

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113329689 A

(43) 申请公布日 2021.08.31

(21) 申请号 202080008102.1

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

(22) 申请日 2020.01.28

有限公司 11038

(30) 优先权数据

代理人 高文静

62/797,566 2019.01.28 US

(51) Int.CI.

62/884,869 2019.08.09 US

A61B 5/145 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61B 5/1486 (2006.01)

2021.07.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/015365 2020.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/159956 EN 2020.08.06

(71) 申请人 美国雅培糖尿病护理公司

权利要求书2页 说明书28页 附图15页

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 B·J·费尔德曼 M·K·斯隆恩

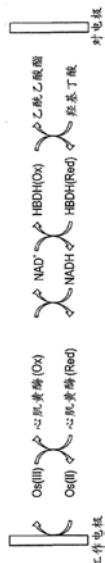
A·库玛 N·基阿伊 M·R·洛夫

(54) 发明名称

具有葡萄糖和酮双重检测特征的分析物传感器和感测方法

(57) 摘要

葡萄糖和酮在某些生理条件下可能单独或同时失调，并且可以有利地使用能够检测这两种分析物的分析物传感器一起测定。某些能够双重检测的分析物传感器可以包括第一工作电极和第二工作电极、部署在第一工作电极的表面上的酮响应活性区、部署在第二工作电极的表面上的包括葡萄糖响应酶的葡萄糖响应活性区，具有包覆酮响应活性区的第一部分和包覆葡萄糖响应活性区的第二部分的膜，其中第一部分与第二部分具有不同的成分。酮响应活性区包括酶系统，该酶系统包括至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶。



1. 一种分析物传感器，包括：

传感器尾部，包括至少第一工作电极和第二工作电极；

酮响应活性区，部署在第一工作电极的表面上，酮响应活性区包括酶系统，该酶系统包括能够协同作用以促进酮检测的至少两种酶；

葡萄糖响应活性区，包括部署在第二工作电极的表面上的葡萄糖响应酶；以及

膜，具有包覆酮响应活性区的第一部分和包覆葡萄糖响应活性区的第二部分；

其中第一部分与第二部分具有不同的成分。

2. 如权利要求1所述的分析物传感器，其中第一部分是多成分的并且至少包括彼此不同的第一膜聚合物和第二膜聚合物。

3. 如权利要求2所述的分析物传感器，其中第二部分是均质的并且包括第一膜聚合物和第二膜聚合物之一。

4. 如权利要求2所述的分析物传感器，其中第一部分至少包括两个膜层。

5. 如权利要求4所述的分析物传感器，其中第一膜聚合物直接部署在酮响应活性区上，并且第二膜聚合物部署在第一膜聚合物上和葡萄糖响应活性区上。

6. 如权利要求4所述的分析物传感器，其中膜的第一部分比膜的第二部分厚。

7. 如权利要求4所述的分析物传感器，其中膜的第一部分包括聚乙烯吡啶和聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯，并且膜的第二部分包括聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯。

8. 如权利要求2所述的分析物传感器，其中膜的第一部分包括第一膜聚合物和第二膜聚合物的混合物。

9. 如权利要求1所述的分析物传感器，其中第一部分和第二部分限定包覆酮响应活性区和葡萄糖响应活性区的连续膜。

10. 如权利要求1所述的分析物传感器，其中传感器尾部被构造用于插入到组织中。

11. 如权利要求1所述的分析物传感器，其中葡萄糖响应活性区和酮响应活性区各自包括共价键合到葡萄糖响应活性区和酮响应活性区中的每一个中的聚合物的电子转移剂。

12. 如权利要求11所述的分析物传感器，其中葡萄糖响应酶共价键合到葡萄糖响应活性区中的聚合物，并且酶系统中的所述至少两种酶中的一种或多种共价键合到酮响应活性区中的聚合物。

13. 如权利要求1所述的分析物传感器，还包括：

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

其中当操作者的实时测得的分析物水平超过预定安全阈值时，车辆的操作由计算机系统控制或禁用。

14. 一种方法，包括：

将分析物传感器暴露于包括葡萄糖和酮中至少一种的流体；

其中分析物传感器包括至少包括第一工作电极和第二工作电极的传感器尾部、部署在第一工作电极的表面上的酮响应活性区、部署在第二工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区，以及具有包覆酮响应活性区的第一部分和包覆葡萄糖响应活性区的第二部分的膜；

其中第一部分与第二部分具有不同的成分；

其中葡萄糖响应活性区包括葡萄糖响应酶，并且酮响应活性区包括酶系统，该酶系统

包括能够协同作用以促进酮检测的至少两种酶；

对第一工作电极和第二工作电极施加电位；

获得处于或高于葡萄糖响应活性区的氧化还原电位的第一信号，该第一信号与流体中的葡萄糖浓度成比例；

获得处于或高于酮响应活性区的氧化还原电位的第二信号，第二信号与流体中的酮的浓度成比例；以及

将第一信号与流体中葡萄糖的浓度关联，并将第二信号与流体中酮的浓度关联。

15. 如权利要求14所述的方法，其中第一部分是多成分的并且至少包括彼此不同的第一膜聚合物和第二膜聚合物。

16. 如权利要求15所述的方法，其中第二部分是均质的并且包括第一膜聚合物和第二膜聚合物之一。

17. 如权利要求15所述的方法，其中第一部分至少包括两个膜层。

18. 如权利要求17所述的方法，其中第一膜聚合物直接部署在酮响应活性区上，并且第二膜聚合物部署在第一膜聚合物上和葡萄糖响应活性区上。

19. 如权利要求17所述的方法，其中膜的第一部分比膜的第二部分厚。

20. 如权利要求17所述的方法，其中膜的第一部分包括聚乙烯吡啶和聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯，并且膜的第二部分包括聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯。

21. 权利要求15的方法，其中膜的第一部分包括第一膜聚合物和第二膜聚合物的混合物。

22. 如权利要求14所述的方法，其中葡萄糖响应活性区和酮响应活性区各自包括共价键合到葡萄糖响应活性区和酮响应活性区中的每一个中的聚合物的电子转移剂。

23. 如权利要求22所述的方法，其中葡萄糖响应酶共价键合到葡萄糖响应活性区中的聚合物，并且酶系统中的所述至少两种酶中的一种或多种共价键合到酮响应活性区中的聚合物。

24. 如权利要求14所述的方法，其中流体是生物流体并且分析物传感器暴露于在体内的生物流体。

25. 如权利要求14所述的方法，其中在不同时间测量第一信号和第二信号。

26. 如权利要求14所述的方法，其中经由第一通道和第二通道同时获得第一信号和第二信号。

## 具有葡萄糖和酮双重检测特征的分析物传感器和感测方法

[0001] 相关应用的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年1月28日提交的标题为“Analyte Sensors Employing Multiple Enzymes and Methods Associated Therewith”的美国临时申请62/797,566和于2019年8月9日提交的标题为“Analyte Sensors and Methods Sensing Methods Features Dual Detection of Glucose and Ketones”的美国临时申请62/884,869,其全部内容通过引用并入本文。

### 背景技术

[0003] 检测个体体内的各种分析物有时对于监测他们的健康状况是至关重要的。与正常分析物水平的偏差常常可以指示潜在的生理状况,诸如代谢状况或疾病,或暴露于特定环境条件。虽然对于给定的生理状况,单一分析物可能会单独失调,但有时会出现多种分析物同时失调的情况,这或者是由于相同的生理状况,或者是由共病(相关)生理状况引起的。当多种分析物同时失调时,每种分析物的失调程度可以不同。因此,可能需要对每种分析物进行监测,以获得对个人健康状况的满意评估。

[0004] 使用抽取的体液进行的定期离体分析物监测足以观察许多个体的给定生理状况。但是,对于一些人来说,离体分析物监测可能不方便或痛苦,特别是如果需要相当频繁地抽取体液(例如,每天数次)。使用植入的体内分析物传感器进行的连续分析物监测对于具有严重分析物失调和/或分析物水平快速波动的个体来说可能是更理想的方法,但是由于提供的便利,它也可以对其它个体有益。在许多情况下,皮下、间质或皮肤分析物传感器可以提供足够的测量精度,同时将用户的不适感降至最低。

[0005] 许多分析物表示生理分析的有趣目标,前提是可以通过识别合适的检测化学品。为此,近年来开发和改进了配置用于测定体内葡萄糖的电流传感器,以帮助监测糖尿病患者的健康状况。糖尿病个体中通常与葡萄糖同时失调的其它分析物包括例如乳酸、氧、pH、A<sub>1c</sub>、酮等。被配置用于检测通常与葡萄糖组合失调的分析物的传感器是已知的,但目前相当不精制。

[0006] 体内分析物传感器通常被配置为分析单一分析物以提供特定分析,常常采用酶来为给定分析物提供高特异性。由于这种分析特异性,配置用于分析葡萄糖的当前体内分析物传感器对于测定经常与葡萄糖组合或由失调的葡萄糖水平导致的失调的其它分析物一般是低效的。充其量,当前的分析物监测方法要求糖尿病个体穿戴两个不同的体内分析物传感器,一个被配置用于测定葡萄糖而另一个被配置用于测定另一种感兴趣的分析物,诸如乳酸或酮。使用多个体内分析物传感器的分析物监测方法对于用户来说可能非常不方便。而且,当使用多个体内分析物传感器时,装备的成本负担增加,并且个体体内分析物传感器中的至少一个出现故障的统计可能性增加。

### 附图说明

[0007] 包括以下附图以说明本公开的某些方面,并且不应将其视为排他的实施例。在不

脱离本公开的范围的情况下,所公开的主题能够在形式和功能上具有相当大的修改、变更、组合和等同物。

[0008] 图1示出了可以结合本公开的分析物传感器的说明性感测系统的图。

[0009] 图2A-2C示出了根据本文公开内容的可以用于检测酮的特定酶系统的图解。

[0010] 图3A-3C示出了在单个工作电极上具有葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的分析物传感器的横截面图。

[0011] 图4示出了在单独的工作电极上具有葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的分析物传感器的横截面图。

[0012] 图5A-5D示出了分析物传感器的透视图,其特征是具有彼此同心部署的基本圆柱形电极。

[0013] 图6示出了含有心肌黄酶、NAD<sup>+</sup>和β-羟基丁酸脱氢酶的电极在暴露于不同的β-羟基丁酸浓度时的响应的四次重复。

[0014] 图7示出了图6电极的平均电流响应与β-羟基丁酸盐浓度的说明图。

[0015] 图8示出了图6的电极在33℃下暴露于100mM PBS中的8mMβ-羟基丁酸盐2周时的电流响应的说明性图。

[0016] 图9示出了在暴露于30mM葡萄糖和10mM酮后包含部署在单独的工作电极上的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的分析物传感器的响应的说明图。

[0017] 图10-12示出了包含葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的分析物传感器对不同浓度的葡萄糖和羟基丁酸盐的响应的说明图。

[0018] 图13A和13B示出了包含NADH0x、NAD<sup>+</sup>和β-羟基丁酸脱氢酶的电极在暴露于不同的β-羟基丁酸浓度时的响应的四次重复。

[0019] 图14示出了在暴露于增加的β-羟基丁酸脱氢酶浓度之后包含NADH0x、NAD<sup>+</sup>和β-羟基丁酸脱氢酶的电极的电流响应对时间的说明图。

[0020] 图15A示出了碳工作电极的电流响应,图15B示出了碳纳米管工作电极的电流响应,每个电极都包含聚-1,10-菲咯啉-5,6-二酮和-羟基丁酸脱氢酶。

[0021] 图16是根据本公开的一个或多个实施例的示例分析物监测和车辆控制系统的示意图。

## 具体实施方式

[0022] 本公开总体上描述了采用多种酶来检测两种不同分析物的分析物传感器,更具体而言,描述了采用多种酶来检测葡萄糖和酮的分析物传感器及其对应的使用方法。

[0023] 如上面所讨论的,由于酶对特定底物或底物类别的频繁特异性,采用酶的分析物传感器通常用于检测单一分析物,诸如葡萄糖或相关分析物。但是,由于需要使用相应数量的分析物传感器来促进对每种分析物的单独检测,因此多种分析物的监测会变得复杂。由于诸如例如多个分析物传感器的成本、穿戴多个分析物传感器时用户的不适以及个体分析物传感器增加的故障统计可能性等问题,这种方法可能有问题或不可取,尤其是在体内监测多种分析物时。

[0024] 本公开提供了对葡萄糖和酮两者都响应的分析物传感器,这两种分析物在糖尿病个体中通常失调。由于在也表现出酮酸中毒(酮失调)的糖尿病个体中,葡萄糖和酮浓度可

能彼此不直接相关,因此使用本文公开的分析物传感器同时监测两种分析物可能是有利的,可能导致改善的健康结果。除了为糖尿病个体提供健康益处之外,分析物传感器还会对希望监测其酮水平的其他个体有益,诸如实行生酮饮食的个体。生酮饮食可以有助于促进体重减轻以及帮助癫痫患者控制病情。在生酮饮食监测期间同时监测血糖可以提供相关优势。

[0025] 特别地,本公开提供了分析物传感器,其中葡萄糖响应活性区和酮响应活性区存在于单个分析物传感器的尾部内,从而允许同时监测两种分析物以使用单个分析物传感器识别其潜在的失调。从上面的描述可以明显看出,使用单个分析物传感器同时检测葡萄糖和酮可以提供优于采用单独分析物传感器的监测方法的几个优点。如下文所讨论的,在分析物传感器内,葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的各种物理部署是可能的。本公开的特定实施方式包括其中可以分别询问葡萄糖响应活性区和酮响应活性区以确定每种分析物的浓度的传感器体系架构,诸如通过将活性区部署在单独的工作电极上。如下文所讨论的,存在与在单一分析物传感器上结合以不同检测化学品为特征的活性区相关的挑战,本公开解决了这些挑战。

[0026] 葡萄糖响应分析物传感器是经过充分研究且仍在发展中的领域,以帮助糖尿病患者更好地管理他们的健康。虽然糖尿病患者普遍存在共病分析物失调,但适于检测酮类和其它通常与葡萄糖结合失调的分析物的传感器化学品显著落后于更发达的葡萄糖检测化学品。本公开通过提供适于在酮浓度范围内具有良好响应稳定性的检测酮的传感器化学品,特别是利用包含至少两种能够协同作用以促进酮的检测的酶的酶系统的检测化学品,来缓解该缺陷。如本文所使用的,术语“协同”是指偶联酶促反应,其中第一个酶促反应的产物成为第二个酶促反应的底物,并且第二个酶促反应作为测量在第一个酶促反应期间反应的底物(分析物)浓度的基础。虽然根据两个偶联的酶促反应进行定义,但应认识到的是,在一些情况下也可以偶联两个以上的酶促反应。例如,第一个酶促反应的产物可以成为第二个酶促反应的底物,第二个酶促反应的产物可以成为第三个酶促反应的底物,第三个酶促反应作为测量在第一个酶促反应期间反应的底物(分析物)浓度的基础。根据本文的公开内容,用于检测酮的合适酶系统的讨论如下。

[0027] 当单一酶不能促进检测时,可能期望利用彼此协同作用的两种或更多种酶来检测给定的兴趣分析物。单一酶对促进分析物检测可能无效的情况包括,例如,其中酶被酶促反应的一种或多种产物抑制或当部署在分析物传感器中时不能在氧化态和还原态之间循环的那些情况。由单一酶产生的一些产物可能无法通过电化学检测到。

[0028] 即使手头有合适的检测化学品,在单个分析物传感器上组合葡萄糖响应活性区和酮响应活性区也不是一件简单的事情。葡萄糖响应分析物传感器通常采用包覆葡萄糖响应活性区的膜来充当传质限制膜和/或提高生物相容性。使用传质限制膜限制葡萄糖进入葡萄糖响应活性区有助于避免传感器过载(饱和),从而改善检测性能和准确性。传质限制膜可充当扩散限制屏障以降低葡萄糖的传质速率以实现上述目的。传质限制膜可以是均质的并且在常规葡萄糖响应传感器中包括单一膜聚合物。遗憾的是,葡萄糖和酮通过给定的膜材料表现出显著不同的渗透率值,因此如果单个传质限制膜包覆能够检测葡萄糖和酮的分析物传感器的活性区,那么对于每种分析物可以实现显著不同的灵敏度,从而使并发且准确地检测葡萄糖和酮的能力变得复杂。虽然原则上可以通过调整膜厚度和/或相对于彼此

更改活性区的尺寸来解决分析物灵敏度问题,但是这些解决方案在实践中可能难以实现。

[0029] 响应于上述内容,本公开还提供了适于促进葡萄糖和酮的同时检测的膜组合物及其沉积方法。具体而言,本公开提供了具有不同渗透率值的膜组合物,其可以作为不同的组合物单独布置在葡萄糖响应活性区和酮响应活性区上。令人惊讶的是,适合用作葡萄糖响应分析物传感器中的传质限制膜的膜聚合物也可以适当地结合在多成分传质限制膜中以包覆酮响应分析物传感器中的活性区,即使当由于性能不佳(例如,不期望的渗透率值)而单独的膜聚合物不适合与酮一起使用时也是如此。有利的是,本文公开的分析物传感器的体系架构允许连续膜具有布置在分析物传感器的葡萄糖响应活性区上的均质膜部分和部署在酮响应活性区上的多成分膜部分分析物传感器,从而同时平衡每种分析物的渗透率,以提供更高的灵敏度和检测准确性。如本文所使用的,术语“均质膜”是指包含单一类型的膜聚合物的膜,而术语“多成分膜”是指包含两种或更多种类型的膜聚合物的膜。双层膜和混合膜均可以适合用作本文公开内容中的多成分膜。与更改膜厚度和/或活性区的尺寸用于调整其中一种分析物灵敏度的制造方法相比,通过结合本文公开的传感器体系架构使用多成分膜,当将葡萄糖响应和酮响应检测化学品彼此组合时,可以实现制造优势。

[0030] 在更详细地描述本公开的分析物传感器之前,将首先提供合适的体内分析物传感器配置和采用分析物传感器的传感器系统的简要概述,以便可以更好地理解决公开的实施例。图1示出了可以结合本公开的分析物传感器,特别是包括葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的分析物传感器的说明性感测系统的图。如图所示,感测系统100包括传感器控制设备102和读取器设备120,它们被配置为通过本地通信路径或链路彼此通信,本地通信路径或链路可以是有线或无线、单向或双向的、加密的或非加密的。根据一些实施例,读取器设备120可以构成用于查看由传感器104或与其相关联的处理器确定的分析物浓度和警报或通知以及允许一个或多个用户输入的输出介质。读取器设备120可以是多功能智能电话或专用电子读取器仪器。虽然仅示出了一个读取器设备120,但在某些情况下可能存在多个读取器设备120。读取器设备120还可以分别经由通信(一个或多个)路径/(一个或多个)链路141和/或142与远程终端170和/或可信计算机系统180通信,通信路径/链路141和/或142也可以是有线的或无线的、单向的或双向的,加密的或非加密的。读取器设备120还可以或可替代地经由通信路径/链接151与网络150(例如,移动电话网络、互联网或云服务器)通信。网络150还可以经由通信路径/链路152和/或经由通信路径/链路153通信地耦合到远程终端170和/或可信计算机系统180。可替代地,传感器104可以直接与远程终端170和/或可信计算机系统180通信,而无需存在介入读取器设备120。例如,根据一些实施例,传感器104可以通过到网络150的直接通信链路与远程终端170和/或可信计算机系统180通信,如美国专利申请公开2011/0213225中所述并且通过引用整体并入本文。任何合适的电子通信协议都可以用于每个通信路径或链路,诸如近场通信(NFC)、射频识别(RFID)、**BLUETOOTH®**或**BLUETOOTH®**低能量协议、WiFi等。根据一些实施例,远程终端170和/或可信计算机系统180可以由除主要用户以外的对用户的分析物水平感兴趣的个人访问。读取器设备120可以包括显示器122和可选的输入组件121。根据一些实施例,显示器122可以包括触摸屏界面。

