



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116390688 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 04

(21) 申请号 202180060113.9

(22) 申请日 2021.06.15

(30) 优先权数据

63/040,295 2020.06.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.01.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/037511 2021.06.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/257624 EN 2021.12.23

(71) 申请人 比奥林股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·M·莫洛克 S·J·西里亚森

G·曼斯菲尔德 A·加梅林

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 殷玲 吴鹏

(51) Int.Cl.

A61B 5/1486 (2006.01)

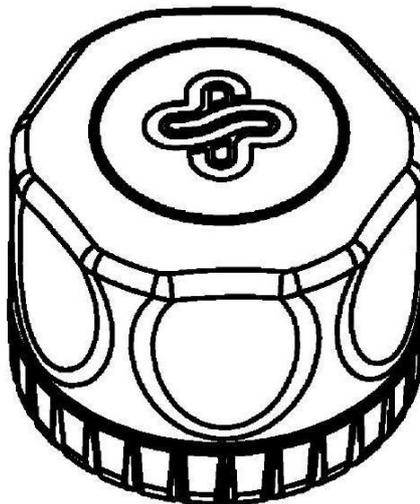
权利要求书3页 说明书16页 附图51页

(54) 发明名称

用于施用微针阵列的装置和方法

(57) 摘要

本文公开了一种用于将分析物选择性微针阵列传感器(20)插入使用者的真皮层中的装置(65)和方法。该装置(65)包括主体部分(72)、凹入致动部分(66)、载体(71)、门控特征结构和脱离特征结构(79)。使用者引导施加对致动区域(66)的指定力使得该载体(71)克服该门控特征结构,从而以指定冲击力和速度实现该微针阵列传感器装置(65)朝向使用者的皮肤表面的加速。



310



1. 一种被构造成将分析物选择性微针阵列传感器插入使用者的真皮层的施用器装置，所述装置包括：

主体部分，所述主体部分被构造成用所述使用者的手抓握；

载体，所述载体被构造成保持所述传感器并且在朝向所述使用者的皮肤表面展开期间加速传感器；

枢转构件，所述枢转构件位于所述载体的近侧端部处，被构造成使得所述载体能够围绕所述枢转构件经受径向运动；

抓持-释放机构，所述抓持-释放机构被构造成施加工程配合以将所述载体保持在第一位置；

释放机构，所述释放机构被构造成在被所述抓持-释放机构压缩时使其形状变形；

其中使用者引导施加对所述载体的指定力导致所述抓持-释放机构缩回并且所述释放机构返回到其自然形状，从而以指定冲击力和冲击速度实现所述微针阵列传感器装置围绕所述枢转构件并朝向使用者的所述皮肤表面的弧形运动的加速。

2. 根据权利要求1所述的装置，其中所述微针阵列传感器是电化学装置、电光学装置或全电子装置。

3. 根据权利要求1所述的装置，其中所述微针阵列传感器被构造成测量指示使用者的生理流体中的特定生理或代谢状态的内源或外源生化试剂、代谢物、药物、药理学、生物学或药剂中的至少一者。

4. 根据权利要求1所述的装置，其中所述微针阵列传感器包括容纳电源、电子测量电路、微处理器和无线发射器的壳体。

5. 根据权利要求1所述的装置，其中所述载体被构造成借助于过盈配合、摩擦配合、压配合、间隙配合、定位配合和磁性保持器中的至少一者来保持所述微针阵列传感器。

6. 根据权利要求1所述的装置，其中所述枢转构件是铰链、轴、舌状物和可弹性变形膜中的至少一者。

7. 根据权利要求1所述的装置，其中所述抓持-释放机构是弹簧柱塞。

8. 根据权利要求1所述的装置，其中所述第一位置凹入所述主体部分内。

9. 根据权利要求1所述的装置，其中通过按压所述使用者的手指来介导指定力的所述使用者引导施加。

10. 根据权利要求1所述的装置，其中所述冲击力在0.3N至30N之间。

11. 根据权利要求1所述的装置，其中所述冲击速度在0.15m/s至15m/s之间。

12. 一种无菌屏障包装施用器装置，所述无菌屏障包装施用器装置包括：第一孔；第二孔；主体部分；分析物选择性微针阵列传感器，所述分析物选择性微针阵列传感器通过工程配合保持在所述主体部分内的第一位置中，所述分析物选择性微针阵列的非感测表面定位在所述第一孔附近；膜，所述膜设置在所述无菌屏障包装的所述第二孔上，所述膜被构造成由使用者移除；其中使用者引导施加对所述分析物选择性微针阵列的所述非感测表面的最小力折衷了所述工程配合，从而以指定冲击力、冲击速度和插入角度实现所述微针阵列传感器装置从第一位置到第二位置并朝向使用者的皮肤表面的线性运动的加速。

13. 根据权利要求12所述的装置，其中所述第一孔、所述第二孔和所述主体部分包括单个致动元件。

14. 根据权利要求13所述的装置,其中所述单个致动元件包括枢转构件。

15. 根据权利要求14所述的装置,其中所述枢转构件是铰链、轴、舌状物和可弹性变形膜中的至少一者。

16. 一种用于通过包括第一孔、第二孔和主体部分的无菌屏障包装施用器将分析物选择性微针阵列传感器插入使用者的真皮层中的方法,所述方法包括:移除设置在所述无菌屏障包装施用器的所述第二孔上的膜;将包括所述分析物选择性传感器的所述无菌屏障包装施用器的所述第二孔定位在使用者的皮肤上;向所述分析物选择性微针阵列传感器的非感测表面施加最小力;其中使用者施加最小力折衷了将所述分析物选择性微针阵列传感器保持到所述主体部分的工程配合,从而以指定冲击力、冲击速度和插入角度实现所述微针阵列传感器装置从第一位置到第二位置并朝向使用者的皮肤表面的线性运动的加速。

17. 根据权利要求16所述的微针阵列传感器,其中所述微针阵列传感器包括壳体,所述壳体包括电源、电子测量电路、微处理器和无线发射器,并且其中所述壳体被构造成控制展开开始、施用角度、冲击力、速度和使用者的皮肤上的绷紧度中的至少一者,并且其中所述壳体被构造成在不需要所述使用者进行二次动作的情况下在使用者引导施加最小力时自动地与所述微针阵列传感器脱离。

18. 根据权利要求16所述的微针阵列传感器,其中所述微针阵列传感器配置有面向皮肤的粘合剂,所述粘合剂旨在将所述传感器粘附到佩戴者的皮肤表面以达预期的佩戴持续时间。

19. 根据权利要求16所述的微针阵列传感器,其中所述面向皮肤的粘合剂包括与所述膜耦合的粘合剂衬垫,并且其中由使用者去除所述膜导致所述耦合的粘合剂衬垫的同时去除。

20. 根据权利要求16所述的方法,其中所述最小力在0.3N至30N之间。

21. 根据权利要求16所述的方法,其中从第一位置到第二位置的所述线性运动导致向所述使用者呈现触觉反馈和听觉反馈中的至少一者。

22. 根据权利要求16所述的方法,其中所述冲击力在0.3N至30N之间,并且所述冲击速度在0.15m/s至15m/s之间。

23. 根据权利要求16所述的方法,其中所述第一位置和所述第二位置之间的差限定行进距离。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述最小力和所述行进距离限定插入速度。

25. 根据权利要求16所述的方法,其中将所述第二孔定位在使用者的所述皮肤上的动作向所述皮肤施加张力。

26. 根据权利要求17所述的方法,其中所述壳体包括减少所述皮肤表面的运动的特征结构,从而减少在所述微针阵列传感器的施用期间所述皮肤的偏转。

27. 根据权利要求16所述的方法,其中所述无菌屏障包装施用器的所述第二孔在使用者的所述皮肤上的定位引起从所述使用者皮肤上的所述第二孔的中心径向定向的拉伸应变。

28. 根据权利要求16所述的方法,其中借助于动能存储元件来辅助使用者施加最小力。

29. 一种被构造成将分析物选择性微针阵列传感器插入使用者的真皮层的施用器装置,所述装置包括:主体部分,所述主体部分被构造成用所述使用者的手抓握;凹入致动部

分,所述凹入致动部分被构造成用所述使用者的手指按压;载体,所述载体被构造成保持所述传感器并且在朝向所述使用者的皮肤表面展开期间加速传感器;门控特征结构,所述门控特征结构被构造成防止载体移动直到施加最小力;和脱离特征结构,所述脱离特征结构被构造成在展开时释放所述传感器;其中使用者引导施加对致动区域的指定力使得所述载体克服所述门控特征结构,从而以指定冲击力和冲击速度实现所述微针阵列传感器装置朝向使用者的所述皮肤表面的加速。

30.根据权利要求29所述的装置,其中借助于动能存储元件来辅助指定力的使用者引导施加。

## 用于施用微针阵列的装置和方法

### 技术领域

[0001] 本文描述的技术涉及用于将分析物选择性微针传感器施用于佩戴者的皮肤以对分析物进行生理感测的方法和装置。

### 背景技术

[0002] 特别地,以及时的方式呈现循环生物标志物仍然是现代医疗装置和慢性疾病管理中的关键目标。低潜伏期生物标志物或分析物定量的需求的最相关示例存在于糖尿病管理领域内,并且利用连续式血糖监测系统 (CGM或CGMS) 来解决,该系统被患有胰岛素依赖型糖尿病的个体广泛使用,以便告知涉及胰岛素或其他药剂的递送的给药决定。<sup>1</sup>事实上,在过去的十年里,CGM的功效已经在大量临床试验和终端用户研究中得到证实,其中已经阐明了在血糖管理方面的显著改善(与经由周期性手指针刺血液采样的血糖自我监测相反)。然而,令人惊讶的是,这些系统的采用一直不温不火,并且与基于结果的有力证据所表明的直接矛盾。<sup>2</sup>Tanenbaum及其同事<sup>3</sup>已经探索了在管理糖尿病中坚持和使用CGM的障碍,并且已经得出这样的结论:高系统成本、低可靠性和总体较差的用户体验限制了糖尿病管理中这种转换技术的广泛采用。因此,旨在解决这些障碍的使能能力将使CGM得到广泛采用。理想地定位于降低成本、提高可靠性和增强用户体验的这些使能能力之一在于通常用于将CGM和分析物传感器施用于穿戴者皮肤的装置和方法。

[0003] 当前皮下植入的分析物选择性传感器被构造成在真皮下的皮下层(称为皮下脂肪组织)中执行分析物感测操作。同样,通常体现为微针阵列的皮内分析物传感器在活表皮或真皮(乳头状真皮或网状真皮)中更浅地执行感测操作。为了穿透皮肤并将在分析物选择性传感器内发现的感测元件定位在期望的解剖区域(或层)中,通常采用机械施用器机构。这些施用器通常包括以压缩机械元件(即弹簧、可变形材料)或气体的形式储存的势能,其在由使用者致动时被转换成为动能,从而使得保持在所述施用器内的分析物选择性传感器以限定的力、速度、位移、动量和/或惯性被施用于使用者的皮肤。穿透到期望的皮肤层相当于适当的分析物定量,特别是在微针介导的分析物感测领域内。实际上,基于微针阵列的分析物选择性传感器的正确插入需要极高的精度,并且迄今为止需要使用弹簧或活塞驱动的机械机构以便以势能的形式存储微针穿透皮肤所需的必要能量。实际上,机械施用器的实施与当前旨在降低系统成本以增加技术的可接近性、改善可靠性且降低施用传感器以增强用户体验所需的复杂性水平的努力直接矛盾。通常,能够仅用使用者提供的力施用并随后插入到期望的皮肤层的微针阵列分析物选择性传感器将在更大和更广泛地采用CGM和身体佩戴的分析物感测方面取得实质性进展。

[0004] 现有技术包括如下:

[0005] 美国专利9789249“微针阵列施用器装置和阵列施用方法”公开了一种施用器装置,该施用器装置包括壳体、用于撞击微针阵列并使微针阵列朝向目标部位加速的撞击器,其中撞击器能够沿着弧形路径移动以使微针阵列朝向目标部位移动。

[0006] 美国专利8821446“用于微针的施用器”公开了一种微针施用器,该微针施用器具

有两个大致同心的部分,这两个部分可以是例如实心盘和围绕它的环。

[0007] 美国专利8267889“低剖面微针阵列施用器”公开了一种用于将微针阵列施用于哺乳动物的施用器。特别地,用于将微针装置施用于皮肤表面的施用装置包括具有附接到微针装置的凸起中心区域的柔性片和在柔性片的周边处或附近的支撑构件,其中柔性片被构造使得其将在与片的主平面正交的方向上经历逐步运动。

[0008] 美国专利9687640“用于微针的施用器”描述了一种用于微突起阵列的施用器。在一个实施方案中,施用器包括能量储存元件。

[0009] 美国专利10406339“用于将微针装置施用于皮肤的力控制施用器”公开了一种用于将微针装置施用于皮肤表面的施用器和方法。

[0010] 美国专利10300260“用于将微针装置施用于皮肤的施用器和方法”公开了一种用于将微针装置施用于皮肤的施用器和方法。

[0011] 美国专利8579862“用于微针阵列的施用器”公开了一种微针装置,该微针装置保护微针,具有容易携带的形状,在用微针穿刺皮肤的步骤中没有诸如小针破损的问题,并且确保用于给药的适当的皮肤穿刺。

[0012] 美国专利10010707“集成微针阵列递送系统”公开了用于递送微针阵列的低剖面系统和方法。

[0013] 美国专利9782574“用于将微针装置施用于皮肤的力控制施用器”公开了一种用于将微针装置施用于皮肤表面的施用器。施用器可包括微针装置、壳体和连接构件。

[0014] 美国专利9492647“微针阵列施用器和用于施用微针阵列的方法”公开了一种微针阵列施用器,该微针阵列施用器被构造成将微针阵列应用于美容和医疗应用中。

[0015] 美国专利9415198“微针贴片施用器系统”公开了一种用于将微针贴片施用于患者皮肤表面的方法和设备,包括施用器的使用。

[0016] 美国专利9174035“微针阵列施用器和保持器”公开了一种施用器,该施用器具有弹性带,用于以预定的力和速度将微针阵列紧压在皮肤上。

[0017] 美国专利9119945“用于施用微针阵列的装置”公开了一种用于将微针阵列施用于皮肤表面的装置。

[0018] 美国专利8758298“低剖面微针阵列施用器”公开了一种用于将微针阵列施用于哺乳动物的施用器。

[0019] 将微针阵列插入到使用者的皮肤层中的现有装置和方法在很大程度上利用弹簧或活塞驱动的施用器机构,以促进嵌入式微针阵列以指定力、速度和位移轮廓朝向使用者的皮肤表面的正交加速。另外的先前描述的实施方案包括施用器,该施用器包括将所述传感器保持在可变形膜内。使用者向膜的顶部施加载荷,直到达到设定的力。一旦达到所需的力,可变形膜塌陷并且传感器被轴向加速到使用者的皮肤表面。可变形膜可以由一旦达到期望的力就经历塑性变形的材料构成。在其他实施方案中,可变形膜由金属构成并且复制了内盖簧的功能。所述膜的几何形状和材料可以被修改以调整期望的变形力,并且在一些情况下,该几何形状可以被修改以增大所述力,使得致动该膜的力小于由所述膜施加的力。在一些实施方案中,膜可由使用者直接致动,或借助于杠杆或配合部件来致动,从而进一步增大由膜产生的力。在一些实施方案中,由使用者施加的正交力通过施用器的几何形状被转化成横向力,因此向使用者的皮肤施加张力以努力促进接近期望的皮肤层。

## 发明内容

[0020] 本发明教导了能够利用使用者提供的力将基于微针阵列的分析物选择性传感器插入到活表皮或真皮的期望层的方法和装置。该解决方案的目的是为使用者提供将分析物选择性微针阵列传感器插入到使用者皮肤的期望层中同时确保冲击时的施用力、速度和插入角度受到控制的方法。在一些实施方案中,仅利用使用者提供的力来实现施用,而在其他实施方案中,利用来自能量存储装置(即,弹簧)的力来增大使用者提供的力。使用者提供的力由机构控制,其中传感器或传感器载体由需要适度的力来克服的门控或止动器特征结构保持。冲击速度可通过克服门控或止动器特征结构所需的力和行进距离来控制。插入角度由位于施用机构和/或分析物传感器装置内的引导元件控制。在其他实施方案中,该解决方案通过一种机构实现,在该机构中,通过过盈配合保持传感器的电枢由适度的使用者提供的力展开,并由此加速到限定的冲击力和速度规格。所述电枢的近侧末端旨在围绕铰链、接头或轴枢转,并且可以可选地由诸如弹簧或弹性构件的扭转元件辅助。在一些实施方案中,施用机构被构造成使施用部位处的皮肤不动或向施用部位处的皮肤施加张力以减小弹性并提高插入的可靠性。与现有技术的用于微针施用的装置和方法相比,这些方法的优点包括简化的施用过程以及由此带来的用户体验、由于减少的材料清单而降低的商品成本、因此减少的包装尺寸以及物流和货架空间、较少的浪费以及由于减少的机械部件数量而改进的可靠性。

[0021] 本发明的一个方面是一种施用器装置,该施用器装置被构造用于将分析物选择性微针阵列传感器插入到使用者的真皮层中。该装置包括被构造成用所述使用者的手抓握的主体部分、被构造成保持所述传感器并且在朝向所述使用者的皮肤表面展开期间加速传感器的载体、在所述载体的近侧端部处被构造成使得载体能够绕所述轴进行径向运动的轴、被构造成施加工程配合以将载体保持在第一位置中的弹簧柱塞以及被构造成在被所述弹簧柱塞压缩时变形其形状的释放机构。对载体的指定力的使用者引导施加导致弹簧柱塞缩回并且释放机构返回到其自然形状,从而以指定冲击力和速度实现微针阵列传感器装置围绕所述轴并朝向使用者皮肤表面的弧形运动的加速。使用者皮肤表面下的插入深度取决于微针阵列撞击皮肤时的速度和质量(动量)。

[0022] 本发明的另一个方面是用于将分析物选择性微针阵列传感器插入到使用者的真皮层中的方法。该方法包括将包括所述分析物选择性传感器的施用器机构定位在使用者的皮肤上。该方法还包括在所述施用器机构内的载体上施加最小力,从而使弹簧柱塞缩回并且使变形的释放机构返回到其自然形状。所述释放机构的减压以指定冲击力和速度实现微针阵列传感器装置围绕轴从所述施用器机构内的第一位置朝向所述使用者的皮肤表面以弧形运动的加速。使用者皮肤表面下的插入深度取决于微针阵列撞击皮肤时的速度和质量(动量)。

[0023] 本发明的又一个方面是无菌屏障包装施用器装置。该无菌屏障包装施用器装置包括第一孔、第二孔、主体部分、通过工程配合保持在所述主体部分内的第一位置中的分析物选择性微针阵列传感器、靠近所述第一孔定位的所述分析物选择性微针阵列的非感测表面,以及设置在所述无菌屏障包装的所述第二孔上的膜,所述膜被构造成由使用者移除。使用者引导施加对所述分析物选择性微针阵列的非感测表面的最小力折衷了所述工程配合,从而以指定冲击力、速度和插入角度实现微针阵列传感器装置从第一位置到第二位置并朝

向使用者皮肤表面的线性运动的加速。使用者皮肤表面下的插入深度取决于微针阵列撞击皮肤时的速度和质量(动量)。

[0024] 本发明的又一方面是一种用于通过包括第一孔、第二孔和主体部分的无菌屏障包装施用器将分析物选择性微针阵列传感器插入使用者的真皮层中的方法。该方法包括移除设置在所述无菌屏障包装施用器的所述第二孔上的膜。该方法还包括将包括所述分析物选择性传感器的所述无菌屏障包装施用器的第二孔定位在使用者的皮肤上。该方法还包括向所述分析物选择性微针阵列传感器的非感测表面施加最小力。使用者施加最小力折衷了将所述分析物选择性微针阵列传感器保持到所述主体部分的工程配合,从而以指定冲击力、速度和插入角度实现微针阵列传感器装置从第一位置到第二位置并朝向使用者皮肤表面的线性运动的加速。

[0025] 本发明的又一方面是一种施用器装置,该施用器装置被构造用于将分析物选择性微针阵列传感器插入到使用者的真皮层中。该装置包括被构造成用所述使用者的手抓握的主体部分、被构造成用所述使用者的手指按压的凹入致动部分、被构造成保持所述传感器并且在朝向所述使用者的皮肤表面展开期间加速传感器的载体、被构造成防止载体移动直到施加最小力的门控特征结构,以及被构造成在展开时释放传感器的脱离特征结构。对致动区域的指定力的使用者引导施加使得载体克服门控特征结构,从而以指定冲击力和速度实现微针阵列传感器装置朝向使用者的皮肤表面的加速。

[0026] 微针阵列传感器优选是电化学装置、电光学装置或全电子装置。微针阵列传感器优选地被构造成测量指示使用者的生理流体中的特定生理或代谢状态的内源或外源生化试剂、代谢物、药物、药理学、生物学或药剂中的至少一者。微针阵列传感器优选包括多个微针,每个微针具有200 $\mu\text{m}$ 至2000 $\mu\text{m}$ 之间的垂直范围。微针阵列传感器优选地包括壳体,该壳体包括电源、电子测量电路、微处理器和无线发射器。微针阵列传感器优选地配置有面向皮肤的粘合剂,该粘合剂旨在将所述传感器粘附到佩戴者的皮肤表面以达预期的佩戴持续时间。

[0027] 真皮层是活表皮、乳头状真皮或网状真皮。主体部分优选地以至少一个凸缘为特征,以增强使用者用手的保持。

[0028] 载体被构造成借助于过盈配合、摩擦配合、压配合、间隙配合和定位配合中的至少一者来保持微针阵列传感器。轴优选地是铰链。扭转优选地施加到轴上,并且优选地通过柔性弹性构件实现。柔性弹性构件优选为扭转弹簧、板簧、弹簧加载的金属构件或弹簧加载的塑料构件。弹簧柱塞优选地是球头弹簧。工程配合是干涉配合、摩擦配合、压配合、间隙配合和定位配合中的至少一者。第一位置优选地凹入主体部分内。释放机构是刚性或弹性构件。释放机构优选地被构造成进一步向传感器施加保持力。指定力的使用者引导施加优选地在0.3N至30N之间。冲击力优选地在0.3N至30N之间。速度优选地在0.15m/s至15m/s之间。

## 附图说明

[0029] 图1是现有技术的基于针/插管的分析物选择性传感器(左)和基于微针阵列的分析物选择性传感器(右)的图示,基于针/插管的分析物选择性传感器被配置用于皮下组织中的葡萄糖的定量,基于微针阵列的分析物选择性传感器被配置用于真皮中的葡萄糖的定量。

[0030] 图2是图1的放大表示。

[0031] 图3是本发明中提出的基于微针阵列的分析物选择性传感器的图示;感测元件(电极)位于分析物选择性传感器的远侧区域,并旨在在活表皮或真皮中执行测量操作。

[0032] 图4是被构造成在皮下组织内操作的常规的基于导丝/针/插管的分析物选择性传感器(左)和被构造成在真皮内操作的分析物选择性传感器(右)的图示。应当注意,包括在分析物选择性传感器(右)内的感测元件位于乳头状真皮中。

[0033] 图5是描绘乳头丛和其中包括的结构解剖位置的皮肤横截面的图示。

[0034] 图6是描绘表皮和真皮丛和其中包括的结构解剖位置的皮肤横截面的图示。来源:Rose L.Hamm:Text and Atlas of Wound Diagnosis and *Treatment*.©McGraw-Hill Education.

