



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110049711 A

(43)申请公布日 2019.07.23

(21)申请号 201780070036.9

迈克尔·C·博德斯 E·戈麦斯

(22)申请日 2017.09.21

(74)专利代理机构 北京市磐华律师事务所

(30)优先权数据

11336

62/397,706 2016.09.21 US

代理人 刘明霞 初晓琳

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2019.05.13

A61B 5/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61B 5/05(2006.01)

PCT/US2017/052651 2017.09.21

A61B 5/145(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C12Q 1/00(2006.01)

W02018/057695 EN 2018.03.29

C12Q 1/70(2006.01)

(71)申请人 辛辛那提大学

地址 美国俄亥俄州

申请人 外分泌腺系统公司

(72)发明人 詹森·C·海肯费尔德

雅各布·A·伯特兰

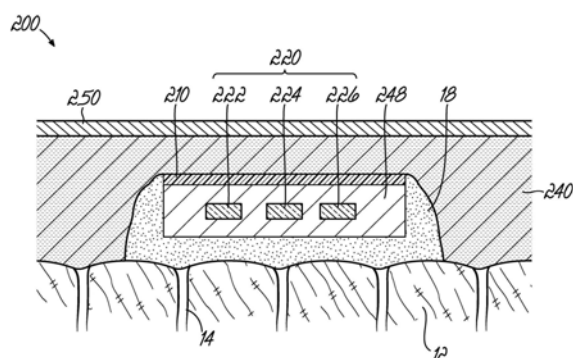
权利要求书3页 说明书11页 附图9页

(54)发明名称

准确的汗液酶感测分析

(57)摘要

用于感测生物流体(18)的装置(200)包括至少一个分析物消耗传感器(220),用于测量生物流体(18)中的分析物的至少第一分析物浓度,以及至少一个附加部件(248)。如果生物流体(18)样品流动速率小于或等于第一生物流体(18)样品的由装置(200)测量的流动速率的测量值的2倍,则至少一个附加部件(248)维持分析物消耗传感器(220)的测量值在第一浓度测量值的20%内。用于感测生物流体(18)的方法包括使用分析物消耗传感器(220)测量生物流体(18)中的分析物的第一分析物浓度,测量第一生物流体样品流动速率,当随后测量的生物流体(18)流动速率小于或等于第一生物流体样品流动速率的2倍时,将随后的分析物浓度测量值维持在第一分析物浓度测量值的20%内。



1. 一种用于感测生物流体的装置,所述装置适于放置在皮肤上,包括:
至少一个分析物消耗传感器,用于测量分析物的至少第一分析物浓度,所述分析物在第一生物流体样品中具有第一生物流体样品流动速率;以及
至少一个附加部件,当生物流体样品流动速率小于或等于所述第一生物流体样品流动速率的2倍时,所述至少一个附加部件维持分析物消耗传感器的测量值在第一浓度测量值的20%内。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述附加部件是位于所述生物流体和所述分析物消耗传感器之间的浓度调节部件,其中所述浓度调节部件适于与所述生物流体的平流接触。
3. 根据权利要求2所述的装置,其中所述浓度调节部件是扩散限制材料。
4. 根据权利要求3所述的装置,其中所述扩散限制材料适于允许第一分析物通过并阻止所述生物流体通过。
5. 根据权利要求1所述的装置,还包括:至少一个辅助传感器。
6. 根据权利要求5所述的装置,其中所述至少一个辅助传感器是以下中的至少一个:用于感测第一分析物的第二分析物特异性传感器、pH传感器、皮肤电反应(GSR)传感器、样品产生速率传感器、微热流量传感器、汗液传导率传感器、皮肤阻抗传感器或离子选择性电极传感器。
7. 根据权利要求5所述的装置,其中所述至少一个辅助传感器适于与生物流体的平流接触。
8. 根据权利要求1所述的装置,其中所述装置使用算法将生物流体样品的以下测量值中的至少一个与分析物浓度相关联:所述分析物消耗传感器的测量值、pH测量值、流动速率测量值或盐度测量值。
9. 根据权利要求1所述的装置,其中所述装置使用数据表将所述生物流体样品的以下测量值中的至少一个与分析物浓度相关联:所述分析物消耗传感器的测量值、pH测量值、流动速率测量值或盐度测量值。
10. 根据权利要求1所述的装置,还包括:
分析物感测通道;以及
多个分析物消耗传感器,所述多个分析物消耗传感器沿着所述分析物感测通道布置,其中所述装置被配置成基于来自所述多个分析物消耗传感器的输出的比较来确定生物流体样品流动速率。
11. 根据权利要求1所述的装置,还包括含有催化剂的催化剂区域,其中所述催化剂区域与所述分析物消耗传感器流体连通。
12. 根据权利要求11所述的装置,其中所述催化剂区域是所述分析物消耗传感器上的涂层。
13. 根据权利要求11所述的装置,其中所述催化剂是酶。
14. 根据权利要求13所述的装置,其中所述酶是以下中的一个:脱氢酶、氧化酶、去糖基化酶、RNA酶、DNA酶或聚合物基质。
15. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分析物消耗传感器被配置成通过测量质子的氧化还原来间接地测量pH。

16. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分析物消耗传感器被配置成测量氧化还原活性代谢物。

17. 根据权利要求1所述的装置,其中所述分析物消耗传感器被配置成间接地测量氧化还原活性代谢物。

18. 根据权利要求1所述的装置,还包括:

分析物感测通道,所述分析物感测通道具有已知的流体体积;

多个分析物消耗传感器;以及

至少一个催化剂区域。

19. 根据权利要求18所述的装置,其中所述至少一个催化剂区域相对于所述生物流体的流动方向位于所述多个分析物消耗传感器中的每一个的上游。

20. 根据权利要求18所述的装置,其中在所述生物流体的流动方向沿所述分析物感测通道布置多个成对的催化剂区域和传感器。

21. 根据权利要求18所述的装置,其中存在多个催化剂区域,催化剂区域中的每一个与所述多个分析物消耗传感器中的一个共同定位,使得所述生物流体在到达所述分析物消耗传感器中的一个之前,必须首先与所述催化剂区域中的一个反应。

22. 根据权利要求21所述的装置,其中所述催化剂区域中的每一个为以下布置中的一个:涂覆所述分析物消耗传感器中的每一个的表面或悬浮在固定基质中。

23. 一种使用适于放置在皮肤上的装置感测生物流体的方法,包括:

使用分析物消耗传感器测量分析物的第一分析物浓度,所述分析物在第一生物流体样品中具有第一生物流体样品流动速率;

测量所述第一生物流体样品流动速率;以及

当随后测量的生物流体流动速率小于或等于所述第一生物流体样品流动速率的2倍时,将随后的分析物浓度维持在所述第一分析物浓度的20%内。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中维持随后的分析物浓度包括使用所述生物流体和所述分析物消耗传感器之间的浓度调节部件,所述浓度调节部件与所述生物流体的平流接触。

25. 根据权利要求23所述的方法,还包括:

将生物流体样品的以下测量值中的至少一个与第一分析物浓度或随后测量的分析物浓度相关联:所述分析物消耗传感器的测量值、pH测量值、流动速率测量值和/或盐度测量值。

26. 根据权利要求23所述的方法,其中所述装置包括分析物感测通道和沿着所述分析物感测通道布置的多个分析物消耗传感器,所述方法还包括:

基于来自所述多个分析物消耗传感器的输出的比较来确定生物流体样品流动速率。

27. 根据权利要求23所述的方法,还包括:

使用催化剂将生物流体中的分析物转化为可由所述分析物消耗传感器测量的组分。

28. 根据权利要求23所述的方法,其中测量所述第一分析物浓度包括将电脉冲施加到所述分析物消耗传感器。

29. 根据权利要求28所述的方法,还包括:

基于所述生物流体流动速率的变化调节电脉冲的持续时间。

30. 根据权利要求23所述的方法,还包括:

将所述第一生物流体样品和随后的生物流体样品递送至所述分析物消耗传感器,每个生物流体样品具有离散体积。

31. 根据权利要求30所述的方法,还包括:

至少部分地基于毛细管力形成所述第一生物流体样品和随后的生物流体样品。

准确的汗液酶感测分析

背景技术

[0001] 非侵入式生物感测技术具有巨大的潜力,应用范围从体育运动到新生儿、到药理学监测、到个人数字健康,仅举几个应用。汗管可以提供访问血液中携带的许多相同生物标记物、化学物质或溶质的路径,并且可以提供重要信息,使人们即使在任何体征之前也可以诊断疾病、健康状况、毒素、表现和其他生理属性。汗液含有许多与血液和组织间液中找到相同的分析物和分析物浓度。组织间液甚至具有比汗液更接近血液浓度的更多分析物,特别是对于更大尺寸和更亲水的分析物(例如蛋白质)。

[0002] 如果通过皮肤获取的生物流体作为感测范例具有如此显著的潜力,那么为什么在用于囊肿性纤维化(Cystic Fibrosis)的婴幼儿氯化物汗液测定中或在非法药物监测贴剂中数十年的使用后它还没有出现?或者,为什么过去用于组织间液提取的反向离子电渗疗法产品(如手表式血糖仪)在商业上失败了?过去的挑战和失败至少部分是由于难以找到符合人体工程学和可接受的方式来产生用于采样的生物流体(非侵入性的、连续性的、无刺激性的等)。此外,过去的努力难以获得用于测量这些类型的生物流体中的分析物的足够的样品体积。减少样品体积对于快速采样或允许较低的生物流体产生速率(例如,较少的反向离子电渗电流和皮肤上的相关应力)是至关重要的。然而,简单地减少生物流体体积,尤其是在使用反向离子电渗疗法时,会引起二次挑战,诸如pH变化。

[0003] 现在提供生物流体采样率的更详细的背景描述。假设汗腺主要提供用于生物流体提取的预先存在的路径。接下来,参考Cunningham在2010年的体内葡萄糖感测(In Vivo Glucose Sensing),假设将具有 1cm^2 的采样面积的装置应用于佩戴者的手腕。假设手腕的汗腺密度为 $150/\text{cm}^2$,半径为 0.55cm (直径 1.1cm)的传感器将覆盖约 1cm^2 的面积或约150个汗腺。接下来,假设该装置在 $0.3\text{mA}/\text{cm}^2$ 下施加3分钟的反向离子电渗疗法,并产生15至150nL的生物流体。因此,每分钟产生大约5至50nL的生物流体,这是大约 0.03 至 $0.3\text{nL}/\text{min}/\text{gland}$ 的样品产生速率。如果 1cm^2 装置的流体部分是 $127\mu\text{m}$ 厚(与手表式血糖仪一起使用的凝胶厚度相同),则流体体积为 $12,700\text{nL}$ 。如果该体积完全被新的生物流体填充,则需要282至2822分钟(47至4.7小时),这表示采样间隔非常缓慢。

