



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104684477 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 03

(21) 申请号 201380050760. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 09. 16

A61B 5/1486(2006. 01)

A61B 5/145(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/707652 2012. 09. 28 US

13/779607 2013. 02. 27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 03. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/059981 2013. 09. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/052080 EN 2014. 04. 03

(71) 申请人 德克斯康公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R. J. 布克 C. W. 德林

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 周春梅 谭祐祥

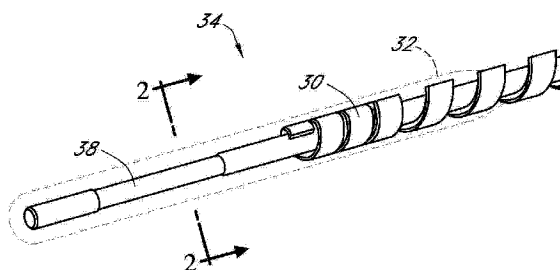
权利要求书2页 说明书46页 附图5页

(54) 发明名称

用于连续传感器的两性离子表面修饰

(57) 摘要

提供用于测量分析物浓度(例如,宿主中的葡萄糖)的装置。所述装置可包含经配置以产生与分析物浓度相关联的信号连续分析物传感器34、参比电极30和位于工作电极38上的感测膜32。所述感测膜包括经配置以控制穿过其的所述分析物的通量的扩散阻力域。所述扩散阻力域包括一或多个两性离子化合物和包括亲水性区和疏水性区两者的基质聚合物。



1. 一种用于测量分析物浓度的装置,所述装置包括:
传感器,其经配置以产生与分析物浓度相关联的信号;和
感测膜,其位于所述传感器上,所述感测膜包括经配置以控制穿过其的所述分析物的通量的扩散阻力域,其中所述扩散阻力域包括基质聚合物和一或多个两性离子化合物,且其中所述基质聚合物包括亲水性区和疏水性区两者。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散阻力域中的所述一或多个两性离子化合物的量小于所述阻力域的约10% wt.。
3. 根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散阻力域中的所述一或多个两性离子化合物的量小于所述阻力域的约5% wt.。
4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述一或多个两性离子化合物包括甜菜碱化合物或其衍生物。
5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述一或多个两性离子化合物包括选自由以下各者组成的群组的至少一个化合物:羧基甜菜碱化合物、磺酸基甜菜碱化合物、磷光甜菜碱化合物和其衍生物。
6. 根据权利要求1所述的装置,其中所述一或多个两性离子化合物包括选自由以下各者组成的群组的至少一个化合物:椰油酰胺基丙基甜菜碱、油酰胺丙基甜菜碱、辛基磺基甜菜碱、辛酰基磺基甜菜碱、十二基磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、十六烷基磺基甜菜碱、十八烷基磺基甜菜碱、甜菜碱(三甲基甘氨酸)、辛基甜菜碱、磷脂酰胆碱、甘氨酸甜菜碱、聚(羧基甜菜碱)、聚(磺基甜菜碱)和其衍生物。
7. 根据权利要求1所述的装置,其中所述一或多个两性离子化合物包括选自由以下各者组成的群组的至少一个化合物:聚(羧基甜菜碱)、聚(磺基甜菜碱)和其衍生物。
8. 根据权利要求1所述的装置,其中所述感测膜进一步包括酶域,所述酶域包括选自由以下各者组成的群组的酶:葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶、半乳糖氧化酶、胆固醇氧化酶、氨基酸氧化酶、乙醇氧化酶、乳酸盐氧化酶和尿酸酶。
9. 根据权利要求8所述的装置,其中所述酶为葡萄糖氧化酶。
10. 根据权利要求1所述的装置,其中所述基质聚合物包括选自由以下各者组成的群组的至少一个聚合物:环氧树脂、聚烯烃、聚硅氧烷、聚醚、丙烯酸树脂、聚酯、碳酸盐和聚氨基甲酸酯。
11. 根据权利要求10所述的装置,其中所述聚氨基甲酸酯为聚氨基甲酸酯共聚物。
12. 根据权利要求1所述的装置,其中所述基质聚合物为聚氨基甲酸酯。
13. 根据权利要求1所述的装置,其中所述传感器包括电极。
14. 根据权利要求1所述的装置,其中所述装置经配置以用于连续测量分析物浓度。
15. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分析物为葡萄糖。
16. 根据权利要求1所述的装置,其中所述扩散阻力域为一体式生物保护/扩散阻力域。
17. 一种用于测量分析物浓度的装置,所述装置包括:
传感器,其经配置以产生与分析物浓度相关联的信号;和
感测膜,其位于所述传感器上,其中距所述传感器最远的所述感测膜的表面涂布有包括一或多个两性离子化合物的涂层。

18. 根据权利要求 17 所述的装置,其中距所述传感器最远的所述感测膜的所述表面包括经配置以用于与所述一或多个两性离子化合物交联的表面活性端基,且其中所述一或多个两性离子化合物交联到所述表面活性端基。

19. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述传感器膜的所述表面上的所述涂层并非水凝胶。

20. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述一或多个两性离子化合物包括甜菜碱化合物或其衍生物。

21. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述一或多个两性离子化合物包括选自由以下各者组成的群组的至少一个化合物:羧基甜菜碱化合物、磺酸基甜菜碱化合物、磷光甜菜碱化合物和其衍生物。

22. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述一或多个两性离子化合物包括选自由以下各者组成的群组的一或多个化合物:椰油酰胺基丙基甜菜碱、油酰胺丙基甜菜碱、辛基磺基甜菜碱、辛酰基磺基甜菜碱、十二基磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、十六烷基磺基甜菜碱、十八烷基磺基甜菜碱、甜菜碱(三甲基甘氨酸)、辛基甜菜碱、磷脂酰胆碱、甘氨酸甜菜碱、聚(羧基甜菜碱)、聚(磺基甜菜碱)和其衍生物。

23. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述一或多个两性离子化合物包括选自由以下各者组成的群组的一或多个化合物:聚(羧基甜菜碱)、聚(磺基甜菜碱)和其衍生物。

24. 根据权利要求 20 所述的装置,其中所述甜菜碱化合物或其衍生物为甜菜碱的可水解阳离子型酯。

25. 根据权利要求 24 所述的装置,其中甜菜碱的所述可水解阳离子型酯为阳离子型聚(羧基甜菜碱)酯。

26. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述感测膜进一步包括酶域,所述酶域包括选自由以下各者组成的群组的酶:葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶、半乳糖氧化酶、胆固醇氧化酶、氨基酸氧化酶、乙醇氧化酶、乳酸盐氧化酶和尿酸酶。

27. 根据权利要求 26 所述的装置,其中所述酶为葡萄糖氧化酶。

28. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述传感器膜包括距所述传感器最远而定位的生物保护域,且其中所述生物保护域包括选自由以下各者组成的群组的至少一个聚合物:环氧树脂、聚烯烃、聚硅氧烷、聚醚、丙烯酸树脂、聚酯、碳酸盐和聚氨基甲酸酯。

29. 根据权利要求 28 所述的装置,其中所述聚氨基甲酸酯为聚氨基甲酸酯共聚物。

30. 根据权利要求 28 所述的装置,其中所述基质聚合物为聚氨基甲酸酯。

31. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述传感器膜包括一体式生物保护/扩散阻力域,所述域包括选自由以下各者组成的群组的至少一个聚合物:环氧树脂、聚烯烃、聚硅氧烷、聚醚、丙烯酸树脂、聚酯、碳酸盐和聚氨基甲酸酯。

32. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述传感器包括电极。

33. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述装置经配置以用于连续测量分析物浓度。

34. 根据权利要求 17 所述的装置,其中所述分析物为葡萄糖。

用于连续传感器的两性离子表面修饰

技术领域

[0001] 提供用于测量分析物浓度（例如，宿主中的葡萄糖）的装置。所述装置可包含经配置以产生与分析物浓度相关联的信号的传感器；和位于传感器上的感测膜。感测膜包括经配置以控制穿过其的分析物的通量的扩散阻力域。扩散阻力域包括一或多个两性离子化合物和包括亲水性区和疏水性区两者的基质聚合物。

背景技术

[0002] 电化学传感器用于化学物质和药物中以确定生物学分析物的存在或浓度。这些传感器用于（例如）在紧急护理事件期间监视糖尿病患者中的葡萄糖和乳酸盐。已开发多种血管内传感器、经皮传感器和可植入传感器以用于连续地检测并量化血液分析物，例如血糖含量。

[0003] 然而，连续葡萄糖传感器的主要性能问题中的一者为传感器在体内的敏感度变动。在包括具有疏水性和亲水性组分的聚合物膜的传感器中，可由用以在膜系统的水合作用期间将较多亲水性组分引入表面，或以其它方式重新布置以允许增加对亲水性组分的接近的疏水性和亲水性聚合物组分的重新布置引起变动。因此，所要的为具有经改进表面润湿的体内传感器。

[0004] 另外，体内传感器可经涂布以用于定向药品 / 生物制剂传送。用于传送的药品或生物制剂通常涂布于传感器的表面上，并理想地以受控和可预测方式在体内释放。因此，所要的为具有允许在植入之后将用于传送的药品或生物制剂受控且可预测地释放到个体血液或组织的表面处理剂的体内传感器。

[0005] 最后，体内传感器对来自非特异性蛋白吸附和细胞粘附的结垢敏感。另外，体内传感器可触发可不利地影响传感器性能的发炎反应（例如，白细胞活化、组织纤维化等）。因此，所要的为具有抵抗非特异性蛋白吸附和细胞粘附和 / 或减少宿主的发炎反应的表面处理剂的体内传感器。

发明内容

[0006] 在第一方面中，提供一种用于测量分析物浓度的装置，所述装置包括：经配置以产生与分析物浓度相关联的信号的传感器和位于所述传感器上的感测膜。所述感测膜包括与含有待测量的所述分析物的生物体液介接的生物保护域。在这个方面的装置中，所述生物保护域包括具有亲水性区和疏水性区两者的基质聚合物和一或多个两性离子化合物、前体或其衍生物。

[0007] 在一些实施例中，所述生物保护域包括至多约 0.1% wt、0.2% wt、0.3% wt、0.4% wt、0.5% wt、1% wt、2% wt 或 5% wt 两性离子化合物、前体或其衍生物。

[0008] 在一些实施例中，所述两性离子化合物、前体或其衍生物包括甜菜碱化合物、前体或其衍生物。在一些实施例中，所述两性离子化合物、前体或其衍生物包括羧基、磺酸基或磷光甜菜碱化合物、前体或其衍生物。在一些实施例中，所述两性离子化合物、前体或其衍

生物包括选自自由以下各者组成的群组的一或多者：椰油酰胺基丙基甜菜碱、油酰胺丙基甜菜碱、辛基磺基甜菜碱、辛酰基磺基甜菜碱、十二基磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、十六烷基磺基甜菜碱、十八烷基磺基甜菜碱、甜菜碱（三甲基甘氨酸）、辛基甜菜碱、磷脂酰胆碱、甘氨酸甜菜碱、聚（羧基甜菜碱）（pCB）、聚（磺基甜菜碱）（pSB）和前体或其衍生物。在一些实施例中，所述一或多个所述两性离子化合物或其衍生物包括选自自由以下各者组成的群组的一或多者：聚（羧基甜菜碱）（pCB）、聚（磺基甜菜碱）（pSB）和前体或其衍生物。

[0009] 将了解，两性离子化合物的上文列举决非完整的且并不意图为限制性。预期可由所属领域的技术人员认识到其它合适的两性离子化合物。作为进一步实例，额外两性离子化合物、前体或其衍生物可包含选自自由以下各者组成的群组的一或多者：磷酸胆碱、磷酸乙醇胺、磷脂酰乙醇胺、磷酸乙醇胺、磷脂酰丝氨酸和前体或其衍生物。

[0010] 在一些实施例中，所述基质聚合物包括选自自由以下各者组成的群组的至少一个聚合物：环氧树脂、聚烯烃、聚硅氧烷、聚醚、丙烯酸树脂、聚酯、碳酸盐和聚氨基甲酸酯。在一些相关实施例中，所述聚氨基甲酸酯包括聚氨基甲酸酯共聚物。在一些实施例中，所述基质聚合物包括聚氨基甲酸酯。

[0011] 在一些实施例中，所述传感器进一步包括经配置以控制穿过其的通量的扩散阻力域。在一些实施例中，所述生物保护域为一体式生物保护 / 扩散阻力域的部分。

[0012] 在一些实施例中，所述感测膜进一步包括酶域，所述酶域包括选自自由以下各项组成的群组的酶：葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶、半乳糖氧化酶、胆固醇氧化酶、氨基酸氧化酶、乙醇氧化酶、乳酸盐氧化酶和尿酸酶。在一些相关实施例中，所述酶为葡萄糖氧化酶。

[0013] 在一些实施例中，所述传感器包括电极。

[0014] 在一些实施例中，所述装置经配置以用于连续测量分析物浓度。

[0015] 在一些实施例中，所述分析物为葡萄糖。

[0016] 在第二方面中，提供一种用于测量分析物浓度的装置，所述装置包括：经配置以产生与分析物浓度相关联的信号的传感器和位于所述传感器上的感测膜。所述感测膜包括经配置以介接含有待测量的所述分析物的生物体液的生物保护域。在这个方面的装置中，所述生物保护域包括具有亲水性区和疏水性区两者的聚两性电解质聚合物。

[0017] 在一些实施例中，所述聚两性电解质聚合物包括选自自由以下各者组成的群组的至少一个聚合物：环氧树脂、聚烯烃、聚硅氧烷、聚醚、丙烯酸树脂、聚酯、碳酸盐和聚氨基甲酸酯。在一些相关实施例中，所述聚氨基甲酸酯包括聚氨基甲酸酯共聚物。在一些实施例中，所述聚两性电解质聚合物包括聚氨基甲酸酯。

[0018] 在一些实施例中，所述聚两性电解质聚合物包括至多约 0.1% wt、0.2% wt、0.3% wt、0.4% wt、0.5% wt、1% wt、2% wt 或 5% wt 的具有带电端基单体。在一些实施例中，所述聚两性电解质聚合物中的阳离子型端基和阴离子型端基的数目约相同。在一些实施例中，所述聚两性电解质聚合物中的阳离子型端基的所述数目大于阴离子型端基的所述数目。在一些实施例中，所述聚两性电解质聚合物中的阴离子型端基的所述数目大于阳离子型端基的所述数目。

[0019] 在一些实施例中，所述传感器进一步包括经配置以控制穿过其的通量的扩散阻力域。在一些实施例中，所述生物保护域为一体式生物保护 / 扩散阻力域的部分。

[0020] 在一些实施例中，所述感测膜进一步包括酶域，所述酶域包括选自自由以下各项组

成的群组的酶：葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶、半乳糖氧化酶、胆固醇氧化酶、氨基酸氧化酶、乙醇氧化酶、乳酸盐氧化酶和尿酸酶。在一些相关实施例中，所述酶为葡萄糖氧化酶。

[0021] 在一些实施例中，所述传感器包括电极。

[0022] 在一些实施例中，所述装置经配置以用于连续测量分析物浓度。

[0023] 在一些实施例中，所述分析物为葡萄糖。

[0024] 在第三方面中，提供一种用于测量分析物浓度的装置，所述装置包括：经配置以产生与分析物浓度相关联的信号的传感器和位于所述传感器上的感测膜。在这个方面的装置中，距所述传感器最远的所述感测膜的表面涂布有包括一或多个两性离子化合物、前体或其衍生物的涂层。

[0025] 在一些实施例中，距所述传感器最远的所述感测膜的所述表面包括适于与所述两性离子化合物、前体或其衍生物交联的表面活性端基；且其中所述两性离子化合物、前体或其衍生物交联到所述表面活性端基。

[0026] 在一些实施例中，所述两性离子涂层并非水凝胶。

[0027] 在一些实施例中，所述两性离子涂层包括至多约 0.1% wt、0.2% wt、0.3% wt、0.4% wt、0.5% wt、1% wt、2% wt、5% wt、10% wt、20% wt、30% wt、40% wt 或 50% wt 的两性离子化合物、前体或其衍生物。

[0028] 在一些实施例中，所述两性离子化合物、前体或其衍生物包括甜菜碱化合物、前体或其衍生物。在一些实施例中，所述两性离子化合物、前体或其衍生物包括羧基、磺酸基或磷光甜菜碱化合物、前体或其衍生物。在一些实施例中，所述两性离子化合物、前体或其衍生物包括选自由以下各者组成的群组的一或多个者：椰油酰胺基丙基甜菜碱、油酰胺丙基甜菜碱、辛基磺基甜菜碱、辛酰基磺基甜菜碱、十二基磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、十六烷基磺基甜菜碱、十八烷基磺基甜菜碱、甜菜碱（三甲基甘氨酸）、辛基甜菜碱、磷脂酰胆碱、甘氨酸甜菜碱、聚（羧基甜菜碱）(pCB)、聚（磺基甜菜碱）(pSB) 和前体或其衍生物。在一些实施例中，所述一或多个所述两性离子化合物或其衍生物包括选自由以下各者组成的群组的一或多个者：聚（羧基甜菜碱）(pCB)、聚（磺基甜菜碱）(pSB) 和前体或其衍生物。

[0029] 在所述两性离子化合物、前体或其衍生物包括甜菜碱化合物、前体或其衍生物的一些实施例中，所述甜菜碱化合物、前体或其衍生物为可水解阳离子型甜菜碱酯。在一些相关实施例中，所述可水解阳离子型甜菜碱酯为阳离子型聚（羧基甜菜碱）(pCB) 酯。

[0030] 将了解，两性离子化合物的上文列举决非完整的且并不意图为限制性。预期可由所属领域的技术人员认识到其它合适的两性离子化合物。作为进一步实例，额外两性离子化合物、前体或其衍生物可包含选自由以下各者组成的群组的一或多个者：磷酸胆碱、磷酰乙醇胺、磷脂酰乙醇胺、磷酸乙醇胺、磷脂酰丝氨酸和前体或其衍生物。

[0031] 在一些实施例中，所述传感器膜包括距所述传感器最远而定位的生物保护域。在这些实施例中，所述生物保护域包括选自由以下各者组成的群组的至少一个聚合物：环氧树脂、聚烯烃、聚硅氧烷、聚醚、丙烯酸树脂、聚酯、碳酸盐和聚氨基甲酸酯。在一些相关实施例中，所述聚氨基甲酸酯包括聚氨基甲酸酯共聚物。在一些实施例中，所述基质聚合物包括聚氨基甲酸酯。

[0032] 在一些实施例中，所述传感器膜包括距所述传感器最远而定位的一体式生物保护/扩散阻力域。在这些实施例中，所述扩散阻力域包括选自由以下各者组成的群组的至少一

个聚合物：环氧树脂、聚烯烃、聚硅氧烷、聚醚、丙烯酸树脂、聚酯、碳酸盐和聚氨基甲酸酯。在一些相关实施例中，所述聚氨基甲酸酯包括聚氨基甲酸酯共聚物。在一些实施例中，所述基质聚合物包括聚氨基甲酸酯。

[0033] 在一些实施例中，所述感测膜进一步包括酶域，所述酶域包括选自以下各项组成的群组的酶：葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶、半乳糖氧化酶、胆固醇氧化酶、氨基酸氧化酶、乙醇氧化酶、乳酸盐氧化酶和尿酸酶。在一些相关实施例中，所述酶为葡萄糖氧化酶。

[0034] 在一些实施例中，所述传感器包括电极。

[0035] 在一些实施例中，所述装置经配置以用于连续测量分析物浓度。

[0036] 在一些实施例中，所述分析物为葡萄糖。

附图说明

[0037] 图 1 为连续分析物传感器的示范性实施例的放大图。

[0038] 图 2A 到 2C 为说明膜系统的各种实施例的在线 2-2 上穿过图 1 的传感器的横截面图。

[0039] 图 3 为说明由葡萄糖传感器（在完成传感器强插之后）在非糖尿病志愿者宿主中所测量的现有技术信号的分量的曲线图。

[0040] 图 4A 为说明在一个实施例中的连续分析物传感器的体内部分的侧视图示意图。

[0041] 图 4B 为说明在一个实施例中的连续分析物传感器的体内部分的透视图示意图。

[0042] 图 4C 为说明在一个实施例中的连续分析物传感器的体内部分的侧视图示意图。

[0043] 图 4D 为说明在一个实施例中的连续分析物传感器的体内部分的横截面图 / 侧视图示意图。

具体实施方式

[0044] 以下描述和实例详细描述提供分析物浓度测量的装置和方法的一些示范性实施例。应了解，存在由本发明所涵盖的对本文中所描述的装置和方法的众多变化和修改。因此，不应认为某一示范性实施例的描述限制本发明的范围。

[0045] 定义

[0046] 为了促进理解本文中所描述的装置和方法，下文定义数个术语。

[0047] 如本文中所使用的术语‘分析物’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）可进行分析的生物体液（例如，血液、间质液、脑脊液、淋巴液、尿液、汗水、唾液等）中的物质或化学成分。分析物可包含天然存在的物质、人工物质、代谢物或反应产物。在一些实施例中，用于由感测区、装置和方法测量的分析物为葡萄糖。然而，也涵盖其它分析物，包含（但不限于）：羧基凝血酶原；酰肉碱；腺嘌呤磷酸核糖转移酶；腺苷脱氨酶；白蛋白； α 胎蛋白；氨基酸谱（精氨酸（克雷伯氏循环）、组氨酸 / 咪唑丙烯酸、高半胱氨酸、苯丙氨酸 / 酪氨酸、色氨酸）；雄甾烯二酮（androstenedione）；安替必灵；阿拉伯糖醇对映异构体；精氨酸酶；苯甲酰基芽子碱（可卡因）；生物素酶；生物蝶呤；c 反应蛋白；肉碱；肌肽酶；CD4；铜蓝蛋白；鹅脱氧胆酸；氯奎；胆固醇；胆碱酯酶；共轭 1- β 羟基胆酸；皮质醇；肌酸激酶；肌酸激酶 MM 同工酶；环孢菌素 A；D-青霉胺；脱氯氯奎；脱氢表雄酮硫酸盐；DNA（乙酰化器多形现象、乙醇

脱氢酶、 α 1- 抗胰蛋白酶、囊肿性纤维化、杜兴氏 / 贝克尔肌肉萎缩症、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- 旁遮普、 β - 地中海贫血、B 型肝炎病毒、HCMV、HIV-1、HTLV-1、雷伯氏遗传性视神经病变、MCAD、RNA、PKU、间日疟原虫、性别分化、21- 脱氧皮质醇)；脱丁基卤泛群 (desbutylhalofantrine)；二氢蝶啶还原酶；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 - 人类绒毛膜促性腺激素；游离红细胞卟啉；游离甲状腺素 (FT4)；游离三碘甲状腺氨酸 (FT3)；延胡索酰乙酰乙酸酶 (fumarylacetoacetase)；半乳糖 / 半乳糖磷酸；磷酸半乳糖尿苷酰转移酶；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；卤泛群 (halofantrine)；血红蛋白变体；氨基己糖苷酶 A；人类红细胞碳酸酐酶 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；奈替米星；苯巴比妥；苯妥英；植烷酸 / 降植烷酸；孕酮；促乳素；氨酰基脯氨酸二肽酶；嘌呤核苷磷酸化酶；奎宁；反三碘化甲腺氨酸 (rT3)；硒；血清胰脂肪酶；西索米星；生长调节素 C；特异性抗体 (腺病毒、抗核抗体、抗 -Z(zeta) 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 (*Giardia duodenalis*)、幽门螺旋杆菌、乙型肝炎病毒、疱疹病毒、HIV-1、IgE (异位性疾病)、流感病毒、杜氏利什曼原虫、钩端螺旋体属、麻疹 / 腮腺炎 / 风疹、麻风分枝杆菌、支原体肺炎、肌血球素、旋盘尾丝虫、副流感病毒、镰状疟原虫、脊髓灰质炎病毒、绿脓杆菌、呼吸道合胞体病毒、立克次体属 (丛林斑疹伤寒)、曼氏裂体吸虫、鼠弓形体、梅毒密螺旋体 (*Treponema palladium*)、克氏锥虫 / 让氏锥虫、疱疹性口炎病毒、斑氏线虫、黄热病病毒)；特异性抗原 (乙型肝炎病毒、HIV-1)；琥珀酰丙酮；磺胺多辛；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；运铁蛋白；UDP- 半乳糖 -4- 差向异构酶；尿素；尿卟啉原 I 合成酶；维生素 A；白细胞；和锌原卟啉。在某些实施例中，天然存在于血液或间质液中的盐、糖、蛋白质、脂肪、维生素和激素也可构成分析物。分析物可天然存在于生物体液中或是内源的，例如，代谢产物、激素、抗原、抗体和其类似者。替代性地，分析物可被引入到身体内或是外源的，例如，用于成像的对比剂；放射性同位素；化学试剂；碳氟基合成血液或药品或医药组合物，包含 (但不限于)：胰岛素；乙醇；大麻属 (大麻、四氢大麻酚、哈希什 (hashish))；吸入剂 (氧化亚氮、亚硝酸戊酯、亚硝酸丁酯、含氯烃、烃)；可卡因 (快克可卡因 (crack cocaine))；兴奋剂 (苯丙胺、甲基苯丙胺、利他林、匹莫林、苯甲恶啉 (Preludin)、盐酸苯非他明、PreState、盐酸邻氯苯丁胺、Sandrex、苯双甲吗啉)；抑制剂 (巴比妥酸盐、甲喹酮、例如安定等安定剂、利眠宁、眠尔通、舒宁、甲丁双胍、氯卓酸钾)；致幻剂 (苯环己哌啶、麦角酸、仙人球毒碱、佩奥特碱、裸头草碱)；麻醉剂 (海洛因、可待因、吗啡、鸦片、度冷丁、羟考酮 (Percocet)、复方羟可酮、氢可酮镇咳药、芬太尼、盐酸丙氧芬制剂、镇痛新、止泻宁)；化合致幻药 (芬太尼、度冷丁、苯丙胺、甲基苯丙胺和苯环己哌啶的类似物 (例如，迷幻药))；合成代谢类固醇；和烟碱。药品和医药组合物的代谢产物也为所涵盖的分析物。身体内所产生的例如神经化学物质和其它化学物质等分析物也可被分析，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) 和 5- 羟基吲哚乙酸 (FHIAA)。

