



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102469965 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201080029808. 2
 (22) 申请日 2010. 06. 26
 (30) 优先权数据
 12/495, 807 2009. 06. 30 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2011. 12. 30
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2010/040119 2010. 06. 26
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02011/002694 EN 2011. 01. 06
 (73) 专利权人 雅培糖尿病护理公司
 地址 美国加利福尼亚州
 (72) 发明人 阿达姆·海勒
 本杰明·杰伊·费尔德曼
 施里德哈拉·阿尔瓦·卡林卡 王翌
 约翰·R·加拉索
 (74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
 责任公司 11240
 代理人 余刚 吴孟秋
 (51) Int. Cl.
 A61B 5/1468(2006. 01)

(56) 对比文件
 CN 102469964 A, 2012. 05. 23, 权利要求书.
 WO 2005041766 A1, 2005. 05. 12, 第 54 段,
 62 - 65 段, 第 75 段, 第 82 段, 说明书附图 1 - 2.
 WO 0078210 A1, 2000. 12. 28, 参见说明书第
 8 页 5 - 15 行.
 US 2006091006 A1, 2006. 05. 04, 全文.
 US 2008281179 A1, 2008. 11. 13, 全文.
 US 2004118704 A1, 2004. 06. 24, 全文.
 CN 1552610 A, 2004. 12. 08, 全文.

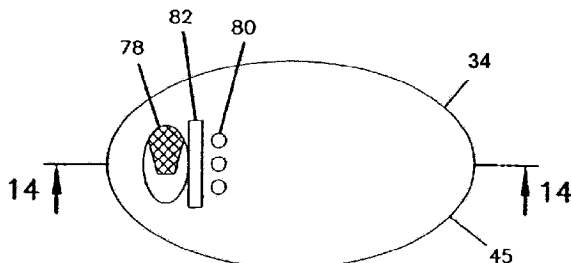
审查员 桂叶晨

权利要求书3页 说明书50页 附图34页

(54) 发明名称
 分析物监测装置和使用方法

(57) 摘要

在本公开的各方面中, 提供自动开启血糖监测单元, 其包括与分析物监测系统的一个或多个元件集成的校准单元。还公开了用于提供上述自动开启血糖监测单元的方法、系统、装置和工具箱。



1. 一种整体式监测器和显示器单元,包括:
壳体,所述壳体包括:
射频 (RF) 接收器,设置在所述壳体中并被配置为从发送器接收与由经皮分析物传感器产生的分析物信号有关的数据;
条端口,与所述壳体耦接并被配置为接收体外分析物测试条,所述体外分析物测试条包括位于所述体外分析物测试条的外表面或内表面上的导电材料,其中,所述体外分析物测试条从流体样本产生分析物信号;以及
处理器,设置于所述壳体中并被配置为,至少部分地基于来自所述体外分析物测试条的分析物信号来验证与来自所述经皮分析物传感器的分析物信号有关的数据,并且确定在所述整体式监测器的所述条端口中检测的所述体外分析物测试条的类型;
其中,所述处理器被配置为,在检测到在所述条端口处接收到所述体外分析物测试条而电路闭合时,从非启动模式转变成启动模式,
其中,所述处理器被配置为,当所述体外分析物测试条的所确定的类型是第一类型时,产生提供与所述体外分析物测试条相关的校准参数的请求,或者当所述体外分析物测试条的所确定的类型是第二类型时,从与所述整体式监测器耦接的存储单元获取与所述体外分析物测试条相关的校准参数。
2. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述处理器被配置为,在检测到所述电路闭合时,从非启动模式自动转变成启动模式。
3. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述处理器被配置为,通过从非启动模式转变成启动模式来开启所述整体式监测器和显示器单元。
4. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述启动模式包括流体样本分析模式。
5. 根据权利要求 4 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述流体样本分析模式包括,所述处理器执行与从流体样本确定分析物水平相关的一个或多个程序,所述流体样本是从所述体外分析物测试条接收的。
6. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,当所述处理器在所述条端口内的预定位置检测到所述体外分析物测试条时,所述处理器从非启动模式转变成启动模式。
7. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述检测是电学检测。
8. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述条端口至少包括第一结构,所述第一结构被定位为与所述体外分析物测试条相互作用以检测所述体外分析物测试条,从而使得所述整体式监测器和显示器单元从所述非启动模式转变成所述启动模式。
9. 根据权利要求 8 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述结构与所述体外分析物测试条相互作用,并提供物理信号以使得所述整体式监测器和显示器单元从所述非启动模式转变成所述启动模式。
10. 根据权利要求 8 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述结构与所述体外分析物测试条相互作用,并提供电信号以使得所述整体式监测器和显示器单元从所述非启动模式转变成所述启动模式。

11. 根据权利要求 8 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述结构与所述体外分析物测试条相互作用,并提供光学信号使得所述整体式监测器和显示器单元从所述非启动模式转变成所述启动模式的信号。

12. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述处理器通过判断来自所述经皮分析物传感器的分析物信号的变化速率是否在预定可接受范围内来验证所述数据。

13. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述处理器通过判断来自所述经皮分析物传感器的分析物信号是否在预定可接受分析物信号范围内来验证所述数据。

14. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述处理器配置为,在建议和 / 或执行治疗动作之前,基于与来自所述经皮分析物传感器的分析物信号有关的数据,验证与来自所述经皮分析物传感器的分析物信号有关的数据。

15. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述 RF 接收器连续地接收由所述发送器发送的数据。

16. 根据权利要求 1 所述的整体式监测器和显示器单元,其中,所述分析物测试条是葡萄糖传感器。

17. 一种方法,包括:

用整体式监测器来检测体外分析物测试条的存在,所述体外分析物测试条上具有流体样本且所述体外分析物测试条物理地耦接至被配置为接收所述体外分析物测试条的条端口,所述体外分析物测试条包括位于所述体外分析物测试条的外表面或内表面上的导电材料;

在检测到在所述条端口中存在体外分析物测试条时确定所述体外分析物测试条的类型;

利用所述整体式监测器,执行一个或多个程序,其中,所述一个或多个程序中的至少一个与处理由所述体外分析物测试条基于所述流体样本产生的一个或多个信号相关;以及

在所述整体式监测器处从发送器无线地接收多个时隔信号,所接收的所述多个时隔信号中的每个与所监测的分析物水平相对应,

其中,执行所获取的一个或多个程序进一步包括以下操作中的一个或多个:利用所述整体式监测器从所述体外分析物测试条的流体样本确定分析物水平;校准无线接收的多个时隔信号;确定在所述整体式监测器的所述条端口中检测的所述体外分析物测试条的类型;显示被校准的所接收的所述多个时隔信号,

其中,执行所述一个或多个程序进一步包括:当所述体外分析物测试条的所确定的类型是第一类型时,产生提供与所述体外分析物测试条相关的校准参数的请求,或者当所述体外分析物测试条的所确定的类型是第二类型时,从一存储单元获取与所述体外分析物测试条相关的一个或多个预定校准参数,并且

其中,获取所述一个或多个程序包括:在检测到在所述条端口中接收到所述体外分析物测试条而电路闭合时,将所述整体式监测器从非启动操作模式转变成启动操作模式。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,包括,当接收所请求的校准参数时,基于由所述第一类型的体外分析物测试条产生的一个或多个信号而确定相应的分析物水平,或者,基于所

获得的校准参数,在由第二类型的体外分析物测试条产生的一个或多个信号的基础上,确定相应的分析物水平。

19. 根据权利要求 17 所述的方法,包括,在由所述体外分析物测试条基于所述流体样本产生的一个或多个信号的基础上,校准所接收的多个时隔信号。

20. 一个设备,包括:

整体式壳体,包括:

条端口,与所述壳体耦接并被配置为接收体外分析物测试条,所述体外分析物测试条包括位于所述体外分析物测试条的外表面或内表面上的导电材料;

一个或多个处理器,设置于所述壳体中;以及

存储器,设置于所述壳体中,用于储存指令,当由所述一个或多个处理器执行所述指令时,所述指令使得所述一个或多个处理器执行以下操作:检测其上具有流体样本的体外分析物测试条的存在;确定在所述整体式壳体的所述条端口中检测的所述体外分析物测试条的类型;执行一个或多个程序,其中,所述一个或多个程序中的至少一个与处理由所述体外分析物测试条基于所述流体样本产生的一个或多个信号相关;以及从发送器无线地接收多个时隔信号,所接收的所述多个时隔信号中的每个与所监测的分析物水平相对应,其中,所述存储器用于存储这样的指令,当由所述一个或多个处理器执行该指令时,该指令使得在检测到在所述条端口中接收到体外分析物测试条而电路闭合时,所述一个或多个处理器从非启动操作模式转变成启动操作模式,并且其中,获取一个或多个程序包括:当所述体外分析物测试条的所确定的类型是第一类型时,产生提供与所述体外分析物测试条相关的校准参数的请求,或者当所述体外分析物测试条的所确定的类型是第二类型时,产生获取与所述体外分析物测试条相关的一个或多个预定校准参数的请求。

21. 根据权利要求 20 所述的设备,其中,执行所获取的一个或多个程序的指令进一步包括用于执行如下操作的指令:利用所述整体式监测器从所述体外分析物测试条的流体样本确定分析物水平;校准所接收的多个时隔信号;显示被校准的所接收的多个时隔信号,或这些指令的一个或多个组合。

22. 根据权利要求 21 所述的设备,其中,所述存储器包括另外的指令:当由所述一个或多个处理器执行所述另外的指令时,所述另外的指令使得所述一个或多个处理器基于所获取的校准参数而在没有使用者相互作用的情况下自动地校准由所述体外分析物测试条产生的一个或多个信号。

23. 根据权利要求 21 所述的设备,其中,所述存储器包括另外的指令:当由所述一个或多个处理器执行所述另外的指令时,所述另外的指令使得所述一个或多个处理器基于从由所述体外分析物测试条产生的一个或多个信号所确定的相应分析物水平而校准所接收的多个时隔信号。

分析物监测装置和使用方法

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求 2009 年 6 月 30 日提交的美国专利申请 No. 12/495,807 的优先权, No. 12/495,798 是 2005 年 11 月 1 日提交的申请 No. 11/265,787 的部分继续申请, No. 11/265,787 是 2003 年 4 月 18 日提交的申请 No. 10/420,057 的部分继续申请, No. 10/420,057 是 2003 年 5 月 20 日授权的名为“分析物监测装置和使用方法”的美国专利 No. 6,565,509 的继续申请, No. 6,565,509 是 2001 年 1 月 16 日授权的名为“分析物监测装置和使用方法”的美国专利 No. 6,175,752 的继续申请, 每篇专利的公开内容为了所有目的而通过引用结合于此。

技术领域

[0003] 本发明总的来说涉及用于体内监测分析物(例如葡萄糖或乳糖)的装置和方法。更具体地, 本发明涉及用于使用电化学传感器体内监测分析物的装置和方法, 以提供该病人的有关分析物水平的信息。

背景技术

[0004] 葡萄糖或诸如乳糖或氧等其他分析物的水平的监测对于一些特定个体的身体健康十分重要。葡萄糖或其他分析物水平的高或低可能会有不利影响。对于糖尿病患者来说, 葡萄糖的监测非常重要, 因为他们必须知道什么时候需要使用胰岛素以降低其体内的葡萄糖水平, 或者什么时候需要额外葡萄糖以升高他们体内的葡萄糖水平。

[0005] 很多糖尿病患者采用的亲自监测其血糖水平的常规技术包括定期抽血, 将血液施加到测试带上, 然后利用比色法、电化学方法或光度计检测来确定血糖水平。这种技术不能连续或者自动地监测体内血糖水平, 而通常需要定期地用手动操作方式进行。不幸的是, 血糖水平监测的一致性在个体之间的变化很大。很多糖尿病患者发现定期测试很不方便, 并且有时他们会忘记测试其血糖水平, 或者没有时间进行适当的测试。另外, 一些个体希望避免测试引起的疼痛。这些情况可能会导致高血糖或低血糖现象。一种能够连续或自动地监测个体的血糖水平的体内葡萄糖传感器会使个体更容易地监测其血糖或其他分析物的水平。

[0006] 已经研发了很多装置, 用于连续或自动地监测血流或间质液中的分析物, 例如葡萄糖。很多这样的装置使用电化学传感器, 其直接植入到病人的血管中或者皮下组织内。然而, 这些装置经常难以大规模地再现性或价廉地生产。另外, 这些装置一般较大、笨重, 和/或不灵活, 并且很多不能在受控的医疗设施(例如医院或医生的办公室)之外有效地利用, 这限制了病人的活动。

[0007] 一些装置包括传感器引导物, 其放置在病人的皮肤上或靠近皮肤的位置上, 并且可以绑附在病人身上以将传感器固定在位。这些传感器引导物一般较笨重, 不能自由移动。另外, 传感器引导物或传感器包括用于将传感器连接到其他设备以将信号从传感器传输到分析器的电缆或电线。传感器引导物的尺寸和电缆与电线的存在限制了这些装置在日常的

方便使用。因此需要一种小巧精致的装置,其能够在基本不限制病人的运动和活动的情况下操作传感器并对分析器提供信号。

[0008] 在设计一延伸使用的传感器时,病人在植入有传感器的同时的舒适度和可进行活动的范围是重要的考虑因素,其中所述传感器用于连续或自动地在体内监测分析物(例如葡萄糖)的水平。需要一种小巧、便捷的装置,其可以连续地监测分析物(例如葡萄糖)的水平,同时还允许病人能够参与正常的活动。分析物水平的连续和/或自动的监测可以在病人的分析物水平处于或接近阈值时给病人发出警告。例如,如果分析物是葡萄糖,那么,监测装置可配置成给病人发出高血糖或低血糖正在发生或将要发生的警告。于是病人可以采取适当的措施。

发明内容

[0009] 一般来讲,本发明涉及利用皮下埋植传感器以连续和/或自动地在体内监测分析物水平的方法和装置。使用时,很多这样的装置是小巧并便捷的,因此允许有很大的活动范围。一个实施方式是传感器控制单元,其具有适于放置在皮肤上的壳体。该壳体还适于容纳电化学传感器的一部分。传感器控制单元包括两个或更多个设置于壳体上的导电触点,导电触点被配置成用于耦接至传感器上的两个或更多个接触垫。发射器放置在壳体内并耦接至多个导电触点,以发送使用传感器获得的数据。传感器控制单元还可包括多个可选元件,例如,用于粘着到皮肤上的粘合剂,安装单元、接收器、处理电路、电源(例如电池)、警报系统、数据存储单元、监测器电路和温度测量电路。其他可选元件如下所述。

[0010] 本发明的另一实施方式是传感器组件,包括上述传感器控制单元。传感器组件还包括具有至少一个工作电极和至少一个耦接到工作电极或电极的接触垫的传感器。传感器还包括可选的元件,例如,对电极、对/参考电极、参考电极、温度探针。下面描述传感器的其他选择和元件。

[0011] 本发明的另一实施方式是分析物监测系统,包括上述传感器控制单元。分析物监测系统还包括具有至少一个工作电极和至少一个连接到工作电极或电极的接触垫的传感器。该分析物监测系统还包括显示器单元,其具有用于从传感器控制单元接收数据的接收器,和耦接到接收器的显示器,显示器用于显示分析物水平的指示(indication)。该显示器单元还可选地包括多个元件,诸如,例如,发射器、分析器、数据存储单元、监测器电路、输入装置、电源、时钟、灯、寻呼机、电话接口、计算机接口、警报器或警报系统、收音机和校准单元。显示器单元的其他元件和选择在下面描述。另外,分析物监测系统或分析物监测系统的元件可选择性地包括能够确定药物或治疗方案和/或给药系统的处理器。

[0012] 本发明的另一实施方式是用于将电化学传感器插入到病人体内的插入盒。该插入盒包括插入器。插入器的一部分具有尖锐、刚性、平面结构,适于在插入电化学传感器时支持传感器。插入盒还包括插入枪,插入枪具有被配置成用来接收电化学传感器和插入器的端口。该插入枪具有用于驱动插入器和电化学传感器进入病人体内的驱动机构,和用于在将传感器留置在病人体内时取回插入器的回收机构。

[0013] 另一实施方式是使用电化学传感器的方法。将安装单元粘着在病人的皮肤上。插入枪对准安装单元的端口。将电化学传感器设置在插入枪内,然后利用插入枪将电化学传感器插入到病人的皮肤内。取出插入枪,将传感器控制单元的壳体安装在底座上。将设置

于壳体上的多个导电触点耦接到放置在电化学传感器上的多个接触垫,以准备使得传感器待用。

[0014] 本发明的一个实施方式是用于检测植入的分析物-响应传感器失灵的方法。将分析物-响应传感器植入病人体内。分析物-响应传感器包括N个工作电极和一个公共对电极,其中N是整数,并且大于或等于2。然后获得在N个工作电极之一和公共对电极产生的信号,并且,如果来自公共对电极的信号在预定的阈值限度内不是来自工作电极之一的信号的N倍,那么,判断该传感器失灵。

[0015] 另一实施方式是校准具有植入病人体内的一个或多个工作电极的电化学传感器的方法。信号产生于每个工作电极。测试几种情况以判断校准是否适当。首先,来自一个或多个工作电极的每一个的信号的差应小于第一阈值量。第二,来自一个或多个工作电极的每一个的信号应在预定范围内。第三,来自一个或多个工作电极的每一个的信号的变化速率应小于第二阈值量。通过分析病人体液的校准样本来找到校准值。然后,如果符合上述条件,那么,将校准值与来自一个或多个工作电极的至少一个信号相关联。

[0016] 另一实施方式是用于监测分析物水平的方法。将传感器插入到病人的皮肤内,并将传感器控制单元绑附到病人的皮肤上。将传感器控制单元上的两个或更多个导电触点耦接到传感器上的接触垫。然后,使用传感器控制单元,从由传感器产生的信号收集有关分析物水平的数据。将收集的数据发送到显示器单元并在显示器单元上显示分析物水平的指示。

[0017] 本发明上面的概述不用于描述本发明公开的每个实施方式或每一个实施例。附图和下面的描述将更具体地示例这些实施方式。

附图说明

[0018] 在参考附图对本发明的各实施方式进行下面的详细描述后,本发明将会变得更加清楚,附图中:

[0019] 图1是利用根据本发明的可皮下植入的分析物传感器的皮下分析物监测器的一个实施方式的框图;

[0020] 图2是根据本发明的分析物传感器的一个实施方式的顶视图;

[0021] 图3A是图2的分析物传感器的横截面图;

[0022] 图3B是根据本发明的分析物传感器的另一实施方式的横截面图;

[0023] 图4A是根据本发明的分析物传感器的第三实施方式的横截面图;

[0024] 图4B是根据本发明的分析物传感器的第四实施方式的横截面图;

[0025] 图5是图2的分析物传感器的尖端部分的放大顶视图;

[0026] 图6是根据本发明的分析物传感器的第五实施方式的横截面图;

[0027] 图7是图6的分析物传感器的尖端部分的放大顶视图;

[0028] 图8是图6的分析物传感器的尖端部分的放大底视图;

[0029] 图9是图2的分析物传感器的侧视图;

[0030] 图10是图6的分析物传感器的顶视图;

[0031] 图11是图6的分析物传感器的底视图;

[0032] 图12是根据本发明的传感器和插入装置的一个实施方式的放大侧视图;

- [0033] 图 13A、图 13B 和图 13C 是图 12 的插入装置的两个实施方式的横截面图；
- [0034] 图 14 是根据本发明的皮肤上传感器控制单元的一个实施方式的横截面图；
- [0035] 图 15 是图 14 的皮肤上传感器控制单元的底座的顶视图；
- [0036] 图 16 是图 14 的皮肤上传感器控制单元的覆盖件的底视图；
- [0037] 图 17 是在病人的皮肤上的图 14 的皮肤上传感器控制单元的透视图；
- [0038] 图 18A 是根据本发明的皮肤上传感器控制单元的一个实施方式的框图；
- [0039] 图 18B 是根据本发明的皮肤上传感器控制单元的另一实施方式的框图；
- [0040] 图 19A、图 19B、图 19C 和图 19D 是设置于根据本发明的皮肤上传感器控制单元的壳体的内表面上的导电触点的四个实施方式的横截面图；
- [0041] 图 19E 和图 19F 是设置于根据本发明的皮肤上传感器控制单元的壳体的外表面上的导电触点的两个实施方式的横截面图；
- [0042] 图 20A 和图 20B 是用于在根据本发明的分析物监测装置内使用的电流 - 电压转换器的两个实施方式的示意图；
- [0043] 图 21 是用于在根据本发明的分析物监测装置内使用的开环调节系统的一个实施方式的框图；
- [0044] 图 22 是根据本发明的接收器 / 显示器单元的一个实施方式的框图；
- [0045] 图 23 是接收器 / 显示器单元的一个实施方式的前视图；
- [0046] 图 24 是接收器 / 显示器单元的第二实施方式的前视图；
- [0047] 图 25 是根据本发明的给药系统的一个实施方式的框图；
- [0048] 图 26 是根据本发明的插入枪的内部结构的透视图；
- [0049] 图 27A 是根据本发明的皮肤上传感器控制单元的一个实施方式的顶视图；
- [0050] 图 27B 是图 27A 的皮肤上传感器控制单元的安装单元的一个实施方式的顶视图；
- [0051] 图 28A 是在插入插入装置和传感器后的根据本发明的皮肤上传感器控制单元的另一实施方式的顶视图；
- [0052] 图 28B 是图 28A 的皮肤上传感器控制单元的安装单元的一个实施方式的顶视图；
- [0053] 图 28C 是用于图 28A 的皮肤上传感器控制单元的电子装置的至少一部分的壳体的一个实施方式的顶视图；
- [0054] 图 28D 是图 28C 的壳体的底视图；
- [0055] 图 28E 是移去了壳体盖的图 28A 的皮肤上传感器控制单元的顶视图；
- [0056] 图 29A 至图 29B 是具有防凝固试剂的传感器与没有任何防凝固试剂涂层的传感器相比的传感器信号随着时间的差异的示意图；
- [0057] 图 30 示出了系统的克拉克错误 (Clark Error) 网格分析, 在该系统中, 在将传感器放在病人体内 1 小时后执行校准；
- [0058] 图 31 示出了系统的克拉克错误网格分析, 在该系统中, 在将传感器放在病人体内 10 小时后执行初始校准；
- [0059] 图 32 示出了图 30 的 1 小时校准数据和图 31 的 10 小时校准数据之间的比较；
- [0060] 图 33 以表格形式示出了图 30 的 1 小时校准数据和图 31 的 10 小时校准数据之间的整体比较；
- [0061] 图 34 示出了与使用测试条 5 天而获得的葡萄糖计读数相比的 10 小时校准实施方

式中的传感器的数据精度,示出了从 10 小时校准的传感器获得的临床上可接受的数据精度;

[0062] 图 35 提供了表格形式的 5 天内的每日 MARD 值的变化;

[0063] 图 36A 至图 36D 示出了与体内分析物测试系统集成的体外监测系统上的整体的自动开启 (auto turn on) 的一个实施方式;

[0064] 图 37 是根据本公开内容的一个方面的图 36A 至图 36D 所示的接收器 / 显示器单元 446/448 的简化框图。

[0065] 本发明可以进行各种修改和具有另外的形式,其具体形式通过附图中的实例而示出并详细描述。然而,应该理解的是,本发明并不限于这里描述的具体实施方式。相反,本发明意在涵盖所有落在由所附权利要求限定的本发明的实质和范围内的所有修改、等同物和替换物。

具体实施方式

[0066] 本发明可用在分析物监测系统中,该系统使用用于体内测定分析物(例如,体液中的葡萄糖或乳糖)的浓度的可植入传感器。传感器可以,例如,植入病人皮下以连续或定期监测病人间质液中的分析物。进而,这可用于指示病人血流中的葡萄糖水平。根据本发明,也可以使用其他的体内分析物传感器,用于插入静脉、动脉或包含体液的体内其他部位。典型地,分析物监测系统被配置成用于监测一段时间内的分析物水平,这段时间可以从几天到几周或更长的时间。

[0067] 下面提供本文所用术语的定义:

[0068] “对电极”指的是与工作电极成对的电极,通过“对电极”的电流与通过工作电极的电流幅值相等但符号相反。在本发明的上下文中,术语“对电极”意思是指包括也用作参考电极的对电极(即,对 / 参考电极)。

[0069] “电化学传感器”是一种被配置成通过在传感器上的电化学氧化和还原反应来检测样本中的分析物的存在和 / 或测量其水平的装置。将这些反应转换成与样本中的分析物的量、浓度或水平相关的电信号。

[0070] “电解”是指直接在电极上或者经一个或多个电子转移剂发生的化合物的电氧化或电还原反应。

[0071] 当化合物被捕获在或化学结合在表面上时,化合物被“固定”在表面上。

[0072] “不可浸出的”或“不可释放的”化合物或“不可浸出地沉积的”化合物意思是,定义一种化合物,该化合物结合在传感器上使其在传感器使用期间基本上不能从工作电极的工作表面上弥散开来(例如,在传感器植入病人体内或测量样本期间)。

[0073] 例如,当成分被共价地、离子地或协调地结合到传感器的成分上和 / 或捕获在聚合物的或溶胶-凝胶基质或不能移动的膜上时,该成分被“固定”在传感器内。

[0074] “电子转移剂”是可以直接地或与其他电子转移剂配合地在分析物和工作电极之间携带电子的化合物。电子转移剂的一个实例是氧化还原媒介。

[0075] “工作电极”是这样一种电极,在具有或没有电子转移剂作用下在该电极上分析物(或第二化合物,其水平依赖于分析物的水平)电氧化或电还原。

[0076] “工作表面”是工作电极的一部分,其上面涂敷有或可以有电子转移剂并且被配置

成暴露于一种含分析物的液体。

[0077] “感测层”是传感器的部件,其包括促进分析物电解的成分。感测层可包括的成分诸如电子转移剂、用于催化分析物反应以在电极上产生反应物的催化剂,或两者。在传感器的一些实施方式中,将感测层不可浸出地沉积在工作电极的近端或其上。

[0078] “不可腐蚀”导电材料包括非金属材料,例如,碳和导电聚合物。

[0079] 分析物传感器系统

[0080] 本发明的分析物监测系统可在各种条件下使用。在该分析物监测系统中使用的传感器和其他单元的具体配置可根据分析物监测系统计划的用途和分析物监测系统要操作的条件而定。分析物监测系统的一个实施方式包括被配置成植入到病人或使用者的体内的传感器。例如,传感器的植入可以在动脉或静脉系统中进行,用于直接测试血液中的分析物水平。或者,可将传感器植入到间质组织中,用于测定间质液中的分析物水平。这种水平可以关联和/或转换成血液或其他液体中的分析物水平。植入的位置和深度可影响传感器的具体形状、部件和结构。优选皮下植入,在一些情况下,对传感器植入的深度进行限制。还可将传感器植入到身体的其他区域以测定其他体液中的分析物水平。在美国专利申请 No. 09/034,372(被授权为美国专利 No. 6,134,461)中描述了用于在本发明的分析物监测系统中使用的适当的传感器的实例,该专利通过引用结合于此。

[0081] 图1以框图形式描述了使用可植入传感器42,特别是使用皮下可植入传感器的分析物监测系统40的一个实施方式。分析物监测系统40最少包括传感器42和传感器控制单元44,其中所述传感器的一部分被构造成用来植入病人体内(例如皮下、静脉或动脉植入)。将传感器42与通常绑附在病人的皮肤上的传感器控制单元44连接。传感器控制单元44操作传感器42,这包括,例如,在传感器42的电极上提供电压并从传感器42收集信号。传感器控制单元44可评估来自传感器42的信号,和/或对一个或多个可选的接收器/显示器单元46、48发送信号以进行评估。传感器控制单元44和/或接收器/显示器单元46、48可显示分析物的电流水平,或者以其他方式传达分析物的电流水平。此外,当分析物的水平处于或接近阈值水平时,传感器控制单元44和/或接收器/显示器单元46、48可通过例如音频、视觉或其他感官刺激警报来提示病人。在一些实施方式中,可以通过传感器的一个电极或可选的温度探针给病人传送一个电震,作为警告。例如,如果监测葡萄糖,那么,可以用警报提示病人低血糖或高血糖水平和/或将要发生低血糖或高血糖。

[0082] 传感器

[0083] 如图2所示,传感器42包括至少一个形成在基片50上的工作电极58。传感器42还可以包括至少一个对电极60(或对/参考电极)和/或至少一个参考电极62(见图8)。对电极60和/或参考电极62可形成在基片50上,或者可以是独立的单元。例如,对电极和/或参考电极可以形成在同样植入病人体内的第二基片上,或对于可植入传感器的一些实施方式,对电极和/或参考电极可以放置在病人的皮肤上,使工作电极或电极植入到病人体内。在美国专利 No. 5,593,852中描述了具有可植入的工作电极的皮肤上对电极和/或参考电极的使用,该专利通过引用方式结合于此。

[0084] 使用位于基片50上的导电道(conductive trace)52形成工作电极或电极58。对电极60和/或参考电极62(见图3B)以及传感器42的其他可选部分(例如温度探针66(见图8))也可以使用位于基片50上的导电道52来形成。这些导电道52可以形成在基片50

的光滑表面上,或形成在通道 54 内(见图 3A),可以通过例如压印、刻痕或以其他方式在基片 50 上产生凹陷以形成该通道 54。感测层 64(见图 3A 和 3B)通常形成在至少一个工作电极 58 上或其附近,以利于分析物的电化学检测和样本液中分析物水平的测定,特别是在分析物不能以所需速率和/或所需特异性在裸极(bare electrode)上电解的情况下。感测层 64 可包括电子转移剂,以在分析物和工作电极 58 之间直接或间接地转移电子。感测层 64 还可包含催化剂以催化分析物的反应。感测层的元件可以处于与工作电极 58 接触或其附近的液体或凝胶中。可替换地,感测层 64 的元件可以放置在工作电极 58 上或其附近的聚合物的或溶胶-凝胶基质中。优选地,感测层 64 的元件不可浸出地位于传感器 42 内。更优选地,将传感器 42 的元件固定在传感器 42 内。

[0085] 如下所述,除了电极 58、60、62 和感测层 64 以外,传感器 42 还包括温度探针 66(见图 6 和图 8)、质量传递限制层 74(见图 9)、可生物相容性层 75(见图 9),和/或其他可选元件。如下面讨论的,这些元件中的每一种都增强了传感器 42 的功能和/或来自传感器 42 的结果。

[0086] 基片

[0087] 可用多种非导电材料形成基片 50,包括例如聚合物的或塑料的材料和陶瓷材料。用于具体传感器 42 的适当材料可以至少部分地由传感器 42 的所需用途和材料的特性来决定。

[0088] 在一些实施方式中,基片是柔性的。例如,如果将传感器 42 配置成用来植入到病人的身体内,那么,传感器 42 可以做成柔性的(尽管刚性传感器也可用于可植入传感器),以减少植入和/或佩带传感器 42 给病人带来的疼痛和对组织的损伤。柔性基片 50 通常增加病人的舒适度并允许病人有更大的活动范围。用于柔性基片 50 的适当材料包括例如非导电塑料或聚合物的材料和其他非导电、柔性、可变形的材料。有用的塑料或聚合物材料的实例包括热塑性塑料,诸如聚碳酸酯、聚酯(例如 Mylar™ 和聚对苯二甲酸二乙醇酯(PET))、聚氯乙烯(PVC)、聚氨酯、聚醚、聚酰胺、聚酰亚胺,或这些热塑性塑料的共聚物,例如 PETG(乙二醇修改的聚对苯二甲酸二乙醇酯)。

[0089] 在其他实施方式中,用相对刚性的基片 50 制造传感器 42,例如,提供结构支持以抗弯曲或破裂。可用作基片 50 的刚性材料的实例包括导电性差的陶瓷,例如氧化铝和二氧化硅。具有刚性基片的可植入性传感器 42 的一个优点是,该传感器 42 可以有锐尖和/或锐缘,从而帮助传感器 42 在不需要另外插入装置的情况下被插入。

[0090] 值得注意的是,对于许多传感器 42 和传感器应用来说,刚性的和柔性的传感器都将适当地操作。还可以控制传感器 42 的柔性并通过例如改变基片 50 的成分和/或厚度来沿连续地改变柔性。

[0091] 除了考虑柔性以外,经常需要可植入传感器 42 应当具有无毒性的基片 50。优选地,由一个或多个适当的政府机构或私人团体批准基片 50 体内使用。

[0092] 传感器 42 可包括可选的特征,以便于可植入传感器 42 的插入,如图 12 所示。例如,传感器 42 可以在其尖端 123 呈点状,以利于插入。另外,传感器 42 可包括倒刺 125,其能够帮助在操作传感器 42 期间将传感器 42 固定在病人的组织内。然而,倒刺 125 通常要足够小,这样当从体内取出以更换传感器 42 时使得对皮下组织的损伤很小。

[0093] 尽管在至少一些实施方式中,基片 50 沿传感器 42 全长具有统一的尺寸,但是,在

其他实施方式中,基片 50 的远端 67 和近端 65 分别具有不同宽度 53、55,如图 2 所示。在这些实施方式中,基片 50 的远端 67 可具有相对窄的宽度 53。对于可植入到病人体内皮下组织或其他部分的传感器 42 来说,基片 50 的远端 67 的狭窄宽度 53 可利于传感器 42 的植入。通常,传感器 42 的宽度越窄,则在传感器植入期间和之后病人感觉的痛苦越少。

[0094] 对于设计用来在病人正常的活动情况下连续或定期地监测分析物的可皮下植入的传感器 42 来说,传感器 42 的将植入到病人体内的远端 67 具有 2mm 或更小的宽度 53,优选地 1mm 或更小,更优选地 0.5mm 或更小。如果传感器 42 没有不同宽度的区域,那么,传感器 42 一般具有整体的宽度,例如 2mm、1.5mm、1mm、0.5mm、0.25mm 或更小。然而,也可以使用较宽或较窄的传感器。特别是,较宽的可植入传感器可用于插入静脉、动脉,或用在病人的运动受限时,例如,病人被限制在床上或医院里的情况下。

[0095] 再来看图 2,传感器 42 的近端 65 可具有大于远端 67 的宽度 55,以利于电极的接触垫 49 与控制单元上的触点之间的连接。传感器 42 在这一点上越宽,接触垫 49 就可以制作得越大。这会降低将传感器 42 与控制单元(例如图 1 的传感器控制单元 44)上的触点适当地连接所需的精度。然而,可以限制传感器 42 的最大宽度,从而使传感器 42 保持较小,以利于病人的方便和舒适,和/或有利于适合分析物监测器的所需尺寸。例如,皮下可植入传感器 42 的近端 65(例如图 1 所示的传感器 42)可具有范围从 0.5mm 到 15mm,优选地从 1mm 到 10mm,更优选地从 3mm 到 7mm 的宽度 55。然而,在这个以及其他体内用途中,较宽或较窄的传感器都可以使用。

[0096] 基片 50 的厚度可以由基片材料的机械特性(例如材料的强度、模数和/或柔性)、传感器 42 的所需用途(包括由于使用而在基片 50 上产生的应力)以及在基片上形成的任何通道或凹痕的深度来决定,如下面讨论的。典型地,在病人正常的活动情况下用于连续或定期地监测分析物水平的可皮下植入传感器 42 的基片 50 具有 50 μm 到 500 μm ,优选地 100 μm 到 300 μm 的厚度。然而,也可以使用较厚和较薄的基片 50,特别是在使用其他体内传感器 42 的情况下。

[0097] 传感器 42 的长度根据多种因素可以有较宽范围的值。影响可植入传感器 42 长度的因素可包括植入病人的深度和病人操纵小型柔性传感器 42 和连接传感器 42 与传感器控制单元 44 的能力。用于图 1 所示的分析物监测器的可皮下植入的传感器 42 可具有范围从 0.3cm 到 5cm 的长度,然而,也可以使用较长或较短的传感器。如果该传感器 42 具有较窄和较宽的部分,那么,传感器 42 的狭窄部分的长度(例如插入病人皮下的部分)一般在大约 0.25cm 到 2cm。然而,也可以使用较长和较短的部分。此狭窄部分的全部或仅一部分可以植入到病人体内。其他可植入传感器 42 的长度将至少部分地根据传感器 42 将要插入或植入的部分来改变。

[0098] 导电道

[0099] 在基片 50 上至少形成一个导电道 52,用于构建工作电极 58。另外,在基片 50 上也可以形成其他导电道 52,用作电极(例如,另外的工作电极、以及对电极、对/参考电极,和/或参考电极)和其他元件,例如温度探针。导电道 52 可以沿传感器 50 的长度 57 的大部分长度延伸,如图 2 所示,但是这不是必须的。导电道 52 的位置可根据分析物监测系统的具体构造(例如,控制单元触点和/或与传感器 42 关联的样本室的位置)而定。对于可植入传感器,特别是皮下可植入传感器来说,导电道一般延伸接近传感器 42 的尖端以最小

化传感器的必须植入的量。

[0100] 导电道 52 可以通过各种技术在基片 50 上形成,包括,例如光蚀刻、丝网印刷或其他冲压或非冲压印刷技术。也可以利用激光在有机(例如聚合物或塑料)基片 50 上形成碳化导电道 52 而形成导电道 52。在被授权为美国专利 No. 6, 134, 461 的美国专利申请系列号 No. 09/034, 422 中提供了用于形成传感器 42 的一些示例性方法,该专利通过引用结合于此。

[0101] 另一个用于在基片 50 上沉积导电道 52 的方法包括:在基片 50 的一个或多个表面中形成凹陷通道 54,接着用导电材料 56 填充这些凹陷通道 54,如图 3A 所示。可以通过刻痕、压印或其他在基片 50 的表面上形成凹陷的方法来形成凹陷通道 54。在被授权为美国专利 No. 6, 103, 033 的美国专利申请 No. 09/034, 422 中可找到用于在基片的表面上形成通道和电极的示例性方法。通道的深度一般与基片 50 的厚度相关。在一个实施方式中,通道具有大约 $12.5\ \mu\text{m}$ 到 $75\ \mu\text{m}$ (0.5mil 到 3mil), 优选地大约 $25\ \mu\text{m}$ 到 $50\ \mu\text{m}$ (1mil 到 2mil) 的深度范围。