[0035] 图7A是当前皮下植入的连续葡萄糖监测仪(CGM)系统的图示,其中示出了其对应的机械施用器。**Dexcom**<sup>®</sup>G6<sup>™</sup>(施用器,左)

[0036] 图7B是当前皮下植入的连续葡萄糖监测仪(CGM)系统的图示,其中示出了其对应的机械施用器。**Abbott**<sup>®</sup>Freestyle Libre<sup>™</sup>底部(施用器,左)。

[0037] 图8是通过使用者引导的力进行施用的微针阵列分析物选择性传感器的图示。

[0038] 图9是能够使用围绕轴的径向加速度将微针阵列分析物选择性传感器施用于使用者皮肤的示例性施用器装置的图示。

[0039] 图9A是图9的放大表示。

[0040] 图10是装载到图9的施用器装置中的微针阵列分析物选择性传感器的图示。

[0041] 图11是填装装载有微针阵列分析物选择性传感器的图9的施用器装置以使得能够以期望的力和速度施用所述传感器的照片。

[0042] 图11A是图9的施用器装置的图示,自动释放部件变形。

[0043] 图12是使用图9的施用器施用微针阵列分析物选择性传感器的图示。

[0044] 图13是图9的示例性施用器装置的分解图,描绘了主要部件。

[0045] 图13A是组装后的图13的示例性施用器装置的图示。

[0046] 图14是示例性施用机构的高水平机械表示的图示,其中微针阵列的径向加速度通过施加使用者引导的力 $F_{\text{拨弄}}$ 来给予,该力大于弹簧常数 $k_2$ 和球弹簧的位移 $\Delta x$ 的乘积。

[0047] 图15是旨在将基于微针阵列的分析物选择性传感器施用于佩戴者皮肤的剥离-粘贴方法的框图。

[0048] 图16A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。

[0049] 图16B是图16A的装置的仰视平面图。

[0050] 图16C是图16A的装置的侧视图。

[0051] 图16D是图16A的装置的底部透视图。

[0052] 图16E是图16A的装置的顶部透视图。

[0053] 图16F是图16A的装置的顶部透视图。

[0054] 图16G是移除了粘合剂衬垫的图16A的装置的底部透视图。

[0055] 图16H是图16A的装置的分解图。

[0056] 图17A是旨在以指定力、速度和位移将基于微针阵列的分析物选择性传感器施用于佩戴者皮肤的挠曲-压缩方法的图示。传感器处于其未受干扰状态。

- [0057] 图17B是图17A的挠曲-压缩方法的图示,其中传感器经受由使用者提供的指定力的施加。
- [0058] 图18A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0059] 图18B是图18A的装置的侧视图。
- [0060] 图18C是图18A的装置的仰视平面图。
- [0061] 图18D是图18A的装置的顶部透视图。
- [0062] 图18E是图18A的装置的内部透视图。
- [0063] 图18F是图18A的装置的底部透视图。
- [0064] 图18G是图18A的装置的透视图。
- [0065] 图19A是具有机械止动器特征结构的挠曲-压缩方法的图示,该机械止动器特征结构旨在以指定力、速度和位移将基于微针阵列的分析物选择性传感器施用于佩戴者的皮肤。传感器处于其未受干扰状态。
- [0066] 图19B是图19A的挠曲-压缩方法的图示,其中传感器经受由使用者提供的指定力的施加。
- [0067] 图20是具有机械止动器特征结构的挠曲-压缩方法的剖视图,该机械止动器特征结构旨在将基于微针阵列的分析物选择性传感器施用于佩戴者的皮肤。
- [0068] 图21A是本发明装置的一个实施方案的剖视图,其中传感器处于其未受干扰状态。
- [0069] 图21B是图21A的装置,其中传感器经受由使用者提供的指定力的施加。
- [0070] 图22是以指定力、速度和位移将基于微针阵列的分析物选择性传感器应用于佩戴者皮肤的可供选择的压缩方法的剖视图。
- [0071] 图23A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0072] 图23B是图23A的装置的侧视图。
- [0073] 图23C是图23A的装置的仰视平面图。
- [0074] 图24A是本发明装置的一个实施方案的透视图。
- [0075] 图24B是图24A的装置的透视图,其中盖被移除。
- [0076] 图25A是本发明装置的一个实施方案的图示,其中传感器处于其未受干扰状态。
- [0077] 图25B是图25A的装置的图示,其中传感器经受由使用者提供的指定力的施加。
- [0078] 图25C是图25A的装置的图示,其中传感器在由所述使用者施加的“按压”/压力施加过程之后保持在使用者的皮肤上。
- [0079] 图26A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0080] 图26B是图26A的装置的仰视平面图。
- [0081] 图26C是图26A的装置的透视图。
- [0082] 图26D是图26A的装置的侧视图。
- [0083] 图26E是图26A的装置的分解图。
- [0084] 图27A是图26A的装置的底部透视图。
- [0085] 图27B是图27A的装置的透视图,其中盖被移除。
- [0086] 图28A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0087] 图28B是图28A的装置的透视图。
- [0088] 图28C是图28A的装置的侧视图。

- [0089] 图28D是图28A的装置的侧视图,其中传感器展开。
- [0090] 图29A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0091] 图29B是图28A的装置的透视图。
- [0092] 图29C是图29A的装置的侧视图。
- [0093] 图29D是图29A的装置的侧视图,其中传感器展开。
- [0094] 图30A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0095] 图30B是图30A的装置的前透视图。
- [0096] 图30C是图30A的装置的后透视图。
- [0097] 图30D是处于展开位置的图30C的装置。
- [0098] 图30E是图30A的装置的前视平面图。
- [0099] 图30F是图30E的装置的剖视图。
- [0100] 图30G是图30E的装置的剖视图。
- [0101] 图31A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0102] 图31B是图31A的装置的透视图。
- [0103] 图31C是处于扳起位置的图31A的装置的侧视图。
- [0104] 图31D是图31C的装置的剖视图。
- [0105] 图31E是处于展开位置的图31A的装置的侧视图。
- [0106] 图31F是图31E的装置的剖视图。
- [0107] 图32A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0108] 图32B是图32A的装置的侧视图。
- [0109] 图32C是图32A的装置的顶部透视图。
- [0110] 图32D是图32A的装置的活塞。
- [0111] 图32E是图32A的装置的透视图。
- [0112] 图32F是图32A的装置的仰视图。
- [0113] 图32G是展开后的图32A的装置的底部透视图。
- [0114] 图32H是处于装载位置的图32A的装置的底部透视图。
- [0115] 图33A是本发明的装置的一个实施方案的俯视平面图。
- [0116] 图33B是图33A的装置的透视图。
- [0117] 图33C是处于扳起位置的图33A的装置的侧视图。
- [0118] 图33D是图33C的装置的剖视图。
- [0119] 图33E是处于展开位置的图33A的装置的侧视图。
- [0120] 图33F是图33E的装置的剖视图。
- [0121] 图34是时间序列数据集。
- [0122] 图35是来自具有七个微针的阵列的光学相干断层扫描(OCT)分析的代表性图像,其中在施用期间应变施加到皮肤。
- [0123] 图36是来自具有七个微针的阵列的光学相干断层扫描(OCT)分析的代表性图像,其中皮肤处于天然状态(没有施加外部应变)。
- [0124] 图37是来自具有37个微针的阵列的光学相干断层扫描(OCT)分析的代表性图像,其中皮肤处于天然状态(没有施加外部应变)。

[0125] 图38是来自具有37个微针的阵列的光学相干层析成像(OCT)分析的代表性图像,其中皮肤处于天然状态(没有施加外部应变)。

[0126] 图39是来自具有37个微针的阵列的光学相干断层扫描(OCT)分析的代表性图像,其中在施用期间应变施加到皮肤。

[0127] 图40是来自具有37个微针的阵列的光学相干断层扫描(OCT)分析的代表性图像,该37个微针用机械施用器施加,在施用期间应变施加到皮肤。

[0128] 图41A是在没有机械施用器机构的帮助下施加到佩戴者的微针阵列分析物选择性传感器的实验配置表。

[0129] 图41B是在机械施用器机构的帮助下施加到佩戴者的微针阵列分析物选择性传感器的控制配置表。

[0130] 图42是所研究的每个微针阵列分析物选择性传感器配置所体现的皮肤表面下面的插入深度的代表性条形图和描述性统计。

[0131] 图43是所研究的每个微针阵列分析物选择性传感器配置所体现的表皮-真皮结合部下方的插入深度的代表性条形图和描述性统计。

[0132] 图44是示出所研究的每个微针阵列分析物选择性传感器配置所体现的插入深度分布的柱状图。

[0133] 图45是本发明的方法的框图。

[0134] 图46是本发明的方法的框图。

[0135] 图47是本发明的方法的框图。

[0136] 实施本发明的最佳模式

[0137] 当前皮下植入的分析物选择性传感器在连续生理监测中得到了广泛的应用,这主要是由于糖尿病应用中葡萄糖定量的挑战。被构造成参与真皮下皮下层中的生理分析物的测量,这些分析物选择性传感器通过弹簧或活塞驱动的施用器被插入到该解剖区域中,该施用器用可缩回的插管包裹感测部分。皮肤感测和微针介导的分析物选择性感测领域的新发展特别有利于简化施用方法,使得不再需要所述插管将传感器插入到期望的解剖区域。

[0138] 图1示出了现有技术的基于针/插管的分析物选择性传感器25和基于微针阵列的分析物选择性传感器20的图示,基于针/插管的分析物选择性传感器被配置用于皮下组织中的葡萄糖的定量,基于微针阵列的分析物选择性传感器被配置用于真皮中的葡萄糖的定量。示出了一角硬币5以展示传感器的尺寸。图2是图1的放大表示。

[0139] 图3示出了本发明中提出的基于微针阵列的分析物选择性传感器的图示;感测元件30a-e位于分析物选择性传感器的远侧区域,并旨在在活表皮或真皮中执行测量操作。

[0140] 然而,由于微针插入皮肤的独特动力学,这些微针施用器的设计需要非常小心地设计施用机构以克服皮肤的粘弹性响应。与此目的一致,必须追求一组内聚性的设计要求以实现最小指定冲击力和速度以克服所述粘弹性响应。此外,位移和入射角也是基本性能,以便确保接近活表皮或真皮的期望的皮肤层。图4至图6是皮肤的横截面的图示。图4示出了皮肤结构40和被构造成在皮下组织43内操作的常规的基于导丝/针/插管的分析物选择性传感器25,以及被构造成在表皮41下方的真皮42内操作的分析物选择性传感器20。应当注意,包括在分析物选择性传感器20内的感测元件位于乳头状真皮中。图5示出了描绘乳头丛44和其中包括的结构解剖位置的皮肤。如下所示:毛发50、乳头丛44的毛细血管环、真皮

乳头45、乳头层46、网状层47、皮肤丛48和乳头下丛49。图6示出了描绘浅表和真皮丛的解剖位置以及其中所包括的结构,包括以下:表皮51、毛细血管环系统52、乳头状真皮53、浅表血管丛54、网状真皮55、深层血管丛56、皮下脂肪57和皮下动脉58。

[0141] 实际上,分析物选择性微针阵列传感器包括尖锐的、突出的感测元件,并且可以容易地刚好在皮肤表面下方展开,使得能够通过使用者提供的力插入(而不必需要施用器机构)。然而,为了将基于微针阵列的分析物选择性传感器可靠地插入期望的皮肤层中,必须控制一个或多个关键的施用参数,包括力、速度、插入角度和皮肤张力。由于预期的使用者群体之间的变化,有必要在施用过程期间控制这些关键参数中的一个或多个参数,以确保所述传感器的可靠施用以及感测元件到期望的皮肤层中的伴随插入。这些解决方案优于现有技术的显著优点包括减少了机械组成部分的数量,这与高容量、低成本产品的要求相称。简化的设计减小了与成本直接相关的施用机构的尺寸和复杂性。本发明还提供了改进的用户体验;使用者可以简单地将传感器“按压”在皮肤表面上,而不是使用笨重的施用器用于所述施用。现有技术中描述的许多施用器,诸如图7A至图7B中所示的那些施用器,包括多个部件,其中一些部件用于储存势能,这导致材料清单和商品成本增加。这种设计可以将系统减少到最小的一组可分离的部件,其中许多部件可以被注塑成型,从而实现非常低成本的生产。

[0142] 图7A至图7B是两个当前皮下植入的连续葡萄糖监测仪(CGM)系统的图示,其中示出了其对应的机械施用器60a-b。**Dexcom**<sup>®</sup> G6<sup>™</sup>系统如图7A所示,**Abbott**<sup>®</sup> Freestyle Libre<sup>™</sup>系统如图7B所示。图8中示出了另一种现有技术的方法,通过使用者引导的力来施用传感器。

[0143] 在本公开中教导的将分析物选择性微针阵列传感器施用于使用者的皮肤表面的施用器装置65和施用器机构涉及电枢71(另外称为“载体”)的实施,所述传感器以工程配合保持到该电枢。所述电枢71被构造成在使用者的致动或展开事件时经受径向或弧形加速。图9至图13A示出了示例性施用器装置65。图10示出了装载到施用器装置65中的传感器20。图11是填装施用器装置65的照片,该施用器装置在载体71内装载有微针阵列分析物选择性传感器。上图示出了处于展开位置的载体71,并且下图示出了在释放传感器之后处于松弛位置的载体71。在图11A中,示出了自动释放部件变形。

[0144] 图13以分解图示出了描绘出主要部件的装置65。施用器装置65由保持器72、载体71、轴73、螺纹插件74、扭转弹簧75a-b、球鼻/弹簧柱塞76、橡胶垫77、尼龙尖端/固定螺钉78和自动释放件79组成。图13A示出了组装的装置65。

[0145] 这是通过轴73或枢轴实现的,其提供所述径向或弧形运动围绕其实现的枢轴点。所述轴73或枢轴可选地由弹簧75或弹性构件扭转,该弹簧或弹性构件用于储存势能形式的动能。在另选的实施方式中,电枢/载体通过可以用限定的力克服的门控特征结构保持在距皮肤表面的指定距离处。当使用者施加低于可靠地插入传感器所需的最小值的力时,传感器通过门控特征结构保持保持在载体内。当使用者在所述电枢上施加最小力(致动或展开事件)时,随着固定至所述电枢的嵌入式微针阵列以轴向或径向/弧形轨迹从完全在所述施用器机构内的第一位置加速至第二位置,所述势能转换成动能,在该第二位置中,所述分析物选择性微针阵列传感器被施用于皮肤以实现所述传感器的微针组成部分以指定冲击力、速度和角度插入使用者的皮肤层中。在一些实施方式中,使用者的皮肤被保持在固定位置

或被张紧以控制该方面。真皮层可以包括活表皮或真皮,并且位于乳头丛、乳头下丛或真皮丛附近。

[0146] 使用施用器65施用传感器20在图12中示出。施用器装置65由主体部分、保持器72构成,该保持器被构造成用使用者10的手抓握。使用者10将装置65定位在皮肤上。保持器72具有被构造成被使用者10的手指按压的凹入致动部分66。保持器72容纳载体71,该载体被构造成保持传感器并且在其被按压以朝向使用者10的皮肤表面展开期间加速传感器。使用球鼻/弹簧柱塞76的门控特征结构被构造成防止载体移动,直到施加最小力。在按压之后,如图13所示,脱离特征结构被构造成在展开时使用自动释放件79释放传感器,从而将传感器20留在使用者10身上的期望位置处。

[0147] 在径向施用实施方案中,传感器对使用者皮肤的加速度 $a$ 由速度 $v$ 的时间导数给出,即:

$$[0148] \quad a = \frac{dv}{dt} = \frac{\cos(\theta)}{m_a} (F_{\text{使用者}} + k_a h) + g$$

[0149] 其中 $t$ 是指时间, $\theta$ 是电枢与使用者皮肤之间的角度, $m_a$ 是电枢的质量, $F_{\text{使用者}}$ 是由使用者施加的力, $k_a$ 是在电枢的近侧末端处施加到轴上的扭转常数, $h$ 是电枢在皮肤表面上方的高度,并且 $g$ 是由于重力引起的加速度。该方程可以被积分以产生传感器的时间相关速度:

$$[0150] \quad v(t) = \int_0^t \left\{ \frac{\cos(\theta)}{m_a} (F_{\text{使用者}} + k_a h) + g \right\} dt$$

[0151] 假设传感器经历径向运动,则瞬时加速度可以由以下公式确定:

$$[0152] \quad \vec{a} = \frac{\vec{v}^2}{r}$$

[0153] 其中 $r$ 是电枢的长度。

[0154] 图14示出了该机构的高级机械表示,其中微针阵列20的径向加速度通过施加使用者引导的力 $F_{\text{按压}}$ 来给予,该力大于弹簧常数 $K_2$ 和球弹簧63的位移 $\Delta x$ 的乘积。 $\theta$ 是电枢62和使用者的皮肤15之间的角度61, $k_a$ 是在电枢62的近侧末端处施加到轴的扭矩的常数 $K_1$ ,并且 $h$ 是电枢62在皮肤表面15上方的高度 $H_1$ 。

[0155] 图15是旨在将传感器20施用于佩戴者皮肤的剥离-粘贴方法的框图。剥离-粘贴装置85由无菌纸82、包括传感器20的生物带83、不粘纸84和保护传感器20的保护性生物塑料圆顶81组成。保护纸衬垫84被移除,从而暴露生物带83的施用侧(前表面)和仍然附接到无菌纸82的传感器20。使用者/佩戴者10将无菌纸82施用于皮肤表面,其中施用侧(生物带83)朝向皮肤。使用者10轻轻地按压无菌纸82,然后移除无菌纸衬垫82以暴露传感器20的后表面。

[0156] 图16A至图16H示出了剥离和粘附装置85的透视图和分解图。图16F示出了剥离时的装置85,并且在图16G中示出了分离并剥离开装置85的两个部分。

[0157] 嵌入式张紧器实施方案:

