



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110418605 A

(43)申请公布日 2019.11.05

(21)申请号 201880015898.6

(22)申请日 2018.01.18

(30)优先权数据

62/448,295 2017.01.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/014193 2018.01.18

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/136610 EN 2018.07.26

(71)申请人 德克斯康公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 王尚儿 D·M·黑登 S·泊姆

T·T·李 J·休斯

P·C·辛普森 邹炯

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

代理人 吴龙瑛 顾云峰

(51)Int.Cl.

A61B 5/145(2006.01)

A61B 5/1486(2006.01)

G12Q 1/02(2006.01)

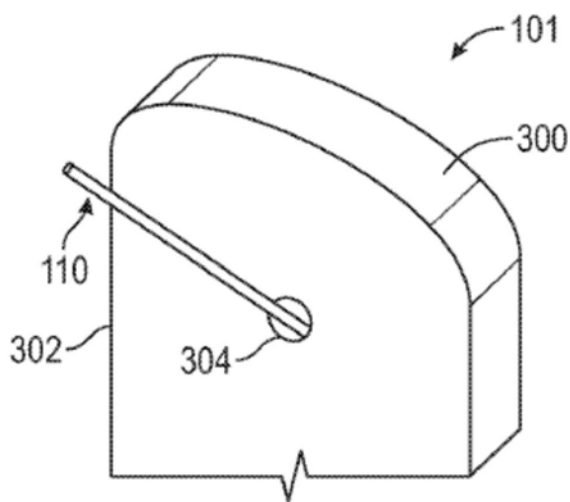
权利要求书3页 说明书54页 附图21页

(54)发明名称

柔性分析物传感器

(57)摘要

提供了柔性分析物传感器。柔性分析物传感器可以是便于连续监测诸如血糖那样的分析物的柔性连续分析物传感器。所述柔性分析物传感器可以具有相对柔软的导电或非导电芯,可以由多个基本上平面的层形成,或者可以被配置成从体外独立传感器变换到体内非独立传感器。



1. 一种被配置成用于体内使用的连续分析物传感器,其特征在于,所述连续分析物传感器包括:

细长芯;

布置在所述细长芯上的工作电极;和

膜,其覆盖所述工作电极的至少一部分,其中所述膜包括酶层,并且所述连续分析物传感器的一部分被配置为从传感器电子器件外壳延伸,并具有小于0.25牛顿(N)的屈曲力。

2. 根据权利要求1所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长芯包括细长导电芯,所述细长导电芯的杨氏模量小于147GPa。

3. 根据权利要求2所述的连续分析物传感器,其特征在于,所述连续分析物传感器还包括覆盖所述细长导电芯的至少一部分的导电材料层。

4. 根据权利要求3所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电芯包括从由铜、金、镁、银、锡、钛、钛合金和锌组成的组中选择的至少一种材料。

5. 根据权利要求4所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述导电材料包括从由铂、铂-铱、金、钯、铱、它们的合金、石墨、碳和导电聚合物组成的组中选择的导电材料。

6. 根据权利要求3所述的连续分析物传感器,其特征在于,所述连续分析物传感器还包括覆盖所述导电材料层的至少一部分的绝缘材料层,其中所述工作电极部分地由暴露于所述绝缘材料层中的窗口的导电材料层的电极部分形成。

7. 根据权利要求6所述的连续分析物传感器,其特征在于,所述连续分析物传感器还包括覆盖所述绝缘材料层的至少一部分的附加导电层,所述附加导电层包括参考电极。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长芯包括细长聚合物芯,并且其中所述细长芯的部分具有小于1.5GPa的弯曲模量。

9. 根据权利要求8所述的连续分析物传感器,其特征在于,所述连续分析物传感器还包括沿着所述细长聚合物芯的长度延伸的至少一条导电迹线,其中所述导电迹线的一部分包括所述工作电极。

10. 根据权利要求8所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长聚合物芯包括细长椭圆形聚合物芯,并且至少一个导电迹线沿着所述细长椭圆形聚合物芯延伸。

11. 根据权利要求10所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述工作电极包括所述至少一条导电迹线的一部分。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长芯包括细长纤维芯。

13. 根据权利要求12所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长芯还包括:

基本上环绕所述细长纤维芯的细长绝缘体;和

沿着所述细长绝缘体延伸的至少一条导电迹线。

14. 根据权利要求12所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长纤维芯包含一根或多根凯夫拉尔纤维。

15. 根据权利要求14所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长芯还包括在所述一根或多根凯夫拉尔纤维上的导电涂层,并且其中所述一根或多根具有所述导电涂层的凯夫拉尔纤维的一部分形成所述工作电极。

16. 一种连续分析物传感器系统,其特征在于,所述连续分析物传感器系统包括根据权

利要求1-15中任一项所述的连续分析物传感器和被配置为处理来自所述连续分析物传感器的传感器信号的传感器电子器件,其中所述传感器电子器件被设置在所述传感器电子器件外壳中,并且所述电子器件外壳被配置成连接到患者皮肤的外部。

17. 根据权利要求1-15中的任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长芯的部分具有小于0.02N的屈曲力。

18. 根据权利要求17所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长芯的部分具有在0.1kPa与300kPa之间的挠曲模量。

19. 一种被配置成用于体内使用的连续分析物传感器,其特征在于,所述连续分析物传感器包括:

细长导体,其包括工作电极,其中所述细长导体包括多个基本上平面的层,并且被构造成从连续分析物传感器系统的外壳延伸的多个基本上平面的层的一部分具有总计小于0.25牛顿(N)的屈曲力;和

膜,其覆盖所述工作电极的至少一部分,其中所述膜包括酶层。

20. 根据权利要求19所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述多个基本上平面的层包括:

绝缘聚合物层;

被布置在所述绝缘聚合物层的第一侧上的第一电极层;和

被布置在所述绝缘聚合物层的相对的第二侧上的第二电极层,其中所述工作电极包括所述第一电极层的一部分,并且所述第二电极层包括参考电极。

21. 根据权利要求20所述的连续分析物传感器,其特征在于,所述连续分析物传感器还包括被形成在所述第一电极层上的附加绝缘聚合物层,其中所述附加绝缘聚合物层包括限定所述工作电极的窗口。

22. 根据权利要求21所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述膜设置在所述附加绝缘聚合物层中的窗口内的所述第一电极层上,并且所述附加绝缘聚合物层在所述窗口外部基本上没有所述膜。

23. 根据权利要求21所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述多个基本上平面的层的横截面包括基本上椭圆形的外表面。

24. 根据权利要求21所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述绝缘聚合物层包括第一和第二绝缘聚合物层,并且所述多个基本上平面的层还包括被设置在所述第一和第二绝缘聚合物层之间的对电极层。

25. 根据权利要求20所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述多个基本上平面的层还包括被设置在所述第一电极层和所述绝缘聚合物层之间的导电迹线层。

26. 根据权利要求25所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述多个基本上平面的层还包括被形成在所述导电迹线层上的附加绝缘聚合物层,并且所述附加绝缘聚合物层包括限定所述工作电极的窗口。

27. 根据权利要求19-26中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导体的其他部分基本上没有所述膜。

28. 一种被配置成用于体内使用的连续分析物传感器,其特征在于,所述连续分析物传感器包括:

包括工作电极的细长导电体,其中细长导电体被配置为体外的独立式细长导电体和体内非独立式细长导电体;和

膜,其覆盖所述工作电极的至少一部分,其中所述膜包括酶层。

29. 根据权利要求28所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电体被配置为响应于所述细长导电体的至少一部分与患者的组织之间的接触而从所述独立式细长导电体转变为所述非独立式细长导电体。

30. 根据权利要求28-29中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电体被配置成在78与100华氏度之间的转变温度下从所述独立式细长导电体转变为所述非独立式细长导电体。

31. 根据权利要求28-30中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电体被配置为响应于由所述细长导电体的至少一部分吸收来自患者组织的流体而从所述独立式细长导电体转变为所述非独立式细长导电体。

32. 根据权利要求28-31中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电体被配置为响应于来自患者组织的流体与至少一部分的所述细长导电体之间的化学反应而从所述独立式细长导电体转变为所述非独立式细长导电体。

33. 根据权利要求28-31中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电体被配置为响应于由用于所述连续分析物传感器的传感器电子器件产生的电磁场而从所述独立式细长导电体转变为所述非独立式细长导电体。

34. 根据权利要求28-33中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电体包括细长导电芯。

35. 根据权利要求28-34中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电体包括细长聚合物芯。

36. 根据权利要求28-35中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,其中所述细长导电体包括多个基本上平面的层。

37. 一种连续分析物传感器系统,包括根据权利要求28-36中任一项所述的连续分析物传感器和被配置为处理来自所述连续分析物传感器的传感器信号的传感器电子器件,其特征在于,其中所述传感器电子器件被布置在被配置成附着到病人的皮肤外面的外壳中。

38. 根据权利要求37所述的连续分析物传感器,其特征在于,在体内,所述细长导电体具有小于0.01N的屈曲力。

39. 根据权利要求28-38中任一项所述的连续分析物传感器,其特征在于,所述非独立式细长导电体具有在重力作用下的重量,并且具有的屈曲力小于在重力作用下的重量。

柔性分析物传感器

[0001] 相关申请的参考引用

[0002] 申请数据表或其任何更正中列出的任何和所有优先权要求在此皆根据37CFR 1.57以引用的方式并入。本申请要求2017年1月19日提交的美国临时申请62/488,295的权益。上述申请以全文引用的方式并入本文中,并且在此明确地作为本说明书的一部分。

技术领域

[0003] 本发明一般涉及传感器,更具体地,涉及一种连续分析物传感器。

背景技术

[0004] 糖尿病是胰腺不能产生足够的胰岛素(I型或胰岛素依赖型)和/或其中胰岛素不够有效(2型或非胰岛素依赖型)的病症。在糖尿病病况中,患者遭受高血糖,这可导致与小血管恶化相关的一系列生理性紊乱,例如肾衰竭,皮肤溃疡或眼睛玻璃体内出血。无意中过量使用胰岛素,或在正常剂量的胰岛素或降糖剂同时伴有超量运动或食物摄入不足后,都可诱发低血糖反应(低血糖)。

[0005] 常规地,患有糖尿病的人携带自我监测血糖(SMBG)监测器,其通常需要让人不舒服的手指刺穿方法。由于缺乏舒适性和便利性,糖尿病患者通常仅每天测量自己的葡萄糖水平两到四次。不幸的是,这样的时间间隔跨度太大,使得患有糖尿病的人可能太迟发现过高的血糖或低血糖症状,这有时会产生危险的副作用。可选地,通过包括皮肤上传感器组件的传感器系统连续监测葡萄糖水平。传感器系统可以具有无线发射器,其将测量数据发送到接收器,接收器可以基于测量结果处理和显示信息。

[0006] 现在已经发展了可植入的葡萄糖传感器和透皮葡萄糖传感器用于连续测量葡萄糖值。然而,许多植入式葡萄糖传感器在体内诱发并发症,并且仅提供短时间的且不是很准确的血糖测量。

[0007] 皮肤是一种复杂的粘弹性组织。皮肤的机械性质是动态的,并且随着年龄和皮肤区域的不同而不同。因此,提供生物力学兼容的透皮传感器可能是具有挑战性的。

[0008] 提供本背景以介绍以下概述和详细描述的内容。本背景技术目的不在于帮助确定所要求保护的的主题的范围,也不在于将所要求保护的的主题限制为解决上述任何或所有缺点或问题的实施方式。

发明内容

[0009] 根据各种实施例,公开了柔性分析物传感器,例如柔性连续分析物传感器。柔性分析物传感器可以作为连续分析物传感器系统的一部分提供,其具有包围传感器电子器件的外壳,并且柔性分析物传感器从外壳延伸。柔性分析物传感器可以被配置用于体内植入,使得柔性分析物传感器从传感器电子器件外壳延伸到患者皮肤中,用于经皮或皮下分析物测量。

[0010] 根据一些实施例,柔性分析物传感器可包括低模量柔性芯,例如低模量柔性金属

芯。在其他实施例中，柔性分析物传感器可包括低模量柔性非金属芯或可由多个基本上平面的柔性层形成。

[0011] 与传统的体内传感器相比，柔性分析物传感器可以减少或消除传感器周围的局部组织上的插入后应力，和/或例如在体内使用期间由传感器的微动和压力所引起的相关组织反应，由可引起界面应力的各种运动引起的皮肤变形，透皮传感器相对于局部组织的位移所引起的组织磨损，局部炎症和代谢，细胞因子和其他细胞产物的产生，微出血，淋巴破坏，间质液混合，以及异物反应的发展。通过减少对传感器的组织反应（例如，周围组织的炎症和/或传感器的封装），相对于传统的透皮传感器，可以进一步改善信号质量和可靠性。例如，可以减少或消除植入传感器之后的第一天效应，其中传感器信号质量可能受到由传感器植入引起的炎症的影响。更具体地，柔性分析物传感器可以减少可导致重复组织损伤和慢性炎症的频繁微动作。炎症反应的这些急性和慢性效应的减少可以减少传感器数据错误的发生和/或对传感器准确性的负面影响。此外，传感器相对于局部传感区域的滑动运动的减少可以减少脆弱的组织-传感器界面中的干扰并且有助于防止重新建立局部组织液堆积和葡萄糖浓度梯度，这些可导致传感器信号波动。

[0012] 此外，柔性分析物传感器可以促进组织整合并减少或消除由传感器相对于局部组织的微小运动引起的任何疼痛感，并且因此可以改善用户体验，尤其是当被固定到传感器的外壳和电子组件进一步小型化时更是如此。此外，通过减少传感器相对于局部组织的运动，可以减小传感器上的力并且可以增加传感器本身的功能寿命，从而降低患者在为了插入新传感器而用针刺伤患者方面的花费和频率。

[0013] 在一些实施例中，柔性分析物传感器的杨氏模量可以小于例如钽的杨氏模量（例如，大约186千兆帕（GPa））。作为另一个例子，在一些实施例中，柔性分析物传感器的杨氏模量可以小于铂的杨氏模量（例如，大约147GPa）。在一些实施例中，柔性分析物传感器可具有与周围组织的杨氏模量基本相同的杨氏模量。柔性分析物传感器的弯曲模量可小于150GPa（例如，对于金属芯柔性分析物传感器），或小于5GPa，小于2GPa或小于1.5GPa（例如，对于聚合物芯或纤维增强芯柔性分析物传感器）。

[0014] 在一些实施例中，柔性分析物传感器可以在植入之前具有第一硬度并且在体内具有第二硬度。例如，可以响应于传感器和体内环境之间的相互作用而降低传感器的硬度。在各种实施例中，响应于温度的变化，响应于流体的吸收，响应于化学反应，或响应于施加或移除的电磁场，传感器可以从基本上独立的传感器变换到基本上非独立的传感器。

[0015] 根据一个实施例，提供了一种配置用于体内使用的连续分析物传感器，所述连续分析物传感器包括：细长芯；设置在细长芯上的工作电极；膜，覆盖所述工作电极的至少一部分，其中膜包括酶层，并且其中连续分析物传感器的一部分被配置为从传感器电子器件外壳延伸并且具有小于0.25牛顿（N）的屈曲力。

[0016] 根据另一个实施方案，提供了一种配置用于体内使用的连续分析物传感器，所述连续分析物传感器包括：具有工作电极的细长导体，其中细长导体具有多个基本上平面的层，并且其中被配置成构造成从连续分析物传感器系统的外壳延伸的多个基本上平面的层的一部分具有总计小于0.25牛顿（N）的屈曲力；以及膜，其覆盖所述工作电极的至少一部分，其中所述膜包括酶层。

[0017] 根据另一个实施例，提供了一种配置用于体内使用的连续分析物传感器，所述连

续分析物传感器包括：包括工作电极的细长导电体，其中细长导电体被配置为在体外的独立细长导电体和体内的非独立细长导电体；以及膜，覆盖所述工作电极的至少一部分，所述膜包括酶层。

[0018] 应当理解，本领域技术人员从本公开内容将容易明白本主题技术的各种配置，其中通过图示的方式示出和描述了本主题技术的各种配置。如将认识到的，本主题技术能够具有其他的和不同的配置，并且其若干细节能够在各种其他方面进行修改而不脱离本主题技术的范围。因此，本发明内容，附图和详细描述在本质上被认为是说明性的而不是限制性的。

附图说明

[0019] 现在将详细讨论本实施例，重点在于突出有利特征。这些实施例描述了在附图中所示的新颖且非显而易见的传感器信号处理与校准系统和方法，这些附图仅用于说明目的并且不是按比例，而是强调本发明的原理。这些附图包括以下附图，其中相同的数字表示相同的部件。

[0020] 图1是连接到主机并与多个示例设备通信的连续分析物传感器系统的示意图。

[0021] 图2是示出与图1的传感器系统相关联的电子器件的框图。

[0022] 图3是示出连续分析物传感器系统的底部透视图示意图，所述系统具有从连续分析物传感器系统的外壳延伸的独立式连续分析物传感器。

[0023] 图4是示出连续分析物传感器系统的底部透视图示意图，所述系统具有从连续分析物传感器系统的外壳延伸的非独立式连续分析物传感器。

[0024] 图5A是示出分析物传感器的一部分的横截面侧视示意图。

[0025] 图5B是示出分析物传感器的一部分的透视示意图。

[0026] 图5C是示出分析物传感器的一部分的横截面侧视示意图。

[0027] 图6A是沿线6-6截取的图5A所示分析物传感器的横截面端视示意图。

[0028] 图6B是用于分析物传感器的膜的横截面示意图。

[0029] 图7是示出分析物传感器的一部分的透视示意图。

[0030] 图8是示出独立式分析物传感器对外力的响应的示意图。

[0031] 图9是示出非独立式分析物传感器对外力的响应的示意图。

[0032] 图10是示出了具有用于分析物传感器的具有导电迹线的细长聚合物芯的一部分的透视示意图。

[0033] 图11是用于具有图10所示具有导电迹线的细长聚合物芯的共挤压制造系统的透视示意图。

[0034] 图12是示出具有用于分析物传感器的具有导电迹线的另一细长聚合物芯的一部分的透视图示意图。

[0035] 图13是示出用于分析物传感器的细长聚合物芯的一部分的透视图示意图。

[0036] 图14是用于图13所示细长聚合物芯的刮板制造系统的透视图示意图。

[0037] 图15是示出具有用于分析物传感器的具有导线迹线的另一细长聚合物芯的一部分的透视图示意图。

[0038] 图16是用于图12所示细长聚合物芯的线迹层压制造系统的透视图示意图。

[0039] 图17是用于迹线层压在图12所示细长聚合物芯上的感应加热制造系统的透视图示意图。

[0040] 图18是示出用于分析物传感器的、具有导电迹线和沉积电极垫的细长聚合物芯的一部分的透视图示意图。

[0041] 图19是示出用于分析物传感器的细长绝缘体内的细长纤维增强芯的一部分的透视图示意图。

[0042] 图20是示出具有用于分析物传感器的具有导电迹线的细长绝缘体内的细长纤维增强芯的一部分的透视图示意图。

[0043] 图21是示出用于分析物传感器的在细长绝缘体内的细长纤维增强芯的一部分、导电迹线和绝缘传感器的透视图示意图。

[0044] 图22是示出用于分析物传感器的、在细长绝缘体内的细长纤维增强芯的后端部分的透视图示意图。

[0045] 图23是示出用于分析物传感器的在细长绝缘体内的细长纤维增强芯的一部分、导电迹线、绝缘传感器和参考电极的透视图示意图。

[0046] 图24是示出图23所示传感器的后端部分的透视图示意图。

[0047] 图25A是示出用于分析物传感器的、在细长绝缘体内的细长金属化的凯夫拉尔(Kevlar)芯的一部分的透视图示意图。

[0048] 图25B是示出用于分析物传感器的、在细长绝缘体内的细长金属化的单纤维凯夫拉尔芯的一部分的透视图示意图。

[0049] 图26是示出图25A的传感器的后端部分的透视图示意图。

[0050] 图27是示出在工作电极及其上的导电迹线的模板印刷期间的各个阶段用于分析物传感器的另一细长聚合物芯的一部分的透视图示意图。

[0051] 图28是示出具有多个基本上平面的层的分析物传感器的一部分的透视图示意图。

[0052] 图29是示出图28的传感器的后端部分的透视图示意图。

[0053] 图30是示出具有多个平面层的片材的透视图示意图。

[0054] 图31是示出用于从图30的片材生成分析物传感器卷轴的单一化设备的侧视示意图。

[0055] 图32是示出用于从图30的片材生成具有圆形边缘的分析物传感器的过程的透视图示意图。

[0056] 图33是示出具有对电极的单一化传感器结构的透视图示意图。

[0057] 图34A是示出具有反向电极和由图33的单一化传感器结构形成的圆形边缘的分析物传感器的透视图示意图。

[0058] 图34B是示出另一个单一化分析物传感器的透视图示意图。

[0059] 图35示出了显示使用溅射涂层的铂作为电极材料的柔性分析物传感器的示例性背景噪声降低特性的一对曲线图。

[0060] 图36示出了显示柔性分析物传感器的示例性弯曲特性的曲线图。

[0061] 图37示出了具有细长亲水结构的分析物传感器的一部分的横截面端视示意图。

[0062] 图38示出了经历化学/生物软化过程的分析物传感器的一部分的横截面端视示意图。

- [0063] 图39示出了具有化学/生物软化结构的、分析物传感器的一部分的透视图示意图。
- [0064] 图40示出了在独立配置中经历浸涂操作的分析物传感器的一部分的示意图。
- [0065] 图41示出了在非独立配置中经历不成功的浸涂操作的分析物传感器的一部分的示意图。
- [0066] 图42示出了从由施加的电磁场产生的独立配置的外壳延伸的分析物传感器的一部分的侧视示意图。
- [0067] 图43示出了以非独立配置从外壳延伸的分析物传感器的一部分的侧视示意图。
- [0068] 图44示出了用于连续分析物传感器系统的磁场控制结构的透视图示意图。
- [0069] 图45示出了用于连续分析物传感器系统的电磁场控制结构的透视图示意图。
- [0070] 图46示出了显示各种柔性分析物传感器的示例性疲劳特性的线性比例图。
- [0071] 图47示出了显示各种柔性分析物传感器的示例性疲劳特性的对数尺度图。
- [0072] 图48示出了显示柔性分析物传感器的示例性屈曲力特性的曲线图。
- [0073] 相同的附图标记始终表示相同的元件。除非另有说明,否则元件并不是按比例画出的。

具体实施方式

[0074] 以下的描述和示例详细示出了所公开发明的一些示例性实现方案、实施例和布置。本领域技术人员将认识到,本发明的许多变化和修改都包含在其范围内。因此,不应认为某个示例实施例的描述限制了本发明的范围。

[0075] 定义

[0076] 为了便于理解本文所述的各种实施方案,下面定义了许多术语。

[0077] 本文使用的术语“分析物”是一个广义术语,并且赋予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),此外,非限制地指可分析的生物流体(例如,血液,间质液,脑脊液,淋巴液或尿液)中的物质或化学成分。分析物可包括天然存在的物质、人造物质、代谢物和/或反应产物。在一些实施例中,通过传感器头部、装置和方法测量的是分析物。然而,也可预期其他分析物,包括但不限于:羧基凝血酶原;肉毒碱;腺嘌呤磷酸核糖转移酶;腺苷脱氨酶;白蛋白;甲胎蛋白;氨基酸谱(精氨酸(Krebs循环),组氨酸/尿刊酸,同型半胱氨酸,苯丙氨酸/酪氨酸,色氨酸);雄烯二酮;安替比林;阿拉伯糖醇对映体;精氨酸酶;苯甲酰爱康宁(可卡因);生物素酶;生物蝶呤;c-反应蛋白;左旋肉碱;肌肽酶;CD4;铜蓝蛋白;鹅去氧胆酸;氯喹;胆固醇;胆碱酯酶;共轭的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;去乙烷基氯喹;脱氢表雄酮硫酸盐;DNA(乙酰化多态性,乙醇脱氢酶, α 1-抗胰蛋白酶,囊性纤维化,Duchenne/Becker肌营养不良症,分析物-6-磷酸脱氢酶,血红蛋白A,血红蛋白S,血红蛋白C,血红蛋白D,血红蛋白E,血红蛋白F, D-Punjab, β -地中海贫血,乙型肝炎病毒,HCMV,HIV-1,HTLV-1,Leber遗传性视神经病变,MCAD,RNA,PKU,间日疟原虫,性分化,21-脱氧皮质醇);二丁基卤泛群;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);游离三碘甲腺原氨酸(FT3);反丁烯二烯基乙烯乙酸盐;半乳糖/gal-1-磷酸;半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶;庆大霉素;分析物-6-磷酸脱氢酶;谷胱甘肽;谷胱甘肽过氧化物酶;甘氨酸;糖化血红蛋白;卤泛曲林;血

红蛋白变异体;氨基己糖苷酶A;人红细胞碳酸酐酶I;17- α -羟孕酮;次黄嘌呤磷酸核糖转移酶;免疫反应性胰蛋白酶;乳酸;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/降植烷酸;孕酮;催乳素;脯氨酸胺酶;嘌呤核苷磷酸化酶;奎宁;反向三碘甲腺原氨酸(rT3);硒;血清胰脂肪酶;西梭霉素;生长调节素C;特异性抗体(腺病毒,抗核抗体,抗zeta抗体,虫媒病毒,Aujeszky病病毒,登革病毒,麦迪那线虫,细粒棘球绦虫,溶组织内阿米巴,肠道病毒,十二指肠贾第鞭毛虫,幽门螺杆菌,乙型肝炎病毒,疱疹病毒,HIV-1,IgE(特应性疾病),流感病毒,杜氏利什曼原虫,钩端螺旋体,麻疹/腮腺炎/风疹,麻风分枝杆菌,肺炎支原体,肌红蛋白,盘尾属肠扭结,副流感病毒,恶性疟原虫,脊髓灰质炎病毒,铜绿假单胞菌,呼吸道合胞病毒,立克次氏体(恙虫病),曼氏血吸虫,弓形虫,苍耳子,克氏锥虫/范围,水泡性口炎病毒,黄芩病毒,黄热病病毒);特异性抗原(乙型肝炎病毒,HIV-1);琥珀酰基;磺胺;茶碱;促甲状腺激素(TSH);甲状腺素(T4);甲状腺素结合球蛋白;微量元素;转铁蛋白;UDP-半乳糖-4-差向异构酶;尿素;尿卟啉原I合酶;维生素A;白血细胞;和锌原卟啉。在某些实施方案中,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。分析物可以天然存在于生物流体中,例如代谢产物,激素,抗原,抗体等。或者,可以将分析物引入体内,例如,用于成像的造影剂,放射性同位素,化学试剂,基于碳氟化合物的合成血液,或药物或药物组合物,包括但不限于胰岛素;乙醇;大麻(大麻,四氢大麻酚,大麻);吸入剂(一氧化二氮,亚硝酸戊酯,亚硝酸丁酯,氯代烃,碳氢化合物);可卡因(霹雳可卡因);兴奋剂(安非他明,甲基苯丙胺,利他林,苯异妥英(Cylert),苯异恶棒(Preludin),Didrex,PreState,盐酸邻氯苯丁胺(Voranyl),Sandrex,苯双甲吗啉(Plegine));镇静剂(巴比妥类,甲喹酮类,安定剂,如安定片(Valium)、利眠宁(Librium)、眠尔通(Miltown)、舒宁(Serax)、甲丁双脲(Equanil)、赛诺菲(Tranxene));致幻剂(苯环己哌啶,麦角酸,墨斯卡灵(mescaline),佩奥特掌(peyote),裸头草碱(psilocybin));麻醉品(海洛因,可待因,吗啡,鸦片,哌替啶,扑热息痛(Percocet),复方羟可酮(Percodan),Tussionex,芬太尼,达尔丰(Darvon),镇痛新(Talwin),止泻宁(Lomotil));化合致幻药(芬太尼、哌替啶、安非他明、甲基苯丙胺和苯环己哌啶的类似物,例如迷魂药);合成代谢类固醇;和尼古丁。药物和药物组合物的代谢产物也是预期的分析物。还可以分析体内产生的诸如神经化学物质和其他化学物质等分析物,例如抗坏血酸、尿酸、多巴胺、去甲肾上腺素、3-甲氧基酪胺(3MT)、3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC)、高香草酸(HVA)、5-羟基色胺(5HT)和5-羟基吲哚乙酸(FHIAA)。

[0078] 如在这里使用的术语“微处理器”和“处理器”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),非限制地指代使用逻辑电路来执行算术和逻辑运算的计算机系统、状态机等,所述逻辑电路响应并处理驱动计算机的基本指令。

[0079] 如这里使用的术语“校准”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指确定传感器数据和相应参考数据之间的关系的过程,其可以用于将传感器数据转换成基本上等同于参考数据的有意义的值,而不管有或没有实时利用参考数据。在一些实施例中,即在连续分析物传感器中,随着传感器数据和参考数据之间关系发生变化,例如,由于灵敏度、基线、运输和代谢等的变化,校准可以随时被更新或进行重新校准(在工厂、实时地和/或回顾地)。

[0080] 这里使用的术语“经校准数据”和“经校准数据流”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指通过使用函数(例如转换函数,包括使用灵敏度)从其原始状态被转换到另一状态的数据,以便向用户提供有意义的值。

[0081] 这里使用的术语“算法”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指将信息从一种状态转换为另一种状态所涉及的计算过程(例如,程序),例如,通过使用计算机处理。

[0082] 这里使用的术语“计数”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指代数字信号的测量单位。在一个示例中,以计数测量的原始数据流与电压(例如,由A/D转换器转换)直接相关,该电压与来自工作电极的电流直接相关。

[0083] 这里使用的术语“传感器”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指可以量化分析物的装置的组件或区域。“很多”传感器通常是指在同一天或大概在同一天制造,并使用相同工艺和材料的一组传感器。

[0084] 本文使用的术语“葡萄糖传感器”和“用于确定生物样品中葡萄糖量的部件”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指可以量化葡萄糖的任何机构(例如,酶促作用或非酶促作用)。例如,一些实施方案利用含有葡萄糖氧化酶的膜,其催化氧和葡萄糖转化为过氧化氢和葡萄糖酸盐,如以下化学反应所示:

[0085] $\text{葡萄糖} + \text{O}_2 \rightarrow \text{葡萄糖酸盐} + \text{H}_2\text{O}_2$

[0086] 因为对于代谢的每个葡萄糖分子,存在共反应物 O_2 和产物 H_2O_2 的成比例变化,可以使用电极监测共反应物或产物中的电流变化以确定葡萄糖浓度。

[0087] 本文使用的术语“可操作地连接”和“可操作地链接”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指以允许在组件之间传输信号的方式链接到另一组件或另外多个组件。例如,一个或多个电极可用于检测样品中的葡萄糖量并将该信息转换成信号,例如电信号或电磁信号;然后,信号可以传输到电子电路。在这种情况下,电极“可操作地连接”到电子电路。这些术语足够广义以包括无线连接。

[0088] 术语“确定”包括各种各样的动作。例如,“确定”可以包括计算、处理、导出、调查、查找(例如,在表格,数据库或其他数据结构中查找)、确定等。而且,“确定”可以包括接收(例如,接收信息)、访问(例如,访问存储器中的数据)等。而且,“确定”可以包括解析、筛选、选择、计算、推导、建立等。确定还可以包括确定参数匹配于预定准则,包括已经满足、通过、超过阈值等等。

[0089] 本文使用的术语“基本上”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指大部分但不一定全部是其所指定的。

[0090] 本文使用的术语“宿主”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指哺乳动物,特别是人类。

[0091] 本文使用的术语“连续分析物(或葡萄糖)传感器”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指连续地或持续地测量分析物浓度的装置,例如,在从几分之一秒到例如1,2或5分钟或更久的时间间隔。在一个示例性实施方案中,连续分析物传感器是如美国专利6,001,067中所述的葡萄糖传感器,该专利全文在此通过引用而并入本文。

[0092] 本文所用的术语“连续分析物(或葡萄糖)感测”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指连续或持续地监测分析物的时间段,例如,从几分之一秒到例如1、2或5分钟的时间间隔,或者更长。

[0093] 本文所用的术语“感测薄膜”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指可渗透或半渗透膜,其可由两个或更多个区域组成,并且通常由几微米或更厚的材料构成,其对氧气可渗透并且对葡萄糖可以透过或不透过。在一个实例中,感测薄膜包含固定的葡萄糖氧化酶,其能够发生电化学反应以测量葡萄糖的浓度。

[0094] 本文所使用的术语“传感器数据”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指与例如连续分析物传感器等传感器相关的任何数据。传感器数据包括与来自分析物传感器的测量分析物(或从另一传感器接收的其他信号)直接相关的模拟或数字信号的原始数据流或简称数据流,以及经校准和/或经滤波后的原始数据。在一个示例中,传感器数据包括由A/D转换器从模拟信号(例如,电压或安培)转换的以“计数”计的数字数据,并且包括代表葡萄糖浓度的一个或多个数据点。因此,术语“传感器数据点”和“数据点”通常指的是在特定时间的传感器数据的数字表示。这些术语广泛地涵盖来自传感器、例如来自基本上连续的葡萄糖传感器的多个时间间隔的数据点,其包括以从几分之一秒到例如1,2或5分钟或更长时间的时间间隔获取的个别测量值。在另一示例中,传感器数据包括表示在一段时间内平均化的一个或多个数据点的整合数字值。传感器数据可包括经校准数据、经平滑数据、经滤波数据、经变换数据和/或与传感器相关联的任何其他数据。