[0031] 传感器控制设备102包括传感器壳体103,其可以容纳用于操作传感器104的电路系统和电源。可选地,可以省略电源和/或有源电路系统。处理器(未示出)可以通信地耦合

到传感器104，处理器物理地位于传感器壳体103或读取器设备120内。根据一些实施例，传感器104从传感器壳体103的下侧突出并延伸穿过粘合剂层105，粘合剂层105适于将传感器壳体103粘附到组织表面，诸如皮肤。

[0032] 传感器104适于至少部分地插入感兴趣的组织中，诸如在皮肤的真皮层或皮下层内。传感器104可以包括足够长度的传感器尾部以插入到给定组织中的期望深度。传感器尾部可以包括至少一个工作电极和在至少一个工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区以促进这些分析物的检测。对电极可以与至少一个工作电极组合存在。下面参考图3A-5D更详细地描述传感器尾部上的特定电极配置。

[0033] 一个或多个传质限制膜可以包覆至少一个工作电极上的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区，如下文进一步详细描述的。葡萄糖响应活性区可以包括葡萄糖响应酶，而酮响应活性区可以包括酶系统，该酶系统包括至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶。下文参考图2A-2C进一步描述合适的酶系统。根据各种实施例，葡萄糖响应活性区和酮响应活性区可以各自包括至少一些酶共价键合到的聚合物。在本公开的各种实施例中，可以在任何感兴趣的生物流体中监测葡萄糖和酮，诸如真皮液、间质液、血浆、血液、淋巴液、滑液、脑脊液、唾液、支气管肺泡灌洗液、羊水等。在特定实施例中，本公开的分析物传感器可以适用于分析真皮液或间质液以确定体内葡萄糖和/或酮的浓度。

[0034] 仍然参考图1，传感器104可以自动地将数据转发到读取器设备120。例如，分析物浓度数据(即，葡萄糖和/或酮浓度)可以自动地和周期性地被传送，诸如伴随获得数据以某个频率或在某个时间段过去之后被传送，并且数据被存储在存储器中直到传输(例如，每分钟、每五分钟或其它预定时间段)。在其它实施例中，传感器104可以以非自动方式而不是根据设定的时间表与读取器设备120通信。例如，当传感器电子设备被带入读取器设备120的通信范围时，数据可以使用RFID技术从传感器104传送。在传送到读取器设备120之前，数据可以保持存储在传感器104的存储器中。因此，用户不必始终与读取器设备120保持紧密接近，而是可以在方便的时间上传数据。在还有其它实施例中，可以实现自动和非自动数据传送的组合。例如，数据传送可以在自动基础上继续，直到读取器设备120不再在传感器104的通信范围内。

[0035] 引入器可以暂时存在以促进将传感器104引入组织。在说明性实施例中，引入器可以包括针或类似的锐器。应当认识到，在替代实施例中可以存在其它类型的引入器，诸如护套或刀片。更具体而言，针或其它引入器可以在组织插入之前暂时驻留在传感器104附近，然后在之后撤回。当存在时，针或其它引入器可以通过打开供传感器104跟随的进入通路来促进将传感器104插入到组织中。例如，根据一个或多个实施例，针可以促进作为进入真皮的通路的表皮穿透以允许进行植入传感器104。在打开进入通路之后，可以撤回针或其它引入器，使其不表示锐器危险。在说明性实施例中，合适的针的横截面可以是实心的或空心的、斜面的或非斜面的和/或圆形或非圆形的。在更具体的实施例中，合适的针在横截面直径和/或尖端设计方面可与针灸针相当，可以具有约250微米的横截面直径。但是，应当认识到，如果特定应用需要，合适的针可以具有更大或更小的横截面直径。

[0036] 在一些实施例中，针的尖端(当存在时)可以在传感器104的端部上方成角度，使得针首先刺入组织并为传感器104打开进入通路。在其它说明性实施例中，传感器104可以位于针的内腔或凹槽内，针类似地为传感器104打开进入通路。在任一情况下，在促进传感器

插入后随后将针撤回。

[0037] 现在参考图2A-2C, 将更详细地描述根据本文公开内容的可以用于检测酮的特定酶系统。在描绘的酶促反应中,  $\beta$ -羟基丁酸充当体内形成的酮的替代物。如图2A所示, 根据本文公开内容的可以用于检测酮的一对协同酶是 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶(HBDH)和黄递酶, 它们可以沉积在至少在一个工作电极的表面上的酮响应活性区内, 如本文进一步描述的。当酮响应活性区包含这对协同酶时,  $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶可以将 $\beta$ -羟基丁酸和氧化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)分别转化为乙酰乙酸和还原烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)。酶辅因子NAD<sup>+</sup>和NADH有助于促进本文公开的协同酶促反应。然后NADH可以在心肌黄酶介导下进行还原, 在此过程中转移的电子为工作电极处的酮检测提供了基础。因此, 转移到工作电极的电子量与转化的 $\beta$ -羟基丁酸酯的量之间存在1:1的摩尔对应关系, 从而为基于工作电极上测量的电流量的酮检测和定量提供基础。由NADH还原产生的电子向工作电极的转移可通过电子转移剂(诸如锇(0s)化合物)进行, 如下文进一步描述。白蛋白可能作为稳定剂与这对协同酶一起存在。根据特定实施例,  $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶和心肌黄酶可以共价键合到分析物传感器的酮响应活性区内的聚合物。NAD<sup>+</sup>可以或可以不与聚合物共价键合, 但是如果NAD<sup>+</sup>不共价键合, 那么它可以物理地保留在酮响应活性区内。包覆酮响应活性区的膜可以有助于将NAD<sup>+</sup>保留在酮响应活性区内, 同时仍允许酮充分向内扩散以允许对其进行检测。用于包覆酮响应活性区的合适的膜聚合物在本文中进一步讨论。

[0038] 用于酶促检测酮的其它合适的化学品种示于图2B和2C中。在这两种情况下, 转移到工作电极的电子量与转化的 $\beta$ -羟基丁酸酯的量之间再次存在1:1的摩尔对应关系, 从而为酮类检测提供了基础。

[0039] 如图2B所示,  $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶(HBDH)可以再次将 $\beta$ -羟基丁酸和NAD<sup>+</sup>分别转化为乙酰乙酸和NADH。不是通过心肌黄酶(见图2A)和过渡金属电子转移剂完成向工作电极的电子转移, 而是还原形式的NADH氧化酶(NADH<sub>Ox</sub>(Red))发生反应以形成相应的氧化形式(NADH<sub>Ox</sub>(Ox))。NADH<sub>Ox</sub>(Red)然后可以通过与分子氧的反应重新生成超氧化物, 然后在超氧化物歧化酶(SOD)的介导下转化为过氧化氢。然后过氧化氢可以在工作电极处进行还原以提供可以与最初存在的酮的量相关的信号。根据各种实施例, SOD可以共价键合到酮响应活性区中的聚合物。与图2A所示的酶系统一样,  $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶和NADH氧化酶可以与酮响应活性区中的聚合物共价键合, 而NAD可以与酮响应活性区中的聚合物共价键合, 也可以不键合。如果NAD<sup>+</sup>不共价键合, 那么它可以物理地保留在酮响应活性区内, 膜聚合物促进NAD<sup>+</sup>保留在酮响应活性区内。

[0040] 如图2C所示, 另一种酮的酶促检测化学可以利用 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶(HBDH)将 $\beta$ -羟基丁酸和NAD<sup>+</sup>分别转化为乙酰乙酸和NADH。在这种情况下, 电子转移循环是通过在工作电极处氧化聚1,10-菲咯啉-5,6-二酮以重新形成NAD来完成的。聚-1,10-菲咯啉-5,6-二酮可以或可以不与酮响应活性区内的聚合物共价键合。类似于图2A中所示的酶系统,  $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶可以与酮响应活性区中的聚合物共价键合, 并且NAD可以或可以不与酮响应活性区中的聚合物共价键合。在活性区中包括白蛋白可以在响应稳定性方面提供令人惊讶的改进。合适的膜聚合物可以促进NAD<sup>+</sup>在酮响应活性区内的保留。

[0041] 本文公开的分析物传感器中的葡萄糖响应活性区可以物理吸附到工作电极表面并且可以包含葡萄糖响应酶, 诸如葡萄糖氧化酶或葡萄糖脱氢酶。根据各种实施例, 葡萄糖

响应活性区可以包括共价键合到葡萄糖响应酶的聚合物。用于包括在活性区中的合适聚合物描述如下。

[0042] 本文公开的分析物传感器可以在单个工作电极上或在两个或更多个单独的工作电极上具有不同类型的活性区(即,葡萄糖响应活性区和酮响应活性区)。根据本公开的各种实施例并且如本文进一步描述的,单工作电极传感器配置可以采用两电极或三电极检测基序。下文参考图3A-3C描述以单个工作电极为特征的传感器配置。根据本公开的各种实施例,这些传感器配置中的每一个可以适当地结合葡萄糖响应活性区和酮响应活性区。其后参考图4和5A-5D描述具有多个工作电极的传感器配置。当存在多个工作电极时,酮响应活性区可以部署在第一工作电极上并且葡萄糖响应活性区可以部署在第二工作电极上。采用多个工作电极的传感器配置对于结合根据本文公开的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区可能特别有利,因为当活性区以这种方式分开和/或间隔开时,具有不同组成和/或不同渗透率值的传质限制膜可以在制造过程中更容易地沉积。在图5A-5D中示出了以促进具有不同成分的传质限制膜在每个工作电极上的沉积(特别是通过浸涂)的方式部署的多个工作电极的特定传感器配置。用于沉积本文公开的传质限制膜的合适技术包括例如喷涂、涂漆、喷墨印刷、模板印刷、辊涂、浸涂等,以及它们的任何组合。

[0043] 当分析物传感器中存在单个工作电极时,三电极传感器配置可以包括工作电极、对电极和参考电极。相关的双电极传感器配置可以包括工作电极和第二电极,其中第二电极可以同时用作对电极和参考电极(即,对电极/参考电极)。在双电极和三电极传感器配置中,葡萄糖响应活性区和酮响应活性区都可以部署在单个工作电极上。在一些实施例中,各种电极可以至少部分地堆叠(分层)在彼此之上和/或在传感器尾部上彼此横向间隔开。合适的传感器配置可以是基本上平坦的形状或基本上圆柱形的形状,其中葡萄糖响应活性区和酮响应活性区在工作电极上横向间隔开。在本文公开的所有传感器配置中,各种电极可以通过介电材料或类似绝缘体彼此电隔离。

[0044] 以多个工作电极为特征的分析物传感器可以类似地包括至少一个附加电极。当存在一个附加电极时,一个附加电极可以用作多个工作电极中的每一个的对电极/参考电极。当存在两个附加电极时,附加电极之一可以用作多个工作电极中每一个的对电极,而附加电极中的另一个可以用作多个工作电极中每一个的参考电极。

[0045] 现在将更详细地描述具有单个工作电极的分析物传感器配置。图3A示出了具有单个工作电极的说明性双电极分析物传感器配置的横截面图,其兼容用于本文公开的一些实施例中。如图所示,分析物传感器200包括部署在工作电极214和对/参考电极216之间的基板212。可替代地,工作电极214和对/参考电极216可以位于基板212的同一侧上,介电材料插入其间(配置未示出)。活性区218a和218b(即,葡萄糖响应活性区和酮响应活性区)在工作电极214的表面上彼此横向间隔开。在本文所示的各种传感器配置中,活性区218a和218b可以包括配置用于检测每种分析物的多个点或单个点。分析物传感器200可以可操作通过库仑法、电流法、伏安法或电位电化学检测技术中的任一种来分析葡萄糖和酮。

[0046] 仍参考图3A,膜220至少包覆活性区218a和218b,并且可以可选地包覆部分或全部工作电极214和/或对/参考电极216,或整个分析物传感器200。分析物传感器200的一个或两个面可以用膜220包覆。膜220可以包括一种或多种聚合物膜材料(膜聚合物),其具有用于限制分析物流向活性区218a和218b的合适能力。虽然在图3A中不容易看出,但膜220的成

分可以在活性区218a和218b处变化,以便差异地调节每个位置处的分析物通量,如本文进一步描述的。例如,膜220可以喷涂和/或印刷到活性区218a和218b上,使得膜220的成分在每个位置不同。在另一个替代方案中,可以通过从分析物传感器200的端部A开始的浸涂来沉积膜220。具体而言,分析物传感器200的端部A可以浸入第一涂层制剂中以包覆活性区218a。在活性区218a上部分固化第一涂层制剂之后,分析物传感器200的端部A可以浸入第二涂层制剂中以用第二涂层制剂包覆活性区218a和218b。因此,膜220可以是连续的并且在活性区218a处具有双层特征并且在活性区218b处是均质的。

[0047] 图3B和3C示出了具有单个工作电极的说明性三电极传感器配置的横截面图,其兼容用于本文公开的一些实施例中。以单个工作电极为特征的三电极传感器配置可以类似于图3A中分析物传感器200所示的配置,除了在分析物传感器201和202中包括附加电极217(图3B和3C)之外。使用附加电极217,电极216然后可以用作对电极或参考电极,并且附加电极217可以实现另外未考虑的其它电极功能。在任一情况下,工作电极214都继续履行其原始功能。附加电极217可以部署在工作电极214或电极216上,在每个电极之间具有介电材料的分离层。例如,如图3B所描绘的,电极214、216和217位于基板212的同一面上并且通过其间的介电层219a、219b和219c彼此电隔离。可替代地,电极214、216和217中的至少一个可以位于基板212的相对面上,如图3C所示。因此,在一些实施例中,电极214(工作电极)和电极216(对电极)可以位于基板212的相对面上,电极217(参考电极)位于电极214或216之一上并且其间用介电材料隔开。参考材料层230(例如,Ag/AgCl)可以存在于电极217上,参考材料层230的位置不限于图3B和3C中描绘的位置。与图3A中所示的分析物传感器200一样,在图3B和3C的传感器配置中,分析物传感器201和202中的活性区218a和218b在工作电极214上彼此横向间隔开部署。与分析物传感器200一样,分析物传感器201和202可以可操作通过库仑法、电流法、伏安法或电位电化学检测技术中的任一种来测定葡萄糖和酮。

[0048] 与分析物传感器200一样,膜220也可以包覆分析物传感器201和202中的活性区218a和218b以及其它传感器组件。在一些实施例中,附加电极217可以用膜220包覆。虽然图3B和3C已将所有电极214、216和217描绘为用膜220包覆,但应认识到,在一些实施例中可仅包覆工作电极214或活性区218a和218b。虽然在图3B和3C中不明显,但是膜220的厚度在不同位置处可以相同或不同,诸如在活性区218a和218b处的不同厚度。同样,膜220也可以在活性区218a和218b处在成分上变化,以便在每个位置有差别地调节分析物通量。例如,分析物传感器201和202的端部A的浸涂可以被用于沉积连续膜,其特征在于活性区218a处的双层膜部分和活性区218b处的均质膜部分,如上文针对图3A更详细描述的。如在双电极分析物传感器配置中(图3A),在图3B和3C的传感器配置中,分析物传感器201和202的一个或两个面可以用膜220包覆,或者分析物传感器201和202的整体可以被包覆。因而,图3B和3C中所示的三电极传感器配置应当被理解为对本文的公开是说明性和非限制性的,其中替代的电极和/或层配置属于本公开内容的范围内。

[0049] 现在将参考图4和5A-5D更详细地描述具有多个工作电极,特别是两个工作电极的传感器配置。虽然以下描述主要针对具有两个工作电极的传感器配置,但是应该认识到的是,通过对本文公开的扩展,可以结合多于两个工作电极。除了仅葡萄糖和酮感测之外,附加的工作电极可以被用于赋予分析物传感器附加的感测能力。

[0050] 图4示出了示例性分析物传感器配置的横截面图,该配置具有两个工作电极、参考

电极和对电极，其兼容用于本文公开的一些实施例中。如图4所示，分析物传感器300包括部署在基板302的相对面上的工作电极304和306。活性区310a部署在工作电极304的表面上，活性区310b部署在工作电极306的表面上。根据本公开的各种实施例，活性区310a和310b可以是葡萄糖响应的和酮响应的。对电极320通过介电层322与工作电极304电隔离，参考电极321通过介电层323与工作电极306电隔离。外介电层330和332分别位于参考电极321和对电极320上。膜340具有第一膜部分340a和第二膜部分340b，根据各种实施例，它们分别单独包覆至少活性区310a和310b，分析物传感器300的其它组件或整个分析物传感器300也可选地包覆有第一膜部分340a和/或第二膜部分340b。再次，膜340可以是连续的，但在第一膜部分340a和第二膜部分340b内(即，在活性区310a和310b上)的成分不同，以便提供不同的渗透率值以在每个位置有差别地调节分析物通量。例如，可以将不同的膜配方喷涂和/或印刷到分析物传感器300的相对面上。浸涂技术也可以是合适的，特别是用于在活性区310a和310b之一上沉积双层膜的至少一部分。因而，根据本公开的特定实施例，第一膜部分340a和第二膜部分340b中的一个可以包括双层膜并且第一膜部分340a和第二膜部分340b中的另一个可以包括单一膜聚合物。与分析物传感器200、201和202一样，分析物传感器300可以可操作通过库仑法、电流法、伏安法或电位电化学检测技术中的任一种来分析葡萄糖和酮。

[0051] 具有多个工作电极并且不同于图4中所示传感器配置的替代传感器配置的特征可以是对电极/参考电极而不是单独的对电极和参考电极320、321，和/或特征是层和/或膜布置不同于明确描绘的那些。例如，对电极320和参考电极321的定位可以与图4中描绘的相反。此外，工作电极304和306不必以图4所示的方式位于基板302的相对面上。

[0052] 虽然合适的传感器配置可以特征在于特征上基本上是平面的电极，但是应该认识到的是，特征在于非平面电极的传感器配置可以是有利的并且特别适合用于本文的公开。特别地，如下文所述，彼此同心布置的基本上圆柱形的电极可以促进传质限制膜的沉积。图5A-5D示出了分析物传感器的透视图，其特征在于相对于彼此同心部署的基本上圆柱形的电极。虽然图5A-5D描绘了以两个工作电极为特征的传感器配置，但应认识到的是，通过对本文公开的扩展，具有一个工作电极或多于两个工作电极的类似传感器配置是可能的。

[0053] 图5A示出了说明性传感器配置的透视图，其中多个电极基本上是圆柱形的并且围绕中央基板彼此同心地部署。如图所示，分析物传感器400包括中央基板402，所有电极和介电层围绕该中央基板相对于彼此同心地部署。特别地，工作电极410部署在中央基板402的表面上，并且介电层412部署在工作电极410的远离传感器尖端404的部分上。工作电极420部署在介电层412上，并且介电层422部署在工作电极420远离传感器尖端404的部分上。对电极430部署在介电层422上，并且介电层432部署在对电极430远离传感器尖端404的部分上。参考电极440部署在介电层432上，并且介电层442部署在参考电极440的远离传感器尖端404的部分上。因此，工作电极410、工作电极420、对电极430和参考电极440的暴露表面沿着分析物传感器400的纵轴B彼此间隔开。工作电极410和工作电极420沿着纵轴间隔开也可以在基本上平面的传感器配置中实现，诸如上面提供的那些。

[0054] 仍参考图5A，活性区414a和414b分别部署在工作电极410和420的暴露表面上，从而允许与流体接触以发生葡萄糖和/或酮的感测。虽然活性区414a和414b在图5A中被描绘为三个离散的点，但是应该认识到的是，在替代传感器配置中可以存在少于或多于三个点。活性区414a和414b中的每一个也可以是连续层，其分别作为环部署在工作电极410和420的