[0158] 在微针研发和应用工业中普遍接受的是,皮肤张紧/拉伸改善了微针插入的功效。其他微针施用装置通常将皮肤拉伸到微针及其携带壳体的周边之外。

[0159] 这种拉伸典型地作为插入之前的预备步骤来执行,并且皮肤在插入过程中保持拉伸。皮肤拉伸机构通常是独立致动的运动。拉伸器的位移,即皮肤中的拉伸量,可以被图示为典型的应力-应变曲线并且是百分比(如果在一个轴上拉伸,则大约30%,这对于有效拉伸是典型的),并且因此围绕微针壳体的周边执行拉伸运动所需的机构相对大并且需要多个致动部件。在传感器外部的这个相对大的宏观区域上拉伸皮肤的一个问题是它可能引起疼痛,并且第二个问题是身体的一些区域(诸如身形较小的人的下臂)具有使得宏观拉伸器可能变得无效的曲率半径。

[0160] 嵌入式张紧器实施方案的主要目的是:使待拉伸的皮肤的总质量和面积最小化;在插入期间将皮肤拉伸非常短的时间段,而不是将皮肤保持在拉伸的(疼痛的)位置;并且自动拉伸皮肤而不需要施用器的操作员进行二次动作。

[0161] 图17A示出了挠曲-压缩方法的装置100,其中传感器20处于其未受干扰状态。图17B示出了传感器20经受由使用者提供的指定力的施加,将传感器20施用于使用者的皮肤15。

[0162] 图18A至图18G是无菌屏障包装施用器装置90的透视图。

[0163] 图19A至图20示出了挠曲-压缩方法的装置110。在图19A中,传感器20处于其未受干扰状态。图19B示出了传感器20经受由使用者提供的指定力的施加,将传感器20施用于使用者的皮肤15。图20示出了传感器20如何被封装在装置110内。

[0164] 本发明由小的可弹性变形的突起组成,在突起的基部具有活动铰链,所有这些突起都是壳体组件叠层的一部分,并且被模制成从壳体的下密封件向外倾斜的径向突起,该下密封件直接位于微针阵列的周边周围。这些径向向外成角度的突起比微针稍长,并且当传感器在微针的尖端之前被压入皮肤中时,这些突起的长度刚好足以与皮肤接触。由于突起的向外角度和弹性,当这些径向突起向皮肤施加压力时,它们仅在皮肤拉伸对于有效插入是必要的情况下拉伸直接围绕微针阵列的小区域中的皮肤,并且不拉伸该容纳区域之外的任何皮肤。这些小的模制突起被向外挤压,同时传感器被向下挤压并且发生拉伸,并且当它们在基部处的活动铰链上旋转和向外变形时,它们落入腔中,该腔也被模制到密封件中并且连接到突起的基部和活动铰链。一旦突起完全在腔中,壳体的底表面是水平的(齐平的)并且不干扰微针插入。在没有这些腔的情况下,突起将继续向皮肤施加压力并且可能在插入之后将微针拉出皮肤。

[0165] 另外,活动铰链以这样一种方式设计,即从连接点向突起施加压力以将突起保持在腔中。这是通过弧形活动铰链实现的,当突起从伸出位置行进到缩回位置时,弧形活动铰链增加了凸轮力,从而有效地将突起自然地保持在伸出位置或缩回位置,并且现在允许突起停留在伸出位置与缩回位置之间的任何位置。

[0166] 一个实施方案是微拉伸突起可以模制为单独的部件,而不是与密封件或壳体模制为一个部件。

[0167] 另一个实施方案是微拉伸突起可以是刚性塑料而不是弹性的,并且仍然经由活动铰链致动。

[0168] 另一个实施方案是微拉伸突起可以设计有经典的枢转铰链而不是活动铰链。

[0169] 另一个实施方案是在尖端上具有纹理的微突起,其设计成以突起与皮肤之间的改善的摩擦来接合皮肤。

[0170] 另一个实施方案是在面向皮肤的表面上具有粘合剂的微突起,从而以改进的摩擦/静摩擦接合皮肤。

[0171] 另一个实施方案是由小弹簧致动的微突起。另一个实施方案是不同数量的微突起2、3、4、5、6、7、+1等。

[0172] 另一个实施方案是向外呈弧形并且设计成当它们向外旋转时在皮肤上滚动的微突起。

[0173] 另一个实施方案是在末端具有小的锋利尖端的微突起,以帮助抓住皮肤以更有效地拉伸。

[0174] 在微针研发和应用工业中普遍接受的是,将微针插入皮肤需要规定的最小冲击速度。机械上类似于螺钉枪,其中钉依靠惯性力被加速成一片木材以便有效地插入。

[0175] 施用器将微针保持在远离皮肤的某一位移距离处,然后以足够快的速率将微针加速到皮肤中以在皮肤可弹性变形之前实现插入。这种方法需要线性动作的滑动件或径向动作的枢轴,其通常增加了施用器的轮廓和表面积。这种插入方法还需要受控的输入力来实现适当的冲击速度,并且具有当触发器被释放并且受到冲击时惊吓受试者(使用者)的不幸结果。

[0176] 本发明实施方案的主要目的是:降低应用微针所需的总体轮廓和表面积;以很少或没有位移实现一致的有效插入;避免惊吓的声音、拍打和使用者/佩戴者疼痛的可能性;减少与插入物理相关的人为因素和物理变量的数量;降低偏离垂直插入的风险;降低微针剪切(其可导致灾难性脆性断裂)的风险;减少来自使用者的小移动的影响;减少插入所需的总冲击能量。

[0177] 如图21A至图23C所示,本发明的一个方面是一种装置120,该装置由在微针阵列20上方一小段距离悬挂的质量块122和在微针阵列20与质量块之间的金属弹簧圆顶121组成。如图21A所示,微针阵列由使用者直接按压抵靠皮肤,接触皮肤,其中向下力施加到质量块的顶部直到金属圆顶121塌陷(类似于轻触开关的动作),从而使质量块在路径上向下加速以冲击固持传感器阵列20的壳体的后部。最终效果是将微针阵列20“锤击”到真皮15中,其方式与锤击可插入钉的方式大致相同。在本发明中,如图21A所示,在施加锤击力之前将针压在皮肤上;将针预装载到皮肤上减少了插入针所需的总能量。实施方案包括:可以使用压缩弹簧来加速质量块,而不是使用者手指的按压;多次冲击和多个质量块。用一个质量块进行多次冲击;传感器壳体,该传感器壳体设计成使从壳体顶部到微针阵列中的力传递最大化;以及增加或改变锤子的行进距离。

[0178] 图24A至图24B示出了无菌屏障包装125,该无菌屏障包装保持传感器20并且以使用者可移除的保护盖126为特征,该保护盖在传感器应用之前立即被移除。

[0179] 图25A至图25C示出了以易碎元件集成到无菌屏障包装中为特征的工程失效施加方法的装置130。在图25A中,传感器20处于其未受干扰状态。图25B示出了经受由使用者提供的指定力的施加的传感器20。图25C示出了在由所述使用者施加的“按压”/压力施加过程之后保持在使用者的皮肤15上的传感器20。

[0180] 图26A至图27B示出了工程失效施加方法的无菌屏障包装装置135。装置135由容纳传感器20的主体136和可剥离盖137组成。在某些实施方案中,保护盖137的移除可暴露无菌屏障包装的下侧上的压敏粘合剂,该压敏粘合剂旨在粘附到佩戴者的皮肤并且提供传感器

施用过程的稳定或在传感器施用之前向皮肤施加应变。

[0181] 图28A至图28D示出了具有容纳传感器20的主体141的装置140。图28D示出了在施用由使用者提供的指定力之后的传感器20,将传感器20施用于使用者的皮肤15。

[0182] 图29A至图29D示出了具有容纳传感器20的主体146的装置145。图29D示出了在施用由使用者提供的指定力之后的传感器20,将传感器20施用于使用者的皮肤15。

[0183] 分析物选择性传感器 (SENSOR) 优选地是基于微针或微针阵列的电化学装置、电光学装置或全电子装置,其被构造成测量皮肤间质中的内源或外源生化试剂、代谢物、药物、药理学、生物学或药剂,指示使用者的生理流体中的特定生理或代谢状态。具体地,所述微针阵列包括多个微针,该多个微针具有200 $\mu\text{m}$ 至2000 $\mu\text{m}$ 的垂直范围,被构造成选择性地量化位于活表皮或真皮内以及乳头丛、乳头下丛或真皮丛附近的至少一种分析物的水平。所述微针阵列被包括和/或安装到包括电源、电子测量电路、微处理器和无线发射器的外壳或壳体上。SENSOR配置有面向皮肤的粘合剂(传感器粘合剂),该粘合剂旨在将所述SENSOR粘附期望的佩戴持续时间。

[0184] 传感器保持器/载体 (CARRIER) 将传感器固定在适当位置并且负责在朝向使用者的皮肤表面展开期间加速SENSOR。

[0185] 使用者用手抓住保持器 (HOLDER) 以将SENSOR定位在期望的施用区域上。保持器的基部包括凸缘,该凸缘被构造成向使用者提供额外的表面以保持施用器,从而在施用期间增加对放置在皮肤上以及SENSOR加速期间的控制。

[0186] 轴/螺纹插件 (SHAFT) 是用于CARRIER的枢轴和所述CARRIER与HOLDER的附接点。它使得CARRIER能够经受遵循弧形轨迹的径向运动。

[0187] 一旦施用器通过将储存的势能转换为动能而展开,扭力弹簧 (SPRING) 就会增加SENSOR的加速度。

[0188] 球鼻/弹簧柱塞 (BALL) 施加规定的干涉以将CARRIER保持在“装载”位置(填装用于展开/施用)。对由BALL体现的张力的调节导致对施用器的触发力的伴随调节。将SENSOR进一步穿入HOLDER中显示出增加的干扰,因此需要更高的触发力来展开SENSOR。

[0189] 橡胶垫 (PAD) 赋予额外的摩擦/牵引以将HOLDER固定到使用者皮肤上的期望位置,并且同时降低在施用SENSOR期间横向移动的可能性。

[0190] 尼龙尖端 (TIP) 将BALL固定在所需位置;与固定螺钉结合使用。

[0191] 固定螺钉 (SCREW) 将BALL固定在所需位置;与TIP结合使用。

[0192] 自动释放件 (RELEASE) 在施用器被填装期间固定SENSOR。RELEASE的特征在于规定程度的顺应性/灵活性。在填装好的位置,BALL向自动释放件施加压力,使其以将SENSOR固定在不动位置的方式变形。一旦展开,RELEASE返回到其初始位置/形状并且SENSOR被释放。

[0193] 图30A至图30G示出了本发明的弹簧辅助装置300。装置300由主体306、舌状物302、锁定突片303、腿部304和弹簧辅助叶片305组成,该主体具有用于在施用期间稳定的手指凸缘301。锁定突片303控制触发器释放力。腿部304在突片303被压缩时保持传感器20,并且在突片303被解除压缩时自动释放传感器20。图30C和图30F示出了处于装载位置的准备被触发的舌状物302。图30D和图30G示出了在传感器被释放之后处于松弛、未装载位置的舌状物。

[0194] 图32A至图32H示出了两件式施用器装置320,该两件式施用器装置由框架326和活

塞321组成,构造有自动释放件。在图32D中示出活塞321。活塞由对准轨道323、释放突片322和自动释放腿部325组成。图32E示出了用于释放突片的上部腔324b、下部释放突片腔324a和通气孔327。释放突片322控制触发力。自动释放腿部325保持和释放活塞。图32C和图32H示出了保持传感器20的处于装载位置的活塞321。自动释放腿部325防止在装载位置中移动。图32E至图32G示出了被触发之后的活塞321。图32G示出了自动释放腿部325在未装载位置中松弛到腔324中。

[0195] 图31A至图31F和图33A至图33F分别示出了作为装置310和装置330的本发明的另一实施方案。在图31C至图31D和图33C至图33D中,装置310和装置330被示出处于扳起位置。图31E至图31F和图33E至图33F示出处于展开位置。

[0196] 图34是时间序列数据集,其证实了基于微针阵列的葡萄糖选择性传感器在没有机械施用机构的情况下被施用以以定量方式跟踪佩戴者的真皮中的葡萄糖的能力。图中提供了相关的葡萄糖测量值(Dexcom<sup>®</sup> G5<sup>™</sup> CGM, YSI<sup>®</sup> Model 2300 Electrochemical Analyzer<sup>™</sup>)以及用手指针刺血样的周期性校准(Bayer<sup>®</sup> Contour NEXT<sup>™</sup>)。

[0197] 图35至图40是来自光学相干断层扫描(OCT)分析的图像。图35是具有七个微针的阵列,其中在施用期间应变施加到皮肤。图36是具有七个微针的阵列的OCT分析,其中皮肤处于天然状态(没有施加外部应变)。图37是具有37个微针的阵列的OCT分析,其中皮肤处于天然状态(没有施加外部应变)。图38是具有37个微针的阵列的OCT分析,其中皮肤处于天然状态(没有施加外部应变)。图39是具有37个微针的阵列的OCT分析,其中在施用期间应变施加到皮肤。图40是具有37个微针的阵列的OCT分析,该37个微针用机械施用器施加,在施用期间应变施加到皮肤。

[0198] 图41A示出了没有机械施用器机构的帮助下施加到佩戴者的微针阵列分析物选择性传感器的实验配置的数据图。图41B示出了在机械施用器机构的帮助下施加到佩戴者的微针阵列分析物选择性传感器的控制配置。

[0199] 图42是所研究的每个微针阵列分析物选择性传感器配置所体现的皮肤表面下面的插入深度的代表性条形图和描述性统计。

[0200] 图43是所研究的每个微针阵列分析物选择性传感器配置所体现的表皮-真皮结合部下方的插入深度的代表性条形图和描述性统计。

[0201] 图44是示出所研究的每个微针阵列分析物选择性传感器配置所体现的插入深度分布的柱状图。

[0202] 实施本发明的方法400在图45中示出,并且开始于将SENSOR装载到施用器中,如在步骤401中。SENSOR被插入CARRIER内的腔中,从而被保持在CARRIER内。为了清楚起见,CARRIER不与BALL接合(即,施用器不被填装)。此外,RELEASE部件不被BALL接合并且保持在其未装载状态,这导致RELEASE和SENSOR之间的松散接合。当RELEASE部件不被BALL变形时,SENSOR可以容易地插入CARRIER和从CARRIER移除。RELEASE由弹性体、热塑性塑料、金属或当经受机械应力时可弹性变形的材料中的至少一种组成。

[0203] 接下来,步骤402包括施用器的填装,如图11所示。CARRIER向上旋转直到BALL接合CARRIER中的配合特征结构,从而使得所述CARRIER固定不动。CARRIER上的配合特征结构具有与BALL相反的几何形状,并将CARRIER固定在指定位置处的固定位置。CARRIER上的所述

配合特征结构与RELEASE上的圆柱形特征结构同心。RELEASE上的圆柱形特征结构包括轴，该轴在CARRIER上的圆柱形孔内自由地进行线性运动。当BALL与CARRIER接合时，RELEASE上的圆柱形轴被BALL变形，从而导致RELEASE在SENSOR的方向上变形，如图11A所示。在通过BALL使释放件变形时，所述RELEASE接合SENSOR，抵靠CARRIER内的特征结构压缩SENSOR，将SENSOR保持在固定位置中。SENSOR由多个竖直凸台稳定，这些竖直凸台将所述SENSOR保持在x-y平面中的不动位置中（即，没有旋转和平移运动）；沿z轴的运动不受抑制。RELEASE通过与SENSOR的过盈配合所产生的摩擦力来接合SENSOR。这提供了足够的力以在CARRIER处于装载位置时以及在移除粘合剂衬垫期间将SENSOR保持在z轴上。

[0204] 接下来，步骤403包括准备SENSOR。在RELEASE接合/固定SENSOR的情况下，使用者从所述传感器的面向皮肤的表面移除粘合剂衬垫。然后将施用器放置在期望的施用部位上。HOLDER外部上的凸缘与位于施用器的面向皮肤表面上的PAD组合允许将施用器固定在所有三个主轴上的期望位置中。由于在SPRING中储存的势能，该特征结构是必要的，该势能在展开时导致HEAD朝向使用者的皮肤快速加速。这种快速加速可能引起HOLDER的反冲，这可能使系统不稳定。

[0205] 接下来，步骤404包括SENSOR的施用。使用者通过按压CARRIER直到获得所需的最小致动力（理想地在0.3牛顿至30牛顿之间）来激活施用器。一旦超过最小致动力，BALL释放CARRIER。通过调节BALL的接合量，可以根据需要增大或减小致动力。施用力与速度与致动力和SPRING的强度直接相关。传感器经由SPRING和所施加的力被加速，直到其撞击使用者的皮肤，从而施用SENSOR。可以通过适当选择SPRING刚度/常数来调节施力和速度。SPRING通过将储存的势能转化为动能来增加冲击速度。此外，SPRING改善了最终冲击速度的一致性，以补偿使用者施加的力的可变性来展开SENSOR。一旦CARRIER展开，BALL不再使RELEASE变形，并且SENSOR从CARRIER释放，因为不再施加过盈配合。在当前实施方案下，RELEASE施加与SENSOR的松散耦合，即使当被释放时，以通过加速、冲击和施用帮助稳定SENSOR和CARRIER。在该过程之后，将SENSOR施用于使用者的皮肤，并且可以移除施用器。SENSOR对CARRIER的固定力显著小于SENSOR ADHESIVE对皮肤的固定力。这确保了一旦施用，SENSOR可以容易地从施用器释放。在另选的实施方案中，施用器被构造成在没有SPRING的情况下起作用。在没有SPRING的情况下，使用者所需的力增加到大约30N以实现大约5m/s的目标速度，其中利用SPRING，可以利用由使用者施加的小于20N的力实现相同的速度。这些数字取决于SENSOR和CARRIER的总质量、SPRING的常数、CARRIER的长度以及潜在的其他变量。

[0206] 图46中示出了本发明的另一方法410。步骤411包括将包括传感器的施用器机构定位在使用者的皮肤上。该定位指示传感器放置的未来位置。步骤412包括在施用器机构内的载体上施加最小力。该力使弹簧柱塞缩回并且使变形的释放机构返回到其自然形状。最后，步骤413是传感器装置围绕轴以弧形运动从施用器机构内的第一位置朝向使用者的皮肤表面以指定冲击力和速度加速。使用者皮肤表面下的插入深度取决于微针阵列撞击皮肤时的速度和质量（动量）。

[0207] 如图47所示，另一种方法420是通过包括第一孔、第二孔和主体部分的无菌屏障包装施用器将分析物选择性微针阵列传感器插入使用者的真皮层中。该方法420开始于步骤421，移除设置在包括嵌入式传感器的无菌屏障包装施用器的第二孔上的膜。膜的移除暴露

出分析物选择性微针阵列传感器的传感器表面。

[0208] 接下来,步骤422是将包括传感器的无菌屏障包装施用器的第二孔定位在使用者的皮肤上。定位施用器机构指示传感器的未来放置位置。

[0209] 接下来,步骤423,向传感器的非感测表面施加最小力。施加最小力折衷了将传感器保持在主体部分上的工程配合。

[0210] 接下来,步骤424是以从第一位置到第二位置的线性运动并且朝向使用者的皮肤表面以指定冲击力、速度和插入角度加速传感器装置。使用者皮肤表面下的插入深度取决于微针阵列撞击皮肤时的速度和质量(动量)。

[0211] 本发明的输入包括使用者引导的力对CARRIER的施加。所述最小指定大小的力的施加旨在以指定速度和冲击力将CARRIER展开并将SENSOR加速至使用者的皮肤。

[0212] 本发明的输出包括将SENSOR施用于使用者的皮肤。SENSOR施用于使用者的皮肤表面并通过面向皮肤的粘合剂保持在期望的位置。所述施用过程导致所述SENSOR的微针组成部分穿透角质层并进入活表皮、乳头状真皮或网状真皮的组织液,以便给予循环的内源或外源生化试剂、代谢物、药物、药理学、生物学或药剂中的至少一者的感测操作。

