶液期间所产生的信号相关的信息。

57. 根据权利要求 56 所述的系统，其中所述参考溶液包括约为零的已知分析物浓度，且其中所述稳态信息包括关于在所述参考溶液中的所述传感器的基线信息。

58. 根据权利要求 56 所述的系统，其中所述参考溶液包括大于零的已知分析物浓度，且其中所述稳态信息包括关于所述传感器的灵敏度信息。

59. 根据权利要求 52 所述的系统，其中所述稳态校准信息包括来自分析物传感器而不是基本上连续的分析物传感器的参考数据。

60. 根据权利要求 52 所述的系统，其中所述瞬时信息包括在所述传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间所产生的信号的变化率。

61. 根据权利要求 60 所述的系统，其中所述变化率包括在所述传感器暴露于未知分析物浓度或未校准分析物浓度的生物样品期间所产生的信号的变化率。

62. 根据权利要求 60 所述的系统，其中所述变化率包括在所述传感器暴露于

生物样品期间所产生的信号的变化率，且其中稳态信息包括来自分析物传感器而不是基本连续分析物传感器的参考数据。

63. 根据权利要求 52 所述的系统，其中瞬时信息包括在所述传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间所产生的信号的脉冲响应。

64. 根据权利要求 63 所述的系统，其中所述脉冲响应被用于确定与所述参考溶液相关的基线测量值同与生物样品有关的基线测量值之间的偏差。

65. 根据权利要求 63 所述的系统，其中所述脉冲响应被用于确定稳态测量的时间点，在所述时间点期间可获得分析物浓度。

66. 根据权利要求 52 所述的系统，其中所述瞬时信息包括与未知分析物浓度或未校准分析物浓度的生物样品有关的多个时间间隔信号的稳态信息与瞬时信息的比较。

67. 根据权利要求 66 所述的系统，其中所述稳态信息与瞬时信息的比较被用于确定与所述参考溶液相关的基线测量值同与生物样品有关的基线测量值之间的偏差。

68. 根据权利要求 66 所述的系统，还包括基于稳态信息与瞬时信息的比较而检测基线或灵敏度的偏移的程序。

69. 根据权利要求 68 所述的系统，还包括程序，所述程序被配置成启动所述信号的校准，以基于稳态信息与瞬时信息的比较而校正基线与灵敏度中至少之一的偏移。

70. 根据权利要求 69 所述的系统，还包括程序，所述程序被配置成校准所述信号，以基于稳态信息与瞬时信息的比较而校正基线与灵敏度中至少之一的偏移。

71. 根据权利要求 52 所述的系统，其中所述程序被配置成校准信号以实施初始校准与更新校准中至少一项。

72. 根据权利要求 52 所述的系统，其中所述分析物传感器是葡萄糖传感器。

73. 用于监测宿主的生物样品中的分析物浓度的系统，所述系统包括：
基本连续的分析物传感器，所述基本连续的分析物传感器被配置成，在所述

传感器暴露于生物样品期间，产生表示宿主体内分析物浓度的数据信号；

参考溶液，所述参考溶液具有已知分析物浓度，其中所述系统被配置成将所述传感器暴露于所述参考溶液，且其中所述系统被配置成，在所述传感器暴露于所述参考溶液期间产生表示所述参考溶液中的分析物浓度的数据信号；以及

计算机系统，所述计算机系统包括程序，所述程序被配置成确定校准信息以及由此校准与生物样品相关的信号，其中所述校准信息根据与所述传感器暴露于所述参考溶液相关的信号以及与所述传感器暴露于所述生物样品相关的信号而被确定，其中所述生物样品是未知分析物浓度或未校准分析物浓度的样品。

74. 根据权利要求 73 所述的系统，其中所述校准信息包括稳态信息与瞬时信息。

75. 根据权利要求 73 所述的系统，其中所述稳态信息包括灵敏度信息与基线信息中至少一项。

76. 根据权利要求 73 所述的系统，其中所述瞬时信息包括响应于所述传感器暴露于分析物浓度变化的所述传感器信号的变化率。

77. 根据权利要求 73 所述的系统，其中所述瞬时信息包括在所述传感器暴露于分析物浓度阶跃变化期间所产生的信号的变化率。

78. 根据权利要求 73 所述的系统，其中所述分析物传感器是葡萄糖传感器。

79. 用于监测宿主生物样品中的分析物浓度的系统，所述系统包括：

基本连续的分析物传感器，所述基本连续的分析物传感器被配置成，在所述传感器暴露于生物样品期间，产生表示宿主体内分析物浓度的数据信号；

具有已知分析物浓度的参考溶液，其中所述系统被配置成将所述传感器暴露于所述参考溶液，且其中所述系统被配置成，在所述传感器暴露于所述参考溶液期间产生表示所述参考溶液内分析物浓度的数据信号；以及

计算机系统，所述计算机系统包括程序，所述程序被配置成确定校准信息与由此校准与生物样品相关的信号，其中所述校准信息根据与所述传感器暴露于所述参考溶液相关的信号以及与所述传感器暴露于生物样品相关的信号中至少之一而被确定，其中所述生物样品是未知分析物浓度或未校准分析物浓度的样品。

80. 根据权利要求 79 所述的系统，其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成，响应校准信息诊断所述传感器与所述宿主中至少之一的状况。

81. 根据权利要求 79 所述的系统，其中校准信息包括基线信息，且其中所述系统包括程序，所述程序被配置成确定在与参考溶液相关的基线同与生物样品相关的基线之间的偏差。

82. 根据权利要求 81 所述的系统，其中所述偏差通过处理在所述传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间所述传感器信号的脉冲响应而被确定。

83. 根据权利要求 81 所述的系统，其中所述偏差通过未知分析物浓度或未校准分析物浓度的生物样品的多个时间间隔样品的稳态信息与瞬时信息的比较而被确定。

84. 根据权利要求 81 所述的系统，其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的所述偏差的变化而检测干扰种类。

85. 根据权利要求 81 所述的系统，其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的所述偏差的变化而诊断所述宿主代谢过程的状况。

86. 根据权利要求 85 所述的系统，其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应诊断状态而显示或传送与所述宿主状况相关的信息。

87. 根据权利要求 81 所述的系统，其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的所述偏差的变化而诊断错误与自动防故障。

88. 根据权利要求 81 所述的系统，其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的所述偏差的变化而再校准所述传感器。

89. 根据权利要求 81 所述的系统，其中校准信息包括灵敏度信息，且其中所述系统包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的灵敏度变化而诊断错误。

90. 根据权利要求 81 所述的系统，其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成，计算在所述传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间所产生的信号的脉冲响应，且其中所述阶跃变化的时间常数从脉冲响应峰值的时间确定。

91. 根据权利要求 90 所述的系统，其中计算脉冲响应的所述步骤被重复多于一次，且其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成，响应超过预定阈值的与多个阶跃变化相关的时间常数的变化而诊断传感器状况或错误。

92. 测量分析物的系统，所述系统包括：
与宿主血管系统相连通的血管进入装置；以及
分析物传感器，所述分析物传感器被配置成在所述血管进入装置内延伸，其中所述分析物传感器被配置成测量所述血管系统内的分析物的浓度。

93. 根据权利要求 92 所述的系统，其中所述分析物传感器被配置成经由所述血管进入装置延伸并进入所述宿主的血流中。

94. 根据权利要求 92 所述的系统，其中所述血管进入装置是导管。

95. 根据权利要求 92 所述的系统，其中所述血管进入装置被配置成插入到所述宿主的静脉中。

96. 根据权利要求 92 所述的系统，其中所述血管进入装置被配置成插入到所述宿主的动脉中。

97. 根据权利要求 92 所述的系统，其中所述血管进入装置被配置成可操作地连接到用于测量所述宿主的血压的压力传感器。

98. 根据权利要求 92 所述的系统，其中所述血管进入装置被配置成可操作地连接到用于测量所述宿主的血液化学的血液化学分析装置。

99. 根据权利要求 92 所述的系统，其中所述分析物传感器是葡萄糖传感器。

100. 根据权利要求 92 所述的系统，还包括鞘，所述鞘被配置成在所述分析物传感器插入到所述导管期间保护所述分析物传感器。

101. 根据权利要求 100 所述的系统，其中所述鞘包括槽，所述槽被配置成允许所述分析物传感器从所述槽释放。

102. 根据权利要求 92 所述的系统，还包括具有第一端与第二端的流体联接器，其中所述流体连接器被配置成与所述血管进入装置在所述第一端上匹配，且其中至少一部分所述分析物传感器经由所述流体连接器延伸或被容纳在所述流体联接器内。

103. 根据权利要求 102 所述的系统，其中所述流体联接器包括在其上形成的传感器电子器件。

104. 根据权利要求 103 所述的系统, 其中所述传感器电子器件包括恒电位仪。

105. 根据权利要求 102 所述的系统, 其中所述流体联接器被配置成与医疗器械在所述第二端上匹配。

106. 根据权利要求 105 所述的系统, 其中所述医疗器械包括选自血压监测仪、血液化学装置以及透析旁路机的至少一个器械。

107. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器被配置成经由所述血管进入装置延伸并进入到所述宿主的血流中约 0.010 英寸到约 1 英寸。

108. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述血管进入装置与所述分析物传感器被配置成体内留置在所述宿主的血流中。

109. 根据权利要求 92 所述的系统, 还包括可操作地连接到所述分析物传感器的传感器电子器件。

110. 根据权利要求 109 所述的系统, 其中所述分析物传感器包括被配置成测量第一信号的至少一个工作电极。

111. 根据权利要求 110 所述的系统, 其中所述第一信号是基本上分析物相关的。

112. 根据权利要求 110 所述的系统, 其中所述分析物传感器还包括被配置成测量第二信号的第二工作电极。

113. 根据权利要求 112 所述的系统, 其中所述第二信号是基本上非分析物相关的。

114. 根据权利要求 113 所述的系统, 其中所述传感器电子器件被配置成处理所述第二信号与所述第一信号以确定分析物浓度。

115. 根据权利要求 110 所述的系统, 还包括参考电极。

116. 根据权利要求 115 所述的系统, 其中所述参考电极被布置在远离所述工作电极的位置。

117. 根据权利要求 116 所述的系统, 还包括具有第一端与第二端的流体连接器, 其中所述流体连接器被配置成在所述第一端上与所述导管匹配, 其中至少一部分所述分析物传感器经由所述流体连接器延伸或被容纳在所述流体连接器内, 且其中所述参考电极被布置在接近所述流体连接器或在所述流体连接器内的位置。

118. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中延伸进入所述宿主血流的所述分析物传感器的末端包括扩大区域。

119. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器的实质部分具有小于约 0.008 英寸的直径。

120. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器的实质部分具有小于约 0.004 英寸的直径。

121. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器还包括掺入其中或其上的生物惰性材料或生物活性剂。

122. 根据权利要求 121 所述的系统, 其中所述生物活性剂包括选自下列的至少一种试剂: 维生素 K 拮抗剂、肝素族抗凝血剂、血小板聚集抑制剂、酶、直接凝血酶抑制剂、达比加群、去纤苷、硫酸皮肤素、Fondaparinux 以及 Rivaroxaban。

123. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极, 且其中所述工作电极与所述参考电极中的至少一个包括线。

124. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极, 其中所述工作电极与所述参考电极都是线, 且其中所述线是共轴的。

125. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极, 其中所述工作电极与所述参考电极都是线, 且其中所述线是并置的。

126. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极, 其中所述工作电极与所述参考电极都是线, 且其中所述参考电极螺旋状地缠绕所述工作电极。

127. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器包括工作电极, 其中所述工作电极是柔性的。

128. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器包括工作电极, 其中所述工作电极具有可变硬度。

129. 根据权利要求 92 所述的系统, 其中所述分析物传感器包括具有螺旋状配置的至少一条线, 且其中所述螺旋线的可变硬度通过所述螺旋线的可变节距与所述螺旋线的可变横截面中至少之一而被提供。

130. 用于测量宿主血流中的分析物的方法, 所述方法包括:
将血管进入装置插入到与宿主的血流相通, 以及
将分析物传感器插入到所述血管进入装置中, 其中所述分析物传感器测量所述宿主的所述血流内的分析物浓度。

131. 根据权利要求 130 所述的方法, 其中所述分析物传感器经由所述血管进入装置延伸并进入所述血流。

132. 根据权利要求 130 所述的方法, 其中所述血管进入装置是导管。

133. 根据权利要求 130 所述的方法, 其中所述血管进入装置被插入到所述宿主的静脉中。

134. 根据权利要求 130 所述的方法, 其中所述血管进入装置被插入到所述宿主的动脉中。

135. 根据权利要求 130 所述的方法, 还包括将压力传感器连结到所述分析物传感器。

136. 根据权利要求 130 所述的方法, 还包括将血液化学分析装置连结到所述分析物传感器。

137. 根据权利要求 130 所述的方法, 其中所述分析物传感器测量葡萄糖。

138. 根据权利要求 130 所述的方法, 其中所述分析物传感器包括用于容纳所述分析物传感器或支承所述分析物传感器的流体连接器, 且其中所述方法还包括将所述流体连接器与所述血管进入装置在所述流体连接器的第一端上进行匹配。

139. 根据权利要求 138 所述的方法, 还包括将所述流体连接器与医疗器械在

所述流体联接器的第二端上匹配。

140. 根据权利要求 139 所述的方法，还包括用所述医疗器械测量至少一个其他参数，其中所述参数选自血压与血液化学。

141. 根据权利要求 130 所述的方法，其中插入所述分析物传感器的步骤包括将所述分析物传感器插入到超过所述血管进入装置的体内端约 0.010 英寸到约 1 英寸。

142. 根据权利要求 130 所述的方法，其中所述血液进入装置与所述分析物传感器被配置成体内留置在所述宿主的血流中。

143. 根据权利要求 130 所述的方法，还包括可操作地连接到所述分析物传感器的传感器电子器件，其中所述方法还包括利用传感器电子器件测量所述宿主体内的分析物浓度。

144. 根据权利要求 143 所述的方法，其中所述分析物传感器包括至少一个工作电极，且其中所述方法还包括测量在所述工作电极处的第一信号，以及其中所述第一信号是基本上分析物相关的。

145. 根据权利要求 144 所述的方法，其中所述分析物传感器还包括第二工作电极，且其中所述方法还包括测量在所述第二工作电极处的第二信号。

146. 根据权利要求 145 所述的方法，其中所述第二信号是基本上非分析物相关的。

147. 根据权利要求 146 所述的方法，还包括处理所述第二信号与所述第一信号以确定分析物的浓度。

148. 根据权利要求 130 所述的方法，还包括通过在所述分析物传感器的插入端处提供扩大区域，以避免在传感器插入血管期间刺穿所述血管。

149. 根据权利要求 130 所述的方法，还包括基本上防止在所述血流中在所述分析物传感器附近或之上的凝血或血栓形成。

150. 用于校准宿主体内连续分析物传感器的方法，所述方法包括：
将连续分析物传感器插入宿主；

将校准溶液与至少一部分所述连续分析物传感器接触；以及
校准所述连续分析物传感器，以提供包括至少一个校准传感器数据点的校准分析物传感器数据。

151. 根据权利要求 150 所述的方法，其中所述连续分析物传感器被配置成留置在宿主的血流中。

152. 根据权利要求 150 所述的方法，其中所述连续分析物传感器被配置成测量所述宿主内的葡萄糖浓度。

153. 根据权利要求 152 所述的方法，其中所述校准溶液包括预定量的葡萄糖。

154. 根据权利要求 150 所述的方法，还包括显示所述校准分析物传感器数据。

155. 根据权利要求 150 所述的方法，还包括将附加校准溶液与至少一部分所述连续分析物传感器接触。

156. 根据权利要求 155 所述的方法，还包括校准或重校准所述连续分析物传感器，以提供包括至少一个校准传感器数据点的校准分析物传感器数据。

157. 根据权利要求 155 所述的方法，其中接触附加校准溶液的所述步骤被重复。

158. 根据权利要求 155 所述的方法，其中接触附加校准溶液的所述步骤被自动进行。

159. 根据权利要求 155 所述的方法，其中接触附加校准溶液的所述步骤被手动进行。

160. 根据权利要求 150 所述的方法，还包括将非分析物溶液与至少一部分所述连续分析物传感器接触以冲洗所述传感器。

161. 根据权利要求 160 所述的方法，其中接触非分析物溶液的所述步骤在将校准溶液与至少一部分所述连续分析物传感器接触的步骤之前被实施。

162. 用于校准宿主内连续分析物传感器的方法，所述方法包括：
将连续分析物传感器插入到宿主中；

从所述宿主抽取至少一份血样；
从所述血样测量参考分析物值；以及
校准所述连续分析物传感器，以提供包括至少一个校准传感器数据点的校准分析物传感器数据。

163. 根据权利要求 162 所述的方法，其中所述连续分析物传感器被配置成留置在所述宿主的血流内。

164. 根据权利要求 162 所述的方法，其中所述连续分析物传感器被配置成测量所述宿主的葡萄糖浓度。

165. 根据权利要求 162 所述的方法，其中从所述宿主抽取至少一份血样的步骤被自动进行。

166. 根据权利要求 162 所述的方法，其中插入连续分析物传感器的所述步骤包括将血管进入装置插入到与所述宿主的血管系统相连通，其中所述传感器连同所述血管进入装置一体地被包含。

167. 根据权利要求 166 所述的方法，其中所述抽取步骤包括通过所述血管进入装置抽取血样。

168. 根据权利要求 162 所述的方法，还包括将血管进入装置插入到与所述宿主的血管系统相连通，其中所述传感器通过所述血管进入装置被插入。

169. 根据权利要求 168 所述的方法，其中所述抽取步骤包括通过所述血管进入装置抽取血样。

170. 根据权利要求 162 所述的方法，还包括显示所述校准传感器数据。

171. 根据权利要求 162 所述的方法，还包括将血液化学装置连结到所述连续分析物传感器系统。

172. 根据权利要求 171 所述的方法，其中所述血液化学装置执行分析来自所述宿主的至少一份血样的步骤。

173. 根据权利要求 171 所述的方法，其中所述血液化学装置执行测量来自所述血样的参考分析物值的步骤。

174. 连续分析物传感器系统，所述系统包括：

被配置成用于插入到宿主内的连续分析物传感器；以及

可操作地连接到所述连续分析物传感器的计算机系统，其中所述计算机系统被配置成接收来自所述连续分析物传感器的分析物传感器数据，所述分析物传感器数据包括至少一个传感器数据点以及校准信息，且其中所述计算机系统被配置成根据所述校准信息校准所述分析物传感器数据。

175. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述分析物传感器是葡萄糖传感器。

176. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述连续分析物传感器包括血管进入装置，所述血管进入装置被配置成与宿主的血管系统相连通，且其中所述连续分析物传感器被配置成经由所述血管进入装置延伸，其中所述分析物传感器被配置成测量所述宿主的血管系统内的分析物浓度。

177. 根据权利要求 176 所述的系统，其中所述血管进入装置被配置成可操作地连接到血液化学分析装置以测量所述宿主的血液化学。

178. 根据权利要求 177 所述的系统，其中所述血液化学装置被配置成通过所述血管进入装置抽取血样，且其中所述校准信息包括血样或与其相关的测量。

179. 根据权利要求 178 所述的系统，其中所述血液化学装置被配置成测量来自所述宿主的参考分析物值，且其中所述校准信息包括所述参考分析物值。

180. 根据权利要求 177 所述的系统，还包括被配置成自动获得所述校准信息的装置，其中所述装置被可操作地连接到所述传感器系统。

181. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述连续分析物传感器包括被配置成与所述宿主的血管系统相连通的血管进入装置，其中所述血管进入装置包括至少部分一体地并入所述血管进入装置的外表面上的分析物传感器，且还包括可操作地连接到所述分析物传感器的传感器电子器件，其中所述传感器电子器件被配置成测量所述宿主的血流中的分析物浓度。

182. 根据权利要求 181 所述的系统，其中所述血管进入装置被配置成可操作地连接到测量所述宿主的血液化学的血液化学分析装置。

183. 根据权利要求 182 所述的系统，其中所述血液化学装置被配置成通过所

述血管进入装置抽取血样，且其中所述校准信息包括所述血样或与其相关的测量。

184. 根据权利要求 182 所述的系统，其中所述血液化学装置被配置成测量来自所述宿主的参考分析物值，且其中所述校准信息包括所述参考分析物值。

185. 根据权利要求 181 所述的系统，还包括被配置成自动获得所述校准信息的装置，其中所述装置被可操作地连结到所述传感器系统。

186. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极中的至少一个包括线。

187. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述线是同轴的。

188. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述线是并置的。

189. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述参考电极螺旋状缠绕所述工作电极。

190. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述分析物传感器包括工作电极，且其中所述工作电极是柔性的。

191. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述分析物传感器包括工作电极，且其中所述工作电极具有可变硬度。

192. 根据权利要求 174 所述的系统，其中所述分析物传感器包括具有螺旋状配置的至少一条线，且其中所述螺旋线的可变硬度通过所述螺旋线的可变节距与所述螺旋线的可变横截面中至少之一而被提供。

193. 用于测量宿主内的分析物的浓度的方法，所述方法包括：

a) 提供分析物测量系统，所述系统包括血管进入装置、被配置成测量分析物浓度的分析物传感器、以及可操作地连接到所述传感器并被配置成产生与所述分析物浓度相关的信号电子器件；其中所述分析物传感器被配置成留置在所述血管进入装置内；

b) 将所述血管进入装置与传感器放置成与所述循环系统流体相通；

c) 使参考溶液穿过所述分析物传感器并测量与所述参考溶液的分析物浓度相关的信号；以及

d) 从所述循环系统提取样品并测量与所述样品的所述分析物浓度相关的信号。

194. 根据权利要求 193 所述的方法，其中使参考溶液穿过的所述步骤包括使所述参考溶液以从约 0.001ml/min 到约 2ml/min 的第一流速穿过。

195. 根据权利要求 194 所述的方法，其中使参考溶液穿过的所述步骤包括使所述参考溶液以从约 0.02ml/min 到约 0.35ml/min 的第一流速穿过。

196. 根据权利要求 194 所述的方法，其中使参考溶液穿过的所述步骤包括允许所述参考溶液的温度与所述宿主的温度平衡。

197. 根据权利要求 193 所述的方法，其中提取样品的所述步骤包括以从约 0.001ml/min 到约 2ml/min 的第二流速提取样品。

198. 根据权利要求 197 所述的方法，其中提取样品的所述步骤包括以从约 0.02ml/min 到约 0.35ml/min 的第二流速提取样品。

199. 根据权利要求 197 所述的方法，其中提取样品的所述步骤包括基本阻止所述参考溶液与所述样品的混合。

200. 根据权利要求 197 所述的方法，其中所述第二流速基本等于所述第一流速。

201. 根据权利要求 193 所述的方法，其中所述血管进入装置与静脉流体连通，所述方法还包括通过使所述参考溶液以第三流速穿过所述传感器而保持所述静脉打开的步骤。

202. 根据权利要求 201 所述的方法，其中所述第三流速小于所述第一流速。

203. 根据权利要求 202 所述的方法，其中所述第三流速为约 1.0 μ l/min 到约 1.0ml/min。

204. 根据权利要求 203 所述的方法，其中所述第三流速为约 0.02ml/min 到约 0.2ml/min。

205. 根据权利要求 193 所述的方法，其中所述分析物测量系统还包括流量控制装置，其中所述流量控制装置被配置成计量步骤 c) 与 d) 期间的流量。

206. 根据权利要求 205 所述的方法，其中所述流量控制装置包括阀，所述阀包括第一谨慎定位与第二谨慎定位。

207. 根据权利要求 206 所述的方法，其中使参考溶液穿过的所述步骤包括将所述阀从所述第一定位移动到所述第二定位。

208. 根据权利要求 207 所述的方法，其中使参考溶液穿过的所述步骤包括在所述阀从所述第一定位移动到所述第二定位期间穿过约 500 微升或更少的溶液体积。

209. 根据权利要求 206 所述的方法，其中提取样品的所述步骤包括将所述阀从所述第二定位移动到所述第一定位。

210. 根据权利要求 209 所述的方法，其中提取样品的所述步骤包括在所述阀从所述第二定位移动到所述第一定位期间提取约 500 微升或更少的样品体积。

211. 根据权利要求 206 所述的方法，其中提取样品的所述步骤包括在所述阀从所述第二定位移动到所述第一定位期间提取约 50 微升或更少的样品体积。

212. 根据权利要求 206 所述的方法，其中所述血管进入装置与静脉流体相通，所述方法还包括通过以预定速率计量所述参考溶液穿过所述血管进入装置的流量而保持所述静脉打开。

213. 根据权利要求 212 所述的方法，其中计量所述流量的所述步骤至少部分通过所述阀在所述第一定位与所述第二定位之间移动的计时而被控制。

214. 根据权利要求 193 所述的方法，其中从所述循环系统提取所述样品的所述步骤包括基本不远于所述血管进入装置而提取所述样品。

215. 根据权利要求 214 所述的方法，其中从所述循环系统提取所述样品的所述步骤包括基本不远于由所述宿主的皮肤限定的平面而提取所述样品到所述血管进入装置内。

216. 根据权利要求 193 所述的方法，其中所述分析物是葡萄糖，且其中测量所述分析物的所述浓度的所述步骤包括测量葡萄糖浓度。

217. 根据权利要求 193 所述的方法，其中所述流量控制装置包括阀。

218. 根据权利要求 193 所述的方法，其中所述流量控制装置包括泵。

219. 根据权利要求 193 所述的方法，还包括重复步骤 c) 到 d)。

220. 用于测量宿主循环系统内的分析物浓度的方法，所述方法包括：

a) 提供分析物测量系统，所述系统包括血管进入装置、分析物传感器、流量控制装置、流体袋、IV 管以及处理器，其中所述处理器被可操作地连接到所述流量控制装置与分析物传感器；

b) 将所述血管进入装置与所述分析物传感器插入到与所述宿主的循环系统流体相通；

c) 将第一参考溶液注入到所述 IV 管中；

d) 将所述流体袋连接到所述 IV 管，所述流体袋包括第二参考溶液；以及

e) 启动所述分析物测量系统，

其中所述处理器被配置成自校准所述分析物传感器而无须附加的使用者与所述系统交互。

221. 根据权利要求 220 所述的方法，其中所述第一参考溶液具有第一已知分析物浓度，且其中所述第二参考溶液包括第二已知参考溶液。

222. 根据权利要求 220 所述的方法，其中所述系统被配置成利用所述第一参考溶液与所述第二参考溶液自校准所述分析物传感器。

223. 根据权利要求 220 所述的方法，其中在另一参考溶液注入到所述 IV 管之前，所述系统提供校准传感器数据至少 24 小时。

224. 用于测量分析物的系统，所述系统包括：

血管进入装置，所述血管进入装置被配置成插入而与宿主的血管系统相连通，其中所述血管进入装置包括至少部分地一体并入其中的分析物传感器；以及

可操作地连接到所述分析物传感器的传感器电子器件，其中所述传感器电子器件被配置成测量所述血管系统内的分析物浓度。

225. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述传感器电子器件被配置成基本

连续测量所述分析物浓度。

226. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述分析物是葡萄糖。

227. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述血管进入装置被配置成可操作地连接到用于测量所述宿主的血液化学的血液化学分析装置。

228. 根据权利要求 224 所述的方法，其中所述分析物传感器包括被配置成测量第一信号的至少一个工作电极。

229. 根据权利要求 228 所述的系统，其中所述第一信号是基本上分析物相关的。

230. 根据权利要求 228 所述的方法，其中所述分析物传感器还包括被配置成测量第二信号的第二工作电极。

231. 根据权利要求 230 所述的系统，其中所述第二信号是基本上非分析物相关的。

232. 根据权利要求 230 所述的系统，其中所述传感器电子器件被配置成处理所述第二信号与所述第一信号以确定分析物的浓度。

233. 根据权利要求 228 所述的系统，其中所述分析物传感器还包括参考电极。

234. 根据权利要求 233 所述的系统，其中所述参考电极被布置在远离所述参考电极的位置。

235. 根据权利要求 234 所述的系统，其中所述参考电极被配置成布置在所述宿主的血流之外。

236. 根据权利要求 233 所述的系统，其中所述分析物传感器还包括对电极。

237. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述分析物传感器被配置成，当所述血管进入装置被插入其中时，至少部分地接触所述宿主的体内血流。

238. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述分析物传感器被沉积在所述血管进入装置的外表面上。

239. 根据权利要求 238 所述的系统，其中所述分析物传感器被电镀到所述血管进入装置的外表面上。

240. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述分析物传感器被有线连接到至少一部分所述传感器电子器件。

241. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述分析物传感器被无线连接到至少一部分所述传感器电子器件。

242. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述血管进入装置是导管。

243. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述分析物传感器还包括掺入其中的生物惰性材料或生物活性剂。

244. 根据权利要求 243 所述的系统，其中所述生物活性剂包括选自下列的至少一种试剂：维生素 K 拮抗剂、肝素族抗凝血剂、血小板聚集抑制剂、酶、直接凝血酶抑制剂、达比加群、去纤苷、硫酸皮肤素、Fondaparinux 以及 Rivaroxaban。

245. 根据权利要求 224 所述的系统，其中所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极中的至少一个包括线。

246. 测量宿主血流中的分析物的方法，所述方法包括：

将血管进入装置插入到与宿主的血流相连通，其中所述血管进入装置包括至少部分一体并入其中的分析物传感器；

将所述分析物传感器可操作地连接到传感器电子器件；以及

测量所述宿主内的分析物浓度。

247. 根据权利要求 246 所述的方法，还包括基本连续地测量分析物浓度。

248. 根据权利要求 246 所述的方法，其中测量分析物浓度的所述步骤包括测量葡萄糖浓度。

249. 根据权利要求 246 所述的方法，其中所述分析物传感器包括至少一个工作电极，其中所述测量步骤包括测量在工作电极处的第一信号，其中所述第一信号是基本上分析物相关的。

250. 根据权利要求 249 所述的方法，其中所述分析物传感器还包括第二工作

电极，且其中所述测量步骤还包括测量所述第二工作电极处的第二信号，其中所述第二信号是基本上非分析物相关的。

251. 根据权利要求 250 所述的方法，还包括处理所述第二信号与所述第一信号以确定分析物浓度。

252. 根据权利要求 246 所述的方法，其中所述测量步骤包括测量所述宿主的体内血流中的分析物浓度。

253. 根据权利要求 246 所述的方法，其中所述可操作地连接步骤包括将所述分析物传感器经有线连接而连接到至少一部分所述传感器电子器件。

254. 根据权利要求 246 所述的方法，其中所述可操作地连接步骤包括将所述分析物传感器经无线连接而连接到至少一部分所述传感器电子器件。

255. 制造被配置成测量宿主血管系统内的分析物的分析物传感器的方法，所述方法包括：

提供血管进入装置；以及

在所述血管进入装置中或在所述血管进入装置的表面上至少部分一体地并入分析物传感器。

256. 根据权利要求 255 所述的方法，其中至少部分一体地并入分析物传感器的所述步骤包括在所述血管进入装置的内表面上或在所述血管进入装置的外表面上沉积至少一个工作电极。

257. 根据权利要求 255 所述的方法，其中所述沉积步骤还包括将所述工作电极电镀到所述血管进入装置的所述外表面上。

258. 根据权利要求 255 所述的方法，其中至少部分一体地并入分析物传感器的所述步骤还包括将第二工作电极沉积到所述血管进入装置的内表面上或所述血管进入装置的外表面上。

259. 根据权利要求 255 所述的方法，其中至少部分一体地并入分析物传感器的所述步骤还包括将参考电极沉积到所述血管进入装置的内表面上或所述血管进入装置的外表面上。

260. 根据权利要求 255 所述的方法，其中至少部分一体地并入分析物传感器

的所述步骤还包括将对电极沉积到所述血管进入装置的内表面上或所述血管进入装置的外表面上。

261. 根据权利要求 255 所述的方法，其中所述血管进入装置的所述表面选自外表面、内表面以及尖端表面。

262. 根据权利要求 255 所述的方法，其中至少部分一体地并入分析物传感器的所述步骤还包括在远离所述工作电极的位置形成参考电极。

分析物传感器

技术领域

【0001】本优选实施方式一般涉及用于测量宿主中分析物的系统和方法。

背景技术

【0002】糖尿病是其中胰腺不能产生足够胰岛素（I型或胰岛素依赖型）和/或其中胰岛素无效（II型或非胰岛素依赖型）的疾病。在糖尿病状态下，受害者遭受高血糖，高血糖可导致与小血管退化相关的一系列生理紊乱，例如肾衰竭、皮肤溃疡或者眼睛玻璃体出血。不慎的胰岛素给药过量、或者在正常剂量的胰岛素或葡萄糖减低剂伴随过量运动或摄入食物不足后，可引发低血糖反应（低血糖）。

【0003】传统地，由于某些疾病而入院的人（患有或没有糖尿病）通过单点血糖仪测试血糖水平，这一般需要不舒适的手指穿刺方法或采血，并且在病人住院期间可对医务人员产生负担。由于缺乏便利性，血糖水平一般每天一次这样少地测量或上至每小时一次进行测量。不幸的是，这种时间间隔分布得如此远，以至于高血糖或低血糖情况不知不觉地发生，招致危险的副作用。不是不可能的不仅是，单点值将不会获取某些高血糖或低血糖状态，也可能的是，血糖值的趋势（方向）基于传统方法是未知的。这抑制了作出有根据的糖尿病治疗决策的能力。

【0004】已知利用电化学元件提供输出信号的多种传感器，通过所述输出信号可确定诸如葡萄糖的分析物在样品中的存在或缺乏。例如，在电化学元件内，电活化的分析物（或由它衍生的种类）在电极处产生可检测信号，且该信号可被用于检测或测量在生物样品内的存在和/或数量。在一些传统传感器中，提供与待测量分析物反应的酶，且反应的副产物在电极处被限定或量化。酶具有这样的优点：它可对分析物非常具有特异性，且当分析物本身不足以电活化时，可利用该酶与分析物相互作用以产生另一种类，该另一种类是电活化的且传感器对该种类可产生期望的输出。在一种传统的基于葡萄糖氧化酶的电流葡萄糖传感器中，固定的葡萄糖氧化酶催化葡萄糖氧化以形成过氧化氢，然后由通过极化电极的电流测量（例如，电流的变化）对过氧化氢定量。

发明内容

【0005】在第一方面，提供用于测量分析物的系统，该系统包括：被配置成与宿

主的循环系统相连通的血管进入装置；以及被配置成留置在该血管进入装置内的分析物传感器，其中该分析物传感器被配置成测量循环系统内的分析物浓度。

【0006】在第一方面的一个实施方式中，系统还包括流量控制装置。

【0007】在第一方面的一个实施方式中，流量控制装置包括泵与阀中的至少一个。

【0008】在第一方面的一个实施方式中，流量控制装置被配置成从循环系统提取样品。

【0009】在第一方面的一个实施方式中，样品具有约 500 微升或更少的体积。

【0010】在第一方面的一个实施方式中，样品具有约 50 微升或更少的体积。

【0011】在第一方面的一个实施方式中，流量控制装置被配置成以从约 0.001ml/min 到约 2.0ml/min 的速率提取样品。

【0012】在第一方面的一个实施方式中，速率为从约 0.01ml/min 到约 1.0ml/min。

【0013】在第一方面的一个实施方式中，流量控制装置被配置成基本上不远于血管进入装置而提取样品。

【0014】在第一方面的一个实施方式中，流量控制装置被配置成基本不远于由宿主皮肤限定的平面而提取样品。

【0015】在第一方面的一个实施方式中，流量控制装置被配置成经由血管进入装置注入流体并进入循环系统。

【0016】在第一方面的一个实施方式中，流量控制装置被配置成以一速率注入流体从而流体的温度与宿主的温度基本平衡。

【0017】在第一方面的一个实施方式中，流体具有已知浓度的分析物且传感器包括电子器件，该电子器件被配置成测量与该已知浓度分析物相关的信号。

【0018】在第一方面的一个实施方式中，分析物传感器的体内部分具有小于约 0.020 英寸的宽度。

【0019】在第一方面的一个实施方式中，分析物传感器的体内部分具有小于约 0.010 英寸的宽度。

【0020】在第一方面的一个实施方式中，血管进入装置包括单个内腔。

【0021】在第一方面的一个实施方式中，血管进入装置包括 18 号（18 gauge）或更小的导管。

【0022】在第一方面的一个实施方式中，血管进入装置包括 22 号或更小的导管。

【0023】在第一方面的一个实施方式中，血管进入装置包括侧壁与在该侧壁内布置的至少一个孔，其中该孔被配置成允许血液从其中通过。

【0024】在第一方面的一个实施方式中，孔被配置成允许血液接触至少部分传感器。

【0025】在第一方面的一个实施方式中，传感器包括尖端，且其中传感器的尖端被布置在血管进入装置内。

【0026】在第一方面的一个实施方式中，传感器的尖端被布置在离血管进入装置的尖端约 2cm 或更近处。

【0027】在第一方面的一个实施方式中，至少部分传感器被配置成延伸出血管进入装置。

【0028】在第一方面的一个实施方式中，至少部分传感器被配置成间歇地伸出血管进入装置。

【0029】在第一方面的一个实施方式中，分析物传感器还包括并入其内或其上的生物惰性材料或生物活性剂。

【0030】在第一方面的一个实施方式中，生物活性剂包括选自下列的至少一种试剂：维生素 K 拮抗剂、肝素族抗凝血剂、血小板聚集抑制剂、酶、直接凝血酶抑制剂、达比加群、去纤苷、硫酸皮肤素、Fondaparinux 以及 Rivaroxaban。

【0031】在第二方面，提供了用于测量分析物的系统，该系统包括：被配置成与宿主的循环系统相连通的血管进入装置；被配置成留置在该血管进入装置内的分析物传感器，其中分析物传感器被配置成测量在循环系统中的分析物浓度；以及流量控制装置。

【0032】在第二方面的一个实施方式中，流量控制装置包括阀。

【0033】在第二方面的一个实施方式中，阀包括第一谨慎定位与第二谨慎定位 (discreet position)。

【0034】在第二方面的一个实施方式中，阀被配置成在从约 0.5 秒到约 10.0 秒的时间段中在第一定位与第二定位之间移动。

【0035】在第二方面的一个实施方式中，系统还包括流体地连接到阀的管，其中阀被配置成计量以预定的流速经过管的流量。

【0036】在第二方面的一个实施方式中，预定速率从约 0.001ml/min 到约 2.0ml/min。

【0037】在第二方面的一个实施方式中，预定速率从约 0.02ml/min 到约 0.35ml/min。

【0038】在第二方面的一个实施方式中，系统还包括连接到阀的管，其中阀被配置成，当阀在第一定位与第二定位之间运动期间，约 500 微升或更少的流体通过管。

【0039】在第二方面的一个实施方式中，系统被配置成，当阀从第一定位向第二

定位移动期间，推动流体经过管。

【0040】在第二方面的一个实施方式中，系统被配置成，当阀从第二定位到第一定位移动期间，提取样品进入管。

【0041】在第二方面的一个实施方式中，阀被配置成，当阀在第一定位与第二定位之间运动期间，约 50 微升或更少的流体经过管。

【0042】在第二方面的一个实施方式中，系统还包括包含流体的袋。

【0043】在第二方面的一个实施方式中，系统还包括被配置成调节流体流量的流量调节器。

【0044】在第二方面的一个实施方式中，系统还包括本地分析器 (local analyzer)。

【0045】在第二方面的一个实施方式中，本地分析器包括恒电位仪。

【0046】在第二方面的一个实施方式中，本地分析器包括数据处理模块。

【0047】在第二方面的一个实施方式中，本地分析器包括数据存储模块。

【0048】在第二方面的一个实施方式中，系统还包括远程分析器 (remote analyzer)。

【0049】在第二方面的一个实施方式中，远程分析器包括触摸屏。

【0050】在第二方面的一个实施方式中，远程分析器被配置成控制流量控制装置。

【0051】在第二方面的一个实施方式中，远程分析器被可分离可操作地连接到本地分析器。

【0052】在第二方面的一个实施方式中，远程分析器包括数据处理模块。

【0053】在第二方面的一个实施方式中，远程分析器包括数据存储模块。

【0054】在第二方面的一个实施方式中，流量控制装置包括被配置成控制流量控制装置的处理器，且其中该处理器被可操作地连接到远程分析器。

【0055】在第二方面的一个实施方式中，流量控制装置包括泵。

【0056】在第三方面中，提供监测宿主的生物样品中分析物浓度的系统，该系统包括：被配置成产生表明传感器暴露于生物样品期间宿主内分析物浓度的数据信号的基本连续的分析物传感器；具有已知分析物浓度的参考溶液，其中系统被配置成将传感器暴露于参考溶液，且其中系统被配置成产生表明传感器暴露于参考溶液期间参考溶液中分析物浓度的数据信号；以及包括程序的计算机系统，该程序被设定成确定校准信息并由此校准与生物样品相关的信号，其中校准信息包括稳态信息与瞬时信息。

【0057】在第三方面的一个实施方式中，校准信息由与传感器暴露于参考溶液相关的信号以及与传感器暴露于生物样品相关的信号来确定。

【0058】在第三方面的一个实施方式中，稳态信息包括灵敏度信息与基线信息中的至少一个。

【0059】在第三方面的一个实施方式中，稳态信息包括灵敏度信息与基线信息二者。

【0060】在第三方面的一个实施方式中，稳态信息包括与传感器暴露于参考溶液期间所产生的信号相关的信息。

【0061】在第三方面的一个实施方式中，参考溶液包括约为零的已知分析物浓度，且其中稳态信息包括在参考溶液中关于传感器的基线信息。

【0062】在第三方面的一个实施方式中，参考溶液包括大于零的已知分析物浓度，且其中稳态信息包括关于传感器的灵敏度信息。

【0063】在第三方面的一个实施方式中，稳态校准信息包括来自分析物传感器而不是基本连续的分析物传感器的参考数据。

【0064】在第三方面的一个实施方式中，瞬时信息包括传感器暴露于分析物浓度阶跃变化（step change）期间所产生的信号变化率。

【0065】在第三方面的一个实施方式中，变化率包括传感器暴露于未知分析物浓度或未校准分析物浓度的生物样品期间所产生的信号变化率。

【0066】在第三方面的一个实施方式中，变化率包括传感器暴露于生物样品期间所产生的信号变化率，且其中稳态信息包括来自分析物传感器而不是基本连续的分析物传感器的参考数据。

【0067】在第三方面的一个实施方式中，瞬时信息包括传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间所产生的信号的脉冲响应。

【0068】在第三方面的一个实施方式中，脉冲响应被用于确定在与参考溶液相关的基线测量值同与生物样品相关的基线测量值之间的偏差（offset）。

【0069】在第三方面的一个实施方式中，脉冲响应被用于确定稳态测量的时间点，在该时间点期间可获得分析物浓度。

【0070】在第三方面的一个实施方式中，瞬时信息包括与未知分析物浓度或未校准分析物浓度的生物样品相关的多个时间间隔信号的稳态信息与瞬时信息的比较。

【0071】在第三方面的一个实施方式中，稳态信息与瞬时信息的比较被用于确定在与参考溶液相关的基线测量值同与生物样品相关的基线测量值之间的偏差。

【0072】在第三方面的一个实施方式中，系统还包括程序以基于稳态信息与瞬时信息的比较检测基线或灵敏度的偏移（shift）。

【0073】在第三方面的一个实施方式中，系统还包括程序，该程序被配置成启动信号的校准，以基于稳态信息与瞬时信息的比较而校正基线与灵敏度中至少之一的偏移。

【0074】在第三方面的一个实施方式中，系统还包括程序，该程序被配置成校准信号，以基于稳态信息与瞬时信息的比较而校正基线与灵敏度中至少之一的偏移。

【0075】在第三方面的一个实施方式中，程序被配置成校准信号，其被配置成实现初始校准与更新校准中的至少之一。

【0076】在第三方面的一个实施方式中，分析物传感器是葡萄糖传感器。

【0077】在第四方面中，提供监测宿主的生物样品中的分析物浓度的系统，该系统包括：基本连续的分析物传感器，该基本连续的分析物传感器被配置成在传感器暴露于生物样品期间产生表示宿主内分析物浓度的数据信号；具有已知分析物浓度的参考溶液，其中系统被配置成将传感器暴露于参考溶液，且其中系统被配置成在传感器暴露于参考溶液期间产生表示参考溶液中分析物浓度的数据信号；以及包括程序的计算机系统，该程序被配置成确定校准信息以及由此校准与生物样品相关的信号，其中校准信息由与传感器暴露于参考溶液相关的信号以及与传感器暴露于生物样品相关的信号确定，其中生物样品是未知分析物浓度或未校准分析物浓度的样品。

【0078】在第四方面的一个实施方式中，校准信息包括稳态信息与瞬时信息。

【0079】在第四方面的一个实施方式中，稳态信息包括灵敏度信息与基线信息中至少之一。

【0080】在第四方面的一个实施方式中，瞬时信息包括响应于传感器对分析物浓度变化的暴露的传感器信号的变化率。

【0081】在第四方面的一个实施方式中，瞬时信息包括在传感器暴露于分析物浓度阶跃变化期间所产生的信号变化率。

【0082】在第四方面的一个实施方式中，分析物传感器是葡萄糖传感器。

【0083】在第五方面中，是用于监测宿主的生物样品中分析物浓度的系统，该系统包括：基本连续分析物传感器，所述基本连续分析物传感器被配置成在传感器暴露于生物样品期间产生表示宿主内分析物浓度的数据信号；具有已知分析物浓度的参考溶液，其中所述系统被配置成将所述传感器暴露于所述参考溶液，且其中所述系统被配置成在将所述传感器暴露于所述参考溶液期间表示参考溶液内分析物浓度的数据信号；以及计算机系统，所述计算机系统包括程序，所述程序被配置成确定校准信息并由此校准与生物样品相关的信号，其中所述校准信息由与传感器暴露于参考溶液相关的信号以及与传感器暴露于生物样品相关的信号中至

少之一而确定，其中所述生物样品是未知分析物浓度或未校准分析物浓度的样品。

【0084】在第五方面的一个实施方式中，所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应校准信息诊断传感器与宿主中至少之一的状况。

【0085】在第五方面的一个实施方式中，校准信息包括基线信息，且其中所述系统包括程序，所述程序被配置成确定在与参考溶液相关的基线同与生物样品相关的基线之间的偏差。

【0086】在第五方面的一个实施方式中，所述偏差通过处理在所述传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间传感器信号的脉冲响应而确定。

【0087】在第五方面的一个实施方式中，所述偏差通过未知分析物浓度或未校准分析物浓度的生物样品的多个时间间隔样品的稳态信息与瞬时信息的比较而被确定。

【0088】在第五方面的一个实施方式中，所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的偏差变化来检测干扰种类。

【0089】在第五方面的一个实施方式中，所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的偏差变化来诊断宿主代谢过程的状况。

【0090】在第五方面的一个实施方式中，所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应于诊断状况而显示或传送与宿主状况相关的信息。

【0091】在第五方面的一个实施方式中，所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的偏差变化而诊断错误与自动防故障。

【0092】在第五方面的一个实施方式中，所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应超过预定量的偏差变化而再校准所述传感器。

【0093】在第五方面的一个实施方式中，校准信息包括灵敏度信息，且其中所述系统包括程序，所述程序被配置成响应灵敏度变化超过预定量而诊断错误。

【0094】在第五方面的一个实施方式中，所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成计算在传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间所产生的信号的脉冲响应，且其中所述阶跃变化的时间常数从脉冲响应峰值的时间确定。

【0095】在第五方面的一个实施方式中，计算脉冲响应的步骤被重复多于一次，且其中所述计算机系统还包括程序，所述程序被配置成响应与多个阶跃变化相关的超过预定阈值的时间常数的变化诊断传感器状况或错误。

【0096】在第六方面中，提供测量分析物的系统，所述系统包括：与宿主血管系统相连通的血管进入装置；以及分析物传感器，所述分析物传感器被配置成在所述血管进入装置内延伸，其中所述分析物传感器被配置成测量在所述血管系统内分析物的浓度。

【0097】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器被配置成经由所述相关进入装置延伸并进入所述宿主的血流中。

【0098】在第六方面的一个实施方式中，所述血管进入装置是导管。

【0099】在第六方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被配置成插入到所述宿主的静脉中。

【0100】在第六方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被配置成插入到所述宿主的动脉中。

【0101】在第六方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被配置成可操作地连接到用于测量所述宿主的血压的压力传感器。

【0102】在第六方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被配置成可操作地连接到用于测量所述宿主的血液化学的血液化学分析装置。

【0103】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器是葡萄糖传感器。

【0104】在第六方面的一个实施方式中，所述系统还包括鞘，所述鞘被配置成在所述分析物传感器插入到所述导管期间保护所述分析物传感器。

【0105】在第六方面的一个实施方式中，所述鞘包括槽，所述槽被配置成使所述分析物传感器从其释放。

【0106】在第六方面的一个实施方式中，系统还包括具有第一端与第二端的流体连接器，其中所述流体连接器被配置成与所述血管进入装置在所述第一端上匹配，且其中至少一部分所述分析物传感器经由所述流体连接器延伸或被容纳在所述流体连接器内。

【0107】在第六方面的一个实施方式中，所述所述流体连接器包括在其上形成的传感器电子器件。

【0108】在第六方面的一个实施方式中，所述传感器电子器件包括恒电位仪。

【0109】在第六方面的一个实施方式中，所述流体连接器被配置成与医疗器械在所述第二端上匹配。

【0110】在第六方面的一个实施方式中，所述医疗器械包括选自血压监测仪、血液化学装置以及透析旁路机的至少一个装置。

【0111】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器被配置成经由所述血管进入装置延伸并进入到所述宿主的血流中约 0.010 英寸到约 1 英寸。

【0112】在第六方面的一个实施方式中，所述血管进入装置与所述分析物传感器被配置成体内存在于所述宿主的血流中。

【0113】在第六方面的一个实施方式中，所述系统还包括可操作地连接到所述分析物传感器的传感器电子器件。

【0114】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括被配置成测量第一信号的至少一个工作电极。

【0115】在第六方面的一个实施方式中，所述第一信号是基本上分析物相关的。

【0116】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器还包括被配置成测量第二信号的第二工作电极。

【0117】在第六方面的一个实施方式中，所述第二信号基本是非分析物相关的。

【0118】在第六方面的一个实施方式中，所述传感器电子器件被配置成处理所述第二信号与所述第一信号以确定分析物浓度。

【0119】在第六方面的一个实施方式中，所述系统还包括参考电极。

【0120】在第六方面的一个实施方式中，所述参考电极被布置在远离所述工作电极的位置。

【0121】在第六方面的一个实施方式中，所述系统还包括具有第一端与第二端的流体连接器，其中所述流体连接器被配置成在所述第一端上与所述导管匹配，其中至少一部分所述分析物传感器经由所述流体连接器延伸或被容纳在所述流体连接器内，且其中所述参考电极被布置在所述流体连接器附近或在所述流体连接器内的位置。

【0122】在第六方面的一个实施方式中，延伸进入所述宿主血流的所述分析物传感器端包括扩大区域。

【0123】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器的实质部分具有小于约 0.008 英寸的直径。

【0124】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器的实质部分具有小于约 0.004 英寸的直径。

【0125】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器还包括包含在其中或其上的生物惰性材料或生物活性剂。

【0126】在第六方面的一个实施方式中，所述生物活性剂包括选自下列的至少一种试剂：维生素 K 拮抗剂、肝素族抗凝血剂、血小板聚集抑制剂、酶、直接凝血酶抑制剂、达比加群、去纤苷、硫酸皮肤素、Fondaparinux 以及 Rivaroxaban。

【0127】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极中的至少一个包括线（wire）。

【0128】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述线是共轴的。

【0129】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述线是并置的。

【0130】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述参考电极螺旋状地缠绕所述工作电极。

【0131】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极，其中所述工作电极是柔性的。

【0132】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极，其中所述工作电极具有可变硬度。

【0133】在第六方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括具有螺旋状构造的至少一条线，且其中所述螺旋线的可变硬度通过所述螺旋线的可变节距与所述

螺旋线的可变横截面中至少之一而被提供。

【0134】在第七方面中，提供了用于测量宿主血流中的分析物的方法，所述方法包括：将血管进入装置插入与宿主的血流相通，以及将分析物传感器插入到所述血管进入装置中，其中所述分析物传感器测量所述宿主的血流内的分析物浓度。

【0135】在第七方面的一个实施方式中，所述分析物传感器经由所述血管进入装置延伸并进入血流。

【0136】在第七方面的一个实施方式中，所述血管进入装置是导管。

【0137】在第七方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被插入到所述宿主的静脉中。

【0138】在第七方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被插入到所述宿主的动脉中。

【0139】在第七方面的一个实施方式中，压力传感器被连结到所述分析物传感器。

【0140】在第七方面的一个实施方式中，血液化学分析装置被连结到所述分析物传感器。

【0141】在第七方面的一个实施方式中，所述分析物传感器测量葡萄糖。

【0142】在第七方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括用于容纳所述分析物传感器或支承所述分析物传感器的流体连接器，且其中所述方法还包括将所述流体连接器与所述血管进入装置在所述流体连接器的第一端上进行匹配。

【0143】在第七方面的一个实施方式中，所述方法还包括将所述流体连接器与医疗器械在所述流体连接器的第二端上匹配。

【0144】在第七方面的一个实施方式中，所述方法还包括用所述医疗器械测量至少一个其他参数，其中所述参数选自血压与血液化学。

【0145】在第七方面的一个实施方式中，插入所述分析物传感器的步骤包括将所述分析物传感器插入到超过所述血管进入装置的体内端约 0.010 英寸到约 1 英寸。

【0146】在第七方面的一个实施方式中，所述血液进入装置与所述分析物传感器被配置成体内存在于宿主血流中。

【0147】在第七方面的一个实施方式中，传感器电子器件被可操作地连接到所述分析物传感器，且所述方法还包括利用传感器电子器件测量所述宿主体内的分析物浓度。

【0148】在第七方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括至少一个工作电极，且其中所述方法还包括测量在工作电极处的第一信号，以及其中所述第一信号基本上与分析物相关的。

【0149】在第七方面的一个实施方式中，所述分析物传感器还包括第二工作电极，且其中所述方法还包括测量在所述第二工作电极处的第二信号。

【0150】在第七方面的一个实施方式中，所述第二信号是基本上与非分析物相关的。

【0151】在第七方面的一个实施方式中，所述方法还包括处理所述第二信号与所述第一信号以确定分析物的浓度。

【0152】在第七方面的一个实施方式中，所述方法还包括当传感器插入到血管期间，通过在所述分析物传感器的插入端提供扩大区域以避免刺穿血管。

【0153】在第七方面的一个实施方式中，所述方法还包括基本上防止在血流中接近所述分析物传感器或在所述分析物传感器上的凝血或血栓形成。

【0154】在第八方面中，提供了用于在宿主体内校准连续分析物传感器的方法，所述方法包括：将连续分析物传感器插入宿主；将校准溶液与至少部分所述连续分析物传感器接触；以及校准所述连续分析物传感器以提供包括至少一个校准传感器数据点的校准分析物传感器数据。