[0102] 一般使用导电材料 56 来形成导电道,导电材料例如碳(例如石墨)、导电聚合物、金属或合金(例如金或金合金)或金属化合物(例如二氧化钨或二氧化钛)。碳、导电聚合物、金属、合金或金属化合物的膜的形成是众所周知的,包括:例如,化学气相淀积(CVD)、物理气相淀积、溅射、反应溅射、印刷、涂布和涂漆。常使用诸如导电墨或导电糊等的前体材料形成填充通道 54 的导电材料 56。在这些实施方式中,使用例如涂布、涂漆或用铺展仪器(例如涂布刀)施加材料的方法将导电材料 56 沉积在基片 50 上。使用例如刀沿基片表面除去通道 54 之间的过量的导电材料。

[0103] 在一个实施方式中,导电材料 56 是前体材料(诸如导电墨)的一部分,可以从例如 Ercon 有限公司(Wareham, Mass.)、Metech 有限公司(Elverson, Pa.)、E. I. du Pont de Nemours 和 Co. (Wilmington, Del.), Emca-Remex Products (Montgomeryville, Pa.), 或 MCA Services (Melbourn, 英国) 获得。一般地,导电墨以半液体或糊状应用,其中包含有碳、金属、合金或金属化合物的颗粒和溶剂或分散剂。在将导电墨应用到基片 50 上(例如在通道 54 中)之后,溶剂或分散剂蒸发,留下导电材料 56 的固体物质。

[0104] 除了碳、金属、合金或金属化合物的颗粒以外,导电墨还可以包含粘合剂。粘合剂可以可选地被固化,以进一步粘合通道 54 内和/或基片 50 上的导电材料 56。粘合剂的固化增加了导电材料 56 的导电性。然而,这一般是不需要的,因为由导电道 52 内的导电材料 56 携带的电流通常相对较低(通常低于 $1\ \mu\text{A}$, 并常常小于 100nA)。典型的粘合剂包括,例如,聚氨酯树脂、纤维素衍生物、弹性体和高氟化聚合物。弹性体的实例包括硅酮、聚合二烯和丙烯腈-丁二烯-苯乙烯 (ABS) 树脂。氟化聚合物粘合剂的一个实例是 Teflon® (杜邦公司, Wilmington, Del.)。使用例如热或光(包括紫外光(UV))来固化这些粘合剂。通常,适当的固化方法取决于所使用的具体粘合剂。

[0105] 通常,当导电材料 56 的液体或半液体前体(例如导电墨)沉积在通道 54 中时,该前体填充通道 54。然而,当溶剂或分散剂蒸发后,留下的导电材料 56 可能有体积损耗,使得导电材料 56 可以或可能不继续充满通道 54。优选地,当导电材料 56 体积损耗时,不从基片 50 中取出导电材料 56,而是降低通道 54 内的高度。这些导电材料 56 一般很好地粘合到基片 50 上,因此在溶剂或分散剂蒸发期间不会从基片 50 被拉开。其他合适的导电材料 56 粘

合到基片 50 的至少一部分上,和 / 或包含其他的添加剂,例如粘合剂,其将导电材料 56 粘合到基片 50 上。优选地,通道 54 中的导电材料 56 是不可浸出的,更优选地,其固定在基片 50 上。在一些实施方式中,可通过多次应用液体或半液体的前体来形成导电材料 56,该前体散布有溶剂或分散剂的移除。

[0106] 在另一实施方式中,用激光形成通道 54。激光碳化了聚合物或塑料材料。以这种方法形成的碳用作导电材料 56。另外的导电材料 56,例如导电碳墨,可用作由激光形成的碳的补充。

[0107] 在另一实施方式中,导电道 52 通过垫印刷技术而形成。例如,可以使导电材料的膜形成连续的膜或作为沉积在载体膜上的涂层。将此导电材料的膜放置在打印头和基片 50 之间。使用打印头,根据导电道 52 的所需图案,在基片 50 的表面上形成图案。通过压力和 / 或热从导电材料的膜上将导电材料转移到基片 50 上。此技术经常在基片 50 上产生通道(例如,由打印头产生的凹陷)。可替换地,在不形成实质性的凹陷的情况下,在基片 50 的表面上沉积导电材料。

[0108] 在其他实施方式中,通过非冲击印刷技术形成导电道 52。这种技术包括电子摄像术和磁变仪。

[0109] 在这些方法中,导电道 52 的图像电力地或磁力地形成在鼓(鼓状物)上。激光或 LED 可用来电力地形成图像。磁记录头可用来磁力地形成图像。然后,根据图像将调色剂材料(例如,导电材料,例如导电墨)吸引到鼓的部分上。然后,通过鼓和基片之间的接触而将调色剂材料施加到基片上。例如,基片可以卷在鼓上。然后,可以使调色剂材料变干和 / 或使调色剂材料中的粘合剂固化以将调色剂材料附着在基片上。

[0110] 另一非冲击印刷技术包括,以所需图案将导电材料的小滴喷射到基片上。此技术的实例包括喷墨打印和压电喷射打印。将图案送到打印机,然后打印机按照图案来喷射导电材料(例如导电墨)。打印机可以提供连续的导电材料流,或者,打印机可以在所需点以离散的量来喷射导电材料。

[0111] 形成导电道的又一非冲击印刷实施方式包括离子谱法。在此方法中,可固化的液体前体(例如,光可聚合丙烯酸树脂(例如,获自 Cubital, Bad Kreuznach, 德国的 Solimer 7501))沉积在基片 50 的表面上。然后,用具有导电道 52 的正或负图像的掩膜来固化该液体前体。光(例如,可见光或紫外光)根据掩膜上的图像而被导向,穿过掩膜,以固化液体前体并在基片上形成固体层。除去未固化的液体前体,在固体层中留下通道 54。然后,可以用导电材料 56 填充这些通道 54,以形成导电道 52。

[0112] 可以用上述方法形成宽度相对较窄的导电道 52(和通道 54,如果使用的话),例如,宽度为 25 μm 到 250 μm 范围,包括的宽度为,例如 250 μm 、150 μm 、100 μm 、75 μm 、50 μm 、25 μm 或更小。在基片 50 的同一侧上具有两个或更多个导电道 52 的实施方式中,导电道 52 间隔一段足以防止导电道 52 之间传导的距离。导电道之间的缘对缘的距离优选地在 25 μm 到 250 μm 的范围,可以是,例如,150 μm 、100 μm 、75 μm 、50 μm 或更小。基片 50 上的导电道 52 的密度优选地在大约 150 $\mu\text{m}/\text{道}$ 到 700 $\mu\text{m}/\text{道}$,可以小至 667 $\mu\text{m}/\text{道}$ 或更小,333 $\mu\text{m}/\text{道}$ 或更小,甚至为 167 $\mu\text{m}/\text{道}$ 或更小。

[0113] 经常用导电材料 56 来制造工作电极 58 和对电极 60(如果使用独立的参考电极),例如碳。适当的碳导电墨可获自 Ercon 有限公司(Wareham, Mass.), Metech 有限公

司 (Elverson, Pa.), E. I. du Pont de Nemours 和 Co. (Wilmington, Del.), Emca-Remex Products (Montgomeryville, Pa.), 或 MCA Services (Melbourn, 英国)。典型地, 工作电极 58 的工作表面 51 是导电道 52 的至少一部分, 其与包含分析物的体液相接触 (例如植入到病人体内)。

[0114] 典型地, 使用导电材料 56 形成参考电极 62 和 / 或对 / 参考电极, 导电材料 56 是合适的参考电极材料, 例如, 银 / 氯化银或不可浸出的结合到导电材料的氧化还原对, 例如, 碳结合氧化还原对。适当的银 / 氯化银导电墨可获自 Ercon 有限公司 (Wareham, Mass.), Metech 有限公司 (Elverson, Pa.), E. I. du Pont de Nemours 和 Co. (Wilmington, Del.), Emca-Remex Products (Montgomeryville, Pa.), 或 MCA Services (Melbourn, 英国)。银 / 氯化银电极示出了一种类型的参考电极, 其包括金属电极与样本或体液的成分 (在此情况中是 Cl⁻) 的反应。

[0115] 用于结合到参考电极的导电材料的适当氧化还原对包括, 例如, 氧化还原聚合物 (例如, 具有多个氧化还原中心的聚合物)。优选地, 参考电极表面是非腐蚀性的, 使得不会测量到错误电位。优选的导电材料包括较小腐蚀性的金属, 例如金和钯。最优选的是非腐蚀性材料, 包括非金属导体, 例如碳和导电聚合物。氧化还原聚合物可以吸附到或共价结合到参考电极的导电材料上, 例如导电道 52 的碳表面上。非聚合物的氧化还原对也可以类似地结合到碳或金表面上。

[0116] 有很多方法可以用来将氧化还原聚合物固定到电极表面上。一种方法是吸附固定。此方法对于具有相对较高的分子量的氧化还原聚合物特别有用。聚合物的分子量可以通过例如交联 (cross-linking) 而增加。

[0117] 用于固定氧化还原聚合物的另一方法包括电极表面的官能化, 然后使氧化还原聚合物化学结合到 (通常是共价结合到) 电极表面的官能团上。此类型固定的一个实例从聚 (4- 乙烯基吡啶) 开始。聚合物的吡啶环部分地与可还原 / 可氧化种类 (例如 [Os(bpy)₂Cl]⁺²⁺) 络合, 其中, bpy 是 2, 2' - 二吡啶。吡啶环的一部分通过与 2- 溴乙胺反应而季胺化。然后, 例如使用二环氧化物 (例如聚乙二醇二环氧甘油醚) 使得该聚合物交联。

[0118] 可以通过例如重氮盐的电还原来修改碳表面, 以附着氧化还原物质或聚合物。如所描述的, 在对氨基苯甲酸的重氮化作用下形成的重氮盐的还原反应利用苯基羧酸官能团来修改碳表面。然后, 这些官能团可以被碳二亚胺 (如 1- 乙基 -3-(3- 二甲氨基丙基) 碳二亚胺氢氯化物) 活化。然后, 活化的官能团与氨基 - 官能化的氧化还原对 (如上面所述的季胺化的含钌氧化还原聚合物或 2- 氨基乙基二茂铁) 结合, 以形成氧化还原对。

[0119] 类似地, 金可以被胺 (例如肼胺) 官能化。诸如 [Os(bpy)₂(吡啶 -4- 羧酸酯) Cl]^{0/+} 的氧化还原对被 1- 乙基 -3-(3- 二甲氨基丙基) - 碳二亚胺氢氯化物活化, 以形成反应的 0- 酰基异脲, 其与结合金的胺反应, 形成氨基化合物。

[0120] 在一个实施方式中, 除了使用导电道 52 作为电极或探针引线外, 在例如分析物水平超过阈值时, 用基片 50 上的两个或更多个导电道 52 给病人一个温和的电刺激。此刺激可作为给予病人的一个警告或警报, 使其采取一些行动来恢复分析物的正常水平。

[0121] 通过在任何两个导电道 52 之间施加电压来产生此温和电刺激, 在其他情况下, 这两个导电道将不被导电通路连接。例如, 可使用电极 58、60、62 中的两个或电极 58、60、62

中的一个和温度探针 66 来提供温和的电刺激。优选地,工作电极 58 和参考电极 62 不用于此目的,因为这可能会引起位于或靠近特定电极(例如,工作电极上的感测层或参考电极上的氧化还原对)的化学成分的一些损失。

[0122] 用于产生温和电刺激的电流一般在 0.1mA 到 1mA。也可以使用较高或较低的电流,但需要考虑避免引起对病人的损伤。导电道之间的电压一般在 1 伏到 10 伏。然而,例如,根据导电道 52 的电阻、导电道 52 之间的距离和所需的电流量,也可以使用较高或较低的电压。当传送温和的电刺激时,可以消除在工作电极 58 上的电压和跨过温度探针 66 上的电压,以防止由于在工作电极 58(和/或温度探针 66,如果使用的话)和提供温和电刺激的导电道 52 之间不希望的导电而引起的对这些元件的损害。

[0123] 接触垫

[0124] 典型地,每个导电道 52 都包括接触垫 49。接触垫 49 可以简单地是导电道 52 的一部分,其与导电道 52 的其他部分没有区别,除了接触垫 49 与控制单元(例如,图 1 的传感器控制单元 44)的导电触点相接触以外。然而,更常见的是,接触垫 49 是导电道 52 的一个区域,其比导电道 52 的其他区域宽,以利于其与控制单元上的触点相接触。通过相比于导电道 52 的宽度使接触垫 49 相对较大,对于在接触垫 49 和控制单元上的触点之间的精确对准的要求不需要像较小接触垫那样严格。

[0125] 接触垫 49 一般使用与导电道 52 的导电材料 56 相同的材料制成。然而,这不是必须的。尽管可以使用金属、合金和金属化合物形成接触垫 49,但在一些实施方式中,也希望利用碳或其他非金属材料(例如导电聚合物)制造接触垫 49。如果接触垫 49 处于多雨的、潮湿或湿润的环境中,那么,与金属或合金接触垫不同,碳和其他非金属接触垫不容易被腐蚀。在这些条件下,特别是在接触垫 49 和控制单元的触点是使用不同的金属或合金制成的情况下,金属和合金可能会腐蚀。然而,即使控制装置的触点是金属或合金,碳和非金属接触垫 49 也不会明显地腐蚀。

[0126] 本发明的一个实施方式包括具有接触垫 49 的传感器 42 和具有导电触点(未示出)的控制单元 44。在操作传感器 42 时,接触垫 49 和导电触点彼此接触。在此实施方式中,接触垫 49 或导电触点都是使用非腐蚀性导电材料制成的。这种材料包括,例如,碳和导电聚合物。优选的非腐蚀性材料包括石墨和玻璃碳。相对的接触垫或导电触点是使用碳、导电聚合物、金属(如金、钯或铂组金属)或金属化合物(如二氧化钨)制成的。这种接触垫和导电触点的结构一般减少了腐蚀。优选地,当将传感器放置在 3mM,更优选地在 100mM 的 NaCl 溶液中时,由于接触垫和/或导电触点的腐蚀产生的信号小于传感器暴露于正常生理范围的分析物浓度时所产生的信号的 3%。至少对于一些皮下葡萄糖传感器来说,由正常生理范围内的分析物产生的电流为 3nA 到 500nA。

[0127] 如图 10 和图 11 所示,每个电极 58、60、62 以及温度探针 66(下面将要描述)的两个探针引线 68、70 连接到接触垫 49。在一个实施方式中(未示出),接触垫 49 与接触垫 49 连接的各电极或温度探针引线位于基片 50 的同一侧。

[0128] 在其他实施方式中,通过位于基片上的过孔(vias)将至少一侧上的导电道 52 与位于基片 50 的相对面上的接触垫 49 连接,如图 10 和图 11 所示。此结构的一个优点是,控制单元上的触点和电极 58、60、62 与温度探针 66 的探针引线 68、70 中每一个之间的接触可以在基片 50 的一侧完成。

[0129] 在其他实施方式中（未示出），使用穿过基片的过孔来为每个导电道 52 提供位于基片 50 两侧上的接触垫。可以通过在适当位置上形成穿过基片 50 的孔，然后用导电材料 56 填充该孔来形成连接导电道 52 和接触垫 49a 的过孔。

[0130] 示例性电极结构

[0131] 下面描述多个示例性电极结构，然而，应该理解，也可以使用其他结构。在一个实施方式中，如图 3A 所示，传感器 42 包括两个工作电极 58a, 58b 和一个对电极 60，对电极也用作参考电极。在另一实施方式中，传感器包括一个工作电极 58a，一个对电极 60 和一个参考电极 62，如图 3B 所示。将这些实施方式中的每一个都显示为，在基片 50 的同一侧上形成所有电极。

[0132] 可替换地，可以在基片 50 的相对侧上形成一个或多个电极。如果使用两种不同类型的导电材料 56（例如，碳和银 / 氯化银）形成电极，可能会很方便。然后，至少在一些实施方式中，仅需要一种类型的导电材料 56 应用到基片 50 的每一边，从而减少了制造过程中的步骤和 / 或容易克服过程中对准的限制。例如，如果使用碳基导电材料 56 形成工作电极 58，并使用银 / 氯化银导电材料 56 形成参考或对 / 参考电极，那么，为了制造方便，可以在基片 50 的相对两侧上形成工作电极和参考电极或对 / 参考电极。

[0133] 在另一实施方式中，在基片 50 的一侧上形成两个工作电极 58 和一个对电极 60，并在基片 50 的相对侧上形成一个参考电极 62 和两个温度探针 66，如图 6 所示。在图 7 和图 8 中显示了传感器 42 的此实施方式的尖端的相对两侧。

[0134] 感测层

[0135] 一些分析物（例如氧）可以在工作电极 58 上被直接电氧化或电还原。其他分析物（例如葡萄糖和乳糖）需要至少一种电子转移剂和 / 或至少一种催化剂的存在，以利于分析物的电氧化或电还原。对于可以直接在工作电极 58 上电氧化或电还原的分析物（例如氧），还可以使用催化剂。对于这些分析物，每个工作电极 58 具有形成在工作电极 58 的工作表面上或其附近的感测层 64。典型地，感测层 64 仅仅在工作电极 58 的一小部分上或其附近，常常是靠近传感器 42 的尖端形成。这限制了形成传感器 42 所需要的材料的量，并将感测层 64 置于接触含分析物的液体（例如体液、样本液或载体液）的最佳位置。

[0136] 感测层 64 包括设计用来便于分析物电解的一个或多个成分。感测层 64 可包括，例如，用于催化分析物的反应并在工作电极 58 处产生反应物的催化剂，用于在分析物和工作电极 58 之间间接或直接（或两者）转移电子的电子转移剂。

[0137] 感测层 64 可以形成为所需成分（例如电子转移剂和 / 或催化剂）的固体组合物。这些成分优选地是不会从传感器 42 浸出的，更优选地固定在传感器 42 上。例如，可以将这些成分固定在工作电极 58 上。可替换地，感测层 64 的成分可以固定在工作电极 58 内，或者固定在沉积到工作电极 58 上的一个或多个膜或薄膜之间，或者这些成分可以固定在聚合物或溶胶 - 凝胶基质中。在美国专利 5, 262, 035、5, 264, 104、5, 264, 105、5, 320, 725、5, 593, 852 和 5, 665, 222，美国专利申请 No. 08/540, 789，以及 1998 年 2 月 11 日提交的名称为“使用耐热大豆过氧化物的电化学分析物传感器”的 PCT 专利申请 No. US98/002403（公开号为 W0-1998/035053）中描述了固定感测层的实例，这些专利通过引用结合于此。

[0138] 在一些实施方式中，一个或多个感测层 64 的成分可以被溶剂化、分散或悬浮在感测层 64 的液体中，而不是形成固体组合物。可以向传感器 42 提供液体，或者可以被传感器

42 从含分析物的液体中吸收。优选地,被溶剂化、分散或悬浮在此类型的感测层 64 中的成分是不能从感测层浸出的。例如,通过在感测层周围提供屏蔽(例如电极、基片、膜和/或薄膜)以防止感测层 64 的成分浸出,可以实现非浸出性。这种屏蔽的一个实例是微孔膜或薄膜,其允许分析物扩散进入到感测层 64 以与感测层 64 的成分接触,但是减少或消除感测层成分(例如电子转移剂和/或催化剂)扩散到感测层 64 外部。

[0139] 可以使用各种不同的感测层结构。在一个实施方式中,如图 3A 和图 3B 所示,将感测层 64 沉积在工作电极 58a 的导电材料 56 上。感测层 64 可以延伸出工作电极 58a 的导电材料 56。在一些情况下,感测层 64 还可以延伸过对电极 60 或参考电极 62,而没有降低葡萄糖传感器的性能。对于使用其中沉积有导电材料 56 的通道 54 的传感器 42 来说,如果导电材料 56 没有填充通道 54,那么感测层 64 的一部分可以形成在通道 54 内。

[0140] 与工作电极 58a 直接接触的感测层 64 可包含用于在分析物和工作电极之间直接或间接地转移电子的电子转移剂,以及有利于分析物的反应的催化剂。例如,葡萄糖、乳糖或氧电极可以形成具有感测层,感测层分别包含催化剂(诸如葡萄糖氧化酶、乳糖氧化酶或漆酶)以及分别利于葡萄糖、乳糖或氧的电氧化的电子转移剂。

[0141] 在另一实施方式中,感测层 64 没有直接沉积在工作电极 58a 上。而是感测层 64 与工作电极 58a 间隔开,如图 4A 所示,并且通过间隔层 61 与工作电极 58a 隔开。间隔层 61 典型地包括一个或多个膜或薄膜。除了将工作电极 58a 与感测层 64 隔离之外,间隔层 61 还可以用作质量转移限制层或干扰物消除层,这在下面会描述。

[0142] 典型地,不直接与工作电极 58a 接触的感测层 64 包括利于分析物的反应的催化剂。然而,此感测层 64 典型地不包括直接从工作电极 58a 转移电子到分析物的电子转移剂,因为感测层 64 与工作电极 58a 间隔开来。此类型传感器的一个实例是葡萄糖传感器或乳糖传感器,其包括在感测层 64 中的酶(例如,分别是葡萄糖氧化酶或乳糖氧化酶)。葡萄糖或乳糖与第二化合物(例如氧)反应(在存在酶的情况下)。然后,将第二化合物在电极处电氧化或电还原。电极处的信号的变化表明液体中第二化合物的水平的变化,其与葡萄糖或乳糖的水平的变化成比例,因此,与分析物水平相关。

[0143] 在另一实施方式中,使用了两个感测层 63、64,如图 4B 所示。两个感测层 63、64 的每一个都可以独立地形成在工作电极 58a 之上,或者在靠近工作电极 58a 的地方。尽管不是必须的,但一个感测层 64 典型地和工作电极 58a 间隔开来。例如,此感测层 64 可包括用于催化分析物的反应以形成产品化合物的催化剂。然后,该产品化合物在第二感测层 63 处电解,第二感测层 63 可包括用于在工作电极 58a 和产品化合物之间转移电子的电子转移剂和/或用于催化产品化合物的反应以在工作电极 58a 处产生信号的第二催化剂。

[0144] 例如,葡萄糖或乳糖传感器可包括与工作电极间隔的第一感测层 64,并包含酶,例如葡萄糖氧化酶或乳糖氧化酶。在有适当的酶存在的情况下,葡萄糖或乳糖的反应形成过氧化氢。第二感测层 63 直接形成在工作电极 58a 上,并包括过氧化物酶和电子转移剂,以响应过氧化氢而在电极处产生信号。然后,可以将由传感器表示的过氧化氢的水平与葡萄糖或乳糖的水平相关联。类似操作的另一个传感器可以使用单一感测层形成,单一感测层具有葡萄糖或乳糖氧化酶两者,并且过氧化物酶沉积在单一感测层中。在美国专利 No. 5, 593, 852、被授权为美国专利 No. 5, 665, 222 的美国专利申请 No. 08/540, 789 和 1998 年 2 月 11 日提交的名称为“使用耐热大豆过氧化物的电化学分析物传感器”的 PCT 专利申

请 No. US98/002403 (公开号为 WO-1998/035053) 中描述了这种传感器的实例,这些专利通过引用结合于此。

[0145] 在一些实施方式中,一个或多个工作电极 58b 不具有相应的感测层 64,如图 3A 和图 4A 所示,或具有不含有电解分析物所需的一种或多种成分(例如电子转移剂或催化剂)的感测层(未示出)。在此工作电极 58b 处产生的信号典型地从干扰物和其他源(例如液体中的离子)而产生,而不响应于分析物(由于分析物没有被电氧化或电还原)。因此,在从工作电极 58b 处产生的信号与背景信号相对应。例如,可以通过从工作电极 58a 处的信号中减去工作电极 58b 处的信号,而从与完全功能感测层 64 相关的其他工作电极 58a 处得到的分析物信号中移除背景信号。

[0146] 还可以使用具有多个工作电极 58a 的传感器,以通过对在这些工作电极 58a 处产生的信号或测定结果求平均而获得更精确的结果。另外,可以将在一个工作电极 58a 处获得的多个读数或在多个工作电极处获得的多个读数求平均,以获得更精确的数据。

[0147] 电子转移剂

[0148] 在很多实施方式中,感测层 64 包含与工作电极 58 的导电材料 56 接触的一种或多种电子转移剂,如图 3A 和图 3B 所示。在本发明的一些实施方式中,在传感器 42 被植入到病人体内期间,很少或没有电子转移剂从工作电极 58 中浸出。可扩散或可浸出的(即可释放的)电子转移剂经常扩散到含分析物的液体中,从而通过随时间降低传感器的灵敏度而降低电极的效力。另外,可植入传感器 42 中的扩散或浸出的电子转移剂也会伤害病人。在这些实施方式中,当将传感器浸入到含分析物的体液中 24 小时,更优选地 72 小时后,优选地,至少 90%,更优选地至少 95%,最优选地至少 99%的电子转移剂保持沉积在传感器上。特别地,对于可植入传感器而言,当将传感器浸没在 37°C 的体液中 24 小时,更优选地 72 小时后,优选地,至少 90%,更优选地至少 95%,最优选地至少 99%的电子转移剂保持沉积在传感器上。

[0149] 在本发明的一些实施方式中,为了防止浸出,将电子转移剂结合或以其他方式固定在工作电极 58 上,或结合或固定在沉积于工作电极 58 上的一个或多个膜或薄膜之间或之内。这些电子转移剂可以使用例如聚合物的或溶胶-凝胶固定技术而固定在工作电极 58 上。

[0150] 可替换地,电子转移剂可以化学地(例如离子地、共价地或配位地)结合到工作电极 58 上,这可以通过其他分子直接或间接地结合到工作电极 58 上,所述其他分子例如聚合物,该聚合物进而与工作电极 58 结合。

[0151] 如图 3A 和图 3B 所示,在工作电极 58a 上应用感测层 64 是产生工作电极 58a 的工作表面的一个方法。电子转移剂介导(mediate)电子的转移,以电氧化或电还原分析物,从而允许工作电极 58 和对电极 60 之间的电流流经分析物。电子转移剂的所述介导利于不适于直接在电极上进行电化学反应的分析物的电化学分析。

[0152] 总之,优选的电子转移剂是具有氧化还原电位的可电还原和可电氧化的离子或分子,其中的氧化还原电位比标准的甘汞电极(SCE)的氧化还原电位高或低几百微伏。优选地,在超过相比于 SCE 的大约 -150mV 时,电子转移剂不再还原,在超过相比于 SCE 的大约 +400mV 时,不再氧化。

[0153] 电子转移剂可以有机的、有机金属的或无机的。有机氧化还原物质的实例是醌

和在其氧化状态具有醌结构的物质,例如尼罗蓝和靛酚。一些醌和部分氧化的氢醌与蛋白质的官能团(例如半胱氨酸的硫醇基团、赖氨酸和精氨酸的胺基团和酪氨酸的酚基团)反应,这使得这些氧化还原物质不适于本发明的一些传感器,这是因为在含分析物的液体中存在干扰蛋白。通常,取代的醌和具有醌型化合物结构的分子是优选的,因为其较少与蛋白质反应。优选的四取代的醌通常具有在 1、2、3 和 4 位上的碳原子。

[0154] 总之,适用于本发明的电子转移剂具有防止或基本上减少在样本分析期间电子转移剂的扩散损失的结构或电荷。优选的电子转移剂包括氧化还原物质,其结合到聚合物上,而聚合物又会固定到工作电极上。氧化还原物质和聚合物之间的结合可以是共价的、配位的或离子的。在美国专利号 5,264,104、5,356,786、5,262,035 和 5,320,725 中描述了有用的电子转移剂及其制造方法,这些专利通过引用结合于此。尽管任何有机或有机金属氧化还原物质可以结合到聚合物上并用作电子转移剂,但优选的氧化还原物质是过渡金属化合物或络合物。优选的过渡金属化合物或络合物包括钨、钨、铁和钴化合物或络合物。最优选的是钨化合物和络合物。应该理解,下面描述的许多氧化还原物质(典型地没有聚合成分)都可以用作在载体液或传感器的感测层中的电子转移剂,其中,电子转移剂的浸出是可接受的。

[0155] 一种类型的不可释放的聚合物的电子转移剂包括共价结合在聚合物组合物中的氧化还原物质。此类型的介质的实例是聚(乙烯二茂铁)。

[0156] 另一种类型的不可释放的电子转移剂包含离子结合的氧化还原物质。典型地,此类型的介质包括偶联到带相反电荷的氧化还原物质的带电的聚合物。此类型的介质的实例包括偶联到阳性带电氧化还原物质(例如钨或钨聚吡啶基阳离子)的阴性带电聚合物,例如 Nafion®(杜邦)。离子结合介质的另一个实例是偶联到阴性带电氧化还原物质(例如铁氰化物或亚铁氰化物)的阳性带电聚合物,例如季胺化的聚(4-乙烯基吡啶)或聚(1-乙烯基咪唑)。优选的离子结合的氧化还原物质是结合到带相反电荷的氧化还原聚合物的高带电的氧化还原物质。

[0157] 在本发明的另一实施方式中,适当的不可释放的电子转移剂包括配位结合到聚合物的氧化还原物质。例如,通过使钨或钨 2,2'-二吡啶络合物与聚(1-乙烯基咪唑)或聚(4-乙烯基吡啶)的配位可形成介质。

[0158] 优选的电子转移剂是带有一个或多个配体的钨过渡金属络合物,每个配体具有含氮杂环,例如 2,2'-二吡啶、1,10-邻二氮杂菲或其衍生物。此外,优选的电子转移剂还具有一个或多个共价结合到聚合物内的配体,每个配体具有至少一个含氮杂环,例如吡啶、咪唑或其衍生物。这些优选的电子转移剂迅速地在彼此和工作电极 58 之间交换电子,使得络合物可以迅速地氧化和还原。

[0159] 一个特别有用的电子转移剂的实例包括 (a) 具有吡啶或咪唑官能团的聚合物或共聚物,和 (b) 与两个配体络合的钨阳离子,每个配体包含 2,2'-二吡啶、1,10-邻二氮杂菲或其衍生物,两个配体不一定是相同的。优选的用于与钨阳离子络合的 2,2'-二吡啶的衍生物是 4,4'-二甲基-2,2'-二吡啶和单、二和聚烷氧-2,2'-二吡啶,例如 4,4'-二甲氧基-2,2'-二吡啶。优选用于与钨阳离子络合的 1,10-邻二氮杂菲是 4,7-二甲基-1,10-邻二氮杂菲和单、二和聚烷氧-1,10-邻二氮杂菲,例如 4,7-二甲氧基-1,10-邻二氮杂菲。优选的用于与钨阳离子络合的聚合物包括聚(乙烯基咪唑)(被称为“PVI”)和聚

(4-乙基吡啶)(被称为“PVP”)的聚合物和共聚物。合适的聚(乙基咪唑)的共聚物取代基包括丙烯腈、丙烯酰胺和取代的或季胺化的N-乙基咪唑。最优选的是具有络合到聚(乙基咪唑)的聚合物或共聚物的铁的电子转移剂。

[0160] 优选的电子转移剂具有相比于标准甘汞电极(SCE)的范围在-100mV到大约+150mV的氧化还原电位。优选地,电子转移剂的电位的范围从-100mV到+150mV,更优选地,该电位的范围从-50mV到+50mV。最优选的电子转移剂具有铁氧化还原中心,和相比于SCE的从+50mV到-150mV的氧化还原电位。

[0161] 催化剂

[0162] 感测层64还可以包括能够催化分析物的反应的催化剂。在一些实施方式中,催化剂还可以用作电子转移剂。适当的催化剂的一个实例是催化分析物反应的一个酶。例如,当分析物是葡萄糖时,可使用这样的催化剂,例如葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶(例如吡咯并喹啉葡萄糖脱氢酶(PQQ))或寡糖脱氢酶。当分析物是乳糖时,可使用例如乳糖氧化酶或乳糖脱氢酶。当分析物是氧或在响应分析物的反应时产生或消耗氧的情况下,可使用漆酶。

[0163] 不论催化剂是传感器中固体感测层中的一部分还是感测层内液体中的溶剂化物,优选地,催化剂在置于传感器上时是不可浸出的。更优选地,催化剂被固定在传感器内(例如在电极上和/或在膜或薄膜内或之间),以防止催化剂从工作电极58不希望地浸出并进入病人体内。例如,这可以通过将催化剂附着到聚合物、将催化剂与另一电子转移剂(如上所述可以是聚合物的)交联,和/或提供一个或多个具有比催化剂小的孔尺寸的隔膜或薄膜来实现。

[0164] 如上所述,还可以使用第二催化剂。此第二催化剂经常被用来催化获自分析物的催化的反应的产品化合物的反应。第二催化剂典型地通过电子转移剂进行操作以电解产品化合物,从而在工作电极处产生信号。可替换地,可以在干扰物消除层中提供第二催化剂,以催化如下所述的移除干扰物的反应。

[0165] 本发明的一个实施方式是一种电化学传感器,其中催化剂被混合或分散在形成工作电极58的导电道52的导电材料56中。例如,这可以通过将催化剂(例如酶)混合在碳墨中和将混合物施加到基片50的表面上的通道54内来实现。优选地,将催化剂固定在通道53内,使其不会从工作电极58上浸出。例如,这可以通过使用适合于粘合剂的固化技术将粘合剂固化在碳墨中来实现。固化技术包括,例如,溶剂或分散剂的蒸发、暴露于紫外光或暴露于热。典型地,混合物在基本上不会降解催化剂的条件下施用。例如,催化剂可以是热敏感性酶。最好应该在没有持续加热期间内施用和固化酶和导电材料混合物。可以使用蒸发或UV固化技术或通过短至不足以明显降解催化剂的时间内暴露加热来固化混合物。

[0166] 体内分析物传感器的另一个考虑因素是催化剂的热稳定性。很多酶在生理温度下仅具有有限的稳定性。因此,需要使用大量的催化剂和/或使用在必须的温度(例如37°C或高于正常体温)下热稳定的催化剂。可以将热稳定催化剂限定为这样的催化剂,即,当在37°C下保持至少1小时(优选地至少一天,更优选地至少三天时),其活性损失小于5%。热稳定性催化剂的一个实例是大豆过氧化物酶。当结合相同的或不同的具有葡萄糖或乳糖氧化酶或脱氢酶的感测层时,这个特定的热稳定性催化剂可用于葡萄糖或乳糖传感器。关于热稳定性催化剂及其在电化学发明中的用途的进一步描述可参见美国专利No. 5,665,222,美国专利申请No. 08/540,789,和1998年2月11日提交的名称为“使用耐热大豆过氧化物

的“电化学分析物传感器”的 PCT 申请 No. US98/002403 (公开号为 W0-1998/035053)。

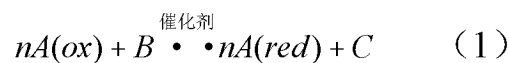
[0167] 分析物的电解

[0168] 为了电解分析物,可将一个电压(对参考电压)施加到工作和对电极 58、60 上。施加的电压的最小量值常取决于特定的电子转移剂、分析物(如果分析物直接在电极处被电解)或第二化合物(如果其水平取决于分析物水平的第二化合物(例如氧或过氧化氢)直接在电极处被电解)。与直接在电极处电解的电子转移剂、分析物或第二种化合物的氧化还原电位相比,施加的电位通常与之相等,或根据所需的电化学反应而进一步地进行氧化或还原。通常,在工作电极处的电位要足够大,以驱动电化学反应完成或接近完成。

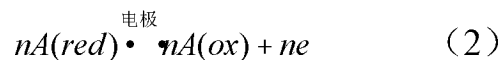
[0169] 可选地,可限定电位的量值,以避免干扰物(如尿酸盐、抗坏血酸盐和醋氨酚)的明显的(通过响应分析物产生的电流来确定)电化学反应。如果通过其他方法已经除去这些干扰物,则可以避免这样的电位限制,所述其他方法例如,通过提供如下所述的干扰物限制屏障,或包含工作电极 58b(参见图 3A),从工作电极可以获得背景信号。

[0170] 当电位施加到工作电极 58 和对电极 60 之间后,将会有电流流动。电流是分析物或第二化合物电解的结果,第二化合物水平受分析物的影响。在一个实施方式中,经电子转移剂和可选的催化剂发生电化学反应。在有适当的催化剂(例如酶)存在的情况下,通过电子转移剂物质 A 来氧化(或还原)许多分析物 B,以产生 C。然后该电子转移剂 A 在电极处被氧化(或还原)。电子被电极收集(或除去),并测定所得的电流。此方法可以用反应式 (1) 和 (2) 来表示(可以写出在催化剂存在的情况下分析物 B 被氧化还原介质 A 还原的类似化学式):

[0171]



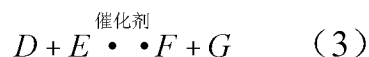
[0172]



[0173] 作为实施例,电化学传感器可基于在有葡萄糖氧化酶存在的情况下葡萄糖的分子与两个不可浸出性铁氰化物阴离子的反应,以产生两个不可浸出性亚铁氰化物阴离子、两个氢离子和葡糖酸内酯。通过电氧化不可浸出性亚铁氰化物阴离子成为不可浸出性铁氰化物阴离子并测定电流,可分析存在的葡萄糖的量。

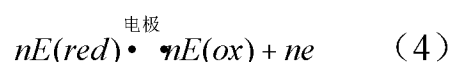
[0174] 在另一实施方式中,其水平受分析物影响的第二种化合物在工作电极处被电解。在一些例子中,分析物 D 和第二种化合物(在这种情况下是反应体化合物 E,如氧)在有催化剂存在的条件下反应,反应式 (3) 如下所示:

[0175]



[0176] 然后,反应体化合物 E 在工作电极处直接被氧化(或还原),如反应式 (4) 所示:

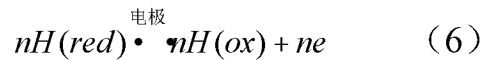
[0177]



[0178] 可替换地,使用电子转移剂 H(可选有催化剂的存在)间接地氧化(或还原)反应体化合物 E,其基本上在电极处被还原或氧化,如反应式 (5) 和 (6) 所示:

[0179] $nH(ox) + E \cdot \cdot nH(red) + I \quad (5)$

[0180]



[0181] 在任一情况下,由工作电极的信号指示的反应体化合物的浓度的变化与分析物的变化相反(即,随着分析物水平的增加,反应体化合物和电极处的信号的水平下降)。

[0182] 在其他实施方式中,反应体第二种化合物是一个产品化合物 F,如化学式(3)所示。通过分析物 D 的催化反应形成产品化合物 F,然后在电极处直接电解或使用电子转移剂和可选的催化剂间接电解。在这些实施方式中,获自工作电极处的产品化合物 F 的直接或间接电解的信号直接对应于分析物的水平(除非还有其他产品化合物的源)。随着分析物的水平增加,在工作电极处的产品化合物和信号的水平也增加。

[0183] 本领域技术人员会理解,有很多不同反应可获得相同结果,即,分析物或其水平取决于分析物水平的化合物的电解。反应式(1)到(6)显示了这些反应的非限制性实施例。

[0184] 温度探针

[0185] 传感器内可包括各种可选的部件。一个可选的部件是温度探针 66(图 11)。温度探针 66 可利用各种已知的设计和材料制成。一个示例性温度探针 66 是利用两个探针引线 68、70 形成的,其中所述探针引线 68 和 70 经由温度依赖性特性材料形成的温度依赖性元件 72 而彼此连接,适宜的温度依赖性特性的实例是温度依赖性元件 72 的阻抗。

[0186] 典型地,两个探针引线 68 和 70 是利用金属、合金、半金属(如石墨)、降解的或高掺杂的半导体,或小带隙半导体制成的。适合的材料的实例包括金、银、氧化钨、一氮化钛、二氧化钛、掺铟一氧化锡、掺锡一氧化铟或石墨。温度依赖性元件 72 典型地是利用与探针引线相同的导电材料,或具有温度依赖特性(如阻抗,其在电压源连接到温度探针 66 的两个探针引线 68、70 时可产生温度依赖性信号,诸如碳墨、碳纤维或铂)的其他材料的精细的道(fine trace)(例如具有比探针引线 68 和 70 小的截面的导电道)形成。温度依赖性元件 72 的温度依赖性特性可随着温度增加或降低。优选地,温度依赖性元件 72 的特征的温度依赖性在期望的生理温度范围内(大约 25°C 到 45°C)随着温度呈大致线性的变化,但这不是必须的。

[0187] 典型地,具有作为温度的函数的幅值或其他特性的信号(例如电流)可通过在温度探针 66 的两个探针引线 68 和 70 之间提供电位来获得。随着温度变化,温度依赖性元件 72 的温度依赖特性相应于信号幅值的变化而增加或降低。来自温度探针 66 的信号(例如流过探针的电流的量)可以与获自工作电极 58 的信号组合,这是通过使温度探针信号成比例然后从工作电极 58 处得到的信号中加上或减去成比例的温度探针信号实现的。以这种方式,温度探针 66 可以对工作电极 58 的输出进行温度调节以弥补工作电极 58 的温度依赖性。

[0188] 温度探针的一个实施方式包括探针引线 68、70,探针引线 68、70 形成为两个间隔的通道,其中具有形成为连接两个间隔的通道的横向通道的温度依赖性元件 72,如图 8 所示。两个间隔的通道包含导电材料,诸如金属、合金、半金属、降解的半导体或金属化合物。横向通道可包含与探针引线 68 和 70 相同的材料(条件是,横向通道具有小于两个间隔的通道的截面)。在其他实施方式中,横向通道中的材料不同于探针引线 68 和 70 的材料。

[0189] 用于形成这种具体温度探针的方法的一个实例包括,形成两个间隔的通道,然后用金属或合金的导电材料填充通道。下一步,形成横向通道,然后用所需的材料填充横向通

道。用两个间隔通道中每一个中的导电材料覆盖横向通道中的材料,以形成电连接。

[0190] 为了适当地操作温度探针 66,温度探针 66 的温度依赖性元件 72 不能被形成在两个探针引线 68 和 70 之间的导电材料短路。此外,为了避免由身体内或样本液内的离子物质在两个探针引线 68 和 70 之间形成导电,可以在温度依赖性元件 72(优选在植入病人体内的探针引线 68 和 70 的一部分上)配置一个覆盖件。这个覆盖件可以是例如放置在温度依赖性元件 72 和探针引线 68 和 70 上的非导电薄膜,用于防止离子导电。适当的非导电薄膜包括,例如,Kapron™ 聚酰亚胺薄膜(杜邦,Wilmington, Del.)。

[0191] 用于消除或减少体内或样本液中离子物质导电的另一个方法是,使用连接到探针引线 68 和 70 上的 ac 电压源。以这种方式,在 ac 电压的每半个周期期间,正和负离子物质被交替吸引和排斥。这导致在体内或样本液中没有离子被净吸引到温度探针 66 上。然后,通过温度依赖性元件 72 的 ac 电流的最大幅值可用来校正来自工作电极 58 的测量结果。

[0192] 温度探针可以放置在与电极相同的基片上。可替换地,温度探针可以放置在独立的基片上。另外,温度探针可单独使用或与其他装置联合。

[0193] 温度探针的另一个实施方式利用溶液(例如血液或间质液)的导电性的温度依赖性。通常,假定电解质的浓度相对恒定,则含电解质溶液的导电性依赖于溶液的温度。血液、间质液和其他体液是具有相对恒定的电解质水平的溶液。因此,传感器 42 可包括两个或更多个导电道(未示出),间隔已知距离。这些导电道的一部分暴露于溶液中并使用已知技术(例如应用恒定或已知电流或电位和分别测定所得电位或电流以确定导电性)来测定导电道暴露部分之间的导电性。

[0194] 导电性的变化与温度的变化相关。可使用线性的、二次方程式、指数的或其他关系对该关系建模。用于该关系中的参数典型地在大多数人群中不发生明显改变。温度探针的标度可通过多个方法来确定,包括例如使用确定温度的独立方法(例如温度计、光或电温度检测器或如上所述的温度探针 66)确定每个传感器 42 的标度,或校准一个传感器 42 和使用基于几何均一性的用于批量的所有其他传感器的标度。

[0195] 生物相容性层

[0196] 如图 9 所示,在传感器 42 的至少皮下植入病人体内的一部分上可选形成生物相容性薄膜层 75。这个可选的生物相容性薄膜层 75 可有一个或多个功能。生物相容性薄膜层 75 防止大量生物分子渗透进入电极。这可以通过使用生物相容性薄膜层 75 来实现,其孔径比要排除的生物分子小。这些生物分子会污染电极和/或感测层 64,从而降低传感器 42 的效力并改变用于给定分析物浓度的预期的信号幅值。工作电极 58 的污染也会降低传感器 42 的有效使用寿命。生物相容性层 75 也可防止蛋白质粘合到传感器 42 上、血块形成以及在传感器 42 和身体之间的其他不希望的相互作用。

[0197] 例如,可以用生物相容性涂层涂敷传感器外部的全部或一部分。优选的生物相容性涂层是水凝胶,当与包含分析物的液体均衡后,水凝胶包含至少 20wt% 液体。美国专利号 5,593,852 中描述了适宜的水凝胶的实例,其还包括交联的聚环氧化物,如聚环氧乙烷四丙烯酸酯,该专利通过引用结合于此。

[0198] 干扰物消除层

[0199] 传感器 42 中可以包括一干扰物消除层(未示出)。干扰物消除层可以合并到生物相容性层 75 中或在质量转移限制层 74(下面将要描述)中,或者可以作为一单独的层。

干扰物是在电极处直接或经电子转移剂被电还原或电氧化以产生错误信号的分子或其他物质。在一个实施方式中,薄膜或膜防止一种或多种干扰物渗透进入工作电极 58 周围的区域。优选地,这种类型的干扰物消除层对于一种或多种干扰物的透过率远远小于对分析物的透过率。

[0200] 干扰物消除层可包括离子成分,如 Nafion[®],其被掺入到聚合物的基质中,以减少干扰物消除层对带有与离子成分相同的电荷的离子干扰物的透过率。例如,可以将带负电荷的化合物或形成负离子的化合物掺入到干扰物消除层中,以减少负电物质渗透到身体或样本液中。

[0201] 干扰物消除层的另一个实例包括用于催化移除干扰物的反应的催化剂。这种催化剂的一个实例是过氧化物酶。过氧化氢与诸如醋氨酚、尿酸盐和抗坏血酸盐一类的干扰物反应。可以将过氧化氢加入到含分析物的液体中,或者可以通过例如在葡萄糖氧化酶或乳糖氧化酶存在的条件下由葡萄糖或乳糖的反应而分别在原位产生。干扰物消除层的实例包括交联的过氧化物酶:(a) 使用戊二醛作为交联剂;或(b) 在过氧化物酶甘油酶中的寡糖基团与 NaIO₄ 的氧化,之后通过使形成的醛与聚丙烯酰胺基质中的酰肼基团结合来形成脎,这公开于美国专利号 5,262,305 和 5,356,786 中,这些专利通过引用结合于此。

[0202] 在传感器中可包括质量转移限制层 74,用作扩散限制屏障,以减少分析物(例如葡萄糖或乳糖)转移到工作电极 58 附近区域的质量转移率。通过限制分析物的扩散,可减少工作电极 58 附近的分析物的稳态浓度(这与身体或样本液中分析物的浓度成正比)。这扩展了仍然可以准确地测定的分析物浓度的上限范围,也扩展了其中电流随分析物水平大致线性地增加的范围。

[0203] 优选地,分析物通过薄膜层 74 的渗透率随温度的变化很小或完全没有变化,从而减少或消除了电流随温度的改变。为了这个原因,优选的是,从 25°C 到 45°C 的生理相关温度范围内,更重要的是在 30°C 到 40°C 的范围内,薄膜上的孔径或其水合作用或膨胀都不发生过度变化。优选地,质量转移限制层是由在 24 小时内吸收少于 5wt% 的液体的薄膜制成。这可以减少或避免对温度探针的需要。对于可植入传感器来说,优选地,质量转移限制层是使用在 37°C、在 24 小时内吸收少于 5wt% 的液体的薄膜制成。

[0204] 用于薄膜层 74 的特别有用的材料是在传感器试验中含分析物的液体中不肿胀的膜。适宜的膜包括 3nm 到 20000nm 直径的孔。优选的是具有 5nm 到 500nm 直径、界限明确、孔径均一和高纵横比的孔的膜。在一个实施方式中,孔的纵横比优选为 2 或更大并更优选为 5 或更大。

[0205] 利用放射性核素发射的加速电子、离子或质粒,通过径迹蚀刻聚合物的膜,可制造界限分明并均一的孔。最优选的是各向异性的、聚合物的、径迹蚀刻的膜,加热条件下,其在垂直于孔的方向的扩展小于在孔的方向的扩展。适宜的聚合物膜包括聚碳酸酯膜,其获自 Poretics(Livermore, Calif., 分类号 19401, 0.01 μm 孔径聚碳酸酯膜)和 Corning Costar Corp. (Cambridge, Mass., Nucleopore[™] 品牌, 0.015 μm 孔径的膜)。也可以使用其他的聚烯烃和聚酯膜。优选的是,当质量转移限制膜在皮下组织液中滞留期间,该膜的渗透性在 30°C 到 40°C 的范围内时,每°C 的变化不超过 4%,优选不超过 3%,更优选不超过 2%。

[0206] 在本发明的一些实施方式中,质量转移限制层 74 也可以限制氧流入感测层 42。这可以在氧的部分压力的变化引起传感器呈非线性反应的情况下使用传感器 42 时改善传感

器 42 的稳定性。在这些实施方式中,与膜限制分析物的转移相比,质量转移限制层 74 限制氧的转移至少 40%,优选至少 60%,更优选至少 80%。对于给定类型的聚合物来说,优选具有较大密度(例如接近于晶体状聚合物的密度)的膜。聚酯(诸如聚乙烯对苯二酸酯)典型地具有对氧的较小渗透性,因此比聚碳酸酯膜优选。

[0207] 抗凝剂

[0208] 可选地,可植入传感器也可具有放置在基片的植入病人体内的部分上的抗凝剂。抗凝剂可以减少或消除传感器周围的血液或其他体液的凝结,特别是在传感器插入后。血凝块会污染传感器或不可逆地减少分析物扩散到传感器中的量。有用的抗凝剂的实例包括肝素和组织血纤维蛋白溶酶原激活物(TPA),以及其他已知的抗凝剂。

[0209] 抗凝剂可以施加到传感器 42 的至少准备植入的那一部分上。可以通过例如浸泡、喷雾、刷涂或浸渍的方法应用抗凝剂。使抗凝剂在传感器 42 上干燥。可以使抗凝剂固定在传感器的表面或可以使其扩散离开传感器的表面。典型地,沉积到传感器的抗凝剂的量远远低于用在涉及血凝块的医学症状的治疗所通常使用的量,因此只具有有限的局部化的效果。

[0210] 参考图 29A 至图 29B,在包括抗凝剂或抗血栓形成剂(例如肝磷脂)的传感器和不包括任何抗凝剂或抗血栓形成剂的传感器之间示出了随着时间的信号响应。图 29A 至图 29B 所示的数据分别示出了来自浸在两个不同捐赠人的全血中的传感器的电流信号水平。如下面进一步详细地描述的,与来自没有肝磷脂的传感器 42' 的信号相比,包括肝磷脂的传感器 42 示出了更长时间上的信号(电流)强度。

[0211] 用全血中的传感器 42 获得下面描述的数据,但是将理解,可用间质液获得类似结果,即,在一个实施方式中,可将传感器 42 放在患者的间质液中。在传感器 42 的插入过程中,切开血管,从而在放在患者皮肤下面后,导致传感器 42 位置处或其附近出血。此外,间质液可随着时间凝结,通常,白血球和/或红血球可能聚集在传感器 42 周围。传感器 42 周围的这些塞满的细胞消耗葡萄糖,进而又阻止了葡萄糖到达传感器 42。

[0212] 通过例子,向三个传感器 42 提供(例如涂覆有)抗凝剂或抗血栓形成剂(例如肝磷脂),三个传感器 42 放在来自两个不同捐赠人的全血中,并将传感器 42 的电触点与相应的电流监测装置连接。另外,还将几个没有肝磷脂涂层的控制传感器 42 分别放在相同的全血中,传感器 42 的电触点与相应的电流监测装置连接。然后,在预定的时间上测量来自所有传感器 42 的电流信号水平,并在图 29A 至图 29B 中示出结果。

[0213] 参考图 29A 至图 29B,可以看到,在 3.5 个小时的时期后,相比于来自没有任何肝磷脂涂层的传感器 42' 的电流信号,来自具有肝磷脂涂层同时与全血接触的传感器 42 的电流信号以慢得多的速度退化。换句话说,与全血接触的传感器 42 的区域在传感器 42 周围形成凝块,并最终阻止基本上所有到传感器 42 的信号,使得从传感器 42 检测的电流水平变弱。从图 29A 至图 29B 中,可以看到,被提供有抗凝剂或抗血栓形成剂(例如肝磷脂)的传感器 42 花费更多时间使电流信号衰退(或随着测量的时间退化),从而提高传感器数据的精度。

[0214] 传感器寿命

[0215] 传感器 42 可以被设计成是能够在体内分析物监测器(特别是可植入的分析物监测器)中被更换的元件。典型地,传感器 42 可以运行许多天。优选地,运行时间至少为一

天,更优选地至少为三天,最优选地至少为一周。然后,可以移除传感器 42 并用新的传感器替换。电极的污染或电子转移剂或催化剂浸出会缩短传感器 42 的寿命。通过分别使用如上所述的生物相容性层 75 或不可浸出的电子转移剂和催化剂,可以克服传感器 42 的使用寿命的这些限制。

[0216] 对传感器 42 的寿命的另一个主要限制是催化剂的温度稳定性。很多催化剂是酶,其对环境温度非常敏感,并且在病人的体温(例如对于人体来说大约是 37°C)下会降解。因此,如果可以的话,应该使用稳健的酶。当足量的酶已经被去活化而出现不可接受次数的测量误差时应该更换传感器 42。

[0217] 插入装置

[0218] 如图 12 所示,可以使用插入装置 120,以将传感器 42 插入到病人皮下。该插入装置 120 典型地使用刚性材料,如金属或刚性塑料形成。优选的材料包括不锈钢和 ABS(丙烯腈-丁二烯-苯乙烯)塑料。在一些实施方式中,插入装置 120 在其尖端 121 处被弄尖和/或弄锐以利于刺入病人的皮肤。锐且薄的插入装置会减少在插入传感器 42 的时候给病人带来的疼痛的感觉。在另一些实施方式中,插入装置 120 的尖端 121 具有其他形状,包括钝或平的形状。这些实施方式在插入装置 120 不插入皮肤而是在传感器 42 推入皮肤时作为传感器 42 的支持结构时特别有用。

[0219] 插入装置 120 可具有各种截面形状,如图 13A,13B 和 13C 所示。图 13A 所示的插入装置 120 是可绑附或以其他方式连接到传感器 42 上的扁平的且弄尖的刚性材料带,以利于将传感器 42 插入病人皮肤,或者在插入期间为传感器 42 提供结构支撑。图 13B 和 13C 的插入装置是 U 或 V 形的植入物,其支撑传感器 42 以限制在插入期间传感器 42 弯曲或弓起的量。示于图 13B 和 13C 的插入装置 120 的截面宽度 124 典型地为 1mm 或更小,优选地为 700 μm 或更小,更优选地 500 μm 或更小,最优选地 300 μm 或更小。示于图 13B 和 13C 的插入装置 120 的截面高度 126 典型地是大约 1mm 或更小,优选地大约 700 微米或更小,更优选地大约 500 μm 或更小。

[0220] 传感器 42 本身可包括利于插入的可选特征。例如,传感器 42 可以在尖端 123 被弄尖以利于插入,如图 12 所示。另外,传感器 42 可包括帮助传感器 42 留在病人的皮下组织的倒刺 125。倒刺 125 还可以在操作传感器 42 期间帮助传感器 42 固定在病人的皮下组织内。然而,典型地,倒刺 125 是足够小,以在为更换而移除传感器 42 时对病人的皮下组织的损害较小。传感器 42 还可以包括用于与插入装置中的相应结构(未示出)配合的槽口 127,以在插入时对传感器 42 施加压力,而在取出插入装置 120 时可以松解。插入装置中的这种结构的一个实例是,在插入装置 120 的两个相对侧之间有一个棒(未示出),并且该棒具有插入装置 120 的适宜高度。

[0221] 操作时,传感器 42 放置在插入装置 120 的内部或接近插入装置 120,然后向插入装置 120 和/或传感器 42 施加一个力以使传感器 42 被带入病人皮肤。在一个实施方式中,将力施加到传感器 42 以将传感器 42 推入皮肤,同时插入装置 120 保持固定并给传感器 42 提供结构支撑。可替换地,将力施加到插入装置 120 和可选地施加到传感器 42,以将传感器 42 和插入装置 120 的各自一部分都穿透病人皮肤并进入皮下组织。插入装置 120 可选地被从皮肤和皮下组织中拉出,而将传感器 42 借助传感器 42 和病人组织之间的摩擦力保留在皮下组织内。如果传感器 42 包括可选的倒刺 125,则由于倒刺能够卡在组织中,所以这

种结构可以有利于将传感器 42 保留在间质组织中。

[0222] 施加到插入装置 120 和 / 或传感器 42 的力可以通过手动或机械施加。优选地, 传感器 42 可重复性地插入病人皮肤。在一个实施方式中, 使用插入枪将传感器插入。图 26 显示了用于插入传感器 42 的插入枪 200 的一个实例。插入枪 200 包括壳体 202 和载体 204。插入装置 120 典型地安装在载体 204 上并且传感器 42 预先装载在插入装置 120 内。例如, 通过使用在插入枪 200 内的竖起的或卷起的弹簧、压缩空气的爆发、由第二磁铁推动的电磁铁等, 使得载体 204 驱动传感器 42, 并且可选地, 驱动插入装置 120 进入病人的皮肤。在一些情况下, 例如, 当使用弹簧时, 载体 204 和插入装置可以移动、竖起或以其他方式准备导向病人的皮肤。

[0223] 在插入传感器 42 后, 插入枪 200 可包括将插入装置 120 拔出病人皮肤的机构。这种机构可使用弹簧、电磁铁等, 以移除插入装置 120。

[0224] 插入枪可反复利用。插入装置 120 通常是一次性的, 以避免可能的污染。可替换地, 插入装置 120 可以经灭菌后重复使用。另外, 可以用抗凝结剂涂敷插入装置 120 和 / 或传感器 42 以避免传感器 42 污染。

[0225] 在一个实施方式中, 传感器 42 被注射到病人的用于皮下植入的间质组织中 (2mm 到 12mm 之间)。优选地, 传感器被注射到间质组织中, 3mm 到 9mm, 更优选 5mm 到 7mm。本发明的其他实施方式可包括植入到病人的其他部分, 例如动脉、静脉或器官的传感器。植入的深度根据要植入的目标而变。

[0226] 尽管传感器 42 可以插入到身体的任何地方, 但经常需要定位插入部位, 使得皮肤上传感器控制单元 44 可以取消。另外, 经常需要插入部位是身体上的神经末梢密度较低的地方, 以减少病人的疼痛。用于插入传感器 42 和定位该皮肤上传感器控制单元 44 的优选部位的实例包括腹部、股部、腿部、上臂和肩膀。

[0227] 从皮肤面而测量插入角度 (即, 垂直于皮肤插入传感器应该为 90° 的插入角度)。插入角度通常在 10° 到 90° 、典型地在 15° 到 60° 、更经常在 30° 到 45° 的范围内。

[0228] 皮肤上传感器控制单元

[0229] 皮肤上传感器控制单元 44 被配置成放置在病人的皮肤上。可选地, 将皮肤上传感器控制单元 44 制成使病人舒适的形状, 其可允许隐藏在例如病人的衣服下面。股部、腿部、上臂、肩膀或腹部是病人身体上的用于放置皮肤上控制单元 44 以保持隐藏的比较方便部位。然而, 皮肤上传感器控制单元 44 也可以放置在病人身体的其他部位。皮肤上传感器控制单元 44 的一个实施方式具有薄的卵圆形形状, 以便于隐藏, 如图 14-16 所示。然而, 也可以使用其他形状和尺寸。

[0230] 如下所述, 皮肤上传感器控制单元 44 的具体轮廓以及高度、宽度、长度、重量和体积可以改变, 并至少一部分依赖于包括在皮肤上传感器控制单元 44 内的元件和相关功能。例如, 在一些实施方式中, 皮肤上传感器控制单元 44 具有 1.3cm 或更小、优选地 0.7cm 或更小的高度。在一些实施方式中, 皮肤上传感器控制单元 44 具有的重量为 90g 或更小、优选地 45g 或更小、更优选地 25g 或更小。在一些实施方式中, 皮肤上传感器控制单元 44 具有的体积为大约 15cm^3 或更小、优选地大约 10cm^3 或更小、更优选地大约 5cm^3 或更小、最优选地大约 2.5cm^3 或更小。

[0231] 皮肤上传感器控制单元 44 包括壳体 45, 如图 14-16 所示。壳体 45 典型地形成为

一个单一整体单元,其放置在病人的皮肤上。壳体 45 典型地包括皮肤上传感器控制单元 44 的大部分或全部的电子元件,如下所述。皮肤上传感器控制单元 44 通常不包括连接到其他电子元件或其他装置的附加的电缆或电线。如果壳体包括两或更多个部件,则这些部件典型地彼此相配以形成单一的整体单元。

[0232] 可以使用多种材料(包括例如塑料和聚合材料,特别是刚性热塑和工程热塑材料)制造如图 14-16 所示的皮肤上传感器控制单元的壳体 45。适当的材料包括例如聚氯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、ABS 聚合物及其共聚物。可采用各种技术(包括例如喷射模塑法、压缩模塑法、浇铸和其他成型方法)形成该皮肤上传感器控制单元 44。在皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 中可形成空心或凹陷区域。如下面要描述的,皮肤上传感器控制单元 44 的电子元件和/或其他部件(如电池或用于发出警报的扬声器)可以放置在空心或凹陷区域中。

[0233] 在一些实施方式中,在壳体 45 的外部上提供导电触点 80。在其他实施方式中,在壳体 45 的内部,例如空心或凹陷区域内,提供导电触点 80。

[0234] 在一些实施方式中,电子元件和/或其他部件在模制塑料或聚合材料或其他成型过程中结合到皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 中。在其他实施方式中,电子元件和/或其他部件在模制材料冷却过程中或在模制材料已经重新加热以使其柔韧的过程中被结合到壳体 45 中。可替换地,可使用紧固件(如螺栓、螺母和螺钉、钉子、长钉、铆钉等或粘合剂,如接触粘合剂、压敏粘合剂、胶水、环氧化物或粘合剂树脂等)将电子元件和/或其他部件固定在壳体 45 中。在一些情况下,电子元件和/或其他部件完全没有固定在壳体 45 上。

[0235] 在一些实施方式中,皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 是一个单体件。导电触点 80 可以形成在壳体 45 的外部,或者在壳体 45 的内部上,前提是壳体 45 中有端口 78,通过该端口,传感器 42 可以导向接近导电触点 80。

[0236] 在其他实施方式中,皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 被形成至少两个分离的部分,例如,基座 34 和覆盖件 36,其彼此相配形成壳体 45,如图 14-16 所示。壳体 45 的两个或更多个部分可以完全彼此分开。可替换地,壳体 45 的两个或更多个部分中的至少一些可以例如通过铰链彼此连接,以利于这些部分结合,从而形成皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45。

[0237] 皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 的该两个或更多个分离的部分可以具有互补、互锁的结构,诸如,例如,互锁脊,或在一个元件上是脊而在另一个元件上是互补的槽,使得两个或更多个分离的元件可以很容易和/或牢固地结合在一起。这可能是有用的,特别是例如,当更换电池或传感器 42 时,需要将元件拆分又装配在一起的情况下。然而,也可以使用其他紧固件以将两个或更多个元件连接在一起,包括例如螺栓、螺母和螺钉、钉子、长钉、长钉、铆钉等。另外,可以使用的永久性或临时性粘合剂可包括例如接触粘合剂、压敏粘合剂、胶水、环氧化物或粘合剂树脂等。

[0238] 典型地,壳体 45 至少是防水的,以避免液体流入而与壳体中的元件(包括例如导电触点 80)接触。优选地,壳体是防水的。在一些实施方式中,壳体 45 的两个或更多个元件(例如基座 34 和覆盖件 36)紧密地配合在一起以形成密封的、防水的或耐水密封,从而液体不能流入到该皮肤上传感器控制单元 44 的内部。这对于避免该皮肤上传感器控制单元 44 内的部件(如导电触点、电池或电子元件)的腐蚀流和/或降解,特别是在病人进行

诸如淋浴、洗澡或游泳这样的活动时非常有用。

[0239] 这里所用的“耐水”指的是，当浸入到水中 1 米深度时没有水通过耐水密封或壳体。这里所用的“防水”意思是，当浸入到水中 10 米，优选 15 米时，没有水穿透防水密封或壳体。经常需要的是，该皮肤上传感器控制单元的电路、电源（例如电池）和导电触点以及传感器的导电触垫被包含在耐水，优选防水的环境中。

[0240] 除了壳体 45 的部分（例如基座 34 和覆盖件 36）以外，还可以有皮肤上传感器控制单元 44 的其他单独形成的构件，其可以在制造过程中或之后组装。这种单独形成的构件的一个实例是用于安装在基座 34 或覆盖件 36 上的凹陷中的电子元件的覆盖件。另一个实例是用于配置在基座 34 或覆盖件 36 中的电池的覆盖件。皮肤上传感器控制单元 44 的这些单独形成的构件可永久性地固定在诸如例如用于电子元件的覆盖件，或可移除地固定在用于电池上的覆盖件，固定到基座 34、覆盖件 36 或该皮肤上传感器控制单元 44 的其他元件。用于固定这些单独形成的构件的方法包括使用紧固件，如螺栓、螺母和螺钉、钉子、长钉、铆钉等，摩擦性紧固件，如舌和槽结构，或粘合剂，如接触粘合剂、压敏粘合剂、胶水、环氧化物或粘合剂树脂等。

[0241] 皮肤上传感器控制单元 44 的一个实施方式是由用于操作该单元的电池完成的一次性单元。单元上没有哪一部分是需要病人打开或移除的，因此减小了单元的尺寸并简化了其的结构。在使用前，该皮肤上传感器控制单元 44 可选地保持在休眠状态，以保存电池的能源。皮肤上传感器控制单元 44 检测其正在被使用并激活自身。使用的检测可通过许多机构。这些包括，例如，通过电子触点的电阻的变化的检测、当该皮肤上传感器控制单元 44 与安装单元 77 匹配时开关的启动（见图 27A 和 28A）。当在阈值限度内不再运行时，例如，如果电池或其他电源不再产生足够的电能时，通常需要更换该皮肤上传感器控制单元 44。通常，该皮肤上传感器控制单元 44 的此实施方式在壳体 45 的外部具有导电触点 80。一旦传感器 42 被植入病人体内，传感器控制单元 44 被放置在传感器 42 之上，使导电触点 80 与传感器 42 上的接触垫 49 相接触。

[0242] 如图 17 所示，该皮肤上传感器控制单元 44 典型地绑附在病人的皮肤 75 上。可通过各种技术将皮肤上传感器控制单元 44 固定在皮肤上，这些技术包括，例如，利用粘合剂将该皮肤上传感器控制单元 44 直接粘合到病人的皮肤 75 上，粘合剂提供在该皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 的接触皮肤 75 的至少一部分上，或通过该传感器控制单元 44 中的缝合口（未示出）将该皮肤上传感器控制单元 44 缝合到皮肤 75 上。

[0243] 将该皮肤上传感器控制单元 44 的外壳 45 附着到皮肤 75 上的另一个方法包括使用安装单元 77。该安装单元 77 通常是皮肤上传感器控制单元 44 的一部分。适合的安装单元 77 的一个实例是双面粘合带，其一侧粘合到病人的皮肤表面，另一侧粘合到该皮肤上传感器控制单元 44 上。在这个实施方式中，安装单元 77 可具有可选的开口 79，该开口要足够大以允许传感器 42 穿过该开口 79。可替换地，传感器可插入通过薄的粘合剂并进入皮肤。

[0244] 各种粘合剂（包括例如压敏粘合剂（PSA）或接触粘合剂）可用于将该皮肤上传感器控制单元 44 直接粘合到病人的皮肤 75 或使用安装单元 77 粘合到病人的皮肤 75 上。优选地，选择那种在至少将特定传感器 42 植入到病人体内期段对所有或大多数病人没有刺激的粘合剂。可替换地，可以在安装单元中包括第二粘合剂或其他皮肤保护化合物，从而对于其皮肤被安装单元 77 上的粘合剂刺激的病人来说，可以用第二粘合剂或其他皮肤保护

化合物覆盖其皮肤,然后将安装单元 77 放置在第二粘合剂或其他皮肤保护化合物上。由于安装单元 77 上的粘合剂不再与皮肤接触,而是与第二粘合剂或其他皮肤保护化合物接触,所以应该基本上能避免病人皮肤的刺激。

[0245] 当改变传感器 42 时,可将该皮肤上传感器控制单元 44 移动至患者的皮肤 75 上的不同位置,例如,以避免过度刺激。可替换地,该皮肤上传感器控制单元 44 可留在患者皮肤上的相同位置,直到确定应移动单元 44 为止。

[0246] 在图 27A 和图 27B 中示出了在皮肤上传感器控制单元 44 中使用的安装单元 77 的另一实施方式。例如,以互锁方式将皮肤上传感器控制单元 44 的安装单元 77 和壳体 45 安装在一起,如图 27 所示。例如,用塑料或聚合物材料形成安装单元 77,包括例如聚氯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、ABS 聚合物及其共聚物形成。安装单元 77 可以使用各种技术形成,包括例如喷射模塑法、压缩模塑法、浇铸和其他成型方法。

[0247] 安装单元 77 典型地包括安装单元 77 的底面上的粘合剂,以粘合到病人的皮肤,或者安装单元 77 被用来例如与双面胶带等结合。安装单元 77 典型地包括开口 79,传感器 42 可通过该开口插入,如图 27B 所示。安装单元 77 也可以包括用于将传感器 42 固定在位并紧贴该皮肤上传感器控制单元 42 上的导电触点的支撑结构 220。安装单元 77 还可选地包括定位结构 222,如从安装单元 77 的材料的延伸,其对应于一个结构(未示出),如传感器 42 上的开口,以利于通过例如将两个互补结构对齐而适当地定位传感器 42。

[0248] 在另一实施方式中,结合的底座 77 和该皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 被提供在粘合片 204 上,具有可选的覆盖件 206 以保护和/或限制该皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45,如图 28A 所示。可选的覆盖件可包含粘合剂或其他机构,用于附着到壳体 45 和/或安装单元 77 上。安装单元 77 典型地包括开口 49,通过该开口可放置传感器 42,如图 28B 所示。开口 49 可以可选地被配制成允许利用插入装置 120 或插入枪 200(见图 26)通过开口 49 插入传感器 42。皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 具有基座 34 和覆盖件 36,如图 28C 所示。壳体 45 的底视图如图 28D 所示,示出了端口 230,导电道(未示出)通过其延伸以与传感器 42 上的接触垫相连接。如图 28E 所示,用于连接电路元件的配电盘(board) 232 可以可选地被设置在该皮肤上传感器控制单元 44 内。

[0249] 在一些实施方式中,皮肤上传感器控制单元 44 上的粘合剂和/或安装单元 77 的任何实施方式都是耐水或防水的,以允许病人在其皮肤 75 上粘合有该皮肤上传感器控制单元 44 的情况下能够进行诸如淋浴和/或洗澡这样的活动,在至少一些实施方式中,能避免水穿透进入传感器控制单元 44。与耐水或防水壳体 45 的结合的耐水或防水粘合剂的使用能保护传感器控制单元 44 内的元件和导电道 80 与传感器 42 之间的导电触点免遭损害或腐蚀。排水的非刺激性粘合剂的一个实例是 Tegaderm(3M, St. Paul, Minn.)。

[0250] 在一个实施方式中,皮肤上传感器控制单元 44 包括传感器端口 78,传感器 42 通过该端口进入病人的皮下组织,如图 14 和 16 所示。传感器 42 可通过传感器端口 78 插入到病人的皮下组织中。然后,皮肤上传感器控制单元 44 可以放置在病人的皮肤上,而使传感器 42 穿过传感器端口 78。如果传感器 42 的壳体 45 具有例如基座 34 和覆盖件 36,则覆盖件 36 可以被移除以允许病人将传感器 42 引导到适当位置,从而与导电触点 80 接触。

[0251] 可替换地,如果导电触点 80 在壳体 45 的内部,则病人可以滑动传感器 42 进入到壳体 45 直到在接触垫 49 和导电触点 80 之间形成接触。传感器控制单元 44 可具有一个结

构,该结构在传感器 42 位于使接触垫 49 与导电触点 80 相接触的适当位置时马上阻挡传感器 42 进一步向壳体的滑动。

[0252] 在其他实施方式中,导电触点 80 位于壳体 45 的外部(见图 27A-27B 和 28A-28E)。在这些实施方式中,病人导引传感器 42 的导电垫 49,使其与导电触点 80 相接触。在一些情况下,可以在壳体 45 上设置导引结构,其导引传感器 42 进入适当的位置。这种结构的一个实例包括一组导轨,其从壳体 45 延伸并具有传感器 42 的形状。

[0253] 在一些实施方式中,当使用插入装置 120(见图 12)将传感器 42 插入时,插入装置 120 或可选的插入枪 200(见图 26)的尖端在所需的插入点被定位于贴紧皮肤或安装单元 77 的位置。在一些实施方式中,在没有任何导引的情况下,将插入装置 120 定位在皮肤上。在其他实施方式中,插入装置 120 或插入枪 200 使用安装单元 77 中的导引装置(未示出)或皮肤上传感器控制单元 44 的其他部分被定位。在一些实施方式中,安装单元 77 中的导引装置、开口 79 和 / 或皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 中的传感器端口 78 具有的形状与插入装置 120 和 / 或插入枪 200 的尖端的形状互补,以相对于开口 79 和 / 或传感器端口 78 限制插入装置 120 和 / 或插入枪 200 的方向。然后,通过使开口 79 或传感器端口 78 与插入装置 120 和 / 或插入枪 200 的互补形状相配合,可以将传感器皮下插入到病人体内。

[0254] 在一些实施方式中,a) 导引装置、开口 79 或传感器端口 78 和 (b) 插入装置 120 或插入枪 200 的形状被设置成使两个形状仅仅在单一方向上能够匹配。这使得在每次将新传感器插入病人时有助于以相同方向插入传感器。这种在插入方向上的一致性在一些实施方式中是需要的,以确保传感器 42 上的接触垫 49 能准确地与该皮肤上传感器控制单元 44 上的适宜导电触点 80 对齐。另外,如上所述,插入枪的使用可确保传感器 42 以统一且可再现性的深度被插入。

[0255] 如图 14-16 所示,传感器 42 和该皮肤上传感器控制单元 44 内的电子元件经导电触点 80 连接。一个或多个工作电极 58、对电极 60(或对 / 参考电极)、可选的参考电极 62 和可选的温度探针 66 连接到相应导电触点 80 上。在图 14-16 显示的实施方式中,导电触点 80 配置在皮肤上传感器控制单元 44 的内部上。皮肤上传感器控制单元 44 的其他实施方式具有位于壳体 45 外部上的导电触点。导电触点 80 的位置使得,当传感器 42 恰当地定位在皮肤上传感器控制单元 44 内时,导电触点 80 与传感器 42 上的接触垫 49 相接触。