[0095] 本文所使用的术语“传感器电子器件”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指被配置为处理数据的设备的组件(例如,硬件和/或软件)。

[0096] 本文所使用的术语“灵敏度”或“传感器灵敏度”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指由一定浓度的测量分析物或与测量的分析物(例如葡萄糖)相关的测量物质(例如, H_2O_2)产生的信号量。例如,在一个实施方案中,对于每1mg/dL葡萄糖分析物,传感器具有约1至约300皮安电流的灵敏度。

[0097] 本文所使用的术语“样品”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指宿主体内的样品,例如体液,包括血液、血清、血浆、间质液、脑脊髓液、淋巴液、眼液、唾液、口腔液、尿液、排泄物或分泌物。

[0098] 本文所使用的术语“校准”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指传感器数据与相应的参考数据之

间的关系和/或过程。在一些实施例中,即在连续分析物传感器中,如果传感器数据和参考数据之间的关系发生变化,例如由于灵敏度、基线、运输、代谢等等的变化,则可以随时间更新校准量或进行重新校准。

[0099] 如本文中关于分析物感测所使用的术语“连续的”和“不断的”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指分析物浓度的连续的、持续的或间歇(例如规则的)的监测,例如每1至10分钟进行测量。应当理解,连续分析物传感器通常连续地测量分析物浓度,而不需要对于每次测量都需要用户发起和/或交互,例如美国专利号6,001,067中的连续葡萄糖传感器所描述的。这些术语包括其中可能存在数据间隙的情况(例如,当连续葡萄糖传感器暂时不提供数据时)。

[0100] 本文所使用的术语“计数”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指数字信号的测量单位。例如,以计数测量的原始数据流或原始数据信号与电压直接相关(例如,由A/D转换器转换),其与来自工作电极的电流直接相关。在一些实施例中,术语可以指已经在一段时间(例如,5分钟)内被整合或平均的数据。

[0101] 如本文所使用的,术语“交联”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指将一个聚合物(或低聚物)链与另一个聚合物(或低聚物)链连接的键(例如,共价键、离子键、氢键等)的结构,或是指将一个聚合物(或低聚物)链的粘结性增加到另一个聚合物(或低聚物)链的粘结性的过程。交联可以例如通过各种反应或过程形成,例如通过加热、加压、催化剂、辐射等引发的化学过程。

[0102] 本文所使用的术语“远端”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指与特定的参考点相比的各种元件之间的空间关系。通常,该术语表示元素相对于另一元素位于距参考点相对较远的位置。

[0103] 本文所使用的术语“近端”是一个广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指与特定的参考点相比的各种元件之间的空间关系。通常,该术语表示元素相对于参考点位于比另一元素更近的位置。

[0104] 本文所使用的术语“电化学反应性表面”和“电活性表面”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指发生电化学反应的表面。作为非限制性实例,在电化学葡萄糖传感器中,工作电极在其电活性表面测量过氧化氢 H_2O_2 。过氧化氢是通过检测到的分析物的酶催化反应产生的,其与电活性表面反应以产生可检测的电流。例如,可以利用葡萄糖氧化酶(GOX)检测葡萄糖,其产生过氧化氢作为副产物。过氧化氢与工作电极的表面(例如,电活性表面)反应,产生两个质子($2H^+$)、两个电子($2e^-$)和一个氧分子(O_2),其产生被检测的电子电流。

[0105] 本文所使用的术语“电连接”和“电接触”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指本领域技术人员已知的两个电导体之间的任何连接。在一个实施例中,电极与设备的电子电路进行电连接(例如,电接触)。在另一个实施例中,两种材料、例如但不限于两种金属可以彼此电接触,使得电流可以从两种材料中的一种材料传递到另一种材料。

[0106] 本文所使用的术语“电子设备”，“传感器电子设备”和“系统电子设备”是广义术语，并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（并且不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指可操作地耦合到传感器并且被配置来测量、处理、接收和/或传输与传感器相关联的数据的电子器件，和/或被配置为与流量控制装置通信的以及控制和/或监控由流量控制装置计量的流体的电子器件。

[0107] 本文所使用的术语“细长导电体”是一个广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（并且不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指至少部分地由导电材料形成的细长体，还包括可以在其上形成的任何数量的涂层。举例来说，“细长导电体”可以指裸露的细长导电芯（例如，金属线），涂有一层、两层、三层、四层、五层或更多层材料的细长导电芯，每个都可以是或不是导电的，或者是在其上具有导电涂层、迹线和/或电极并且涂有一层、两层、三层、四层、五层或更多层材料的细长非导电芯，每层材料可以是或者不是导电的。

[0108] 本文所使用的术语“宿主”是广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指植物或动物，例如人。

[0109] 本文所使用的术语“体外部分”是广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指适于保留和/或存在于宿主的活体外部的设备（例如，传感器）的一部分。

[0110] 本文所使用的术语“体内部分”是广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指适于插入和/或存在于宿主的活体内的装置（例如，传感器）的一部分。

[0111] 本文所使用的术语“多轴弯曲”是广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指在多于一个平面或绕多于一个轴弯曲的偏好。

[0112] 本文所使用的术语“可操作地连接”，“可操作地链接”，“操作连接”和“操作链接”是广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指链接到一个或多个其他组件的一个或多个组件。这些术语可以指机械连接、电连接或允许在组件之间传输信号的任何连接。例如，可以使用一个或多个电极来检测样品中的分析物的量并将该信息转换成信号；然后，信号可以传输到电路。在这样的示例中，电极与电子电路“操作链接”。这些术语包括有线和无线连接。

[0113] 本文所使用的术语“恒电位器”是广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指以一个或多个预设值控制工作电极和参考电极之间电势的电子仪器。

[0114] 本文所使用的术语“处理器模块”是广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指被设计为使用响应并处理驱动计算机的基本指令的逻辑电路来执行算术或逻辑运算的计算机系统、状态机、处理器及其组件等。

[0115] 本文所使用的术语“原始数据”，“原始数据流”，“原始数据信号”，“数据信号”和“数据流”是广义术语，给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义（不限于特殊或定制的含义），并且非限制地指来自与测量的分析物直接相关的分析物传感器的模拟或数字信号。

例如,原始数据流是由A/D转换器从代表分析物浓度的模拟信号(例如,电压或安培)转换为“计数”的数字数据。这些术语可包括来自基本上连续的分析物传感器的多个时间间隔的数据点,每个数据点包括在从几分之一秒到例如1,2或5分钟或更长的时间间隔内进行的个别测量值。在一些实施例中,术语可以指已经在一段时间(例如,5分钟)内被整合或平均的数据。

[0116] 本文所使用的术语“传感器”和“传感器系统”是广义术语,并且给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(并且不限于特殊或定制的含义),并且无限制地指可以量化分析物的装置、组件或区域。

[0117] 本文所使用的术语“传感器会话期间”是广义术语,给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指传感器正在使用的时间段,例如但不限于从传感器植入(例如,由宿主植入)开始到移除传感器的时间段(例如,从宿主的身体上移除传感器和/或从系统电子设备中移除(例如断开))。

[0118] 本文所使用的术语“膜系统”和“膜”是广义术语,给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指可渗透或半渗透膜,其可以包括一个或多个层并且由可透氧的材料构成,该材料可以或不可使目标分析物渗透通过。在一个实例中,膜系统包含固定的葡萄糖氧化酶,其能够发生电化学反应以测量葡萄糖的浓度。

[0119] 本文所使用的术语“基本上的”和“基本上”是广义术语,给予本领域普通技术人员普通和惯常的含义(不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指足以提供所需功能的程度。

[0120] 其他定义将在以下描述中提供,并且在一些情况下将从术语使用的上下文中提供。

[0121] 如本文所使用的,以下缩写适用:Eq和Eqs(当量);mEq(毫当量);M(摩尔);mM(毫摩尔); μ M(微摩尔);N(正常);mol(摩尔);mmol(毫摩尔); μ mol(微摩尔);nmol(纳摩尔);g(克);mg(毫克); μ g(微克);Kg(千克);L(升);mL(毫升);dL(分升); μ L(微升);cm(厘米);mm(毫米); μ m(微米);nm(纳米);h和hr(小时);min(分钟);s和sec(秒); $^{\circ}$ C(摄氏度) $^{\circ}$ F(华氏度),Pa(帕),kPa(千帕),MPa(兆帕),GPa(千兆帕),Psi(磅/平方英寸),kPsi(千磅/平方英寸)。

[0122] 系统概述/系统整体描述

[0123] 体内连续分析物传感技术可依赖于具有一定刚度(例如,由杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力限定的刚度)的体内传感器,所述刚度是基于在用于促进葡萄糖浓度测量的膜上成功涂覆传感器的最小刚度确定的。

[0124] 杨氏模量,也称为弹性模量,是线性弹性固体材料的一种机械性质,其限定材料中的应力(每单位面积的力)和应变(比例变形)之间的关系。弯曲模量是物体的一种强度特性,可以计算为弯曲变形中应力与应变的比率,或材料弯曲的趋势。物体的弯曲模量可以通过弯曲试验产生的应力-应变曲线的斜率来确定(例如ASTM D 790弯曲测试),并且可以用每单位面积的力的单位表示。对于诸如某些布置中的金属的各向同性材料,杨氏模量和弯曲模块可以是相同的。然而,对于某些物体,例如细长的聚合物物体,弯曲模量可以与杨氏模量不同。屈曲力可以被定义为在物体弯曲之前可以施加的最大压缩载荷。

[0125] 例如,金属包覆的钽丝有时用作连续分析物传感器的裸芯传感元件。该传感元件涂覆在膜上以得到最终传感器。在这些配置中,传感器整体的刚度可以比周围的皮肤和脂

肪组织大得多。已经发现,这种类型的刚度不匹配可能导致基本适应性不匹配,这可能加剧异物巨细胞对体内传感器的响应。本质上,由于传感器和周围组织的刚性差异,随着运动的增加,组织和传感器之间界面处的应力可能增加。由于传感器更加坚硬,这可能在初始损伤后对周围组织造成额外的创伤,从而重新激活炎症复发。

[0126] 已经报告了各种皮肤层的宽范围的弹性模量:对于角质层的水合作用减少5-1000MPa,真皮56-260kPa,SubQ组织0.12-23kPa。钽芯传感器的杨氏模量可以高达 27×10^6 psi或186GPa,这是皮肤组织可以承受的杨氏模量的6000倍以上(例如,对于除角质层外的组织,在0.1-260kPa之间的杨氏模量)。这对生物力学兼容性提出了巨大挑战。

[0127] 本文描述了具有增强的生物相容性的、用于连续分析物监测的柔性分析物传感器。本文描述的系统和方法提供减小的模量-失配传感器,其包括柔性的和适应组织的芯,以改善装置与组织的相互作用。本文讨论的柔性分析物传感器提供改进的生物相容性,同时保持其机械特性,优化生产时的操作,例如传感器的涂覆处理。本文描述的柔性分析物传感器可以减少来自微动的插入后损伤并且最小化由组织创伤引起的传感器噪声。

[0128] 以下的说明和示例参照附图描述了本实施例。在附图中,标号表示本实施例的元件。这些标号将在下面结合相应的附图特征的描述中再次出现。

[0129] 传感器系统

[0130] 图1描绘了根据一些示例实现的示例系统100。系统100包括连续分析物传感器系统101,其包括传感器电子器件112和连续分析物传感器110。系统100可以包括其他装置和/或传感器,例如药物输送泵102和血糖仪104。连续分析物传感器110可以物理连接到传感器电子器件112,并且可以与连续分析物传感器110形成一体(例如,不可释放地连接到)或可释放地连接到连续分析物传感器110。传感器电子器件112,药物输送泵102和/或血糖仪104可以与一个或多个例如显示设备114、116、118和/或120等的装置耦接。

[0131] 在一些示例性实施方案中,系统100可以包括基于云的分析物处理器490,其被配置为分析与宿主(也称为患者)相关联的经由网络406(例如,经由有线、无线或其组合)从传感器系统101和其他装置,例如显示设备114、116、118和/或120等提供的分析物数据(和/或其他患者相关数据),并生成提供高级信息的报告,例如关于在特定时间范围内测量的分析物的统计资料。关于使用基于云的分析物处理系统的完整描述可以在2013年3月7日提交的名称为《分析物数据的基于云的处理(Cloud-Based Processing of Analyte Data)》的美国专利申请No.13/788,375中找到,该申请通过引用而整体并入本文。在一些实施方案中,工厂校准算法的一个或多个步骤可以在云中执行。

[0132] 在一些示例性实施方案中,传感器电子器件112可以包括与测量和处理由连续分析物传感器110生成的数据相关联的电子电路。该生成的连续分析物传感器数据还可以包括算法,其可用于处理和校准连续分析物传感器数据,但这些算法也可以以其他方式提供。传感器电子器件112可包括硬件、固件、软件或其组合,以通过连续分析物传感器(例如连续葡萄糖传感器)提供分析物水平的测量。以下参照图2进一步描述传感器电子器件112的示例实施方案。

[0133] 在一个实施方案中,本文中所描述的工厂校准算法可由传感器电子器件执行。

[0134] 如所指出的,传感器电子器件112可以与一个或多个装置(例如显示设备114、116、118和/或120)耦合(例如,无线等)。显示设备114、116、118和/或120可以被配置用于呈现信

息(和/或警报),诸如由传感器电子器件112发送的传感器信息,以用于在显示装置114、116、118和/或120处显示。

[0135] 显示设备可以包括相对较小的密钥卡状显示设备114、相对较大的手持式显示设备116、蜂窝式电话118(例如,智能手机,平板电脑等)、计算机120和/或被配置为至少可以呈现信息(例如,药物递送信息、离散的自我监测葡萄糖读数、心率监测器、热量摄入监测器等)的任何其他用户设备。

[0136] 在一个实施方案中,本文描述的工厂校准算法可以至少部分地由显示设备执行。

[0137] 在一些示例性实施方案中,相对较小的密钥卡式显示设备114可包括手表、腰带、项链、坠饰、珠宝、粘合剂贴片、寻呼机、密钥卡、塑料卡(例如,信用卡)、身份证(ID)和/或类似物。该小型显示设备114可以包括相对小的显示器(例如,比大型显示设备116小),并且可以被配置为显示某些类型的可显示传感器信息,例如数值、箭头或颜色代码。

[0138] 在一些示例性实施方案中,相对较大的手持显示设备116可以包括手持接收器设备、掌上电脑和/或类似物。该大型显示设备可以包括相对较大的显示器(例如,比小型显示设备114大),并且可以配置为显示信息,例如包括传感器系统100输出的当前和历史传感器数据的连续传感器数据的图形表示。

[0139] 在一些示例性实施方案中,连续分析物传感器110包括用于检测和/或测量分析物的传感器,并且连续分析物传感器110可以被配置为作为非侵入性装置、皮下装置、透皮装置和/或血管内装置而连续检测和/或测量分析物。在一些示例性实施方案中,连续分析物传感器110可以分析多个间歇血液样本,但是也可以使用其他分析物。

[0140] 在一些示例性实施方案中,连续分析物传感器110可以包括葡萄糖传感器,其被配置为使用一种或多种测量技术,例如酶、化学、物理、电化学、分光光度法、极化、量热法、电离子渗疗法、辐射测量、免疫化学等的测量技术,测量血液或间质液中的葡萄糖。在连续分析物传感器110包括葡萄糖传感器的实施方案中,葡萄糖传感器可包括能够测量葡萄糖浓度的任何装置,并且可使用测量葡萄糖的多种技术,包括侵入性、微创性和非侵入性感测技术(例如,荧光监测),以提供指示宿主中葡萄糖浓度的数据(例如数据流)。数据流可以是传感器数据(原始的和/或经滤波的),其可以被转换成用于向宿主,诸如用户、患者或看护者(例如父母、亲属、监护人、教师、医生、护士或任何其他关心宿主健康的人)提供葡萄糖值的校准数据流。此外,连续分析物传感器110可以作为以下类型的柔性分析物传感器中的至少一种植入:可植入式葡萄糖传感器、经皮葡萄糖传感器、植入宿主血管或体外循环的传感器、皮下传感器、可再填充皮下传感器、血管内传感器。

[0141] 尽管本文的公开内容涉及包括包含葡萄糖传感器在内的连续分析物传感器110的一些实施方案,但是连续分析物传感器110也可包括其他类型的柔性分析物传感器。此外,尽管一些实施方案将葡萄糖传感器称为可植入葡萄糖传感器,但是也可以使用能够检测葡萄糖浓度并提供代表葡萄糖浓度的输出信号的其他类型的装置。此外,尽管本文的描述涉及葡萄糖作为被测量、处理和其他操作的分析物,但也可以使用其他分析物,包括例如酮体(例如,丙酮、乙酰乙酸和 β 羟基丁酸、乳酸盐等)、胰高血糖素、乙酰辅酶A、甘油三酯、脂肪酸、柠檬酸循环中的中间体、胆碱、胰岛素、皮质醇、睾酮等。

[0142] 图2描绘了根据一些示例实施方案的传感器电子器件112的示例。传感器电子器件112可以包括被配置为处理传感器信息(例如传感器数据)且例如经由处理器模块生成经变

换的传感器数据和可显示传感器信息的传感器电子器件。例如,处理器模块可以将传感器数据变换为以下各项中的一个或多个:经滤波的传感器数据(例如,一个或多个经滤波的分析物浓度值)、原始传感器数据、经校准的传感器数据(例如,一个或多个经校准的分析物浓度值)、变化率信息、趋势信息、加速/减速速率信息、传感器诊断信息、位置信息、警报/报警信息、校准信息,诸如可以通过本文公开的工厂校准算法、传感器数据的平滑和/或滤波算法等等确定的校准信息。

[0143] 在一些实施例中,处理器模块214被配置为实现数据处理的实质部分(如果不是全部的话),包括与工厂校准有关的数据处理。处理器模块214可以是传感器电子器件112的组成部分和/或可以放置在远处,例如在设备114、116、118和/或120和/或云490中的一个或多个设备中。在一些实施例中,处理器模块214可以包括多个较小的子组件或子模块。例如,处理器模块214可以包括警报模块(未示出)或预测模块(未示出),或可以用于有效地处理数据的任何其他合适的模块。当处理器模块214由多个子模块构成时,子模块可以位于处理器模块214内,包括在传感器电子器件112或其他相关设备(例如,114、116、118、120和/或490)内。例如,在一些实施例中,处理器模块214可以至少部分地位于基于云的分析物处理器490内或在网络406中的其他地方。

[0144] 在一些示例性实施方案中,处理器模块214可以被配置为校准传感器数据,并且数据存储单元220可以将校准的传感器数据点存储为变换后的传感器数据。此外,在一些示例性实施方案中,处理器模块214可以被配置为从诸如设备114、116、118和/或120的显示设备无线接收校准信息,以能够校准来自传感器110的传感器数据。此外,处理器模块214可以被配置为对传感器数据(例如,经校准和/或经滤波的数据和/或其他传感器信息)执行附加的算法处理,并且数据存储单元220可以被配置为存储变换后的传感器数据和/或与算法相关的传感器诊断信息。处理器模块214还可以被配置为存储和使用从工厂校准中确定的校准信息,如下所述。

[0145] 在一些示例性实施方案中,传感器电子器件112可以包括被耦合到用户接口222的专用集成电路(ASIC) 205。ASIC 205还可以包括恒电位器210,用于将数据从传感器电子器件112发送到一个或多个设备,例如设备114、116、118和/或120,的遥测模块232,和/或用于信号处理和数据存储的其他部件(例如,处理器模块214和数据存储单元220)。尽管图2描绘了ASIC 205,但是也可以使用其他类型的电路,包括现场可编程门阵列(FPGA),被配置为提供由传感器电子器件112执行的处理中的一些(如果不是全部)的一个或多个微处理器,模拟电路,数字电路或其组合。

[0146] 在图2所示的示例中,通过用于传感器数据的第一输入端口211,恒电位器210耦合到连续分析物传感器110,例如葡萄糖传感器,以从分析物生成传感器数据。恒电位器210还可以经由数据线212向连续分析物传感器110提供电压以偏置传感器,以测量指示宿主中分析物浓度的值(例如,电流等)(也称为传感器的模拟部分)。取决于在连续分析物传感器110处的工作电极的数量,恒电位器210可具有一个或多个通道。

[0147] 在一些示例性实施方案中,恒电位器210可以包括将来自传感器110的电流值转换为电压值的电阻器,而在一些示例性实施方案中,电流-频率转换器(未示出)还可以被配置成使用例如电荷计数装置来连续地集成来自传感器110的测量电流值。在一些示例实施方案中,模数转换器(未示出)可以将来自传感器110的模拟信号数字化为所谓的“计数”,以允

许处理器模块214进行处理。所得到的计数可以直接与处理器模块214相关。由恒电位器210测量的电流可以与宿主中的分析物水平(例如葡萄糖水平)直接相关。

[0148] 遥测模块232可以可操作地连接到处理器模块214,并且可以提供能够在传感器电子器件112与一个或多个其他设备(例如显示设备、处理器、网络接入装置等)之间进行无线通信的硬件、固件和/或软件。可以在遥测模块232中实现的各种无线电技术包括蓝牙、低功耗蓝牙、ANT、ANT+、ZigBee、IEEE 802.11、IEEE 802.16、蜂窝无线电接入技术、射频(RF)、红外(IR)、寻呼网络通信、磁感应、卫星数据通信、扩频通信、跳频通信、近场通信和/或类似的技术。在一些示例性实施方案中,遥测模块232包括蓝牙芯片,但是蓝牙技术也可以在遥测模块232和处理器模块214的组合中实现。

[0149] 处理器模块214可以控制由传感器电子器件112执行的处理。例如,处理器模块214可以被配置为处理来自传感器的数据(例如,计数)、对数据进行滤波、校准数据、执行故障安全检查和/或类似的操作。

[0150] 在一些示例性实施方案中,处理器模块214可以包括数字滤波器,例如无限脉冲响应(IIR)或有限脉冲响应(FIR)滤波器。所述数字滤波器可以平滑地从传感器110接收的原始数据流。通常,数字滤波器被编程为对在预定时间间隔(也称为采样率)采样的数据进行滤波。在一些示例性实施方案中,例如当恒电位器210被配置为以离散时间间隔测量分析物(例如,葡萄糖和/或类似物)时,这些时间间隔确定数字滤波器的采样速率。在一些示例性实施方案中,恒电位器210可以被配置为连续测量分析物,例如,使用电流-频率转换器。在这些电流-频率转换器实施方案中,处理器模块214可以被编程为在预定的时间间隔(采集时间)请求来自电流-频率转换器的积分器的数字值。由于电流测量的连续性,处理器模块214从积分器获得的这些数字值可以在采集时间内被平均化。这样,采集时间可以由数字滤波器的采样速率确定。

[0151] 处理器模块214还可以包括数据生成器(未示出),其被配置为生成数据包,以便传输到诸如显示设备114、116、118和/或120之类的设备。此外,处理器模块214可以生成数据分组以通过遥测模块232传输到这些外部源。在一些示例性实施方案中,如所指出的,数据包可以为每个显示设备定制,和/或可以包括任何可用数据,例如时间戳、可显示的传感器信息、变换后的传感器数据、传感器和/或传感器电子器件112的标识符代码、原始数据、经滤波数据、经校准数据、变化率信息、趋势信息、错误检测或校正和/或类似的数据。

[0152] 处理器模块214还可以包括程序存储器216和其他存储器218。处理器模块214可以耦合到通信接口(例如通信端口238)以及电源(例如电池234)。此外,电池234还可以耦合到电池充电器和/或调节器236,以向传感器电子器件12提供电力和/或对电池234充电。

[0153] 程序存储器216可以实施为半静态存储器,用于存储例如被耦合的传感器110的标识符(例如,传感器标识符(ID))等数据和用于存储代码(也称为程序代码)用于配置ASIC 205以执行本文描述的一个或多个操作/功能。例如,程序代码可以配置处理器模块214以处理数据流或计数、滤波、执行下面描述的校准方法、执行故障安全检查等类似的操作。

[0154] 存储器218还可以用于存储信息。例如,包括存储器218的处理器模块214可以用作系统的缓存存储器,其中为从传感器接收的最近传感器数据提供临时存储。在一些示例性实施方案中,存储器可以包括存储器存储组件,如只读存储器(ROM)、随机存取存储器(RAM)、

动态RAM、静态RAM、非静态RAM、易于擦除的可编程只读存储器 (EEPROM)、可重写ROM、闪存等。

[0155] 数据存储存储器220可以耦合到处理器模块214,并且可以被配置为存储各种传感器信息。在一些示例实施方案中,数据存储存储器220存储一天或多天的连续分析物传感器数据。例如,数据存储存储器可以存储从传感器110接收的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20和/或30天(或更多天)的连续分析物传感器数据。存储的传感器信息可包括以下多项中的一个或多个:时间戳、原始传感器数据(一个或多个原始分析物浓度值)、经校准数据、经过滤数据、经变换的传感器数据和/或任何其他可显示的传感器信息、校准信息(例如、参考BG值和/或诸如来自工厂校准的先前校准信息)、传感器诊断信息等类似的信息。

[0156] 用户接口222可包括各种接口,例如一个或多个按钮224,液晶显示器(LCD) 226,振动器马达228,音频转换器(例如,扬声器) 230,背光灯(未示出)和/或类似物。包括用户接口222的部件可以提供与用户(例如,宿主)交互的控制。一个或多个按钮224可以允许例如双态触发、菜单选择、选项选择、状态选择、对屏幕上问题的是/否响应、“关闭”功能(例如、用于警报)、“确认”功能(例如,用于警报)、重置等类似的功能。LCD 226可以向用户提供例如视觉数据输出。音频转换器230(例如,扬声器)可以响应于某些警报的触发而提供可听信号,例如当前和/或预测的高血糖和低血糖状况。在一些示例性实施方案中,可以通过音调、音量、占空比、模式、持续时间等来区分可听信号。在一些示例实施方案中,可听信号可被配置为通过按压传感器电子器件112上的一个或多个按钮224和/或通过使用在显示设备(例如,密钥卡、手机和/或类似物)上的按钮或选择信号来发信号通知传感器电子器件112而静默(例如,确认或关闭)。

[0157] 尽管参考图2描述了音频和振动报警,但是也可以使用其他警报机制。例如,在一些示例性实施方案中,提供了触觉报警,其包括被配置为响应于一个或多个报警状况而“戳动”或物理接触患者的戳动机构。

[0158] 电池234可以可操作地连接到处理器模块214(以及可能的传感器电子器件12的其他部件)并且为传感器电子器件112提供必要的电力。在一些示例性实施方案中,电池是锂锰氧化物电池。但是,可以使用任何适当尺寸和动力的电池(例如,AAA、镍镉、锌-碳、碱性、锂、镍-金属氢化物、锂离子、锌-空气、锌-氧化汞、银-锌、或气密密封电池)。在一些示例实施方案中,电池是可再充电的。在一些示例实施方案中,可以使用多个电池来为系统供电。在其他实施方案中,接收器可以例如通过电感耦合件以经皮方式供电。

[0159] 电池充电器和/或调节器236可以被配置为从内部和/或外部充电器接收能量。在一些示例性实施方案中,电池调节器(或平衡器) 236通过放掉过量的充电电流来调节再充电过程,以使得传感器电子器件112中的所有电池完全充满而不会对其他电池过度充电。在一些示例性实施方案中,电池234(或电池组)被配置为经由电感和/或无线充电板充电,但是也可以使用任何其他充电和/或电源机制。

[0160] 可以提供一个或多个通信端口238(也称为外部连接器)以使得与其他设备通信,例如可以提供PC通信(com)端口以实现和与传感器电子器件112分离或与其集成的系统的通信。例如,通信端口可以包括串行(例如,通用串行总线或“USB”)通信端口,并且可以与另一计算机系统(例如,PC、个人数字助理或“PDA”、服务器等类似物)通信。在一些示例性实施方案中,传感器电子器件112能够将历史数据传输到PC或其他计算设备(例如,如本文所公

开的分析物处理器),以供患者和/或医师进行回顾性分析。作为数据传输的另一个例子,工厂信息也可以从传感器或从云数据源发送到算法。

[0161] 所述一个或多个通信端口238还可包括:第二输入端口237,在其中可以接收校准数据;以及输出端口239,其可以被用于将经校准数据或要校准的数据发送到接收器或移动设备。图2示意性地示出了这些方面。应当理解,端口可以物理地分离,但是在替代实施方案中,单个通信端口可以提供第二输入端口和输出端口的功能。

[0162] 在一些连续分析物传感器系统中,可以简化传感器电子器件的在肤上部分以最小化皮肤上电子器件的复杂性和/或尺寸,例如,仅提供原始的、经校准的和/或经滤波的数据到被配置为运行校准和对于显示传感器数据所需的其他算法的显示设备。然而,传感器电子器件112(例如,经由处理器模块214)可以被实现为执行用于生成变换的传感器数据和/或可显示的传感器信息的前瞻性算法,例如,包括以下算法:评估参考数据和/或传感器数据的临床可接受性,根据入选标准评估校准数据以获得最佳校准,评估校准质量,将估计的分析物值与对应的测量分析物值进行比较,分析估计分析物值的变化,评估传感器和/或传感器数据的稳定性,检测信号伪影(噪声),替换信号伪影,确定传感器数据的变化率和/或趋势,执行动态和智能分析物值估计,对传感器和/或传感器数据执行诊断,设置操作的模式,评估数据的偏离等。

[0163] 尽管在图2中示出了分开的数据存储和程序存储器,但是也可以使用各种配置。例如,一个或多个存储器可用于提供存储空间以支持传感器电子器件112处的数据管理和存储要求。

[0164] 图3示出了用外壳300实现的连续分析物传感器系统101的示例性实施方案,连续分析物传感器110的至少一部分从外壳300延伸(例如,被安排和被定位在外壳300外部并从外壳300延伸的部分,用于经皮插入)。外壳300可以是传感器电子器件外壳,其形成传感器电子器件112的外壳。

[0165] 如图3所示,连续分析物传感器110的至少一部分可以从外壳300的底表面302中的开口304延伸。在一些实施方案中,连续分析物传感器110的从外壳300延伸的部分可以是传感器110延伸超出由底表面302所限定的平面的部分。在各种实施方案中,连续分析物传感器110的从外壳300延伸的部分可以是连续分析物传感器的、具有被设置在外壳300内的附加部分的那一部分(例如,在传感器110的内端或近端被耦合到传感器电子器件112的实施方案中,在外壳300内的一位置),或者连续分析物传感器110的从外壳300延伸的部分可以基本上是连续分析物传感器(例如,在外壳300的底部表面或与之邻近,连续分析物传感器110的近端被耦合到传感器电路112的实施方案中)。外壳300可以形成容器,该容器被配置成附接到宿主的皮肤,使得底部表面302与宿主的皮肤接触,并且连续分析物传感器110延伸到宿主的皮肤中。例如,底表面302可以配置有生物兼容性粘合剂,其将底表面302直接附接到宿主的皮肤或外壳300,和/或可以通过周围粘合剂或其他附接机构附接到宿主的皮肤。

[0166] 在图3的示例中,连续分析物传感器110是基本上独立的传感器,其在没有任何支撑力并且无论其相对于重力的如何取向的情况下均保持其形状和位置。在图3的配置中,连续分析物传感器110的从外壳300延伸的部分可具有例如在500MPa和147GPa之间的杨氏模量,例如,大于2GPa或5GPa的弯曲模量,和/或例如大于0.25牛顿(N)、大于0.02N、大于

0.01N、大于0.001N或者大于传感器110部分本身在重力作用下的重量的屈曲力,以使得连续分析物传感器110的从外壳300延伸的部分在各种实施方案中是柔性但又独立的。

[0167] 如图3和4所示,传感器110可以由细长体形成,例如细长导电体。在一些实施方案中,如下文进一步详细描述,细长导电体包括细长导电芯。在如下文进一步详细描述的其他实施方案中,细长导电体包括细长的非导电芯,例如聚合物芯或纤维芯。在如下文进一步详细描述的其他实施方案中,细长导电体包括多个基本上平面的层。

[0168] 图4示出了利用外壳300实现的连续分析物传感器系统101的另一示例性配置,连续分析物传感器110的至少一部分以非独立配置延伸。在图4的配置中,连续分析物传感器110的延伸部分相对于外壳300的形状和位置可以受到连续分析物传感器110和/或外壳300相对于重力和/或其他力的取向的影响,例如来自外部物体或气体或流体力接触力的接触力。图4中所示的连续分析物传感器110的配置可以被描述为非独立式或“湿面条”配置。

[0169] 图3和图4中所示的配置可以示出连续分析物传感器110的不同实施方案(例如,分别为独立式实施方案和非独立式实施方案),或图3和4中所示的配置可以是所述相同的连续分析物传感器110的不同状态。例如,图3的配置可以是体外配置,其中连续分析物传感器110尚未被植入并且是独立传感器。在植入(例如,插入宿主皮肤)之后,在一些实施方案中,连续分析物传感器110可以转化为体内非独立传感器。

[0170] 如下文进一步详细描述,连续分析物传感器110可包括细长导电体,其被配置成体外的独立细长导电体和体内非独立细长导电体,并被配置成响应于以下情况而从独立细长导电体转变成非独立细长导电体:(i)细长导电体的至少一部分与患者组织之间的接触,(ii)跨转变温度的温度变化(例如,在一些实施方案中,在78⁰F与100⁰F之间的转变温度),(iii)由细长导电体的至少一部分对来自患者组织的液体(例如水)的吸收,(iv)在来自患者组织的流体与细长导电体的至少一部分之间的生物和/或化学反应,和/或(v)电磁场(例如,电场、磁场或例如由用于连续分析物传感器的传感器电子器件或外部电子器件产生的组合的电场和磁场)。