[0048] 如本文中所使用的短语‘连续 (或持续) 分析物感测’为广义术语，并向所属领域

的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）连续地、不断地和或间歇地（但规则地）执行对分析物浓度的监视的周期（例如，约每5分钟到10分钟）。

[0049] 如本文中所使用的术语‘可操作的连接’、‘可操作地连接’和‘可操作地链接’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）一或多个组件以允许在组件之间传输信号的方式链接到另一组件。举例来说，一或多个电极可用于检测样本中的分析物的量，并将所述信息转换成信号；接着可将信号传输到电路。在此状况下，电极‘可操作地链接到’电子电路。

[0050] 如本文中所使用的术语‘宿主’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且其并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）动物（例如，人类）和植物。

[0051] 如本文中所使用的术语‘电化学反应性表面’和‘电活性表面’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且其并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）发生电化学反应的电极表面。作为一个实例，在工作电极中，由正经检测的分析物的经酶催化反应所产生的 H_2O_2 （过氧化氢）发生反应并由此产生可测量电流。举例来说，在葡萄糖检测中，葡萄糖氧化酶产生 H_2O_2 作为副产物。 H_2O_2 与工作电极的表面发生反应以产生两个质子（ $2H^+$ ）、两个电子（ $2e^-$ ）和一个氧分子（ O_2 ），所述氧分子产生所检测电流。在对立电极的状况下，在电极表面处还原可还原物质（例如， O_2 ）以便平衡由工作电极所产生的电流。

[0052] 如本文中所使用的术语‘感测区’、‘传感器’和‘感测机制’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且其并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）负责检测特定分析物的监视装置的区域或机制。

[0053] 如本文中所使用的术语‘原始数据流’和‘数据流’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且其并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）与来自葡萄糖传感器的所测量葡萄糖浓度直接相关的模拟或数字信号。在一个实例中，原始数据流为由A/D转换器从表示葡萄糖浓度的模拟信号（例如，电压或安培）所转换的按‘计数’数字数据。术语广泛涵盖来自实质上连续的葡萄糖传感器的多个时间间隔式数据点，其包括以范围介于几分之一秒至多（例如）1分钟、2分钟或5分钟或更长的时间间隔所获得的个别测量。

[0054] 如本文中所使用的术语‘计数’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且其并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）数字信号的测量单位。在一个实例中，按计数所测量的原始数据流与电压（例如，由A/D转换器所转换）直接相关，所述电压与来自工作电极的电流直接相关。在另一实例中，按计数所测量的对立电极电压与电压直接相关。

[0055] 如本文中所使用的术语‘电势’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且其并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）为电流流动原因的电路中的两个点之间的电势差。

[0056] 如本文中所使用的短语‘远端’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且其并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）相比于特定参考

点各种元件之间的空间关系。举例来说,传感器的一些实施例包含具有生物保护域和酶域的膜系统。如果将传感器认为参考点且相比酶域将生物保护域定位为离传感器较远,那么相比酶域生物保护域在传感器的较远端处。

[0057] 如本文中所使用的短语‘接近’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)相比于特定参考点各种元件之间的空间关系。举例来说,装置的一些实施例包含具有生物保护域和酶域的膜系统。如果将传感器认为参考点且相比酶域将生物保护域定位为更靠近传感器,那么相比酶域生物保护域较接近传感器。

[0058] 如本文中所使用的术语‘干扰物’和‘干扰物质’为广义术语,且有待于所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)干扰传感器中所关注分析物的测量以产生并不准确地表示分析物测量的信号的效果或物质。在示范性电化学传感器中,干扰物质可包含具有与待测量分析物的氧化电势重叠的氧化电势的化合物。

[0059] 如本文中所使用的术语‘域’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)可为层、均匀或不均匀梯度(即,各向异性)或提供为膜的部分的膜区。

[0060] 如本文中所使用的术语‘感测膜’和‘膜系统’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)可包括一或多个域并由具有若干微米厚度或更厚厚度的材料建构的可渗透或半透膜,所述膜可渗透氧且可或不可渗透所关注分析物。在一个实例中,感测膜或膜系统可包括固定葡萄糖氧化酶,其使得电化学反应能够发生以测量葡萄糖浓度。

[0061] 如本文中所使用的短语‘基线’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)并不与分析物浓度相关的分析物传感器信号的分量。在葡萄糖传感器的一个实例中,基线实质上由归因于除了葡萄糖的因子(例如,干扰物质、非反应相关过氧化氢或具有与过氧化氢重叠的氧化电势的其它电活性物质)的信号贡献构成。在其中通过解决方程式 $y = mx + b$ 定义校准的一些实施例中, b 的值表示信号的基线。

[0062] 如本文中所使用的术语‘敏感度’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)由预定量(单位)的所测量分析物所产生的电流量。举例来说,在一个实施例中,对于每 1mg/dL 葡萄糖分析物,传感器具有从约 1 微微安培到约 100 微微安培的电流的敏感度(或斜率)。

[0063] 如本文中所使用的术语‘偶极子’或‘偶极化合物’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)化合物的中性分子在分子内的不同位置处具有正电荷和负电荷的化合物。分子内的正电荷和负电荷可至多为任何非零电荷且包含全部单位电荷。

[0064] 如本文中所使用的术语‘两性离子’和‘两性离子化合物’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)化合物的中性分子在分子内的不同位置处具有单位正电荷和单位负电荷的化合物。此些化合物为一种类型的偶极化合物且有时也称为‘内盐’。

[0065] 如本文中所使用的‘两性离子前体’或‘两性离子化合物前体’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)自身并非两性离子但可经由化学反应在最后或转变状态中变成两性离子的任何化合物。在本文中所描述的一些实施例中,装置包括可在装置的体内植入之前转换成两性离子的两性离子前体。替代性地,在本文中所描述的一些实施例中,装置包括可由在装置的体内植入之后发生的一些化学反应转换成两性离子的两性离子前体。

[0066] 如本文中所使用的‘两性离子衍生物’或‘两性离子化合物衍生物’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)自身并非两性离子但实际上为两性离子转换成非两性离子的化学反应的产物的任何化合物。这些反应可是可逆的,使得在某些条件下,两性离子衍生物可充当两性离子前体。举例来说,由两性离子甜菜碱形成的可水解甜菜碱酯为在适当条件下能够进行水解以恢复为两性离子甜菜碱的阳离子型两性离子衍生物。

[0067] 如本文中所使用的术语‘非两性离子偶极子’和‘非两性离子偶极化合物’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且其并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)化合物的中性分子在分子内的不同位置处具有正电荷和负电荷的化合物。分子内的正电荷和负电荷可为任何非零电荷但小于全部单位电荷。

[0068] 如本文中所使用的术语“聚两性电解质聚合物”为广义术语,且向所属领域的一般技术人员给出其普通和惯例含义(且并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)包括阳离子型基团和阴离子基团两者的聚合物。这些聚合物可经制备以具有约相等数目个正电荷和负电荷,且因此这些聚合物的表面可约不带电。替代性地,这些聚合物可经制备以具有过量正电荷或负电荷,且因此这些聚合物的表面可分别带正电或带负电。

[0069] 如本文中所利用,应用以下缩写:Eq和Eqs(等效物);mEq(毫当量);M(摩尔);mM(毫摩尔); μ M(微摩尔);N(正常);mol(莫耳);mmol(毫莫耳); μ mol(微莫耳);nmol(奈莫耳);g(克);mg(毫克); μ g(微克);Kg(千克);L(公升);mL(毫升);dL(分升); μ E(微升);cm(厘米);mm(毫米); μ m(微米);nm(奈米);h和hr(小时);min.(分钟);s和sec(秒); $^{\circ}$ C(摄氏度)。

[0070] 概述

[0071] 优选实施例的膜系统适于与接触生物体液的可植入装置一起使用。举例来说,可与可植入装置一起利用膜系统,例如用于监视并确定生物体液中的分析物含量的装置(例如,用于监视具有糖尿病的个人的葡萄糖含量的装置)。在一些实施例中,分析物测量装置为连续装置。分析物测量装置可利用任何合适的感测元件以提供原始信号,包含(但不限于)涉及酶、化学物质、健康、电化学、分光光度法、测定偏振、量热、辐射测量、免疫化学或类似元素的那些感测元件。

[0072] 尽管接下来的一些描述是关于葡萄糖测量装置(包含为其所用的所描述膜系统和方法),但这些膜系统不限于用于测量或监视葡萄糖的装置中。这些膜系统适于用于多种装置中的任一者中,包含(例如)检测并量化存在于生物体液中的其它分析物(例如,胆固醇、氨基酸、乙醇、半乳糖和乳酸盐)的装置、细胞移植装置(参见(例如)美国专利第6,015,572号、美国专利第5,964,745号和美国专利第6,083,523号)、药品传送装置(参见(例如)美国专利第5,458,631号、美国专利第5,820,589号和美国专利第5,972,369

号)和其类似者。

[0073] 在一个实施例中,分析物传感器为可植入葡萄糖传感器,例如参考美国专利第 6,001,067 号和美国专利公开案第 US-2005-0027463-A1 号所描述,所述两专利的以全文引用的方式并入本文中。在另一实施例中,分析物传感器为葡萄糖传感器,例如参考美国专利公开案第 US-2006-0020187-A1 号所描述,所述公开案以全文引用的方式并入本文中。在再其它实施例中,传感器经配置以植入于宿主脉管中或体外,例如美国专利公开案第 US-2007-0027385-A1 号、美国专利公开案第 US-2008-0119703-A1 号、美国专利公开案第 US-2008-0108942-A1 号和美国专利公开案第 US-2007-0197890-A1 号中所描述,所述公开案以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,传感器经配置为双电极传感器,例如美国专利公开案第 US-2005-0143635-A1 号、美国专利公开案第 US-2007-0027385-A1 号、美国专利公开案第 US-2007-0213611-A1 号和美国专利公开案第 US-2008-0083617-A1 号中所描述,所述公开案以全文引用的方式并入本文中。在一个替代性实施例中,连续葡萄糖传感器包括(例如)塞伊等人的例如美国专利第 6,565,509 号中所描述的传感器。在另一替代性实施例中,连续葡萄糖传感器包括例如参考(例如)博内卡斯等人的美国专利第 6,579,690 号或塞伊等人的美国专利第 6,484,046 号所描述的皮下传感器。在另一替代性实施例中,连续葡萄糖传感器包括例如参考(例如)科尔文等人的美国专利第 6,512,939 号所描述的可再填充皮下传感器。在又一替代性实施例中,连续葡萄糖传感器包括例如参考(例如)舒尔曼等人的美国专利第 6,477,395 号所描述的血管内传感器。在另一替代性实施例中,连续葡萄糖传感器包括例如参考马斯特罗托塔罗等人的美国专利第 6,424,847 号所描述的血管内传感器。在一些实施例中,电极系统可与多种已知体内分析物传感器或监视器中的任一者一起使用,例如沃德的美国专利第 7,157,528 号;沃德等人的美国专利第 6,212,416 号;舒尔曼等人的美国专利第 6,119,028 号;莱绍的美国专利第 6,400,974 号;伯纳等人的美国专利第 6,595,919 号;库尔尼克等人的美国专利第 6,141,573 号;孙等人的美国专利第 6,122,536 号;瓦拉尔等人的欧洲专利公开案第 EP 1153571 号;科尔文等人的美国专利第 6,512,939 号;斯莱特等人的美国专利第 5,605,152 号;本斯曼等人的美国专利第 4,431,004 号;高夫等人的美国专利第 4,703,756 号;赫勒等人的美国专利第 6,514,718 号;高夫等人的美国专利第 5,985,129 号;卡杜夫的 PCT 国际公开案第 W04/021877 号;梅利等人的美国专利第 5,494,562 号;赫勒等人的美国专利第 6,120,676 号;和古伊等人的美国专利第 6,542,765 号。一般来说,应理解,所揭示实施例适用于多种连续分析物测量装置配置。

[0074] 在一些实施例中,长期传感器(例如,可完全植入或血管内)经配置且布置以历时从约 30 天或 30 天以下到约一年或一年以上的的时间周期(例如,传感器工作阶段)起作用。在一些实施例中,短期传感器(例如,经皮或血管内的一者)经配置且布置以历时从约若干小时到约 30 天的时间周期起作用,包含约 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、11 天、12 天、13 天、14 天、15 天、16 天、17 天、18 天、19 天、20 天、21 天、22 天、23 天、24 天、25 天、26 天、27 天、28 天或 29 天的时间周期(例如,传感器工作阶段)。如本文中所使用,术语‘传感器工作阶段’为广义术语,且是指(但不限于)将传感器应用于(例如,植入其中)宿主或用于获得传感器值的时间周期。举例来说,在一些实施例中,传感器工作阶段从传感器植入时间(例如,包含传感器嵌入到皮下组织中并将传感器放置成与宿主的循

环系统流体连通)延伸到当移除传感器的时间。

[0075] 示范性葡萄糖传感器配置

[0076] 图 1 为说明感测机制的连续分析物传感器 34 (还被称作分析物传感器) 的示范性实施例的放大图。在一些实施例中,感测机制被调适以用于嵌入于宿主表皮下,且传感器的剩余主体(例如,电子器件等)可驻存于体外。在所说明的实施例中,分析物传感器 34 包含两个电极,即,工作电极 38 和至少一个额外电极 30,所述额外电极可充当对立电极或参比电极(下文称为参比电极 30)。

[0077] 预期,电极可经形成以具有多种横截面形状中的任一者。举例来说,在一些实施例中,电极可经形成以具有圆形或实质上圆形形状,但在其它实施例中,电极可经形成以具有类似椭圆、多边形(例如,三角形、正方形、矩形、平行四边形、梯形、五角形、六边形、八边形)或其类似者的横截面形状。在各种实施例中,电极的横截面形状可是对称的,但在其它实施例中,横截面形状可不对称。在一些实施例中,每一电极可由(例如)具有从约 0.001 英寸或 0.001 英寸以下到约 0.050 英寸或 0.050 英寸以上的直径的细线形成,并由(例如)经电镀绝缘体、经电镀芯线或块体导电材料形成。在一些实施例中,用于形成工作电极的芯线的直径可为约 0.002 英寸、0.003 英寸、0.004 英寸、0.005 英寸、0.006 英寸、0.007 英寸、0.008 英寸、0.009 英寸、0.01 英寸、0.015 英寸、0.02 英寸、0.025 英寸、0.03 英寸、0.035 英寸、0.04 英寸或 0.045 英寸。在一些实施例中,工作电极可包括由导电材料(例如,铂、铂黑、铂铱、钯、石墨、金、碳、导电聚合物、合金或其类似者)形成的芯线。尽管所说明电极配置和相关联文字描述形成传感器的一种方法,但多种已知传感器配置中的任一者可与分析物传感器系统一起利用。

[0078] 工作电极 38 经配置以测量分析物(例如(但不限于)葡萄糖、尿酸、胆固醇、乳酸盐和其类似者)的浓度。在用于检测(例如)葡萄糖的酶电化学传感器中,工作电极可测量由正经检测分析物的经酶催化反应所产生的过氧化氢并产生可测量电流。举例来说,在葡萄糖氧化酶(GOX)产生 H_2O_2 作为副产物的葡萄糖检测中, H_2O_2 与工作电极的表面发生反应从而产生两个质子($2H^+$)、两个电子($2e^-$) 和一个氧分子(O_2),所述氧分子产生所检测电流。

[0079] 可提供绝缘体以电绝缘工作电极与参比电极。在此示范性实施例中,工作电极 38 覆盖有绝缘材料(例如,非导电聚合物)。浸渍涂布、喷射涂布、蒸气沉积或其它涂布或沉积技术可用于将绝缘材料沉积于工作电极上。在一个实施例中,绝缘材料包括聚对二甲苯,由于其强度、润滑性和电绝缘性质其可为有利的聚合物涂层。大体上,通过对二甲苯(或其经取代衍生物)的气相沉积和聚合作用产生聚对二甲苯。然而,可使用任何合适的绝缘材料,例如经氟化聚合物、聚对苯二甲酸乙二酯、聚氨基甲酸酯、聚酰亚胺、其它不导电聚合物或其类似者。也可利用玻璃或陶瓷材料。适于使用的其它材料包含经表面能修饰涂层系统(例如,由宾夕法尼亚州的贝拉方特的高级材料组分捷运公司以 AMC18、AMC148、AMC141 和 AMC321 的商标名出售的那些)。然而,在一些替代性实施例中,工作电极可并不要求绝缘体涂层。

[0080] 在一些实施例中,可单独充当参比电极或充当双参比电极和对立电极的参比电极 30 由银、银/氯化银或其类似者形成。在一些实施例中,电极彼此或围绕彼此并置或扭曲,然而,但预期其它配置也是可能的。在一个实施例中,参比电极 30 围绕工作电极 38 成螺旋

形卷绕。接着,可视情况将芯线组配件与绝缘材料一起涂布(类似于上文所描述),以便提供绝缘附接(例如,将工作电极与参比电极一起紧固)。

[0081] 在安置外绝缘体的实施例中,可(例如)通过手、准分子激光、化学蚀刻、激光切除、砂砾喷砂处理或其类似者剥除或以其它方式移除经涂布总成结构的一部分以暴露电活性表面。替代性地,可在沉积绝缘体之前遮蔽电极的一部分以便维持所暴露电活性表面区域。

[0082] 在一些实施例中,通过绝缘材料形成径向窗以暴露工作电极的圆周电活性表面。另外,暴露参比电极的电活性表面的区段。举例来说,可在沉积外绝缘层期间遮蔽电活性表面的区段或在沉积外绝缘层之后蚀刻所述区段。在一些应用中,对传感器的细胞攻击或细胞迁移可导致装置的灵敏度或功能下降,尤其在第一天植入之后。然而,当所暴露电活性表面围绕传感器沿圆周分布(例如,如在径向窗中)时,用于反应的可用表面区域可充分分布以便最小化传感器的局部细胞侵袭对传感器信号的影响。替代性地,可(例如)通过仅剥除经涂布总成结构的一侧形成切向暴露电活性窗。在其它替代性实施例中,可在经涂布总成结构的尖端处提供窗使得在传感器的尖端处暴露电活性表面。也可利用用于暴露电活性表面的其它方法和配置。

[0083] 在一些替代性实施例中,额外电极可包含于总成内,例如三电极系统(工作、参比和对立电极)和额外工作电极(例如,可用于产生氧、经配置为基线减去电极或经配置以用于测量额外分析物的电极)。美国专利第 7,081,195 号、美国专利公开案第 US-2005-0143635-A1 号和美国专利公开案第 US-2007-0027385-A1 号描述用于实施并使用额外工作、对立和参比电极的一些系统和方法,所述专利中的每一者以引用的方式并入本文中。在传感器包括两个工作电极的一个实施中,两个工作电极是并置的,参比电极围绕所述工作电极安置(例如,成螺旋形卷绕)。在提供两个或两个以上工作电极的一些实施例中,可沿着传感器的长度以双、三、四等螺旋线配置形成工作电极(例如,环绕参比电极、绝缘杆或其它支撑结构)。所得的电极系统可经配置有适当膜系统,其中第一工作电极经配置以测量包括葡萄糖信号和基线信号的第一信号,且额外工作电极经配置以测量仅由基线信号组成的基线信号。在这些实施例中,第二工作电极可经配置以实质上类似于第一工作电极,但无需将酶安置于其上。以此方式,可从第一信号确定并减去基线信号以产生差信号(即,实质上并不经受基线波动或对信号的干扰物质的波动的仅葡萄糖信号),例如美国专利公开案第 US-2005-0143635-A1 号、美国专利公开案第 US-2007-0027385-A1 号和美国专利公开案第 US-2007-0213611-A1 号和美国专利公开案第 US-2008-0083617-A1 号中所描述,所述公开案以全文引用的方式并入本文中。

[0084] 已发现,在涉及两个工作电极的一些电极系统中(即,在一些双电极系统中),工作电极可有时略微彼此不同。举例来说,即使在由单一设施制成时,由于电极在制造期间对环境条件(例如,温度、湿度)的高敏感度,两个工作电极的厚度或渗透率可略微不同。因此,双电极系统的工作电极可有时具有变化的扩散、膜厚度和扩散特性。结果,上文所描述的差信号(即,从第一信号减去基线信号所产生的仅葡萄糖信号)可并不完全准确。为缓解这种情况,预期在一些双电极系统中,两工作电极可经制造有各自包含生物保护层的一或多个膜,本文中在别处较详细描述此情况。

[0085] 预期,感测区可包含多种电极配置中的任一者。举例来说,在一些实施例中,除一

或多个葡萄糖测量工作电极之外,感测区还可包含参比电极或与工作电极相关联的其它电极。在这些特定实施例中,感测区还可包含与一或多个可选辅助工作电极相关联的独立参比或对立电极。在其它实施例中,感测区可包含葡萄糖测量工作电极、辅助工作电极、两个对立电极(每一工作电极有一个对立电极)和一个共用参比电极。在又其它实施例中,感测区可包含葡萄糖测量工作电极、辅助工作电极、两个参比电极和一个共用对立电极。

[0086] 美国专利公开案第 US-2011-002712-A1 号、美国专利公开案第 US-2008-0119703-A1 号和美国专利公开案第 US-2005-0245799-A1 号描述用于在不同身体位置中使用连续传感器的额外配置,所述公开案中的每一者以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中,传感器经配置以用于经皮植入于宿主中。在替代性实施例中,传感器经配置以用于嵌入于循环系统(例如,外周静脉或动脉)中。然而,在其它实施例中,传感器经配置以用于嵌入于中心循环系统(例如(但不限于)腔静脉)中。在再其它实施例中,传感器可放置于体外循环系统中,例如(但不限于)提供对血管的体外接近的血管内接近装置、静脉内输液系统、体外血液化学物质分析装置、透析机、心肺机(即,在心脏手术期间用于在心脏停止时提供血液循环和加氧作用的装置)等。在再其它实施例中,传感器可经配置以可完全植入,如美国专利第 6,001,067 号中所描述。

[0087] 图 4A 到 4C 说明包含细长导电体 402 的连续分析物传感器 400 的体内部分的替代性实施例。细长导电体 402 包含芯 410(参见图 4B)和至少部分环绕芯的第一层 412。第一层包含工作电极(例如,位于窗 406 中)和位于工作电极上的膜 408。在一些实施例中,芯和第一层可具有单一材料(例如,铂)。在一些实施例中,细长导电体为至少两个材料的复合物,例如两个导电材料的复合物或至少一个导电材料和至少一个非导电材料的复合物。在一些实施例中,细长导电体包括多个层。在某些实施例中,存在至少两个同心或环形层,例如由第一材料形成的芯和由第二材料形成的第一层。然而,在一些实施例中可包含额外层。在一些实施例中,层是同轴的。