暴露表面上。

[0055] 与上面讨论的传感器配置类似，在图5A的传感器配置中，至少工作电极410和420以及其上的活性区414a和414b被膜包覆。虽然以单一成分为特征的膜可以包覆活性区414a和414b，但是膜成分在每个位置的成分可以不同以便提供不同的渗透率值，从而使每种分析物的传感器响应均等。在图5A中描绘的传感器配置中，具有第一成分的膜部分450包覆工作电极410和活性区414a，以及介电层412的可选包覆，并且具有不同于第一成分的第二成分的膜部分451包覆工作电极420和活性区414b，以及介电层412和/或介电层422的可选包覆。虽然图5A中未示出，但是对电极430、参考电极440和介电层432和442也可以用膜451包覆。

[0056] 图5B示出了图5A中所描绘的传感器配置的替代传感器配置，其中传感器尾部上的所有组件都涂有膜。在图5B中所示的传感器配置中，传感器401包含工作电极410、活性区414a和介电层412，它们各自被膜452的第一部分452a包覆。第一部分452a包括两个膜层，从而限定了双层膜。膜452的第二部分452b用单一膜聚合物包覆工作电极420、活性区414b和传感器尾部的其余部分（即，对电极430、参考电极440和介电层422、432和442）。虽然被示为具有两个部分452a和452b，但应该认识到的是，可能存在附加部分。而且，第一部分452a可以是如图所描绘的双层膜，或多种膜聚合物的均匀混合物。根据本公开的各种实施例，具有作为双层膜的第一部分452a的传感器配置可以以酮响应的活性区414a和葡萄糖响应的活性区414b为特征。下文提供了关于合适的膜聚合物和用于在每个位置沉积膜452的第一和第二部分452a、452b的技术的进一步细节。

[0057] 还应该认识到的是，图5A和5B中的各种电极的定位可以与明确描绘的不同。例如，对电极430和参考电极440的位置可以与图5A和5B中所描绘的配置相反。类似地，工作电极410和420的位置不限于图5A和5B中明确描绘的那些。图5C示出了图5B所示的替代传感器配置，其中传感器405包含位于更靠近传感器尖端404的对电极430和参考电极440以及位于更远离传感器尖端404的工作电极410和420。其中工作电极410和420位于传感器尖端404更远侧的传感器配置可以是有利的，因为它为活性区414a和414b的沉积提供了更大的表面积（图5C中说明性地示出了五个离散的感测点），从而促进增加在一些情况下信号强度。由第一部分452a限定的双层膜和由第二部分452b限定的均质膜的位置已经类似地调整以适应工作电极410和420的位置变化。

[0058] 虽然图5A-5C已经描绘了每个被支撑在中央基板402上的传感器配置，但是应该认识到的是，替代传感器配置可以是电极支撑的并且没有中央基板402。特别地，最里面的同心电极可以被用于支撑其它电极和介电层。图5D示出了图5C中所描绘的替代传感器配置，其中传感器406不包含中心基板402，并且对电极430是最里面的同心电极，用于部署参考电极440、工作电极410和420以及介电层432、442、412和422依次位于其上。鉴于本文的公开内容，再次认识到，在缺少中央基板402的传感器配置中可以采用其它电极和介电层配置。因此，图5D中描绘的传感器配置应当被认为本质上是说明性的并且是非限制性的。

[0059] 因而，本文公开的分析物传感器的一些实施例可以包括传感器尾部，该传感器尾部至少包括工作电极、部署在工作电极的表面上的包括葡萄糖响应酶的葡萄糖响应活性区以及部署在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区间隔开的酮响应活性区。酮响应活性区包括酶系统，该酶系统包括至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶。每个活性区具有

氧化还原电位，葡萄糖响应活性区的氧化还原电位与酮响应活性区的氧化还原电位充分分离，以允许从葡萄糖响应活性区或酮响应活性区之一独立产生信号。

[0060] 当葡萄糖响应活性区和酮响应活性区以这种方式布置在单个工作电极上时，活性区之一可以被配置为使得它可以被单独询问以促进每种分析物的检测，如下文所述。即，葡萄糖响应活性区或酮响应活性区可以独立于另一个活性区产生信号。

[0061] 本文公开的分析物传感器的一些或其它实施例的特征在于不同工作电极表面上的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区。此类分析物传感器可以包括传感器尾部，该传感器尾部至少包括第一工作电极和第二工作电极、部署在第一工作电极表面上的酮响应活性区、部署在第二工作电极的表面上的包括葡萄糖响应酶的葡萄糖响应活性区，以及具有包覆酮响应活性区的第一部分和包覆葡萄糖响应活性区的第二部分的膜，其中第一部分与第二部分具有不同的成分。

[0062] 在特定实施例中，第一部分是多成分的并且至少包括彼此不同的第一膜聚合物和第二膜聚合物，并且第二部分是均质的并且包括第一膜聚合物和第二膜聚合物之一。

[0063] 根据本公开的各种实施例，电子转移剂可以存在于本文公开的任何示例性传感器配置中的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区中。在任一分析物在相应的活性区内经历酶促氧化还原反应之后，合适的电子转移剂可以促进电子向相邻工作电极的传输，从而生成指示该特定分析物存在的电流。生成的电流的量与存在的分析物的量成正比。取决于所使用的传感器配置，葡萄糖响应活性区和酮响应活性区中的电子转移剂可以相同或不同。例如，当葡萄糖响应活性区和酮响应活性区部署在同一个工作电极上时，每个活性区内的电子转移剂可以不同（例如，化学上不同，使得电子转移剂表现出不同的氧化还原电位）。当存在多个工作电极时，每个活性区内的电子转移剂可以相同或不同，因为可以单独询问每个工作电极。

[0064] 根据本公开的各种实施例，合适的电子转移剂可以包括具有高于或低于标准甘汞电极 (SCE) 的电位的氧化还原电位数百毫伏的氧化还原电位的可电还原和可电氧化的离子、复合物或分子（例如，醌）。根据一些实施例，合适的电子转移剂可以包括低电位锇络合物，诸如美国专利6,134,461和6,605,200中描述的那些，其通过引用整体并入本文。合适的电子转移剂的附加示例包括美国专利6,736,957、7,501,053和7,754,093中描述的那些，这些专利各自的公开内容通过引用整体并入本文。其它合适的电子转移剂可以包括钌、锇、铁（例如，聚乙烯基二茂铁或六氰基铁酸盐）或钴的金属化合物或络合物，包括例如它们的茂金属化合物。金属络合物的合适配体还可以包括例如二齿或更高齿数的配体，诸如例如联吡啶、联咪唑、菲咯啉或吡啶基（咪唑）。其它合适的二齿配体可以包括例如氨基酸、草酸、乙酰丙酮、二氨基烷烃或邻二氨基芳烃。单齿、双齿、三齿、四齿或更高齿数配体的任何组合可以存在于金属络合物中以实现完整的配位球。

[0065] 适于检测葡萄糖和酮的活性区还可以包含聚合物，电子转移剂与该聚合物共价键合。本文公开的任何电子转移剂可以包括合适的官能团以促进与活性区内的聚合物的共价键合。聚合物键合的电子转移剂的合适示例可以包括美国专利8,444,834、8,268,143和6,605,201中描述的那些，其公开内容通过引用整体并入本文。用于包括在活性区中的合适聚合物可以包括但不限于聚乙烯吡啶（例如，聚(4-乙烯基吡啶)）、聚乙烯咪唑（例如，聚(1-乙烯基咪唑)），或它们的任何共聚物。例如，可以适合包括在活性区中的说明性共聚物包括含

有单体单元的那些,诸如苯乙烯、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺或丙烯腈。每个活性区内的聚合物可以相同或不同。

[0066] 在本公开的特定实施例中,包覆每个活性区的传质限制膜可以至少包括交联的聚乙烯吡啶均聚物或共聚物。传质限制膜的成分可以相同或不同,其中传质限制膜包覆每个活性区。在特定实施例中,包覆葡萄糖响应活性区的传质限制膜部分可以是单组分的(包含单一膜聚合物),而包覆酮响应活性区的传质限制膜部分可以是多成分的(包含两种或更多种不同的膜聚合物,其中一种是聚乙烯吡啶均聚物或共聚物)。多成分膜可以作为双层膜或作为两种或更多种膜聚合物的均匀混合物存在。可以通过将两种或更多种膜聚合物混合在溶液中然后将该溶液沉积在工作电极上来沉积均匀的混合物。在本公开的更具体的实施例中,葡萄糖响应活性区可以用包括聚乙烯吡啶-共-苯乙烯共聚物的膜包覆,并且酮响应活性区可以用包括聚乙烯吡啶和聚乙烯基吡啶-共苯乙烯的多成分膜包覆,作为双层膜或均质混合物。

[0067] 电子转移剂和包括每个活性区的聚合物之间的共价键合方式不被认为是特别限制的。电子转移剂与聚合物的共价键合可以通过聚合带有共价键合的电子转移剂的单体单元发生,或者电子转移剂可以在聚合物已经合成之后单独与聚合物反应。根据一些实施例,双官能间隔件可以将电子转移剂共价键合至活性区内的聚合物,第一官能团与聚合物反应(例如,能够季铵化吡啶氮原子或咪唑氮原子的官能团)并且第二官能团与电子转移剂反应(例如,与配位金属离子的配体反应的官能团)。

[0068] 类似地,根据本公开的一些或其它各种实施例,活性区内的一种或多种酶可以共价键合到聚合物。当包括多种酶的酶系统存在于给定的活性区中时,在一些实施例中所有多种酶可以共价键合到聚合物,而在其它实施方式中,多种酶中仅一部分可以共价键合到聚合物。例如,包括酶系统的一种或多种酶可以共价键合到聚合物并且至少一种酶可以与聚合物非共价缔合,使得非共价键合的酶物理地夹带在聚合物内。根据更具体的实施例,(一种或多种)酶与给定活性区中的聚合物的共价键合可以经由用合适交联剂引入的交联剂发生。用于与酶中的游离氨基(例如,与赖氨酸中的游离侧链胺)反应的合适交联剂可以包括交联剂,诸如例如聚乙二醇二缩水甘油醚(PEGDGE)或其它聚环氧烷物、氯尿酸氯化物、N-羟基琥珀酰亚胺、酰亚胺酯、表氯醇或其衍生变体。用于与酶中的游离羧酸基团反应的合适交联剂可以包括例如碳二亚胺。酶与聚合物的交联一般是分子间的,但在一些实施例中可以是分子内的。

[0069] 电子转移剂和/或(一种或多种)酶也可以通过除共价键合之外的方式与活性区中的聚合物缔合。在一些实施例中,电子转移剂和/或(一种或多种)酶可以与聚合物离子或配位地缔合。例如,带电聚合物可以与带相反电荷的电子转移剂或(一种或多种)酶离子缔合。在还有其它实施例中,电子转移剂和/或(一种或多种)酶可以物理地夹带在聚合物内而不与其键合。物理夹带的电子转移剂和/或(一种或多种)酶仍可适当地与流体相互作用以促进分析物检测而基本上不会从活性区浸出。

[0070] 在特定实施例中,葡萄糖响应活性区中的葡萄糖响应酶可以与也共价键合到聚合物的电子转移剂组合地共价键合到葡萄糖响应活性区中的聚合物。

[0071] 在其它特定实施例中,酮响应活性区内的酶系统中的至少一部分酶可以与酮响应活性区中的聚合物共价键合,与也共价键合到聚合物的电子转移剂结合。一种可能适用于

促进酮检测的合适酶系统是 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶(NADH)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸( $\text{NAD}^+$ )和心肌黄酶(参见图2A)。在本公开的特定实施例中， $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶和心肌黄酶可以与酮响应活性区中的聚合物共价键合，并且 $\text{NAD}^+$ 可以与聚合物非共价缔合。可以选择酮响应活性区内的聚合物使得 $\text{NAD}^+$ 的向外扩散受到限制。包覆酮响应活性区的膜聚合物可以类似地限制 $\text{NAD}^+$ 的向外扩散，以促进合理的传感器寿命(数天到数周)，同时仍然允许足够的酮向内扩散以促进检测。在更进一步的实施例中，前述酶系统的组分可以与前述的酮响应活性区中的聚合物共价键合或非共价缔合，与也共价键合到聚合物的电子转移剂结合。

[0072] 本文公开的分析物传感器中的葡萄糖响应和酮响应活性区可以包括一个或多个离散点(例如，一到约十个点，或甚至更多离散点)，其尺寸的范围可从约 $0.01\text{mm}^2$ 至约 $1\text{mm}^2$ ，但是本文还预期活性区内更大或更小的个体点。在本文的公开中，定义为圆柱形电极周围的连续带的活性区也是可能的。

[0073] 在更具体的实施例中，本公开的分析物传感器可以包括被配置用于插入组织中的传感器尾部。合适的组织不被认为是特别受限的并且在上面更详细地论述。类似地，上文提到了在组织内的特定位置处部署传感器尾部的考虑。

[0074] 在其中葡萄糖响应活性区和酮响应活性区布置在单个工作电极上的实施例中，与葡萄糖响应活性区相关联的氧化还原电位可以与酮响应活性区的氧化还原电位至少分离约 $100\text{mV}$ ，或至少约 $150\text{mV}$ ，或至少约 $200\text{mV}$ 。氧化还原电位之间的分离上限由体内的工作电化学窗口决定。通过使两个活性区的氧化还原电位在量级上彼此充分分离，电化学反应在两个活性区之一内(即，在葡萄糖响应活性区或酮响应活性区内)发生，而基本上不会在另一个活性区内引发电化学反应。因此，来自葡萄糖响应活性区或酮响应活性区之一的信号可以在其对应的氧化还原电位(较低的氧化还原电位)或高于其相应的氧化还原电位但低于葡萄糖响应活性区和酮响应活性区中另一个的氧化还原电位(较高的氧化还原电位)的情况下独立产生。在处于或高于先前未被询问的其它活性区的氧化还原电位(较高的氧化还原电位)处，相反，电化学反应可以在葡萄糖响应活性区和酮响应活性区两者内发生。因此，在处于或高于较高氧化还原电位处的所得信号可以包括来自葡萄糖响应活性区和酮响应活性区两者的信号贡献，并且观察到的信号是复合信号。然后可以通过从复合信号中减去单独在处于或高于其对应的氧化还原电位处从葡萄糖响应活性区或酮响应活性区中获得的信号来确定来自一个活性区(葡萄糖响应活性区或酮响应活性区)的在处于或高于其氧化还原电位处的信号贡献。

[0075] 在更具体的实施例中，当活性区位于同一工作电极上时，葡萄糖响应活性区和酮响应活性区可以包含不同的电子转移剂，以提供彼此在量级上彼此充分分开的氧化还原电位。更具体而言，葡萄糖响应活性区可以包括第一电子转移剂并且酮响应活性区可以包括第二电子转移剂，其中第一与第二电子转移剂不同。根据本公开的各种实施例，可以改变给定电子转移剂中存在的金属中心和/或配体以提供两个活性区内氧化还原电位的充分分离。

[0076] 理想地，位于单个工作电极上的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区可以被配置为在给定电位下操作分析物传感器时快速获得稳态电流。可以通过为每个活性区选择一种电子转移剂来促进稳态电流的快速达到，该电子转移剂在暴露于等于或高于其氧化还原电位的电位时会迅速改变其氧化状态。使活性区尽可能薄也可以促进快速达到稳态电流。例如，

葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的合适厚度可以在约0.1微米至约10微米的范围内。在一些或其它实施例中，在一个或多个活性区内结合诸如例如碳纳米管、石墨烯或金属纳米颗粒之类的导电材料可以促进快速达到稳态电流。导电颗粒的合适量可以为活性区的重量的约0.1%至约50%，或重量的约1%至约50%，或重量的约0.1%至约10%，或重量的约1%至约10%。也可以采用稳定剂来促进响应稳定性。

[0077] 还应认识到的是，分析物传感器对每种分析物的灵敏度(输出电流)可以通过改变活性区的覆盖范围(面积或尺寸)、活性区相对于另一个的面积比、包覆活性区的传质限制膜的特性、厚度和/或成分来改变。一旦获得本文公开的益处，本领域普通技术人员就可以容易地改变这些参数。

[0078] 使用在单个工作电极上具有葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的分析物传感器来测定葡萄糖和酮的检测方法可以包括：将分析物传感器暴露于包含葡萄糖和酮中的至少一种的流体。该分析物传感器包括传感器尾部，该传感器尾部包括至少一个工作电极，特别是单个工作电极，以及至少葡萄糖响应活性区和部署在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区间隔开的酮响应活性区。葡萄糖响应活性区包括葡萄糖响应酶和聚合物，并且酮响应活性区包括包含两种或多种能够协同作用以促进酮检测的酶的酶系统。每个活性区都具有氧化还原电位，并且第一活性区(例如，葡萄糖响应活性区或酮响应活性区)的氧化还原电位与葡萄糖响应活性区或酮响应活性区中的另一个的氧化还原电位充分隔开，允许独立于来自另一个活性区的信号的产生从第一活性区产生信号。该方法附加地包括：在氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较低电位处或以上但在第一氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较高电位以下获得第一信号，使得第一信号与流体中葡萄糖或酮之一的浓度成正比；获得处于或高于第一氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较高电位的第二信号，使得第二信号是复合信号，包括来自葡萄糖响应活性区的信号贡献和来自酮响应活性区的信号贡献；以及从第二信号中减去第一信号以获得差值信号，该差值信号与葡萄糖和酮之一的浓度成比例。

[0079] 在更具体的实施例中，与第一活性区相关联的氧化还原电位可以与第二活性区的氧化还原电位相隔至少约100mV，或至少约150mV，或至少约200mV，以便为来自第一活性区的信号的独立产生提供足够的分离。特别地，第一活性区与第二活性区的氧化还原电位可以相隔约100mV至约500mV，或约100mV至约400mV，或约100mV至约300mV。

[0080] 在一些实施例中，通过查阅每种分析物的查找表或校准曲线，可以将与每个活性区相关联的信号与葡萄糖或酮的对应浓度相关联。可以通过测定具有已知分析物浓度的多个样本并记录每种分析物在每个浓度下的传感器响应来填充每种分析物的查找表。类似地，每种分析物的校准曲线可以通过将每种分析物的分析物传感器响应绘制为浓度的函数并在校准范围内确定合适的校准函数来确定(例如，通过回归，特别是线性回归)。

[0081] 处理器可以确定查找表中的哪个传感器响应值最接近为具有未知分析物浓度的样本测量的值，然后相应地报告分析物浓度。在一些或其它实施例中，如果具有未知分析物浓度的样本的传感器响应值介于查找表中的记录值之间，那么处理器可以在两个查找表值之间内插以估计分析物浓度。内插可以假设查找表中报告的两个值之间存在线性浓度变化。当传感器响应与查找表中的给定值相差足够大的量时，诸如大约10%或更大的变化，可以采用内插。

[0082] 同样,根据一些或其它各种实施例,处理器可以将具有未知分析物浓度的样本的传感器响应值输入到对应的校准函数中。然后处理器可以相应地报告分析物浓度。

[0083] 用于采用特征在于分离的工作电极上的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的分析物传感器测定葡萄糖和酮的检测方法可以包括:将分析物传感器暴露于包括葡萄糖和酮中的至少一种的流体。分析物传感器包括至少包含第一工作电极和第二工作电极的传感器尾部、部署在第一工作电极的表面上的酮响应活性区、部署在第二工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区以及具有包覆酮响应活性区的第一部分和包覆葡萄糖响应活性区的第二部分的膜。葡萄糖响应活性区包括葡萄糖响应酶,而酮响应活性区包括包含至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶的酶系统。

[0084] 在特定实施例中,第一部分可以是多成分的并且至少包括彼此不同的第一膜聚合物和第二膜聚合物,并且第二部分可以是均质的并且包括第一膜聚合物和第二膜聚合物之一。因此,包覆葡萄糖响应活性区的膜在成分上不同于包覆酮响应活性区的多成分膜。