【0155】在第八方面的一个实施方式中，所述连续分析物传感器被配置成存在于宿主的血流中。

【0156】在第八方面的一个实施方式中，所述连续分析物传感器被配置成测量宿主内的葡萄糖浓度。

【0157】在第八方面的一个实施方式中，所述校准溶液包括预定量的葡萄糖。

【0158】在第八方面的一个实施方式中，所述方法还包括显示所述校准分析物传感器数据。

【0159】在第八方面的一个实施方式中，所述方法还包括将附加校准溶液与至少部分所述连续分析物传感器接触。

【0160】在第八方面的一个实施方式中，所述方法还包括校准或重校准所述连续分析物传感器，以提供包括至少一个校准传感器数据点的校准分析物传感器数据。

【0161】在第八方面的一个实施方式中，接触附加校准溶液的所述步骤被重复。

【0162】在第八方面的一个实施方式中，接触附加校准溶液的所述步骤被自动进行。

【0163】在第八方面的一个实施方式中，接触附加校准溶液的所述步骤被手动进行。

【0164】在第八方面的一个实施方式中，所述方法还包括将非分析物溶液与至少一部分所述连续分析物传感器接触以冲洗所述传感器。

【0165】在第八方面的一个实施方式中，接触非分析物溶液的所述步骤在将校准溶液与至少一部分所述连续分析物传感器接触的步骤之前完成。

【0166】在第九方面中，提供了用于校准宿主中连续分析物传感器的方法，所述方法包括：将连续分析物传感器系统插入到宿主中；从所述宿主抽取至少一份血样；从所述血样测量参考分析物值；以及校准所述连续分析物传感器以提供包括至少一个校准传感器数据点的校准传感器数据。

【0167】在第九方面的一个实施方式中，所述连续分析物传感器被配置成存在于所述宿主的血流内。

【0168】在第九方面的一个实施方式中，所述连续分析物传感器被配置成测量所述宿主葡萄糖浓度。

【0169】在第九方面的一个实施方式中，从所述宿主抽取至少一份血样的步骤是自动进行的。

【0170】在第九方面的一个实施方式中，插入连续分析物传感器的步骤包括将血管进入装置插入到与所述宿主的血管系统相连通，其中所述传感器一体地包含在所述血管进入装置中。

【0171】在第九方面的一个实施方式中，抽取步骤包括通过所述血管进入装置抽取血样。

【0172】在第九方面的一个实施方式中，所述方法还包括将血管进入装置插入到与所述宿主的血管系统相连通，其中所述传感器通过所述血管进入装置被插入。

【0173】在第九方面的一个实施方式中，所述抽取步骤包括通过所述血管进入装置抽取血样。

【0174】在第九方面的一个实施方式中，所述方法还包括显示所述校准传感器数据。

【0175】在第九方面的一个实施方式中，所述方法还包括将血液化学装置连接到所述连续分析物传感器系统。

【0176】在第九方面的一个实施方式中，所述血液化学装置执行分析来自所述宿主的至少一份血样的步骤。

【0177】在第九方面的一个实施方式中，所述血液化学装置执行测量来自血样的参考分析物值的步骤。

【0178】在第十方面中，提供了连续分析物传感器系统，所述系统包括：被配置成用于插入到宿主内的连续分析物传感器；以及可操作地连接到所述连续分析物传感器的计算机系统，其中所述计算机系统被配置成接收来自所述连续分析物传感器的分析物传感器数据，所述分析物传感器数据包括至少一个传感器数据点以及校准信息，且其中所述计算机系统被配置成从所述校准信息校准所述分析物传感器数据。

【0179】在第十方面的一个实施方式中，所述分析物传感器是葡萄糖传感器。

【0180】在第十方面的一个实施方式中，所述连续分析物传感器包括血管进入装置，所述血管进入装置被配置成与宿主的血管系统相连通，且其中所述连续分析物传感器被配置成经由所述血管进入装置延伸，其中所述分析物传感器被配置成测量所述宿主的血管系统内的分析物浓度。

【0181】在第十方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被配置成可操作地连接到测量所述宿主的血液化学的血液化学分析装置。

【0182】在第十方面的一个实施方式中，所述血液化学装置被配置成通过所述血管进入装置抽取血样，且其中所述校准信息包括血样或与其相关的测量。

【0183】在第十方面的一个实施方式中，所述血液化学装置被配置成测量来自所述宿主的参考分析物值，且其中所述校准信息包括所述参考分析物值。

【0184】在第十方面的一个实施方式中，所述系统还包括被配置成自动获得所述校准信息的装置，其中所述装置被可操作地连接到所述传感器系统。

【0185】在第十方面的一个实施方式中，所述连续分析物传感器包括被配置成与所述宿主的血管系统相连通的血管进入装置，其中所述血管进入装置包括至少部分一体包含在所述血管进入装置的外表面上的分析物传感器且还包括可操作地连接到所述分析物传感器的传感器电子器件，其中所述传感器电子器件被配置成测量在所述宿主的血流中的分析物浓度。

【0186】在第十方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被配置成可操作地连接到测量所述宿主的血液化学的血液化学分析装置。

【0187】在第十方面的一个实施方式中，所述血液化学装置被配置成通过所述血管进入装置抽取血样，且其中所述校准信息包括所述血样或与其相关的测量。

【0188】在第十方面的一个实施方式中，所述血液化学装置被配置成测量来自所述宿主的参考分析物值，且其中所述校准信息包括所述参考分析物值。

【0189】在第十方面的一个实施方式中，所述系统还包括被配置成自动获得所述校准信息的装置，其中所述装置被可操作地连接到所述传感器系统。

【0190】在第十方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极中至少一个包括线。

【0191】在第十方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述线是同轴的。

【0192】在第十方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述线是并置的。

【0193】在第十方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极都是线，且其中所述参考电极螺旋状缠绕所述工作电极。

【0194】在第十方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极，且其中所述工作电极是柔性的。

【0195】在第十方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极，且其中所述工作电极具有可变硬度。

【0196】在第十方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括具有螺旋状构造的至少一条线，且其中螺旋线的可变硬度通过所述螺旋线的可变节距与所述螺旋线的可变横截面中至少之一而被提供。

【0197】在第十一方面中，提供了用于测量宿主内分析物浓度的方法，所述方法包括：a) 提供分析物测量系统，所述系统包括血管进入装置、被配置成测量分析物浓度的分析物传感器、以及可操作地连接到所述传感器并被配置成产生与所述

分析物浓度相关的信号的电子器件；其中所述分析物传感器被配置成留置在所述血管进入装置内；b) 将所述血管进入装置与传感器放置成与循环系统流体连通；c) 使参考溶液穿过所述分析物传感器并测量与所述参考溶液的分析物浓度相关的信号；以及 d) 从所述循环系统提取样品并测量与所述样品的分析物浓度相关的信号。

【0198】在第十一方面的一个实施方式中，使参考溶液穿过的所述步骤包括使所述参考溶液以从约 0.001ml/min 到约 2ml/min 的第一流速穿过。

【0199】在第十一方面的一个实施方式中，使参考溶液穿过的所述步骤包括使所述参考溶液以从约 0.02ml/min 到约 0.35ml/min 的第一流速穿过。

【0200】在第十一方面的一个实施方式中，使参考溶液穿过的所述步骤包括使所述参考溶液的温度与所述宿主的温度平衡。

【0201】在第十一方面的一个实施方式中，提取样品的所述步骤包括以从约 0.001ml/min 到约 2ml/min 的第二流速提取样品。

【0202】在第十一方面的一个实施方式中，提取样品的所述步骤包括以从约 0.02ml/min 到约 0.35ml/min 的第二流速提取样品。

【0203】在第十一方面的一个实施方式中，提取样品的所述步骤包括基本阻碍所述参考溶液与所述样品的混合。

【0204】在第十一方面的一个实施方式中，所述第二流速基本等于所述第一流速。

【0205】在第十一方面的一个实施方式中，所述血管进入装置与静脉相流体连通，所述方法还包括通过使所述参考溶液以第三流速穿过所述传感器而保持所述静脉开放（open）的步骤。

【0206】在第十一方面的一个实施方式中，所述第三流速小于所述第一流速。

【0207】在第十一方面的一个实施方式中，所述第三流速为约 1.0 μ l/min 到约 1.0ml/min。

【0208】在第十一方面的一个实施方式中，所述第三流速为约 0.02ml/min 到约 0.2ml/min。

【0209】在第十一方面的一个实施方式中，所述分析物测量系统还包括流量控制装置，其中所述流量控制装置被配置成计量步骤 c) 与 d) 期间的流量。

【0210】在第十一方面的一个实施方式中，所述流量控制装置包括阀，所述阀包括第一谨慎定位与第二谨慎定位。

【0211】在第十一方面的一个实施方式中，穿过参考溶液的所述步骤包括将所述阀从所述第一定位移动到所述第二定位。

【0212】在第十一方面的一个实施方式中，穿过参考溶液的所述步骤包括在将所述阀从所述第一定位到所述第二定位移动期间穿过约 500 微升或更少的溶液量。

【0213】在第十一方面的一个实施方式中，提取样品的所述步骤包括将所述阀从所述第二定位向所述第一定位移动。

【0214】在第十一方面的一个实施方式中，提取样品的所述步骤包括在将所述阀从所述第二定位到所述第一定位移动期间穿过约 500 微升或更少的溶液量。

【0215】在第十一方面的一个实施方式中，提取样品的所述步骤包括在将所述阀从所述第二定位到所述第一定位移动期间穿过约 50 微升或更少的溶液量。

【0216】在第十一方面的一个实施方式中，所述血管进入装置与静脉流体相通，所述方法还包括通过以预定速率计量所述参考溶液通过所述血管进入装置的流量而保持所述静脉开放。

【0217】在第十一方面的一个实施方式中，计量流量的所述步骤至少部分通过所述阀在所述第一定位与所述第二定位之间移动的计时而被控制。

【0218】在第十一方面的一个实施方式中，从所述循环系统提取样品的所述步骤包括基本不远于所述血管进入装置提取所述样品。

【0219】在第十一方面的一个实施方式中，从所述循环系统提取样品的所述步骤包括基本不远于由所述宿主的皮肤限定的平面提取所述样品到所述血管进入装置内。

【0220】在第十一方面的一个实施方式中，所述分析物是葡萄糖，且其中测量所述分析物浓度的所述步骤包括测量葡萄糖浓度。

【0221】在第十一方面的一个实施方式中，所述流量控制装置包括阀。

【0222】在第十一方面的一个实施方式中，所述流量控制装置包括泵。

【0223】在第十一方面的一个实施方式中，所述方法还包括重复步骤 c) 到 d)。

【0224】在第十二方面中，提供了用于测量宿主循环系统内分析物浓度的方法，所述方法包括：a) 提供分析物测量系统，所述系统包括血管进入装置、分析物传感器、流量控制装置、流体袋、IV 管以及处理器，其中所述处理器被可操作地连接到所述流量控制装置与分析物传感器；b) 将所述血管进入装置与所述分析物传感器插入到与宿主的循环系统流体相通；c) 将第一参考溶液注射到所述 IV 管中；d) 将所述流体袋连接到所述 IV 管，所述流体袋包括第二参考溶液；以及 e) 启动所述分析物测量系统，其中所述处理器被配置成自校准所述分析物传感器而无须使用者与系统的额外交互。

【0225】在第十二方面的一个实施方式中，所述第一参考溶液具有第一已知分析物浓度且其中所述第二参考溶液包括第二已知参考溶液。

【0226】在第十二方面的一个实施方式中，所述系统被配置成利用所述第一参考溶液与所述第二参考溶液自校准所述分析物传感器。

【0227】在第十二方面的一个实施方式中，在将另一参考溶液注射到所述 IV 管之前，所述系统提供校准传感器数据至少约 24 小时。

【0228】在第十三方面中，提供了用于测量分析物的系统，所述系统包括：血管进入装置，所述血管进入装置被配置成插入而与宿主的血管系统连通，其中所述血管进入装置包括至少部分一体包含在其中的分析物传感器；以及可操作地连接

到所述分析物传感器的传感器电子器件，其中所述传感器电子器件被配置成测量在所述血管系统内的分析物浓度。

【0229】在第十三方面的一个实施方式中，所述传感器电子器件被配置成基本连续测量所述分析物浓度。

【0230】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物是葡萄糖。

【0231】在第十三方面的一个实施方式中，所述血管进入装置被配置成可操作地连接到血液化学分析装置，用于测量所述宿主的血液化学。

【0232】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括被配置成测量第一信号的至少一个工作电极。

【0233】在第十三方面的一个实施方式中，所述第一电极是基本上分析物相关的。

【0234】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器还包括被配置成测量第二信号的第二工作电极。

【0235】在第十三方面的一个实施方式中，所述第二电极是基本上非分析物相关的。

【0236】在第十三方面的一个实施方式中，所述传感器电子器件被配置成处理所述第二信号与所述第一信号以确定分析物的浓度。

【0237】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器还包括参考电极。

【0238】在第十三方面的一个实施方式中，所述参考电极被布置在远离所述参考电极的位置。

【0239】在第十三方面的一个实施方式中，所述参考电极被配置成布置在所述宿主的血流外。

【0240】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器还包括对电极。

【0241】在第十三方面的一个实施方式中，当所述血管进入装置被插入其中时，所述分析物传感器被配置成至少部分地接触所述宿主的体内血流。

【0242】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器被沉积在所述血管进入装置的外表面上。

【0243】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器被电镀到所述血管进入装置的外表面上。

【0244】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器被有线连接到至少一部分所述传感器电子器件。

【0245】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器被无线连接到至少一部分所述传感器电子器件。

【0246】在第十三方面的一个实施方式中，所述血管进入装置是导管。

【0247】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器还包括包含在其中的生物惰性材料或生物活性剂。

【0248】在第十三方面的一个实施方式中，所述生物活性剂包括选自下列的至少

一种试剂：维生素 K 拮抗剂、肝素族抗凝血剂、血小板聚集抑制剂、酶、直接凝血酶抑制剂、达比加群、去纤苷、硫酸皮肤素、Fondaparinux 以及 Rivaroxaban。

【0249】在第十三方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括工作电极与参考电极，且其中所述工作电极与所述参考电极中至少一个包括线。

【0250】在第十四方面中，提供了测量宿主血流中分析物的方法，所述方法包括：将血管进入装置插入到与宿主的血流相连通，其中所述血管进入装置包括至少部分一体包含其中的分析物传感器；将所述分析物传感器可操作地连接到传感器电子器件；以及测量所述宿主内的分析物浓度。

【0251】在第十四方面的一个实施方式中，所述方法还包括基本连续地测量分析物浓度。

【0252】在第十四方面的一个实施方式中，测量分析物浓度的步骤包括测量葡萄糖浓度。

【0253】在第十四方面的一个实施方式中，所述分析物传感器包括至少一个工作电极，其中所述测量步骤包括在工作电极处测量第一信号，其中所述第一信号基本上与分析物相关的。

【0254】在第十四方面的一个实施方式中，所述分析物传感器还包括第二工作电极，且其中所述测量步骤还包括在所述第二工作电极处测量第二信号，其中所述第二信号基本上是非分析物相关的。

【0255】在第十四方面的一个实施方式中，所述方法还包括处理所述第二信号与所述第一信号以确定分析物浓度。

【0256】在第十四方面的一个实施方式中，所述测量步骤包括测量所述宿主的体内血流中的分析物浓度。

【0257】在第十四方面的一个实施方式中，所述可操作地连接步骤包括将所述分析物传感器经由有线连接连接到至少一部分所述传感器电子器件。

【0258】在第十四方面的一个实施方式中，所述可操作地连接步骤包括将所述分析物传感器经由无线连接连接到至少一部分所述传感器电子器件。

【0259】在第十五方面中，提供了用于制造分析物传感器的方法，所述分析物传感器被配置成测量宿主的血管系统内的分析物，所述方法包括：提供血管进入装置；以及在所述血管进入装置内或在所述血管进入装置的表面上至少部分一体地包含分析物传感器。

【0260】在第十五方面的一个实施方式中，至少部分一体地包含分析物传感器的所述步骤包括在所述血管进入装置的内表面上或在所述血管进入装置的外表面上沉积至少一个工作电极。

【0261】在第十五方面的一个实施方式中，所述沉积步骤还包括将所述工作电极电镀到所述血管进入装置的外表面上。

【0262】在第十五方面的一个实施方式中，至少部分一体地包含分析物传感器的

所述步骤还包括将第二工作电极沉积到所述血管进入装置的内表面上或所述血管进入装置的外表面上。

【0263】 在第十五方面的一个实施方式中，至少部分一体地包含分析物传感器的所述步骤还包括将参考电极沉积到所述血管进入装置的内表面上或所述血管进入装置的外表面上。

【0264】 在第十五方面的一个实施方式中，至少部分一体地包含分析物传感器的所述步骤还包括将对电极沉积到所述血管进入装置的内表面上或所述血管进入装置的外表面上。

【0265】 在第十五方面的一个实施方式中，所述血管进入装置的所述表面选自外表面、内表面以及尖端表面。

【0266】 在第十五方面的一个实施方式中，至少部分一体地包含分析物传感器的所述步骤还包括在远离所述工作电极的位置形成参考电极。

附图说明

【0267】 图 1A 是分析物传感器系统的一个实施方式的透视图，所述分析物传感器系统包括血管进入装置（例如，导管）、传感器、流体连接器以及保护鞘。

【0268】 图 1B 是图 1A 的分析物传感器系统移除保护鞘所示的侧视图。

【0269】 图 1C1 是图 1A 的分析物传感器系统的一部分的特写剖视图。

【0270】 图 1C2 是图 1A 的分析物传感器系统的一部分的特写剖视图。

【0271】 图 1D 是图 1A 的分析物传感器系统的一部分的特写剖视图。

【0272】 图 1E 是图 1A 的分析物传感器系统的一部分的特写剖视图。

【0273】 图 2A 是分析物传感器系统的另一个实施方式的透视图，所述分析物传感器系统包括在其上一体形成传感器的导管。

【0274】 图 2B 是图 2A 的分析物传感器系统的透视图。

【0275】 图 2C 是图 2A 的分析物传感器系统的一部分的特写图，其为具有布置在导管上的三个电极的实施方式的可选构造。

【0276】 图 2D 是图 2A 的分析物传感器系统的一部分的特写图，其为具有布置在导管上的三个电极的实施方式的可选构造。

【0277】 图 2E 是图 2A 的分析物传感器系统的一部分的特写图，其为具有布置在导管上的二个电极的可选实施方式。

【0278】 图 2F 是图 2A 的分析物传感器系统的一部分的特写图，其为具有布置在导管上的一个电极的可选实施方式。

【0279】 图 3A 是分析物传感器的一个实施方式的第一部分的透视图。

【0280】 图 3B 是图 3A 的分析物传感器的第二部分的透视图。

【0281】 图 3C 是图 3B 沿线 C-C 取得的分析物传感器的截面图。

【0282】 图 4 是示出图 1A 所示实施方式的分析物传感器系统的体内功能的图。

【0283】 图 5 是示出图 1A 所示实施方式的分析物传感器系统的体内功能的图。

【0284】 图 6 是整合传感器系统的示意图。

【0285】 图 7 是整合传感器系统的框图。

【0286】 图 8A 至 8C 是在一个示例性实施方式中流控制装置的示意性说明，其包括相对运动/位置以及对通过插入宿主体内的传感器/导管的流体流动产生的影响。

【0287】 图 9 是植入宿主血管内的导管的一个示例性实施方式的剖视说明图。

【0288】 图 10 是示意性说明在一个示例性实施方式中传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间所产生的信号的图。

【0289】 图 11 是示例性说明图 9 中示出的阶跃响应的导数 (derivative) 的图。

【0290】 图 12 是说明对于与传感器暴露于未知或未校准分析物浓度的生物样品相关的多个时间-间隔信号，水平对比率 (rate) 的图。

【0291】 图 13 是示出在猪体内、示范性葡萄糖传感器数据与相应的血糖值相对于时间的图形表示。

【0292】 图 14 是示出在人体内、示范性校准葡萄糖传感器数据 (测试) 与相应的血糖值 (YSI 对照) 相对于时间的图形表示。

具体实施方式

【0293】 以下的描述与实例详细说明本公开发明的一些示例性实施方式。本领域技术人员将认识到存在包含在其范围内的本发明的多种变化与修改。因此，不应认为某些示例性实施方式的描述限制了优选实施方式的范围。

定义

【0294】 为了便于理解优选实施方式，以下限定了多个术语。

【0295】 如在此所用，术语“分析物”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有其普通与常规的含义 (且不限于于具体或定制的含义)，并且没有限制地指代可被分析的生物学流体 (例如，血液、组织液、脑脊液、淋巴液或尿液) 中的物质或化学成分。分析物可包括天然存在的物质、人造物质、代谢物以及/或反应产物。在一些实施方式中，通过感应区域、装置以及方法测量的分析物是葡萄糖。然而，其他的分析物也被考虑，包括但不限于：脱羧基凝血酶原；酰基肉毒碱；

腺嘌呤磷酸核糖基转移酶；腺苷脱氨酶；白蛋白； α -甲胎蛋白；氨基酸谱（精氨酸（三羧酸循环）、组氨酸/尿刊酸、高半胱氨酸、苯丙氨酸/酪氨酸、色氨酸）；雄烯二酮；安替比林；阿拉伯糖醇对映体；精氨酸酶；苯甲酰芽子碱（古柯碱）；生物素酶；生物蝶呤；c-反应蛋白；肉毒碱；肌肽酶；CD4、血浆铜蓝蛋白；鹅去氧胆酸；氯喹；胆固醇；胆碱酯酶；结合的1- β 羟基-胆酸；氢化可的松；肌酸激酶；肌酸激酶 MM 同工酶；环孢菌素 A；d-青霉胺；去乙基氯喹；硫酸脱氢表雄酮；DNA（乙酰化器多态性(acetylator polymorphism)、醇脱氢酶、 α 1-抗胰蛋白酶、囊性纤维化、杜兴/贝克尔氏肌营养不良、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、血红蛋白 A、血红蛋白 S、血红蛋白 C、血红蛋白 D、血红蛋白 E、血红蛋白 F、D-Punjab、 β -地中海贫血、乙型肝炎病毒、HCMV、HIV-I、HTLV-I、Leber 遗传性视神经病、MCAD、RNA、PKU、间日疟原虫、性分化、21-脱氧可的松)；去丁基氯氟菲醇；二氢喋啶还原酶；白喉/破伤风抗毒素；红细胞精氨酸酶；红细胞原卟啉；酯酶 D；脂肪酸/酰基甘氨酸；游离 β 绒毛膜促性腺激素；游离红细胞卟啉；游离甲状腺素(FT4)；游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)；延胡索酰乙酰乙酸酶；半乳糖/gal-1-磷酸；半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶；庆大霉素；葡萄糖-6-磷酸脱氢酶；谷胱甘肽；谷胱甘肽过氧化物酶；甘氨酸；糖基化血红蛋白；氯氟菲醇；血红蛋白变体；氨基己糖酶 A；人红细胞碳酸酐酶 I；17- α -羟孕酮；次黄嘌呤磷酸核糖转移酶；免疫反应性胰蛋白酶；乳酸(盐)；铅；脂蛋白((a), B/A-1, β)；溶菌酶；甲氟喹；乙基西梭霉素；苯巴比妥；苯妥英；植烷酸/降植烷酸；孕酮；泌乳素；氨酰基脯氨酸(二肽)酶；嘌呤核苷磷酸化酶；奎宁；反三碘甲腺原氨酸(rT3)；硒；血清胰脂酶；西索米星；生长调节素 C；特异性抗体(腺病毒、抗核抗体、抗 ζ 抗体、虫媒病毒、假狂犬病病毒、登革热病毒、麦地那龙线虫、细粒棘球绦虫、溶组织内阿米巴、肠道病毒、十二指肠贾第鞭毛虫、幽门螺旋杆菌、乙肝病毒、疱疹病毒、HIV-I、IgE(异位性疾病)、流行性感冒病毒、杜氏利什曼原虫、螺旋体、麻疹/腮腺炎/风疹、麻风分支杆菌、肺炎支原体、肌红蛋白、旋盘尾丝虫、副流感病毒、恶性疟原虫、脊髓灰质炎病毒、绿脓假单胞菌、呼吸道合胞病毒、立克次体(恙虫病)、曼氏血吸虫、鼠弓形体、梅毒密螺旋体、克氏锥虫/让氏锥虫、水泡性口炎病毒、班氏吴策线虫、黄热病病毒)；特异性抗原(乙肝病毒, HIV-1)；琥珀酰丙酮；磺胺邻二甲氧嘧啶；茶碱；促甲状腺激素(TSH)；甲状腺素(T4)；甲状腺素结合球蛋白；微量元素；转铁蛋白；UDP-半乳糖-4-表异构酶；尿素；尿卟啉 I 合酶；维生素 A；白细胞以及锌原卟啉。在某些实施方式中，天然出现在血液或组织液中的盐、糖、蛋白质、脂肪、维生素以及激素也可以构成分析物。分析物可以天然存在于生物流体中，例如：代谢产物、激素、抗原、抗体等。可选地，分析物可被引入体内，例如：用于成像的造影剂、放射性同位素、化学剂、基于氟碳的合成血液、或者药物或药物组合物，包括但不限于：胰岛素；乙醇；大麻(大麻、四氢大麻酚、大麻制剂)；吸入剂(氧化亚氮、亚硝酸戊酯、亚硝酸丁酯、氯烃、烃)；可卡因(快克可卡因)；

兴奋剂 (安非他明、去氧麻黄碱、利他林、匹莫林、苯甲吗啉、盐酸苾非他明、PreState、盐酸邻氯苯丁胺、Sandrex、苯双甲吗啉); 镇静剂 (巴比妥酸盐、安眠酮、安定药诸如安定(Valium)、利眠宁(Librium)、眠尔通(Miltown)、舒宁(Serax)、甲丁氨甲丙二酯(Equanil)、氯卓酸钾(Tranxene)); 致幻剂(苯环己哌啶、麦角酸、麦斯卡林、仙人球碱、西洛西宾); 麻醉药(海洛因、可待因、吗啡、阿片、度冷丁、盐酸羟考酮和对乙酰氨基酚片(Percocet)、复方羟可酮(Percodan)、氢可酮镇咳药(Tussionex)、芬太尼(Fentanyl)、盐酸丙氧芬制剂(Darvon)、镇痛新(Talwin)、止泻宁(Lomotil)); 策划药(芬太尼、度冷丁、安非它明、去氧麻黄碱以及苯环己哌啶的类似物, 例如迷魂药(Ecstasy)); 促蛋白合成类固醇; 以及烟碱。药物与药物组合物的代谢产物也是考虑的分析物。诸如在体内产生的神经化学物质以及其他化学物质的分析物也可被分析, 如, 例如: 抗坏血酸、尿酸、多巴胺、去甲肾上腺素、3-甲氧酪胺 (3MT)、3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)、高香草酸(HVA)、5-羟色胺 (5HT)、组胺、晚期糖基化终末产物(AGEs)以及 5-羟吲哚乙酸(FHIAA)。

【0296】 如同在此所用, 术语“传感器适应 (sensor break-in)”是广义术语, 且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义 (且不限于具体或定制的含义), 并没有限制地指时间 (植入后), 在所述时间内, 传感器信号水平基本代表分析物 (例如葡萄糖) 浓度 (例如, 来自传感器的电流输出稳定对应于葡萄糖水平)。在该点信号可能不是“平坦”的 (例如, 当传感器已适应时), 但通常在该点信号水平的变化是由于分析物 (例如葡萄糖) 浓度的变化。因此“传感器适应”通常指的是传感器输出信号对分析物浓度 (例如, 葡萄糖水平) 提供基本上线性响应所需的时间。在一些优选实施方式中, 传感器适应出现在获得传感器输出的有意义校准之前。在一些实施方式中, 传感器适应一般包括电化学适应与膜适应。

【0297】 如同在此所用, 术语“膜适应 (membrane break-in)”是广义术语, 且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义 (且不限于具体或定制的含义), 并没有限制地指膜与其周围环境 (例如, 体内生理环境) 平衡所需的时间量。

【0298】 如同在此所用, 术语“电化学适应 (electrochemical break-in)”是广义术语, 且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义 (且不限于具体或定制的含义), 并没有限制地指传感器体外和/或体内插入后的时间, 在所述时间, 来自传感器的电流输出在向传感器施加电压后成为稳定值。一般地, 在此时间之前, 输出可能不是临床有效的。因此, 例如在急性护理情况下, 可期望减小达到电化学适应所需的时间长度。可使用加速电化学适应的许多方法, 例如, 但不限于将传感器电子器件配置成通过施加不同电压设定 (例如, 以较高电压设定开始并且然后减小电压设定) 辅助减少传感器适应时间。加速传感器适应时间的其它方法例如在美国专利第 5,411,647 号中描述, 所述专利在此并入以作参考。

【0299】 如同在此所用, 术语“宿主 (host)”是广义术语, 且对于本领域的技术

人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指动物或植物，例如人。

【0300】 如同在此所用，术语“连续(或持续)分析物感应(continuous (or continual) analyte sensing)”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指持续、连续和或间歇地（有规律或不规律）进行分析物浓度监测的时间段，例如，约每 5 至 10 分钟。

【0301】 如同在此所用，术语“电化学反应表面”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指电化学反应发生的表面。例如，工作电极测量由所检测的分析物的酶催化反应产生的过氧化氢，其反应以产生电流。葡萄糖分析物可利用葡萄糖氧化酶进行检测，葡萄糖氧化酶产生作为副产物的 H_2O_2 。 H_2O_2 与工作电极表面反应，产生两个质子 (2H^+)、两个电子(2e^-)以及一个氧分子(O_2)，这产生被检测的电子流。

【0302】 如同在此所用，术语“电子连接”、“电连接”、“电接触”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指本领域技术人员公知的两个电导体之间的任何连接。在一个实施方式中，电极与装置的电子电路进行电连接。

【0303】 如同在此所用，术语“感应区域 (sensing region)”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指负责检测特定分析物的检测装置的区域。感应区域一般包括绝缘体、工作电极（阳极）并可包括参考电极（任选的）和/或在表面上形成电化学反应表面的对电极（阴极）。

【0304】 如同在此所用，术语“域 (domain)”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指膜系统的区域，其可以是膜的层、均匀或非均匀梯度（例如，膜的各向异性区域）或一部分。

【0305】 如同在此所用，术语“远于/远端 (distal to)”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指与特定参照点相比、各个元件之间的空间关系。通常，该术语表示一个元件与另一元件相比位于离参照点相对远的位置。

【0306】 如同在此所用，术语“近于/近端 (proximal to)”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指与特定参照点相比、各个元件之间的空间关系。通常，该术语表示一个元件与另一元件相比位于离参照点相对近的位置。

【0307】 如同在此所用，术语“体内部分”是广义术语，且对于本领域的技术人员

而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指适用于插入和/或存在于宿主活体内的一部分装置（例如，传感器）。

【0308】 如同在此所用，术语“离体部分”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指适于保留在和/或存在于宿主活体外的一部分装置（例如，传感器）。

【0309】 如同在此所用，术语“原始数据”、“原始数据流”、“原始数据信号”、“数据信号”以及“数据流”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指来自分析物传感器的直接相关于被测量分析物的模拟或数字信号。例如，原始数据流是从代表分析物浓度的模拟信号（例如电压或安培）通过 A/D 转换器转换的“计数”形式的数字数据。本术语可包括来自基本连续的分析物传感器的多个时间间隔数据点，每一数据点包括从若干分之几秒上至例如 1 分钟、2 分钟或 5 分钟或更长时间范围的时间间隔处所采取的各个测量值。在一些实施方式中，本术语可指在一段时期（例如，5 分钟）内被积分或平均的数据。

【0310】 如同在此所用，术语“计数（count）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指数字信号的测量单位。例如，以计数形式测量的原始数据流或原始数据信号与电压直接相关（例如，通过 A/D 转换器转换），电压与来自工作电极的电流直接相关。在一些实施方式中，本术语可指在一段时期（例如 5 分钟）内被积分或平均的数据。

【0311】 如同在此所用，术语“传感器”与“传感器系统”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指装置、装置的部件或区域，借助所述装置、装置的部件或区域，分析物可被量化。

【0312】 如同在此所用，术语“针”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指用于将材料引导进入身体或将材料移出身体的细长空心仪器。

【0313】 如同在此所用，术语“操作连接的”、“操作链接的”、“可操作连接的”以及“可操作链接的”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指一个或更多个部件连接到一个或更多个其他部件。该术语可指机械连接、电连接或在部件之间允许信号传递的任何连接。例如，一个或更多个电极可被用于检测样品中的分析物数量且将该信息转换为信号；然后该信号可被传送到电路。在这样的示例中，电极“可操作地链接”到电子电路。该术语包括有线和无线连接。

【0314】 如同在此所用，术语“膜”与“膜系统”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指可渗透膜或半透膜，所述膜可以由一个或更多个域组成，并典型地由厚度为一微米或更多微米材料构成，其可渗透氧以及诸如葡萄糖或其他分析物的分析物。在一个实例中，膜系统包括固定化葡萄糖氧化酶，该酶能使葡萄糖与氧之间发生反应从而葡萄糖浓度可被测量。

【0315】 如同在此所用，术语“处理器模块”与“微处理器”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指设计成使用响应与处理驱动计算机的基本指令的逻辑电路而实现算法或逻辑运算的计算机系统、状态机、处理器等等。

【0316】 如同在此所用，术语“校准（calibration）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指传感器数据与相应参考数据之间的关系和/或确定传感器数据与相应参考数据之间的关系的过程，该术语可用于将传感器数据转换为与参考数据基本相当的值。在一些实施方式中，即，在连续分析物传感器中，如果由于例如灵敏度、基线、传输、代谢等的变化而使传感器数据与参考数据之间的关系发生变化，则校准可随时间更新或重校准。

【0317】 如同在此所用，术语“干扰物（interferents）”与“干扰种类（interfering species）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指干扰传感器中感兴趣的分析物的测量以产生不准确代表分析物浓度的信号的作用和/或种类。在电化学传感器的一个实例中，干扰种类是具有氧化电位的化合物，该氧化电位与待测量分析物的氧化电位基本重叠，从而产生假阳性信号。

【0318】 如同在此所用，术语“单点葡萄糖监测器”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指可用于在单点处及时测量宿主内葡萄糖浓度的装置，例如，一些实施方式利用包括酶膜的小体积体外葡萄糖监测器，诸如参考美国专利 4,994,167 以及美国专利 4,757,022 所描述。可以理解，单点葡萄糖监测器可测量多个样品（例如，血液或组织液）；然而每次只有一个样品被测量且一般需要某种使用者启动和/或相互作用。

【0319】 如同在此所用，术语“比重”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指物质（例如液体或固体）的密度与蒸馏水的密度的比率。

【0320】 如同在此所用，术语“基本上”与“基本上地”是广义术语，且对于本领域

域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指提供期望功能的足够量。例如，大于 50%的量、大于 60%的量、大于 70%的量、大于 80%的量或大于 90%的量。

【0321】 如同在此所用，术语“铸塑（casting）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指流体材料被应用到一个表面或多个表面且允许固化或干燥的过程。本术语足够宽泛地包括各种涂布技术，例如使用刮涂或压延机器（draw-down machine）（即刮涂或压延）、浸涂、喷涂、旋涂等。

【0322】 如同在此所用，术语“浸涂”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指涉及将物体或材料浸渍到液体涂布物中的涂布。

【0323】 如同在此所用，术语“喷涂”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指涉及将液体涂布物喷射到物体或材料上的涂布。

【0324】 如同在此所用，术语“旋涂”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指涂布工艺，其中通过在底材旋转时将原料溶液滴到底材上而产生薄膜。

【0325】 如同在此所用，术语“溶剂”与“溶剂系统”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指能溶解或分散一种或更多种其他物质的物质（例如液体）。溶剂与溶剂系统可包括包含除溶剂本身的成分的化合物和/或溶液。

【0326】 如同在此所用，术语“基线”、“噪声”以及“背景信号”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指不涉及分析物浓度的分析物传感器信号的成分。在葡萄糖传感器的一个示例中，基线基本由归因于葡萄糖以外的因素（例如，干扰物类、非反应相关过氧化氢、或带有与过氧化氢重叠的氧化电位的其他电活化种类）的信号成分组成。在一些实施方式中，其中校准通过解析方程式 $y=mx+b$ 而限定，其中 b 的值代表信号的基线或背景。

【0327】 如同在此所用，术语“灵敏度”与“坡度/斜率（slope）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指的是由预定量（单位）的被测分析物所产生的电流量。例如，在一个优选实施方式中，葡萄糖传感器对于每 1mg/dL 的葡萄糖具有约 1 至约 25 皮安电流的灵敏度（或坡度）。

【0328】 如同在此所用，术语“基线和/或灵敏度偏移”、“基线和/或灵敏度漂移”、

“偏移”与“漂移”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指随着时间传感器信号的基线和/或灵敏度的变化。尽管术语“偏移”一般指在相对短时期内实质上明显的变化，以及术语“漂移（drift）”一般指在相对长时期内实质上逐渐的变化，但这些术语可被互换使用且也可总体称作在基线和/或灵敏度上的“变化”。

【0329】 如同在此所用，术语“低血糖”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指在宿主内存在有限或少量葡萄糖的状态。低血糖可产生多种症状和结果，但主要问题是由于作为燃料的葡萄糖对大脑的供应不足，导致功能损害（神经低血糖）。功能紊乱范围可从不明确的“感觉不适”到昏迷，以及（很少）永久性大脑损伤或死亡。

【0330】 如同在此所用，术语“高血糖”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指在宿主内存在过量或高量葡萄糖的状态。高血糖是糖尿病的典型症状之一。非糖尿病高血糖与肥胖症以及诸如神经性贪食症的某些饮食失调有关。高血糖也与影响胰腺功能的其他疾病（或药物）例如胰腺癌有关。高血糖也与诸如重症护理或危重护理情况的各种临床情况中的不良医学后果相关。

【0331】 如同在此所用，术语“恒电位仪（potentiostat）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指将工作电极与参考电极之间的电位控制在一个或多个预设值的电子器件。典型地，通过注意系统的电阻变化并用电流的变化逆向补偿，恒电位仪工作以保持电位恒定。结果，向更高电阻变化会导致电流降低以保持系统中电压恒定。在一些实施方式中，只要所需电池的电压与电流不超过恒电位仪的柔量限制（compliance limits），恒电位仪施加任何所需电流在工作电极与对电极之间流动以保持期望的电位。

【0332】 如同在此所用，术语“电子器件”与“传感器电子器件”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指可操作地连接到传感器并配置成测量、处理、接收和/或传递与传感器有关的数据的电子器件。在一些实施方式中，该电子器件至少包括为电极提供偏压并测量提供原始数据信号的电流的恒电位仪。电子器件被配置成计算至少一个分析物传感器数据点。例如，电子器件可包括恒电位仪、A/D转换器、RAM、ROM和/或发射器(transmitter)。在一些实施方式中，恒电位仪转换从传感器收集的原始数据（例如原始计数）并将其转换成宿主和/或医务人员熟悉的值。例如，来自葡萄糖传感器的原始计数可被转换成每分升血液中的葡萄糖毫克数（例如，mg/dl）。在一些实施方式中，传感器电子器件包括将来自恒电位仪的信号传送到接收器（例如，诸如但不限于远程分析器单元的远程分析器）的发射器，额外的数

据分析与葡萄糖浓度确定可在所述接收器内进行。

【0333】 如同在此所用，术语“连结（coupling）”与“可操作地连结”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指将诸如装置的两部分或两个装置的两个或更多个事物连接或链接到一起，从而这些事物可一起运作。在一个实例中，两个容器可通过管可操作地连结，从而流体可从一个容器流到另一个容器。连结并不暗示物理连接。例如，发射器与接收器可通过射频（RF）传送/通信而被可操作地连结。

【0334】 如同在此所用，术语“流体连通”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不被限于具体或定制的含义），并没有限制地指两个或更多部件（例如，诸如身体的部分或装置的部分的事物）被功能性链接，从而流体可从一个部件移动到另一部件。这些术语并不暗示方向性。

【0335】 如同在此所用，术语“连续的”与“连续地”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指以在空间、时间或顺序方面基本未打断的延伸为标志的状态。在一个实施方式中，例如，以若干分之几秒上至例如1分钟、2分钟或5分钟或更长范围的时间间隔，连续地测量或连续测量分析物浓度。应当理解的是，连续葡萄糖传感器一般连续地测量葡萄糖浓度而无须使用者对每次测量进行启动和/或交互，例如，参考诸如美国专利第6,001,067所描述。这些术语包括这样的状态，其中可存在数据间隙（例如，当连续葡萄糖传感器暂时没有提供数据时）。

【0336】 如同在此所用，术语“医疗器械”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指仪器、设备、工具、机器、设计、植入物、体外试剂、或其他类似或相关物品，包括意图用于疾病或其他情况的诊断、或用于人或其他动物的疾病治愈、缓解、治疗或预防，或意欲影响人或其他动物的身体的结构或任何功能的组成部件或附件。可连同分析物传感器系统的各种实施方式应用的医疗器械包括需要放置在人血管、导管或体腔内的任何监测装置、透析机、心肺旁路机、血液收集装备、血压监测器、自动血液化学分析装置等。

【0337】 如同在此所用，术语“血压监测器（血压监视器）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指用于监测人或其他动物的血压的仪器。例如，血压监测器可以是使用诸如但不限于一次性血压传感器的血压传感器、经由外周动脉周期性监测宿主血压的侵入式血压监测器。犹他州医疗产品公司(Utah Medical Products Inc.)(Midvale, Utah, USA)生产适用于在此公开的各种实施方式的多种 Deltran®牌一次性血压传感器。

【0338】 如同在此所用，术语“压力传感器（pressure transducer）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指测量宿主血压的动脉内血压监测器的部件。

【0339】 如同在此所用，术语“血液化学分析装置”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指测量各种血液成分、特征或其中的分析物的装置。在一个实施方式中，血液化学分析装置周期性地从宿主提取血液等分试样、测量葡萄糖、O₂、CO₂、PCO₂、PO₂、钾、钠、pH、乳酸(盐)、尿素、胆红素、肌酸酐、红细胞压积、各种矿物质和/或各种代谢物等，并将血液送回到宿主的循环系统。存在各种装置用于在床边测试各种血液性质/分析物，诸如但不限于由 Via Medical(Austin, Texas, USA)制造的血气化学装置。

【0340】 如同在此所用，术语“血管进入装置”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指与宿主的血管系统连通的任何装置。血管进入装置包括但不限于导管、旁路、血液提取装置等。

【0341】 如同在此所用，术语“导管”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指可以插入到宿主体内（例如腔、导管或血管）的管。在一些情况下，导管允许流体的排出或注射或者通过医疗仪器或装置而进入。在一些实施方式中，导管是薄的柔性管（例如，“软”导管）。在可替换实施方式中，导管可以是较大的、坚固的管（例如，“硬”导管）。术语“插管”在此与术语“导管”是可互换的。

【0342】 如同在此所用，术语“留置(indwell)”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指在宿主体内。一些医疗器械取决于医疗器械的目的可在宿主体内留置各种时间长度，诸如但不限于数小时、数日、数周到数月、数年或者甚至宿主的整个寿命。在一个示例性实施方式中，动脉导管可在宿主动脉内留置数小时、数日、一周或更长，诸如但不限于宿主的围手术期（例如，从宿主住院到出院的时间）。

【0343】 如同在此所用，术语“鞘”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指围绕某物紧密配合的遮盖或支承结构，例如，以鞘覆盖刀的形式。在一个示例性实施方式中，鞘是在传感器插入到导管内之前和期间覆盖与支承线型传感器的细长柔性聚合物管。

【0344】 如同在此所用，术语“槽”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指相当窄的开

口。

【0345】 如同在此所用，术语“调节器”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指调节流体或气体流量的装置。例如，调节器可以是阀或泵。

【0346】 如同在此所用，术语“泵”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指用于移动液体或浆体的装置。一般而言，泵将液体从较低压力移到较高压力，并通过给系统（例如水系统）施加能量来克服该压力差。

【0347】 如同在此所用，术语“阀”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指例如通过打开、关闭或部分阻塞物质流过的通路而调节物质（气体、流化固体、浆体或液体）流动的装置。大体而言，通过阀在一个或多个谨慎定位之间的运动，阀使得不流动、允许自由流动和/或允许计量的流动。

【0348】 如同在此所用，术语“逆行（retrograde）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指与血流方向相反的定向（例如导管的定向）。

【0349】 如同在此所用，术语“顺行（antegrade）”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指随血流方向的定向（例如导管的定向）。

【0350】 如同在此所用，术语“生物样品”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指任何生物材料，对于该生物材料要测定样品中分析物的存在和/或浓度。可被测试的示范性生物样品包括血液、血清、血浆、唾液、尿、眼液、精液以及脊髓液、组织等。

【0351】 如同在此所用，术语“小直径传感器”、“小构造传感器”和“微传感器”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指在至少一个尺寸上小于约 2mm，且更优选地在至少一个尺寸上小于约 1mm 的感应机构。在一些实施方式中，感应机构（传感器）小于约 0.95、0.9、0.85、0.8、0.75、0.7、0.65、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2 或 0.1mm。在一些实施方式中，感应机构是针式传感器，其中直径小于约 1mm（参看，例如授予 Ward 等人的美国专利第 6,613,379 号以及美国专利公布号 US-2006-0020187-A1，这两者在此全部并入以作参考）。在一些替换实施方式中，感应机构包括沉积在平面基片上的电极，其中可植入部的厚度小于约 1mm，参看，例如授予 Say 等人的美国专利第 6,175,752 号以及授予 Mastrototaro 等人的美国专

利第 5,779,665 号, 这两者在此全部并入以作参考。

概述

【0352】 重症监护医学或危重监护医学涉及对危重或不稳定情况下的人提供比普通医疗和/或观察更多的医疗和/或观察。近年来, 对于更多的重症监护医学出现了日益迫切的需求。需要重症监护的人包括大手术后恢复、具有严重头部外伤、威胁生命的急性病、呼吸功能不全、昏迷、血液动力不足、严重的流体失衡或具有一个或更多主要器官系统(生命关键系统或其他)衰竭的那些人。在美国, 每年超过 5 百万人住到重症监护病房(ICUs)和危重监护病房(CCUs)。

【0353】 重症监护一般是医疗护理中最昂贵、高技术以及资源密集的领域。在美国, 估计 2000 年用于危重监护医学的支出范围为 150 至 550 亿美元, 占 GDP 的约 0.5%且占国家医疗卫生支出的约 13%。随着美国人群的衰老, 这些费用将大大增加。因此, 对通过改善医疗减少费用而同时降低 ICU/CCU 死亡率的需求非常紧迫。在此公开的一些实施方式适于用医疗护理机构的重症监护病房与危重监护病房, 用于基本连续地测量宿主的分析物浓度。

【0354】 高血糖是过多量的葡萄糖在宿主体内循环的医学状态。医学研究建议出在重症监护/危重监护情况下高血糖与宿主后果之间的关系。例如, 围手术高血糖与心肌梗死(MI)和中风的增加比率和严重性有关, 而应用静脉内(IV)胰岛素治疗的严密葡萄糖控制与因急性 MI 入院后一年死亡率降低 30%有关。此外, 严格的院内葡萄糖控制与发病率、死亡率、败血症、透析、输血减少 40%以及减少的住院时间、降低的费用等有关。

【0355】 高血糖也可以是非危重护理情况中的问题, 例如, 在一般住院群体中, 诸如对于因非葡萄糖相关医学情况入院的糖尿病宿主, 或在临床情况中, 诸如医生办公室, 如在葡萄糖攻击试验期间, 或者在老年或很年轻的人或者可能有葡萄糖控制困难的其他人的治疗中。

【0356】 不幸的是, 利用一般可用的技术, 严密的葡萄糖控制需要由临床人员对宿主进行频繁监测、IV 胰岛素或注射以及准时进食。频繁监测典型地需要护士或其他医护人员用采血针(获得血样)和手持葡萄糖监测器来测量宿主的葡萄糖浓度。护士会一天进行这样的工作很多次(例如, 每小时或更频繁)。这样的工作成为使护士离开他/她的其他职责的过度负担, 或需要额外人员。优选的实施方式公开了减少和/或最少化规律地(例如, 连续地)测量宿主葡萄糖浓度所需的交互的系统和方法。

【0357】 不幸的是已示出, 利用传统的系统与方法, 维持葡萄糖水平(例如, 约 80 至 129mg/dl)的严密控制会增加低血糖的风险。例如, 胰岛素的给药、进餐的质量以及定时等会导致低血糖。由于低血糖可导致休克以及死亡(直接问题), 因

此临床人员通常通过将宿主维持在升高的血糖浓度而严格避免低血糖（最终会降低临床结果）并导致上面讨论的高血糖问题。

【0358】 因此，尽管存在与严密葡萄糖控制相关的经临床证明的改进，由于人员的工作量增加以及对可能终结生命的低血糖的普遍恐惧，因此公共机构缓慢地采用该治疗。因此，对于提供连续、有力的葡萄糖监测以改进病人护理与降低医疗费用的装置和方法有着急切的需求。优选的实施方式描述了用于提供连续葡萄糖监测同时提供有助于避免低血糖事件的警告或警报的系统与方法。

【0359】 高血糖可通过多种方式管理。当前，对于在重症监护病房，例如和 ICU、CCU 或急诊室（ER）中的宿主，高血糖用按比例增减（sliding-scale）IV 胰岛素来管理，其在约 150 至 200mg/dl 处停止胰岛素输送。这通常需要护士至少每六小时（使用手持临床葡萄糖仪）监测并且进行胰岛素给药。在正常范围（例如 80 至 110mg/dl）维持严密的葡萄糖控制当前需要每小时或甚至更频繁的监测与胰岛素给药。这给护理人员施加了过度的负担。优选实施方式提供用于自动连续葡萄糖监测（例如，留置在循环系统内）的装置与方法，使得能够进行严密葡萄糖控制。

【0360】 优选实施方式的体内连续分析物监测系统可用于临床情况中，诸如医院、医生办公室、长期护理所，或甚至在家里。本装置可用于期望进行频繁或连续的分析物监测的任何情况。例如，在 ICU 中，宿主经常正从重病、疾病或手术恢复，并且宿主葡萄糖水平的控制对宿主恢复是重要的。利用在优选实施方式中所述的连续葡萄糖传感器允许宿主葡萄糖浓度的严密控制以及改进的宿主护理，同时减少低血糖事件且减少 ICU 人员的工作负荷。例如，该系统可用于整个住院期间或仅用于部分住院期间。

【0361】 在另一个实例中，优选实施方式的连续葡萄糖监测仪（监测器）可用于 ER 情况下。在 ER 中，宿主可能无法与人员交流。连续分析物监测仪（例如葡萄糖、肌酸酐、磷酸盐、电解质或药品）的常规使用可使 ER 人员在无需宿主提供的情况下监测表明宿主状况（例如，宿主的葡萄糖浓度）的分析物浓度变化并对其作出响应。

【0362】 在另一个实例中，连续分析物监测器可用于一般医院群体以监测宿主分析物浓度持续各种时间长度，诸如在整个住院时间或部分住院时间（例如仅在手术期间）。例如，糖尿病宿主葡萄糖浓度可在他整个住院期间被监测。在另一示例中，在手术期间以及当在 ICU 时，但不是转到一般宿主群体之后，心脏病宿主（cardiac host）的葡萄糖可被监测。在另一个实施方式中，可通过留置的连续分析物监测器对黄疸病新生儿进行胆红素浓度连续监测，直至状况减轻。

【0363】 除了在循环系统中的使用，优选实施方式的分析物传感器可用在其他身体部位中。在一些实施方式中，传感器被用于皮下。在另一实施方式中，传感器

可被用于颅内。在另一个实施方式中，传感器可被用在诸如但不限于硬膜外腔的脊柱间隔内。在一些实施方式中，优选实施方式的传感器可有导管或没有导管而应用。

用途/应用

【0364】 优选实施方式的一个方面提供用于体内连续分析物监测（例如，葡萄糖、O₂、CO₂、PCO₂、PO₂、钾、钠、pH、乳酸(盐)、尿素、胆红素、肌酸酐、红细胞压积、各种矿物质、各种代谢物等）的系统，该系统可被可操作地连接到导管以测量宿主血流中的分析物浓度。在一些实施方式中，系统包括延伸短距离进入血流中（例如，在导管外）而没有实质阻塞导管或宿主血流的分析物传感器。导管可被流体连接到诸如盐水袋、自动血压监测器或血液化学监测装置的额外的 IV 与诊断装置。在一些实施方式中，血样可经由传感器系统从宿主处移出，如在本文其他处所描述的。在一个实施方式中，传感器是葡萄糖传感器，且医务人员监测宿主葡萄糖水平。

【0365】 图 1A 至 1E 示出用于测量分析物（例如，葡萄糖、尿素、钾、PH、蛋白质等）的示例性分析物传感器系统 10 的一个实施方式，所述分析物传感器系统 10 包括被配置成被插入或预插入到宿主血流中的导管 12。在临床情况中，导管通常被插入到宿主内以允许直接进入循环系统而没有频繁的针插入（例如，静脉穿刺）。合适的导管可被制成本领域技术人员所知晓且理解的尺寸，例如但不限于从约 1 弗伦奇（0.33mm）或更小到约 30 弗伦奇（10mm）或更大；且可以是例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 弗伦奇（3 弗伦奇等于约 1 mm）和/或从约 33 号或更小到约 16 号更大，例如，33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17 或者 16 号。此外，导管可以更短或更长，例如，0.75、1.0、1.25、1.5、1.75、2.0 英寸长度或更长。导管可由本领域公知的任何医疗级材料制造，诸如但不限于如在此所述的聚合物以及玻璃。导管可包括单个内腔或多个内腔。导管可包括一个或更多个穿孔，以允许宿主流体穿过导管内腔。

【0366】 如同在此所用，术语“插入的”或“预插入的”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指将一事物插入到另一事物中。例如，导管可被插入到宿主的血流中。在一些实施方式中，导管是“预插入的”，表示在采取另一行为之前已被插入（例如，在传感器插入导管中之前将导管插入宿主血流中）。在一些示例性实施方式中，传感器被连接到预插入导管，该预插入导管已被预先插入（或预插入）宿主的循环系统中。

【0367】 现在参考图 1A 到 1E，在一些实施方式中，导管 12 正如本领域公知的、是具有内腔 12a 的柔性细管。在一些实施方式中，导管可以是刚性的；在其他实