[0088] 细长导电体可是长且细的,但又有柔性且强劲。举例来说,在一些实施例中,细长导电体的最小尺寸小于约 0.1 英寸、0.075 英寸、0.05 英寸、0.025 英寸、0.01 英寸、0.004 英寸或 0.002 英寸。虽然图 4A 到 4C 中将细长导电体说明为具有圆形横截面,但在其它实施例中,细长导电体的横截面可为卵形、矩形、三角形、多面体、星形、C 形、T 形、X 形、Y 形、不规则或其类似者。在一个实施例中,将导线电极用作芯。为覆盖此电极,可添加两个额外导电层(例如,提供介入绝缘层以用于电隔离)。导电层可由任何合适的材料组成。在某些实施例中,在聚合物或其它粘合剂中利用包括导电粒子(即,导电材料的粒子)的导电层可是合乎需要的。

[0089] 用于形成细长导电体的材料(例如,不锈钢、钛、钽、铂、铂铱、铱、某些聚合物和/或类似者)可强劲且坚硬且因此是抗断裂的。在一些实施例中,传感器的较小直径为这些材料提供柔性,且因此总体上为传感器提供柔性。因此,传感器可承受由周围组织施加到其上的重复力。

[0090] 除提供结构支撑、回弹性和柔性之外,在一些实施例中,芯 410 或其组件将对来自工作电极的电信号的电导提供到传感器电子器件(未展示)。在一些实施例中,芯 410 包括导电材料,例如不锈钢、钛、钽、导电聚合物和/或类似者。然而,在其它实施例中,芯由例如非导电聚合物等非导电材料形成。在又其它实施例中,芯包括多个材料层。举例来说,在一

个实施例中,芯包含内芯和外芯。在另一实施例中,内芯由第一导电材料形成,且外芯由第二导电材料形成。举例来说,在一些实施例中,第一导电材料为不锈钢、钛、钽、导电聚合物、合金和 / 或类似者,且第二导电材料为经选择以在芯与第一层之间提供电导和 / 或将第一层附接到芯(即,如果第一层由并不良好地附接到芯材料的材料形成)的导电材料。在另一实施例中,芯由非导电材料(例如,非导电金属和 / 或非导电聚合物)形成,且第一层由导电材料(例如,不锈钢、钛、钽、导电聚合物和 / 或类似者)形成。芯和第一层可具有单一(相同)材料(例如,铂)。所属领域的技术人员了解额外配置是可能的。

[0091] 再次参看图 4A 到 4C,第一层 412 可由导电材料形成,且工作电极可为第一层 412 的表面的暴露部分。因此,第一层 412 可由经配置以为工作电极提供合适的电活性表面的材料形成,材料例如(但不限于)铂、铂铱、金、钯、铱、石墨、碳、导电聚合物、合金和 / 或类似者。

[0092] 如图 4B 到 4C 中所说明,第二层 404 环绕第一层 412 的至少一部分,由此界定工作电极的边界。在一些实施例中,第二层 404 充当绝缘体且由绝缘材料形成,例如聚酰亚胺、聚氨酯甲酸酯、聚对二甲苯或任何其它已知绝缘材料。举例来说,在一个实施例中,第二层安置于第一层上并经配置,使得经由窗 406 暴露工作电极。在一些实施例中,提供包含芯、第一层和第二层的细长导电体。可移除第二层的一部分以形成窗 406,经由所述窗暴露工作电极的电活性表面(即,第一层 412 的所暴露表面)。在一些实施例中,可移除第二和(视情况)第三层的一部分以形成窗 406,从而因此暴露工作电极。可通过手、准分子激光、化学蚀刻、激光切除、砂砾喷砂处理或其类似者从细长导电体的一或多个层执行涂层材料移除(例如,以暴露工作电极的电活性表面)。

[0093] 传感器可进一步包括第三层 414,所述第三层包括导电材料。举例来说,第三层 414 可包括参比电极,所述参比电极可由涂覆到第二层 404(即,绝缘体)上的含银材料形成。

[0094] 细长导电体 402 可进一步包括位于芯 410 与第一层 412 之间的一或多个中间层(未展示)。举例来说,中间层可为绝缘体、导体、聚合物和 / 或贴片胶中的一或多个者。

[0095] 预期,可控制银 / 氯化银层的厚度与绝缘体(例如,聚氨酯甲酸酯或聚酰亚胺)层的厚度之间的比率,以便允许将并不带来有缺陷传感器(例如,归因于由切割成大于预期的深度,由此无意地暴露电活性表面的蚀刻工艺所产生的缺陷)的一定误差容限(即,与蚀刻工艺相关联的误差容限)。取决于所使用蚀刻工艺的类型(其为激光切除、砂砾喷砂处理、化学蚀刻还是一些其它蚀刻方法),此比率可不同。在执行激光切除以移除银 / 氯化银层和聚氨酯甲酸酯层的一个实施例中,银 / 氯化银层的厚度与聚氨酯甲酸酯层的厚度的比率可从约 1:5 到约 1:1 或从约 1:3 到约 1:2。

[0096] 在一些实施例中,芯 410 包括非导电聚合物且第一层 412 包括导电材料。此传感器配置可有利地提供经减少材料成本,这是因为其用便宜材料替换通常昂贵的材料。举例来说,芯 410 可由可涂布和 / 或电镀有导电材料(例如,铂、铂铱、金、钯、铱、石墨、碳、导电聚合物和合金或其组合)的非导电聚合物(例如,尼龙或聚酯纤维、链带或绳索)形成。

[0097] 如图 4C 和 4D 中所说明,传感器也可包含膜 408,例如本文中在别处(例如)参考图 2A 到 2C 所论述的那些。膜 408 可包含酶层(未展示),如本文中在别处所描述。举例来说,酶层可包含经配置以与分析物发生反应的催化剂或酶。举例来说,酶层可为包含葡萄糖

氧化酶的固定酶层。在其它实施例中，酶层可浸渍有其它氧化酶，包含（例如）半乳糖氧化酶、胆固醇氧化酶、氨基酸氧化酶、乙醇氧化酶、乳酸盐氧化酶或尿酸酶。

[0098] 图 4B 为说明细长导电体 402 或细长主体的实施例的示意图，其中细长导电体由至少两个材料和 / 或导电材料层形成，如本文中在别处较详细描述。术语“电极”可在本文中用于指细长导电体，其包含检测分析物的电活性表面。在一些实施例中，细长导电体在电活性表面（即，工作电极）与传感器电子器件（未展示）之间提供电连接。在某些实施例中，每一电极（即，电活性表面位于其上的细长导电体）由具有从约 0.001 英寸或 0.001 英寸以下到约 0.01 英寸或 0.01 英寸以上的直径的细线形成。每一电极可由（例如）经电镀绝缘体、经电镀芯线或块体导电材料形成。举例来说，在一些实施例中，用于形成工作电极的芯线和 / 或细长导电体的直径约为 0.002 英寸、0.003 英寸、0.004 英寸、0.005 英寸、0.006 英寸、0.007 英寸、0.008 英寸、0.009 英寸、0.01 英寸、0.015 英寸、0.02 英寸、0.025 英寸、0.03 英寸、0.035 英寸、0.04 英寸或 0.045 英寸。

[0099] 此外，第一层可包括电活性表面（即，经由窗 406 所暴露的部分）。所暴露电活性表面可为工作电极。举例来说，如果传感器为酶电化学分析物传感器，那么分析物与覆盖电活性表面的至少一部分的膜中的酶发生酶促反应。所述反应可产生在电活性表面处检测为可测量电子流的电子（e⁻）。举例来说，在葡萄糖氧化酶产生过氧化氢作为副产物的葡萄糖检测中，过氧化氢与工作电极的表面发生反应从而产生两个质子（2H⁺）、两个电子（2e⁻）和一个氧分子（O₂），所述氧分子产生所检测电子电流。

[0100] 如先前参考图 4A 所描述且如图 4C 中所说明，绝缘体 404 安置于细长导电体 402 的至少一部分上。在一些实施例中，传感器经配置且布置，使得细长主体包含芯 410 和第一层 412，且经由绝缘体 404 中的窗 406 暴露第一层 412 的一部分。在其它实施例中，传感器经配置且布置，使得细长主体 402 包含嵌入于绝缘体 404 中的芯 410，且经由绝缘体 404 中的窗 406 暴露芯 410 的一部分。举例来说，可以经设计以使得暴露第一层 412 的表面（或芯 410 的表面）的至少一部分的配置将绝缘材料涂覆于细长主体 402（通过（例如）筛网、喷墨和 / 或木板印刷）。举例来说，可以并不覆盖细长主体 402 的一部分的图案印刷绝缘材料。替代性地，可在涂覆绝缘材料之前遮蔽细长主体 402 的一部分。在涂覆绝缘材料之后移除遮罩可暴露细长主体 402 的部分。

[0101] 在一些实施例中，绝缘材料 404 包括聚合物（例如，非导电（即，介电）聚合物）。浸渍涂布、喷射涂布、蒸气沉积、印刷和 / 或其它薄膜和 / 或厚膜涂布或沉积技术可用于将绝缘材料沉积于细长主体 402 和 / 或芯 410 上。举例来说，在一些实施例中，绝缘材料经涂覆为具有从约小于 5 微米或从 5 微米、10 微米或 15 微米到约 20 微米、25 微米、30 微米或 35 微米或 35 微米以上的厚度的层。绝缘体可经涂覆为单一材料层或涂覆为由相同或不同材料组成的两个或两个以上层，如本文中在别处所描述。替代性地，导电芯可并不要求涂布绝缘体。在一些实施例中，绝缘材料界定分析物传感器的电活性表面（即，工作电极）。举例来说，导电芯的表面（例如，第一层 412 的一部分）可在绝缘体涂覆期间保持暴露，或可移除所涂覆绝缘体的一部分以暴露导电芯的表面的一部分，如上文所描述。

[0102] 在传感器具有绝缘式细长主体或安置于导电结构上的绝缘体的一些实施例中，可剥除或以其它方式移除（例如，通过手、准分子激光、化学蚀刻、激光切除、砂砾喷砂处理（例如，用碳酸氢钠或其它合适的砂砾）或其类似者）绝缘材料的一部分以暴露电活性表

面。在一个示范性实施例中，（例如）通过利用充分坚硬以切除聚合物材料但亦充分软质以便最小化或避免损害底层金属电极（例如，铂电极）的砂砾材料实施砂砾喷砂处理以暴露电活性表面。尽管可使用多种“砂砾”材料（例如，沙、滑石、胡桃壳、磨碎塑料、海盐和其类似者），但在一些实施例中，碳酸氢钠为有利的砂砾材料，这是因为其充分坚硬以切除（例如）聚对二甲苯涂层而不损害（例如）底层铂导体。碳酸氢钠喷砂处理的额外优势包含其对金属的抛光动作，这是由于其剥除聚合物层，由此消除原本可必要的清洗步骤。替代性地，可在沉积绝缘体之前遮蔽电极或其它导电体的一部分以便维持所暴露电活性表面区域。

[0103] 可通过在绝缘体 404 中形成窗 406 暴露工作电极的电活性表面。工作电极的电活性窗 406 可经配置以测量分析物的浓度。

[0104] 在一些实施例中，将银芯线形成于传感器上和 / 或制造于传感器中，且随后对其氯化以形成银 / 氯化银参比电极。有利地，如本文中所描述地氯化银芯线使得能够制造具有良好体内性能的参比电极。在一些实施例中，通过控制用以形成银 / 氯化银的银的氯化数量和量，可获得经改进强插时间、参比电极的稳定性和经延长寿命。另外，如上文所描述地使用氯化银允许相对便宜且简单地制造参比电极。

[0105] 参看图 4B 到 4C，参比电极 414 可包括涂覆于绝缘材料 404 的至少一部分上的含银材料（例如，银 / 氯化银），如本文中在别处更详细地论述。举例来说，可使用薄膜和 / 或厚膜技术涂覆含银材料，例如（但不限于）浸渍、喷涂、印刷、电沉积、气相沉积、旋涂和溅镀沉积，如本文中在别处所描述。举例来说，可将含银或含氯化银油漆涂层（或类似调配物）涂覆于绝缘式导电芯的卷轴。替代性地，将绝缘式细长主体（或芯）的卷轴切割成单个工件（即，“单一化”），并将含银墨水移印于其上。在再其它实施例中，将含银材料涂覆为银箔片。举例来说，可将贴片胶涂覆于绝缘式细长主体，接着可围绕所述主体缠绕银箔片。替代性地，可以 Ag/AgCl 粒子滚卷传感器，使得充分量的银粘到和 / 或嵌入到和 / 或以其它方式粘附到贴片胶以用于粒子充当参比电极。在一些实施例中，传感器的参比电极包含充分量的经氯化银，使得传感器能历时至少三天测量和 / 或检测分析物。

[0106] 图 2A 为说明膜系统 32 的一个实施例的在线 2-2 上穿过图 1 的传感器的横截面图。在这特定实施例中，膜系统包含围绕工作电极 38 定位的酶域 42、扩散阻力域 44 和生物保护域 46，所有所述域在本文中的别处较详细描述。在一些实施例中，一体式扩散阻力域和生物保护域可包含于膜系统中（例如，其中两域的功能性并入到一个域（即，生物保护域）中）。在一些实施例中，传感器经配置以用于短期植入（例如，从约 1 天到 30 天）。然而，应理解，膜系统 32 可经修饰以用于其它装置中（例如，通过仅包含域中的一或多者或包含额外域）。

[0107] 在一些实施例中，膜系统可包含生物保护域 46（还被称作细胞不可渗透域或生物界面域），其包括如本文中在别处更详细描述的表面修饰基质聚合物。然而，一些实施例的感测膜 32 也可包含多个域或层，包含（例如）电极域（例如，如图 2C 中所说明）、干扰域（例如，如图 2B 中所说明）或细胞分裂域（未展示），例如本文中在别处和美国专利公开案第 US-2006-0036145-A1 中号较详细所描述，所述公开案以全文引用的方式并入本文中。

[0108] 应理解，经修饰以用于（例如）其它传感器的感测膜可包含较少或额外层。举例来说，在一些实施例中，膜系统可包括一个电极层、一个酶层和两个生物保护层，但在其它

实施例中,膜系统可包括一个电极层、两个酶层和一个生物保护层。在一些实施例中,生物保护层可经配置以充当扩散阻力域并控制到底层膜层的分析物(例如,葡萄糖)通量。

[0109] 在一些实施例中,感测膜的一或多个域可由例如硅酮、聚四氟乙烯、聚乙烯-共-四氟乙烯、聚烯烃、聚酯、聚碳酸酯、生物稳定聚四氟乙烯、均聚物、共聚物、聚氨基甲酸酯的三元共聚物、聚丙烯(PP)、聚氯乙烯(PVC)、聚偏二氟乙烯(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(环氧乙烷)、聚(环氧丙烷)和其共聚物和掺合物、聚砜和其嵌段共聚物(包含(例如)二嵌段、三嵌段)、交替、无规和接枝共聚物的材料形成。

[0110] 在一些实施例中,可使用已知薄膜或厚膜技术(例如,喷涂、电沉积、浸渍或其类似者)将感测膜沉积在电极材料的电活性表面上。应了解,位于工作电极上的感测膜并非必须具有相同于位于参比电极上的感测膜的结构;例如,沉积于工作电极上的酶域未必需要沉积于参考或对立电极上。

[0111] 尽管图 2A 到 2C 中所说明的示范性实施例涉及沿圆周延伸的膜系统,但本文中所描述的膜可涂覆于任何平面或非平面表面(例如,塞伊等人的美国专利第 6,565,509 号的基于衬底传感器结构)。

[0112] 传感器电子器件

[0113] 一般来说,分析物传感器系统具有与此相关联的可包含使得能够测量并处理与宿主中的分析物含量相关联的数据的硬件、固件或软件电子器件(还被称作‘计算机系统’)。在电化学传感器的一个示范性实施例中,电子器件包含恒电势器、用于将电力提供到传感器的电源和可用于信号处理的其它组件。在额外实施例中,电子器件中的一些或所有可与传感器或电子器件的其它部分有线或无线通信。举例来说,安置于装置上的恒电势器可连接到驻存于床边上的剩余电子器件(例如,处理器、记录器、发射器、接收器等)。在另一实例中,电子器件的某一部分(例如)通过红外(IR)或 RF 无线连接到电子器件的另一部分(例如,接收器)。预期,电子器件的其它实施例可用于提供传感器数据输出,例如美国专利公开案第 US-2005-0192557-A1 号、美国专利公开案第 US-2005-0245795-A1 号、美国专利公开案第 US-2005-0245795-A1 号、美国专利公开案第 US-2005-0245795-A1 号、美国专利公开案第 US-2008-0119703-A1 号和美国专利公开案第 US-2008-0108942-A1 号中所描述的那些,所述公开案中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

[0114] 在一个优选实施例中,恒电势器可操作地连接到电极(例如本文中在别处所描述),所述恒电势器偏压传感器以使得能够测量指示宿主中的分析物浓度的电流信号(还被称作模拟部分)。在一些实施例中,恒电势器包含将电流转换成电压的电阻器。在一些替代性实施例中,提供经配置以(例如)使用电荷计数装置连续地积分所测量电流的电流频率转换器。在一些实施例中,电子器件包含将模拟信号数字化成数字信号(还被称作用于处理的‘计数’)的 A/D 转换器。因此,呈计数的所得原始数据流(还被称作原始传感器数据)与由恒电势器所测量的电流直接相关。

[0115] 一般来说,电子器件包含处理器模块,其包含控制传感器系统的处理的中央控制单元。在一些实施例中,处理器模块包含微处理器,然而除了微处理器的计算机系统可用于处理如本文中所描述的数据(例如,ASIC 可用于一些或所有传感器中央处理)。处理器通常提供对数据的半永久性存储,例如,存储例如传感器识别符(ID)的数据和用以处

理数据流的编程（例如，用于数据平滑或信号伪影替换的编程，例如美国专利公开案第 US-2005-0043598-A1 号中所描述）。处理器另外可用于系统的高速缓冲存储器（例如，用于临时存储最近传感器数据）。在一些实施例中，处理器模块包括例如 ROM、RAM、动态 RAM、静态 RAM、非静态 RAM、EEPROM、可重写 ROM、闪存和其类似者的存储器存储组件。

[0116] 在一些实施例中，处理器模块包括经配置以平滑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）。大体上，数字滤波器经编程以滤波以预定时间间隔（还被称作取样率）取样的数据。在恒电势器经配置以离散时间间隔测量分析物的一些实施例中，这些时间间隔确定数字滤波器的取样率。在恒电势器经配置以（例如）使用如上文所描述的电流频率转换器连续地测量分析物的一些替代性实施例中，处理器模块可经编程以预定时间间隔（还被称作采集时间）从 A/D 转换器请求数字值。在这些替代性实施例中，归因于电流测量的连续性，在采集时间内有利地求由处理器所获得的值的平均值。因此，采集时间确定数字滤波器的取样率。

[0117] 在一些实施例中，处理器模块经配置以建置数据包以用于传输到外部源（例如，到接收器的 RF 传输）。大体上，数据包包括可包含前同步码、识别电子器件单元、接收器或两者的唯一识别符（例如，传感器 ID 码）、数据（例如，原始数据、经滤波数据或经积分值）或误差检测或校正的多个位。优选地，数据（传输）包具有从约 8 位到约 128 位的长度，优选为约 48 位；然而，在某些实施例中较大或较小包可是合乎需要的。处理器模块可经配置以传输原始或经滤波数据的任何组合。在一个示范性实施例中，传输包含有固定前同步码、电子器件单元的唯一 ID、单一五分钟平均（例如，经积分）传感器数据值和循环冗余码 (CRC)。

[0118] 在一些实施例中，处理器进一步执行处理，例如存储数据、分析数据流、校准分析物传感器数据、估计分析物值、比较所估计分析物值与时间对应所测量分析物值、分析所估计分析物值的变化、下载数据并通过提供分析物值、提示、消息、警告、报警和其类似者控制用户接口。在此些状况下，处理器包含执行本文中所描述的处理的硬件和软件，例如提供对数据的永久性或半永久性存储，从而存储例如传感器 ID、接收器 ID 的数据和用以处理数据流的编程（例如，本文中在别处所描述的用于执行估计和其它算法的编程）的闪存，和存储系统的高速缓冲存储器且有助于数据处理的随机存取存储器 (RAM)。替代性地，数据处理的一些部分（例如参考本文中别处的处理器所描述）可实现于另一（例如，远程）处理器处，且可经配置以与之有线或无线连接。

[0119] 在一些实施例中，与处理器集成或以可操作方式连接的输出模块包含用于基于从传感器系统所接收的数据流产生输出的编程和其处理器中所发生的处理。在一些实施例中，经由用户接口产生输出。

[0120] 噪音

[0121] 大体上，可植入传感器测量与宿主中的所关注分析物相关的信号。举例来说，电化学传感器可测量宿主（例如，动物（例如，人类））中的葡萄糖、肌酸酐或尿素。大体上，将信号用数学方式转换成指示分析物状态（例如，分析物浓度）的数字值，如本文中在别处更详细描述。一般来说，由常规分析物传感器所产生的信号含有一些噪音。噪音在临床上是重要的，这是因为其可（例如）通过提供导致分析物浓度看起来高于或小于实际分析物浓度的信号而诱发误差且可减少传感器性能。举例来说，上升或高噪音（例如，导致信号增加的

噪音)可导致宿主的葡萄糖浓度读数看起来高于实际值,这种情况又可带来不当的处理决策。类似地,下降或低噪音(例如,导致信号降低的噪音)可导致宿主的葡萄糖浓度读数看起来小于其实际值,这种情况又可带来不当的处理决策。因此,噪音减少是合乎需要的。

[0122] 一般来说,可将由传感器所检测的信号分解为其组成部分。举例来说,在酶电化学分析物传感器中,优选为在完成传感器强插之后,可将总信号划分成表示分析物(例如,葡萄糖)浓度的‘分析物分量’和由非分析物相关物质所引起的‘噪音分量’,所述物质在施加电压下具有实质上与分析物(或所测量物质,例如 H_2O_2)的氧化还原电势重叠的氧化还原电势。可进一步将噪音分量划分成其组成部分(例如,恒定和非恒定噪音)。传感器经历一定程度的噪音是寻常的。一般来说,‘恒定噪音’(有时被称作恒定背景或基线)由随时间推移相对稳定的非分析物相关因素引起,包含(但不限于)起因于大体上恒定(例如,每天)的代谢过程的电活性物质。恒定噪音可在宿主之间大幅变化。相反地,‘非恒定噪音’(有时被称作非恒定背景)大体上由可在暂时事件期间出现的非恒定非分析物相关物质(例如,非恒定噪音引起电活性物质)引起,例如宿主代谢过程期间(例如,伤口愈合或响应于疾病)或归因于摄取某些化合物(例如,某些药品)。在一些情况下,可由多种噪音引起电活性物质引起噪音,本文中在别处详细论述这种情况。

[0123] 图3为说明由经皮葡萄糖传感器(在完成传感器强插之后)在非糖尿病志愿者宿主中所测量的信号的分量的曲线图。Y轴指示由传感器所检测的信号振幅(按计数)。由传感器所收集的总信号由线1000表示,其包含本文中在别处较详细描述的和葡萄糖、恒定噪音和非恒定噪音相关的分量。在一些实施例中,总信号为原始数据流,其可包含(例如)使用电荷计数装置的平均或积分信号。

[0124] 总信号的非恒定噪音分量由线1010表示。可通过使用多种已知滤波技术中的任一者滤波总信号1000以获得经滤波信号1020,且接着从总信号1000减去经滤波信号1020获得总信号1000的非恒定噪音分量1010。在一些实施例中,可使用n个(例如,10个)最近取样传感器值的线性回归分析滤波总信号。在一些实施例中,可使用非线性回归滤波总信号。在一些实施例中,可使用为截尾平均值的线性回归的截尾回归滤波总信号(例如,在拒绝从回归线宽偏移任何点之后)。在此实施例中,在传感器以预定取样速率(例如,每30秒)记录葡萄糖测量之后,传感器计算截尾平均值(例如,从数据组移除最高和最低测量)且接着回归剩余测量以估计葡萄糖值。在一些实施例中,可使用非递归滤波器(例如,有限脉冲响应(FIR)滤波器)滤波总信号。FIR滤波器为仅使用一些有限数目个过去样本的数字信号滤波器,其中输出的每一样本为输入的去和当前样本的加权和。在一些实施例中,可使用递归滤波器(例如,无限脉冲响应(IIR)滤波器)滤波总信号。IIR滤波器为一种类型的数字信号滤波器,其中输出的每一样本为输入的去和当前样本的加权和。在一些实施例中,可使用最大平均滤波算法滤波总信号,其基于在将葡萄糖传感器植入于(例如)人类中之后所观察的实质上大部分信号伪影并不均匀分布于实际血糖含量上方和下方的发现平滑数据。已观察到许多数据集实际上表征为经延长周期,其中噪音似乎倾向于从最大值朝下,偶尔具有高尖峰。为克服这些朝下倾向的信号伪影,最大平均计算追踪最高传感器值并舍弃成批较低值。另外,最大平均方法经设计以从高尖峰减少数据的杂点以及非生理学上高数据。最大平均计算以取样间隔(例如,每30秒)平滑数据以用于以较不频繁传输间隔(例如,每5分钟)传输到接收器,以最小化低非生理学数据的影响。首先,微