[0085] 该方法附加地包括向第一工作电极和第二工作电极施加电位,获得处于或高于葡萄糖响应活性区的氧化还原电位的第一信号,其中第一信号与流体中葡萄糖的浓度成比例,获得处于或高于酮响应活性区的氧化还原电位的第二信号,其中第二信号与流体中的酮浓度成正比,并且将第一信号与液流体中的葡萄糖的浓度并将第二信号与流体中的酮浓度关联。

[0086] 在本公开的一些实施例中,膜的第一部分可以包括膜聚合物的混合物,或者在本公开的其它实施例中包括双层膜或具有至少两个膜层的其它膜结构。当膜的第一部分包括双层膜时,双层膜可以包括部署在酮响应活性区上的第一膜聚合物和部署在第一膜聚合物上的第二膜聚合物。包覆葡萄糖响应活性区的均质膜可以包括第二膜聚合物。即,第一膜聚合物可以直接部署在酮响应活性区上,并且第二膜聚合物可以部署在第一膜聚合物上和葡萄糖响应活性区上。因此,膜的第一部分可以比膜的第二部分厚。如以上所讨论的,在本公开的一些实施例中,这种类型的双层膜和均质膜可以通过特定电极配置的浸涂来沉积。在本公开的特定实施例中,膜的第一部分可以包括聚乙烯吡啶(PVP)和聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯,并且膜的第二部分可以包括聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯。

[0087] 根据更具体的实施例,可以在不同时间测量第一信号和第二信号。因此,在这样的实施例中,电位可以交替地施加到第一工作电极和第二工作电极。在其它具体实施例中,可以经由第一通道和第二通道同时测量第一信号和第二信号,在这种情况下,可以同时向两个电极施加电位。在任一情况下,与每个活性区相关联的信号然后可以以与上面讨论的方式类似的方式使用查找表或校准函数与葡萄糖和酮的浓度相关联。

[0088] 本文公开的实施例包括:

[0089] A.响应于葡萄糖和酮的分析物传感器。分析物传感器包括:传感器尾部,包括至少一个工作电极;葡萄糖响应活性区,包括部署在工作电极的表面上的葡萄糖响应酶;酮响应活性区,部署在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区间隔开,酮响应活性区包括酶系统,该酶系统包括至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶;其中每个活性区具有氧化还原电位,并且葡萄糖响应活性区的氧化还原电位与酮响应活性区的氧化还原电位充分分离以允许从葡萄糖响应活性区或酮响应活性区之一独立产生信号。

[0090] B.用于使用单个分析物传感器测定葡萄糖和酮的方法。该方法包括:将分析物传

感器暴露于包括葡萄糖和酮中的至少一种的流体；其中分析物传感器包括传感器尾部，该传感器尾部包括至少一个工作电极，部署在工作电极的表面上的具有第一氧化还原电位的葡萄糖响应活性区，以及部署在工作电极的表面上并与葡萄糖响应活性区隔开的具有第二氧化还原电位的酮响应活性区；其中葡萄糖响应活性区包括葡萄糖响应酶，酮响应活性区包括包含至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶的酶系统，并且第一氧化还原电位与第二氧化还原电位彼此充分分离以允许从葡萄糖响应活性区或酮响应活性区之一独立产生信号；获得处于或高于第一氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较低电位但低于第一氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较高电位的第一信号，第一信号与流体中的葡萄糖或酮之一的浓度成比例；获得处于或高于第一氧化还原电位和第二氧化还原电位中的较高电位的第二信号，第二信号是复合信号，包括来自葡萄糖响应活性区的第一信号贡献和来自酮响应活性区的第二信号贡献；并且从第二信号中减去第一信号以获得差值信号，该差值信号与流体中葡萄糖或酮之一的浓度成比例。

[0091] C. 响应于葡萄糖和酮并具有两个工作电极的分析物传感器。分析物传感器包括：传感器尾部，至少包括第一工作电极和第二工作电极；葡萄糖响应活性区，包括部署在第一工作电极表面上的葡萄糖响应酶；酮响应活性区，部署在第二工作电极的表面上，酮响应活性区包括酶系统，该酶系统包括至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶；包覆酮响应活性区的第一膜和包覆葡萄糖响应活性区的第二膜；其中第一膜和第二膜具有不同的渗透率值。

[0092] D. 用于使用具有两个工作电极的单个分析物传感器测定葡萄糖和酮的方法。该方法包括：将分析物传感器暴露于包括葡萄糖和酮中的至少一种的流体；其中分析物传感器包括传感器尾部，该传感器尾部至少包括第一工作电极和第二工作电极、部署在第一工作电极表面上的葡萄糖响应活性区、部署在第二工作电极表面上的酮响应活性区，以及包覆酮响应活性区的第一膜和包覆葡萄糖响应活性区的第二膜；其中第一膜与第二膜具有不同的渗透率值；其中葡萄糖响应活性区包括葡萄糖响应酶，并且酮响应活性区包括酶系统，该酶系统包括至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶；对第一工作电极和第二工作电极施加电位；获得处于或高于葡萄糖响应活性区的氧化还原电位的第一信号，该第一信号与流体中的葡萄糖浓度成比例；获得处于或高于酮响应活性区的氧化还原电位的第二信号，该第二信号与流体中酮的浓度成正比；并且将第一信号与流体中葡萄糖的浓度关联，并将第二信号与流体中酮的浓度关联。

[0093] 实施例A-D中的每一个可以以任何组合具有以下附加要素中的一个或多个：

[0094] 要素1：其中传感器尾部被构造为插入到组织中。

[0095] 要素2：其中葡萄糖响应活性区的氧化还原电位与酮响应活性区的氧化还原电位相隔至少约100mV。

[0096] 要素3：其中葡萄糖响应活性区包括共价键合到第一活性区中的聚合物的第一电子转移剂，而酮响应活性区包括共价键合到第二活性区中的聚合物的第二电子转移剂，第一电子转移剂与第二电子转移剂不同。

[0097] 要素4：其中葡萄糖响应酶共价键合到葡萄糖响应活性区中的聚合物，并且酶系统中的至少两种酶中的一种或多种共价键合到酮响应活性区中的聚合物。

[0098] 要素5：其中分析物传感器还包括包覆葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的传质

限制膜。

- [0099] 要素6:其中流体是生物流体并且分析物传感器在体内暴露于生物流体。
- [0100] 要素7:其中传质限制膜包覆葡萄糖响应活性区和酮响应活性区。
- [0101] 要素8:其中第一膜是包覆酮响应活性区的多成分膜,多成分膜至少包括彼此不同的第一膜聚合物和第二膜聚合物,并且第二膜是包覆葡萄糖响应活性区并且在组成上不同于多成分膜的均质膜,均质膜包括第一膜聚合物和第二膜聚合物之一。
- [0102] 要素9:其中多成分膜包括双层膜。
- [0103] 要素10:其中第一膜聚合物直接部署在酮响应活性区上,第二膜聚合物部署在第一膜聚合物上以限定双层膜,并且均质膜包括第二膜聚合物。
- [0104] 要素11:其中多成分膜包括第一膜聚合物和第二膜聚合物的混合物。
- [0105] 要素12:其中多成分膜包括聚乙烯吡啶和聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯,并且均质膜包括聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯。
- [0106] 要素13:其中葡萄糖响应活性区和酮响应活性区各自包括电子转移剂,该电子转移剂共价键合到葡萄糖响应活性区和酮响应活性区中的每一个中的聚合物。
- [0107] 要素14:其中第一信号和第二信号是在不同时间测量的。
- [0108] 要素15:其中第一信号和第二信号是经由第一通道和第二通道同时获得的。
- [0109] 作为非限制性示例,适用于A和B的示例性组合包括:1和2;1和3;1和4;1和5;2和3;2和4;2和5;3和4;3和5;4和5;1和6;2和6;3和6;4和6;以及5和6。
- [0110] 作为进一步的非限制性示例,适用于C和D的示例性组合包括:1和8;4和8;1和9;4和9;1和10;4和10;1和11;4和11;1和12;4和12;1和13;4和13;1和14;4和14;1和15;4和15;4和9;4、9和10;4和11;4和12;4和13;4和14;4和15;8和9;8-10;8和11;8和12;8和13;8和14;8和15;9和10;9和11;9和12;9和13;9和14;9和15;11和12;11和13;11和14;11和15;12和13;12和14;12和15;13和14;13和15;以及14和15。
- [0111] 本文公开的附加实施例包括:
- [0112] A'。响应于葡萄糖和酮的分析物传感器。分析物传感器包括:传感器尾部,至少包括第一工作电极和第二工作电极;酮响应活性区,部署在第一工作电极的表面上,酮响应活性区包括酶系统,该酶系统包括至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶;葡萄糖响应活性区,部署在第二工作电极的表面上,包括葡萄糖响应酶;以及具有包覆酮响应活性区的第一部分和包覆葡萄糖响应活性区的第二部分的膜;其中第一部分与第二部分具有不同的组成。
- [0113] B'。用于使用单个分析物传感器测定葡萄糖和酮的方法。该方法包括:将分析物传感器暴露于包括葡萄糖和酮中的至少一种的流体;其中分析物传感器包括传感器尾部,传感器尾部至少包括第一工作电极和第二工作电极,部署在第一工作电极的表面上的酮响应活性区、部署在第二工作电极的表面上的葡萄糖响应活性区,以及具有包覆酮响应活性区的第一部分和包覆葡萄糖响应活性区的第二部分的膜;其中第一部分与第二部分具有不同的成分;其中葡萄糖响应活性区包括葡萄糖响应酶,并且酮响应活性区包括酶系统,该酶系统包括至少两种能够协同作用以促进酮检测的酶;对第一工作电极和第二工作电极施加电位;获得处于或高于葡萄糖响应活性区的氧化还原电位的第一信号,该第一信号与流体中的葡萄糖浓度成彼此;获得处于或高于酮响应活性区的氧化还原电位的第二信号,该第二

信号与流体中酮的浓度成彼此；以及将第一信号与流体中葡萄糖的浓度关联并且将第二信号与流体中酮的浓度关联。

[0114] 要素1'：其中第一部分是多成分的并且至少包括彼此不同的第一膜聚合物和第二膜聚合物。

[0115] 要素2'：其中第二部分是均质的并且包括第一膜聚合物和第二膜聚合物之一。

[0116] 要素3'：其中第一部分包括至少两个膜层。

[0117] 要素4'：其中第一膜聚合物直接部署在酮响应活性区上，并且第二膜聚合物部署在第一膜聚合物和葡萄糖响应活性区上。

[0118] 要素5'：其中膜的第一部分比膜的第二部分厚。

[0119] 要素6'：其中膜的第一部分包括聚乙烯吡啶和聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯，并且膜的第二部分包括聚乙烯吡啶-共聚苯乙烯。

[0120] 要素7'：其中膜的第一部分包括第一膜聚合物和第二膜聚合物的混合物。

[0121] 要素8'：其中第一部分和第二部分限定包覆酮响应活性区和葡萄糖响应活性区的连续膜。

[0122] 要素9'：其中传感器尾部被构造为插入到组织中。

[0123] 要素10'：其中葡萄糖响应活性区和酮响应活性区各自包括电子转移剂，该电子转移剂共价键合到葡萄糖响应活性区和酮响应活性区中的每一个中的聚合物。

[0124] 要素11'：其中葡萄糖响应酶共价键合到葡萄糖响应性活性区中的聚合物，并且酶系统中的至少两种酶中的一种或多种共价键合到酮响应性活性区中的聚合物。

[0125] 要素12'：其中流体是生物流体并且分析物传感器在体内暴露于生物流体。

[0126] 要素13'：其中第一信号和第二信号是在不同时间测量的。

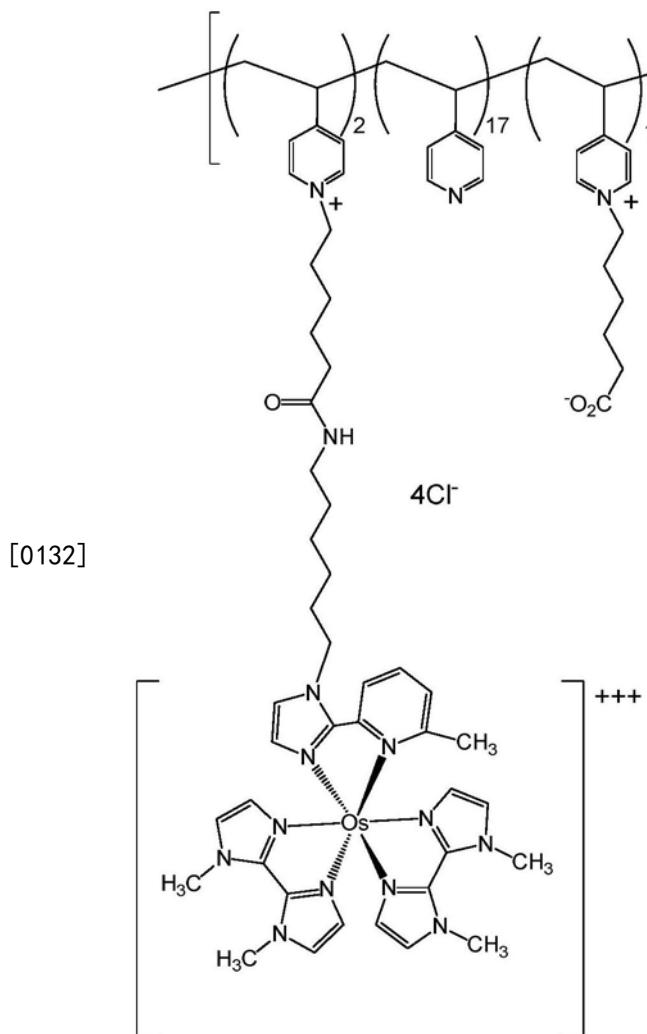
[0127] 要素14'：其中第一信号和第二信号经由第一通道和第二通道同时获得。

[0128] 作为非限制性示例，适用于A'和B'的示例性组合包括：1'和2'；1'和3'；1'、3'和4'；1'-4'；1'和5'；1'和6'；1'和7'；1'和8'；1'和9'；1'和10'；1'和11'；2'和3'；3'和4'；2'-4'；3'和5'；3'和6'；3'和7'；3'和8'；3'和9'；3'和10'；3'和11'；3'-5'；3'、4'和6'；3'和4'；3'、4'和8'；3'、4'和9'；3'、4'和10'；3'、4'和11'；6'和7'；7'和8'；7'和9'；7'和10'；7'和11'；8'和9'；8'和10'；8'和11'；10'和11'，其中任何一个都可以与要素12'；要素13'或要素14'进一步组合。适用于B'的其它示例性组合包括要素1'-11'中的任何一个与要素12'、要素13'或要素14'中的一个或多个的组合；12'和13'；以及12'和14'。

[0129] 为了促进更好地理解本文描述的实施例，给出了各种代表性实施例的以下示例。以下实施例绝不应被解读为限制或限定本发明的范围。

[0130] 示例

[0131] 制备具有式1所示结构的聚(乙烯基吡啶)键合的过渡金属络合物。在共同拥有的美国专利6,605,200中提供了关于该过渡金属络合物及其电子转移的更多细节，该专利通过引用并入本文。每个单体的下标表示说明性的原子比，并不指示任何特定的单体排序。



式 1

[0133] 示例1：使用具有协同作用的心肌黄酶和 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶的分析物传感器检测酮。在这个示例中，图2A的酶系统用于促进酮的检测。将下表1中所示的点样配方涂覆到碳工作电极上。执行沉积以在工作电极上放置六个点，每个点的面积约为 $0.01\text{mm}^2$ 。在沉积后，工作电极在 $25^\circ\text{C}$ 下固化过夜。此后，使用由4mL 100mg/mL PVP、0.2mL 100mg/mL PEGDGE400 (PEGDGE分子量约为400) 和0.0132mL的100mg/mL聚二甲基硅氧烷(PDMS)配制的涂层溶液，通过浸涂将均匀的PVP膜施加到工作电极上。膜固化在 $25^\circ\text{C}$ 下进行24小时，然后在干燥的小瓶中在 $56^\circ\text{C}$ 下进行48小时。

[0134] 表1

[0135]

<b><math>\beta</math>-羟基丁酸脱氢酶 (HBDH) 在 10 mM MES 缓冲液中, pH=5.5</b>	
成分	浓度 (mg/mL)
HBDH	8
心肌黄酶	4
白蛋白	8
NAD <sup>+</sup>	8
式 1 聚合物	8
PEGDGE400	4

[0136] 通过在33°C将电极浸入100mM PBS缓冲液(pH=7.4)中并引入不同量的 $\beta$ -羟基丁酸盐(0、1、2、3、4、6和8mM总 $\beta$ -羟基丁酸盐添加)作为酮代用品进行酮分析。图6示出了含有心肌黄酶、NAD<sup>+</sup>和 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶的电极在暴露于不同的 $\beta$ -羟基丁酸浓度时的响应的四次重复。由于测试的四个传感器的信号响应重叠,因此图6中只有两条迹线是明显的。如图所示,在暴露于新的 $\beta$ -羟基丁酸浓度后的几分钟内,电流响应增加,之后稳定。图7示出了图6电极的平均电流响应与 $\beta$ -羟基丁酸盐浓度的说明图。酮传感器在延长的测量时间内也表现出稳定的响应,如图8中所示。图8示出了图6电极在33°C下暴露于100mM PBS中的8mM $\beta$ -羟基丁酸盐2周时的电流响应示意图。测量期间的平均信号损失仅为3.1%。

[0137] 示例2:使用在单独的工作电极上具有葡萄糖响应活性区和酮响应活性区的分析物传感器检测葡萄糖和酮。对于这个示例,分析物传感器被制备成具有包括沉积在第一工作电极上的葡萄糖氧化酶的葡萄糖响应活性区和包括沉积在第二工作电极上的心肌黄酶和 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶的酮响应活性区。两个工作电极是部署在平面介电基板的相对面上的碳电极。

[0138] 使用下表2中指定的葡萄糖氧化酶配方将葡萄糖响应活性区沉积在第一工作电极上。活性区沉积是通过在工作电极上放置五个离散的、独立的点来进行的,每个点的面积约为0.01mm<sup>2</sup>。在沉积后,工作电极在25°C下固化过夜。

[0139] 表2

[0140]

葡萄糖氧化酶 (GOX) 在 pH=8 的 10 mM HEPES 缓冲液中的配方			
成分	初始浓度 (mg/mL)	添加的体积 (mL)	最终浓度 (mg/mL)
GOX	60	0.41	24.6
式 1 聚合物	60	0.34	20.4
PEGDE400	60	0.25	15

[0141] 使用上表1中指定的心肌黄酶/ $\beta$ -羟基丁酸酯制剂将酮响应活性区沉积在第二工作电极上。除了在这种情况下沉积五个感测点之外,活性区沉积和固化如上述示例1中那样进行。同时进行酮响应活性区和葡萄糖响应活性区的固化。

[0142] 在活性区的沉积之后,如下将双层膜沉积在酮响应活性区上。PVP膜首先经由改性

的狭缝涂布规程沉积在酮响应活性区上。这个示例中的PVP膜由用4mL 160mg/mL PVP、0.133mL 100mg/mL PEGDGE400和0.0132mL 100mg/mL PDMS配制的涂层溶液沉积而成。然后在25°C下固化24小时。使用注射泵从位于一排传感器尾部上方一小段距离的喷嘴泵送涂层溶液，进行狭缝涂布规程。以恒定速率泵送涂层溶液，同时以固定速率移动喷嘴穿过一排传感器尾部。改变诸如流率、喷嘴直径、喷嘴移动速率、喷嘴和传感器尾部之间的距离、溶液粘度、温度和溶剂之类的参数以提供具有期望厚度的膜。