施方式中，导管可以定制成期望的规格（例如刚度、尺寸等）。导管可以是单腔导管或多腔导管。在导管近端处是用于导管与血流的流体连接的小孔 12b。在导管远端处是诸如本领域公知的路厄(leur)连接器或其他流体连接器的连接器（connector）18。

【0368】 图 1A 至 1E 的说明示出包括凸缘 18a 与输送管 18b 的连接器 18 的一个示例性实施方式。在该示例性实施方式中，凸缘 18a 被配置成使导管连接到其他医疗装备（例如，盐水袋、压力传感器、血液化学装置等）或盖帽（例如用塞等）。虽然示出了一个示例性连接器，本领域技术人员理解适用于优选实施方式的各种标准或定制连接器。输送管 18b 与导管内腔流体连通且在连接器孔 18c 终止。

【0369】 在一些实施方式中，通过本领域公知的任何有用方法，导管被插入到诸如静脉或动脉的宿主血流中。一般地，在插入之前与插入期间，导管由空心针或套管针（未示出）支承。例如，被支承的导管可被插入到诸如宿主的臂、腿、手或足的外周静脉或动脉中。典型地，支承针被移除（例如从连接器拔出）且导管被连接（例如，经由连接器 18）到例如 IV 管与盐水滴注器。然而，在一个实施方式中，导管被配置成可操作地连接到诸如但不限于本发明优选实施方式的传感器系统的医疗装备。附加地和/或可替换地，导管可被配置成可操作地连接到诸如压力传感器的另一医疗器械，以测量宿主的血压。

【0370】 在一些实施方式中，导管与分析物传感器被配置成体内留置在宿主血流中。诸如导管或植入物的留置医疗器械被布置在身体的一部分内一段时间，从几分钟或几小时到几天、几月或者甚至几年。留置导管典型地被插入宿主静脉或动脉内一段时间，通常为 2 天或更多天、一个月或者甚至几个月。在一些实施方式中，导管可留置在宿主动脉或静脉内，持续围手术期的时间长度（例如，整个住院时间）或者更短或更长时期。在一些实施方式中，留置导管的使用允许分析物传感器连续进入血流同时允许连续进入宿主血流用于其它目的，诸如施加治疗（例如流体、药物等）、测量生理性质（例如血压）、流体去除等。

【0371】 再次参照图 1A 至 1E，系统 10 也包括配置成延伸通过导管内腔 12a（参看图 1E）、从导管孔 12b 出来并进入宿主血流约 0.010 英寸到约 1 英寸或者更短或更长长度的分析物传感器 14。然而在一些实施方式中，传感器可能不伸出导管，例如，可以正好留在导管尖端内。传感器可以任何功能方式伸过导管。在一些实施方式中，传感器被配置成保持在导管内表面（例如内腔）或外表面上，而在其他实施方式中，传感器被配置成在导管的内腔内“自由漂浮”。

【0372】 在一些实施方式中，传感器 14 被配置成测量在宿主血流内的分析物浓度（例如葡萄糖、O₂、CO₂、PCO₂、PO₂、钾、钠、pH、乳酸(盐)、尿素、胆红素、肌酸酐、红细胞压积、各种矿物质、各种代谢物等）。优选地，传感器包括例如工作电极的至少一个电极（例如参看图 3B）；然而可以实现一个或多个工作电极、一

个或多个参考电极和/或一个或多个对电极的组合,正如本领域技术人员所理解的。优选地,传感器 14 包括至少一个暴露的电活化区域(例如工作电极)、膜系统(例如,包括酶)、参考电极(接近或远离工作电极)以及绝缘材料。用于连续分析物传感器设计与制造的各种系统与方法在本文其他处更为详细地描述。在一些实施方式中,传感器是针式连续分析物传感器,被配置为在美国专利公布号 US-2006-0020192-A1 以及美国专利公布号 US-2006-0036143 所公开的传感器,上述两个专利公布在此全文并入以作参考。在一些实施方式中,传感器被配置成测量葡萄糖浓度。示例性传感器构造在本文其他处更为详细地讨论。

【0373】 参考图 1A 至 1E,传感器具有近端 14a 与远端 14b。在其远端 14b,传感器 14 与具有第一与第二侧(分别为 20a 与 20b)的流体连接器 20 相连接(例如连接到、被把持、伸过等)。流体连接器(coupler)被配置成(经由其第一侧 20a)匹配到导管连接器 18。在一个实施方式中,边缘 20c 位于流体连接器的第一侧处且包括带有螺纹 20e 的内表面 20d(参看图 1D 与 1E)。在本实施方式中,流体连接器被配置成与连接器凸缘 18a 匹配,该连接器凸缘 18a 经由螺纹被拧入流体连接器中。然而,在其他实施方式中,流体连接器被配置成利用诸如卡合(snap-fit)、压入配合、过盈配合等任何公知的匹配配置而与连接器匹配,并且可包括锁定机构以防止连接器与流体连接器分离。流体连接器 20 包括从在其第一侧 20a 上的第一孔 20h 延伸到位于流体连接器第二侧 20b 上的第二孔 20i 的内腔 20f(图 1C₁ 至 1E)。当导管连接器与流体连接器匹配时,导管内腔 12a 经由孔 18c 和 20h 与流体连接器的内腔 20f 流体连通。

【0374】 图 1A 至 1D 示出流体连接器 20 的一个实施方式,即 Y 型连接器;然而,可使用任何公知的连接器配置,包括但不限于直的连接器、T 型连接器、十字形连接器、定制配置的连接器等。在一些实施方式中,流体连接器包括可用于多种目的(例如注射药物)的至少一个阀(例如隔、三通阀、旋阀(stop-cock valve))。流体连接器可由诸如但不限于塑料、玻璃、金属或其组合的任何便利材料制成且可被配置成能经受公知的消毒技术。

【0375】 在示例性实施方式中,流体连接器 20 的第二侧 20b 被配置成可操作地连接到 IV 装备、另一个医疗器械或者被盖帽,且可利用任何公知的匹配配置,例如卡合、压入配合以及过盈配合等。在一个示例性实施方式中,第二侧 20b 被配置成与盐水滴注器匹配,用于将盐水输送给宿主。例如,盐水从升高的灭菌盐水袋经过管通过流体连接器、经过导管并进入宿主血液系统(例如,静脉或动脉)。在另一实施方式中,例如,注射器可被匹配到流体连接器,以经由导管从宿主取得血液。附加的连接装置(例如三通阀)可被可操作地连接到流体连接器,以支持附加功能以及诸如但不限于血压传感器的各种装置的连接。

【0376】 参考图 1A 与 1E 的示例性实施方式,传感器 14 的至少一部分穿过流体

联接器 20（例如，流体联接器内腔 20f）并经由硬连线 24 而可操作地连接到传感器电子器件（未示出）。然而，在替换实施方式中，传感器电子器件可部分或整个地连同流体联接器布置（例如，一体形成或接近于）或者可部分或整个地远离流体联接器布置（例如在支架上或床侧处）。传感器与传感器电子器件（部分或整个）之间的连接可利用公知的有线或无线技术而实现。在一个示例性实施方式中，传感器被硬连线到位于基本完全远离流体联接器（例如设置在支架上或靠近床侧）的电子器件；远端电子器件的一个优点包括能设计更小尺寸的流体联接器。在另一个示例性实施方式中，诸如恒电位仪的一部分传感器电子器件被设置在流体联接器上并且其余的电子器件（例如，接收、数据处理、打印、到护士站的连接等的电子器件）被设置为远离流体联接器（例如在支架上或靠近床侧）。这样设计的一个优点可包括在一些场合中与传感器更为可靠的电连接。在这个实施方式中，恒电位仪可直接硬连线到其余电子器件或者发射器可被设置在流体联接器上或接近流体联接器，以将恒电位仪远连接到其余电子器件（例如，通过射频（RF））。在另一个示例性实施方式中，所有传感器电子器件可被设置在流体联接器上。在又一个实施方式中，设置在流体联接器上的传感器电子器件包括恒电位仪。

【0377】 再参考图 1A 至 1E，保护鞘 26 被配置成在插入过程中覆盖至少一部分传感器 14，且包括毂（hub）28 与槽 30。通常，在将导管 12 经由连接器 18 插入之前与插入过程中，保护鞘保护与支承传感器。保护鞘可由本领域公知的生物相容性聚合物制成，诸如但不限于聚乙烯（PE）、聚氨基甲酸酯（PE）、聚氯乙烯（PVC）、聚碳酸酯（PC）、尼龙、聚酰胺、聚酰亚胺、聚四氟乙烯（PTFE）、特氟隆、尼龙等。保护鞘包括用于抓紧鞘（例如当进行鞘的灭菌时）的毂 28。在这个实施方式中，在传感器插入到导管之前或插入过程中，毂另外提供用于与流体联接器 20 的第二侧 20b 匹配。在这个示例性实施方式中，保护鞘的槽被配置成帮助传感器从其释放。在这个实施方式中，当传感器已经被插入到导管中之后，毂被抓紧并从流体联接器的第二侧拉伸。这样的动作使保护鞘从传感器剥离（例如当鞘移去时，传感器滑动穿过槽），将传感器留在导管中。流体联接器的第二侧可被连接到其他医疗器械（例如血压监测器）或 IV 滴注器（例如盐水滴注器）或盖帽。在可替换实施方式中，在插入过程中，鞘可折叠（例如折叠回或伸缩）或缩回（例如压缩）以暴露传感器。在其他实施方式中，当插入传感器之前、之中或之后，鞘可被配置成从传感器拉离。仍在其他实施方式中，鞘可包括出口孔 30a，以允许传感器从鞘的后端伸出（例如在毂 28 附近）。本领域技术人员将认识到，可利用额外的配置以将传感器 14 从鞘 26 分离。

【0378】 在一些实施方式中，取决于传感器设计，鞘 26 可以是任选的。例如，可以利用或不利用保护鞘而将传感器插入到导管或其他血管进入装置中。在一些实施方式中，传感器可被设置在导管外表面上（如同本文其他处描述的）或在导管内表面上；且不提供鞘。在其他实施方式中，多腔导管可提供为带有已设置在

一个内腔中的传感器；其中导管被插入到宿主静脉或动脉，同时传感器已设置在一个内腔中。

【0379】 在一些可替换实施方式中，分析物传感器在导管上一体形成。在多个实施方式中，正如本领域技术人员公知的，导管可以以插入导管的通常方式被放置到宿主静脉或动脉内，且宿主的分析物浓度被基本连续测量。在一些实施方式中，传感器系统可被连接到诸如盐水袋、自动血压监测器、血液化学监测装置等的一个或更多个附加装置。在一个示例性实施方式中，一体形成的分析物传感器是葡萄糖传感器。

【0380】 图 2A 至 2B 示出在导管上一体形成的分析物传感器的一个示例性实施方式。系统 210 被配置成测量分析物（例如葡萄糖、O₂、CO₂、PCO₂、PO₂、钾、钠、pH、乳酸(盐)、尿素、胆红素、肌酸酐、红细胞压积、各种矿物质、各种代谢物等）且一般包括被配置用于插入宿主血流（例如经由静脉或动脉）的导管 212 以及至少部分一体形成在导管外表面 232 上的传感器。优选地，传感器 214 包括至少一个暴露的电活化区域 240（例如工作电极）、膜系统（例如，包括酶）、参考电极（接近或远离工作电极）以及绝缘体。用于设计与制造连续分析物传感器的各种系统与方法在本文其他处更为详细地描述。

【0381】 在这个实施方式中，导管包括内腔 212a 以及在其近端处的孔 212b，以提供从导管内腔到宿主血流的流体连接（见图 2A）。

【0382】 在一些实施方式中，如本文其他处所述的，导管被插入到静脉中。在其他实施方式中，如本文其他处所述的，导管被插入到动脉中。导管可以是通常用于本领域的任何类型的静脉或动脉导管（例如外周导管、中央导管、斯旺-甘兹氏(Swan-Gantz)导管等）。导管可由任何有用的医疗级材料（例如聚合物和/或玻璃）制成且可以是诸如但不限于从约 1 弗伦奇(0.33mm)或更小到约 30 弗伦奇(10mm)或更大的任何尺寸；例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 弗伦奇(3 弗伦奇等于约 1 mm)。在某些实施方式中，导管可以是单腔导管或多腔导管。在一些实施方式中，导管可包括一个或更多个穿孔，以使得宿主流体穿过导管内腔。

【0383】 在其远端 212c，导管 212 包括（例如，以流体连通的方式）连接器 218。例如，连接器可以是诸如 leur 锁、T 型连接器、Y 型连接器、十字形连接器或定制配置的任何公知类型。在一些实施方式中，连接器包括至少一个阀。在第二侧 218e（例如后端）处，连接器 218 可以可操作地连接到盐水系统（例如盐水袋和管）、其他医疗器械（例如自动血液化学机、透析机、用于收集献血的血袋等），或被盖帽。

【0384】 在一些实施方式中，系统 210 包括可操作地连接到分析物传感器的传感

器电子器件（未示出），其中如同在此其他处更为详细描述，所述传感器电子器件一般被配置成测量和/或处理传感器数据。在一些实施方式中，传感器电子器件可部分或全部连同（例如与其整合、设置在其上或与其接近）连接器 218 被设置在导管远端处，或者部分或全部远离导管（例如在支架上或床侧）。在一个实施方式中，连同连接器设置的传感器电子器件包括恒电位仪。在一些实施方式中，传感器电子器件被配置成基本连续地测量宿主分析物浓度。例如，传感器可连续地或以从若干分之几秒上至例如 1、2 或 5 分钟或更长范围的时间间隔测量分析物浓度。

【0385】 图 2C 至 2F 示出图 2A 至 2B 中示出的传感器的另外的实施方式。示出导管 212 具有一体的传感器 214，所述传感器 214 具有在其外表面 232 上形成的至少一个电极 240（例如图 2F）。一般地，传感器可被设计有 1、2、3、4 或更多个电极并可通过线路（trace）（或类似物）连接到在连接器 218 的第二端处的电触点 218d（或类似物）（例如图 2A 至 2F）。在一些实施方式中，传感器硬连线到传感器电子器件；可替换地，可使用任何可操作连接。优选地，传感器包括至少一个工作电极以及至少一个参考电极或对电极。在一些实施方式中，参考电极布置成接近至少一个工作电极（例如，与工作电极相邻或在工作电极附近）。在一些可替换实施方式中，参考电极布置成远离工作电极（例如，离开工作电极，诸如但不限于在导管 212（或连接器 218）的内腔内，在传感器系统的外部上，与病人接触（例如在皮肤上）等）。在一些实施方式中，参考电极设置成接近或在流体连接器内，诸如但不限于盘绕与流体连接器相邻的导管或在流体连接器内盘绕并与流经流体联接器的流体诸如盐水或血液接触。在一些实施方式中，传感器也可包括一个或更多个附加工作电极（例如用于测量基线、用于测量第二分析物或用于测量基本非分析物相关的信号等，如同在美国专利公开号 US-2005-0143635-A1 以及美国专利公开号 US-2007-0027385-A1 中更为详细描述，以上两美国专利公开在此全文并入以作参考。在一些实施方式中，一个或更多个对电极可被提供在导管表面上或在流体连接器之内或之上。

【0386】 在一些优选实施方式中，导管被设计成留置在宿主血流（例如外周静脉或动脉）中并在血流中保留一段时间（例如导管不被立即移出）。在一些实施方式中，留置导管可被插入血流中，例如，达几分钟或更多、或者从约 1 至 24 小时、或者从约 1 至 10 天、或者甚至更长。例如，导管可在整个围手术期期间留置在宿主血流中（例如，从宿主住院、经过手术以及出院）。

【0387】 在一些实施方式中，导管被配置成静脉内导管（例如，配置成被插入到静脉中）。导管可被插入到任何通常使用的静脉中，例如外周静脉（例如，手臂的掌部静脉之一）；在一些实施方式中（例如诸如参照图 1A 至 1E 所描述的），分析物传感器被插入导管内。在可替换实施方式中，传感器一体形成在导管上，如同

例如参照图 2A 至 2F 更为详细描述。诸如腿或足静脉、手静脉或者甚至头皮或脐静脉的其他静脉也可被使用。

【0388】 除了如同在此述的经由传感器系统感应分析物水平，静脉导管还可用于将流体和/或药品输送到宿主循环系统。导管可以配置成被连接到其他医疗器械或功能，例如，盐水、血液产品、完全肠道外营养或者药物可经由留置静脉导管给予宿主。在一些实施方式中，导管可以被可操作地连接到泵，例如输注泵，以便于流体流入宿主并具有期望的速率。例如，输注泵可将盐水以每分钟 1cc 或更高或更低的速率泵入到宿主内。输注速率可改变（增加或减少）。例如，输注可临时停止以允许止疼药注入到 IV 系统内，随后增大输注速率（例如 5 分钟）以将止疼药快速输送到宿主循环系统。

【0389】 在一些实施方式中，导管被配置成动脉导管（例如配置成被插入到动脉管路或配置成动脉管路的一部分）。典型地，动脉导管被插入到腕（桡动脉）、腋窝（腋动脉）、腹股沟（股动脉）或者足（足动脉）。一般地，动脉导管提供进入宿主血流（动脉侧）用以移出血样和/或应用测试装置，例如但不限于压力传感器（用于自动测量血压），然而，动脉导管也可用于输送流体或药物。在一个实施方式中，如同本文其他处所描述的，导管被插入到动脉管路且传感器被插入到导管（例如，功能地相连接）。然后充满盐水的不可压缩管被连接到传感器，其后跟随着压力传感器。自动冲洗系统（例如盐水）被连接到管和压力袋以提供必要的压力。电子器件一般可操作地连接到压力传感器以计算且显示包括血压的各种参数。其他医疗器械也可被连接到动脉导管，以测量诸如但不限于 O_2 、 CO_2 、 PCO_2 、 PO_2 、钾、钠、pH、乳酸(盐)、尿素、胆红素、肌酸酐、红细胞压积、各种矿物质、各种代谢物等的各种血液成分。

【0390】 在另一实施方式中，血压测量系统被插入到宿主并可如本领域公知那样应用。分析物传感器（例如葡萄糖传感器），例如在图 1A 至 1E 中所示的实施方式，利用下面的一般方法而被插入到预插入（例如已经留置）导管。首先，压力传感器从预插入导管断开连接而暂时失效。帽（任选的）覆盖带槽的保护鞘且可被移出，从而使传感器能在流体连接器处被抓紧。鞘——其一般比传感器更具刚性但比针更具柔性——然后被穿过预插入的导管从而延伸出导管进入血流中（例如，大约 0.001 英寸到大约 1 英寸）。然后，通过将传感器滑动穿过在鞘中的小出口孔和/或槽，鞘被移出。因此，传感器保持在预插入导管内且支承传感器的远端的流体连接器被连接到导管本身。然后充满盐水的不可压缩管被连接到流体连接器的第二侧（例如后端）。然后传感器电子器件（不论与流体连接器相邻或者另外有线连接到流体连接器）可操作地连接（例如有线或无线地）到传感器以启动传感器功能。

【0391】 在一些实施方式中，一部分传感器系统（例如传感器、导管或其他部件）

可被配置成允许血样从宿主血流（例如动脉或静脉）移出。样品移出可利用本领域中公知的任何系统与方法而实现，例如，如同从动脉导管（例如以及动脉管路）移出血样所实践的那样。在一个这样的示例性实施方式中，连接到流体联接器的第二侧的任何管或装备是断开的。然后注射器被连接到第二侧且血液通过注射器柱塞的回拉经由导管而移出。在另一实施方式中，盐水可被冲入穿过流体联接器和导管。在另一实施方式中，流体联接器可被配置成带有侧阀，以允许连接注射器，用于移出血样或输送诸如药物的流体，而不用断开装备所连结的管等。在又一个实施方式中，用于通过注射器进入系统的阀或隔可在距流体联接器一小段距离处被连接到管中。在另一实施方式中，传感器一体形成在动脉导管上，如同在图 2A 至 2B 中示出的实施方式，且管可从连接器断开，注射器可操作地与连接器相连且血液可用注射器移出。在血液收集之后，注射器被移出且管被重新连接到连接器。

【0392】 在另一实施方式中，分析物传感器可被功能性地连接到体外血流装置。存在用于在床侧处测试各种血液性质/分析物的多种装置，例如但不限于由 Via Medical, Austin, Texas, USA 制造的血液气体与化学装置。这些装置一般从宿主提取血样、测试血样并且然后将其返回到宿主。这样的装置可连同其间的传感器并利用本技术领域公知的系统与方法而被串联到动脉导管。在一个实施方式中，诸如在图 1A 至 1E 中示出的实施方式的传感器被功能性地连接到留置的动脉导管，如同在此所描述的，且体外血流装置被连接到流体联接器的第二侧。在可替换实施方式中，诸如图 2A 至 2F 中示出的实施方式，传感器被一体形成在动脉导管上，且体外血流装置被功能性地连接到连接器 218。诸如但不限于透析机、心肺旁路机或血液采集袋或者其他血管进入装置的其他装置可被功能性地连接到分析物传感器。

【0393】 优选实施方式的分析物传感器系统可设计成带有多个可替换配置。在一些实施方式中，传感器被连接到流体连接装置。在这些实施方式中的流体连接装置可以是本领域公知的任何标准流体连接装置，例如流体联接器或定制成优选规格的流体联接器。在其第一侧，流体联接器被配置成连接到现有导管或插管（如同参考图 1A 至 1E 所描述的）。导管（或插管）典型地插入到血管进入装置和/或插入到住院期间住院宿主体内。例如，导管可被插入到动脉管路（例如，为了移出血样或为了利用压力传感器测量血压）或静脉管路（例如，为了静脉内输送药品与其他流体）。在一般实践中，例如导管被插入到宿主血管并在宿主住院期间的一段时间内保持在该处，例如，部分住院时间或整个住院时间期间（例如，围手术期）。在一个可替换实施方式中，另一个血管进入装置（例如，不是导管）可用于容纳传感器。在另一可替换实施方式中，优选实施方式的传感器系统可插入到血管进入装置（例如，并不直接是血管系统）。血管进入装置的一些例子包括但不限于导管、旁路、自动血液采取装置等。

【0394】 在一些实施方式中，例如在图 1A 至 1E 中说明的实施方式，系统 10 被配置成传感器被插入诸如但不限于导管 12（例如，在传感器插入之前已被插入到宿主血流内的导管）的血管进入装置。通常，导管是小的、柔性管（例如软导管），但它们也可以是较大的、刚性管。导管被插入到宿主体腔、血管或管道内以提供流体的移出或插入或者进入医疗装备的入口。导管也可被插入到体外装置，诸如但不限于用于将血液从动脉传送到静脉的动静脉旁路。一些导管用于直接进入循环系统（例如静脉或动脉导管、斯旺-甘兹氏导管）以允许移出血样、流体输注（例如盐水、药物、血液或完全肠道外营养）或医疗器械进入（例如支架、体外血液化学分析装置、侵入式血压监测器等）。

【0395】 优选地，传感器被设计成包括保护帽，如图 1A 至 1E 中所示。即，图 1A 和 1B 示出本领域技术人员所熟知的导管（在插入之前导管帽已被移除），该导管可利用标准方法被插入到宿主血管内。传感器 14 被配置成用于测量宿主体内的分析物（例如葡萄糖），且在导管内腔中流体连接，即与传感器的流体连接器 20 流体连接。传感器的流体连接器 20 的第一侧 20a 被设计成例如通过在其上螺合或卡合而与其他医疗器械连接，并（在其第二侧 20b 上）也可与其他医疗器械连接。流体连接器的一个优点是它提供少量的血液回流，以防止在宿主血流中的气泡。

【0396】 图 1A 与 1B 的示例性传感器系统 10 还包括在传感器插入期间支承与保护传感器的带槽的保护鞘 26，例如，鞘增加传感器可见度（例如，传感器非常小以至于在没有保护鞘的情况下某些人难以看到）且提供将传感器滑入导管的简便性。带槽的保护鞘被配置成在流体连接器内配合且在传感器插入到导管期间容纳传感器（例如，在宿主血流中的留置导管）。优选地，保护鞘比传感器实质上更为刚性且同时比标准注射针实质上更为柔性，然而其他设计也是可能的。为了便于移出保护鞘，槽 30 被设置有任选的出口孔 30a 与毂 28，参照图 1C 更为详细描述了出口孔 30a。通过握紧和拉伸毂，使用者（例如健康护理专业人员）在将流体连接器连接到导管之后可撤回保护鞘。在插入传感器之前，提供帽以覆盖保护鞘，例如，保持鞘与传感器灭菌，并且防止在运输和/或操作期间损坏部件。

【0397】 通常，传感器系统被配置成带有可操作地连接到传感器的恒电位仪和/或传感器电子器件。在一些实施方式中，部分传感器电子器件，诸如恒电位仪，可被直接设置在流体连接连接器上。然而，一些或全部传感器电子器件（包括恒电位仪）可被设置远离流体连接器（例如在床侧或在支架上）并可被功能性地连接（例如，有线或无线），如同本技术领域的技术人员通常所知的情况。

【0398】 图 1C1 和 1C2 是流体连接器的截面图（未按比例），在一个实施方式中，该流体连接器包括保护鞘 26、传感器 14 以及帽 32（在插入前要移除帽）。保护鞘 26 延伸穿过流体连接器并容纳传感器以将传感器插入导管。保护鞘包括任选的出口孔 30a 以及沿保护鞘长度的槽 30，传感器延伸穿过该出口孔 30a，而槽 30 与出

口孔连通并使得保护鞘在传感器已被插入到宿主体内之后而能被移除。保护鞘包括毂 28 以容易操纵。

【0399】 在一些实施方式中，葡萄糖传感器被用于在医院或相似临床情况下与另一医疗器械组合（例如，已经联接到、应用到或连接到宿主的医疗器械或进入端口）。例如，导管可被插入宿主静脉或动脉中，其中导管可被连接到附加的医疗装备。在一个可替换实例中，导管被放置在宿主内以提供快速的进入宿主循环系统（当需要时）且被简单盖帽。在另一实例中，透析机可连接到宿主循环系统。在另一实例中，中央管路可连接到宿主，以将医疗装备插在心脏处（例如，医疗装备从诸如腿或腋窝的外周部位穿过血管系统到达心脏）。

【0400】 在连接到导管的实践中，在插入传感器之前，进入端口是打开的。在被盖帽的预插入导管的一个示例性实施方式中，帽被移除且传感器被插入导管。传感器系统后端可被盖帽或连接到附加医疗装备（例如盐水滴注器、血压传感器、透析机、血液化学分析装置等）。在另一示例性实施方式中，医疗装备（例如盐水滴注器、血压传感器、透析机、血液化学分析装置等）已被连接到导管。医疗装备从导管断开、传感器被插入（并连接到）导管并且然后医疗装备被重新连接（例如，连接到传感器后端）。

【0401】 在一些实施方式中，传感器直接被插入到宿主循环系统而不需导管或其他医疗器械。在一个这样的示例性实施方式中，覆盖传感器的鞘是相对刚性的并在插入期间支承传感器。当传感器已被插入到宿主静脉或动脉之后，支承鞘被移除，将暴露的传感器留在宿主静脉或动脉内。在一个可替换实例中，传感器被插入到血管进入装置（例如，带有或不带有导管）且鞘被移除以将传感器留在宿主的静脉或动脉内（例如，通过血管进入装置）。

【0402】 在多个实施方式中，实际上在插入之前，当健康护理专业人员通过流体连接器 20 把持葡萄糖传感器时，在保护鞘上的帽 32 被移除。一般比传感器更为刚性但比针更为柔性的保护鞘 26 然后被穿过导管从而延伸出导管进入血流（例如，到大约 0.01 英寸至大约 1 英寸）。然后通过将传感器滑动穿过（任选的）出口孔 30a 与鞘的带槽部分 30（例如通过拉伸毂 28 将保护鞘取出）而移除保护鞘。因此传感器保留在导管内；且保持传感器 14 的流体连接器 20 被连接到导管自身（经由其连接器 18）。其他医疗器械可按期望被连接到流体连接器的第二侧。然后，为了本技术领域公知的恰当的传感器功能，传感器电子器件（例如，与流体连接器相邻或以其它方式连接到流体连接器）被可操作地连接（例如，有线或无线地）到传感器。

【0403】 在另一实施方式中，导管 12 包括允许宿主流体（例如血液）流经导管内腔 12a 的多个穿孔（例如孔）。流经导管的流体可与插入其中的传感器 14 进行接触。在另一实施方式中，传感器不伸出导管的尖端 12b 且流经穿孔导管的内腔

的宿主血液接触传感器的电活化表面。

【0404】 在另一实施方式中，导管 12 包括至少第一内腔与第二内腔。传感器 14 被配置用于插入到导管第一内腔。第二内腔可用于输注到宿主的循环系统中或移除样品而不干扰在第一内腔内的传感器。

【0405】 图 2A 至 2F 是在一些示例性实施方式中，一体形成（整合并入）到导管表面上的传感器的示意图。在一些实施方式中，传感器可被一体形成在导管的外表面 232 上。在其他实施方式中，传感器可被一体形成在导管的内表面上（例如在内腔表面上）。在另外其他实施方式中，传感器可被一体形成在传感器尖端上（例如由 214 所标示）。而在其他实施方式中，传感器可被一体包含到导管，例如，通过将图 3A 至 3C 所描述类型的传感器接合到导管的内表面或外表面。

【0406】 一般地，传感器系统设置有覆盖导管的帽以及一体传感器的体内部分。具有导管长度的针或套管针在插入到宿主血流中期间支承该装置。在使用前，医疗护理人员通过流体连接器 218 把持装置并移除帽以暴露装置的体内部分（例如导管）。护理人员将装置的体内部分插入宿主的静脉或动脉这一中（取决于导管是静脉内导管还是动脉导管）。插入之后，针从装置取出。然后装置被盖帽或连接到其他医疗装备（例如盐水袋、压力传感器、血液采集袋、完全非肠道营养、透析机、自动血液化学装备等）。在一些替换实施方式中，传感器一体的导管可通过血管进入装置与宿主血管系统连通（例如流体连通）

【0407】 在一些实施方式中，葡萄糖传感器系统包括与美国专利公开号 US-2006-0020187-A1 中所描述基本相似的感应机构，该美国专利公开在此全文并入以作参考；例如，铂工作电极与银参考电极盘绕其中。可替换地，参考电极可被定位在远离工作电极从而不被插入宿主内，且可被设置在例如流体连接器内，从而允许适于插入身体内（例如血流）的传感器部分中更小的足迹（footprint）；例如，没有盘绕或其他配置的参考电极接近工作电极。虽然讨论的是铂工作电极，但是，可利用多种已知工作电极材料（例如，铂-铱或铱）。当被设置较远时，参考电极可被定位到远离工作电极（例如，电活化部分）在任何位置且具有任何配置，从而保持与之身体和/或流体连通，如同本技术领域技术人员所理解的。

【0408】 在可替换实施方式中，传感器尖端 14a 包括扩大的防损伤区域，例如，大约传感器两倍直径或更大的钝性或球茎部分。在一个示例性实施方式中，扩大部分由加热、焊接、挤压（crush）或接合基本圆形的结构到传感器尖端上（例如，聚合物或金属）而产生。在另一个示例性实施方式中，传感器尖端被加热（例如，电弧焊或电阻闪光对焊）以导致尖端扩大（例如通过熔化）。扩大部分可以是任何防损伤形状，诸如但不限于椭圆、圆形、锥形、圆柱形、泪滴形等。尽管不希望被理论所限制，认为防损伤或扩大区域能使血流中的小直径传感器的稳定性提高且确保传感器保持在血流中（例如，避免刺穿血管壁和/或插入腔下）。

【0409】 在一些实施方式中，第二工作电极可被设置在用于测量基线的传感器上，且因此从第一工作电极减去基线以获得仅葡萄糖的信号，如同在共同未决的美国专利公布号 US-2005-0143635-A1 和美国专利公布号 US-2007-0027385-A1 中所公开的，所述美国专利公布在此全文并入以作参考。

【0410】 现在更为详细地参考图 2A 至 2E，分析物传感器系统的一些实施方式包括适于在医院或临床情况下插入宿主中的导管 212，其中分析物传感器 214 与导管 212 一体构造。例如，葡萄糖传感器可被一体形成在导管自身上。图 2A 至 2B 示出一个实施方式，其中导管 212 被配置成既用于插入到宿主又可连接到在其离体端上的其他医疗器械。然而，连接到其他医疗器械不是必须的。在一些实施方式中，如在此所述，导管包括配置成连接到管或其他医疗器械的连接器 218。在图 2A 至 2B 中所示的实施方式包括在导管 212 的体内部分的外表面上的两个或三个电极 240。在一些实施方式中，导管是穿孔的（如同本文其他处所述的）且至少一个电极设置在穿孔导管的内腔内（未示出）。在一些实施方式中，导管包括单一内腔。在另一实施方式中，导管包括两个或更多个内腔。

【0411】 参照图 2C 至 2E，在一些实施方式中，至少一个工作电极被设置在导管体内部分的外表面上。可替换地，至少一个工作电极可被设置在导管的内表面上、导管的尖端、从导管延伸等。通常，优选实施方式可被设计成任何数量的电极，包括一个或更多个对电极，一个或更多个参考电极和/或一个或更多个辅助工作电极。在进一步的实施方式中，电极取决于它们的使用可以是相对较大或较小的表面积。在一个实例中，传感器包括工作电极和具有更大表面积（相对于工作电极的表面积）的参考电极。在另一个实施方式中，传感器包括工作电极、对电极以及具有与工作和/或对电极相比增大的表面积尺寸的参考电极。在一些实施方式中，参考电极设置在远离工作电极的位置，诸如在连接器内（例如盘绕在连接器中）。在一些实施方式中，参考电极位于宿主身体上（例如与身体接触）。

【0412】 电极 240 可使用本领域中公知的任何适合的技术而被沉积在导管上，例如，厚膜或薄膜沉积技术。电极可由本技术领域中公知的任何有利的电极材料而形成（例如铂、铂-铱、钯、石墨、金、碳、银、银-氯化银、导电聚合物、合金、其组合等）。在其他实施方式中，一个或更多个电极由应用到导管外表面的导电材料（例如包括铂、铂-铱、钯、石墨、金、碳、银、银-氯化银、导电聚合物、合金、其组合等的线或箔）形成，所述应用诸如但不限于绞合、盘绕、滚压（rolling）或粘附。

【0413】 在一些实施方式中，导管被（有线或无线地）连接到传感器电子器件（没有示出，设置在导管连接器上和/或远离导管），从而将导管上的电极与传感器电子器件进行电连接。被插入的导管（包括在其上一体形成的传感器）可被其他医疗器械用于各种功能（例如血压检测、药品输送等）。

【0414】 尽管不希望被理论所限制，在优选实施方式中公开的多个系统与方法（例如要被设置成与宿主血液连通的分析物）可用在经皮（例如经皮肤）或完全可植入分析物传感器装置中。例如，传感器可被一体形成在皮下装置或完全可植入装置的体内部分上。作为另一实例，扩大的表面积（例如，球茎端）在经皮分析物传感器的设计中可以是有益的。

示例性传感器配置

【0415】 参照图 3A 至 3C，在一些实施方式中，传感器可被配置成与于 2006 年 2 月 22 日提交、标题为“分析物传感器 (ANALYTE SENSOR)”的共同未决的美国专利公布号 11/360,250 中公开的连续分析物传感器相类似，该专利公布在此全文并入以作参考。传感器包括也被称为体内部分、适于如上所述插入导管的远端部分 342 以及也被称为体外部分、适于可操作地连接到传感器电子器件的近端部分 340。优选地，传感器包括两个或更多个电极：工作电极 344 以及至少一个附加电极，后者行使对电极和/或参考电极的作用，下文中被称作参考电极 346。如同下文中参照图 3A 至 3C 更为详细描述，膜系统优选地沉积在电极上。

【0416】 图 3B 是一个实施方式中传感器远端部分的展开剖视图，其示出了工作电极与参考电极。在优选实施方式中，由工作电极 344（例如线）与螺旋缠绕工作电极 344 的参考电极 346 形成传感器。绝缘体 345 设置在工作电极与参考电极之间以提供其间的电绝缘。暴露电极的某些部分使其上发生电化学反应，例如，可在绝缘体内形成窗 343 以暴露工作电极 344 的一部分进行电化学反应。

【0417】 在优选实施方式中，每一个电极例如由直径从约 0.001 英寸或更小到约 0.010 英寸或更大的细线形成，且每一个电极例如由电镀绝缘体、电镀线或块体导电材料 (bulk electrically conductive material) 形成。虽然所说明的电极配置以及相关内容描述了形成传感器的一种优选方法，但是多种公知传感器配置可被用于优选实施方式的分析物传感器系统，例如，授予 Ward 等的美国专利号 5,711,861、授予 Vachon 等的美国专利号 6,642,015、授予 Say 等的美国专利号 6,654,625、授予 Say 等的美国专利号 6,565,509、授予 Heller 的美国专利号 6,514,718、授予 Essenpreis 等的美国专利号 6,465,066、授予 Offenbacher 等的美国专利号 6,214,185、授予 Cunningham 等的美国专利号 5,310,469 以及授予 Shaffer 等的美国专利号 5,683,562、授予 Bonnacaze 等的美国专利 6,579,690、授予 Say 等的美国专利 6,484,046、授予 Colvin 等的美国专利 6,512,939、授予 Mastrototaro 等的美国专利 6,424,847、授予 Mastrototaro 等的美国专利 6,424,847。所有上述专利在此全文并入以作参考且不包含所有可应用的分析物传感器；通常，可以理解的是，公开的实施方式可应用于多种分析物传感器配置。应注意的是优选实施方式的许多说明，例如以下描述的膜系统，不仅可用于体内传感器，也可用于诸如血糖仪 (SMBG) 的体外传感器。

【0418】 在一些实施方式中，工作电极包括由诸如铂、铂-铱、钯、石墨、金、碳、导电聚合物、合金等的导电材料形成的线。虽然电极可通过多种制造技术（块体金属加工、将金属沉积到基体上等）形成，有利的是从电镀线（例如钢载铂线）或块体金属（例如铂线）形成电极。认为由块体金属线形成的电极提供优良的性能（例如，与沉积电极相比），包括提高的分析稳定性、简化的可制造性、抗污染性（例如，其可在沉积工艺中引入）以及改进的表面反应（例如由于材料纯度）而没有剥离或分层。

【0419】 在一些实施方式中，工作电极由铂-铱或铱线形成。通常，铂-铱与铱材料一般较坚固（例如，更大弹性且更不可能由于应力或应变断裂或疲劳而失效）。认为铂-铱和/或铱材料可促使具有较小直径的线，以进一步减小传感器（例如，体外部分）的最大直径（尺寸）。有利地，较小传感器直径既减少了凝血或血栓形成（或其他异物反应）的风险又允许应用较小的导管。

【0420】 工作电极 344 的电活化窗 343 被配置成测量分析物浓度。例如，在用于检测葡萄糖的酶电化学传感器中，工作电极测量由正被检测的分析物的酶催化反应所产生的过氧化氢并产生可测量的电子流。例如，在葡萄糖检测中，其中葡萄糖氧化酶产生过氧化氢作为副产物，过氧化氢与工作电极表面反应，产生两个质子（ 2H^+ ）、两个电子（ 2e^- ）以及一个氧分子（ O_2 ），这产生正被检测的电子电流。

【0421】 在优选实施方式中，工作电极 344 由诸如非导电聚合物的绝缘材料 345 覆盖。浸涂、喷涂、气相沉积或其他涂布或沉积技术可用于将绝缘材料沉积到工作电极上。在一个实施方式中，绝缘材料包括聚对亚苯基二甲基，其由于强度、润滑性以及电绝缘性可以是有利的聚合物涂层。一般地，聚对亚苯基二甲基由对亚二甲苯基（或其取代衍生物）的气相沉积与聚合作用产生。尽管不希望被理论所限，认为一些实施方式的传感器上的光滑（例如平滑）涂层（例如聚对亚苯基二甲基）有助于最小化创伤并延长传感器寿命。虽然在一些实施方式中聚对亚苯基二甲基涂层是通常优选的，但是任何适合的绝缘材料都可被使用，例如，氟化聚合物、聚对苯二甲酸乙二酯、聚氨基甲酸酯、聚酰亚胺、其他不导电聚合物等。也可使用玻璃或陶瓷材料。适于使用的其他材料包括表面能改性涂层系统，如 Advanced Materials Components Express of Bellafonte, PA 销售的商品名为 AMC18、AMC148、AMC141 以及 AMC321 的材料。然而，在一些可替换实施方式中，工作电极可能不需要绝缘体涂层。

【0422】 可行使单独的参考电极功能或行使双重的参考电极和对电极功能的参考电极 346，由银、银/氯化银等形成。在一些实施方式中，参考电极 346 是并置的和/或与工作电极 344 缠绕或绕工作电极 344 缠绕；然而，其他配置也是可能的（例如，在流体连接器内盘绕，或者皮内或皮肤上的参考电极）。在示出的实施方式中，参考电极 346 螺旋缠绕工作电极 344。然后线组件任选地用绝缘材料涂布或

与其粘在一起，与以上所描述的相似，以提供绝缘连接。

【0423】 在一些实施方式中，银线如上所述被形成到传感器上，并随后氯化以形成银/氯化银参考电极。有利地，如本文所述氯化银线使得能够制造具有最适体内性能的参考电极。即，通过控制形成银/氯化银的银氯化作用的量与数量，改进的适应时间、参考电极的稳定性以及延长的寿命已由一些实施方式示出。此外，如上所述氯化银的使用允许参考电极的相对便宜与简单的制造。

【0424】 在设置外绝缘体的实施方式中，部分涂层组件结构可被剥去或以其它方式去除，例如，用手、准分子激光、化学蚀刻、激光烧蚀、喷砂处理（例如，用碳酸氢钠或其他适合的砂）等，以暴露电活化表面。可替代地，在沉积绝缘体之前，为了保持被暴露的电活化表面积，部分电极可被掩膜。在一个示例性实施方式中，喷砂处理被用于暴露电活化表面，优选地利用足够坚硬以去除聚合物材料、同时足够软以最小化或避免损坏下面的金属电极（例如铂电极）的砂材料。虽然可使用多种“砂”材料（例如沙、滑石、胡桃壳、地面塑料(ground plastic)、海盐等），但是在一些优选实施方式中，碳酸氢钠是有利的砂材料，因为它足够坚硬以去除例如聚对亚苯基二甲基涂层而不损坏例如下面的铂导体。碳酸氢钠喷砂的一个另外的优点包括当它剥去聚合物层时它在金属上的抛光行为，从而消除否则可能必需的清理步骤。

【0425】 在图 3B 中示出的实施方式中，径向窗 343 穿过绝缘材料 345 形成以暴露工作电极的圆周电活化表面。此外，暴露参考电极的电活化表面区段。例如，电活化表面区段可在外绝缘层沉积期间掩膜或在外绝缘层沉积之后被蚀刻。

【0426】 在一些应用中，细胞对传感器的攻击或细胞迁移到传感器可导致装置灵敏性和/或功能的降低，尤其在植入第一天后。然而，当暴露的电活化表面绕传感器圆周向分布（例如，如在径向窗中），则反应的可用表面积可被充分分布，从而最小化传感器的局部细胞侵入对传感器信号的影响。可替换地，例如，通过剥去涂层组件结构的仅一侧，可形成切向暴露的电活化窗。在其他可替换实施方式中，窗可提供在涂层组件结构尖端处从而电活化表面暴露在传感器尖端。也可使用其他用于暴露电活化表面的方法与配置。

【0427】 在一些实施方式中，工作电极具有从约 0.001 英寸或更小到约 0.010 英寸或更大的直径，优选从约 0.002 英寸到约 0.008 英寸，且更优选从约 0.004 英寸到约 0.005 英寸的直径。窗的长度可从约 0.1mm（约 0.004 英寸）或更小到约 2mm（约 0.078 英寸）或更多，且优选从约 0.25mm（约 0.01 英寸）到约 0.375mm（约 0.015 英寸）。在这样的实施方式中，工作电极的暴露表面积优选是从约 0.000013 平方英寸(in²) (0.0000839cm²) 或更小到约 0.0025 in² (0.016129cm²) 或更大（假设直径为从约 0.001 英寸到约 0.010 英寸且长度为从约 0.004 英寸到约 0.078 英寸）。工作电极的优选暴露表面积被选择，以产生具有皮安范围内的电流的分析物信号，

如同本文其他处更为详细描述。然而，皮安范围内的电流可取决于各种因素，例如电子电路设计（例如，采样率、电流消耗（current draw）、A/D 转换器比特分辨率等）、膜系统（例如，分析物穿过膜系统的渗透性）以及工作电极的暴露表面积。因而，考虑到膜系统和/或电子电路的变化，暴露的电活化工作电极表面积可被选择成具有大于或小于上述范围的值。在葡萄糖传感器的优选实施方式中，为了最优化信噪比而在高与低葡萄糖浓度范围内保持传感器性能，可以有利的是，最小化工作电极的表面积同时最大化葡萄糖扩散系数。

【0428】 在一些替换实施方式中，工作（和/或其他）电极的暴露表面积可通过改变电极自身的横截面而增加。例如，在一些实施方式中，工作电极的横截面可被限定为十字形、星形、苜蓿叶形、有肋的、凹陷的、有脊的、不规则的或其他非圆形配置；因此，对于任何预定长度的电极，可获得具体增加的表面积（与圆形横截面所获得的面积比较）。增加工作电极的表面积在提供响应分析物浓度的增强的信号方面是有利的，这进而例如在改善信噪比方面是有益的。

【0429】 在一些替换实施方式中，在组件诸如三电极系统（工作、参考以及对电极）和/或附加工作电极（例如，可用于产生氧、被配置称为基线减去电极或被配置用于测量附加分析物的电极）内可包括附加电极。美国专利公布号 US-2005-0161346-A1、美国专利公布号 US-2005-0143635-A1 以及美国专利公布号 US-2007-0027385-A1 描述用于实现与使用附加工作电极、对电极和/或参考电极的一些系统与方法。在传感器包括两个工作电极的一种实施中，这两个工作电极并列设置（例如，平行于彼此延伸），参考电极被设置为围绕两个工作电极（例如螺旋缠绕）。在提供两个或更多个工作电极的一些实施方式中，工作电极可沿传感器长度以双螺旋、三螺旋、四螺旋等螺旋配置形成（例如绕参考电极、绝缘杆或其他支承结构）。得到的电极系统可被配置带有适合的膜系统，其中第一工作电极被配置成测量包括葡萄糖与基线（例如背景噪声）的第一信号，且附加工作电极被配置成测量仅由基线构成的基线信号（例如，被配置成与不带有其上沉积的酶的第一工作电极基本相似）。在这种方式下，基线信号可从第一信号减去以产生仅葡萄糖的信号，该仅葡萄糖的信号基本不经受基线的起伏和/或信号上的干扰种类。

【0430】 虽然图 3A 至 3C 的实施方式示出包括螺旋缠绕另一个块体金属线的一个块体金属线的一个电极配置，但是也考虑其它电极配置。在一个替换实施方式中，工作电极包括带有设置在或盘绕在内的参考电极的管，其间包含绝缘体。可替换地，参考电极包括带有设置在或盘绕在内的工作电极的管，其间包含绝缘体。在另一可替换实施方式中，聚合物（例如绝缘的）杆被提供，其中电极在其上沉积（例如电镀）。在又一个可替换实施方式中，涂布有绝缘材料的金属杆（例如钢）被提供，工作与参考电极沉积到所述金属杆上。在又一个可替换实施方式中，

一个或更多个工作电极螺旋缠绕参考电极。

【0431】 优选地，优选实施方式的电极与膜系统是同轴形成的，即，电极和/或膜系统都共用相同的中心轴。尽管不希望被理论所限制，认为传感器的同轴设计使得能进行对称设计而没有优选弯曲半径。即，与现有技术的传感器——其包括可遭受关于（about）传感器平面的规则弯曲的基本平面的配置——相比，优选实施方式的同轴设计不具有优选弯曲半径并因此不经受关于具体平面的规则弯曲（其可导致疲劳失效等）。然而，非同轴传感器可连同优选实施方式的传感器系统实施。

【0432】 除了上述优点之外，优选实施方式的同轴传感器设计使传感器连接端（近端部分）的直径与感应端（远端）的直径基本相同，从而带槽的保护鞘能将传感器插入到导管中且因此在传感器上滑回并将传感器从带槽保护鞘释放，而无须复杂的多部件设计。

【0433】 在一个这样的可替换实施方式中，传感器的两条线被分开保持并被配置成插入到导管内邻近但分开的位置。在这样的实施方式中，工作与参考电极的分离提供附加的电化学稳定性和简化的制造与电连接性。本技术领域技术人员将理解，多种电极配置可用优选实施方式实现。

【0434】 除了上述配置，在一些实施方式中，参考电极可从工作电极分离且盘绕在一部分流体连接器内。在另一实施方式中，参考电极在流体连接器内盘绕并与其第一侧相邻。在一个可替换实施方式中，参考电极在流体连接器中盘绕并与其第二侧相邻。在这样的实施方式中，参考电极与流体接触，所述流体诸如来自盐水滴注器正流入宿主的盐水，或者诸如正从宿主提取的血液。尽管不希望被理论所限，认为由于传感器更细小，允许使用更小的导管和/或减小血栓产生的概率，因此该配置是有利的。

【0435】 在另一实施方式中，参考电极 346 可被设置在更为远离工作电极 343 的电活化部分（例如，更靠近流体连接器）。在一些实施方式中，参考电极位于接近或在流体连接器内，诸如但不限于，盘绕相邻于流体连接器的导管或盘绕在流体连接器内并且与流经流体连接器的流体例如盐水接触。这些配置也可最小化至少部分传感器直径并因此允许使用更小导管并减少凝血风险。

【0436】 除了上述实施方式，传感器可被配置带有附加工作电极，如同美国专利公布号 US-2005-0143635-A1、美国专利号 7,081,195 以及美国专利公布号 US-2007-0027385-A1 所述，以上专利文献在此全文并入以作参考。例如，在一个实施方式中具有辅助工作电极，其中辅助工作电极包括由导体材料形成的线，如同参考上面的葡萄糖测量工作电极所描述的。优选地，可行使单独的参考电极或行使双重的参考电极与对电极功能的参考电极由银、银/氯化银等形成。

【0437】 在一些实施方式中，电极并列布置和/或连同彼此或围绕彼此缠绕；然而，其他配置也是可能的。在一个实例中，辅助工作电极与参考电极可螺旋缠绕葡萄糖测量工作电极。可替换地，辅助工作电极与参考电极可形成为绕葡萄糖测量工作电极长度的双螺旋。然后，与上述相似，为了提供绝缘连结，线组件可任选地用绝缘材料涂布在一起。然后，例如使用准分子激光、化学蚀刻等去掉部分涂层组件结构，从而暴露所需的电活化表面。在一些可替换实施方式中，在组件中可包括附加电极，例如，正如本技术领域的技术人员所理解的三电极系统（包括分离的参考电极与对电极）。

【0438】 在一些可替换实施方式中，传感器被配置成双电极系统。在一个这样的双电极系统中，第一电极行使过氧化氢传感器的功能，所述传感器包括含有沉积于其上的葡萄糖氧化酶的膜系统，其如本文所描述而运作。第二电极是配置成与第一电极相似但具有改进的膜系统（例如，没有活性酶）的过氧化氢传感器。该第二电极提供基本由基线信号 b 组成的信号。

【0439】 在一些双电极系统中，（电子地或数字地）从葡萄糖信号中减去基线信号以获得基本不带基线的葡萄糖信号。因此，得到的差值信号的校准可通过用一对测量值解析等式 $y = mx$ 而实现。在该可替换实施方式中，可较少地依赖于成对测量值/范围、对于人工血糖测量中的错误较不敏感地进行被插入传感器的校准，且所述校准可便于使用传感器作为使用者葡萄糖信息的主要来源。美国专利公布号 US-2005-0143635-A1 描述了从传感器信号中减去基线的系统和方法。

【0440】 在一些可替换双电极系统实施方式中，分析物传感器被配置成传输从每一电极单独获得的信号（例如，没有减去基线信号）。以这样的方式，接收器可处理这些信号以便确定关于传感器和/或分析物浓度的附加信息。例如，通过比较来自第一与第二电极的信号，基线和/或灵敏度的变化可被检测和/或测量且被用于更新校准（例如，不使用参考分析物值）。在一个这样的实例中，通过监测随时间的对应第一与第二信号，可测量由基线促成的信号量。在另一个这样的实例中，通过比较相关联信号随时间的波动，可检测和/或测量灵敏度的变化。

【0441】 在一些实施方式中，参考电极可远离工作电极设置。在一个实施方式中，参考电极保持在流体流中，但被设置在流体连接器内。例如，参考电极可在流体连接器内盘绕从而与流入宿主体内的盐水接触，但它并不与宿主的血液物理接触（除了当从导管抽取血液时）。在另一实施方式中，参考电极从流体流移除，但是仍保持身体流体接触。例如，参考电极可被连线到粘附到宿主的粘性片（patch），从而参考电极与宿主的皮肤接触。在另一个实施方式中，参考电极可在系统之外，例如但不限于与系统离体部分的外部接触、与被连接的盐水滴注器或其他医疗器械流体或电学接触、或者诸如通常用 EKG 电学接触所进行的身体接触。尽管不希望被理论所限，认为远离工作电极布置参考电极允许制造较小传感器足迹

(footprint) (例如直径), 所述足迹与具有相对更大足迹的传感器(例如, 其中工作电极与参考电极彼此相邻且在血液路径内)相比, 对宿主血流会具有相对较小的影响, 例如血栓形成更少。

【0442】 在传感器系统的一些实施方式中, 传感器的体内部分(例如尖端 14a)与传感器的实质部分(例如传感器体内部分的直径)相比具有扩大区域(例如球茎形、钉头形、足球形、锥形、圆柱形等部分)。传感器尖端可通过在本技术领域中公知的任何传统系统与方法制成球茎形, 诸如但不限于电弧焊、压接、撞击、焊接、塑模、加热以及等离子弧焊。尽管不希望被理论所限, 认为当传感器向前推入血管中时, 扩大的传感器尖端(例如球茎形)会防止血管刺穿。

【0443】 优选实施方式的传感器被设计成带有最小的侵入结构从而最小化在血流上(或在血流中的传感器上)的反应或影响。因此, 在此描述的传感器设计, 考虑传感器系统的电极与其他部件的尺寸与设置的最小化, 尤其是传感器的体内部分(或与血流流体接触的任何传感器部分)。