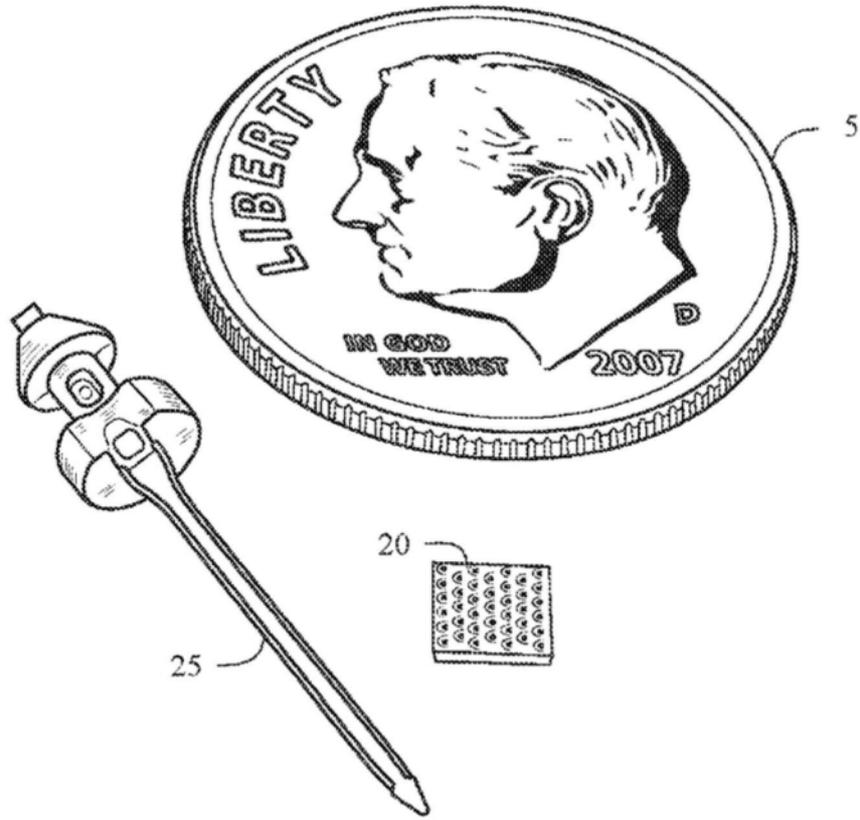


图1

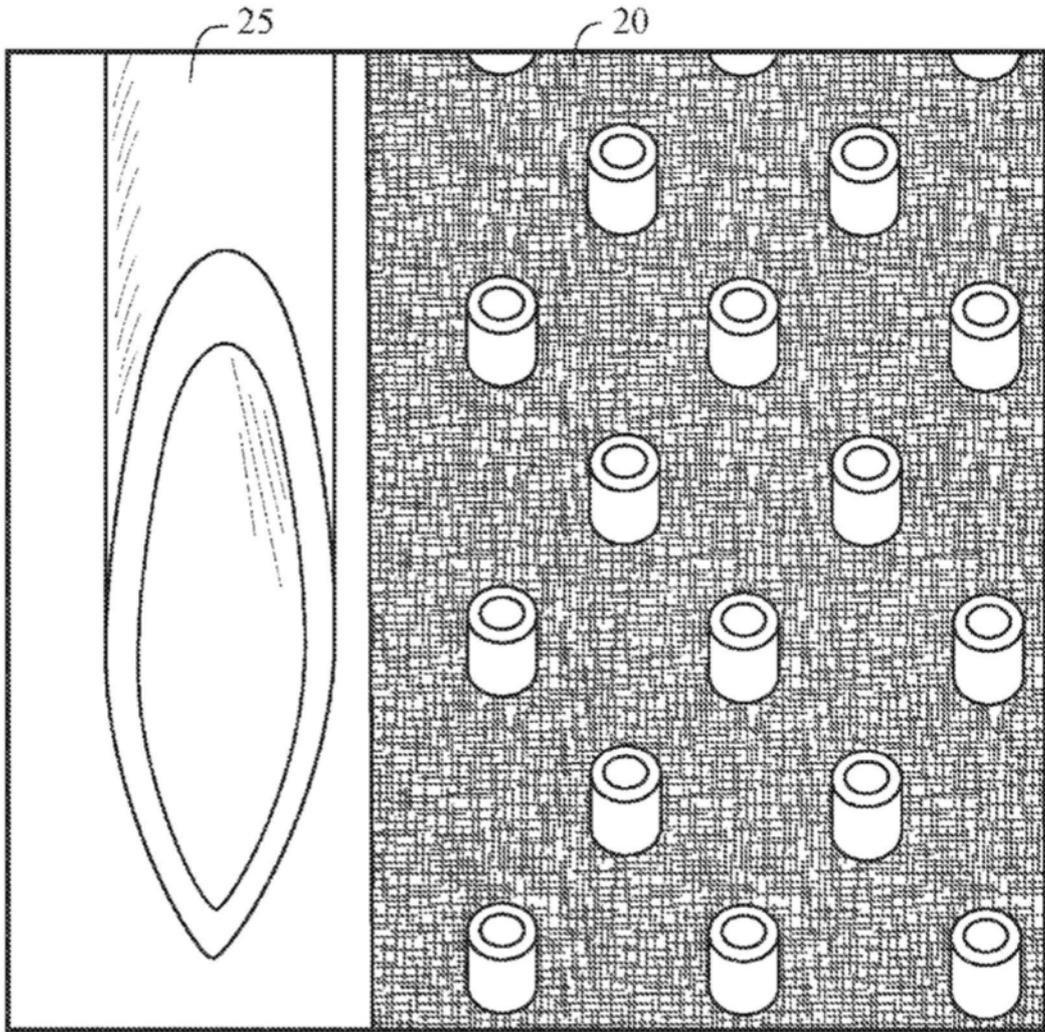


图2

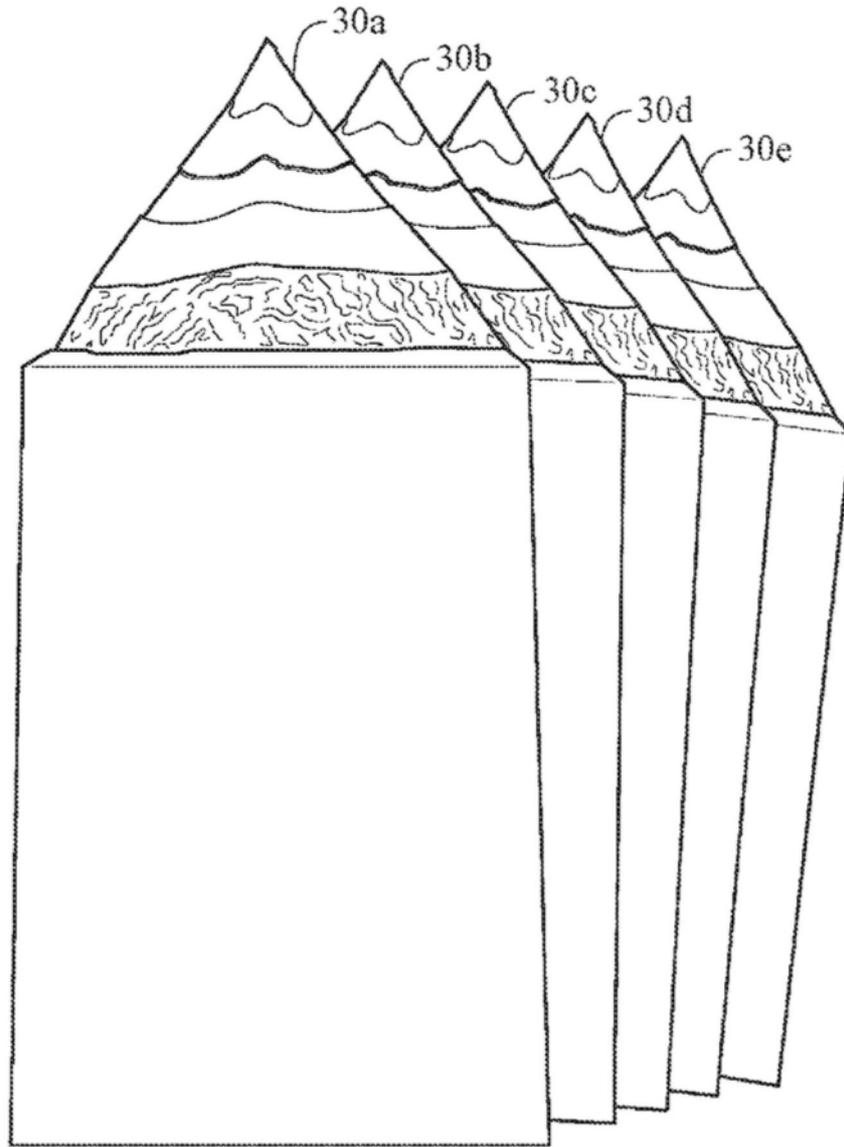


图3

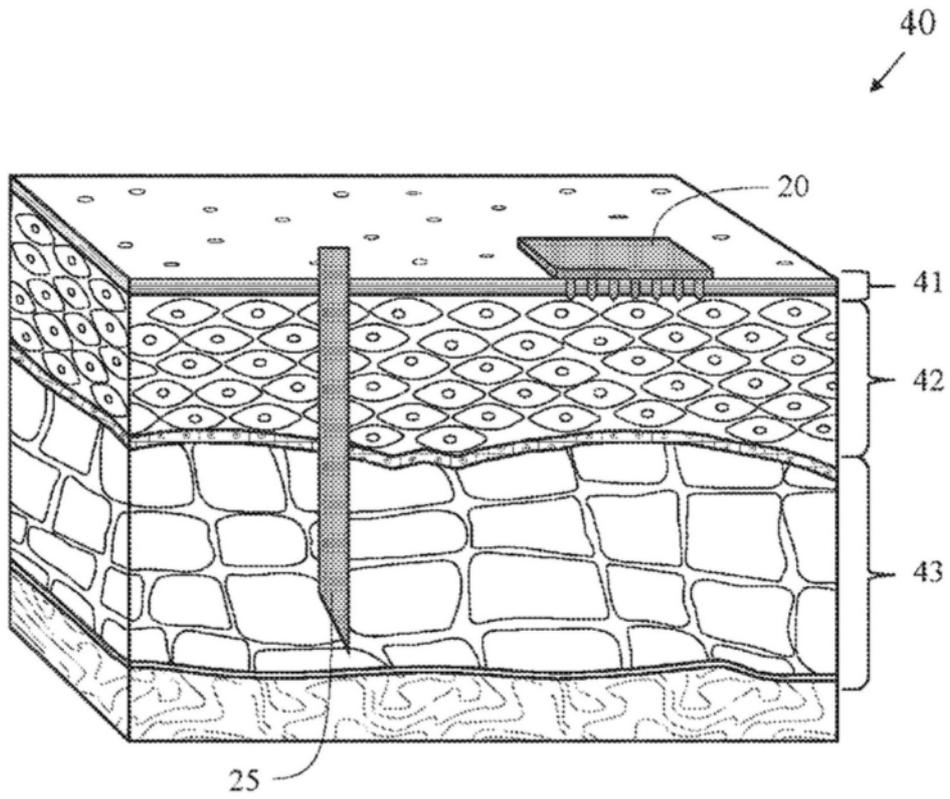


图4

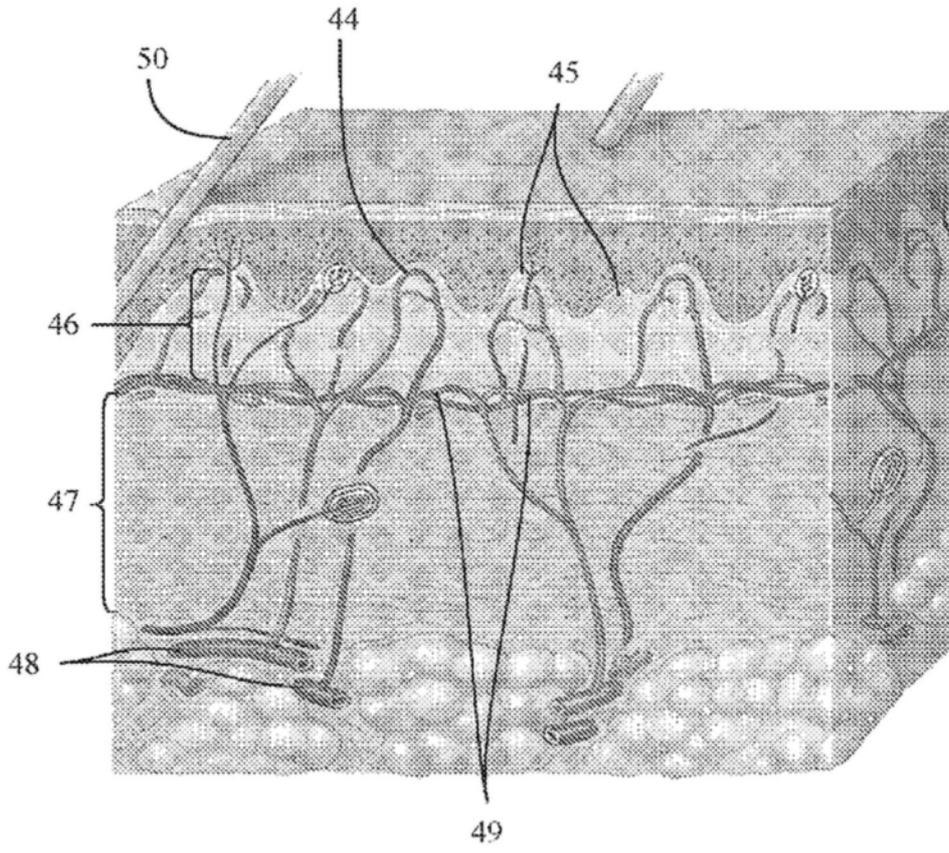


图5

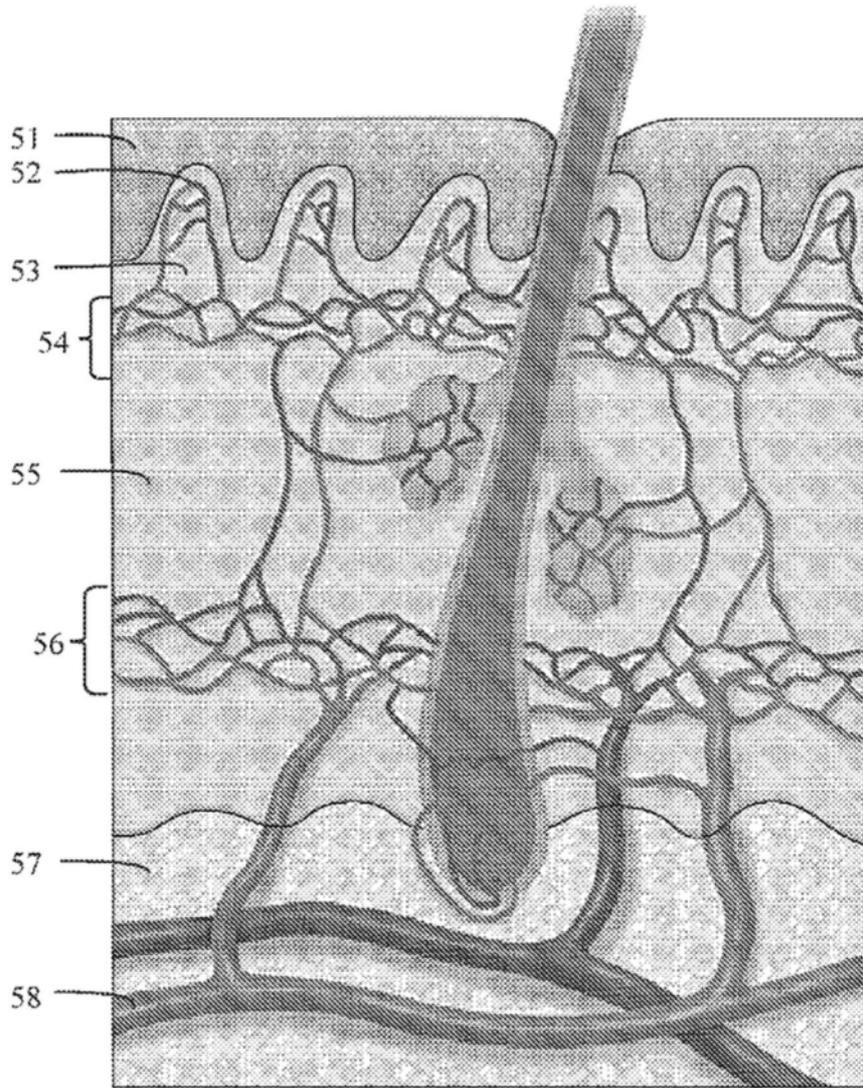


图6

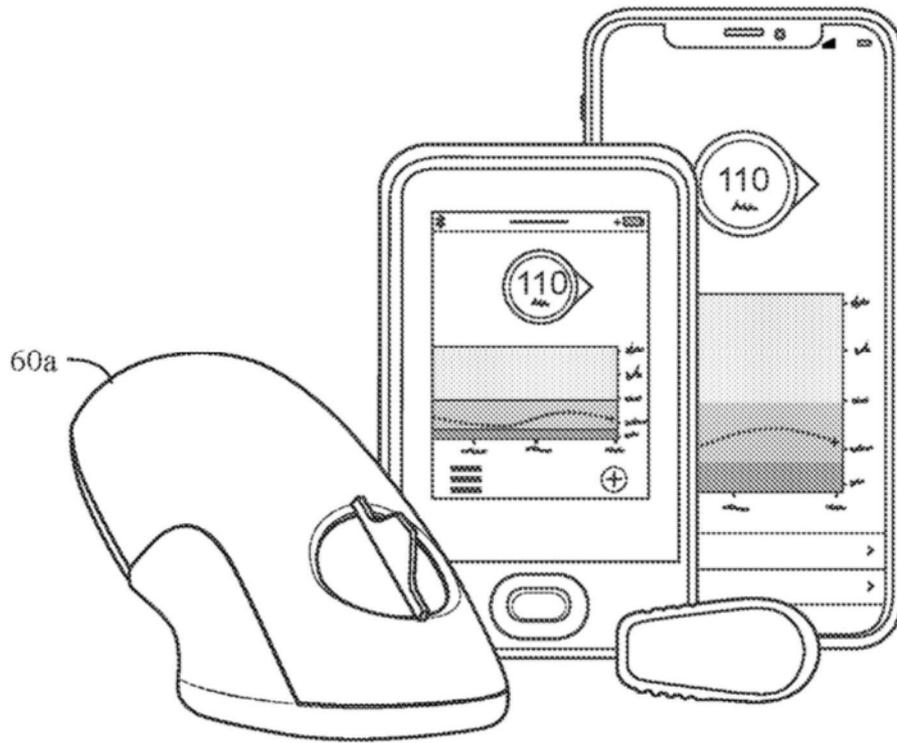


图7A(现有技术)

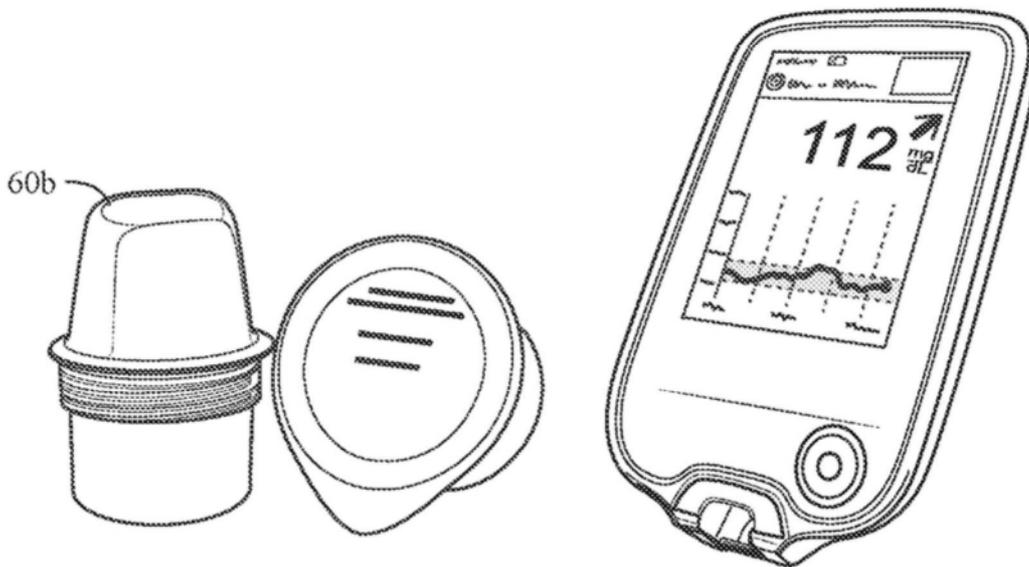


图7B(现有技术)

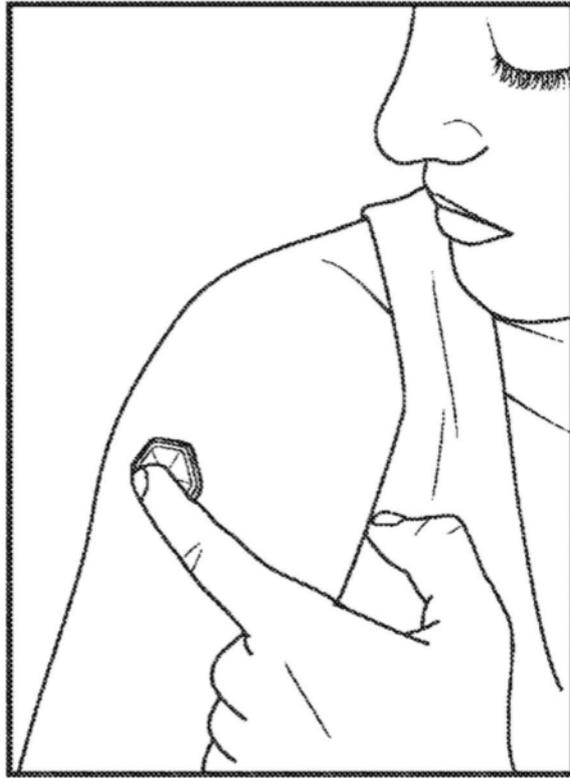


图8 (现有技术)