[0143] 此后，整个组件（即，两个工作电极、葡萄糖响应活性区、包含酮响应活性区的工作电极上的PVP涂层以及对电极和参考电极）被浸涂以在其上引入交联的聚乙烯吡啶-共苯乙烯膜聚合物。使用80:20乙醇:HEPES缓冲液(140mg/mL)的4mL聚乙烯基吡啶-共聚苯乙烯、80:20乙醇:HEPES缓冲液(100mg/mL)的0.2mL PEGDGE400和0.0132mL氨基丙基封端的聚二甲基硅氧烷(PDMS)的乙醇溶液(100mg/mL)沉积涂覆整个组件的膜聚合物。再次在25°C下固化24小时，然后在干燥环境中在56°C下固化48小时。因此，均质膜(聚乙烯吡啶-苯乙烯共聚物)沉积在葡萄糖响应活性区上，双层膜(PVP内层和聚乙烯吡啶-苯乙烯共聚物外层)沉积在酮响应活性区上。

[0144] 分析物传感器被用于在37°C下在100mM PBS中同时测定葡萄糖和酮。在第一个实验中，传感器在37°C下暴露于含有30mM葡萄糖和10mM $\beta$ -羟基丁酸盐(酮替代物)的100mM PBS溶液中2周。对于这个实验，传感器相对于Ag/AgCl保持在+40mV。图9示出了在暴露于30mM葡萄糖和10mM酮后分析物传感器的响应示例图，该传感器包含位于分离的工作电极上的葡萄糖响应活性区和酮响应活性区。如图所示，分析物传感器的响应在两种分析物的观察期内都保持非常稳定。

[0145] 接下来，在37°C下将葡萄糖和 $\beta$ -羟基丁酸盐逐渐添加到100mM PBS中，以确定分析物传感器对每种分析物的响应。对于这个测试，传感器再次相对于Ag/AgCl保持在+40mV。在0-30mM的浓度范围内添加葡萄糖，在0-10mM的浓度范围内添加 $\beta$ -羟基丁酸盐。以10mM或更低的浓度同时添加每种分析物。超过10mM，仅向溶液中添加附加的葡萄糖，10mM表示测试的最大酮浓度。图10-12示出了分析物传感器对不同浓度的葡萄糖和 $\beta$ -羟基丁酸盐的响应的说明图。如图10和11中所示，分析物传感器在被测试的浓度范围内对两种分析物提供线性响应。如图12中所示，两种分析物的传感器响应都很快，并且在给定的分析物浓度下保持稳定。

[0146] 示例3：使用具有协同作用的NADH氧化酶和 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶的分析物传感器检测酮。对于这个示例，图2B的酶系统被用于促进酮的检测。将下表3中所示的点样配方涂覆在碳工作电极或碳纳米管工作电极上。手动涂覆3次以涂覆整个传感器尖端。碳工作电极的平均活性面积为3.0mm<sup>2</sup>，碳纳米管工作电极的平均活性面积为7.6mm<sup>2</sup>。在沉积后，工作电极在25°C下固化过夜。此后，使用由4mL100mg/mL PVP和0.2mL 100mg/mL PEGDGE400配制的涂层溶液，通过浸涂将PVP膜施加到工作电极上。膜固化在25°C下进行24小时。

[0147] 表3

<b><math>\beta</math>-羟基丁酸脱氢酶 (HBDH) 在 10 mM MES 缓冲液中, pH=5.5</b>	
成分	浓度 (mg/mL)
HBDH	8
白蛋白	8
NAD <sup>+</sup>	8
NADH0x	8
PVI	8
PEGDGE400	4

[0148]

[0149] 如示例1中所述进行酮分析。图13A和13B示出了包含NADH0x、NAD<sup>+</sup>和 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶的电极在暴露于不同的 $\beta$ -羟基丁酸浓度时的响应的四次重复。图13A示出了碳工作电极的电流响应,图13B示出了碳纳米管工作电极的电流响应。如图所示,随着 $\beta$ -羟基丁酸盐浓度增加到10mM,两种工作电极的电流响应都增加。图14示出了包含NADH0x、NAD<sup>+</sup>和 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶的电极在暴露于增加的 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶浓度后的电流响应对时间的说明图。如图所示,在加入 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶之后电流迅速增加,此后趋于稳定。

[0150] 示例4:使用包含聚-1,10-菲咯啉-5,6-二酮和 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶的分析物传感器检测酮。对于这个示例,图2C的酶系统被用于促进酮的检测。将下表4中所示的点样配方涂覆在碳工作电极或碳纳米管工作电极上。点样配方和PVP膜的涂覆和固化按照示例3中的规定进行。碳工作电极的平均活性面积为3.0mm<sup>2</sup>,碳纳米管工作电极的平均活性面积为7.6mm<sup>2</sup>。

[0151] 表4

[0152]

<b><math>\beta</math>-羟基丁酸脱氢酶 (HBDH) 在 10 mM MES 缓冲液中, pH=5.5</b>	
成分	浓度 (mg/mL)
HBDH	8

[0153]

白蛋白	8
NAD <sup>+</sup>	8
1,10-菲咯啉-5,6-二酮	8
PVI	8
PEGDGE400	4

[0154] 如示例1中所述进行酮分析。图15A和15B示出了包含聚-1,10-菲咯啉-5,6-二酮和 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶的电极在暴露于不同的 $\beta$ -羟基丁酸浓度时的响应的四次重复。图15A示出了碳工作电极的电流响应,图15B示出了碳纳米管工作电极的电流响应。如图所示,在响应开始变平之前,随着 $\beta$ -羟基丁酸盐浓度增加至约2mM,两种工作电极的电流响应都增加。

[0155] 分析物传感器点火锁

[0156] 车辆故障保险装置(诸如点火锁)有时被用于防止操作者在受损或无法安全操作车辆的情况下操作车辆。在受损时操作车辆可能对操作者和公众构成重大危险。一种常见类型的点火锁旨在防止酒后驾驶,更具体而言,防止个人在因饮酒而醉酒的情况下驾驶车辆。这种锁定设备将呼气酒精分析仪或光学传感器连接到车辆的点火系统,驾驶员必须成功通过血液酒精浓度测试才能启动车辆。

[0157] 醉酒是操作者可能经历的一种损害或状况,使操作者不适合或无法操作车辆。但是,其它损伤和状况也会影响操作者,也应当密切监测以确保操作者在受损时不操作车辆。例如,患有糖尿病和低血糖(即低血糖)驾驶的操作者可能会出现头晕、意识模糊、头痛、意识丧失、癫痫发作和反应迟钝,其中任何一种都可能危及他/她的生命和车辆内或车辆附近的人。

[0158] 已开发出分析物监测系统以促进体液(例如,血液)中分析物的长期监测。一些分析物监测系统旨在检测和监测血糖水平,这有助于治疗糖尿病。但是,其它分析物监测系统旨在检测和监测操作者体液中存在的其它分析物,并且在操作者体内检测到的异常分析物水平可以指示操作者目前不适合安全操作车辆。

[0159] 以下讨论描述了一种分析物监测和车辆控制系统,用于在操作者分析物水平超过预定阈值时阻止车辆的操作。正确部署传感器控制设备102(图1)允许用户智能地跟踪和监测体液分析物水平和趋势。当一些分析物水平超过某些阈值时,可能会出现身体或认知障碍,从而使用户不适合安全操作车辆。在这种情况下,用户应当在尝试操作车辆之前采取适当的措施使分析物水平回到安全范围内。但是,在一些情况下,用户可能感觉很好地操作车辆,但仍然有可能会突然引发危险的身体损伤的发作的不安全分析物水平。在这种情况下,安装故障安全系统可能是有利的,该系统可以防止用户操作车辆并可能使自己和/或他人处于危险之中或警告用户不要操作车辆并可能使自己和/或他人处于危险之中。

[0160] 图16是根据本公开一个或多个实施例的示例分析物监测和车辆控制系统1600的示意图。如图所示,分析物监测和车辆控制系统1600(下文中称为“系统1600”)包括传感器控制设备102,其可以部署在用户或“操作者”3202上并以其它方式递送到操作者1602身体上的目标监测位置(诸如手臂后部)。如以上所讨论的,传感器控制设备102包括传感器104(图1),并且当正确部署时,传感器104经皮定位在皮肤内以检测和监测存在于操作者1602的体液中的分析物。施加到传感器控制设备102底部的粘性贴片105(图1)粘附到皮肤以在操作期间将传感器控制设备102固定就位。

[0161] 虽然系统1600在本文中被描述为包括身体上的传感器控制设备102以检测和报告分析物水平,但是,在不脱离本公开范围的情况下,系统1600可以可替代地结合离体分析物传感器(例如,自我监测血糖“SMBG”计)。因而,术语“传感器控制设备”在本文中应当被解释为不仅包括如上所述的身体上的传感器系统,而且还包括传统的手持式传感器系统。

[0162] 如图所示,系统1600还可以包括读取器设备120,并且传感器控制设备102可以经由本地通信路径或链路与读取器设备120通信,以自动地、周期性地或根据操作者1602的期望提供分析物浓度数据。读取器设备120可以与控制模块1604通信,该控制模块1604与车辆1606的电气系统通信并且由车辆电池供电或以其它方式由分离的电池供电。在此类实施例中,从传感器控制设备102传输到读取器设备120的数据可以随后由读取器设备120传输到控制模块1604以进行处理。但是,在其它实施例中,传感器控制设备102可以经由任何无线

通信协议(诸如**BLUETOOTH®**)直接与控制模块1604通信。在此类实施例中,读取器设备120在系统1600中可以是或可以不是必需的。

[0163] 在图示的实施例中,车辆1606被描绘为汽车。但是,如本文所使用的,术语“车辆”被广泛使用并且意在包括可以由人类用户或“操作者”操作的任何种类的运输车辆,但也可以包括用于运输人类的自主车辆。车辆1606的示例包括但不限于任何类型的汽车、卡车、运动型多功能车、飞机、船只、航天器和/或任何其它交通工具,或其组合。

[0164] 控制模块1604可以包括通信接口以向传感器控制设备102和/或读取器设备120传送/从其传送信息。在示例性启用**BLUETOOTH®**的传感器控制设备102和/或读取器设备120的情况下,当传感器控制设备102接近车辆1606时可以进入配对模式。在配对后,控制模块1604可以被编程和配置为自动检测传感器控制设备102和/或读取器设备120的存在并与其建立通信。例如,当操作者1602接近或进入车辆1606时,控制模块1604可以自动检测传感器控制设备102的存在并启用它们之间的通信或与读取器设备120的通信。

[0165] 在一些实施例中,控制模块1604可以与包括在车辆1606中的车辆用户接口1608(诸如信息娱乐系统、触摸屏显示器或信息显示器)通信。在此类实施例中,控制模块1604可以经由车辆用户接口1608与操作者1602视觉通信,并且还可以能够经由车辆1606中包括的音频扬声器与操作者1602听觉通信。但是,在其它实施例中,控制模块1604可以被配置为与读取器设备120通信以能够与操作者1602通信。

[0166] 如图所示,控制模块1604可以是或以其它方式包括计算机系统1610,该计算机系统1610被配置和编程为基于由传感器控制设备102获得的实时测得的操作者1602的分析物水平来控制车辆1606的各种操作和/或系统。或者通过禁用车辆1606的一个或多个关键系统或者通过激活车辆1606中的警告系统来控制、禁用或修改车辆1606的操作。当操作者1602的实时测得的分析物水平在预定安全范围内时,操作者1602操作车辆1606可以被认为是安全的。但是,当实时测得的操作者1602的分析物水平落在预定安全范围之外或超过预定阈值时,计算机系统1610然后可以被编程以控制、禁用或修改车辆1606的操作。

[0167] 在一些实施例中,例如,计算机系统1610可以被配置为当检测到的操作者1602的分析物水平落在预定范围之外或以其它方式超过预定阈值时禁用各种关键车辆系统,从而在将操作者1602识别为对于车辆1606的安全操作受损时逐渐且安全地禁用车辆的操作。车辆1606的可能被禁用的关键车辆系统包括点火系统(例如,能量切换/控制系统)、传动系统(或齿轮箱)、燃料系统、能量供应系统(例如,电池、电容器、转化/反应池等)。当检测到升高或降低的(不安全的)分析物水平时,计算机系统1610可以防止关键车辆系统起作用或操作。因此,操作者1602将无法起动或操作车辆1606,从而防止操作者1602将自己和/或他人置于危险之中。

[0168] 在其它实施例中,或除此之外,计算机系统1610可以被配置为当检测到的操作者1602的分析物水平超过或跨越预定阈值时激活各种非关键车辆系统。可以被激活的非关键车辆系统包括例如车辆喇叭、车辆灯或安装在车辆1606中的声音警告系统。在此类实施例中,非关键车辆系统的激活可以警告执法部门和其他人(例如,相邻车辆的操作者、旁观者、行人等)可能在受损情况下驾驶的操作者1602,从而允许执法部门迅速解决与此相关的任何问题,并让其他人注意到潜在的危险情况。

[0169] 在还有其它实施例中,或除此之外,计算机系统1610可以被配置为当操作者1602

的分析物水平落在预定安全操作范围之外或以其它方式超过预定阈值时自动拨打电话给一个或多个紧急联系人。在此类实施例中,计算机系统1610可以通过结合到车辆1606(例如,中的读取器设备120(例如,蜂窝电话)或者蜂窝或卫星通信系统**OnStar®**)来操作。在其它实施例中,或除此之外,计算机系统1610可以被配置为当操作者1602的分析物水平落在预定安全操作范围之外或以其它方式超过预定阈值时自动向紧急联系人发送消息(例如,文本或SMS消息、电子邮件等)。示例紧急联系人包括但不限于配偶、父母、医务人员(例如,医生)、医院、911或其任何组合。

[0170] 在一些实施例中,系统1600还可以包括一个或多个接近传感器1612,其被配置为检测操作者1602以及,更具体而言,传感器控制设备102的存在。在此类实施例中,(一个或多个)接近传感器1612可以被配置为监测车辆1606内驾驶员座椅1614的一般区域。如果(一个或多个)接近传感器1612在驾驶员座椅1614的区域内检测到传感器控制设备102,那么这可以提供操作者1602在驾驶员座椅1614上并且可能试图操作车辆1606的肯定指示。在此类情况下,可以向控制模块1604发送信号,警告计算机系统1610操作者1602在车辆1606中并且可能试图操作车辆1606。如果实时测得的操作者1602的分析物水平在预定安全范围内或低于预定水平,那么计算机系统1610可以允许操作者1602操作车辆1606。但是,当操作者1602的实时测得的分析物水平落在预定安全范围之外或超过预定阈值时,计算机系统1610可以控制、禁用或修改车辆1606的操作,如上面一般描述的。如将认识到的,仅当受损操作者1602在驾驶员座椅1614上并准备操作车辆1606时,(一个或多个)接近传感器1612在阻止车辆1606的操作方面可以是有利的。因此,穿戴传感器控制设备102的用户能够在任何状态下作为乘客乘坐车辆1606而不影响控制模块1604或车辆1606的操作。

[0171] 在一些实施例中,控制模块1604还可以包括车辆状态检测模块1616,其被配置为检测车辆1606的当前状态,包括车辆1606当前是在移动还是静止。此外,车辆状态检测模块1616可以被配置为确定车辆1606中的马达当前是操作还是停止。在一个或多个实施例中,车辆状态检测模块1616可以向控制模块1604提供状态信号,然后控制模块1604可以使用状态信号来确定当实时测得的操作者1602的分析物水平落在预定安全范围之外或超过预定阈值时应当激活或禁用哪些车辆操作。例如,当状态信号指示车辆1606静止时,控制模块1604可以禁用车辆燃料系统、传动系统、点火系统或其任何组合。相反,当状态信号指示车辆1606正在移动时,控制模块1604可以激活车辆喇叭、闪烁车辆灯或向给操作者1602和/或操作者1602周围的人激活声音警告以告知操作者1602受损。

[0172] 在一些实施例中,一旦操作者1602进入车辆1606或当控制模块1604与传感器控制设备102和/或读取器设备120配对时,应用就可以在读取器设备120或车辆用户界面1608上启动,并且数字仪表板可以出现在读取器设备120和/或车辆用户界面1608上,其描绘当前分析物水平、趋势、历史数据和预计分析物水平。但是,如果当前分析物水平落在预定安全操作范围之外,那么计算机系统1610可以被编程为禁用一个或多个关键车辆系统以防止操作者1602操作车辆1606。在此类实施例中,视觉或听觉警报可以由控制模块1604发出以通知操作者1602车辆1606未起动的原因。更具体而言,可以在读取器设备120或车辆用户接口1608上生成和显示视觉警报(例如,书面消息),或者可以通过读取器设备120或车辆1606中的扬声器传输听觉警报(例如,声音消息)。

[0173] 如果不是自动完成,那么可以在将传感器控制设备102与控制模块1604配对时提

示操作者1602获得当前分析物水平。在一些情况下，在获得当前分析物水平之前，可以阻止车辆1606操作。如果当前分析物水平在安全限度内，那么计算机系统1610可以允许车辆1606的操作。在一些方面，除非自动完成，否则控制模块1604可以在操作车辆1606预定时间段后(例如，在1小时、2小时、5小时等之后)提示操作者1602获得附加的当前分析物水平。

[0174] 在一些实施例中，控制模块1604可以被配置为向操作者1602发出视觉或听觉建议或指导，这可以帮助将测得的分析物水平带回到安全范围内。在此类实施例中，此类视觉或听觉推荐可以提示用户采取可以导致将分析物水平带回到安全范围内的种些行动。而且，在一些实施例中，操作者1602可以能够通过发出口头响应或命令来与控制模块1604口头通信。这可以证明在帮助防止车辆1606分心操作方面是有利的。

[0175] 在一些实施例中，控制模块1604的设置可以由操作者1602定制以允许用户在检测到不安全的分析物水平并且控制模块1604已经发出视觉或听觉警报时做出明智的决定。更具体而言，在至少一个实施例中，控制模块1604可以包括旁路特征，操作者1602可以启用该旁路特征以允许操作者1602即使已经测量到不安全的分析物水平以操作车辆1606。在此类实施例中，操作者1602可以通过承认操作者1602可能在受损或不安全的健康状态下操作车辆1606来操作车辆1606。

[0176] 在一些实施例中，当操作者1602的分析物水平可能偏离预定安全范围或以其它方式超过预定阈值时，计算机系统1610可以被配置或以其它方式编程以计算预测的时间线。在此类实施例中，控制模块1604可以被配置为向操作者1602发出视觉或听觉警报，指示操作者1602在达到不安全的分析物水平并且可能发生潜在的不安全医疗状况之前大约有多少时间。可以提供多个警报以指示操作者何时在达到不安全的分析物水平之前剩余特定时间增量。例如，当在一小时内、半小时内、10分钟内、5分钟内、1分钟内以及其间的任何时间增量内将达到不安全的分析物水平时，可以发出视觉或听觉警报。此外，一旦操作者的分析物水平达到不安全水平或超过预定阈值，就可以发出视觉或听觉警报。

[0177] 在一些实施例中，如果在操作者1602正在操作车辆1606时测量到不安全的分析物水平，那么控制模块1604可以被配置为发出一个或多个警报(视觉或听觉)警告操作者1602不安全的分析物水平。在一些情况下，车辆1606中的立体声音量可以自动降低以使操作者1602能够听到声音警报。在此类实施例中，控制模块1604可以被配置为向操作者1602建议一个或多个校正动作。示例校正动作包括但不限于使车辆减速和停止1606、定位并驾驶到附近的便利店或药房，以及定位附近的医院或医疗机构。如果车辆1606是自主车辆，并且当前的分析物水平将操作者1602置于潜在危险的条件下，那么控制模块1604可以自动地将车辆1606引导至医疗机构进行治疗。可替代地或除此之外，当检测到不安全的分析物水平时，控制模块1604可以逐渐降低或限制车辆1606的速度，从而迫使操作者1602在继续操作车辆1606之前停下来并解决问题。