【0444】 因此, 在一些实施方式中, 传感器体内部分的实质部分被设计成具有小于约 0.020、0.015、0.012、0.010、0.008、0.006、0.005、0.004 英寸的至少一个尺寸。在一些实施方式中, 与血流流体接触的传感器实质部分被设计成具有小于约 0.015、0.012、0.010、0.008、0.006、0.005、0.004、0.003、0.002、0.001 英寸的至少一个尺寸。作为一个示例性实施方式, 诸如参考图 1A 至 1C 更为详细描述传感器由 0.004 英寸的导线(例如铂)形成为沿传感器实质部分(例如, 体内部分或流体接触部分)约 0.004 英寸的直径。作为另一个示例性实施方式, 诸如参考图 1A 至 1C 更为详细描述传感器由 0.004 英寸的导线形成且用绝缘体材料气相沉积成沿传感器实质部分(例如, 体内部分或流体接触部分)约 0.005 英寸的直径, 之后, 期望的电活化表面积可被暴露。在上面两个示例性实施方式中, 参考电极可定位成远离工作电极(例如由导线形成的)。尽管在此描述的装置与方法涉及应用在宿主血流中, 本技术领域的技术人员会认识到, 在此描述的系统、配置、方法以及操作原理可被并入其他分析物传感装置, 例如但不限于诸如在美国公开 2006-0016700 中描述的皮下装置或整体可植入装置, 该专利公开在此全文并入以作参考。

【0445】 图 3C 是图 3B 中示出的传感器沿线 C-C 取得的截面图。优选地, 膜系统(见图 3C)在传感器的电活化表面上沉积且包括多个域或层, 正如参考图 3B 与 3C 在下文更为详细描述。膜系统可利用已知的薄膜技术(例如, 喷射、电沉积、浸渍等)被沉积在暴露的电活化表面上。在一个示例性实施方式中, 每一个域通过将传感器浸渍到溶液内并以提供恰当域厚度的速度取出传感器而被沉积。通常, 膜系统可利用本技术领域的技术人员理解的方法而被设置在(沉积在)电活化表面上。

【0446】 通常，膜系统包括多个域，例如，电极域 347、干扰域 348、酶域 349（例如，包括葡萄糖氧化酶）以及阻抗域 350，如图 3C 中所示，并可包括高氧溶解度域和/或生物保护域（未示出），如同美国专利公布号 US-2005-0245799-A1 中更为详细描述，以及如同下面更为详细描述。膜系统可使用公知的薄膜技术（例如气相沉积、喷射、电沉积、浸渍等）被沉积到暴露的电活化表面上。然而在可替换实施方式中，对于提供绝缘和/或膜层中的一个或多个，其它的气相沉积工艺（例如物理和/或化学气相沉积工艺）可以是有用的，其包括例如：超声气相沉积、静电沉积、蒸发沉积、溅射沉积、脉冲激光沉积、高速氧燃料沉积、热蒸发器沉积、电子束蒸发器沉积、通过反应性溅射分子束外延沉积、大气压化学气相沉积（CVD）、原子层 CVD、热丝 CVD、低压 CVD、微波等离子体辅助 CVD、等离子体增强 CVD、快速热 CVD、远距等离子体增强 CVD 以及超高真空 CVD。然而，膜系统可利用任何公知的方法设置在（或沉积在）电活化表面上，正如本技术领域技术人员理解的。

【0447】 在一些实施方式中，膜系统的一个或多个域由诸如上述的与多孔层有关材料形成，例如有机硅、聚四氟乙烯、聚乙烯-四氟乙烯共聚物、聚烯烃、聚酯、聚碳酸酯、生物稳定的聚四氟乙烯、聚氨基甲酸酯的均聚物、共聚物、三元共聚物、聚丙烯（PP）、聚氯乙烯（PVC）、聚偏 1,1-二氟乙烯（PVDF）、聚对苯二甲酸丁二醇酯（PBT）、聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、聚醚醚酮（PEEK）、聚氨基甲酸酯、纤维素聚合物、聚砜以及其它它们的嵌段共聚物，包括例如，二嵌段、三嵌段、交替、无规以及接枝共聚物。美国专利公布号 US-2005-0245799-A1 描述了可被应用到优选实施方式的生物界面与膜系统配置以及材料。

电极域

【0448】 在所选实施方式中，膜系统包括电极域。电极域 347 被提供成确保在工作电极的电活化表面与参考电极之间发生电化学反应，并因此电极域 347 优选地置于比干扰域和/或酶域更接近电活化表面。优选地，电极域包括在传感器的电化学反应表面保持水层的涂层。换言之，电极域用于提供在工作电极与参考电极的表面之间的环境，这有利于电极之间的电化学反应。例如，粘合材料中的润湿剂可被用作电极域；这使得能够在水环境中完全运输离子。通过加速电极启动和转移由不充分电解导致的问题，电极域也可有助于稳定传感器运转。形成电极域的材料也可提供保护免受 pH 介导的损坏的环境，所述损坏可由于电极的电化学活性而形成大的 pH 梯度而导致。

【0449】 在一个实施方式中，电极域 347 包括柔性、水溶胀性水凝胶薄膜，该薄膜具有从约 0.05 微米或更小到约 20 微米或更大，更为优选的是从约 0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3 或 3.5 微米到约 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 19.5 微米，且更

为优选地是从约 3、2.5、2 或者 1 微米或更小到约 3.5、4、4.5 或 5 微米或更大的“干薄膜”厚度。“干薄膜”厚度指的是通过标准涂层技术从涂层配制物铸塑的固化薄膜的厚度。

【0450】 在一些实施方式中，电极域 347 由氨基甲酸酯聚合物与亲水性聚合物的可固化混合物形成。具体优选的涂层由具有羧酸盐或羟基官能团的聚氨基甲酸酯聚合物与非离子亲水聚醚部分形成，其中聚氨基甲酸酯聚合物与水溶性碳二亚胺（例如，1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)）在存在聚乙烯吡咯烷酮的情况下交联且在约 50°C 的适度温度下固化。

【0451】 在一些优选实施方式中，电极域 347 由亲水性聚合物（例如聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺、官能化聚酰胺、官能化聚内酯、官能化聚酰亚胺、官能化聚内酰胺或其组合）形成，该亲水性聚合物使电极域具有比上覆盖域（overlying domain）（例如干扰域、酶域）实质上更大的亲水性。在一些实施方式中，电极域基本完全和/或主要由亲水性聚合物形成。在一些实施方式中，电极域基本完全由 PVP 形成。在一些实施方式中，电极域完全由亲水性聚合物形成。有用的亲水性聚合物包括但不限于聚-N-乙基吡咯烷酮（PVP）、聚-N-乙基-2-哌啶酮、聚-N-乙基-2-己内酰胺、聚-N-乙基-3-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙基-3-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙基-4-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙基-4-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙基-3-乙基-2-吡咯烷酮、聚-N-乙基-4,5-二甲基-2-吡咯烷酮、聚乙烯基咪唑、聚-N,N-二甲基丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚环氧乙烷、聚-2-乙基-咪唑啉、其共聚物以及其混合物。在一些实施方式中，优选两种或更多种亲水性聚合物的掺合物。在一些优选实施方式中，亲水性聚合物（一种或多种）不交联。在可替换实施方式中，优选交联，例如通过添加诸如但不限于 EDC 的交联剂、或通过足以促进亲水性聚合物分子之间交联的波长下照射，认为这产生穿过域的更曲折的扩散路径。

【0452】 由亲水性聚合物（例如 PVP）形成的电极域已被示出实质上减少分析物传感器的适应时间；所述传感器例如利用纤维素基干扰域的葡萄糖传感器，如本文其他处更为详细描述。在一些实施方式中，由单一亲水性聚合物（例如 PVP）形成的单部件电极域已被示出实质上将葡萄糖传感器的适应时间减少到小于约 2 小时、小于约 1 小时、小于约 20 分钟和/或基本上立刻，例如在实施例 9 至 11 与 13 中所示例的。一般地，传感器适应是传感器信号成为基本代表分析物浓度所需的时间量（在植入后）。传感器适应包括膜适应与电化学适应两者，它们在本文其他处更为详细描述。在一些实施方式中，适应时间少于约 2 小时，在其他实施方式中，适应时间少于约 1 小时，在另外的其他实施方式中，适应时间少于约 30 分钟、少于约 20 分钟、少于约 15 分钟、少于约 10 分钟或更少。在一个优选实施方式中，传感器适应基本立刻发生。有利地，在适应时间是约 0 分钟（基本立即）

的实施方式中，传感器可被插入且几乎在插入后立即开始提供例如基本准确的分析物（例如葡萄糖）浓度，其中膜适应不限制启动时间。

【0453】 尽管不希望被理论所限，认为通过提高膜系统被周围宿主组织水合的速率，提供比下一个更远端的膜层或域（例如，上覆盖域；比电极域离电活化表面更远的层，诸如干扰域或酶域）实质上更为亲水的电极域减少被植入传感器的适应时间（见实施例 8、9、10 和 12）。尽管不希望被理论所限，认为通常，增加电极域相对于上覆盖层（例如，与电极域接触的远端层，例如干扰域、酶域等）的亲水性量增加水吸收速率，导致传感器适应时间减少。根据它们相对于彼此以及相对于上覆盖层（例如纤维素基干扰域）的亲水性，通过正确选择亲水性聚合物可实质上增加电极域的亲水性，优选的聚合物比上层实质上更为亲水。在一个示例性实施方式中，PVP 形成电极域，干扰域由诸如但不限于醋酸丁酸纤维素以及醋酸纤维素的纤维素衍生物的掺合物形成；认为由于 PVP 比纤维素基干扰域实质上更为亲水，因此 PVP 快速将水拉入膜中到达电极域，并且使传感器以期望的灵敏度和准确性起作用并且在植入后实质上减小的时间段内开始起作用。传感器适应时间的减少减少了宿主必须等待以获得传感器读数的时间量，这不仅在不卧床的应用中特别有利，而且在时间紧迫的住院情况下特别有利。

【0454】 尽管不希望被理论所限，认为当上覆盖域（例如，电极域上面的域）的水吸收（例如在膜平衡期间）少于电极域的水吸收时，则两个域之间的水吸收差异将驱动膜平衡以及因此驱动膜适应。即，增加亲水性差异（例如在两个域之间）导致水吸收速率增加，这进而导致膜适应时间和/或传感器适应时间的减少。正如本文其他处所讨论的，电极域与上覆盖域相比的相对亲水性可通过选择更为亲水性材料用于形成电极域（和/或，更为疏水性材料用于上覆盖域（一个或多个））而调节。例如，可选择具有能吸收更大量水的亲水性聚合物的电极域，而不是能吸收比第一亲水性聚合物少的水的第二亲水性聚合物。在一些实施方式中，在电极域与上覆盖域之间的水含量的差异（例如在膜平衡期间或之后）是从约 1%或更少到约 90%或更多。在其他实施方式中，电极域与上覆盖域之间的水含量差异是从约 10%或更少到约 80%或更多。在另外的其他实施方式中，在电极域与上覆盖域之间的水含量差异是从约 30%或更少到约 60%或更多。在优选实施方式中，与相邻（上覆盖）域（例如，与电极域相比距电活化表面更远的域）相比，电极域吸收 5 wt. %或更少到 95 wt. %或更多的水，优选 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 wt. %到约 55、60、65、70、75、80、85、90 或 95 wt. %的水。

【0455】 在另一实例中，聚合物的水吸收速率可受诸如但不限于聚合物分子量的其它因素影响。例如，PVP 的水吸收速率取决于其分子量，该分子量典型地从约 40 kDa 或更小到约 360kDa 或更大；较低分子量 PVP（例如 40 kDa）吸收水分快于较高分子量 PVP。因此，影响聚合物的水吸收速率的调节因素诸如分子量可促

进电极域构建材料的正确选择。在一个实施方式中，为减少适应时间，选择较低分子量 PVP。

【0456】 优选地，电极域由公知的薄膜沉积技术（例如，喷涂或浸涂传感器电活化表面）而被沉积。在一些实施方式中，电极域通过将电活化表面在电极域溶液中（例如，在去离子水中 5、10、15、20、25 或者 30%或更多的 PVP）浸涂并在从约 40°C 到约 55°C 的温度下将该域固化约 15 分钟到约 30 分钟的时间（且可在真空条件下（例如 20 到 30 mmHg）实现）而形成。在用浸涂沉积电极域的实施方式中，每分钟约 1 至约 3 英寸的向电极域溶液中的优选插入速率，连同在电极域溶液中从约 0.5 至约 2 分钟的优选停留时间，以及每分钟约 0.25 到约 2 英寸的从电极域溶液的优选取出速率提供了功能性涂层。然而，正如本技术领域的技术人员所理解的，例如，取决于溶液粘度以及溶液表面张力，在上述的这些值之外的值在某些实施方式中可以是可接受的或甚至是期望的。在一个实施方式中，电极系统的电活化表面被一次（一层）浸涂并在 500°C 在真空下固化 20 分钟。在另一实施方式中，电极系统的电活化表面被浸涂并在 500°C 在真空下固化 20 分钟第一次，随后进行浸涂并在 500°C 在真空下固化 20 分钟第二次（两层）。在再其他实施方式中，电活化表面可被浸涂三次或更多次（三层或更多层）。在其他实施方式中，1、2、3 或更多层 PVP 通过喷涂或气相沉积被施加到电活化表面。在一些实施方式中，交联剂（例如 EDC）可被添加到电极域铸塑溶液，以促进域内（例如，在电极域聚合物成分、乳胶等之间）的交联。然而，在一些可替换实施方式中，不使用交联剂且电极域基本不交联。

【0457】 在一些实施方式中，沉积的 PVP 电极域 347 具有从约 0.05 微米或更小到约 20 微米或更多，更为优选的是从约 0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3、或者 3.5 微米到约 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或者 19.5 微米，以及更为优选的从约 2、2.5 或 3 微米到约 3.5、4、4.5 或 5 微米的“干薄膜”厚度。

【0458】 虽然在此描述了独立电极域 347，但是在一些实施方式中，足够的亲水性可被提供在干扰域和/或酶域（与电活化表面相邻的域）中，从而提供离子在水环境中的完全运输（例如，没有明显的电极域）。在这些实施方式中，电极域不是必要的。

干扰域

【0459】 干扰物是直接或经由电子传送剂在传感器的电化学反应表面被还原或氧化，以产生假阳性分析物信号（例如，非分析物相关信号）的分子或其他种类。假阳性信号导致宿主分析物浓度（例如葡萄糖浓度）表现为高于真实的分析物浓度。假阳性信号是一些传统传感器中存在的临床上重要的问题。例如，在宿主摄取干扰物（例如对乙酰氨基酚）的危险的低血糖情况下，假的高葡萄糖信号可导

致宿主认为他是血糖正常的（或在一些情况下，是高血糖的）。结果，当正确的做法是开始进食的时候，宿主可作出诸如不采取行动的不正确的治疗决定。在另一实例中，在血糖正常或高血糖的情况下——其中宿主服用了对乙酰氨基酚，由对乙酰氨基酚导致的假的高血糖信号可使宿主认为他的葡萄糖浓度比其真实值高得多。再次，作为假的高葡萄糖信号的结果，宿主可作出不正确的治疗决定，例如给自己过多胰岛素，这进而可导致危险的低血糖事件。

【0460】 在优选实施方式中，干扰域 348 被提供成基本限制或阻挡穿过它的一种或更多种干扰种类的流动；因此基本防止虚假信号增加。如同在此更为详细描述，对葡萄糖传感器的一些已知干扰种类包括：对乙酰氨基酚、抗坏血酸、胆红素、胆固醇、肌酸酐、多巴胺、麻黄素、布洛芬、左旋多巴、甲基多巴、水杨酸盐、四环素、甲磺吡啶脲（tolazamide）、甲苯磺丁脲、甘油三脂以及尿酸。通常，优选实施方式的干扰域对一种或更多种干扰种类的可渗透性比测量种类低，所述测量种类诸如在电极表面（一个或多个）处测量的酶反应产物，例如但不限于 H_2O_2 。

【0461】 在一个实施方式中，干扰域 348 由一种或更多种纤维素衍生物形成。纤维素衍生物可包括但不限于纤维素酯与纤维素醚。通常，纤维素衍生物包括聚合物，诸如醋酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、2-羟乙基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、乙酸苯三酸纤维素等，和它们与其他纤维素或非纤维素单体的共聚物以及三元共聚物。纤维素是 β -D-葡萄糖的多糖聚合物。虽然一般优选纤维素衍生物，但具有与纤维素衍生物相似性质的其他聚合多糖也可使用在优选实施方式中。

【0462】 在一个优选实施方式中，干扰域 348 由醋酸丁酸纤维素形成。具有约 10000 道尔顿到约 75,000 道尔顿，优选从约 15,000、20,000 或 25,000 道尔顿到约 50,000、55,000、60,000、65,000 或 70,000 道尔顿，以及更为优选地约 20,000 道尔顿的分子量的醋酸丁酸纤维素被使用。然而，在某些实施方式中，可优选更高或更低的分子量。在一些实施方式中，优选具有不同分子量的两种或更多种醋酸丁酸纤维素的掺合物。尽管通常优选在此限定的“掺合物”（彼此基本不化学结合且能被分离的两种或更多种物质的组合物），但在某些实施方式中，并入不同成分（例如，作为单体单元的成分和/或在单一聚合物链上的取代基）的单一聚合物可被替代应用。此外，优选醋酸丁酸纤维素的铸塑溶液或分散液在 wt.% 从约 5% 到约 25%，优选从约 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14% 或 15% 到约 16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24% 或 25%，以及更为优选地从约 5% 到约 15%。优选地，铸塑溶液包括溶剂或溶剂系统，诸如丙酮：乙醇溶剂系统。在某些实施方式中，优选更高或更低的浓度。在替换实施方式中，单一溶剂（例如丙酮）被用于形成对称膜域。在铸塑溶液中使用单一溶剂以形成对

称膜层（一个或多个）。在一些实施方式中，多层醋酸丁酸纤维素可被有利地组合而形成干扰域，例如可应用三层。期望的是，将具有不同分子量的醋酸丁酸纤维素成分的混合物运用到单一溶液中，或从包含不同分子量、不同浓度和/或不同化学组成（例如官能团）的醋酸丁酸纤维素的不同溶液沉积多层醋酸丁酸纤维素。同样期望的是，在铸塑溶液或分散液中包括附加物质，诸如官能化剂、交联剂、其他聚物质、能调节得到层的亲水性/疏水性的物质等。

【0463】 在一个可替换实施方式中，干扰域 348 由醋酸纤维素形成。优选具有约 30,000 道尔顿或更小到约 100,000 道尔顿或更大，优选地从约 35,000、40,000 或 45,000 道尔顿到约 55,000、60,000、65,000、70,000、75,000、80,000、85,000、90,000 或 95,000 道尔顿，以及更为优选地约 50,000 道尔顿的分子量的醋酸纤维素。在一些实施方式中，优选具有不同分子量的两种或更多种醋酸纤维素的掺合物。此外，优选醋酸纤维素的铸塑溶液或分散液的重量百分比为约 3%到约 10%，优选地从约 3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、6.0%或者 6.5%到约 7.5%、8.0%、8.5%、9.0% 或者 9.5%，以及更优选地为约 8%。然而，在某些实施方式中，可优选更大或更小的分子量和/或醋酸纤维素重量百分比。可以期望的是，在单一溶液中运用具有分子量的醋酸纤维素的混合物，或从包括不同分子量、不同浓度或不同化学组成（例如官能团）的醋酸纤维素的不同溶液沉积多层醋酸纤维素。同样期望的是，如上文更为详细描述，在铸塑溶液或分散液中包括附加的物质。

【0464】 除了从仅醋酸纤维素或仅醋酸丁酸纤维素形成干扰域，干扰域 348 还可从诸如但不限于醋酸纤维素和醋酸丁酸纤维素的醋酸衍生物的组合或掺合物、或醋酸纤维素层（一个或多个）和醋酸丁酸纤维素层（一个或多个）的组合而形成。在一些实施方式中，纤维素衍生物掺合物（用于形成干扰域）包括高达约 10 wt. % 或更多的醋酸纤维素。例如，在一些实施方式中，优选约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 wt. %或更多的醋酸纤维素。在一些实施方式中，纤维素衍生物掺合物包括约 90 wt. %或更少至约 100 wt. %的醋酸丁酸纤维素。例如，在一些实施方式中，掺合物包括约 91、92、93、94、95、96、97、98 或 99 wt. %的醋酸丁酸纤维素。在一些实施方式中，纤维素衍生物掺合物包括从约 1.5、2.0、2.5、3.0 或 3.5 wt. %的醋酸纤维素比约 98.5、98.0、97.5、97.0 或 96.5 wt. %的醋酸丁酸纤维素。在其他实施方式中，掺合物包括从约 4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5 或 8 wt. %的醋酸纤维素比约 96、95.5、95、94.5、94、93.3、93、92.5 或 92 wt. %的醋酸丁酸纤维素。在另一些实施方式中，掺合物包括从约 8.5、9.0、9.5、10.0、10.5 或 11.0 wt. %的醋酸纤维素比约 91.5、91.0、90.5、90、89.5 或者 89 wt. %的醋酸丁酸纤维素。

【0465】 在一些实施方式中，醋酸纤维素与醋酸丁酸纤维素的优选掺合物包含从约 1.5 份或更少到约 60 份或更多的醋酸丁酸纤维素比 1 份醋酸纤维素。在一些实施方式中，掺合物包括从约 2 份到约 40 份醋酸丁酸纤维素比 1 份醋酸纤维素。在

其他实施方式中，约 4、6、8、10、12、14、16、18 或 20 份的醋酸丁酸纤维素比 1 份醋酸纤维素优选用于形成干扰域 348。在再其他实施方式中，优选具有从 22、24、26、28、30、32、34、36 或 38 份的醋酸丁酸纤维素比 1 份醋酸纤维素的掺合物。如同在本文其他处所讨论的，醋酸丁酸纤维素比醋酸纤维素相对更具疏水性。因此，醋酸纤维素/醋酸丁酸纤维素掺合物包含比亲水性成分基本更为疏水的成分。

【0466】 醋酸丁酸纤维素是除羟基外还具有乙酰基与丁基二者的纤维素聚合物。乙酰基比丁基更具亲水性，且羟基比乙酰基与丁基二者更具亲水性。因此，可使用相对量的乙酰基、丁基与羟基来调节醋酸纤维素/醋酸丁酸纤维素掺合物的醋酸丁酸纤维素的亲水性/疏水性。可基于化合物的醋酸根、丁酸根与羟基的相对量而选择醋酸丁酸纤维素；且可基于化合物的醋酸根与羟基的相对量而选择醋酸纤维素。例如，在一些实施方式中，具有约 35%或更少的乙酰基、约 10%到约 25%的丁基、以及构成其余的羟基的醋酸丁酸纤维素优选用于形成干扰域 348。在其他实施方式中，具有从约 25%到约 34%的乙酰基以及从约 15 到约 20%的丁基的醋酸丁酸纤维素是优选的。在再其他实施方式中，优选的醋酸丁酸纤维素包含从约 28%到约 30%的乙酰基以及从约 16%到约 18%的丁基。在另一个实施方式中，醋酸丁酸纤维素可不含醋酸根而含有从约 20%到约 60%的丁酸根。在另一个实施方式中，醋酸丁酸纤维素具有约 55%的丁酸根而没有醋酸根。

【0467】 尽管在一些可替换实施方式中可使用非对称干扰域，但是在一些实施方式中，对称干扰域 348（例如，纤维素衍生物掺合物，诸如但不限于醋酸纤维素成分与醋酸丁酸纤维素成分的掺合物）是优选的。对称膜的整个结构是均匀的，例如，没有孔密度或尺寸的梯度、或一侧有覆盖层(skin)而另一侧没有的情况。在多个实施方式中，对称干扰域 348 可通过用于制备铸塑溶液的溶剂的恰当选择（例如，不使用抗溶剂）而被形成。恰当的溶剂包括属于能够溶剂化醋酸纤维素与醋酸丁酸纤维素的酮族溶剂。溶剂包括但不限于丙酮、甲乙酮、甲基正丙基酮、环乙酮以及双丙酮醇。诸如咪喃的其他溶剂（例如，四氢咪喃与 1,4-二噁烷）在一些实施方式中可以是优选的。在一个示例性实施方式中，从约 7 wt. %到约 9 wt. %固体（例如，诸如醋酸纤维素与醋酸丁酸纤维素的纤维素衍生物）与单一溶剂（例如丙酮）掺合，形成用于对称干扰域的铸塑溶液。在另一个实施方式中，从约 10 到约 15%的固体与丙酮掺合以形成铸塑溶液。在另一个实施方式中，从约 16 到约 18%的固体与丙酮掺合以形成铸塑溶液。在一些实施方式中，优选相对较小或较大重量百分比的固体以形成铸塑溶液。

【0468】 铸塑溶液可直接施加到传感器的电活化表面（一个或多个）或施加在电极域层的顶部上（如果其包括在膜系统中）。如同本文其他处所讨论的，可利用任何已知的薄膜技术施加铸塑溶液。此外，在多个实施方式中，对称干扰域 348 包括至少一层；并且在一些实施方式中，2、3 或更多层通过顺序的施加与铸塑溶

液的固化而被形成。

【0469】 铸塑溶液中的固体浓度可被调节，以将足够量的固体以一层形式沉积在电极上（例如，在一次浸渍或喷射中），从而形成具有足够阻挡能力的膜层，因此通过传感器测量的干扰物（例如，具有与被测量种类（例如 H_2O_2 ）相重叠的氧化或还原电位的化合物）的等价葡萄糖信号为约 60mg/dL 或更小。例如，在一些实施方式中，调整铸塑溶液的固体百分比，从而只需单一层（例如，浸渍一次）来沉积足够量的醋酸纤维素/醋酸丁酸纤维素掺合物，以形成基本阻挡至少一种干扰物从其通过的功能对称干扰域，所述干扰物诸如但不限于：对乙酰氨基酚、抗坏血酸、多巴胺、布洛芬、水杨酸、甲磺丁脲、四环素、肌酸酐、尿酸、麻黄素、左旋多巴、甲基多巴以及甲磺吡啶脲。在一些实施方式中，由单次浸渍沉积的干扰域材料量足以将干扰物的等价葡萄糖信号（例如，通过传感器测量的）降低到约 60mg/dL 或更少。在优选实施方式中，干扰物的等价葡萄糖信号响应（通过传感器测量的）是 50 mg/dl 或更少。在更为优选的实施方式中，干扰物产生 40 mg/dl 或更少的等价葡萄糖信号响应。在进一步更为优选的实施方式中，干扰物产生小于约 30、20 或 10 mg/dl 的等价葡萄糖信号响应。在一个示例性实施方式中，干扰域被配置成基本阻挡对乙酰氨基酚通过其中，其中对乙酰氨基酚的等价葡萄糖信号响应为小于约 30mg/dL。

【0470】 在可替换实施方式中，干扰域 348 被配置成基本阻挡治疗剂量的对乙酰氨基酚。如同在此所用，术语“治疗剂量”是广义术语，且对于本领域的技术人员而言具有普通与常规的含义（且不限于具体或定制的含义），并没有限制地指引起疾病治愈、缓解疼痛所需的任何物质量，或会纠正饮食中特定因素缺乏的表现的任何物质量，例如，连同诸如药品的治疗应用化合物使用的有效剂量。例如，对乙酰氨基酚的治疗剂量可以是缓解头痛或退烧所需的对乙酰氨基酚的量。作为再一个例子，口服 1000mg 的对乙酰氨基酚，例如通过吞咽两片 500mg 的对乙酰氨基酚片，是头痛通常采用的治疗剂量。在一些实施方式中，干扰膜被配置成阻挡治疗剂量的对乙酰氨基酚，其中对乙酰氨基酚的等价葡萄糖信号响应为小于约 60mg/dl。在一个优选实施方式中，干扰膜被配置成阻挡治疗剂量的对乙酰氨基酚，其中对乙酰氨基酚的等价葡萄糖信号响应为小于约 40mg/dl。在一个更为优选实施方式中，干扰膜被配置成阻挡治疗剂量的对乙酰氨基酚，其中对乙酰氨基酚的等价葡萄糖信号响应为小于约 30mg/dl。

【0471】 尽管不希望被理论所限，但认为，对于对称纤维素基膜，在干扰物阻挡与分析物灵敏度之间存在反比平衡。即，增加干扰物阻挡的干扰域配置的变化可导致传感器灵敏度相应降低。传感器灵敏度在本文其他处更为详细讨论。认为干扰物阻挡与传感器灵敏度之间的平衡取决于膜层（例如干扰域）的疏水与亲水性成分的相对比例，具有更为疏水性干扰域的传感器具有提高的干扰物阻挡但降低

灵敏度；且具有更为亲水性干扰域的传感器具有降低的干扰物阻挡但提高灵敏度。认为干扰域的疏水性与亲水性成分可以平衡，以提升干扰物阻挡的期望水平而同时保持分析物灵敏度的期望水平。干扰域的疏水-亲水平衡可通过亲水与疏水干扰域成分（例如，具有乙酰基、丁酰基、丙酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、羟基、羧甲基和/或羧乙基的纤维素衍生物）的正确选择以及掺合而操纵和/或保持。例如，醋酸纤维素比醋酸丁酸纤维素相对更具亲水性。在一些实施方式中，增加醋酸纤维素的百分比（或减少醋酸丁酸纤维素的百分比）可提高醋酸纤维素/醋酸丁酸纤维素掺合物的亲水性，这促进对诸如但不限于葡萄糖、 H_2O_2 以及一些干扰种类（例如对乙酰氨基酚）的亲水性种类的增强的渗透性。在另一个实施方式中，醋酸丁酸纤维素的百分比被增加以加强阻挡干扰物，但对于诸如 H_2O_2 以及葡萄糖的一些期望分子的更小渗透性也降低。

【0472】 操纵干扰域的疏水-亲水平衡的一种方法是选择用于形成干扰域 348 的醋酸丁酸纤维素的乙酰基（比丁基相对更为亲水）、丁基（比乙酰基相对更为疏水）以及羟基的恰当百分比。例如，增加醋酸丁酸纤维素上的醋酸根百分比将使醋酸丁酸纤维素更为亲水。在另一个实例中，增加醋酸丁酸纤维素上的丁基百分比将使醋酸丁酸纤维素更为疏水。在又一个实例中，增加羟基百分比将增加醋酸丁酸纤维素的亲水性。因此，选择更大或更小亲水性（或更大或更小疏水性）的醋酸丁酸纤维素可调节醋酸纤维素/醋酸丁酸纤维素掺合物的整体亲水性。在一个示例性实施方式中，通过减少在铸塑溶液中所用的醋酸丁酸纤维素上的乙酰基或羟基的百分比或通过增加丁基的百分比（同时保持醋酸纤维素与醋酸丁酸纤维素之比），干扰域可被配置成相对更为疏水（且从而更强地阻挡干扰物）。

【0473】 在一些可替换实施方式中，干扰域 348 由纤维素衍生物的掺合物形成，其中干扰域的亲水与疏水性成分是平衡的，从而葡萄糖灵敏度从约 1 pA/mg/dL 到约 100 pA/mg/dL，且至少一种干扰物足以被阻挡穿过干扰域，从而至少一种干扰物的等价葡萄糖信号响应小于约 60 mg/dL。在一个优选实施方式中，葡萄糖灵敏度是从约 5 pA/mg/dL 到约 25 pA/mg/dL。在一个更为优选的实施方式中，葡萄糖灵敏度从约 5 pA/mg/dL 到约 25 pA/mg/dL，且至少一种干扰物的等价葡萄糖信号响应小于约 40 mg/dL。在又一更为优选实施方式中，葡萄糖灵敏度从约 5 pA/mg/dL 到约 25 pA/mg/dL，且至少一种干扰物的等价葡萄糖信号响应小于约 30 mg/dL。在一些实施方式中，干扰域的亲水与疏水成分之间的平衡可通过调节亲水与疏水性成分相对彼此的量，以及调节成分自身（例如，纤维素衍生物，例如但不限于醋酸纤维素与醋酸丁酸纤维素）的亲水和疏水性基团（例如乙酰基、丁酰基、丙酰基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、羟基、羧甲基和/或羧乙基）而实现。

【0474】 在一些可替换实施方式中，附加的聚合物诸如 Nafion®可用于与纤维素衍生物组合，以提供等价和/或提高功能的干扰域 348。作为一个示例，例如，通

过浸涂至少一层醋酸纤维素且然后浸涂至少一层 Nafion®到如参考优选实施方式描述的针式传感器上, 5 wt. % Nafion®的铸塑溶液层被施加到之前施加的(例如, 且固化的) 8 wt.%的醋酸纤维素层上。以任何次序形成的任何数量的涂层或层可适于形成优选实施方式的干扰域。

【0475】 在一些可替换实施方式中, 可使用多于一种纤维素衍生物以形成优选实施方式的干扰域 348。通常, 表面上干扰域的形成应用溶剂或溶剂系统, 其目的是在其上形成薄膜之前溶剂化纤维素衍生物(一种或多种)(或其他聚合物)。在优选实施方式中, 丙酮和乙醇被用作醋酸纤维素的溶剂; 然而在本技术领域中的技术人员知道适用于纤维素衍生物(与其他聚合物)的适合的多种溶剂。此外, 在本技术领域中的技术人员理解, 溶剂的优选相对量可取决于所用的纤维素衍生物(或其他聚合物)、其分子量、其沉积方法、其期望厚度等。然而, 从约 1 wt. % 到约 25 wt. % 的溶质百分比优选地用以形成干扰域溶液, 从而产生具有期望性质的干扰域。所用的纤维素衍生物(或其他聚合物)、其分子量、沉积方法以及期望厚度可取决于一个或更多个参数而调整, 并且因此正如本领域技术人员所理解的可被改变。

【0476】 在一些可替换实施方式中, 可被用作干扰域 348 的基质材料的其他聚合物类型包括例如聚氨基甲酸酯、具有离子侧基的聚合物以及具有受控孔径的聚合物。在一个这样的可替换实施方式中, 干扰域包括非可溶胀性且限制高分子量种类扩散的薄疏水膜。干扰域 48 对于相对低分子量物质诸如过氧化氢是可渗透的, 但限制包括葡萄糖与抗坏血酸的较高分子量物质通过。可用于优选实施方式的膜系统的用于减少或消除干扰种类的其他系统与方法在美国专利号 7,074,307、美国专利公布号 US-2005-0176136-A1、美国专利号 7,081,195 以及美国专利公布号 US-2005-0143635-A1 中描述。在一些可替换实施方式中, 不包括明显的干扰域。

【0477】 在一些实施方式中, 干扰域 348 或者直接沉积到传感器的电活化表面上或者沉积到电极域的远端表面上, 域厚度从约 0.05 微米或更小到约 20 微米或更大, 更为优选地从约 0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3 或 3.5 微米到约 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 19.5 微米, 且更为优选地从约 1、1.5 或 2 微米到约 2.5 或 3 微米。在某些实施方式中, 也可期望更厚的膜, 但是由于较薄的膜对过氧化氢从酶膜到电极的扩散速率具有较低的影响, 因此一般优选较薄的膜。

【0478】 通常, 利用已知的薄膜技术(例如铸塑、喷涂、刮涂或压延、电沉积、浸涂等), 优选实施方式的膜系统可被形成和/或沉积在暴露的电活化表面上(例如, 工作与参考电极针中一个或更多个), 但是, 也可应用铸塑或其他已知的应用技术。优选地, 干扰域 348 通过喷涂或浸涂而被沉积。在如此处描述的针式(经皮的)传感器的一个示例性实施方式中, 通过使用从约 0.5 英寸/分钟到约 60 英寸

/分钟、优选 1 英寸/分钟的插入速率，从约 0 分钟到约 2 分钟、优选地约 1 分钟的停留时间，以及从约 0.5 英寸/分钟到约 60 英寸/分钟、优选约 1 英寸/分钟的取出速率将传感器浸涂在干扰域溶液中，并且将域固化（干燥）从约 1 分钟到约 30 分钟、优选地从约 3 分钟到约 15 分钟（且可在室温或真空条件下（例如 20 至 30 mmHg）完成），形成干扰域。在包括醋酸丁酸纤维素干扰域的一个示例性实施方式中，在应用每一层之间优选 3 分钟固化（干燥）时间。在使用醋酸纤维素干扰域的另一示例性实施方式中，在应用每一层之间优选 15 分钟固化（干燥）时间。

【0479】 在一些实施方式中，浸渍工艺可被重复至少一次并多达 10 次或更多。在其他实施方式中，优选仅一次浸渍。优选的重复浸渍工艺次数取决于所用的纤维素衍生物（一种或多种）、它们的浓度、沉积（例如浸渍）期间的条件以及期望的厚度（例如，足以提供功能性阻挡某些干扰物的厚度）等。在一些实施方式中，可优选 1 至 3 微米的干扰域厚度，然而，在此之外的值在某些实施方式中可以是可接受的或甚至是期望的，例如，取决于粘度与表面张力，正如本技术领域的技术人员所理解的。在一个示例性实施方式中，干扰域由三层醋酸丁酸纤维素形成。在另一示意性实施方式中，干扰域由 10 层醋酸纤维素形成。在另一实施方式中，干扰域由 1 层醋酸纤维素与醋酸丁酸纤维素的掺合物形成。在替换性实施方式中，干扰域可使用任何已知方法和醋酸纤维素与醋酸丁酸纤维素的组合而形成，如同本技术领域的技术人员会理解的。

【0480】 在一些实施方式中，在干扰域 348 施加之前，可清洁电活化表面。在一些实施方式中，优选实施方式的干扰域 348 可用作生物保护或生物相容域，即，当被植入动物（例如人）体内时，由于其稳定性与生物相容性而与宿主组织相交接的域。

酶域

【0481】 在优选实施方式中，膜系统还包括比干扰域 348 更远离电活化表面设置的酶域 349；然而，其他配置可以是期望的。在优选实施方式中，酶域提供酶以催化分析物与其共反应物的反应，如同下文更为详细描述。在葡萄糖传感器的优选实施方式中，酶域包括葡萄糖氧化酶；然而，其他氧化酶例如半乳糖氧化酶或尿酸酶氧化酶也可被使用。

【0482】 为了使基于酶的电化学葡萄糖传感器良好地运行，传感器的响应优选地既不受限于酶活性又不受限于共反应物浓度。因为酶，包括葡萄糖氧化酶，甚至在周围条件下作为时间的函数经历失活作用，这种行为在形成酶域中进行补偿。优选地，酶域由包括酶的胶体聚氨基甲酸酯聚合物的水分散液构成。然而，在替换实施方式中，为了在短暂缺血过程中提供过量的氧供应，酶域由氧增强材料，例如有机硅或碳氟构成。优选地，酶在域中固定化。参见例如，美国专利公布号 US-2005-0054909-A1。

【0483】 在优选实施方式中，酶域被沉积到干扰域上，域厚度为从约 0.05 微米或更小到约 20 微米或更大，更为优选的是从约 0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3、或 3.5 微米到约 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 19.5 微米，且更为优选的是从约 2、2.5 或 3 微米到约 3.5、4、4.5 或 5 微米。然而，在一些实施方式中，酶域可被直接沉积到电化学表面上。优选地，酶域通过喷涂或浸涂而沉积。在如本文所述的针式（经皮的）传感器的一个实施方式中，通过将干扰域涂布传感器浸涂到酶域溶液内并在从约 40°C 到约 55°C 的温度下（且可在真空下完成（例如 20 到 30 mmHg））固化该域约 15 至约 30 分钟而形成酶域。在室温下使用浸涂沉积酶域的实施方式中，从每分钟约 0.25 英寸到每分钟约 3 英寸的优选插入速率、和从约 0.5 分钟到约 2 分钟的优选停留时间、以及从每分钟约 0.25 英寸到每分钟约 2 英寸的优选取出速率提供功能性涂层。然而，在以上列出值之外的值在某些实施方式中可以是可接受的且甚至是期望的，例如，取决于粘度和表面张力，如同在本技术领域的技术人员所理解的。在一个实施方式中，酶域通过在酶域溶液中浸涂两次（即，形成两层）且在真空下在 50°C 固化 20 分钟而形成。然而，在一些实施方式中，酶域可通过在预定涂布溶液浓度、插入速率、停留时间、取出速率和/或期望厚度下浸涂和/或喷涂一层或更多层而被形成。

阻抗域 (resistance domain)

【0484】 在优选实施方式中，膜系统包括比酶域更远离电活化表面设置的阻抗域 350。虽然下面的说明是针对葡萄糖传感器的阻抗域，但是阻抗域也可被修改成也用于其他分析物以及共反应物。

【0485】 在血液中，相对于氧量存在摩尔过量的葡萄糖；即，对于细胞外液中的每个游离氧分子，典型地有多于 100 个葡萄糖分子存在（参看 Updike 等, *Diabetes Care* 5:207-21(1982)）。然而，为了使传感器线性响应葡萄糖浓度的变化，而不响应氧浓度的变化，优选地为利用氧气作为共反应物的固定化的基于酶的葡萄糖传感器提供非速率限制过量的氧。具体地，当葡萄糖监测反应受氧限制时，在超出葡萄糖最小限度浓度时不能获得线性。如果在酶域上没有设置半透膜以控制葡萄糖与氧的通量，则对葡萄糖水平的线性响应可仅针对高达约 40 mg/dL 的葡萄糖浓度而获得。然而，在临床情况中，对葡萄糖水平的线性响应期望高达至少约 400 mg/dL。

【0486】 阻抗域包括控制氧与葡萄糖对下面的酶域的通量的半透膜，优选地使氧处于非速率限制过量（non-rate-limiting excess）形式。结果，葡萄糖测量的线性上限被延伸到比没有阻抗域而获得的值高得多的值。在一个实施方式中，阻抗域显示，氧对葡萄糖的渗透率比为从约 50:1 或更少到约 400:1 或更多，优选地约 200:1。结果，在皮下基质中的所见的所有合理的葡萄糖与氧浓度下，一维反应物扩散足

以提供过量的氧（参看 Rhodes 等, Anal. Chem., 66:1520-1529 (1994)）。

【0487】 在替换实施方式中，通过使用高氧溶解度域（例如，基于有机硅或氟碳的材料或域）以增加氧到酶域的供应/传输，较低比率的氧-葡萄糖可足以提供过量氧。如果对酶提供较多的氧，则也可对酶提供较多的葡萄糖而不产生氧速率限制过量。在替换实施方式中，阻抗域由诸如在美国专利公布号 US-2005-0090607-A1 中描述的有机硅组分而形成。

【0488】 在一个优选实施方式中，阻抗域包括带有亲水和疏水区域的聚氨基甲酸酯膜以控制葡萄糖与氧向分析物传感器的扩散，该膜被简单且可重复地从商业可得到的材料而制造。适合的疏水性聚合物成分是聚氨基甲酸酯或聚醚氨酯脲（polyetherurethaneurea）。聚氨基甲酸酯是由二异氰酸酯与双官能含羟基材料的缩合反应产生的聚合物。聚氨酯脲是由二异氰酸酯与双官能含胺材料的缩合反应产生的聚合物。优选的二异氰酸酯包括含有从约 4 到约 8 个亚甲基单元的脂肪族二异氰酸酯。含有脂环族部分的二异氰酸酯也可用于优选实施方式的膜聚合物与共聚物组分的制备。形成阻抗域的疏水性基质的基础的材料可以是任何本技术领域公知的材料，如适于用作传感器装置中的膜，且具有足够渗透性以允许相关化合物穿过其中，例如，在检测下允许氧分子从样品穿过膜以便到达活化的酶或电化学电极。可用于制造非聚氨基甲酸酯类型膜的材料例子包括乙烯基聚合物、聚醚、聚酯、聚酰胺、诸如聚硅氧烷与聚碳硅氧烷（polycarbosiloxane）的无机聚合物、诸如纤维素和蛋白质基材料的天然聚合物、以及其混合物或组合。

【0489】 在优选实施方式中，亲水聚合物成分是聚环氧乙烷。例如，一个有用的疏水-亲水共聚物成分是包括约 20%的亲水聚环氧乙烷的聚氨基甲酸酯聚合物。共聚物的聚环氧乙烷部分被热力驱动，以从共聚物的疏水部分和疏水性聚合物成分中分离。用于形成最终掺合物的共聚物的 20%聚环氧乙烷基软段部分影响水吸收与随后的葡萄糖的膜渗透性。

【0490】 在一些实施方式中，阻抗域由被改性以允许分析物（例如葡萄糖）传输的有机硅聚合物形成。

【0491】 在一些实施方式中，阻抗域由有机硅聚合物/疏水-亲水聚合物掺合物形成。在一个实施方式中，用于掺合物的疏水-亲水聚合物可以是任何适合的疏水-亲水聚合物，包括但不限于下列成分，诸如聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、甲基丙烯酸多羟基乙酯、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚醚诸如聚乙二醇或聚环氧乙烷，以及它们的共聚物，包括诸如双嵌段、三嵌段、交替、无规、梳状、星形、树枝状以及接枝共聚物（嵌段共聚物在美国专利号 4,803,243 与 4,686,044 中讨论，该专利在此全文并入以作参考）。在一个实施方式中，疏水-亲水聚合物是聚(环氧乙烷)（PEO）以及聚(环氧丙烷)（PPO）的共聚物。合适的这样的聚合物包括但不限于：PEO-PPO 双嵌段共聚物、PPO-PEO-PPO 三嵌段共聚物、PEO-PPO-PEO 三嵌段共聚物、

PEO-PPO 交替嵌段共聚物、环氧乙烷与环氧丙烷的无规共聚物、以及其掺合物。在一些实施方式中,共聚物可任选地由羟基取代基取代。商业可得到的 PEO 与 PPO 共聚物的例子包括可从 BASF®得到的 PLURONIC®牌聚合物。在一个实施方式中,使用 PLURONIC® F-127。其他的 PLURONIC®聚合物包括 PPO-PEO-PPO 三嵌段共聚物(例如 PLURONIC® R 产品)。其他适合的商业聚合物包括但不限于可从 UNIQEMA®得到的 SYNPERONICS®产品。同时未决的美国专利申请号 11/404,417 且标题为“用于可植入葡萄糖传感器中的有机硅基膜(SILICONE BASED MEMBRANES FOR USE IN IMPLANTABLE GLUCOSE SENSORS)”描述了适于优选实施方式的膜系统的阻抗域和/或其他域的系统与方法,该专利申请全文并入以作参考。

【0492】 在优选实施方式中,阻抗域被沉积到酶域上,以形成从约 0.05 微米或更小到约 20 微米或更大,更为优选地从约 0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3 或者 3.5 微米到约 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 19.5 微米,以及更为优选地从约 2、2.5 或 3 微米到约 3.5、4、4.5 或 5 微米的域厚度。优选地,阻抗域通过气相沉积、喷涂或浸涂而被沉积到酶域上。在一个优选实施方式中,喷涂是优选的沉积技术。喷射工艺使溶液雾化和成雾状,且因此在将涂层材料设置到下面的域之前绝大多数溶剂或所有溶剂被蒸发,因此最小化溶剂与酶的接触。

【0493】 在另一优选实施方式中,物理气相沉积(例如超声气相沉积)用于将一个或多个膜域涂布到电极上,其中气相沉积设备与工艺包括在真空室内产生微滴薄雾的超声喷嘴。在这些实施方式中,微滴在真空室内紊乱地移动、各向同性地撞击与粘附到基底上。有利地,进行如上所述的气相沉积以提供膜沉积工艺的高产量(例如,每一个室至少约 20 至约 200 或多个电极)、在每一个传感器上膜的更好的一致性、以及例如如下所述的传感器性能的提高的均匀性。

【0494】 在一些实施方式中,沉积阻抗域(例如,如同上述优选实施方式中所述的)包括形成实质上阻挡或阻止抗坏血酸盐(在测量过氧化氢的葡萄糖传感器中公知的电化学干扰物)的膜系统。尽管不希望被理论所限,但是认为在如优选实施方式中所述的沉积阻抗域的工艺中,形成特征为抗坏血酸盐实质上不能从其渗透穿过的结构形态。

【0495】 在一个优选实施方式中,阻抗域通过喷涂从约 1 wt. % 到约 5 wt. % 聚合物和从约 95 wt. % 到约 99 wt. % 溶剂的溶液而被沉积在酶域上。在喷涂包括溶剂的阻抗域材料的溶液到酶域上时,期望减轻或实质上减少喷射溶液中任何溶剂与酶的接触,所述接触可钝化下面的酶域的酶。四氢呋喃(THF)是在喷涂中最小或可忽略地影响酶域的酶的一种溶剂。其他溶剂也可适于使用,如同本技术领域的技术人员所理解的。

【0496】 虽然可使用多种喷射或沉积技术，但是喷射阻抗域材料且 180°旋转传感器至少一次可典型地由阻抗域提供充足的覆盖。喷射阻抗域材料以及以 120°旋转传感器至少两次提供甚至更好的覆盖（一层 360°的覆盖），因此如上更为详细描述，确保对葡萄糖的抵抗性。

【0497】 在优选实施方式中，阻抗域被喷涂且随后在从约 40°C到约 60°C的温度下固化从约 15 分钟到约 90 分钟的时间（且可在真空下完成（例如从 20 到 30mmHg））。高达约 90 分钟或更多的固化时间可有利于确保阻抗域的完全干燥。

【0498】 在一个实施方式中，阻抗域通过喷涂至少六层（即，120°旋转传感器十七次，用于至少六层的 360°覆盖）并在真空中在 50°C下固化 60 分钟而形成。然而，取决于溶液浓度、插入速率、停留时间、取出速率和/或得到薄膜的期望厚度，阻抗域可通过浸涂或喷涂任何层或多层而形成。此外，也可运用在传统炉中的固化。

【0499】 在某些实施方式中，可变频率微波炉可被用于固化膜域/层。通常，微波炉直接激发溶剂的旋转模式。因此，微波炉从内向外固化涂层而不是如同用传统对流炉的从外向内的固化。这样直接的旋转模式激发是在微波炉内典型观察的“快”固化的原因。与传统微波炉——其依赖于固定的发射频率，如果被放置在传统微波炉中，则该固定的发射频率可导致电介质（金属的）基质电弧——相比，可变频率微波（VFM）炉在 100 毫秒内发射上千种频率，这实质上消除了电介质基质的电弧。因此，膜域/层甚至可在沉积在金属电极上之后固化，如在此所述的。尽管不期望被理论所限，但认为，与在传统对流炉中固化所观察的溶剂蒸发的速率与完全性相比，VFM 固化可提高来自施加到传感器的液体膜溶液的溶剂蒸发的速率与完全性。

【0500】 在某些实施方式中，VFM 可与对流炉固化共同应用，以进一步加速固化时间。在一些传感器应用中——其中在施加到电极上之前膜被固化（参看例如美国专利公布号 US-2005-0245799-A1，该专利在此全文引用以作参考），传统微波炉（例如，固定频率微波炉）可被用于固化膜层。

干扰域/膜系统的处理

【0501】 虽然上述方法一般包括在形成包括干扰域的膜系统中的固化步骤，但是优选实施方式进一步包括附加处理步骤，该处理步骤可在形成干扰域和/或有时在形成整个膜系统之后（或在其间的任何时间）直接进行。在一些实施方式中，在传感器灭菌期间（或与传感器灭菌联合）进行附加处理步骤。

【0502】 在一些实施方式中，通过暴露于离子辐射而处理膜系统（或干扰域），例如，电子束辐射、UV 辐射、X 射线辐射、 γ 射线辐射等。可替换地，当将适合的光引发剂掺入干扰域内时，膜可被暴露于可见光。尽管不希望被理论所限，认为将干扰域暴露于离子辐射实质上交联干扰域，并因此产生比没有暴露于离子辐

射的干扰域更紧密、渗透性更低的网络。

【0503】 在一些实施方式中，膜系统（或干扰域）通过形成自由基而交联，其可包括使用离子辐射、热引发剂、化学引发剂、光引发剂（例如 UV 与可见光）等。可使用任何适合的引发剂或任何适合的引发剂系统，例如， α -羟基酮、 α -氨基酮、过硫酸铵(APS)、氧化还原系统诸如 APS/亚硫酸氢盐、或高锰酸钾。合适的热引发剂包括但不限于过硫酸钾、过硫酸铵、过硫酸钠以及其混合物。

【0504】 在利用电子束辐射用于处理膜系统（或干扰域）的实施方式中，优选暴露时间是从约 6k 或 12kGy 到约 25 或 50 kGy，更为优选的是约 25kGy。然而，本技术领域的技术人员理解，分子量、纤维素衍生物（或其他聚合物）的组成和/或层厚度的选择可影响优选的膜暴露于辐射的时间。优选地，暴露足以基本交联干扰域以形成自由基，而不损坏或显著损毁膜或不显著损害下面的电活化表面。

【0505】 在利用 UV 辐射处理膜的实施方式中，优选 UV 射线从约 200nm 到约 400nm；然而在某些实施方式中，取决于所用的纤维素衍生物和/或其他聚合物，在此范围之外的值也可应用。

【0506】 在一些实施方式中，例如，其中光引发剂被用于交联干扰域，一个或更多个附加域可被设置与干扰域相邻，以防止可能由交联处理所导致的分层。这些附加域可以是“连接层（tie layers）”（即，增强干扰域与膜系统的其他域的粘合的薄膜层）。在一个示例性实施方式中，形成包括下例域的膜系统：阻抗域、酶域、电极域以及纤维素基干扰域，其中电极域被配置成确保在酶域与干扰域之间的粘合。在利用光引发剂交联干扰域的实施方式中，优选大于约 290nm 的 UV 辐射。此外，从约 0.01 到约 1 wt % 的光引发剂与预选的纤维素聚合物（例如醋酸纤维素）是优选重量对重量的；然而，取决于所选的纤维素聚合物，在此范围之外的值可以是期望的。

【0507】 通常，利用方法诸如电子束辐射、 γ 射线辐射、戊二醛处理等，经皮传感器的灭菌可在最终装配之后完成。传感器可在包装前或后被灭菌。在一个替换实施方式中，一个或更多个传感器可利用可变频率微波室（一个或多个）灭菌，这能提高灭菌工艺的速度并减少成本。在另一个可替换实施方式中，一个或更多个传感器可利用环氧乙烷（EtO）气体灭菌进行灭菌，例如，通过用 100%环氧乙烷处理，当传感器电子器件被不可拆卸地连接到传感器和/或当传感器电子器件必须经受灭菌工艺时可应用所述处理。在一个实施方式中，一套或更多套包装的经皮传感器（例如 1、2、3、4 或 5 个传感器或更多）被同时灭菌。