[0171] 在图4的配置中,非独立式连续分析物传感器110可具有例如小于500MPa的杨氏模量,例如小于2-5GPa或小于1.5GPa的弯曲模量,和/或小于0.25牛顿(N)、小于0.02N、小于0.01N、小于0.001N或基本上为零或小于本身在重力作用下(例如,地球在海拔0米至500千米的范围内产生的重力)传感器110延伸部分的重量的屈曲力。在一个或多个实施例中,在图4的配置中(例如,体内配置),连续分析物传感器110可具有与其中嵌入传感器的组织的杨氏模量基本相同的杨氏模量(例如,在各种实施方案中,在0.1kPa和300kPa之间的杨氏模量)。

[0172] 在一些实施方案中,传感器被配置和被布置成监测单个分析物。然而,在其他实施方案中,传感器被配置和被布置成监测多种分析物,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多种不同的分析物。在又一个实施方案中,传感器被配置成基本上连续地监测至少一种分析物并间歇地监测至少一种分析物。基本上连续监测的分析物和间歇监测的分析物可以是相同的分析物或不同的分析物。

[0173] 在一些实施方案中,传感器被配置和被布置成用于植入宿主中并用于在传感器会话期间在体内产生与宿主样品中的分析物相关的信号。在一些实施例中,传感器会话的时间长度从大约小于10分钟、10分钟、20分钟、30分钟、40分钟或50分钟到大约1小时、2小时、3

小时、4小时、5小时或更长时间。在一些实施方案中,传感器会话的时间长度为约1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时或10小时至约11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时、24小时或更长时间。在一些实施方案中,传感器会话的时间长度为约小于0.25天、0.25天、0.5天、0.75天、或1天至约2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天或更长时间。

[0174] 分析物传感器可以被配置成用于任何类型的植入,例如经皮植入、皮下植入或植入宿主的循环系统(例如,植入血管,如静脉或动脉)。另外,传感器可以被配置成完全可植入的或体外可植入的(例如,进入体外血液循环装置,例如心脏旁路机或血液透析机)。美国专利申请公开号No.US-2006-0020187-A1,在其公开内容与说明书中所包含的公开内容不矛盾的部分上通过引用并入本文,其描述了可以通过插入到宿主的腹部组织的经皮植入中的示例性连续分析物传感器。美国专利申请公开号No.US-2008-0119703-A1,在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的部分上通过引用并入本文,其描述了可用于插入宿主静脉(例如,通过导管)的连续分析物传感器的示例性实施方案。在一些实施方案中,传感器被配置和被布置成用于体外使用。

[0175] 作为实例而非限制,在某些实施例中可以使用多种合适的检测方法包括但不限于,酶的、化学的、物理的、电化学的、免疫化学的、光学的、放射性的、量热的、蛋白质结合的和微观的检测方法,但也可以使用任何其他技术。可以使用的分析物传感器配置和检测方法的附加描述可以在以下的美国专利申请中找到:美国专利申请公开号No.US-2007-0213611-A1,美国专利申请公开号No.US-2007-0027385-A1,美国专利申请公开号No.US-2005-0143635-A1,美国专利申请公开号No.US-2007-0020641-A1,美国专利申请公开号No.US-2007-002064-A11,美国专利申请公开号No.US-2005-0196820-A1,美国专利号No.5,517,313,美国专利号No.5,512,246,美国专利号No.6,400,974,美国专利号No.6,711,423,美国专利号No.7,308,292,美国专利号No.7,303,875,美国专利号No.7,289,836,美国专利号No.7,289,204,美国专利号No.5,156,972,美国专利号No.6,528,318,美国专利号No.5,738,992,美国专利号No.5,631,170,美国专利号No.5,114,859,美国专利号No.7,273,633,美国专利号No.7,247,443,美国专利号No.6,007,775,美国专利号No.7,074,610,美国专利号No.6,846,654,美国专利号No.7,288,368,美国专利号No.7,291,496,美国专利号No.5,466,348,美国专利号No.7,062,385,美国专利号No.7,244,582,美国专利号No.7,211,439,美国专利号No.7,214,190,美国专利号No.7,171,312,美国专利号No.7,135,342,美国专利号No.7,041,209,美国专利号No.7,061,593,美国专利号No.6,854,317,美国专利号No.7,315,752,和美国专利号No.7,312,040,在其公开内容与说明书中包含的公开内容不互相矛盾的情况下,其内容通过引用并入本文。

[0176] 尽管本文描述了某些传感器配置和制造方法,但应理解,各种已知传感器配置中的任何一种可与本文所述的分析物传感器系统和制造方法一起使用,例如授予Ward等人的美国专利号No.5,711,861,授予Vachon等人的美国专利号No.6,642,015,授予Say等人的美国专利号No.6,654,625,授予Say等人的美国专利号No.6,565,509,授予Heller的美国专利号No.6,514,718,授予Essenpreis等人的美国专利号No.6,465,066,授予Offenbacher等人的美国专利号No.6,214,185,授予Cunningham等人的美国专利号No.5,310,469和授予Shaffer等人的美国专利号No.5,683,562,授予Bonnecaze等人的美国专利号No.6,579,

690, 授予Say等人的美国专利号No. 6, 484, 046, 授予Say等人的美国专利号No. 6, 103, 033, 授予Colvin等人的美国专利号No. 6, 512, 939, 授予Mastrototaro等人的美国专利号No. 6, 424, 847中所述的那些。所有这些都在于其公开内容不与说明书中包含的公开内容相矛盾的情况下通过引用并入本文。在上述专利文献中描述的传感器没包括所有适用的分析物传感器。应该理解的是, 所公开的实施例适用于各种分析物传感器配置。应当指出, 实施例的大部分描述, 例如下面描述的膜系统, 不仅可以用体内传感器实现, 而且可以用体外传感器实现, 例如血糖仪 (SMBG)。

[0177] 某些实施例的传感器被配置和布置成用于植入到身体结构中。在使用中, 传感器的体内部分可以绕一个或多个轴弯曲。这种弯曲可以间歇地发生, 这可以经常或不经常发生, 取决于诸如植入部位的性质 (例如, 周围组织的类型、组织的厚度等)、宿主活动的类型或总量和/或传感器的配置。

[0178] 在一个实施例中, 传感器被配置和被布置成用于经皮植入。一个示例性经皮植入部位是腹部, 其包括具有多个层 (例如, 皮肤、筋膜、脂肪、肌肉) 的腹壁, 所述多个层可以相对于彼此移动和/或横向滑动 (例如, 响应于宿主的运动)。筋膜有时可以在下面的脂肪或肌肉组织上滑动、伸展或移动一小段距离。

[0179] 在一些实施方案中, 当经皮植入传感器时, 体内部分穿过皮肤并进入下面的组织层。依赖于植入部位的性质, 传感器可以穿过两个或更多个组织层。因此, 宿主的自主或非自主运动可以移动组织层, 组织层又可以向植入的传感器施加各种力。类似地, 当传感器植入宿主的循环系统中时, 例如植入静脉或动脉, 并且当宿主移动时 (例如, 移动手臂、手腕和/或手掌), 可以将力施加到植入的传感器。

[0180] 当某些力 (例如, 使得传感器在非优选的弯曲轴线中弯曲的力) 施加到传统传感器时, 它们可能对传感器和/或传感器周围的组织造成损坏。相反, 一些实施例的传感器被配置和布置成响应于周围组织和/或身体动作施加到其上的力而弯曲和/或折曲 (例如, 同时沿着几个相应位置处的几个弯曲轴或沿着传感器的长度连续地弯曲和折曲)。如本文所公开的柔性分析物传感器可降低宿主组织损伤和传感器损坏的风险, 同时仍保持传感器精确度。

[0181] 在一些实施例中, 传感器被配置和布置用于强度和柔性的独特组合, 使得传感器能够植入至少一天、两天、三天或更多天并且在植入后测量至少一种分析物, 同时各个弯曲位置处经常同时绕多个轴承受间歇和/或反复的弯曲和/或折曲。在一些实施例中, 传感器被配置和被布置成在一个、两个、三个或更多个点处或沿其长度连续弯曲和/或折曲 (例如, 沿着对应于植入到宿主中的体内部分的长度)。附加地或替代地, 传感器可以能够围绕多个轴 (例如, 多轴弯曲) 和/或在多个平面内弯曲。如本文其他地方更详细描述, 传感器的组件可以实现强度或柔性的必要组合的方式被处理、形成和/或组合, 使得某些传感器实施例能够提供基本准确的连续分析物数据并同时能够在植入环境中坚持至少1、2、3天或更多天。

[0182] 在某些实施例中, 传感器的体内部分可具有与传感器嵌入其中的组织的杨氏模量基本相同的杨氏模量, 使得传感器依从组织并且基本上不提供对组织的运动的阻力。

[0183] 在一些实施例中, 连续分析物传感器110 (例如, 从传感器电子器件外壳延伸的连续分析物传感器110的部分) 的杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力可以基本上分别由用于传

传感器的细长芯结构(例如,用于传感器的该部分)的杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力确定。在各种实施例中,细长芯结构可以实施为细长导电芯或细长非导电芯,例如细长聚合物芯或细长纤维芯(例如,由一种或多种对位芳族聚酰胺合成纤维形成的芯,诸如Kevlar®纤维)。

[0184] 图5A,5B,5C示出了包括细长导电芯的实施方案中的柔性连续分析物传感器110的一个方面(例如,体内部分)。如图5A所示,连续分析物传感器110可包括细长导电体502,其包括细长芯510和至少部分地围绕芯510的第一层512。第一层512可包括工作电极(例如,位于窗口506中),并且膜508可以被设置在工作电极上。在图5A-5C的示例中,芯510可以实施为柔性导电芯,其被配置和布置用于多轴弯曲。在一些实施例中,芯510和第一层512可以由普通的柔性金属或金属合金形成。在一些实施例中,细长导电体502可以是至少两种材料的复合物,例如两种导电材料的复合物,或者至少一种导电材料与至少一种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(例如,环形)层,例如由第一材料形成的芯510和由第二材料形成的第一层512。然而,在一些实施例中可以包括附加层。在一些实施例中,这些层是同轴的。

[0185] 细长导电体502可以是长而薄的,但又柔韧且坚固。例如,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、0.002英寸或12微米。虽然细长导电体502在图5A至5C中被显示为具有圆形横截面,但在其他实施例中,细长导电体的横截面可以是卵形、椭圆形、矩形、三角形、多面体、星形、C形、T形、X形、Y形、不规则形等类似的形状。在一些实施例中,细长导电体502的芯510可以以导电线电极来实施。导电线电极芯可以包覆有一个或多个附加导电层(例如,具有用于电隔离的中间绝缘层)。导电层可由任何合适的材料构成。在某些实施方案中,可能需要在聚合物或其它粘合剂中使用包含导电颗粒(即导电材料颗粒)的导电层。

[0186] 在某些实施例中,细长导电体的柔性低模量细长芯可设置有表面金属包层。细长芯可以由低模量聚合物、金属、金属合金或它们的组合形成,具有小于 27×10^6 psi (186GPa)的杨氏模量。表面金属可包括一种或多种金属,例如铂或铂合金。细长芯和表面金属可以沿纵向同轴地布置,并且可以具有小于100微米的总直径。优选地,低模量芯聚合物、金属或合金也是生物相容的,并且提供对机械弯曲和扭曲的抗疲劳性。

[0187] 可用于形成低模量细长芯510的低模量金属和金属合金的实例包括:铜、金、镁、银、锡、钛、各种钛合金(例如, β 型钛合金、Ti-13Nb-13Zr、Ti-12Mo-6Zr-2Fe、Ti-15Mo、Ti-5Mo-5Zr-3Al、Ti-35Nb-7Zr-5Ta、Ti-9Nb-13Ta-4.6Zr)和/或锌。

[0188] 在某些实施例中,细长芯510(例如,芯510的非导电实施例)包括非导电材料(例如,包括聚氨酯和/或聚酰亚胺和/或形状-记忆的柔性聚合物/聚合物材料,或如本文所述的其他状态改变的聚合物材料。在一些实施例中,细长芯510由可软化的形状记忆热塑性材料形成,该材料可包括共聚物(例如嵌段共聚物或多嵌段共聚物)和另一种聚合物。可以将该另一种聚合物与共聚物共混以用作反增塑剂。合适的聚合物可包括聚醚氨酯、聚酯-氨基甲酸酯、聚醚-聚酯、聚醚聚酰胺、聚降冰片烯、高分子量(例如,更多和100kDa)的聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸烷基酯)共聚物、聚苯乙烯共聚物、填料改性的环氧树脂网络、化学交联的无定形聚氨酯、聚((甲基丙烯酸甲酯)-共-(N-乙基-2-吡咯烷酮))-PEG半-IPN、HDI-HPED-TEA网络、可生物降解的共聚酯-氨基甲酸酯网络以及它们的共聚物。

[0189] 除了提供结构支撑、弹性和柔性之外,在一些实施例中,芯510(或其部件)为从工作电极到传感器电子器件(未示出)的电信号提供电传导,这在本文其它地方描述。本领域技术人员将理解,这些附加配置是可能实现的。

[0190] 再次参考图5A-5C,在一些实施例中,第一层512由导电材料形成。工作电极可以由第一层512表面的暴露部分形成。因此,第一层512可以由被配置成为工作电极提供合适的电活性表面的材料(例如,但不限于铂、铂-铱、金、钯、铱、石墨、碳、导电聚合物、合金和/或类似的材料)形成。

[0191] 如图5A-5C所示,在一些实施例中,第二层504可以围绕第一层512的至少一部分,从而限定工作电极的边界。在一些实施例中,第二层504用作绝缘体并且由绝缘材料形成,比如聚酰亚胺、聚氨酯、聚对二甲苯或任何其他已知的绝缘材料。例如,在一个实施例中,第二层504被设置在第一层上并且被配置成使得工作电极经由窗口506暴露。在另一实施例中,提供了细长导体,其包括芯510、第一层512和第二层504,并且通过去除第二层504的一部分来暴露工作电极,从而形成窗口506,工作电极的电活性表面(例如,第一层的暴露表面)通过窗口506暴露。在一些实施例中,工作电极通过去除第二层和(任选地)第三层或其他层的一部分(例如,由此形成窗口506)而被暴露。从细长导体的一层或多层去除涂层材料(例如,暴露工作电极的电活性表面)可以通过手工、准分子激光、化学蚀刻、激光烧蚀、喷砂处理等来进行。

[0192] 在一些实施例中,传感器还包括包含导电材料的第三层514。在进一步的实施例中,第三层514可以包括参考电极,该参考电极可以由施加到第二层(例如,绝缘体)上的含银材料形成。含银材料可以包括各种材料中的任何一种,并且可以是各种形式,例如Ag/AgCl-聚合物糊、油漆、聚合物基的导电混合物和/或可市场上可购买的油墨。第三层514可以通过使用粘贴/浸渍/涂覆步骤(例如,使用模具计量浸涂工艺)进行处理。在一个示例性实施例中,通过浸涂主体(例如,使用弯月面涂覆技术)将Ag/AgCl聚合物糊剂施加到细长主体上,然后拉伸主体通过模具,以便将涂层计量到精确的厚度。在一些实施例中,使用多个涂覆步骤将涂层构建至预定厚度。这种拉制方法可用于形成图5B所示装置中的一个或多个电极。

[0193] 在一些实施例中,Ag/AgCl溶液或糊剂中的银颗粒可具有与最大颗粒尺寸相关的平均颗粒尺寸,其小于约100微米,或小于约50微米,或小于约30微米,或小于约20微米,或小于约10微米,或小于约5微米。Ag/AgCl溶液或浆料中的氯化银颗粒可具有与最大颗粒尺寸相关的平均颗粒尺寸,该最大颗粒尺寸小于约100微米,或小于约80微米,或小于约60微米,或小于约50微米,或小于约20微米,或小于约10微米。银晶粒和氯化银晶粒可以以氯化银颗粒与银颗粒的重量比约0.01:1至2:1,或约0.1:1至1:1的比例掺入。然后将银颗粒和氯化银颗粒与载体(例如聚氨酯)混合以形成溶液或糊剂。在某些实施例中,Ag/AgCl组分占Ag/AgCl总溶液或糊剂重量的约10%至约65%,或约20%至约50%,或约23%至约37%。在一些实施例中,Ag/AgCl溶液或糊剂具有约1至约500厘泊,或约10至约300厘泊,约50至约150厘泊的粘度(在环境条件下)。

[0194] 在一些实施例中,将Ag/AgCl颗粒混合到聚合物中,例如聚氨酯、聚酰亚胺或其他类似的聚合物,以形成用于参考电极的含银材料。在一些实施例中,第三层514例如通过使用烘箱或其他固化过程来固化。在一些实施例中,其中具有导电颗粒(例如,碳颗粒)的流体

可渗透聚合物的覆盖物被施加在参考电极和/或第三层514上。在一些实施例中,绝缘材料层可以位于含银材料的一部分上方。

[0195] 在一些实施例中,细长导体502还包括位于芯和第一层之间的一个或多个中间层。例如,在一些实施例中,中间层是绝缘体、导体、聚合物和/或粘合剂。

[0196] 可以预期,可以控制Ag/AgCl层厚度与绝缘体(例如,聚氨酯或聚酰亚胺)层厚度之间的比率,以允许一定的不会导致有缺陷(例如,由于蚀刻过程切割的深度比预期更深而导致的缺陷,从而无意地暴露电活性表面)的传感器的误差余量(例如,与蚀刻过程相关的误差余量)。该比率可以根据所使用的蚀刻工艺的类型而不同,不论是激光烧蚀、喷砂处理、化学蚀刻还是一些其他的蚀刻方法。在进行激光烧蚀以除去Ag/AgCl层和聚氨酯层的一个实施例中,Ag/AgCl层的厚度与聚氨酯层的厚度之比可为从约1:5至约1:1或从约1:3至约1:2。

[0197] 在某些实施例中,用于连续分析物传感器的芯包含非导电聚合物,并且第一层包含导电材料。这种传感器配置有时可以提供降低的材料成本、额外的柔性和/或状态改变特性。例如,在一些实施例中,芯由非导电聚合物形成,例如尼龙或聚酯细丝、线或绳,其可以涂覆和/或镀上导电材料,例如铂、铂-铱、金、钯、铱、石墨、碳、导电聚合物以及它们的组合。

[0198] 如图5A和5C所示,传感器110还可包括膜508,覆盖所述工作电极的至少一部分。在一些实施例中,传感器110包括与电活性表面(例如,至少工作电极)接触的膜508。如本文其他地方所述,植入的传感器可以沿多个轴重复弯曲和/或折弯。为了经受这种苛刻的处理并在超过1、2、3或更多天内提供分析物数据,传感器膜可被配置成承受反复压缩、弯曲和拉伸,同时基本上保持膜功能(例如,没有劈裂、弯曲或撕裂)。因此,传感器膜可以是坚固但有弹性的。肖氏硬度是材料弹性的量度。在一些实施例中,膜508包含肖氏硬度为至少约65A、70A、75A、80A、85A、90A、95A、30D、35D、40D、45D、50D、55D、60D或更高的聚合物。在一些实施例中,聚合物的肖氏硬度为约70A至约55D。肖氏硬度为约70A至约55D的聚合物包括但不限于聚氨酯、聚酰亚胺、硅氧烷等,如本文其他地方所述。

[0199] 在一些实施例中,整个膜由一种或多种肖氏硬度为约70A至约55D的聚合物形成。然而,在其他实施例中,仅仅是膜的一部分(例如膜层或区域)由这些聚合物中的一种形成。在一个示例性实施例中,膜的外层由肖氏硬度为约70A至约55D的聚合物形成。在一些实施例中,膜的大约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、35%、40%、45%或50%的外部由肖氏硬度为约70A至约55D的聚合物形成。在一些实施例中,阻挡区域由具有从约70A至约55D的肖氏硬度的聚合物形成。在其它实施例中,其它膜区域也由肖氏硬度在该范围内的聚合物形成。在一个实施例中,膜的至少一部分由肖氏硬度为约70A至约55D的聚合物形成,并且酶被设置在聚合物中。

[0200] 如本文所讨论的,膜可以通过任何合适的方法形成。可能希望通过将传感器在不同长度浸渍、通过掩膜、受控UV固化、印刷和/或类似方法,而在一些实施例的传感器的各种暴露电极上形成膜。

[0201] 图6A是沿线6-6截取的图5A中所示传感器的横截面。如图6A所示,膜508可以沉积在传感器的电活性表面上,并且可以包括多个域或层,例如下面更详细描述。在一些实施例中,膜包含一个单层。在一些实施例中,单层包括一个或多个功能域(例如,部分或区域)。在其他实施例中,膜包含两层或更多层。在一些实施例中,每个层执行不同的功能。在一些实施例中,多个层可以执行相同的功能。可以使用已知的薄膜技术(例如,喷涂、电沉积、浸

渍等)将膜508沉积在暴露的电活性表面上。在一个示例性实施例中,通过将传感器浸入溶液中并以可提供适当区域厚度的速度抽出传感器来沉积各个域。在另一个示例性实施例中,通过将溶液喷雾到传感器上一段时间来沉积各个区域,该时间段可提供适当的区域厚度。通常,膜系统可以通过使用本领域技术人员理解的方法被布置(被沉积)在电活性表面上。

[0202] 通常,膜系统包括多个域,例如,电极域602、干扰域604、酶域606(例如,包括葡萄糖氧化酶)和/或电阻域608,如图6A所示,并且可以包括高氧溶解度域和/或生物保护域(未示出),例如在美国专利申请公开号No.US-2005-0245799-A1中更详细描述,以及如下更详细地描述的。膜系统可以通过使用已知的薄膜技术(例如,气相沉积、喷涂、电沉积、浸渍等)沉积在暴露的电活性表面上。然而,在替代实施例中,其他气相沉积工艺(例如,物理和/或化学气相沉积工艺)可用于提供一个或多个绝缘和/或膜层,包括超声波气相沉积、静电沉积、蒸发沉积、溅射沉积、脉冲激光沉积、高速氧燃料沉积、热蒸发沉积、电子束蒸发沉积、反应溅射分子束外延沉积、大气层压力化学气相沉积(CVD)、原子层CVD、热丝CVD、低压CVD、微波等离子体辅助CVD、等离子体增强CVD、快速热CVD、远程等离子体增强CVD和超高真空CVD。然而,如本领域技术人员所理解的,膜系统可以通过使用任何已知方法设置在(或沉积在)电活性表面上。当使用酶时(例如,在某些双工作电极葡萄糖传感器配置中),为了便于制造,每个电极可以用包括酶的酶域浸渍。然后可以使一个工作电极(例如,第二工作电极)上的酶变性/杀死,例如通过暴露于UV或其他辐射,或通过暴露于本领域已知的、用于变性酶的其他试剂或处理方法。在一些实施例中,膜系统的一个或多个域由诸如硅氧烷、聚四氟乙烯、聚乙烯-共-四氟乙烯、聚烯烃、聚酯、聚碳酸酯、生物稳定的聚四氟乙烯、均聚物、共聚物、聚氨酯的三元共聚物、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)、聚氨酯、纤维素聚合物、聚砷及其嵌段共聚物(包括例如二嵌段、三嵌段、交替、无规和接枝共聚物那样的材料)形成。美国专利申请公开号No.US-2005-0245799-A1描述了可以应用的生物界面和膜系统配置和材料。

[0203] 在选定的实施例中,膜系统包括电极域602。所述电极域602被提供以确保在工作电极的电活性表面和参考电极之间发生电化学反应,因此电极域可以位于比干扰域604和/或酶域606更接近电活性表面的位置。电极域602可以包括在传感器的电化学反应性表面上保持水层的涂层。换句话说,电极域可以提供在工作电极和参考电极的表面之间的环境,这促进了电极之间的电化学反应。例如,粘合剂材料中的保湿剂可用作电极域;这允许在水性环境中完全传输离子。电极域还可以通过加速由电解质不足引起的电极启动和漂移问题来帮助稳定传感器的操作。形成电极域的材料还可以提供保护免受由于电极的电化学活性而形成大的pH梯度引起的pH介导的损害的环境。

[0204] 在一个实施例中,电极域包括亲水性聚合物膜(例如,柔性的、水可溶胀的水凝胶的),其具有从约0.05微米或更小,到约20微米或更大的“干膜”厚度,或从约0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3或3.5微米至约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或19.5微米,或从约3、2.5、2或1微米或更小,至约3.5、4、4.5或5微米或更大。“干膜”厚度是指通过标准涂覆技术由涂覆配方浇铸的固化膜的厚度。

[0205] 在一些实施例中,电极域602由氨基甲酸酯聚合物和亲水聚合物的可固化共混物

形成。在一些实施例中,涂层由具有羧酸酯或羟基官能团的聚氨酯聚合物和非离子亲水性聚醚链段形成,其中聚氨酯聚合物与水溶性碳二亚胺(例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC))在聚乙烯吡咯烷酮存在的情况下交联并在约50℃的中等温度下固化。

[0206] 在一些实施例中,电极域602由亲水聚合物(例如,聚酰胺、聚内酯、聚酰亚胺、聚内酰胺、功能化聚酰胺、功能化聚内酯、功能化聚酰亚胺、功能化聚内酰胺或其组合)形成,使电极结构域比上覆结构域(例如,干扰结构域,酶域)更显著地亲水。在一些实施例中,电极域602基本上完全和/或主要由亲水聚合物形成。在一些实施例中,电极域基本上完全由PVP形成。在一些实施例中,电极域602基本上完全和/或主要由亲水性聚合物形成。有用的亲水性聚合物包括但不限于聚-N-乙基吡咯烷酮(PVP)、聚-N-乙基-2-哌啶酮、聚-N-乙基-2-己内酰胺、聚-N-乙基-3-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙基-3-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙基-4-甲基-2-哌啶酮、聚-N-乙基-4-甲基-2-己内酰胺、聚-N-乙基-3-乙基-2-吡咯烷酮、聚-N-乙基-4,5-二甲基-2-吡咯烷酮、聚乙烯咪唑、聚-N,N-二甲基丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚环氧乙烷、聚-2-乙基恶唑啉,及以上物质的共聚物及其共混物。在一些实施例中可以使用两种或更多种亲水聚合物的共混物。在一些实施例中,亲水性聚合物不交联。在替代实施例中,可以进行交联,例如通过添加交联剂,例如但不限于EDC,或通过足以促进亲水性聚合物分子之间交联的波长的辐射,这被认为会在整个域产生更曲折的扩散路径。

[0207] 已经显示由亲水聚合物(例如PVP)形成的电极域显著减少分析物传感器的磨合时间;例如,利用基于纤维素的干扰域的葡萄糖传感器,例如本文其他地方更详细描述。在一些实施例中,已显示由单一亲水聚合物(例如,PVP)形成的单组分电极域显著减少葡萄糖传感器的磨合时间到小于约2小时、小于约1小时、小于约1小时、小于约20分钟和/或基本上立即地。

[0208] 通常,传感器磨合是传感器信号变得基本上代表分析物浓度(在植入后)所需的时间量。传感器磨合同时包括膜磨合和电化学磨合,其在本文别处更详细地描述。在一些实施例中,磨合时间小于约2小时。在其他实施例中,磨合时间小于约1小时。在其他实施例中,磨合时间小于约30分钟、小于约20分钟、小于约15分钟、小于约10分钟或更短。在一个实施例中,传感器磨合基本上立即发生。有利地,在其中磨合时间为约0分钟(基本上立即)的实施例中,可以插入传感器并且几乎在插入后立即开始提供实质准确的分析物(例如,葡萄糖)浓度,例如,其中膜磨合不限制启动时间。

[0209] 在一些实施例中,提供柔性传感器(例如,具有小于2-5GPa的弯曲模量或小于147GPa的杨氏模量或基本上匹配于其中嵌入传感器的一个或多个组织层的模量的传感器)可以减少磨合时间和/或可以防止在磨合时间之后的第一天效应,例如由对新植入的传感器的组织反应(例如,炎症)引起的错误测量。

[0210] 此外,提供比下一个更远端的膜层或域(例如,覆盖域;比电极域更远离电活性表面的层,例如干扰域或酶域)基本上更亲水的电极域,如通过增加膜系统被周围宿主组织水合的速率来减少植入传感器的磨合时间。相对于覆盖层(例如,与电极域接触的远端层,例如干扰域、酶域等),增加电极域的亲水性可以增加吸水率,从而减少传感器磨合时间。基于亲水性聚合物相对于彼此和相对于覆盖层(例如,基于纤维素的干扰域)的亲水性,可以通过适当选择亲水性聚合物来显著增加电极域的亲水性,其中某些聚合物比覆盖层本质上更

亲水。在一个示例性实施例中，PVP形成电极域，干扰域由纤维素衍生物的共混物形成，例如但不限于乙酸丁酸纤维素和乙酸纤维素；据信，由于PVP比基于纤维素的干扰域本质上更亲水，PVP快速将水吸入膜到电极域，并使传感器能够以所需的灵敏度和准确度起作用，并且在植入后的显著缩短的时间内开始。传感器磨合时间的减少，减少了主体必须等待以获得传感器读数的时间量，这不仅在动态应用中，而且特别是在时间紧迫的医院环境中特别有利。

[0211] 当覆盖域(例如，覆盖电极域的域)的水吸收小于电极域的水吸收时(例如，在膜平衡期间)，则两个域之间的吸水差异可以驱动膜平衡，从而使膜磨合。即，增加亲水性的差异(例如，在两个域之间)可以导致吸水率的增加，这反过来可以导致膜磨合时间和/或传感器磨合时间的减少。如本文其他地方所讨论的，与覆盖域相比，电极域的相对亲水性可以通过选择用于形成电极域的更亲水的材料(和/或用于覆盖域的更亲水性材料)来调节。例如，可以选择具有能够吸收更大量水的亲水性聚合物的电极域，以代替能够比第一亲水性聚合物吸收更少水的第二亲水性聚合物。在一些实施例中，电极域和覆盖域之间的水含量差异(例如，在膜平衡期间或之后)为从约1%或更低到约90%或更高。在其他实施例中，电极域和覆盖域之间的水含量差异为从约10%或更低到约80%或更高。在其他实施例中，电极域和覆盖域之间的水含量差异为从约30%或更低到约60%或更高。在一些实施例中，比起相邻(覆盖)域(例如，比电极域更远离电活性表面的域)，电极域吸收从约5wt%或更少到95wt%或更多的水，或从约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50wt%的水至约55、60、65、70、75、80、85、90或95wt%的水。

[0212] 在另一个实例中，聚合物的吸水率可受其他因素的影响，例如但不限于聚合物的分子量。例如，PVP的吸水率取决于其分子量，通常为从约40kDa或更低至约360kDa或更高；与具有较高分子量PVP相比，具有较低分子量PVP(例如40kDa)吸收水的速度更快。因此，影响聚合物吸水速率的调节因子，例如分子量，可以促进适当选择用于电极区域制造的材料。在一个实施例中，选择较低分子量的PVP以减少磨合时间。

[0213] 可以通过已知的薄膜沉积技术(例如，喷涂或浸涂传感器的电活性表面)来沉积电极域602。在一些实施例中，通过在电极域溶液中浸涂电活性表面(例如，在去离子水中5、10、15、20、25或30%或更多PVP)并在约40°C至约55°C的温度下，从约15分钟至约30分钟的一段时间内固化该域来形成电极域(并且可以在真空下(例如，20至30mmHg)完成)。在其中使用浸涂法沉积电极域的实施例中，可以使用在电极域溶液中每分钟约1至约3英寸的插入速率，其中停留时间为约0.5至约2分钟，并且从电极域溶液中每分钟约0.25至约2英寸的抽出速率提供功能性涂敷。然而，在某些实施例中，上述那些之外的值可以是可接受的或甚至是期望的，例如，取决于溶液粘度和溶液表面张力，如本领域技术人员所理解的。在一个实施例中，将电极系统的电活性表面浸涂一次(一层)并在50°C下在真空中固化20分钟。在另一个实施例中，将电极系统的电活性表面浸涂并在50°C下在真空中第一次固化20分钟，然后浸涂并在50°C下在真空中固化20分钟第二次(二层)。在其他实施例中，电活性表面可以浸涂三次或更多次(三层或更多层)。在其他实施例中，通过喷涂或气相沉积将1, 2, 3或更多层PVP施加到电活性表面。在一些实施例中，可以将交联剂(例如EDC)添加到电极域浇铸溶液中以促进域内的交联(例如，在电极域聚合物组分、胶乳等之间)。然而，在一些替代实施例中，不使用交联剂，并且电极域基本上不交联。

[0214] 在一些实施例中,沉积的PVP电极域具有从约0.05微米或更小至约20微米,或从约0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3或3.5微米至约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或19.5微米,或从约2、2.5或3微米至约3.5、4、4.5或5微米的“干膜”厚度。尽管本文描述了独立的电极域,但是在一些实施例中,可以在干扰域和/或酶域(与电活性表面相邻的结构域)中提供足够的亲水性,以便在水性环境中(例如,没有明显的电极域)提供离子的完全转运。在这些实施例中,电极域不是必需的。

[0215] 细长芯(例如,细长导电芯或细长非导电芯)可具有足够大的杨氏或弯曲模量(例如,至少体外杨氏或弯曲模量)(例如,大于500MPa),在浸渍操作期间,所述芯保持其形状(例如,当芯浸入流体中时,所述芯由于来自浸渍流体表面的力而不弯曲)。在一些实施例中,可以在浸渍操作期间增加杨氏或弯曲模量(例如,通过施加电磁场或通过冷却至阈值温度)。在其他实施例中,杨氏或弯曲模量可以在体内降低(例如,由于温度升高,由于一个或多个层或其他结构的润湿或水合、由于施加或移除的电磁场、或者由于化学或生物反应),如下文进一步详细描述。