[0004] 接下来,考虑感测模式对所需采样间隔和装置的分析物检测范围的影响。传感器在检测时是否消耗感测的分析物,或者将分析物结合并释放回溶液中,是采样间隔和分析物检测范围的感测模式的主要区别。消耗感测的分析物的传感器(诸如酶和电流传感器)随时间聚集感测的分析物,因此不需要完全更新生物流体样品体积,并且不受生物流体中瞬时分析物浓度的限制。因此,这里对采样率和检测范围的讨论将不适用于这种传感器。另一方面,平衡局部分析物浓度的传感器,例如离子选择性电极和基于电化学适体的传感器,将仅按时间顺序确保采样间隔(即,当样品体积被新生物流体完全更新时)来产生新数据,如果生物流体样品含有传感器检测范围内的浓度,则仅记录测量值。

[0005] 例如,假设用于加压素的电化学适体传感器配置有以组织间液中加压素的正常浓度范围为中心的线性检测范围,其中通过反向离子电渗疗法提取流体。与电流传感器不同,适体传感器不消耗加压素,适体传感器也不会随着时间的推移使检测到的加压素聚集。因

此,生物流体中的加压素浓度必须保持在适体传感器的检测范围内,以便传感器检测加压素。类似地,使用具有慢的生物流体更新率的装置,例如上面讨论的手表式血糖仪,加压素的按时间顺序确保的采样间隔将在多小时范围内。这种采样间隔对于时间敏感的应用来说完全太慢,例如监测脱水或皮质醇觉醒反应,其在人醒来后在30分钟窗口内发生,并且在该窗口期间需要多次读数。

[0006] 传感器模式对于确定装置所需的生物流体样品产生速率也是至关重要的。回到手表式血糖仪,它在组织间液中的葡萄糖测量取决于样品产生速率和2小时预热时间,该样品产生速率由于受控的反向离子电渗电流而在很大程度上是确定的和可重复的,该2小时预热时间用于稳定提取过程。然而,包括汗液的生物流体样品不是那么可预测的,并且产生速率会根据出汗率而变化很大。将汗液引入手表式血糖仪会使其测量结果混乱,因为汗液和组织间液不仅具有不同的葡萄糖浓度,更重要的是,汗液的体积会使总的生物流体产生速率增加,这会增加凝胶中捕获的总葡萄糖,从而给出(不正确的)葡萄糖测量值。

发明内容

[0007] 上述装置,其具有可变的生物流体产生速率并且简单地将生物流体样品引入位于大体积凝胶或流体内的传感器是无效的,因为:(1)对于平衡传感器,分析物浓度变得稀释;(2)对于消耗传感器,分析物浓度取决于样品产生速率。

[0008] 本公开的发明的实施例提供了一种用于在含有汗液的生物流体中利用分析物消耗传感器进行准确感测的装置和方法。在一个实施例中,适于放置在皮肤上的用于感测生物流体的装置包括至少一个分析物消耗传感器,用于测量分析物的至少第一分析物浓度,所述分析物在第一生物流体样品中具有第一生物流体样品流动速率,以及至少一个附加部件,当生物流体样品流动速率小于或等于第一生物流体样品流动速率的2倍时,至少一个附加部件维持分析物消耗传感器的测量值在第一浓度测量值的20%内。

[0009] 在另一个实施例中,使用适于放置在皮肤上的装置感测生物流体的方法包括使用分析物消耗传感器测量分析物的第一分析物浓度,所述分析物在第一生物流体样品中具有第一生物流体样品流动速率,测量第一生物流体样品流动速率,以及当随后测量的生物流体流动速率小于或等于第一生物流体样品流动速率的2倍时,将随后的分析物浓度维持在第一分析物浓度的20%内。

[0010] 另外,根据本发明的一个方面,在含有汗液的生物流体中使用分析物消耗传感器还必须适应由汗液引起的pH和盐度的巨大变化。例如,5.0和7.0之间的pH变化(汗液可在此范围内变化)可导致酶传感器的酶活性变化多达50%。盐度变化具有相似但不太明显的影响。因此,本公开的发明的实施例涉及使用分析物消耗传感器的生物流体感测装置,当汗液包含部分生物流体时,所述传感器跟踪样品pH和盐度。

附图说明

[0011] 根据以下详细描述和附图,将进一步理解本公开的发明的目的和优点。

[0012] 图1是现有技术的用于生物感测的可穿戴装置的截面图。

[0013] 图2是根据本发明的一个实施例的用于生物感测的可穿戴装置的截面图。

[0014] 图3是根据本发明的一个实施例的用于生物感测的可穿戴装置的截面图。

- [0015] 图4是根据本发明的一个实施例的用于生物感测的可穿戴装置的截面图。
- [0016] 图5-8是根据本发明的各种实施例的用于生物感测的可穿戴装置的部分的截面图,示出了传感器和催化剂区域的多种配置。
- [0017] 图9示出了具有高频采样率的电极的电压和分析物浓度对时间的曲线图。
- [0018] 图10示出了具有低频采样率的电极的电压和分析物浓度对时间的曲线图。
- [0019] 图11A是根据本发明的实施例的装置的示意性截面图。
- [0020] 图11B是图11A的装置在流体接触芯吸部件之后的示意性截面视图。
- [0021] 图11C是图11A的装置在离散的流体样品进入芯吸部件之后的示意性截面图以及在采样周期内电流对时间的曲线图。
- [0022] 图12A是根据本发明的实施例的装置的示意性截面图。
- [0023] 图12B是图12A的装置在流体从腔室的开口出现之后的示意性截面图。
- [0024] 图12C是图12A的装置在流体接触芯吸部件之后的示意性截面图。
- [0025] 图12D是图12A的装置在离散的流体样品进入芯吸部件之后的示意性截面图。
- [0026] 图13是图12B的环绕部分的放大截面图。

[0027] 定义

- [0028] 如本文所用,“组织间液”或“组织液”是浸渍和包围组织细胞的溶液。组织间液存在于空隙中-细胞之间的空间(也称为组织空间)。本文所述的公开发明的实施例集中于皮肤中发现的组织间液,特别是真皮中发现的组织间液。在一些从汗管中出现组织间液的情况下,组织间液也含有一些汗液,或者,汗液可能含有一些组织间液。如本文所用,“主要是组织间液”是指含有少于50%汗液的体积的流体(即,大部分是组织间液)。如本文所用,“主要是汗液”是指含有50%或更多体积的汗液的流体(即,可含有一些组织间液,但具有与组织间液相等或更大量的汗液)。每种流体的百分比可以通过几种方法定量,诸如测量汗液中的分析物稀释液(例如,一些分析物在汗液中稀释但在组织间液中不稀释),或者通过测量和比较样品产生速率;它们各自对总流体体积的贡献(例如,在应用或未应用反向离子电渗下比较样品产生速率,或者在有或没有天然或化学诱导的汗液刺激下比较样品产生速率)。
- [0029] 如本文所用,“生物流体”是主要由组织间液或汗液当其从皮肤中出现时组成的流体。例如,45%组织间液、45%汗液和10%血液的流体是本文所用的生物流体。例如,20%组织间液、20%汗液和60%血液的流体不是如本文所用的生物流体。例如,100%汗液或100%组织间液的流体是生物流体。生物流体可以用装置内的水或其他溶剂稀释,因为术语生物流体是指流体当其从皮肤中出现时的状态。通常,与血液相比,汗液高度稀释大尺寸分析物(例如,蛋白质大于1000倍等)。在较小程度上,与血液相比,组织间液对于一些较大尺寸的分析物是稀释的(例如,取决于特定分析物,电流密度等,为10至100倍或更多或更少)。
- [0030] 如本文所用,“组织间液采样率”或“汗液采样率”或简称“采样率”是源自预先存在的通路的新生物流体样品到达测量流体或其溶质的性质的传感器的有效速率。采样率是新生物流体在一个或多个传感器处被更新的速率,因此当新流体到达时旧的生物流体被移除。在一个实施例中,虽然已经认识到可能发生一些生物流体或溶质混合,但是这可以基于体积、流动速率和时间的计算来估计。在确定按时间顺序保证上,采样率直接决定或是一个影响因素。时间和速率成反比(速率具有至少部分单位为1/秒),因此重新填充样品体积所需的短的或小的时间也可以说具有快的或大的采样率。采样率的倒数(1/s)也可以解释为

“采样间隔”(s)。采样率或间隔不一定是规则的、离散的、周期性的、不连续的、或受其他限制。与时间顺序保证一样,采样率还可包括确定先前产生的生物流体、先前产生的溶质(分析物)、其他流体或其他污染源对测量的潜在污染的影响。采样率也可部分取决于溶质的产生、输送、流体的平流输送、溶质的扩散输送,或影响新样品到达传感器的速率和/或由旧样品、溶质或其他污染源改变。在反向离子电渗提取流体样品和分析物期间,一些具有净电荷的分析物可以随着流体样品的平流更快地移动或对抗流体样品的平流更慢地移动。如果分析物的移动速度比平流移动速度更快或更慢,则采样速率仍然取决于组织间液的平流且新流体样品在更换旧样品时补充传感器。如果本公开的发明的实施例不包括穿过传感器的样品流体的净流量,并且确实包括将溶质(分析物)传输到传感器,则术语采样率可以用术语“分析物采样率”替换。如下面将更详细地描述的,采样率可以解释为平衡传感器作为感测分析物的过程的一部分,因为这样的传感器依赖于新鲜分析物流到传感器并且去除旧分析物远离传感器。

[0031] 如本文所用,“汗液刺激”是任何外部刺激产生汗液的直接或间接原因。汗液刺激的一个例子是从汗液刺激部件施用汗液刺激化学物质,例如毛果芸香碱或卡巴胆碱。刺激汗液的慢跑是汗液刺激,但不会被视为汗液刺激部件。汗液刺激可包括运动神经轴突反射性出汗,被动地将化学物质扩散到皮肤中以刺激汗液,或任何其他合适的汗液刺激方法。作为进一步的实例,可以通过简单的热刺激,通过口服给药,通过皮内注射诸如甲基胆碱、卡巴胆碱或毛果芸香碱的药物,以及通过使用离子电渗疗法皮肤引入这些药物来实现汗液刺激。

[0032] 如本文所用,“测量的”可以暗示准确或精确的定量测量,并且可以包括更广泛的含义,例如,测量某物的相对变化量。测量也可以为二态测量,例如“是”或“否”类型的定性测量。