处理器发现最大传感器计数值并将其存储于第一集合的取样数据点（例如，5 个连续接受的三十秒数据点）中。读框移位时间窗口发现每一集合的取样数据（例如，每 5 点循环长度）的最大传感器计数值并存储每一最大值。微处理器接着历时每取样间隔（例如，每 30 秒）计算这些最大值的移动平均（例如，5 点平均）并存储这些数据。周期性地（例如，每 10 个间隔），传感器将当前最大移动平均（例如，历经最后 10 个三十秒间隔）作为那个时间周期（例如，5 分钟）的经平滑化值输出到接收器。在一些实施例中，可使用‘可能性替代方法的圆锥体’滤波总信号，所述方法利用生理学信息连同葡萄糖信号值以便定义人类内的生理学上可行葡萄糖信号值的‘圆锥体’。确切地说，生理学信息取决于从文献中的连续研究以及我们自身的观察所获得的生理学参数。第一生理学参数使用人类中的最大持续葡萄糖改变速率（例如，约 4mg/dL/min 到 6mg/dL/min）和最大持续改变速率加速度（例如，约 0.1mg/min/min 到 0.2mg/min/min）。第二生理学参数使用葡萄糖改变速率为最大值与最小值中的最小的知识，其为患者处理中的最大风险区域。第三生理学参数使用历经一定时间周期（例如，约 20 分钟到 25 分钟）曲线形状在沿着曲线的任何点处的最佳解决方案为直线的事实。应注意，最大改变速率可在一些情况下变窄。因此，额外生理学数据可用于修改赋予于用于传感器葡萄糖值的可能性替代方法的圆锥体上的界限值。举例来说，当个体躺下或睡觉时，最大每分钟改变速率可降低；另一方面，当（例如）个体正锻炼时最大每分钟改变速率可较高。在一些实施例中，可使用电极电势中的参比改变滤波总信号，以在来自电化学葡萄糖传感器的信号伪影的阳性检测期间估计葡萄糖传感器数据，所述方法下文称为参比变动替代；在此实施例中，电化学葡萄糖传感器包括工作电极、对立电极和参比电极。这个方法利用参比电极的功能，这是由于其发生变动以补偿氧气不足、pH 改变或温度改变期间的对立电极限制。在参比变动方法的替代性实施中，可因此基于参比电极中所测量的改变实施多种算法。线性算法和其类似者适于解释参比电极变动与非葡萄糖限速信号噪音之间的直接关系，使得可导出对信号噪音补偿的适当转换。可在美国专利公开案第 US-2005-0043598-A1 号中发现对信号滤波的额外描述。

[0125] 可通过使用参考数据（例如，从手持式血糖仪或其类似者所获得的一或多个血糖值）校准传感器信号获得恒定噪音信号分量 1030，可从所述校准获得回归的基线‘b’，从而表示恒定噪音信号分量 1030。

[0126] 可通过从经滤波信号 1020 减去恒定噪音信号分量 1030 获得分析物信号分量 1040。

[0127] 一般来说，非恒定噪音由干扰物质（非恒定噪音引起物质）引起，所述物质可为化合物（例如，已给药给宿主的药品）或各种宿主代谢过程的间歇地产生的产物。示范性干扰物包含（但不限于）多种药品（例如，乙酰胺苯酚）、来自外部源的 H_2O_2 （例如，传感器膜系统外部所产生）和反应性代谢物质（例如，活性氧和活性氮、一些激素等）。用于葡萄糖传感器的一些已知干扰物质包含（但不限于）乙酰胺苯酚、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、甲苯磺丁尿、甘油三酯和尿酸。也已观察到，当宿主间歇性地久坐时（例如，当睡觉或历时延长周期坐下时）非恒定噪音可增加。在宿主重新活动之后这种噪音可消散。可在美国专利公开案第 US-2009-0247856-A1 号中发现对这种影响的额外描述。

[0128] 干扰物

[0129] 干扰物为可导致传感器产生假阳性或假阴性分析物信号（例如，非分析物相关信号）的分子或其它物质。已知一些干扰物在传感器的电化学反应性表面处变得还原或氧化，而己知其它干扰物干扰用于与所测量分析物发生反应的酶（例如，葡萄糖氧化酶）的能力。已知又其它干扰物与酶（例如，葡萄糖氧化酶）发生反应以产生电化学活性的副产物。干扰物可夸大或遮蔽响应信号，由此带来假结果或误导性结果。举例来说，假阳性信号可导致宿主的分析物浓度（例如，葡萄糖浓度）看起来高于真正分析物浓度。假阳性信号可在一些常规传感器中造成临床上重要问题。举例来说，在宿主已摄取干扰物（例如，乙酰胺苯酚）的严重低血糖情形中，所得人工高葡萄糖信号可导致宿主相信其血糖正常或高血糖。作为响应，当适当的做法将为开始进食时，宿主可（例如）通过注射过多胰岛素或通过并不采取动作而作出不当的处理决策。又，这个不当动作或无动作可为宿主带来危险的低血糖事件。因此，本文中涵盖的某些实施例包含实质上减少或消除干扰物对分析物测量的影响的膜系统。这些膜系统可包含能够阻断或实质上减少干扰物流动到电极的电活性表面上的一或多个域，这种情况可减少噪音并改进传感器准确性，如美国专利公开案第 US-2009-0247856-A1 号中更详细描述。

[0130] 变动

[0131] 如本文中所使用的术语‘变动’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）传感器随时间推移的敏感度改变。可由传感器膜系统的渗透率改变推动变动，在使用聚氨基甲酸酯扩散阻力域的实施例中这种情况可是尤其显而易见的。在不希望受理论束缚的情况下，人们相信此系统中的渗透率改变由在膜系统的水合作用期间，用以将较多亲水性组分引入表面或以其它方式来以某种方式进行重新布置以允许较接近亲水性聚合物组分的扩散阻力域聚氨基甲酸酯聚合物链重新布置引起。因为这一点，增加水合作用速度或增加膜系统的可湿性减少系统变动。

[0132] 归因于静电诱发式水合作用，两性离子化合物的聚合物和交联涂层具有靠近的瞬时润湿性质。如下文更详细地论述，膜系统的最外域中包含一或多个两性离子化合物、前体或其衍生物（例如，可水解阳离子型酯）或将这些化合物的涂层涂覆到膜系统的表面导致传感器变动减少。

[0133] 膜制造

[0134] 优选地，可由基于溶液的技术（例如，喷涂、浸渍、铸造、电纺丝、气相沉积、旋涂、涂布和其类似者）处理优选实施例的聚合物。可由类似于用于基于溶剂材料的那些方法的方法制造水基聚合物乳液以形成膜。在两状况中，挥发性液体（例如，有机溶剂或水）的蒸发留下聚合物薄膜。可经由通过所属领域的技术人员熟知的数个方法使用多官能反应性成分对所沉积薄膜执行交联。可通过热量、湿气、高能放射线、紫外光或通过完成反应固化液体系统，这种情况在模具或待涂布衬底上产生最后聚合物。

[0135] 在一些实施例中，可通过在含表面活性基团聚合物、具有两性离子基团聚合物（或前体或其衍生物）和其组合之间产生共价交联，调整和/或控制膜的润湿性质（并通过延伸由传感器所展现的传感器变动程度）。交联可对薄膜结构具有很大影响，薄膜结构可又影响薄膜的表面润湿性质。

[0136] 交联聚合物可具有不同交联密度。在某些实施例中，交联剂用于促进层之间的交

联。在其它实施例中,替代上文所描述的交联技术(或除此之外),热量用于形成交联。举例来说,在一些实施例中,由于高温,酰亚胺键和酰胺键可形成于两个聚合物之间。在一些实施例中,执行光交联以在聚阳离子层与聚阴离子层之间形成共价键。光交联的一个主要优势为其供应图案化的可能性。在某些实施例中,执行使用光交联的图案化以修饰薄膜结构且因此调整膜的润湿性质。

[0137] 可使用所属领域中已知的聚合物掺合物形成方法中的任一者制成包含至少两个含表面活性基团聚合物的域。在一个示范性实施例中,将含有硅酮端基的聚氨酯甲酸酯溶液与含有氟端基的聚氨酯甲酸酯溶液混合(例如,其中溶液包含溶解于例如丙酮、乙醇、DMAC、THF、2-丁酮和其类似者的合适溶剂中的聚合物)。接着,可使用所属领域中已知的任何方法(例如,喷涂、涂漆、浸涂、蒸气沉积、模制、3-D 印刷、微影技术(例如,光刻法)、微移液和纳米移液印刷技术等)将混合物绘制到薄膜或涂覆于表面。接着,可在高温(例如,50°C 到 150°C)下固化混合物。其它合适的固化方法可包含(例如)紫外线或伽马放射线。

[0138] 在一些实施例中,可利用包括具有两性离子端基或前体或其衍生物的单体的用于制成本文中所描述的域中的任一者的聚合物掺合物。在其它实施例中,可利用包括具有带正电表面活性基团的聚合物和具有带负电表面活性基团的聚合物的用于制成本文中所描述的域中的任一者的聚合物掺合物。从此些掺合物制备的聚合物为聚两性电解质,且通常横跨聚合物表面具有相对均匀的类似电荷纳米尺寸分布。在一些实施例中,聚合物掺合物包括相对相等数目个带正电表面活性基团和带负电表面活性基团。此些聚合物掺合物的实例描述于陈等人的聚合物 2010(51:5283-93)中。在其它实施例中,聚两性电解质掺合物可包括以不等量存在的带正电和带负电表面活性基团。在一些实施例中,掺合物可含有较多带正电表面活性基团;而在其它实施例中,掺合物可含有较多带负电表面活性基团。

[0139] 为用于本文中所描述的某些装置中,用以制成聚两性电解质聚合物的聚合物掺合物可含有至多 0.1% wt.、0.2% wt.、0.3% wt.、0.4% wt.、0.5% wt.、1% wt.、2% wt. 或 5% wt. 的具有表面活性基团的带电单体。

[0140] 一些量的交联剂也可包含于混合物中以诱发聚合物分子之间的交联。合适的交联剂的非限制性实例包含异氰酸酯、碳化二亚胺、戊二醛或其它醛、环氧树脂、丙烯酸酯、基于游离基的试剂、乙二醇二缩水甘油醚(EGDE)、聚(乙二醇)二缩水甘油醚(PEGDE)或过氧化二异丙苯(DCP)。在一个实施例中,当掺合成分时,相对于所添加交联剂和聚合物的总干重,添加从约 0.1% 到约 15% w/w 的交联剂(在一个实例中为约 1% 到约 10%)。在固化过程期间,认为实质上所有交联剂发生反应,从而最后薄膜中实质上并未留下可检测未反应交联剂。

[0141] 生物保护域

[0142] 当植入于宿主或连接到宿主(例如,经由提供对血管的体外接近的血管内接近装置)时,生物保护域为经配置以与生物体液介接(例如,接触)的可植入装置的域或层。美国专利公开案第 US-2009-0247856-A1 号中较详细地描述某些生物保护域的噪音减少能力。

[0143] 本文中所描述的一些实施例可包含包括生物保护域 46(参见图 2A 到 2C)(还被称作生物保护层)的膜,所述域包含含有表面活性基团的至少一个聚合物。在一些实施例中,含表面活性基团聚合物为含表面活性端基聚合物。在这些实施例中的一些中,含表面活性

端基聚合物为具有共价链接式表面活性端基的聚合物。然而,预期也可使用含其它表面活性基团聚合物,且可通过经由接枝侧链结构、表面处理剂或膜制造之后所涂覆的涂层(例如,经由表面修饰添加剂)修饰完全反应基质聚合物、在膜制造之前将表面修饰添加剂掺合到基质聚合物、在合成期间由物理夹带固定含表面活性基团软链段或其类似者来形成所述聚合物。美国专利公开案第 US-2009-0247856-A1 号中较详细地描述可用于如本文中所述描述的一些实施例的某些示范性生物保护域。在一些实施例中,表面活性端基为两性离子或前体或其衍生物。在一些实施例中,表面活性端基适于交联到两性离子化合物、前体或其衍生物。

[0144] 可用于某些实施例的基质聚合物可包含聚合物的主链结构上的任何线性或分支聚合物。合适的基质聚合物可包含(但不限于)环氧树脂、聚烯烃、聚硅氧烷、聚醚、丙烯酸树脂、聚酯、碳酸盐和聚氨基甲酸酯,其中聚氨基甲酸酯可包含例如聚醚-聚氨基脂-尿素、聚碳酸酯-聚氨基脂、聚醚-聚氨基脂、硅酮-聚醚-聚氨基脂、硅酮-聚碳酸酯-聚氨基脂、聚酯-聚氨基脂和其类似者的聚氨基甲酸酯共聚物。在一些实施例中,可针对其整体性质(例如(但不限于)拉伸强度、挠曲寿命、模数和其类似者)选择基质聚合物。举例来说,已知聚氨基甲酸酯相对强劲并提供众多反应性路径,作为整体性质,所述性质可有利于连续传感器的膜域。

[0145] 在一些实施例中,经合成以具有亲水性链段的基质聚合物可用于形成生物保护层。举例来说,可使用包含包括硬链段和软链段的生物相容性分段式嵌段聚氨基甲酸酯共聚物的线性基质聚合物。在一些实施例中,共聚物的硬链段可具有从约 160 道尔顿到约 10,000 道尔顿的分子量,且有时为从约 200 道尔顿到约 2,000 道尔顿。在一些实施例中,软链段的分子量可从约 200 道尔顿到约 10,000,000 道尔顿,且有时为从约 500 道尔顿到约 5,000,000 道尔顿,且有时为从约 500,00 道尔顿到约 2,000,000 道尔顿。预期,用于制备共聚物的硬链段的聚异氰酸酯可为芳族或脂族二异氰酸酯。用于制备聚氨基甲酸酯的软链段可为可用于产生穿过其的分析物(例如,葡萄糖)的渗透率的多官能脂族多元醇、多官能脂族或芳族胺或其类似者,且可包含(例如)聚乙酸乙烯酯(PVA)、聚(乙二醇)(PEG)、聚丙烯酰胺、乙酸盐、聚氧化乙烯(PEO)、聚丙烯酸乙酯(PEA)、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)和其变体(例如,PVP 醋酸乙烯酯),且其中在一些实施例中,由于其水解稳定性 PVP 和其变体可是优选的。

[0146] 替代性地,在一些实施例中,生物保护层可包括(例如)作为物理掺合物或掺混物的基质聚合物(例如,聚氨基甲酸酯)与一或多个亲水性聚合物的组合,例如,PVA、PEG、聚丙烯酰胺、乙酸盐、PEO、PEA、PVP 和其变体(例如,PVP 醋酸乙烯酯),其中每一聚合物维持其唯一化学本质。预期,多种聚合物组合中的任一者可用于产生具有所要的葡萄糖、氧气和干扰渗透率性质的掺合物。举例来说,在一些实施例中,生物保护层可由聚碳酸酯-聚氨基脂基质聚合物与 PVP 的掺合物形成,但在其它实施例中,可替代地使用聚氨基甲酸酯或另一基质聚合物与一或多个亲水性聚合物的掺合物。在涉及 PVP 使用的实施例中的一些中,聚合物掺合物的 PVP 部分可包括按重量计为从约 5%到约 50%的聚合物掺合物,有时为从约 15%到 20%,且其它时间为从约 25%到 40%。预期,可使用具有各种分子量的 PVP。举例来说,在一些实施例中,所使用 PVP 的分子量可从约 25,000 道尔顿到约 5,000,000 道尔顿,有时为从约 50,000 道尔顿到约 2,000,000 道尔顿,且其它时间为从 6,000,000 道尔顿到约

10,000,000 道尔顿。

[0147] 如本文中所使用的术语‘表面活性基团’和‘表面活性端基’为广义术语且用于其一般含义,包含(但不限于)优先朝向从此形成的膜表面迁移的具有表面活性性质的表面活性寡聚物或其它表面活性部分(例如,烷基)。表面活性基团优先朝向空气迁移(例如,在膜形成期间由热力学性质推动)。在一些实施例中,表面活性基团在合成期间共价键接到基质聚合物。在一些优选实施例中,表面活性基团可包含硅酮、磺酸盐、氟、聚氧化乙烯、烃基、两性离子基团、带电基团和其类似者。包含含表面活性基团聚合物的膜域的表面活性(例如,化学性质)反映表面活性基团而非基质聚合物的表面活性。换句话说,表面活性基团在不损害基质聚合物的整体性质的情况下控制膜表面(例如,生物接触表面)处的化学性质。针对合乎需要的表面性质(例如,非恒定噪音阻断能力、强插时间(减少)、用以排斥带电物质的能力、阳离子型或阴离子型阻断或其类似者),选择优选实施例的表面活性基团。在一些优选实施例中,表面活性基团位于聚合物主链的一或多个末端上且被称作表面活性端基,其中在一些情况下,认为表面活性端基较容易地迁移到由含表面活性基团聚合物形成的生物保护域/层的表面。

[0148] 在一些实施例中,生物保护域 46 由将硅酮含有为表面活性基团的聚合物(例如,含有硅酮端基的聚氨基甲酸酯)形成。一些实施例包含经配置以用于嵌入于宿主中的连续分析物传感器,其中传感器具有位于感测机制上的膜,所述膜包含包括经配置以实质上阻断非恒定噪音引起物质对传感器信号的影响的硅酮端基的聚氨基甲酸酯,如本文中在别处更详细描述。在一些实施例中,聚合物包含按重量计为约 10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、到约 31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54% 或 55% 的硅酮。在某些实施例中,硅酮(例如,例如 PDMS 的前体)具有从约 500 道尔顿到约 10,000 道尔顿的分子量,优选为至少约 200 道尔顿。在一些实施例中,基质聚合物包含按重量计至少约 10% 的硅酮,且优选为包含按重量计从约 19% 到约 40% 的硅酮。在传感器为(例如)葡萄糖传感器的实施例中,由于提供噪音减少功能性的有利平衡同时维持充分葡萄糖渗透率,这些范围描述于美国专利公开案第 US-2009-0247856-A1 号中。

[0149] 在一些实施例中,生物保护域由将氟含有为表面活性基团的聚合物(例如,含有氟端基的聚氨基甲酸酯)形成。在优选实施例中,聚合物包含按重量计为从约 1% 到约 25% 的氟。一些实施例包含经配置以用于嵌入于宿主中的连续分析物传感器,其中传感器具有位于感测机制上的膜,其中所述膜包含含有氟表面活性基团的聚氨基甲酸酯,且其中相比于由并无表面活性基团的类似基质聚合物形成的膜,膜经配置且布置以减少传感器的强插时间。举例来说,在优选实施例中,具有优选实施例的生物保护域的葡萄糖传感器具有小于 120 秒的响应时间(例如, t_{90}),有时为小于 60 秒,且有时为小于约 45 秒、30 秒、20 秒或 10 秒(横跨生理学葡萄糖浓度范围)。

[0150] 在一些实施例中,生物保护域可由将磺酸盐含有为表面活性基团的聚合物(例如,含有磺酸盐端基的聚氨基甲酸酯)形成。在一些实施例中,经配置以用于嵌入于宿主中的连续分析物传感器可包含位于感测机制上的膜,其中膜包含将磺酸盐含有为表面活性基团的聚合物,且(例如)归因于磺化基团的负电荷其经配置以排斥带电物质。

[0151] 在一些实施例中,两个或两个以上(例如,两个、三个、四个、五个或五个以上)含表面活性基团聚合物的掺合物用于形成生物保护膜域。举例来说,通过掺合具有硅酮端基的聚氨基甲酸酯与具有氟端基的聚氨基甲酸酯,并从那个掺合物形成生物保护膜域,传感器可经配置以实质上阻断非恒定噪音引起物质并减少传感器的 t_{90} ,如本文中在别处更详细描述。类似地,通过掺合含有硅酮端基的聚氨基甲酸酯、含有氟端基的聚氨基甲酸酯与含有磺酸盐端基的聚氨基甲酸酯,并从那个掺合物形成生物保护膜域,传感器可经配置以实质上阻断非恒定噪音引起物质、减少传感器的强插时间并排斥带电物质,如上文更详细描述。

[0152] 在一些实施例中,两个或两个以上含表面活性端基聚合物中的一者包括两性离子表面活性端基或前体或其衍生物。在这些实施例中,预期两性离子表面活性端基或前体或其衍生物的至少一部分在装置处于活体内时作为两性离子表面活性端基存在。因而,这些存在的端基将装置表面的带电区域混合到周围环境,由此增加装置的表面水合作用,并潜在地减少非特异性蛋白吸附和细胞粘附。

[0153] 在其它实施例中,两个或两个以上含表面活性基团聚合物的掺合物包括带负电的一个表面活性基团和带正电的一个表面活性基团。在一些实施例中,带正电和带正电表面活性基团的数目大约相等。即,由此掺合物形成的生物保护膜域的表面约不带电。然而,带负电和带正电表面活性端基优选为遍及域表面均匀分散,从而因此提供增加装置在体内的表面水合作用,且潜在地减少非特异性蛋白吸附和细胞粘附的混合式电荷装置表面。在其它实施例中,带负电和带正电表面活性基团的数目不等。在一些相关实施例中,相比带负电表面活性基团,掺合物含有较多带正电表面活性基团。替代性地,相比带正电表面活性基团,掺合物可含有较多带负电表面活性基团。

[0154] 尽管在一些实施例中,使用两个或两个以上含表面活性基团聚合物的掺合,但在其它实施例中,可通过合成两个或两个以上表面活性基团与基质聚合物来形成单一组分聚合物以达成类似有利表面性质;然而,在一些实施例中,为便于制造掺合可是优选的。

[0155] 在一些实施例中,当嵌入体内时,生物保护域 46 定位为距感测区最远,使得其最外域接触生物体液。在一些实施例中,生物保护域抗细胞附接、不可渗透细胞且可由生物稳定材料组成。在不希望受理论束缚的情况下,人们相信当生物保护域 46 抗细胞附接(例如,由发炎细胞(例如,巨噬细胞)附接,因此所述细胞与其它域(例如,酶域)保持充分距离)时,次氯酸盐和其它氧化物质为体内的短时间存活化学物质且生物降解大体上并不发生。另外,优选用于形成生物保护域 46 的材料可抗这些氧化物质的影响,且因此其已被称为生物耐用的。在一些实施例中,生物保护域控制氧气和其它分析物(例如,葡萄糖)到底层酶域的通量(例如,其中将扩散阻力域的功能性建置于生物保护域中,使得并不要求独立的扩散阻力域)。

[0156] 在一些实施例中,可将一或多个两性离子化合物、前体或其衍生物(优选为例如羧基、磺酸基或磷光甜菜碱化合物、前体或其衍生物(例如,烷基甜菜碱或氨基甜菜碱)的甜菜碱化合物)并入到生物保护域中(例如按重量计至多约 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%或 5%的生物保护域)。示范性甜菜碱包含椰油酰胺基丙基甜菜碱、油酰胺丙基甜菜碱、辛基磺基甜菜碱、辛酰基磺基甜菜碱、十二基磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、十六烷基磺基甜菜碱、十八烷基磺基甜菜碱、甜菜碱(三甲基甘氨酸)、辛基甜菜碱、磷脂酰胆碱、甘氨酸甜菜碱、聚(羧基甜菜碱)(pCB)和聚(磺基甜菜碱)(pSB)。将了解,更多

两性离子化合物或前体或其衍生物可适用,且这个示范性甜菜碱清单并不意图限制实施例的范围。

[0157] 两性离子化合物、前体或其衍生物可并入于用于制备域的一或多个聚合物中的生物保护域表面活性基团中。在这点上,带电表面活性基团“繁殖”或迁移到域表面,从而因此呈现具有用于接触生物体液的混合式电荷表面活性基团的表面。

[0158] 在其它实施例中,从包括带正电表面活性基团和带负电表面活性基团的聚合物掺合物制备生物保护域。类似于上文所描述的两性离子表面活性基团,带正电和带负电表面活性基团迁移到域表面,且在表面处带来实质上均匀分散的类似带电基团。

[0159] 在存在相对均匀量的带正电和带负电单体的实施例中,所得生物保护域表面优选为提供混合式电荷装置表面(由存在带正电和带负电表面活性基团两者产生)。这种表面具有增加装置在体内的表面水合作用,且潜在地减少非特异性蛋白吸附和细胞粘附的益处。