[0256] 在图 14-16 显示的实施方式中,皮肤上传感器控制单元 44 的基座 34 和覆盖件 36 形成为使得,当传感器 42 在该皮肤上传感器控制单元 44 的内部并且基座 34 和覆盖件 36 互相配合时,传感器 42 弯曲。以这种方式,使得传感器 42 上的接触垫 49 与皮肤上传感器控制单元 44 上的导电触点 80 相接触。皮肤上传感器控制单元 44 可以可选地包括支撑结构 82,以将传感器 42 保持、支撑和 / 或导引至正确位置中。

[0257] 图 19A-19D 显示了适宜的导电触点 80 的非限制性实施例。在一个实施方式中,如图 19A 所示,导电触点 80 是针 84 等,当皮肤上传感器控制单元 44 的元件(例如基座 34 和覆盖件 36)配合在一起时,使得针 84 与传感器 42 上的接触垫 49 相接触。在传感器 42 的下方可设置一个支撑件 82,以促进传感器 42 上的接触垫 49 与针 84 之间充分接触。针典型地是由导电材料(诸如金属或合金,例如铜、不锈钢或银)制成。每个针具有从皮肤上传感器控制单元 44 延伸的远端,用于与传感器 42 上的接触垫 49 接触。每个针 84 还具有连接到电线或其他导电带的近端,而电线或其他导电带又连接到皮肤上传感器控制单元 44

内的电子元件的剩余部分（例如图 18A 和 18B 所示的电压电源 95 和测量电路 96）。可替换地，针 84 可以直接连接到剩余电子器件。

[0258] 在另一实施方式中，如图 19B 所示，导电触点 80 形成为具有散布的绝缘区域 90 的一串导电区域 88。导电区域 88 可以与传感器 42 上的接触垫 49 一样大或者比其大，以减少对准关系。然而，绝缘区域 90 应该足够宽，以使单一导电区域 88 不会覆盖两个接触垫 49，如根据传感器 42 和接触垫 49 相对于导电触点 80 的位置的预计变化而确定的。导电区域 88 是使用诸如金属、合金或导电碳一类材料形成的。绝缘区域 90 可以使用已知的绝缘材料（包括例如绝缘塑料或聚合物材料）形成。

[0259] 在另一实施方式中，在传感器 42 上的接触垫 49 与植入到或以其他方式形成在该皮肤上传感器控制单元 44 中的导电触点 80 之间可使用单方向导电粘合剂 92，如图 19C 所示。

[0260] 在又一实施方式中，导电触点 80 是导电膜 94，其从皮肤上传感器控制单元 44 的表面延伸，用以接触接触垫 49，如图 19D 所示。这些膜可使用各种不同形状，然而，其彼此应该电绝缘。导电膜 94 可使用金属、合金、导电碳或导电塑料和聚合物形成。

[0261] 任何上述示例性的导电触点 80 可以从皮肤上传感器控制单元 44 的内部的表面上延伸，如图 19A-19C 所示；或者从皮肤上传感器控制单元 44 的内部的下表面延伸，如图 19D 所示；或者，特别是在传感器 42 具有位于传感器两侧上的接触垫 49 的情况下，从皮肤上传感器控制单元 44 的内部的上下两个表面延伸。

[0262] 壳体 45 外部上的导电触点 80 也可以具有如图 19E 和 19F 所示的各种形状。例如，导电触点 80 可嵌入壳体 45 中（图 19E）或从壳体 45 延伸（图 19F）。

[0263] 导电触点 80 优选地由不会因为与传感器 42 的接触垫 49 接触而发生腐蚀的材料制成。腐蚀可发生在两种不同的金属相接触的情况下。因此，如果接触垫 49 由碳构成，则优选的导电触点 80 可以由任何材料，包括金属或合金构成。然而，如果任何接触垫 49 都是由金属或合金构成，则优选用于与金属的接触垫连接的导电触点 80 是由非金属导电材料（如导电碳或导电聚合物）形成，或者导电触点 80 和接触垫 49 由非金属材料（如单向性导电粘合剂）分开。

[0264] 在一个实施方式中，在传感器 42 和皮肤上传感器控制单元 44 之间的导电触点被省略。电力经感应耦合，例如使用传感器和皮肤上传感器控制单元上的闭路空间天线（例如面对着的线圈）（未示出）被传导到传感器。传感器控制单元 44 的电特性的变化（例如电流）在天线附近引起变化的磁场。变化的磁场在传感器的天线中产生电流。传感器和皮肤上传感器控制单元的密切接近使得具有适度的有效电力传输。在传感器中的感应电流可用于电力稳压器、运行的放大器、电容器、集成电路、发送器、和构建在传感器结构中的其他电子元件。使用例如经相同或不同天线的感应连接和 / 或经传感器上的发送器的信号传送，数据被传送回传感器控制单元。感应偶联的使用可消除传感器和皮肤上传感器控制单元之间的电接触。这种接触常常是噪声和失灵的根源。此外，可以将传感器控制单元整体密封，这样可以增加该皮肤上传感器控制单元的防水性能。

[0265] 可以以下述方式制备和使用该皮肤上传感器控制单元的一个实例。在底部具有粘合剂的安装单元 77 被应用到皮肤上。贴着安装单元 77 定位携带有传感器 42 和插入装置 120 的插入枪 200（见图 26）。可选地，设计插入枪 200 和安装单元 77 使其只有在一个位置

上才能恰当地配合。启动插入枪 200, 传感器 42 的一部分和可选的插入装置 120 的一部分被驱动进入皮肤, 例如, 皮下组织。插入枪 200 抽回插入装置 200, 使插入皮肤的传感器 42 的那一部分留下。然后, 将皮肤上传感器控制单元 44 的壳体 45 连接到安装单元 77。可选地, 形成壳体 45 和安装单元 77, 使其仅仅在一个位置上才能恰当地配合。壳体 45 和安装单元 77 的配合在传感器 42 上的接触垫 49 (见图 2) 与皮肤上传感器控制单元 44 的导电触点 80 之间形成接触。可选地, 这种作用启动了皮肤上传感器控制单元 44 以开始运行。

[0266] 皮肤上控制单元电子元件

[0267] 该皮肤上传感器控制单元 44 典型地还包括电子元件中的运行传感器 42 和分析物监测装置系统 40 的至少那一部分电子元件。皮肤上控制单元 44 的电子元件的一个实施方式以框图形式显示在图 18A。皮肤上传感器控制单元 44 的电子元件典型地包括用于运行皮肤上传感器控制单元 44 和传感器 42 的电源 95、用于从传感器 42 获得信号并运行传感器 42 的传感器电路 97、用于将传感器信号转换成所需的格式的测量电路 96、和以最小量从传感器电路 97 和 / 或测量电路 96 获得信号并将信号提供给可选的发送器 98 的处理电路 109。在一些实施方式中, 处理电路 109 还可部分或全部地评估来自传感器 42 的信号并将所得数据传输到可选的发送器 98 和 / 或如果分析物水平超过阈值则启动可选的警报系统 104 (图 18B)。处理电路 109 通常包括数字逻辑电路。

[0268] 皮肤上传感器控制单元 44 可以可选地包括发送器 98, 用于发送传感器信号或从处理电路 109 发送被处理的数据到接收器 / 显示器单元 46、48; 用于暂时或永久存储来自处理电路 109 的数据的数据存储单元 102; 用于从温度探针 66 接收信号和运行该温度探针 66 的温度探针电路 99; 用于提供参考电压以与传感器产生的信号相比较的参考电压发生器 101; 和 / 或用于监视该皮肤上传感器控制单元 44 中的电子元件的运行的监测器电路 103。

[0269] 此外, 传感器控制单元 44 通常包括利用半导体装置 (如晶体管) 的数字和 / 或模拟元件。为了运行这些半导体装置, 皮肤上控制单元 44 可包括其他元件, 例如包括用于正确地偏压模拟和数字半导体装置的偏压控制发生器 105、提供时钟信号的振荡器 107、为电路的数字元件提供定时信号和逻辑运算的数字逻辑和定时元件 109。

[0270] 作为这些元件的操作的一个实例, 传感器电路 97 和可选的温度探针电路 99 将来自传感器 42 的原始信号 (raw signal) 提供到测量电路 96。测量电路 96 使用例如电流 - 电压转换器、电流 - 频率转换器和 / 或二进位计数器或其他产生与原始信号的绝对值成比例的信号的指示器将该原始信号转换成所需格式。这可以用于例如将原始信号转换成可用于数字逻辑电路的格式。然后, 该处理电路 109 可以可选地评估数据和提供命令以运行这些电子元件。

[0271] 图 18B 示出了皮肤上控制单元 44 的另一个实例的结构图, 其也包括可选的元件, 如用于接收例如校准数据的接收器 91、用于保存例如厂内设置的校准数据、经接收器 91 获得的校准数据和 / 或从例如接收器 / 显示器单元 46、48 或其他外部装置接收的运行信号的校准数据存储单元 (未示出)、用于警告病人的报警系统 104、用于关闭报警系统的解除开关 111。

[0272] 使用软件程序、硬件元件或其的组合可执行分析物监测系统 40 和传感器控制单元 44 的功能。使用各种技术 (包括, 例如集成电路或离散电子元件) 可运行硬件元件。集

成电路的应用典型地减小了电子元件的尺寸,这进而可获得较小的皮肤上传感器控制单元 44。

[0273] 使用电源 95 运行该皮肤上传感器控制单元 44 和传感器 42 中的电子元件。适当的电源 95 的实例是电池,例如,如用于很多手表、助听器和其他小型电子装置中的薄电路电池。优选地,电池具有至少 30 天、更优选地具有至少三个月、最优选地具有至少一年的使用寿命。电池通常是皮肤上控制单元 44 中最大的元件之一,所以常需要减小电池的尺寸。例如,优选电池厚度为 0.5mm 或更小、优选地 0.35mm 或更小,最优选地 0.2mm 或更小。尽管可使用多个电池,但优选地仅使用一个电池。

[0274] 传感器电路 97 经传感器控制单元 44 的导电触点 80 连接到一个或多个传感器 42、42'。传感器中的每一个最少代表工作电极 58、对电极 60(或对/参考电极)和可选的参考电极 62。当使用两个或更多个传感器 42、42'时,传感器典型地具有单个工作电极 58,但是可以共享对电极 60、对/参考电极和/或参考电极 62。

[0275] 传感器电路 97 从传感器 42 或传感器 42、42'接收信号并运行传感器 42 或传感器 42、42'。传感器电路 97 可使用电流计、电量分析、电位测定法、电压测定法和/或其他电化学技术从传感器 42 获得信号。这里示例了传感器电路 97,使用安培计从传感器 42 获得信号,然而,应该理解的是,传感器电路还可以适当地配置成其他结构以使用其他电化学技术获得信号。为了获得安培计测量结果,传感器电路 97 典型地包括用于给传感器 42 提供恒定电位的稳压器。在其他实施方式中,传感器电路 97 包括用于给传感器 42 提供恒定电流并可用于获得电量或电位测量结果的稳流器。

[0276] 来自传感器 42 的信号一般具有至少一个特征,诸如,例如,随着分析物的浓度变化的电流、电压或频率的改变。例如,如果传感器电路 97 使用安培计操作,则信号电流随着分析物浓度而变化。测量电路 96 可包括将信号的携带信息的一部分从一种特征转换成另一种的电路。例如,测量电路 96 可包括电流-电压或电流-频率转换器。这种转换的目的可以是提供例如更易传输的、更易被数字电路读取的信号,和/或较少地受噪声影响。

[0277] 图 20A 提供了标准的电流-电压转换器的一个实例。在该转换器中,来自传感器 42 的信号在运算放大器 130(运算放大器)的一个输入端口 134 被提供,并通过电阻器 138 连接到输出端 136。然而,这种特定的电流-电压转换器 131 可能难以在小的 CMOS 芯片中执行,因为电阻器经常难以在集成电路上执行。典型地,使用离散的电阻器元件。然而,使用离散的元件增加了在电路中所需要的空间。

[0278] 图 20B 显示了另一个电流-电压转换器 141。这种转换器包括运算放大器 140,其具有来自传感器 42 的在输入端 144 提供的信号以及在输入端 142 提供的参考电位。在输入端 144 和输出端 146 之间放置一个电容器 145。另外,提供开关 147a,147b,149a 和 149b 以允许电容器以由时钟(CLK)频率确定的速率进行充电和放电。在操作中,在一个半周期期间,开关 147a 和 147b 关闭而开关 149a 和 149b 打开,以允许电容器 145 由于所连接的电位 V1 而充电。在另一半周期期间,开关 147a 和 147b 打开而开关 149a 和 149b 关闭,以接地并允许电容器 145 部分或全部放电。电容器 145 的反应性阻抗类似于电阻器 138 的阻抗(见图 20A),这允许电容器 145 仿效电阻器。“电阻器”的值取决于电容器 145 的电容和时钟频率。通过改变时钟频率,电容的反应性阻抗(“阻抗值”)改变。通过改变时钟频率可以改变电容 145 的阻抗的值(“电阻”)。使用例如晶体管可以在 CMOS 芯片中操作开关

147a, 147b, 149a 和 149b。

[0279] 在测量电路 96 中还可以使用电流 - 频率转换器。一个适当的电流 - 频率转换器包括使用来自传感器 42 的信号给电容器充电。当电容器上的电位超过阈值时, 允许电容器放电。因此, 来自传感器 42 的电流越大, 达到阈值电位越快。这使得经过电容器的信号具有交替的特征, 对应于电容器的充电和放电, 具有随着来自传感器 42 的电流增加而增加的频率。

[0280] 在一些实施方式中, 分析物监测系统 40 包括分布在一个或多个传感器 42 上的两个或更多个工作电极 58。这些工作电极 58 可用于质量控制的目的。例如, 可以比较使用这两个或更多个工作电极 58 输出的信号和 / 或衍生的分析的数据, 以确定来自工作电极的信号是否在所需的容受 (tolerance) 水平内。如果输出信号不满足此条件, 则可以警告病人需要更换一个传感器或一些传感器。在一些实施方式中, 只有在两个传感器之间缺乏协调的情况持续预定时间后才警告病人。在每一次测量时或间隔规定时间可进行两个信号的比较。可替换地或另外地, 可以由病人或其他人主动进行比较。此外, 可使用来自两个传感器的信号来产生数据, 并且在比较后可以丢弃一个信号。

[0281] 可替换地, 例如, 如果两个工作电极 58 具有共同的对电极 60 并且分析物的浓度通过安培计测量, 则如果工作电极运行适当的话, 在预定的容受水平内, 对电极 60 上的电流应该是在每个工作电极上的电流的两倍。如果不是这样的话, 则如上所述需要更换一个或一些传感器。

[0282] 使用来自仅仅一个工作电极的信号用于质量控制的实例包括, 将利用单个工作电极获得的连续读数进行比较, 以确定其差异是否超过阈值。如果该差异大于一个读数或持续了一段时间或在一段时间内出现了预定数目的读数, 则警告病人需要更换传感器 42。典型地, 确定连续的读数和 / 或阈值, 使得传感器信号的所有预计漂移都在所需参数之内 (即, 传感器控制单元 44 不认为分析物浓度的真正改变是传感器失灵)。

[0283] 传感器控制单元 44 还可以可选地包括温度探针电路 99。温度探针电路 99 提供恒定电流 (或恒定电位) 通过温度探针 66。所得电位 (或电流) 根据温度依赖性元件 72 的电阻而改变。

[0284] 来自传感器电路 97 和可选的温度探针电路的输出被连接到测量电路 96, 测量电路 96 获得来自传感器电路 97 和可选的温度探针电路 99 的信号, 并且至少在一些实施方式中, 以可以例如被数字电路读取的格式提供输出数据。来自测量电路 96 的信号被送到处理电路 109, 其又可以提供数据到可选的发送器 98。处理电路 109 可具有一个或多个下列功能: 1) 将来自测量电路 96 的信号传送到发送器 98; 2) 将来自测量电路 96 的信号传送到数据存储电路 102; 3) 例如, 利用电流 - 电压转换器、电流 - 频率转换器或电压 - 电流转换器将信号的携带信息特征从一个特征转换成另一个特征 (例如, 当还没有被测量电路 96 处理的情况下); 4) 利用校准数据和 / 或来自温度探针电路 99 的输出来修改来自传感器电路 97 的信号; 5) 确定间质液中分析物的水平; 6) 根据获自间质液中的传感器信号来确定血流中的分析物水平; 7) 确定分析物的水平、变化速率和 / 或变化速率的加速度是否超过或满足一个或多个阈值; 8) 如果满足或超过阈值则启动警报; 9) 根据一系列传感器信号评估分析物水平的趋势; 10) 确定药物的剂量; 和 11) 例如通过对来自多个工作电极 58 的读数进行信号平均或比较, 来减少噪声和 / 或误差。

[0285] 处理电路 109 可以是简单的并执行仅仅一个或少数几个这些功能,或者,处理电路 109 可以更复杂并执行全部或大多数这些功能。皮肤上传感器控制单元 44 的尺寸可随着处理电路 109 执行的功能的数目和这些功能的复杂性而增加。在皮肤上传感器控制单元 44 中,大多数这些功能不是由处理电路 109 执行的,而是由接收器 / 显示器单元 46、48 中的其他分析器 152 执行 (见图 22)。

[0286] 测量电路 96 和 / 或处理电路 109 的一个实施方式提供了在工作电极 58 和对电极 60 之间流过的电流,作为输出数据。测量电路 96 和 / 或处理电路 109 还可以提供来自表明传感器 42 的温度的可选的温度探针 66 的信号,作为输出数据。来自温度探针 66 的该信号可以与流过温度探针 66 的电流一样简单,或者,处理电路 109 可包括这样的装置,该装置从获自测量电路 96 的信号确定温度探针 66 的阻抗,以与传感器 42 的温度相关。然后,可以将输出数据送到发送器 98,发送器 98 发送该数据到接收器 / 显示器装置 46、48 中的至少一个。

[0287] 再来看处理电路 109,在一些实施方式中,处理电路 109 较复杂,其能够确定分析物的浓度或代表分析物浓度的一些测量值,如电流值或电压值。处理电路 109 可以结合温度探针的信号,从而在获自工作电极 58 的信号或分析数据中进行温度校正。这可包括,例如,比例改变温度探针测量结果,并且从获自工作电极 58 的信号和分析的数据中将比例改变的测量结果加上或减去。处理电路 109 还可以结合已经从外源接收的或者已经结合到处理电路 109 的校准数据 (两者将在下文描述),以校正获自工作电极 58 的信号或分析的数据。另外,处理电路 109 可包括用于将间质中分析物水平转换成血液中分析物水平的校正算法。例如,在 Schmidtke 等的“注射胰岛素后大鼠血液和皮下糖浓度之间一过性差异的测量和模型”,美国国家科学院院报,95,294-299(1998) 和 Quinn 等的“用 0.3 毫米安培计微传感器测量的向大鼠皮下组织中传输糖的动力学”,Am. J. Physiol. 269 (内分泌代谢 32), E155-E161(1995) 中描述了间质中分析物水平至血液中分析物水平的转换,这些文章通过引用结合于此。

[0288] 在一些实施方式中,来自处理电路 109 的数据被分析并被导向报警系统 104 (见图 18B) 以警告使用者。在这些实施方式的至少一些中,发送器没有被使用,因为传感器控制单元执行包括分析数据和警告患者的所有这些所需的功能。然而,在很多实施方式中,来自处理电路 109 的数据 (例如电流信号、转换的电压或频率信号,或全部或部分的分析的数据) 通过使用皮肤上传感器控制单元 44 中的发送器 98 而被传输到一个或多个接收器 / 显示器单元 46、48。发送器具有天线 93,如电线或类似导体,其形成在壳体 45 中。当传导到小型接收器 / 显示器单元 46 时 (如掌上型、腰带型接收器),发送器 98 典型地被设计成传导信号高达大约 2 米或更多,优选地高达大约 5 米或更多,更优选地高达大约 10 米或更多。当传输到具有较好的天线的元件 (如床边接收器) 时,有效范围较长。如下面将要详细描述,接收器 / 显示器单元 46、48 的适当例子包括可以很容易地穿戴或携带的单元或可以很方便地在病人睡着时放置在例如床头柜的单元。

[0289] 典型地,发送器 98 可根据处理电路 109 的复杂程度而发送各种不同的信号到接收器 / 显示器单元 46、48。例如,处理电路 109 可简单地提供原始信号,例如,来自工作电极 58 的电流,无需用于温度的任何校正或校准,或者,处理电路 109 可提供例如利用电流 - 电压转换器 131 或 141 (见图 20A 和图 20B) 或电流 - 频率转换器获得的转换的信号。然后,可

选地使用温度和校准修正,可以通过接收器 / 显示器单元 46、48 中的分析器 152(见图 22)来处理原始测量结果或转换信号,以确定分析物水平。在另一实施方式中,处理电路 109 使用例如温度和 / 或校准信息来校正原始测量结果,然后发送器 98 发送校准的信号和可选的温度和 / 或校准信息到接收器 / 显示器单元 46、48。在又一实施方式中,处理电路 109 可选地利用原始数据和 / 或校准或温度信息的任何一种来计算间质液和 / 或血液(根据间质液中的水平)中的分析物水平,并将此信息发送至一个或多个接收器 / 显示器单元 46、48。在另一实施方式中,处理电路 109 计算分析物浓度,但发送器 98 仅传输原始测量结果、转换的信号和 / 或校正的信号。

[0290] 皮肤上传感器控制单元 44 可能遇见的一个潜在的难题是,发送器 98 的传输频率随时间变化。为了克服这个潜在的难题,发送器可包括可选电路,该可选电路可以将发送器 98 的频率改回到所需的频率或频带。图 21 中描述了适当电路的一个实例,为开环电路调制系统 251 的框图。开环电路调制系统 251 包括相位检波器 (PD) 210、电荷泵 (CHGPMP) 212、环路滤波器 (LF) 214、电压控制振荡器 (VCO) 216 和 M 分频 ($\div M$) 电路 218,以形成的锁相环 (PLL) 220。

[0291] 分析物监测装置 40 使用开环电路调制系统 251,用于在发送器 98 和例如一个或多个接收器 / 显示器单元 46、48 的接收器之间的 RF 通信。设计这种开环电路调制系统 251,以在发送器和其相关的接收器之间提供高度可靠的 RF 链接。该系统使用调频 (FM),并利用传统的锁相环 (phase-lock loop) 220 锁定载波中心频率。在操作中,在调制前,先打开锁相环 220。在调制期间,只要发送器的中心频率在接收器的带宽内,则锁相环 220 保持打开。当发送器检出中心频率将要移到接收器带宽之外时,则发信号给接收器以等待,同时捕获中心频率。捕获之后,继续发送。捕获中心频率、打开锁相环 220、调制和再捕获中心频率这个周期要重复所需要的周期次数。

[0292] 环路控制 240 检测锁相环 220 的锁定条件并负责关闭和打开锁相环 220。与环路控制器 240 结合的加法器 255 检测中心频率的状况。调制控制器 230 负责产生调制信号。设置发送放大器 265 以确保充足的发送信号能量。参考频率从非常稳定的信号源(未示出)产生并被一 N 分频 ($\div N$) 模块 270 进行 N 分频。数据和控制信号由开环电路调制系统 251 经数据总线 (DATABUS) 280 和控制总线 (CONTROL BUS) 290 接收。

[0293] 在锁相环 220 关闭状态下,开环电路调制系统 251 开始运行。当由环路控制器 240 检测锁定状态时,锁相环 220 被打开并且调制控制器 230 开始产生调制信号。加法器 255 监测 VCO 频率(被 M 除),用于编程的间隔。监测到的频率与加法器 255 中编程的阈值相比较。这个阈值对应于接收器的中介频率级数的 3dB 截止频率。当监测的频率接近阈值时,通知环路控制器 240,并发送备用码到接收器,并且关闭了锁相环 220。

[0294] 此时,接收器处于等待状态。发送器中的环路控制器 240 关闭锁相环 220。然后,调制控制器 230 脱线,重置加法器 255 的监测值,并锁定锁相环 220。当环路控制器 240 检测到锁定状态时,环路控制器 240 打开锁相环 220,将调制控制器 230 连线并重新开始进行向接收器的数据传输,直到锁相环 220 的中心频率接近阈值为止,这里,开始了发送该备用码的周期。N 分频模块 270 和 M 分频模块 218 设置发送器的频道。

[0295] 因此,开环调制系统 251 提供了用于分析物监测系统的可靠的低能量 FM 数据传输。开环调制系统 251 提供宽带频率调制,而载波的中心频率保持在接收器的带宽内。寄

生电容器和吸引发送器的中心频率的感应器的效果被锁相环 220 校正。另外,加法器 255 和环路控制器 240 提供中心频率飘浮检测的新方法。最后,开环电路调制系统 251 在 CMOS 过程中很容易被实现。

[0296] 发送器 98 发送数据的速率可以与传感器电路 97 获得信号和 / 或处理电路 109 提供数据或信号到发送器 98 的速率相同。或者,发送器 98 可以较慢的速率发送数据。在此情况中,发送器 98 在每次发送中可发送不止一个数据点。可替换地,在每次数据发送时仅有一个数据点可被发送,剩余的数据不被发送。典型地,至少每一小时,优选地至少每 15 分钟,更优选地至少每 5 分钟,最优选地至少每 1 分钟,有数据被发送到接收器 / 显示器单元 46、48。然而,也可以使用其他数据传输速率。在一些实施方式中,处理电路 109 和 / 或发送器 98 的可以被构造成,当条件被指明,例如,低水平或高水平的分析物或将要出现低水平或高水平分析物时,以较快的速率处理和 / 或发送数据。在这些实施方式中,加速的数据发送速率典型地至少是每隔 5 分钟,优选地至少每隔 1 分钟。

[0297] 除了发送器 98 以外,在该皮肤上传感器控制单元 44 中可包括可选的接收器 91。在一些情况下,发送器 98 是收发机,其既可作为发送器又可作为接收器。接收器 91 可用来接收用于传感器 42 的校准数据。校准数据可被处理电路 109 用来校正来自传感器 42 的信号。这个校准数据可被接收器 / 显示器单元 46、48 发送,或从其他源(例如医生的办公室内的控制单元)发出。另外,可选的接收器 91 可用来接收来自接收器 / 显示器单元 46、48 的信号,如上所述,以指引发送器 98,例如,改变频率或频带、激励或去激励该可选的报警系统 104(如下所述),和 / 或指引发送器 98 以高速发送。

[0298] 可以各种方法获得校准数据。例如,校准数据可以简单地是因素确定的校准测量值,其可以使用接收器 91 被输入到该皮肤上传感器控制单元 44 中,或者可以储存在该皮肤上传感器控制单元 44 本身内的校准数据存储单元中(在这种情况下,不需要接收器 91)。校准数据存储单元可以是例如可读的或可读 / 可写的存储电路。

[0299] 可替换的或另外的校准数据可以基于由医生或一些其他专业人员或病人自己操作的试验而提供。例如,对于糖尿病患者来说,使用市售的测试盒测定其自己的血糖浓度是很平常的。如果适当的输入装置(例如,键盘、可选的信号接收器或用于连接键盘或计算机的端口)被结合到该皮肤上传感器控制单元 44 的话,这种测试的结果可以或者被直接输入到该皮肤上传感器控制单元 44,或者通过输入校准数据到接收器 / 显示器单元 46、48 并发送该校准数据到皮肤上传感器控制单元 44 而间接地输入。

[0300] 独立地确定分析物水平的其他方法也可用于获得校准数据。这种类型的校准数据可以代替或补充该因素确定的校准值。

[0301] 在本发明的一些实施方式中,周期性间隔地(例如每 8 个小时、一天一次、或一周一次)可能需要校准数据,以确定能够被报告的准确分析物水平。每次植入新的传感器 42 时,可能需要校准,或者如果传感器超过阈值的最低值或最高值,或者如果传感器信号的变化速率超过阈值时,需要校准。在一些情况下,在植入传感器 42 后,在校准之前,可能需要等待一段时间,以使传感器 42 获得平衡。在一些实施方式中,传感器 42 仅仅在其被植入后才被校准。在其他实施方式中,传感器 42 不需要校准。

[0302] 皮肤上传感器控制单元 44 和 / 或接收器 / 显示器单元 46、48 可包括需要校准数据的音频或视觉指示器,这例如基于在校准之间的预定周期时间间隔或新的传感器 42 的

植入。皮肤上传感器控制单元 44 和 / 或接收器 / 显示器单元 46、48 还可包括音频或视觉指示,以提醒病人,例如,由分析物监测装置 40 报告的分析物水平的信息可能不准,因为在预定周期时间间隔内和 / 或在植入新的传感器 42 后还没有进行传感器 42 的校准。

[0303] 皮肤上传感器控制单元 44 的处理电路 109 和 / 或接收器 / 显示器单元 46、48 的分析器 152 可决定什么时候需要校准数据以及校准数据是否可接受。皮肤上传感器控制单元 44 可以可选地被构成为,例如,在下列情况下不允许校准或拒绝校准点:1) 来自温度探针的温度读数表明温度不在预定可接受范围内(例如 30°C - 42°C 或 32°C - 40°C) 或温度变化很迅速(例如 0.2°C / 分钟, 0.5°C / 分钟或 0.7°C / 分钟或更大);2) 两个或更多个工作电极 58 提供未校准信号,该未校准信号不在预定范围内(例如,彼此在 10% 或 20% 内);3) 未校准信号的变化速率在阈值速率以上(例如 0.25mg/dL / 分钟或 0.5mg/dL / 分钟,或更大);4) 未校准信号超过阈值的最大值(例如 5、10、20 或 40nA) 或低于阈值的最小值(例如 0.05 、 0.2 、 0.5 或 1nA);5) 校准信号超过阈值最大值(例如,信号对应于 200mg/dL 、 250mg/dL 或 300mg/dL 的分析物浓度) 或低于阈值最小值(例如,信号对应于 50mg/dL 、 65mg/dL 或 80mg/dL 的分析物浓度);6) 植入后的时间不够(例如,10 分钟或更少、20 分钟或更少,或 30 分钟或更少)。

[0304] 如果最后一次校准之前和之后使用传感器数据确定的值不符合的程度超过了阈值量,表明校准可能不正确或者传感器特征已经在校准之间根本改变,则处理电路 109 或分析器 152 可能请求另一个校准点。这个另外的校准点可表明差异的来源。

[0305] 在一个实施方式中,放置并等待所放置传感器稳定之后的延迟校准提供了精确的传感器数据。事实上,如在下面进一步详细地讨论的,在一个实施方式中,在传感器 42 放置之后等待了预定时间以执行初始校准(即,将传感器放在患者体内之后的第一次校准)基本上增加了从传感器 42 接收的数据的整体精度,并提供了临床上可接受的传感器精度。例如,在从将传感器放在患者体液(例如间质液)的时间开始大约 10 小时后执行所定位的传感器 42 的初始校准,使得传感器数据的精度增加。事实上,在某些实施方式中,通过在从将传感器 42 第一次放在患者的间质液中开始提供大约 10 小时的传感器稳定时间,与控制相比,在患者佩戴传感器 42 期间(例如至少 1 天,例如至少 3 天,例如至少 5 天,例如至少 7 天或更长时间),来自传感器 42 的整体数据精度提高。

[0306] 图 30 示出了对在放置传感器 1 小时或非常接近 1 小时后执行校准的系统的克拉克错误网格分析,图 31 示出了对放置传感器 10 小时或非常接近 10 小时后执行初始校准的系统进行的克拉克错误网格分析。图 32 示出了图 30 的 1 小时校准数据和图 31 的 10 小时校准数据之间的比较。图 33 以表格形式示出了 1 小时校准数据和 10 小时校准数据之间的整体比较,其中, MARD 值是平均相对离差绝对值(mean absolute relative difference, MARD),如可从图 33 中看到的,与 10 小时校准数据相比,其与 1 小时校准数据之间已经从大约 15.3% 减小至大约 11.8%。

[0307] 在上述系统中,将传感器 42 配置成由患者佩戴并用于大约 1 天至大约 5 天或更长时期,例如 7 天或更长时间,其中,以大约 10 小时,大约 12 小时,大约 24 小时和大约 72 小时的间隔执行传感器校准(从初始传感器 42 放置开始测量),其中,传感器放置成与患者的包含分析物的体液(例如全血、间质液等)进行流体接触。以此方式,通过将传感器 42 的初始校准从传感器 42 放置延迟大约 10 小时,增加了来自传感器 42 的数据(例如由传感器

42 监测的分析物水平)的精度。以此方式,在一个实施方式中,例如,用血糖计执行总共四个传感器校准事件。此外,在以上讨论的实施方式中,将传感器 42 配置成在使用大约 1 天或更长时间后,例如大约 3 天或更长时间后,例如大约 5 天或更长时间后,例如大约 7 天或更长时间后更换,提供大约 5 天的使用周期,大约 110 小时的临床分析物监测(其中,前 10 个小时用于传感器 42 的稳定和后续初始校准)。

[0308] 图 34 示出了与 5 天时期中的血糖计读数相比的 10 小时校准实施方式中的来自传感器的数据精度。参考图 34,实线提供了在 5 天时期内从传感器 42 接收的所测得的血糖值,而三角形图例示出了用血糖计以不连续的时间间隔测量的不连续的血糖测量结果,如图所示,同时正方形图例示出了 5 天时期中的传感器校准点。

[0309] 图 35 提供了 5 天时期内的每日 MARD 值的变化表格显示。结合图 34 所示的数据,可从图 35 中看到,5 天时期中的平均相对离差绝对值(MARD)逐渐减小,从传感器 42 获得的传感器数据的数量(图 35 的表中所示的“n”)随着时间而增加。事实上,从 19 个患有 I 型糖尿病的患者获得图 35 所示的数据(一共 33 个传感器),其中,从得自本发明的受让人加利福尼亚州阿拉米达的 Abbott 糖尿病护理公司的市售的血糖计 Freestyle®获得不连续的血糖测量结果的参考值(以从患者臂部抽的血为基础)。

[0310] 在本发明的一个实施方式中,葡萄糖传感器以低葡萄糖水平提供增加的精度。此外,在一个实施方式中,5 天传感器 42 提供了可与 3 天传感器相当的传感器数据精度或改进超过 3 天传感器的数据精度,同时在 5 天时期内需要大约 4 次校准测量。

[0311] 以上述方式,可以大约 10 小时,大约 12 小时,大约 24 小时和大约 72 小时执行校准,不在使用传感器 42 的 5 天期间内的第 4 天和第 5 天执行校准测量(将理解,这里描述的校准事件的时间仅用于说明性目的,决非旨在限制本发明的范围)。此外,在一个实施方式中,校准条件可包括小于 2mg/dL 每分钟的速率,葡萄糖水平大于大约 60mg/dL。通过 10 小时的初始传感器校准,可在早晨或在晚上执行用于 5 天使用的传感器插入,不会对患者和患者的日常生活产生太多不便。此外,此方法还提供了用于患者的可预测和可控的传感器插入、校准和移除时间,其可能不太打扰患者的日常活动。

[0312] 通过实例,用于 5 天传感器插入和分析物监测的时间表可包括以下事件。在早晨传感器插入的情况中,例如,早上 7 点传感器插入将需要大约在下午 5 点的初始校准(大约 10 小时校准),然后,大约在晚上 7 点进行第二次校准测量(大约 12 小时校准)。然后,大约 24 小时的第三次校准将出现在第二天早晨的大约 7 点,然后,是大约在第三天早上 7 点执行的第四次也是最终的校准测量(大约 72 小时)。然后,在第五天后的大约早上 7 点,移除传感器并可用新的传感器进行替换。

[0313] 在就寝时间传感器插入实例的情况中,可在大约晚上 9 点插入传感器 42,然后在第二天早晨的大约 7 点进行初始校准测量(大约 10 小时校准)。然后,在大约早上 9 点获得第二次校准测量结果(大约 12 小时校准),然后在晚上的大约 9 点进行第三次校准(大约 24 小时校准)。在后面一个晚上的大约 9 点获得最终校准测量结果(大约 72 小时校准),在使用 5 天后,移除传感器 42 并可在使用第 5 天后的大约晚上 9 点用新的传感器 42 将其替换。

[0314] 回过来看图 18A,该皮肤上传感器控制单元 44 可包括可选的数据存储单元 102,其可以用于永久性地或更典型地为暂时性地存储来自处理电路 109 的数据(来自传感器的测

量结果或处理的数据)。数据存储单元 102 可存储数据,使得数据可以被处理电路 109 用来分析和 / 或预测分析物水平的趋势,包括例如分析物水平增加或减少的速率和 / 或加速度。数据存储单元 102 还可以或者可替代地用于在接收器 / 显示器单元 46、48 不在范围内期间存储数据。当数据的传输速率低于数据的获得速率时,数据存储单元 102 还可用于存储数据。例如,如果数据获得速率是 10 点 / 分且传输速率是 2 传输 / 分,则根据用于处理数据点所需速率,每次传输可发送数据的 1/5 点。数据存储单元 102 典型地包括可读 / 可写记忆存储装置,典型地,还包括硬件和 / 或软件以写和 / 或读取该记忆存储装置。