治疗剂

【0508】 多种治疗（生物活性）剂可被用于优选实施方式的分析物传感器系统，诸如图 1A-3C 中示出的实施方式的分析物传感器系统。在一些实施方式中，治疗

剂是抗凝(血)剂。如同在此所用,术语“抗凝血剂”是广义术语,且对于本技术领域的技术人员而言是指其普通的与常规的意思(且不限于具体的或定制的含义),且没有限制的指防止凝血(例如最小化、减少或停止血液凝固)的物质。在一些实施方式中,抗凝血剂被包括在分析物传感器系统内以防止传感器内或传感器上(例如,在导管内或上或者在传感器内或传感器上)的凝固。掺入传感器系统的合适的抗凝血剂包括但不限于:维生素K拮抗剂(例如,硝苜香豆素、氯苯茛二酮、双香豆素(双香豆精)、二苯茛酮、双香豆素乙酯、苯丙香豆素、苯茛二酮、噻氯香豆素或者华法林),肝素族抗凝血剂(例如,血小板聚集抑制剂、抗凝血酶III、贝米肝素(Bemiparin)、达肝素(Dalteparin)、达那肝素(Danaparoid)、依诺肝素(Enoxaparin)、肝素(Heparin)、那屈肝素(Nadroparin)、帕肝素(Parnaparin)、瑞维肝素(Reviparin)、舒洛地希(Sulodexide)、汀肝素(Tinzaparin)),其它血小板聚集抑制剂(例如,阿昔单抗、乙酰水杨酸(阿司匹林)、阿洛普令、贝拉普罗、双苯唑醇、阿司匹林钙-尿素、氯克罗孟、氯吡格雷、潘生丁、依前列醇、依替巴肽、吲哚布芬、伊洛前列素、吡考他胺、噻氯匹啶、替罗非班、曲前列素(treprostinil)、纤维蛋白酶三氟醋柳酸),酶(例如,阿替普酶、安克洛酶、复合纤溶酶链激酶、纤维蛋白酶、Drotrecogin alfa、纤维蛋白溶酶、蛋白C、瑞替普酶、次鲁普酶、链激酶、替奈普酶、尿激酶),直接凝血酶抑制剂(例如,阿加曲班、比伐卢定、地西卢定、来匹卢定(Lepirudin)、美拉加群、Ximelagatran、其他抗血栓剂(例如,达比加群、去纤苷、硫酸皮肤素、Fondaparinux、利伐沙班(Rivaroxaban))等。

【0509】 在一个实施方式中,在分析物传感器系统中掺入肝素。在另一个实施方式中,肝素例如通过浸涂或喷射而被涂布在导管(内径和/或外径)和/或传感器上。尽管不希望被理论所限,但要认为在导管和/或传感器上涂布的肝素防止血液在分析物传感器系统上的聚集与凝固,因此防止血栓栓塞(例如,通过血栓或凝块防止血液流动)和/或随后的并发症。在另一个实施方式中,抗微生物剂被涂布在导管(内径和/或外径)和/或传感器上。

【0510】 在一些实施方式中,治疗剂是抗微生物剂。术语“抗微生物剂”如同在优选实施方式中所用,意味着在诸如醇、酮、醚、醛、乙腈、醋酸、二氯甲烷以及氯仿的有机溶剂中可溶的抗生素、防腐剂、消毒剂以及合成部分和它们的组合。

【0511】 可被使用的抗生素类型包括:四环素类(即,米诺环素)、利福霉素类(即,利福平)、大环内酯类(即,红霉素)、青霉素类(即,萘夫西林(nafeillin)、头孢菌素类(即,头孢唑啉)、其它 β -内酰胺类抗生素(即,亚胺培南、氨曲南)、氨基糖甙类(即,庆大霉素)、氯霉素、磺胺类(即,磺胺甲基异噁唑)、糖肽类(即,万古霉素)、喹诺酮类(即,环丙沙星)、夫西地酸、甲氧苄氨嘧啶、甲硝唑、克林霉素、莫匹罗星、多烯类(即,两性霉素B)、唑类(即,氟康唑)和 β -内酰胺抑制剂(即,舒巴克坦)。

【0512】可被使用的具体抗生素的例子包括：米诺环素、利福平、红霉素、萘夫西林、头孢唑啉、亚胺培南、氨曲南、庆大霉素、磺胺甲基异噁唑、万古霉素、环丙沙星、甲氧苄氨嘧啶、甲硝唑、克林霉素、替考拉宁、莫匹罗星、阿奇霉素、克拉仙霉素、氧氟沙星、洛美沙星、氟哌酸、萘啶酸、司帕沙星、培氟沙星、氨氟沙星、依诺沙星、氟罗沙星、替马氟沙星、三氟沙星、克林沙星、舒巴克坦、克拉维酸、两性霉素 B、氟康唑、依曲康唑、酮康唑以及制霉菌素(nystatin)。

【0513】防腐剂与消毒剂的例子是六氯酚、阳离子双胍类(bisguanides) (即洗必泰、cyclohexidine)碘以及碘载体(即聚维酮碘)、对氯间二甲苯酚、三氯森、呋喃医用制剂(即, 呋喃妥因、呋喃西林(nitrofurazone))、六亚甲四胺(methenamine)、醛(戊二醛、甲醛)以及醇。防腐剂与消毒剂的其他例子将容易地为本技术领域的技术人员提示。

【0514】这些抗微生物剂可被单独应用或者它们的两种或更多种进行组合使用。抗微生物剂可被分散遍布传感器和/或导管的材料。用于注入医疗器械的每一种抗微生物剂的量在一定程度内变化, 但是至少是阻止细菌与真菌生物体生长的有效浓度, 所述生物体诸如葡萄球菌、革兰氏阳性菌、革兰氏阴性杆菌以及念珠菌属。

【0515】在一些实施方式中, 优选实施方式的膜系统优选包括生物活性剂, 该生物活性剂被掺入至少一部分膜系统中, 或被掺入装置中且适于穿过膜扩散。

【0516】存在生物活性剂被掺入优选实施方式的膜中的多种系统与方法。在一些实施方式中, 生物活性剂在膜系统制造时被掺入。例如, 在膜系统固化之前或膜系统制造之后, 生物活性剂可通过例如涂布、浸透(imbibing)、溶剂铸塑或吸附生物活性剂到膜系统中而被掺合。虽然生物活性剂优选地掺入膜系统中, 但是在一些实施方式中, 在将装置血管内插入同时、之前或之后, 生物活性剂例如可通过口服施用、或局部例如通过在植入部位附近皮下注射而施用。在某些实施方式中, 可优选掺入膜系统的生物活性剂与局部或系统给予生物活性剂的组合。

【0517】通常, 为了调节宿主对膜的组织响应, 生物活性剂可掺入膜系统中, 和/或掺入装置中并适于从其扩散。在一些实施方式中, 生物活性剂被掺入仅相邻于装置的感应区域的部分膜系统中、除了在感应区域上的装置整个表面上或其任何组合, 这可有助于控制血栓形成的不同机制和/或阶段。然而在一些可替换实施方式中, 生物活性剂接近膜系统被掺入装置内, 以便生物活性剂扩散穿过膜系统到达宿主的循环系统。

【0518】生物活性剂可包括载体基质, 其中基质包括胶原、微粒基质、可再吸收或不可再吸收基质、控制释放基质和/或凝胶中的一种或更多种。在一些实施方式中, 载体基质包括储存器, 其中生物活性剂被包裹在微胶囊中。载体基质可包括其中生物活性剂被物理地陷在聚合物网中的系统。在一些实施方式中, 生物活性剂与膜系统交联, 而在其他实施方式中, 生物活性剂例如通过吸附、吸收或浸透

被吸收到膜系统中。生物活性剂可通过例如涂布、填充或溶剂铸塑而被沉积在膜系统中或膜系统上。在某些实施方式中，离子与非离子表面活性剂、洗涤剂、胶束、乳化剂、反乳化剂、稳定剂、水性和油性载体、溶剂、防腐剂、抗氧化剂或缓冲剂被用于将生物活性剂掺入膜系统内。利用诸如上述的技术，生物活性剂可被掺入到聚合物中且聚合物可被用于形成膜系统、膜系统上的涂层、膜系统的部分和/或传感器系统的任何部分。

【0519】膜系统可利用本技术领域公知的技术而被制造。例如，通过将膜系统浸泡一段时间（例如，从约一小时或更少到约一周或更多，优选从约 4、8、12、16 或 20 小时到约 1、2、3、4、5 或 7 天），生物活性剂可被吸收进入膜系统。

【0520】在形成膜系统之前，生物活性剂可被掺入到未固化的聚合物中。然后膜系统被固化且生物活性剂因而被交联和/或包裹在形成膜系统的聚合物内。

【0521】在另一个实施方式中，微球被用于包入生物活性剂。微球可由可生物降解的聚合物形成，最优选合成聚合物或天然聚合物诸如蛋白质与多糖。正如在此所用的，术语聚合物用于指合成聚合物与蛋白质二者。在此全文并入以作参考的美国专利 6,281,015 公开了可连同优选实施方式应用的一些系统与方法。通常，生物活性剂可被掺入（1）形成微球的集合物基质，（2）被形成微球的聚合物围绕的微粒（一个或多个），（3）在蛋白质微球中的聚合物核心，（4）绕聚合物微球的聚合物涂层，（5）与聚集成更大形式的微球混合（mixed in）或（6）其组合。生物活性剂可作为微粒或通过共溶解该因子(factors)和聚合物而被掺入。稳定剂可通过在形成微球之前将稳定剂添加到因子溶液(factor solution)而被掺入。

【0522】生物活性剂可被掺入水凝胶且被涂布或以其它方式被沉积在膜系统中或膜系统上。适用于优选实施方式中的一些水凝胶包括对生物活性剂可高度渗透且基于刺激而触发以释放生物活性剂的交联的、亲水的三维聚合物网络。

【0523】生物活性剂可通过溶剂铸塑而被掺入膜系统内，其中包括溶解的生物活性剂的溶液被设置在膜系统表面上，之后去除溶剂以形成在膜表面上的涂层。

【0524】生物活性剂可被混合到材料的塞(plug)中，该材料的塞被放置在装置内，如同在美国专利第 4,506,680 与 5,282,844 号中描述的，上述专利在此全文并入以作参考。在一些实施方式中，优选设置塞在膜系统下方；以这样的方式，生物活性剂通过穿过膜的扩散而被控制，这提供了用于在宿主体内持续释放生物活性剂的机构。

生物活性剂的释放

【0525】多个变量可影响生物活性剂释放的药物动力学。优选实施方式的生物活性剂可优化进行短期和/或长期释放。在一些实施方式中，优选实施方式的生物活性剂被设计成帮助或克服与传感器插入的短期效应（例如急性炎症和/或血栓症）相关联的因素。在一些实施方式中，优选实施方式的生物活性剂被设计成帮助或

克服与长期效应例如慢性炎症或纤维组织和/或斑块材料累积相关联的因素。在一些实施方式中，优选实施方式的生物活性剂组合短期与长期释放以利用两者的优点。

【0526】如同在此所用，因子(factor)的“受控的”、“持续的”或者“延长的”释放可以是连续或不连续的、线性或非线性的。这可使用一种或更多种类型的聚合物组分、药品载荷、赋形剂或降解增强剂的选择、或其它改变，单独、联合或顺序给药以产生期望效果而实现。

【0527】在优选实施方式中，生物活性剂的短期释放一般指的是从约几分钟或几小时到约 2、3、4、5、6 或 7 天或者更多的时期内释放。

生物活性剂的加载

【0528】膜系统中生物活性剂的加载量可取决于几个因素。例如，生物活性剂剂量与持续时间可随膜系统的意图应用——例如，装置应用的意图长度等、病人之间在生物活性剂有效剂量方面的差异、加载生物活性剂的位置与方法、以及与生物活性剂以及任选地其载体基质相关的释放速率而变化。因此，本技术领域的技术人员将理解由于上述的理由在加载生物活性剂水平上的可变性。

【0529】在一些实施方式中，其中生物活性剂被掺入膜系统中而不具有载体基质，加载生物活性剂到膜系统内的优选水平可取决于生物活性剂的性质而变化。加载生物活性剂的水平优选足够高，从而观察到生物效应（例如，防止血栓形成）。在此阈值之上，生物活性剂可被加载到膜系统中，从而浸透高达 100%的固体部分、覆盖膜的所有可及表面和/或填充高达 100%的可及腔空间。典型地，加载水平（基于存在的生物活性剂(一种或多种)、膜系统以及其他物质的重量）是从约 1 ppm 或更少到约 1000ppm 或更多，优选地从约 2、3、4 或 5 ppm 到约 10、25、50、75、100、200、300、400、500、600、700、800、或者 900 ppm。在某些实施方式中，加载水平可以是 1 wt. %或更少上至约 50 wt. %或更多，优选从约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15 或 20 wt. %上至约 25、30、35、40 或 45 wt. %。

【0530】当生物活性剂被掺入膜系统并带有诸如凝胶的载体基质时，凝胶浓度可以被优化，例如，连同生物活性剂的一次或更多次测试加载而被加载。通常优选的是，凝胶包含从约 0.1 或更少到约 50wt. %或更多的生物活性剂(一种或多种)，优选从约 0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8 或 0.9 wt. %到约 6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40 或者 45 wt. %或更多的生物活性剂(一种或多种)，更优选地从约 1、2 或 3 wt. %到约 4 或 5 wt. %的生物活性剂(一种或多种)。非生物活性的物质也可被掺入基质内。

【0531】现在参考被微胶囊化生物活性剂，该制剂从这些聚合物系统的释放一般通过两种不同机制发生。生物活性剂可通过经由充满水的通道扩散或者通过空隙而被释放，该通道通过溶解制剂在剂型中产生，所述空隙通过移除聚合物溶剂或

者在原始微胶囊化期间的孔形成剂而产生。可替换地，由于包封聚合物的降解，释放可以被增强。随着时间，聚合物腐蚀并在装置内产生增加的孔隙率与微结构。这产生了释放生物活性剂的额外通路。

【0532】 在一些实施方式中，例如通过使用生物惰性材料，传感器被设计成生物惰性的。生物惰性材料基本上不导致来自宿主的任何响应。结果，细胞可生存在该材料附近但不形成与其的连接。生物惰性材料包括但不限于氧化铝、氧化锆、二氧化钛或通常用在“导管/导管插入术”领域的其他生物惰性材料。尽管不希望被理论所限，但是认为在传感器之中或之上包括生物惰性材料可减少血细胞或蛋白质对传感器的附着、血栓形成或对于传感器的其他宿主反应。

传感器电子器件

【0533】 分析物传感器系统具有电子器件，该电子器件也被称为“计算机系统”，该计算机系统可包括硬件、固件和/或使得能够对与宿主体内分析物水平相关的数据进行测量与处理的软件。在一个示例性实施方式中，电子器件包括恒电位仪、为传感器供电的电源以及用于信号处理的其他部件。在另一个示例性实施方式中，电子器件包括用于将数据从传感器电子器件传递到远离传感器的接收器的 RF 模块。在另一示范性实施方式中，传感器电子器件被有线连接到接收器，该接收器记录数据并任选地将数据传递到远端位置，例如但不限于护士站，以跟踪宿主的进展以及在低血糖事件发生时向医护人员报警。

【0534】 传感器系统电子器件的各种部件可设置在分析物传感器之上或接近分析物传感器，例如但不限于，设置在系统的流体连接器 20 上，如同图 1A 中所示的实施方式。在另一实施方式中，其中传感器一体形成在导管上（例如参看图 2A）且电子器件被设置在连接器 218 上或接近连接器 218。在一些实施方式中，仅有部分电子器件（例如恒电位仪）被设置在装置上（例如接近传感器），而其余电子器件被设置成远离装置，例如在支架上或床侧。在另一个实施方式中，部分电子器件可被设置在中心位置，例如护士站。

【0535】 在另外的实施方式中，一些或所有电子器件可以与传感器和/或电子器件的其他部分有线或无线连通。例如，设置在装置上的恒电位仪可被有线连接到位于床侧的其余电子器件（例如，处理器、记录器、发射机、接收器等）。在另一个实施方式中，电子器件的某些部分被无线连接到电子器件的另一部分，例如通过红外线（IR）或 RF。在一个实施方式中，恒电位仪设置在流体连接器上并通过 RF 被连接到接收器；因此，电池、RF 发射器和/或其他最低程度需要的电子器件连同流体连接器设置且接收器包括 RF 接收器。

【0536】 优选地，恒电位仪被可操作地连接到电极（一个或多个）（如上所述），该恒电位仪对传感器加偏压以能够测量表示宿主体内分析物浓度的电流信号（也被称为模拟部分）。在一些实施方式中，恒电位仪包括将电流转换为电压的电阻

器。在一些可替换实施方式中，提供到变频器的电流，其被配置成例如利用电荷计数装置连续整合被测电流。

【0537】 在一些实施方式中，电子器件包括将模拟信号数字化为数字信号的 A/D（模数）转换器，也称为用于处理的“计数”。因此，在计数中得到的原始数据流，也称作原始传感器数据，与由恒电位仪测量的电流直接相关。

【0538】 典型地，电子器件包括处理器模块，该处理器模块包括控制传感器系统处理的中央控制单元。在一些实施方式中，处理器模块包括微处理器，然而，除微处理器外的计算机系统可被用于处理在此描述的数据，例如 ASIC 可被用于一些或全部传感器中央处理。处理器典型地提供数据的半永久性存储，例如，存储诸如传感器标识符（ID）的数据以及处理数据流的程序（例如，如同在美国专利公布号 US-2005-0043598-A1 中所述的用于数据平滑和/或替换信号伪迹(artifacts)的程序）。此外，处理器可被用于系统高速缓冲存储器，例如暂时存储近来的传感器数据。在一些实施方式中，处理器模块包括诸如 ROM、RAM、动态 RAM、静态 RAM、非静态 RAM、EEPROM、可重写 ROMs、闪速存储器等的存储器存储部件。

【0539】 在一些实施方式中，处理器模块包括被配置成平滑来自 A/D 转换器的原始数据流的数字滤波器，例如，无限脉冲响应（IIR）或有限脉冲响应（FIR）滤波器。通常，数字滤波器被编程以过滤在预定时间间隔（也称为采样速率）采样的数据。在一些实施方式中，其中恒电位仪被配置成在不连续时间间隔处测量分析物，这些时间间隔确定数字滤波器的采样速率。在一些可替换实施方式中，其中恒电位仪被配置成例如，使用上述的电流-频率转换器而连续测量分析物，处理器模块可被编程以在也称为采集时间的预定时间间隔处请求来自 A/D 转换器的数字值。在这些可替换实施方式中，由于电流测量的连续性，由处理器获得的值在采集时间中被有利地平均。因此，采集时间确定数字滤波器的采样速率。在优选实施方式中，处理器模块被配置有可编程采集时间，即，用于请求来自 A/D 转换器的数字值的预定时间间隔可由使用者在处理器模块的数字电路内编程。从约 2 秒到约 512 秒的采集时间是优选的；然而任何采集时间可被编程到处理器模块内。可编程采集时间在优化噪声过滤、时间延迟以及处理/电池功率上是有利的。

【0540】 在一些实施方式中，处理器模块被配置成构建用于传输到外源的数据包，例如 RF 传输到接收器。通常，数据包包括多个位，该多个位可包括：报头；标识电子器件单元、接收器或该两者的唯一标识符（例如传感器 ID 编码）；数据（例如原始数据、滤波数据和/或积分值）；和/或错误检测或校正。优选地，数据（传输）包具有约 8 位到约 128 位，优选 48 位的长度；然而，在某些实施方式中，可以期望更大或更小的包。处理器模块可被配置成传输原始和/或滤波数据的任何组合。在一个示范性实施方式中，传输包包括固定的报头、电子器件单元的唯一 ID、单一的五分钟平均（例如积分）的传感器数据值以及循环冗余编码（CRC）。

【0541】在一些实施方式中，处理器模块还包括确定传感器数据到接收器等的传输间隔的发射器部分。在一些实施方式中，确定传输间隔的发射器部分被配置成可编程的。在一个这样的实施方式中，可选择系数（例如，从约 1 到约 100 或更大的数），其中系数与如上所述的采集时间（或采样速率）相乘，以限定数据包的传输间隔。因此，在一些实施方式中，传输间隔从约 2 秒到约 850 分，更为优选地从约 30 秒到约 5 分钟是可编程的；然而，任何传输间隔都可以是可编程的或被编程到处理器模块内。然而，也可使用用于提供可编程传输间隔的多个可替换系统与方法。通过提供可编程传输间隔，数据传输可被定制成满足多种设计标准（例如，降低的电池消耗、报告传感器值的及时性等）。

【0542】在一些实施方式中，处理器还进行处理，例如存储数据、分析数据流、校准分析物传感器数据、估算分析物值、比较估算的分析物值与时间响应的测量分析物值、分析估算分析物值的变化、下载数据以及通过提供分析物值、提示、消息、警告、报警等控制用户界面。在这样的情况下，处理器包括进行在此所述的处理的硬件与软件，例如，闪存提供数据的永久或半永久存储，存储数据例如传感器 ID、接收器 ID 以及处理数据流的程序（例如，编程以实现本文其他处所述的估算和其他算法）并且随机存取存储器（RAM）存储系统高速缓冲存储器且在数据处理中是有帮助的。可替换地，数据处理的一些部分（诸如参考在本文其他处的处理器所描述的）可在另一个（例如，远端）处理器处完成，并可被配置成与其有线或无线连接。

【0543】在一些实施方式中，与处理器整合和/或可操作地连接到处理器的输出模块包括基于从传感器系统接收的数据流产生输出的程序以及在处理器中进行的该程序的处理。在一些实施方式中，经由用户界面产生输出。

【0544】在一些实施方式中，用户界面被提供成与传感器电子器件整合（例如，在被插入医疗器械的病人上）、接近（例如，在医疗器械附近包括床侧或在支架上的接收器）或者远离传感器电子器件（例如，诸如护士站的中心站），其中用户界面包括键盘、扬声器、振动器、背后照明、液晶显示（LCD）屏以及一个或更多个按钮。包括用户界面的部件包括允许使用者与传感器系统交互的控制。键盘可允许例如使用者信息的输入，诸如进餐时间、锻炼、胰岛素给药、定制的治疗建议以及分析物参考值。扬声器可产生例如可听信号或报警，用于诸如当前和/或估算的高血糖或低血糖状态的状态。对于诸如参考上述扬声器所描述的原因，振动器可提供例如触觉信号或报警。背景照明可提供，例如，以帮助使用者在低照明条件下阅读 LCD。例如，LCD 可被设置成给使用者提供可见数据输出，如同美国专利公布号 US-2005-0203360-A1 中所述。在一些实施方式中，LCD 是触摸激活屏，允许使用者例如从在屏幕上的菜单作出每一个选择。按钮可提供用于例如开关、菜单选择、选项选择、模式选择以及重置。在一些可替换实施方式中，话筒可被提供以用于声音激活控制。

【0545】在一些实施方式中，提示或消息可被显示在用户界面上以将信息传递给使用者，例如异常参考值、分析物参考值的请求、治疗建议、分析物测量值从估算分析物值的偏差等。此外，可显示提示以引导使用者完成校准或校准的故障查找。

【0546】此外，从输出模块的数据输出可设置为在用户界面与外部装置之间的有线或无线的、单向或双向的连通。外部装置可以是与用户界面相接或连通的任何装置。在一些实施方式中，外部装置是计算机且系统能下载历史数据，例如，用于病人或医生的回顾分析。在一些实施方式中，外部装置是调制解调器或其他远程通信站，且系统能经由远程通信线路发送报警、警告、紧急消息等到诸如医生或家庭成员的另一团体。在一些实施方式中，外部装置是胰岛素笔，且系统能传达诸如胰岛素量与时间的治疗建议给胰岛素笔。在一些实施方式中，外部装置是胰岛素泵，且系统能传达诸如胰岛素量与时间的治疗建议给胰岛素泵。外部装置可包括其他技术或医疗器械，例如起搏器、植入的分析物传感器片、其他输注装置、遥测装置等。

【0547】包括键盘、按钮、麦克风（未示出）以及任选的外部装置的用户界面可被配置成允许数据输入。数据输入在例如获得关于病人的信息（例如，进餐时间、胰岛素给药等）、接收医生指令（例如，定制的治疗建议、目标等）以及下载软件升级包的方面是有助的。键盘、按钮、触摸屏以及麦克风都是使用者可直接将数据输入到接收器中的机构的例子。服务器、个人计算机、个人数字助理、胰岛素泵以及胰岛素笔是可提供给接收器有用信息的外部装置的例子。测量病人身体的其他方面的传感器内部或外部的其他装置（例如，温度传感器、加速计、心率监测仪、氧监测仪等）可被用于提供有助于数据处理的输入。在一个实施方式中，用户界面可提示病人选择与他们当前活动最密切相关的活动，例如服用的药物、外科手术等，这可有助于与个人的生理模式或其他数据处理相联系。在另一个实施方式中，温度传感器和/或心率监测仪可提供有助于联系个体的活动、代谢以及葡萄糖偏离的信息。尽管在此提供了数据输入的几个实施方式，但是在数据处理中可有帮助的各种信息都可被输入。

算法

【0548】在一些实施方式中，可需要分析物传感器的校准，该校准包括将传感器数据信号转化为对使用者有意义的估算分析物测量值的数据处理。一般地，传感器系统具有接收传感器数据（例如，数据流）的计算机系统（例如，在电子器件内），该传感器数据包括由传感器测量的一个或多个时间间隔的传感器数据点。在某些实施方式中，利用例如有限脉冲响应（FIR）或无限脉冲响应（IIR）滤波器的滤波器，传感器数据点（一个或多个）可被平滑（滤波）。在传感器启动期间，初次校准之前，系统能接收与存储未被校准的传感器数据，但是，它可被配置成不给使用者显示任何数据，直到传感器的初次校准以及任选地稳定状态已被建立。

在一些实施方式中，数据流可被评价以确定传感器适应（体外或体内的传感器平衡）。

【0549】 在一些实施方式中，系统被配置成从参考分析物监测器接收参考数据，该参考数据包括一个或更多个参考数据点，在一些实施方式中其也被称为校准信息。监测器可以是任何合适的配置。例如，在一个实施方式中，参考分析物点可包括来自自监测血液分析物测试的结果（例如，来自指血测试、YSI、Beckman 葡萄糖分析仪等），诸如在美国专利第 6,045,567、6,156,051、6,197,040、6,284,125、6,413,410、以及 6,733,655 号中所描述的。在一个这样的实施方式中，使用者可施用自监测血液分析物测试以通过使用适合的分析物传感器而获得分析物值（例如，点），并且然后将分析物值输入到计算机系统内。在另一个这样的实施方式中，自监测血液分析物测试包括到计算机系统的有线或无线连接，从而使用者简单地启动在两个装置之间的连接，并且分析物参考数据在自监测血液分析物测试与系统之间经过或下载。在另一个这样的实施方式中，自监测分析物测试与接收器整合，从而使用者简单地给接收器提供血样，且接收器进行分析物测试以确定分析物参考值。

【0550】 在一些可替换实施方式中，参考值是基于来自如同在此所述的另一个基本上连续的分析物传感器或另一类适合的连续分析物传感器的传感器数据。在利用两个或更多个连续传感器系列的一个实施方式中，可利用传感器从而它们提供不连续或重叠时期的传感器数据。在这样的实施方式中，来自一个连续传感器的传感器数据可被用于校准另一个连续传感器，或被用于确定其后运用的连续传感器的有效性。

【0551】 在一些实施方式中，传感器系统与周期性或间歇地收集宿主血液样品（例如，通过传感器系统）并测量宿主葡萄糖浓度的血液分析装置连接。在一些实施方式中，血液分析装置约每 30 分钟、每小时或每几小时（例如 2、3、4、5、6、8、9 或 10 小时或更长）收集来自宿主的血样。在其他实施方式中，血液分析装置可被人工启动（例如，通过健康护理人员）以收集与分析来自宿主的血样。由血液分析装置产生的葡萄糖浓度数据可被传感器系统用于校准数据。在一些实施方式中，传感器系统可电子地接收（有线或无线地）这些校准数据（从血液分析装置）。在其他实施方式中，这些校准数据可通过手（例如，通过健康护理人员手工输入）输送到传感器系统内（例如，传感器系统电子器件）。

【0552】 在一些实施方式中，传感器系统被设置有一个或更多个校准溶液（例如，葡萄糖溶液）。在一些实施方式中，传感器被装运在校准溶液内（例如，浸泡）。在插入到宿主之前，传感器被启动以校准自身（应用传感器装运在其中的校准溶液）。在一些实施方式中，传感器连同一瓶或更多瓶校准溶液装运（例如，浸泡的或干燥的）。传感器可被（例如，顺序地）浸泡在校准溶液瓶(一个或多个)中；

在将传感器插入到宿主之前，校准数据点被收集且利用这些校准点进行传感器校准。

【0553】 在一个示例性实施方式中，传感器是葡萄糖传感器，且其被浸泡在灭菌 50 mg/dl 葡萄糖溶液连同两种伴随校准溶液（例如，100 mg/dl 以及 200 mg/dl 灭菌葡萄糖溶液）中装运。在插入到宿主之前，校准数据点通过传感器分别在 50 mg/dl、100 mg/dl 以及 200 mg/dl 葡萄糖溶液中而收集。传感器系统可利用收集的校准数据点而被校准（例如，利用本文其他处更为详细描述回归）。在一个可替换示例性实施方式中，为了在插入到宿主体内之前校准传感器，传感器连同至少一种校准溶液被干燥装运（例如，不浸泡在溶液或缓冲液中）。在一些实施方式中，手持式葡萄糖监测器（例如，在此描述的 SMBG 装置）可测试校准溶液以产生校准数据点，该校准数据点被电子地或手工地传送到传感器系统用于校准。

【0554】 在一些实施方式中，数据匹配模块——也被称为处理器模块——将参考数据（例如，一个或多个分析物参考数据点）与基本上时间相应的传感器数据（例如，一个或多个传感器数据点）匹配，以提供一个或多个匹配数据对。一个参考数据点可被匹配于一个时间相应传感器数据点以形成匹配的数据对。可替换地，可平均多个参考数据点（例如，相等或不等的加权平均、平均值、中位数等）并匹配于一个时间相应传感器数据点以形成匹配数据对，一个参考数据点可被匹配于被平均的多个时间相应传感器数据点以形成匹配数据对，或者多个参考数据点可被平均且匹配于被平均的多个时间相应传感器数据点以形成匹配数据对。

【0555】 在一些实施方式中，校准设定模块——也被称为校准模块或处理器模块——从一个或多个匹配数据对的组而形成初始校准设置，该数据对被用于确定分析物参考数据与传感器分析物数据之间的关系。构成初始校准设置的匹配数据对可根据预定标准而被选择。初始校准设置的标准可相同于或不同于更新的校准设置的标准。在某些实施方式中，选择进行初始校准设置的数据对（一个或多个）的数目（ n ）是 1。在另一个实施方式中， n 个数据对被选择用于初始校准设置，其中 n 是被接收的参考数据点的频率的函数。在多个实施方式中，两个数据对构成初始校准设置或六个数据对构成初始校准设置。在基本上连续的分析物传感器提供参考数据的实施方式中，多个数据点被用于从多于 6 个数据对（例如几打或甚至几百个数据对）提供参考数据。在一个示例性实施方式中，例如，基本上连续的分析物传感器每天提供 228 个参考数据点（每五分钟，持续二十四小时），因此，为匹配数据对提供了每天 288 次的机会。尽管在优选实施方式中指出了匹配数据对的具体数目，但是可使用每一个指定时间段的匹配数据对的任何适合数目。

【0556】在一些实施方式中，转化函数模块——也被称为转化模块或处理器模块——使用校准设置以产生转化函数。转化函数基本上限定了在分析物参考数据与分析物传感器数据之间的关系。

【0557】多种公知方法可被用于优选实施方式，以从校准设置产生转化函数。在一个实施方式中，其中多个匹配数据点形成校准设置，线性最小二乘回归被用于计算转化函数；例如，该回归利用方程式 $y=mx+b$ 计算斜率与偏移。多种回归或其他转化方案可在此被使用。

【0558】在一些可替换实施方式中，传感器是双电极系统。在一个这样的双电极系统中，第一电极行使过氧化氢传感器的功能，所述传感器包括含有沉积于其上的葡萄糖氧化酶的膜系统，其如本文所描述而运作。第二电极是配置成与第一电极相似但具有改进的膜系统（例如，酶域被去除）的过氧化氢传感器。该第二电极提供大部分由基线信号 b 组成的信号。

【0559】在一些双电极系统中，（电子地或数字地）从葡萄糖信号中减去基线信号以获得基本不带基线的葡萄糖信号。因此，得到的差值信号的校准可通过用一对测量值解析等式 $y = mx$ 而实现。在该可替换实施方式中，可较少地依赖于成对测量值/范围、对于人工血糖测量中的错误较不敏感地进行被植入传感器的校准，且所述校准可便于使用传感器作为使用者葡萄糖信息的主要来源。美国专利公布号 US-2005-0143635-A1 描述了从传感器信号中减去基线的系统和方法。

【0560】在一些可替换双电极系统实施方式中，分析物传感器被配置成传输从每一个电极单独获得的信号（例如，没有减去基线信号）。以这样的方式，接收器可处理这些信号以确定关于传感器和/或分析物浓度的附加信息。例如，通过比较来自第一与第二电极的信号，基线和/或灵敏度的变化可被检测和/或测量且被用于更新校准（例如，不使用参考分析物值）。在一个这样的实例中，通过随时间监测相应的第一与第二信号，可测量由基线产生的信号量。在另一个这样的实例中，通过比较相关信号随时间的波动，可检测和/或测量灵敏度的变化。

【0561】在一些可替换实施方式中，回归方程 $y=mx+b$ 被用于计算转化函数；然而，可为 m 和/或 b 提供先验信息，因此使得校准借助更少的成对测量值而实现。在一种校准技术中，通过由传感器采取测量值（例如，在插入传感器之前）分析传感器数据，先验信息（例如，由体内或体外测试获得的）确定传感器的灵敏度和/或传感器的基线信号。例如，如果在体外传感器参数与体内参数之间存在预示的关系，则该信息可被校准程序使用。例如，如果在体外灵敏度与体内灵敏度之间存在预示的关系， $m \approx f(m_{\text{体外}})$ ，那么可使用预测的 m ，连同单一匹配对，以求解 b ($b=y-mx$)。此外，如果 b 可被假设=0，例如，使用如上所述可从信号中减去基线的双电极配置，则 m 与 b 都已知为的先验的（a priori），匹配对无须用于校准，且

例如，传感器可无需分析物参考值（例如，在体内植入之后获得的值）而被完全校准。

【0562】在另一个可替换实施方式中，先验信息可被提供以引导或验证由回归分析确定的基线（ b ）和/或灵敏度（ m ）。在这样的实施方式中，可为限定转化函数的回归线设定边界，从而工作传感器被准确且简易地（用两点）校准，并且非工作传感器被防止校准。如果边界被划得太紧密，则工作传感器可能不进入校准。同样，如果边界划得太松，则方案可导致不正确的校准或可允许非工作传感器进入校准。例如，实施回归后，测试得到的斜率和/或基线以确定它们是否落入预定可接受的阈值（边界）内。这些预定的可接受边界可由体内或体外测试（例如，通过由一组传感器/病人收集的传感器灵敏度和/或基线的回顾分析，假设该设置代表将来数据）而被获得。

【0563】在一些可替换实施方式中，传感器系统不要求宿主初始和/或更新校准；在这些也称作“零点校准”实施方式的可替换实施方式中，能够使用传感器系统而不需要参考分析物测量进行初始和/或更新校准。通常，优选实施方式的系统与方法提供了稳定与可重复的传感器制造，尤其是在利用严密控制的制造过程时。即，当在体外测试时，优选实施方式的一批传感器可被设计有基本相同的基线（ b ）和/或灵敏度（ m ）（ $\pm 10\%$ ）。此外，优选实施方式的传感器可设计成体内可重复的 m 和 b 。因此，初始校准因子（转化函数）可被编程到传感器中（传感器电子器件和/或接收器电子器件）以使原始传感器数据仅使用植入前获得的信息而转化为校准的传感器数据（即，初始校准不需要参考分析物值）。此外，为在传感器寿命期间排除重校准（更新校准）的需要，传感器被设计成最小化在体内随时间的灵敏度和/或基线漂移。因此，优选实施方式可被制造用于零点校准。

【0564】在一些实施方式中，当传感器数据从传感器连续（或间歇地）被接收时，传感器数据转换模块——也被称为校准模块、转化模块或处理器模块——利用转化函数将传感器数据转换为基本实时的分析物值估算值，其也被称为校准数据或转化的传感器数据。例如，可以“计数”方式被提供给接收器的传感器数据被转换为 mg/dL 形式的估算分析物值（一个或多个）。换言之，在给定点处及时的偏移值可从原始值（例如，计数）减去且除以斜率以获得分析物估算值：

$$\text{mg/dL} = \frac{(\text{原始值} - \text{偏移})}{\text{斜率}}$$

【0565】在一些实施方式中，输出模块经由用户界面为使用者提供输出。输出代表估算的分析值，该值通过将传感器数据转化为有意义的分析物值而被确定。例如，使用者输出可以是数字估算分析物值、分析物浓度的方向性趋势的标示和/或估算分析物数据在一段时间内的图形表示的形式。诸如音频与触觉的估算分析物值的其他表示也是可能的。

【0566】在一些实施方式中，在图形上提供了注释；例如其上显示了位图，该位图表示宿主经历的事件。例如，关于进餐、药物、胰岛素、锻炼、传感器插入、睡觉等的信息可通过接收器而被获得（通过使用者输入或从另一个装置接收发送）并被显示在随着时间宿主葡萄糖的图形表示上。认为，示出随着时间与宿主葡萄糖浓度匹配的宿主生命事件在教育宿主他或她对各种事件的代谢响应方面可以是有帮助的。

【0567】在另一个可替换实施方式中，传感器利用一个或更多个附加电极来测量附加分析物。这样的测量可提供用于校准传感器的基线或灵敏度测量。此外，基线和/或灵敏度测量可被用于触发诸如数据的数字滤波或数据的暂停显示的事件，所有所述事件在美国专利公布号 US-2005-0143635-A1 中更为详细地描述。

【0568】在一个示例性实施方式中，传感器可通过校准溶液被校准。例如，在传感器系统被插入到宿主中之后，校准溶液可被注入从而穿过分析物测量电极的电活化表面且因此传感器被校准。例如，盐水滴注可被变成已知的 IV 葡萄糖或右旋糖溶液（例如 D50-50%的右旋糖溶液，或 D5W-5%的右旋糖溶液）。在一个实施方式中，已知量的 D5W 以已知速率在预定时段内被注入到宿主体内（例如 5、10、15 或 20 分钟，或者更短或者更长时段）。在注入时段期间和/或之后，传感器测量在分析物测量工作电极处的信号。已知注入校准溶液规格（在一些实施方式中也被称为校准信息）的系统，如本技术领域的技术人员所理解的，可校准信号以获得宿主葡萄糖浓度。在另一个实施方式中，随着在每一次注入期间测量相关信号，可注入两种或更多种葡萄糖或右旋糖溶液，以便为传感器校准提供附加数据。在传感器第一次被插入到宿主体内之后、在适应时间之后、在两个或更多个不同水平（高/低）处，规则地、间歇地、对应于传感器漂移/移位、自动地或在需要校准的其他任何时间，可进行校准。在一些可替换实施方式中，校准可在传感器适应期间被确定，诸如本文其他处更为详细描述的。

【0569】在一些情况下，导管用盐水冲洗。例如，优选实施方式的分析物传感器在应用对照（control）溶液之前可用盐水冲洗，之后预定量的葡萄糖溶液如上所述经由传感器冲洗，且传感器由此而被校准。

【0570】在另一个实施方式中，血样可从动脉或静脉抽出，且例如通过使用手持式葡萄糖仪、通过诸如但不限于与自动床侧临床化学装置相关联的自动体外葡萄糖传感器、或通过将血液送到临床实验室进行葡萄糖分析而被用于校准传感器，其后数据被输入（例如，到达与传感器系统相联系的电子器件内）。

【0571】在一些实施方式中，在使用（当初始校准之后）期间，传感器可这样被校准（和/或重新校准），例如，抽取一个或更多个血样（在一些实施方式中也被称为校准信息）穿过导管（参见图 1 与 2），并且例如通过利用附加系统诸如但不限于手持式葡萄糖仪、任选方法或附加电化学方法测量血样的葡萄糖浓度而用于校

准传感器。血样可被人工或自动抽取；附加地或可替换地，例如，血样在规则间隔或在选择时间处、利用在此所述的体外血液分析装置而被抽取。

【0572】在传感器校准（和/或重新校准）的另一个实施方式中，在使用期间，校准溶液（例如，40mg/dL 等价葡萄糖、D540 或 D5W）可经过或经由传感器冲洗以能够校准传感器（例如，在一个时间、间歇地或连续地），正如以上更为详细的描述。在这些实施方式中，校准溶液可被手工或自动冲洗通过系统；附加地或可替换地，校准溶液可在规则间隔或在选择时间处被冲洗。在一个示例性实施方式中，系统可提供有双腔，一个用于盐水且另一个用于对照溶液。此外，系统被配置成从盐水自动切换到对照溶液并进行实时系统校准，并且然后切换回盐水溶液。

整合传感器系统

系统概述

【0573】如上所述，葡萄糖水平的严密控制对于处于危重护理医疗情况的病人后果、尤其是糖尿病宿主，是至关重要的。由于时间的限制以及所需的深入病人接触，因此用目前技术维持严密的葡萄糖控制为医疗人员施加了过重的负担。减少医疗人员工作负荷是在该情况下改善病人护理的关键因素。优选实施方式公开了维持宿主体内严密葡萄糖控制、同时减少和/或最小化医护人员-病人交互的系统与方法。此外，优选实施方式缩短测试间隔并改善传感器准确性与可靠性。

【0574】图 6 与 7 示出整合传感器系统 600（例如，用于床侧）的一个优选实施方式，该整合传感器系统 600 连接到如上所述的分析物传感器 14（例如，葡萄糖传感器）以及血管进入装置 12（例如，放置在外周静脉或动脉内的导管）（参看图 1A-1E），且该整合传感器系统 600 包括至少一个流体储存器 602（例如，校准或 IV 水合溶液袋）、流量控制装置 604（例如，控制输注流体 602a 经由导管从储存器到宿主的输送）、本地分析器 608 以及远程分析器 610。在一些实施方式中，分析物传感器被配置成留置在导管内腔 12a 内（参看图 1A-1E）。在一些实施方式中，传感器被设置在导管内从而传感器不从导管孔 12b 凸出。在其它实施方式中，传感器被设置在导管内从而至少一部分传感器从导管孔凸出。在其他实施方式中，传感器被配置成在凸出与非凸出配置之间移动。在整合传感器系统 600 中所用的分析物传感器与血管进入装置可以是本技术领域中的任何类型，例如但不限于在标题为“用途/应用”以及“示例性传感器配置”的上述部分中描述的分析物传感器与血管进入装置。出于便利性，血管进入装置 12 将在此称为导管。然而，本技术领域技术人员理解，其他的血管进入装置可被用于代替导管。

【0575】在一些实施方式中，至少一个电极模块（未示出）被分别包括在本地和/或远程分析器 608、610 中，以控制各种系统功能的执行，诸如但不限于系统启动、传感器校准、流量控制装置 604 从一个位置到另一个位置的运动、收集和/或分析数据等。在优选实施方式中，电子器件模块的部件与功能可被分成两个或更多个

部分，诸如在本地分析器与远程分析器之间，如同在标题为“本地分析器”与“远程分析器”部分中更为详细讨论的。

【0576】 在一些实施方式中，流量控制装置 604 包括一个或更多个阀且被配置成控制流体向宿主的输送与样品采取（例如，将血液抽回到导管内，直到至少传感器的电活化表面被血液接触）。在一些实施方式中，传感器 14 停留在导管 12 的内腔 12a 内，如同本文其他处所述。在一些实施方式中，其中内校准被进行，输注流体（例如，校准溶液 602a）在留置传感器 14 上流动且被输注到宿主中。通常，当传感器电活化表面与溶液 602a 接触时，在溶液 602a 内的分析物可被测量。在一些实施方式中，溶液 602a 的测量可被用于校准传感器 14。校准之后，系统被配置，从而样品（例如，血液或其他体液）接触传感器的电活化表面（例如，通过将血液抽回到导管内）。当样品接触电活化表面时，样品的分析物浓度可通过传感器 14 而检测。当样品被抽回时，样品可随后被送回宿主。在一些实施方式中，整合传感器系统 600 在校准（例如，校准参考溶液的测量）与测量（例如，诸如血液、葡萄糖浓度的样品测量）之间循环。在一些实施方式中，系统 600 以此循环方式连续运转，直到系统 600 从宿主断开或关闭一段时间（例如，在宿主从一个位置运动到另一个位置期间）。例如，在一个实施方式中，系统 600 从约每 30 秒或更短到约每 2 小时或更长地在校准与测量步骤之间循环。在另一个实施方式中，系统 600 从约每 2 分钟到约每 45 分钟在校准与测量步骤之间循环。在再一个实施方式中，系统 600 从约每 1 分钟到约每 10 分钟在校准与测量步骤之间循环。在一些实施方式中，使用者可调整在多个步骤之间的时间。在一些实施方式中，使用者可调整在每一步之间的时间。在一些实施方式中，系统 600 可实现附加的步骤，例如但不限于冲洗步骤、保持静脉打开步骤（KVO）、延长输注步骤等。在一些实施方式中，时间取决于检测参考溶液（例如，校准溶液）和/或在电活化表面的样品（例如，血液）的传感器。

【0577】 优选实施方式的整合传感器系统 600 提供优于现有技术的多个优点。即，在优选实施方式中，能进行持续分析物监测。当分析物是葡萄糖时，连续的葡萄糖监测能进行严密葡萄糖控制，这可导致在糖尿病宿主中减少发病率与死亡率。此外，医疗人员不由于附加的病人交互需求而造成过度负担。有利地，宿主没有纯样品（例如血液）损失，这是一些临床情况中至关重要的特征。例如，在新生儿重症护理病房中，宿主极小且损失甚至数毫升血液就可以威胁生命。此外，将体液样品返回到宿主而不是输送到废物容器，大大减少了需要特殊处置程序的生物危害废物的累积。整合传感器系统部件和其连同留置分析物传感器的应用在下文更为详细讨论。

流体

【0578】 参考图 6 与 7，在优选实施方式中，整合传感器系统 600 包括包含诸如但不限于参考（例如校准）溶液、水合溶液和/或冲洗溶液的输注流体 602a 的至少一

个储存器 602。为了简单起见，输注流体 602a 在此将被称为溶液 602a。然而，本技术领域技术人员理解，在此讨论的实施方式中可使用宽范围的可注入流体。

【0579】 在一些实施方式中，储存器 602 包括诸如但不限于 IV 袋的容器。在其它实施方式中，储存器 602 可包括两个或更多个 IV 袋，或任何其他灭菌输注流体容器。在一些实施方式中，储存器 602 是诸如但不限于多分隔 IV 袋的多分隔容器。如果使用两种或更多种溶液 602a（例如校准溶液、冲洗溶液、药品输送溶液等），则溶液 602a 可被包含在例如两个或更多个 IV 袋中或在多分隔 IV 袋中。在一些实施方式中，优选使用单一溶液 602a。使用单一溶液 602a 进行校准、导管冲洗等通过降低系统 600 功能所需的系统 600 部件的复杂性和/或数量而简化系统 600。在一些实施方式中，优选两种或更多种溶液 602a，且可通过多分隔 IV 袋或两个或更多个单独的储存器 602（例如，两个或更多个袋，每一个袋包含不同溶液 602a）提供。有利地，使用多种溶液 602a 可增加系统功能性 600 且可改进传感器准确性。

【0580】 在本技术领域中公知的任何输注流体（例如溶液 602a）可连同本系统 600 使用。在一些实施方式中，溶液 602a 是可被用作传感器 14 校准的参考或标准（在本技术领域通常称为校准溶液）的包含分析物的溶液。在一些实施方式中，溶液 602a 可被用作冲洗溶液，以将样品从传感器 14 清洗掉和从导管 12 清洗出。在一些实施方式中，两种或更多种溶液 602a（例如，具有不同分析物浓度）可被用于提供两种或更多种校准测量。在一个示例性实施方式中，分析物传感器 14 是葡萄糖传感器，且溶液 602a 包含浓度从约 0 mg/dl 到约 400 mg/dl 的右旋糖或葡萄糖。在优选实施方式中，溶液 602a 包含从约 75 mg/dl 到约 200 mg/dl 的葡萄糖。在更为优选的实施方式中，溶液 602a 包含从约 100 mg/dl 到约 150 mg/dl 的葡萄糖。在一些实施方式中，溶液 602a 是等渗盐水溶液。在一些实施方式中，溶液 602a 包含足够浓度的抗凝血剂以基本防止血液在导管 14 之中或附近凝固。在一些实施方式中，溶液 602a 包含足够浓度的抗微生物剂以基本防止在导管 14 之中或附近感染。在一个示例性实施方式中，储存器 602 是包含灭菌溶液 602a 的 500 ml 袋，所述灭菌溶液包含 0.9% 的氯化钠水溶液（例如，生理盐水）、2 IU/ml 肝素以及 100mg/dl 右旋糖。在另一个示例性实施方式中，储存器 602 是包含肝素化盐水的 500ml 袋。

【0581】 在一些实施方式中，一个、两个或更多个溶液 602a 可连同整合传感器系统 600 应用。例如，在一些实施方式中，可使用两种或更多种校准溶液 602a（例如，具有不同分析物浓度的溶液）。在一个优选实施方式中，分析物传感器 14 是葡萄糖传感器，且校准溶液 602a 包括从 0 mg/dl 到约 300 mg/dl 或更多的葡萄糖浓度。在一个示例性实施方式中，可使用单一校准溶液 602a（例如，具有 100mg/dl 的葡萄糖浓度）。在另一个示例性实施方式中，可利用两种校准溶液 602a（例如，具有 100mg/dl 和 0mg/dl 的葡萄糖浓度）。在另一个示例性实施方式中，可使用三种校准（例如，0mg/dl 葡萄糖、75mg/dl 以及 300mg/dl 葡萄糖）溶液 602a。在另一个实施方式中，可使用多于三种校准溶液 602a。除了校准溶液 602a，诸如但不

限于静脉给药、胰岛素、酶、营养液等非校准溶液 602a 也可连同整合传感器系统 600 应用。

【0582】取决于当地医院方案和/或医生偏好，溶液 602a 可以以多种方式提供给使用者。在一些实施方式中，溶液 602a 被预混合地提供（例如，含有氯化钠、右旋糖以及肝素的 IV 袋），从而流体储存器 602 可被连接到输注设置并借助最小努力而注入到宿主内。在其他实施方式中，溶液成分 602a 中的一个或多个可被分开提供，从而最终溶液 602a 被准备在例如宿主的床侧、护士站或医院药房。在一个示例性实施方式中，溶液 602a 可作为试剂盒（kit）提供给医疗人员，所述试剂盒包括灭菌溶液（例如水）袋以及足量用于制备最终溶液 602a 的可注射氯化钠、右旋糖以及肝素等分试样。溶液 602a 可在床侧或在远离宿主的位置被混合，并且然后被施加给宿主以及整合传感器系统 600。在一些实施方式中，储存器 602 是包含肝素化盐水以及 100mg/dl、150mg/dl 或者 200mg/dl 葡萄糖的灭菌溶液的 500ml 或 1000ml 袋。

【0583】在多个优选实施方式中，溶液 602a 借助标准 IV 给药管线给药，例如现今普遍使用的那些，诸如灭菌、单用途 IV 装置，其在此称为管 606。在一些实施方式中，管 606 可被提供有溶液（一种或多种）602a。然而在其他实施方式中，管 606 可被提供为与溶液（一种或多种）602a 或其他系统部件分离。可被提供有溶液（一种或多种）602a 的附加的系统 600 部件包括但不限于传感器 14、导管 12、管 606、本地分析器 608、用于系统部件之间硬连线连接的线/电缆等。

【0584】在一些实施方式中，多种溶液 602a 可通过诸如但不限于双腔或三腔导管的多腔导管 12 而被输注。在一些实施方式中，传感器 14 被设置在一个导管内腔 12a 内，通过该导管内腔可经过一种或更多种校准溶液 602a，而将要被输送给病人的其他流体（例如，水合流体、药品、营养液）通过其他导管 12 内腔 12a 进行输送（例如，第二、第三或更多内腔）。

【0585】在一些实施方式中，储存器 602 由支承件 612 保持。支承件 612 可采取多种形式，例如高架支承件。在一些实施方式中，支承件 612 是 IV 输液架(pole)，这通常被用于医疗护理机构。在一些实施方式中，储存器 602 被悬置在支承件 612 上，且储存器 602 的高度可被调节（例如，升高或降低）以调整溶液 602a 从储存器 602 排出。

【0586】在一些实施方式中，储存器 602 与溶液 602a 可连同一个或多个系统 600 部件被提供，例如，在试剂盒中。在一个示例性实施方式中，包括混合溶液 602a 的成分的试剂盒可包括分析物传感器 14 与标准输注装置（例如，导管 12、插管、IV 管 606 等）。在其他实施方式中，试剂盒可包括带有分析物传感器 14 的预混合溶液 602a。在各种实施方式中，试剂盒可包含诸如关于混合溶液 602a 以及将其施加到整合传感器系统 600 的使用说明书。有利地，为预混合溶液 602a 或溶液成分

提供一个或多个系统 600 部件（例如，传感器 14、导管 12、管 606、本地分析器 608）可增加医疗护理的效率并为护理人员提供使用简便性。

流量调节器

【0587】 在一些实施方式中，仍参考图 6 与 7，流量调节器 602b 控制溶液 602a 从储存器 602 到流量控制装置 604 的流速，这将在下文描述。多种流量调节器可被用于优选实施方式，包括但不限于诸如旋转夹管阀与线性夹管阀、凸轮等的夹管阀。在一个示例性实施方式中，流量调节器 602b 是连同 IV 装置供应且位于与滴注室相邻或在滴注室下方的管 606 上的夹管阀。在一些实施方式中，流量调节器 602b 控制从储存器 602 到流量控制装置 604 的流速，该内容在标题为“流量控制装置”的部分中描述。在一些实施方式中，流量调节器是任选的；且流量控制装置 604 控制流速（例如，在本文其他处描述的，从储存器 602 到导管 14）。

流量控制装置

【0588】 在优选实施方式中，整合传感器系统 600 包括流量控制装置 604。在一些实施方式中，流量控制装置 604 被配置成调节传感器 14 对溶液 602a 以及对宿主样品（例如，血液或其他体液）的暴露。在一些实施方式中，流量控制装置 604 可包括多种流量调节装置，诸如但不限于阀、凸轮、泵等。在一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 包括单个线性夹管阀。在另一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 包括两个或多个线性夹管阀。在另一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 包括一个或多个非线性夹管阀。在另一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 包括球形阀。在再一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 包括闸阀，例如但不限于升杆阀或非升杆阀。在另一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 包括蝶形阀或球阀。在再一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 包括泵，例如但不限于定量输液泵、蠕动泵、活塞泵以及注射器泵。在其他示例性实施方式中，流量控制装置 604 可被配置成改变储存器 602 处的压力，诸如但不限于绕 IV 袋的压力套囊和/或升高/降低储存器调整排出压力。在一些实施方式中，流量控制装置 604 包括重力自流阀（gravity-fed valve）。仍在其他实施方式中，流量控制装置 604 被配置成在导管 12 处使用流动动力学，以调节传感器对溶液或样品的暴露，如同本文其他处描述的。虽然一些示例性葡萄糖传感器在此详细描述，但系统 600 可被配置成利用包括多种测量技术的多种分析物传感器，所述测量技术诸如酶、化学、物理、电化学、分光光度法、旋光、量热、辐射测量技术等。