[0160] 在其它实施例中,带负电和带正电表面活性基团的数目不等。在一些相关实施例中,相比带负电表面活性基团,掺合物含有较多带正电表面活性基团。替代性地,相比带正电表面活性基团,掺合物可含有较多带负电表面活性基团。在任一状况下,所得表面可类似地展现装置在体内的经增加表面水合作用,和非特异性蛋白吸附和细胞粘附的潜在减少,且还可经配置以实质上阻断非恒定噪音引起物质或排斥带电物质。

[0161] 在其它实施例中,可将一或多个两性离子化合物或前体或其衍生物涂层或表面处理剂涂覆于膜系统的最外表面。在一些实施例中,涂层或表面处理剂可交联到膜系统的最外域。在这些实施例中,膜系统的最外域将通常包括适于交联到两性离子化合物或前体或其衍生物的表面活性基团。在一些实施例中,涂层或表面处理剂是聚合的。在一些替代性实施例中,涂层或表面处理剂并非聚合的。在一些实施例中,涂层或表面处理剂可为包括两性离子化合物或前体或其衍生物的水凝胶。替代性地,在一些实施例中,两性离子化合物或前体或其衍生物并不并入水凝胶中以用于包含在膜系统中或涂覆于膜系统。

[0162] 在一些实施例中,涂覆于膜系统的表面的一或多个两性离子化合物或前体或其衍生物为两性离子化合物的可水解阳离子型酯。在这些实施例中,可水解阳离子型酯提供阳离子型酯到未污染两性离子基团的水解可杀死微生物(例如,细菌)或浓缩 DNA 的添加益处。另外,所得两性离子基团的混合式电荷本质导致抑制非特异性蛋白吸附于传感器表面上。在这些实施例中,阳离子型甜菜碱酯(例如,阳离子型 pCB 酯)是优选的。

[0163] 在某些实施例中,生物保护域的厚度可从约 0.1 微米、0.5 微米、1 微米、2 微米、4 微米、6 微米、8 微米或 8 微米以下到约 10 微米、15 微米、20 微米、30 微米、40 微米、50 微米、75 微米、100 微米、125 微米、150 微米、175 微米、200 微米或 250 微米或 250 微米以上。在这些实施例中的一些中,生物保护域的厚度可有时为从约 1 微米到约 5 微米,且有时为从约 2 微米到约 7 微米。在其它实施例中,生物保护域可从约 20 微米或 25 微米到约 50 微米、55 微米或 60 微米厚。在一些实施例中,葡萄糖传感器可经配置以用于经皮或短期皮下植入,且可具有从约 0.5 微米到约 8 微米,且有时为从约 4 微米到约 6 微米的厚度。在经配置以用于与宿主的循环系统流体连通的一个葡萄糖传感器中,厚度可从约 1.5 微米到约 25 微米,且有时为从约 3 微米到约 15 微米。还预期,在一些实施例中,生物保护层或电极的任何其它层可具有一致的厚度,但在其它实施例中,厚度可变化。举例来说,在一些实施例中,生

物保护层的厚度可沿着电极端的纵向轴线变化。

[0164] 扩散阻力域

[0165] 在一些实施例中,可使用扩散阻力域 44(还被称作扩散阻力层),且其相对于生物保护域较接近可植入装置而定位。在一些实施例中,可将扩散阻力域的功能性建置于包括含表面活性基团基质聚合物的生物保护域中。因此,应注意,本文中对扩散阻力域的描述也可适用于生物保护域。扩散阻力域用以控制氧气和其它分析物(例如,葡萄糖)到底层酶域的通量。如本文中在别处更详细描述,相对于血液中的氧气量存在摩尔过量的葡萄糖,即,对于胞外液中的每一游离氧分子,通常存在大于 100 个葡萄糖分子(参见厄普代克等人的糖尿病护理 5 :207-21(1982))。然而,将氧气用作辅因子的固定酶基传感器供应有未限速过量的氧气,以便线性地响应于葡萄糖浓度改变,而不响应于氧张力改变。更确切地说,当葡萄糖监视反应为氧气限制式的时,不能在最小葡萄糖浓度上方达成线性。在并无位于酶域上以控制葡萄糖和氧气通量的半渗透膜的情况下,可仅获得至多约 40mg/dL 的对葡萄糖含量的线性响应。然而,在临床配置中,对葡萄糖含量的线性响应至多至少约 500mg/dL 是合乎需要的。

[0166] 扩散阻力域 44 包含控制氧气和葡萄糖到底层酶域 42 的通量,优选为显现非限速过量氧气的半渗透膜。结果,葡萄糖测量的线性上限延长到比并无扩散阻力域时所达到的值高得多的值。在一些实施例中,扩散阻力域展现大约 200:1 的氧气对葡萄糖渗透率比率,但在其它实施例中氧气对葡萄糖渗透率比率可大约为 100:1、125:1、130:1、135:1、150:1、175:1、225:1、250:1、275:1、300:1 或 500:1。由于高氧气对葡萄糖渗透率比率,一维反应物扩散可以皮下基体中发现的所有合理葡萄糖和氧气浓度提供充分过量的氧气(参见罗兹等人的分析化学,66 :1520-1529(1994))。在一些实施例中,通过使用高氧气可溶域(例如,硅酮材料)以增强到酶膜或电活性表面的氧气供应/运输,较低的氧气对葡萄糖比率可足以提供过量氧气。通过经由使用(例如)硅酮组合物增强氧气供应,葡萄糖浓度可小于限制因素。换句话说,如果将较多氧气供应到酶或电活性表面,那么也可在无需产生氧气限速过量的情况下将较多葡萄糖供应到酶。

[0167] 在一些实施例中,扩散阻力域由经合成以包含具有亲水性区和疏水性区两者的聚氨基甲酸酯膜的基质聚合物形成,以控制葡萄糖和氧气到分析物传感器的扩散。合适的疏水性聚合物组分可为聚氨基甲酸酯或聚醚聚氨脂尿素。聚氨基甲酸酯为由二异氰酸酯与双官能含羟基材料的缩合反应所产生的聚合物。聚脲为由二异氰酸酯与双官能含胺材料的缩合反应所产生的聚合物。优选的二异氰酸酯包含含有从约 4 亚甲基单位到约 8 亚甲基单位的脂族二异氰酸酯。含有环脂族部分的二异氰酸酯也可用于制备优选实施例的膜的聚合物和共聚物组分。形成扩散阻力域的疏水性基体的基质的材料可为所属领域中已知的如适用作传感器装置中的膜,且如具有充分渗透率以允许相关化合物穿过(例如,以允许氧分子在检查下从样本穿过膜),以便到达活性酶电化学电极的那些材料中的任一者。可用于制成非聚氨基甲酸酯型膜的材料实例包含乙烯基聚合物、聚醚、聚酯、聚酰胺、例如聚硅氧烷和聚碳硅氧烷的无机聚合物、例如纤维素和基于蛋白材料的自然聚合物和混合物或其组合。

[0168] 在基于聚氨基甲酸酯的阻力域的一个实施例中,亲水性聚合物组分为聚氧化乙烯。举例来说,一个有用的亲水性共聚物组分为包含约 20% 的亲水性聚氧化乙烯的聚氨基甲酸酯聚合物。在热力学上推动共聚物的聚氧化乙烯部分以使其与共聚物的疏水性部分和

疏水性聚合物组分分离。用于形成最后掺合物的共聚物的 20% 基于聚氧化乙烯软链段部分影响水拾取和膜的后续葡萄糖渗透率。

[0169] 替代性地, 在一些实施例中, 阻力域可包括基质聚合物 (例如, 聚氨基甲酸酯) 与一或多个亲水性聚合物 (例如, PVA、PEG、聚丙烯酰胺、乙酸盐、PEO、PEA、PVP 和其变体) 的组合。预期, 多种聚合物组合中的任一者可用于产生具有所要的葡萄糖、氧气和干扰渗透率性质的掺合物。举例来说, 在一些实施例中, 阻力域可由硅酮聚碳酸酯聚氨脂基质聚合物与 PVP 亲水性聚合物的掺合物形成, 但在其它实施例中, 可替代地使用聚氨基甲酸酯或另一基质聚合物与一或多个亲水性聚合物的掺合物。在涉及 PVP 使用的实施例中的一些中, 聚合物掺合物的 PVP 部分可包括按重量计为从约 5% 到约 50% 的聚合物掺合物, 有时为从约 15% 到 20%, 且其它时间为从约 25% 到 40%。预期, 可使用具有各种分子量的 PVP。举例来说, 在一些实施例中, 所使用 PVP 的分子量可从约 25,000 道尔顿到约 5,000,000 道尔顿, 有时为从约 50,000 道尔顿到约 2,000,000 道尔顿, 且其它时间为从 6,000,000 道尔顿到约 10,000,000 道尔顿。

[0170] 在一些实施例中, 扩散阻力域 44 可形成为具有生物保护域 46 的一体式结构; 即, 扩散阻力域 44 的固有性质并入到生物保护域 46 中, 使得生物保护域 46 充当扩散阻力域 44。

[0171] 扩散阻力域可包括一个含表面活性端基的聚合物, 或两个或两个以上 (例如, 两个、三个、四个、五个或五个以上) 含表面活性端基聚合物的掺合物, 如上文所描述。举例来说, 在一些实施例中, 扩散阻力域可包括一个含表面活性端基聚合物, 所述聚合物包括为两性离子或前体或其衍生物的表面活性端基。在其它实施例中, 两个或两个以上含表面活性基团聚合物的掺合物中的一个含表面活性基团聚合物包括两性离子表面活性基团或前体或其衍生物。在其它实施例中, 掺合物可包括具有带正电表面活性基团的聚合物和具有带负电表面活性基团的聚合物。

[0172] 在扩散阻力域包括一或多个两性离子表面活性基团或前体或其衍生物的一些实施例中, 两性离子表面活性基团可包括例如羧基、磺酸基或磷光甜菜碱基团或前体或其衍生物 (例如, 烷基甜菜碱或氨基甜菜碱) 的甜菜碱部分, 例如至多约 0.1% wt.、0.2% wt.、0.5% wt.、1% wt.、2% wt. 或 5% wt. 的域。示范性甜菜碱包含椰油酰胺基丙基甜菜碱、油酰胺丙基甜菜碱、辛基磺基甜菜碱、辛酰基磺基甜菜碱、十二基磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、十六烷基磺基甜菜碱、十八烷基磺基甜菜碱、甜菜碱 (三甲基甘氨酸)、辛基甜菜碱、磷脂酰胆碱、甘氨酸甜菜碱、聚 (羧基甜菜碱) (pCB) 和聚 (磺基甜菜碱) (pSB)。将了解, 更多两性离子基团或前体或其衍生物可适用, 且这个示范性甜菜碱清单并不意图限制实施例的范围。在一些实施例中, 可以类似浓度使用两性离子基团的可水解阳离子型酯 (如别处所论述) 以用于并入扩散阻力域中。

[0173] 在一些其它实施例中, 两个或两个以上含表面活性基团聚合物的掺合物包括带负电的一个表面活性基团和带正电的一个表面活性基团。在这些实施例中, 带负电和带正电表面活性基团优选为遍及域表面均匀分布, 从而因此提供混合式电荷域表面。在一些实施例中, 带负电和带正电表面活性基团的数目使得扩散阻力域由约不带电的掺合物形成。在其它实施例中, 带正电和带负电表面活性基团的数目可不等, 其中存在较多带正电表面活性基团或较多带负电表面活性基团。

[0174] 在某些实施例中,阻力域的厚度可从约 0.05 微米或 0.05 微米以下到约 200 微米或 200 微米以上。在这些实施例中的一些中,阻力域的厚度可从约 0.05 微米、0.1 微米、0.15 微米、0.2 微米、0.25 微米、0.3 微米、0.35 微米、0.4 微米、0.45 微米、0.5 微米、1 微米、1.5 微米、2 微米、2.5 微米、3 微米、3.5 微米、4 微米、6 微米、8 微米到约 9 微米、10 微米、11 微米、12 微米、13 微米、14 微米、15 微米、16 微米、17 微米、18 微米、19 微米、19.5 微米、20 微米、30 微米、40 微米、50 微米、60 微米、70 微米、75 微米、80 微米、85 微米、90 微米、95 微米、或 100 微米。在一些实施例中,在透皮植入传感器的状况下,阻力域的厚度从约 2 微米、2.5 微米或 3 微米到约 3.5 微米、4 微米、4.5 微米或 5 微米,或在完全植入传感器的状况下,厚度为从约 20 微米或 25 微米到约 40 微米或 50 微米。

[0175] 酶域

[0176] 在一些实施例中,可使用酶域 42(还被称作酶层),且相比扩散阻力域 44 其距电化学反应性表面的位置并不太远。酶域包括经配置以与分析物发生反应的催化剂。在一个实施例中,酶域为包含葡萄糖氧化酶的固定酶域 42。在其它实施例中,酶域 42 可浸渍有其它氧化酶(例如,半乳糖氧化酶、胆固醇氧化酶、氨基酸氧化酶、乙醇氧化酶、乳酸盐氧化酶或尿酸酶)。举例来说,为实现用以良好执行的酶基电化学葡萄糖传感器,传感器响应不应受限于酶活性也不应受限于辅因子浓度。

[0177] 酶域可包括一个含表面活性端基的聚合物,或两个或两个以上(例如,两个、三个、四个、五个或五个以上)含表面活性端基聚合物的掺合物,如上文所描述。举例来说,在一些实施例中,酶域可包括一个含表面活性端基聚合物,所述聚合物包括为两性离子或前体或其衍生物的表面活性端基。在其它实施例中,两个或两个以上含表面活性基团聚合物的掺合物中的一个含表面活性基团聚合物包括两性离子表面活性基团或前体或其衍生物。在其它实施例中,掺合物可包括具有带正电表面活性基团的聚合物和具有带负电表面活性基团的聚合物。

[0178] 在酶域包括一或多个两性离子表面活性基团或前体或其衍生物的一些实施例中,两性离子表面活性基团可包括例如羧基、磺酸基或磷光甜菜碱基团或前体或其衍生物(例如,烷基甜菜碱或氨基甜菜碱)的甜菜碱部分,例如至多约 0.1% wt.、0.2% wt.、0.5% wt.、1% wt.、2% wt. 或 5% wt. 的域。示范性甜菜碱包含椰油酰胺基丙基甜菜碱、油酰胺丙基甜菜碱、辛基磺基甜菜碱、辛酰基磺基甜菜碱、十二基磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、十六烷基磺基甜菜碱、十八烷基磺基甜菜碱、甜菜碱(三甲基甘氨酸)、辛基甜菜碱、磷脂酰胆碱、甘氨酸甜菜碱、聚(羧基甜菜碱)(pCB)和聚(磺基甜菜碱)(pSB)。将了解,更多两性离子基团或前体或其衍生物可适用,且这个示范性甜菜碱清单并不意图限制实施例的范围。在一些实施例中,可以类似浓度使用两性离子基团的可水解阳离子型酯(如别处所论述)以用于并入到酶域中。

[0179] 在一些其它实施例中,两个或两个以上含表面活性基团聚合物的掺合物包括带负电的一个表面活性基团和带正电的一个表面活性基团。在一些实施例中,带负电和带正电表面活性基团的数目使得酶域由约不带电的掺合物形成。在其它实施例中,带正电和带负电表面活性基团的数目可不等,其中存在较多带正电表面活性基团或较多带负电表面活性基团。

[0180] 在一些实施例中,催化剂(酶)可浸渍或以其它方式固定于生物保护或扩散阻力

域中,使得并不要求独立的酶域 42(例如,其中提供包含生物保护域、扩散阻力域和酶域的功能性的一体式域)。在一些实施例中,酶域 42 由聚氨基甲酸酯(例如,包含酶的胶状聚氨基甲酸酯聚合物的水性分散液)形成。

[0181] 在一些实施例中,酶域的厚度可从约 0.01 微米、0.05 微米、0.6 微米、0.7 微米或 0.8 微米到约 1 微米、1.2 微米、1.4 微米、1.5 微米、1.6 微米、1.8 微米、2 微米、2.1 微米、2.2 微米、2.5 微米、3 微米、4 微米、5 微米、10 微米、20 微米、30 微米、40 微米、50 微米、60 微米、70 微米、80 微米、90 微米或 100 微米。在较多优选实施例中,酶域的厚度介于约 0.05 微米、0.1 微米、0.15 微米、0.2 微米、0.25 微米、0.3 微米、0.35 微米、0.4 微米、0.45 微米、0.5 微米、1 微米、1.5 微米、2 微米、2.5 微米、3 微米、4 微米或 5 微米与 6 微米、7 微米、8 微米、9 微米、10 微米、11 微米、12 微米、13 微米、14 微米、15 微米、16 微米、17 微米、18 微米、19 微米、19.5 微米、20 微米、25 微米或 30 微米之间。在甚至更优选实施例中,在透皮植入传感器的状况下酶域的厚度为从约 2 微米、2.5 微米或 3 微米到约 3.5 微米、4 微米、4.5 微米或 5 微米,或在完全植入传感器的状况下,厚度为从约 6 微米、7 微米或 8 微米到约 9 微米、10 微米、11 微米或 12 微米。

[0182] 干扰域

[0183] 预期,在一些实施例(例如,图 2B 中所说明的实施例)中,除生物保护域和酶域之外,可提供可选干扰域 40(还被称作干扰层)。干扰域 40 可实质上减少一或多个干扰物到电化学反应性表面的渗透。优选地,相比所测量物质,干扰域 40 经配置以较不可渗透干扰物中的一或多个者。还预期,在可由生物保护域提供干扰物阻断(例如,经由生物保护域的含表面活性基团聚合物)的一些实施例中,可并不使用独立的干扰域。

[0184] 在一些实施例中,干扰域由含硅酮聚合物(例如,含有硅酮的聚氨基甲酸酯)或硅酮聚合物形成。在不希望由理论束缚的情况下,人们相信,为了使酶基葡萄糖传感器适当地起作用,葡萄糖将不必渗透干扰层,其中干扰域相比酶域较接近电活性表面而定位。因此,在一些实施例中,可在实质上并不影响葡萄糖浓度测量的情况下使用按重量计相比生物保护域包括较大百分比的硅酮的含硅酮干扰域。举例来说,在一些实施例中,含硅酮干扰域可包括具有高百分比的硅酮的聚合物(例如,从约 25%、30%、35%、40%、45%或 50%到约 60%、70%、80%、90%或 95%)。

[0185] 在一个实施例中,干扰域可包含并入到聚合基体中以减少干扰域对具相同于离子组分的电荷的离子干扰物的渗透率的离子组分。在另一实施例中,干扰域可包含用于催化移除干扰物的反应的催化剂(例如,过氧化酶)。美国专利第 6,413,396 号和美国专利第 6,565,509 号揭示用于消除干扰物质的方法和材料。

[0186] 在一些实施例中,干扰域可包括一个含表面活性端基聚合物,或两个或两个以上(例如,两个、三个、四个、五个或五个以上)含表面活性端基聚合物的掺合物,如上文所描述。举例来说,在一些实施例中,干扰域可包括一个含表面活性端基聚合物,所述聚合物包括为两性离子或前体或其衍生物的表面活性端基。在其它实施例中,两个或两个以上含表面活性端基聚合物的掺合物中的一个含表面活性端基聚合物包括两性离子表面活性端基或前体或其衍生物。在其它实施例中,干扰域包括两个或两个以上含表面活性端基聚合物的掺合物,其中掺合物中的聚合物中的一者包括带负电表面活性端基,且掺合物中的聚合物中的一者包括带正电表面活性端基。

[0187] 干扰域可包括一个含表面活性端基的聚合物,或两个或两个以上(例如,两个、三个、四个、五个或五个以上)含表面活性端基聚合物的掺合物,如上文所描述。举例来说,在一些实施例中,干扰域可包括一个含表面活性端基聚合物,所述聚合物包括为两性离子或前体或其衍生物的表面活性端基。在其它实施例中,两个或两个以上含表面活性基团聚合物的掺合物中的一个含表面活性基团聚合物包括两性离子表面活性基团或前体或其衍生物。在其它实施例中,掺合物可包括具有带正电表面活性基团的聚合物和具有带负电表面活性基团的聚合物。

[0188] 在干扰域包括一或多个两性离子表面活性基团或前体或其衍生物的一些实施例中,两性离子表面活性基团可包括例如羧基、磺酸基或磷光甜菜碱基团或前体或其衍生物(例如,烷基甜菜碱或氨基甜菜碱)的甜菜碱部分,例如至多约0.1% wt.、0.2% wt.、0.5% wt.、1% wt.、2% wt. 或5% wt. 的域。示范性甜菜碱包含椰油酰胺基丙基甜菜碱、油酰胺丙基甜菜碱、辛基磺基甜菜碱、辛酰基磺基甜菜碱、十二基磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、十六烷基磺基甜菜碱、十八烷基磺基甜菜碱、甜菜碱(三甲基甘氨酸)、辛基甜菜碱、磷脂酰胆碱、甘氨酸甜菜碱、聚(羧基甜菜碱)(pCB)和聚(磺基甜菜碱)(pSB)。将了解,更多两性离子基团或前体或其衍生物可适用,且这个示范性甜菜碱清单并不意图限制实施例的范围。在一些实施例中,可以类似浓度使用两性离子基团的阳离子型酯(如别处所述)以用于并入到干扰域中。

[0189] 在一些其它实施例中,两个或两个以上含表面活性基团聚合物的掺合物包括带负电的一个表面活性基团和带正电的一个表面活性基团。在一些实施例中,带负电和带正电表面活性基团的数目使得干扰域由约不带电的掺合物形成。在其它实施例中,带正电和带负电表面活性基团的数目可不等,其中存在较多带正电表面活性基团或较多带负电表面活性基团。

[0190] 在某些实施例中,干扰域可包含经设计以限制某些物质(例如,分子量大于34,000道尔顿的那些)的扩散的薄膜。在这些实施例中,干扰域准许待由电极测量的某些物质(例如,过氧化氢)穿过,并防止其它物质(例如,潜在地为干扰物质)通过。在一个实施例中,干扰域由聚氨基甲酸酯建构。在替代性实施例中,干扰域包括高氧气可溶聚合物(例如,硅酮)。

[0191] 在一些实施例中,干扰域由一或多个纤维素衍生物形成。一般来说,纤维素衍生物可包含例如醋酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、2-羟乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、苯偏三酸醋酸纤维素或掺合物和其组合的聚合物。

[0192] 在一些替代性实施例中,可作用于干扰域的基质材料的其它聚合物类包含(例如)聚氨基甲酸酯、具有附属离子基团的聚合物和具有受控孔径的聚合物。在一个此替代性实施例中,干扰域包含不可膨胀且限制低分子量物质扩散的薄疏水性膜。干扰域可渗透相对低分子量物质(例如,过氧化氢),但限制较高分子量物质(包含葡萄糖和抗坏血酸)通过。用于减少或消除可涂覆于优选实施例的膜系统的干扰物质的其它系统和方法描述于美国专利第7,074,307号、美国专利公开案第US-2005-0176136-A1号、美国专利第7,081,195号和美国专利公开案第US-2005-0143635-A1号中,所述专利中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

[0193] 预期在一些实施例中,干扰域的厚度可从约0.01微米或0.01微米以下到约20微

米或 20 微米以上。在这些实施例中的一些中,干扰域的厚度可介于约 0.01 微米、0.05 微米、0.1 微米、0.15 微米、0.2 微米、0.25 微米、0.3 微米、0.35 微米、0.4 微米、0.45 微米、0.5 微米、1 微米、1.5 微米、2 微米、2.5 微米、3 微米或 3.5 微米与约 4 微米、5 微米、6 微米、7 微米、8 微米、9 微米、10 微米、11 微米、12 微米、13 微米、14 微米、15 微米、16 微米、17 微米、18 微米、19 微米或 19.5 微米之间。在这些实施例中的一些中,干扰域的厚度可从约 0.2 微米、0.4 微米、0.5 微米或 0.6 微米到约 0.8 微米、0.9 微米、1 微米、1.5 微米、2 微米、3 微米或 4 微米。

[0194] 一般来说,可使用已知薄膜技术(例如,铸造、喷涂、缩径、电沉积、浸涂和其类似者)将本文中所描述的膜系统形成或沉积在所暴露电活性表面(例如,工作电极和参比电极中的一或多者)上,然而也可利用铸造或其它已知涂覆技术。在一些实施例中,可通过喷涂或浸涂沉积干扰域。在一个示范性实施例中,通过使用从约 0.5 英寸/分钟到约 60 英寸/分钟且有时为约 1 英寸/分钟的嵌入速率;从约 0.01 分钟到约 2 分钟且有时为约 1 分钟的停留时间;和从约 0.5 英寸/分钟到约 60 英寸/分钟且有时为约 1 英寸/分钟的撤回速率将传感器浸涂于干扰域溶液中;并从约 1 分钟到约 14 小时且有时为从约 3 分钟到约 15 分钟固化(脱水)域来形成干扰域(且可在室温或真空(例如,20 毫米汞柱到 30 毫米汞柱)下实现)。在包含乙酸丁酸纤维素干扰域的一个示范性实施例中,在所涂覆每一层之间使用 3 分钟固化(即,脱水)时间。在利用醋酸纤维素干扰域的另一示范性实施例中,在所涂覆每一层之间使用 15 分钟固化时间。