[0033] 如本文所用,“样品体积”是空间中的流体体积,其可以多种方式定义。样品体积可以是传感器与生物流体样品的产生点之间存在的体积。样品体积可以包括样品流体可以占据的体积:皮肤上的采样部位和传感器之间,其中传感器在其与皮肤之间没有中间层、材料或部件;或皮肤上的采样部位和传感器之间,其中传感器和皮肤之间存在一个或多个层、材料或部件。

[0034] 如本文所用,“微流体部件”是在聚合物、纺织品、纸或本领域已知的其他部件中形成的通道或其他几何形状,以确定的方式输送流体。

[0035] 如本文所用,“平流运输”是由于流体的整体运动而由流体引起的物质或守恒性质的运输机制。

[0036] 如本文所用,“扩散”是物质从高浓度区域到低浓度区域的净移动。这也称为物质沿浓度梯度的移动。

[0037] 如本文所用,术语“分析物特异性传感器”是特定于分析物的传感器并且对分析物的存在或浓度进行特定化学识别(例如,离子选择性电极、酶传感器、基于电化学适体的传感器等)。例如,感测流体(例如生物流体)阻抗或电导的传感器被排除在“分析物特异性传感器”的定义之外,因为感测阻抗或电导合并了生物流体中所有离子的测量值(即,传感器不是化学选择性的;它提供间接测量)。传感器也可以是光学的、机械的、或使用特定于单个分析物的其他物理/化学方法。此外,多个传感器可以各自特定于多种分析物中的一种。

[0038] 如本文所用,术语“分析物消耗传感器”是分析物特异性传感器,其降低存在的分析物的总量(例如,酶或电流感测)。

[0039] 如本文所用,术语“平衡传感器”是分析物特异性传感器,其通过平衡分析物的局部浓度(例如,基于离子选择性或基于电化学适体的传感器)来响应并且不会减少存在的分析物总量。适体传感器可以结合分析物,但不消耗分析物(即,一旦分析物结合,相同的位点将不结合另外的分析物,此外,分析物也可以释放回溶液中)。本文所述的采样率和采样间隔的定义和计算适用于使用平衡传感器的情况。

[0040] 如本文所用,“浓度调节部件”是调节分析物消耗传感器周围的分析物浓度的任何部件。因此,减少了由于样品产生速率或样品流动速率引起的误差,并且流动速率可以变化至少2倍而传感器读数不会有20%的变化。

[0041] 如本文所用,“扩散限制材料”是传感器和生物流体之间的任何材料或部件,与这种传感器直接暴露于生物流体的情况相比,其限制分析物向消耗分析物传感器的扩散。因此,减少了由于样品产生速率或样品流动速率引起的误差,并且流动速率可以变化至少2倍而传感器读数不会有20%的变化。扩散限制材料可以是浓度调节部件。

具体实施方式

[0042] 本公开的发明的实施例至少应用于测量包括汗液或组织间液的生物流体中的至少一种分析物的任何类型的感测装置。此外,本公开的发明的实施例适用于以按时间顺序确保的采样间隔或采样率测量的感测装置。此外,本公开的发明的实施例适用于可以采取包括贴片、带、带子、衣服的部分、可穿戴装置或任何合适机构的形式感的装置,该感测装置当它运到皮肤表面时可靠地使采样和感测技术与生物流体样品紧密接近。本公开的发明的一些实施例可以利用粘合剂将装置保持在皮肤附近,而装置也可以利用其他机构来保持装置固定在皮肤上,例如带子或嵌入头盔中。本公开的发明的某些实施例将传感器描述为简单的单个元件。应当理解,许多传感器需要两个或更多个电极、参考电极或附加的支持技术或特征,为简洁起见,在本文的描述中可能未捕获这些技术或特征。传感器优选地是电性的,但也可以包括光学、化学、机械或其他已知的生物感测机制。传感器可以是分析物消耗传感器,例如酶传感器。传感器可以重复,重复三次或更多次,以提供改进的数据和读数。本公开的发明的某些实施例示出了在各种应用中感测装置的子部件,该感测装置具有使用该装置所需的更多子部件,这些子部件是显而易见的(例如电池),并且出于简洁和更集中在本发明方面的目的,这些部件未在图中明确示出或未在本公开的发明的实施例中描述。

[0043] 参考图1,示出了现有技术装置100的一部分,其定位在皮肤12上。装置100包括凝胶140,例如琼脂,其可选地包含汗液刺激剂(例如毛果芸香碱),和可选的电极150(例如银或碳)。电极150可用于将汗液刺激剂离子电渗递送至皮肤12以引起出汗和/或用于通过反向离子电渗疗法产生生物流体到皮肤表面的流动。装置100还包括至少一个分析物消耗传感器120,其具有参考电极122、对电极124和工作电极126。工作电极126涂有一种材料(未示出),例如酶,其消耗分析物(例如,葡萄糖氧化酶消耗葡萄糖)。工作电极126可以配置有任何其他合适的涂层,例如用于检测乳酸盐、乙醇等的涂层。装置100还包括与电极150相对的对电极152和用于与皮肤12电接触的凝胶142。如果生物流体样品仅通过反向离子电渗疗法产生,然后将反向离子电渗疗法电流加倍将使组织间液产生速率可预测地增加。因此,可以

通过传感器120测量凝胶140中的分析物浓度的增加,并且装置100可以对生物流体中的分析物浓度进行有意义的确定。然而,如果生物流体中存在汗液,则样品产生速率可能显著变化并且将不再由装置100可预测。例如,即使在通过人工手段产生稳定的汗液基线的情况下,任何数量的日常因素,诸如进入热房间、走路、进食、变得紧张等等,也可能导致出汗率在不可预测的持续时间或幅度上增加。生物流体样品产生速率的这种不可预测的变化可能无法由装置100测量,使得不可能进行准确的分析物测量。

[0044] 参考图2,在本公开的发明的实施例中,装置200的一部分包括凝胶240和分析物消耗传感器220,其包含参考电极222、对电极224和工作电极226。工作电极226特定于分析物并在测量浓度时消耗分析物(即,它是分析物消耗电极)。生物流体18可以被刺激或自然流动。当生物流体18进入凝胶240时,由于凝胶240的体积相对较大,生物流体18中的分析物将被稀释。因此,如果传感器220从凝胶240接收生物流体18,则所采取的任何测量可能都不准确。因此,装置200还包括扩散限制材料248和汗液不可渗透的基底210,基底210减小了扩散限制材料248和凝胶240之间的接触面积。扩散限制材料248围绕传感器220,使得传感器220不与凝胶240接触。扩散限制材料248被配置成使得其刚性足以支撑基底210并且可以在基底210和皮肤12之间容纳一定体积的生物流体18,例如汗液。因此,当扩散限制材料248从皮肤12露出时,扩散限制材料248直接暴露于生物流体18的平流。因此,当分析物移动通过扩散限制材料248时,传感器220从生物流体18接收分析物,而不是从凝胶240接收生物流体18。生物流体18本身不通过扩散限制材料248。来自生物流体18的分析物到达传感器220的速率受到分析物可以通过扩散限制材料248扩散的速率的限制。因此,生物流体18从皮肤12流动速率的变化不会影响从皮肤流出的分析物和由传感器220对分析物的消耗之间的局部平衡。因此,样品产生速率或样品流动速率可以变化至少2倍而不会导致传感器读数变化超过20%。这些百分比可以在使用校准溶液之前通过校准装置来验证(例如,恒定的流动速率和变化的分析物浓度,并且根据变化的流动速率和恒定的分析物浓度进行校准)。示例性的扩散限制材料包括较高重量百分比(例如,20%或更多)的琼脂凝胶、纳米多孔过滤膜、透析膜、轨道蚀刻膜或其他合适的材料。因为这些扩散限制材料最低限度地限制一种或多种分析物向传感器220的扩散,所以它们可以适用于传感器220,例如,作为保形涂层或松散膜(即,未附着的膜)。在一个实施例中,保形涂层可以是聚合物,例如PVC,其通过溶液涂覆施加并通过加热或真空快速干燥以产生纳米多孔涂层。此外,保形涂层可以是具有弱粘合剂或自粘效应(例如,絮凝、沉降)的浆料或纳米珠复合物。在一个实施例中,松散膜可以通过传感器上施加的压力保持的轨道蚀刻膜(例如,由芯吸材料或通道推压在膜和传感器上引起的压力)。例如,如果存在使分析物移动通过薄膜的松散边缘所需的相对长的通路,松散膜可能是合适的,这因此也产生扩散限制效果。在一些情况下,扩散限制材料将允许传感器220的副产物的扩散和去除,尤其是酶传感器的副产物,其将分析物分解或转化成可包含副产物的其他化学成分。

[0045] 参考图3,在本公开的发明的一个实施例中,装置300的一部分包括扩散限制材料348和芯吸泵332,例如水凝胶,以去除旧的或多余的汗液。装置300还包括芯吸部件330,例如纸、人造丝织物、膜或微流体通道,以将生物流体18带入装置300并与传感器320、322接触并最终进入芯吸泵332。传感器322可以是辅助传感器,用于进一步提高主要分析物消耗传感器320所进行的测量的准确性。例如,辅助传感器322可以测量以下中的一个或多个:汗液

产生、样品产生速率、皮肤阻抗、汗液传导率、皮肤电反应 (GSR)、生物流体样品的pH值、装置温度、低温流动速率、盐度或者与汗液产生速率成比例的离子或其他分析物浓度,例如 Cl^- 或乳酸盐。对于其他实施例,而不是或者除了辅助传感器322被配置为测量生物流体18的pH之外,分析物消耗传感器320可以被配置为通过测量质子的氧化还原来间接地测量pH。可选地,分析物消耗传感器320可以被配置成测量氧化还原活性代谢物,例如 $\text{FADH}_2/\text{FAD}^+$ 、 NADH/NAD^+ 、 $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$,或其他生物或化学氧化还原分子。在另一个实施例中,装置300还可以通过例如测量电信号间接地检测代谢物。例如,葡萄糖氧化酶产生过氧化物,其与普鲁士蓝($\text{C}_{18}\text{Fe}_7\text{N}_{18}$)反应以产生可测量的电信号。所有这些配置都在本公开的范围之内。