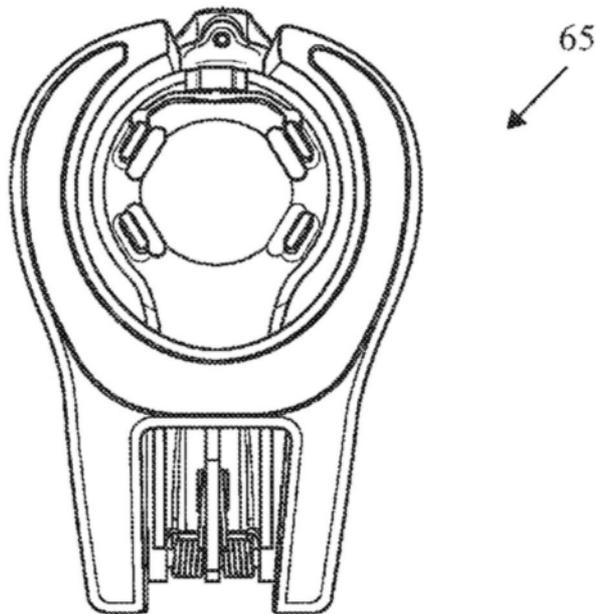


图9

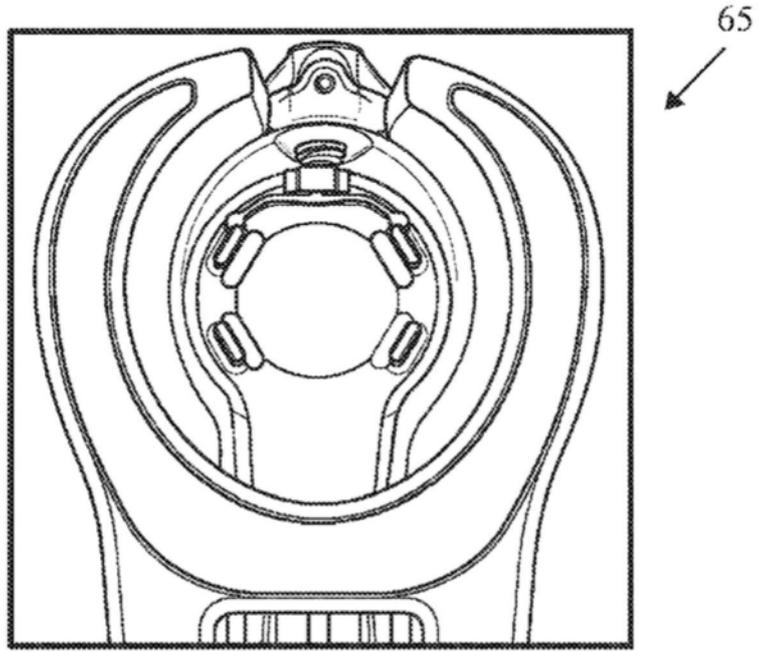


图9A

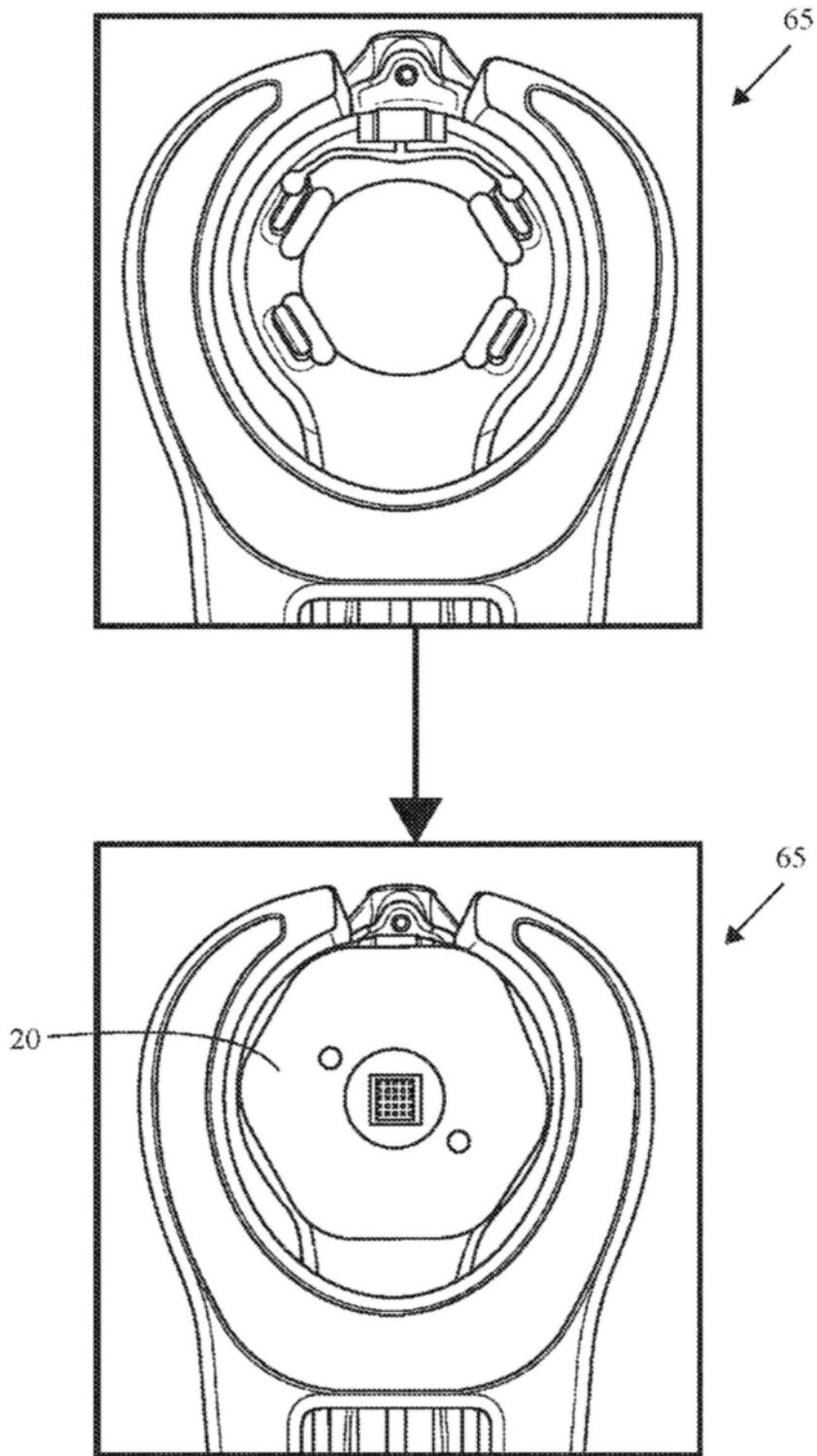


图10

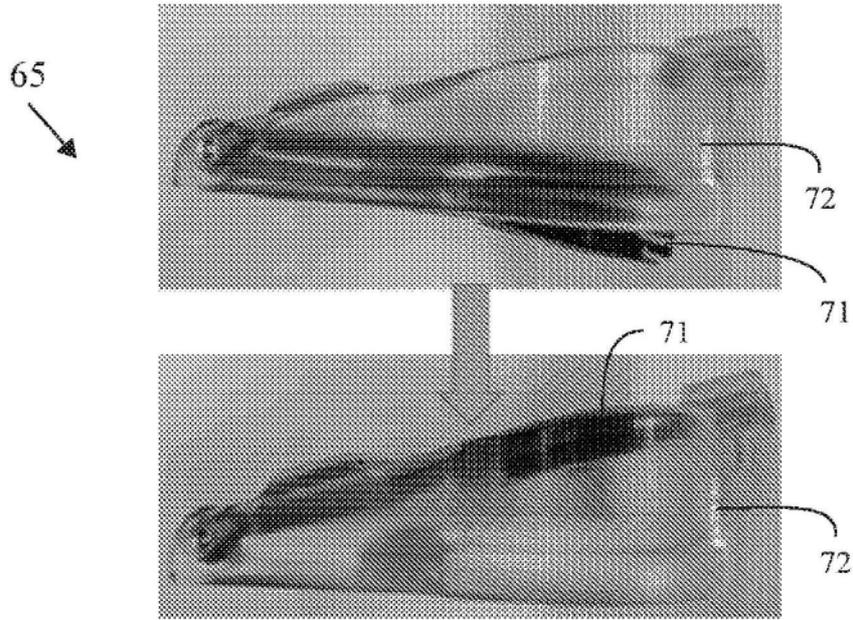
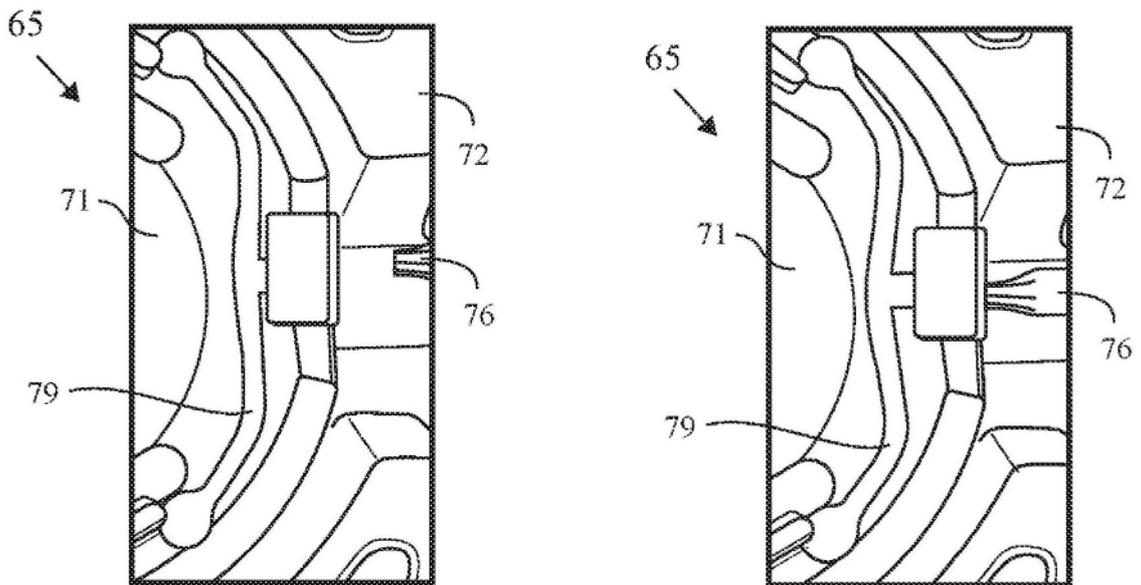