[0315] 回过来看图 18B,该皮肤上传感器控制单元 44 可包括可选的报警系统 104,其可根据来自处理电路 109 的数据警告病人存在潜在的分析物有害状态。例如,如果分析物是葡萄糖,则该皮肤上传感器控制单元 44 可包括用于警告病人诸如低血糖、高血糖、即将发生低血糖和 / 或即将发生高血糖等状况的报警系统 104。在来自处理电路 109 的数据达到或超过阈值时启动报警系统 104。用于血糖水平的阈值的例子是约 60mg/dL、70mg/dL 或 80mg/dL 为低血糖 ;约 70mg/dL、80mg/dL 或 90mg/dL 为即将发生低血糖 ;约 130mg/dL、150mg/dL、175mg/dL、200mg/dL、225mg/dL、250mg/dL 或 275mg/dL 为即将发生高血糖 ;和约 150mg/dL、175mg/dL、200mg/dL、225mg/dL、250mg/dL、275mg/dL 或 300mg/dL 为高血糖。被设计到警报系统 104 中的实际阈值可对应于间质液中葡萄糖浓度或电极测量结果(例如,通过电流测量结果转换而获得的电流值或电压值),其与上述血糖水平相关。分析物监测装置可配置成使得可由病人和 / 或医学专业人员编程用于这些或其他条件的阈值水平。

[0316] 如果数据点具有的值在指示特殊状况的方向上位于阈值之外,则超过阈值。例如,与 200mg/dL 的葡萄糖水平相关的数据点超过高血糖的 180mg/dL 阈值,因为数据点表明该病人已经进入高血糖状态。还有另一个例子,与 65mg/dL 的葡萄糖水平相关的数据超过低血糖 70mg/dL 的阈值,因为该数据点表明该病人是如阈值限定的低血糖。然而,与 75mg/dL 的葡萄糖水平相关的数据点不超过低血糖的同样的阈值,因为该数据点不表明由选定阈值所限定的特殊状况。

[0317] 如果传感器读数表明一个值在传感器 42 的测量范围之外,则可以启动警报器。对于葡萄糖来说,生理相关测量范围典型地是约 50 到 250mg/dL,优选地是大约 40-300mg/dL,理想地是 30-400mg/dL 的间质液中的葡萄糖。

[0318] 当分析物水平增加或降低的变化速率或加速度达到或超过阈值速率或加速度时,也可以或可替代地启动警报系统 104。例如,在皮下葡萄糖监测器的情况下,如果葡萄糖浓度的变化速率超过表明高血糖或低血糖状态可能发生的阈值时,也可以启动警报系统。

[0319] 可以配置可选的报警系统 104,使其在单个数据点满足或超过特定阈值时被启动。可替代地,仅仅在跨过预定时间量的预定数目的数据点满足或超过阈值时才启动警报。作为另一替代方式,仅仅在跨过预定时间量的数据点具有满足或超过阈值的平均值时才启动警报。可启动警报系统的每个条件可具有不同的警报启动条件。另外,警报启动条件可根据电流状况而改变(例如,即将发生高血糖的指示可改变数据点的数目或被测试以确定高血糖的时间量)。

[0320] 警报系统 104 可包括一个或多个单独的警报器。每个警报器可单独地被启动以指示分析物的一个或多个状态。警报器可以是例如音频或视觉的。也可以使用其他感官刺激的警报系统,包括在启动时产生热、冷、振动或产生温和电击的警报系统。在一些实施方式

中,警报器是音频的,具有表明不同状况的不同的音调、旋律或音量。例如,高旋律可以表明高血糖,低旋律可以表示低血糖。视觉警报器可使用不同的颜色、亮度或位于该皮肤上传感器控制装置 44 上的不同位置,以表明不同状况。在一些实施方式中,音频警报器系统被配置成使得警报的音量随时间增加直到警报器被关闭。

[0321] 在一些实施方式中,警报器可以在预定时间后自动关闭。在其他实施方式中,警报器可以被配置成,当数据不再表明激发警报的情况存在时则自动关闭。在这些实施方式中,当单个数据点表明不再存在启动警报的情况时可关闭警报器,可替换地,仅仅在给定时间段中获得的预定数目的数据点或平均数据点表明情况不再存在时才关闭警报器。

[0322] 在一些实施方式中,除了自动关闭或者作为选择,警报器可以由病人或任何其他人员手动关闭。在这些实施方式中,提供开关 111,当关闭警报时,该开关 111 被启动。可以通过例如操作该皮肤上传感器控制单元 44 或接收器/显示器单元 46、48 上的执行器,可操作性地接合开关 111(或根据开关的结构而脱离)。在一些情况下,可以在两个或更多个单元 44、46、48 上配置执行器,其中的任何一个都可以被促动以关闭警报器。如果在接收器/显示器单元 46、48 上配置开关 101 和/或执行器,则信号可以从接收器/显示器单元 46、48 被传输到该皮肤上传感器控制单元 44 上的接收器 104 以关闭警报。

[0323] 可以使用多种开关 111,包括例如机械开关、簧片开关、霍耳效应开关、巨磁比(GMR)开关(GMR 开关的电阻是与磁场有关的)等。优选地,用于可操作性地接合(或脱离)开关的执行器被放置在该皮肤上传感器控制单元 44 上,并被配置成,使水不能流入按钮周围并进入壳体。这种按钮的一个例子是完全被整合到壳体上的柔性聚合物或塑料涂层覆盖的柔性导电带。柔性导电带在开启位置时从壳体上弓起和凸出。当由病人或其他人员按下时,柔性导电带被直接朝向金属触点推压并完成电路以使警报器关闭。

[0324] 对于簧片开关或 GMR 开关,可以使用一块磁性材料,如永久性磁铁或电磁铁,位于柔性执行器中,其从壳体 45 和簧片或 GMR 开关弓起或凸起。通过按下柔性执行器以使磁性材料接近开关并引起开关内的磁场增加,则可以启动簧片开关或 GMR 开关(以禁止警报器)。

[0325] 在本发明的一些实施方式中,分析物监测装置 40 仅包括该皮肤上传感器控制单元 44 和传感器 42。在这些实施方式中,皮肤上传感器控制单元 44 的处理电路 109 能够确定分析物的水平,如果分析物水平超过阈值则启动报警系统 104。在这些实施方式中,皮肤上控制单元 44 具有报警系统 104,还可包括显示器,如下面将关于接收器/显示器 46 和 48 而讨论的。优选地,显示器是 LCD 或 LED 显示器。皮肤上传感器控制单元 44 可以没有发送器,除非例如需要发送数据到例如医生的办公室的控制单元。

[0326] 皮肤上传感器控制单元 44 还可包括参考电压发生器 101,用以提供绝对电压或电流,用来与获自传感器 42 或用于传感器 42 的电压或电流进行比较。适当的参考电压发生器的实例是带隙参考电压发生器,其使用例如具有已知带隙的半导体材料。优选地,带隙是在操作期间半导体材料将要经历的温度范围内对于温度不敏感的带隙。适当的半导体材料包括镓、硅和硅酸盐。

[0327] 可配置偏流发生器 105 以准确地偏压固态电子元件。可配置振荡器 107 以产生典型地用于数字电路的时钟信号。

[0328] 皮肤上传感器控制单元 44 还可包括监测器电路 103,其测试电路,特别是控制单

元 44 中的任何数字电路,以确定该电路是否运行正常。监测器电路操作的非限制性实例包括:a)由监测器电路产生随机号、在存储位置存储该数字(number),将该数字写入监测器电路中的寄存器中,恢复该数字以进行等同性比较;b)检查模拟电路的输出,以确定该输出是否超过预定动态范围;c)以预计的脉冲间隔检查用于信号的定时电路的输出。监测器电路的功能的其他实施例是本领域已知的。如果监测器电路检出错误,则监测器电路会启动警报器和/或关闭装置。

[0329] 接收器/显示器单元

[0330] 可以给一个或多个接收器/显示器单元 46、48 配置分析物监测装置 40,以很容易地存取由传感器 42 产生的数据,在一些实施方式中,可处理来自皮肤上传感器控制单元 44 的信号,以确定皮下组织中的分析物的浓度或水平。小型的接收器/显示器单元 46 可以由病人携带。这些单元 46 可以是掌上型和/或可以适合佩带在腰带上或在手袋中或病人携带的钱包中。小型接收器/显示器单元 46 的一个实施方式具有例如寻呼机的外观,从而病人不会被识别出是使用医疗装置的人。这种接收器/显示器单元可以可选地具有单向或双向寻呼能力。

[0331] 也可以使用较大的接收器/显示器单元 48。可设计这些较大的单元 48 以放置在架子上或床头柜上。较大的接收器/显示器单元 48 可以由父母使用,以在病人睡眠时监测他们或夜间惊醒病人。另外,较大的接收器/显示器单元 48 可以包括灯、时钟或收音机,为了方便和/或作为警报的启动的目的。可以使用一种或两种类型的接收器/显示器单元 46、48。

[0332] 图 22 以框图的形式描述了接收器/显示器单元 46、48,其典型地包括:接收器 150,用于接收来自皮肤上传感器控制单元 44 的数据;分析器 152,用以评估数据;显示器 154,用以给病人提供信息;和报警系统 156,用以在发生状况时警告病人。接收器/显示器单元 46、48 还可以可选地包括数据存储装置 158、发送器 160 和/或输入装置 162。接收器/显示器单元 46、48 还可包括其他元件(未示出),如电源(例如电池和/或可以从墙壁上的电源插座接收电能的电源),监测器电路、偏流发生器和振荡器。这些附加的元件与上面描述的用于皮肤上传感器控制单元 44 的元件类似。

[0333] 在一个实施方式中,接收器/显示器单元 48 是由病人在家使用的床边单元。这种床边单元包括接收器和一个或多个可选的部件,包括例如时钟、灯、音频警报器、电话连接器和收音机。床边单元还具有显示器,优选地具有较大的数字和/或字母,可以在房间另一端被读出。可通过插入电源插座来操作该单元,该单元可以可选地具有电池,作为备用。床边单元典型地具有比掌上型单元更好的天线,从而使床边单元接收范围较大。

[0334] 当指示一个警报时,床边单元可以例如启动音频警报器、收音机、灯和/或启动电话。该警报器可以比小型掌上单元的强度更大,例如,惊醒或刺激可能睡着、昏睡或不清醒的病人。另外,高声的警报器可以在夜间提醒父母监测糖尿病小孩。

[0335] 床边单元可具有其自己的数据分析器和数据存储器。数据可以从例如皮肤上传感器单元或另一个接收器/显示器单元(例如掌上型或小型接收器/显示器单元)传出(communicate)。因此,至少一个单元具有所有相关的数据,使得在没有明显的间隙(gap)的情况下,可以下载并分析数据。

[0336] 可选地,床边单元具有界面或支架,界面或支架中可以安置小型接收器/显示器

单元。床边单元可以利用小型接收器 / 显示器单元的数据存储能力和分析能力,和 / 或在这个位置从小型接收器 / 显示器单元接收数据。床边单元还可以给小型接收器 / 显示器单元的电池充电。

[0337] 接收器 150 典型地是使用已知的接收器和天线电路形成的,并经常被调节或可调节到该皮肤上传感器控制单元 44 的发送器 98 的频率或频带。接收器 150 典型地能够从比发送器 98 的发送距离远的多的距离接收信号。小型接收器 / 显示器单元 46 典型地可以从远至 2 米,优选地 5 米,更优选地 10 米或更远的该皮肤上传感器控制单元 44 接收信号。较大的接收器 / 显示器单元 48(如床边单元)典型地可以从远至 5 米,优选地远至 10 米,更优选地远至 20 米距离或更远的该皮肤上传感器控制单元 44 接收信号。

[0338] 在一个实施方式中,使用转发器(repeater)单元(未示出),用于加强来自皮肤上传感器控制单元 44 的信号,从而可以从距离该皮肤上传感器控制单元 44 很远的接收器 / 显示器单元 46、48 接收信号。转发器单元典型地是独立于皮肤上传感器控制单元 44,但是,在一些情况下,可以设计转发器单元,使其绑附在该皮肤上传感器控制单元 44 上。转发器单元典型地包括用于从该皮肤上传感器控制单元 44 接收信号的接收器和用于发送接收到的信号的发送器。通常,转发器单元的发送器比该皮肤上传感器控制单元的发送器更强,但这并不是必须的。转发器单元可被用在例如孩子的房间,以从孩子身上的该皮肤上传感器控制单元发送信号到父母房间的接收器 / 显示器单元,以监测孩子的分析物水平。另一个示例性用途是,在医院里,使显示器 / 接收器单元在护士站,用于监测病人的一个或多个皮肤上传感器控制单元。

[0339] 存在其他装置,包括其他的皮肤上传感器控制单元,这可产生噪音或在发送器 98 的频带内产生干扰。这可导致错误数据的产生。为了克服这个潜在的难题,发送器 98 也可以发送密码,例如,以在不止一个该皮肤上传感器控制单元 44 或其他发射源位于接收器 / 显示器单元 46、48 的范围内,来指示该发送的开始和 / 或识别(优选使用唯一标识码)该特定的皮肤上传感器控制单元 44。带有数据的标识码的设置可以减少接收器 / 显示器单元 46、48 截取和解译(translate)来自其他发送源的信号的可能性,以及防止与不同的皮肤上传感器控制单元 44 发生“串扰”。标识码可以被提供并储存在传感器控制单元 44 中,作为工厂设定码。可替换地,可以由传感器控制单元 44 或接收器 / 显示器单元 46、48 中的适当电路随机产生标识码(和被发送到传感器控制单元 44 的标识码),或者,标识码可以由病人挑选,并且经发送器或连接到传感器控制单元 44 的输入装置而传输到传感器控制单元 44。

[0340] 可以使用其他方法以消除“串扰”并识别来自适当的皮肤上传感器控制单元 44 的信号。在一些实施方式中,发送器 98 可使用加密技术以加密来自发送器 98 的数据流。接收器 / 显示器单元 46、48 包含译解加密的数据信号的密钥。然后,接收器 / 显示器单元 46、48 通过评估解密后的信号来确定什么时候接收到假信号或“串扰”信号。例如,在一个或多个接收器 / 显示器单元 46、48 中,分析器 152 将诸如电流测量结果或分析物水平这些数据与预计的测量结果(例如对应于生理相关的分析物水平的测量结果的预计范围)相比较。可替换地,接收器 / 显示器单元 46、48 中的分析器搜索解密的数据信号中的标识码。

[0341] 用以消除“串扰”(通常与标识码或加密方案联合)的另一个方法包括,在皮肤上传感器控制单元 44 中提供一个可选的机构,用于在确定存在“串扰”时改变发送频率或频

带。用以改变发送频率或频带的该机构可以由接收器 / 显示器单元在发现存在串扰或干扰的可能性时自动启动,或者由病人手动操作。对于自动启动来说,接收器 / 显示器单元 46、48 发送信号到皮肤上传感器控制单元 44 上的可选的接收器 91,以指导皮肤上传感器控制单元 44 的发送器 98 改变频率或频带。

[0342] 频率或频带的变化的手动启动可通过例如使用接收器 / 显示器单元 46、48 和 / 或皮肤上传感器控制单元 44 上的执行器 (未示出) 来完成,执行器是由病人操作以指导发送器 98 改变频率或频带。发送频率或频带的改变的手动启动的操作可包括,通过来自接收器 / 显示器单元 46、48 和 / 或皮肤上传感器控制单元 44 的听觉或视觉信号促使病人启动频率或频带的改变。

[0343] 再来看接收器 150,由接收器 150 接收的数据然后被发送到分析器 152。分析器 152 可以有多种功能,类似于皮肤上传感器控制单元 44 的处理电路 109,包括 1) 使用校准数据和 / 或来自温度探针 66 的测量结果修改来自传感器 42 的信号;2) 确定间质液中分析物的水平;3) 根据间质液中传感器的测量结果确定血液流中的分析物水平;4) 确定分析物的水平、变化速率和 / 或分析物变化速率的加速度是否超过或满足一个或多个阈值;5) 如果满足或超过阈值则启动警报系统 156 和 / 或 94;6) 根据一系列传感器信号评估分析物水平的趋势;7) 确定药物的剂量,和 8) 减小噪音或误差的影响 (例如通过将信号求平均或将来自多个电极的读数进行比较)。分析器 152 可以很简单,并且仅执行一个或少数这些功能,或者分析器 152 可执行全部或大多数这些功能。

[0344] 来自分析器 152 的输出典型地被提供给显示器 154。可使用各种显示器 154,包括阴极射线管显示器 (特别用于较大的单元)、LED 显示器、或 LCD 显示器。显示器 154 可以是单色的 (例如黑白的) 或多色的 (即具有彩色范围)。显示器 154 可包含在一定条件下 (例如当一个条件,例如由来自传感器 42 的信号指示高血糖时,使该特定字符可以在显示器上变成可见的) 被激活的字符或其他标识符。显示器 154 还可包含多个复杂结构,如 LCD 或 LED 文字和 / 或数字的结构,其一部分可以被激活以产生字母、数字或符号。例如,显示器 154 可包括一个区域 164,用于数字地显示分析物的水平,如图 23 所示。在一个实施方式中,显示器 154 还提供一个讯息给病人,以指示该病人采取行动。这种讯息可包括例如,如果病人出现低血糖则提示病人“吃糖”,如果病人高血糖,则提示病人“使用胰岛素”。

[0345] 图 23 显示了接收器 / 显示器单元 46、48 一个示例。这种特定的接收器 / 显示器单元 46、48 的显示器 154 包括用于显示分析物水平 (例如由处理电路 109 和 / 或分析器 152 利用来自传感器 42 的信号确定的血糖浓度) 的部分 164。显示器还包括可以在某些条件下被启动的各种指示器 166。例如,如果病人是高血糖,则葡萄糖监测装置的指示器 168 被启动。在低血糖 (170)、即将发生高血糖 (172)、即将发生低血糖 (174)、故障、错误条件或需要校准样本 (176) 的时候,可以启动其他指示器。在一些实施方式中,可以使用彩色编码的指示器。可替换地,用于显示血糖浓度的部分 164 还可包括复合指示器 180 (见图 24),其一部分可以被适当地启动以指示上述条件中的任何一个。

[0346] 显示器 154 还能够显示一段时期内的分析物水平的曲线图 178,如图 24 所示。可用的其他曲线图的例子包括在一定时间内分析物水平的变化速率或变化速率的加速度。在一些实施方式中,接收器 / 显示器单元被配置成能够使病人选择病人希望看见的特定的显示 (例如血糖浓度或浓度 - 时间的曲线)。通过按压按钮 (例如在可选的输入装置 162 上)

等,病人可以选择所需的显示模式。

[0347] 接收器 / 显示器单元 46、48 典型地还包括报警系统 156。对于报警系统 156 的配置的选项类似于该皮肤上传感器控制单元 44 的报警系统 104 中的那些。例如,如果分析物是葡萄糖,则皮肤上传感器控制单元 44 可包括用于警告病人一些情况(例如低血糖、高血糖、即将发生低血糖和 / 或即将发生高血糖)的警报系统 156。当来自分析器 152 的数据达到或超过阈值时,则警报系统 156 被触发。阈值可对应于间质液糖浓度或传感器信号(例如电流或转换的电压值),其与上述血糖值相关。

[0348] 报警系统 156 还可以,或可替代地,当分析物水平的增加或降低的速率或加速度达到或超过阈值时被启动。例如,在使用皮下葡萄糖监测装置的情况下,如果葡萄糖浓度的变化速率超过表示高血糖或低血糖情况将要发生的阈值时,报警系统 156 可被启动。

[0349] 可以配置报警系统 156 使其在单个数据点满足或超过特定阈值时被启动。可替换地,报警系统可以仅仅在跨过预定时间段的预定数目的数据点满足或超过阈值时被启动。作为另一种选择,报警系统可以仅仅在跨过预定时间的数据点的平均值满足或超过阈值时才被启动。可触发警报器的每个条件可具有不同的报警激活条件。另外,报警激活条件可根据当前的情况而改变(例如,即将发生高血糖的指示可改变数据点的数目或被测试以确定高血糖的时间量)。

[0350] 报警系统 156 还可包括一个或多个单独的警报器。每个警报器可单独地被启动以指示分析物的一种或多种条件。例如,警报器可以是音频见的或视觉的。其他可使用的感官刺激报警系统包括使该皮肤上传感器控制单元 44 产生热、冷、振动或产生温和电刺激的报警系统 156。在一些实施方式中,警报器是音频的,具有表明不同状况的不同的音调、旋律或音量。例如,高旋律可以表明高血糖,低旋律可以表示低血糖。视觉警报器可使用不同的颜色,亮度以表明不同状况。在一些实施方式中,音频警报器系统可以被配置成使得警报的音量随时间增加直到警报器被关闭。

[0351] 在一些实施方式中,警报器可以在预定时间后自动关闭。在其他实施方式中,警报器可以被配置成当数据不再表明激发警报的情况存在时则自动关闭。在这些实施方式中,当单个数据点表明不再存在该情况时可关闭警报器,可替代地,仅仅在给定时间段中获得的预定数目的数据点或数据点的平均表明该情况不再存在后才关闭警报器。

[0352] 在又一些实施方式中,除了自动关闭,或者作为替代,警报器可以由病人或任何其他人员手动关闭。在这些实施方式中,提供开关,当被启动时,该开关关闭警报。开关可以通过例如推动接收器 / 显示器单元 46、48 上的按钮来可操作性地接合(或根据开关的结构而脱离)。报警系统 156 的一个结构具有自动关闭和手动关闭,在自动关闭中,在指示即将发生情况(例如即将发生低血糖或高血糖)的报警一段时间后自动关闭,手动关闭是指示当前情况(例如低血糖或高血糖)的报警的手动关闭。

[0353] 在一个实施方式中,皮肤上传感器控制单元 44 和接收器 / 显示器单元 46, 48 的报警系统 104, 156 分别还可包括渐进式警报或警告特征,其允许患者设置或编程该皮肤上传感器控制单元 44 和 / 或接收器 / 显示器单元 46, 48, 以当接近出现预期事件时对患者提供一系列提前通知。例如,可希望在患者的所监测的分析物水平接近预定水平时接收一系列警告(例如声音的,振动的,声音和振动的组合,和 / 或增加或减小音量或振动强度或另外增加强度)。

[0354] 在这种情况下,可将皮肤上传感器控制单元 44 和 / 或接收器 / 显示器单元 46,48 配置成,在患者的所监测的分析物水平接近预定水平的预定时间产生并输出第一警报。然后,当所监测的分析物水平比输出第一警报时的水平更接近预定水平时,可在出现第一警报后产生并输出第二警报。可重复发出警报,如,第三、第四警报。以此方式,可在一个或多个预定事件的基础上对患者提供一系列渐进式警报,使得对患者提供预期预定事件的重复通知。

[0355] 在一个实施方式中,可将警告或警报的顺序或系列配置成,当接近预定事件时,增加输出音量(或在振动警告的情况中是振动强度),警告或警报的顺序或系列在时间上均匀地间隔。可替换地,当当前预定事件在时间上更接近时,警告或警报的顺序或系列可在时间上间隔得更近。

[0356] 在一个实施方式中,预定事件的出现可包括超过上阈值或低于下阈值的所监测的分析物水平、高血糖状态、将要出现高血糖状态、低血糖状态和将要出现低血糖状态、低药物剂量水平指示、低电池水平指示,或提醒采取诸如校准、葡萄糖测试(例如使用血糖条测量仪)、传感器更换、输液装置阻塞确认等的动作的提示。

[0357] 接收器 / 显示器单元 46、48 还可包括许多可选的部件。一个部件是数据存储单元 158。数据存储单元 158 可预期用于存储数据,以在分析器 152 被配置成用来确定分析物水平的趋势时使用。数据存储单元 158 还可用来存储可能被下载到另一个接收器 / 显示器单元(如较大的显示单元 48)的数据。可替换地,数据可以被下载到病人家中、医生办公室等的计算机或者另外的数据存储装置上,用来评估分析物水平的趋势。在接收器 / 显示器单元 46、48 上可配置一个端口(未示出),通过该端口,可以转发存储的数据或利用可选的发送器 160 转发。还可以启动数据存储单元 158 以在病人经由例如可选的输入装置 162 发出指令时用来存储数据。数据存储单元 158 还可被配置成用来在发生特定情况(例如高血糖或低血糖事件、运动、吃饭时)存储数据。存储单元 158 还可以存储事件标记,其带有特定事件的数据。这些事件标记可经由显示器 / 接收器单元 46、48 自动产生,或通过病人的输入而产生。

[0358] 接收器 / 显示器单元 46、48 还可包括可选的发送器 160,其可被用来发送:1) 校准信息;2) 命令皮肤上传感器控制单元 44 的发送器 98 改变发送频率或频带的信号;和 / 或 3) 用于启动皮肤上传感器控制单元 44 上的警报系统 104 的信号,所有这些都如上面所述。发送器 160 典型地以不同于皮肤上传感器控制单元 44 的发送器 98 的频带的频带而操作,以避免在发送器 98、160 之间发生串扰。如上面关于皮肤上传感器控制单元 44 的发送器 98 所进行的描述一样,可利用一些方法来减少串扰和假信号的接收。在一些实施方式中,发送器 160 仅被用来发送信号到传感器控制单元 44,并具有少于 1 英尺、优选地少于 6 英寸的范围。这需要,在发送数据例如在发送校准信息)时,病人或另外的人将接收器 / 显示器单元 46 保持在传感器控制单元 44 附近。还可以使用 RF 传输以外的方法进行发送,包括光学或电线传输。

[0359] 另外,在本发明的一些实施方式中,发送器 160 还可被配置成,可传输数据到另一接收器 / 显示器单元 46、48 或一些其他接收器。例如,小型接收器 / 显示器单元 46 可传输数据到较大的接收器 / 显示器单元 48,如图 1 所示。另一个实施例中,接收器 / 显示器单元 46、48 还可传输数据到病人家里或医生的办公室中的计算机。另外,发送器 160 或独立的发

送器可指挥向另一个单元或电话机或另外的通讯装置进行发送,以在警报器被启动和 / 或如果预定时间后该被启动的警报器还没有被关闭的情况下,警告医生或其他的个人。在一些实施方式中,接收器 / 显示器单元能够单向或双向寻呼和 / 或连接到电话线,以发送和 / 或从监视病人的另一个健康专家等接收讯息。

[0360] 用于接收器 / 显示器单元 46、48 的另一个可选的元件是输入装置 162,诸如,小键盘 (keypad) 或键盘 (keyboard)。输入装置 162 可允许输入数字或字母。输入装置 162 也可以包括按钮、键、或其他能触发分析物监测装置 40 的功能和 / 或提供对于分析物监测装置 40 的输入的元件。这些功能可包括,触发数据传输、手动改变发送器 98 的传输频率或频带、关闭报警系统 104、156、输入校准数据和 / 或指示事件以启动代表该事件的数据的储存。

[0361] 输入装置 162 的另一实施方式是触摸屏显示器。触摸屏显示器可以结合在显示器 154 中或可以是独立的显示器。当病人触摸对应于所需功能的由“软钮”表示的屏幕位置时,触摸屏显示器被启动。触摸屏显示器是众所周知的。

[0362] 另外,分析物监测装置 40 还可以包括口令 (密码) 保护,以避免未经授权地发送数据到终端或未经授权地改变装置 40 的设置。无论何时启动口令保护功能,显示器 154 都会提示病人使用输入装置 162 输入口令。

[0363] 可以由输入装置 162 激活的另一个功能是关闭 (deactivation) 模式。关闭模式可以指示,接收器 / 显示器单元 46、48 不应再显示一部分或全部数据。在一些实施方式中,关闭模式的激活甚至还关闭了警报系统 104、156。优选地,促使病人确认这个特殊的动作。在该关闭模式期间,处理电路 109 和 / 或分析器 152 可停止处理数据或其可以继续处理数据但不向显示器报告,或可以可选地存储数据,用于以后提取。

[0364] 可替换地,如果输入装置 162 在预定时间内没有被启动,则可以进入睡眠模式。这个时段可以由病人或其他个体调节。在此睡眠模式中,处理电路 109 和 / 或分析器 152 典型地继续获得测量结果并处理数据,然而显示器不被启动。睡眠模式可以通过诸如启动输入装置 162 等操作来被关闭。然后,可以显示当前分析物读数或其他所需的信息。

[0365] 在一个实施方式中,当在预定时间内该单元 46 没有接收到来自该皮肤上传感器控制单元的传输时,接收器 / 显示器单元 46 发起音频或视觉警报。警报典型地会一直持续,直到病人反应和 / 或接收到传输。例如,如果接收器 / 显示器单元 46 被遗忘,这样的警报可以提醒病人。

[0366] 在另一实施方式中,接收器 / 显示器单元 46、48 与校准单元 (例如见图 36A 至图 36D) 整合。例如,接收器 / 显示器单元 46、48 可,例如,包括传统血糖监测器。例如,在美国专利申请号 08/795,767 中;在美国专利号 6,143,164;6,338,790;6,299,757;6,591,125;6,616,819;6,071,391;6,749,740;6,736,671;6,736,957;7,418,285;以及在美国公开专利申请号 2006/0091006;2008/0267823;2008/0066305;2008/0148873;2007/0068807;2007/0199818;2007/0227911;2007/0108048 中描述了另一种利用分析物浓度的电化学检测的有用的校准装置,这些专利的公开内容通过引用方式结合于此。

[0367] 可使用其他装置进行校准,包括那些利用例如电化学和比色法血糖分析、间质液或皮肤液体的分析、和 / 或非侵入性光学分析来操作的装置。在一个方面中,当经皮或皮下植入的传感器 42 需要校准时,病人使用整体的体外监测器产生读数。然后,可以例如由接

收器 / 显示器单元 46、48 自动地使用该读数来校准传感器 42。

[0368] 例如,体内传感器系统的校准和 / 或验证可包括,用与接收器 / 显示器单元 46,48 的壳体集成 (或以其他方式与其接合) 的血糖监测器获得一个或多个血糖测量值 (也叫做参考测量结果或校准数据等),并将所获得的一个或多个血糖测量值中一个或多个与从体内传感器系统获得的一个或多个体内血糖值相比较或相关。例如,通过接收器 / 显示器单元 46,48 的微处理器或类似的计算装置或元件以基本上实时地和 / 或回顾地和 / 或预期地校准体内传感器信号,该比较的或相关的体外血糖值和体内信号可以用作所执行的算法和程序中。

[0369] 因此,体内系统 (例如接收器 / 显示器单元 46、48 等) 可包括用于用参考数据 (例如从整体式校准单元获得的参考数据) 执行传感器数据的校准。

[0370] 如这里描述的,在接受或执行任何以上情况或接受或执行校准之前,可能需要体内传感器信号数据 (校准和 / 或未校准信号) 和 / 或体外血糖测量数据和 / 或可包括二者的数据或信号 (作为独立的数据或作为通过使用一个或二者而获得的结果) 的验证和 / 或确认 (例如使用者肯定的承认),其中,该验证包括但不限于,诸如葡萄糖的参数变化或波动的速率将在预定范围或可接受限度内的确认或验证,诸如葡萄糖值的参数将在预定分析物范围内的确定,与时间相关的参数的确定 (例如,与获得将位于某一可接受时间窗内的参考测量结果的时帧相比,以体内传感器数据的样本时间为基础)、一个或多个与体内传感器数据相关的标准离差 (deviation) 或特征的分析、与数据相关的绝对值、信号假象的可能性、信号中的噪声贡献、信号稳定性,等等。

[0371] 在这里并在例如美国专利号 6,284,478 ;7,299,082 ;以及美国专利申请序列号 11/365,340 ;11/537,991 ;11/618,706 ;12/242,823 ;12/363,712 中描述了用于体内连续分析物系统的校准和验证的校准和验证协议,这些专利的公开内容通过引用结合于此。

[0372] 在某些实施方式中,校准单元 (例如通过对完全体外的葡萄糖测试条施加生物流体样本并确定样本中的葡萄糖浓度的体内过程而确定血糖浓度的血糖监测器,与接收器 / 显示器单元 46,48 一起使用,包括与其集成或以其他方式与其接合 (例如有线和 / 或无线地与其接合)) 可被配置成自动开启 (automatic turn on)。用于体内分析物系统的体内血糖监测器可以配置或编程为,在接触体内分析物测试条以使得体内监测器启动或开启与自动开启监测器相关的过程或程序时 (与测试条接触时),复苏或叫醒或以其他方式启动或开启,使其离开非启动模式 (包括完全关闭模式和睡眠模式),诸如,叫醒监测器,例如,在没有使用者对监测器进行的除了插入体外测试条之外的独立物理操纵,诸如,弹动、滑动或其他的方式物理操纵该开关或启动器以使得监测器进入启动模式。

[0373] 与体内系统集成的自动开启的体外监测器能够识别与体外测试条的接触。该识别可以启动整体的自动开启的体外监测器装置的一个或多个功能。由整体的自动开启的体外监测器进行的体外分析物测试条的识别可机械地实现。例如,当体外测试条被插入到自动开启的体外监测器的端口中时,测试条可以打开和 / 或闭合监测器中的电路,指示体外测试条的插入。仅有符合实际要求的体外测试条将启动监测器。另外地,或不是机械连接的情况下,体外测试条的识别也可电子地完成。例如,整体的自动开启的体内监测器可以从测试条检测电信号 (诸如,电连续性),并且启动用于执行分析物的化验的单元。

[0374] 体外测试条可包括自动开启的特征,以使得自动开启的体外监测器启动。体外测

试条的自动开启特征可具有导电材料的形式,诸如一个或多个电极。导电材料可具有导电图案、条等等的形式,其可以位于体外分析物测试条中或其上,该导电材料接触体外自动开启监测器的电触点(当与其操作地接触时,例如,当体外分析物测试条被插入到监测器的端口时)。在特定实施方式中,设置在测试条上或其中的叫醒杆(仪表开启杆、插入监测器条,等等)可以被图案化(或类似方式处理),以区分测试条,例如,测试条的不同的校准信息、不同的分析物等等。连接于自动开启体外监测器的报告模块可以通知(例如,声音和/或视觉的)体外分析物测试条是在何时被适当地插入到血糖仪。

[0375] 测试条的自动开启特征可以包括导电条,其延伸通过体外分析物测试条的一部分或全部的外表面,例如,基本从第一侧边延伸到第二侧边,具有用于连接血糖仪的一个或多个触点。可以理解,在插入监测器的替代实施方式中,测试条无需延伸到两个侧边。导电材料可包括用于连接至自动开启监测器的两个或更多个电触点。两个或更多个电触点可通过诸如导电墨的材料而彼此电连接。

[0376] 体外测试条的自动开启特征可以包括于体外分析物测试条有关的编码信息。例如,编码信息可以是用于精确的分析物浓度分析所需的测试时间、测试条的过期日、一个或多个校正因子(诸如,对于环境温度和/或压力和/或制造)、待分析的分析物的选择(例如,葡萄糖、酮体、泌乳)等等。自动开启特征可以编码用于体外分析物测试条的校准信息。被编码信息进而可以被连接的自动开启监测器所读取和处理(当与测试条接触时),使得监测器可以使用该信息,以执行任务,诸如,分析物浓度确定。

[0377] 有关自动开启体外测试条和监测器的其他的细节,例如,见美国专利申请公布 No. 2006/0091006;2004/0118704;2009/0011449;20080267823,美国专利号 6,377,894;4,714,874;5,856,196;6,616,819;6,773,671;7,418,285,和美国申请序列号 11/461,725,这些专利的公开内容通过引用结合于此)。

[0378] 图 36A 至图 36D 示出了与体内监测系统集成的整体的自动开启体外监测系统的一个实施方式。体内连续分析物监测系统 440 包括定位在传感器控制单元的安装单元 477 中的传感器控制单元 444 和与传感器控制单元 444 电接触(在安装单元上直接接触或经由安装单元 477 上的可选电触点接触)的体内分析物传感器 442。

[0379] 体内系统与这里所述的体内系统类似。在某些实施方式中,该体内系统也是自动开启系统,其中,体内传感器使得传感器控制单元和/或接收器显示单元开启,例如,如美国专利申请公布 No. 2008/0281179 描述的,该专利的公开内容通过引用整体结合于此。在这些实施方式中,体内分析物传感器和体外测试条两者被构造成启动整体系统的相同或不同的方面。

[0380] 返回参考图,体内连续分析物监测系统 440 还包括接收器/显示器单元 446、448(与这里描述的接收器/显示器单元 46/48 类似),其包括自动开启的血糖监测器 510。在此实施方式中,将自动开启的血糖监测器 510 与接收器/显示器单元 446、448 集成。血糖监测器 510 包括程序设计,其用于在与体外测试条接触时进行自动叫醒或启动,并且通过确定施加到体外测试条的生物液体的样本中的分析物(例如葡萄糖)的存在和/或浓度来提供血糖测量结果(当测试条与监测器接触时)。在图 36A-36D 的实施方式中,血糖监测器 510 包括与接收器/显示器单元 446、448 集成的体外分析物测试条端口 512 以接收体外分析物测试条 600(见图 36C-36D)。在由端口 512 接收体外分析物测试条 600 之前或之

后,可对体外测试条施加生物流体样本,接收器/显示器单元 446、448 的集成的监测器 510 从样本中精确地确定葡萄糖的浓度。可通过例如接收器或显示单元 446/448 的视觉显示或其他方式,将体外分析物测试的结果报告给使用者。

[0381] 例如,参见图 36C,体外分析物测试条 600 包括监测器开启特征 630,以在与测试条 600 接触时开启监测器 510。在该实施方式中,自动开启特征可包括位于测试条 600 的外表面上的导电材料条。自动开启特征 630 被构造或布置成,当体外分析物测试条 600 被适当插入到自动开启分析物测试条 510 连接器(如图 36D 所示)中时闭合电路。这种闭合启动了如这里所述的特定的监测器功能,诸如开启血糖监测器等等。

[0382] 图 37 是根据本公开的一个方面的图 36A 至图 36D 所示的接收器/显示器单元 446/448 的简化框图。参考图 37,如所示出的,在一个方面中,接收器/显示器单元 446/448 包括测试条接口 3710,测试条接口 3710 包括用于容纳在其上具有分析样本(例如血液样本)的体外分析物测试条的条端口(未示出)。测试条接口 3710 与处理单元 3720 操作性地接合,以发送或接收与测试条接口 3710 的操作相关的信号或数据,例如,包括从测试条检测的一个或多个信号。如图 37 进一步示出的,在一个实施方式中,输入/输出单元 3730 与处理单元 3720 操作性地接合,并被配置作为使用者界面,以例如对接收器/显示器单元 446/448 输入数据/信息,和/或对使用者输出数据(例如视觉的、音频的、振动的,或它们的一个或多个组合)。