[0046] 在本公开的发明的一个实施例中,这些辅助测量中的一个或多个可用于将分析物消耗传感器的输出转换成分析物浓度。例如,用分析物消耗传感器测量汗液葡萄糖的装置使用辅助传感器来测量生物流体pH。使用算法、公式、查找表或其他合适的手段,该装置将鉴定测量的pH的预期酶活性水平,然后相应地校正葡萄糖测量值。类似地,辅助传感器可以是汗液传导率传感器、 Na^+ ISE、或用于测量生物流体盐度和生物流体样品流动速率的其他传感器。盐度测量以与pH测量类似的方式用于校正酶活性水平变化。生物流体样品流动速率测量值可以通过向装置提供关于生物流体体积或流动速率变化的信息来进一步校正葡萄糖传感器。例如,该装置可以被配置成测量2倍的样品流动速率范围内的葡萄糖浓度。通过测量样品流动速率,可以使用算法或其他合适的方法来校正实际通过葡萄糖传感器的样品体积的测量葡萄糖浓度。例如,算法可以使用测量的样品流动速率以提供从时间0到时间t的估计样品体积。使用来自分析物消耗传感器的输出,该算法还可以确定从时间0到时间t测量的葡萄糖的摩尔数。然后,该装置将具有时间0至时间t时段的总葡萄糖浓度值。在辅助传感器322是GSR传感器的实施例中,可以通过确定汗液产生和识别增加或减少出汗率的时段来进一步改善盐度和样品流动速率测量值。

[0047] 进一步参考图3,在一个实施例中,辅助传感器322也可以特定于由主传感器320感测的相同分析物。例如,传感器322、320都可以特定于葡萄糖。扩散限制材料348为主传感器320创建扩散受限环境,这在大多数情况下提高了传感器精度。然而,通过扩散限制材料348的分析物扩散速率将随着生物流体样品中分析物浓度的增加而增加。因此,在分析物浓度增加时段期间,主传感器320增加的分析物消耗可局部降低扩散限制材料348内的分析物浓度,导致主传感器320在浓度实际上为增加时段期间(不准确地)测量稳定的分析物浓度。利用被配置成测量相同分析物的辅助传感器322,它可以测量通过扩散限制材料348扩散的任何剩余分析物。然后可以集成两个传感器320、322的测量值以提供由装置300接收的分析物分子准确的总量。

[0048] 参考图4,在本公开的发明的实施例中,装置400的一部分包括汗液不可渗透的基底410、芯吸部件430和体积(volume)490,生物流体18的平流可以移动通过该体积490。当生物流体18从皮肤12出现时,生物流体18穿过芯吸部件430朝向芯吸泵432移动。体积490邻近芯吸部件430,使得当生物流体18移动通过芯吸部件430时,生物流体18进入体积490。装置400的传感器420、422承载在汗液不可渗透的基底410上并且定位在体积490内。因此,如果新样品的流动速率足够高(例如,50nL/min),传感器420足够小(例如,50×50 μm^2),并且围绕传感器420的体积490足够大(例如,200nL),然后分析物消耗传感器420将不能消耗足够的分析物以显著改变体积490中的分析物浓度(例如,传感器信号在2倍的流动速率变化上

的变化不超过20%，诸如从1到2nL/min/gland)。因此，体积490允许分析物消耗传感器420在一定范围内的生物流体流动速率下准确地测量分析物浓度。此外，辅助传感器422与芯吸部件430接触。因此，与分析物消耗传感器420不同，辅助传感器422与流过芯吸部件430的生物流体18接触。辅助传感器422可以是测量汗液产生、样品产生速率、pH、装置温度或盐度中的一个或多个传感器，以进一步提高分析物消耗传感器420所进行的测量的准确性。可以通过使用浓度调节部件来产生体积490，可以通过凝胶、微流体几何形状或其他合适的方法来限定体积490。体积490也可以是简单的开放空间。其他示例性的浓度调节部件包括填充有结合并释放分析物的适体的珠子，其可用于与体积490所示的目的类似的目的。可选的浓度调节部件也可以是本文所述的扩散限制材料。然而，使用所述的浓度调节部件将导致较慢的采样间隔，因此在按时间顺序确保的分析物测量之间的时间较长。为了保证按时间顺序确保，样品体积和样品流动速率(例如，热流量计，未示出)可以被确定或测量，以提供新鲜的生物流体样品到达传感器的速率。

[0049] 本公开的发明的另一个实施例包括微流体通道或芯吸材料，其与通过装置的生物流体18的流动重合或平行布置。参考图5，在本公开的发明的实施例中，装置包括已知体积540的感测通道500，其由顶部的流体不可渗透的基底510和底部的流体不可渗透的基底512界定。例如，进一步参考如图4所示，感测通道500可以与芯吸部件430平行布置，或者可以是与芯吸部件430相同的部件。分析物消耗传感器520位于感测通道500中。生物流体18流过感测通道500并穿过分析物消耗传感器520的流动方向由箭头20表示。

[0050] 对于一些分析物，可能难以开发用于汗液感测装置中的合适的分析物消耗传感器。在这种情况下，可以证明包括可以检测分析物的转化形式的传感器更方便，例如在与催化剂相互作用后分析物的产物。因此，在一些实施例中，分析物消耗传感器包括催化剂。再次参考图5，传感器520相对于生物流体18的流动的上游是催化剂区域580，其被选定的催化剂功能化，以便于测量传感器520的目标分析物。催化剂区域580可以与分析物消耗传感器520流体连通。催化剂可以是酶，例如脱氢酶、氧化酶或去糖基化酶。在其他情况下，催化剂可以是RNA酶、DNA酶或聚合物基质。确定催化剂区域580的尺寸(即，含有足够量的酶)，使得当生物流体18流过催化剂区域580时，生物流体18的样品中存在的总分析物浓度被催化剂转化为可以被作为中介物的物质，其可以通过传感器520检测。根据在本领域中已知的技术，可以通过考虑酶动力学、扩散动力学、生物流体流动速率等来确定用于实现此目的的催化剂区域580的尺寸和/或催化剂量。催化剂区域580内的酶功能化可以通过将酶直接固定在暴露于生物流体18的表面上或通过将酶固定在合适的基质中来实现。用于固定酶的基质的合适材料包括但不限于涂覆的二氧化硅纳米粒子、醋酸纤维素薄膜、凝胶和导电聚合物。合适的凝胶的实例包括聚丙烯酰胺、琼脂糖和壳聚糖。合适的导电聚合物的实例包括聚吡咯、聚(N-(4-(3-噻吩基亚甲基)-氧基羰基苯基)马来酰亚胺-共-吡咯)、聚苯胺薄膜、带电荷的多糖(羟甲基化纤维素)、壳聚糖和聚(5-羟基-1,4-萘醌-共-5-羟基-3-乙酸-1,4-萘醌)。

[0051] 本公开的发明的一些实施例可受益于在感测通道中具有多个分析物消耗传感器。参考图6，其中相似的数字表示与图5中描绘的部件相似的部件，至少部分地由汗液不可渗透的材料610、612限定的感测通道600包括多个分析物消耗传感器620、622、624。多个分析物消耗传感器620、622、624沿着感测通道600布置，使得当生物流体18流入装置时，它将顺

序地传送到传感器620、622、624。通过比较传感器620、622、624在样品流过通道600时产生的信号,装置可以确定样品流动速率。例如,通道600可以是装置内的微流体芯,并且分析物消耗传感器620、622、624可以被配置为测量加压素。当生物流体18的样品流过感测通道600并穿过传感器时,第一传感器620测量加压素的第一浓度,第二传感器622测量加压素的第二浓度,第三传感器624测量加压素的第三浓度。该装置将比较这三个浓度和测量每个浓度的时间以确定样品流动速率。此外,即使一个或多个传感器被分析物饱和,具有多个分析物消耗传感器也允许装置继续准确地测量分析物浓度。例如,如果第一传感器620变得被葡萄糖饱和,则未消耗的葡萄糖将向下游流到第二传感器622,或如果第二传感器622也饱和,则未消耗的葡萄糖将向下游流到第三传感器624。然后,该装置可以添加由传感器620、622、624中的每一个测量的浓度,以确定流入感测通道600的葡萄糖的总量。

[0052] 参考图6至图8,各种实施例中的催化剂区域的数量和排列可以变化。例如,如图6所示,单个催化剂区域680可以位于所有传感器620、622、624的上游。如图7所示,多个催化剂区域780、782、784、786、788位于多个分析物消耗传感器720、722、724、726的上游。更具体地,催化剂区域780、782、784、786、788与分析物消耗传感器720、722、724、726交替。因此,在每个催化剂区域和分析物消耗传感器对(例如,780、720)内,催化剂区域位于分析物消耗传感器的上游。催化剂区域/传感器布置可以采用其他合适的形式,只要目标分析物根据应用的需要有效地转化为可检测的物质即可。例如,参考图8,每个传感器820、822、824、826被催化剂区域880、882、884、886覆盖或涂覆有催化剂区域880、882、884、886(例如,酶涂层或固定层)。在该配置中,每个传感器820、822、824、826与催化剂区域880、882、884、886中的一个共同定位,使得流到每个传感器820、822、824、826的分析物将首先与催化剂区域880、882、884、886中的一个相互作用。

[0053] 具有分析物消耗传感器的实施例可以包括用于测量连续系统中的分析物的方法和装置,不论通过数字化或离散采样的样品流动速率或体积尺寸。在各种实施例中,离散采样包括(1)电脉冲和/或(2)离散体积计量系统。根据本发明的实施例的离散采样允许在存在低的流动速率和/或体积尺寸时精确测量分析物浓度。例如,图9示出了高频率的脉冲,其提供在慢的流动速率下测量的不准确的浓度。图10示出了调整频率的脉冲,其提供在相同的流动速率下更准确或校正的浓度。脉冲持续时间(t_d)取决于流体体积,对于较小的体积或生物流体到传感器的流动速率需要较短的脉冲。作为示例,当体积小于 $20\mu\text{L}/\text{min}$ 且供应速率为 $1\mu\text{L}/\text{min}$ (对于0.6V的电压)时,脉冲持续时间可小于10秒。脉冲时间将随着流动速率增加或减少而变化。

[0054] 在一个实施例中,短的电脉冲缩短了被催化剂还原/氧化的中介物或催化产物的量。可以基于目标分析物的流动速率来调节脉冲的频率。短的采样确保不会消耗所有中介物,并且目标分析物的较慢流动速率维持中介物的消耗速率。如果使用流量计获知流动速率,则如果流动速率改变,就可以在软件中相应地调整电脉冲的频率或持续时间

[0055] 参考图11A-图11C所示,在包括分析物消耗传感器的实施例中,离散体积计量系统包括生物流体感测装置1010,其是封闭或密封系统,离散的、量化的流体样品在其中独立于流动速率被传送和分析。装置1100包括流体不可渗透的腔室1110,其包括开口1110a。腔室1110可以由例如丙烯酸制成。腔室1110限定了流体通道1140,其可以涂覆有疏水材料(例如,特氟隆或硅胶)。通道1140设计成接收连续的、压力驱动的分析物流体流。样品流体通过通