[0178] 系统1600在若干不同场景中可以被用于在驾驶时保护操作者1602和/或操作者1602周围的人。在一些应用中，系统1600可以由操作者自愿结合以实时检测损伤。在其它应用中，车辆1606的所有者可能要求系统1600检测操作者1602的损伤。在此类应用中，车辆1606的所有者可以是运输或卡车运输公司。在还有其它应用中，系统1600可以合法地强加给操作者1602以检测损伤。

[0179] 本文公开的实施例包括：

[0180] E. 一种分析物监测和车辆控制系统,包括具有检测和监测存在于操作者体内的一种或多种分析物的传感器的传感器控制设备,以及与传感器控制设备和车辆的电气系统通信的控制模块,控制模块包括计算机系统,该计算机系统被编程为接收和处理由传感器控制设备提供的数据,其中当实时测得的操作者的分析物水平超过预定安全阈值时,计算机系统控制或禁用车辆的操作。

[0181] F. 一种方法,包括使用具有传感器的传感器控制设备检测和监测存在于操作者体内的一种或多种分析物,使用与传感器控制设备和车辆的电气系统通信的控制模块接收和处理由传感器控制设备提供的数据;当实时测得的操作者的分析物水平超过预定安全阈值时,通过控制模块的计算机系统控制或禁用车辆的操作。

[0182] 实施例E和F中的每一个可以具有任意组合的一个或多个以下附加要素:要素1:其中传感器控制设备耦合到操作者并且传感器经皮定位在操作者的皮肤下以检测和监测存在于操作者的体液中的分析物。要素2:其中传感器控制设备包括体外分析物传感器。要素3:还包括读取器设备,其从传感器控制设备接收数据并将数据传输到控制模块。要素4:其中车辆包括选自汽车、自主车辆、卡车、运动型多功能车、飞机、船只、航天器或其任何组合的运输车辆。要素5:其中传感器控制设备与控制模块配对以在操作者接近车辆时进行通信。要素6:还包括车辆用户接口,该车辆用户接口包括在车辆中并与控制模块通信。要素7:其中通过禁用车辆的一个或多个关键系统来禁用车辆的操作,关键系统选自由点火系统、传动系统、燃料系统和能量供应系统构成的组。要素8:其中车辆的操作通过激活车辆的一个或多个非关键系统、呼叫一个或多个紧急联系人或向其发送消息以及逐渐降低车辆速度中的至少一种来控制。要素9:还包括安装在车辆上的一个或多个接近传感器,以监测车辆驾驶员座椅的区域并检测操作者的存在。要素10:其中控制模块还包括检测车辆的当前状态的车辆状态检测模块。要素11:其中当实时测得的操作者的分析物水平落在预定安全阈值之外时,控制模块生成可由操作者感知的视觉或听觉警报。要素12:其中在达到不安全的分析物水平之前以特定的时间增量生成视觉或听觉警报。要素13:其中视觉或听觉警报包括传达给操作者的一个或多个建议的校正动作。要素14:其中控制模块包括旁路特征,当实时测得的操作者的分析物水平超过预定阈值时,该旁路特征允许操作者操作车辆。

[0183] 元素15:还包括从传感器控制设备接收数据并且利用与传感器控制设备和控制模块通信的读取器设备将数据传输到控制模块。要素16:其中禁用车辆的操作包括禁用车辆的一个或多个关键系统,关键系统选自由点火系统、传动系统、燃料系统和能量供应系统构成的组。要素17:其中控制车辆的操作包括激活车辆的一个或多个非关键系统、呼叫一个或多个紧急联系人或向其发送消息以及逐渐降低车辆速度中的至少一种。要素18:还包括监测车辆驾驶员座椅的区域并利用安装在车辆上的一个或多个接近传感器检测操作者的存在。要素19:还包括利用包括在控制模块中的车辆状态检测模块检测车辆的当前状态。要素20:还包括当实时测得的操作者的分析物水平超过预定阈值时,通过控制模块生成可由操作者感知的视觉或听觉警报。

[0184] 除非另有指示,否则本说明书和相关权利要求中表示数量等的所有数字都应理解为在所有情况下都被术语“约”修饰。因而,除非有相反的指示,否则在以下说明书和所附权利要求中阐述的数值参数是近似值,其可以根据本发明的实施例寻求获得的期望特性而变化。至少,而不是试图将等效原则的应用限制在权利要求的范围内,每个数值参数至少应当

根据报告的有效数字的数量并通过应用普通的舍入技术来解释。

[0185] 本文呈现了结合各种特征的一个或多个说明性实施例。为了清楚起见，在本申请中并未描述或示出物理实施方式的所有特征。可以理解，在结合本发明的实施例的物理实施例的开发中，必须做出许多特定于实施方式的决定来实现开发人员的目标，诸如遵守系统相关的、业务相关的、政府相关的和其它限制，这些限制因实施方式并且不时地变化。虽然开发人员的努力可能是耗时的，但是这样的努力对于本领域并且从本公开中受益的普通技术人员将是例行的工作。

[0186] 虽然各种系统、工具和方法在本文中是根据“包括”各种组件或步骤来描述的，但是系统、工具和方法也可以“基本上由”或“由”各种组件和步骤组成。

[0187] 如本文所使用的，在一系列项目之前的短语“至少其中一个”，用术语“和”或“或”来分隔任何项目，将列表作为一个整体而不是列表中的每个成员（即每个项目）进行修改。短语“至少其中之一”允许包括任何一项的至少一个、和/或项的任何组合的至少一个、和/或每项的至少一个的含义。例如，短语“A、B和C中的至少一个”或“A、B或C中的至少一个”各自指仅A、仅B或仅C；A、B和C的任意组合；和/或A、B和C中的每一个中的至少一个。

[0188] 因此，所公开的系统、工具和方法很好地适用于实现所提及的目的和优点以及其中固有的那些目的和优点。以上公开的特定实施例仅仅是说明性的，因为本公开的教导可以以不同但等效的方式修改和实践，这对于受益于本文教导的本领域技术人员是清楚的。此外，除了在下面的权利要求中描述的之外，不旨在限制本文所示的构造或设计的细节。因此很明显，上面公开的特定说明性实施例可以被改变、组合或修改，并且所有这些变化都被认为在本公开的范围内。在没有本文未具体公开的任何要素和/或本文公开的任何可选要素的情况下，本文示例性公开的系统、工具和方法可以适当地实施。虽然系统、工具和方法是根据“包括”、“包含”各种组件或步骤来描述的，但系统、工具和方法也可以“基本上由”或“由”各种组件和步骤组成。上面公开的所有数字和范围都可以有所不同。每当公开具有下限和上限的数值范围时，都具体公开落入该范围内的任何数值和任何包括的范围。特别地，本文公开的值的每个范围（形式为“从约a到约b”，或等效地“从近似地a到b”，或等效地，“从近似地a-b”）应理解为列出更广泛的数值范围内涵盖的每个数字和范围。而且，除非专利权人另有明确和明确的定义，否则权利要求中的术语具有其简单、普通的含义。而且，在权利要求中使用的不定冠词“一”在本文中被定义为表示它引入的一个或多个要素。如果本说明书中的词语或术语的用法与可能通过引用并入本文的一个或多个专利或其它文件发生冲突，那么应采用与本说明书一致的定义。