[0383] 在某些方面中,可将处理单元 3720 配置成包括部分或所有功能,除了上述接收器/显示器 446/448 的操作以外,包括上述校准单元的数据处理、分析和/或数据存储(包括校准变量、编码信息、校准算法)。虽然图 37 示出了接收器/显示器单元 446/448 的测试条接口 3710、处理单元 3720 和输入/输出单元 3730,但是,在本公开的范围,接收器/显示器单元 446/448 包括了如上所述的附加元件和功能(其与分析物监测系统的操作相结合)。

[0384] 在特定实施方式中,自动开启的血糖监测器还可与药物施用系统一起使用,例如胰岛素给药系统,包括与其集成或以其他方式与其接合(例如有线和/或无线地接合),如这里描述的。在这种实施方式中,可使用自动开启监测器,以在药物施用系统传送药物之前确认葡萄糖浓度(其是使用体内分析物传感器获得的)。在施用药物之前,可能需要使用者肯定地确认所建议的药物施用事件。

[0385] 实施方式包括用于监测并治疗糖尿病的整体式药物施用系统,其包括如这里描述的自动开启血糖监测器单元,例如,与系统的元件集成的,例如接收器单元和/或药物施用装置。整体式自动开启药物施用系统可包括体内葡萄糖传感器,其被配置成使得将其至少一部分可插入和定位在使用者的皮肤表面下方,使其与诸如血液、间质液等的生理液接触,并且如这里描述的,其在一段时间内基本上连续地测量使用者体内的葡萄糖,例如至少大约 1 小时或更长时间,例如大约 24 小时或更长时间,例如大约几天或更长时间,例如大约 1 周或更长时间,并输出包括传感器数据点的数据流。该系统还可包括:如这里描述的具有整体式血糖监测器和分析物测试端口并被配置成接收传感器数据流的接收器/显示器单元,以及与接收器单元接合的胰岛素传送装置,例如,与接收器集成和/或可与其物理分离地连接的,等等。胰岛素传送装置可包括注射器、皮肤贴、吸入器或喷雾传送装置、笔或笔型注射器、经皮泵,这些装置中的任一可与系统的元件连接,例如接收器单元,例如,可分离地连接。系统的元件(例如接收器和/或胰岛素传送装置和/或传感器控制单元)

可（例如自动地）检测临床危险，包括如这里描述的将要出现的临床危险（例如，低血糖，将要出现低血糖，高血糖，将要出现高血糖），并在临床危险的基础上确定用量建议。可包括这样的程序设计，其需要使用者验证和 / 或确认系统的元件（例如接收器和 / 或胰岛素传送装置和 / 或传感器控制单元）。例如，如这里描述的，可用使用者界面提示使用者。可使用这样的药物施用系统，其包括但不限于，美国专利号 6,916,159；和美国专利申请序列号 11/530,473；11/462,982；11/462,974；11/427,587；11/427,187；11/428,299；11/386,915；11/106,155；12/032,593，这些专利的公开内容通过引用结合于此。

[0386] 与药物施用系统的集成

[0387] 图 25 示出了根据本发明的基于传感器的给药系统 250 的框图。该系统可以响应来自传感器 252 的一个或多个信号以提供药物，用于对抗高或低的分析物水平。可替换地，该系统监测药物浓度，以确保药物保持在所需的治疗范围内。给药系统包括一或多个（优选地两个或更多个）皮下植入的传感器 252、皮肤上传感器控制单元 254、接收器 / 显示器单元 256、数据存储和控制模块 258 和药物施用系统 260。在一些情况下，接收器 / 显示器单元 256、数据存储和控制模块 258 和药物施用系统 260 可集成到一个单元内。基于传感器的给药系统 250 使用来自一个或多个传感器 252 的数据，以提供用于数据存储和控制器模块 258 中的控制算法 / 机构的必须的输入，从而调节药物的施用。如一个实施例，可以使用葡萄糖传感器来控制 and 调节胰岛素的施用。

[0388] 在图 25 中，传感器 252 产生与病人的药物或分析物水平相关的信号。分析物的水平将依赖于药物施用系统所输送的药物的量。如图 25 所示，皮肤上传感器控制单元 254 或接收器 / 显示器单元 256 中的处理器 262 确定分析物的水平和可能的其他信息，如分析物水平的增加或降低的速率或加速度。这个信息然后被如图 25 所示的该皮肤上传感器控制单元 254 或非集成的接收器 / 显示器单元 256 中的发送器 264 发送到数据存储和控制器模块 258。

[0389] 如果给药系统 250 具有两个或更多个传感器 252，则在接受数据有效之前，数据存储和控制器模块 258 可校验，来自两个或更多个传感器 252 的数据符合预定的参数。然后，可选地，与前面获得的数据一起，该数据可以被数据存储和控制器模块 258 处理，以确定药物施用方案。然后，使用药物施用系统 260 执行药物施用方案，药物施用系统 260 可以是内部或外部的输注泵、注射器、经皮传输系统（例如贴在皮肤上的包含药物的贴剂）或吸入系统。可替换地，药物存储和控制器模块 258 可提供一药物施用方案，从而使病人或其他人员可以根据该方案提供药物给病人。

[0390] 在本发明的一个实施方式中，数据存储和控制器模块 258 是可训练的。例如，数据存储和控制器模块 258 可在预定一段时间内（例如几周）存储葡萄糖读数。当遇到低血糖或高血糖情况时，可以分析引起这种事件的相关历史，以确定可以改善系统预测未来事件的能力的任何方式。之后的数据可以与已知模式进行比较，以预测低血糖或高血糖，并相应地给药。在另一实施方式中，通过外部系统或通过皮肤上传感器控制单元 254 中的处理电路 109 或接收器 / 显示器单元 256 中的分析器 152，来进行趋势分析，并将该趋势包含在数据存储和控制器 258 中。

[0391] 在一个实施方式中，数据存储和控制器模块 258、处理电路 109、和 / 或分析器 152 利用来自多个事件的病人特定的数据，以预测病人对未来事件的反应。用于该预测中的多

个事件是对相同或类似的外部或内部刺激的典型反应。刺激的实例包括低血糖或高血糖发生的时期（或用于除了葡萄糖以外的其他分析物的相应的条件）、治疗的情况、给药（例如，用于葡萄糖的胰岛素）、食物摄取、锻炼、禁食、体温变化、体温的升高或降低（例如发烧）、和疾病、病毒、感染等。通过分析多个事件，数据存储和控制器模块 258、处理电路 109、和 / 或分析器 152 可预测未来事件的过程并提供例如药物施用方案或根据该分析来施用药物。可以由病人或其他人使用输入装置（未示出），以指示何时出现特殊情况，从而例如，数据存储和控制器模块 258、处理电路 109、和 / 或分析器 152 可以追踪该数据，作为来自特定事件的结果，用于以后的分析。

[0392] 另外，给药系统 250 能提供随时的药物敏感性反馈。例如，在通过药物施用系统 260 给药期间获得的来自传感器 252 的数据可提供关于各个病人对药物的反应的数据，这反过来又可以用于立即或在将来相应地修改当前的药物施用方案。可针对各个病人提取所需数据的实例包括，病人对药物施用的反应的特定时间常数（例如，当给予已知剂量的胰岛素推注时，糖浓度下降的速度有多快）。另一个实施例是病人对施用的各种剂量的药物的反应（例如病人的药物敏感性曲线）。相同的信息可以存储在数据存储和控制器模块中，然后用于确定病人的药物反应的趋势，该趋势可用于开发之后的药物施用方案，从而给需要该药物的病人个性化的药物施用程序。

[0393] 在一个实施方式中，当比较来自两个独立的传感器 252 的传感器数据并确定其落在公差范围内时，可将基于传感器的给药系统 250 配置成计算适当的药物注入水平，以确定校正因子，从而补偿落在可接受范围之外的患者体内的所监测分析物的水平，或者可替换地，在传感器数据的基础上对现有的输液给药速率确定适当的修改。

[0394] 以此方式，在本发明的一个实施方式中，当从两个传感器获得的数据一致时，则可获得闭环系统，其中，可将基于传感器的给药系统 250 配置成，在用连续监测系统 252 得到的患者的分析物水平的同时的且精确的测量结果的基础上动态地改变用于患者治疗的给药速率。

[0395] 另一方面，如果来自两个传感器 252 的数据的比较不一致或另外落在公差接受范围内，那么基于传感器的给药系统 250 回复至开环系统，提示患者使用者干预，并例如命令患者执行用于确认传感器数据的精度的刺指验证试验（finger stick confirmatory）。例如，该系统可提示患者用血糖仪执行刺指（或臂部）血糖测试，以确认用于监测患者的血糖水平的分析物传感器的精度。在此情况中，患者可分别确定适当的用量，或以其他方式确认所计算的给药用量（例如推注量（bolus），或对现有基础曲线的改进）。可替换地，在来自刺指测试的葡萄糖读数的基础上，例如，患者可手动地计算校准的推注量，例如，对现有基础曲线的改进，以在现有的胰岛素输液速率的基础上改进。本发明不应该被认为是仅限于上面所述的特定实施例，而应该认为覆盖所附权利要求中适当限定的本发明的所有方面。本领域技术人员参考本发明这里给出的说明书可以容易地得到各种修改、等同处理以及各种结构。权利要求书应该覆盖这些修改和装置。