[0195] 在一些实施例中,可至少一次且至多 10 次或 10 次以上重复浸渍过程。在其它实施例中,仅一次浸渍是优选的。所重复浸渍过程的优选数目可取决于所使用纤维素衍生物、其浓度、沉积(例如,浸渍)期间的条件和所要厚度(例如,充分厚度以提供对某些干扰物的阻断功能)和其类似者。在一个实施例中,干扰域由三个乙酸丁酸纤维素层形成。在另一实施例中,干扰域由 10 个醋酸纤维素层形成。在又一实施例中,干扰域由 1 个醋酸纤维素与乙酸丁酸纤维素的掺合物层形成。在替代性实施例中,可使用任何已知方法和醋酸纤维素与乙酸丁酸纤维素的任何组合形成干扰域,如所属领域的技术人员将了解。

[0196] 电极域

[0197] 预期在一些实施例(例如,图 2C 中所说明的实施例)中,除生物保护域和酶域之外,可提供可选电极域 36(还被称作电极层);然而,在其它实施例中,电极域的功能性可并入生物保护域中以便提供包含生物保护域、扩散阻力域、酶域和电极域的功能性的一体式域。

[0198] 在一些实施例中,电极域最接近电化学反应性表面而定位。为促进电化学反应,电极域可包含维持传感器界面的电化学反应性表面处的亲水性的半渗透涂层。电极域可通过保护并支撑组成邻近域的材料增强邻近域的稳定性。电极域也可通过克服电极启动问题和由不充分电解质所引起的变动问题来帮助稳定装置的操作。电极域中所含有的经缓冲电解质溶液也可进行保护以免于归因于电极的电化学活性,可由实质上疏水性干扰域与电极之间形成大 pH 梯度所引起的 pH 介导性损害。

[0199] 在一些实施例中,电极域包含具有从约 0.05 微米到约 100 微米,且有时为从约 0.05 微米、0.1 微米、0.15 微米、0.2 微米、0.25 微米、0.3 微米、0.35 微米、0.4 微米、0.45 微米、0.5 微米、1 微米到约 1.5 微米、2 微米、2.5 微米、3 微米或 3.5 微米、4 微米、4.5 微米、5

微米、6 微米、6.5 微米、7 微米、7.5 微米、8 微米、8.5 微米、9 微米、9.5 微米、10 微米、10.5 微米、11 微米、11.5 微米、12 微米、13 微米、14 微米、15 微米、16 微米、17 微米、18 微米、19 微米、19.5 微米、20 微米、30 微米、40 微米、50 微米、60 微米、70 微米、80 微米、90 微米或 100 微米的‘干膜’厚度的柔性水可膨胀实质上固态凝胶状薄膜（例如，水凝胶）。在一些实施例中，在透皮植入传感器的状况下电极域的厚度可为从约 2 微米、2.5 微米或 3 微米到约 3.5 微米、4 微米、4.5 微米或 5 微米，或在完全植入传感器的状况下，厚度为从约 6 微米、7 微米或 8 微米到约 9 微米、10 微米、11 微米或 12 微米。如本文中所使用的术语‘干膜厚度’为广义术语，并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义（且并不限于特殊或自定义含义），且是指（但不限于）由标准涂布技术从涂层调配物铸造到膜表面上的经固化薄膜的厚度。涂层调配物可包括成膜聚合物与交联剂的预混合物且可在施加中等热量之后对其进行固化。

[0200] 在某些实施例中，电极域可由聚氨脂聚合物与亲水性聚合物的可固化混合物形成。在这些实施例中的一些中，涂层由具有阴离子型羧酸盐官能基和非离子亲水性聚醚链段的聚氨基甲酸酯聚合物形成，在存在聚乙烯吡咯烷酮的情况下交联所述链段并以约 50℃ 的中等温度对其进行固化。

[0201] 尤其适于这个目的为具有可交联羧基官能性的完全反应式胶状聚氨基甲酸酯聚合物的水性分散液（例如，BAYBOND®；莫贝公司）。以分散级供应具有识别为 XW-121 和 XW-123 的含有羧酸盐基团的聚碳酸酯聚氨基甲酸酯主链；和识别为 XW-110-2 的含有羧酸盐基团的聚酯聚氨基甲酸酯主链的这些聚合物。在一些实施例中，可使用作为水与共溶剂 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮的 35 重量百分比溶液出售的脂族聚碳酸酯聚氨脂聚合物的水性阴离子型分散液（BAYBOND® 123）。

[0202] 在一些实施例中，电极域由相比上覆域（例如，干扰域、酶域）使电极域显现相等或较多亲水性的亲水性聚合物形成。这些亲水性聚合物可包含（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。

[0203] 在一些实施例中，电极域基本上由亲水性聚合物形成，且在這些实施例中的一些中，电极域实质上由 PVP 形成。PVP 为亲水性水可溶聚合物，且可购得粘度等级范围内和介于约 18,000 到约 500,000 范围的平均分子量的巴斯夫怀恩多特和 GAF 公司的 PVPK. RTM. 均聚物系列。在某些实施例中，识别为 PVP-K90（巴斯夫怀恩多特）的具有约 360,000 的平均分子量的 PVP 均聚物可用于形成电极域。也合适的为 N- 乙烯吡咯烷酮的亲水性成膜共聚物，例如 N- 乙烯吡咯烷酮与醋酸乙烯酯的共聚物、N- 乙烯吡咯烷酮、甲基丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸单体的共聚物和其类似者。

[0204] 在某些实施例中，电极域完全由亲水性聚合物形成。所涵盖有用亲水性聚合物包含（但不限于）聚 -N- 乙烯吡咯烷酮、聚 -N- 乙烯基 -2- 哌啶酮、聚 -N- 乙烯基 -2- 己内酰胺、聚 -N- 乙烯基 -3- 甲基 -2- 己内酰胺、聚 -N- 乙烯基 -3- 甲基 -2- 哌啶酮、聚 -N- 乙烯基 -4- 甲基 -2- 哌啶酮、聚 -N- 乙烯基 -4- 甲基 -2- 己内酰胺、聚 -N- 乙烯基 -3- 乙基 -2- 吡咯烷酮、聚 -N- 乙烯基 -4, 5- 二甲基 -2- 吡咯烷酮、聚乙烯咪唑、聚 -N, N- 二甲基丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚氧化乙烯、聚 -2- 乙基 - 噁唑啉、其共聚物和其混合物。在一些实施例中，两个或两个以上亲水性聚合物的掺合物可是优选的。

[0205] 预期在某些实施例中,所使用亲水性聚合物可并不交联,但在其它实施例中,可使用交联并通过多种方法中的任一者(例如,通过添加交联剂)达成交联。在一些实施例中,可在存在 PVP 的情况下通过制备聚合物的预混合物并仅在膜产生之前添加交联剂来交联聚氨基甲酸酯聚合物。所涵盖合适交联剂包含(但不限于)碳二酰亚胺(例如,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺氢氯化物和 UCARLNK® XL-25(联合碳化物))、环氧化物和三聚氰胺/甲醛树脂。替代性地,还预期可通过以足以促进亲水性聚合物分子之间的交联的波长进行照射达成交联,认为这种方法产生通过域的较扭曲扩散路径。

[0206] 按需要,可通过变化涂层调配物中的组分的干重固体变化涂层的柔性和硬度。如本文中所使用的术语‘干重固体’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)在包含交联剂的时间之后基于总涂层组合物的干重百分比。在一个实施例中,涂层调配物可含有约 6 干重百分比到约 20 干重百分比,优选为约 8 干重百分比的 PVP;约 3 干重百分比到约 10 干重百分比有时为约 5 干重百分比的交联剂;和约 70 重量百分比到约 91 重量百分比有时为约 87 重量百分比的聚氨基甲酸酯聚合物(例如,聚碳酸酯-聚氨基甲酸酯聚合物)。此涂层调配物的反应产物在本文中被称作聚氨基甲酸酯和 PVP 的水可膨胀经交联基体。

[0207] 在一些实施例中,电极域底层为当水合时为包含传导电流的含有至少一个化合物(通常为可溶氯盐)的溶液的游离液相的电解质相。在膜系统与例如本文中所描述的葡萄糖传感器一起使用的一个实施例中,电解质相流动于电极上并接触电极域。预期某些实施例可使用任何合适电解质溶液(包含标准可购得溶液)。大体上,电解质相可具有相同于或低于所分析样本的渗透压的渗透压。在优选实施例中,电解质相包括标准生理食盐水。

[0208] 生物活性剂

[0209] 预期多种生物活性(治疗性)剂中的任一者可与本文中所描述的分析物传感器系统(例如,图 1 中所展示的分析物传感器系统)一起使用。在一些实施例中,生物活性剂为抗凝血剂。如本文中所使用的术语‘抗凝血剂’为广义术语,并向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义(且并不限于特殊或自定义含义),且是指(但不限于)防止凝血(例如,最小化、减少或停止血液凝固)的物质。在这些实施例中,分析物传感器系统中所包含的抗凝血剂可防止传感器内或传感器上发生凝血。用于并入到传感器系统中的合适抗凝血剂包含(但不限于)维生素 K 拮抗剂(例如,醋硝香豆醇、氯茛二酮、双香豆素(又香豆素)、二苯茛二酮、双香豆乙酯、苯丙香豆醇、苯茛二酮、噻氯香豆素或华法林)、肝素类抗凝血剂(例如,血小板凝集抑制剂:抗凝血酶 III、贝米肝素、达肝素、达那肝素、依诺肝素、肝素、那屈肝素、帕肝素、瑞维肝素、舒洛地特、亭扎肝素)、其它血小板凝集抑制剂(例如,阿昔单抗、乙酰水杨酸(阿司匹林)、阿洛普令、贝前列素、地他唑、卡巴匹林钙、氯克罗孟、氯吡格雷、双嘧达莫、依前列醇、埃替非巴肽、吡哌布芬、伊洛前列素、吡考他胺、噻氯匹定、替罗非班、曲前列环素、三氟醋钬酸)、酶类(例如,阿替普酶、安克洛酶、阿尼普酶、纤维蛋白酶、替加色罗 α、纤维蛋白溶酶、蛋白 C、瑞替普酶、沙芦普酶、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、美拉加群、希美加群)、其它抗血栓(例如,达比加群、去纤维蛋白多核苷酸、硫酸肝素、磺达肝素、利伐沙班)和其类似者。

[0210] 在一个实施例中,(例如)通过浸渍或喷涂将肝素并入分析物传感器系统中。在

不希望由理论束缚的情况下,人们相信涂布于导管或传感器上的肝素可防止血液凝集并凝固于分析物传感器系统上,由此防止血栓栓塞(例如,由血栓或凝块防止血液流动)或后续并发症。在一些实施例中,在浸渍或喷涂之前将肝素与一或多个两性离子化合物或其衍生物(例如,其可水解阳离子型酯(如上文所描述))混合,从而因此提供具有肝素与一或多个两性离子化合物或其衍生物的混合涂层的传感器系统。

[0211] 在一些实施例中,将抗菌剂涂布于导管(内径或外径)或传感器上。在一些实施例中,可将抗菌剂试剂并入分析物传感器系统中。所涵盖抗菌剂试剂可包含(但不限于)抗生素、防腐剂、杀菌剂和合成部分和其组合,和可溶于例如醇、酮、醚、醛、乙腈、乙酸、二氯甲烷和三氯甲烷的有机溶剂中的其它试剂。用于浸渍医疗装置的每一抗菌剂试剂的量在一定程度上变化,但至少具有抑制细菌和真菌生物(例如,葡萄状球菌、革兰氏阳性细菌、革兰氏阴性杆菌和假丝酵母属)生长的有效浓度。

[0212] 在一些实施例中,可将抗生素并入分析物传感器系统中。可使用的抗生素种类包含四环素类(例如,二甲胺四环素)、利福霉素类(例如,利福平)、大环内酯类(例如,红霉素)、青霉素类(例如,萘夫西林)、头孢菌素类(例如,头孢唑林)、其它 β -内酰胺抗生素类(例如,亚胺培南、氨曲南)、氨基糖苷类(例如,庆大霉素)、氯胺苯醇类、磺酰胺类(例如,磺胺甲基异噁唑)、糖肽类(例如,万古霉素)、喹诺酮类(例如,环丙沙星)、梭链孢酸类、甲氧苄氨嘧啶类、甲硝哒唑类、克林达霉素类、莫匹罗星类、多烯类(例如,两性霉素B)、唑类(例如,氟康唑)和 β -内酰胺抑制剂(例如,舒巴坦)。

[0213] 可使用的特异性抗生素实例包含二甲胺四环素、利福平、红霉素、萘夫西林、头孢唑林、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、甲硝哒唑、克林达霉素、替考拉宁、莫匹罗星、阿奇霉素、克拉霉素、氧氟沙星、洛美沙星、诺氟沙星、萘啶酸、司帕沙星、培氟沙星、氨氟沙星、依诺沙星、氟罗沙星、替马沙星、妥舒沙星、克林沙星、舒巴坦、克拉维酸、两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、和耐丝他汀。

[0214] 在一些实施例中,可将防腐剂或杀菌剂并入分析物传感器系统中。防腐剂和杀菌剂的实例为六氯酚、阳离子型双胍啶(例如,氯己定、环己二烯)、碘和碘伏(例如,聚乙烯吡咯酮碘)、对氯间二甲苯酚、三氯生、呋喃医疗制剂(例如,呋喃妥因、呋喃西林)、乌洛托品、醛(戊二醛、甲醛)和醇。一般技术者将容易地想到防腐剂和杀菌剂的其它实例。

[0215] 在一些实施例中,可将抗阻障细胞试剂并入分析物传感器系统中。抗阻障细胞试剂可包含展现对巨噬细胞和异物巨细胞(FBGC)的影响的化合物。人们相信在FBC成熟作用期间,抗阻障细胞试剂防止封闭对由巨噬细胞和FBGC在装置组织界面处所呈现的溶质运输的阻障。抗阻障细胞试剂可提供影响伤口愈合过程(例如,由可植入装置嵌入的切口所产生的伤口愈合)的抗炎或免疫抑制机制。可将刺激生物材料围绕的极高含量新血管生成的环孢霉素并入优选实施例的生物保护膜中(参见马丁森等人的美国专利第5,569,462号)。替代性地,可将减弱组织装置界面处的FBC响应强度的地塞米松并入优选实施例的生物保护膜中。替代性地,可将为一些巨噬细胞发炎功能的强力特异性抑制剂的雷帕霉素并入优选实施例的生物保护膜中。

[0216] 在一些实施例中,可将抗炎剂并入分析物传感器系统中以减少邻近于插入物的急性或慢性炎症,或降低FBC胶囊形成以减少或防止(例如)阻障细胞层形成。合适的抗炎剂包含(但不限于)(例如)非类固醇抗炎性药品(NSAIDS),例如醋氨酚、氨基水杨酸、阿

司匹林、塞内昔布、三水杨酸胆碱镁、双氯芬酸钾、双氯芬酸钠、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、介白素、(IL)-10、IL-6 突变蛋白质、抗 IL-6iNOS 抑制剂 (例如, L-NAME 或 L-NMDA)、干扰素、酮基布洛芬、酮咯酸、来氟米特、甲灭酸、霉酚酸、咪唑立宾、萘丁美酮、萘普生、萘普生钠、奥沙普嗪、吡罗昔康、罗非考昔、双柳酸酯、舒林酸、和托美丁; 和皮质类固醇, 例如可的松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松、泼尼松龙、倍他米松、二丙酸氯地米松、布地奈德、地塞美松磷酸钠、氟尼缩松、丙酸氟替卡松、太平洋紫杉醇、他克莫司、曲尼司特、曲安奈德、倍他米松、肤轻松、醋酸肤轻松、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、地奈德、去羟米松、肤轻松、曲安西龙、曲安奈德、丙酸氯倍他索和地塞米松。

[0217] 在一些实施例中, 可将免疫抑制或免疫调节试剂并入分析物传感器系统中, 以便直接干扰牵连发炎反应中的不同细胞元素所必要的若干关键机制。合适的免疫抑制和免疫调节试剂包含 (但不限于) 抗增殖性细胞周期抑制剂 (例如, 紫杉醇、细胞松弛素 D、如英昔单抗)、紫杉酚、放射菌素、丝裂霉素、托吡酯 (thospromote) VEGF、雌二醇、NO 供体、QP-2、他克莫司、曲尼司特、放射菌素、依维莫司、甲氨蝶呤、霉酚酸、血管抑肽、长春新碱、丝裂霉素、士他汀、C MYC 反义、西罗莫司 (和类似物)、再狭窄 ASE、2- 氯基 - 去氧腺苷、PCNA 核糖核酸酶、巴马司他、脯胺酰羟化酶抑制剂、PPAR γ 配位体 (例如, 曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮)、卤夫酮、C 蛋白酶抑制剂、普罗布可、BCP671、EPC 抗体、儿茶素、糖化试剂、内皮素抑制剂 (例如, 安立生坦、替唑生坦、波生坦)、士他汀 (例如, 西立伐他汀)、大肠杆菌不耐热肠毒素和高级涂层。

[0218] 在一些实施例中, 可将抗感染剂并入分析物传感器系统中。一般来说, 抗感染剂为能够通过抑制传染剂的传播或通过彻底杀伤传染剂对抗感染的物质, 所述情况可用以减少免疫反应而不在 (例如) 插入物部位处带来发炎反应。抗感染剂包含 (但不限于) 驱虫剂 (例如, 甲苯咪唑)、抗生素 (例如, 氨基糖苷类、庆大霉素、新霉素、托普霉素)、抗真菌抗生素 (例如, 两性霉素 b、氟康唑、灰黄霉素、伊曲康唑、酮康唑、耐丝他汀、咪康唑、托萘酯)、头孢菌素 (例如, 头孢克洛、头孢唑林、头孢噻肟、头孢他啶、头孢曲松、头孢呋辛、头孢力新)、 β - 内酰胺抗生素 (例如, 头孢替坦、美罗培南)、氯胺苯醇、大环内酯 (例如, 阿奇霉素、克拉霉素、红霉素)、青霉素 (例如, 青霉素 G 钠盐、阿莫西林、氨苄青霉素、双氯西林、萘夫西林、哌拉西林、替卡西林)、四环素类 (例如, 多西环素、二甲胺四环素、四环素)、杆菌肽、克林达霉素、粘菌素甲磺酸钠、多粘菌素 b 硫酸盐、万古霉素、抗病毒剂 (例如, 阿昔洛韦、金刚胺、地达诺新、依法韦仑、膦甲酸、替昔洛韦、茚地那韦、拉米夫定、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、银、司他夫定、发昔洛韦、缬更昔洛韦、齐多夫定)、喹诺酮 (例如, 环丙沙星、左氧氟沙星)、磺酰胺 (例如, 磺胺嘧啶、磺胺异噁唑)、砒类 (例如, 氨苯砒)、咪唑啉酮、甲硝哒唑、潘他米丁、结晶磺胺、加替沙星和磺胺甲基异噁唑 / 甲氧苄氨嘧啶。

[0219] 在一些实施例中, 可将血管形成试剂并入分析物传感器系统中。血管形成试剂大体上可包含具有直接或间接血管生成性质的物质。在一些状况下, 血管形成试剂可另外影响体内屏障细胞的形成。通过间接血管生成, 意味着可经由发炎性或不免疫刺激路径介导血管生成。并不完全已知诱发局部血管形成的试剂如何间接抑制屏障细胞形成; 然而, 在不希望由理论束缚的情况下, 人们相信一些屏障细胞效果可是间接由血管形成试剂的影响造成。

[0220] 血管形成试剂可通过增加接近组织装置界面的血管形成, 提供促进新血管生成并

加速膜围绕的伤口愈合或最小化缺血周期的机制。可将为具有强力血管生成活性的磷脂的神经鞘胺醇-1-磷酸酯(S1P)并入生物保护膜中。也可将为脂肪细胞的血管舒张和血管生成脂质产物的甘油-丁酸酯并入生物保护膜中。在另一实施例中,将可增加血管形成的反义分子(例如,凝血栓蛋白-2反义)并入生物保护膜中。

[0221] 血管形成试剂可提供促进炎症的机制,认为所述情况导致加速体内的新血管生成和伤口愈合。在一个实施例中,通过其异质本质引起免疫反应的异种载体(例如,牛胶原蛋白)刺激新血管生成,并将所述载体并入一些实施例的生物保护膜中。在另一实施例中,可将为免疫刺激剂的脂多糖并入生物保护膜中。在另一实施例中,可将已知调变组织中的骨骼愈合的蛋白质(例如,骨形态生成蛋白(BMP))并入生物保护膜中。

[0222] 在一些实施例中,可将血管生成试剂并入分析物传感器系统中。血管生成试剂为能够刺激新血管生成的物质,所述情况可加速并持续(例如)组织装置界面处的血管化组织床的发育。血管生成试剂包含(但不限于)碱性纤维母细胞生长因子(bFGF)(也称为肝素结合生长因子-II和纤维母细胞生长因子II)、酸性纤维母细胞生长因子(aFGF)(也称为肝素结合生长因子-I和纤维母细胞生长因子-I)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生内皮细胞生长因子BB(PDEGF-BB)、血管生成素-1、转型生长因子 β (TGF- β)、转型生长因子 α (TGF- α)、肝细胞生长因子、肿瘤坏死因子- α (TNF α)、胎盘生长因子(PLGF)、血管生成素、介白素-8(IL-8)、低氧诱发因子-1(HIF-1)、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂喹那普利拉、血管调理素、凝血栓蛋白、肽KGHK、低氧张力、乳酸、胰岛素、硫酸铜、雌二醇、前列腺素、考克斯抑制剂、内皮细胞结合剂(例如,饰胶蛋白聚糖或波形蛋白)、京尼平、过氧化氢、烟碱和生长激素。

[0223] 在一些实施例中,可将促炎性试剂并入分析物传感器系统中。促炎性试剂大体上为能够刺激宿主组织中的免疫反应的物质,所述情况可加速或持续成熟的血管化组织床的形成。举例来说,促炎性试剂大体上为在伤口部位处诱发慢性炎症和慢性颗粒状反应的刺激物或其它物质。在不希望由理论束缚的情况下,人们相信高组织颗粒度的形成诱发血管,所述情况将充分或丰富的分析物供应供应到装置组织界面。促炎性试剂包含(但不限于)异种载体、脂多糖、金黄色葡萄球菌肽聚糖和蛋白质。

[0224] 可单独或组合使用这些生物活性剂。生物活性剂可遍及传感器的材料而分散(例如,并入膜系统的至少一部分中或并入装置(例如,外壳)中且经调适以扩散通过膜)。

[0225] 存在可通过其将生物活性剂并入传感器膜中的多种系统和方法。在一些实施例中,可在膜系统制造时并入生物活性剂。举例来说,可在固化膜系统之前或在膜系统制造之后掺合生物活性剂(例如,通过将生物活性剂涂布、吸取、溶剂铸造或吸附到膜系统中)。尽管在一些实施例中将生物活性剂并入于膜系统中,但在其它实施例中可在将装置嵌入于体内同时、之前或之后,(例如)通过经口给药或局部地通过在靠近植入部位处皮下注射而给药生物活性剂。在某些实施例中,组合并入于膜系统中的生物活性剂和局部或全身性地给药的生物活性剂可是优选的。

[0226] 一般来说,可将生物活性剂并入膜系统中,或并入装置中并进行调适以从其扩散,以便修改宿主对膜的体内反应。在一些实施例中,可将生物活性剂仅并入邻近于装置感测区的膜系统的一部分中,并入于除感测区上之外的装置的整个表面上或其任何组合,所述情况可有助于控制体内反应(例如,血栓形成)的不同机制或阶段。然而,在一些替代性实

施例中,可将生物活性剂并入接近膜系统的装置中,使得生物活性剂扩散通过膜系统到宿主循环系统。

[0227] 生物活性剂可包含载剂基体,其中基体包含胶原蛋白、粒状基体、再吸收或非再吸收基体、控制释放基体或凝胶中的一或多者。在一些实施例中,载剂基体包含储层,其中生物活性剂囊封于微囊内。载剂基体可包含生物活性剂物理地包覆于聚合物网状物内的系统。在一些实施例中,生物活性剂与膜系统交联,而在其它实施例中,(例如)通过吸附或吸取将生物活性剂吸收到膜系统中。可(例如)通过、填充或溶剂铸造将生物活性剂沉积于膜系统中或上。在某些实施例中,离子和非离子型表面活性剂、清洁剂、胶束、乳化剂、去乳化剂、稳定剂、水性和油性载剂、溶剂、防腐剂、抗氧化剂或缓冲剂用于将生物活性剂并入膜系统中。