[0216] 细长芯(例如,用于被配置为从传感器电子器件外壳延伸的连续分析物传感器的一部分的细长导电芯或细长非导电芯)可具有足够大的屈曲力(例如,至少有体外屈曲力)(例如,大于0.25N、大于0.02N、大于0.01N、大于0.001N、或大于在重力作用下的芯的重量),芯在浸渍操作期间保持其形状(例如,当芯浸入流体中时,所述芯由于来自浸渍流体表面的力而不弯曲)。在一些实施例中,可以在浸渍操作期间增加杨氏或弯曲模量(例如,通过施加电磁场或通过冷却至阈值温度)。在其他实施例中,杨氏或弯曲模量可以在体内降低(例如,由于温度升高、由于一个或多个层或其他结构的润湿或水合、由于施加或移除的电磁场、或者由于化学或生物反应),如下文进一步详细描述。

[0217] 干扰物是在传感器的电化学反应性表面上直接或通过电子转移剂还原或氧化的分子或其他物质,以产生假阳性分析物信号(例如,非分析物相关信号)。该假阳性信号导致宿主的分析物浓度(例如,葡萄糖浓度)看起来高于真实的分析物浓度。在一些传统传感器中,假阳性信号是临床上重要的问题。例如,在危险的低血糖情况下,其中宿主摄入了干扰物(例如对乙酰氨基酚),人工高葡萄糖信号可以使宿主相信他是正常血糖(或者,在某些情况下的高血糖)。结果,当正确的行动过程开始进食时,主人可以做出不适当的治疗决定,例如不采取行动。在另一个实例中,在正常血糖或高血糖情况下,其中宿主已经消耗了对乙酰氨基酚,由对乙酰氨基酚引起的人工高葡萄糖信号可以使宿主相信他的葡萄糖浓度远高于其实际上的葡萄糖浓度。同样,由于人工高葡萄糖信号,宿主会做出不适当的治疗决定,例如给自己过多的胰岛素,这反过来可能导致危险的低血糖发作。

[0218] 在一些实施例中,提供干扰域604,其基本上限制或阻止一种或多种干扰物质通过其流动;从而基本上防止人工信号增加。如本文更详细描述,用于葡萄糖传感器的一些已知干扰物质包括对乙酰氨基酚、抗坏血酸、胆红素、胆固醇、肌酐、多巴胺、麻黄碱、布洛芬、L-多巴、甲基多巴、水杨酸盐、四环素、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、甘油三酯和尿酸。通常,一些实施例的干扰域对一种或多种干扰物质的渗透性低于对测量物质的渗透性,例如在电活性表面测量的酶促反应的产物,例如但不限于 H_2O_2 。

[0219] 在一个实施例中,干扰域由一种或多种纤维素衍生物形成。纤维素衍生物可包括但不限于纤维素酯和纤维素醚。通常,纤维素衍生物包括聚合物,例如乙酸纤维素、乙酸丁

酸纤维素、2-羟乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、偏苯三酸乙酸钠纤维素等,以及它们与其他纤维素或非纤维素的共聚物和三元共聚物。纤维素是 β -D-葡萄糖的多糖聚合物。虽然在一些实施例中可以使用纤维素衍生物,但是在其他实施例中也可以使用具有与纤维素衍生物相似性质的其他聚合多糖。纤维素干扰域的描述可以在美国专利申请公开号No.US-2006-0229512-A1,美国专利申请公开号No.US-2007-0173709-A1,美国专利申请公开号No.US-2006-0253012-A1和美国专利申请公开号No.US-2007-0213611-A1中找到,所有这些专利均在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下以引用的方式并入本文。

[0220] 在一些实施例中,干扰物的等效葡萄糖信号响应(由传感器测量)为50mg/dL或更低。在某些实施例中,干扰物产生40mg/dL或更低的等效葡萄糖信号响应。在一些实施例中,干扰物产生小于约30、20或10mg/dL的等效葡萄糖信号响应。在一个示例性实施例中,干扰域被配置为基本上阻断对乙酰氨基酚的通过,其中对乙酰氨基酚的等效葡萄糖信号响应小于约30mg/dL。

[0221] 在替代实施例中,干扰域配置为基本上阻断治疗剂量大小的对乙酰氨基酚。如本文所用的术语“治疗剂量”是广义术语,并且本领域普通技术人员将给出其普通和惯常的含义(不限于特殊或定制的含义),并且非限制地指影响疾病治愈、减轻疼痛或纠正饮食中因为特定因子缺乏而产生的表现所需的任何物质的量,例如与治疗性应用的化合物一起使用的有效剂量,例如作为药品。例如,治疗剂量的对乙酰氨基酚可以是缓解头痛或减轻发烧所需的一定量的对乙酰氨基酚。作为另一个实例,口服1000mg对乙酰氨基酚(例如通过吞咽两片500mg对乙酰氨基酚片剂)是经常用于头痛的治疗剂量。在一些实施例中,干扰膜配置成阻断治疗剂量的对乙酰氨基酚,其中对乙酰氨基酚的等效葡萄糖信号响应小于约60mg/dL。在一个实施例中,干扰膜配置成阻断治疗剂量的对乙酰氨基酚,其中对乙酰氨基酚的等效葡萄糖信号响应小于约40mg/dL。在另一个实施例中,干扰膜配置成阻断治疗剂量的对乙酰氨基酚,其中对乙酰氨基酚的等效葡萄糖信号响应小于约30mg/dL。

[0222] 在一些备选实施例中,另外的聚合物,例如NAFION®,可以与纤维素衍生物组合使用,以提供干扰域的等效和/或增强功能。作为一个例子,一层5wt.% NAFION®浇铸溶液施加在预先施加的(例如,并且已固化的)8wt.%的醋酸纤维素的层上,例如,通过浸涂至少一层醋酸纤维素,然后将至少一层NAFION浸涂到针型传感器上。以任何顺序形成的任何数量的涂层或层都适合用于形成干扰域。

[0223] 在一些替代的实施例中,可用作干扰域的基础材料的其他聚合物类型,例如,包括聚氨酯、具有侧链离子基团的聚合物和具有受控孔径的聚合物。在一个这样的替代实施例中,干扰域包括薄的疏水膜,其是不可溶胀的并且限制高分子量物质的扩散。干扰域对于相对低分子量的物质如过氧化氢是可渗透的,但是限制了较高分子量物质的通过,包括葡萄糖和抗坏血酸。用于减少或消除可应用于膜系统的干扰物质的其他系统和方法描述于美国专利号No.5,199,071,美国专利号No.7,074,307,美国专利申请公开号No.US-2005-0176136-A1,美国专利号No.7,081,195和美国专利申请公开号No.US-2005-0143635-A1,所有这些在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下通过引用并入本文。在一些替代实施例中,不同的干扰域不包括在内。

[0224] 在一些实施例中,干扰域直接沉积在传感器的电活性表面上或沉积在电极域的远

端表面上,域厚度为从约0.05微米至约20微米,或从约0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3或3.5微米至约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或19.5微米,或从约1,1.5或2微米至约2.5或3微米。在某些实施例中也可能需要较厚的膜,但也可以使用较薄的膜,因为它们对过氧化氢从酶膜向电活性表面的扩散速率的影响较小。

[0225] 通常,一些实施例的膜系统可以使用已知的薄膜技术(例如,浇铸、喷涂、拉伸、电沉积、浸涂等)被形成和/或被沉积在暴露的电活性表面上(例如,工作电极和参考电极中的一个或多个),然而也可以使用浇铸、印刷或其他已知的应用技术。干扰域604可以通过喷涂或浸涂而沉积(作为示例)。在如本文所述的针型(经皮)传感器的一个示例性实施例中,通过使用从约0.5英寸/分钟至约60英寸/分钟或约1英寸/分钟的插入速率,停留时间为从约0分钟至约2分钟或约1分钟,并且取出速率为约0.5英寸/分钟至约60英寸/分钟或约1英寸/分钟,并且固化(干燥)该区域约1分钟至约30分钟或约3分钟至约15分钟,将传感器浸涂到干扰域溶液来形成干扰域604(并且可以在室温或真空(例如,20至30mmHg)下完成)。在包括乙酸丁酸纤维素干扰域的一个示例性实施例中,有时在施加的每层之间有3分钟的固化(即干燥)时间。在采用醋酸纤维素干扰域的另一个示例性实施例中,在施加的各层之间使用15分钟的固化(即干燥)时间。

[0226] 在一些实施例中,浸渍过程可以重复至少一次并且最多10次或更多次。在其他实施例中,仅执行一次浸渍。所用的重复浸渍方法的数量取决于所用的纤维素衍生物、它们的浓度、沉积(例如浸渍)期间的条件和所需的厚度(例如,提供某些干扰物的功能性阻挡的足够厚度)等类似的。在一些实施例中,1至3微米可用于干扰域厚度;然而,在某些实施例中,这些值之外的值可以是可接受的或甚至是期望的,例如,取决于粘度和表面张力,如本领域技术人员所理解的。在一个示例性实施例中,干扰域由三层乙酸丁酸纤维素形成。在另一个示例性实施例中,干扰域由十层醋酸纤维素形成。在另一个实施例中,干扰域由一层醋酸纤维素和乙酸丁酸纤维素的共混物形成。在替代实施例中,干扰域可以使用任何已知方法及醋酸纤维素和乙酸丁酸纤维素的组合形成,如本领域技术人员将理解的。在一些实施例中,可以在施加干扰域之前清洁、平滑或以其他方式处理电活性表面。在一些实施例中,一些实施例的干扰域可用作生物保护或生物相容性域,即,当被植入到动物(例如人)时由于其稳定性和生物相容性而与宿主组织相接的域。在其他实施例中,膜系统的其他部分,例如但不限于酶域和/或电阻域,可以被配置用于干扰阻断。在其他实施例中,干扰域可以位于比其他膜域更远离或更靠近电活性表面。例如,在一些实施例中,干扰域可以位于比酶域或电阻域更远离电活性表面的位置。

[0227] 在某些实施例中,膜系统还包括酶域606,其布置成比干扰域更远离电活性表面;然而,其他配置可能是想要的。在某些实施例中,酶域606提供酶,以催化分析物与其共反应物的反应,如下文更详细描述。在葡萄糖传感器的一些实施例中,酶域606包括葡萄糖氧化酶(GOX);然而,也可以使用其他氧化酶,例如半乳糖氧化酶或尿酸酶氧化酶。在一些实施例中,酶域被配置和布置用于检测白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸氨基转移酶、胆红素、血尿素氮、钙、CO₂、氯化物、肌酸酐、葡萄糖、 γ -谷氨酰转肽酶、血细胞比容、乳酸盐、乳酸脱氢酶、镁、氧、pH、磷、钾、钠、总蛋白质、尿酸、代谢标记物、药物、各种矿物质、各种代谢物和/或类似物中的至少一种。在另一个实施例中,传感器被配置和布置成检测白蛋

白、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸氨基转移酶、胆红素、血尿素氮、钙、CO₂、氯化物、肌酸酐、葡萄糖、 γ -谷氨酰转肽酶、血细胞比容、乳酸、乳酸脱氢酶、镁、氧、pH、磷、钾、钠、总蛋白、尿酸、代谢标记物、药物、各种矿物质、各种代谢物和/或类似物中的两种或更多种。

[0228] 为了使基于酶的电化学葡萄糖传感器表现良好,传感器的响应可能既不受酶活性也不受共反应物浓度的限制。因为包括葡萄糖氧化酶在内的酶即使在环境条件下也作为时间的函数失活,这种行为在形成酶域时得到补偿。在一些实施例中,酶域由包含酶的胶体聚氨酯聚合物的水性分散体构成。然而,在替代实施例中,酶域由氧增强材料构成,例如硅氧烷或碳氟化合物,以便在瞬时缺血期间提供过量氧的供应。酶可以被固定在结构域内。例如,参见如美国专利申请公开号No.US-2005-0054909-A1,在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下通过引用并入本文。在一些实施例中,酶域606可以被沉积在干扰域604上,域厚度为从约0.05微米至约20微米,或从约0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3或3.5微米至约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或19.5微米,或从约2、2.5或3微米至约3.5、4、4.5或5微米。然而,在一些实施例中,酶域606可以直接沉积在电活性表面上。酶域可以通过喷涂或浸涂来沉积。在如本文所述的针型(经皮)传感器的一个实施例中,酶域通过将干扰域涂覆的传感器浸涂到酶域溶液中并在温度从约40°C至约55°C下将结构域固化约15至约30分钟而形成(并且可以在真空中(例如,20mmHg至30mmHg)完成)。在其中浸涂用于在室温下沉积酶域以提供功能性涂层的实施例中,所用的插入速率可为从约0.25英寸/分钟至约3英寸/分钟,停留时间为从约0.5分钟至约2分钟,抽出速率从大约0.25英寸/分钟到大约2英寸/分钟。然而,在某些实施例中,除上述值之外的值可以是可接受的或甚至是期望的,例如,如本领域技术人员所理解的,取决于粘度和表面张力。在一个实施例中,通过在酶域溶液中浸涂两次(即,形成两层)并在50°C下在真空中固化20分钟来形成酶域。然而,在一些实施例中,酶域可以通过以涂覆溶液的预定浓度、插入速率、停留时间、取出速率和/或所需厚度浸涂和/或喷涂一层或多层来形成。

[0229] 酶分析物传感器取决于它们所包含的酶的动力学。如本领域技术人员所理解的,为了计算一种反应物/分析物的浓度(例如,通过使用限定量的酶),所有其他反应物/共反应物将过量存在。然而,在身体中,情况往往并非如此;有时分析物过量。因此,在一些实施例中,传感器膜被配置和布置成限制分析物扩散到酶域,这样,可以精确地测量分析物。在一些实施例中,膜系统包括比酶域更远离电活性表面设置的电阻域608。尽管以下描述涉及葡萄糖传感器的电阻域,但是也可以针对其他分析物和共反应物修改电阻域。

[0230] 关于葡萄糖传感器,存在相对于血液中的氧气量的摩尔过量的葡萄糖;也就是说,对于细胞外液中的每个游离氧分子,通常存在超过100个葡萄糖分子(参见Updike等,Diabetes Care 5:207-21 (1982),在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的部分上通过引入作为参考)。然而,使用氧作为共反应物的固定化酶基葡萄糖传感器可以以非限速过量的氧供应,以使传感器线性地响应葡萄糖浓度的变化,同时不响应氧浓度的变化。具体地,当葡萄糖监测反应受到氧限制时,在最小葡萄糖浓度以上,不能达到直线度。不用使半透膜位于酶域上方,以控制葡萄糖和氧的通量,仅对于高达约40mg/dL的葡萄糖浓度才可以获得对于葡萄糖水平的线性响应。然而,在临床环境中,期望对葡萄糖水平的线性响应高达至少约400mg/dL。

[0231] 电阻域608可以包括半透膜,其控制氧和葡萄糖到下面的酶域的通量,从而使氧在

非限速过量的状态。结果,葡萄糖测量的线性度的上限被扩展到比没有电阻域的情况下高得多的值。在一个实施例中,电阻域608表现出氧与葡萄糖的渗透率之比为从约50:1或更低至约400:1或更高,或约200:1。结果,一维反应物扩散足以在皮下基质中发现的所有合理的葡萄糖和氧浓度下提供过量的氧(参见Rhodes等,Anal.Chem.,66:1520-1529(1994),在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下通过引用而并入本文)。

[0232] 在替代实施例中,较低的氧与葡萄糖比率可足以通过使用高氧溶解度域(例如,基于硅酮或碳氟化合物的材料或域)来提供过量氧以增强供应/运输氧到酶域。如果向酶提供更多的氧,则还可以向酶提供更多的葡萄糖而不造成限制氧的速率。在替代实施例中,电阻域由硅氧烷组合物形成,例如美国专利申请公开号US-2005-0090607-A1中所述,在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的部分上通过引用并入本文。

[0233] 在一个实施例中,电阻域608包括具有亲水和疏水区域的聚氨酯膜,以控制葡萄糖和氧气向分析物传感器的扩散,该膜可以由市售材料容易地且可再生产地制造。合适的疏水聚合物组分是聚氨酯或聚醚氨酯脲。聚氨酯是通过二异氰酸酯和双功能含羟基材料的缩合反应制备的聚合物。聚氨酯脲是通过二异氰酸酯和含双功能胺的材料的缩合反应制备的聚合物。可以使用的二异氰酸酯包括但不限于含有从约4至约8个亚甲基单元的脂族二异氰酸酯。含有脂环族部分的二异氰酸酯也可用于制备一些实施例的膜的聚合物和共聚物组分。形成电阻域的疏水基质的基础的材料可以是本领域已知的适合用作传感器装置中的膜的任何材料,并且具有足够的渗透性以允许相关化合物通过它,例如,允许氧分子从检查中的样品通过膜以到达活性酶或电化学电极。可用于制备非聚氨酯型膜的材料实例包括乙烯基聚合物、聚醚、聚酯、聚酰胺、无机聚合物如聚硅氧烷和聚碳硅氧烷、天然聚合物如纤维素和蛋白质基材料,以及它们的共混物或组合。

[0234] 在一个实施例中,亲水性聚合物组分是聚环氧乙烷。例如,一种有用的疏水-亲水共聚物组分是聚氨酯聚合物,其包含约20%的亲水性聚环氧乙烷。共聚物的聚环氧乙烷部分被热力学地驱动,以与共聚物的疏水部分和疏水聚合物组分分离。用于形成最终共混物的共聚物的20%聚环氧乙烷基软链段部分影响膜的吸水性和随后的葡萄糖渗透性。在一个实施例中,

[0235] 在一些实施例中,电阻域由经修饰以使得分析物(例如,葡萄糖)转运的硅氧烷聚合物形成。

[0236] 在一些实施例中,电阻域由硅氧烷聚合物/疏水-亲水聚合物共混物形成。在一个实施例中,用于共混物的疏水-亲水聚合物可以是任何合适的疏水-亲水聚合物,包括但不限于例如以下组分:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚甲基丙烯酸羟乙酯、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚醚如聚乙二醇或聚环氧丙烷及其共聚物,以及包括例如二嵌段、三嵌段、交替、无规则形、梳形、星形、树枝状和枝接共聚物(嵌段共聚物在美国专利号No.4,803,243和美国专利号No.4,686,044中讨论,两者均在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下通过引用而并入本文)。在一个实施例中,疏水-亲水聚合物是聚(环氧乙烷)(PEO)和聚(环氧丙烷)(PPO)的共聚物。合适的此类聚合物包括但不限于PEO-PPO二嵌段共聚物、PPO-PEO-PPO三嵌段共聚物、PEO-PPO-PEO三嵌段共聚物、PEO-PPO的交替嵌段共聚物、环氧乙烷和环氧丙烷的无规共聚物及它们的共混物。在一些实施例中,共聚物可任选地被羟基取代基取代。市售的PEO和PPO共聚物的实例包括从BASF®可获得的PLURONIC®牌聚合物。在一个实施

例中,使用PLURONIC® F-127。其他PLURONIC®聚合物包括PP0-PE0-PP0三嵌段共聚物(例如,PLURONIC®R产品)。其他合适的商业化聚合物包括但不限于从UNIQEMA®可获得的SYNPERONICS®产品。美国专利申请公开号No.US-2007-0244379-A1(在其公开内容与说明书中包含的公开内容的不矛盾的情况下通过引用并入本文)描述了适用于膜系统的电阻域和/或其他结构域的系统和方法。

[0237] 在一些实施例中,电阻域608被沉积到酶域606上,以产生从约0.05微米至约20微米,或从约0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、1、1.5、2、2.5、3或3.5微米至约4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19,或19.5微米,或从约2、2.5或3微米至约3.5、4、4.5或5微米的结构域厚度。电阻域可以通过气相沉积、喷涂、印刷或浸涂而沉积到酶域上。在一个实施例中,喷涂是优选的沉积技术。喷雾过程汽化并雾化溶液,因此在涂层材料沉降在下面的区域之前蒸发大部分或全部溶剂,从而使溶剂与酶的接触最小化。

[0238] 在另一个实施例中,物理气相沉积(例如,超声波气相沉积)用于将一个或多个膜域涂覆到电极上,其中气相沉积设备和工艺包括在真空室中产生微液滴的雾的超声喷嘴。在这些实施例中,微液滴在真空室内以湍流的方式移动,各向同性地撞击并粘附到基板的表面上。有利地,可以实施如上所述的气相沉积,以提供膜沉积工艺的高产量使用(例如,每个腔室至少约20至约200或更多个电极)、提供每个传感器上的膜的更大一致性以及提供增加的传感器性能均匀性,例如下面所描述的。

[0239] 在一些实施例中,沉积电阻域(例如,使用上述技术之一)包括形成基本上阻断或对抗抗坏血酸(过氧化氢测量葡萄糖传感器中的已知电化学干扰物)的膜系统。在沉积电阻域的过程中,可以形成结构形态,其特征在于抗坏血酸盐基本上不渗透通过该结构形态。

[0240] 在一个实施例中,通过喷涂从约1wt.%至约5wt.%聚合物和从约95wt.%至约99wt.%溶剂的溶液而将电阻域608沉积在酶域606上。在将包括溶剂的电阻域材料的溶液喷雾到酶域上时,希望减轻或大幅减少喷雾溶液中任何溶剂与酶的任何接触,这种接触会使酶域下面的酶失活。四氢呋喃(THF)是在喷雾时最小或可忽略地影响酶域的酶的一种溶剂。如本领域技术人员所理解的,其他溶剂也可以适合于使用。

[0241] 尽管可以使用各种喷雾或沉积技术,但是喷射电阻域材料并将传感器旋转至少一次180°通常可以提供被电阻域的充分覆盖。喷射电阻域材料并将传感器旋转120°至少两次,这甚至提供更大的覆盖(一层360°覆盖),从而确保对葡萄糖的抗性,例如上面更详细地描述的。

[0242] 在一些实施例中,将电阻域608喷涂并随后在约40°C至约60°C的温度下固化约15分钟至约90分钟的时间(并且可以在真空下(例如,从20至30mmHg)完成)。最多约90分钟或更长的固化时间可有利于确保电阻域的完全干燥。

[0243] 在一个实施例中,通过喷涂至少六层(即,将传感器旋转十七次120°以达到至少六层360°覆盖)并在50°C下在真空下固化60分钟来形成电阻域。然而,取决于溶液的浓度、插入速率、停留时间、取出速率和/或所得薄膜的所需厚度,可以通过浸涂或喷涂任何层或多个层来形成电阻域。另外,也可以使用对流烘箱来固化。

[0244] 在某些实施例中,可变频率微波炉可用于固化膜域/层。通常,微波炉直接激发溶剂的旋转模式。因此,与传统的对流烤箱一样,微波炉从内到外固化涂层,而不是从外部固化涂层。这种直接旋转模式激发是微波炉内通常观察到的“快速”固化的原因。与传统的微

波炉不同,传统的微波炉依赖于固定的发射频率,如果置于传统的微波炉内,可能会引起电介质(金属)基板的电弧放电,而变频微波炉(VFM)则在100毫秒内发出数千个频率,这可以基本上消除介电基板的电弧放电。因此,即使在如本文所述的金属电极上沉积之后,膜区域/层也可以固化。与在常规对流烘箱中观察到的溶剂蒸发的速率和完全性相比较,VFM固化可以增加从施加到传感器的液体膜溶液中蒸发溶剂的速率和完全性。在某些实施例中,VFM可与对流烘箱固化一起使用以进一步加速固化时间。在其中膜在施加到电极上之前被固化的一些传感器应用中,(例如参见美国专利申请公开No.US-2005-0245799-A1,其公开内容与在本说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下通过引用并入本文)常规微波炉(例如,固定频率微波炉)可用于固化膜层。

[0245] 多种治疗(生物活性)剂可与一些实施例的分析物传感器系统一起使用。在一些实施例中,治疗剂是抗凝血剂。在一些实施例中,抗凝血剂被包括在分析物传感器系统中以防止传感器内或传感器上的凝结(例如,在导管内或导管上或传感器内或传感器上)。在一些实施例中,治疗剂是抗微生物剂,例如但不限于抗生素或抗真菌化合物。在一些实施例中,治疗剂是抗菌剂和/或消毒剂。治疗剂可以单独使用,也可以两种以上组合使用。治疗剂可以分配在传感器(和/或导管)的整个材料中。在一些实施例中,一些实施例的膜系统包括治疗剂,其结合到膜系统的至少一部分中,或者结合到装置中并适于通过膜扩散。存在多种系统和方法,通过这些系统和方法将治疗剂掺入膜中。在一些实施例中,在制造膜系统时掺入治疗剂。例如,治疗剂可以在固化膜系统之前混合,或者在膜系统制造之后混合,例如通过将生物活性剂涂覆、吸收、溶剂浇铸或吸附到膜系统中。虽然治疗剂可以掺入膜系统中,但是在一些实施例中,治疗剂可以在血管内插入装置的同时、之前或之后施用,例如通过口服施用,或局部地,例如通过在植入部位附近皮下注射。在某些实施例中,可以使用被合并并在膜系统中的治疗剂与局部和/或全身给药的治疗剂的组合。

[0246] 作为非限制性示例,在一些实施例中,分析物传感器110是连续电化学分析物传感器,其被配置为提供至少一个工作电极和至少一个参考电极,这些电极被配置为测量与宿主中的分析物的浓度相关的信号。输出信号通常是用于例如向患者或医生提供宿主中测量的分析物浓度的有用值的原始数据流。然而,一些实施例的分析物传感器包括至少一个附加工作电极,其被配置成测量至少一个附加信号,如本文其他地方所讨论的。例如,在一些实施方案中,附加信号与分析物传感器的基线和/或灵敏度相关联,从而能够监测可能随时间发生的基线和/或灵敏度变化。

[0247] 通常,电化学连续分析物传感器定义在传感器产生的测量值(例如,以pA、nA计的电流或A/D转换后的数字计数)与对用户(例如,患者或医生)有意义的参考测量值(例如,葡萄糖浓度mg/dL,或mmol/L毫摩尔/升)之间的关系。例如,在可植入的基于扩散的葡萄糖氧化酶电化学葡萄糖传感器的情况下,感测机制通常取决于与葡萄糖浓度呈线性的现象,例如:(1)葡萄糖通过位于植入部位和/或电极表面之间的膜系统(例如,生物界面膜和膜系统)的扩散,(2)膜系统内的酶促反应,和(3)H₂O₂扩散到传感器。由于这种线性,可以通过求解方程来理解传感器的校准: $y=mx+b$,其中y代表传感器信号(例如,计数值),x代表估计的葡萄糖浓度(例如,mg/dL),m代表传感器对葡萄糖的灵敏度(例如,计数值/mg/dL),和b代表基线信号(例如,计数值)。当灵敏度m和基线(背景)b在体内随时间变化时,通过使用至少两个独立的匹配数据对(x₁,y₁;x₂,y₂)来求解m和b,从而当只提供传感器信号y时,能估计葡

葡萄糖,这样可以改善校准。通过将参考数据(例如,来自血糖仪的一个或多个参考葡萄糖数据点等类似的)与基本和时间对应的传感器数据(例如,一个或多个葡萄糖传感器数据点)匹配以提供一个或多个匹配数据对,可以创建匹配数据对,例如在共同待决的美国专利申请公开No.US-2005-0027463-A1(在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下在此通过引用而并入本文)中描述的。在一些可植入的葡萄糖传感器中,例如在授权给Heller等人的美国专利号No.6,329,161中(在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下在此通过引用而并入本文)所描述的,传感层利用固定化介质(例如,氧化还原化合物)将酶电连接至工作电极,而不是使用扩散介质。在一些可植入的葡萄糖传感器中,例如在美国专利号No.4,703,756中(在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下在此通过引用而并入本文)所详细描述的,该系统具有位于透氧外壳中的两个氧传感器,一个传感器未改变而另一个传感器接触葡萄糖氧化酶,使得能差异测量指示葡萄糖水平的、体液或组织中的氧含量。测量宿主中葡萄糖的各种系统和方法是已知的,所有这些系统和方法都可受益于所有实施例中的一些实施例,以提供具有基本上不受非恒定噪声影响的信噪比的传感器。

[0248] 有利地,启用连续分析物监测。例如,当分析物是葡萄糖时,连续的葡萄糖监测能够实现葡萄糖的密集控制,这可以降低糖尿病宿主的发病率和死亡率。在一些实施例中,医务人员不会因额外的患者互动要求而承受过度负担。

[0249] 有利地,宿主没有净样品(例如血液)损失,这是一些临床环境中的关键特征。例如,在新生儿重症监护室中,宿主非常小,甚至几毫升血液的损失也可能危及生命。此外,将体液样品返回到宿主而不是递送到废物容器,大大减少了需要特殊处理程序的生物危害废物的积累。下面更详细地讨论集成的传感器系统部件以及它们结合留在体内的分析物传感器的使用。

[0250] 各种已知的传感器配置和/或特征可以被这里描述的传感器系统利用,例如授权给Ward等人的美国专利号No.5,711,861、授权给Vachon等人的美国专利号No.6,642,015、授权给Say等人的美国专利号No.6,654,625、授权给Say等人的美国专利号No.6,565,509、授权给Heller的美国专利号No.6,514,718、授权给Essenpreis等人的美国专利No.6,465,066、授权给Offenbacher等人的美国专利No.6,214,185、授权给Cunningham等人的美国专利No.5,310,469、授权给Shaffer等人的美国专利No.5,683,562、授权给Bonnecaze等人的美国专利No.6,579,690、授权给Say等人的美国专利No.6,484,046、授权给Colvin等人的美国专利No.6,512,939、授权给Mastrototaro等人的美国专利No.6,424,847、授权给Mastrototaro等人的美国专利No.6,424,847、授权给Brister等人的美国专利申请公开号No.US-2006-0020187-A1、Brauker等人的美国专利申请公开号No.US-2007-0027370-A1、Kamath等人的美国专利申请公开号No.US-2005-0143635-A1、Brister等人的美国专利申请公开号No.US-2007-0027385-A1、Simpson等人的美国专利申请公开号No.US-2007-0213611-A1、Simpson等人的美国专利申请公开号No.US-2008-0083617-A1、Brister等人的美国专利申请公开号No.US-2008-0119703-A1、Brister等人的美国专利申请公开号No.US-2008-0108942-A1和Kamath等人的美国专利申请公开号No.US-2009-0018424-A1,所有这些(作为实例)都在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下在此通过引用而并入本文。上述专利和出版物不包括所有适用的分析物传感器;总体而言,应该理解,所公

开的实施例适用于各种分析物传感器配置。

[0251] 可以包括的、特别是对于具有细长导电或非导电芯的传感器的附加特征和细节，在美国专利9,131,885中被描述，该专利在其公开内容与说明书中包含的公开内容不矛盾的情况下整体地在此通过引用而并入本文。

[0252] 尽管上面结合图5A、5B、5C和6A描述的传感器110的实施例包括细长的导电芯，但这仅仅是说明性的。

[0253] 在其他实施例中，可以采用细长的非导电结构，例如细长的聚合物结构或细长的纤维结构作为芯。在其他实施例中，传感器110可以由多个基本上平面的层形成。在包括细长非导电芯的实施例中，芯可以设置有导电迹线和其他触点以形成细长导体，如下文结合各种实施例进一步详细描述。

[0254] 在各种实施例中，描述了连续分析物传感器110，其包括金属、聚合物或纤维芯和/或包括多个基本上平面的层。通常，在各种实施例中，金属芯、聚合物芯或纤维芯或平面分层传感器可以具有由杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力限定的柔性，该杨氏模量可以例如小于147GPa，该弯曲模量可以例如小于147GPa（例如，对于金属芯实施方式）或小于在2-5GPa之间（例如，对于聚合物芯或纤维增强芯实施方式），该屈曲力可以例如，在一些实施例中，小于0.25N、小于0.02N、小于0.01N、小于0.001N或者基本上为零或小于传感器自身重量。将认识到，在具有各向同性性质的材料中，杨氏模量可以反映弯曲模量并因此反映传感器的刚度。在各种实施例中，芯材料（例如，在具有细长导电或非导电芯的实施例中）和/或材料层（例如，在细长芯周围形成的层或多个基本平面的层中的一个层）可以是具有杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力的状态变化材料，其从体外值降低至体内值，使得植入的传感器在植入时软化。以这种方式，连续分析物传感器（或至少其中的支撑结构，例如芯或基本上平面或其他层）可在体外相对较硬（例如，独立）以促进制造、包装和/或植入过程，并且可以在体内变得相对柔韧（例如，非独立）。

[0255] 另外，传感器承受植入环境的能力的量度为疲劳寿命。在一些实施例中，具有金属、聚合物或纤维芯或由多个基本上平面的层形成的传感器110的疲劳寿命是在约0.125英寸的弯曲半径下进行从约28°至约110°的弯曲至少1,000次循环。

[0256] 在图6A的配置中，膜508被形成在基本上圆形的主体502上，并且在横截面上基本围绕芯。这仅仅是说明性的。在其他实施例中，膜508可包括被设置在基本平面的工作电极上的多个基本上平面的膜层，如在图6B的示例中所示的。