【0589】 现在参考优选实施方式，其中传感器是基于酶的传感器，本技术领域的技术人员公知的是，酶反应速率是温度依赖性的。依赖于酶、温度降低通常降低酶反应速率；温度增加通常增加反应速率。由于在此的优选实施方式中描述的分析物传感器 14 依赖酶（例如，GOX）检测分析物（例如葡萄糖），在传感器校准期间的温度变化可导致传感器信号的伪迹。例如，如果溶液 602a 的温度降低（相

对于体温), 则酶反应将以降低的速率进行(相对于体温下的速率), 导致溶液分析物浓度显示处虚假的低, 这可导致传感器校准不正确。不正确校准的传感器可异常地测量在样品中(例如, 来自宿主的血液)的分析物浓度。样品分析物浓度的异常读取可导致医疗人员和/或宿主作出不正确的治疗决定。温度对酶反应速率的作用可利用温度系数被数学描述。由温度相关的酶反应速率降低所导致的信号伪迹在此被称为温度系数伪迹。

【0590】通常, 导管 12 已被植入其中的宿主组织包围导管 12 的体内部分。在优选实施方式中, 流量控制装置 604 被配置成以一定速率传递溶液 602a 穿过导管 12, 从而溶液温度基本与周围宿主组织的温度平衡。在一个示例性实施方式中, 流量控制装置 604 保持流速从约 0.5 $\mu\text{l}/\text{min}$ 或更小到约 1.5 ml/min 或更大。在一个优选实施方式中, 流速从约 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ 到约 1.0 ml/min 。在一个示例性实施方式中, 流速是从约 0.01 ml/min 到约 0.2 ml/min 。在另一个示例性优选实施方式中, 流速从约 0.05 ml/min 到约 0.1 ml/min 。有利地, 由于流量控制装置 604 以足以允许与周围组织基本温度平衡的速率输注溶液 602a, 传感器 14 的准确性被改善且整合传感器系统 600 基本没有温度系数伪迹。

【0591】在一些可替换实施方式中, 优选不考虑温度平衡的更快流速。在这样的情况下, 温度系数引起的测量不准确性通常可利用 $b_{\text{偏移}}$ 以及标题为“用于处理传感器数据的系统与amp;方法”的部分中描述的校准方法而被数学消除。

【0592】在一些实施方式中, 样品被吸收到相同的导管内腔 12a 内, 溶液 602a 通过所述导管内腔 12a 被输注到宿主体内(在本文其他处描述)。因而, 优选的是, 防止样品与溶液 602a 混合。同样地, 可以是有利的是, 当传感器 14 与未稀释样品和或未稀释溶液接触时进行检测。在整合传感器系统 600 的一些优选实施方式中, 流量控制装置 604 被配置成基本防止两种或更多种流体混合, 所述流体例如但不限于溶液 602a 与宿主样品(例如血液)。在优选实施方式中, 混合可通过包括比重与流速的因素的组合而被基本防止。公知的是, 只要流体在足够低的速度(例如流速)下移动, 则具有不同比重的两种溶液倾向于不混合。人全血具有约 1.05-1.06 的比重, 而 5%右旋糖与 0.225%NaCl 输注溶液具有约 1.0189 的比重。由于比重的差异, 则当流速足够低时, 血样与溶液 602a 倾向于抵抗在管 606 中混合。在优选实施方式中, 样品与溶液 602a 以一定速度在导管内腔 12a 内移动, 以至在其间基本不发生混合。在一些实施方式中, 流速从约 0.001 ml/min 或更小到约 2.0 ml/min 或更大。在优选实施方式中, 流速从约 0.01 ml/min 到约 1.0 ml/min 。在一个示例性优选实施方式中, 流速从约 0.02 ml/min 到约 0.35 ml/min 。在另一个示例性优选实施方式中, 流速从约 0.002 ml/min 到约 0.2 ml/min 。在再一个示例性优选实施方式中, 流速从约 0.085 ml/min 到约 0.2 ml/min 。

【0593】在优选实施方式中, 流量控制装置 604 可包括本技术领域公知的各种流体流量调节装置。在一些实施方式中, 流量控制装置 604 包括一个或更多个阀,

例如但不限于线性和非线性滚子阀 (roller valve)、线性与非线性夹管阀、双向阀 (线性或非线性)、蠕动辊、凸轮、其组合等。在一些其他实施方式中, 流量控制装置 604 被配置成产生足够“排出压力”以克服宿主血压, 从而溶液 602a 以控制速率被输注到宿主体内; 这可包括提升流体储存器 602 (例如, 重力自流) 并利用阀控制流体离开储存器 602 并进入宿主的流速。在一个示例性实施方式中, 流体以最大速率 (例如, 约 6.25ml/hr) 流动, 从而约 150ml/天的最大流量可被注入宿主体内, 然而, 在优选实施方式中高得多和/或低得多的范围可被利用。

【0594】 在一个示例性实施方式中, 流量控制装置 604 是具有第一与第二位置的旋转夹管阀。阀可在两个位置之间移动, 例如向后和向前, 且因此将流体移入和移出导管, 如同在标题为“流量控制装置功能”的部分中描述的。即, 溶液 602a 可从储存器 602 移动经过传感器 14 的电活化表面上并进入宿主; 且样品可从宿主采取以覆盖传感器 14 的电活化表面, 且然后通过阀在第一与第二位置间的运动而被推回到宿主体内。

【0595】 在一个示例性实施方式中, 流量控制装置包括参照图 8A 到 8C 所描述的旋转夹管阀。虽然图 8A 到 8C 描述了可用传感器系统实现的旋转夹管阀的一种实现方式, 但是一些可替换方式包括具有多个夹管表面的旋转夹管阀, 例如, 所述表面绕可旋转轴 (图 8, 804) 的圆周, 这使得一个阀可用于多种输注流体 (例如, 利用多 IV 线路)。

【0596】 在一些实施方式中, 流量控制装置 604 包括调节流速的一个或更多个凸轮。在一个实施方式中, 流量控制装置 604 包括由凸轮打开和关闭的多个固定孔。当凸轮被旋转时, 流量响应增加和/或减少。在一个示例性实施方式中, 流量控制装置 604 包括三个开口以及与该开口匹配 (每个开口一个凸轮) 的三个凸轮; 流体可以以给定速率 X ml/min 流经每一个开口。因此, 当凸轮关闭所有三个开口时, 流动停止。当一个开口被打开时, 流体以 X ml/min 的速度流动。如果两个开口被打开, 则流体以 $2X$ ml/min 的速度流动。类似地, 当打开三个开口 (例如, 通过转动凸轮从而它们不再关闭开口) 时, 流体以 $3X$ ml/min 的速度流动。

【0597】 在另一个实例中, 流量控制装置 604 包括多个凸轮以及穿过凸轮的同样多个管 606, 从而每一个凸轮可夹闭穿过其的管 606。在一个示例性实施方式中, 凸轮被布置成夹持且碾压管 606, 从而以预定速率和次数将流体推入宿主中和取样。例如, 流量控制装置 604 可包括两个凸轮, 每一个凸轮具有穿过其中的管 606。凸轮被布置成每一个凸轮夹持且碾压穿过其的管 606, 以将流体以一个或更多个速度推入宿主并采取血样。

【0598】 在另一个实例中, 流量控制装置包括由马达控制的旋转球阀, 其中球阀的方向可被用于控制多种功能, 例如流体的流动方向。

【0599】在一些实施方式中，电子器件模块（未示出）被并入流量控制装置 604 内，以提供对流量控制装置功能的本地控制；在这样实施方式中，流量控制装置功能可被传送到本地和/或远程分析器进行处理。在其他实施方式中，远程分析器 610 和/或电子器件模块——例如但不限于计算机系统——控制流量控制装置 604。调节流量控制装置 604 的系统 600 部件在本文其他处更为详细讨论。

【0600】在另一实施方式中，流量控制装置 604 是计算机控制的滚压夹管阀，所述滚压夹管阀作用在无菌管 606 的外部上，以便控制溶液 602a 从升高的流体储存器 602 进入宿主体内的重力流动。在优选实施方式中，流控制装置 604 被配置成夹持且碾压少量的管 606，从而宿主血液样品被抽取到导管 12 内（例如，传感器 14 放置在其中）用于分析物测量，且然后用溶液（例如校准溶液 602a）将样品推回到宿主体内。通常，流量控制装置 604 被配置成在抽取血样与允许校准溶液 602a 以预定速率流动之间摆动。在一些实施方式中，流量控制装置 604 包括至少一个“硬挡块（hard stop）”，该“硬挡块”确保流量控制装置 604 不移动到例如通过排干 IV 袋 602 的流体 602a 或例如不正确地（例如过多地）抽取血液而可危及和/或伤害宿主的位置。

管/导管

【0601】再参照图 6 与 7，在优选实施方式中，整合传感器系统 600 包括管 606（例如，配置用于血管内流体输注的灭菌管）以及导管 12，以将溶液 602a 从储存器 602a 输送到宿主。一般地，管 606 与导管 12 是通常用于医疗流体注入的无菌单次使用装置，且可被称为“输注装置”。输注装置可包括附加部件，诸如但不限于用于植入导管的插管或针、用于清洁/消毒插入部位（例如宿主皮肤）的消毒液（例如，在纱布垫上）、胶带、纱布等。IV 管可以以各种尺寸与配置得到，这在优选实施方式中是有用的。例如，管可以是任何尺寸的内径，例如从约 0.5mm 到约 5mm 内径。在多个实施方式中，管可包括滴注室和/或一个或多个进入装置，例如但不限于旋塞、隔膜等。

【0602】导管 12 可以以多种尺寸与配置得到。连同分析物传感器 14 应用的导管 12 在本文其他处详细描述。简言之，导管 12 可以是具有直的或分开的管连接器（例如，直通、单开关、双开关、非溢流接管节、阀、T 形连接器、Y 形连接器、X 形连接器、夹持器、路厄锁、回流阀等）的任何单内腔或多内腔导管。在一些实施方式中，导管 12 被配置有一体形成的传感器 14。在替换实施方式中，非一体传感器 14 被配置，用于在导管插入后插入到导管 12 中。在一些实施方式中，导管 12 是被配置用于流体注入的单内腔导管。在优选实施方式中，内置传感器 14 被设置在导管内腔 12a 内。在一些实施方式中，导管 12 与传感器 14 被共同提供给使用者。在另一个实施方式中，导管 12 与传感器 14 被单独供应。在一个可替换实施方式中，导管 12 是配置用于两种或更多种溶液注入的多内腔导管。在优选实施方式中，传感器 14 被设置在导管的多个内腔 12a 之一中。例如，校准溶液 602a（例

如，盐水中的 100mg/dl 葡萄糖) 可通过设置传感器的内腔 12a 而被注入，而水合流体(例如，包括药物) 可通过第二内腔而被注入。有利地，双内腔导管 12 允许非中断的系统使用，而其他流体被同时提供给宿主。

【0603】 在一些实施方式中，传感器 14 的仅工作电极(一个或多个) 被设置在导管内腔 12a 内，且参考电极被设置远离工作电极(一个或多个)。在另一个实施方式中，传感器 14 被配置成间歇地从导管内腔 12a 凸出。

样品接触传感器

【0604】 在优选实施方式中，整合传感器系统 600 被配置成至少传感器电活化表面可暴露于样品且样品的分析物浓度可被检测。取决于传感器/导管配置，将传感器 14 与样品接触可以以多种方式完成。宽范围的导管 12 和/或传感器 14 配置可在优选实施方式中被实现，以将传感器的电活化表面暴露于生物样品。在一个示例性实施方式中，导管 12 被设置在宿主的外周血管系统中，例如在外周静脉或动脉中，且血样被吸取到导管 12 内从而使血液接触传感器的电活化表面。在另一个示例性实施方式中，导管 12 可被设置在宿主的中央血管系统中或在体外血流装置中，例如但不限于动静脉旁路、血管外血液检测设备、透析机等，其中血样可被采取到导管 12 内从而至少传感器的电活化表面被抽取血样接触。

【0605】 在一个示例性实施方式中，传感器 14 被配置成留在导管内腔 12a(例如，不从导管尖端凸出) 内；且整合传感器系统 600 被配置成将样品抽回到导管内腔 12a 中从而至少传感器的电活化表面被样品接触。在一些实施方式中，传感器 14 是具有小于约 1mm 宽度的小结构传感器。在一个优选实施方式中，传感器具有小于约 0.4mm 的宽度。在一个更为优选的实施方式中，传感器具有小于约 0.2mm 的宽度。在一些实施方式中，导管 12 具有从约 0.2mm 或更小到约 2.0mm 或更大的内径，优选地从约 0.5mm 到约 1.0mm。在一些实施方式中，传感器 14 被配置成其电活化表面处于或邻近其尖端，且流量控制装置 604 被配置成采取样品到导管内腔 12a 内直到样品覆盖至少电活化表面。在一些实施方式中，电活化表面远离传感器尖端，且样品被更远地抽回到导管内腔 12a 内直到样品覆盖电活化表面。在一些实施方式中，传感器的尖端被设置成距离导管尖端约 3cm、2cm 或 1cm 或者更小。

【0606】 在一些实施方式中，吸取到导管内腔 12a 中的样品仅覆盖一部分传感器体内部分。在其他实施方式中，吸取到导管内腔 12a 中的样品覆盖传感器 14 的整个体内部分。在一些实施方式中，从约 1 μ l 或更少到约 2ml 或更多的样品量被吸取到导管 12 内且足以覆盖传感器 14 的至少电活化表面。在一些优选实施方式中，样品量(体积) 从约 10 μ l 到约 1ml。在一些优选实施方式中，样品量从约 20 μ l 到约 500 μ l。在其它优选实施方式中，样品量从约 25 μ l 到约 150 μ l。在更为优选实施方式中，样品量从约 2 μ l 到约 15 μ l。

【0607】在优选实施方式中，被吸取到导管的内腔 12a 中的样品保持在导管 12 的体内部分中。例如，在一些实施方式中，样品不被抽这样远进入导管 12 内以致其进入导管 12 的体外部分、管 606 或储存器 602。然而在一些实施方式中，样品可被抽回到远至导管而不进入 IV 管。在一些实施方式中——其中导管 12 被植入宿主内，血样从不离开宿主身体（例如，由宿主皮肤限定的平面）。在一些实施方式中——其中导管 12 被植入体外装置中，样品基本不离开体外装置。在优选实施方式中，其中血液被吸取到导管 12 内，血液被返回到宿主（或体外装置），这在本文其他处描述。在优选实施方式中，样品是从宿主循环系统采取并进入设置在循环系统内的导管 12 中的血液。

【0608】在整合传感器系统的另一个示例性实施方式中，传感器被配置成从导管的孔 12b 至少间歇地凸出。在优选实施方式中，传感器被配置成从导管内腔 12a 凸出足够远（例如，正确地进入循环系统），从而传感器的电活化表面被样品（例如血液）接触。在再一个实施方式中，传感器被配置成例如通过前后移动而间歇地从导管孔 12b 凸出，从而电活化表面交替地设置在导管 12 内与导管 12 外。在导管被植入宿主静脉中的一个示例性实施方式中，校准溶液 602a 被提供在导管 12 内，从而传感器 14 设置在导管 12 内，传感器 14 被校准溶液 602a 接触且校准测量可周期地进行，当传感器 14（例如，电活化表面）被移到导管 12 外侧时，传感器 14 被血液接触且可进行血液分析物测量。

【0609】在整合传感器系统 600 的一些实施方式中，导管 12 和传感器 14 被配置成利用宿主血管系统中的流体动力学。通过利用流体动力学，系统可被简化，从而流量控制装置主要行使允许或阻挡校准溶液流动的功能。

【0610】图 9 是一个示例性实施方式的剖视图，其中导管 12 被植入宿主的血管 906 中，例如但不限于动脉或静脉。导管 12 包括可被配置成包括一个或更多个孔 902（例如，被配置用于例如从外侧壁表面到导管内腔 12a 中的流体通路的孔或开口，）的侧壁 904。导管 12 可被插入到宿主静脉（或动脉、或体外循环装置）中，从而导管指向或是血液流动的方向（顺行）或是对着血液流动的方向（逆行）。导管被配置成，在顺行位置处，血液经由孔 902 流入导管内腔 12a 且然后从导管孔 12b 出来。在逆行位置时，血液经由导管孔 12b 进入导管内腔 12a 并经过孔 902 流出内腔。在一些实施方式中，传感器 14 可被设置在导管内腔 12a 内，从而在孔 902 与孔 12b 之间流动的血液接触至少传感器的电活化表面。在一些实施方式中，传感器 14 被配置成在内腔 12a 内基本不动，而在其他实施方式中，传感器 14 被配置成在内腔 12a 内基本上可动，如同本文其他处更为详细描述。

【0611】通常，孔 902 可被放置在导管侧壁 904 上的任何部位。在一些实施方式中，孔 902 可位于导管孔 12a 附近或相邻处。在其他实施方式中，孔 902 可被放置到远离导管孔 12a。孔 902 的尺寸、形状以及数量可被选择，以优化穿过导管内

腔 12a 的样品量与流速。例如，在一些实施方式中，孔 902 是圆形、椭圆形、矩形、三角形、星形、X 形、狭缝、其组合、其变化等。类似地，在一些实施方式中，导管 12 可具有从 1 到约 50 个或更多个孔 902。在其他实施方式中，导管可具有从 2 到约 10 或更多个孔 902。

【0612】 在一些可替换实施方式中，导管包括至少一个尺寸的壁孔替代尖端孔，该壁孔允许传感器选择性地暴露于穿过其的宿主生物样品。考虑连同优选实施方式的多种替换导管配置。

【0613】 在整合传感器系统 600 的一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 被配置成间歇地阻挡溶液 602a 穿过导管 12 的注入，该导管被配置有如上所述的侧孔 902。此外，分析物传感器设置在导管内腔 12a 内，从而在侧孔 902 与导管孔 12b 之间穿过的样品浸泡传感器的电活化表面，在此期间可实现分析物测量。当流量控制装置 604 不阻挡注入时，溶液 602a 接触传感器的电活化表面；且可进行校准测量。

【0614】 在一些实施方式中，溶液 602a 可以以一定速率被注入到导管 12 内，从而样品在孔 902 与孔 12b 之间的流动基本被阻挡且至少电活化表面被浸泡在溶液 602a（例如未稀释溶液）中。在优选实施方式中，当传感器 14 被浸泡在未稀释溶液 602a 中时，传感器 14 可被校准。

【0615】 在优选实施方式中，传感器 14 是如同本文其他处所述的，带有至少一个电极例如工作电极的小结构传感器。在一些实施方式中，传感器 14 具有两个或更多个电极，例如但不限于工作电极、参考电极以及对电极。在一些实施方式中，传感器 14 包括设置远离工作电极的参考电极，如同本文其他处所述。在一些实施方式中，传感器 14 包括由绝缘体分离的两个或更多个电极，如同在授予 Brister 等的美国专利公布 US-2007-0027385-A1 中所述的，该专利公布在此全部并入以作参考。在优选实施方式中，电极是细线，例如但不限于由铂、铱、铂-铱、钯、金、银、氯化银、碳、石墨、金、导电聚合物、合金等形成的线。在一些示例性实施方式中，传感器 14 包括由直径从约 0.001 英寸或更小到约 0.010 英寸或更大的细线形成的一个或更多电极。虽然电极可通过各种制造技术（块金属加工、金属沉积到基片上等）而被形成，但可以有利的是，由电镀线（例如，在钢线上的铂）或块金属（例如，铂线）而形成电极。认为由块金属线形成的电极提供优异性能（例如，与沉积电极对比），包括分析的提高稳定性、简化的制造性、抗污染性（例如，其可在沉积过程中被引入）、以及改进的表面反应（例如，由于材料纯度）而没有剥离或分层。

【0616】 在一些实施方式中，一个或更多个电极被设置在支承件上，例如但不限于玻璃、聚酰亚胺、聚酯等的平面支承件。在一些示例性实施方式中，电极包括导电油墨和/或糊膏，该导电油墨或糊膏包括金、铂、钯、铬、铜、铝、热解碳、

复合材料（例如金属-聚合物掺合物）、镍、锌、钛、或合金例如钴-镍-铬或钛-铝-钒，且使用诸如但不限于丝网印刷以及电镀的公知技术被施加到支承件。在美国专利号 7,153,265、美国专利公布 2006-0293576、美国专利公布 2006-0253085、美国专利号 7,003,340 以及美国专利号 6,261,440 中可找到附加说明，上述所有专利文献在此全文并入以作参考。

【0617】 在一些实施方式中，除了本文其他处所述的传感器 14 之外，任选的冗余传感器（备用传感器，redundant sensor）也可被设置在导管内腔内。在一个示例性实施方式中，传感器 14 与冗余传感器被设置在植入宿主外周静脉内的传感器内腔内，从而传感器 14 的活化表面比冗余传感器的活化表面更为接近导管孔 12b；其中血液被吸取到内腔 12a 内，从而传感器 14 与冗余传感器的活化表面都被血液接触；从而分析物可通过传感器 14 与冗余传感器二者被检测，且冗余传感器测量被系统 600 用于确认传感器 14 的测量。在另一个实施方式中，传感器 14 与冗余传感器都被溶液 602a 间歇地同时接触，从而传感器 14 与冗余传感器都可进行溶液 602a 的校准测量，其中冗余传感器的校准测量至少被用于确认传感器 14 的校准测量。在另一个实施方式中，来自传感器 14 与冗余传感器二者的校准测量被用于校准传感器 14。

本地分析器

【0618】 在一些实施方式中，参照图 6 与 7，整合传感器系统 600 包括被配置成可操作地连接到远程分析器 610 的本地分析器 608。在一些实施方式中，本地分析器 608 接近分析物传感器 14，且远程分析器 610 被配置成可操作地连接到本地分析器。然而，替换配置是可能的，例如分析物传感器 14 可被可操作地分别连接到本地与远程分析器 608、610。下面讨论优选实施方式的远程分析器 610。在多个实施方式中，本地分析器 608 的一个或更多个功能可被传送到远程分析器，正如本技术领域技术人员所理解的。同样，在一些实施方式中，远程分析器 610 的一个或更多个功能可被并入本地分析器 608 内。在另一个实施方式中，取决于整合传感器系统 600 的配置和/或部件组合，本地和/或远程分析器 608、610 的功能可被设置在一个、两个、三个或更多个物理主体（例如，单独的外壳(housings)）内。例如，在一个实施方式中，本地分析器 608 包括恒电位仪、电源（例如，电池或到电源的连接）以及数据存储器；且本地分析器 608 被配置成，使恒电位仪被设置在传感器流体联接器 20 上且剩余的本地分析器 608 部件被设置在本地分析器 608 与远程分析器 610（例如，通过有线连接）之间的其他处。

【0619】 在本地及远程分析器 608、610 与分析物传感器 14 之间的可操作连接可通过硬连线（例如，USB、串联）、RF 通信 RF、IR 通信等实现。在一些实施方式中，可操作连接包括在本技术领域内公知的连接器，例如但不限于匹配的插头与插座单元、螺旋连接器、夹具等。在一些实施方式中，连接器是可分离的。在其

他实施方式中，连接器是不可分离的。在一些实施方式中，连接器包括锁以防止疏忽的连接中断。在一些实施方式中，本地传感器可通过隔离变压器与远程分析器相隔离。

【0620】 在一些实施方式中，本地分析器 608 例如通过有线连接被可操作地连接到传感器 14（例如，传感器电极（一个或多个））。电子元件与配置的详细说明在本文其他处，例如在标题为“传感器电子器件”的部分中描述。在一些实施方式中，本地分析器 608 被设置在传感器上或接近传感器，例如在传感器流体联接器 20 上。在一个示例性实施方式中，传感器流体联接器 20 包括本地分析器外壳，该外壳包括至少恒电位仪。在一些实施方式中，外壳可包括电池和电子器件，从而传感器 14 可被供电，且数据可被收集和/或传送到附加的系统电子器件（例如，远离传感器设置的电子器件单元，诸如在宿主臂上、在宿主床上以及在远程分析器中等）。在一些实施方式中，本地分析器 608 包括经由短线（例如，从约 1cm 或更短到约 10cm 或更长）连接到传感器 14 的小护罩且被绑或粘到宿主皮肤，例如，在宿主臂或手上邻近导管插入部位。在另一个实施方式中，本地分析器 608 包括连接器，例如但不限于配置成与连线到传感器 14 的“插座”相匹配的“插头”，从而电连接可在本地分析器 608 与传感器 14 之间进行。在另一个实施方式中，传感器 14 包括具有插头的电缆（线缆），该插头被配置成经由插座连接到本地分析器 608。在再一个实施方式中，传感器 14 与本地分析器 608 都包括被配置成经由插头与插座机构相互匹配的电线。有利地，可拆卸的配置允许导管/传感器插入而无须与本地分析器 608 的繁琐连接以及本地分析器 608 的再利用。在一个替换的示例性实施方式中，本地分析器 608 永久地连接到传感器 14 且不能从其断开连接；单次使用的永久连接配置可简化对宿主的应用、可减少宿主之间的交叉污染的可能性、无须在宿主之间的清洁和/或消毒、以及可减少在应用到宿主期间的操作者错误。

【0621】 在优选实施方式中，本地分析器 608 包括为传感器 14 供能且从其收集数据所需的至少最少的电子部件和/或程序，例如但不限于恒电位仪。然而，在一些实施方式中，本地分析器 608 包括可被编程以分析所收集的原始信号的一个或多个成分或存储数据、校准信息、病人 ID 等的附加电子器件。在一个示例性实施方式中，本地分析器 608 包括恒电位仪以及备用电池。当电子器件可连接中断时，例如当宿主从一个位置被移动到另一个位置时，备用电池可维持传感器上的电位并短时期存储数据（校准和/或所收集的宿主数据）。在一个示例性实施方式中，本地分析器 608 被设置在传感器 14 上或邻近传感器 14，且被配置成宿主可被连接到一个站点处的第一远程分析器 610，且然后与第一远程分析器 610 断开连接，被移动到新位置且连接到在新位置的第二远程分析器 610，且本地分析器 608 保留足够的的数据，从而当连接到新的（第二）远程分析器 610 时，系统 600 实质上运行而无须启动或没有实质上的延迟。在另一个实例中，宿主可从第一远程分析器 610 被中断连接，送到另一位置进行程序（例如，外科手术、成像等），并然后在回到

初始位置时被重新连接到第一远程分析器 610, 在重新连接时没有系统 600 功能的实质丢失。

【0622】 在一些实施方式中, 本地分析器 608 包括两个或更多个部分, 从而只有恒电位仪被设置在传感器 14 (例如, 传感器流体连接器 20) 或导管 (例如, 导管连接器 18) 上或邻近传感器 14 (例如, 传感器流体连接器 20) 或导管 (例如, 导管连接器 18) 时, 本地分析器 608 的其他部分可被设置成远离宿主, 例如在被连线到传感器与远程分析器的单独外壳中。在一个示例性实施方式中, 本地分析器 608 的两个部分可被分离 (例如, 拔去), 从而宿主可被移动且连接到宿主的本地分析器 608 部分随宿主移动, 而剩余部分与远程分析器 610 留在一起。

【0623】 在其他实施方式中, 所有传感器电子器件都被设置成远离宿主, 例如在远程分析器 610 中。例如, 传感器 14 可包括适当的连接器, 插头和/或线以将传感器 14 连接到远程分析器 610, 该远程分析器 610 为传感器 14 供能、收集来自传感器 14 的原始数据、校准传感器 14、分析并表示数据等。在一个实例中, 传感器 14 包括电缆 (cable), 该电缆足够长以允许将传感器 14 插入到设置在宿主床侧的远程分析器 610 内。

【0624】 在其他的实施方式中, 本地分析器 608 可被包含在远程分析器 610 内, 例如, 容纳在与远程分析器 610 相同的主体内。在一个示例性实施方式中, 本地与远程分析器 608、610 被设置在外壳内, 该外壳连接到支承件 612 (例如, 连接到 IV 输液架、放置在床侧桌上、连接到墙、夹持到宿主床头) 且经由线或电缆连接到分析物传感器。在一些实施方式中, 电缆/线 (例如, 用于将传感器连接到本地分析器和/或远程分析器, 和/或将本地分析器连接到远程分析器) 可被提供在 IV 管装置中。

远程分析器

【0625】 如同在标题为“本地分析器”的部分中讨论的, 整合传感器系统 600 包括远程分析器 610。在优选实施方式中, 远程分析器 610 被配置成至少与本地分析器 608 通信且可被配置成控制流量控制装置 604, 该流量控制装置 604 在标题为“流量控制装置”与“流量控制装置功能”的部分中描述。通常, 远程分析器 610 由例如标准 120VAC 墙装电路或其他适合的电源供电。在一些实施方式中, 远程分析器 610 被设置在宿主床侧且可被配置成被设置在支承件 612 上, 例如但不限于, 安装可动 IV 滴注架、连接到墙、夹持到宿主的床、或安坐在桌上或其他附近结构上。

【0626】 在优选实施方式中, 远程分析器 610 包括显示器, 例如但不限于打印输出、LED 显示器、监视器、接触屏监视器等。在一些实施方式中, 远程分析器 610 包括硬拷贝显示器, 例如被配置成打印所收集的数据的打印机, 以及包括监视器。在一些实施方式中, 远程分析器 610 是可编程触摸屏面板 PC, 该可编程触摸屏面

板 PC 被配置成具有用于系统部件（例如，传感器 14、流量控制装置 604 等）的控制的不同“屏幕”与“按钮”，且被配置成显示数据，例如以表格和/或图线形式，所述数据例如但不限于：宿主标识与状况、宿主进食、药物时间表以及剂量信息、传感器标识、原始数据、被处理数据、校准信息等。在进一步优选实施方式中，远程分析器 610 被配置成被编程，从而操作者可启动系统功能，例如 IV 流体管路准备、起始和/或停止流量控制装置 604、在两种或更多种溶液中选择（例如，在多个葡萄糖浓度之间）、选择数据传输模式（例如，打印机或屏幕显示）、发送数据到中心位置（例如，护士站或医疗记录）、设定警报（例如，为低葡萄糖与高葡萄糖）等。

【0627】 在一些实施方式中，系统 600 被配置成与第三方医疗器械整合（例如，用于与其相关联），例如但不限于脉动血氧计（pulse-oxygen meter）、血压计、血液化学机等。在这样的实施方式中，本地和/或远程分析器 608、610 可被配置成与第三方医疗器械通信，例如但不限于病人监测器。

流量控制装置功能

【0628】 在一些实施方式中，远程分析器 610 控制流量控制装置 604 的功能。在一些实施方式中，流量控制装置包括被配置成控制流量控制装置的电子器件。流量控制装置 604 可被配置成完成多个操作步骤，该步骤在下文讨论。取决于系统配置与医生偏好，在一些实施方式中，可实施所述步骤中的一个或多个。在一些实施方式中，实施所有步骤。在一些实施方式中，操作步骤可以按本文提出的顺序而实施。在其他实施方式中，取决于各种参数，例如但不限于所选的校准溶液 602a、所选择的具体注入装置、导管 12 尺寸、宿主状态、所关注的分析物、样品的类型以及样品收集的部位、与第三方装置的整合、流体的附加注入等，操作步骤的顺序可以变化（例如，重复、省略、重新安排）。

【0629】 图 8A 到 8C 是一个示例性实施方式中流量控制装置的示意图，包括其相对运动/定位以及从而产生的对流体穿过被插入宿主中的传感器/导管的流动的影响。通常，由流量控制装置 604 实施的步骤包括如下步骤：将传感器 14 与校准溶液 602a 接触（包括传感器校准）且将传感器与待测量生物样品接触。在一些实施方式中，可采取附加步骤，例如但不限于保持静脉打开（KVO）步骤以及清洗步骤。在图 8A 到 8C 示出的示例性实施方式中，流量控制装置 604 是配置成在至少两个位置——分别为 810 与 812——之间移动的滚子阀。流量控制装置 604 在位置 810 与 812 之间的运动有效地在位置 810 与 812 之间同时移动夹管点 808（例如，在该夹管点，管 606 被夹紧）。下面讨论其它流量控制装置位置。

【0630】 图 8A 到 8C 的上部是示出流量控制装置 604 的定位的示意图。图 8A 到 8C 的下部是被植入导管 12 的剖视图，包括留置传感器 14，其示出响应流量控制装置 604 的运动，在植入部位处相应的活动。为了简便，仅出于论述的目的，假

定导管 12 被植入宿主的静脉内，传感器 12 不从导管孔 12b 凸出且导管 14 不包括侧孔 902。然而，本技术领域的技术人员理解，导管 14 可被植入宿主的任何血管内或植入本文其他处讨论的多种体外装置。

第一步：将传感器与校准溶液接触

【0631】通常，系统被配置成允许校准溶液利用诸如泵、阀等流量控制装置接触传感器。在一些实施方式中，例如在图 8A 到 8C 中所示，流量控制装置 604 是配置有第一结构件 (structure) 802 与第二结构件 806 的阀。为了便利，第一结构件 802 被描画为连接到可旋转轴 804 的辊，然而，任何流量控制装置，例如在标题为“流量控制装置”的部分中描述的，可被配置成利用在此描述的概念和/或功能。通常，当流量控制装置是阀时，阀被配置成通过阀在一个或多个谨慎定位之间的运动而不允许流动、允许自由流动和/或通允许计量的流动。

【0632】在图 8A 到 8C 示出的实施方式中，流量控制装置 604 被配置成，在第一与第二结构件 802、806 之间（例如，在辊与辊压向的表面之间）穿过的管 606 被压缩为基本封闭。为了便利，管上的被压缩位置在此称为“夹管点 (pinch point)”808。在一些实施方式中，流量控制装置 604 被配置成夹管点沿管被移动，距离宿主或是更近或是更远。当夹管点 808 被移动靠近宿主时，管 606 逐渐被压缩，导致在导管 12 植入部位流体（例如溶液 602）被推入宿主的血管系统内（见在图 8A 下部宿主血管内传感器的对应图示）。相反地，当夹管点 808 被移动离开宿主时，管 606 在夹管点 808 的宿主侧上的部分逐渐膨胀，导致样品（例如血液）被抽入到导管内腔 12a 内。在一个可替换实施方式中，流量控制装置 604 被配置成夹管点基本固定且第一与第二结构件在夹管点选择性地压缩管（例如，管 606 被完全夹紧或完全打开），从而停止或允许溶液 602a 的流动。

【0633】在图 8A（下部）中示出的示例性实施方式中，导管 12 被植入宿主的静脉 906（或动脉）中，如本文其他处所述。传感器 14 连同导管 12 设置。导管 12 流体连接到管 606 的第一端，该第一端将溶液 602a 传输到导管 12。经由导管孔 12b，溶液 602a 可移出导管 12 且血样 814 可移入和移出导管 12。在一些替换实施方式中，导管 12 包括任选侧壁孔 902（见图 9，在本文其他处描述），并且溶液 602a 和血液可经由侧壁孔 902 与导管孔 12b 移入和移出导管 12。在一些可替换实施方式中，传感器被配置成移入和移出导管。在一些实施方式中，导管孔 12b 被设置在侧壁 904 内（例如，在导管尖端附近）而不是在尖端。管 606 在第二端上流体连接到储存器 602（见图 6 与 7）。

【0634】现在参考图 8A 的示例性阀实现的校准阶段，在优选实施方式中，流量控制装置 604 被配置成实施将传感器 14 与溶液 602a 接触的步骤，其中流量控制装置 604 从定位 810 移到定位 812（例如，向前、朝向宿主/导管）。当流量控制装置 604 从定位 810 向定位 812 移动时，夹管点 808 从定位 810 移动到定位 812。当夹

管点 808 从定位 810 移到定位 812 时，第一体积的校准溶液 602a 被朝向导管 12 推过管 606。

【0635】再参照图 8A 的下部，基本与第一体积相等的第二体积的校准溶液 602a 被推入宿主的静脉 906，以响应朝向宿主移动的第一体积的溶液 602a。当第二体积的溶液 602a 被推过导管 12 并进入宿主静脉时，第二体积接触（例如浸泡）分析物传感器 14，包括分析物传感器的电活化表面。在一些实施方式中，被移动的体积（例如流体的第一与第二体积）从约 3 μ l 或更少到约 1ml 或更多。在一些优选实施方式中，体积从 10 μ l 到约 500 μ l，或更为优选地从约 15 μ l 到约 50 μ l。通常，在具体阶段（例如，校准阶段）被推过导管的流体体积取决于阶段的定时。例如，如果长阶段例如 20 分钟的校准阶段（例如，与较短的 5 分钟阶段相比）被选择，则在该长阶段期间被推动的流体体积将是在该较短阶段期间被推动的流体体积的 4 倍。因此，本技术领域技术人员理解的是，以上描述的流体注入范围可仅仅通过增加或减少测量阶段和/或时间间隔（例如定时）被增加和/或减少。在优选实施方式中，流体以足够慢的流速被移动，从而校准溶液的温度基本与围绕导管体内部分的组织温度和/或体液（例如血液）温度平衡。在优选实施方式中，流速从约 0.25 μ l/min 或更小到约 10.0ml/min 或更大。在一个示例性实施方式中，流量控制装置 604 保持从约 0.5 μ l/min 或更小到约 1.5ml/min 或更大的流速。在一个优选示例性实施方式中，流速从约 1 μ l/min 到约 1.0ml/min。在一个示例性优选实施方式中，流速从约 0.01ml/min 到约 0.2ml/min。在另一个示例性优选实施方式中，流速从约 0.05ml/min 到约 0.1ml/min。

【0636】在一些实施方式中，系统被配置成第一与第二谨慎定位之间的运动速度被调节或计量以控制流体穿过导管的流速。在一些实施方式中，系统被配置成在第一与第二谨慎定位之间的运动时间是从约 0.25 到 30 秒，优选从约 0.5 到 10 秒。在一些实施方式中，系统被配置成，管的夹紧量调节流体穿过导管的流速。在一些实施方式中，流体流动通过例如计量和/或夹管技术的组合而被调节。取决于流量控制装置的类型（例如阀），正如本技术领域技术人员所理解的，计量和/或调节流速的多种方法可被实施。

【0637】优选地，传感器被配置成测量在流量控制装置从定位 810 移动到定位 812 期间和/或传感器 14 与溶液 602a 接触期间与溶液相关的信号（例如，分析物浓度）。包括在本地或远程分析器 608、610 中的电子器件，例如电子模块，控制信号测量与处理，例如在本文其他处更详细描述。

【0638】通常，在流量控制装置 604 从定位 810 运动到定位 812 期间的任何时间，且包括其后的静止（停滞）时间，可进行校准测量。在一些实施方式中，在流量控制装置 604 从定位 810 到定位 812 运动的开始时，进行一次或更多次校准测量。在其他实施方式中，在流量控制装置 604 从定位 810 到定位 812 运动的中间某个

时间,进行一次或更多次校准测量。在一些实施方式中,在流量控制装置 604 从定位 810 到定位 812 运动接近完成时,进行一次或更多次校准测量。在一些实施方式中,在流量控制装置 604 从定位 810 到定位 812 运动完成后,进行一次或更多次校准测量。在其他实施方式中,在校准测量期间,流量控制装置被定位成流体可流动,随后定位流量控制装置从而没有流体流动(例如,0ml/min)。在优选实施方式中,当溶液 602 的温度与围绕植入导管 12 的体内部分的组织温度基本平衡时,进行一次或更多次校准测量。校准测量与传感器校准的过程在本文其他处描述。

第二步:样品收集与测量

【0639】通常,系统被配置成应用流量控制装置允许样品(例如血液)与传感器接触。现在参照图 8B 的上部,流量控制装置 604 被配置成从宿主抽回(或吸入)样品(例如血液)。例如,为收集样品,流量控制装置 604 倒转且反向移动(例如,远离宿主/导管),从定位 812 到定位 810,从而导致夹管点 808 移动远离宿主。当夹管点从定位 812 移到定位 810 时,管 606(在夹管点 808 的宿主侧上)扩张(例如,管容量增加)。

【0640】现在参照图 8B 的下部,当管容量增加时,产生小的、暂时的真空,导致样品 814(例如血液)被吸取到导管内腔 12a 内。在一些实施方式中,流量控制装置 604 被配置成吸取足量样品 814,从而至少传感器的电活化表面被样品 814 接触。在一些实施方式中,从约 1 μ l 或更少到约 2ml 或更多的样品体积被吸取到导管 12 内,且足以覆盖至少传感器 14 的电活化表面。在一些优选实施方式中,样品体积是从约 10 μ l 到约 1ml。在一些优选实施方式中,样品体积是从约 20 μ l 到约 500 μ l。在其他优选实施方式中,样品体积是从约 25 μ l 到约 150 μ l。在更为优选实施方式中,样品体积是从约 2 μ l 到约 15 μ l。

【0641】在一些实施方式中,吸取到导管内的样品基本不远于皮肤(或由病人皮肤限定的表面)被吸取。在一些实施方式中,样品基本不远于导管的内腔(例如,基本不进入 IV 管)而被吸取到导管内。

【0642】在一些实施方式中,样品吸取速率足够低,从而样品的温度与周围组织的温度基本平衡。此外,在一些实施方式中,样品吸取速率足够低,从而基本不发生样品 814 与溶液 602a 的混合。在一些实施方式中,流速从约 0.001ml/min 或更小到约 2.0ml/min 或更多。在优选实施方式中,流速从约 0.01ml/min 到约 1.0ml/min。在一个示例性优选实施方式中,流速从约 0.02ml/min 到约 0.35ml/min。在另一个示例性优选实施方式中,流速从约 0.02ml/min 到约 0.2ml/min。在再一个示例性优选实施方式中,流速从约 0.085ml/min 到约 0.2ml/min。

【0643】如上所述，在一些实施方式中，系统被配置成在第一与第二谨慎定位之间的运动速度被调节或计量以控制流体穿过导管的流速。在一些实施方式中，系统被配置成在第一与第二谨慎定位之间的运动时间是从约 0.25 到 30 秒，优选从约 0.5 到 10 秒。在一些实施方式中，系统被配置成在第一与第二谨慎定位之间的运动时间是从约 0.25 到 30 秒，优选从约 0.5 到 10 秒。在一些实施方式中，系统被配置成管的夹管量调节穿过导管的流体流速。在一些实施方式中，例如，通过计量和/或夹管技术的组合调节流体流量。取决于流量控制装置的类型（例如阀），正如本技术领域的技术人员所理解的，计量和/或调节流速的多种方法可被实施。

【0644】当电活化表面与样品 814 接触时，可进行样品分析物浓度的测量。包括在本地和/或远程分析器 608、610 中的电子器件模块控制样品分析物测量，如本文其他处所述。在一些实施方式中，进行一次样品测量。在一些实施方式中，进行多次样品测量，例如从约 2 到约 50 或更多次测量，和/或以每秒约 1 次测量到每分钟约 1 次测量的采样速率测量。在一些实施方式中，该速率从每 2 秒约 1 次测量到每 30 秒约 1 次测量。在优选实施方式中，样品测量基本连续进行，例如但不限于基本间歇地，如本文其他处所述。

任选步骤：冲洗

【0645】在一些示例性实施方式中，流量控制装置 604 被配置成除上述的第一步与第二步以外还实施一个或更多个步骤。冲洗步骤——其间传感器 14 和/或导管 12 基本被清洗和/或清洁了宿主样品，是一个这样的任选步骤。

【0646】现在参照图 8C 的上部，示例性流量控制装置 604 通过从定位 810 向前移动（例如，朝向宿主/导管）、经过定位 812（例如，围绕结构件 804 或在其上）并回到定位 810 而实施冲洗步骤。为了便利，在图 8C 上部由箭头示出的运动在此被称为“冲洗运动”。

【0647】现在参照图 8C 的下部，冲洗运动向前推动一定体积的溶液 602a（例如，第三体积），该溶液将所收集的血样 814 推入宿主。在一些实施方式中，溶液 602a 的第三体积基本等于以上所述的第一与第二体积。在一些实施方式中，冲洗运动被重复至少一次。在一些实施方式中，冲洗运动被重复二、三或更多次。例如，除了将样品 814 推回到宿主内的第一次冲洗运动，冲洗运动的每次重复将一定体积的溶液 602a 推入宿主。在一些实施方式中，冲洗运动以从约 0.25 μ l/min 或更小到约 10.0ml/min 或更大的速率将溶液 602a 的第三体积推入到宿主内。在优选实施方式中，冲洗运动以从约 1.0 μ l/min 到约 1.0ml/min 的速率将溶液 602a 的第三体积推入到宿主内。在替换实施方式中，流量控制装置 604 被移到完全打开的定位（例如，没有夹管）且流量调节器 602b 设定在比较准阶段（例如，上述第一步）期间允许更多溶液（例如，增加的体积和/或更快的速率）注入宿主中的设置。在优选实施方式中，冲洗运动将足够的血液从分析物传感器的电活化表面清洗掉，从而

传感器 14 可测量溶液 602a 而基本没有任何剩余血液的干扰。在一些实施方式中，冲洗步骤被包含在上述第一步中。

【0648】通常，溶液 602a 被冲洗通过导管 12，以确保足够量的样品已从传感器 14 和导管内腔 12a 移除，从而可进行校准测量。然而，在一些实施方式中，样品被收集、测量与冲洗出，随后收集下一个样品，基本没有传感器校准；冲洗步可在样品之间被执行以确保正被分析的样品基本未被前面的样品污染。在一些实施方式中，利用相对延长的冲洗，而在其他实施方式中，冲洗仅足够长以确保没有血液剩余。

【0649】在一些实施方式中，冲洗步骤的有效性取决于溶液 602a 的组成（例如，氯化钠、葡萄糖/右旋糖、抗凝血剂等的浓度）。因此，确保基本没有样品剩余在导管 12 和/或传感器 14 内所需的溶液 602a 的量可取决于溶液 602a 的组成。例如，与选择肝素化溶液相比，当选择未肝素化溶液时，可能需要相对更多的冲洗运动以完全移除所有样品。在一些实施方式中，冲洗运动的有效性还取决于冲洗流速。例如，在从传感器移除样品时，相对较快的流速比较低流速可更为有效，而较低流速可更为有效地移动较大体积的流体。因此，在一些实施方式中，所选的冲洗运动次数取决于所选的校准溶液与流速。在一些实施方式中，冲洗步骤流速是从约 0.25 μ l/min 或更小到约 10.0ml/min 或更大，且持续从约 10 秒或更少到约 3 分钟或更多。在一个示例性实施方式中，约 0.33ml 的溶液 602a 以约 1.0ml/min 的速率被冲洗，这进行约 20 秒。

【0650】在一些实施方式中，冲洗步骤将样品 814（例如血液）送回宿主，从而宿主基本没有经历净样品减少。更进一步，冲洗运动从传感器 14 与导管内腔 12a 清洗掉足量样品，从而在整合传感器系统 600 操作的下一步期间可进行准确的校准测量（例如，未稀释溶液 602a 的测量）。在一些实施方式中，相继冲洗运动的次数足以仅基本清洗来自传感器 14 与导管内腔 12a 的样品。在其他实施方式中，相继冲洗运动的次数可超过从传感器与导管内腔移除样品所需的冲洗运动次数，例如，如为宿主提供附加的流体。

【0651】在冲洗步骤完成时，流量控制装置 604 返回第一步，如图 8A 所示。在一些实施方式中，图 8A 到 8C 中示出的步骤被重复，直到系统 600 与导管/传感器暂时（例如，以将宿主移到替换位置进行某程序）或永久（例如，当病人出院或传感器寿命到期）中断连接。在一些实施方式中，可进行附加的任选步骤。

任选步骤：保持静脉打开（KVO）

【0652】血栓形成与导管阻塞是已知的在使用 IV 系统期间遭遇的问题，例如当流体流动被停止一段时间或以过低速率流动时。例如，在导管 12 之内、之上和/或周围，例如在导管孔 12b 处的血栓可导致阻塞。导管的阻塞可需要在另一部位插入

新的导管。已知 IV 溶液（例如，盐水或校准流体；有或没有肝素）的慢速流动可防止血栓形成导致的导管阻塞。该程序被称为保持静脉打开（KVO）。

【0653】通常，为将流体注入宿主体内，注入装置必须克服宿主的静脉压和/或动脉压。例如，在水合流体注入期间，IV 袋被升高到一高度，从而排出压力（来自 IV 袋的）克服静脉压且流体流入宿主。如果排出压力太低，则一些血液可流出身体并流入管和/或袋。当宿主起立或抬高臂时，这种情况有时发生，宿主起立或抬高臂相对于排出压力增加了静脉压。这一问题使用任何流体注入装置都会遇到且可应用 KVO 程序而被克服。KVO 可保持足够压力以克服宿主的静脉压且防止血液“回流”到管和/或储存器中。

【0654】在一些实施方式中，流量控制装置 604 可被配置成实施 KVO 步骤，其中流体流速相对于校准和/或清洗流速被减小（但不完全停止）。在优选实施方式中，IVO 流速足以防止导管 12 凝血且比在（以上）第一步中所用的流速相对更低。在优选实施方式中，KVO 流速足以克服宿主血管压（例如静脉压、动脉压）且比在（以上）第一步中所用的流速相对更低。在一些实施方式中，KVO 流速从约 1.0 μ l/min 或更低到约 1.0ml/min 或更高。在一些优选实施方式中，KVO 流速从约 0.02 到约 0.2ml/min。在一些更为优选实施方式中，KVO 流速从约 0.05ml/min 到约 0.1ml/min。在一些实施方式中，KVO 流速小于校准和/或冲洗流速（一个或多个）的约 60%、50%、40%、30%、20%或 10%。在一些优选实施方式中，KVO 步骤进行约 0.25 分钟或更短到约 20 分钟或更长时间。在优选实施方式中，溶液 602a 以这样的速度流动，使溶液 602a 的温度与围绕导管 12 体内部分的组织的温度基本平衡。有利地，平衡溶液 602a 的温度与周围组织的温度降低了温度对传感器 14 校准和/或样品测量的影响，从而改进传感器的准确性与一致性。在一些实施方式中，KVO 步骤可并入本文其他处描述的一个或多个流量控制装置操作步骤中，包括上述的第一步和第二步以及冲洗步骤。

【0655】KVO 步骤可以以一种或更多种方式执行。在一些实施方式中，流量控制装置 604 可被配置成移到至少一个附加定位，其中管 606 部分夹紧。例如，流量控制装置 604 被配置成移到一个定位，从而夹管点 808 部分关闭/打开。例如，在图 8A 到 8C 中示出的实施方式中，流量控制装置 604 可被向前移动稍微经过定位 812，从而辊 802 导致管 606 部分夹紧。在另一实施方式中，流量控制装置 604 可被向后移动稍微在定位 810 之后，从而辊 802 再导致管 606 部分夹紧。在优选实施方式中，夹紧量可被调整从而可获得期望的 KVO 流速。在一些替换实施方式中，通过在定位 810 与 812（例如看图 8A）之间以减小的速度移动流量控制装置而进行 KVO，从而流速是从约 0.1 μ l/min 或更小到约 0.5ml/min 或更大。在一些实施方式中，系统被配置成在第一与第二谨慎定位之间的运动时间是从约 0.25 到 30 秒，优选从约 5 到 15 秒。在一些优选实施方式中，管在从定位 810 到 812（例如看图

8A) 运动期间被完全夹闭(例如在结构件 802 与 806 之间)。在一些优选实施方式中, 流量控制装置到达定位 812 后, 流量控制装置以基本上快速度翻转越过顶部并回到定位 810 (例如见图 8C), 从而流速保持基本不变。在再一个实施方式中, 在 KVO 步骤期间, 流量控制装置在慢速与快速之间交替至少两次, 从而 KVO 步骤持续一段时间。

【0656】如上所述, 流量控制装置 604 可被配置成多种方式, 该多种方式可需要对上述操作步骤的一个或更多个进行修改。例如, 在一些实施方式中, 流量控制装置 604 可被配置成包括单一的夹管阀, 其中阀可被配置成打开、关闭或部分打开。在一些实施方式中, 流量控制装置 604 可被配置成包括非线性滚压夹管阀, 其中辊可在例如打开、关闭与部分打开定位之间前后移动。

【0657】在一些实施方式中, 流量控制装置 604 可包括连结到轴 804 并配置成压向弯曲表面 806 (例如, 第二结构件) 的一个辊 802 (例如, 第一结构件), 从而当辊 802 在定位 810 与 812 处或其间压向弯曲表面 806 时, 管 606 被完全夹闭且流量控制装置 604 向前启动辊 802 (例如, 朝向宿主)。在一个示例性实施方式中, 流量控制装置 604 可被配置成通过向前移动辊 802 (例如, 见图 8A, 从定位 810 旋转到 812) 而实施第一步 (以上, 将传感器 14 与溶液 602a 接触), 从而导致溶液 602a 流过传感器 14。在一些实施方式中, 流量控制装置 604 被配置成通过向后移动辊 802 (例如见图 B, 从定位 812 旋转到 810) 而实施第二步, 导致血液 814 进入导管 12 并接触传感器 14。此外, 流量控制装置 604 可被配置成, 通过相继多次地向前移动辊 802 (从定位 810) 穿过定位 812 并绕轴 804 直到再次到达定位 810 (例如见图 8C) 而实施清洗或 KVO 步骤。在另一个实例中, 流量控制装置 604 包括绕轴 804 布置的二、三或更多个辊 802。在一些实施方式中, 流量控制装置包括绕轴布置的多个辊, 其中流量控制装置通过绕轴旋转辊多次以连续向前推动 (例如, 持续一段时间) 溶液到宿主体内而实施 KVO。

【0658】在一个替换实施方式中, 通过在系统内、例如在位于或邻近导管或传感器连接器处并入单向压力控制阀, 可基本停止回流, 由此仅当流体压力 (例如, 排出压力) 被施加到阀的储存器侧时, 流体可流入宿主。换言之, 流体可仅以宿主方向流动 (例如, 朝向宿主), 而不向后朝向储存器流动。在一些实施方式中, 阀是被配置成打开阀所需的压力大于静脉压的双向阀, 从而回流基本被防止。

【0659】优选实施方式提供了超越现有技术装置的几个好处。有利地, 溶液 602a 与样品的运动以计量速率发生且不被排出压力变化所影响, 例如但不限于当宿主抬高手臂或起身四处移动时。并且, 首先通过将所有收集的样品送回宿主; 第二通过用“硬停止 (hard stop)” (例如点, 超过该点, 则流量控制装置不能将流体移入或移出宿主) 基本防止从宿主回流 (例如, 到管或储存器中), 而最小化宿主的样品损失。例如, 在一个优选实施方式中, 流量控制装置可被配置成输送不多于