道1140朝向开口1110a行进。装置1100还包括芯吸部件1130(例如,人造丝或聚酯纤维),其至少一部分与腔室1110的开口1110a相邻。芯吸部件1130从通道1140输送流体并将离散样品传送到分析物传感器1120。虽然未示出,但是如上所述的扩散限制材料可以充当芯吸部件1130和传感器1120之间的屏障。泵1132与芯吸部件1130流体接触并且在图中辅助样品流体通过芯吸部件1130并穿过分析物传感器1120(或存在时的扩散限制材料)。用于泵1132的合适材料包括聚丙烯酸钠或芯吸材料。

[0056] 如图11A所示,由于疏水涂层,形成凸弯月面。随着更多流体进入通道1140,凸弯月面朝向芯吸部件1130移动并最终接触芯吸部件1130。如图11B和图11C所示,当弯月面接触芯吸部件1130时,发生自发的毛细管流动并且样品流体的液滴进入芯吸部件1130。当样品流体的液滴行进通过芯吸部件1130时,通道1140中的流体与芯吸部件1130失去接触。因此,至少部分地由于毛细管力而使彼此形成单独的样品液滴。仅当达到特定体积时,弯月面才与芯吸部件1130接触。液滴的体积取决于几个因素,但主要取决于腔室或开口与芯之间的高度(见图13)。随着更多流体进入通道1140,重复该过程。该装置与流动速率无关(即,流动速率可以变化或甚至不稳定),并且当达到预定体积时,液滴仅进入并移动通过芯吸部件1130并且经过分析物传感器1120。因此,芯吸部件1130传输一系列离散的、量化的流体样品穿过分析物传感器1120(或当存在时的扩散限制材料)。分析物传感器1120附近存在反应区域,全部或部分分析物在其中被消耗或反应。当每个离散样品接触并经过分析物传感器1120时,测量的电流将快速增加,然后随着分析物被传感器1120消耗或当其从传感器1120流出时减小(图11C)。在一个实施例中,分析物的浓度通过电流 v .时间曲线下的面积测量。另外,样品的流动速率通过测量每个样品的周期性来计算。

[0057] 由于分析物被快速消耗并使结果不准确,因此低的(或变化的)流动速率(例如,小于20 μ L)和低的体积(例如,小于20 μ L)流体通常难以或不可能精确测量分析物浓度。例如,随着流量在小体积内增加,分析物浓度似乎因为消耗了更多的分析物而增加。在本公开的发明的一个方面,对于连续流动系统,通过使分析物消耗速率和流体样品的体积分配结合起来改进测量,以确保精确测量分析物的浓度(即,曲线下的面积)。除了浓度之外,样品的流动速率还通过在每次接收一组流体时测量每次电流上升中的每个样品的周期性来直接采样。

[0058] 在本公开的发明的一个方面,对分析物传感器1120的流体供应可以是主动的或被动的。例如,装置1100包括被动的自发毛细管流以向分析物传感器1120提供流体样品。在一个实施例中,具有主动流体供应的离散体积计量系统可包括传感器和泵,传感器检测何时存在足够量的流体,泵相应地分配流体样品。

[0059] 参考图12A至图12D,在包括分析物消耗传感器的另一个实施例中,示出了具有主动流体供应的离散体积计量系统。离散体积计量系统包括可以密封到皮肤12的装置1200(例如,通过胶带或其他粘附技术)。装置1200包括流体不可渗透的屏障1210,其包括开口1210a。屏障1210限定了流体贮存器1240,其可以涂覆有疏水材料。在所示实施例中,流体贮存器1240由芯吸材料制成。腔室1210可以由例如丙烯酸制成。装置1200还包括芯吸部件1230,芯吸部件1230将流体从贮存器1240传送到分析物传感器1220。虽然未示出,但是如上所述的扩散限制材料充当芯吸部件1230和传感器1220之间的屏障。芯吸部件1230的至少一部分与腔室1210的开口1210a相邻。贮存器1240设计成从皮肤接收生物流体(例如汗液)流。

[0060] 随着时间的推移,生物流体填充储存器1240,产生迫使流体开始移动通过开口1210a的压力(图12B)。在芯吸部件1230和开口1210a之间可存在疏水介质(例如,空气)。来自储存器中的流体的流体压力和周围介质的疏水性导致水从开口1210a凸出。如图12C所示,由于毛细管力,移动通过开口1210a的流体在溢出腔室1210的顶部之前接触芯吸部件1230。芯吸部件1230和开口1210a之间的距离基于例如,样品流体的性质和开口1210a的尺寸来确定。当生物流体的样品通过芯吸部件行进时,贮存器1240中的生物流体与芯吸部件1230失去接触(图12D)。随着更多的生物流体进入贮存器1240,重复该过程。因此,芯吸部件1230传输穿过分析物传感器1220的一系列离散的、量化的生物流体样品。与装置1100一样,当传感器1220消耗每个样品中的分析物时,或者当它离开传感器1220时,测量的电流将快速增加然后减小。

[0061] 参考图13,液滴的形成和最终体积至少部分地由芯吸部件1230相对于开口1210a的高度(h)和开口1210a的直径(D)控制。为了理解可分配的体积的量,将液滴粗略估计为半球的体积($V = \frac{2}{3}\pi(h)^3$) (假设高度和开口尺寸相同,即D=h),体积可以小至1nL(例如,对于h=0.8mm)或几百μL(例如,对于h>4mm)。为了分配一系列离散的液滴,毛细管桥(图11B中所示)必须反复断裂。例如,如果1)疏水性特性没有改变,2)有足够的输入流动阻力以允许液滴脱离,毛细管桥可能反复断裂,这可以例如通过使供应通道比液滴室更薄和更长或者通过使h大于D来控制。减小或增加h或D将直接影响分配的液滴的体积和进入芯吸部件1230的液滴的频率。因此,感测的液滴的体积和频率可以通过改变h或D来确定。此外,增加腔室1210和/或开口1210a的疏水性或结构也可以影响液滴的形成和体积。例如,腔室1210包括围绕开口1210a的尖锐边缘,其增加了液滴的阻塞。