[0257] 如图6B所示，电极域602可以是形成在基本平面的导电层610上的基本上平面的层。导电层610可以例如是铂、铂合金或被形成于在下面的基本上平面的层612上的其他导电涂层，例如银迹线层或芯（例如，细长体的基本上圆柱形芯）。迹线层612或芯可以被形成一个或多个其他的基本上平面的层上，例如绝缘层、工作电极层、辅助电极层、参考电极层、对电极层和/或如本文所讨论的其他导电层。在图6的示例中，干扰域604被实现为在基本平面的电极域602上形成的基本上平面的干扰层，酶域606被实现为在基本上平面的干扰域上形成的基本上平面的酶层，以及电阻域608被实现为在基本上平面的酶域上形成的基本上平面的干扰层。在其他实施例中，可以将生物界面或生物保护域（未显示）合并到膜系统中，以帮助控制异物反应。例如，生物界面或生物保护域可用于减少生物材料相关的炎症或降低膜的生物淤积速率，从而增加植入装置的寿命。在各种实施例中，在不脱离优选实施

例的精神的情况下,可以省略、改变、替换和/或结合任何上述域(例如,在图6A或6B中公开的域)。例如,在某些实施例中,可能不存在电极域。在这些实施例的某些实施例中,可以设计干扰域以实现电极域的功能。

[0258] 在诸如图6B中所示的实施例的各实施例中,其中传感器110由多个基本上平面的层形成,膜508可以局部地形成在工作电极上(例如,使用印刷或其他图案化的沉积操作),以使得传感器110的其他部分基本上不含膜材料。这样,可以通过减少在传感器上形成的未使用的膜材料的量(例如,远离工作电极形成的膜材料)来降低传感器的成本。

[0259] 图6A的膜508和本文描述的变型也可以在具有非导电(例如,聚合物或纤维芯)的各种传感器中实施。例如,图7示出了具有细长非导电芯的连续分析物传感器。在该特定实施例中,传感器700(例如,连续分析物传感器110的实施方案)包括被配置和布置用于多轴弯曲的细长芯702。细长芯702(例如,芯510的非导电实施方案)包括非导电材料(例如,包括聚氨酯和/或聚酰亚胺和/或形状记忆或如本文所述的其他状态改变聚合物材料的柔性聚合物/聚合物材料)。工作电极704可以位于细长芯702上。参考电极或对电极706也可以位于细长芯702上。膜508可以设置在芯702上,至少覆盖工作电极704。导电通路708和710(例如,导电迹线)可以沿着细长的非导电芯702的长度延伸,以将工作电极704和参考电极706(分别)连接到传感器电子器件(未示出)。总的来说,芯702和在其上形成的导电部件(例如,一个或多个工作电极、参考电极或对电极、导电迹线等)可以形成用于柔性分析物传感器110的细长导体。

[0260] 在各种实施例中,图7的传感器可以被配置和布置成使得传感器的疲劳寿命是在约0.125英寸的弯曲半径下从大约28°到大约110°弯曲至少1,000次循环。非导电芯702可具有例如小于147Gpa、小于1GPa、小于1MPa或在1kPa与1MPa之间的杨氏模量(作为实例)。

[0261] 在一些实施例中,非导电芯702可以由被配置为响应于来自嵌入了传感器110的组织的环境影响和/或响应于例如外部施加或移除的电磁场的外部影响,可在体内软化的材料形成。例如,在一些实施例中,非导电芯702可以由具有温度依赖性杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力的形状记忆材料形成。例如,当传感器700被植入宿主中时,由于从宿主组织(例如,具有温度在78°F和98°F之间的宿主组织)吸收热量,芯702的温度上升可以使芯702软化,从而芯702的杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力减小(例如,减少5倍、10倍、100倍或大于100倍)。作为另一个例子,由于诸如来自宿主组织的水那样的流体的吸收而造成的芯702的水合可以导致芯702的软化,使得芯702的杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力减小(例如,5倍、10倍、100倍或超过100倍)。在一些实施方案中,杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力可以响应于从宿主组织吸收热量和液体,而减少一个、两个、三个或多于三个数量级。

[0262] 例如,芯702可以由可软化的形状记忆热塑性材料形成。可软化的形状记忆热塑性材料可包括共聚物(例如嵌段共聚物或多嵌段共聚物)和另一种聚合物。可以将另一种聚合物与共聚物共混以用作抗增塑剂。合适的共聚物可包括聚醚氨酯、聚酯-氨基甲酸酯、聚醚-聚酯和/或聚醚聚酰胺。在一个合适的实例中,芯702可以由具有高分子量苯氧基的聚酯/聚醚嵌段共聚物形成。可用于形成芯702的形状记忆聚合物的其他实例包括聚降冰片烯,高分子量(例如,更多及100kDa)的聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸烷基酯)共聚物、聚苯乙烯共聚物、填料改性的环氧网络、化学交联的无定形聚氨酯、聚((甲基丙烯酸甲酯)-共-(N-乙炔基-2-吡咯烷酮))-PEG半-IPN、HDI-HPED-TEA网络和可生物降解的共聚酯-氨基甲酸酯

网络。

[0263] 例如,可软化的形状记忆热塑性材料可以由适当选择的聚合物材料的共混物形成,以设定芯702的体外硬度(例如,独立硬度)并确定转变温度(例如,温度在78°F至98°F之间),在这时芯702基本上软化(例如,在一些实施方案中变为非独立的)。芯702可以是亲水的,使得体内水的吸收可以进一步降低转变温度并加速芯702在植入时的软化。如下文进一步详细讨论的,在一些实施方案中,聚合物材料可以通过使用挤出机而被混合并适当成形。

[0264] 图8和9示出了独立式传感器110和非独立式传感器110的示例。例如,图8的配置可以表示传感器110的体外配置,其中传感器110是独立传感器(例如,具有大于500MPa的杨氏模量和/或弯曲模量或具有基本上大于重力下传感器重量的屈曲力的传感器)。例如,图9的配置可以表示传感器110的体内配置,其中传感器110是非独立式传感器(例如,具有小于500MPa的杨氏模量和/或弯曲模量或具有小于0.01N或基本上小于传感器在重力下的重量的屈曲力的传感器)。如图9所示的传感器在从如图8所示的独立式传感器的过渡之后可以是非独立式的,或者在一些实施方式中可以是永久性非独立式传感器。

[0265] 如图8所示,如箭头802所示,独立传感器110可以在向其施加足够的力800时弯曲或变形,并且如箭头804所示,当力被撤回时,可以返回到与施加的力800之前的形状和位置。如图9所示,当向其施加足够的力(例如,大于传感器110的屈曲力的力)900时,非独立式传感器110可以如箭头902所示在各个位置处弯曲或变形,并且可以当撤回力时,如箭头904所示,保持弯曲或变形的形状。在某些情景下,图9的力900可以大于图8的力800。然而,在一些布置中,传感器110的屈曲力可以减小(例如,由于体内放置),使得力800可以引起图9中所示的屈曲。

[0266] 在各种实施例中,细长芯,例如图5A-6A的芯510和/或图7的芯702可由任何非导电材料形成,所述非导电材料可被形成为细长的结构。在另外的实施例中,非导电材料是聚合物。聚合物可以是尼龙或聚酯细丝、线或绳等。在一些实施例中,细长体是非平面的,例如本文所述,因此具有非矩形横截面。然而,在某些实施例中,细长主体是平面的。在一些实施例中,细长体的最小尺寸(例如,直径或宽度)小于约0.004英寸。然而,在某些实施例中,相对更大或更小的传感器直径是可接受的,例如在本文其他地方所描述的。

[0267] 可以使用如本文所述的各种技术来制造图7中所示的传感器700。在一些实施例中,通过在细长主体上沉积导电材料(例如,铂、铂-铱、金、钯、铱、石墨、碳、导电聚合物和合金中的至少一种)来施加工作电极704。在一些实施例中,导电材料是油墨、涂料或糊剂,并且使用本领域已知的厚膜和/或薄膜沉积技术沉积,例如但不限于丝网印刷、喷射印刷、块印刷和/或如本文所述的其他技术。然而,在一些实施方案中,使用本领域已知的电镀技术将工作电极材料镀在细长体上,例如但不限于电镀。可以通过在细长体上沉积含银材料来施加参考电极和/或对电极。与工作电极类似,参考电极的含银材料可以使用厚膜和/或薄膜沉积技术、本领域已知的各种印刷技术和/或电镀来沉积。可以使用如本文所述的一种或多种方法将膜508施加到至少工作电极上。特别地,在一些实施方案中,通过施加肖氏硬度为约70A至约55D的聚合物来施加膜。如参考图6A和6B所示,膜可包括多个层和/或域。

[0268] 结合图10-27描述用于具有非导电芯702的连续分析物传感器110的各种示例性布置和制造过程。具体地,图10-18和27示出了传感器110的非导电聚合物芯的实施方案,图19-26示出了传感器110的纤维芯实施方案。然后,结合图28-34描述其中传感器110包括多

个基本上平面的层的各种实施方案。关于具有柔性金属芯、柔性非导电芯和/或多个平面层的实施方案的柔性分析物传感器110的各种特征和性质将结合图35-45进行讨论。

[0269] 在图10-18和27的示例中,描述了基于聚合物的或聚合物的芯702以及用于形成柔性分析物传感器的各种方法和布置,该柔性分析物传感器具有明确限定的表面区域的工作(例如,铂)电极、参考(例如,银和/或氯化银)电极及用于在电极与传感器电子器件112之间接口的一条或多条导电迹线,以及用于传感器电子接口的合适的绝缘/图案。

[0270] 如图10所示,用于柔性分析物传感器110的基于聚合物的芯702可以具有椭圆形横截面形状1002,并且可以在其上设置有一条或多条导电迹线1000。导电迹线1000可以例如由炭黑、铂、铂-铱、银/氯化银或其他合适的导电材料形成。芯702的椭圆形横截面形状可以为传感器110提供增强的扭曲和/或取向控制,并且在传感器制造期间可以是有益的,这使得在卷到卷过程中“线”中不会发生扭曲。例如,椭圆形横截面形状(或具有诸如主尺寸大于正交的小尺寸的矩形横截面形状的任何类似横截面形状)可提供平行于主轴的优选弯曲轴线。以这种方式,可以减少对诸如电极和/或在芯上形成的迹线的结构的潜在弯曲损坏。在图10的示例中,导电迹线1000形成在芯702主轴的相对侧上的凹槽中。提供具有椭圆形横截面的细长传感器主体还可以为电极配置提供大表面积、无锋利边缘的优点。因此可以提供相对大的表面积电极,其可以有益于感测和平均在间质液中测量的葡萄糖并且最小化局部环境波动的影响。提供没有尖锐边缘的椭圆形横截面传感器可以帮助减少局部应力和组织损伤并提供更理想的植入物设计。

[0271] 图11示出了用于形成芯702和/或导电迹线1000的制造系统。如图11所示,制造系统100可以是挤出系统,其包括用于例如来自如上所述的共聚物和其他聚合物材料的共混物的挤出芯702的细丝挤出机1102。例如,细丝挤出机1102可以是双螺杆挤出机,其被配置成混合并挤出芯702(例如)。在图11的示例中,使用迹线挤出机1104和1106将导电迹线1000与芯702共挤出。冷却介质1108然后可以冷却挤出机系统的输出以形成细长的芯结构1110,例如具有聚合物芯702和导电迹线1000的芯结构。

[0272] 然而,这仅仅是说明性的。在其他实施例中,在形成(例如,通过挤压)带槽芯702之后,可以将诸如图12的导电迹线1200那样的导电迹线沉积到诸如在形成(例如,通过挤压)带槽的芯702之后的图13的凹槽1300那样的凹槽中。例如,可以在形成芯702之后使用刮板1400将迹线1200沉积到凹槽1300中,如图14所示。在一个实施例中,通过如由箭头1404所示的沿着芯702移动刮板1400来将液体导体1402(例如,导电油墨如具有碳、铂、银或其他悬浮在其中的导电颗粒的聚合物液体)擦拭到凹槽1300中,以形成迹线1200。

[0273] 在其他实施例中,诸如金属带的导电带可以被层压(例如,热层压)到非导电芯702中的一个或多个凹槽1300中。图16示出了其中芯702包括被设置在芯702的相对侧上的凹槽中的一对导电带迹线1600(例如,银或氯化银迹线)的示例实施方案。

[0274] 图15示出了可用于将迹线1600放置在芯702中的凹槽中的制造系统。如图15所示,芯702和迹线1600可以被馈送(例如,在卷轴、线轴或其他馈送设备之间)通过纤维加热器1502和层压模1504,以使得迹线1600被加热并层压到芯702上而形成用于柔性分析物传感器110的细长导电芯结构1510。然而,图15的系统仅仅是说明性的。图16示出了可用于将导电迹线层压到芯702上的另一示例性制造系统。在图16的示例中,感应加热器1700用于在与芯702接触之前加热迹线1600。如图17所示,在通过感应加热器1700加热之后,定位引导件

1702可用于在辊子1704之间引导芯702和加热的迹线1600,以在加热迹线1600和芯702之间产生接触压力来将迹线1600层压到芯702上,以形成细长导电芯。这样,热量和压力可以主要施加到迹线1600,使芯702的加热以及潜在的相关问题和/或缺陷(例如,在卷到卷处理中在加热和张力的下变窄和断裂)可以避免。

[0275] 在各种实施例中,迹线1600的一个或多个部分可用于形成柔性分析物传感器110的工作电极或参考电极的一部分,或迹线1600可以是图7的迹线708和710的实施方案,所述迹线将相应的电极导电地耦合到例如在芯702后端处的传感器电子器件,该传感器电子器件在传感器电子器件外壳的近侧或内部。图18示出了由具有迹线1800(例如,迹线1000、1200或1600的实施方案)的细长聚合物芯702形成的示例性细长导电芯,以及被形成在迹线1800上并与迹线1800导电接触的电极1802。

[0276] 电极1802可以例如通过垫印、模板印刷、气溶胶喷射印刷或本领域技术人员理解的任何其他合适的沉积或印刷工艺形成。作为一个说明性示例,垫印可以包括将来自容器的导电油墨提供到基板中的电极形状的凹部中;将转移垫按压在电极形状的凹部中的导电油墨上以将具有电极形状的导电油墨提升到芯702和迹线1800上;将转印垫与电极形状的导电油墨一起按压到芯702和迹线1800上,以便将具有所需形状的导电油墨沉积到与迹线1800导电连通的芯702上。在下文将结合例如图27进一步详细说明模板印刷和气溶胶喷射印刷。

[0277] 在图7、10、12、15和18的各种示例中,其他层(例如,绝缘层、附加电极层、膜层等)可以通过使用如本文所述的一个或多个方法形成在芯702的一个或多个部分上和/或设置在其上的迹线上,以形成完整的柔性分析物传感器用于耦合到传感器电子器件112。

[0278] 在一些实施例中,芯702可包括抵抗机械疲劳和热变形的材料和/或部件。例如,在一些实施例中,非导电芯702可以被实现为具有一个或多个纤维元件的纤维芯。纤维元件可以防止传感器基板表现出与热相关的拉伸和伸长,这在例如卷到卷的制造工艺中可能是期望的。

[0279] 图19示出了使用一束纤维1901实现的用于柔性分析物传感器的非导电芯的示例性实施方案。例如,纤维1901可以是对位芳族聚酰胺合成纤维,例如Kevlar®纤维,其防止例如在共挤出期间,由于在张力下加热造成的芯直径变化,并提供防止拉伸的纵向强度。纤维1901可以被封装在细长的绝缘体1900中。在一些实施方案中,细长的绝缘体1900可以由热塑性粘合剂形成。例如,提供由热塑性粘合剂形成的细长绝缘体1900可以增强后续金属带的粘附以形成导电迹线。细长的绝缘体1900和纤维芯702可以被共挤出以形成用于柔性分析物传感器110的细长的非导电芯结构1902。此外,纤维增强的非导电芯可以提供抵抗轴向变形的优点,其中可能有助于保持电极的表面积和用于传感器的电连接性。

[0280] 如图20所示,诸如导电迹线2000那样的的一个或多个导电迹线可以被形成在细长的绝缘体1900上。导电迹线2000可以是例如铂或铂合金迹线(作为示例),并且可以通过使用如上结合图15所述的加热器和层压模具施加热量和压力到迹线2000和主体1900,以至少部分地熔化迹线2000和/或主体1900以用于层压迹线2000到主体1900,而被附着到细长绝缘体1900上。如图21所示,可以在迹线2000的一部分上形成图案化的绝缘层2100,使得绝缘层2100中的窗口2102被形成在迹线2000的一部分上以用作电极(例如,工作电极)。尽管在图21中仅示出了细长导电芯结构2101的一侧,但是在一些实施方案中,导电迹线2000(参见

例如图20)和图案化的绝缘层2100可以被形成在芯1902的相对侧上以便在主体2101的第一侧上形成工作电极和在主体2101的相对的第二侧上形成附加的(例如,工作电极、参考电极或对电极)电极。如图19所示,芯结构1902可以由被封装在具有椭圆形横截面的细长绝缘体中的、基本上圆柱形的纤维束1901形成,以提供用于芯结构1902的扭曲和/或取向控制的量度以及用于电极配置的大表面积。尽管本文描述的一些实施例具有被形成在芯的相对侧上的两个凹槽,迹线和/或电极,但是在替代实施例中,可以存在三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个或更多个凹槽、迹线和/或电极。在这些替代实施例中的一些实施例中,凹槽、迹线和/或电极可沿细长芯的纵向轴线基本对称。例如,在具有三个凹槽,迹线和/或电极的一个实施例中,三个凹槽、迹线和/或电极可以基本上等距离地远离细长芯的纵向轴线并且对于细长体的横截面透视图彼此基本相等地间隔开。

[0281] 图22示出了由非导电纤维增强芯形成的细长导电体的示例性后端或近端2200(例如,比起图21中所示的远端更接近传感器电子器件),示出了被封装在细长绝缘体1900中的纤维束1901可以如何延伸到后端,并且示出绝缘层2100可以如何在后端被图案化。

[0282] 在一些实施例中,通过提供额外的工作电极、对电极和/或参考电极感测区域以提供来自多个电极的空间信号平均值,可以改善使用具有纤维增强芯的柔性分析物传感器的分析物感测。例如,在一些实施例中,纤维芯柔性分析物传感器可以设置镜像对称的导电迹线2000(例如,铂或基于铂的带)和同时用于工作信号的空间平均和使用同轴涂层2302的增加的参考负载的同轴涂层2302(例如,AgCl涂层),如图23所示。如图所示,同轴绝缘层2300可以被设置在涂层2302和迹线2000之间,以使涂层2302与迹线2000电绝缘。可以提供窗口2303(例如,绝缘层2300的切除部分)以在柔性细长导电体2301的第一侧2304和第二侧2306上形成对称设置的工作电极。因为在图23的示例中绝缘层2300和电极层2302围绕纤维增强芯的整个圆周延伸,这些层的形成和/或图案化可以更快、更简单和/或成本更低,以形成如图21所示的带状层。

[0283] 图24示出了由具有同轴涂层2302的非导电纤维增强芯形成的细长导电体2301的示例性后端或近端2400,示出了被封装在细长绝缘体1900中的纤维束1901如何可以延伸到后端,以及示出了绝缘层2300和涂层2302如何可以在后端形成图案以形成例如切口2402,其在切口2402处的传感器电子器件112或电触点可以耦合到传感器。在各种实施例中,可以至少在窗口2102和2303中的迹线2000的暴露部分上形成各种附加层(例如本文所讨论的一个或多个膜层)以形成工作电极。

[0284] 以上结合图19-24描述的纤维增强芯的实施例仅仅是说明性的。图25A示出了用于柔性分析物传感器的纤维增强芯的另一种实施方式。在图25A的示例中,芯702由具有被形成在束上的导电涂层2500(例如,金属包覆,诸如铂或铂基的包覆或铂溅射涂层)的纤维束2501(例如,对位芳族聚酰胺合成纤维,例如Kevlar®纤维)形成。以这种方式,基本上封装金属包覆芯的同轴绝缘层2504中的窗口2503可以允许工作电极由金属包覆纤维芯本身的一部分形成。如图25A所示,同轴导电层2502(例如,银或氯化银电极层)可以设置在绝缘层2504的至少一部分周围,以提供参考电极。

[0285] 应当指出,其中一束金属包覆的非导电纤维用作柔性分析物传感器的细长导电体的图25A的示例,仅仅是说明性的。如图25B的示例所示,用于柔性分析物传感器的非导电纤维增强芯702可以由具有导电涂层2500并且基本上被绝缘层2504(例如,聚合物材料包括聚

氨酯)和导电层2502围绕的单根纤维形成。在图25B的示例中,在绝缘层2504的窗口(例如,切除区域)2503中形成的工作电极可以具有足够的柔性,使得除了滴涂(例如蒸汽涂覆等)之外的膜涂覆过程可以被使用于将膜508沉积在窗口2503中的导电涂层2500的暴露部分上。

[0286] 在本文描述的任何实施例中,包括图25A或图25B中所示的实施例,可以通过增加其表面积来增加工作电极的灵敏度。例如,在一个实施例中,通过使用金属纳米颗粒(例如铂纳米颗粒)或由其他导电材料形成的纳米颗粒来增加工作电极的表面积。在一个实施例中,导电纳米颗粒可以混合到形成导电涂层的基质中。在替代实施例中,导电纳米颗粒可以被结合(例如,通过共价键结合)到非导电纤维芯的表面。因为导电纳米颗粒可以提供更大的表面积,所以可以实现测量物质(例如,过氧化氢)的更大氧化速率,从而导致传感器具有更高的传感器灵敏度。

[0287] 图26示出了由具有金属涂层2500的非导电纤维增强芯形成的细长导电体的示例性后端或近端2610,示出了被封装在细长绝缘体1900中的纤维束1901如何可以延伸到后端并示出绝缘层1900如何在后端形成图案以形成切口2600,在该切口2600处暴露金属化芯以将工作电极耦合到传感器电子器件112。

[0288] 在芯702被实施为纤维芯的实施例中,芯702可包括任何合适数量的纤维(例如,一根或多根编织或纺织的纤维的单纤维)以产生期望的芯直径、刚度和/或纵向强度。例如,在一些实施例中,单纤维芯可具有小于或等于12微米的直径。在一些实施例中,金属或聚合物芯可以被形成具有相对小的直径或主轴(例如,在10微米和50微米之间的直径或主轴)以同芯材料的选择一起或附加地降低芯的刚度、弯曲模量和/或屈曲力。

[0289] 在一些实施例中,具有金属、聚合物或纤维芯的柔性分析物传感器的体内部分通过减小在传感器与宿主组织之间的界面区域,从而减少从组织到界面的机械力的传导。例如,在一些实施方案中,体内部分的长度可以在1mm和5mm之间。

[0290] 在各种实施例中,诸如电极和/或导电迹线那样的导电结构(例如,用于将电极耦合到传感器电子器件112)可以使用模板印刷或喷射印刷程序被形成在非导电芯上。图27示出了被实现为聚合物芯的芯702的示例,如箭头2700所示,该芯可以设置有图案化的掩模或模板2702,其基本上围绕芯702的至少一部分并且包括诸如开口2704和2706那样的开口。诸如金属材料(例如,铂或铂合金)那样的导电材料可以被施加到开口2704和2706内的模板2702上并且被擦掉(例如,被挤压)而使得导电材料仅仅被形成在开口2704和2706内。如箭头2708所示,然后可以移除模板2702,以将沉积的导电材料留在芯702上以形成电极2710(例如,用于柔性分析物传感器的工作电极或参考电极)和对应于开口2704和2706的形状的导电迹线2712。然而,图27的过程仅仅是说明性的。在一些实施例中,诸如电极2710和迹线2712那样的导电结构(例如,电极704和/或706以及迹线708和/或710的实施方案)可以被印刷在芯702上(例如,使用气溶胶喷射印刷机,其中护套气流用于聚焦导电墨滴流,以在芯702上提供高分辨率导电结构)。

[0291] 尽管本文已经作为例子描述了具有线型(例如,金属、聚合物、导电、非导电和/或纤维)芯的柔性连续分析物传感器110的各种实施方式,但这些实施例仅仅是说明性的。在其他实施例中,传感器110可以由多个基本上平面的层形成。

[0292] 例如,图28示出了使用多个平面层2800实现的连续分析物传感器110的体内部分

的透视图。如图28所示,在一些实施例中,传感器110可包括基本上平面的绝缘层2802,被设置在绝缘层2802的第一侧上的基本上平面的第一电极层2808和被设置在绝缘层2802的相对的第二侧上的基本上平面的第二电极层2806。在各种实施例中,绝缘层2802可以是由聚乙烯、聚酰亚胺和/或状态改变材料(例如,温度依赖性形状记忆聚合物、依赖于水合作用的形状记忆聚合物、化学依赖性状态改变材料或如本文所讨论的依赖于场的状态改变材料)形成的绝缘聚合物层。

[0293] 第一电极层2808可以由金属材料,(例如铂、铂-铱、金、钯、铱及它们的合金、石墨、碳或导电聚合物等)形成。第一电极层2808的至少一部分可以形成用于传感器110的工作电极,并且可以被设置在附加绝缘层2810(例如,附加的绝缘聚合物层)中的窗口2811中。诸如银或银合金迹线层那样的迹线层2804可以被设置在绝缘层2802的第一侧上,并可以沿着绝缘层2802的表面在绝缘层2802和附加绝缘层2810之间以及绝缘层2802和第一电极层2808之间延伸。

[0294] 这样,迹线层2804可以在第一电极层2808(例如,工作电极)和传感器电子器件112(图28中未示出)或电触点之间提供导电耦合。第二电极层2806可以由例如银、氯化银或其他合适的电极材料形成。第二电极层2806可以形成用于传感器110的参考电极。用于膜508的一个或多个膜层可以至少在窗口2811中被形成在第一电极层2808上,如上文结合例如图6B所描述的(例如,图6B的导电层610可以是图28和/或图32的层2808的实现方案)。

[0295] 如图28所示,尽管每个层2800基本上是平面的(例如,包括与至少一个其他层的基本平面的表面接触的基本上平面的表面),但是外边缘2820可以是圆形的,使得传感器110的横截面轮廓2822基本上是椭圆形的,以提供如本文所讨论的扭曲和/或弯曲控制。

[0296] 图29示出了图28的实施方案中的传感器110的后部(例如,近端)端部2900。如图29所示,第二电极层2806和绝缘层2810可以包括诸如切口2906的特征和被配置用于耦合到传感器电子器件112(未示出)的附加窗口2909。在一些实施例中,在包括多个基本上平面的层2800的传感器110实施例的边缘部分2904,可以被涂覆或以其他方式处理(例如,用绝缘涂层),以防止跨层的电串扰。

[0297] 例如,通过以大片格式图案化所有迹线和电极,然后将包括所有所需层的大片进行单片化成单独的传感器,可以形成用多个基本上平面的层2800实现的传感器110。图30示出了具有多个平面层的平面板的示例,在一个实施例中单一化传感器110可以由该平面板形成。

[0298] 如图30所示,可以提供平面绝缘材料片材2802'(例如,由聚乙烯,聚酰亚胺,其他聚合物和/或状态变化材料(例如温度依赖性的形状记忆聚合物、水合依赖性形状记忆聚合物、化学/生物依赖性状态改变材料、或如本文所述的场依赖性状态改变材料)形成的绝缘聚合物片)。可以提供片材2802',并且片材2802'可以用基本上覆盖片材2802'的第一侧的迹线材料(例如,银)2808'的平面片材2808'进行涂覆。可以使用各种金属沉积技术中的任何一种来沉积迹线材料2808',例如溅射、丝网印刷或本文所述的其他沉积技术。

[0299] 片材2810'可以被沉积在覆盖连续的导电(例如,迹线)材料2808'层的图案中,同使时留下导电材料2808'的预定的表面区域(例如,如图30中所示的条带)未被覆盖以沉积电化学膜材料和/或电极材料。通过使用例如射频(RF)溅射绝缘材料(例如,二氧化硅(SiO₂)或氮化硅(SiN_x))到平面电极材料片的预定区域,或通过丝网印刷绝缘材料(例如,

在有机溶剂中的聚氨酯分散体,热塑性硅氧烷聚碳酸酯氨基甲酸酯,或聚二甲基硅氧烷(PDMS)到平面迹线层上,片材2810'可以被沉积。片材2810'可以有间隙地被沉积,该间隙形成图30中所示的导电材料条,使得迹线层2808'的所需部分未被覆盖。这样,可以避免激光烧蚀或激光刮削绝缘材料以限定电极条的窗口,从而减少柔性分析物传感器的生产时间和成本。但是,这仅仅是说明性的。在一些实施例中,可以在平面材料的平面片上沉积完整的平面绝缘材料片,并使用激光切割或其他合适的技术将其图案化。

[0300] 通过在片材2802'上提供一片参考电极材料或通过将片材2802'提供到预先形成的参考电极材料片材上,片材2802'可以与在第二侧(例如,与形成迹线层的一侧相对的一侧,在图30未示出)设置有参考电极材料的平面片材(例如,银或氯化银的平面片材)一起提供。各种附加材料,例如本文所述的绝缘材料、电极材料或膜材料,可以被沉积、层压、印刷、擦拭或以其他方式提供以形成片状结构3000,从该片状结构3000可以分割出多个传感器。

[0301] 在一个合适的例子中,部分地通过提供一片银迹线材料2808',以及通过丝网印刷(或以其他方式沉积)绝缘片材2810'以覆盖银迹线材料片材的部分并留下其他部分未被覆盖,片材3000可以被形成。在另一个合适的例子中,部分地通过提供一片银迹线材料,将一个或多个铂或铂合金箔条2808'附着到银迹线材料片材上,而同时银迹线材料片材是湿的,并通过丝网印刷(或以其它方式沉积)绝缘片材2810'以覆盖银迹线材料片的剩余部分,片材3000可以被形成。在另一个合适的例子中,部分地通过提供钛或钛合金材料片,在条带2808'中的钛或钛合金材料片上溅射铂或铂合金材料,并通过丝网印刷(或以其他方式沉积)绝缘片2810'以覆盖银迹线材料片的剩余部分,片材3000可以被形成。

[0302] 如结合图6B所述的膜材料条带可以被印刷或沿条带2808'被沉积,使得膜材料仅形成在每个传感器的工作电极上,并且单一化的传感器的剩余部分基本上没有膜材料。这样,与例如线芯型传感器的浸涂相比,每个传感器的膜材料的成本可以显著降低。

[0303] 图31示出了可用于单个化出单个传感器110的单个化设备的示例。如图31所示,片材3000可以通过辊子3100进到切割设备3102的路径中(例如,均匀间隔的刀片的块如金属刀片、线阵列的激光切割器或线阵列的水射流切割器),其将片材3000切割成单独的传感器条带110',每个传感器条带形成包含多个非单片化传感器110的卷轴。然后可以切割和/或进一步处理(例如,变圆和/或边缘涂覆)各个传感器条110',以单个化卷轴以形成单独的传感器110。替换地,切割设备3102可以被配置为沿两个正交方向切割片材3000,以便在切割设备3102处从片材3000单个化出单个传感器。

[0304] 图32示出了用于从片材3000形成柔性分析物传感器110的过程的示意图。如箭头3200所示,可以切割片材3000(例如,使用装置3102)以形成多个单个化传感器结构,例如单个化传感器结构110'。单个传感器结构110'可以具有多个基本上平面的层2800,其具有基本上矩形的横截面轮廓和基本上平坦的边缘3202。然而,如箭头3204所示,每个单个化的传感器结构可以被进一步处理(例如,在另外的热成形工艺中,例如热压),以使单个传感器结构110'的边缘变圆,以提供具有圆形侧壁3206和基本椭圆形横截面轮廓3208的单个化传感器110。在切割单个配置的线串之前,可以更经济地执行热压。但是,这仅仅是说明性的。在一些实施方案中,切割设备3102可被配置成在共同切割操作中对传感器110的边缘进行单个化和圆形化,或者可提供大致矩形的传感器。

[0305] 图32中所示的多个基本上平面的层2800是与上面结合图28描述的那些相同的。然

而,这种层的布置仅仅是说明性的,并且可以预期其他层的布置。例如,可以预期具有多个平面层的传感器110的各种配置,所述多个平面层被布置成提供多分析物感测(例如,使用多个工作电极或膜层的专门布置)和/或提供对电极。例如,如图33所示,从一片平面传感器层切割的单个传感器结构110'可包括对电极3305。

[0306] 在图33的示例实施方案中,单个化传感器结构110'包括被设置在对电极3305的第一侧上的第一基本平面的绝缘层3302和在对电极3305的第二侧上的第二基本平面的绝缘层3303之间的对电极3305。基本平面的第一电极层3308(例如,铂或铂合金电极层)可以被形成在第一基本上平面的绝缘层3302上。基本平面的第二电极层3306(例如,银或氯化银电极层)可以被形成在第二基本平面的绝缘层3310上。附加的绝缘层3310可以被形成在基本平面的第一电极层3308上。窗口3311可以被形成在基本平面的绝缘层3310中,以暴露电极层3308的一部分,以形成用于传感器110的工作电极。膜508(在图33上未明显示)可以被形成在窗口3311中层3308的至少暴露的部分。例如,层3308的暴露部分可以是图6B的导电层610的实施方案。

[0307] 通过在电极材料片上沉积由与窗口3311的宽度相对应的空间隔开的绝缘材料片,或者通过用连续的绝缘材料片基本上覆盖电极材料片并去除绝缘材料条,其中每个条带的宽度对应于如上面结合例如图30-32所描述的来自电极材料片的窗口3311的宽度,窗口3311可以被形成。

[0308] 如图33所示,单个化传感器结构110'可以具有多个基本上平面的层2800,其具有基本上矩形的横截面轮廓。然而,如图34A所示,可以进一步处理每个单个化的传感器结构(例如,在另外的切割和/或研磨过程中)以使单个化的传感器结构110'的边缘变圆,以提供具有圆形侧壁3400的单个化传感器110和基本上椭圆形的横截面轮廓3402。