每小时 25ml 的溶液给宿主。在另一个示例性实施方式中，流量控制装置可被配置成在任何时间抽回不多于 100 μ l 的血液。有利地，溶液 602a 与样品 814 的流速被仔细控制，从而样品 814 与溶液 602a 基本保持未稀释。此外，溶液 602a 升温到宿主的局部体温，从而整合传感器系统 600 基本不受温度系数影响且传感器 14 的准确性提高。

处理传感器数据的系统与方法

【0660】通常，与优选实施方式以及有关传感器技术相关的处理传感器数据的系统与方法包括至少三个步骤：初始化、校准以及测量。虽然一些示例性葡萄糖传感器在此被详细描述，但是处理传感器数据的系统与方法可以应用多种分析物传感器、利用多种测量技术实施，所述技术包括酶的、化学的、物理的、电化学的、分光光度计的、旋光的、量热的、辐射测量等。即，分析物传感器——其利用包括侵入式、最小侵入式以及非侵入式感应技术的任何公知方法，被配置成在传感器暴露于生物样品期间产生表明宿主内分析物浓度的数据信号——可替代在此描述的示例性分析物传感器。

【0661】在一些实施方式中，传感器系统被初始化，其中初始化包括传感器和/或传感器系统在宿主内或宿主上的应用。在一些实施方式中，传感器系统包括计算机系统，该计算机系统包括被配置成实施下列功能中的一个或多个的程序：打开系统、请求和/或接收原始数据（例如，时间、部位、编码等）、请求和/或接收患者数据（例如，年龄、状态、药物、胰岛素剂量等）、请求和/或接收校准信息（例如，制造商校准批数据、参考信息诸如提供用于校准的溶液（一个或多个）等）等。

【0662】在一些实施方式中，传感器系统被配置带有预定的初始适应时间。在一些实施方式中，传感器的灵敏度（例如，关于分析物浓度的传感器信号强度）和/或基线可被用于确定传感器的稳定性；例如，传感器灵敏度和/或基线的幅度和/或可变性可被估计以确定传感器信号的稳定性。在替换实施方式中，pH 水平、氧、次氯酸盐、干扰种类（例如，抗坏血酸盐、尿素以及对乙酰氨基酚）的检测，传感器与参考值之间的相关性（例如 R-值）等可被用于确定传感器的稳定性。在一些实施方式中，传感器被配置成在传感器适应期间校准，从而能够在完成传感器适应前进行生物样品的测量。

【0663】在一个实施方式中，系统与方法被配置成在传感器适应期间处理校准的传感器数据。通常，与传感器系统的校准和/或测量阶段相关的信号可在初始传感器适应期间被测量。利用测量分析物（例如，测量阶跃变化的变化率）的比率方法，传感器信号可用校正因子被校准以说明适应曲线的变化率。在一个示例性实施方式中，（例如，在传感器适应期间校准阶段的）顺序阶跃响应的底部可被拟合成直线或曲线（例如，利用线性或非线性回归，例如最小二乘回归），以推断传感

器适应曲线的变化率。因此，在测量阶段测量的变化率可被校正以说明传感器适应曲线的变化率，以及传感器信号被校准。通过在传感器适应期间校准，传感器插入后，可更快提供传感器数据（例如，到用户界面）。

【0664】 在一些实施方式中，系统与方法被配置成确定传感器的初始基线值。通常，基线是指基本不涉及分析物浓度的分析物传感器信号成分。在葡萄糖传感器的一个实例中，基线基本上由葡萄糖以外的因素（例如，干扰种类、非反应相关过氧化氢、或具有与过氧化氢重叠的氧化电位的其他电活化种类）引起的信号贡献构成。

【0665】 在优选实施方式中，传感器系统包括计算机系统，该计算机系统包括被配置成确定校准信息以及因而校准与生物样品相关的信号的程序的程序。通常，信号的校准包括传感器信号的初始校准、更新校准和/或再校准。虽然用于校准传感器的一些系统与方法在本文其他处被更为详细描述，例如在标题为“传感器电子器件”的部分中，但是，提供校准信息与校准传感器信号的附加与替换方法被提供在下面的说明中，并可联合和/或替换本文其他处描述的方法而应用。

【0666】 术语“校准信息”一般指任何信息，例如来自内源或外源的数据，其提供校准传感器所需的至少一部分信息。在一些实施方式中，校准信息包括稳态信息，例如通过处理来自内和/或外参考源的参考数据而获得的基线信息和/或灵敏度信息，其在本文其他处更为详细描述。在一些实施方式中，校准信息包括瞬时信息，例如，信息的变化率和/或通过处理在传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化（例如，突然或近似突然变化）期间所产生的信号而获得的脉冲响应信息，其在本文其他处更为详细描述。

【0667】 在一些实施方式中，稳态信息包括来自外源的参考数据，例如分析物传感器而不是被配置成连续测量生物样品的传感器系统的传感器，该参考数据也被称为外参考数据或外参考值（一个或多个）。在一些实施方式中，校准信息包括一个、两个或更多个外参考值（例如，来自自监测血糖仪（刺手指仪）、YSI 葡萄糖分析仪、Beckman 葡萄糖分析仪、其他连续葡萄糖传感器等）。在一些实施方式中，在初始校准时，一个或更多个外参考值被要求和/或需要。在一些实施方式中，外参考值（一个或多个）被请求和/或要求用于更新校准和/或再校准。在一些实施方式中，外参考值被用作校准传感器的校准信息；附加地或替换地，外参考值可被用于确认传感器系统的准确性和/或检测传感器基线和/或灵敏度的漂移或偏移。

【0668】 在一个示例性实施方式中，至少一个外参考值连同至少一个内参考值共同提供用于校准传感器的校准信息；例如，传感器的灵敏性可从外参考值而被确定，且基线可由内参考值（例如，表明传感器暴露于参考溶液期间参考溶液内的分析物浓度的数据信号，其在本文其他处更为详细描述）而被至少部分确定。

【0669】在另一个示例性实施方式中，校准信息包括提供有用于校准传感器的校准信息的两个或更多个外参考值；例如，至少两个 SMBG 计量值可被用于利用线性回归画出校准线，这在本文其他处更为详细描述。

【0670】在另一个示例性实施方式中，外参考值被用于确认另外确定的校准信息（例如，利用内参考值）。

【0671】在一些实施方式中，稳态信息包括从待校准的分析物传感器获得的参考数据，该参考数据也被称为内参考数据或内参考值。在一个示例性实施方式中，内参考数据包括与传感器对一种或更多种参考溶液（例如校准溶液）的暴露关联的信号，其在本文其他处更为详细描述。

【0672】在一些实施方式中，传感器系统包括一种或更多种参考溶液（例如，在一些实施方式中的校准溶液），其中系统被配置成将传感器暴露于一种或更多种参考溶液以提供校准信息，例如，传感器的基线和/或灵敏度信息。在一个示例性实施方式中，包括已知分析物浓度的参考溶液被提供，其中系统被配置成将传感器暴露于参考溶液，且其中系统被配置成产生数据信号，该数据信号表明传感器暴露于参考溶液期间参考溶液中的分析物浓度，如同在本文其他处更详细描述的。通常，系统可被配置成在一个或更多个时间点处间歇地和/或连续地获得内参考值。虽然很多说明集中于应用参考校准溶液以提供内参考值，但是其他传感器技术，例如光学感应方法，已知提供一个或更多个内参考标准（例如，已知吸光度、反射率、荧光性等）以确定基线和/或灵敏性信息，如同在本技术领域的技术人员所理解的；因此，在此描述的系统和方法可用其他类型的内参考值实施。

【0673】在一些实施方式中，传感器系统被配置成使用稳态测量方法，从该方法可获得稳态信息。在传感器暴露于分析物浓度期间，当信号达到“平台（plateau）”时，可获得稳态信息，其中信号代表分析物浓度；术语平台不限定信号为平坦信号，而是平台代表时间点或时段，在该时间点或时段期间，信号基本稳定且代表分析物浓度的数据点可被可靠地获得。

【0674】图 10 是示意性地示出在一个示例性实施方式中，在传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化期间所产生的的信号的图。x 轴代表时间；y 轴代表传感器信号（例如，计数）。通常，当传感器顺序地暴露于第一与第二不同分析物浓度时，阶跃变化发生，其中信号（从传感器暴露于第一分析物浓度变化到传感器暴露于第二传感器浓度后）包括可测量的变化率（瞬时信息），该可测量的变化率随后达到信号的“平台”或基本上达到信号的“平台”，该信号基本表明传感器被暴露于其中的分析物浓度（稳态信息）。作为一个实例，当传感器被暴露于第一分析物浓度的参考溶液中且然后被随后暴露于第二不同分析物浓度的参考溶液中时，阶跃变化发生。作为另一实例，当传感器被暴露于已知分析物浓度的参考溶液且然后被随后暴露于未知或未校准分析物浓度的生物样品中时，阶跃变化发生。

【0675】参考图 10，在第一时间点 1002，传感器被暴露于分析物浓度的阶跃变化，例如，从零浓度参考分析物浓度到未知或未校准分析物浓度的生物样品。在对阶跃变化的初始信号响应期间，信号的变化率 1004 可被测量一段时间。在一些实施方式中，例如当阶跃变化发生在两种已知参考溶液之间时，变化率信息可提供用于校准传感器的瞬时信息，其在本文其他处更详细描述。然而，如果阶跃响应的第一和/或第二分析物浓度未知，则单独的变化率信息不能提供校准传感器所需的足够校准信息。

【0676】在一些实施方式中，点 1006 代表信号响应从瞬时信息（例如变化率）到稳态信息（例如平台）偏移的时间点。即，在一些实施方式中，起始于点 1006 的信号基本准确地代表分析物浓度且可被用于确定分析物浓度的稳态方程。在用于校准传感器系统的稳态方程的一个示例性实施方式中，校准信息通过求解方程式 $y=mx+b$ 而获得，其中：“y”代表在单点处（或例如，信号表示分析物浓度的数据窗上的平均值）被确定的传感器数据值（例如，以“计数”方式数字化）；“b”代表基线（例如，与分析物无关）；“m”代表灵敏度（例如，针对葡萄糖传感器，计数/mg/dL）；以及“x”是参考溶液的浓度（例如，参考校准溶液中的已知分析物浓度（例如，葡萄糖，mg/dL））。在该示例性实施方式中，稳态信息包括灵敏度和基线。

【0677】在一些实施方式中，传感器数据值（y）可从移动窗获得，在传感器暴露于分析物浓度期间，所述移动窗智能地选择平台。在一些实施方式中，传感器系统被配置成被暴露于两种或更多种已知参考校准溶液，稳态信息（灵敏度与基线）可从中被处理以校准传感器系统；即，通过提供两种已知分析物浓度，上述的稳态方程可被用于求解传感器的基线与灵敏度，而该传感器的基线与灵敏度可被用于限定转化函数或校准因子，正如在本文其他处更为详细描述的。

【0678】再参考图 10，点 1006 是可被用作上述稳态方程中的“y”的点。在一些实施方式中，由于点 1006 是信号平台 1008 的开始（由虚线表示），因此点 1006 是可容易确定的；因而，系统包括处理数据信号以确定信号平台和/或其中的时间点的程序。通常，阶跃变化产生信号响应中的信号平台，该平台表明对分析物浓度测量的稳态响应。在一些实施方式中，系统包括被配置成确定时段（窗）以及从该窗选择单点或平均点的程序，其中在所述时段（窗）期间信号已到达平台。

【0679】然而，在一些情况下，点 1006 和/或平台 1008 可能不可容易确定。例如，在一些传感器系统中，某些非分析种类（例如基线、背景和/或干扰种类）的扩散——其可比分析物的扩散更慢（例如，通过覆盖分析物传感器的膜系统）——在分析物到达稳态的同一时段中没到达稳态。在这些情况下，由于穿过膜系统的滞后种类的反应，该反应在真实分析物平台 1008 上产生附加信号，因此信号可能不是以可测量方式达到“平台”。换言之，尽管分析物浓度可能已经到达平台，但基线还没有达到。虚线 1010 代表在这样的情况下对阶跃变化的信号响应，例如，其中

由于某些非分析物种类的滞后扩散，信号没有实质上达到“平台”，导致不可测量的分析物平台。在这些情况下，为了提供校准的分析物传感器数据，需要附加信息。用于提供附加信息和/或提供足够校准信息以校准这种情况下的分析物传感器的系统与方法在下文更为详细描述，例如参考相关的测量。

【0680】 在一些实施方式中，传感器系统被暴露于具有约为零的已知分析物浓度的参考溶液，且其中稳态信息包括关于在参考溶液中传感器的基线信息。例如，葡萄糖传感器系统可被暴露于 0mg/dl 葡萄糖溶液（例如，没有任何葡萄糖浓度的盐水溶液）且与在参考溶液中零葡萄糖浓度相关的信号提供表示传感器的至少一部分基线的校准信息（稳态）。然而，与参考溶液（例如盐水）中的零葡萄糖浓度相关的信号可能不等价于传感器暴露于生物样品（例如血液）——传感器被配置成从该生物样品获得其分析物浓度测量——时的基线信号；因此，在一些实施方式中，为了确定生物样品（例如血液）的基线，可能需要附加校准信息。在一些实施方式中，校准溶液包括例如被提供以克服血液中基线的附加成分。在一些实施方式中，可确定因子（例如，从历史数据），以便确定针对生物样品（例如血液）中的基线与参考溶液中的基线之间的差异的调整因子。在一些实施方式中，生物样品（例如血液）的基线与参考溶液的基线之间的差异——该差异在此也被称为 b 偏差，可利用下面更为详细描述的其他技术而被确定。

【0681】 通常，上述的校准信息，包括已知的基线与灵敏度，可被用于确定转化函数或校准因子，该转化函数或校准因子被应用于将传感器数据（“ y ”）转换成血糖数据（“ x ”），正如在本文其他处更为详细描述的。

【0682】 在一些实施方式中，系统与方法被配置成获得瞬时测量信息，该瞬时测量信息与传感器暴露于已知分析物浓度的参考溶液和/或未知或未校准分析物浓度的生物流体相关联。在一些实施方式中，系统被配置成通过将传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化并处理相关信号的变化率而获得瞬时信息。在一些实施方式中，系统被配置成通过将传感器暴露于分析物浓度的阶跃变化并处理相关信号的脉冲响应而获得瞬时信息。

【0683】 在一个示例性实施方式中，传感器被暴露于已知分析物浓度的第一参考溶液且然后暴露于已知分析物浓度的第二参考溶液以确定信号响应的变化率。在这些实施方式中，方程（ $\Delta y/\Delta t = r \cdot \Delta x$ ）可被用于获得瞬时信息，其中“ Δx ”是正被测量的两已知溶液之间的差值（例如，在示例性葡萄糖传感器中，是 0mg/dL 到 100mg/dL），“ Δy ”是对应于已知参考溶液中的分析物浓度差值（ Δx ）的传感器数据（例如，以计数的形式）之间的被测差值，“ Δt ”是在称为 Δy 的两个“ y ”传感器测量之间的时间，以及“ r ”代表校准因子变化率，或转化函数变化率，该变化率可被用于该具体传感器以由传感器数据变化率获得校准的血糖测量。

【0684】在一些实施方式中，瞬时信息可由从传感器暴露于未知或未校准分析物浓度的生物样品期间所产生信号的变化率而获得。在一些实施方式中，瞬时信息可从传感器暴露于分析物浓度阶跃变化期间所产生的信号的阶跃和/或脉冲响应而获得。

【0685】在一些实施方式中，稳态信息或瞬时校准测量都不单独地用于校准传感器系统，而是稳态与瞬时信息可被组合以提供足以校准传感器数据的校准信息，正如下面更详细描述。例如，在一些实施方式中，其中基线不完全已知（例如， $b_{\text{偏差}}$ 必须被确定），其中校准因子的变化率不容易确定（例如，当多种已知参考溶液不能被推到被推到实质上直接彼此相邻以提供表示阶跃或脉冲响应的变化率时），其中稳态测量不能被获得（例如，由于影响分析物信号平台的滞后种类）等。在一些实施方式中，稳态信息与瞬时信息通过系统被处理以提供传感器校准、确认和/或诊断。在一些实施方式中，来自未知或未校准血糖测量的瞬时传感器信息可被处理以提供传感器系统的校准信息，如下文更详细描述。

【0686】在一些实施方式中，一旦至少一部分校准信息被确定，则传感器系统被配置成将传感器暴露于生物样品并测量对其的信号响应。在一些实施方式中，传感器可被连续暴露于生物样品，其中至少一些外参考值被用作校准传感器系统的校准信息。在一些实施方式中，传感器可被间歇地暴露于生物样品，其中至少一些内参考值被用作校准传感器系统的校准信息，其在一些示例性实施方式中也被称为自校准。

【0687】在一些实施方式中，传感器系统仅利用稳态信息而被校准，正如在本文其他处更详细描述的。在一个这样的实施方式中，传感器系统被配置成被暴露于生物样品且值（ y ）由信号平台确定，该值（ y ）被用于与转化函数（校准因子）组合，该转化函数利用稳态信息（例如，灵敏度与基线）以获得与被测量传感器数据值 y 等价的被校准分析物浓度（例如，葡萄糖浓度，mg/dL 或 mmol/L）。

【0688】通常，优选实施方式的传感器系统可被配置成利用在本文其他处更详细描述的稳态信息的任何组合（例如，从外和/或内源）。在一些实施方式中，传感器系统包括被配置成基于一个、两个或更多个外参考值而校准传感器的系统与方法。在一些实施方式中，传感器系统包括被配置成基于一个或更多个外参考值而校准传感器的系统与方法，该校准可利用内参考值（例如，零分析物浓度参考溶液）而确认。在一些实施方式中，传感器系统包括被配置成基于一个外参考值与一个内参考值组合以确定基线和灵敏度信息而校准传感器的系统与方法。在一些实施方式中，传感器系统包括被配置成基于内参考值而校准传感器——也被称为自校准——的系统与方法。通常，自校准包括利用一种或更多种参考溶液以校准传感器系统。在一些实施方式中，传感器系统包括被配置成基于在先信息而校准传感器的系统与方法，其在本文其他处更为详细描述。在一些实施方式中，传感

器系统包括被配置成基于双工作电极、通过基本消除稳态校准方程（例如 $y=mx$ ）的基线成分而校准传感器的系统与方法。

【0698】在一些实施方式中，传感器系统包括被配置成仅基于在本文其他处更详细描述的时刻信息（例如，变化率、衰减、脉冲响应等）而校准传感器的系统与方法。在一个示例性实施方式中，分析物浓度可由响应阶跃变化（ Δx ）、在传感器数据测量 Δy 之间过去的时间（ Δt ）、以及校准因子变化率/转化函数变化率的传感器数据变化而被确定，正如上述更为详细描述的。

【0690】在一些实施方式中，传感器系统包括被配置成基于相关信息校准传感器的系统和方法，其中用于校准传感器系统的校准信息包括稳态信息与瞬时信息二者。

【0691】在一个示例性实施方式中，传感器系统包括被配置成基于变化率（瞬时信息）而校准传感器的系统与方法，所述变化率与传感器暴露于已知分析物浓度（例如 0mg/dl 葡萄糖）的参考溶液与生物样品之间的阶跃变化期间所产生的信号有关；在此示例性实施方式中，来自外部分析物传感器（例如，血糖仪）的参考值（稳态信息）可被得到而用于生物样品中的分析物浓度，因此提供足够信息，以便利用对其间阶跃变化的信号响应变化率来解决校准。使用变化率校准方法的一个有利之处包括其对基线以及干扰种类的不敏感性。

【0692】在一个优选实施方式中，系统被提供用于监测宿主的生物样品中的分析物浓度，该系统包括：基本连续的分析物传感器，该基本连续的分析物传感器被配置成在传感器暴露于生物样品期间产生表示宿主体内分析物浓度的数据信号；参考溶液，该参考溶液包括已知分析物浓度，其中系统被配置成将传感器暴露于参考溶液，且其中传感器被配置成在传感器暴露于参考溶液期间产生表示参考溶液中分析物浓度的数据信号；以及计算机系统，该计算机系统包括被配置成确定校准信息且从而校准与生物样品有关的信号的程序，其中校准信息包括稳态信息与瞬时信息。在一些实施方式中，校准信息由与传感器暴露于参考溶液相关的信号以及与传感器暴露于生物样品相关的信号而被确定。

【0693】其中稳态信息与瞬时信息被共同用于校准传感器系统的一种情况包括下列情况：其中从内参考（ $b_{\text{参考}}$ ）获得的基线测量值提供校准传感器系统所需的仅一部分基线信息。作为一个实例，血液的基线不同于盐水（例如，参考）的基线，且组成血液中的基线的化合物或分子可产生伪迹（例如 $b_{\text{偏差}}$ ），这可使得仅利用内源稳态信息进行校准是困难的。即，在一些实施方式中，由于引起基线的化合物/分子对传感器电活化表面的缓慢扩散，在血液中，响应分析物浓度的阶跃变化的信号平台 1008（图 10）不发生；相反，伪迹 1010（图 10）在信号中被观察到。因此，在一些实施方式中，对传感器系统的校准有用的基线信息包括 $b_{\text{参考}}$ 和 $b_{\text{偏差}}$

二者。已经发现确定 $b_{\text{偏差}}$ 的多个系统与方法，其可用于提供校准信息和/或诊断以及自动防故障，正如在本文其他处更为详细地描述。

【0694】在一些实施方式中， $b_{\text{偏差}}$ 可从瞬时信息确定，该瞬时信息从与传感器暴露于生物样品相关的信号得到，其中生物样品是未知或未校准分析物浓度的样品。

【0695】在一个优选实施方式中，提供了用于监测宿主生物样品中分析物浓度的系统，该系统包括：基本连续的分析物传感器，该传感器被配置成在传感器暴露于生物样品期间产生表示宿主体内的分析物浓度的数据信号；参考溶液，该参考溶液包括已知分析物浓度，其中系统被配置成将传感器暴露于参考溶液，且其中系统被配置成在传感器暴露于参考溶液期间产生表示参考溶液中分析物浓度的数据信号；以及计算机系统，该计算机系统包括被配置成确定校准信息并从而校准与生物样品相关的信号的程序，其中校准信息由与传感器暴露于参考溶液相关的信号以及与传感器暴露于生物样品相关的信号而确定，其中生物样品是未知或未校准分析物浓度的样品。

【0696】在一些实施方式中，为了确定在与参考溶液相关的基线测量值同与生物样品相关的基线测量值之间的偏差（例如 $b_{\text{偏差}}$ ），系统与方法被配置成处理与传感器暴露于生物样品相关的信号的脉冲响应，其中该生物样品是未知或未校准分析物浓度的样品。

【0697】图 11 是示意性示出在图 10 中示出的阶跃响应的导数的图。在一个示例性实施方式中，图 11 也可被描述为当传感器被暴露于未知或未校准分析物浓度的生物样品阶跃变化时相关信号的脉冲响应。在该实施方式中，脉冲响应可由两个指数函数之和而限定（例如 $(ae^{-k_1 * t} - ae^{-k_2 * t})$ ），其中 k_1 与 k_2 是传感器特有的时间常数），其中脉冲响应在 $t=0$ 处以 0 开始，并期望其随着 t 变大（随时间过去）而衰减到 0。脉冲响应到达峰值，在图 11 中表示为点 1050，该峰值表示相关信号的最大变化率（例如，见图 10）。此外，尽管希望信号会随着 t 变大而衰减为 0，但是图 11 显示平台 1052 高于 y 轴；即，其中平台 1052 不为 0。

【0698】已经发现，平台的正值 1054 基本代表 $b_{\text{偏差}}$ 的伪迹 1010（图 10）的坡度/斜率（slope），因此，当坡度从阶跃响应的 $t=0$ 处画出时（见，图 10 的线 1012），在阶跃响应末端 1014 处坡度线的“ y ”值 1016 表示 $b_{\text{偏差}}$ 。因此，然后 $b_{\text{偏差}}$ 可被加到方程式 $y=mx+b$ （其中 $b=b_{\text{参考}}+b_{\text{偏差}}$ ），且转化函数（校准因子）可被确定以校准传感器系统（即，使用稳态信息与瞬时信息二者并包括使用与传感器暴露于未知或未校准分析物浓度的生物样品有关的信号）。

【0699】在一些可替换实施方式中，系统与方法被配置成处理与阶跃变化（如同图 10 中所示）相关的脉冲响应（如图 11 中所示），以确定稳态测量的时间点，在该时间点期间可获得分析物浓度。如上所述，在一些情况下，确定稳态时间点（例

如,图 10 中的 1006)——在该时间点信号准确代表分析物浓度——可以是困难的。因此,已经发现被配置成在阶跃响应中确定时间点(例如,图 10 中的 1006)的系统和方法,该阶跃响应与传感器暴露于未知或未校准分析物浓度的生物样品有关,该时间点准确代表生物样品中的分析物浓度。因为脉冲响应可通过指数限定(上面讨论的),因此系统与方法可被配置成处理带有各种参数的指数方程(一个或多个),以确定由传感器暴露于生物样品而确定的脉冲响应曲线的最佳拟合。已经发现,脉冲响应的这种最佳拟合提供了足够信息以确定时间点 1056(图 11),在该时间点处,衰减曲线应已衰减到 y 轴截距;即,衰减曲线应当已经到达 $y=0$ 处的时间点 1056 表示在阶跃响应中的(稳态)时间点(例如,图 10 中的 1006),该时间点准确代表分析物浓度而没有 $b_{\text{偏差}}$ 伪迹 1010。因此,随后 ($y=mx+b$) 可被用于校准传感器系统,包括在推断的脉冲响应曲线表明的时间处的信号值“y”(例如,并利用从一个或多个参考校准解确定的灵敏度与基线信息,例如本文其他处更为详细描述)。

【0700】 在一些其他替换实施方式中,系统与方法被配置成,比较与未知或未校准分析物浓度的生物样品相关的多个时间间隔信号的稳态信息与瞬时信息,以确定与参考溶液相关的基线测量值和与生物样品相关的基线测量值之间的偏差。

【0701】 在一些示例性实施方式中, $b_{\text{偏差}}$ 通过为多个阶跃响应(例如,时间间隔信号)标出水平(即点,在该点处阶跃响应达到平台或终止)对比率(即,从脉冲响应曲线峰值确定的阶跃响应的最大变化率)并绘制标出点的回归线而被确定,如参考图 12 更详细描述的。

【0702】 图 12 是示出与传感器暴露于未知或未校准分析物浓度的生物样品相关的多个时间间隔信号的水平对比率的图。y 轴表示每一个阶跃响应的最大变化率;x 轴表示水平(在信号平台和/或阶跃响应末端处获得的信号水平(例如,计数))。图上的每一个点 1080 代表多个时间间隔信号中的每一个的水平对比率。回归线 1082 利用本技术领域技术人员理解的已知回归方法绘制。线 1082 穿过 y 轴处的点 1084 代表与参考(例如,100mg/dL 校准溶液)相关的信号加上 $b_{\text{偏差}}$ 。因此, $b_{\text{偏差}}$ 可通过从线 1082 穿过 y 轴处的点 1084 减去与参考相关的信号而被确定。因此,从上述图确定的 $b_{\text{偏差}}$ 可被包括在方程式 $y=mx+b$ (其中 $b= b_{\text{参考}} + b_{\text{偏差}}$) 中,且转化函数(校准因子)可被确定以校准传感器系统(即,利用稳态信息与瞬时信息二者并包括利用与传感器暴露于未知或未校准分析物浓度的生物样品相关的信号)。

【0703】 在一些实施方式中, $b_{\text{偏差}}$ 是可调整参数,其中传感器系统包括系统与方法,该系统与方法被配置成,例如,响应于超过预定阈值的 $b_{\text{偏差}}$ 变化以及/或响应于外部信息,随每一次测量循环(每一次传感器被暴露于生物样品)确定 $b_{\text{偏差}}$ 并随每一次循环调整校准因子(转化函数),包括 $b_{\text{偏差}}$ 。

【0704】在一些实施方式中，系统与amp;方法被提供，以基于稳态信息与瞬时信息的比较而检测信号基线和/或灵敏度的偏移，正如参考图 12 更为详细描述。在一些实施方式中，系统与amp;方法被提供，以基于稳态信息与瞬时信息的比较而校正信号基线和/或灵敏度的偏移。在一些实施方式中，系统与amp;方法被提供，以响应于基于稳态信息与瞬时信息的比较的信号基线和/或灵敏度偏移检测而启动校准。

【0705】再参考图 12，回归线 1082 被示出用于所选择的多个时间间隔信号。在一些实施方式中，可对时间间隔信号的多个不同窗（例如，时间偏移窗）绘制多条回归线。在这些实施方式中，来自时间间隔信号的第一窗的回归线与从时间间隔信号的第二窗绘制的回归线的比较可被用于诊断传感器灵敏度和/或基线的偏移和/或漂移。例如，在图 12 中，线 1082 代表对第一时段上的第一数据窗绘制的回归线；虚线 1086 代表对第二时段上的第二数据窗绘制的回归线；以及虚线 1088 代表对第三时段上的第三数据窗绘制的回归线。在本实例中，虚线 1086 沿 y 轴从第一线 1082 偏移，表示从第一时段到第二时段传感器基线的漂移或偏移；虚线 1088 沿 x 轴从第一线 1082 偏移，表示从第一时段到第三时段传感器灵敏度的漂移或偏移。因此，回归线的偏移可被用于诊断传感器信号的漂移或偏移并可被用于触发校正行为，例如，利用任何在此描述的方法进行更新校准和/或再校准。此外或可替换地，线的偏移可被用于校正传感器信号的偏移或漂移；例如，从而线的偏移量可被用于更新校准（例如，两个回归线之间的 y 值变化可表示两时段之间的相应基线变化，且因此校准信息被更新）。本技术领域技术人员理解的是，基线与灵敏度的偏移或漂移的某些组合可在一些情况下发生，其可相似地被检测和/或校正。

诊断与自动防故障

【0706】在一些实施方式中，系统包括被配置成响应校准信息诊断至少一个传感器以及宿主的状况的程序。在一些实施方式中，每一次传感器被暴露于参考溶液和/或生物样品时，系统间歇地或连续地确定至少一些校准信息（例如，灵敏度信息、 $b_{\text{偏差}}$ 等）。

【0707】在一个实施方式中，系统与amp;方法被配置成响应传感器暴露于参考溶液与生物样品的至少一种而找到数据的平台和/或稳定窗。在一些实施方式中，如果系统不能找出数据的平台和/或稳定窗，则系统被配置成“自动防故障”；例如，在一些情况下，缺少数据的平台和/或稳定窗可能表示参考溶液（例如校准溶液）与生物样品（例如血液）的稀释和/或混合，和/或希望/期望流体流动的中断/打断。此外，在一些情况下，缺乏数据的平台和/或稳定窗可能表示信号中的干扰种类。

【0708】通常，术语“自动防故障（fail-safe）”包括响应于检测错误或意外情况、以某种方式修改系统处理和/或数据显示，并因此避免潜在不正确的或临床不相关的分析物值的报告和/或处理。

【0709】在其他实施方式中，系统与方法被配置成，响应于信号暴露于参考和/或生物样品而处理信号，以确定是否信号在预定范围内；其中信号落到范围之外，则系统被配置成自动防故障。

【0710】在一些实施方式中，系统与方法被配置成确定包括灵敏度信息的校准信息，其中系统包括被配置成响应于灵敏度超过预定量的变化而诊断错误的程序。例如，在参照附图 8A 到 8C 的示例性实施方式更为详细描述传感器系统中，系统可被配置成在每一个校准阶段确定灵敏度值；且其中当校准阶段的灵敏性与事先被存储的灵敏度相差多于预定阈值时，系统可被配置成自动防故障。在这个示例性实施方式中，自动防故障可包括，例如，不利用灵敏度信息以更新校准。尽管不希望被理论所限，上述的预定阈值允许传感器灵敏度的漂移，但防止在灵敏度值的大的起伏，该大的起伏可由于噪声和/或系统中的其他错误而导致。

【0711】在一些实施方式中，系统与方法被配置成，通过确保传感器信号（例如，参考溶液（一个或多个）的原始信号）在预定范围内而诊断传感器系统中的错误。在一些实施方式中，传感器信号必须在原始值（例如计数、电流等）的预定范围内。在一些实施方式中，可为从校准阶段绘制的回归线设定一条或更多条边界线。例如，进行回归之后，得到的坡度和/或基线被测试以确定是否它们落入预定可接受的阈值（边界）内。这些预定的可接受边界可从体内或体外测试（例如，假设传感器/病人的设定代表将来数据，则通过由该设定收集的传感器灵敏性和/或基线的回顾分析）获得。提交于 2006 年 2 月 22 日标题为“分析物传感器（ANALYTE SENSOR）”的同时未决的美国专利申请 11/360,250，描述了用于绘制边界线的系统与方法，该申请在此全文并入以作参考。在一些实施方式中，对于不同参考溶液可设定不同边界。

【0712】在一些实施方式中，系统与方法被配置成，在传感器暴露于生物样品期间——也被称为测量阶段，进行传感器系统的诊断（例如，连续或间歇地），例如，如上文参考图 8A 到 8C 更为详细描述。在一些实施方式中，诊断包括 $b_{\text{偏差}}$ 的确定和/或分析。在一些实施方式中，系统与方法被提供用于比较顺序测量阶段的顺序 $b_{\text{偏差}}$ 值。在一些实施方式中，系统包括程序，该程序被配置成响应于超过预定量的 $b_{\text{偏差}}$ 变化诊断错误和自动防故障。在一些实施方式中，系统包括程序，该程序被配置成响应于超过预定量的 $b_{\text{偏差}}$ 变化重校准传感器。在一些实施方式中，系统包括程序，该程序被配置成响应于超过预定量的 $b_{\text{偏差}}$ 变化检测干扰种类。

【0713】在一些实施方式中，系统包括程序，该程序被配置成响应于超过预定量的 $b_{\text{偏差}}$ 变化诊断宿主的代谢过程状况。在一些实施方式中，系统包括程序，该程序被配置成响应于诊断状况而显示或传送与宿主状况相关的信息。尽管不希望被理论所限，但是认为， $b_{\text{偏差}}$ 的变化可以是代谢副产物（电话化种类）增加（或减少）

的结果，该代谢副产物可以是宿主受伤、炎症、或甚至更严重的并发症的结果；因此， $b_{\text{偏差}}$ 的变化在诊断宿主健康状况变化方面可以是有用的。

【0714】 在一些实施方式中，系统包括程序，该程序被配置成响应于超过预定量的 $b_{\text{偏差}}$ 变化检测传感器错误、传感器信号噪声、传感器的失效、基线变化等。

【0715】 在一些实施方式中，系统包括被配置成确定传感器的时间常数的程序。计算传感器的时间常数的一个方法包括确定对阶跃变化的脉冲响应，其中脉冲响应峰值处的时间代表传感器的时间常数。尽管不希望被理论所限，但是认为，由脉冲响应峰值确定的时间常数应在整个传感器寿命中保持基本相同。然而，例如，如果检测到时间常数的偏移（在阶跃变化与其相关脉冲响应曲线之间）超过预定范围，其可以表明意外传感器状况或错误。因此，通过比较来自多个脉冲响应曲线的时间常数（由多个阶跃响应得到），程序可被配置成从而诊断传感器状况或错误且启动程序（例如，自动防故障）。

【0716】 因此，系统可以“自动防故障”，包括实施下面自动防故障中的一个或更多个：暂时或永久中止（例如，停止）分析物数据显示、传感器的更新校准或再校准、请求外参考值、应用外参考值（一个或多个）作为被检测状况的确认、应用外参考值（一个或多个）更新校准或再校准传感器、关闭系统、处理传感器数据以弥补 $b_{\text{偏差}}$ 的变化、针对传感器状况传送一个或更多个信息到用户界面或其他外源等。

自校准

【0717】 一些优选实施方式被配置用于传感器系统的自校准，其中“自校准”包括应用一个或更多个内参考校准传感器系统。在一些实施方式中，自校准包括被配置成只基于内参考值校准传感器的系统与方法。然而，在一些自校准的替换实施方式中，一个或更多个外参考值可被用于补充和/或确认传感器系统的校准。

【0718】 在一些优选实施方式中，系统被配置成将传感器间歇暴露于生物样品；然而，允许将传感器连续暴露于生物样品的传感器系统配置也被考虑。在一些实施方式中，系统被配置成间歇地或周期地将传感器暴露于参考物，但是，允许由传感器系统和/或使用用户启动的一个或更多个独立或不规则的参考测量的传感器系统配置也被考虑。在如图参考 8A 到 8C 描述的传感器系统的示例性实施方式中，系统被配置成在测量阶段与校准阶段之间循环（在其间交错有任意的其他阶段（例如，冲洗与 KVO））。

【0719】 通常，自校准的计时可由多个参数驱动：预设间隔（例如，时钟驱动）和/或事件触发（例如，生物样品在传感器处的检测）。在一些实施方式中，一个或更多个阶段纯粹是时钟驱动的，例如，通过被配置成控制在流量控制装置、远程分析器和/或其他计算机系统内容纳的计时（timing）的系统。在一些实施方式中，

一个或更多个阶段由一个或更多个事件驱动，包括：传感器暴露于生物样品（例如血液）、传感器暴露于参考物（例如校准溶液）、完成校准测量、完成分析物测量、信号测量稳定、传感器用于检测生物样品等。

【0720】 在一个示例性实施方式中，校准与测量阶段由传感器的清洁而驱动，即，系统与方法被配置成检测何时传感器处于生物样品和/或参考溶液（例如校准溶液）中，其中该系统被配置成响应于该样品/溶液的检测而转换到适当阶段。

【0721】 在另一个示例性实施方式中，AC 信号被放置在 DC 信号顶部（例如，在测量电流的电化学分析物传感器中），其中系统与方法被配置成分析对 AC 信号的阻抗响应并因此检测生物样品。

【0722】 在另一个示例性实施方式中，系统与方法被配置用于分析传感器信号，其中来自已知参考溶液（例如，已知分析物浓度）的变化可在信号上被检测，且与其响应发生从校准阶段到测量阶段的转换；相似地，系统可被配置成，响应于与参考溶液相关的已知信号值的检测而转换回校准阶段。

【0723】 在另一个示例性实施方式中，系统与方法被配置成，在阶段之间转换以响应被配置成在具体部位检测生物样品和/或参考溶液的一个或更多个传感器。

【0724】 在一些实施方式中，传感器系统部分或全部通过时钟（例如，预定时间间隔）控制，其计时可通过上述的任何事件（例如，触发器或传感器）而被确认。

【0725】 在一个示例性实施方式中，提供系统与方法以使整合葡萄糖传感器系统进行自校准而需要最少的使用者交互。在这样的示例性实施方式中，整合传感器系统提供有上述部件，所述部件包括，例如流体袋、流量控制装置、IV 管、流量控制装置、远程分析器、本地分析器以及传感器/导管。当系统启动时，健康护理人员将导管与传感器插入宿主并将第一参考溶液（例如，零葡萄糖盐水溶液）注入 IV 管，其中系统被配置成允许预定时段（例如，20 分钟）用于第一参考溶液穿过 IV 管并进入导管内。然后，健康护理人员将流体袋连结到 IV 管，其中流体袋包括第二参考溶液（例如，100mg/dl 葡萄糖溶液），该第二参考溶液被配置成在 IV 管线内跟随第一参考溶液。在注入第一参考溶液并连结第二参考溶液之后，健康护理人员启动整合传感器系统（例如，通过远程分析器触摸屏），在此之后，在没有所需用户界面的情况下（用于系统校准和/或初始化），整合传感器系统自动校准并运行 24 小时。在一些实施方式中，传感器系统通过注入新的第一参考溶液（例如，零葡萄糖盐水溶液）而被每 24 小时再校准。

【0726】 在上述的示例性实施方式中，系统被配置成用第一与第二参考溶液并利用在标题为“处理传感器数据的系统与方法”的部分中描述的方法被校准。此外，系统被配置成，例如通过信号水平的差异的稳态检测而自动地检测与第一和第二参考溶液相关的信号的差异。

实施例

实施例 1: 犬体内的葡萄糖传感器系统试验

【0727】现在参考图 4，在图 1 中示出实施方式的葡萄糖传感器系统在犬体内被测试。葡萄糖传感器根据在此所述的优选实施方式被制造。即，第一传感器（测试 1）如下制造：提供铂线、用聚对亚苯基二甲基气相沉积该铂以形成绝缘涂层、将银线螺旋状地绕绝缘铂线缠绕（以形成“绞合对”）、对银线的电活化表面部分进行掩膜、在绞合对上气相沉积聚对亚苯基二甲基、氯化银电极以形成氯化银参考电极、以及移除在绝缘铂线上的径向窗以暴露其上的圆周电活化工作电极表面区域，该组件也被称作“聚对亚苯基二甲基涂布的绞合对组件”。

【0728】通过在电极溶液中浸涂组件并干燥，在工作与参考电极的电活化表面区域上形成电极域。通过随后在酶溶液内浸涂组件并干燥，在电极域上形成酶域。通过在传感器结构上喷涂阻抗域溶液，在酶域上形成阻抗域。

【0729】当传感器被构建好后，其被放置在保护鞘内并随后被穿过且连结到流体连接器。

【0730】第二传感器（测试 2）以与第一传感器同样的方式构建，除了银线被设置在（例如，卷绕在）流体连接器内。因此，只有铂工作电极（单线）在试验期间被插入到导管中。

【0731】在使用前，传感器利用电子束被灭菌。

【0732】被麻醉的犬（2 岁大，约 40 磅）的前足被切到股动脉与股静脉。动静脉旁路利用 14 号导管以及 1/8 英寸 IV 管从股动脉到股静脉被设置。在所有时间，加压动脉流体管线被连接到传感器系统。测试的传感器系统（测试 1 与测试 2）包括 20 号 x 1.25 英寸导管且每 30 秒进行测量。导管无菌地插入旁路中，随后将传感器插入导管内。在美国公布号 US-2006-0155180-A1 中公开类型的经皮葡萄糖传感器（对照）根据建议程序被构建并放置在犬的腹部。用连续增量 IV 注入 10% 的右旋糖溶液（“葡萄糖激发”）对犬进行激发（challenge），直到血糖浓度达到约 400mg/dL。

【0733】图 4 示出试验结果。粗线表示从测试 1 传感器收集的数据。细线表示从测试 2 传感器收集的数据。菱形表示由手持血糖仪（SMBG）从犬的腹部采样而收集的数据。原始葡萄糖测试数据（计数）在左边的 Y 轴上示出，“SMBG”对照的葡萄糖浓度在右边的 Y 轴上示出，且时间在 X 轴上示出。X 轴上的每一个时间间隔表示 29 分钟（例如，10:04 到 10:33 为 29 分钟）。插入导管后立即地，每一个测试传感器开始收集数据，基本没有传感器平衡时间（例如，适应时间）。每一个测试传感器基本类似于对照传感器响应于葡萄糖激发。例如，每一个装置示出葡萄糖信号从 10:33 的约 3200 计数增加到 11:31 的约 6000-6700 计数。然后，每一个装置显示葡萄糖信号快速降低到 12:00 的约 4700 计数。此外，测试传感器与对照传感器的响应基本相似（例如，在每一个时间点处，大部分测试数据与 SMBG

数据基本相等)。从这些试验示出,与循环系统接触的留置葡萄糖传感器系统(如在此所述)可在临床情况中提供基本连续的葡萄糖监测。

实施例 2: 在猪体内的葡萄糖传感器系统试验

【0734】现在参考图 5,图 1 中示出实施方式的四个葡萄糖传感器系统利用以上实施例 1 所述的方案在猪体内测试(约 104 lb)。葡萄糖以增加的速率穿过远端放置的 IV 导管而被连续注入,直到读出血糖达到 300-400mg/dL(总共 300ml 的 10% 右旋糖 IV 溶液)。图 5 示出试验结果。线表示来自四个传感器的数据(测试 1 到测试 4),菱形表示手持葡萄糖仪(SMBG)进行的对照测量值。原始葡萄糖测试数据(计数)在左侧 Y 轴上示出,“SMBG”对照的葡萄糖浓度在右侧的 Y 轴上示出,且时间在 X 轴上示出。试验结果显示,尽管传感器的灵敏度不同,但是每一个测试传感器基本类似于对照传感器(SMBG)响应于葡萄糖激发。这些试验结果示出,与循环系统接触的留置葡萄糖传感器系统(优选实施方式的)在临床情况中可基本连续地追踪葡萄糖。

实施例 3: 在猪体内带有流量控制装置的葡萄糖传感器系统

【0735】现在参考图 13,根据在此所述的优选实施方式构建葡萄糖传感器。即,测试传感器如下构建:提供铂线、用聚对亚苯基二甲基气相沉积该铂以形成绝缘涂层、将银线螺旋状地绕绝缘铂线缠绕(以形成“绞合对”)、对银线的电活化表面部分进行掩膜、在绞合对上气相沉积聚对亚苯基二甲基、氯化银电极以形成氯化银参考电极、以及移除在绝缘铂线上的径向窗以暴露其上的圆周电活化工作电极表面区域,该组件也被称作“聚对亚苯基二甲基涂布的绞合对组件”。

【0736】通过在电极溶液中浸涂组件并干燥,在工作与参考电极的电活化表面区域上形成电极域。通过随后在干扰域溶液内浸涂组件并干燥,在电极域上形成干扰域。通过随后在酶溶液内浸涂组件并干燥,在干扰域上形成酶域。通过在传感器结构上喷涂阻抗域溶液,在酶域上形成阻抗域。

【0737】然后,测试传感器被设置在 20 号导管内并被插入非糖尿病猪的股静脉内。导管被连接到优选实施方式的整合传感器系统 600。流量控制装置 604(例如,在图 8A-8C 中示出的滚子阀)被配置成在步骤一与步骤二之间移动,正如在上面标题为“流量控制装置功能”的部分所述。107mg/dL 的葡萄糖溶液被用于校准传感器(例如,从储存器 602 流动穿过管 606 到导管 12)。为模拟糖尿病的高血糖状态,逐步注入 26%的右旋糖,直到猪的血糖为约 600mg/dL。然后为了模拟低血糖状态,给予 10 U Humulin N,直到猪的血糖为约 50mg/dl。然后,猪的血糖通过第二次 26%右旋糖注入而升高到约 100mg/dl。

【0738】图 13 是示出猪体内随时间的未校准葡萄糖传感器数据以及相应血糖值的图形表示。原始计数表示在左侧的 Y 轴上。葡萄糖浓度示出在右侧 Y 轴上。时间示出在 X 轴上。测试测量值(例如,借助测试传感器获得的血糖浓度测量值,原

始计数)示出为小黑点。对照测量值(例如,在 Yellow Springs Instrument (YSI)葡萄糖分析器上分析的颈静脉血样)被示出为菱形。

【0739】在试验期间,系统被配置成在校准测试(用 107mg/dl 葡萄糖溶液)与血糖测试之间交替,如在标题为“第一步:将传感器与校准溶液接触和校准”与“第二步:样品收集与测量”的部分中分别所述。因此,当试验进行时,测试信号在校准溶液(107mg/dl)与血糖测量之间摆动。传感器(测试)血糖测量值与对照血糖测量值紧密相关。例如,当猪的血糖浓度增加(由于注入葡萄糖),测试测量值也增加,在约 12:20 达到约 550mg/dl。相似地,当猪的血糖浓度降低(由于注入胰岛素),测试测量值也降低,在约 14:45 降低到约 50mg/dl。

【0740】从这些数据,可以推定,优选实施方式的葡萄糖传感器系统(包括参考图 8A 到 8C 所述的阀)在宽的动态范围内准确且灵敏地测量静脉内葡萄糖浓度。

实施例 4: 在人体内带有流量控制装置的葡萄糖传感器系统试验

【0741】现在参考图 14,结构如实施例 3 所述的葡萄糖传感器以及整合传感器系统(如在实施例 3 中所述)在糖尿病宿主志愿者体内被测试。流量控制装置被配置成如图 8A-8C 所示。系统被配置成在校准阶段与血糖测量阶段之间交替,如在本文其他处所述。在传感器/导管初始化时,充满 0mg/dl 的葡萄糖盐水溶液的注射器被注入到 IV 管内,且包括 100mg/dl 葡萄糖肝素化盐水溶液的流体袋被随后连结到管。然后打开系统(例如,传感器初始化)。0mg/dl 的葡萄糖盐水溶液穿过传感器,之后 100mg/dl 葡萄糖肝素化溶液随后穿过传感器以允许初始校准信息被收集。然后,包括参考图 8A 到 8C 所述的流量控制装置的系统在传感器暴露于血液样品与传感器暴露于 100mg/dl 葡萄糖肝素化盐水溶液之间摆动。根据在标题为“处理传感器数据的系统与方法”的部分中描述的方法,通过从 0mg/dl 的葡萄糖与 100mg/dl 葡萄糖盐水溶液的测量而获得的校准信息以及传感器对血样的阶跃变化响应的组合,传感器进行自校准。在本实施例中并没有外部测量(例如,通过 YSI 或刺手指的血糖测量)被用于校准系统。在试验期间,流量控制装置在步骤一(测量 100mg/dl 葡萄糖溶液)与步骤二(血样采集与测量血糖浓度)之间循环,从而每 5 分钟完成一次循环。试验进行约 2.5 天的时期。宿主采取其正常进食计划与胰岛素注入。

【0742】图 14 是示出随时间在糖尿病宿主志愿者体内校准的静脉血糖传感器测量值(测试,黑点)以及相应对照血糖测量值(YSI,大圆圈)的图形表示。葡萄糖浓度在 Y 轴上示出而时间在 X 轴示出。测试测量值紧密跟踪对照测量值,范围从在约 10:00 与约 15:30 处的约 350mg/dl 到在约 11:45 的约 50mg/dl。从这些数据,可以推定:1) 优选实施方式的传感器校准方法准确地校准传感器,且 2) 优选实施方式的葡萄糖传感器系统在人体内在宽的动态范围内准确测量静脉内葡萄糖浓度,持续两天或更多天。

【0743】适于连同优选实施方式的方面用于的方法与装置在美国专利号 4,994,167；美国专利号 4,757,022；美国专利号 6,001,067；美国专利号 6,741,877；美国专利号 6,702,857；美国专利号 6,558,321；美国专利号 6,931,327；美国专利号 6,862,465；美国专利号 7,074,307；美国专利号 7,081,195；美国专利号 7,108,778；以及美国专利号 7,110,803 中公开。

【0744】适用连同优选实施方式的方面应用的方法与装置在美国专利公布号 US-2005-0176136-A1；美国专利公布号 US-2005-0251083-A1；美国专利公布号 US-2005-0143635-A1；美国专利公布号 US-2005-0181012-A1；美国专利公布号 US-2005-0177036-A1；美国专利公布号 US-2005-0124873-A1；美国专利公布号 US-2005-0115832-A1；美国专利公布号 US-2005-0245799-A1；美国专利公布号 US-2005-0245795-A1；美国专利公布号 US-2005-0242479-A1；美国专利公布号 US-2005-0182451-A1；美国专利公布号 US-2005-0056552-A1；美国专利公布号 US-2005-0192557-A1；美国专利公布号 US-2005-0154271-A1；美国专利公布号 US-2004-0199059-A1；美国专利公布号 US-2005-0054909-A1；美国专利公布号 US-2005-0112169-A1；美国专利公布号 US-2005-0051427-A1；美国专利公布号 US-2003-0032874-A1；美国专利公布号 US-2005-0103625-A1；美国专利公布号 US-2005-0203360-A1；美国专利公布号 US-2005-0090607-A1；美国专利公布号 US-2005-0187720-A1；美国专利公布号 US-2005-0161346-A1；美国专利公布号 US-2006-0015020-A1；美国专利公布号 US-2005-0043598-A1；美国专利公布号 US-2003-0217966-A1；美国专利公布号 US-2005-0033132-A1；美国专利公布号 US-2005-0031689-A1；美国专利公布号 US-2004-0186362-A1；美国专利公布号 US-2005-0027463-A1；美国专利公布号 US-2005-0027181-A1；美国专利公布号 US-2005-0027180-A1；美国专利公布号 US-2006-0020187-A1；美国专利公布号 US-2006-0036142-A1；美国专利公布号 US-2006-0020192-A1；美国专利公布号 US-2006-0036143-A1；美国专利公布号 US-2006-0036140-A1；美国专利公布号 US-2006-0019327-A1；美国专利公布号 US-2006-0020186-A1；美国专利公布号 US-2006-0020189-A1；美国专利公布号 US-2006-0036139-A1；美国专利公布号 US-2006-0020191-A1；美国专利公布号 US-2006-0020188-A1；美国专利公布号 US-2006-0036141-A1；美国专利公布号 US-2006-0020190-A1；美国专利公布号 US-2006-0036145-A1；美国专利公布号 US-2006-0036144-A1；美国专利公布号 US-2006-0016700-A1；美国专利公布号 US-2006-0142651-A1；美国专利公布号 US-2006-0086624-A1；美国专利公布号 US-2006-0068208-A1；美国专利公布号 US-2006-0040402-A1；美国专利公布号 US-2006-0036142-A1；美国专利公布号 US-2006-0036141-A1；美国专利公布号 US-2006-0036143-A1；美国专利公布号 US-2006-0036140-A1；美国专利公布号 US-2006-0036139-A1；美国专利公布号 US-2006-0142651-A1；美国专利公布号 US-2006-0036145-A1；美国专利公布号

US-2006-0036144-A1; 美国专利公布号 US-2006-0200022-A1; 美国专利公布号 US-2006-0198864-A1; 美国专利公布号 US-2006-0200019-A1; 美国专利公布号 US-2006-0189856-A1; 美国专利公布号 US-2006-0200020-A1; 美国专利公布号 US-2006-0200970-A1; 美国专利公布号 US-2006-0183984-A1; 美国专利公布号 US-2006-0183985-A1; 美国专利公布号 US-2006-0195029-A1; 美国专利公布号 US-2006-0229512-A1; 美国专利公布号 US-2006-0222566-A1; 美国专利公布号 US-2007-0032706-A1; 美国专利公布号 US-2007-0016381-A1; 美国专利公布号 US-2007-0027370-A1; 美国专利公布号 US-2007-0027384-A1; 美国专利公布号 US-2007-0032717-A1; 以及美国专利公布号 US-2007-0032718 A1 中公开。