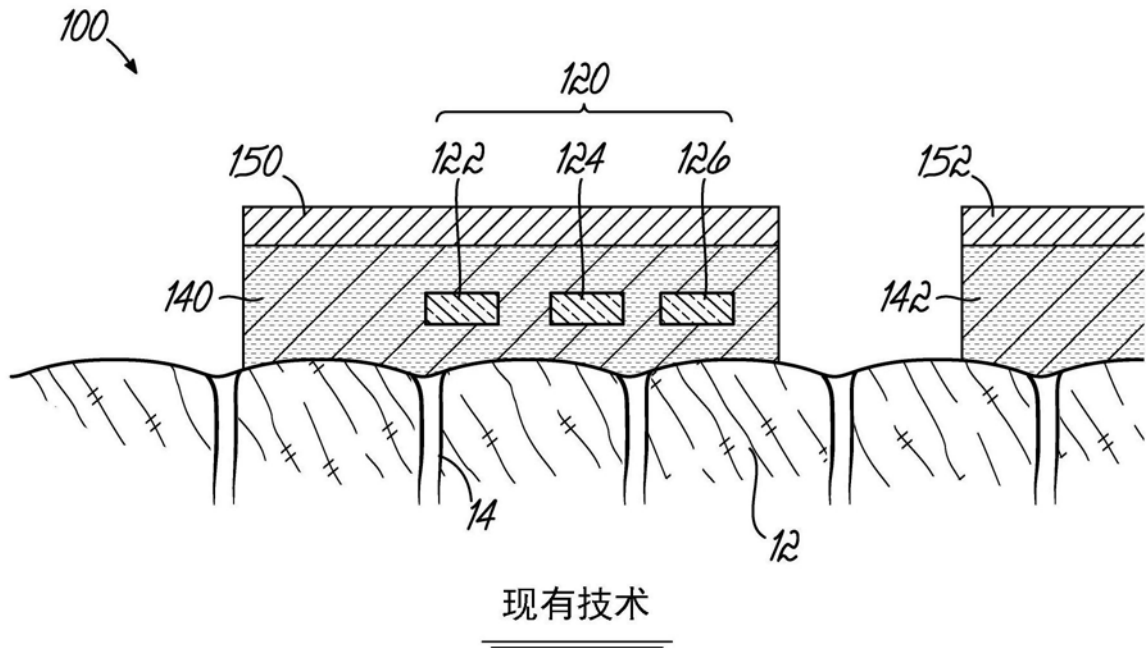


图1

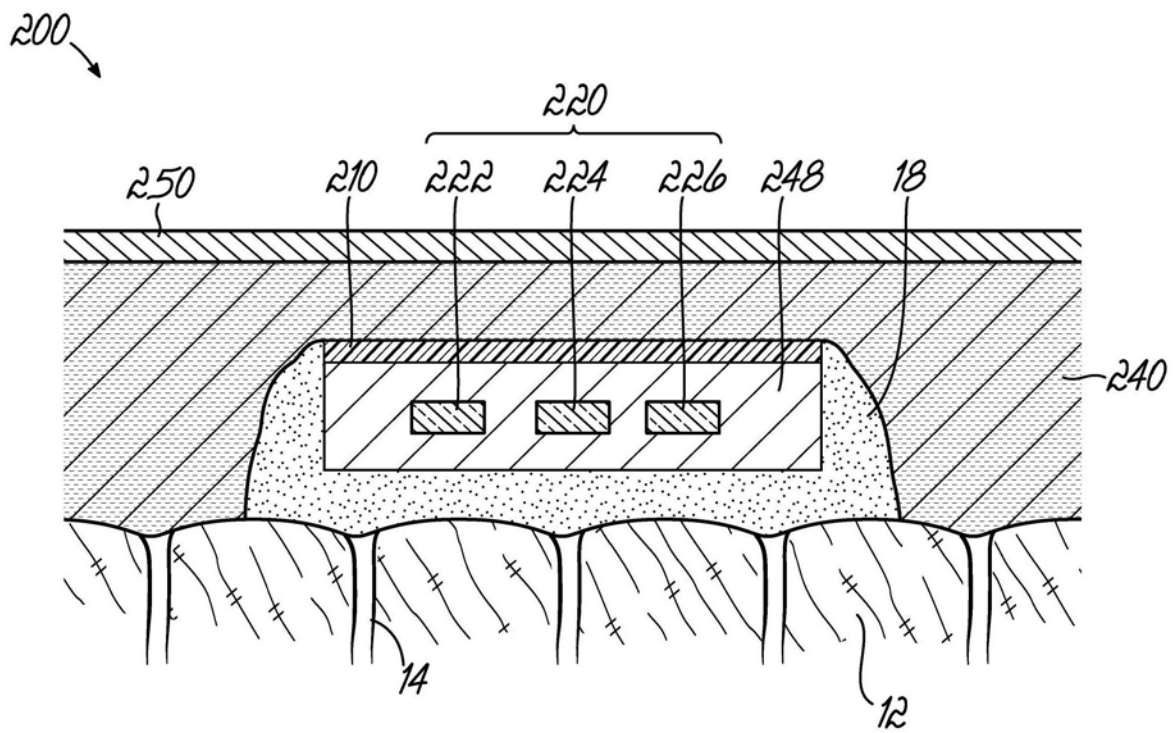


图2

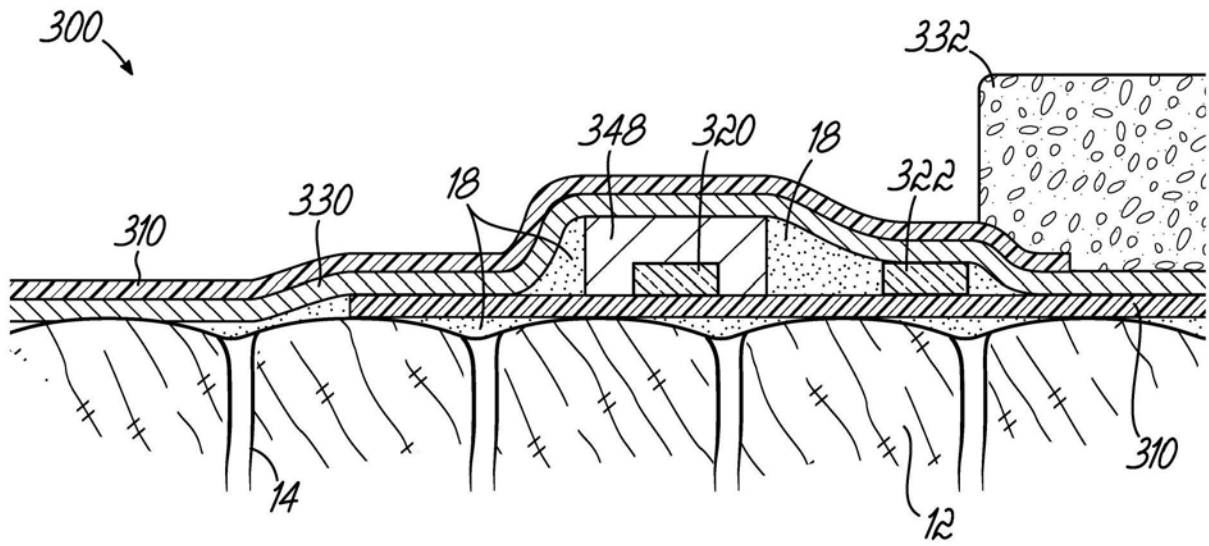


图3

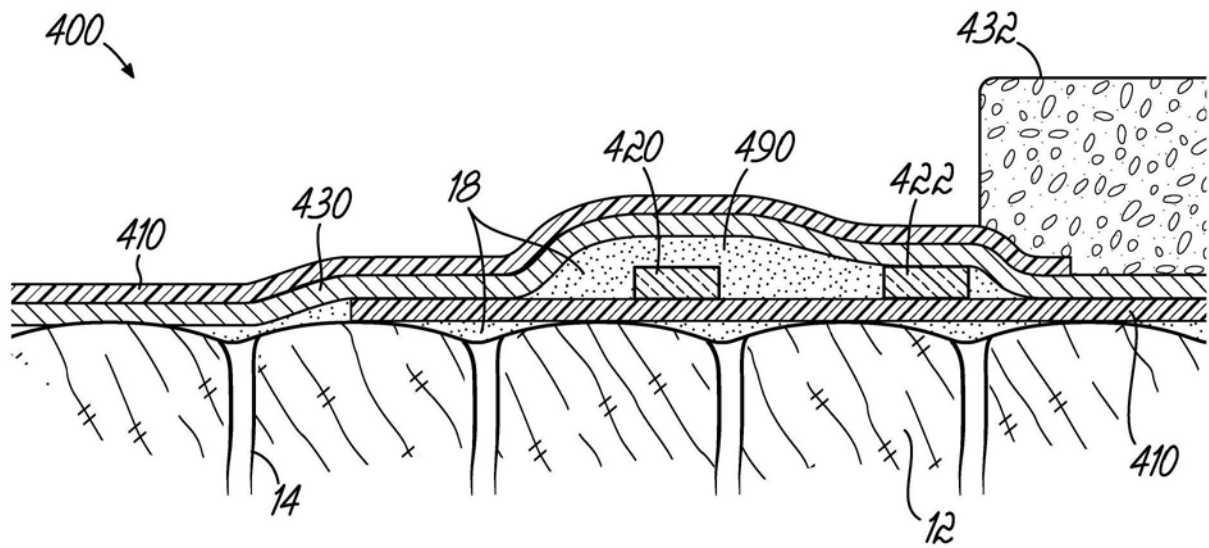


图4

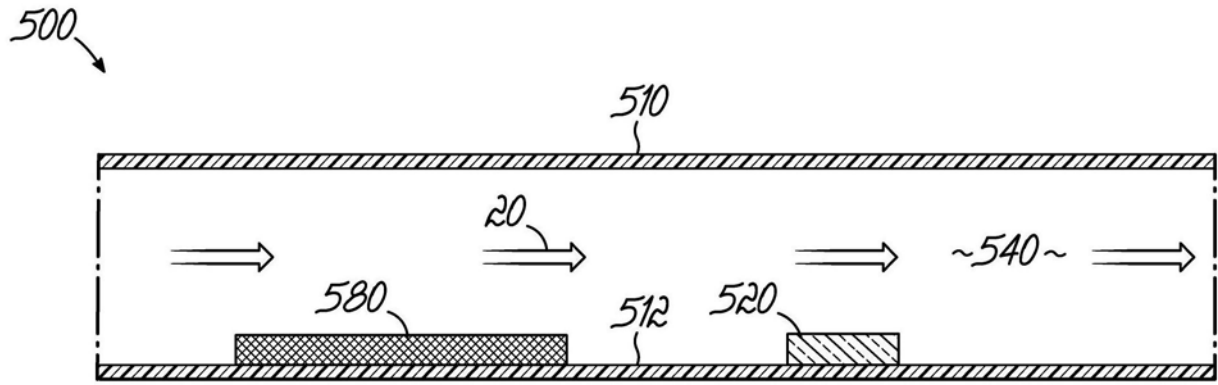


图5

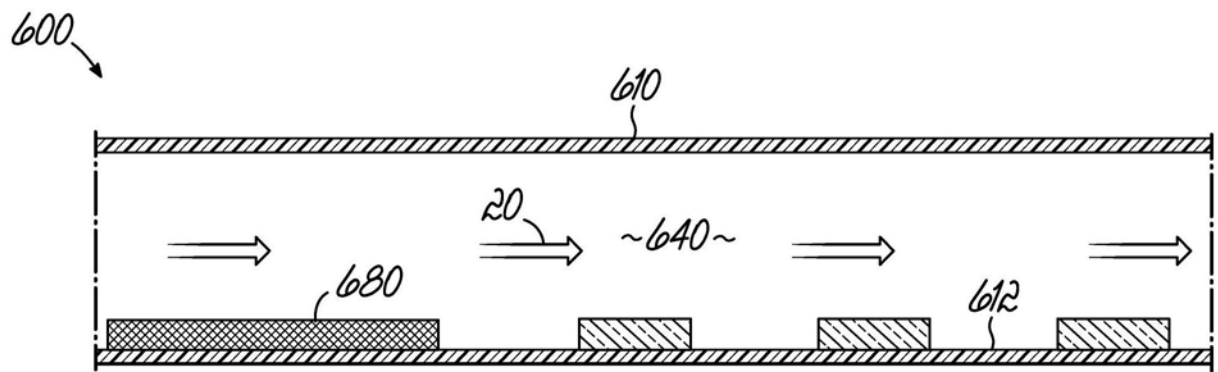


图6

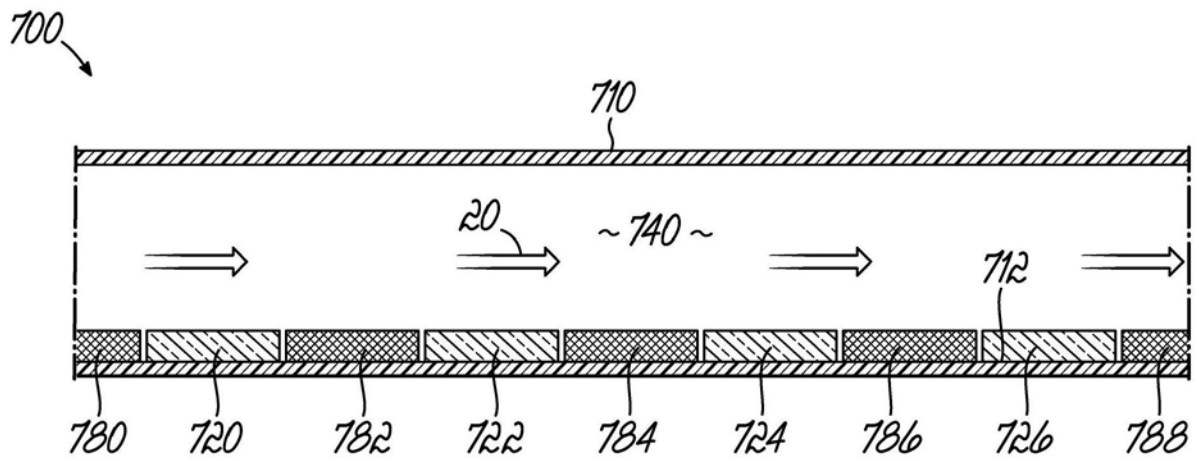


图7

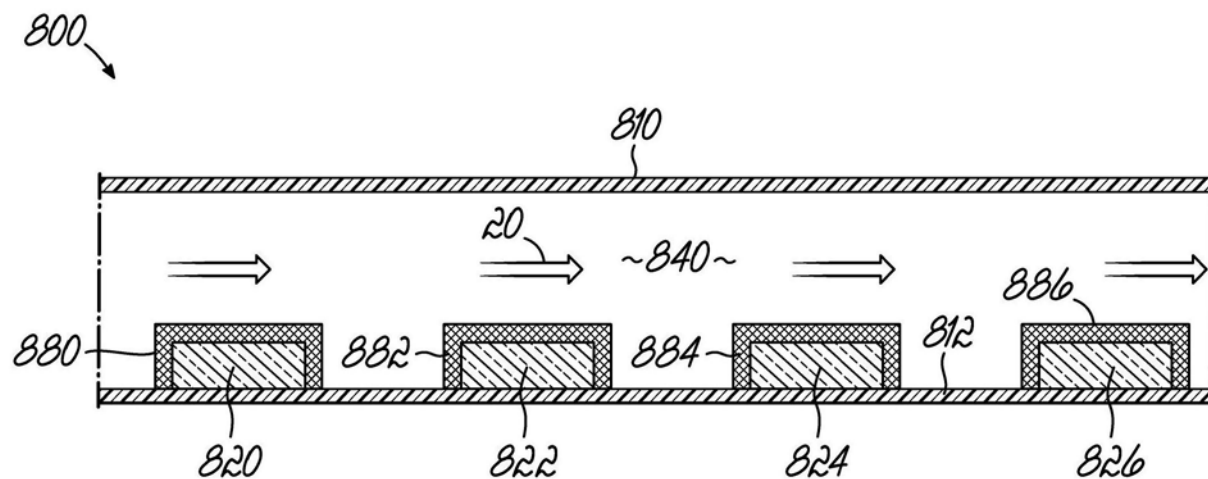


图8

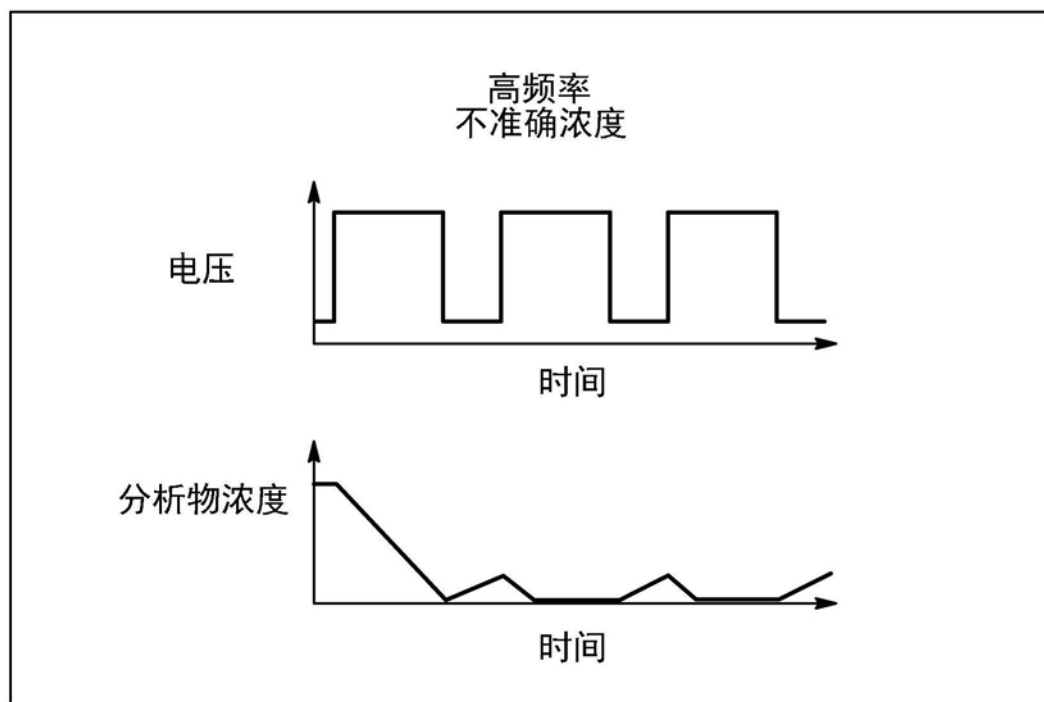


图9

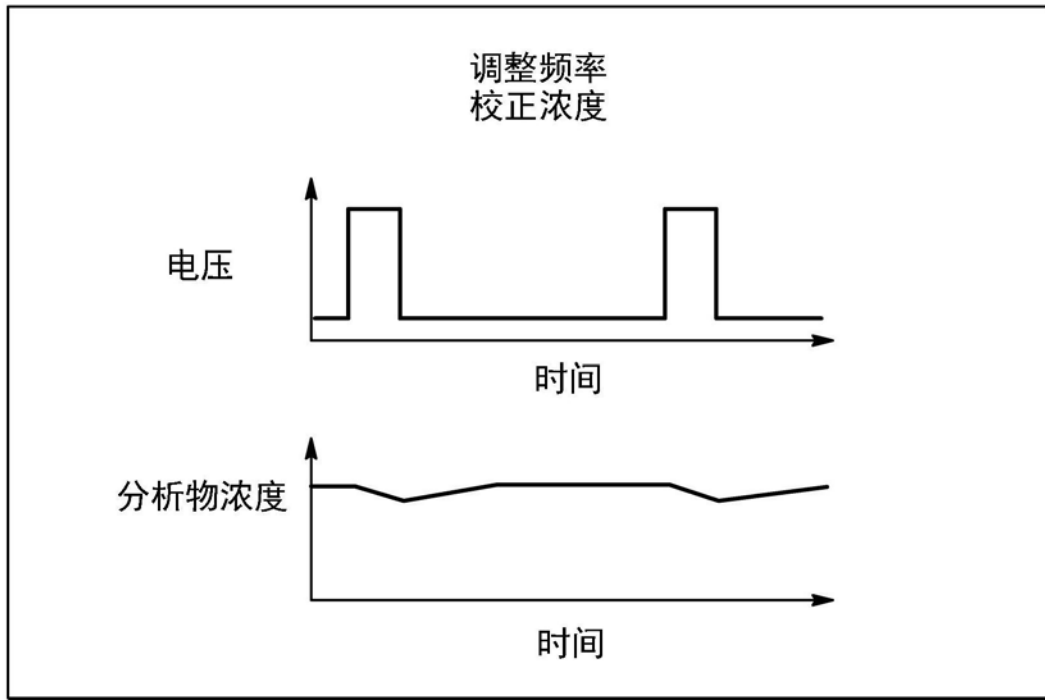


图10

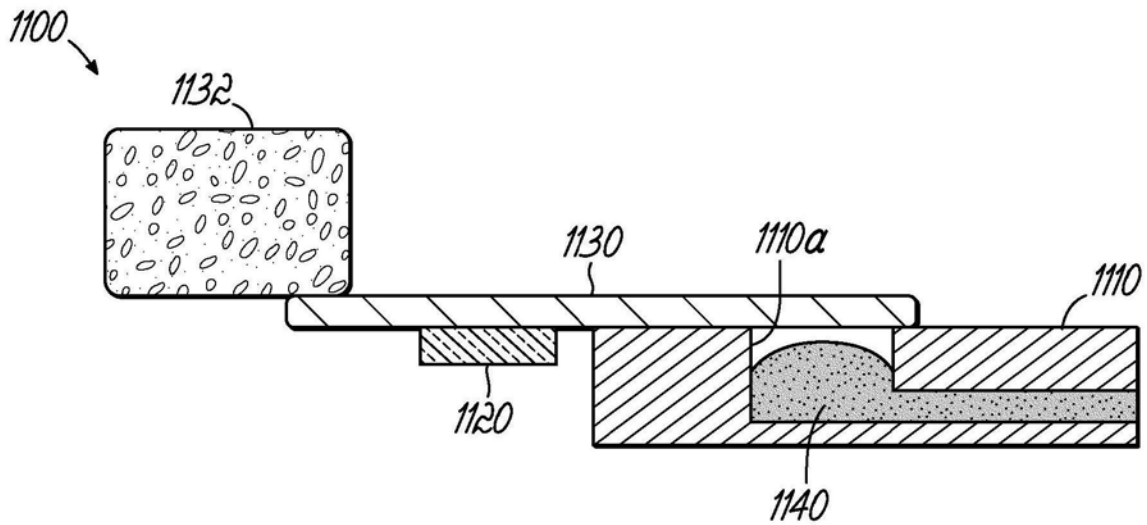


图11A

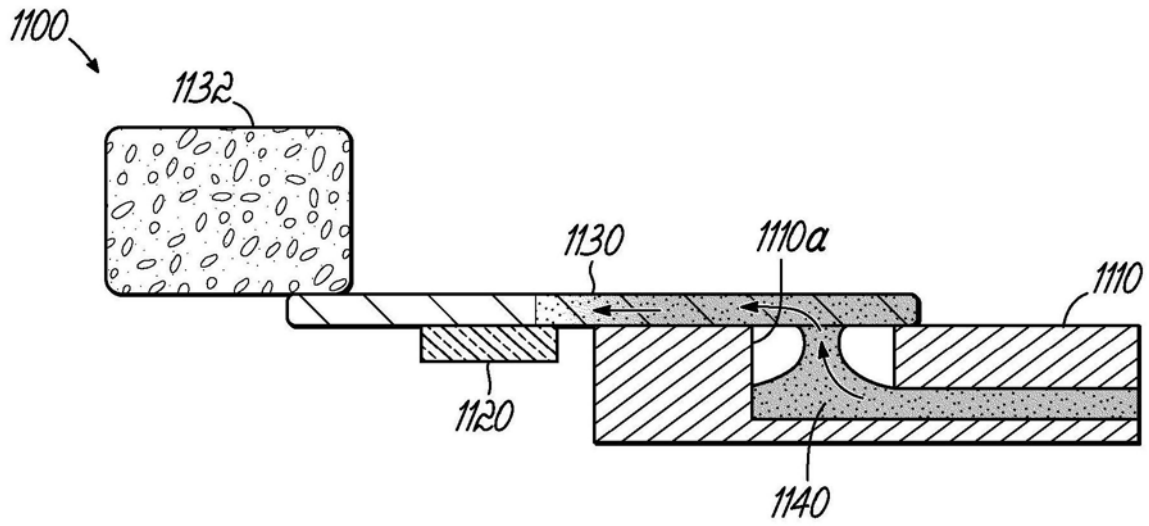