[0228] 在一些实施例中,膜系统的表面包括生物活性剂以可翻转方式结合的传感器膜的最外表面上所发现的粘结层。在一些实施例中,这种粘结层包括结合到包括膜系统的最外域的聚合物的表面活性端基的一或多个两性离子化合物或前体或其衍生物。在一些实施例中,两性离子化合物或前体或其衍生物包括一或多个两性离子甜菜碱,如上文所描述。在一些实施例中,两性离子化合物或前体或其衍生物包括两性离子化合物的可水解阳离子型酯,如上文所描述。在优选实施例中,粘结层包括一或多个可水解阳离子型甜菜碱酯(例如,可水解阳离子型 pCB 酯)。

[0229] 也可使用例如上文所描述的技术将生物活性剂并入聚合物中,且聚合物可用于形成膜系统、膜系统上的涂层、膜系统的部分或传感器系统的任何部分。

[0230] 可使用所属领域中已知的技术制造膜系统。可(例如)通过历时某一时长浸泡膜系统将生物活性剂吸收到膜系统中(例如,从约一小时或一小时以下到约一周,或更优选为从约 4 小时、8 小时、12 小时、16 小时或 20 小时到约 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天或 7 天)。

[0231] 可在形成膜系统之前将生物活性剂掺合到未固化聚合物中。接着固化膜系统,且由此将生物活性剂交联或囊封于形成膜系统的聚合物内。

[0232] 在又一实施例中,微球体用于囊封生物活性剂。微球体可由可生物降解聚合物(最优选为合成聚合物或例如蛋白质和多糖的自然聚合物)形成。如本文中所使用,术语聚合物用于指合成聚合物和蛋白质两者。美国专利第 6,281,015 号揭示可结合优选实施例使用的一些系统和方法。一般来说,生物活性剂可并入于(1)形成微球体的聚合物基体中,(2)由形成微球体的聚合物环绕的微粒中,(3)蛋白质微球体内的聚合物芯中,(4)围绕聚合物微球体的聚合物涂层中,(5)与凝集成较大形式的微球体的混合中或(6)其组合中。可将生物活性剂作为粒子并入或通过共同溶解因子与聚合物而并入。可通过在微球体形成之前将稳定剂添加到因子溶液并入稳定剂。

[0233] 可将生物活性剂并入水凝胶中并涂布或以其它方式沉积于膜系统中或上。适用于优选实施例中的一些水凝胶包含高度可渗透生物活性剂且经触发以基于刺激释放生物活性剂的经交联亲水性三维聚合物网状物。

[0234] 可通过溶剂铸造将生物活性剂并入膜系统中,其中将包含溶解式生物活性剂的溶液安置于膜系统的表面上,之后移除溶剂以在膜表面上形成涂层。

[0235] 可将生物活性剂复合到放置于装置内的材料栓塞中,例如美国专利第 4,506,680 号和美国专利第 5,282,844 号中所描述。在一些实施例中,将栓塞安置于膜系统下方是优

选的；以此方式，通过经由膜的扩散控制生物活性剂，所述情况提供用于将生物活性剂持续释放于宿主中的机制。

[0236] 生物活性剂的释放

[0237] 众多变数可影响生物活性剂释放的药物动力学。优选实施例的生物活性剂可经最佳化以用于短期或长期释放。在一些实施例中，优选实施例的生物活性剂经设计以辅助或克服与传感器嵌入的短期效果（例如，急性炎症或血栓形成）相关联的因子。在一些实施例中，优选实施例的生物活性剂经设计以辅助或克服与长期效果（例如，慢性炎症纤维化组织或牙菌斑材料的堆积）相关联的因子。在一些实施例中，优选实施例的生物活性剂组合短期和长期释放以利用所述两者的益处。

[0238] 如本文中所使用，因子的‘受控’、‘持续’或‘延长’释放可是连续或非连续的、线性或非线性的。可以组合或依序使用单独给药的一或多个类型的聚合物组合物、载药量、赋形剂或降解增强剂的选择或其它修饰以产生所要效果来实现这种情况。

[0239] 优选实施例中的生物活性剂短期释放大体上是指在从约若干分钟或小时到约 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天或 7 天或 7 天以上的时段内进行释放。

[0240] 装载生物活性剂

[0241] 生物活性剂到膜系统中的装载量可取决于若干因素。举例来说，生物活性剂剂量和持续时间可随着膜系统的意图使用（例如，装置的意图使用长度和其类似者）；生物活性剂的有效剂量在患者当中的差异；装载生物活性剂的位置和方法；和与生物活性剂和（视情况）其载剂基体相关联的释放速率而变化。因此，出于上文所描述的原因，所属领域的技术人员将了解生物活性剂的装载含量中的变化。

[0242] 在将并无载剂基体的生物活性剂并入膜系统中的一些实施例中，可取决于生物活性剂的本质变化装载到膜系统中的生物活性剂的优选含量。生物活性剂的装载含量优选为充分高，使得能观察到生物效应（例如，防止血栓形成）。可将高于这个阈限的生物活性剂装载到膜系统中，以便吸取至多 100% 的固态部分、覆盖膜的所有可接近表面或填充至多 100% 的可接近空腔空间。通常，装载含量（基于生物活性剂、膜系统和其它存在物质的重量）为从约 1ppm 或 1ppm 以下到约 1000ppm 或 1000ppm 以上，优选为从约 2ppm、3ppm、4ppm 或 5ppm 至多到约 10ppm、25ppm、50ppm、75ppm、100ppm、200ppm、300ppm、400ppm、500ppm、600ppm、700ppm、800ppm 或 900ppm。在某些实施例中，装载含量可为 1wt. % 或 1wt. % 以下至多到约 50wt. % 或 50wt. % 以上，优选为从约 2wt. %、3wt. %、4wt. %、5wt. %、6wt. %、7wt. %、8wt. %、9wt. %、10wt. %、15wt. % 或 20wt. % 至多到约 25wt. %、30wt. %、35wt. %、40wt. % 或 45wt. %。

[0243] 当用载剂基体（例如，凝胶）将生物活性剂并入膜系统中时，凝胶浓度可经最佳化（例如，装载有一或多个测试负载的生物活性剂）。凝胶含有从约 0.1wt. % 或 0.1wt. % 以下到约 50wt. % 或 50wt. % 以上的生物活性剂，优选为从约 0.2wt. %、0.3wt. %、0.4wt. %、0.5wt. %、0.6wt. %、0.7wt. %、0.8wt. % 或 0.9wt. % 到约 6wt. %、7wt. %、8wt. %、9wt. %、10wt. %、15wt. %、20wt. %、25wt. %、30wt. %、35wt. %、40wt. % 或 45wt. % 或 45wt. % 以上的生物活性剂，更优选为从约 1wt. %、2wt. % 或 3wt. % 到约 4wt. % 或 5wt. % 的生物活性剂大体上是优选的。也可将并非生物活性的物质并入基体中。

[0244] 现参看经微囊封生物活性剂，大体上由两个不同机制发生从这些聚合系统的试剂

释放。在原始微囊封期间,可通过扩散通过由试剂溶解以剂型所产生的水溶液填充式通道或由通过移除聚合物溶剂或孔形成试剂所产生的空隙释放生物活性剂。替代性地,归因于囊封聚合物的降解可增强释放。随时间推移,聚合物非是腐蚀并在装置内产生增加的孔隙度和微结构。这种情况为生物活性剂释放产生额外路径。

[0245] 在一些实施例中,传感器经设计为生物惰性的(例如,通过生物惰性材料的使用)。生物惰性材料实质上并不带来来自宿主的任何响应。结果,细胞可邻近于材料存活但并不与其形成结合。生物惰性材料包含(但不限于)氧化铝、氧化锆、氧化钛或大体上用于‘导管/导管插入’领域的其它生物惰性材料。在不希望由理论束缚的情况下,人们相信传感器中或上包含生物惰性材料可减少血细胞或蛋白质到传感器的附接、对传感器的血栓形成或其它宿主反应。

[0246] 实例

[0247] 实例 1. [- 作为表面活性基团的外层中的甜菜碱]

[0248] 传感器建置为如标题为‘示范性葡萄糖传感器配置’的章节中所描述,且其包含包括 2% 的聚(羧基)甜菜碱(pCB)的一体式生物保护/扩散阻力域。归因于水合作用,传感器的最外域中存在 pCB 促进表面润湿并加速聚合物重新布置。较快的聚合物重新布置通过减少传感器变动改进传感器性能。

[0249] 实例 2[- 聚两性电解质外层(中性电荷)]

[0250] 传感器建置为如标题为‘示范性葡萄糖传感器配置’的章节中所描述,且其包含一体式生物保护/扩散阻力域。从包括约 2% wt. 的共聚物的聚合物掺合物制备一体式生物保护/扩散阻力域,所述共聚物包括约等量的带正电[2-(丙烯酰氧基)乙基]三甲基氯化铵(TMA)和带负电的 2-羧基丙烯酸乙酯(CAA)单体。

[0251] 从包括带正电和带负电单体的掺合物制备一体式生物保护/扩散阻力域允许制备具有相对均匀分布的正电荷和负电荷的中性装置表面。归因于水合作用,这些电荷促进表面润湿并加速聚合物重新布置。归因于减少变动,所得装置展现经改进传感器性能。

[0252] 实例 3[交联到两性离子的表面活性端基]

[0253] 传感器建置为如标题为‘示范性葡萄糖传感器配置’的章节中所描述,且其包含包括可联到 pCB 的表面修饰端基的一体式生物保护/扩散阻力域。

[0254] 接着将这些传感器浸渍于羧基甜菜碱单体与交联剂异氰酸酯的溶液中以在传感器上涂覆为表面涂层。接着,在适于触发羧基甜菜碱单体与表面活性端基的交联的条件下脱水经浸渍传感器。归因于较快的水合作用,所得表面涂层促进表面润湿并加速一体式生物保护/扩散阻力域中的聚合物重新布置。较快的聚合物重新布置通过减少传感器变动改进传感器性能。

[0255] 实例 4[接着用作粘结层的交联到两性离子的表面活性端基]

[0256] 传感器建置为如标题为‘示范性葡萄糖传感器配置’的章节中所描述,且其包含包括可交联到 pCB 的表面修饰端基的一体式生物保护/扩散阻力域。

[0257] 接着将这些传感器浸渍于羧基甜菜碱单体与交联剂异氰酸酯的溶液中以在传感器上涂覆为表面涂层。接着在适于触发表面涂层的交联的条件下脱水经浸渍传感器。

[0258] 一旦干燥,接着在条件下将经涂布传感器历时 4 小时到 6 小时浸没于含有抗凝剂的溶液中,借以抗凝剂以可翻转方式结合到两性离子粘结层。

[0259] 实例 5[可水解甜菜碱酯]

[0260] 传感器建置为如标题为‘示范性葡萄糖传感器配置’的章节中所描述,且其包含包括表面修饰端基的一体式生物保护/扩散阻力域,所述端基包括约 1% wt. 到 2% wt. 的可水解阳离子型 pCB 酯。

[0261] 可水解阳离子型 pCB 酯为传感器赋予若干益处。首先,阳离子型 pCB 酯的水解导致释放所杀死微生物或 DNA 解包。其次,阳离子型 pCB 酯的水解导致产生通过非特异性蛋白吸附进一步抵抗结垢的两性离子甜菜碱基团。

[0262] 适于结合优选实施例的方面使用的方法和装置揭示于美国专利第 4,757,022 号;美国专利第 4,994,167 号;美国专利第 6,001,067 号;美国专利第 6,558,321 号;美国专利第 6,702,857 号;美国专利第 6,741,877 号;美国专利第 6,862,465 号;美国专利第 6,931,327 号;美国专利第 7,074,307 号;美国专利第 7,081,195 号;美国专利第 7,108,778 号;美国专利第 7,110,803 号;美国专利第 7,134,999 号;美国专利第 7,136,689 号;美国专利第 7,192,450 号;美国专利第 7,226,978 号;美国专利第 7,276,029 号;美国专利第 7,310,544 号;美国专利第 7,364,592 号;美国专利第 7,366,556 号;美国专利第 7,379,765 号;美国专利第 7,424,318 号;美国专利第 7,460,898 号;美国专利第 7,467,003 号;美国专利第 7,471,972 号;美国专利第 7,494,465 号;美国专利第 7,497,827 号;美国专利第 7,519,408 号;美国专利第 7,583,990 号;美国专利第 7,591,801 号;美国专利第 7,599,726 号;美国专利第 7,613,491 号;美国专利第 7,615,007 号;美国专利第 7,632,228 号;美国专利第 7,637,868 号;美国专利第 7,640,048 号;美国专利第 7,651,596 号;美国专利第 7,654,956 号;美国专利第 7,657,297 号;美国专利第 7,711,402 号;美国专利第 7,713,574 号;美国专利第 7,715,893 号;美国专利第 7,761,130 号;美国专利第 7,771,352 号;美国专利第 7,774,145 号;美国专利第 7,775,975 号;美国专利第 7,778,680 号;美国专利第 7,783,333 号;美国专利第 7,792,562 号;美国专利第 7,797,028 号;美国专利第 7,826,981 号;美国专利第 7,828,728 号;美国专利第 7,831,287 号;美国专利第 7,835,777 号;美国专利第 7,857,760 号;美国专利第 7,860,545 号;美国专利第 7,875,293 号;美国专利第 7,881,763 号;美国专利第 7,885,697 号;美国专利第 7,896,809 号;美国专利第 7,899,511 号;美国专利第 7,901,354 号;美国专利第 7,905,833 号;美国专利第 7,914,450 号;美国专利第 7,917,186 号;美国专利第 7,920,906 号;美国专利第 7,925,321 号;美国专利第 7,927,274 号;美国专利第 7,933,639 号;美国专利第 7,935,057 号;美国专利第 7,946,984 号;美国专利第 7,949,381 号;美国专利第 7,955,261 号;美国专利第 7,959,569 号;美国专利第 7,970,448 号;美国专利第 7,974,672 号;美国专利第 7,976,492 号;美国专利第 7,979,104 号;美国专利第 7,986,986 号;美国专利第 7,998,071 号;美国专利第 8,000,901 号;美国专利第 8,005,524 号;美国专利第 8,005,525 号;美国专利第 8,010,174 号;美国专利第 8,027,708 号;美国专利第 8,050,731 号;美国专利第 8,052,601 号;美国专利第 8,053,018 号;美国专利第 8,060,173 号;美国专利第 8,060,174 号;美国专利第 8,064,977 号;美国专利第 8,073,519 号;美国专利第 8,073,520 号;美国专利第 8,118,877 号;美国专利第 8,128,562 号;美国专利第 8,133,178 号;美国专利第 8,150,488 号;美国专利第 8,155,723 号;美国专利第 8,160,669 号;美国专利第 8,160,671 号;美国专利第 8,167,801 号;美国专利第 8,170,803 号;美国专利第 8,195,265 号;美国专利第 8,206,297 号;美国

专利第 8, 216, 139 号 ; 美国专利第 8, 229, 534 号 ; 美国专利第 8, 229, 535 号 ; 美国专利第 8, 229, 536 号 ; 美国专利第 8, 231, 531 号 ; 美国专利第 8, 233, 958 号 ; 美国专利第 8, 233, 959 号 ; 美国专利第 8, 249, 684 号 ; 美国专利第 8, 251, 906 号 ; 美国专利第 8, 255, 030 号 ; 美国专利第 8, 255, 032 号 ; 美国专利第 8, 255, 033 号 ; 美国专利第 8, 257, 259 号 ; 美国专利第 8, 260, 393 号 ; 美国专利第 8, 265, 725 号 ; 美国专利第 8, 275, 437 号 ; 美国专利第 8, 275, 438 号 ; 美国专利第 8, 277, 713 号 ; 美国专利第 8, 280, 475 号 ; 美国专利第 8, 282, 549 号 ; 美国专利第 8, 282, 550 号 ; 美国专利第 8, 285, 354 号 ; 美国专利第 8, 287, 453 号 ; 美国专利第 8, 290, 559 号 ; 美国专利第 8, 290, 560 号 ; 美国专利第 8, 290, 561 号 ; 美国专利第 8, 290, 562 号 ; 美国专利第 8, 292, 810 号 ; 美国专利第 8, 298, 142 号 ; 美国专利第 8, 311, 749 号 ; 美国专利第 8, 313, 434 号 ; 美国专利第 8, 321, 149 号 ; 美国专利第 8, 332, 008 号 ; 美国专利第 8, 346, 338 号 ; 美国专利第 8, 364, 229 号 ; 美国专利第 8, 369, 919 号 ; 美国专利第 8, 374, 667 号 ; 美国专利第 8, 386, 004 号 ; 和美国专利第 8, 394, 021 号中。

[0263] 适于结合优选实施例的方面使用的方法和装置揭示于美国专利公开案第 2003-0032874-A1 号 ; 美国专利公开案第 2005-0033132-A1 号 ; 美国专利公开案第 2005-0051427-A1 号 ; 美国专利公开案第 2005-0090607-A1 号 ; 美国专利公开案第 2005-0176136-A1 号 ; 美国专利公开案第 2005-0245799-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0015020-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0016700-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0020188-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0020190-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0020191-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0020192-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0036140-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0036143-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0040402-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0068208-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0142651-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0155180-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0198864-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0200020-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0200022-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0200970-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0204536-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0224108-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0235285-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0249381-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0252027-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0253012-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0257995-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0258761-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0263763-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0270922-A1 号 ; 美国专利公开案第 2006-0270923-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0027370-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0032706-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0032718-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0045902-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0059196-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0066873-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0173709-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0173710-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0208245-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0208246-A1 号 ; 美国专利公开案第 2007-0232879-A1 号 ; 美国专利公开案第 2008-0045824-A1 号 ; 美国专利公开案第 2008-0083617-A1 号 ; 美国专利公开案第 2008-0086044-A1 号 ; 美国专利公开案第 2008-0108942-A1 号 ; 美国专利公开案第 2008-0119703-A1 号 ; 美国专利公开案第 2008-0119704-A1 号 ; 美国专利公开案第 2008-0119706-A1 号 ; 美国专利公开案第 2008-0183061-A1 号 ; 美国专利公开案

第 2008-0183399-A1 号;美国专利公开案第 2008-0188731-A1 号;美国专利公开案第 2008-0189051-A1 号;美国专利公开案第 2008-0194938-A1 号;美国专利公开案第 2008-0197024-A1 号;美国专利公开案第 2008-0200788-A1 号;美国专利公开案第 2008-0200789-A1 号;美国专利公开案第 2008-0200791-A1 号;美国专利公开案第 2008-0214915-A1 号;美国专利公开案第 2008-0228054-A1 号;美国专利公开案第 2008-0242961-A1 号;美国专利公开案第 2008-0262469-A1 号;美国专利公开案第 2008-0275313-A1 号;美国专利公开案第 2008-0287765-A1 号;美国专利公开案第 2008-0306368-A1 号;美国专利公开案第 2008-0306434-A1 号;美国专利公开案第 2008-0306435-A1 号;美国专利公开案第 2008-0306444-A1 号;美国专利公开案第 2009-0018424-A1 号;美国专利公开案第 2009-0030294-A1 号;美国专利公开案第 2009-0036758-A1 号;美国专利公开案第 2009-0036763-A1 号;美国专利公开案第 2009-0043181-A1 号;美国专利公开案第 2009-0043182-A1 号;美国专利公开案第 2009-0043525-A1 号;美国专利公开案第 2009-0045055-A1 号;美国专利公开案第 2009-0062633-A1 号;美国专利公开案第 2009-0062635-A1 号;美国专利公开案第 2009-0076360-A1 号;美国专利公开案第 2009-0099436-A1 号;美国专利公开案第 2009-0124877-A1 号;美国专利公开案第 2009-0124879-A1 号;美国专利公开案第 2009-0124964-A1 号;美国专利公开案第 2009-0131769-A1 号;美国专利公开案第 2009-0131777-A1 号;美国专利公开案第 2009-0137886-A1 号;美国专利公开案第 2009-0137887-A1 号;美国专利公开案第 2009-0143659-A1 号;美国专利公开案第 2009-0143660-A1 号;美国专利公开案第 2009-0156919-A1 号;美国专利公开案第 2009-0163790-A1 号;美国专利公开案第 2009-0178459-A1 号;美国专利公开案第 2009-0192366-A1 号;美国专利公开案第 2009-0192380-A1 号;美国专利公开案第 2009-0192722-A1 号;美国专利公开案第 2009-0192724-A1 号;美国专利公开案第 2009-0192751-A1 号;美国专利公开案第 2009-0203981-A1 号;美国专利公开案第 2009-0216103-A1 号;美国专利公开案第 2009-0240120-A1 号;美国专利公开案第 2009-0240193-A1 号;美国专利公开案第 2009-0242399-A1 号;美国专利公开案第 2009-0242425-A1 号;美国专利公开案第 2009-0247855-A1 号;美国专利公开案第 2009-0247856-A1 号;美国专利公开案第 2009-0287074-A1 号;美国专利公开案第 2009-0299155-A1 号;美国专利公开案第 2009-0299156-A1 号;美国专利公开案第 2009-0299162-A1 号;美国专利公开案第 2010-0010331-A1 号;美国专利公开案第 2010-0010332-A1 号;美国专利公开案第 2010-0016687-A1 号;美国专利公开案第 2010-0016698-A1 号;美国专利公开案第 2010-0030484-A1 号;美国专利公开案第 2010-0036215-A1 号;美国专利公开案第 2010-0036225-A1 号;美国专利公开案第 2010-0041971-A1 号;美国专利公开案第 2010-0045465-A1 号;美国专利公开案第 2010-0049024-A1 号;美国专利公开案第 2010-0076283-A1 号;美国专利公开案第 2010-0081908-A1 号;美国专利公开案第 2010-0081910-A1 号;美国专利公开案第 2010-0087724-A1 号;美国专利公开案第 2010-0096259-A1 号;美国专利公开案第 2010-0121169-A1 号;美国专利公开案第 2010-0161269-A1 号;美国专利公开案第 2010-0168540-A1 号;美国专利公开案第 2010-0168541-A1 号;美国专利公开案

第 2010-0168542-A1 号;美国专利公开案第 2010-0168543-A1 号;美国专利公开案第 2010-0168544-A1 号;美国专利公开案第 2010-0168545-A1 号;美国专利公开案第 2010-0168546-A1 号;美国专利公开案第 2010-0168657-A1 号;美国专利公开案第 2010-0174157-A1 号;美国专利公开案第 2010-0174158-A1 号;美国专利公开案第 2010-0174163-A1 号;美国专利公开案第 2010-0174164-A1 号;美国专利公开案第 2010-0174165-A1 号;美国专利公开案第 2010-0174166-A1 号;美国专利公开案第 2010-0174167-A1 号;美国专利公开案第 2010-0179401-A1 号;美国专利公开案第 2010-0179402-A1 号;美国专利公开案第 2010-0179404-A1 号;美国专利公开案第 2010-0179408-A1 号;美国专利公开案第 2010-0179409-A1 号;美国专利公开案第 2010-0185065-A1 号;美国专利公开案第 2010-0185069-A1 号;美国专利公开案第 2010-0185070-A1 号;美国专利公开案第 2010-0185071-A1 号;美国专利公开案第 2010-0185075-A1 号;美国专利公开案第 2010-0191082-A1 号;美国专利公开案第 2010-0198035-A1 号;美国专利公开案第 2010-0198036-A1 号;美国专利公开案第 2010-0212583-A1 号;美国专利公开案第 2010-0217557-A1 号;美国专利公开案第 2010-0223013-A1 号;美国专利公开案第 2010-0223022-A1 号;美国专利公开案第 2010-0223023-A1 号;美国专利公开案第 2010-0228109-A1 号;美国专利公开案第 2010-0228497-A1 号;美国专利公开案第 2010-0240975-A1 号;美国专利公开案第 2010-0240976C1 号;美国专利公开案第 2010-0261987-A1 号;美国专利公开案第 2010-0274107-A1 号;美国专利公开案第 2010-0280341-A1 号;美国专利公开案第 2010-0286496-A1 号;美国专利公开案第 2010-0298684-A1 号;美国专利公开案第 2010-0324403-A1 号;美国专利公开案第 2010-0331656-A1 号;美国专利公开案第 2010-0331657-A1 号;美国专利公开案第 2011-0004085-A1 号;美国专利公开案第 2011-0009727-A1 号;美国专利公开案第 2011-0024043-A1 号;美国专利公开案第 2011-0024307-A1 号;美国专利公开案第 2011-0027127-A1 号;美国专利公开案第 2011-0027453-A1 号;美国专利公开案第 2011-0027458-A1 号;美国专利公开案第 2011-0028815-A1 号;美国专利公开案第 2011-0028816-A1 号;美国专利公开案第 2011-0046467-A1 号;美国专利公开案第 2011-0077490-A1 号;美国专利公开案第 2011-0118579-A1 号;美国专利公开案第 2011-0124992-A1 号;美国专利公开案第 2011-0125410-A1 号;美国专利公开案第 2011-0130970-A1 号;美国专利公开案第 2011-0130971-A1 号;美国专利公开案第 2011-0130998-A1 号;美国专利公开案第 2011-0144465-A1 号;美国专利公开案第 2011-0178378-A1 号;美国专利公开案第 2011-0190614-A1 号;美国专利公开案第 2011-0201910-A1 号;美国专利公开案第 2011-0201911-A1 号;美国专利公开案第 2011-0218414-A1 号;美国专利公开案第 2011-0231140-A1 号;美国专利公开案第 2011-0231141-A1 号;美国专利公开案第 2011-0231142-A1 号;美国专利公开案第 2011-0253533-A1 号;美国专利公开案第 2011-0263958-A1 号;美国专利公开案第 2011-0270062-A1 号;美国专利公开案第 2011-0270158-A1 号;美国专利公开案第 2011-0275919-A1 号;美国专利公开案第 2011-0290645-A1 号;美国专利公开案第 2011-0313543-A1 号;美国专利公开案第 2011-0320130-A1 号;美国专利公开案第 2012-0035445-A1 号;美国专利公开案