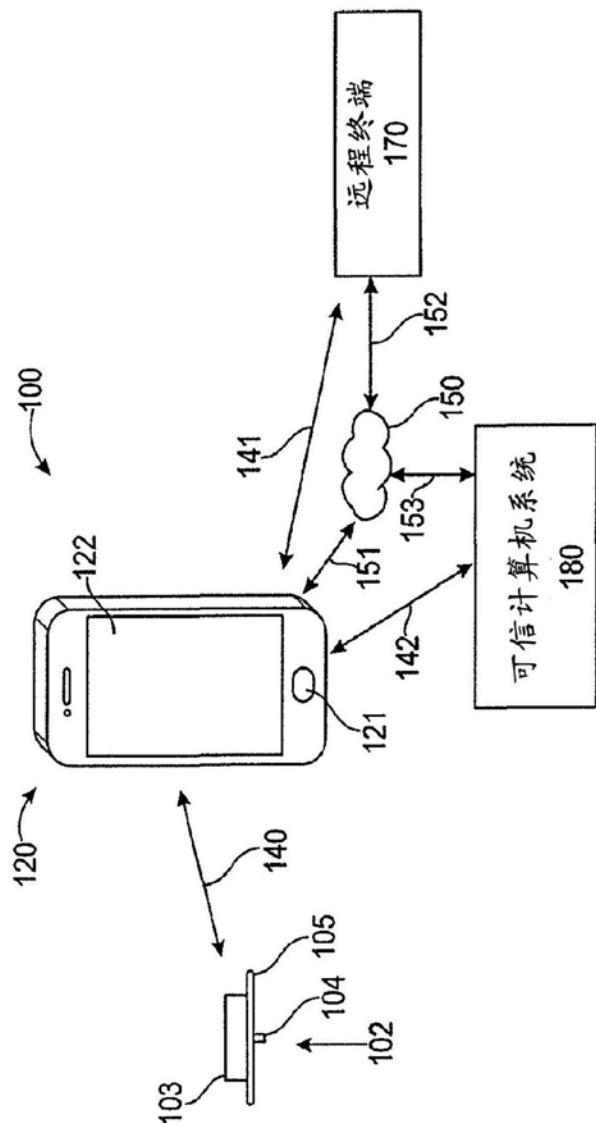


图1

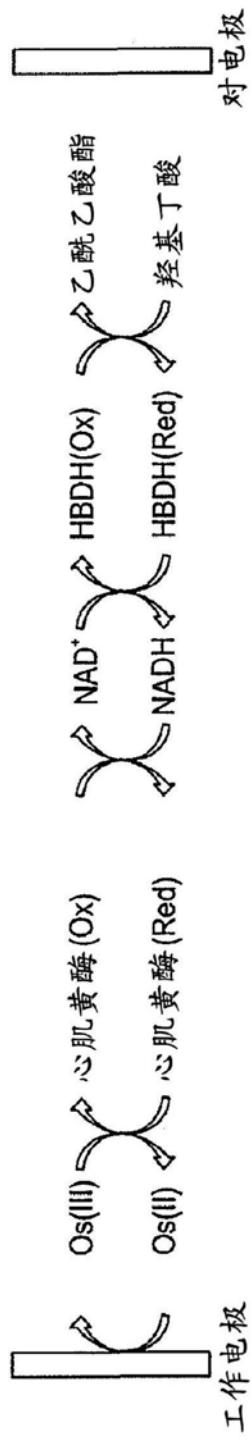


图2A

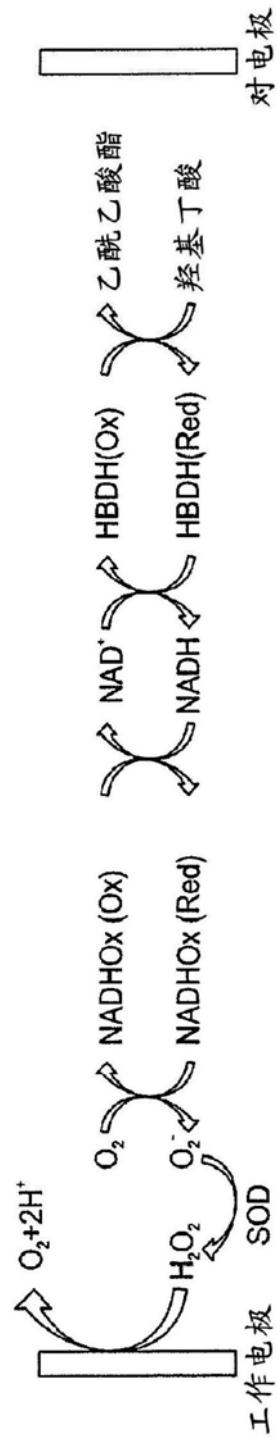


图2B

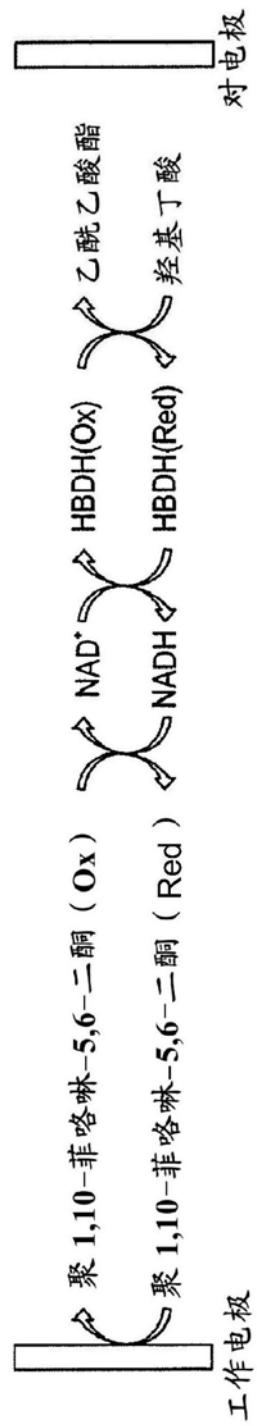


图2C

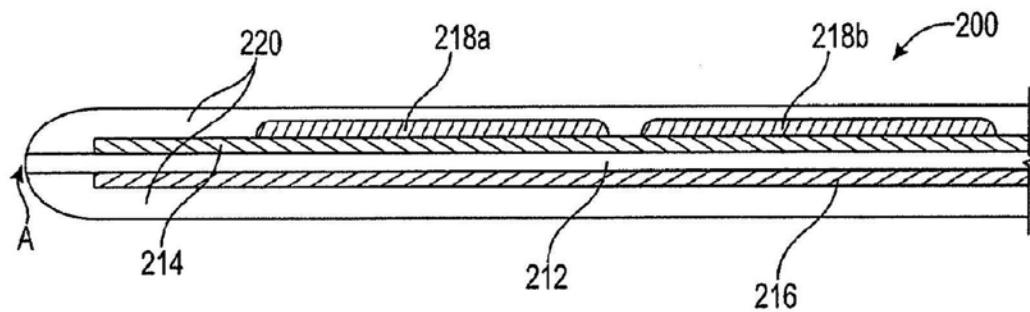


图3A

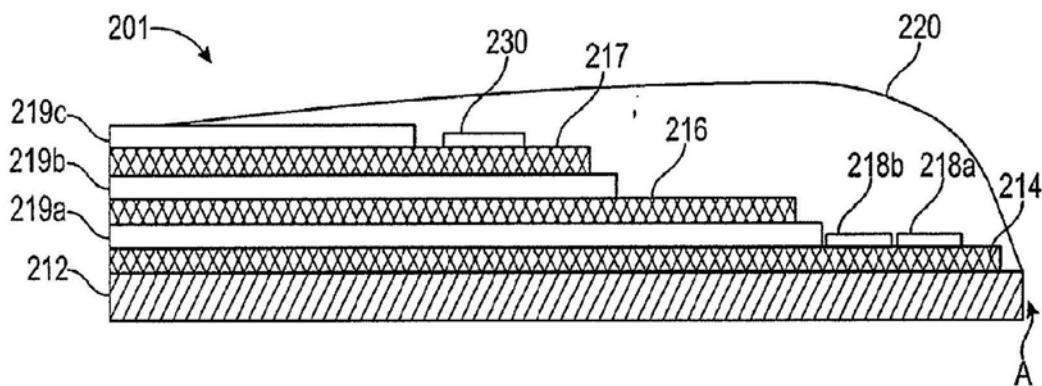


图3B

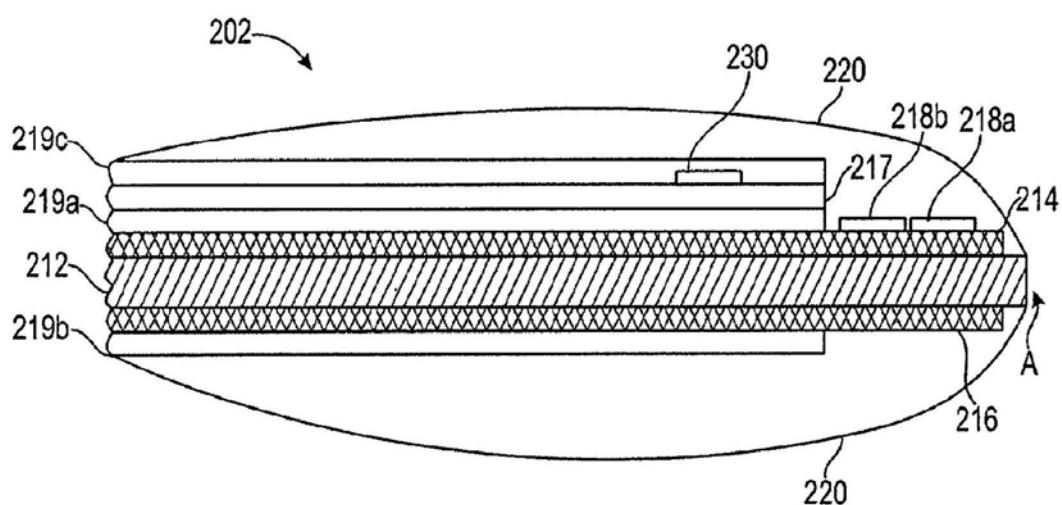


图3C

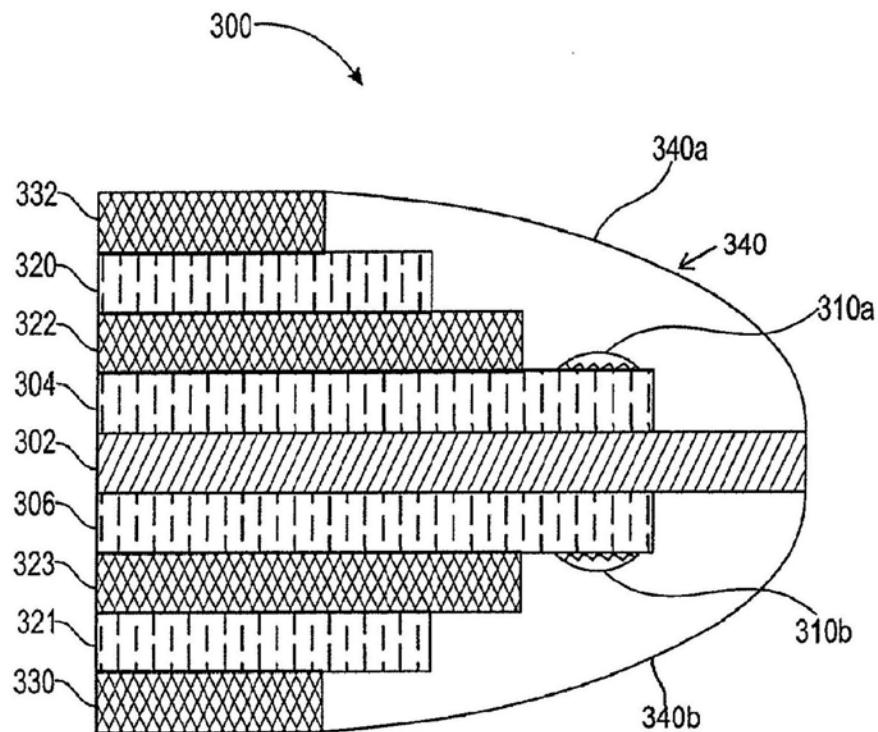


图4

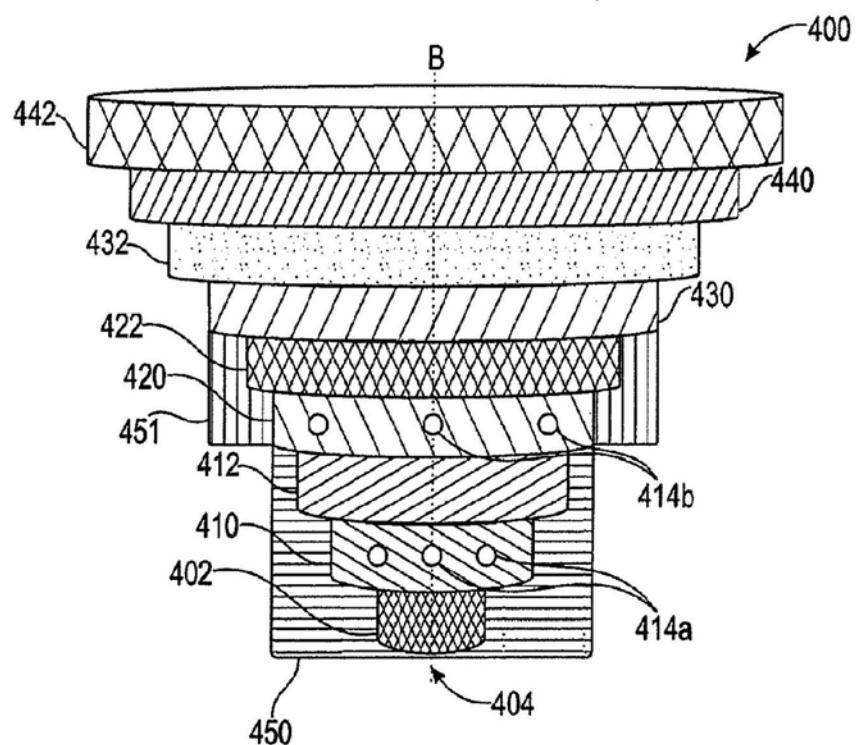


图5A

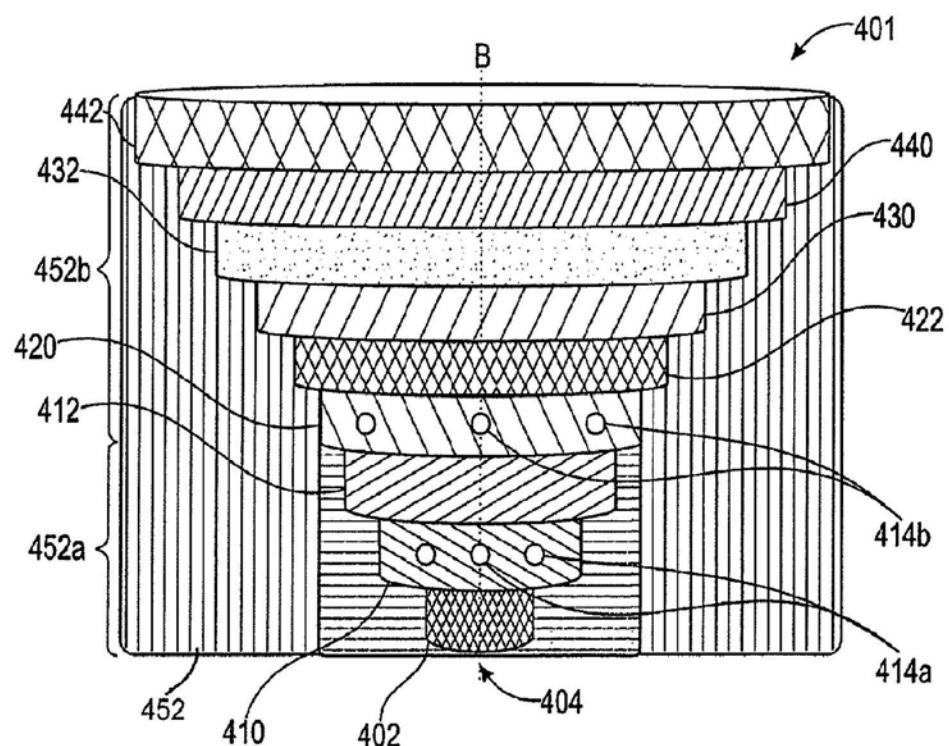


图5B

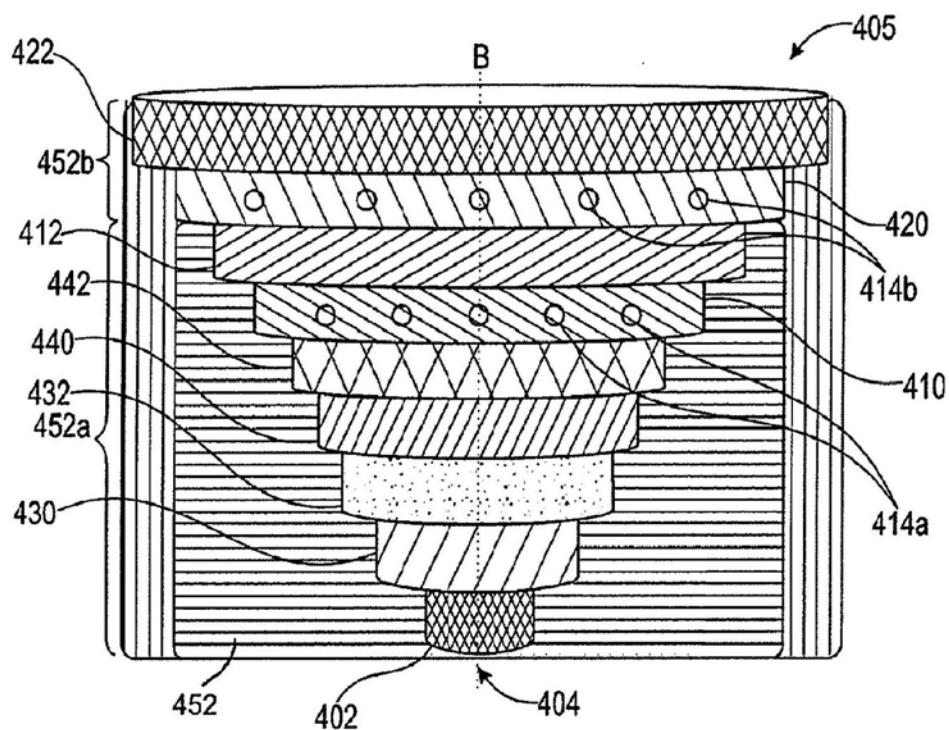


图5C

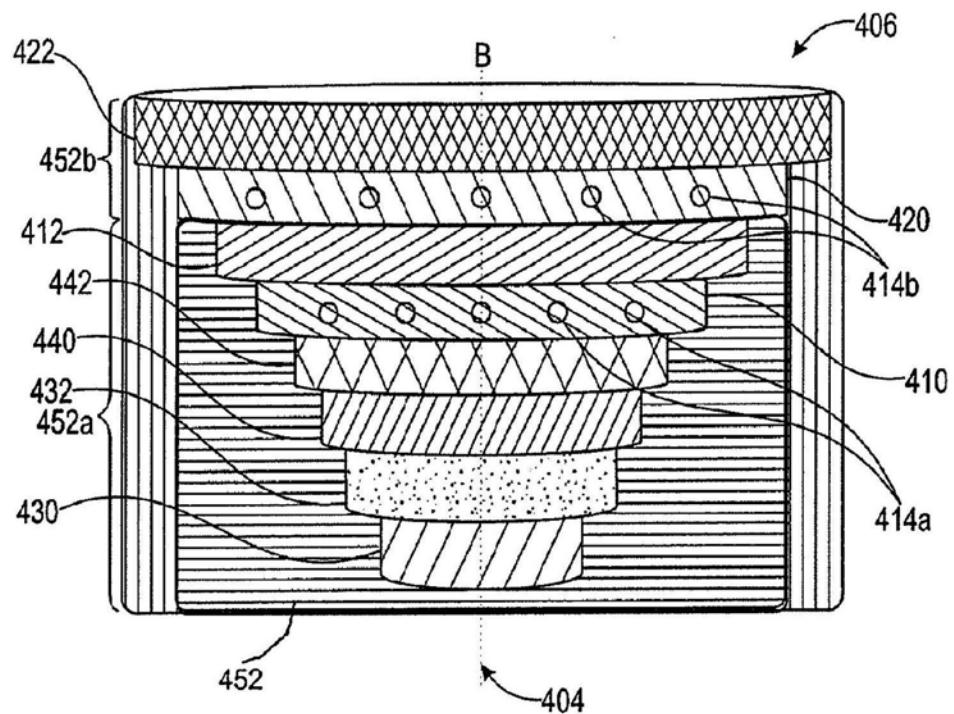


图5D

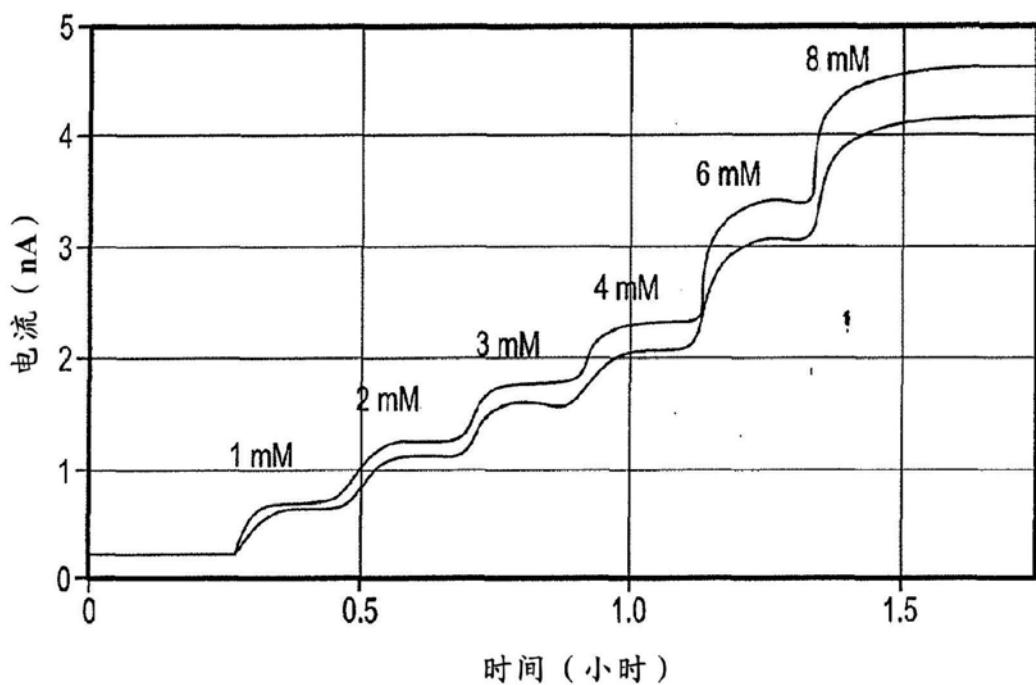