【0745】适用连同优选实施方式的方面应用的方法与装置在 1999 年 11 月 22 日提交的标题为“确定分析物水平的装置与方法 (DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING ANALYTE LEVELS)”的美国申请号 09/447,227; 在 2006 年 9 月 1 日提交的标题为“处理分析物传感器数据的系统与amp;方法 (SYSTEMS AND METHODS FOR PROCESSING ANALYTE SENSOR DATA)”的美国申请号 11/515,342; 在 2007 年 1 月 17 日提交的标题为“用于可植入装置的多孔膜 (POROUS MEMBRANES FOR USE WITH IMPLANTABLE DEVICES)”的美国申请号 11/654,135; 在 2007 年 2 月 14 日提交的标题为“分析物传感器 (ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/675,063; 在 2006 年 10 月 4 日提交的标题为“用于连续分析物传感器的双电极系统 (DUAL ELECTRODE SYSTEM FOR A CONTINUOUS ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/543,734; 在 2007 年 1 月 17 日提交的标题为“用于分析物传感器的膜 (MEMBRANES FOR AN ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/654,140; 在 2007 年 1 月 17 日提交的标题为“用于分析物传感器的膜 (MEMBRANES FOR AN ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/654,327; 在 2006 年 10 月 4 日提交的标题为“分析物传感器 (ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/543,396; 在 2006 年 10 月 4 日提交的标题为“分析物传感器 (ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/543,490; 在 2006 年 10 月 4 日提交的标题为“分析物传感器 (ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/543,404; 在 2007 年 3 月 1 日提交的标题为“分析物传感器 (ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/681,145; 以及在 2007 年 3 月 23 日提交的标题为“经皮分析物传感器 (TRANSCUTANEOUS ANALYTE SENSOR)”的美国申请号 11/690,752 中公开。

【0746】在此引用的所有参考文献,包括但不限于已公布与未公布的申请、专利以及文献参考,都在此全文并入以作参考,且从而构成本说明书的一部分。在被并入作为参考的公布与专利或专利申请与本说明书中包含的公开内容相抵触的情况下,本说明书意图取代和/或优先于任何这些抵触材料。

【0747】在此使用的术语“包括”与“包含”、“含有”或“特征在于”同义，且是包含的或开放式的，并不排除另外的、未指出的要素或方法步骤。

【0748】用在说明书中的表示成分数量、反应条件等的所有数字在所有情况下将被理解为由术语“约”修饰。因此，如果没有相反地指出，本文提出的数值参数是可取决于欲获得的期望性质而变化的近似数。至少地，且不试图将本等价原理申请限制为要求本申请优先权的任何申请中的任何权利要求的范围，每一个数值参数应根据有效数字与通常舍入方法而解释。

【0749】上述说明书公开了本方面的几种方法与材料。本发明容易进行方法与材料的修改，以及制造方法与装备的改变。考虑到本公开或本文公开发明的实践，这样的修改对于本领域技术人员将是显而易见的。因此，本发明不意图限制于本文公开的具体实施方式，而是涵盖落入本发明的真实范围与精神内的所有修改与替换。

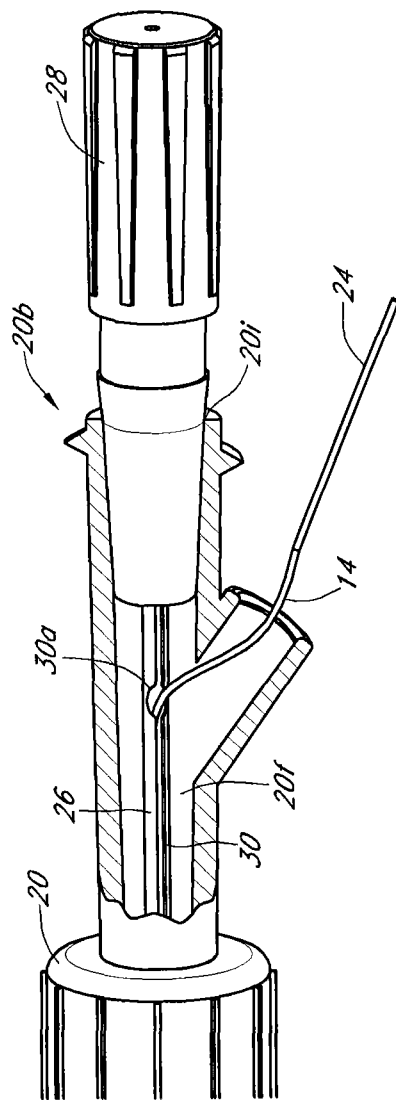


图1C1

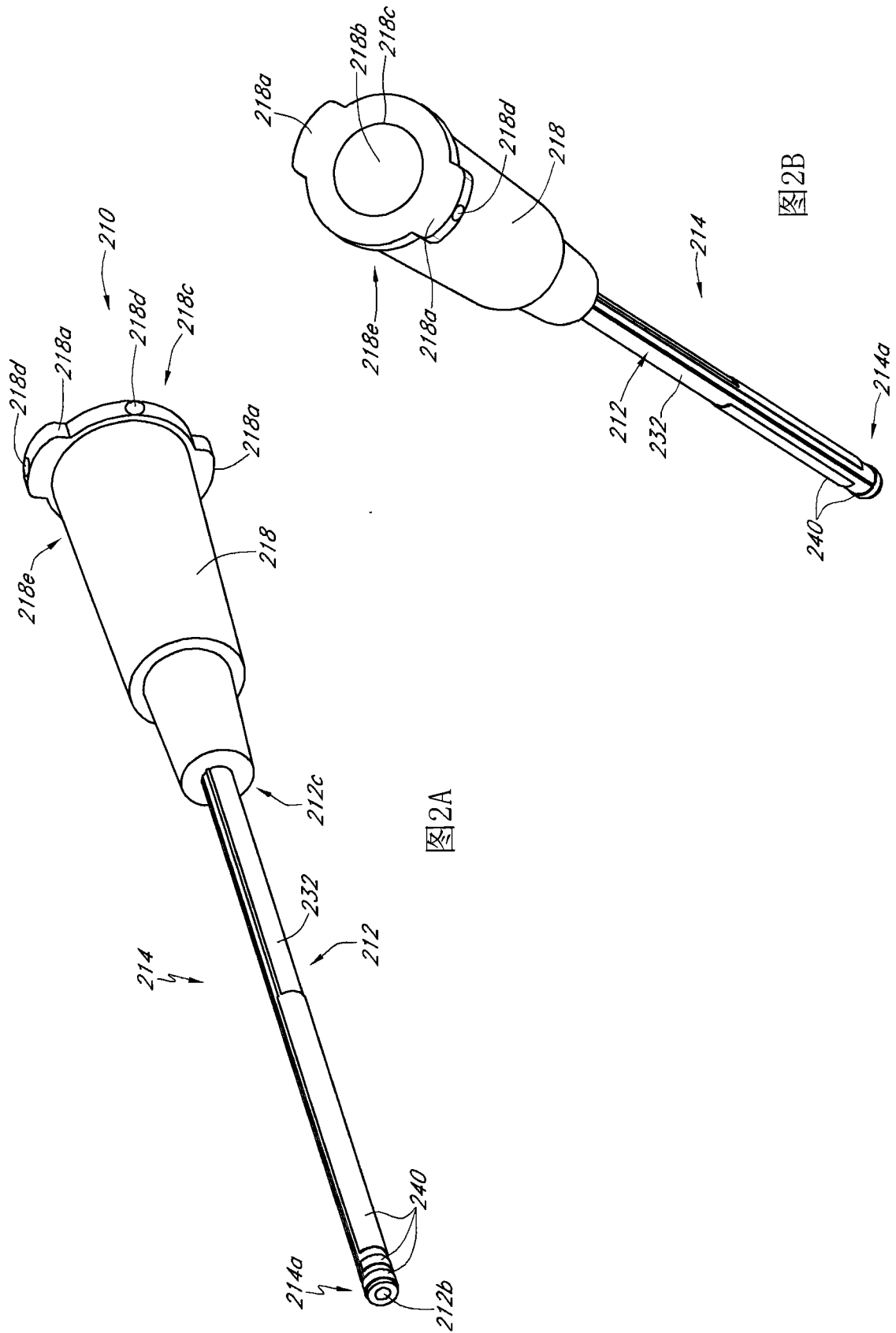


图2A

图2B

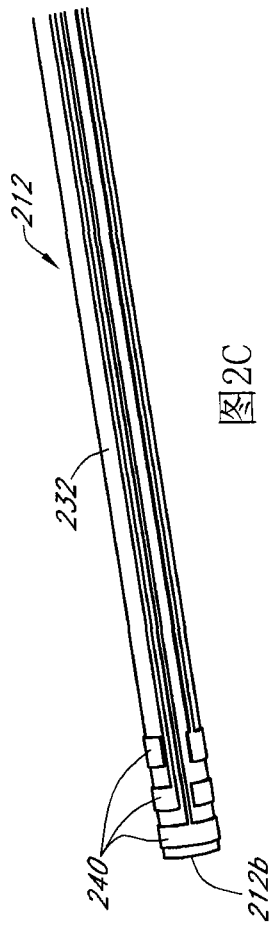


图2C

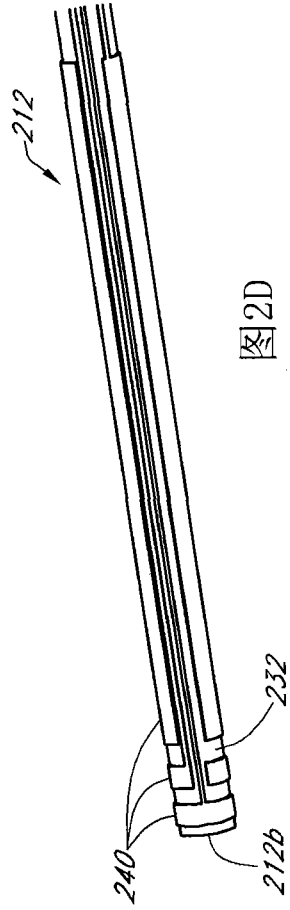


图2D

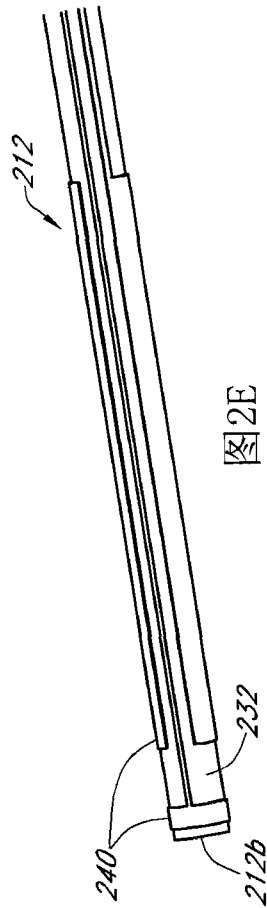


图2E

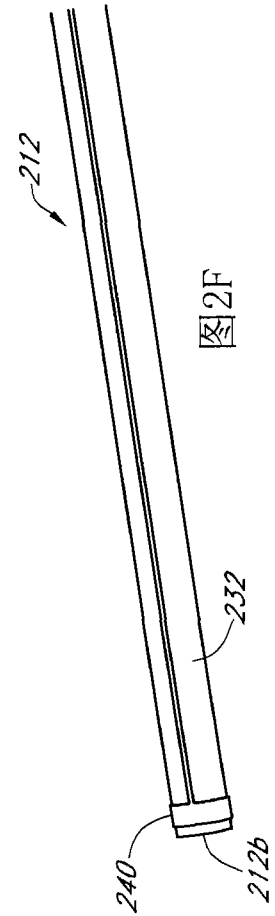
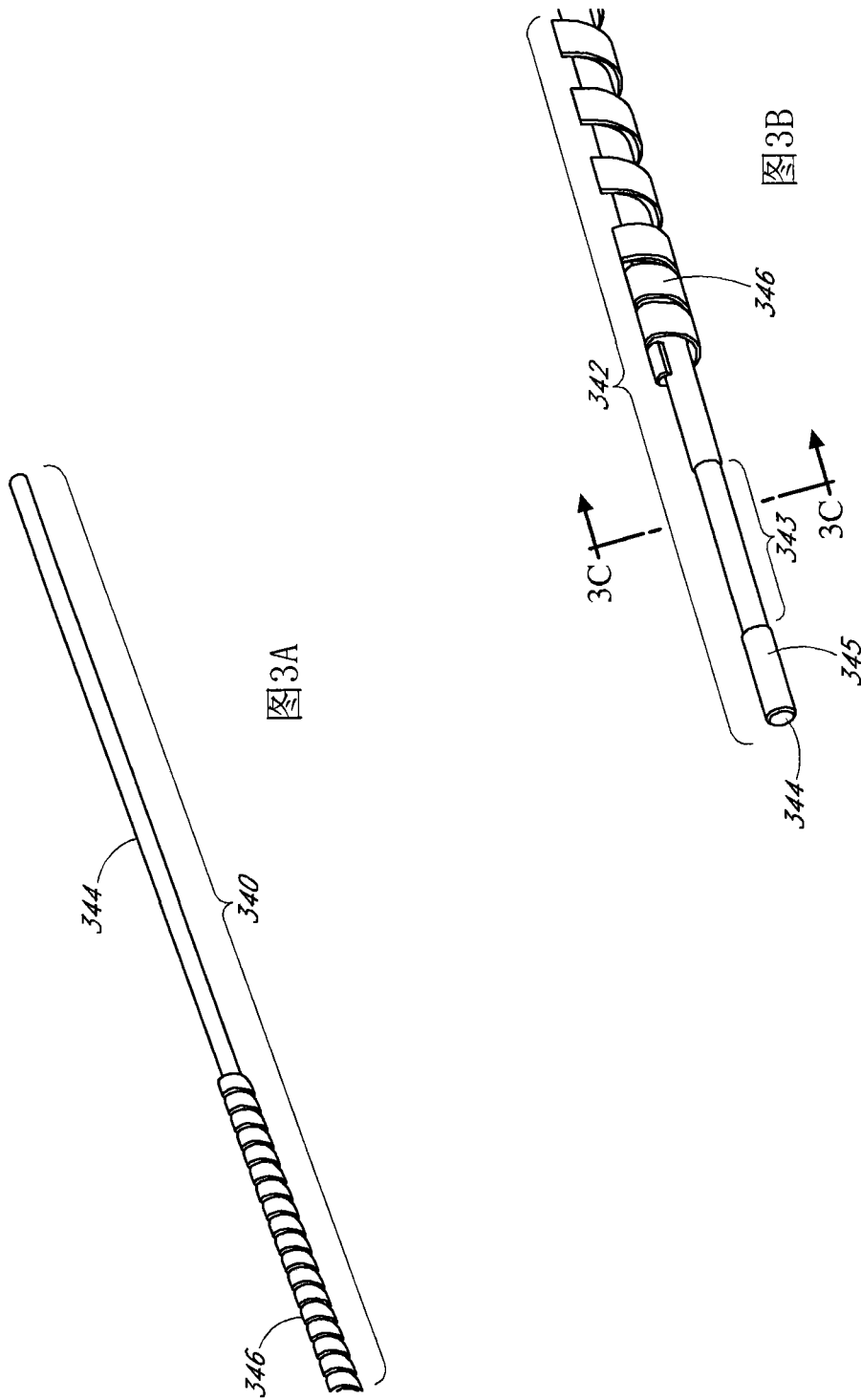


图2F



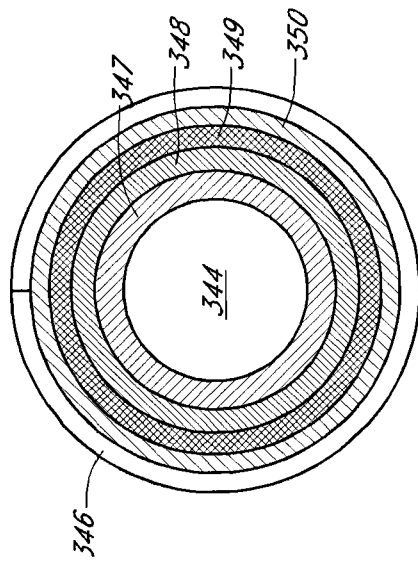


图3C

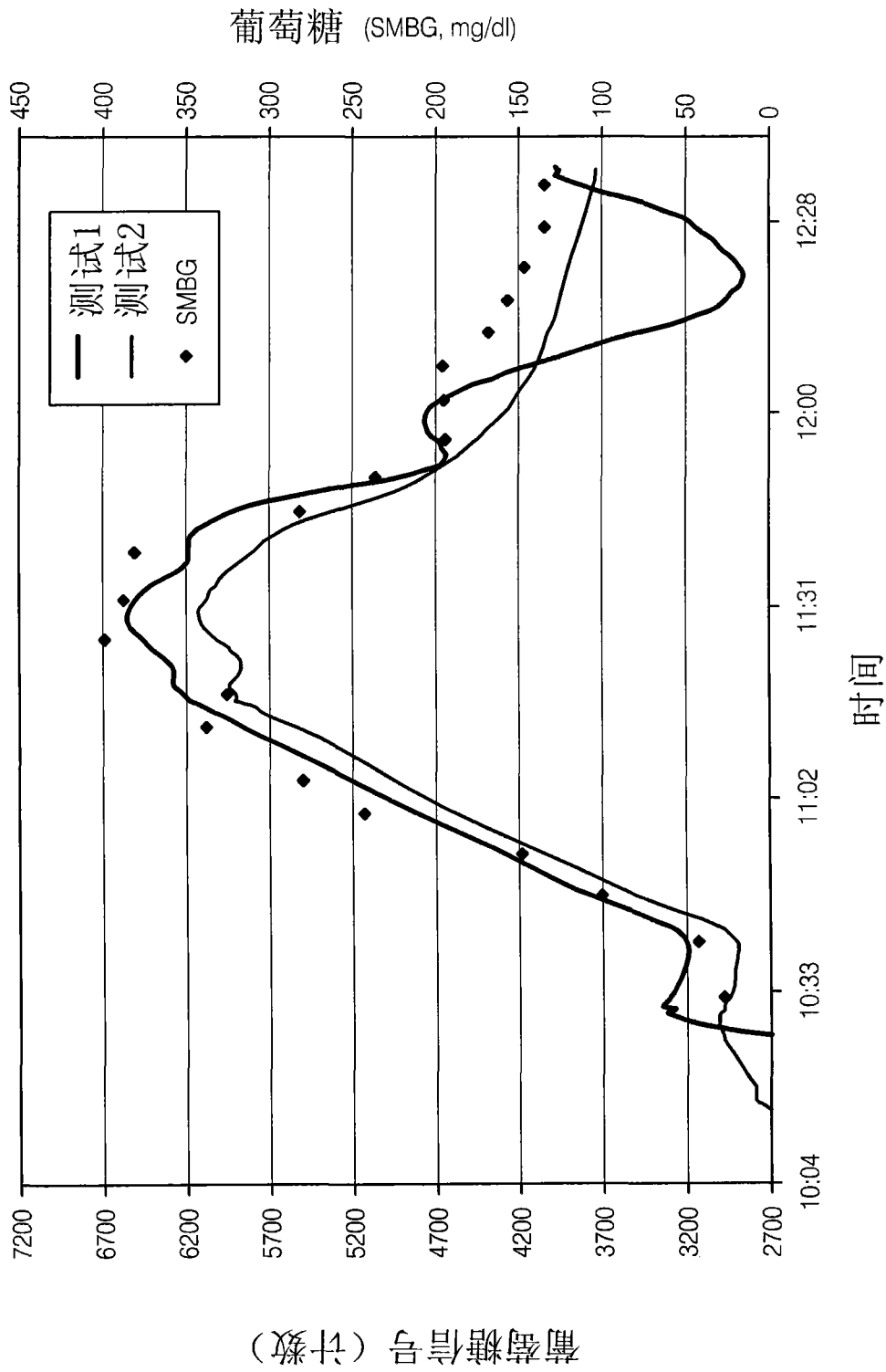


图4

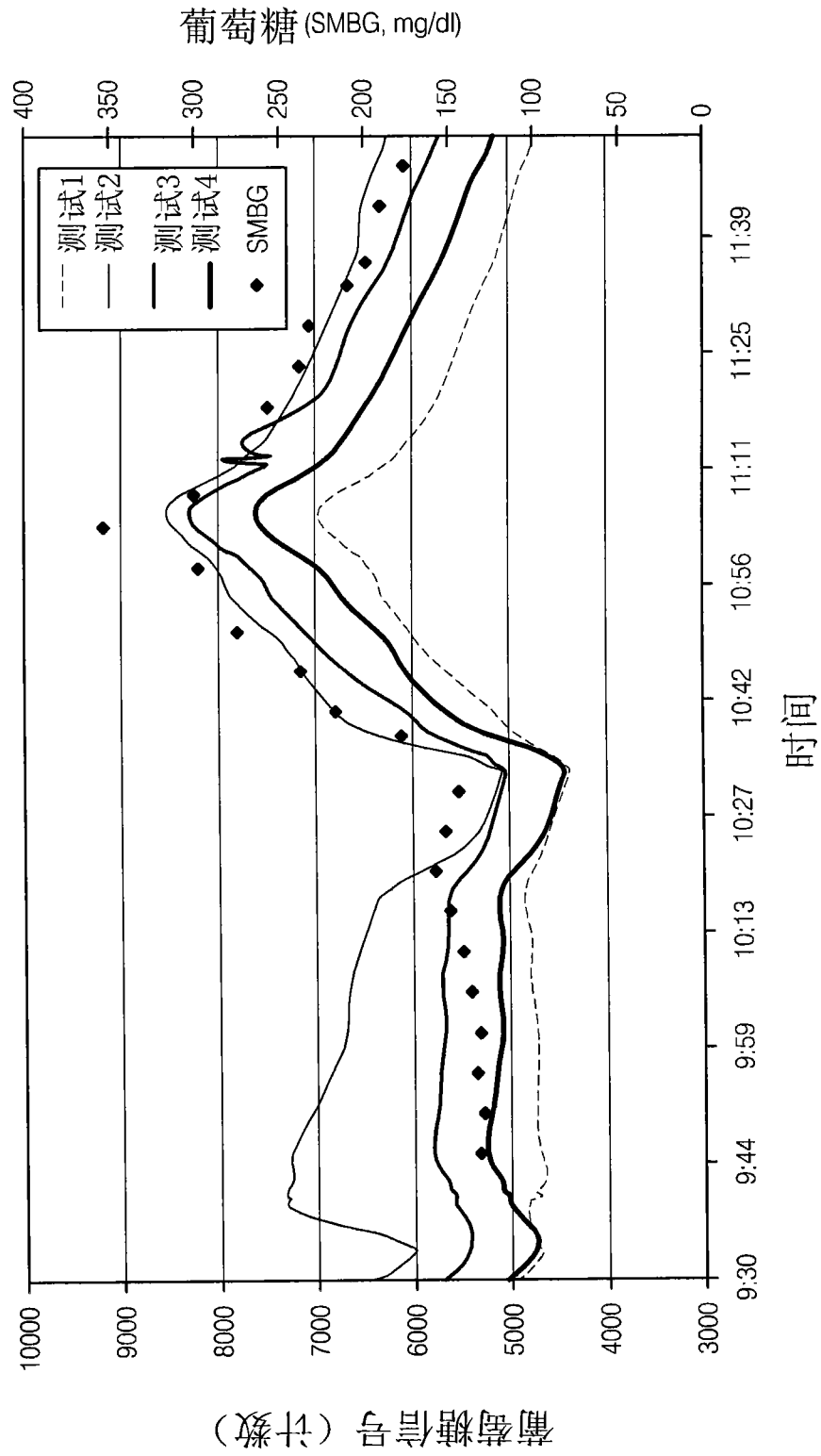


图5

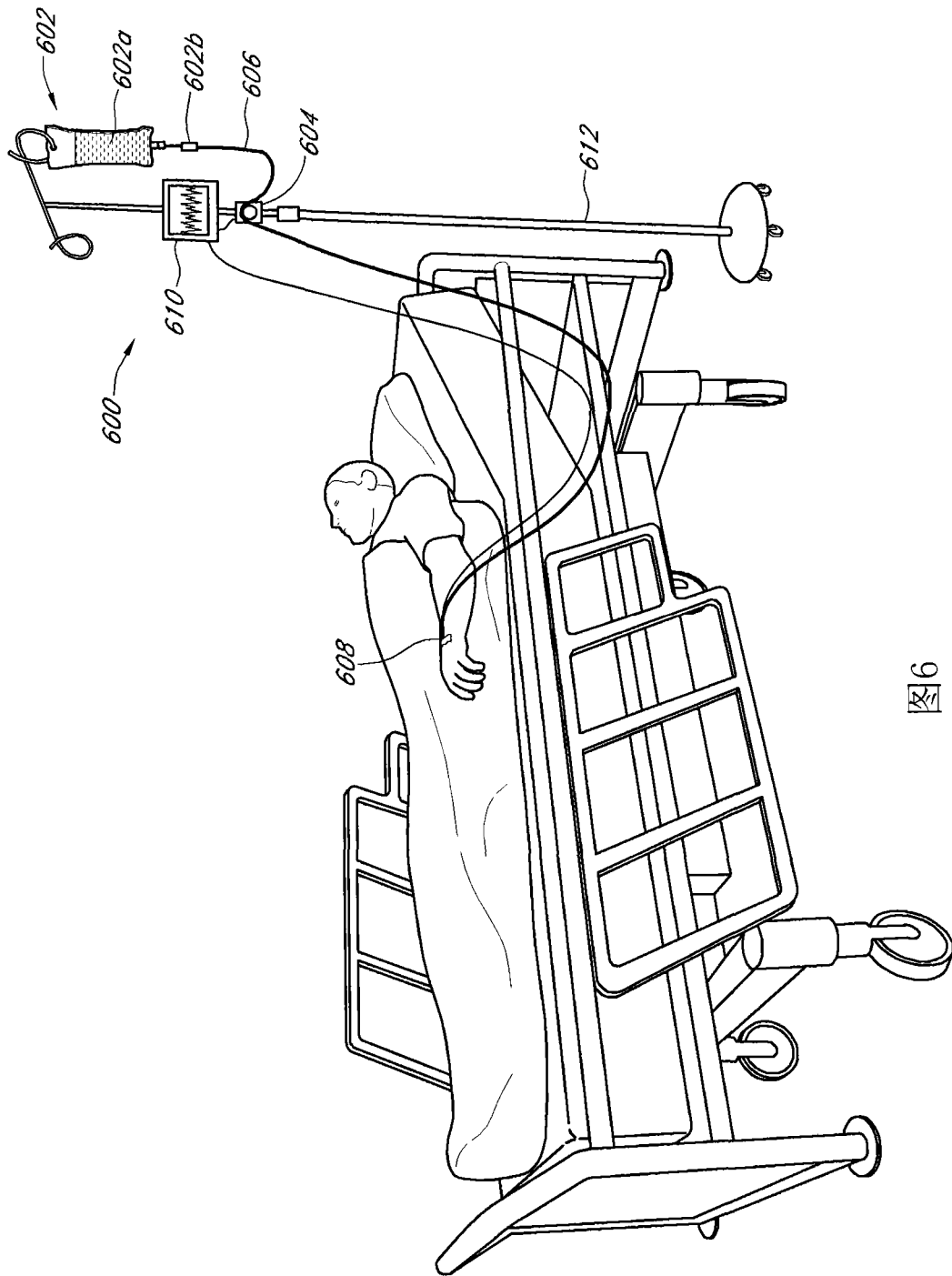


图6

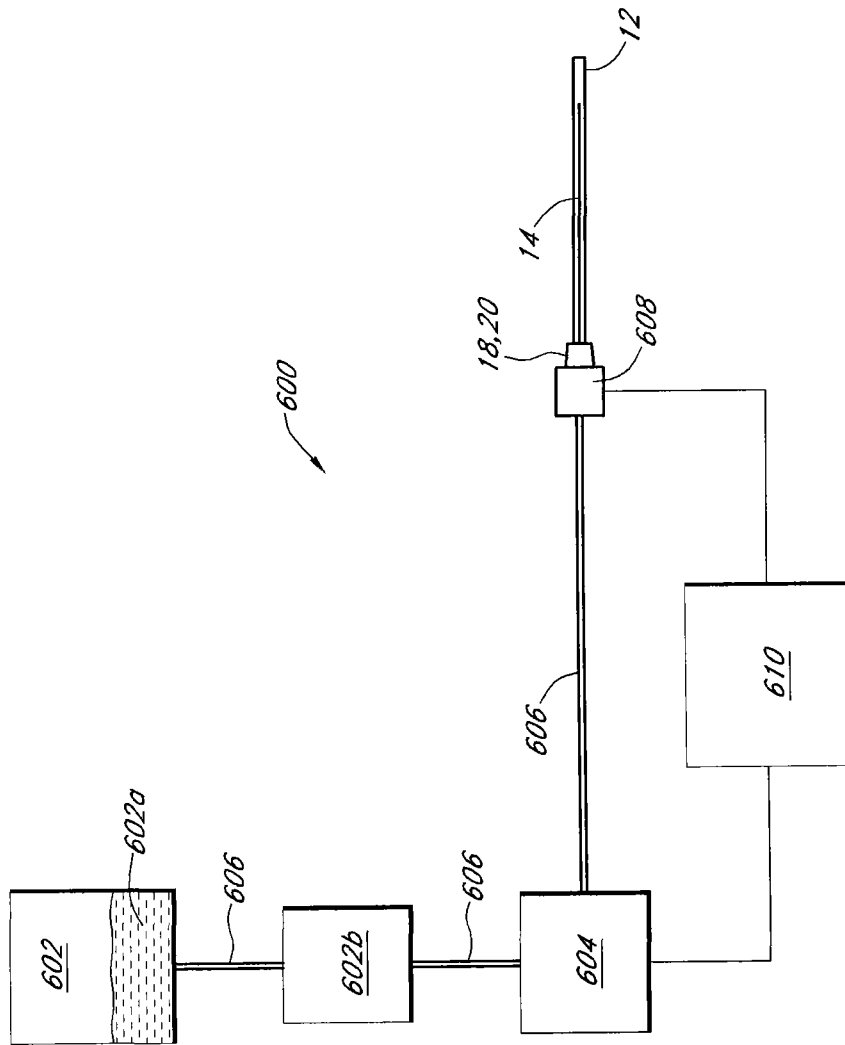


图7

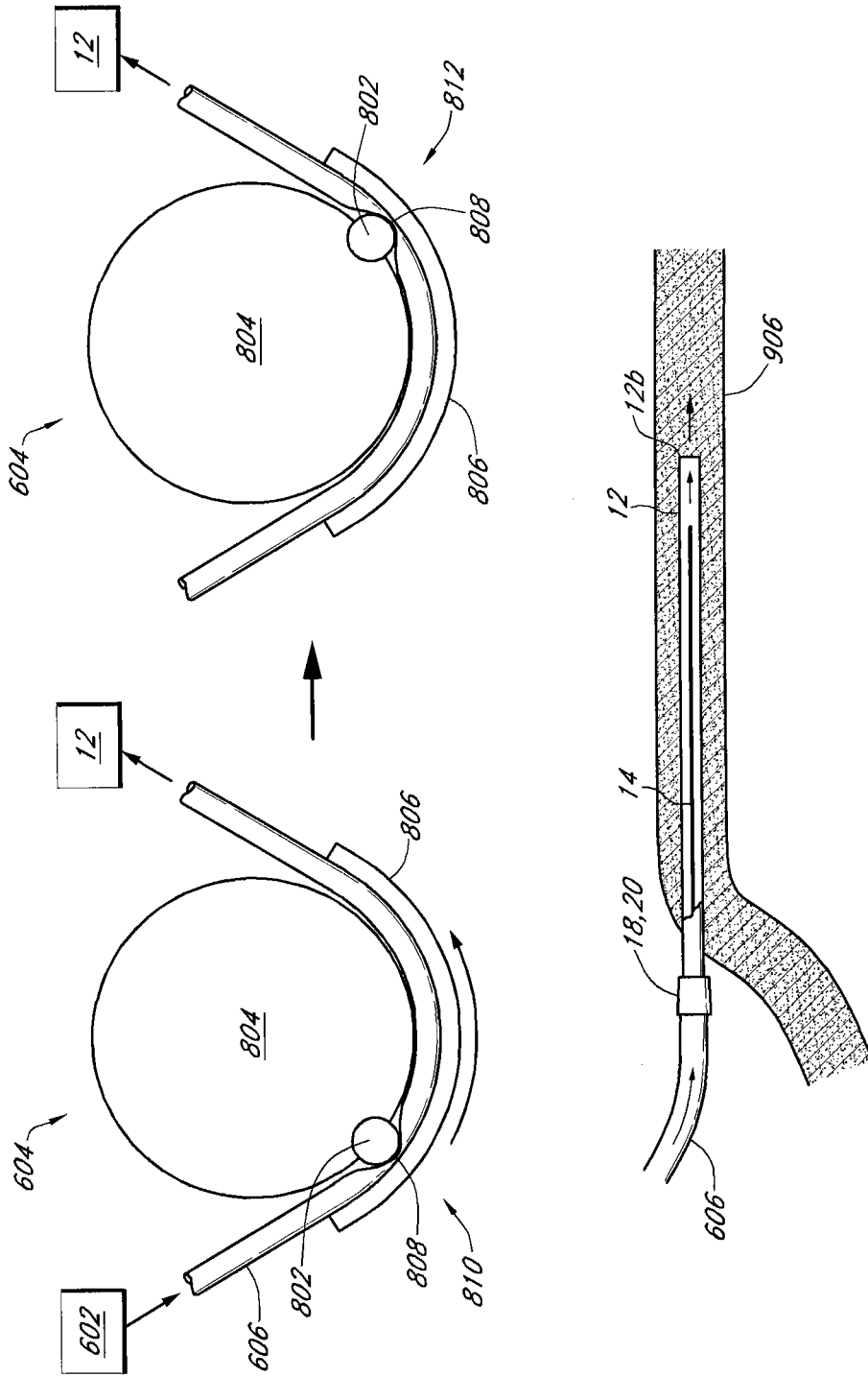


图 8A

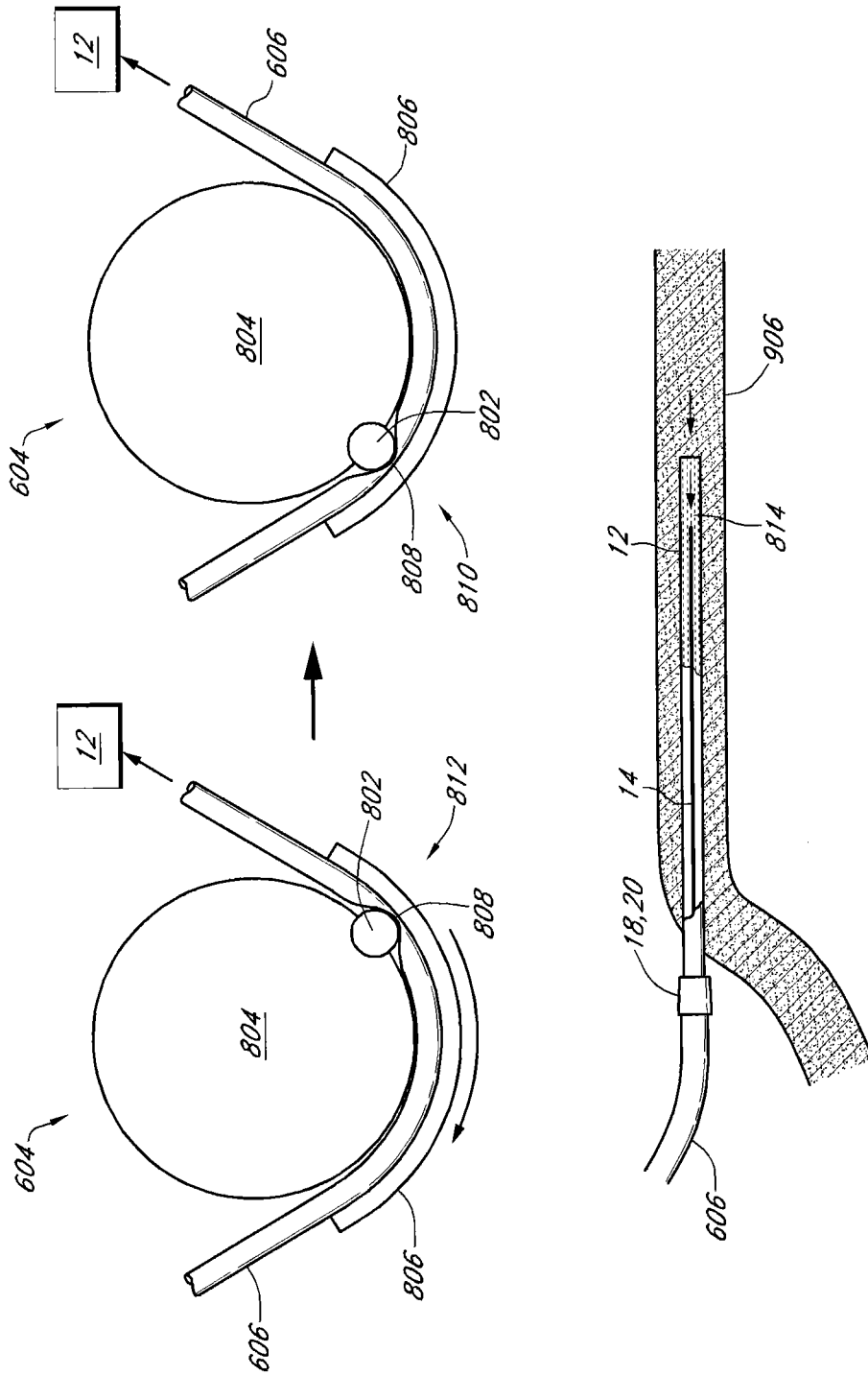


图8B

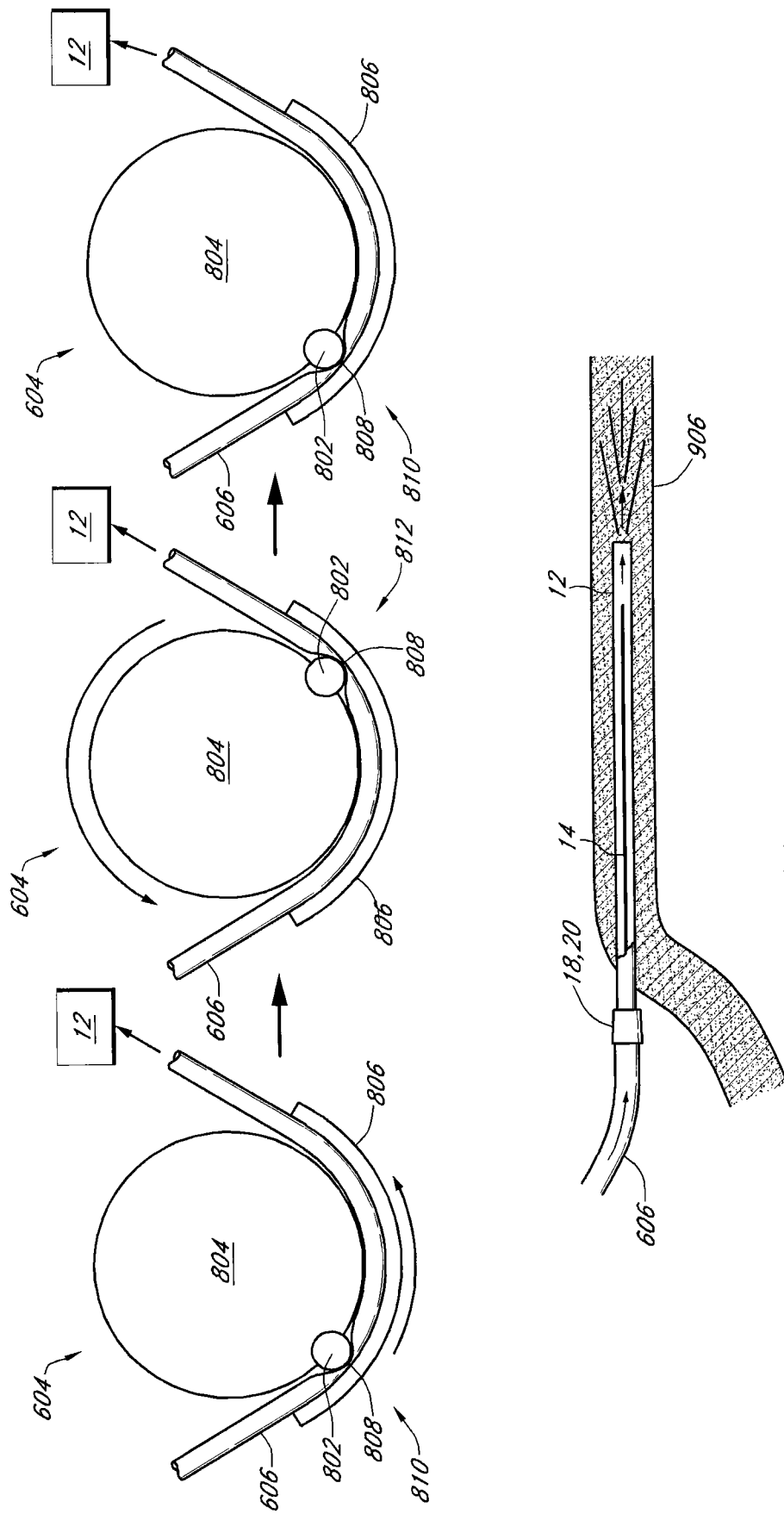


图8C

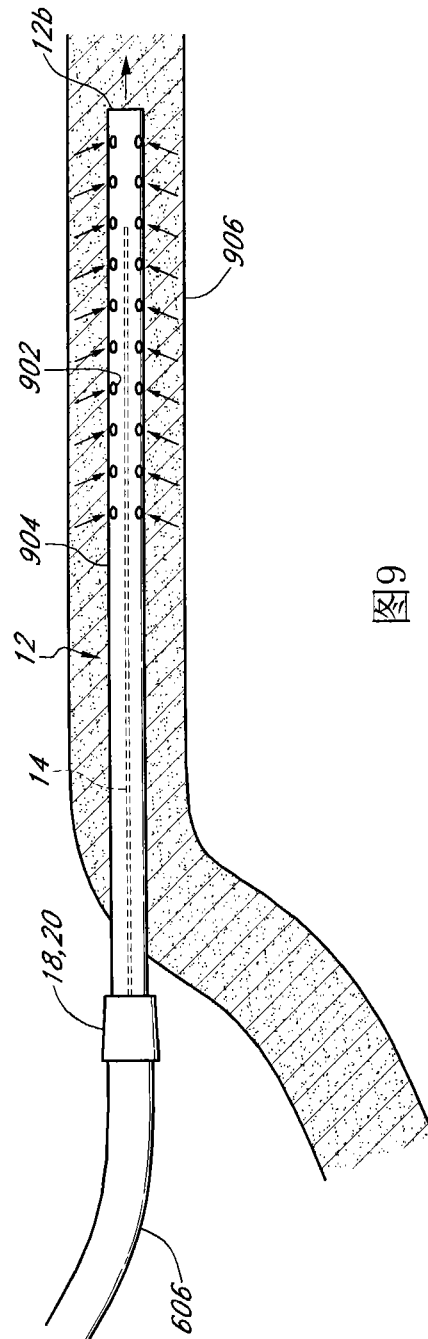


图9

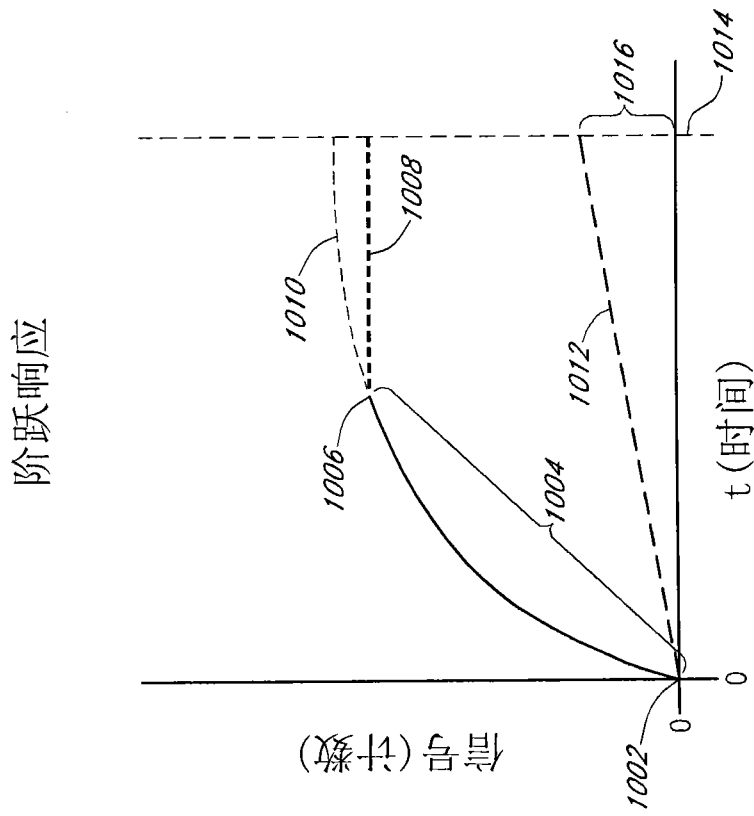


图10

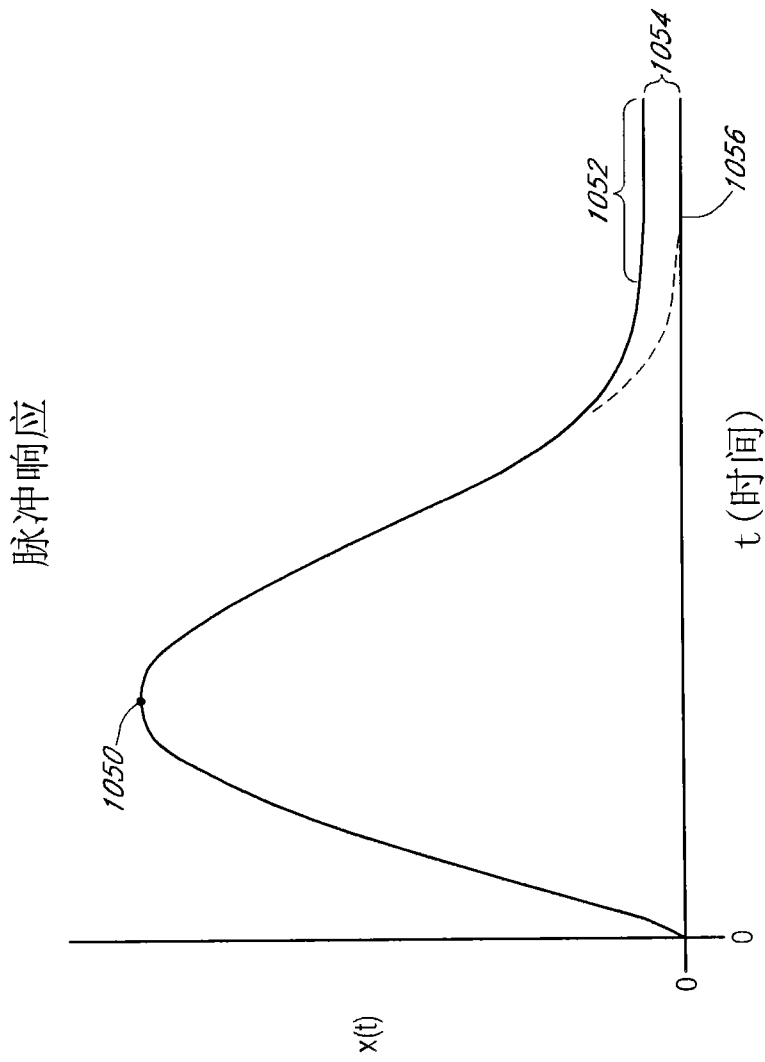


图11

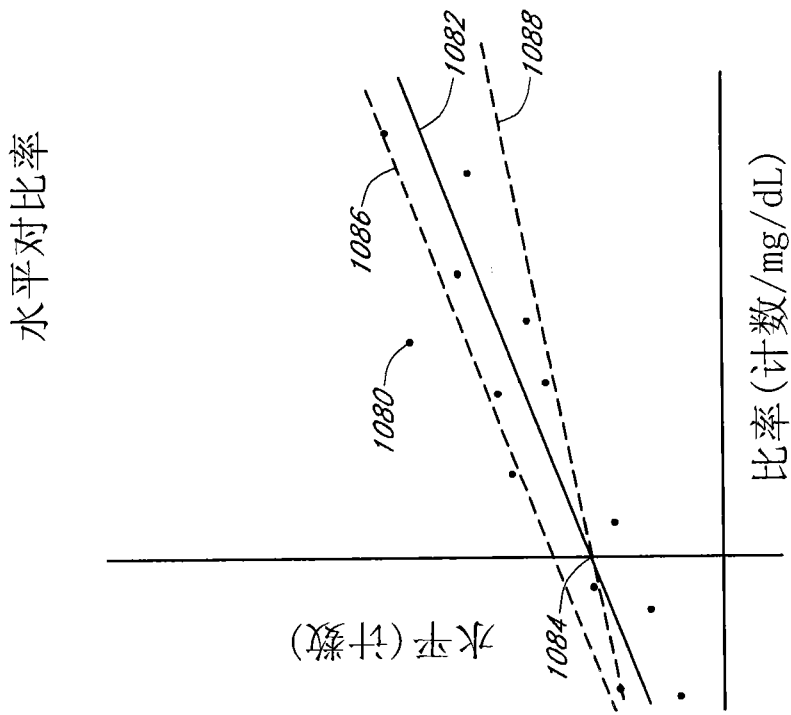


图12

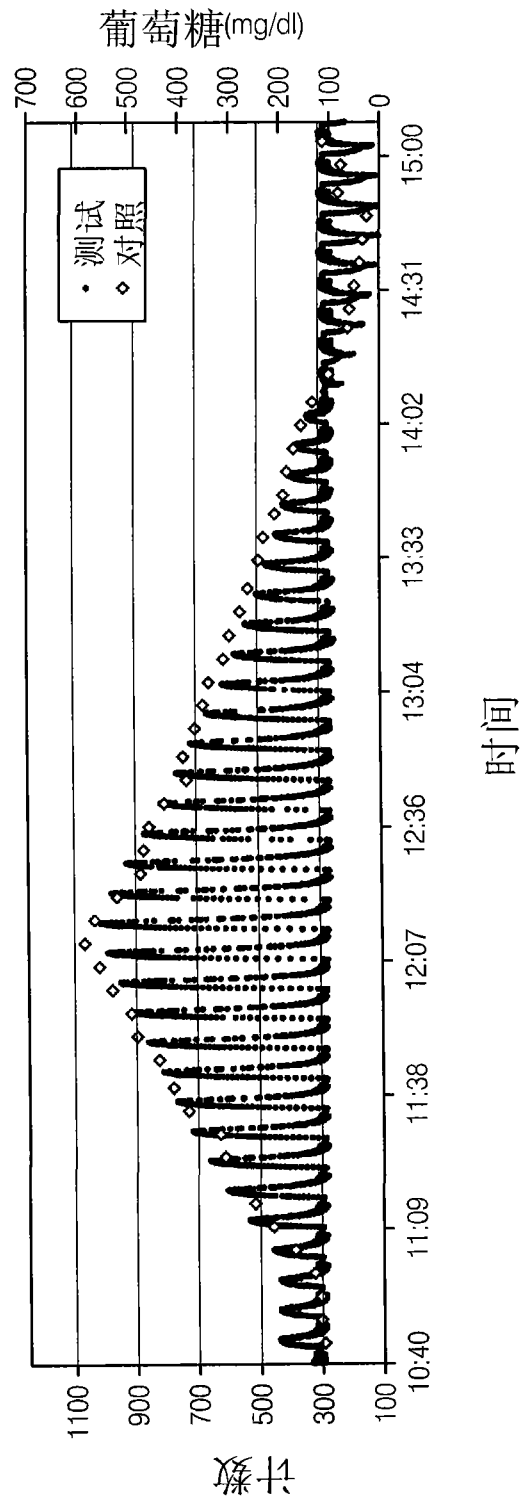


图13

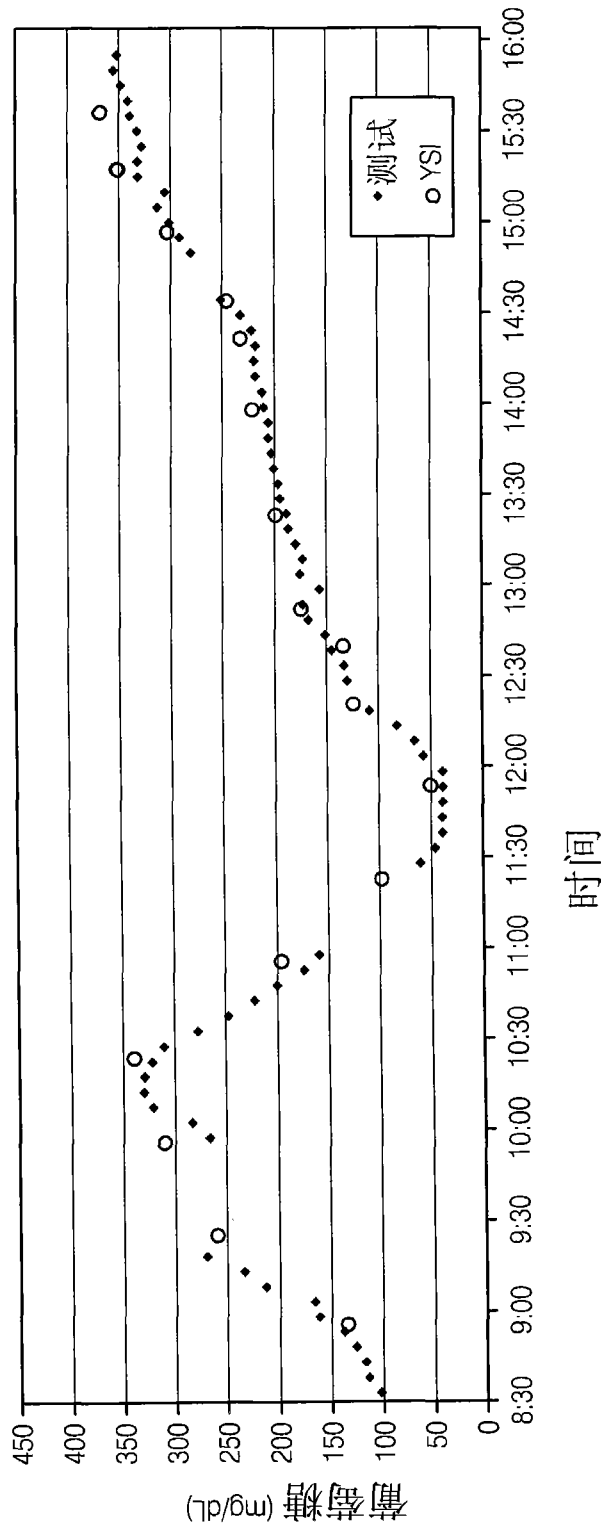


图14