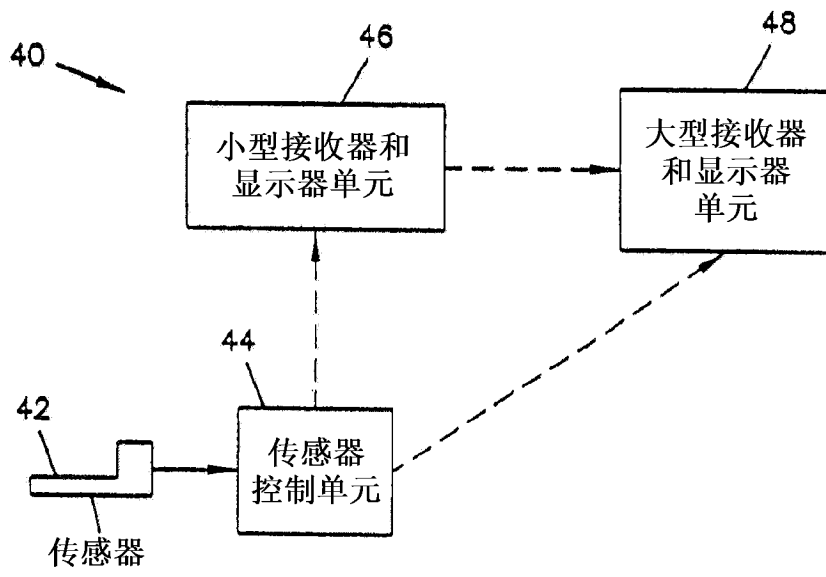


图 1

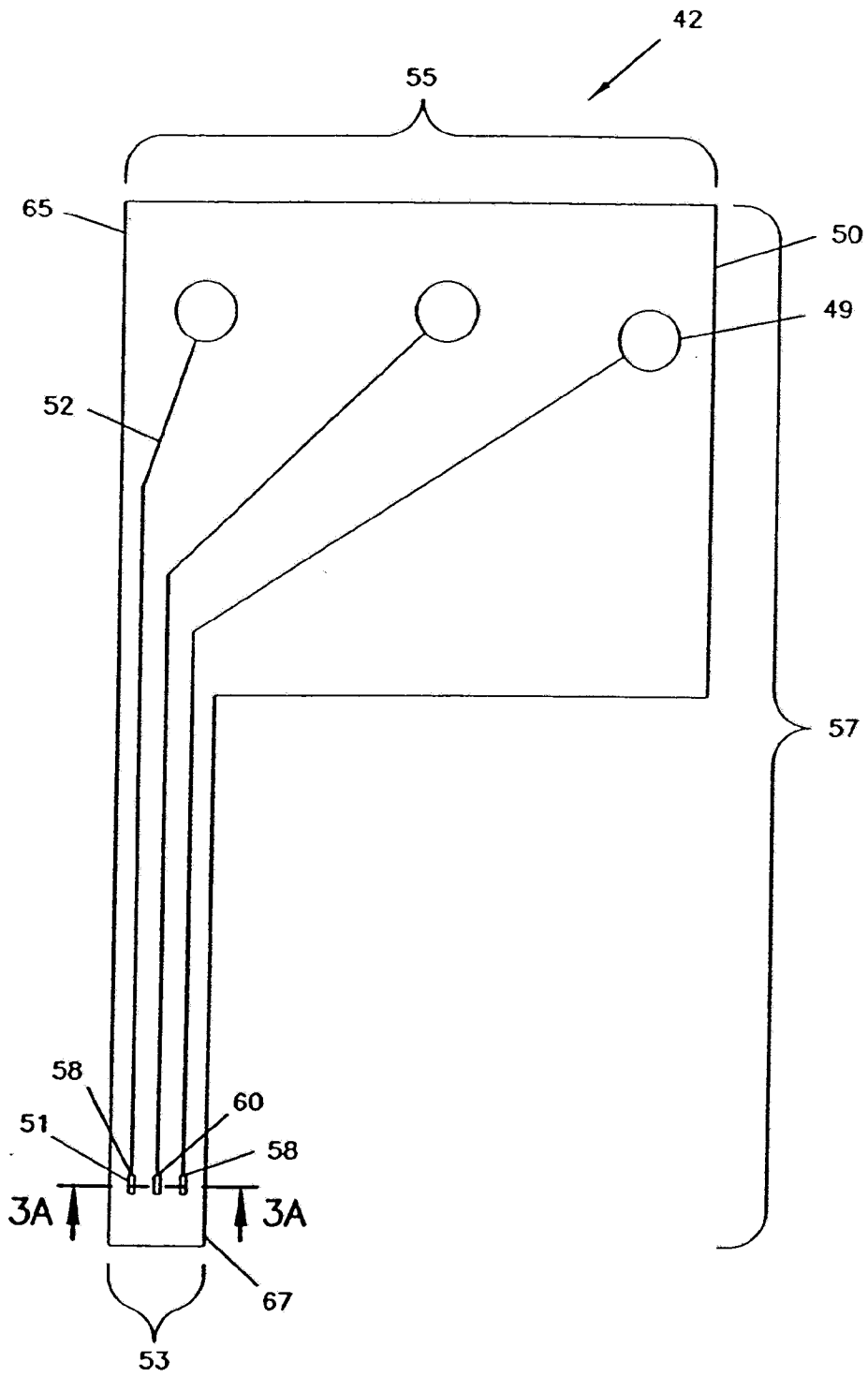


图 2

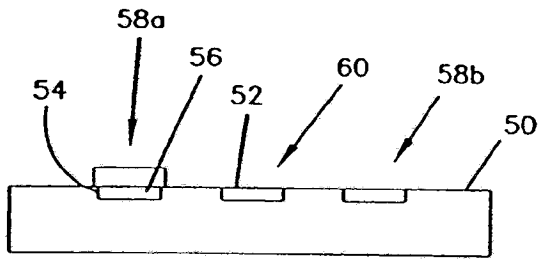


图 3A

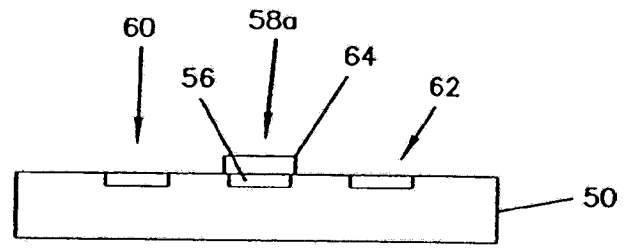


图 3B

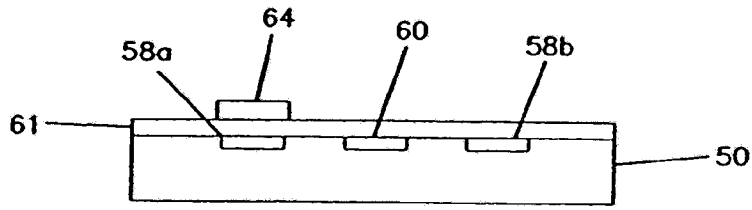


图 4A

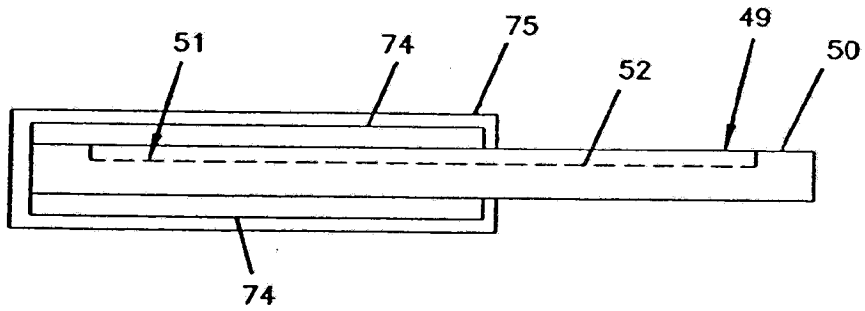


图 9

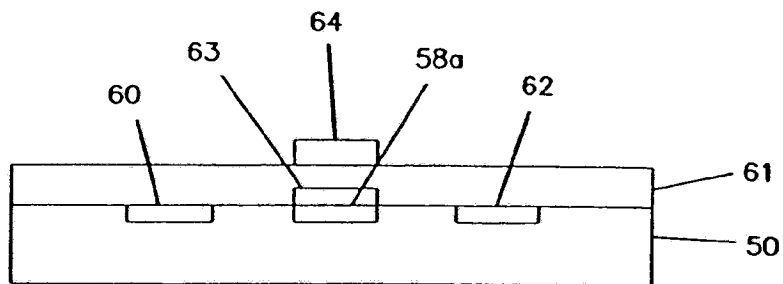


图 4B

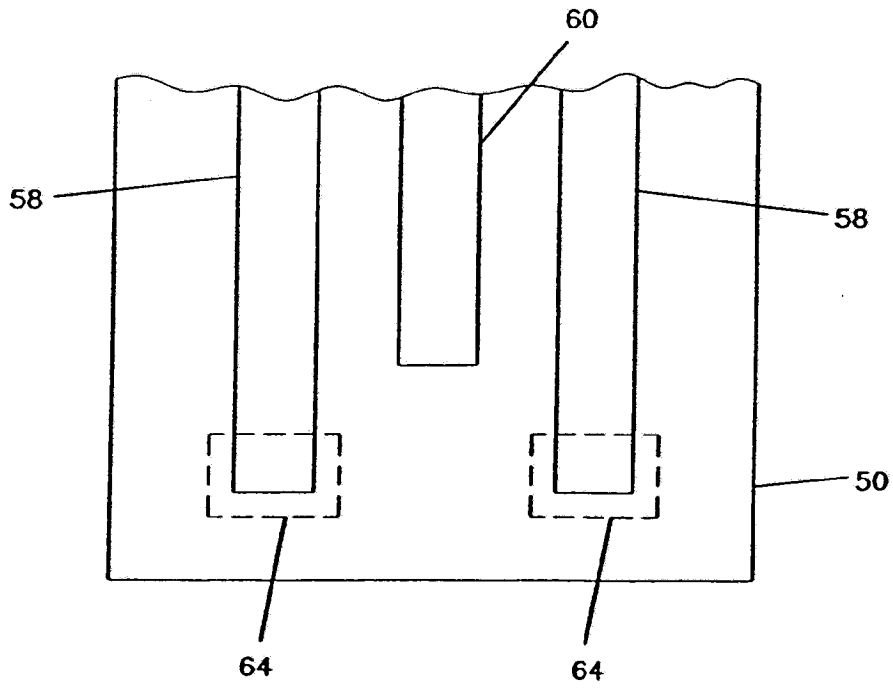


图 5

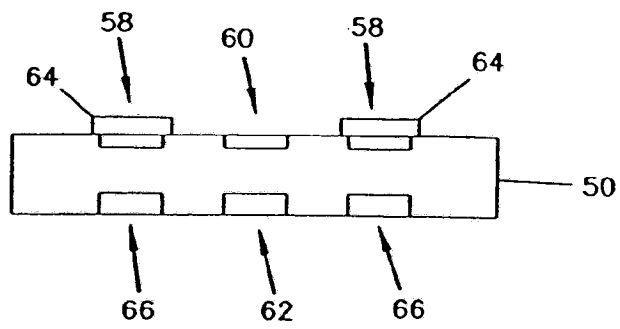


图 6

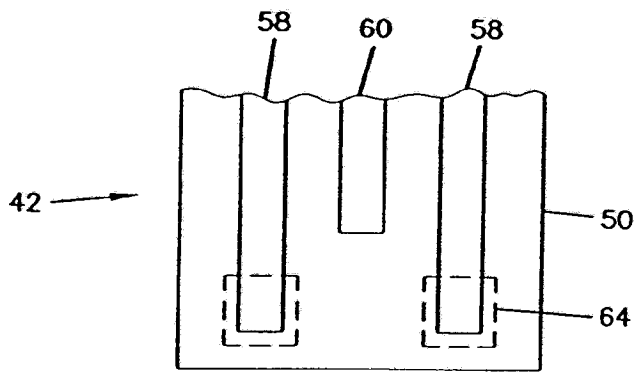


图 7

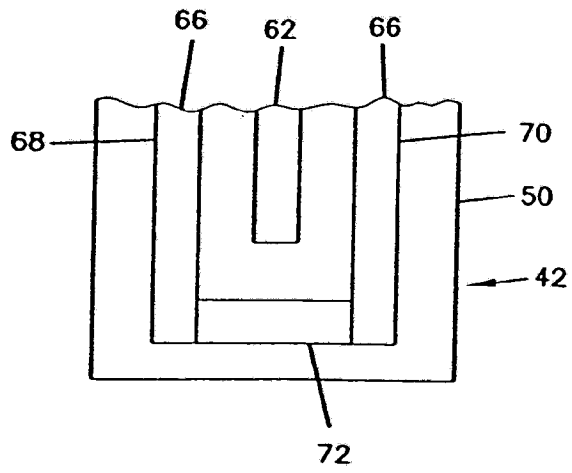


图 8

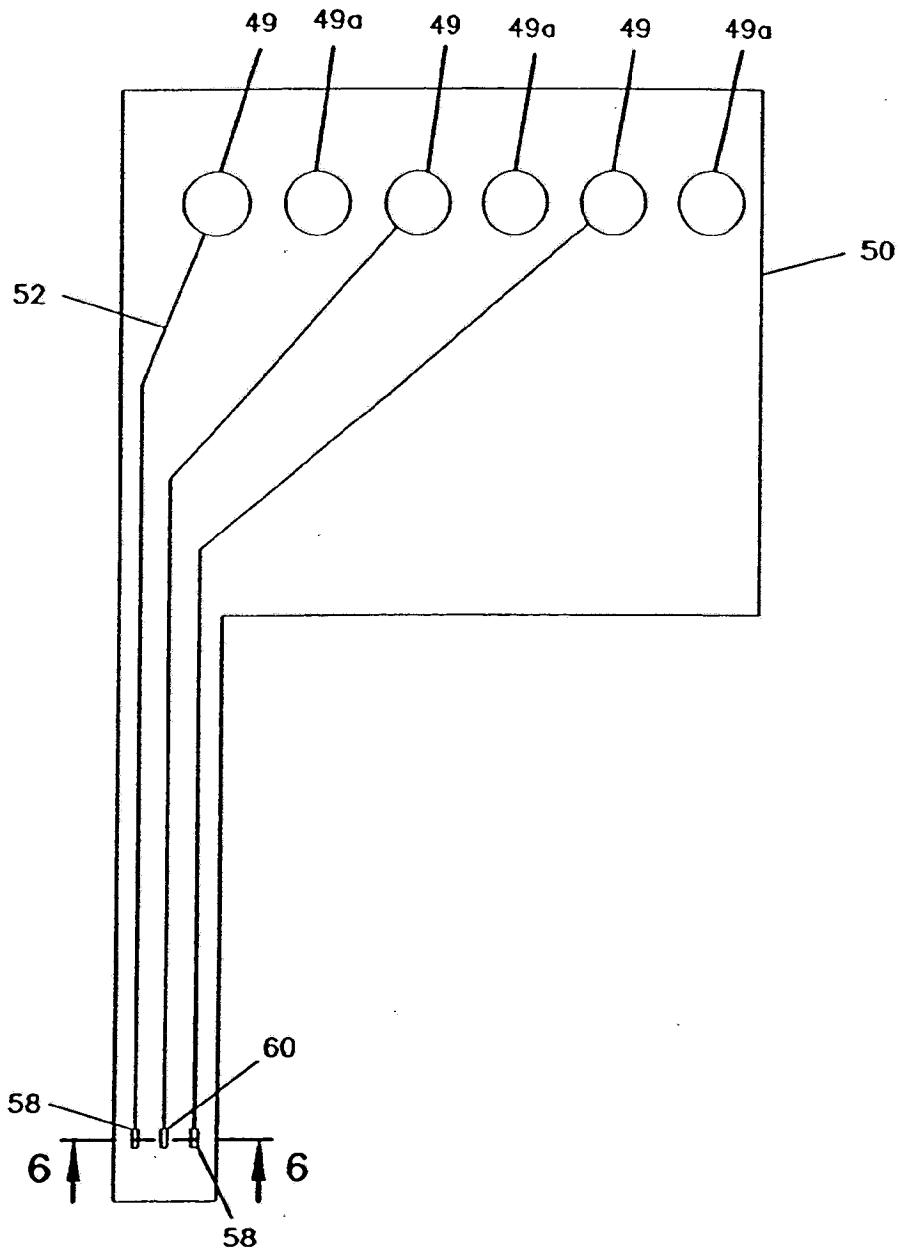


图 10

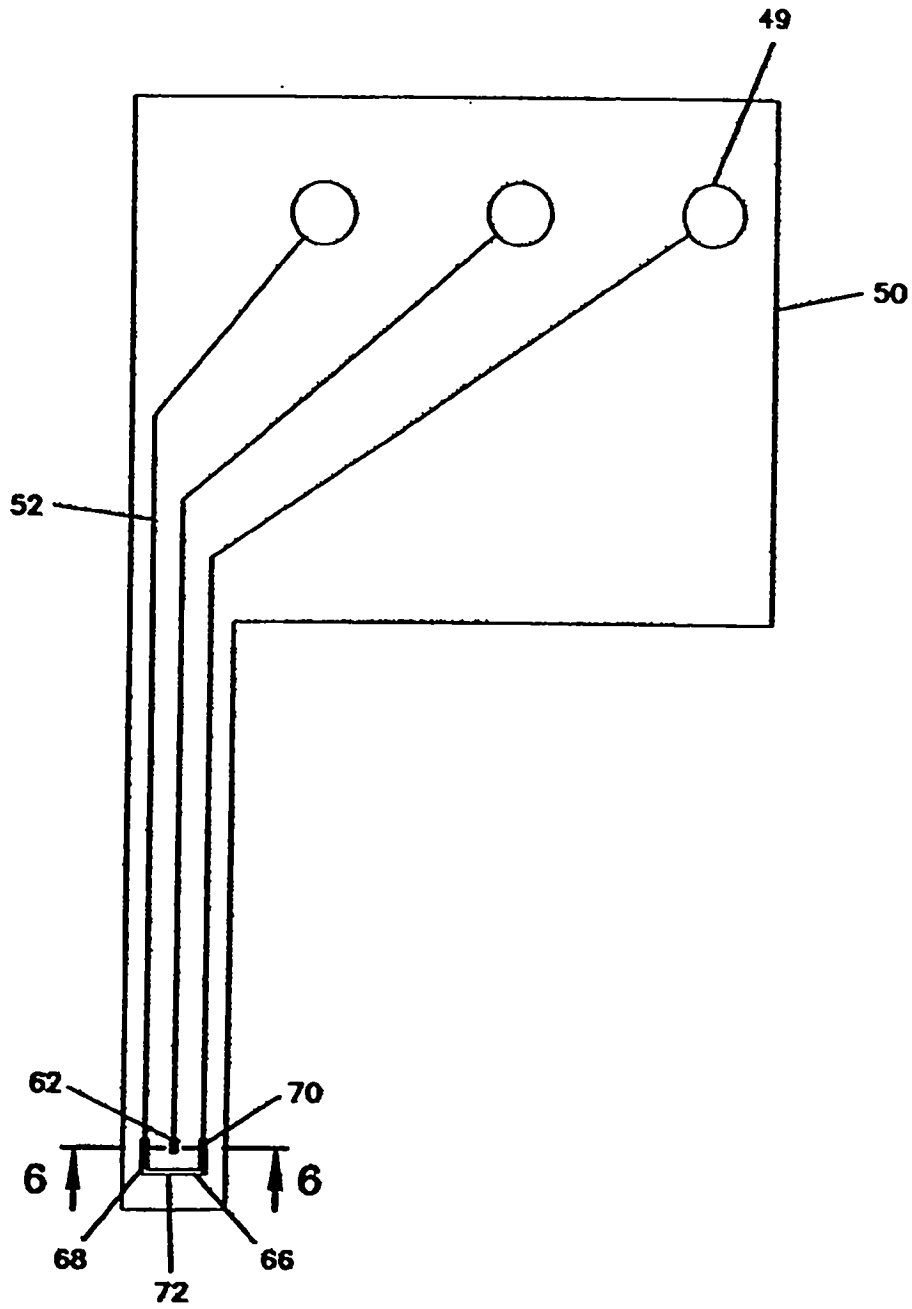


图 11

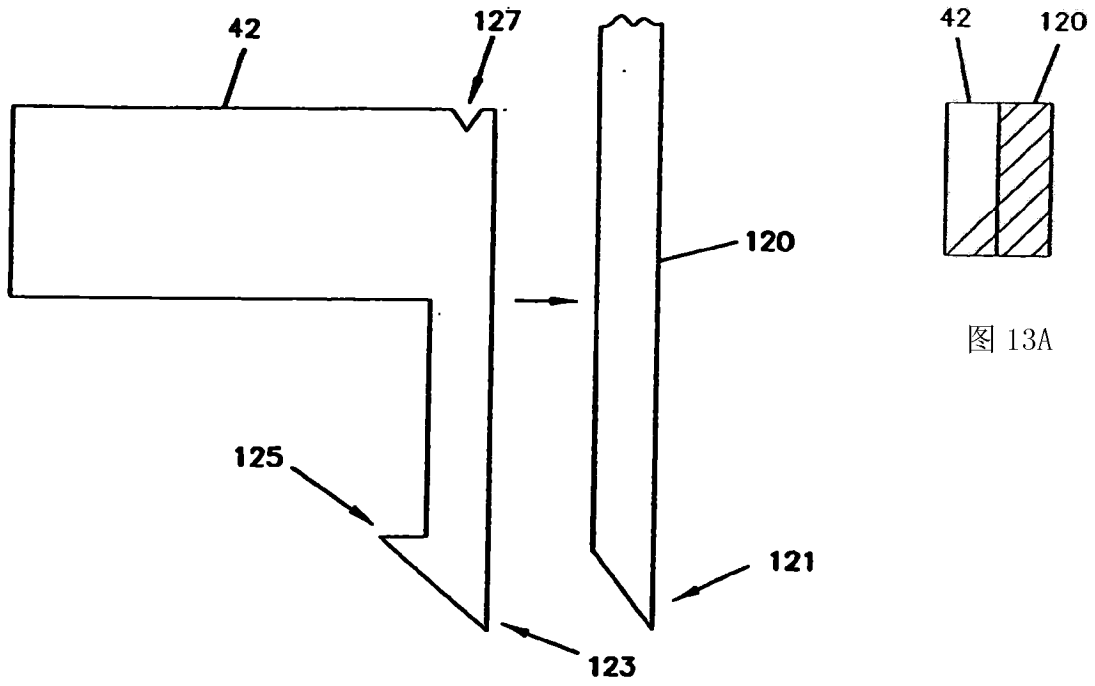


图 13A

图 12

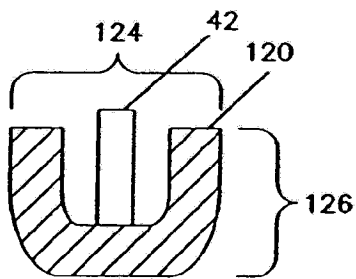


图 13B

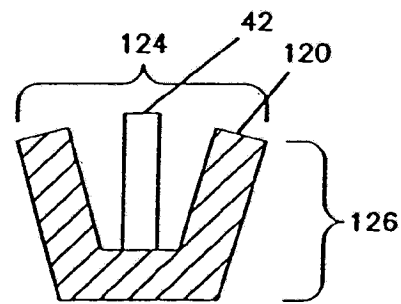


图 13C

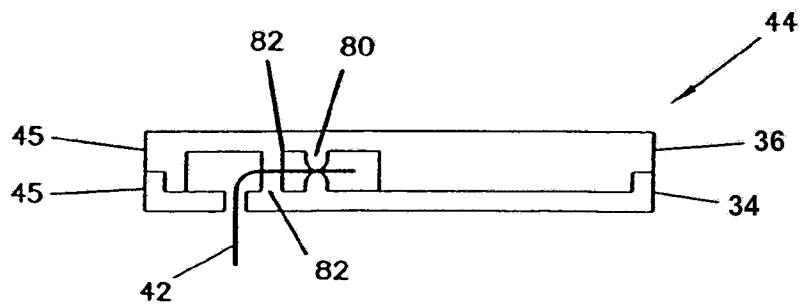


图 14

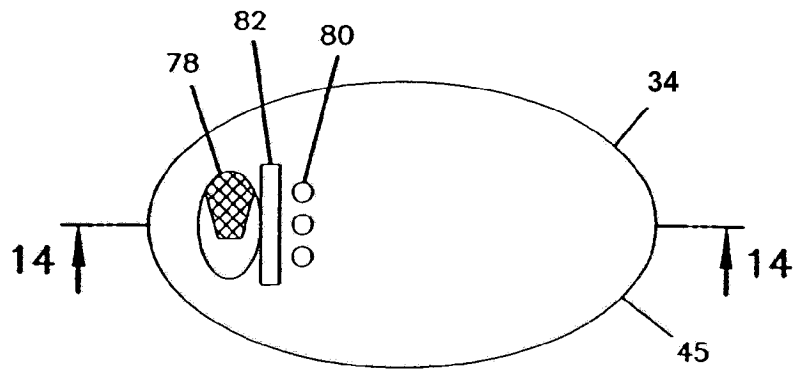


图 15

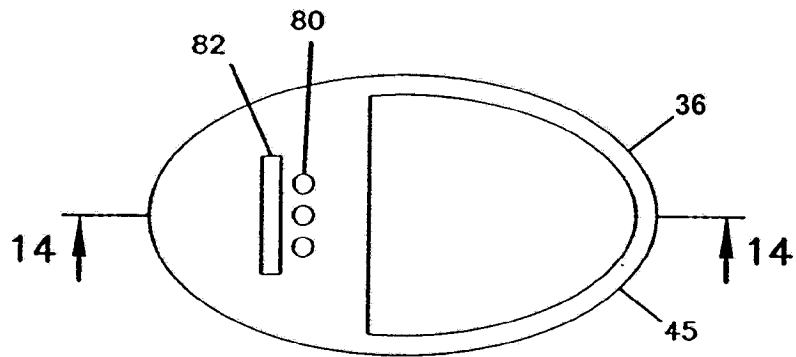


图 16

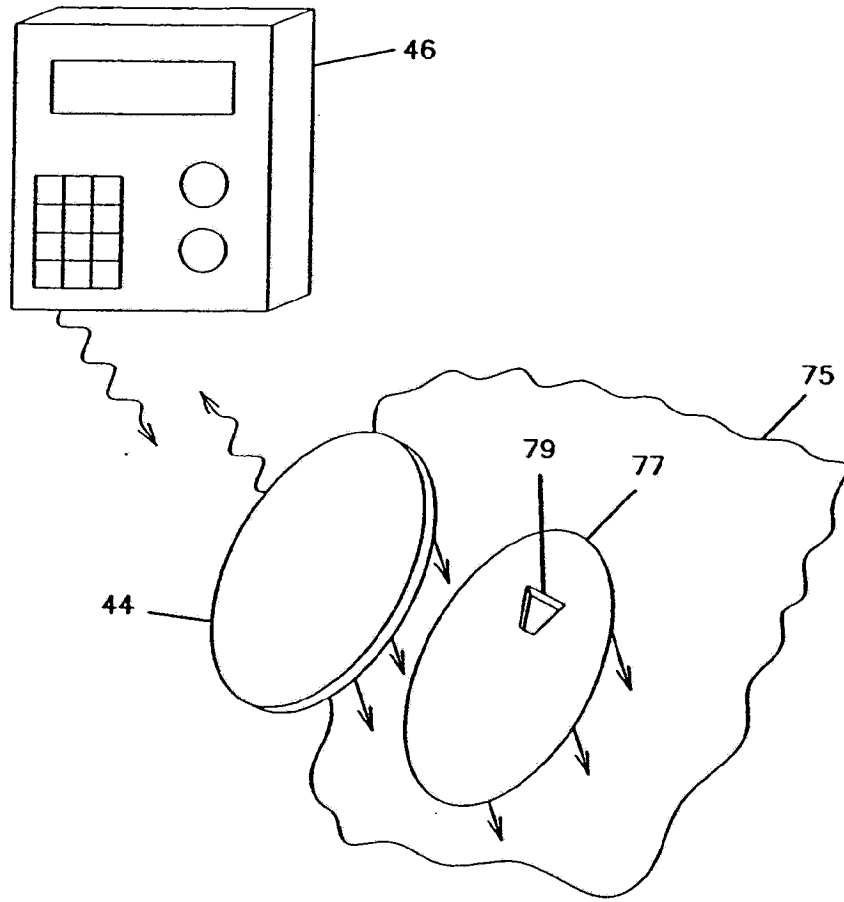


图 17

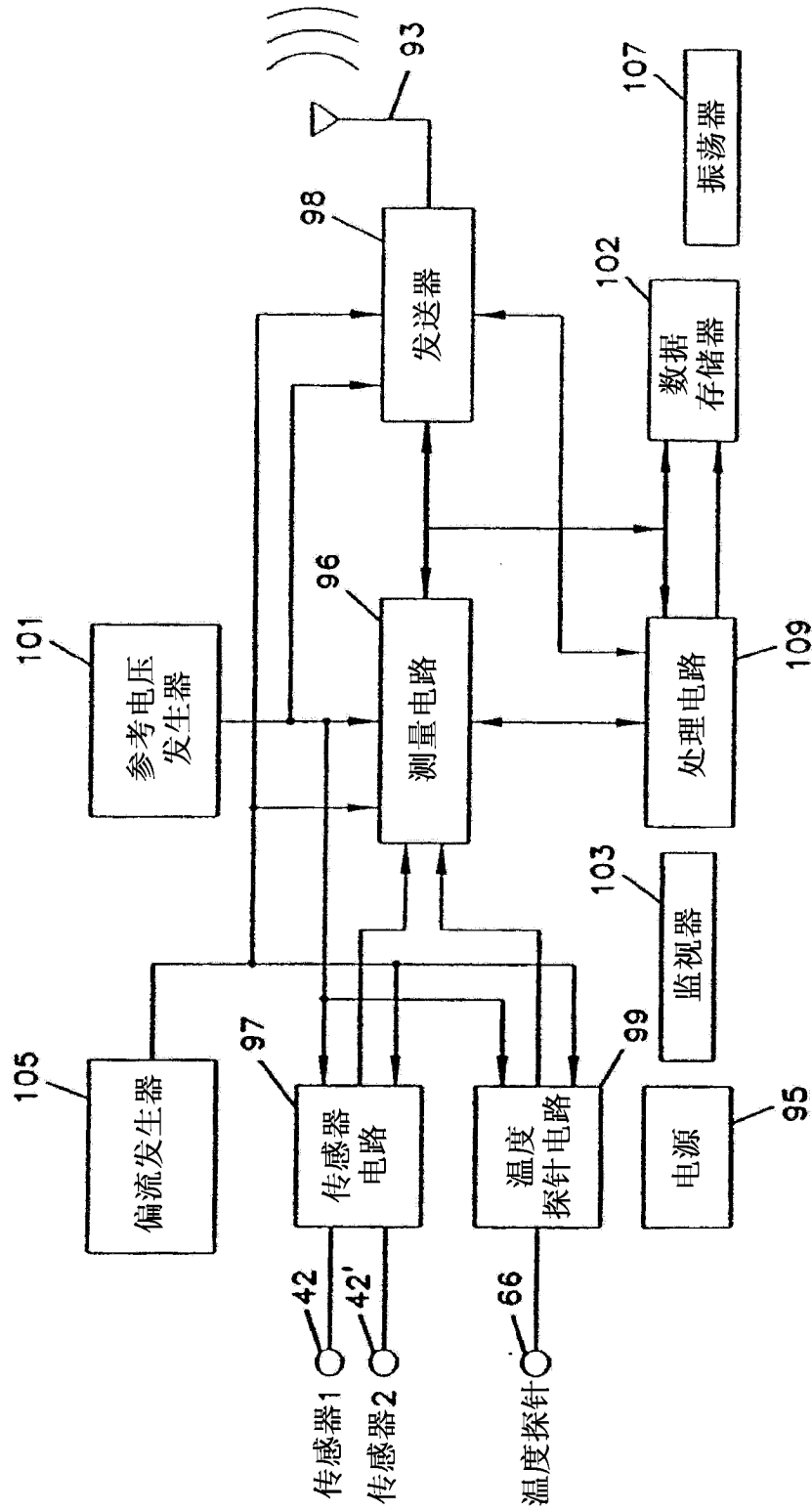


图 18A

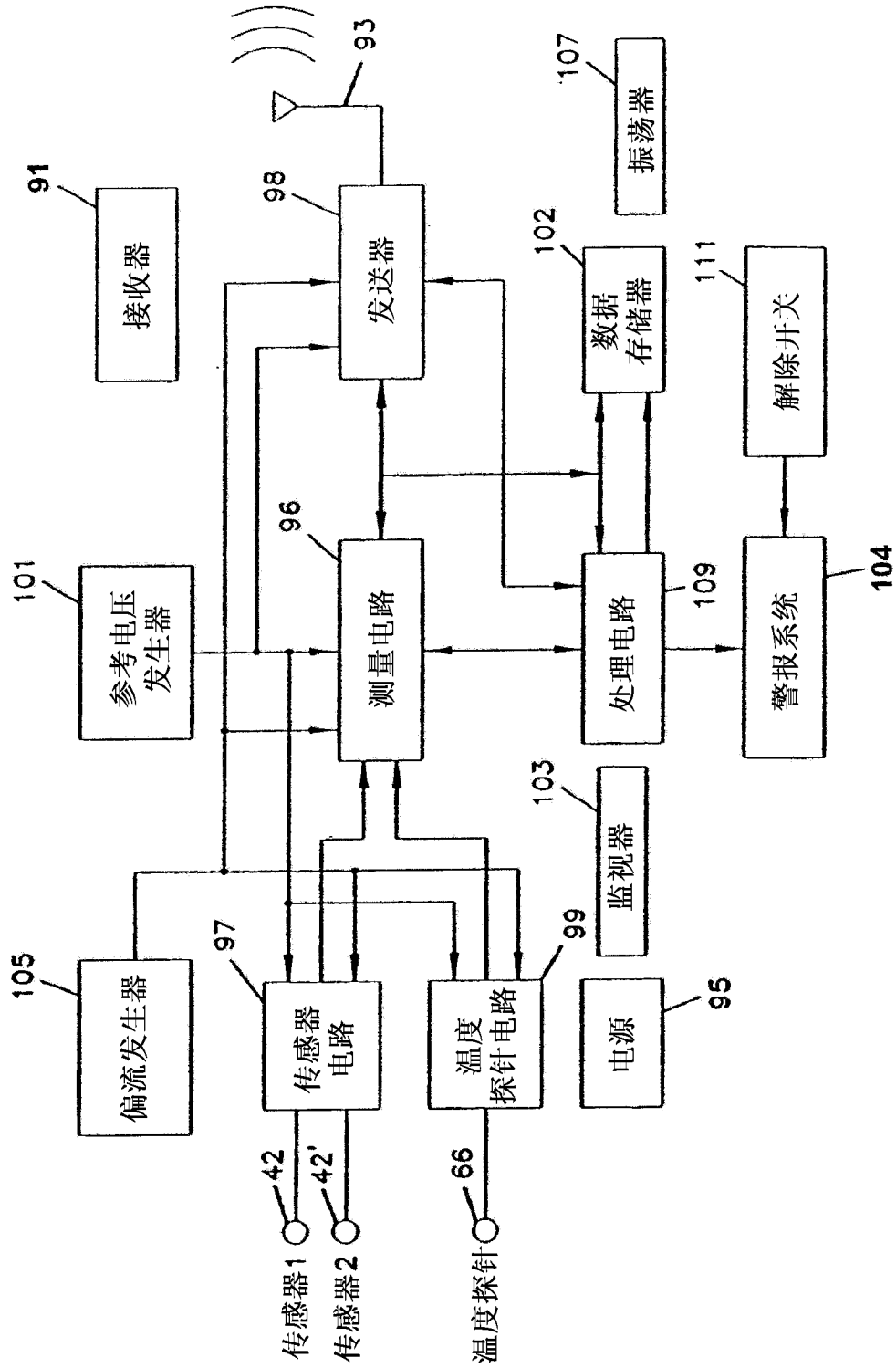


图 18B

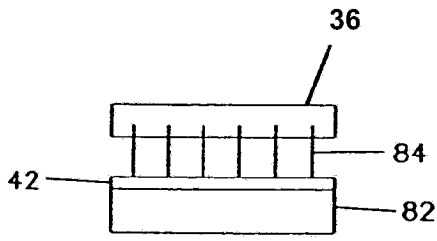


图 19A

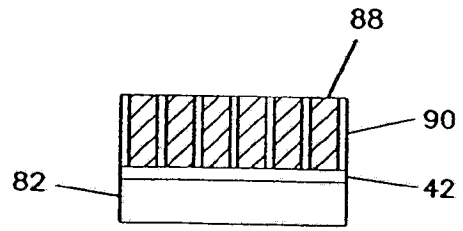


图 19B

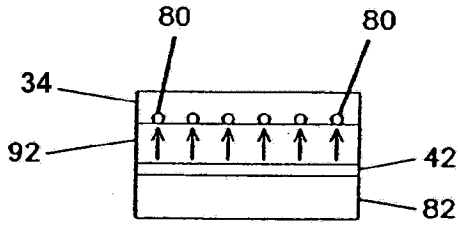


图 19C

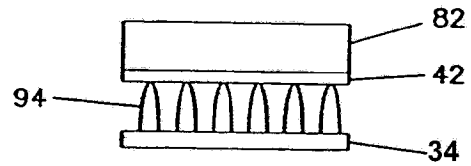


图 19D

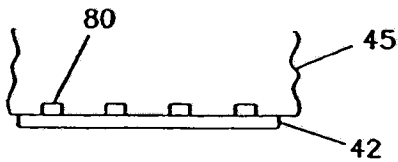


图 19E

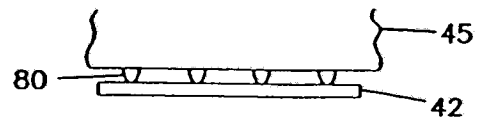


图 19F

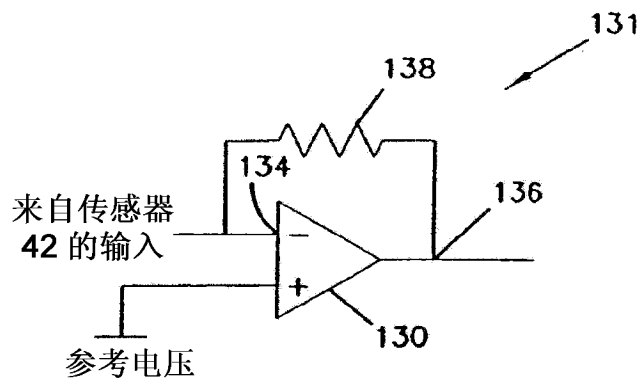


图 20A

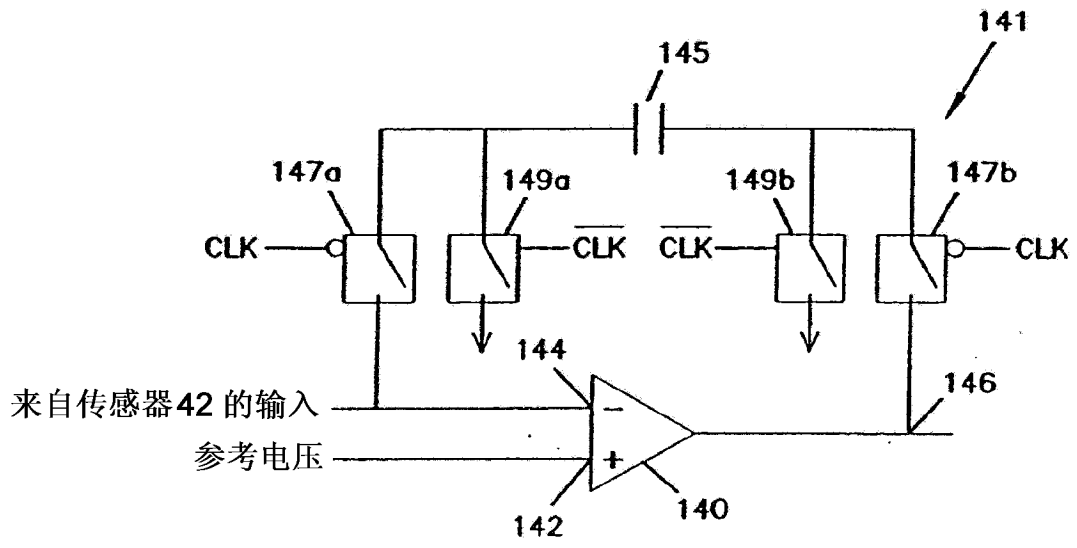


图 20B

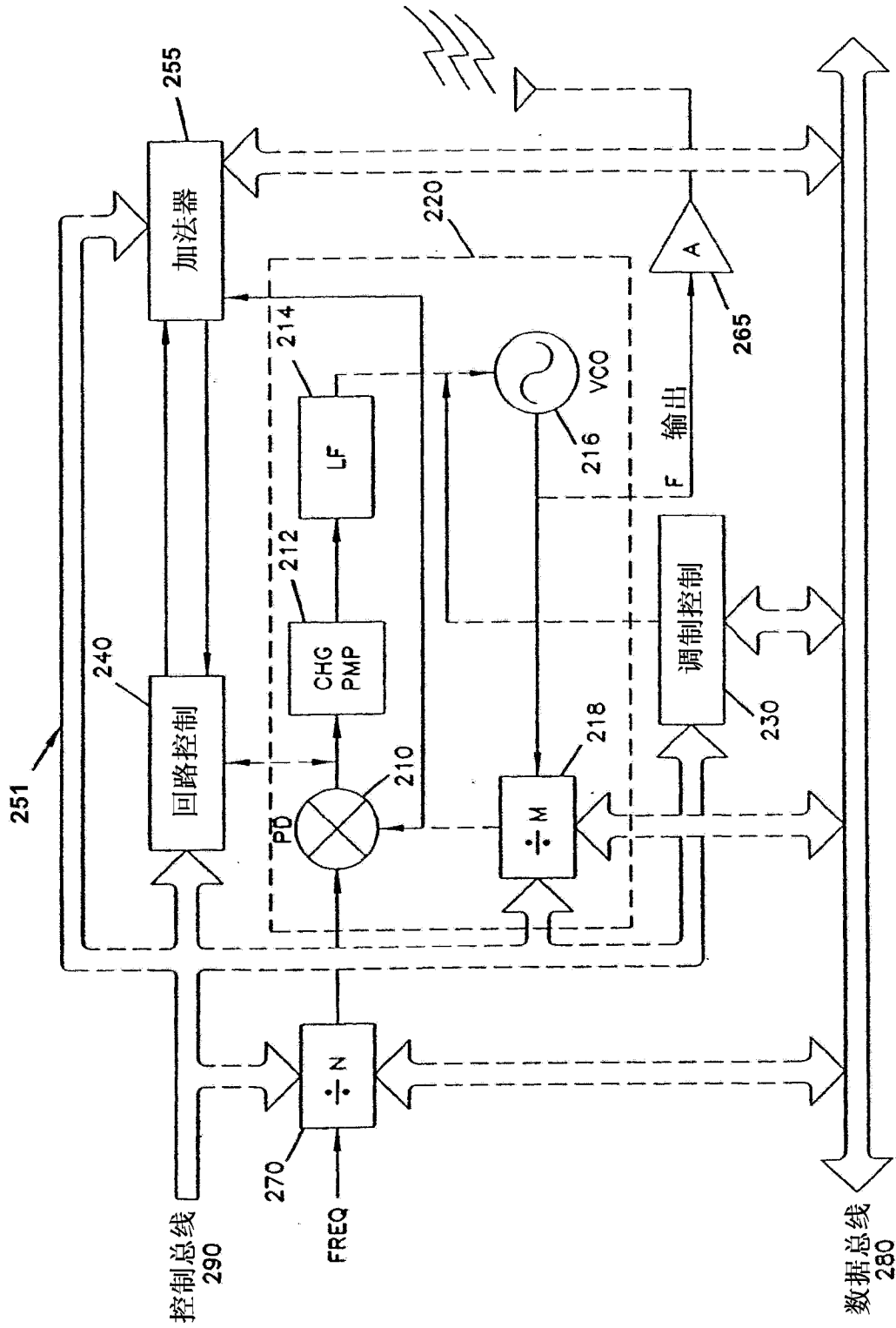


图 21

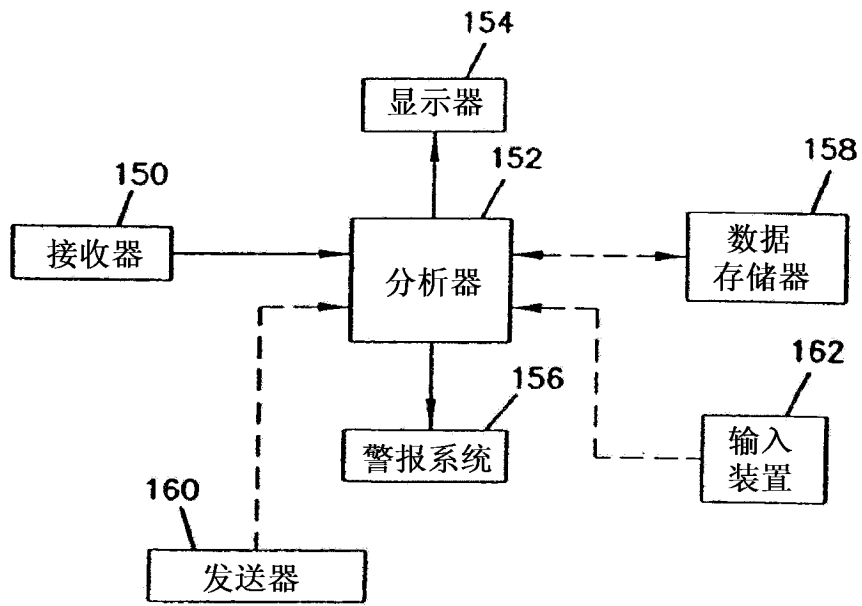


图 22

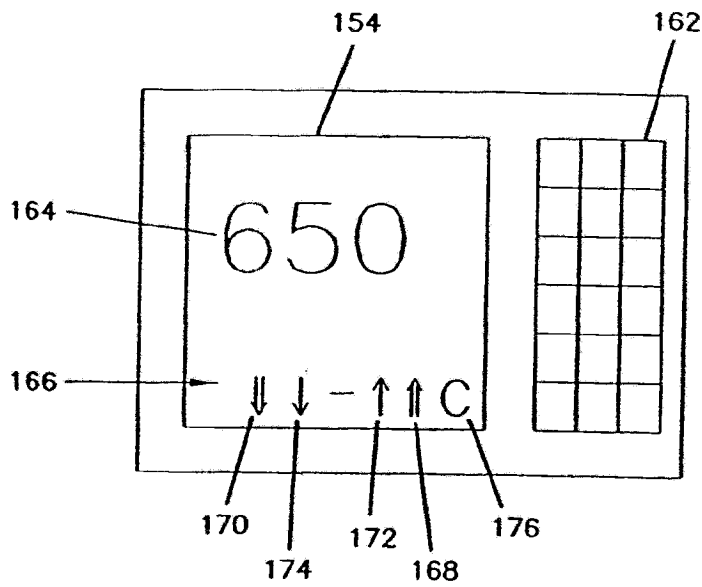


图 23