[0309] 如图34A所示,电极层3308可以形成工作电极的一部分并且可以沿着传感器110的长度延伸,以将工作电极导电地耦合到传感器电子器件112(图34上未示出)。但是,这仅仅是说明性的。如图34B所示,传感器110的多个平面层2800可以包括被设置在绝缘层3302和电极层3308之间的附加迹线层3420(例如,银或银合金迹线层)。如图所示,迹线层3420可以沿着传感器110的长度延伸,以便在窗口3311内的局部电极层3308和传感器电子器件112(图34B中未示出)之间提供导电耦合。

[0310] 在结合图28、32、34A和/或34B描述的各种实施方案中的多个平面层2800可以总体上形成用于柔性分析物传感器110的细长导体。多个平面层2800可以总体上具有例如,小于147GPa、小于1.5GPa、小于1GPa、小于1MPa或小于1kPa的杨氏模量和/或弯曲模量。多个平面层2800可以总体上具有例如小于0.25N、小于0.02N、小于0.01N、小于0.001N或者小于或大于多个平面层2800在重力作用下的重量的屈曲力(作为例子)。多个平面层的杨氏模量、弯曲模量和/或屈曲力可以在体外和体内配置下保持基本不变(图28),或者一个或多个基本上平面的绝缘层2800如层2802或3303、3302和/或3310(图34A/34B)可以是状态改变材料,其在体内变得比体外更柔性,例如,由于温度的变化、水合作用的变化、与宿主组织的化学和/或生物反应或施加的电场的变化。例如,在插入患者皮肤时,多个基本上平面的层的聚集体或者线型芯的聚集体和在其上形成的附加层的杨氏模量和/或弯曲模量可能例如在各种实施方案中从1GPa以上降低至低于1GPa、至低于1MPa或低于1kPa。在插入患者皮肤时,多个基本上平面的层的聚集体或线型芯的聚集体和在其上形成的附加层的屈曲力,可能从

例如大于重力作用下多个平面层2800的重量降低到小于重力作用下多个平面层2800的重量,或从大于0.01N降低至小于0.01N。这样,可以在体外提供独立的传感器110,其在体内转换成非独立的传感器。

[0311] 尽管图28和34的示例示出单个工作电极,但平面片材实施例可以促进在传感器上的各个位置处形成多个工作电极(例如,用于空间信号平均和/或用于多分析物感测)并且允许制造多分析物传感器,例如葡萄糖和乳酸盐双分析物传感器。

[0312] 如分别由图35中的曲线图3500和3600所示,如本文所述的柔性分析物传感器可以提供诸如降低的背景和降低的噪声的各种益处。例如,如与例如钽芯线相比,如本文所述的具有低弹性模量的柔性芯线更适合于低水平的例如FBGC封装的长期经皮使用。此外,使用诸如铂的工作电极材料的洁净室溅射涂覆沉积可以在减少的背景信号和绝对噪声方面提供改进的电化学性能,如各个比较图3500和3600所示。

[0313] 图36示出了五个示例性传感器实施方案的示例性3点弯曲载荷的曲线图,其可以提供柔性分析物传感器的柔性的另一度量。具体地,在图36的示例中,对于具有直径为千分之四英寸的钽芯的传感器,第一曲线3602对应于以牛顿(N)为单位的负载作为以毫米为单位的延伸的函数。对于具有直径为千分之三英寸的钽芯的传感器,曲线3604对应于以牛顿(N)为单位的负载作为以毫米为单位的延伸的函数。对于具有直径为千分之二英寸的钽芯的传感器,曲线3606对应于以牛顿(N)为单位的负载作为以毫米为单位的延伸的函数。对于具有直径为千分之八英寸的尼龙(例如,尼龙6)芯的传感器,曲线3608对应于以牛顿(N)为单位的负载作为以毫米为单位的延伸的函数。对于具有千分之三英寸的聚集体厚度的多个基本上平面的层(具有聚合物基板)的传感器,曲线3610对应于以牛顿(N)为单位的负载作为以毫米为单位的延伸的函数。曲线3602、3604、3606、3608和3610可表示在0.5英寸的跨度上以1英寸/分钟的速度弯曲测试结果。

[0314] 如本文所述,在一些实施例中,柔性分析物传感器可以部分地由在植入时将状态从基本上独立变为基本上非独立的材料形成。图37示出了具有多个基本上平面的层,诸如层3700和3702(例如,对应于图28或36的一个或多个层2800的层)的传感器110的示例。在图37的示例中,传感器110包括亲水层3700(例如,如本文所讨论的亲水聚合物),其被配置成吸收流体,例如水(H₂O),如箭头3704所示。在图37所示的配置中,层3700的一部分3706吸收了来自宿主组织的液体。润湿部分3706和未润湿部分3708之间的水合界面3710可以延伸到层3700的内部部分中,如箭头3712所示,因为层3700吸收宿主流体。在水合时,层3700的杨氏模量和/或弯曲模量可以在各种实施方案中从例如高于1GPa降低至低于1GPa、低于1MPa或低于1kPa,和/或层3700的屈曲力可以,例如,从大于0.01N降低到小于0.01N或从大于重力下的多个平面层2800的重量降低到小于重力下的多个平面层2800的重量。层3700可被配置成在体内放置的数小时、数分钟或数秒内变得水合(作为实例)。可以确定从独立式到非独立式的状态改变的时间长度,使得涉及流体的涂覆和/或其他制造操作不会引起不期望的状态改变。

[0315] 图38示出了由于化学和/或生物反应,传感器110从独立传感器到非独立传感器的转变的示例。在图38的示例中,具有导电迹线3802的非导电(例如,聚合物)芯3800(例如,如本文所述的非导电芯702和导电迹线1000,1600,1800或2000的实施方案)可以包括一个或多个部分3804,其在体内与宿主的组织和/或流体发生化学和/或生物学反应。例如,部分

3804可以由可溶解的材料形成,例如加工的胶原,丝,毛发和/或主体可以分解的其他天然或合成材料。如图38所示,并且如箭头3806所示,部分3804可以在体内溶解,使得传感器110从凹槽3808中丢失材料,从而降低传感器的刚性。

[0316] 如图39所示,一个或多个部分3804可以延伸超过传感器110的区域的边缘3900,在该区域上形成膜508,使得一个或多个部分3804可以与宿主组织相互作用并直接连接。部分3804还可以在膜508下方延伸并且可以从膜508下方溶解,从而降低其上设置有膜508的传感器110的部分的刚性。

[0317] 图40示出了具有可以通过施加电磁场来加强的、依赖于场的刚度的传感器110的一部分的示例。如图40所示,在浸涂操作期间,其中传感器110浸入膜流体4000中,电场或磁场4002可以在浸渍方向上被施加以增强传感器110在该方向上的刚度。

[0318] 如图41所示,在没有施加场4002的情况下,传感器110的刚度可以足够低,使得传感器110可以由于流体4000的表面张力而变形。因此在一些实施例中,传感器110可以被提供以电或磁可对准的材料,在施加预定场时,所述材料在所需方向上变硬。

[0319] 在图40和41的示例中,场4002是例如在浸涂期间通过浸涂设备产生的外部施加的场。在其他实施例中,当传感器被集成到传感器系统101时(图1),传感器110的刚度可以由传感器电子器件112修改和/或控制。例如,如图42所示,外壳300内的传感器电子器件可以产生场4200,其在插入患者皮肤之前使传感器110变硬。在移除场4200时,传感器110可以从图42的独立传感器转变为图43的非独立传感器,或反之亦然。

[0320] 图44和45示出了电磁场产生部件的示例性配置,其可用于从例如外壳300内控制传感器110的刚度。在一些实施例中,这些电磁场产生部件可以是传感器电子器件112的一部分,其是粘附在患者皮肤上的皮肤上组件(例如,在传感器电子器件外壳上)的一部分。

[0321] 在图44的示例中,可被包括在外壳300中的磁场产生部件4400包括在基板4402上的一对磁场产生部件(例如,磁体)4404和4406。如图所示,分别由磁体4404和4406产生的共准磁场4408和4410可以产生从外壳300延伸到硬化传感器110的总磁场。在插入传感器110进入患者的皮肤之前,磁体4404和4406可以以如图44所示的对准布置被提供。如箭头4414所示,在例如磁体4406沿方向4412旋转(例如,在旋转平台4411上旋转180度)时,磁体4406的磁场方向4410可以反转以形成抵消磁体4404的场4408的相反的场4410'。这样,就可以消除施加的使传感器110变硬(例如,用于插入或其他预插入过程)的磁场,以允许传感器在体内变得非独立。磁体4406的旋转可以由用户自动地或手动地执行(例如,通过启动被连接到平台4411并且可在外壳300的外表面上可接触的按钮)。

[0322] 在图45的示例中,可被包括在外壳300中的电场产生部件4500包括在基板4502上的电场发生器4504。如图所示,电场4506可以由场发生器4504使用由电源4508(例如,电池)提供的电力产生,使传感器110变硬。在将传感器110插入患者皮肤之前,可以在有电的布置中提供场发生器4504和电源4508,其中沿基板上的导电迹线4510向场发生器4505提供电力。可以提供可用来断开迹线4510并由此永久地降低加到场发生器4505的功率的机构4520(例如,可启动的断路器)。这样,可以移除使传感器110变硬的施加电场(例如,用于插入或其他预插入过程),以使得传感器在体内变得非独立。机构4512的启动可以由用户自动或手动执行(例如,通过启动被连接到平台4411并且可在外壳300的外表面上可接触的按钮)。

[0323] 图46和47分别示出了各种示例性柔性分析物传感器的疲劳特性的线性标度和对

数标度图4600和4700。具体地,疲劳特性曲线4602、4604、4606和4608分别示出用于具有直径0.007”、直径0.004”、直径0.003”和直径0.002”的钽丝芯的传感器。如图所示的线芯实例中,0.002”直径的芯线具有最长的疲劳寿命(即最高的疲劳耐久极限),其次是0.003”。可以看出0.004”芯线疲劳特性相当类似于0.007”直径的芯。

[0324] 图48示出了说明各种示例性柔性分析物传感器的屈曲力的曲线图。图48的曲线图中的屈曲力的值在下表中反映:

[0325]

标准长度(0.402”暴露长度)	屈曲力(N)
千分之2英寸	0.0110
千分之3英寸	0.0481
千分之4英寸	0.136
短长度(0.307”暴露长度)	屈曲力(N)
千分之2英寸	0.0222
千分之3英寸	0.0791
千分之4英寸	0.241

[0326] 具体地,对于具有0.402”长度(为了便于描述,在本文中有时将其称为“标准长度”(Standard Length)或在图48中的“标准长度”(Std Length))的线芯传感器(例如,根据一些方面在本文中描述的金属芯传感器),屈曲力可以是分别对于千分之2、3或4英寸的芯直径(或半长轴)的0.0110N、0.0481N或0.136N。对于具有长度为0.307”(在本文中有时将其称为在图48中的“短长度”)的线芯传感器,屈曲力可以是分别对于千分之2、3或4英寸的芯直径(或半长轴)的0.0222N、0.0791N或0.241N。图48和上表中的长度可以对应于在各种实施方案中从传感器电子器件外壳延伸的连续分析物传感器的一部分的长度。聚合物芯传感器或由如本文所述的多个平面层形成的传感器的屈曲力(例如,对于从传感器电子器件外壳延伸的和/或具有在0.2”和0.5”之间的长度的传感器的一部分)可以显著小于图48和上表中的线芯传感器的屈曲力。例如,在各种实施方案中,聚合物芯传感器或由多个平面层形成的传感器的屈曲力可小于0.25N、小于0.02N、小于0.01N或小于0.001N。此外,如本文所述,在各种实施方案中,在体内屈曲力可以相对于体外屈曲力降低。

[0327] 本文已经描述了具有细长导电体的状态改变连续分析物传感器的各种示例,所述细长导电体,由于温度、水合作用、生物/化学或传感器环境中的现场条件,可从体外的独立细长导电体和非独立式细长导电体转变。虽然本文有时独立地讨论温度、水合作用、生物/化学的或场依赖的状态改变传感器,但应理解,本文所述传感器的各层的材料和布置可以以任何合适的组合方式提供本文所述的温度、水合作用、生物/化学的和/或场依赖的状态改变性质的任何或所有的组合。

[0328] 还应当看到,特别是在具有由单个片材形成的多个平面层的传感器实施方案中,可以提供具有体外和体内的相对较低模量的传感器(例如,由多个基本上平面的层形成的传感器,其总体上具有小于1Gpa、小于1MPa或小于1kPa的杨氏模量;小于1GPa、小于1MPa或小于1kPa的弯曲模量;和/或小于0.25N、小于0.02N、小于0.01N、小于0.001N或小于传感器的重量的屈曲力),诸如永久性非独立式传感器。

[0329] 对于许多塑料而言,压缩刚度高于拉伸刚度,因此中性表面(就在梁的中部)向上

移动(例如,受压缩的较小的净横截面积具有足够的刚度以抵抗在张力作用下的较大的横截面积)。对于许多聚合物材料,压缩刚度和拉伸刚度不相同,因此杨氏模量和弯曲模量将不相同。在一些情况下(例如,对主要以张力加载的塑料部件),机械性能可以通过杨氏模量来表征。然而,对于可能主要弯曲加载的传感器,其可能经受各个应力方向的很宽的混合(例如,在最高负载区域中),弯曲模量可能是比杨氏模量更准确的机械性能的指示。

[0330] 在传感器是体外非独立式传感器的实施例中,传感器部署机构可包括用于部署非独立式传感器的专用部件。例如,对于独立式传感器,传感器可以被设置在插入器针的内腔中,该插入器针与传感器一起插入到宿主的皮肤中并且被撤回,使得传感器嵌入皮肤中。对于非独立式传感器,在一些实施例中,可在针内提供折叠展开机构或卷绕展开机构以控制传感器的位置,如果需要的话,可利用圆柱针的内腔内部的内空隙空间。在传感器相对于针/套管递送而言太软的实施例中,可以使用预连接的C形针部署系统。

[0331] 示例性传感器和传感器系统

[0332] 传感器实施例1:被配置成体内使用的连续分析物传感器包括:细长芯;被设置在细长芯上的工作电极;和膜,覆盖所述工作电极的至少一部分,其中膜包括酶层,并且连续分析物传感器的一部分被配置成从传感器电子器件外壳延伸,并具有小于0.25牛顿(N)的屈曲力。

[0333] 传感器实施例2:传感器实施例1的连续分析物传感器,其中细长芯包括具有小于147GPa的杨氏模量的细长导电芯。

[0334] 传感器实施例3:传感器实施例2的连续分析物传感器,还包括覆盖细长导电芯的至少一部分的导电材料层。

[0335] 传感器实施例4:传感器实施例3的连续分析物传感器,其中细长导电芯包括从由铜、金、镁、银、锡、钛、钛合金和锌组成的组中选择的至少一种材料。

[0336] 传感器实施方案5:传感器实施方案4的连续分析物传感器,其中导电材料包括从由铂、铂-铱、金、钯、铱、其合金、石墨、碳和导电聚合物组成的组中选择的导电材料。

[0337] 传感器实施例6:传感器实施例3的连续分析物传感器,还包括覆盖导电材料层的至少一部分的绝缘材料层,其中工作电极部分地由在绝缘材料层中暴露导电材料层的电极部分的窗口形成。

[0338] 传感器实施例7:传感器实施例6的连续分析物传感器,还包括覆盖绝缘材料层的至少一部分的附加导电层,附加导电层包括参考电极。

[0339] 传感器实施例8:传感器实施例1-7中任一项的连续分析物传感器,其中细长芯包括细长聚合物芯,并且其中细长芯的部分具有小于1.5GPa的弯曲模量。

[0340] 传感器实施例9:传感器实施例8的连续分析物传感器,还包括沿着细长聚合物芯的长度延伸的至少一个导电迹线,其中导电迹线的一部分包括工作电极。

[0341] 传感器实施例10:传感器实施例8的连续分析物传感器,其中细长聚合物芯包括细长椭圆形聚合物芯,并且其中至少一个导电迹线沿着细长椭圆形聚合物芯延伸。

[0342] 传感器实施例11:传感器实施例10的连续分析物传感器,其中工作电极包括至少一条导电迹线的一部分。

[0343] 传感器实施方案12:传感器实施例1-11中任一项的连续分析物传感器,其中细长芯包括细长纤维芯。

[0344] 传感器实施例13:传感器实施例12的连续分析物传感器,其中细长芯还包括:基本上围绕细长纤维芯的细长绝缘体;以及至少一条沿细长绝缘体延伸的导电迹线。

[0345] 传感器实施方案14:传感器实施例12的连续分析物传感器,其中细长纤维芯包含一种或多种凯夫拉尔纤维。

[0346] 传感器实施例15:传感器实施例14的连续分析物传感器,其中细长芯还包括在一种或多种凯夫拉尔纤维上的导电涂层,并且具有导电涂层的一种或多种凯夫拉尔纤维的一部分形成工作电极。

[0347] 传感器系统实施例16:连续分析物传感器系统,包括传感器实施例1-15中任一个的连续分析物传感器和被配置为处理来自连续分析物传感器的传感器信号的传感器电子器件,其中传感器电子器件被布置在传感器电子器件外壳中,并且传感器电子器件外壳被配置为附接到患者皮肤的外部。

[0348] 传感器实施例17:传感器实施例1-15的任一项的连续分析物传感器,其中细长芯的一部分具有小于0.02N的屈曲力。

[0349] 传感器实施方案18:传感器实施例17的连续分析物传感器,其中细长芯的一部分具有0.1kPa与300kPa之间的挠曲模量。

[0350] 传感器实施例19:一种被配置为体内使用的连续分析物传感器,该连续分析物传感器包括:包括工作电极的细长导体,其中细长导体包括多个基本上平面的层,并且被构造成从连续分析物传感器系统的外壳延伸的多个基本上平面的层的一部分总体上具有小于0.25牛顿(N)的屈曲力;和膜,覆盖所述工作电极的至少一部分,其中膜包括酶层。

[0351] 传感器实施例20:传感器实施例19的连续分析物传感器,其中多个基本上平面的层包括:绝缘聚合物层;第一电极层,其被设置在绝缘聚合物层的第一侧上;第二电极层,其被设置在绝缘聚合物层的相对的第二侧上,其中工作电极包括第一电极层的一部分,并且第二电极层包括参考电极。

[0352] 传感器实施例21:传感器实施例20的连续分析物传感器,还包括被形成在第一电极层上的附加绝缘聚合物层,其中附加绝缘聚合物层包括限定工作电极的窗口。

[0353] 传感器实施例22:传感器实施例21的连续分析物传感器,其中膜被设置在附加绝缘聚合物层中的窗口内的第一电极层上,并且附加绝缘聚合物层在窗口外部基本上没有膜。

[0354] 传感器实施方案23:传感器实施方案21的连续分析物传感器,其中多个基本上平面的层的横截面包括基本上椭圆形的外表面。

[0355] 传感器实施例24:传感器实施例21的连续分析物传感器,其中绝缘聚合物层包括第一和第二绝缘聚合物层,并且多个基本上平面的层还包括被设置在第一和第二绝缘聚合物层之间的对电极层。

[0356] 传感器实施例25:传感器实施例20的连续分析物传感器,其中多个基本上平面的层还包括被设置在第一电极层和绝缘聚合物层之间的导电迹线层。

[0357] 传感器实施例26:传感器实施例25的连续分析物传感器,其中多个基本上平面的层还包括被形成在导电迹线层上的附加绝缘聚合物层,并且其中附加绝缘聚合物层包括限定工作电极的窗口。

[0358] 传感器实施例27:传感器实施例19-26中任一个的连续分析物传感器,其中细长导

电体的其他部分基本上没有膜。

[0359] 传感器实施例28:配置用于体内使用的连续分析物传感器包括:细长导电体,其包括工作电极,其中细长导电体被配置为体外的独立细长导电体和体内非独立的细长导电体;和膜,覆盖所述工作电极的至少一部分,其中膜包括酶层。

[0360] 传感器实施例29:传感器实施例28的连续分析物传感器,其中细长导电体被配置为响应于细长导电体的至少一部分和患者的组织之间的接触而从独立式细长导电体转变为非独立式细长导电体。

[0361] 传感器实施例30:传感器实施例28-29中任一个的连续分析物传感器,其中细长导电体被配置为在78⁰F与100⁰F之间的转变温度下从独立式细长导电体转变为非独立式细长导电体。

[0362] 传感器实施例31:传感器实施例28-30的任一项的连续分析物传感器,其中细长导电体被配置为响应于由细长导电体的至少一部分吸收患者组织的流体而从独立式细长导电体转变为非独立式细长导电体。

[0363] 传感器实施例32:传感器实施例28-31的任一项的连续分析物传感器,其中细长导电体被配置为响应于来自患者组织的流体和细长导电体的至少一部分之间的化学反应而从独立式细长导电体转变为非独立式细长导电体。

[0364] 传感器实施例33:传感器实施例28-32的任一项的连续分析物传感器,其中细长导电体被配置为响应于由用于连续分析物传感器的传感器电子器件产生的电磁场而从独立式细长导电体转变为非独立式细长导电体。

[0365] 传感器实施例34:传感器实施例28-33的任一项的连续分析物传感器,其中细长导电体包括细长导电芯。

[0366] 传感器实施例35:传感器实施例28-34的任一项的连续分析物传感器,其中细长导电体包括细长聚合物芯。

[0367] 传感器实施例36:传感器实施例28-35的任一项的连续分析物传感器,其中细长导电体包括多个基本上平面的层。

[0368] 传感器系统实施例37:连续分析物传感器系统,包括实施例28-36的任一项的连续分析物传感器和被配置为处理来自连续分析物传感器的传感器信号的传感器电子器件,其中传感器电子器件设置在被配置为连接到患者皮肤的外部的外壳中。

[0369] 传感器系统实施例38:传感器实施例37的连续分析物传感器系统,其中,细长导电体在体内具有小于0.01N的屈曲力。

[0370] 传感器实施例39:传感器实施例28-38的任一项的连续分析物传感器,其中非独立式细长导电体具有在重力下的重量和小于重力下的重量的屈曲力。

[0371] 特定传感器实施例的任何特征通常是可应用的,即,可独立地与本文所标识的任何其他方面或实施例组合。此外,传感器实施例的任何特征可以部分或全部与本文所述的其他传感器实施例以任何方式独立地组合,例如,一个、两个或三个或更多个实施例可以整体或部分地组合。此外,传感器实施例的任何特征可以是对其他方面或实施例可选的。本文描述的方法的任何方面或实施例可以由另一方面或实施例的传感器、系统或装置执行,并且传感器、系统或装置的任何方面或实施例可以被配置为执行另一方面的方法或实施例。

[0372] 本文公开的方法包括用于实现所述方法的一个或多个步骤或动作。在不脱离权利

要求的范围的情况下,方法步骤和/或动作可以彼此互换。换句话说,除非指定了特定的步骤或动作顺序,否则可以在不脱离权利要求的范围的情况下修改特定步骤和/或动作的顺序和/或使用。

[0373] 一些图中所示的元件之间的连接示出了示例性通信路径。可以包括直接或通过中介的附加通信路径,以进一步促进元件之间的信息交换。通信路径可以是允许元件交换信息的双向通信路径。

[0374] 上述方法的各种操作可以由能够执行操作的任何合适的装置执行,例如各种硬件和/或软件组件,电路和/或模块。通常,图中所示的任何操作可以由能够执行所述操作的相应功能装置执行。

[0375] 结合本公开所描述的各种说明性逻辑块、模块和电路(诸如图2的块)可以用被设计用于执行本文所述的功能的数字信号处理器(DSP)、专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列信号(FPGA)或其他可编程逻辑器件(PLD)、离散门或晶体管逻辑、分立硬件组件或其任何组合来实现或执行。处理器可以是微处理器,但是可选地,处理器可以是任何商用处理器、控制器、微控制器或状态机。处理器还可以被实现为计算设备的组合,例如DSP和微处理器的组合、多个微处理器、与DSP内核结合的一个或多个微处理器或任何其他这样的配置。

[0376] 在一个或多个方面,所描述的各种功能可以用硬件、软件、固件或其任何组合来实施。如果以软件实现,则可以将这些功能作为一个或多个指令或代码存储在计算机可读介质上或通过计算机可读介质传输。计算机可读介质包括计算机存储介质和通信介质,通信介质包括便于将计算机程序从一个地方传送到另一个地方的任何介质。存储介质可以是可由计算机访问的任何可用介质。作为示例而非限制,这样的计算机可读介质可以包括各种类型的RAM、ROM、CD-ROM或其他光盘存储器、磁盘存储器或其他磁存储设备,或者可以用于以指令或数据结构的形式携带或存储所需的程序代码并且可由计算机访问的任何其他介质。而且,任何连接被适当地称为计算机可读介质。例如,如果使用同轴电缆、光纤电缆、双绞线、数字用户线(DSL)或无线技术(如红外线、无线电和微波)从网站、服务器或其他远程源传输软件,则介质的定义中包括同轴电缆、光纤电缆、双绞线、DSL或无线技术、如红外、无线电、WiFi、Bluetooth®、RFID、NFC和微波。这里使用的磁盘和光盘包括紧凑盘(CD)、激光光盘、光盘、数字通用光盘(DVD)、软盘和蓝光盘,其中磁盘通常以磁性方式再现数据,而光盘通过激光光学地再现数据。因此,在一些方面,计算机可读介质可以包括非瞬态计算机可读介质(例如,有形介质)。另外,在一些方面,计算机可读介质可以包括瞬态计算机可读介质(例如,信号)。上述的组合也应当被包括在计算机可读介质的范围内。

[0377] 某些方面可以包括用于执行本文给出的操作的计算机程序产品。例如,这样的计算机程序产品可以包括具有在其上存储(和/或编码)指令的计算机可读介质,该指令可由一个或多个处理器执行以执行本文描述的操作。对于某些方面,计算机程序产品可包括包装材料。

[0378] 软件或指令还可以通过传输介质进行传输。例如,如果使用同轴电缆、光纤电缆、双绞线、数字用户线(DSL)或无线技术(如红外线、无线电和微波)从网站、服务器或其他远程源传输软件,则传输介质的定义中包括同轴电缆、光纤电缆、双绞线、DSL或无线技术如红外、无线电和微波。

[0379] 此外,应当理解,用于执行本文描述的方法和技术的模块和/或其他适当装置可以

在适用时由用户终端和/或基站下载和/或以其他方式获得。例如,这种设备可以耦合到服务器以便于传送用于执行本文所述方法的装置。替换地,可以经由存储装置(例如, RAM, ROM, 诸如光盘(CD)或软盘等物理存储介质)提供本文描述的各种方法,使得用户终端和/或基站可以在将存储装置耦合或提供到设备时获得各种方法。此外,可以利用用于将本文描述的方法和技术提供到设备的任何其他合适的技术。

[0380] 应该理解,权利要求不限于上面说明的精确配置和组件。在不脱离权利要求的范围的情况下,可以对上述方法和装置的布置、操作和细节进行各种修改、改变和变化。

[0381] 除非另外定义,否则所有术语(包括技术和科学术语)将被赋予其本领域普通技术人员的普通和惯常含义,并且不限于特殊或定制的含义,除非本文明确地限定的。应当指出,在描述本公开的某些特征或方面时,使用特定术语不应被视为暗示在本文中重新定义术语被限制为包括与所述术语相关的本公开的特征或方面的任何特定特征。除非另有明确说明,否则本申请中使用的术语和短语及其变体,尤其是所附权利要求中的术语和短语应被解释为开放式的而非限制性的。作为前述的示例,术语“包括”应理解为“包括而没有限制”、“包括但不限于”等等;如本文所用的术语“包括”是“包含”、“含有”或“特征在于”的同义词,并且是包含性的或开放式的且不排除另外的未列举的元素或方法步骤;术语“具有”应解释为“至少具有”;术语“示例”用于提供讨论中项目的示例性实例,不是详尽无遗的限制清单;诸如“已知”、“正常”、“标准”和类似含义的术语等形容词不应被解释为将所描述的项目限制为给定时间段或给定时间内可用的项目,而应该被解读为包含现在或将来可能获得或已知的正常或标准技术;并且使用诸如“优选地”,“优选的”,“期望的”或“可期望的”之类的术语,并且不应将具有相似含义的词语理解为暗示某些特征对于结构或功能的关键的、必要的或甚至重要的,而是仅仅旨在强调在本发明的特定实施例中可以使用或不使用的替代或附加特征。同样地,与连词“和”相关联的一组项目不应被解读为要求这些项目中的每一项都存在于分组中,而应该被解读为“和/或”,除非另有明确说明。类似地,与连词“或”相关联的一组项目不应被解读为要求该组之间的相互排他性,而应该被解读为“和/或”,除非另有明确说明。

[0382] 在提供数值范围的情况下,应当理解,上限和下限以及在范围内的上限和下限之间的每个中间值都被包含在实施例内。

[0383] 关于在本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以根据上下文和/或申请,从复数转换到单数和/或从单数转换到复数。为清楚起见,这里可以明确地阐述各种单数/复数排列。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。单个处理器或其他单元可以实现权利要求中记载的若干项的功能。在相互不同的从属权利要求中叙述某些措施的仅有事实并不表示这些措施的组合不能用于获益。权利要求中的任何附图标记不应被解释为限制范围。

[0384] 本领域技术人员还将看到,本领域技术人员将进一步理解,如果意图引入特定数量的叙述的权利要求,则在权利要求中将明确地叙述这样的意图,并且在没有这样的叙述的情况下,不存在这样的意图。例如,为了帮助理解,以下所附权利要求可以包含介绍性短语“至少一个”和“一个或多个”的使用以引入权利要求的叙述。然而,这些短语的使用不应被解释为暗示由不定冠词“一”或“一个”所引述的权利要求引用将包含这种引述的权利要求的任何特定权利要求限制于仅包含一个这样的叙述的实施例,即使当相同的权利要求包

括介绍性短语“一个或多个”或“至少一个”和诸如“一”或“一个”的不定冠词(例如,“一”和/或“一个”通常应被解释为“至少一个”或“一个或多个”);对于使用用于引入权利要求叙述的定冠词也是如此。另外,即使明确地引用了特定数量的引入的权利要求叙述,本领域技术人员将认识到,这种叙述通常应该被解释为至少表示所述的数字(例如,“两个叙述”的详细叙述,没有其他修饰语,通常意味着至少两次叙述,或两次或多次叙述)。此外,在使用类似于“A,B和C等中的至少一个”的条件情况下,通常这样的结构意图在本领域技术人员将理解该惯常的意义上,例如,包括所列项目的任何组合,包括单个元素(例如,“具有A,B和C中的至少一个的系统”将包括但不限于单独具有A,单独具有B,仅具有C的系统,A和B同时具有,A和C同时具有,B和C同时具有,和/或A,B和C都同时具有等)。在使用类似于“A,B或C等中的至少一个”的约定的那些情况下,通常这样的结构意图在本领域技术人员理解该惯例的意义上(例如,“具有A,B和C中的至少一个的系统”将包括但不限于单独具有A,单独具有B,仅具有C的系统,A和B同时具有,A和C同时具有,B和C同时具有,和/或A,B和C都同时具有等)。还有本领域技术人员将进一步理解,实际上任何呈现两个或更多个替代术语的析取词和/或短语,无论是在说明书,权利要求书或附图中,都应该被理解为考虑包括这些术语之一的可能性,任何一个术语或两个术语。例如,短语“A或B”将被理解为包括“A”或“B”或“A和B”的可能性。

[0385] 在说明书中使用的表示成分的量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此,除非有相反的指示,否则所述的数值参数本文中的近似值可以根据试图获得的所需性质而变化。至少,并不是试图将等同原则的应用限制在要求优先于本申请的任何申请中的任何权利要求的范围,每个数值参数应该根据有效数字的数量和普通的舍入方法来理解。

[0386] 本文引用的所有参考文献均以引用的方式整体并入本文。如果通过引用并入的出版物和专利或专利申请与说明书中包含的公开内容相矛盾,则说明书旨在取代和/或优先于任何这样的矛盾材料。

[0387] 本文包括标题以供参考并有助于定位各个部分。这些标题不旨在限制关于其描述的概念的范围。这些概念可以在整个说明书中具有适用性。

[0388] 此外,尽管出于清楚和理解的目的通过说明和实施例详细描述了前述内容,但是对于本领域技术人员显而易见的是,可以实施某些改变和修改。因此,描述和实施例不应被解释为将本发明的范围限制于本文所述的具体实施方案和实施例,而是还包括具有本发明的真实范围和精神的所有修改和替代方案。

[0389] 所描述的各种系统和方法可以在任何数量的计算设备中完全实现和/或控制。典型地,指令被布置在计算机可读介质上,通常是非暂时性的,并且这些指令足以允许计算设备中的处理器实现本发明的方法。计算机可读介质可以是具有指令的硬盘驱动器或固态存储器,所述指令在运行时被加载到随机存取存储器中。例如,从多个用户或来自任何一个用户加到应用程序的输入可以是由任何数量的适当的计算机输入设备进行。例如,用户可以使用键盘、鼠标、触摸屏、操纵杆、触控板、其他指示设备或任何其他这样的计算机输入设备来输入与计算相关的数据。还可以通过插入的存储器芯片、硬盘驱动器、闪存驱动器、闪存、光学介质、磁介质或任何其他类型的文件存储介质来输入数据。输出可以通过视频图形卡或耦合到用户可能看到的显示器的集成图形芯片组传递给用户。替换地,可以使用打印机