图11



自动释放部件变形

图11A

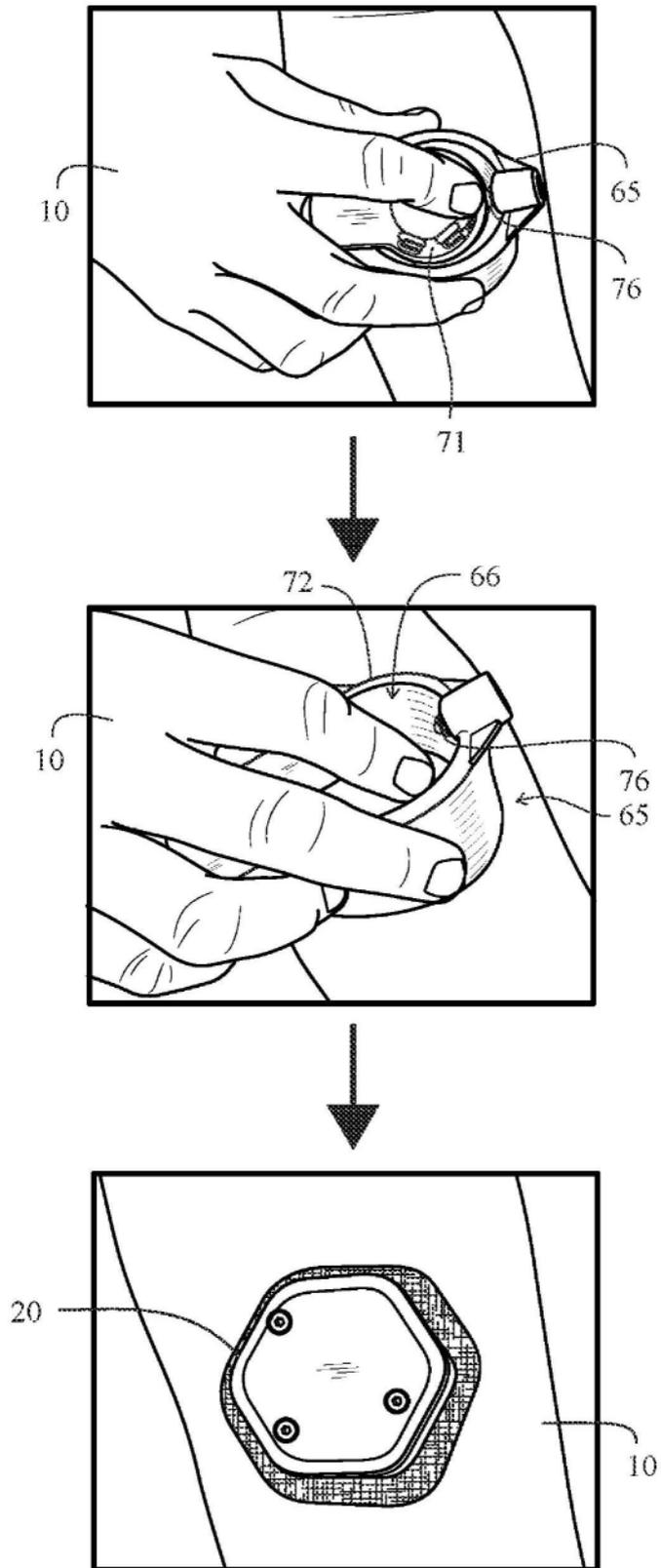


图12

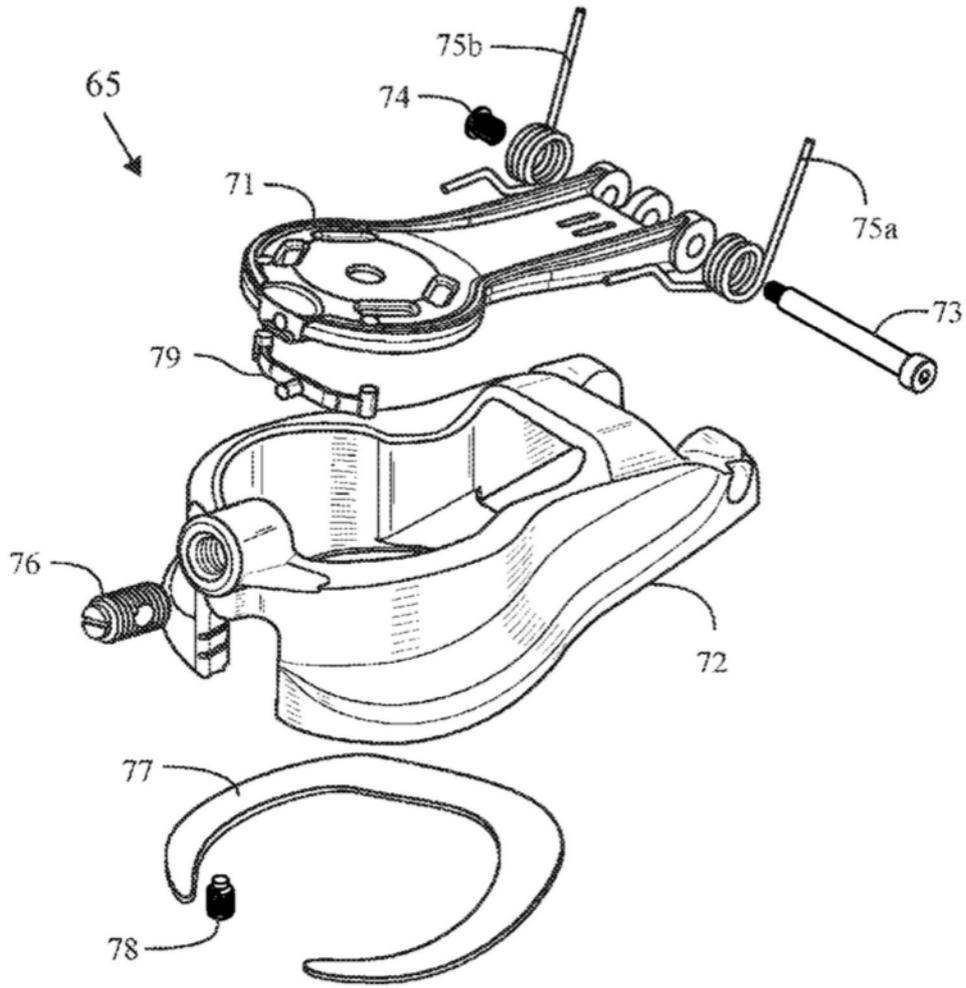


图13

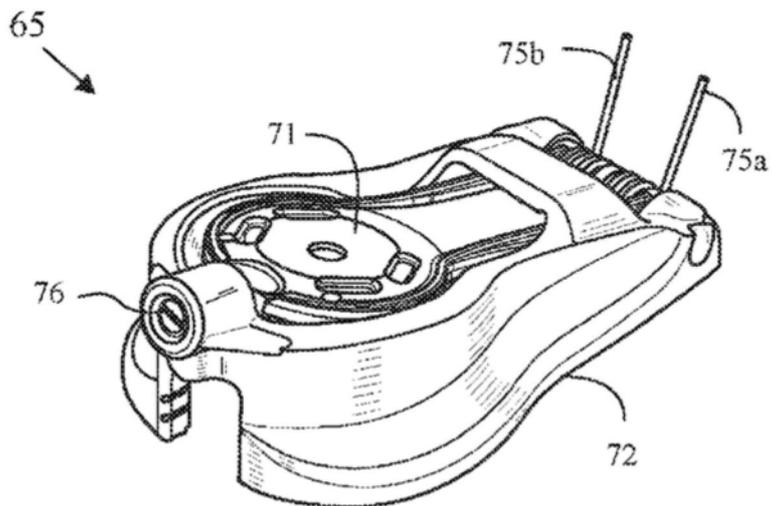


图13A

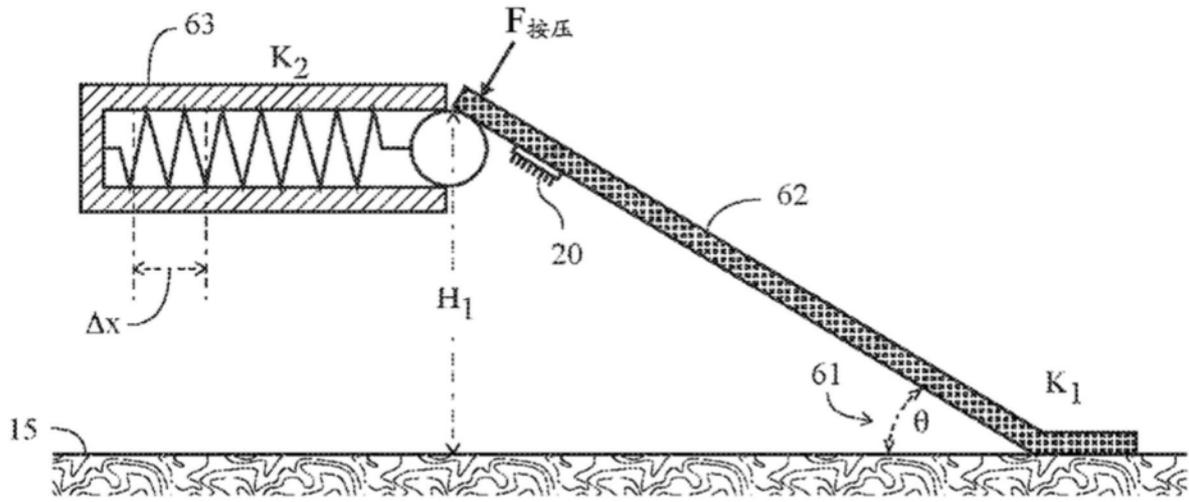


图14

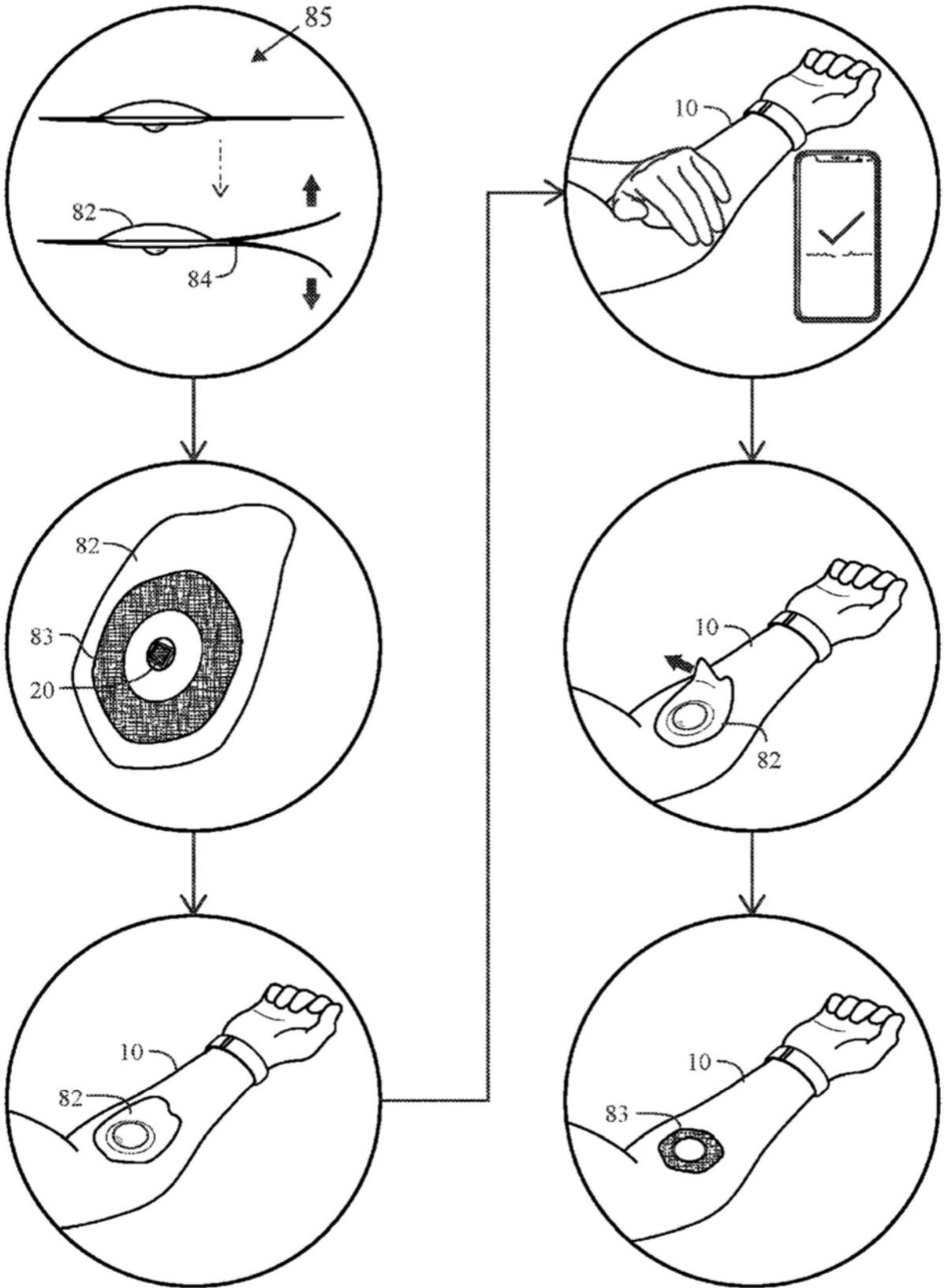


图15

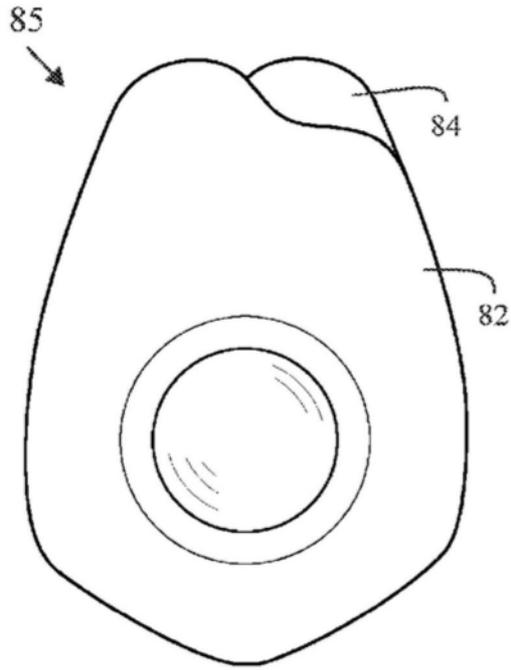


图16A

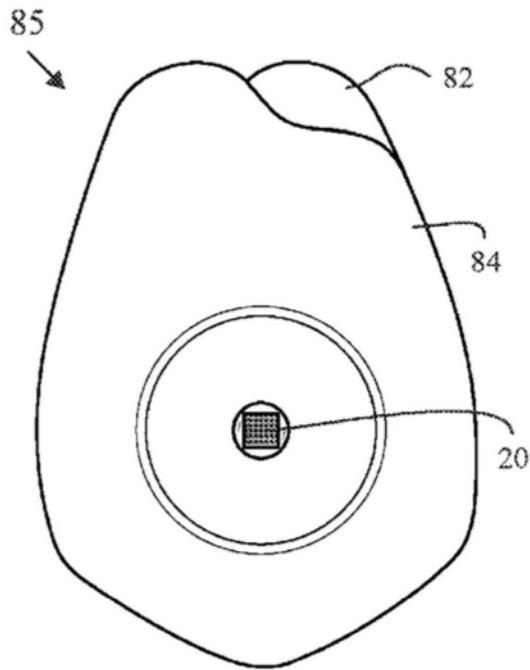


图16B

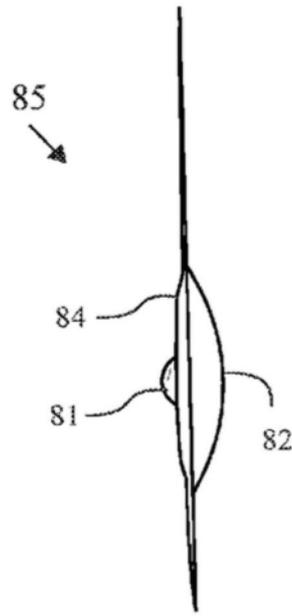


图16C

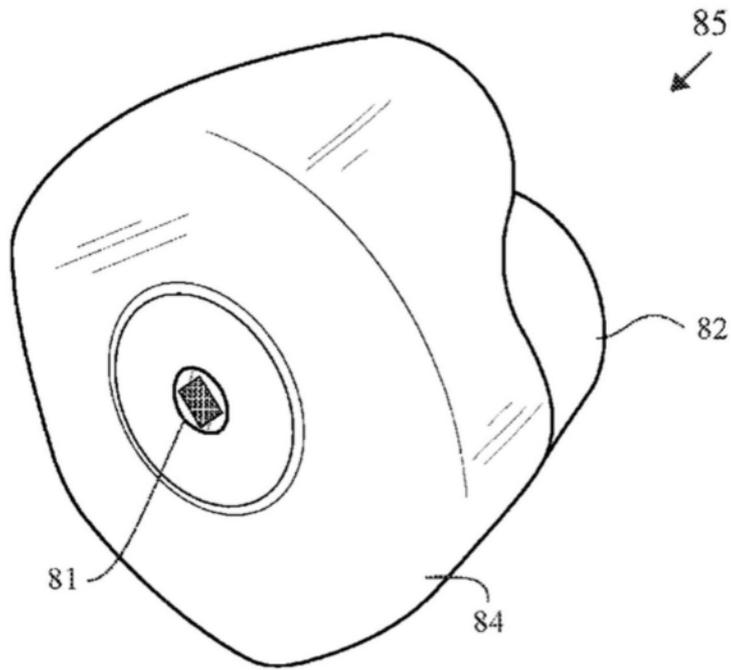


图16D

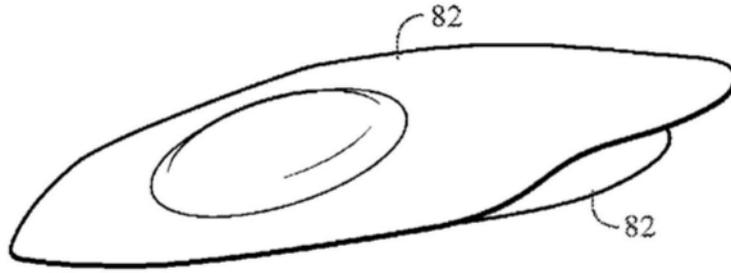


图16E

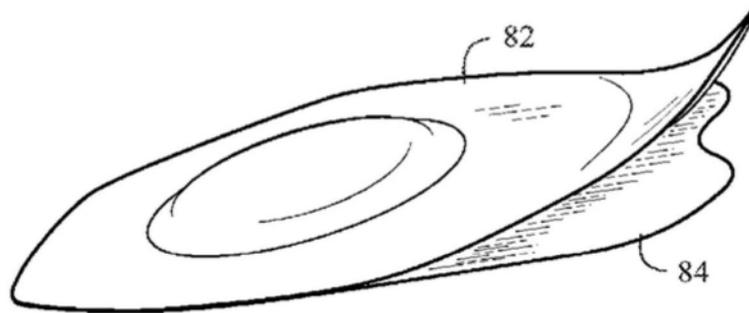


图16F

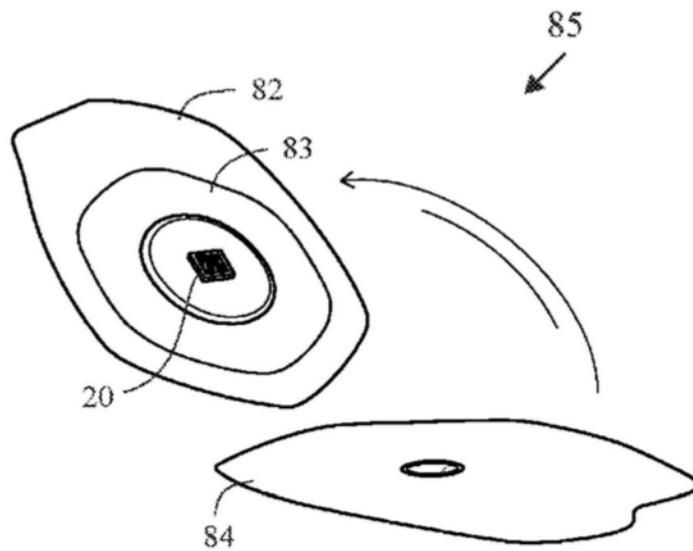


图16G

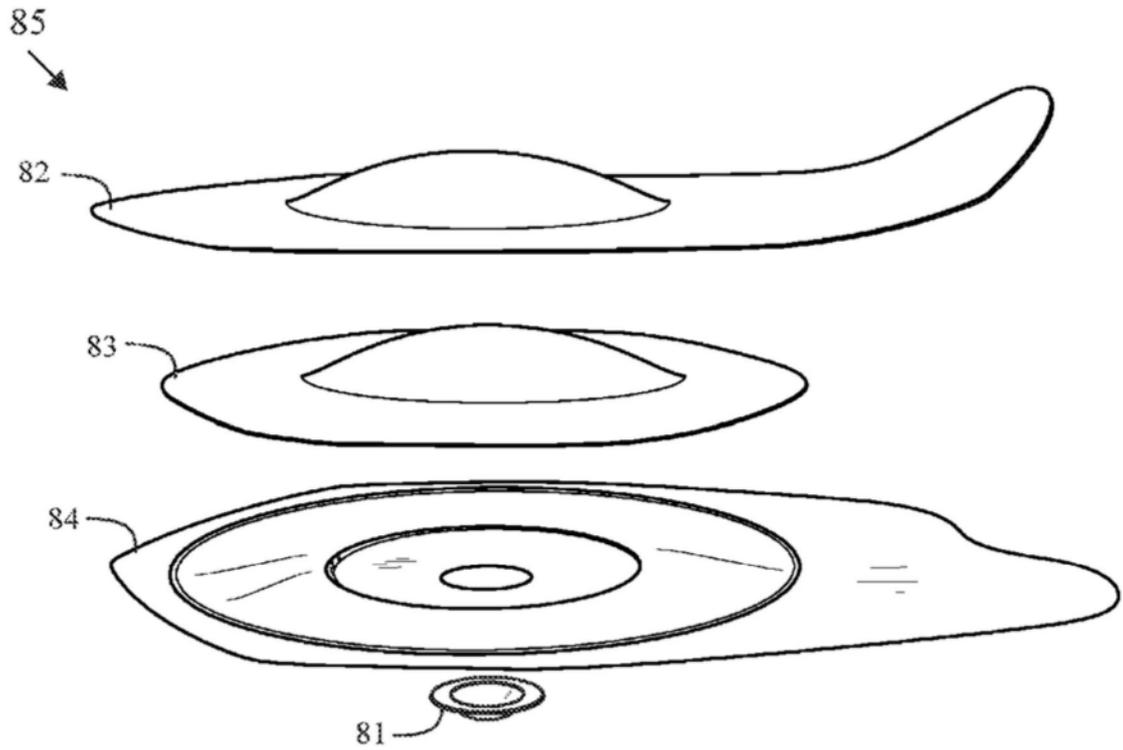


图16H

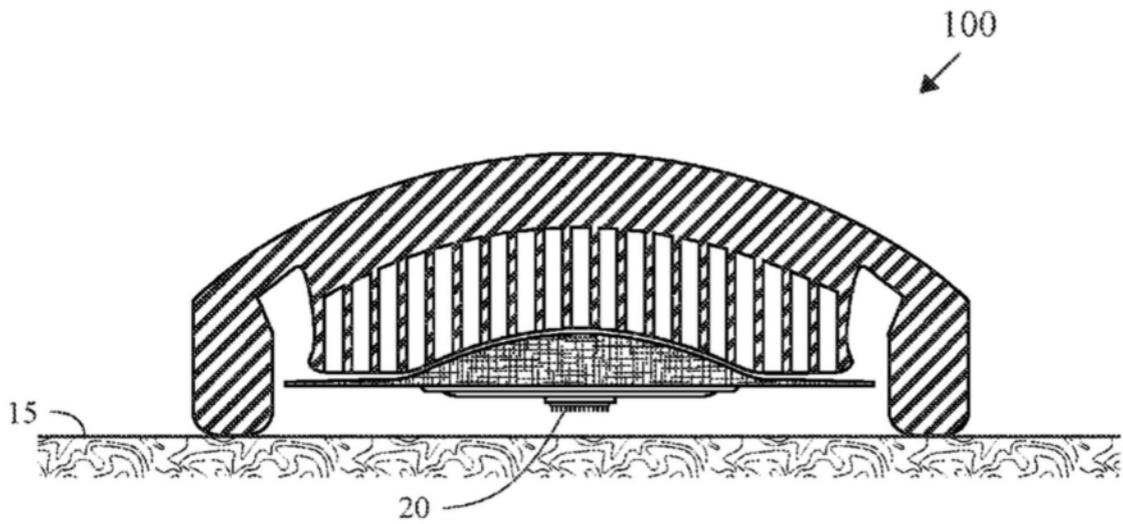


图17A

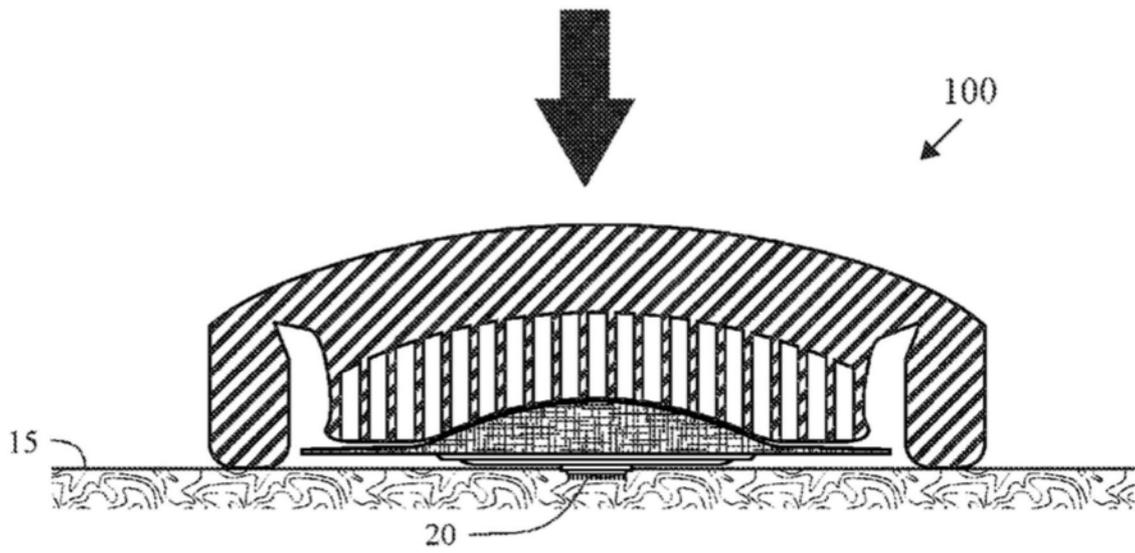


图17B

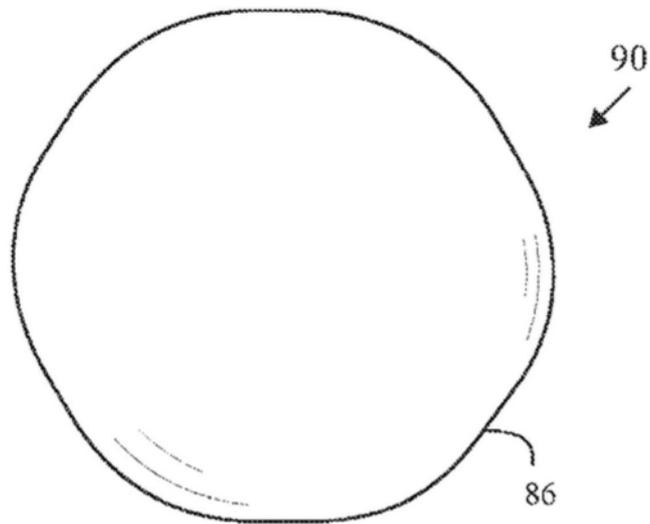


图18A

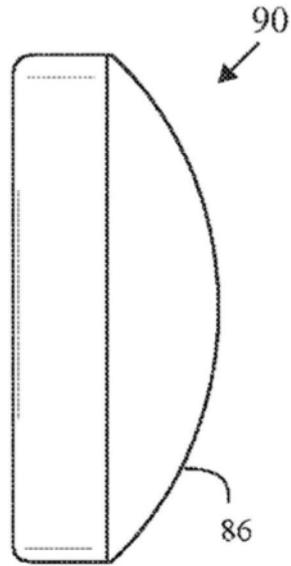


图18B

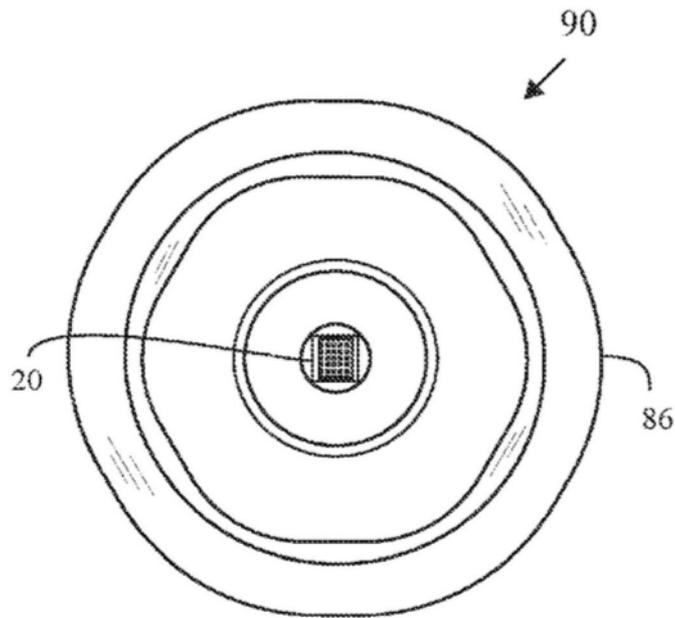


图18C

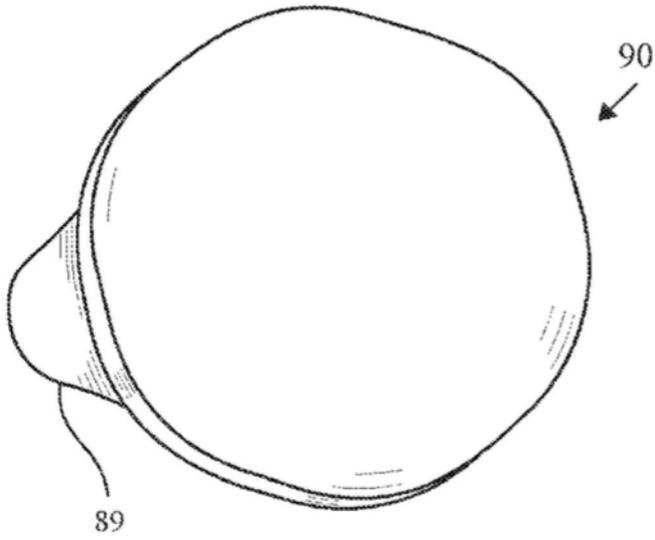


图18D