第 2012-0040101-A1 号;美国专利公开案第 2012-0046534-A1 号;美国专利公开案第 2012-0078071-A1 号;美国专利公开案第 2012-0108934-A1 号;美国专利公开案第 2012-0130214-A1 号;美国专利公开案第 2012-0172691-A1 号;美国专利公开案第 2012-0179014-A1 号;美国专利公开案第 2012-0186581-A1 号;美国专利公开案第 2012-0190953-A1 号;美国专利公开案第 2012-0191063-A1 号;美国专利公开案第 2012-0203467-A1 号;美国专利公开案第 2012-0209098-A1 号;美国专利公开案第 2012-0215086-A1 号;美国专利公开案第 2012-0215087-A1 号;美国专利公开案第 2012-0215201-A1 号;美国专利公开案第 2012-0215461-A1 号;美国专利公开案第 2012-0215462-A1 号;美国专利公开案第 2012-0215496-A1 号;美国专利公开案第 2012-0220979-A1 号;美国专利公开案第 2012-0226121-A1 号;美国专利公开案第 2012-0228134-A1 号;美国专利公开案第 2012-0238852-A1 号;美国专利公开案第 2012-0245448-A1 号;美国专利公开案第 2012-0245855-A1 号;美国专利公开案第 2012-0255875-A1 号;美国专利公开案第 2012-0258748-A1 号;美国专利公开案第 2012-0259191-A1 号;美国专利公开案第 2012-0260323-A1 号;美国专利公开案第 2012-0262298-A1 号;美国专利公开案第 2012-0265035-A1 号;美国专利公开案第 2012-0265036-A1 号;美国专利公开案第 2012-0265037-A1 号;美国专利公开案第 2012-0277562-A1 号;美国专利公开案第 2012-0277566-A1 号;美国专利公开案第 2012-0283541-A1 号;美国专利公开案第 2012-0283543-A1 号;美国专利公开案第 2012-0296311-A1 号;美国专利公开案第 2012-0302854-A1 号;美国专利公开案第 2012-0302855-A1 号;美国专利公开案第 2012-0323100-A1 号;美国专利公开案第 2013-0012798-A1 号;美国专利公开案第 2013-0030273-A1 号;美国专利公开案第 2013-0035575-A1 号;美国专利公开案第 2013-0035865-A1 号;美国专利公开案第 2013-0035871-A1 号;美国专利公开案第 2005-0056552-A1 号;和美国专利公开案第 2005-0182451-A1 号中。

[0264] 适于结合优选实施例的方面使用的方法和装置揭示于 1999 年 11 月 22 日申请且标题为“用于确定分析物含量的装置和方法”的美国申请案第 09/447, 227 号;2010 年 7 月 1 日申请且标题为“用于血管内传感器的外壳”的美国申请案第 12/828, 967 号;2012 年 5 月 1 日申请且标题为“用于连续分析物传感器的双电极系统”的美国申请案第 13/461, 625 号;2012 年 8 月 24 日申请且标题为“用于连续分析物传感器的聚合物膜”的美国申请案第 13/594, 602 号;2012 年 8 月 24 日申请且标题为“用于连续分析物传感器的聚合物膜”的美国申请案第 13/594, 734 号;2012 年 9 月 7 日申请且标题为“处理分析物传感器数据以用于传感器校准的系统和方法”的美国申请案第 13/607, 162 号;2012 年 9 月 21 日申请且标题为“用于处理并传输传感器数据的系统和方法”的美国申请案第 13/624, 727 号;2012 年 9 月 21 日申请且标题为“用于处理并传输传感器数据的系统和方法”的美国申请案第 13/624, 808 号;2012 年 9 月 21 日申请且标题为“用于处理并传输传感器数据的系统和方法”的美国申请案第 13/624, 812 号;2013 年 1 月 2 日申请且标题为“具有实质上不受非恒定噪音影响的信噪比的分析物传感器”的美国申请案第 13/732, 848 号;2013 年 1 月 3 日申请且标题为“用于分析物传感器的生命周期终止检测”的美国申请案第 13/733, 742 号;2013 年 1 月 3 日申请且标题为“用于分析物传感器的离群值检测”的美国申请案第 13/733, 810

号;2013年1月15日申请且标题为“用于处理传感器数据的系统和方法”的美国申请案第13/742,178号;2013年1月16日申请且标题为“用于提供敏感和特异性警告的系统和方法”的美国申请案第13/742,694号;2013年1月16日申请且标题为“用于在触发警告之后动态且智能地监视宿主的血糖状况的系统和方法”的美国申请案第13/742,841号;和2013年1月23日申请且标题为“用以补偿对可植入传感器的温度影响的装置、系统和方法”的美国申请案第13/747,746号。

[0265] 虽然已在图式和前述描述中详细说明并描述本发明,但此说明和描述应被视为说明性或示范性而非限制性的。本发明不限于所揭示实施例。可由所属领域的技术人员在实践所要求揭示内容时从图式、揭示内容和所附权利要求书的研究理解并实现所揭示实施例的变化形式。

[0266] 本文中引用的所有参考文献都以全文引用的方式并入本文中。在以引用的方式并入的公开案和专利或专利申请案与本说明书中所含有的揭示内容相抵触的情况下,本说明书打算替代和/或优先于任何此矛盾材料。

[0267] 除非以其它方式定义,否则所有术语(包含技术和科学术语)向所属领域的一般技术人员给出其一般和惯例含义,且除非本文中如此明确定义,否则不限于特殊或自定义含义。应注意,当描述本发明的某些特征或方面时特定术语的使用不应被认为是暗示所述术语在本文中重新定义以限于包含与那个术语相关联的特征或方面的本发明的任何特殊特性。除非另外明确陈述,否则在本申请案中(尤其在所附权利要求书中)所使用的术语和短语和其变化形式应被理解为开放式的,与限制性相反。作为前述内容的实例,术语‘包含’应理解为意味着‘包含(但不限于)(including, without limitation/including but not limited to)’或其类似者;如本文中所使用的术语‘包括’与‘包含’、‘含有’或‘其特征在于’同义且是包含性或开放式且并不排除额外未列出的要素或方法步骤;术语‘具有’应解释为‘至少具有’;术语‘包含’应解释为‘包含(但不限于)’;术语‘实例’用于提供所论述的项目的示范性情况,而非其穷尽性或限制性清单;例如‘已知’、‘普通’、‘标准’和具有类似含义的术语的形容词不应不被理解为将所描述项目限制在给定时间周期或给定时间可获得的项目,而实际上应被理解为涵盖现在或在将来任何时间可是可获得的或已知的已知、普通或标准技术;且如‘优选地’、‘优选的’、‘所要’或‘所要的’和具有类似含义的词的术语的使用不应被理解为暗示某些特征是本发明的结构或功能所关键、必需或甚至至关重要的,而实际上应被理解为仅仅打算突出在本发明的特定实施例中可利用或不可利用的替代性或额外特征。同样地,除非另外明确陈述,否则用连接词‘和’连在一起的一组项目不应被理解为要求那些项目中的每一者存在于所述分组中,实际上而应被理解为‘和/或’。类似地,除非另外明确陈述,否则用连接词‘或’连在一起的一组项目不应被理解为在那一组中要求互斥性,而实际上应被理解为‘和/或’。

[0268] 当提供值的范围时,应理解所述范围的上限和下限以及上限与下限之间的每一中间值都涵盖在实施例内。

[0269] 关于实质上任何复数和/或单数术语在本文中的使用,所属领域的技术人员可根据上下文和/或应用适当地从复数转换成单数和/或从单数转换成复数。为清晰起见,本文中可明确地阐述各种单数/复数排列。不定冠词“一(a/an)”并不排除多个。单一处理器或其它单元可满足权利要求书中所叙述的若干项目的功能。在彼此不同的附属权利要求

中叙述某些措施这一单纯事实并不指示不能使用这些措施的组合来获得优势。权利要求书中的任何参考符号不应被理解为限制范围。

[0270] 所属领域内的技术人员将进一步理解,如果打算引入特定数目的权利要求叙述,那么此打算将明确叙述于所述权利要求中,且在不存在此叙述的情况下,不存在此打算。举例来说,出于辅助理解,以下所附权利要求书可含有介绍性短语“至少一个”和“一或多个”的使用,以介绍权利要求叙述。然而,此些短语的使用不应被理解为暗示由不定冠词“一”(a/an)对权利要求叙述的介绍将含有此所介绍权利要求叙述的任何特定权利要求限于仅含有一个此叙述的实施例,即使当同一权利要求包含介绍性短语“一或多个”或“至少一个”以及例如“一”(a/an)的不定冠词时也是如此(例如,“一”(a/an)通常应被解释为意味着“至少一个”或“一或多个”);对于用于介绍权利要求叙述的定冠词的使用,情况也是如此。另外,即使明确叙述特定数目的所介绍权利要求叙述,所属领域的技术人员将认识到此叙述通常应被解释为至少意味着所叙述数目(例如,无其它修饰语的确切叙述“两种叙述”通常意味着至少两种叙述或两种或两种以上叙述)。此外,在使用类似于“A、B和C中的至少一者等”的定则的那些情况下,一般来说此构造打算为所属领域的技术人员将理解所述定则的含义(例如,“具有A、B和C中的至少一者的系统”将包含(但不限于)具有单独A、单独B、单独C、A和B一起、A和C一起、B和C一起和/或A、B和C一起的系统等)。在使用类似于“A、B或C中的至少一者”等的定则的那些情况下,一般来说此构造打算为所属领域的技术人员将理解所述定则的含义(例如,“具有A、B或C中的至少一者的系统”将包含(但不限于)具有单独A、单独B、单独C、A和B一起、A和C一起、B和C一起和/或A、B和C一起的系统等)。所属领域内的技术人员将进一步理解,无论在说明书、权利要求或图式中,应将实际上任何呈现两种或两种以上替代性术语的分离性词语和/或短语理解为涵盖包含所述术语中的一者、所述术语中的任一者或两种术语的可能性。举例来说,将短语“A或B”理解为可能包含“A”或“B”或“A和B”。

[0271] 说明书中所使用的所有表示成分数量、反应条件等等的数字都应被理解为在所有情况下被术语‘约’修饰。因此,除非相反地指示,否则本文中所阐述的数字参数都是可取决于致力于获得的所要性质而变化的近似值。至少且并非试图限制等效物原则对任何要求对本申请的优先权的申请案中的任何权利要求范围的适用,每一个数字参数都应根据有效数字位数和普通舍入方法来理解。

[0272] 此外,尽管已出于清晰和理解的目的作为说明和实例详细描述前述内容,但所属领域的技术人员清楚可进行某些改变和修改。因此,说明书和实例不应被理解为将本发明的范围限制在本文中所描述的特定实施例和实例,而是实际上还涵盖属于本发明的真正范围和精神内的所有修改和替代方案。

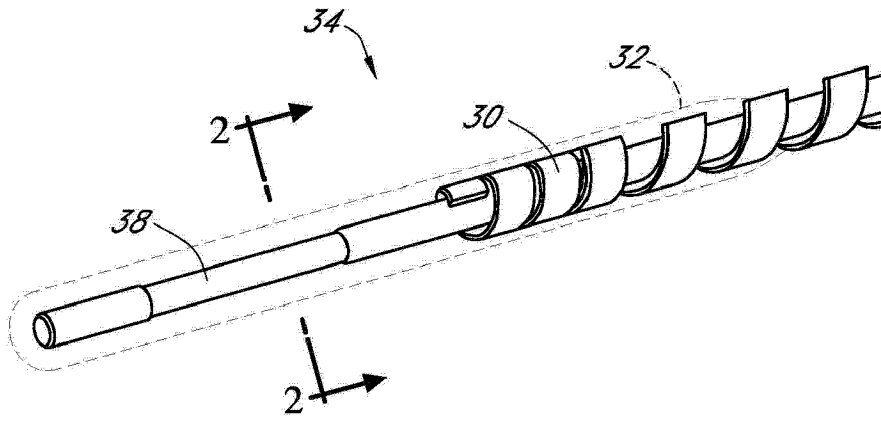


图 1

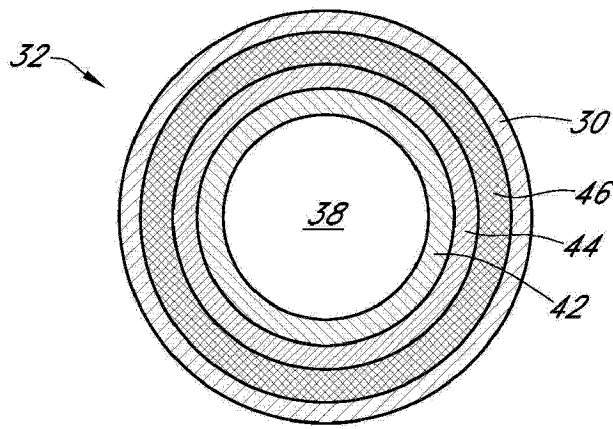


图 2A

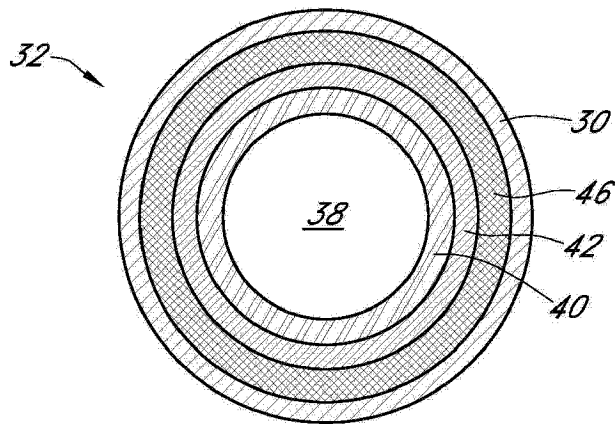


图 2B

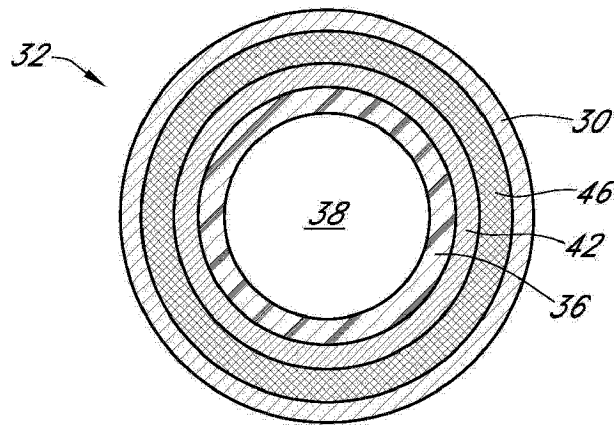


图 2C

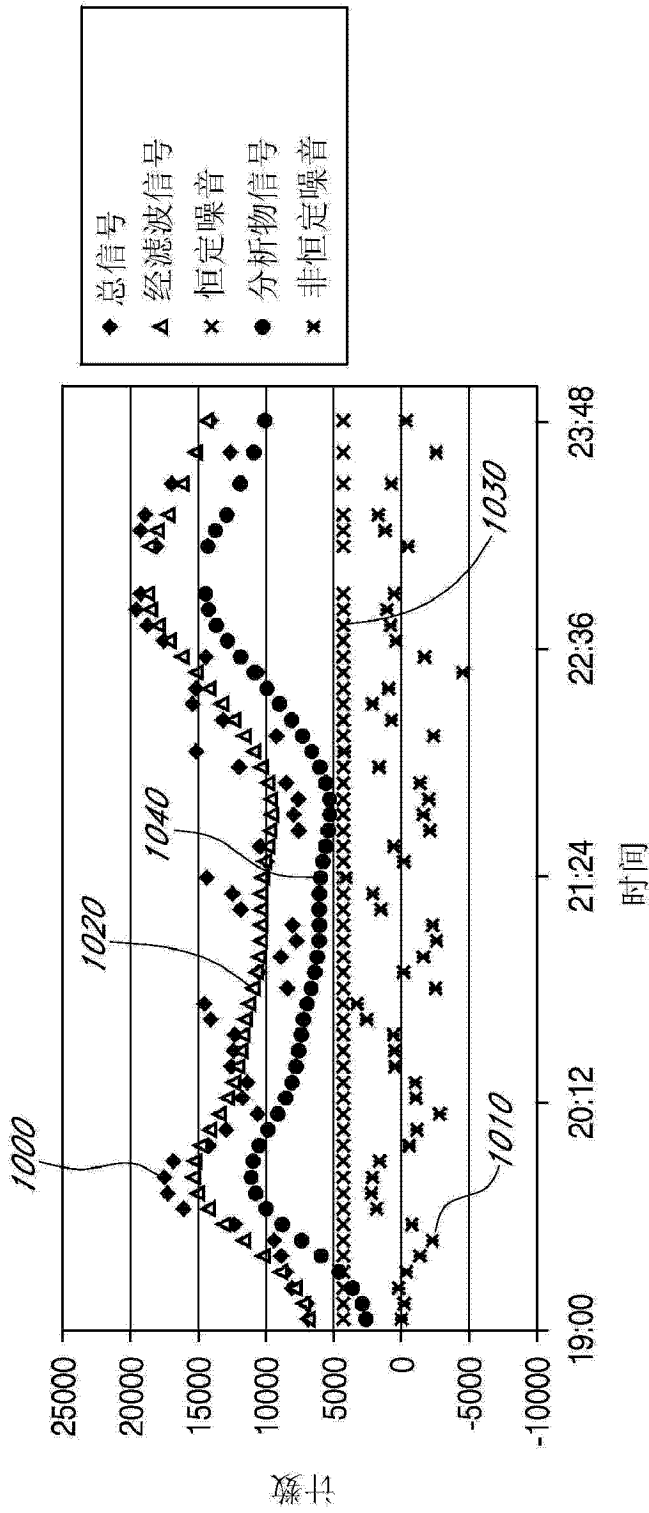


图 3

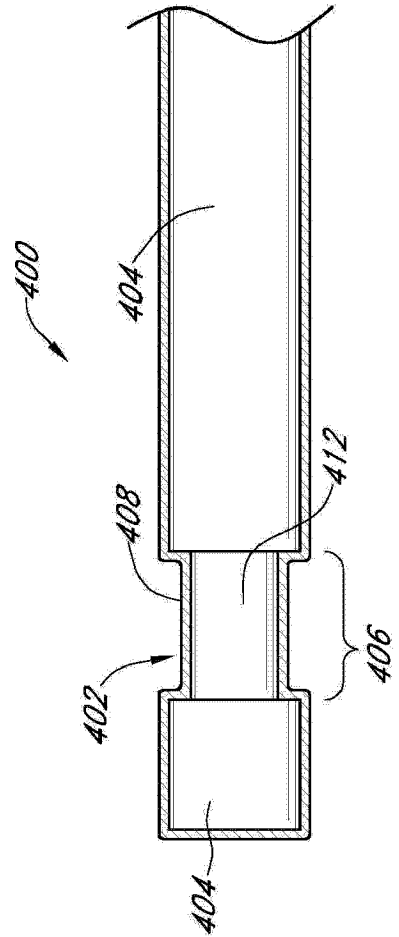


图 4A

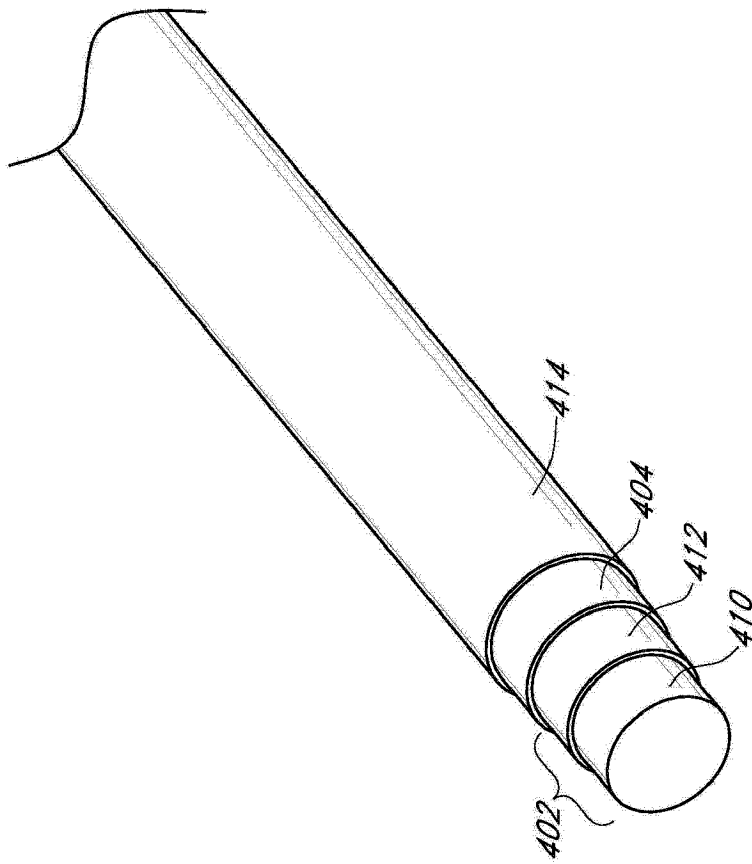


图 4B

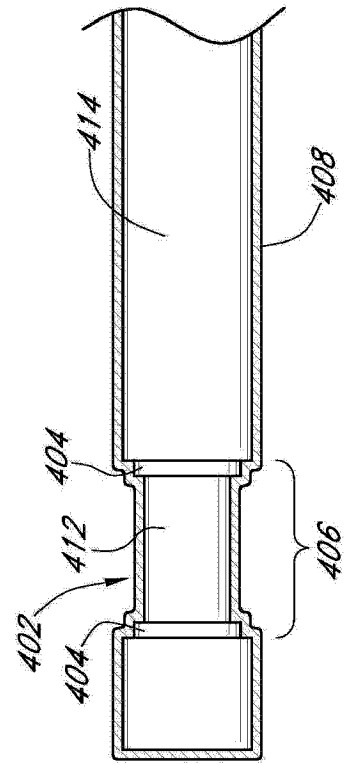


图 4C

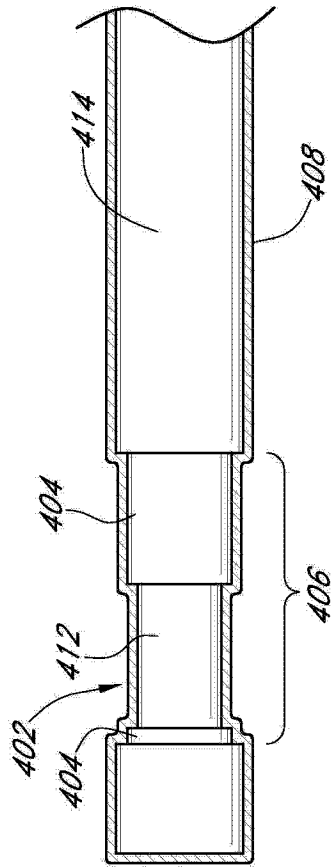


图 4D