输出结果的硬拷贝。鉴于该教导,本发明还将理解任何数量的其他有形输出。例如,输出可以被存储在存储器芯片、硬盘驱动器、闪存驱动器、闪存、光学介质、磁介质或任何其他类型的输出上。还应指出,本发明可以在任何数量的不同类型的计算设备上实现,例如,个人计算机,膝上型计算机、笔记本计算机、网书计算机、手持计算机、个人数字助理、移动电话、智能电话、平板电脑以及专为此目的而设计的设备。在一个实现方案中,智能电话或Wi-Fi连接设备的用户使用无线互联网连接从服务器将应用程序的副本下载到他们的设备。适当的认证过程和安全交易过程可以提供对卖方的支付。应用程序可以通过移动连接下载,或通过WiFi或其他无线网络连接下载。然后,应用程序可以由用户运行。这种联网系统可以为实现方案提供合适的计算环境,其中多个用户向系统和方法提供单独的输入。在预期工厂校准方案的下面的系统中,多个输入端可以允许多个用户同时输入相关数据。

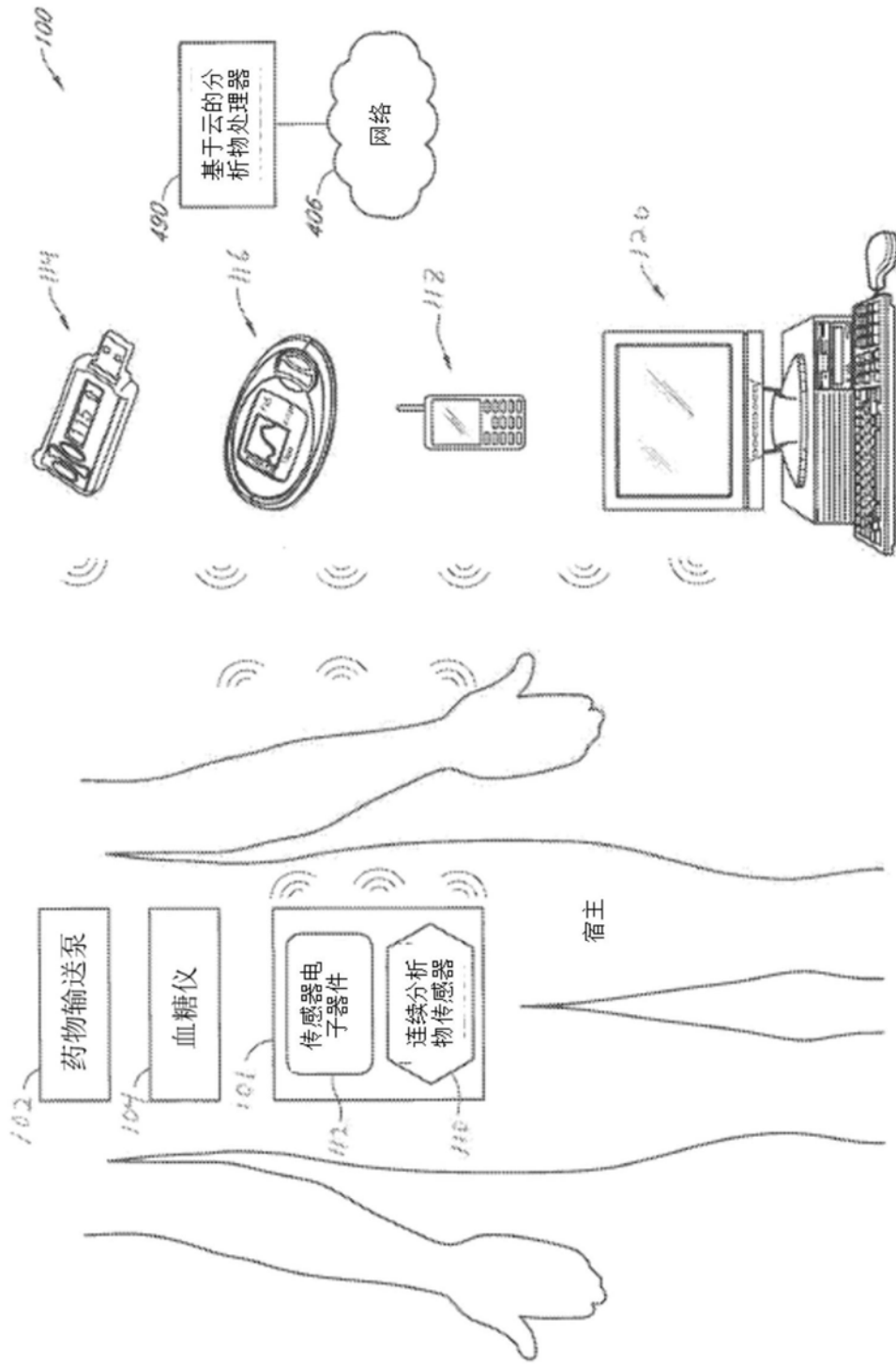


图1

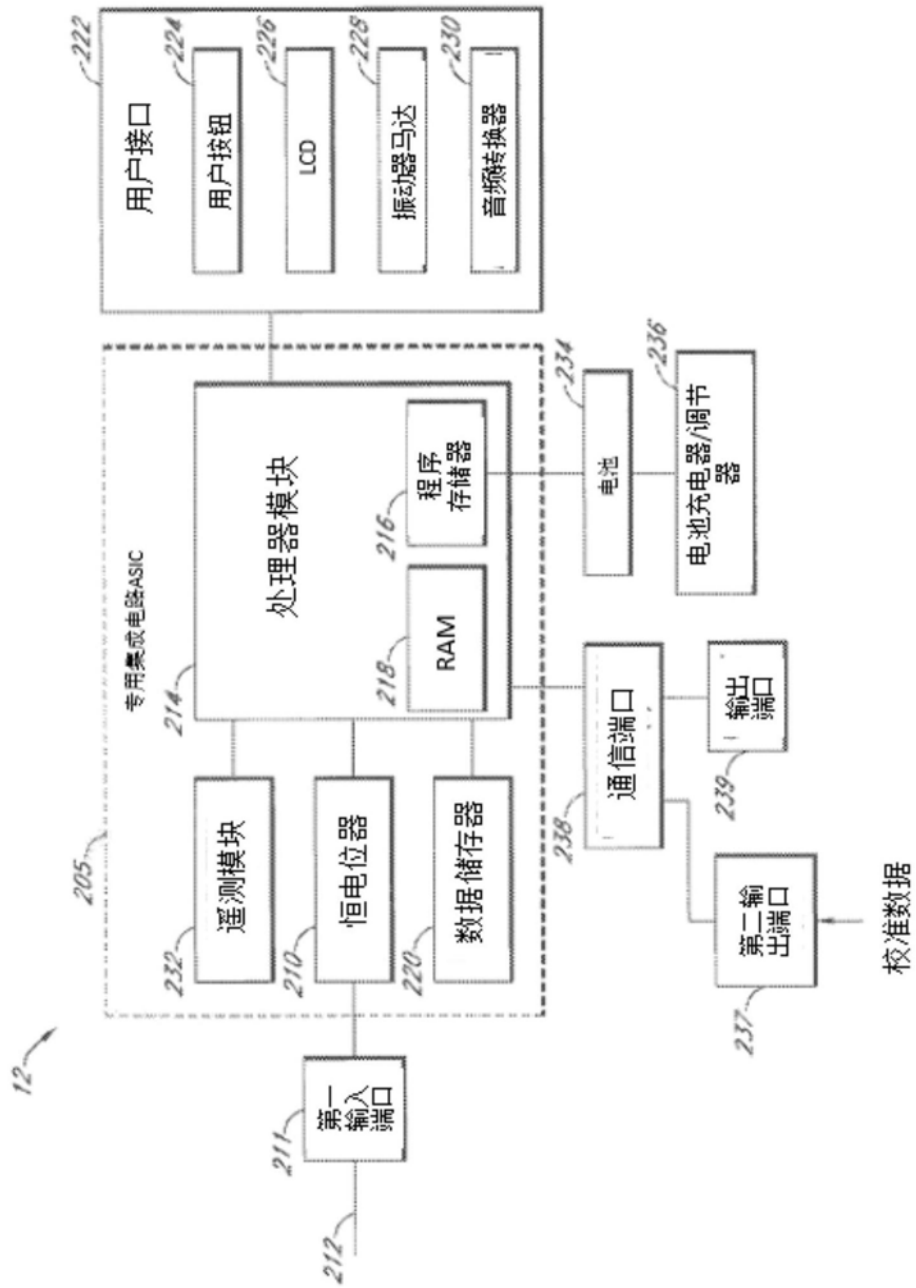


图2

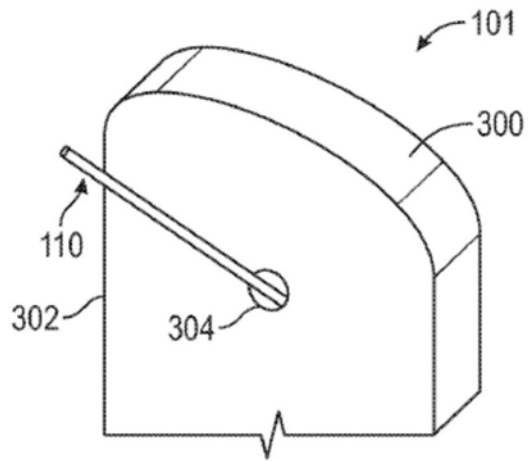


图3

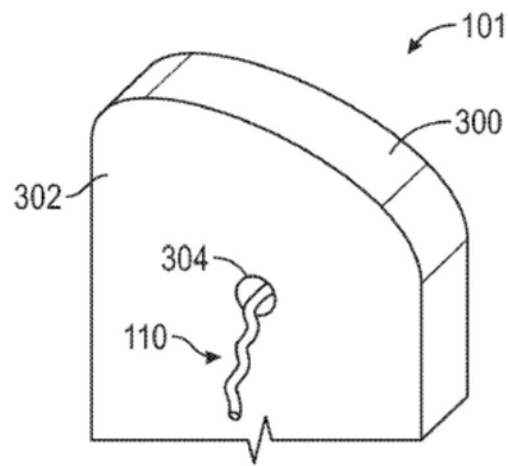


图4

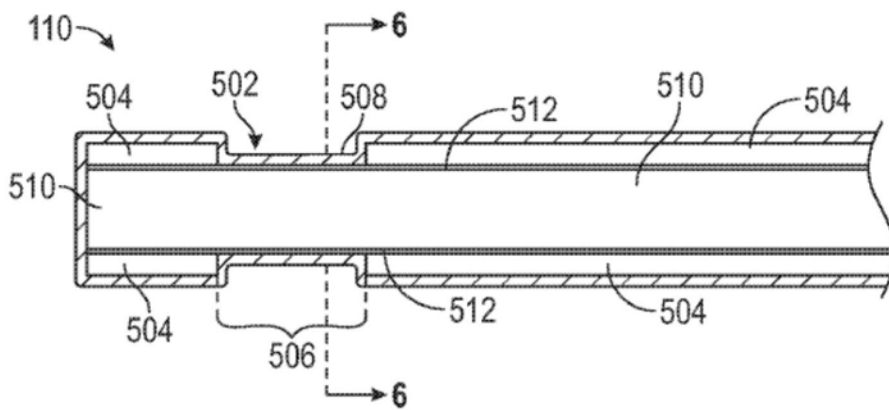


图5A

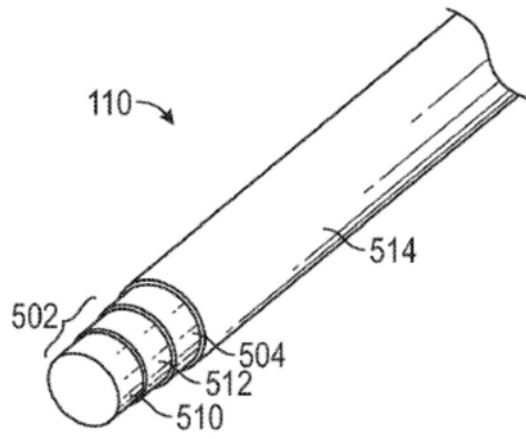


图5B

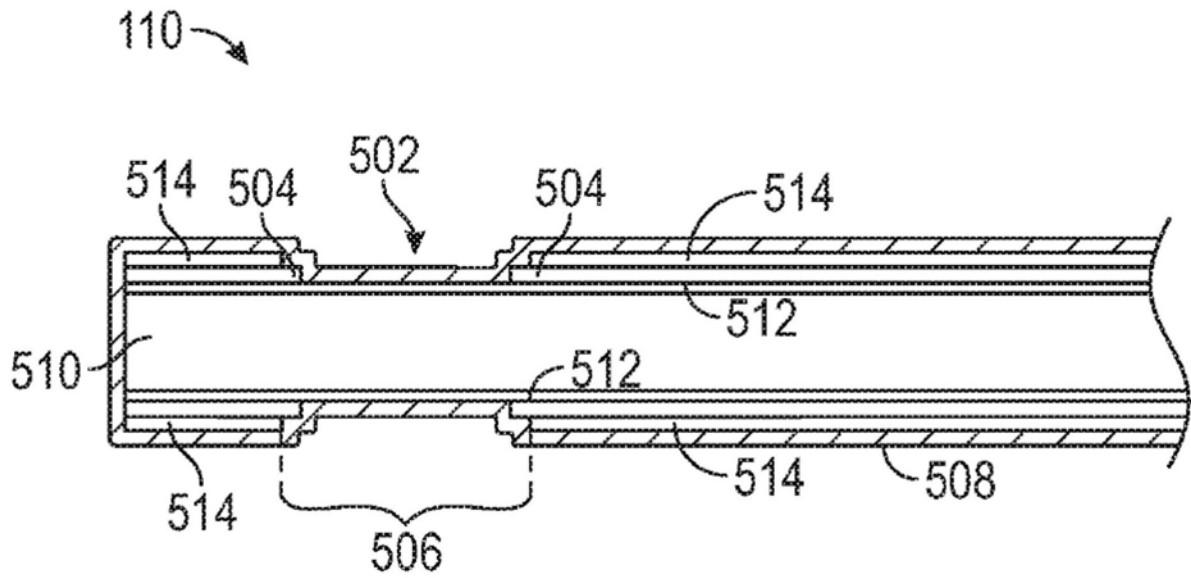


图5C

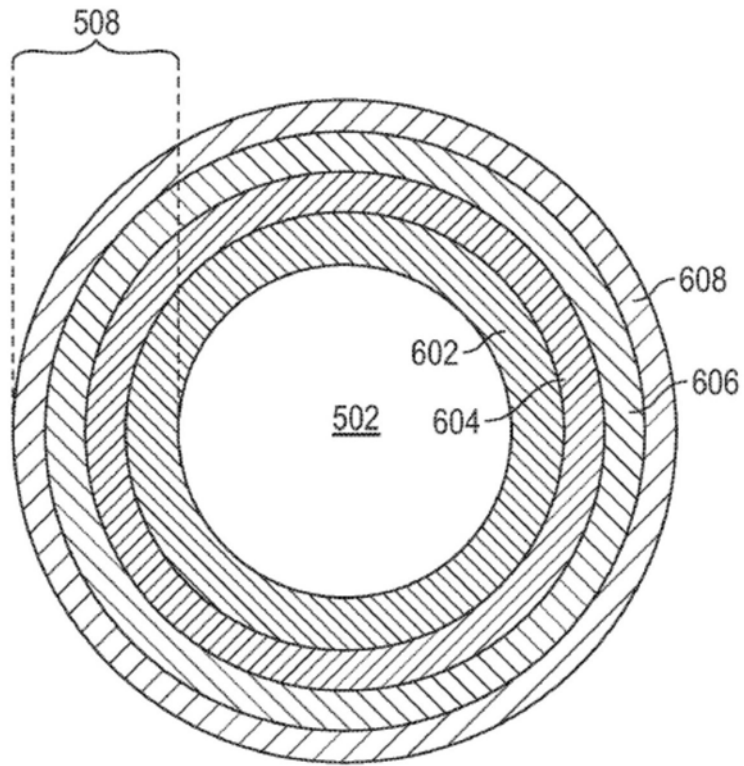


图6A

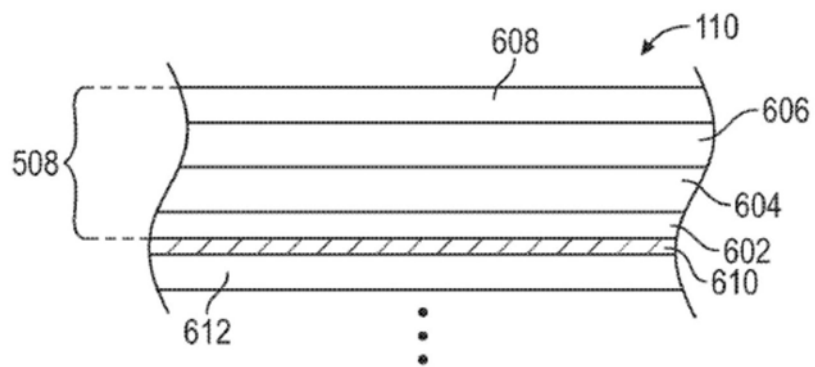


图6B

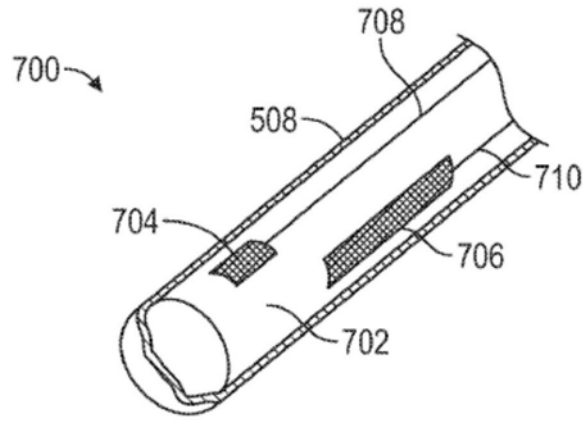


图7

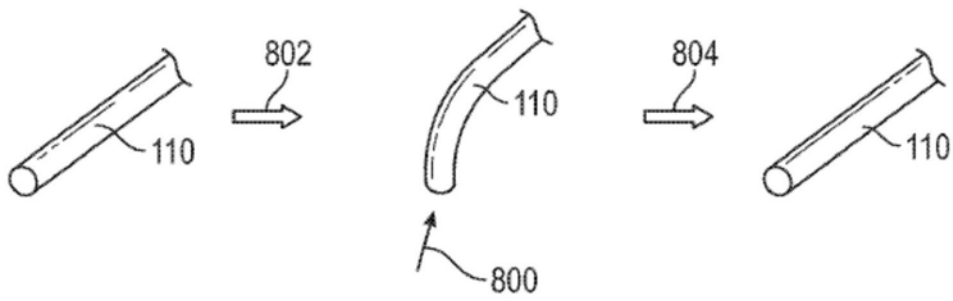


图8

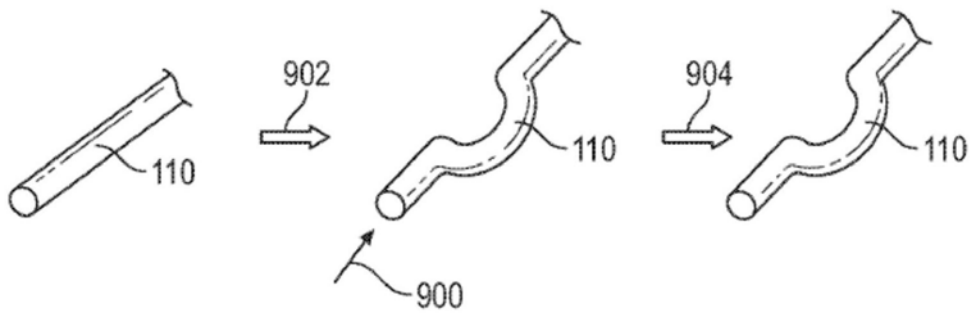


图9

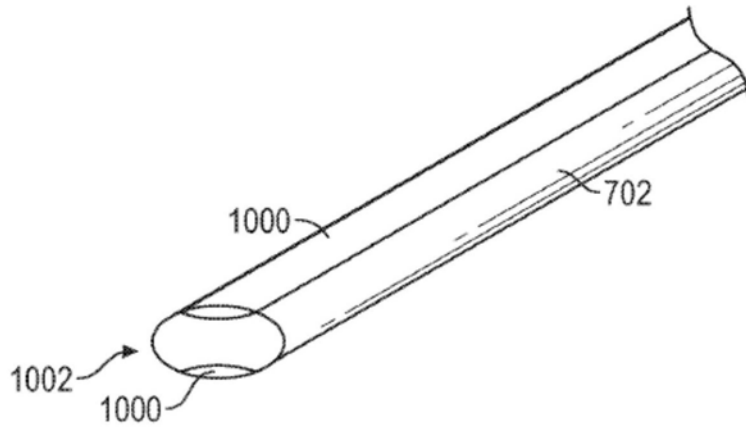


图10

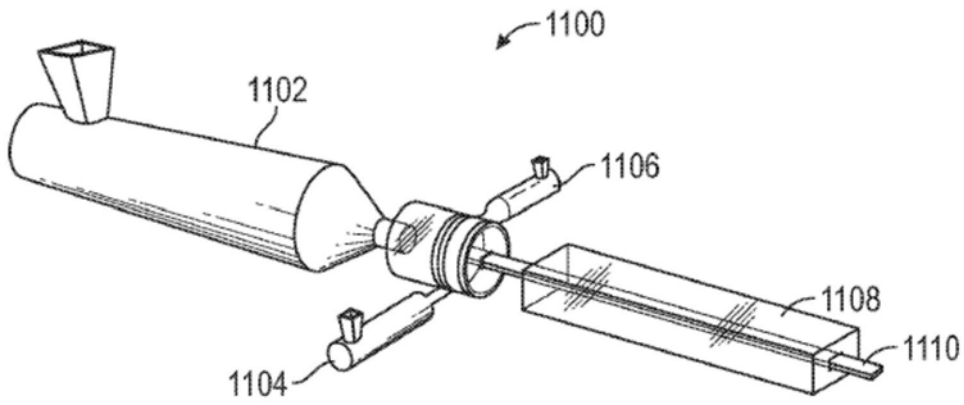


图11

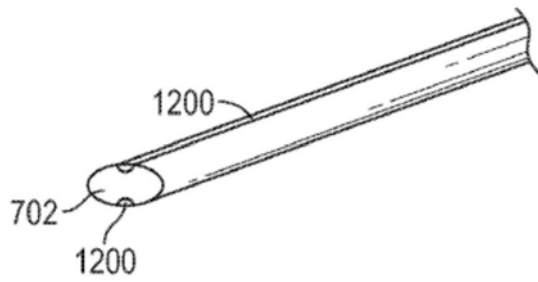


图12

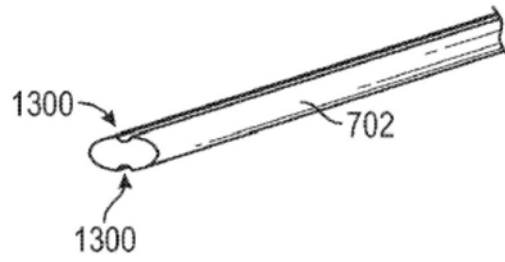


图13

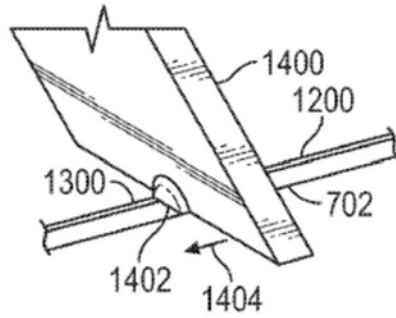


图14

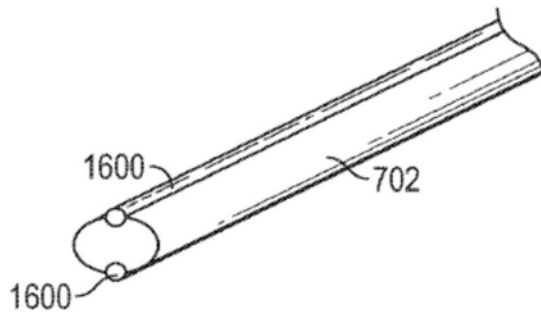


图15

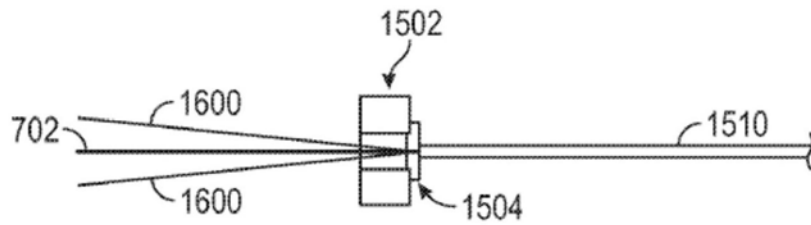


图16

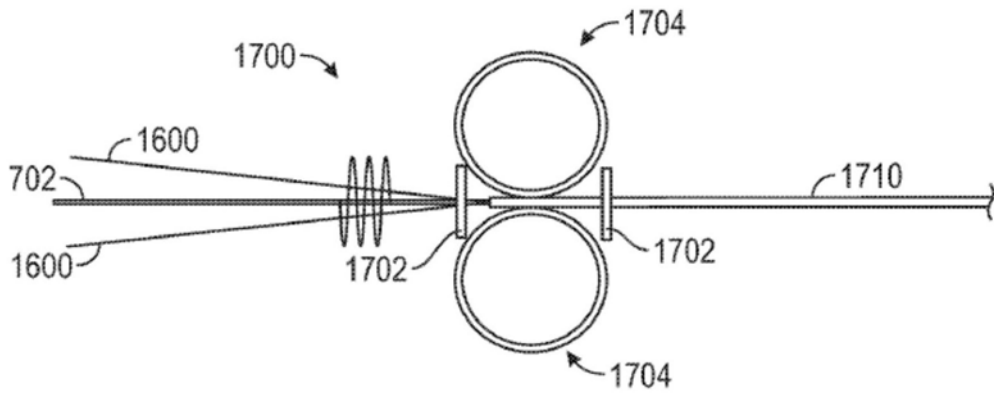


图17

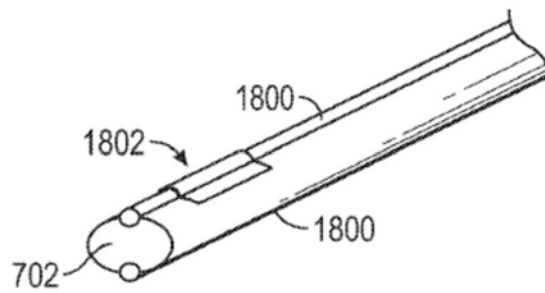


图18

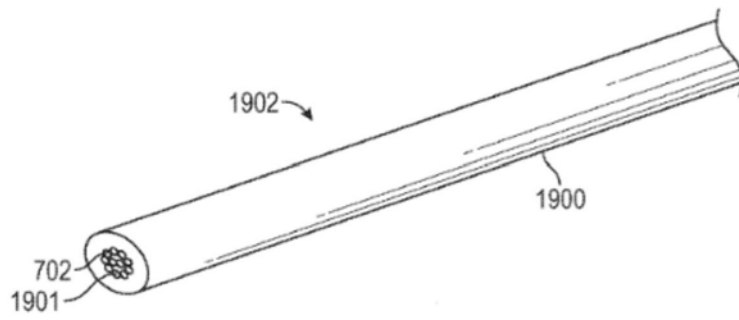


图19