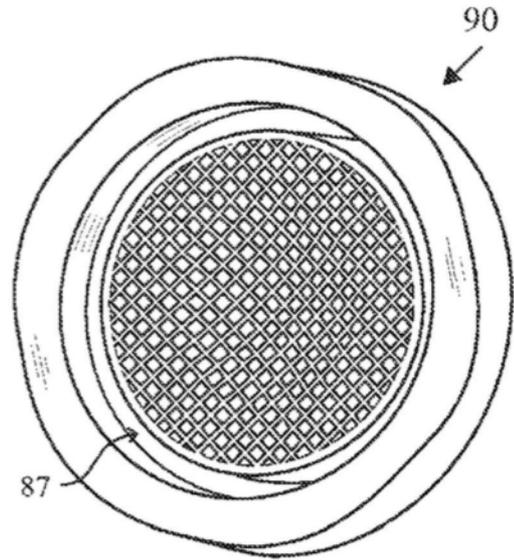


图18E

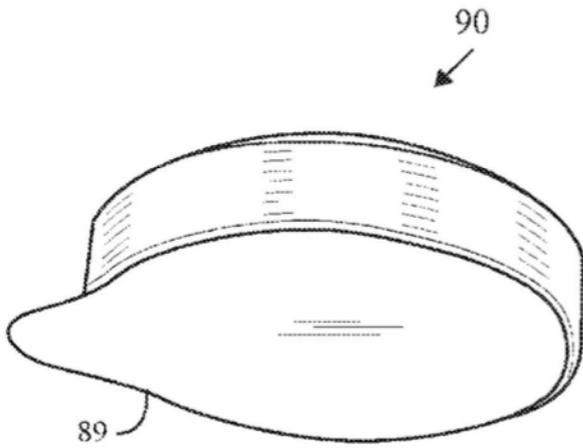


图18F

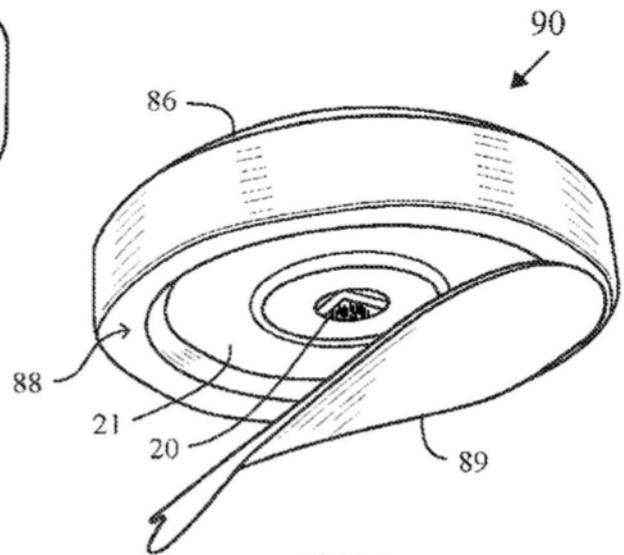


图18G

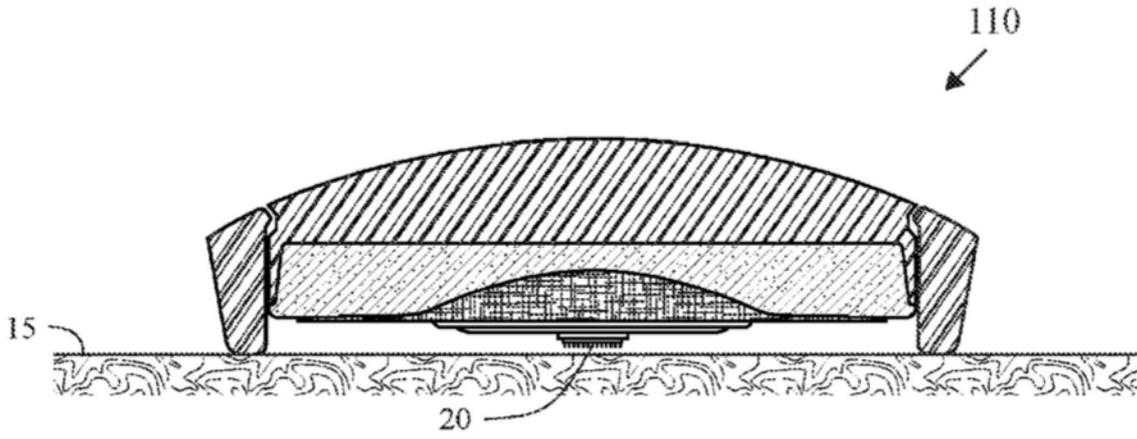


图19A

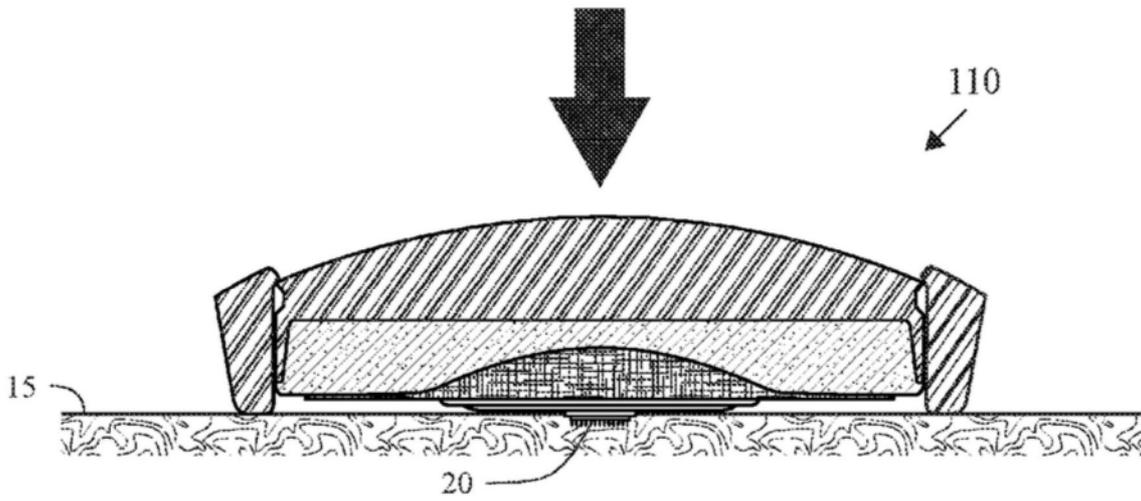


图19B

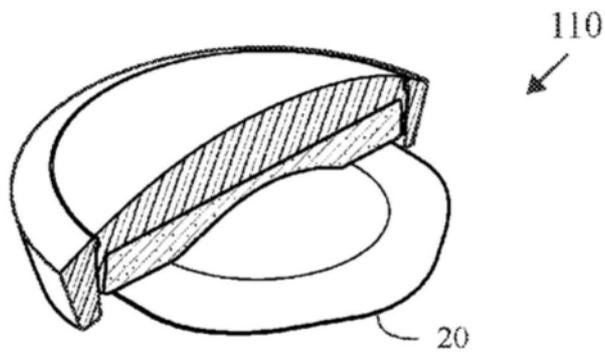


图20

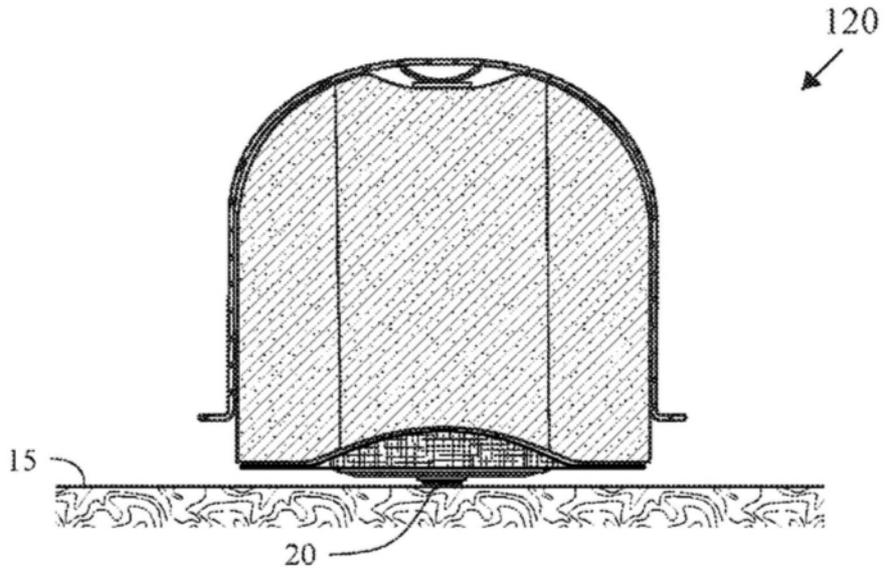


图21A

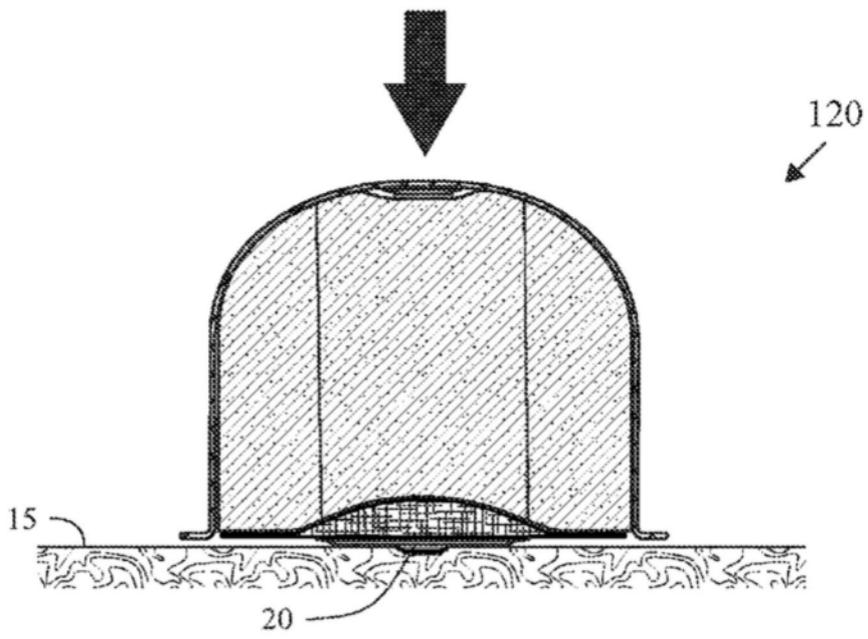


图21B

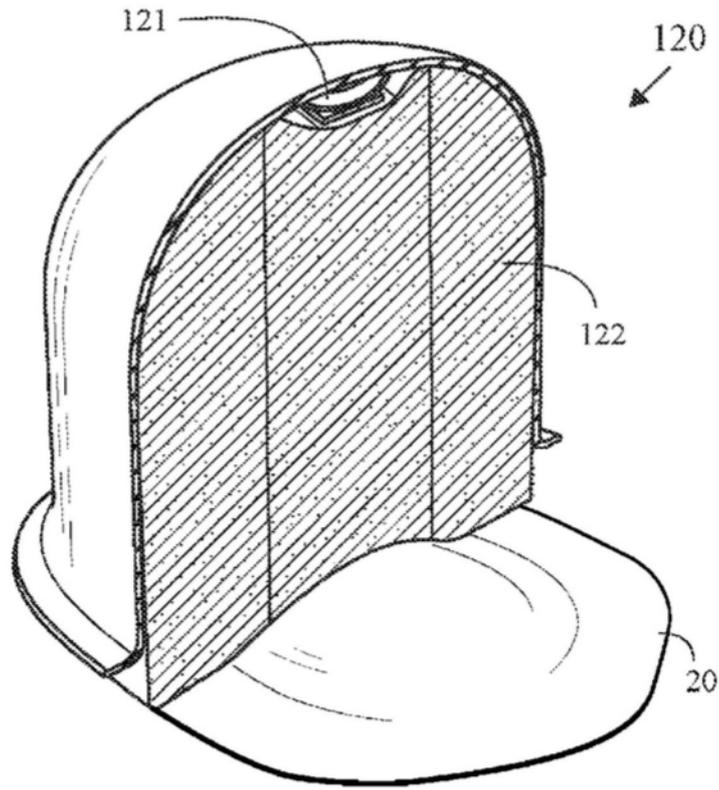


图22

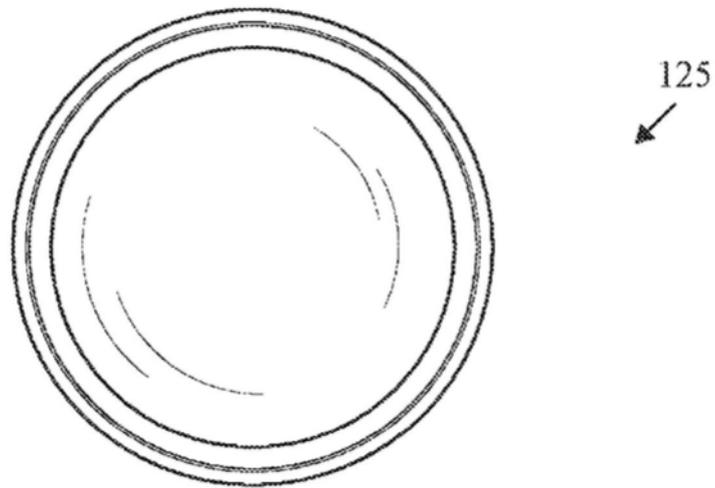


图23A

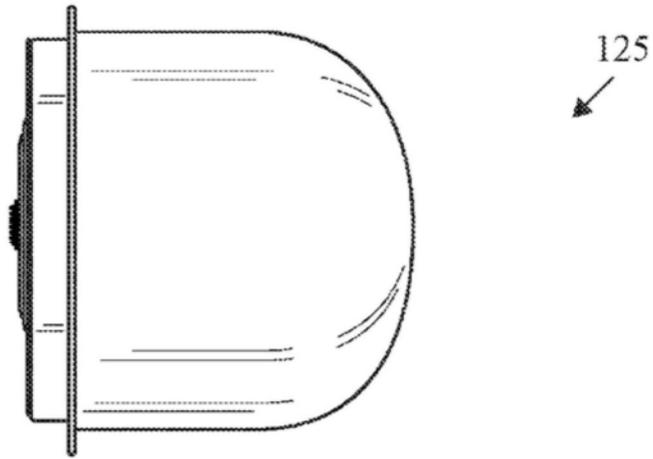


图23B

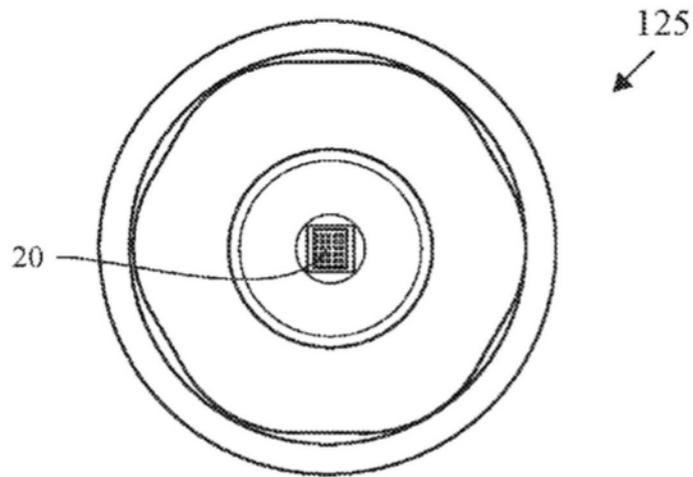


图23C

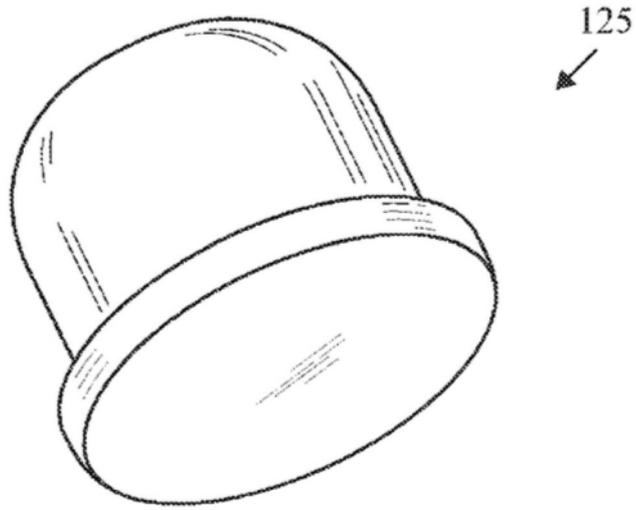


图24A

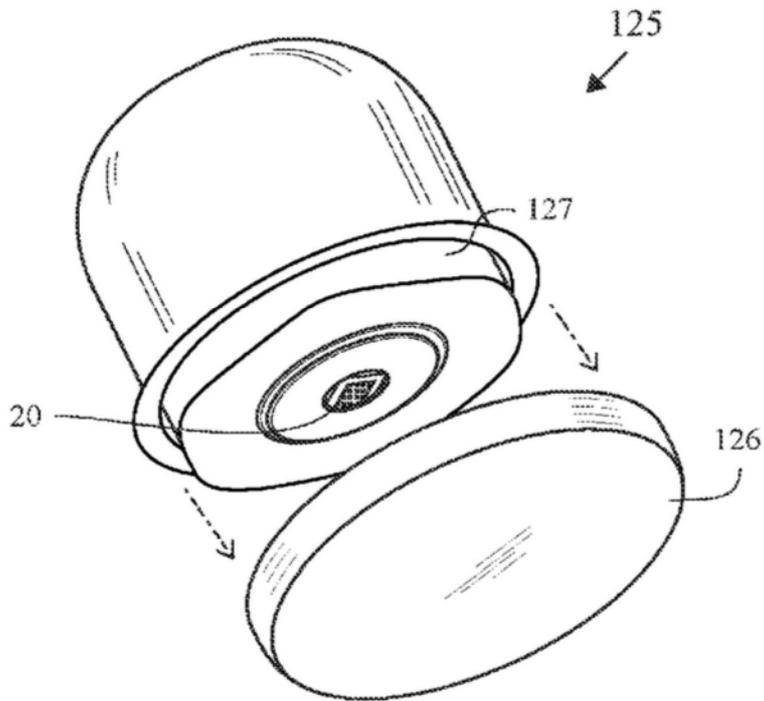


图24B

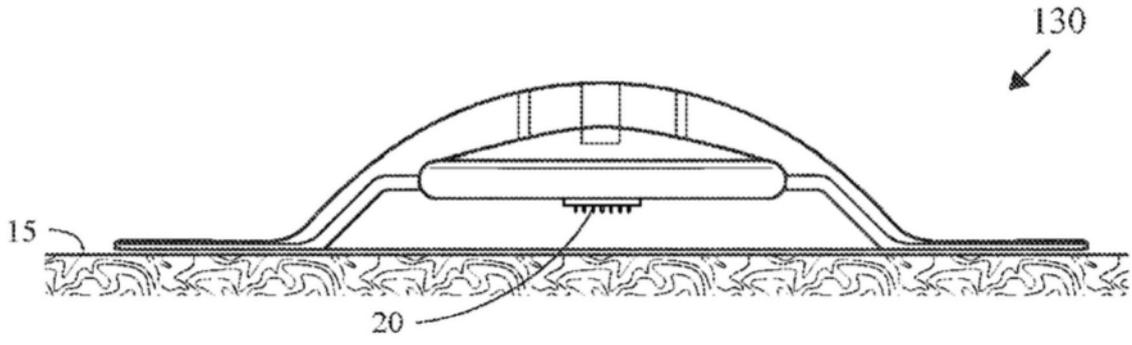


图25A

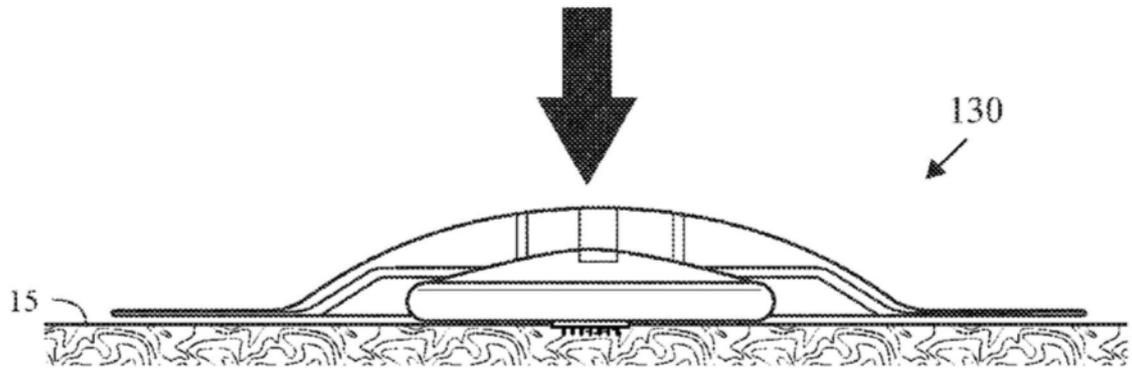


图25B

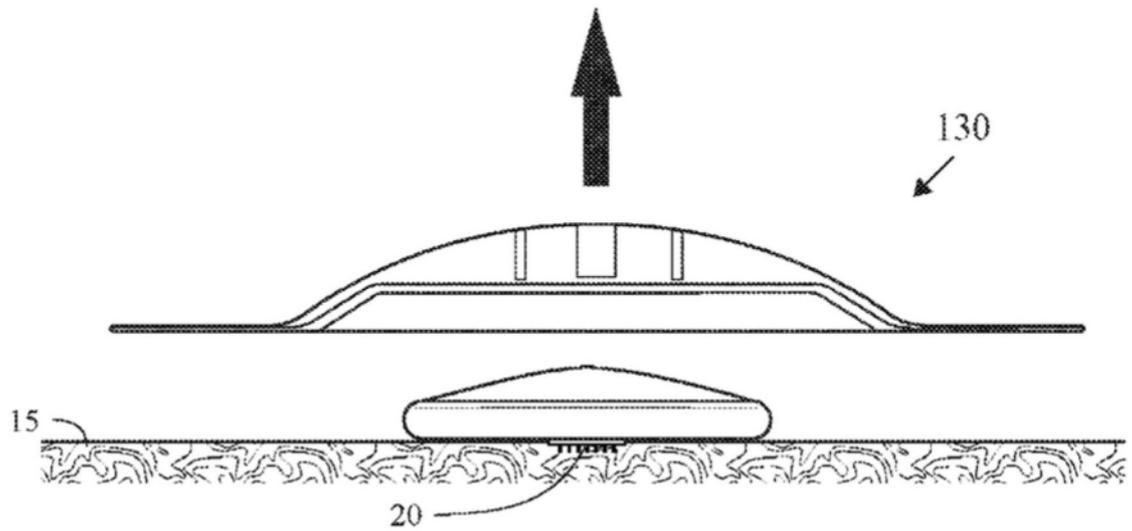


图25C

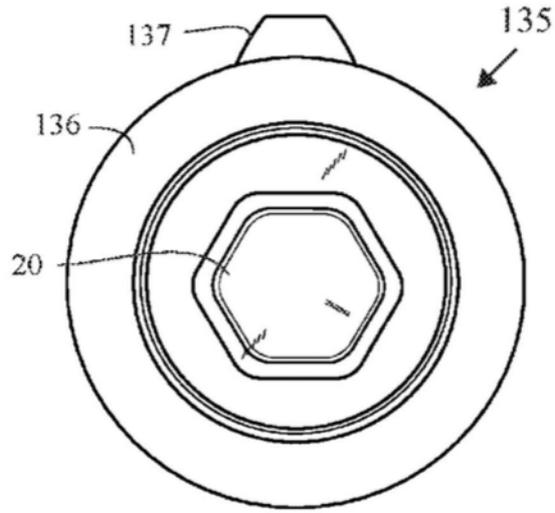


图26A

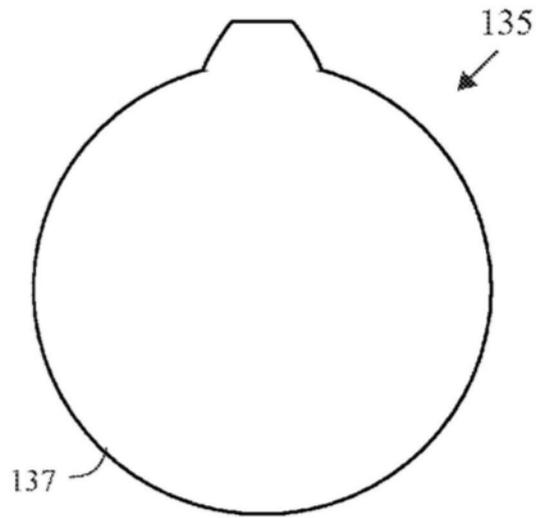


图26B

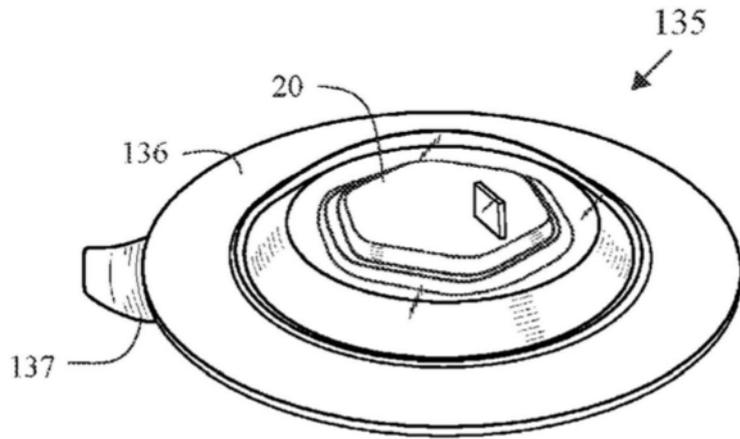