图6

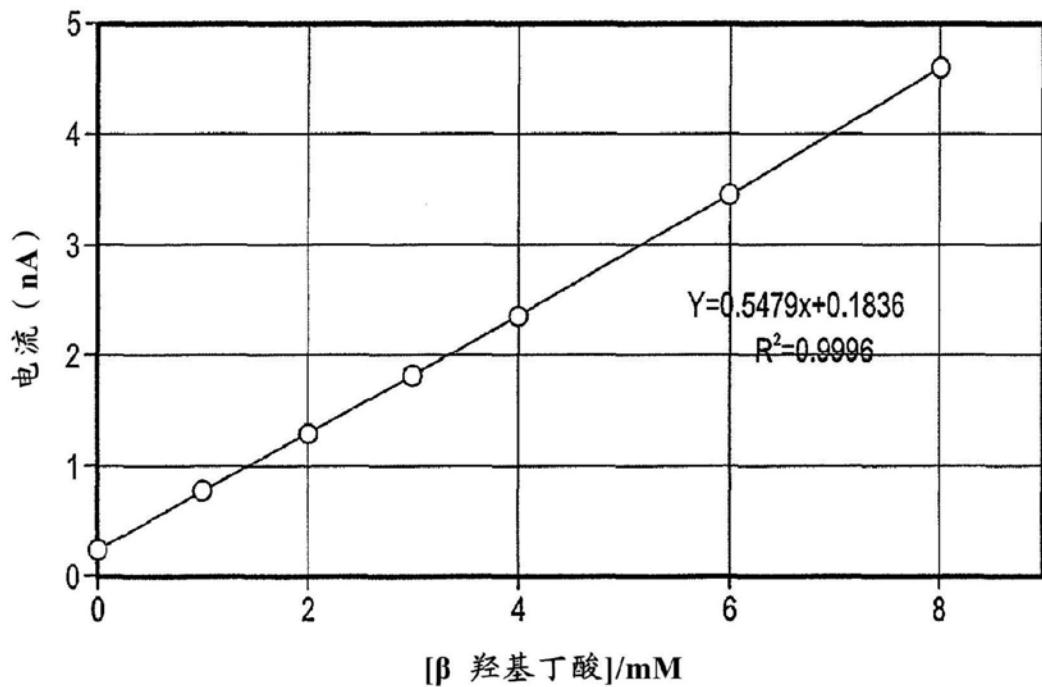


图7

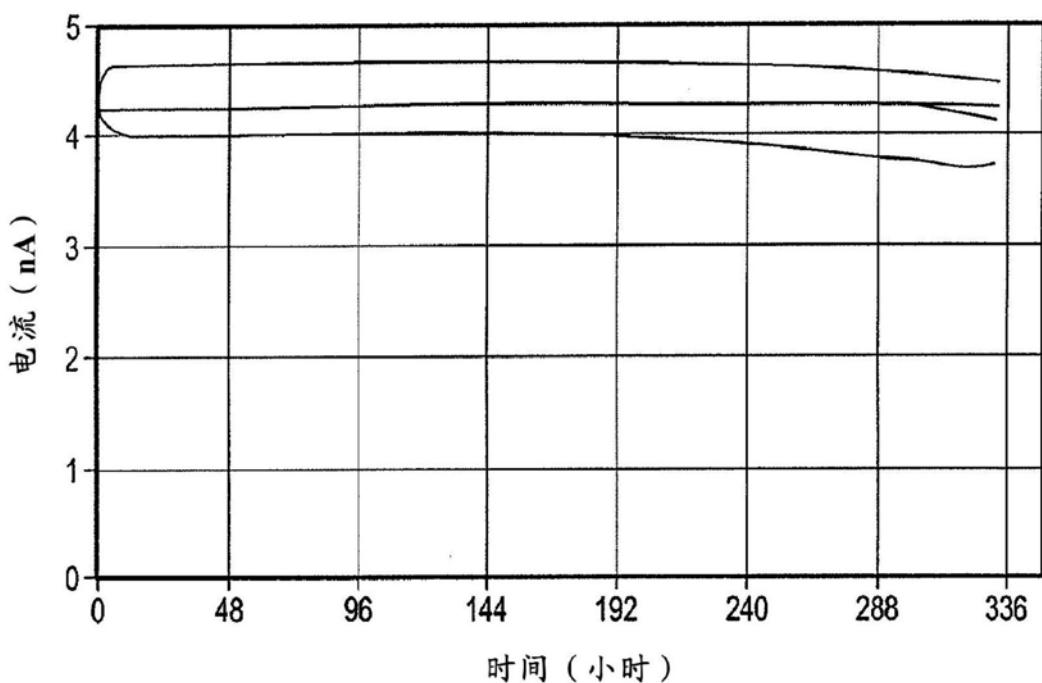


图8

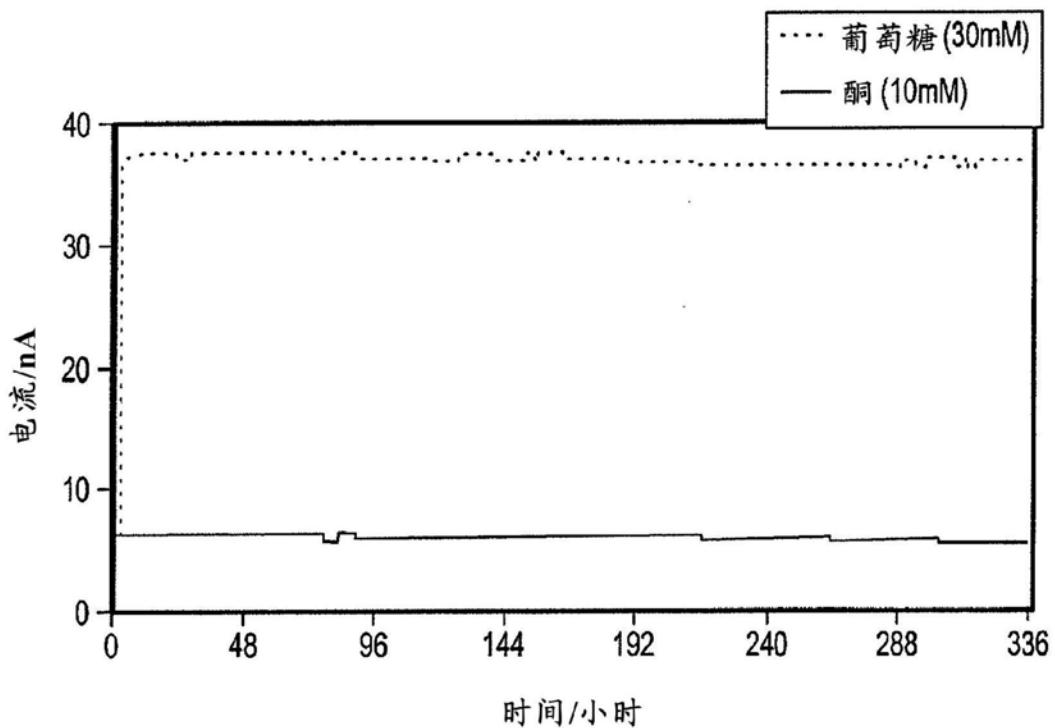


图9

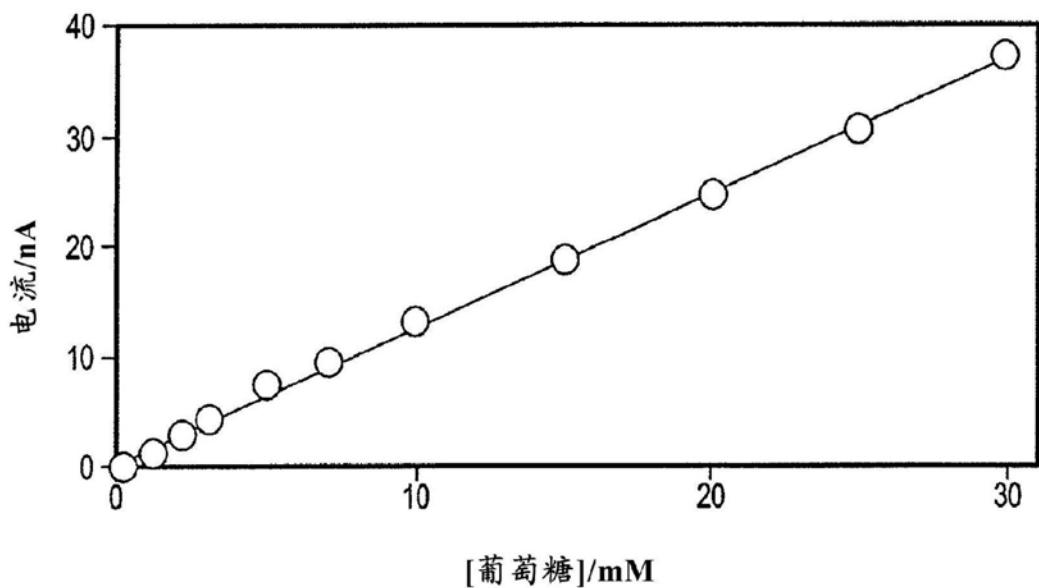


图10

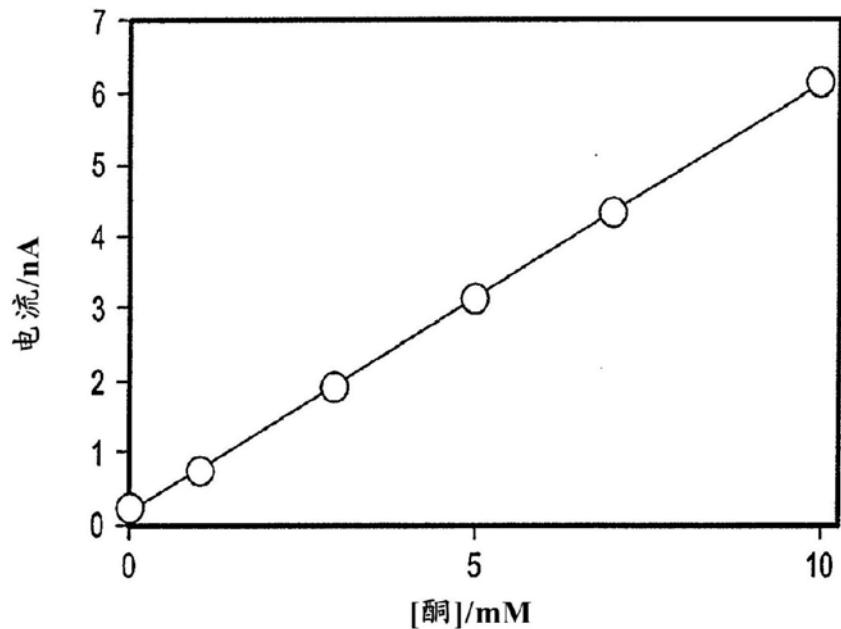


图11

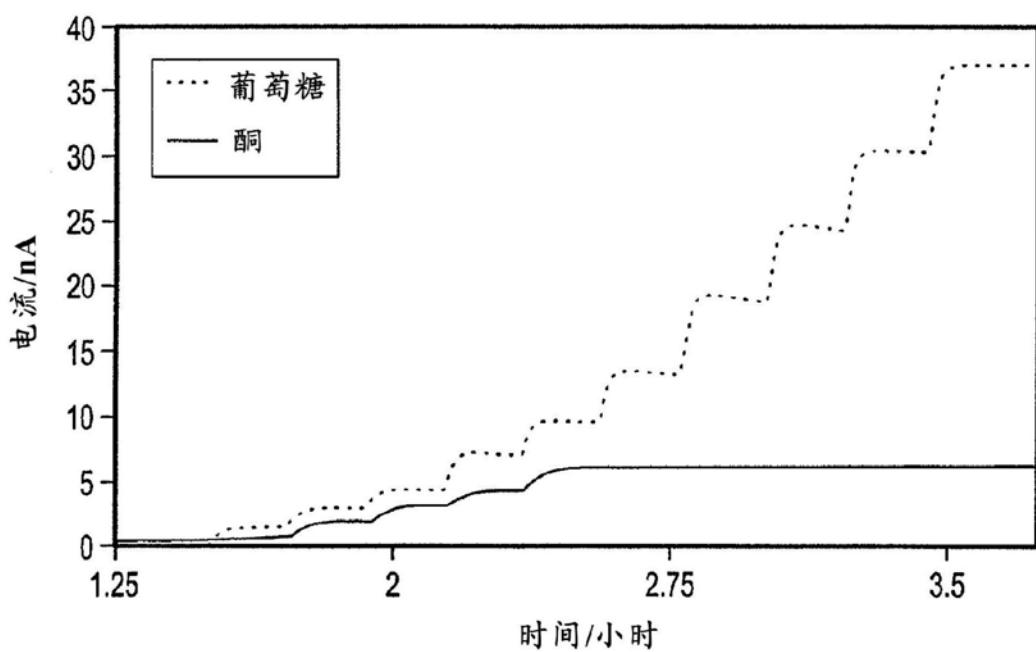


图12

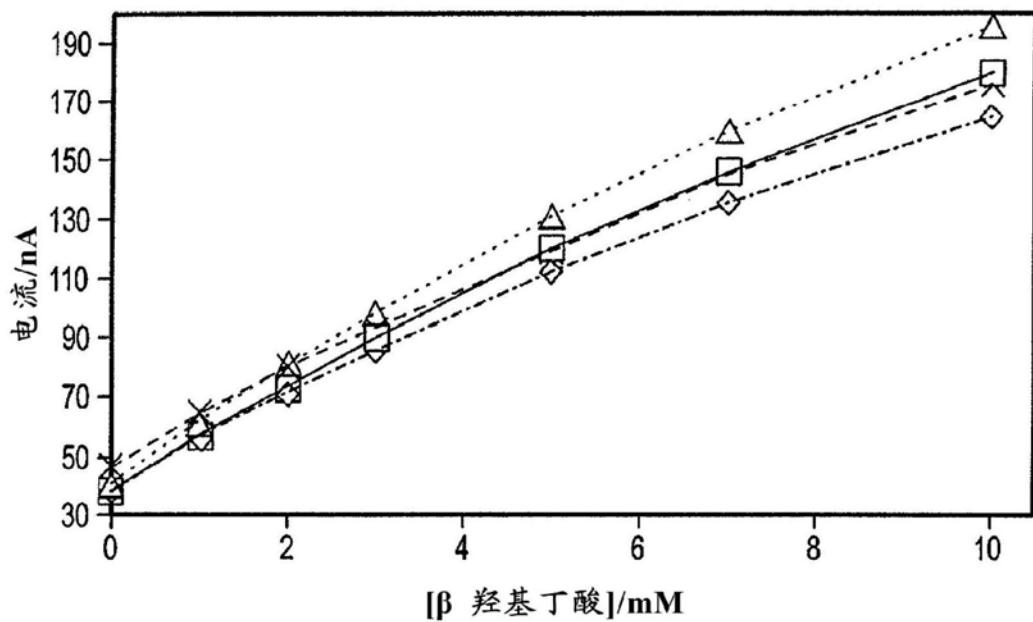


图13A

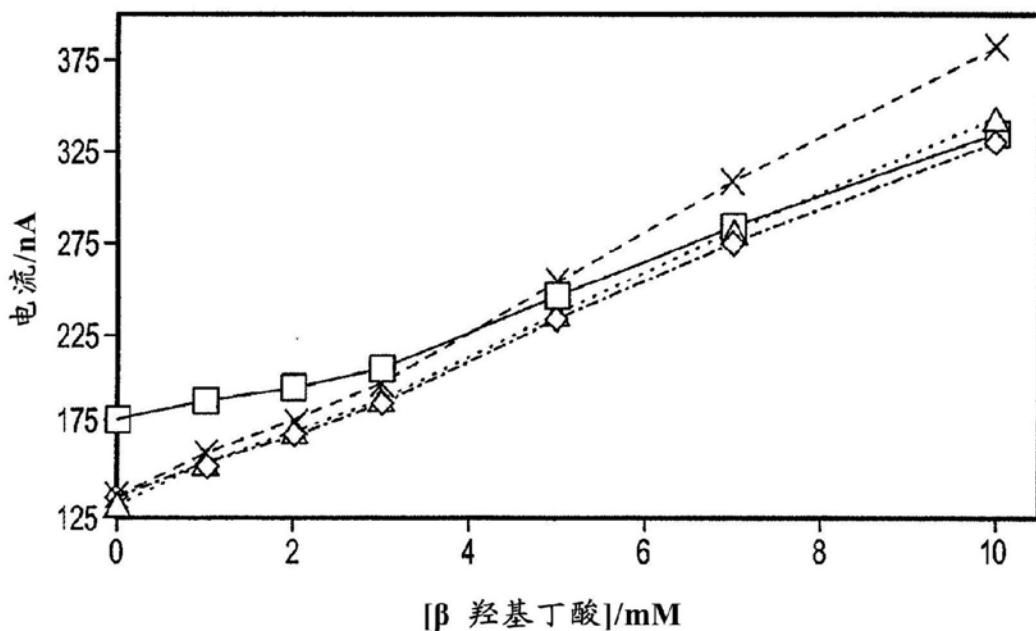


图13B

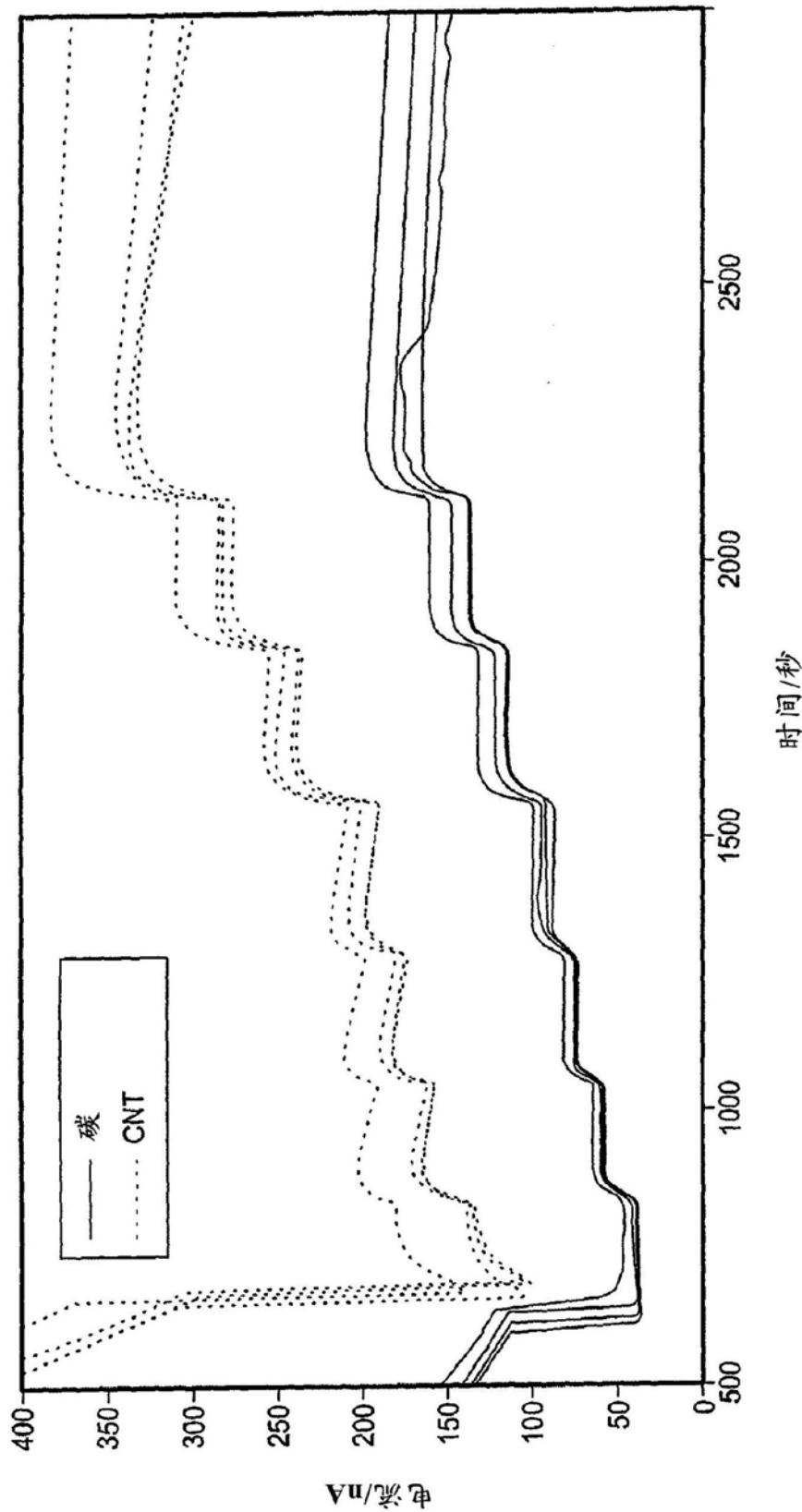


图14

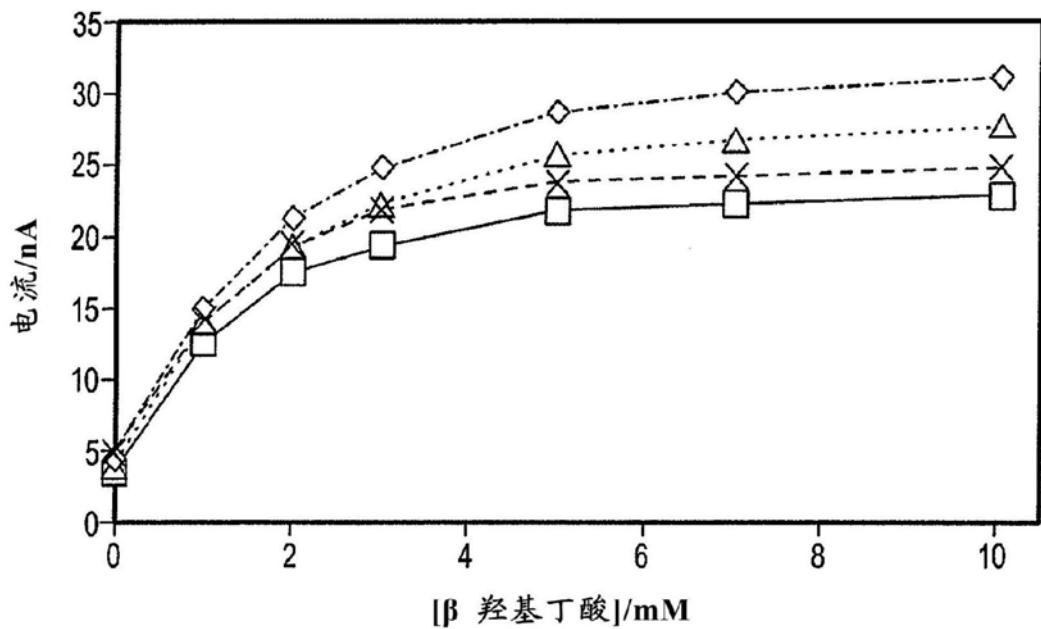


图15A

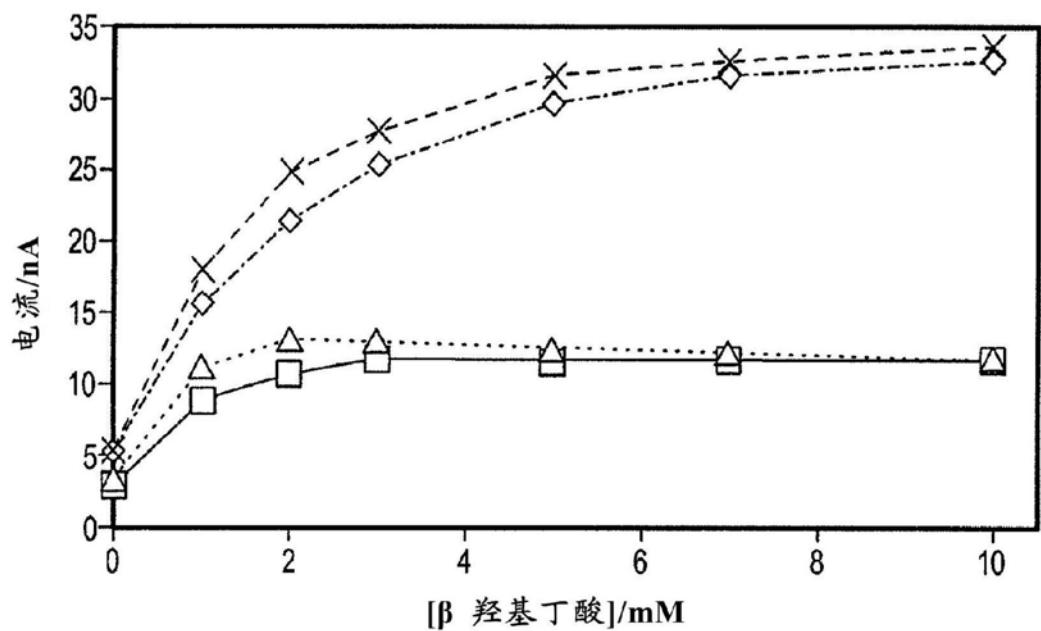


图15B

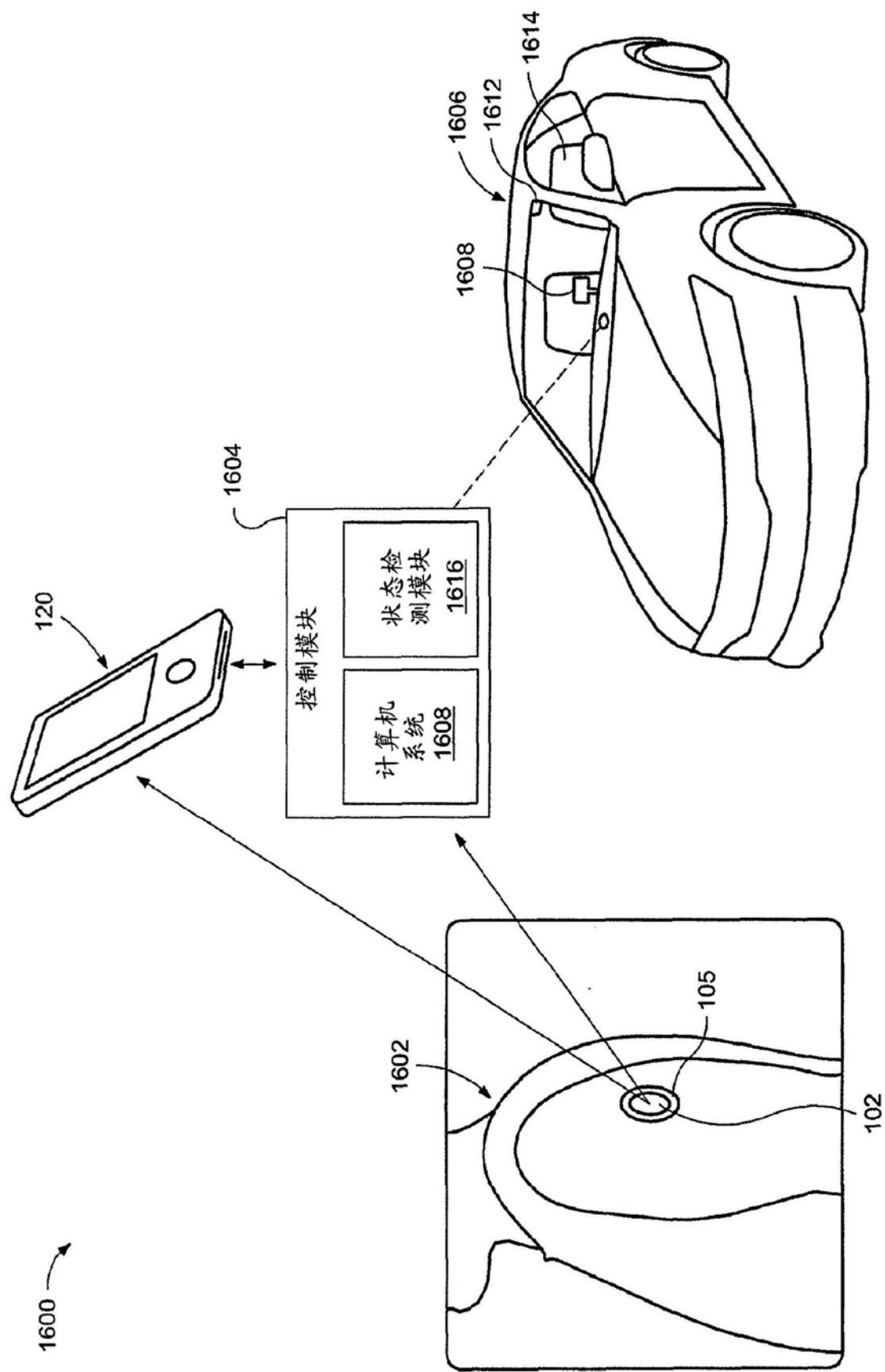


图16