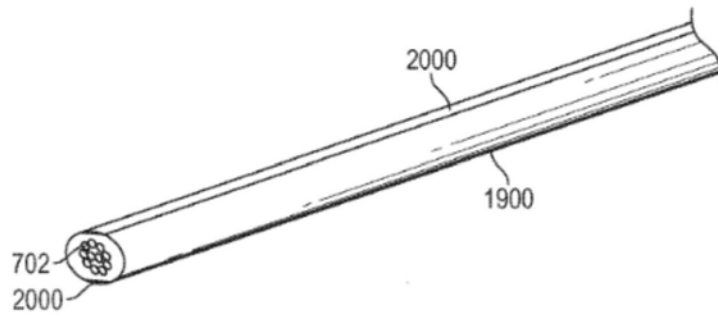


图20

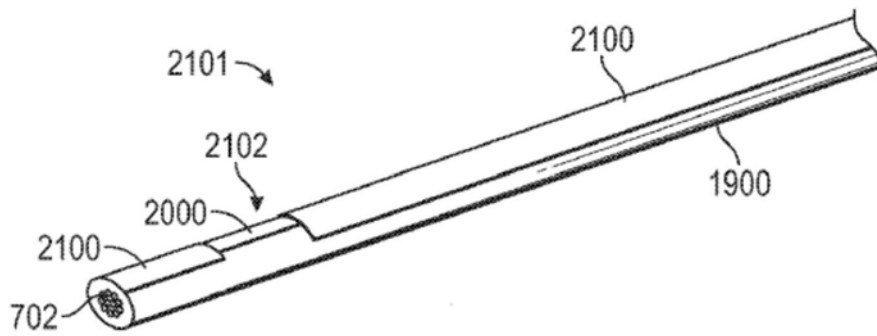


图21

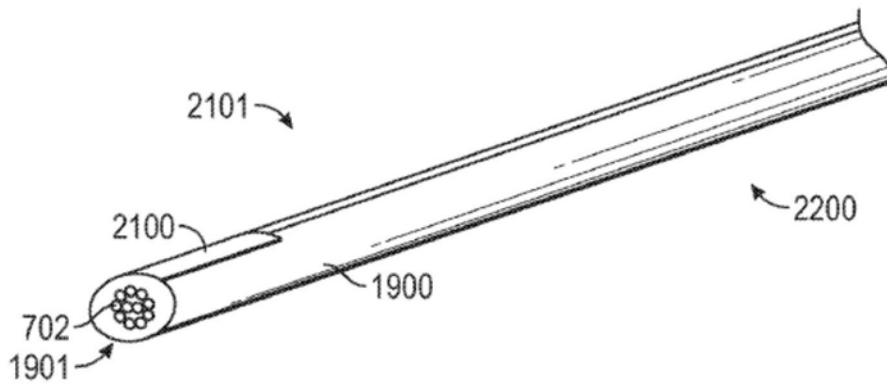


图22

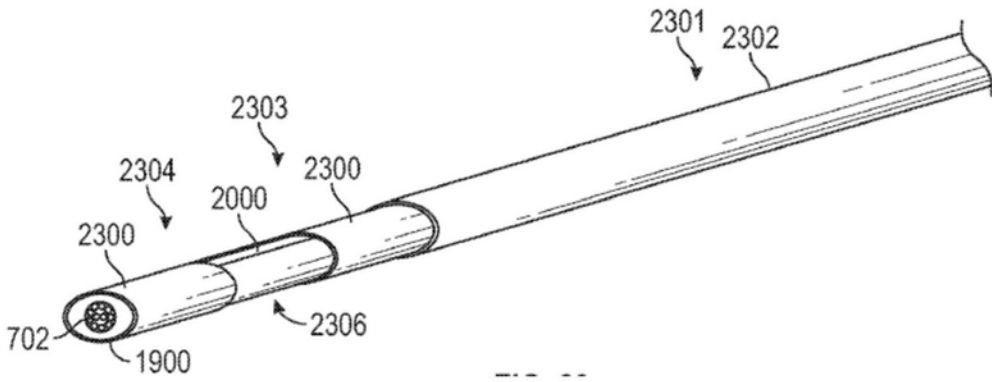


图23

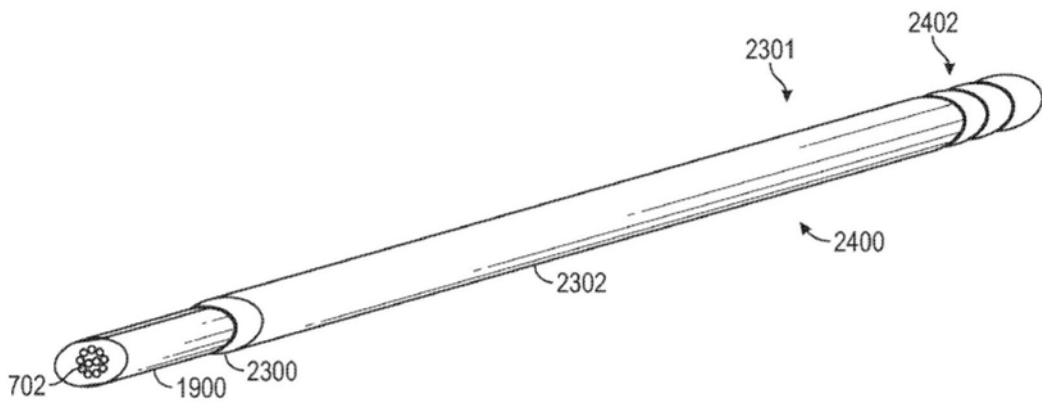


图24

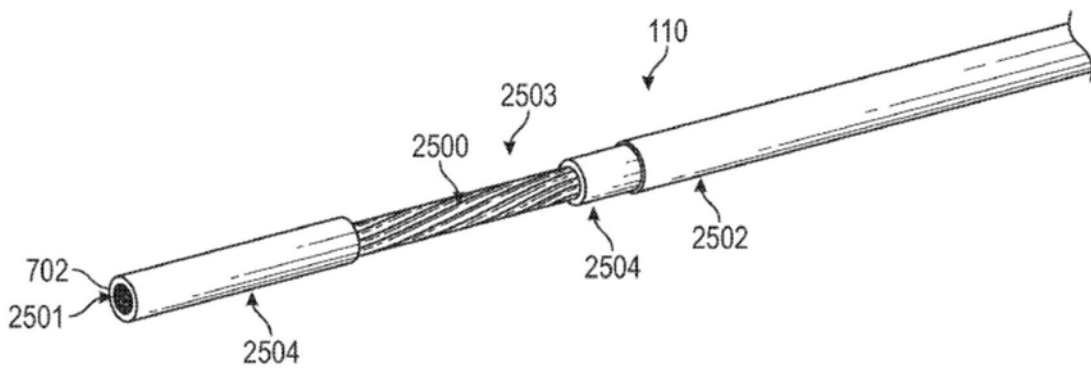


图25A

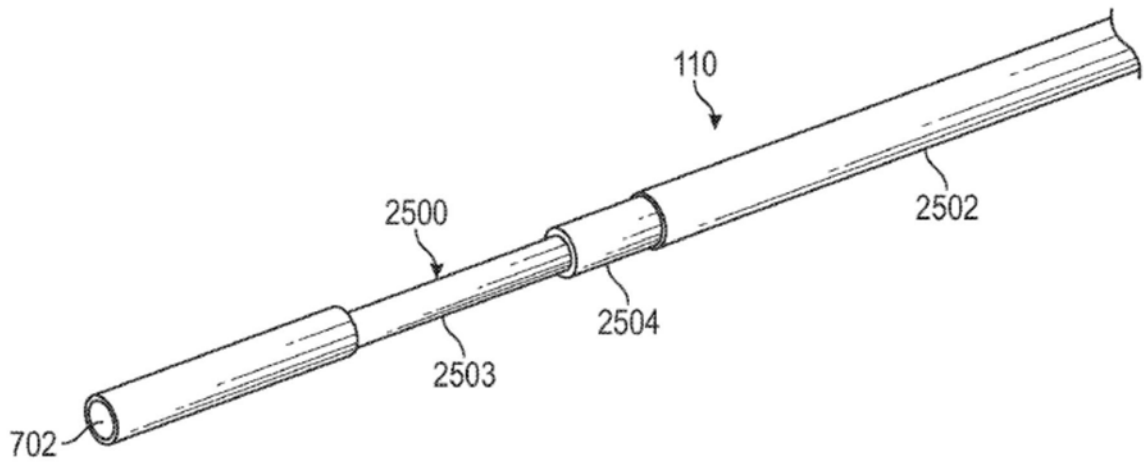


图25B

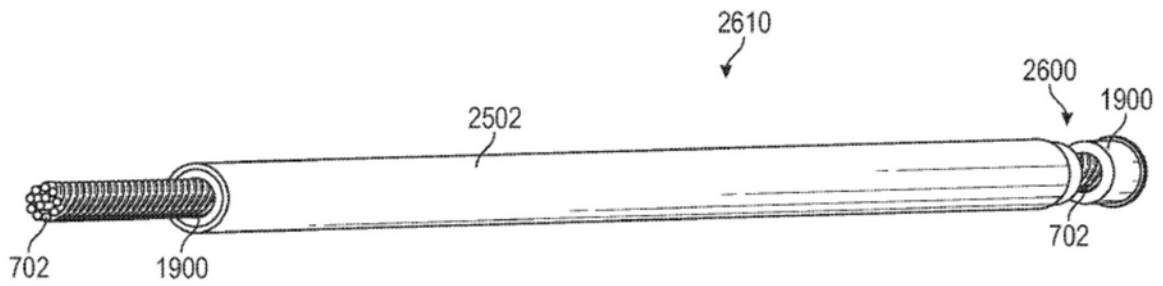


图26

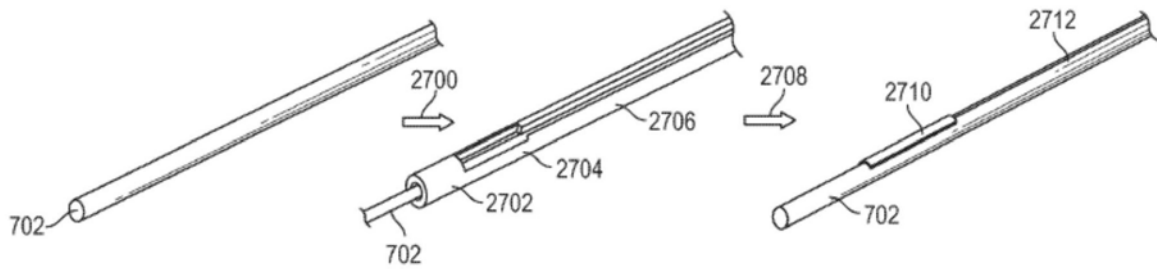


图27

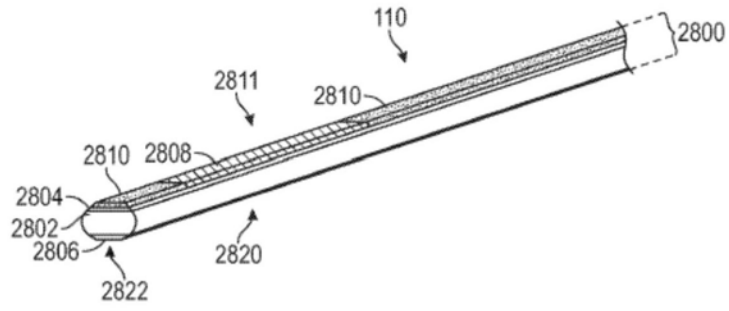


图28

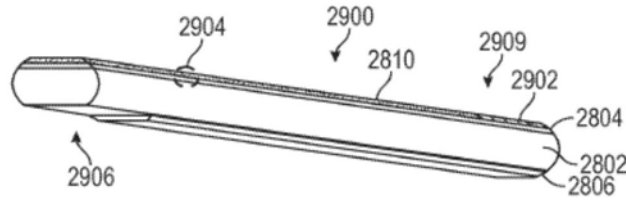


图29

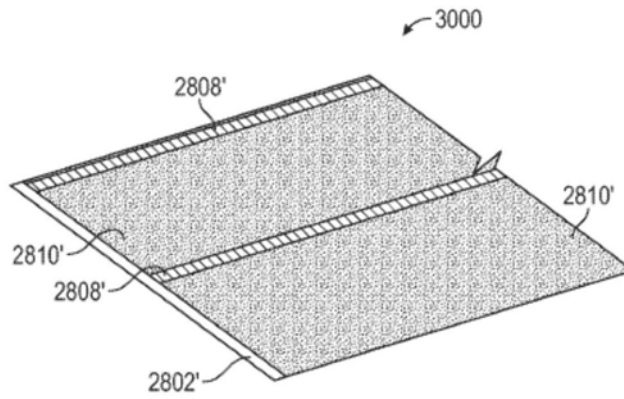


图30

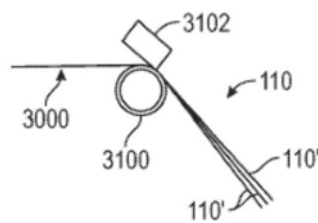


图31

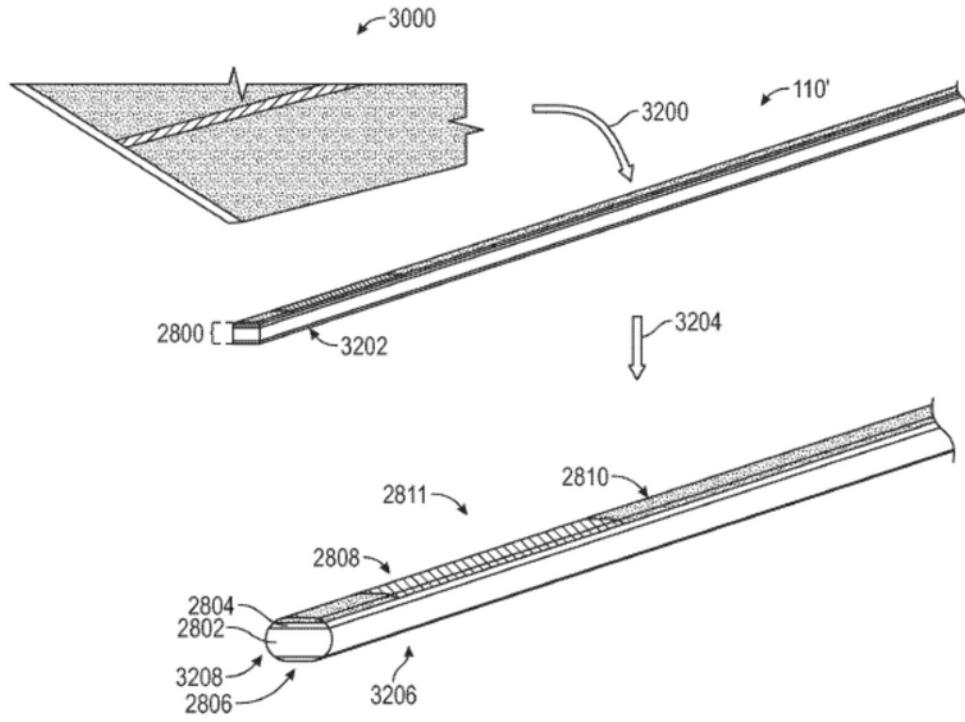


图32

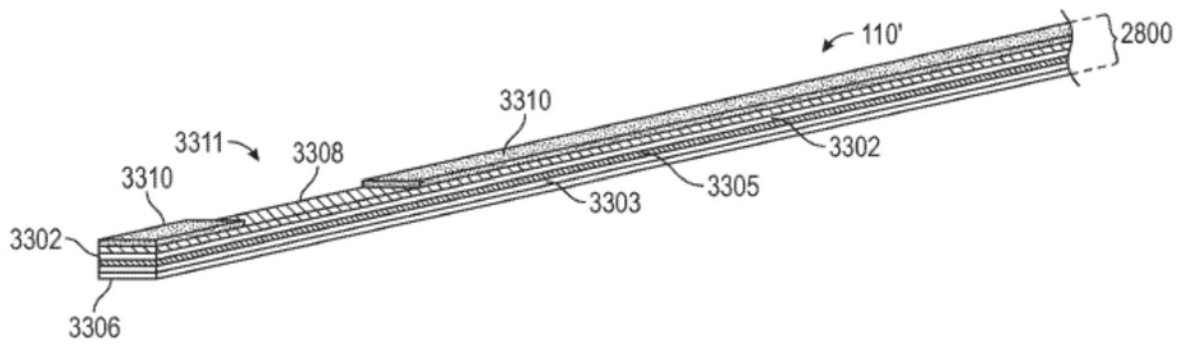


图33

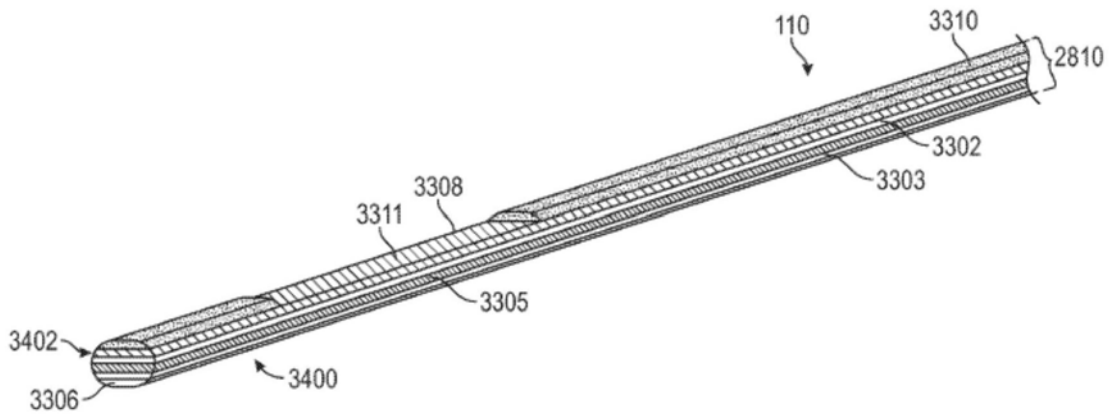


图34A

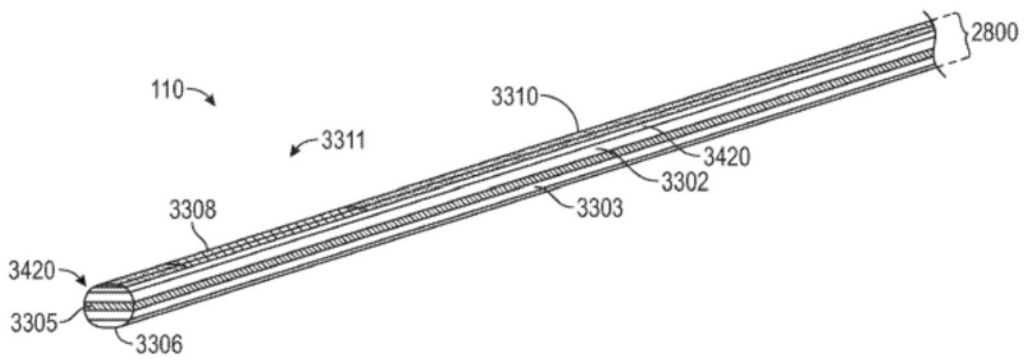


图34B

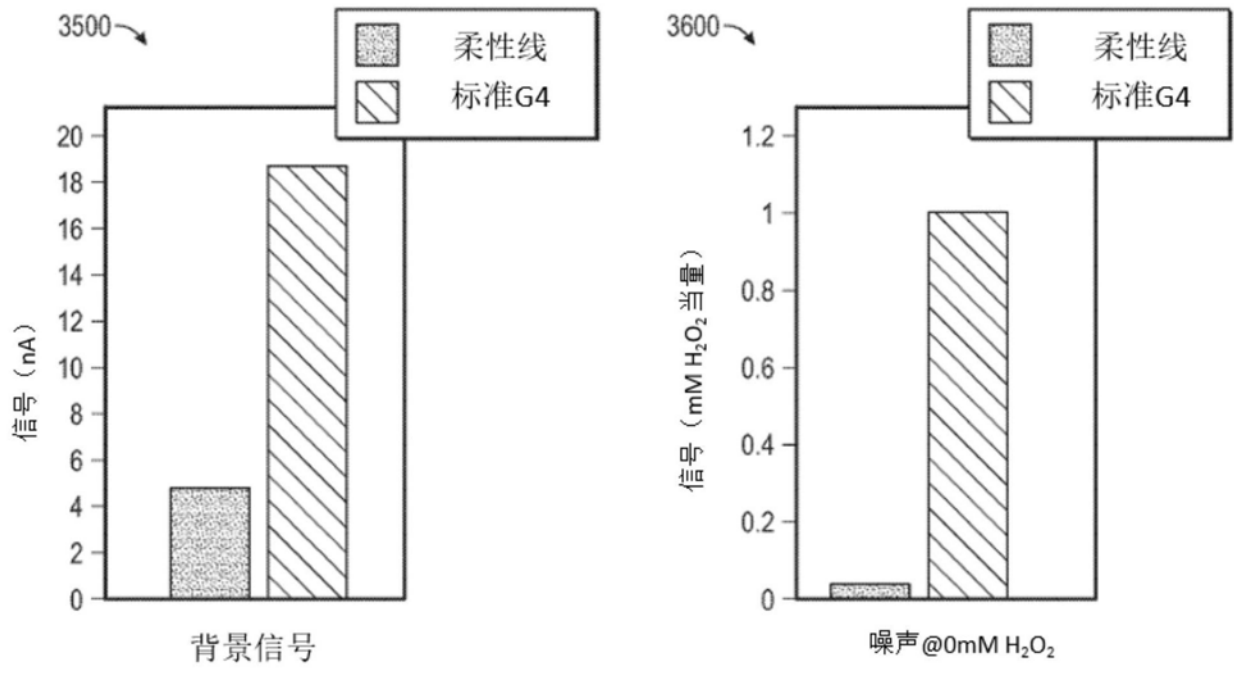


图35

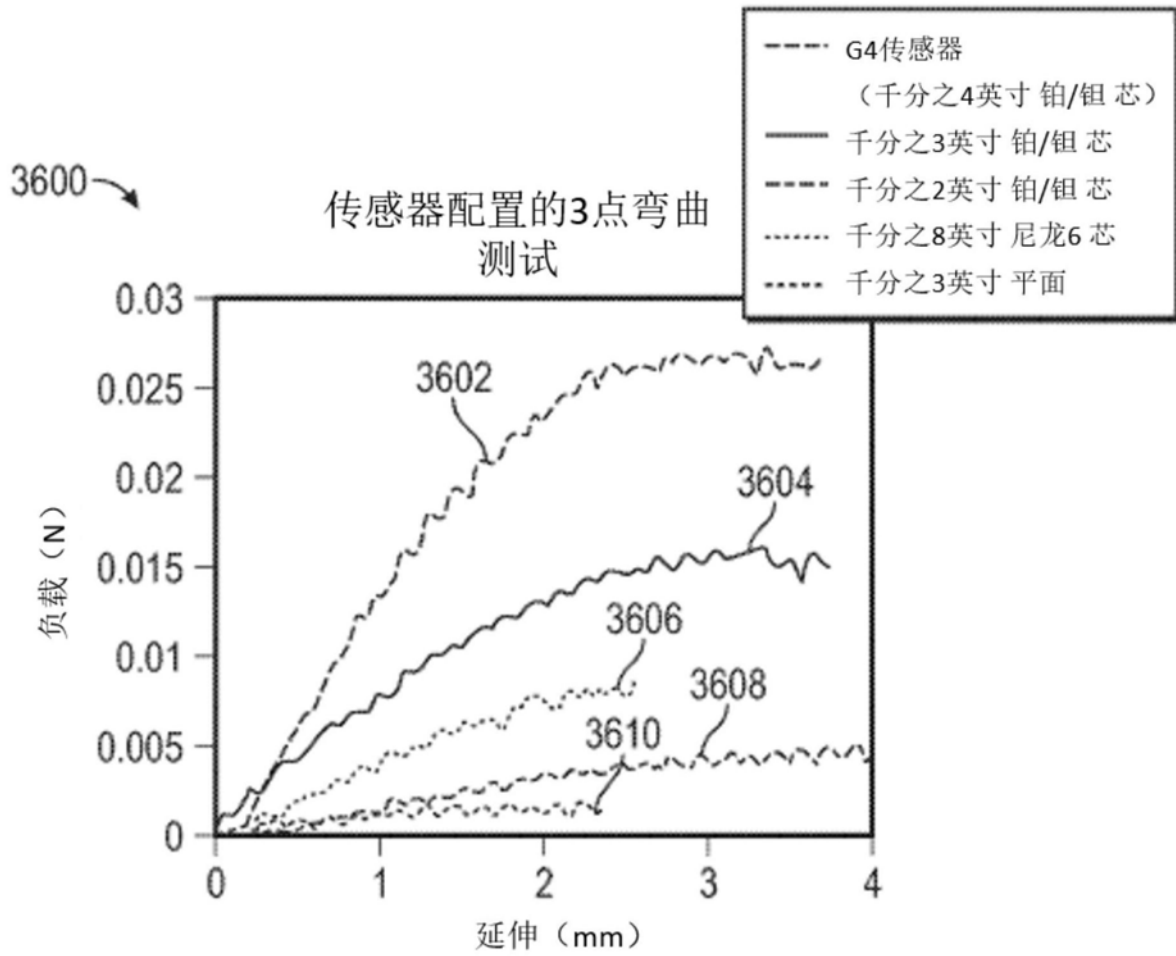


图36

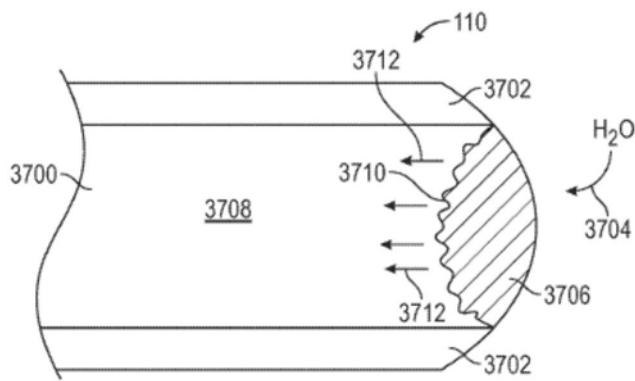


图37

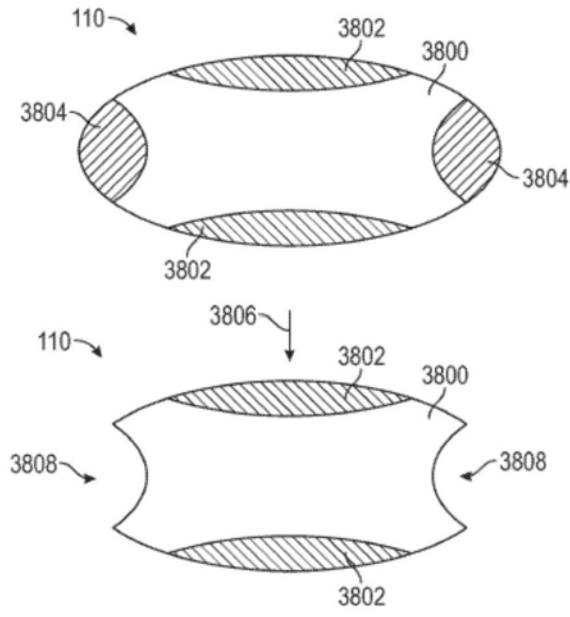


图38

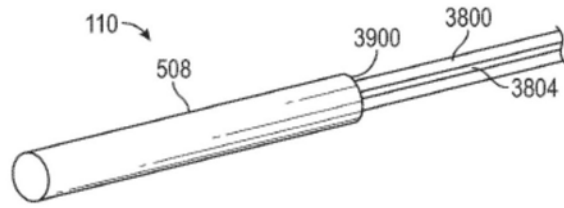


图39

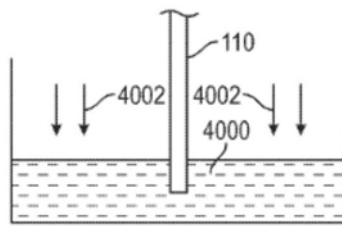


图40

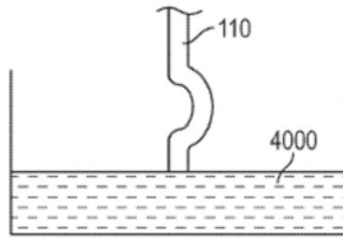


图41

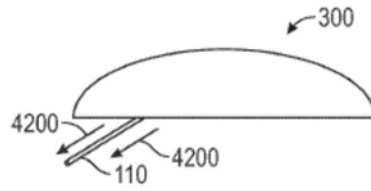


图42

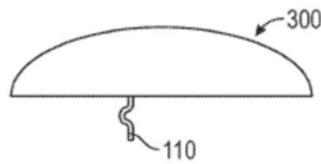


图43

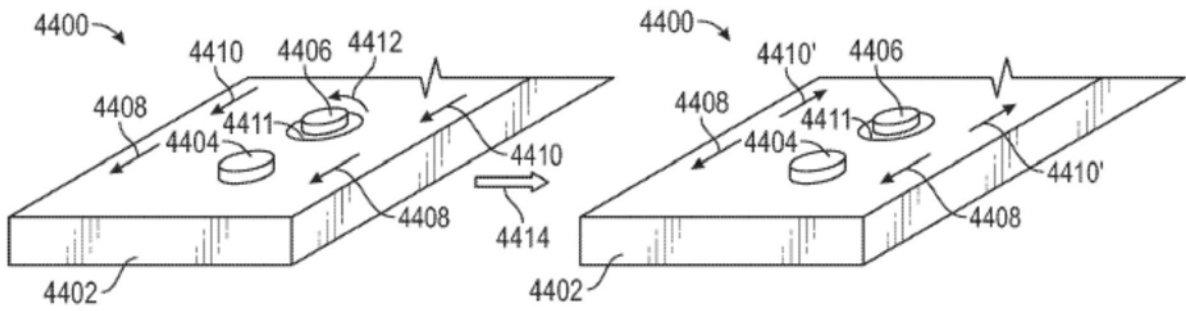


图44

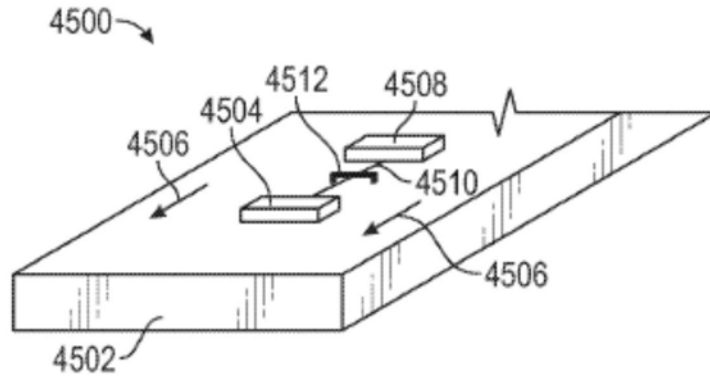


图45

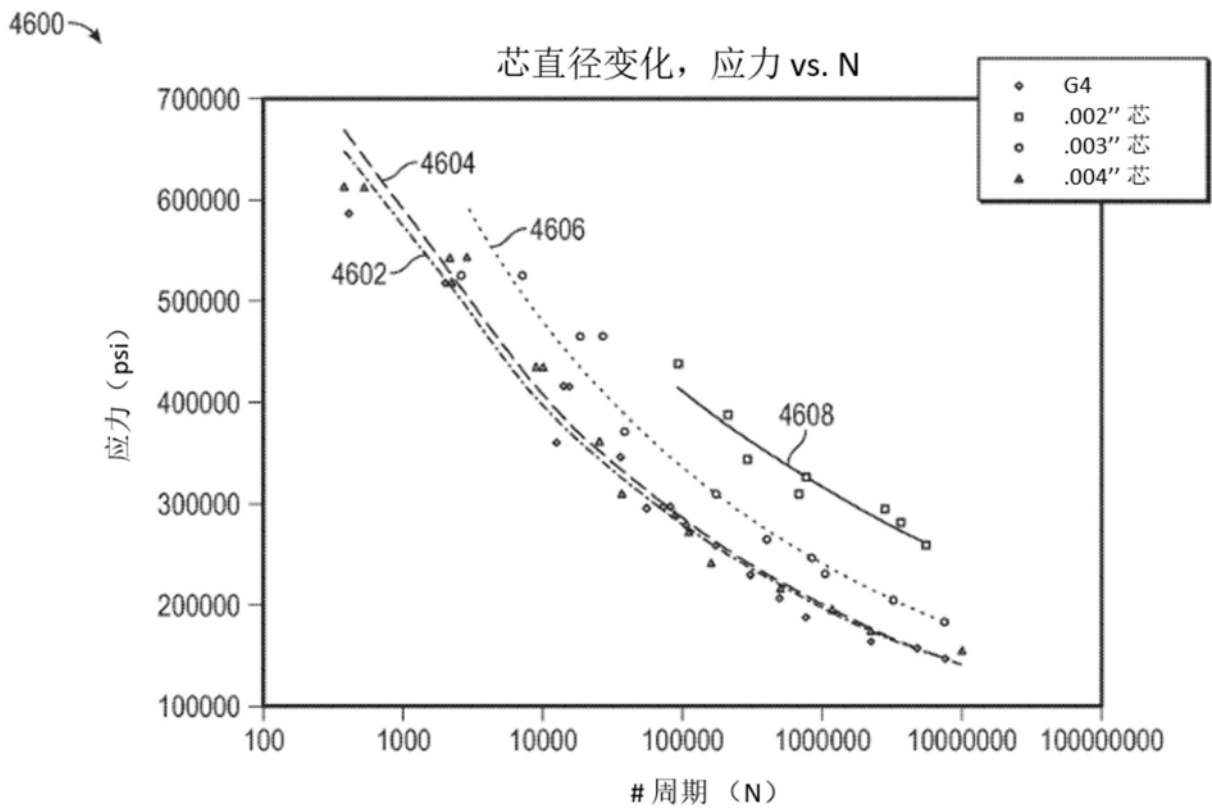


图46

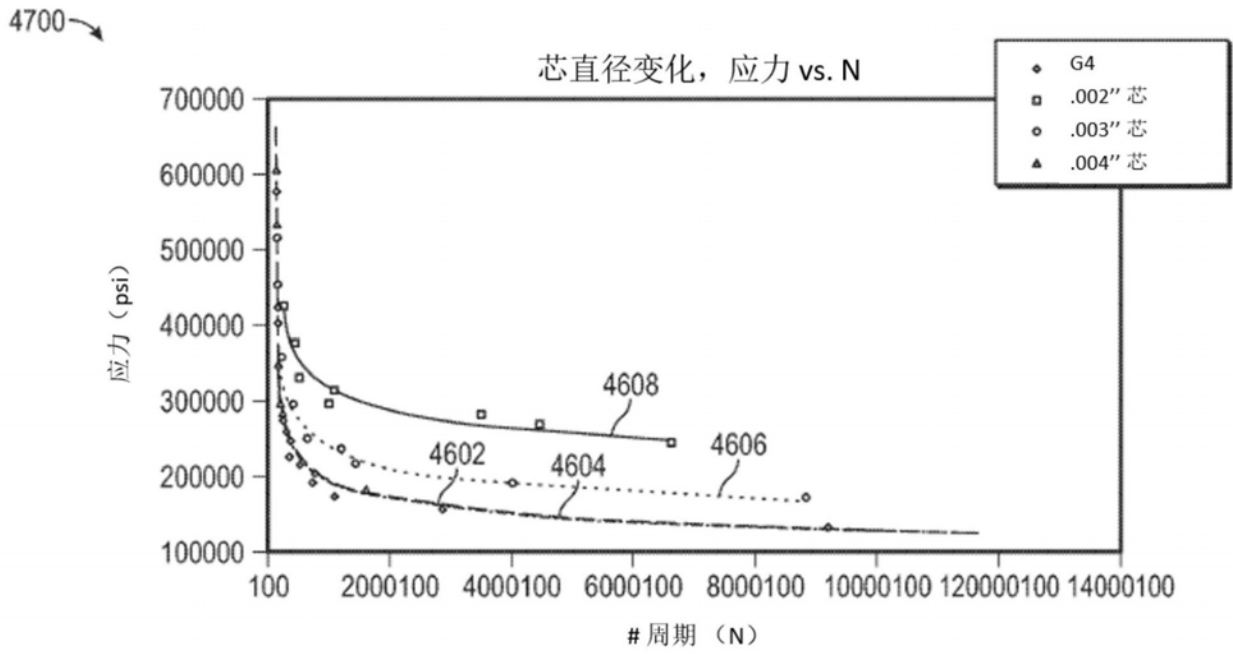


图47

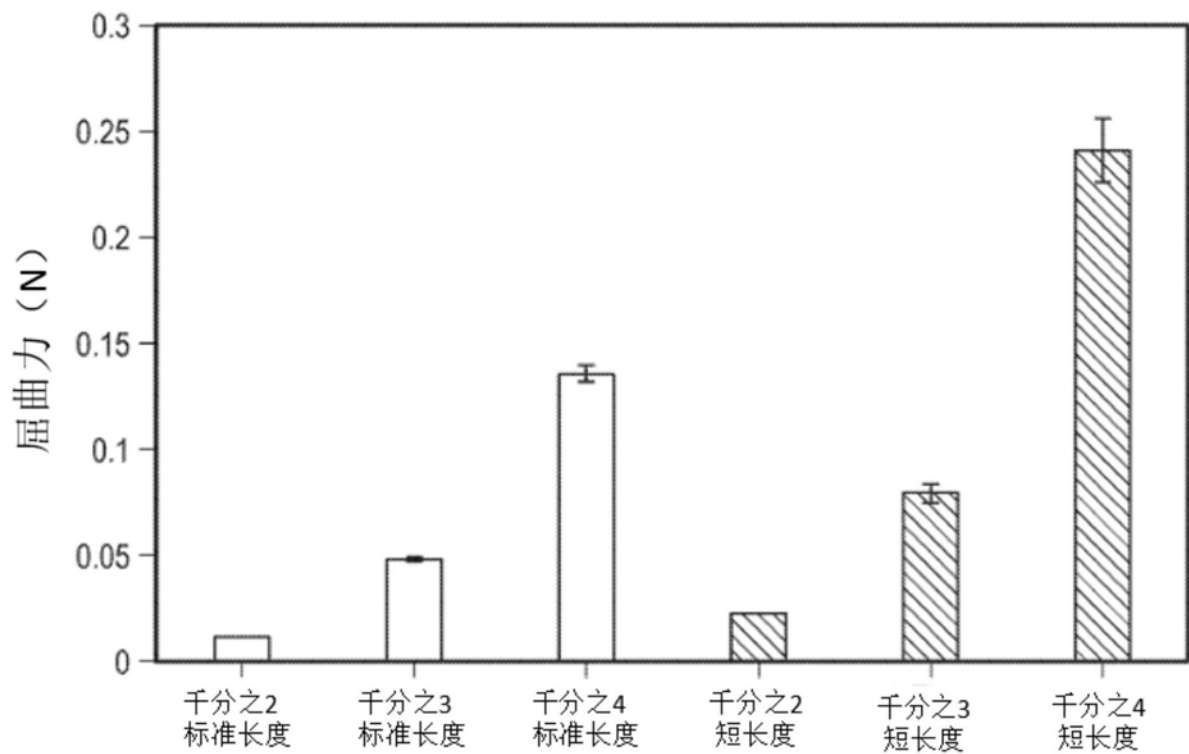


图48