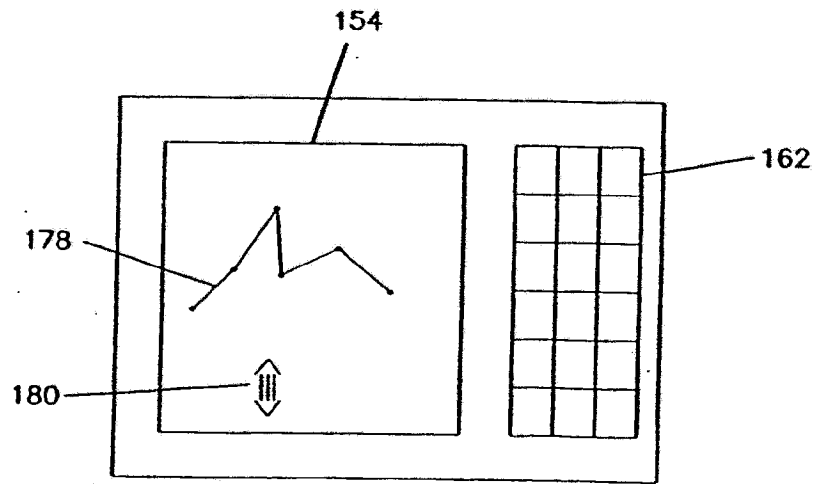


图 24

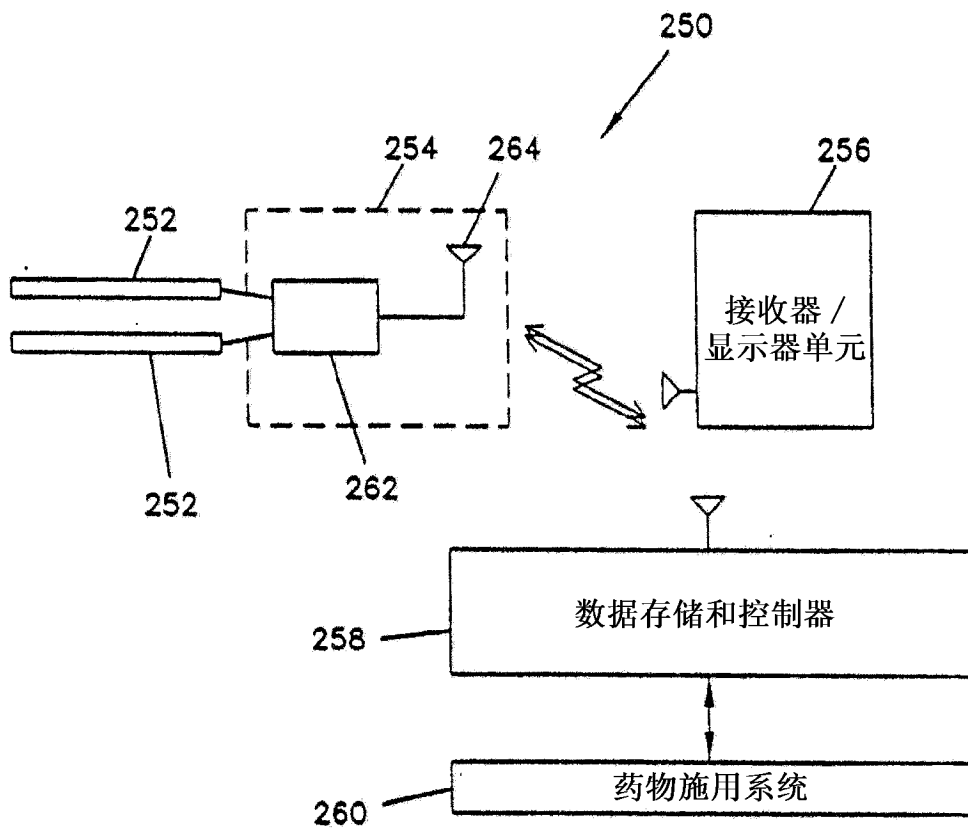


图 25

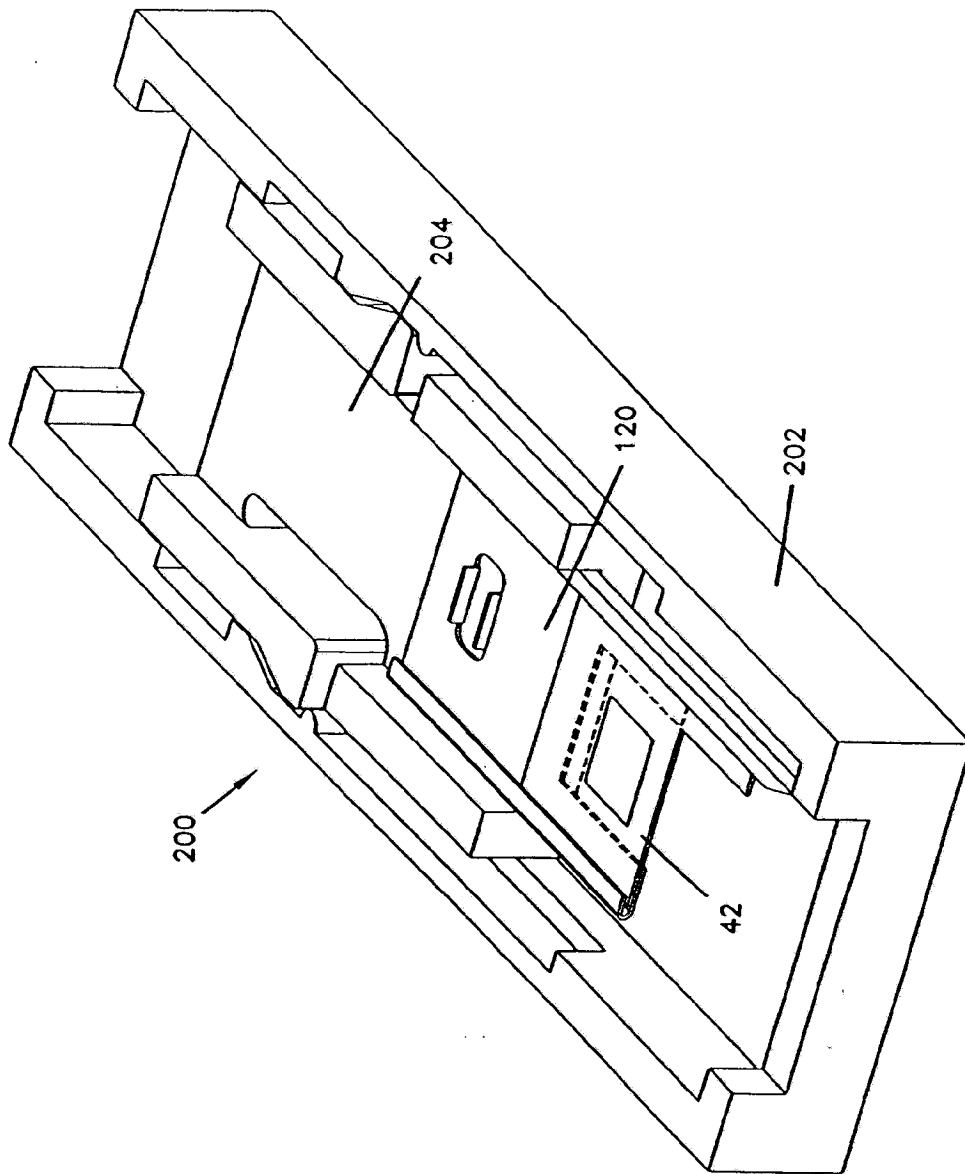


图 26

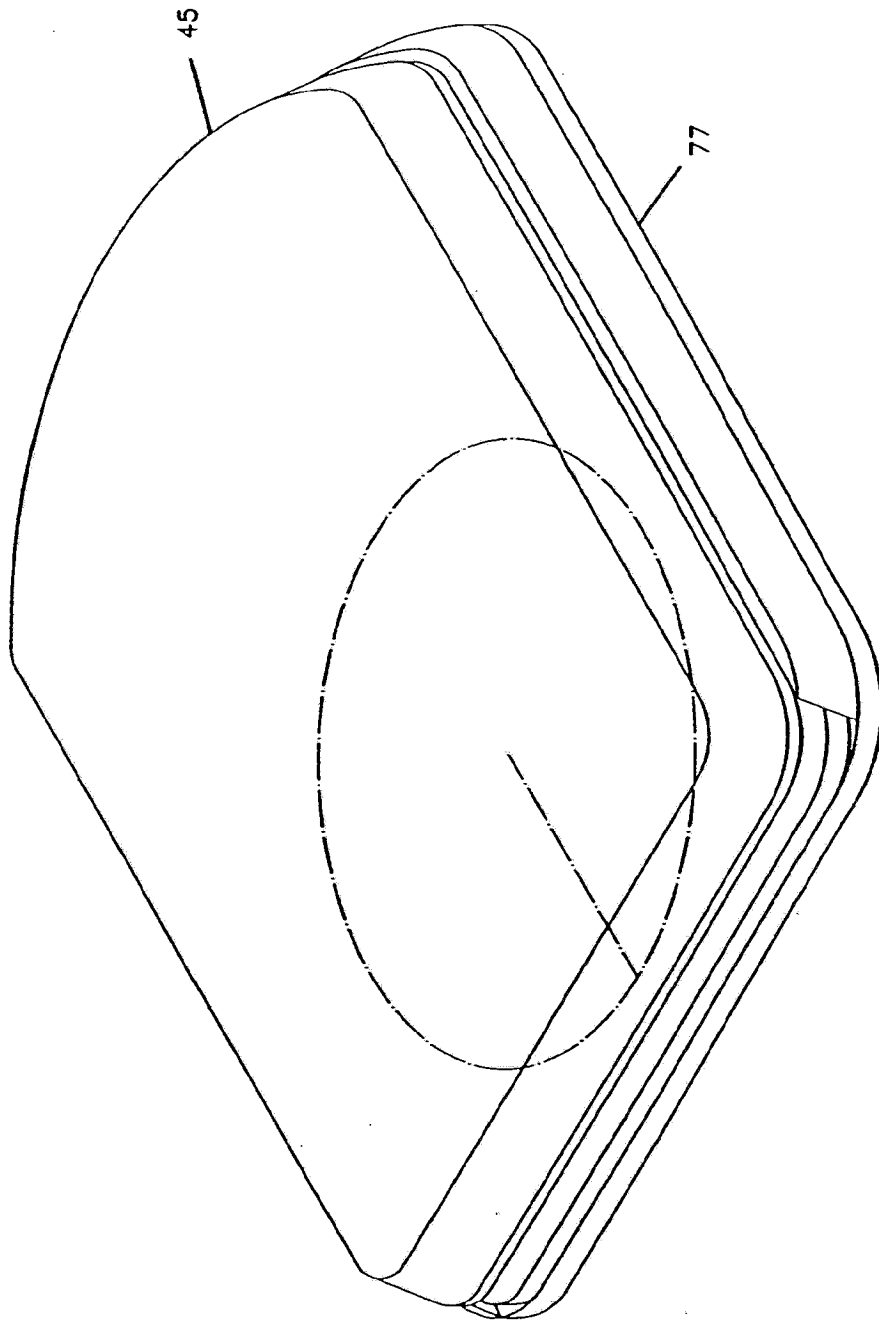


图 27A

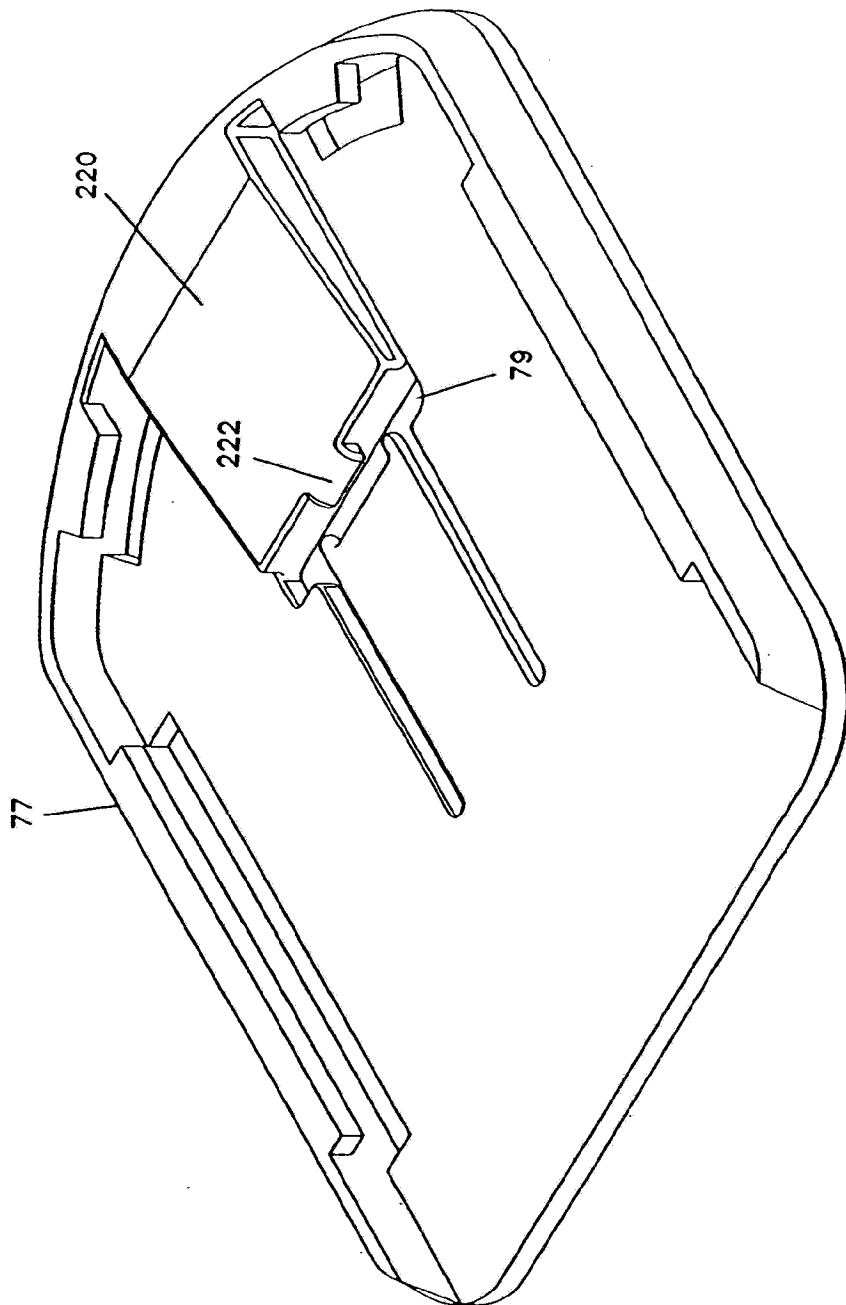


图 27B

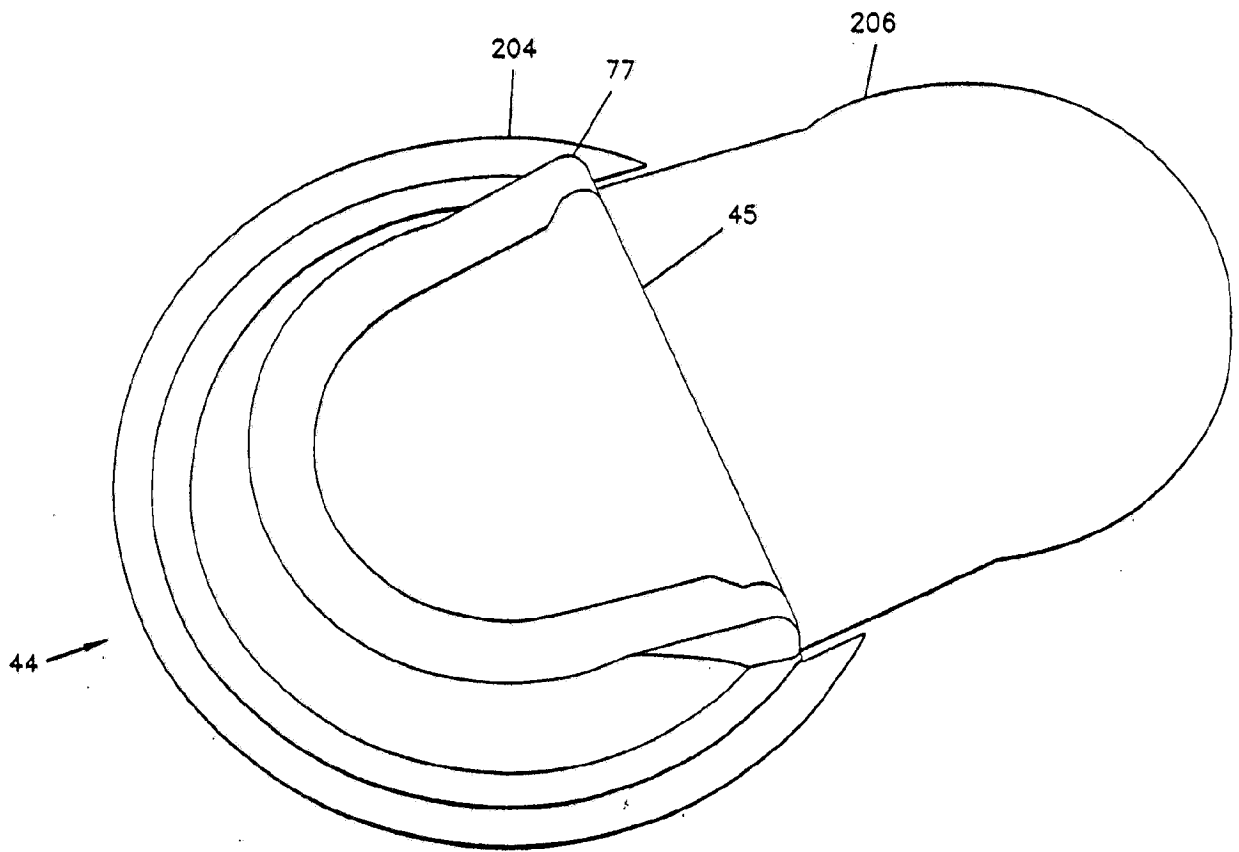


图 28A

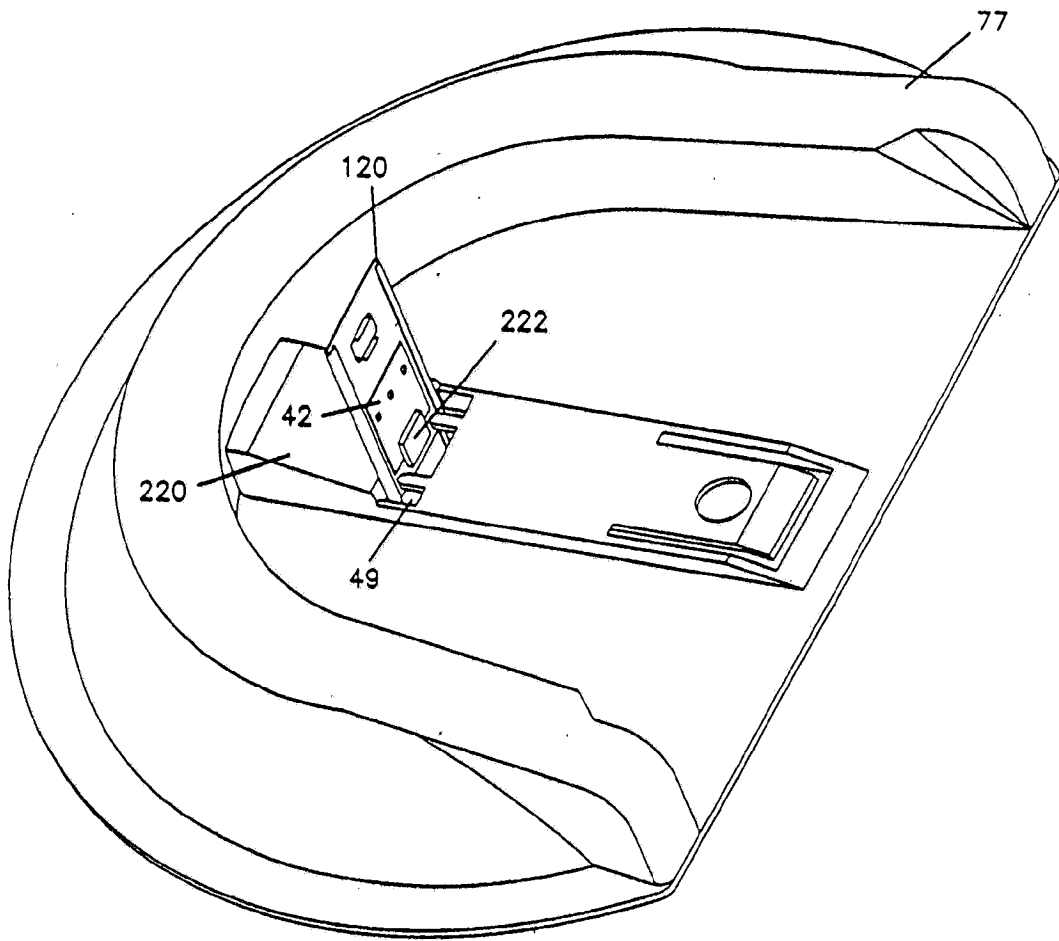


图 28B

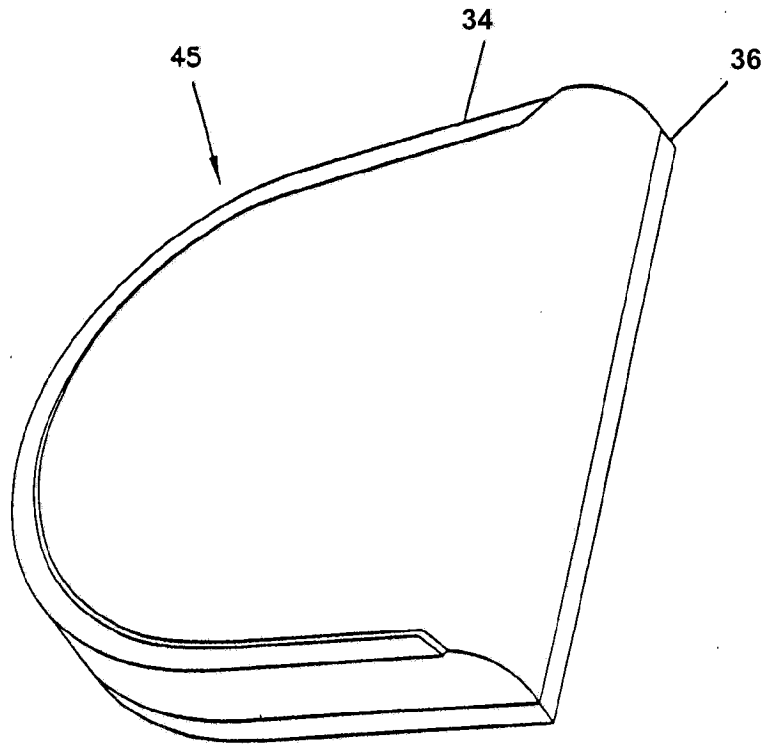


图 28C

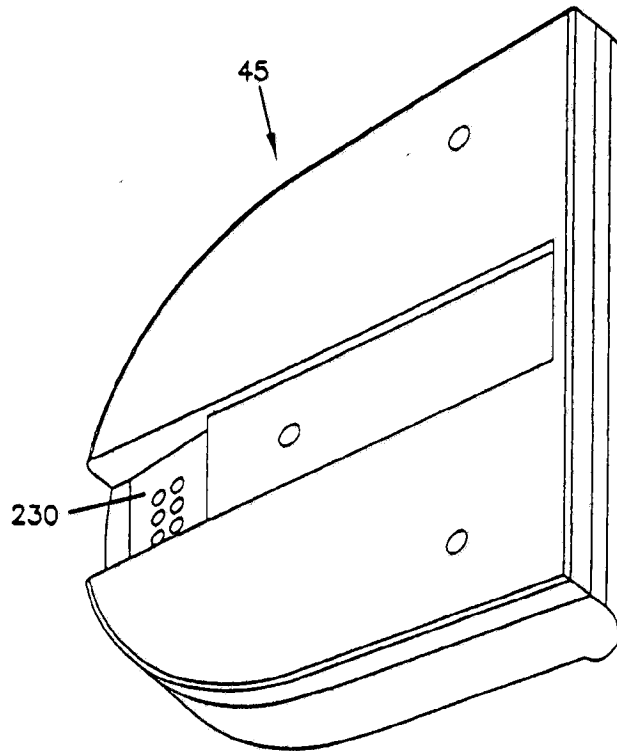


图 28D

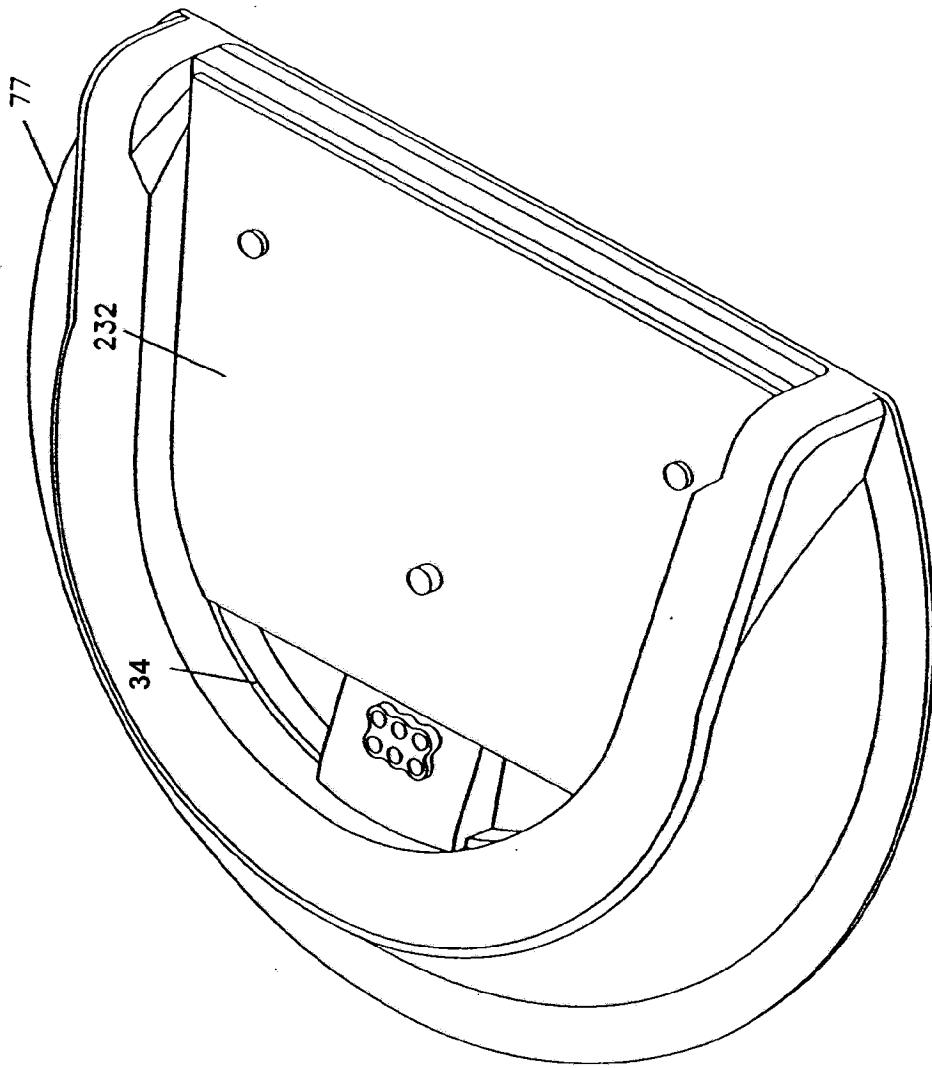


图 28E

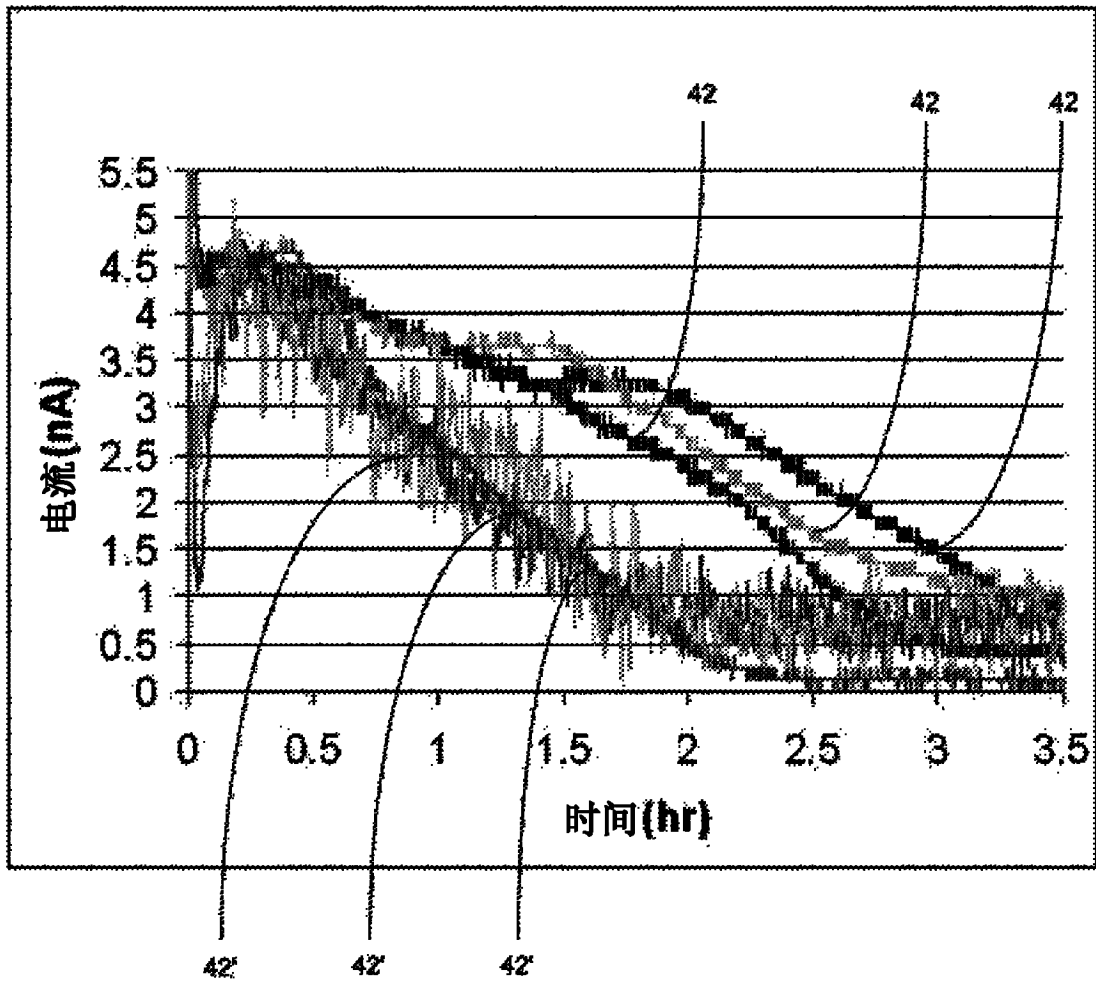


图 29A

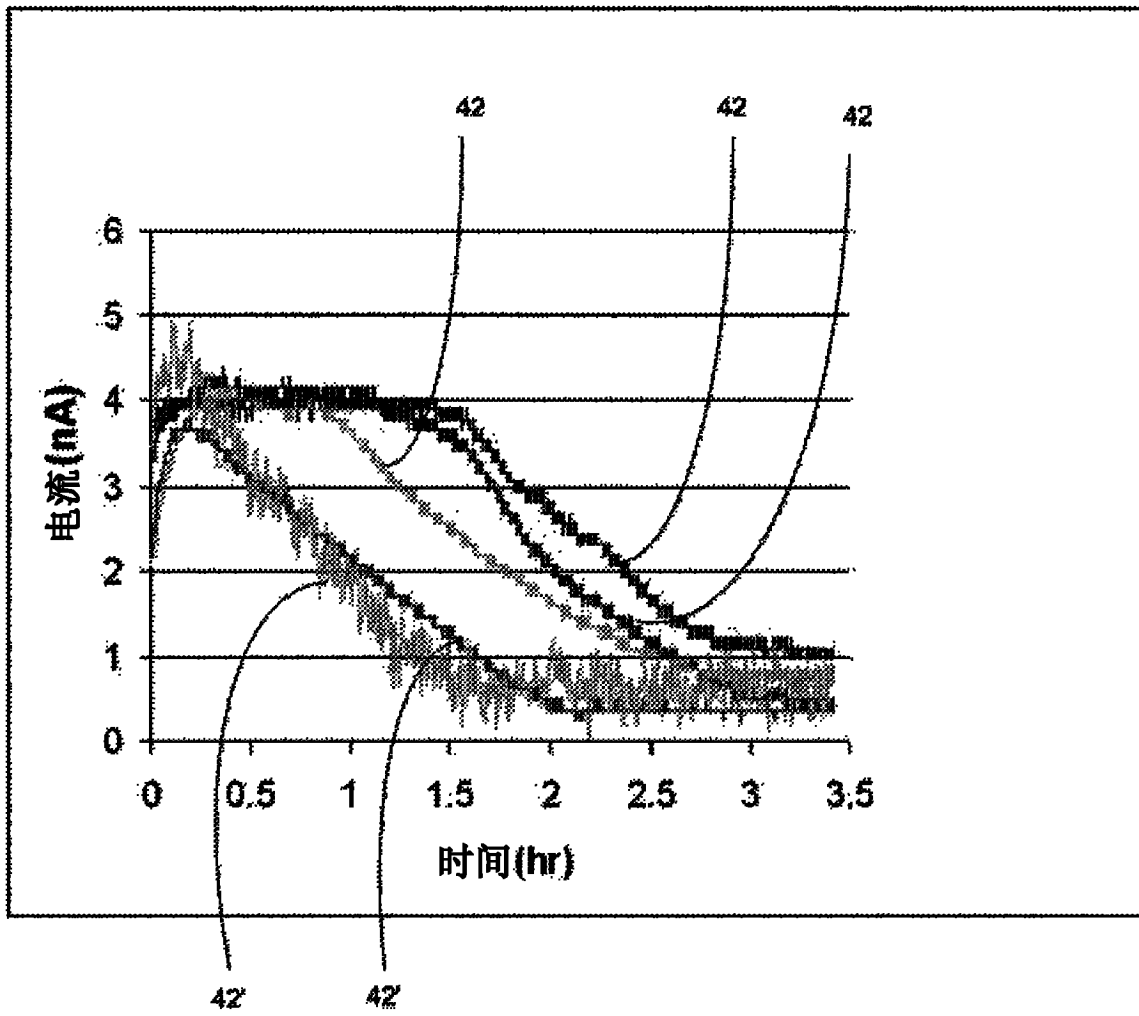


图 29B

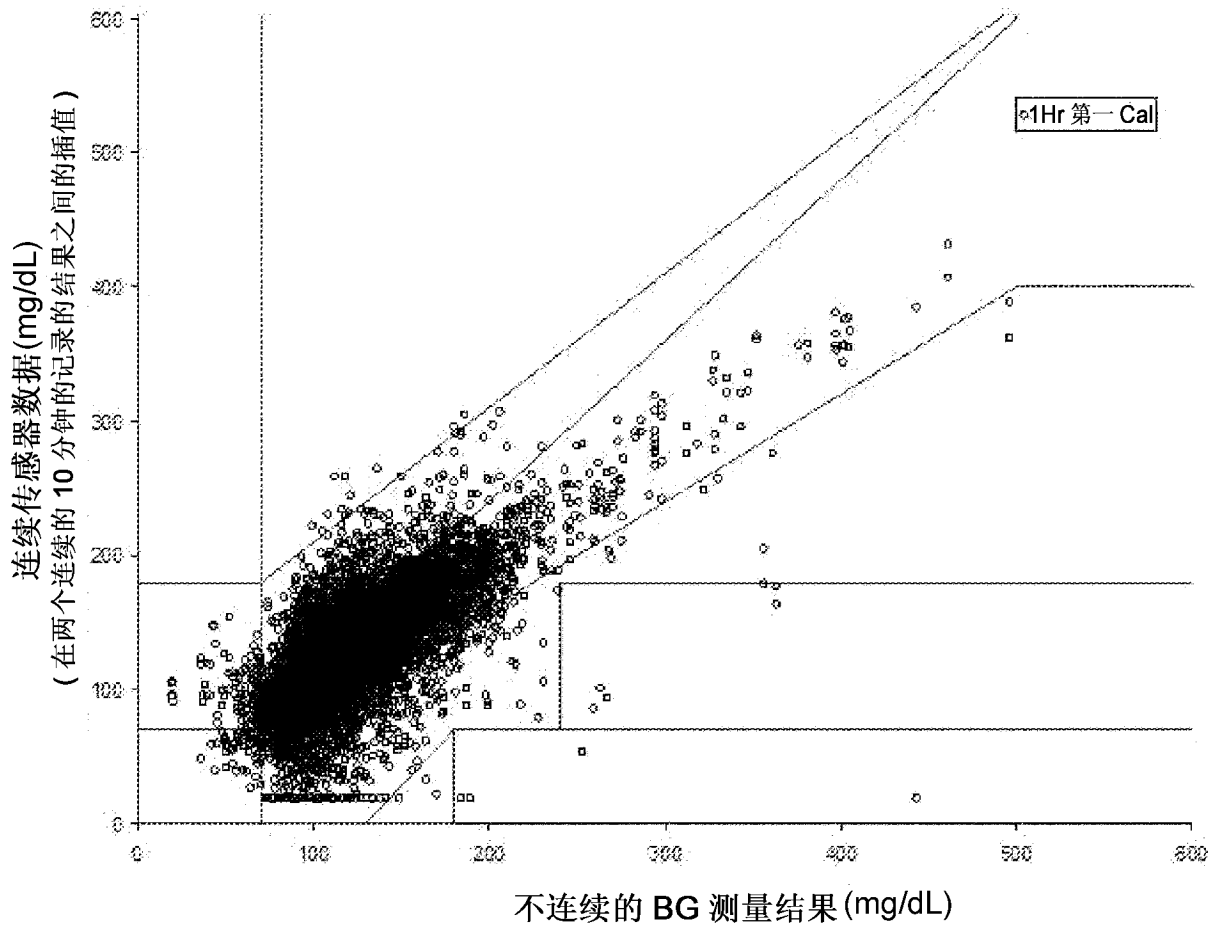


图 30

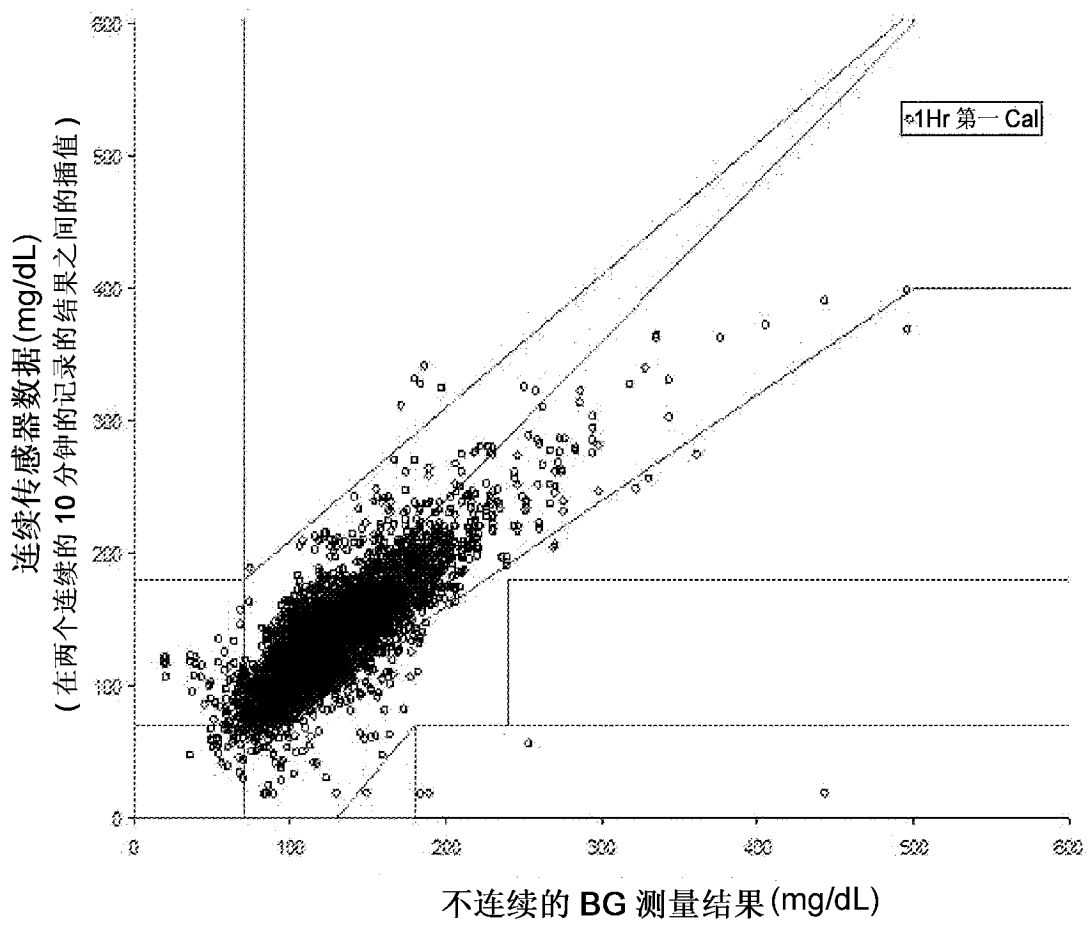


图 31

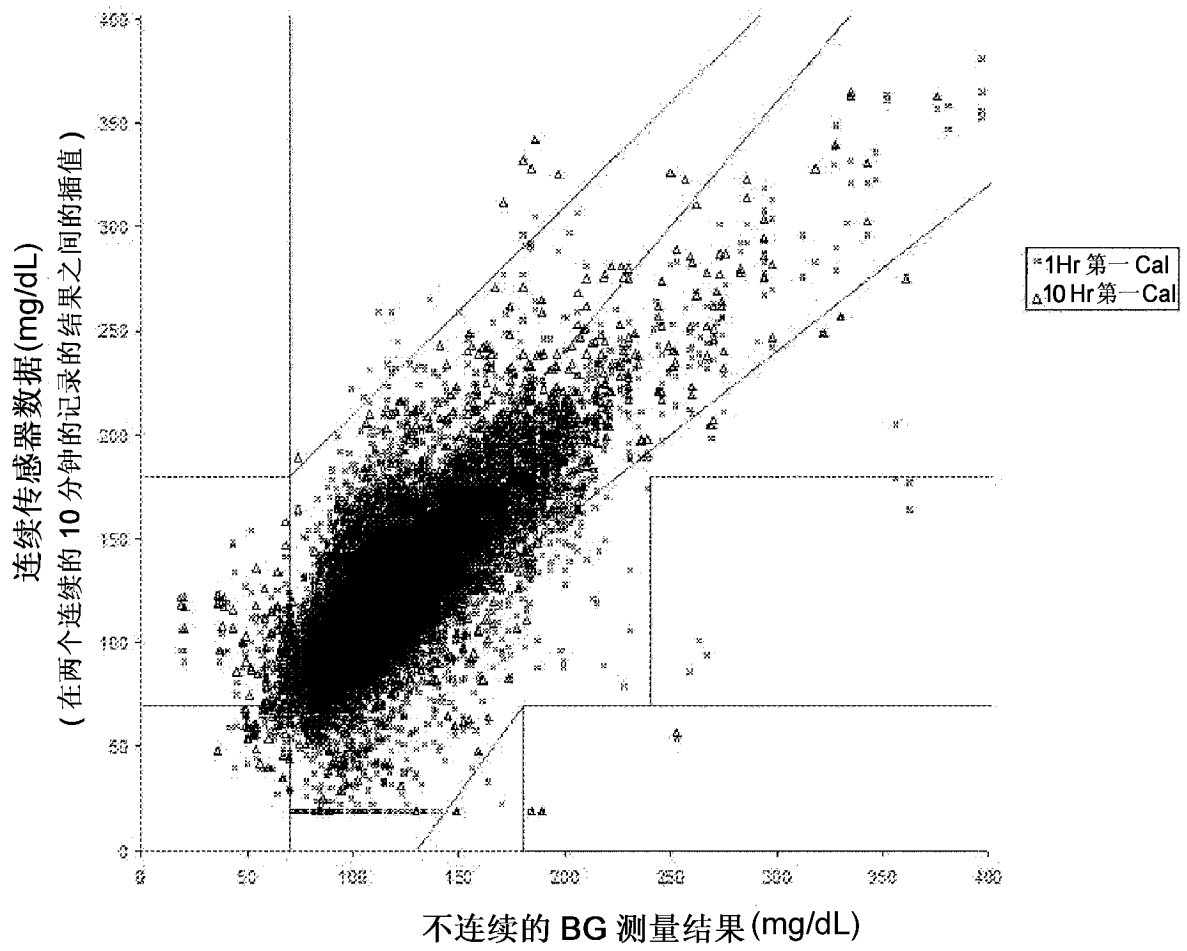


图 32

条件	A	B	C	D	E
1 Hr. 第一-Cal	12043	3751	15	102	4
%总量	75.7	23.6	0.1	0.6	0.0
10 Hr. 第一-Cal	9821	1640	7	74	4
%总量	85.1	14.2	0.1	0.6	0.0

条件	# of PP	斜率	中止	R ²	MARD	RMSE
1 Hr. 第一-Cal	15915	0.834	23.0	0.567	0.153	0.229
10 Hr. 第一-Cal	11546	0.911	15.8	0.708	0.118	0.189

1stCallTime	# 传感器	数据	1	2	3	所有
1hr正常	387	Avg ARD	0.183	0.135	0.138	0.153
		StdDevp ARD	0.191	0.172	0.135	0.170
		#PP	5599	5189	5127	15915
10hr延时	372	Avg ARD	0.113	0.113	0.125	0.118
		StdDevp ARD	0.127	0.167	0.130	0.147
		#PP	1394	5087	5065	11546

图 33

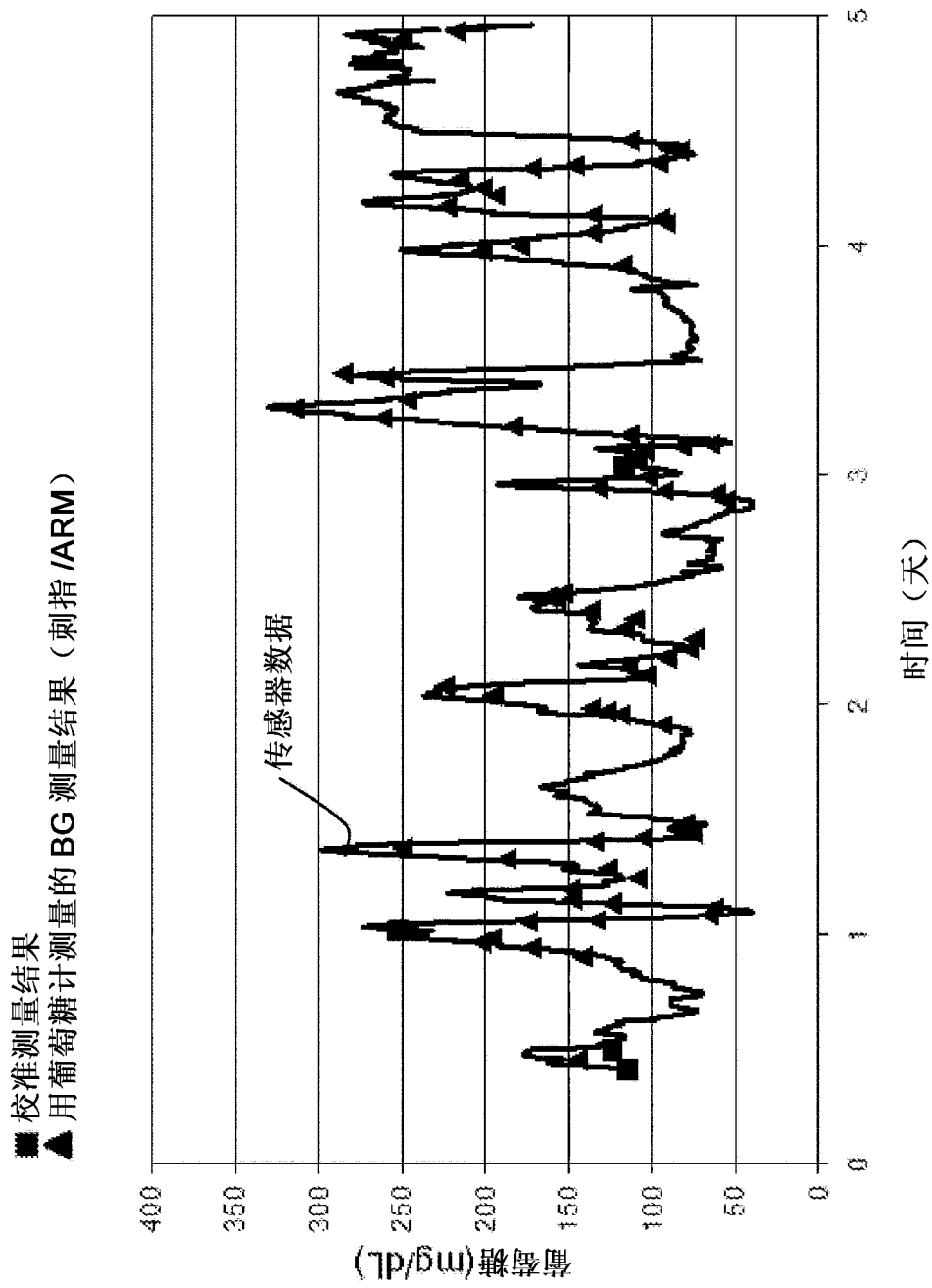


图 34

天	1	2	3	4	5	总共
MARD	22.5%	17.0%	14.5%	13.9%	13.0%	15.5%
n	173	462	417	443	339	1834

图 35

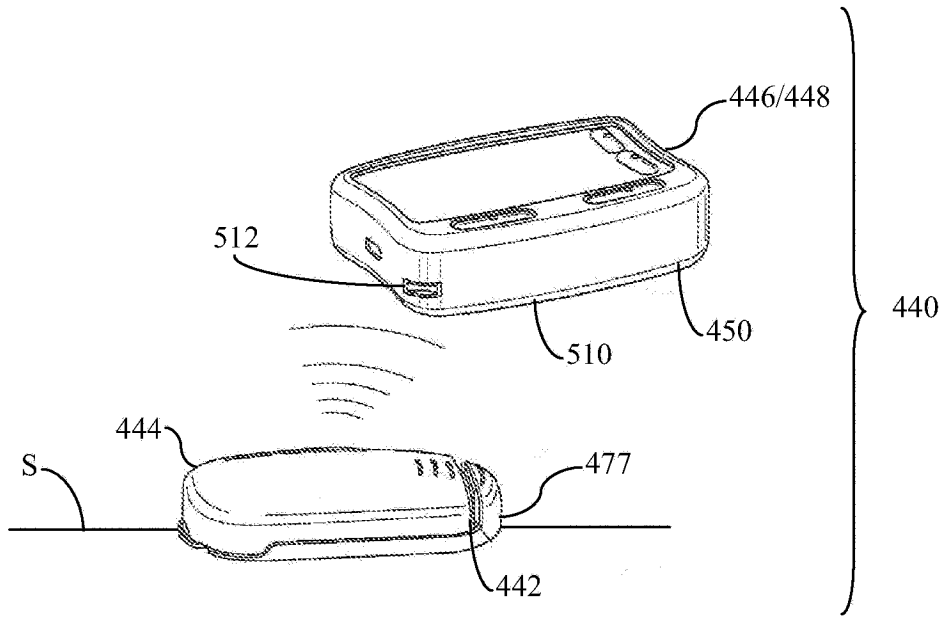


图 36A

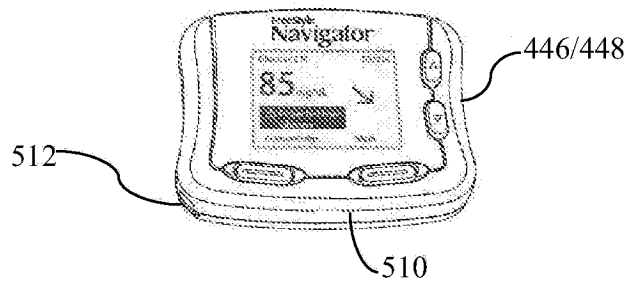


图 36B

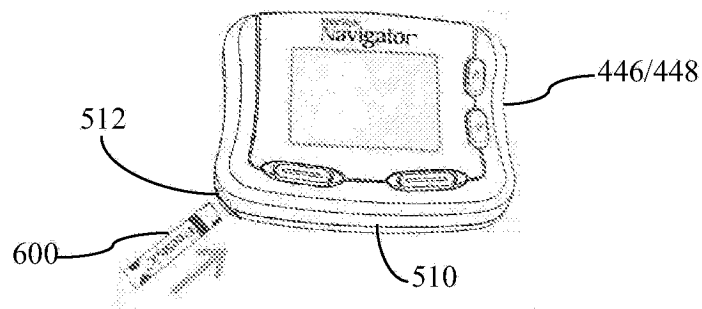


图 36C

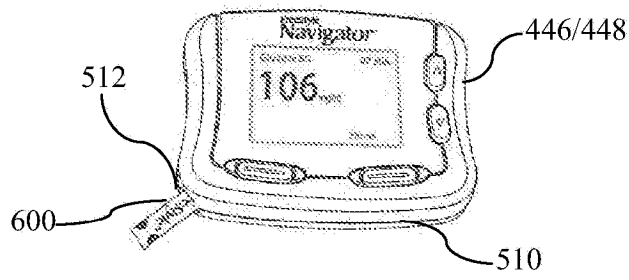
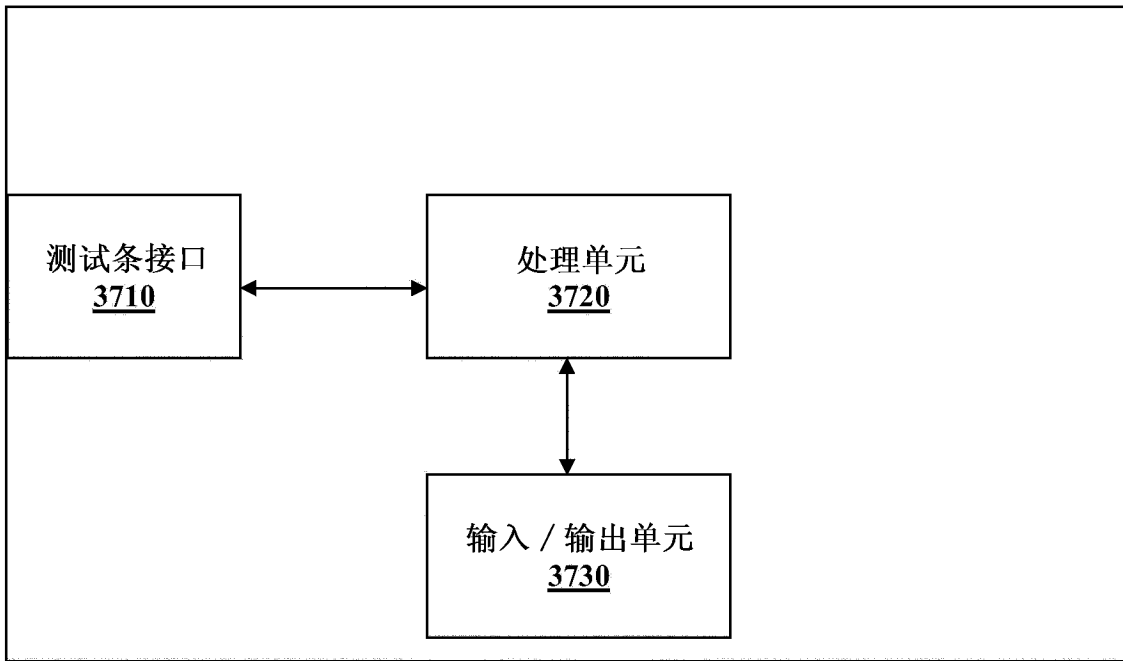


图 36D



446/448

图 37