图11B

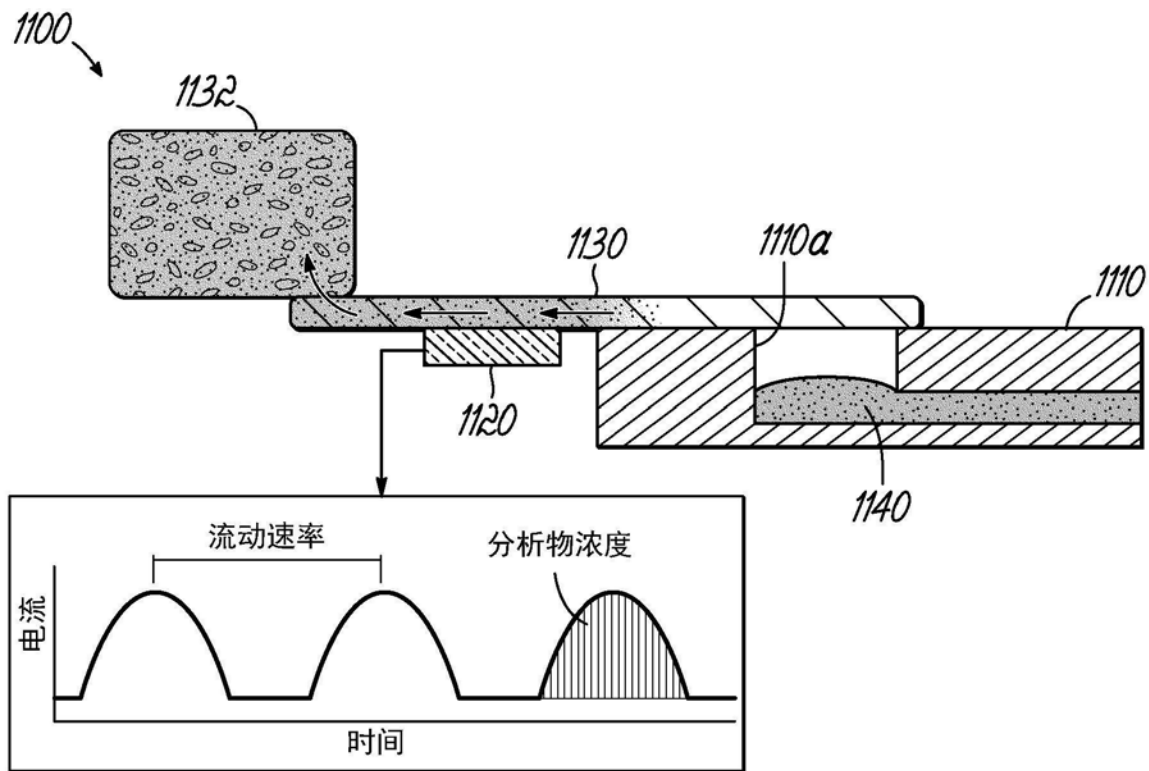


图11C

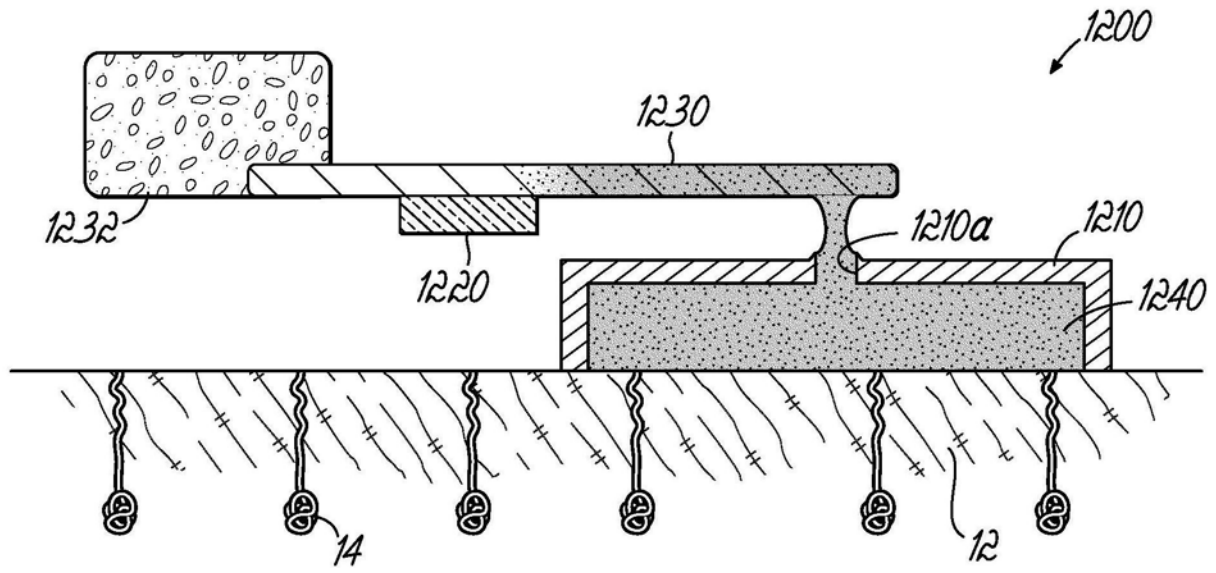


图12C

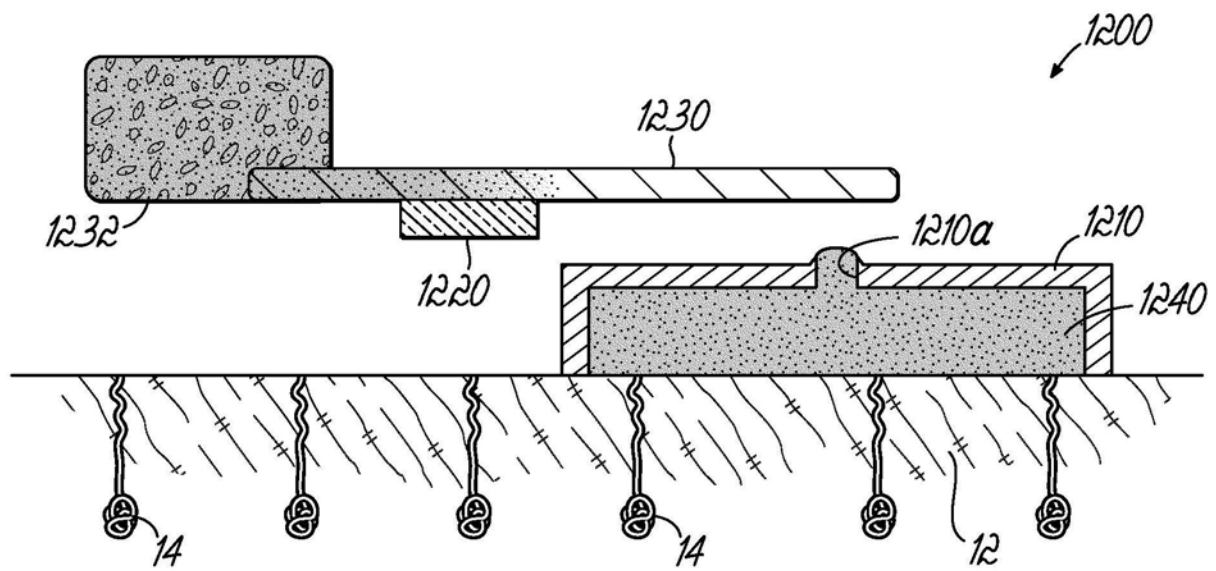


图12D

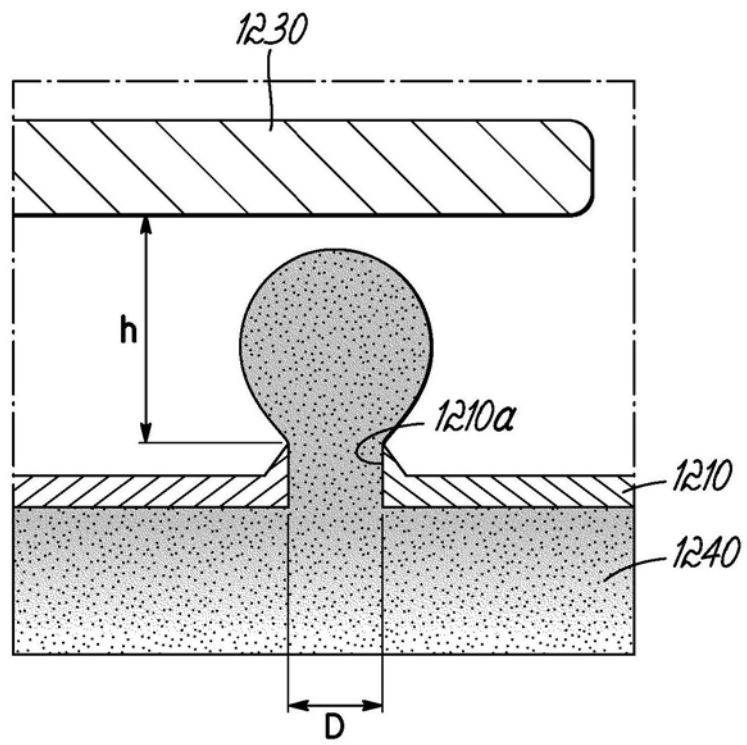


图13

专利名称(译)	准确的汗液酶感测分析		
公开(公告)号	CN110049711A	公开(公告)日	2019-07-23
申请号	CN201780070036.9	申请日	2017-09-21
申请(专利权)人(译)	辛辛那提大学		
当前申请(专利权)人(译)	辛辛那提大学		
[标]发明人	詹森C海肯费尔德 雅各布 A 伯特兰		
发明人	詹森·C·海肯费尔德 雅各布·A·伯特兰 迈克尔·C·博德斯 E·戈麦斯		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/05 A61B5/145 C12Q1/00 C12Q1/70		
CPC分类号	A61B5/0533 A61B5/14517 A61B5/14532 A61B5/1486 A61B5/4266 A61B5/6801 A61B5/6833 A61B2560/02 A61B2560/0223 A61B2562/0295 A61B5/145 C12Q1/002 C12Q1/70		
代理人(译)	刘明霞		
优先权	62/397706 2016-09-21 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于感测生物流体(18)的装置(200)包括至少一个分析物消耗传感器(220)，用于测量生物流体(18)中的分析物的至少第一分析物浓度，以及至少一个附加部件(248)。如果生物流体(18)样品流动速率小于或等于第一生物流体(18)样品的由装置(200)测量的流动速率的测量值的2倍，则至少一个附加部件(248)维持分析物消耗传感器(220)的测量值在第一浓度测量值的20%内。用于感测生物流体(18)的方法包括使用分析物消耗传感器(220)测量生物流体(18)中的分析物的第一分析物浓度，测量第一生物流体样品流动速率，当随后测量的生物流体(18)流动速率小于或等于第一生物流体样品流动速率的2倍时，将随后的分析物浓度测量值维持在第一分析物浓度测量值的20%内。