图26C

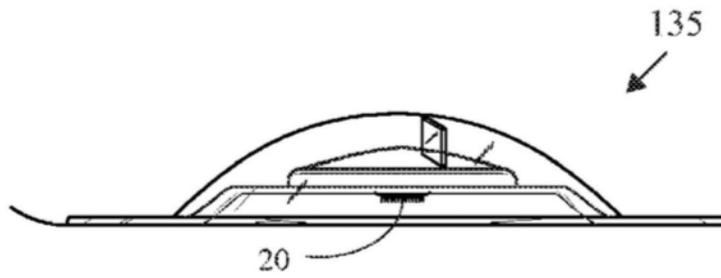


图26D

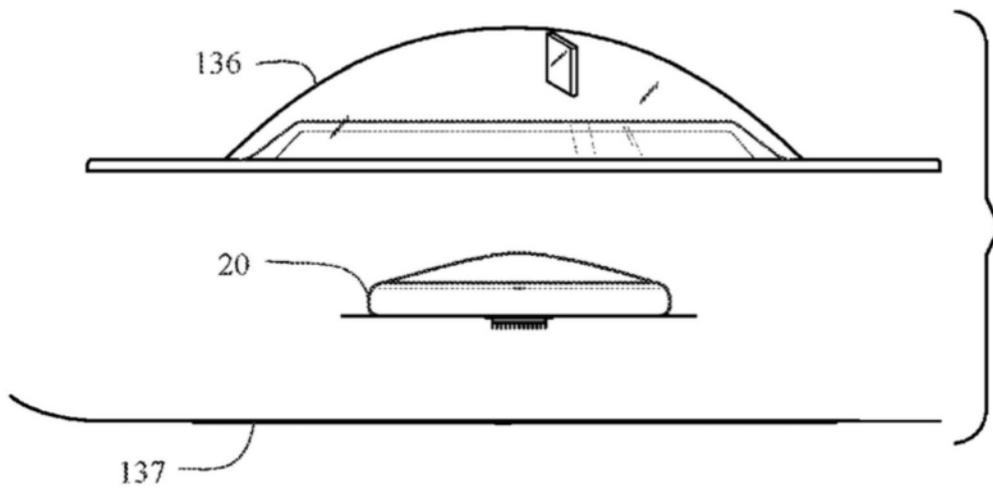


图26E

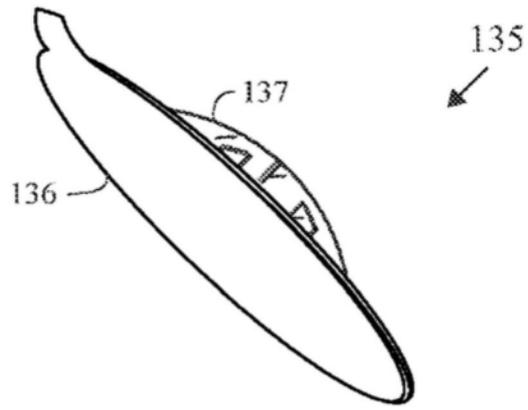


图27A

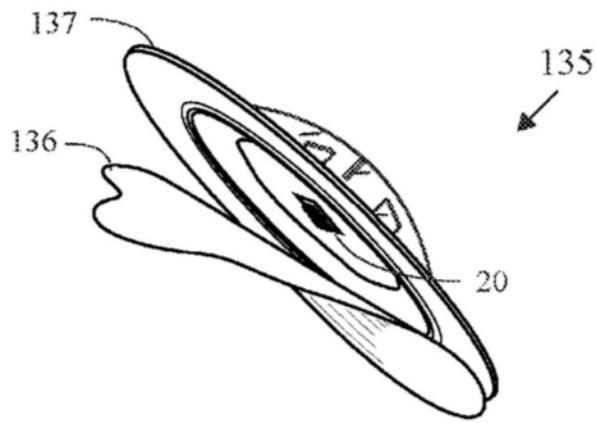


图27B

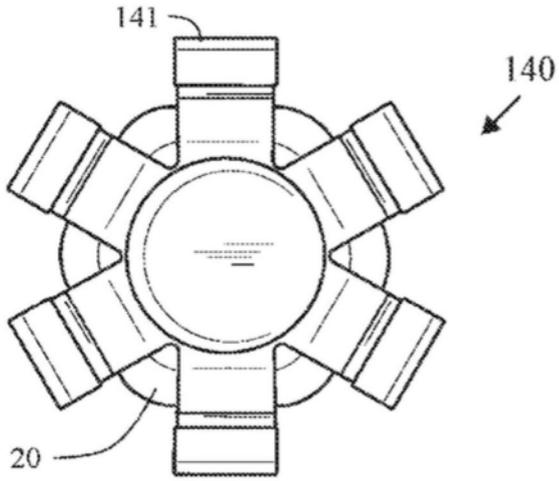


图28A

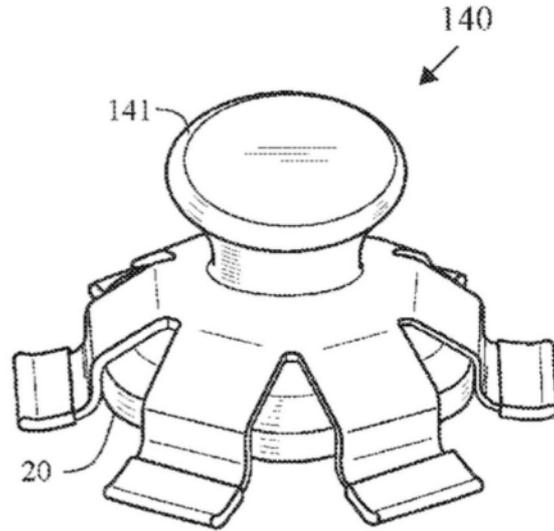


图28B

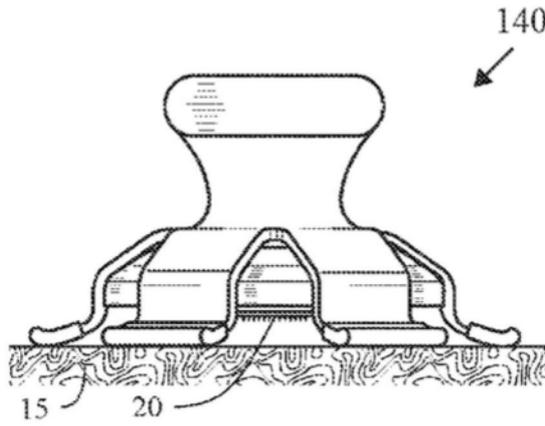


图28C

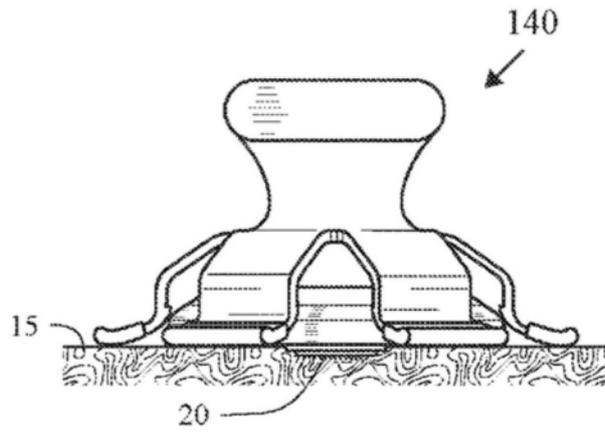


图28D

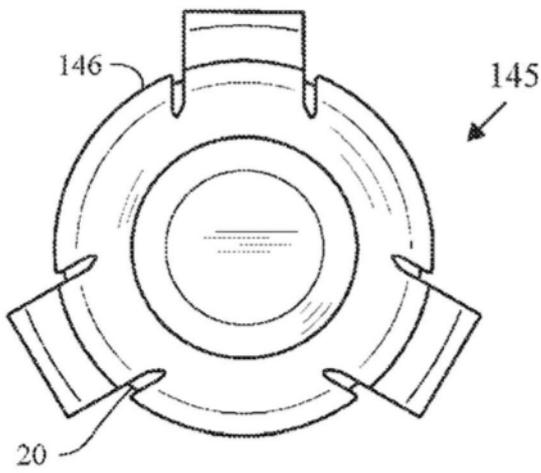


图29A

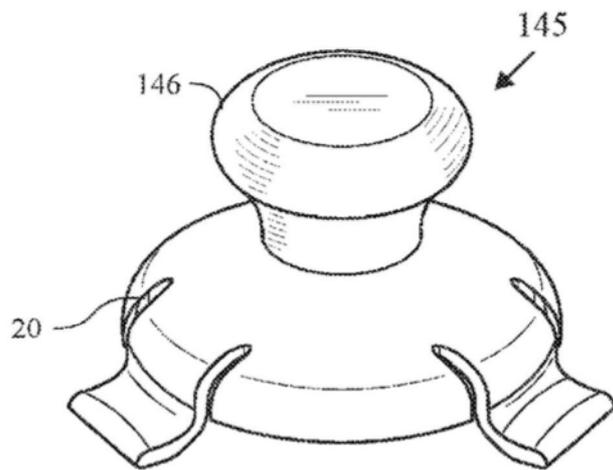


图29B

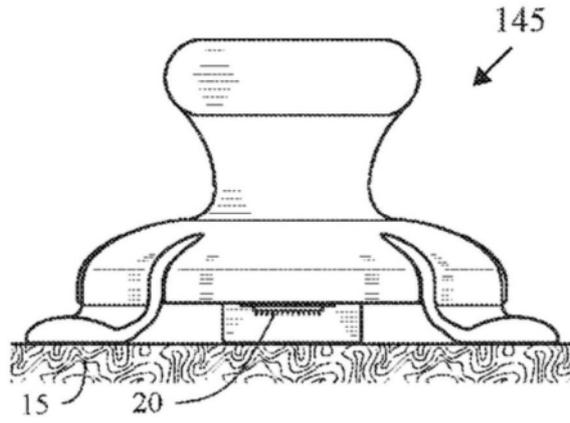


图29C

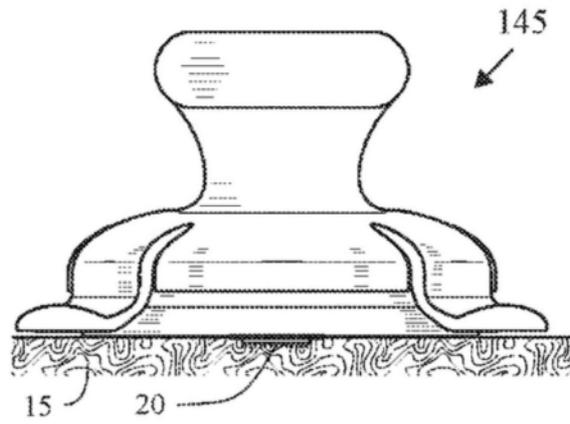


图29D

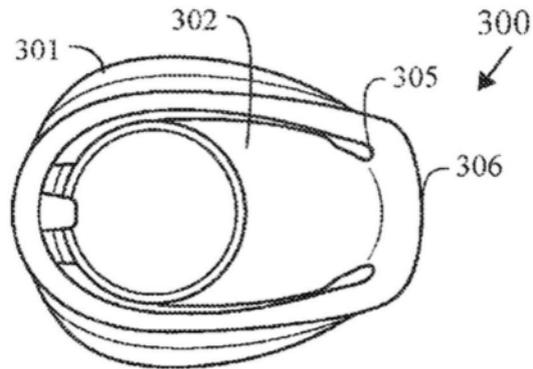


图30A

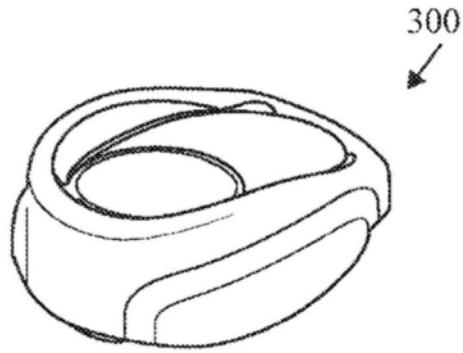


图30B

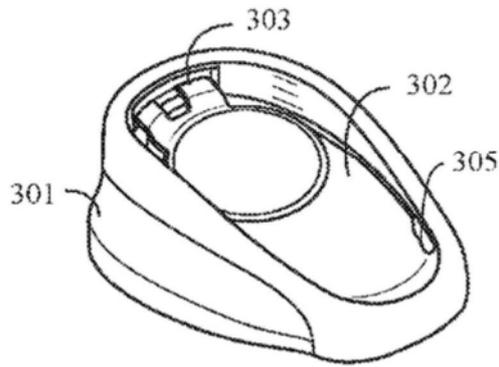


图30C

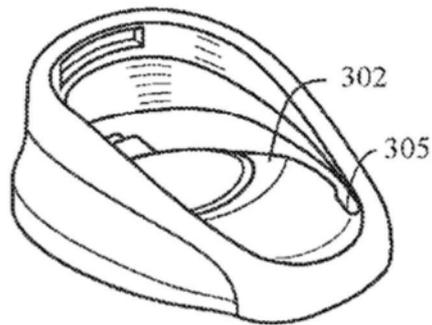


图30D

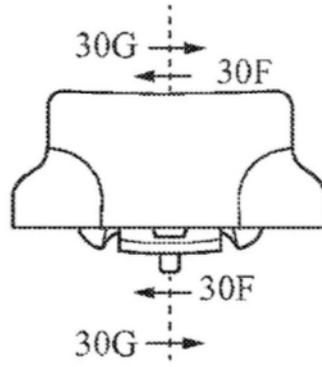


图30E

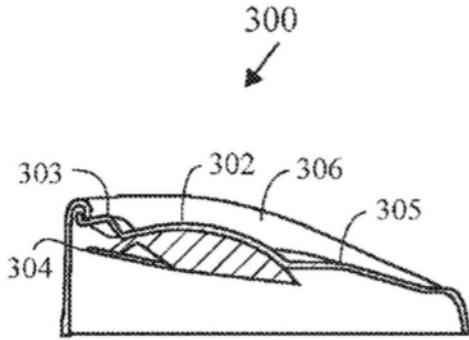


图30F

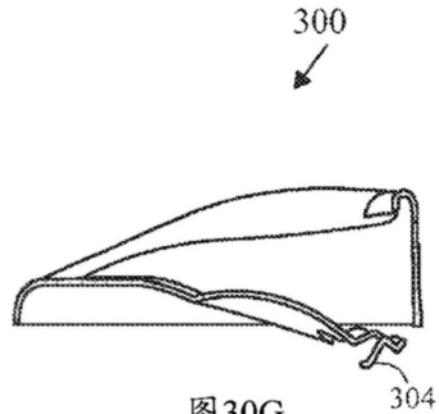


图30G

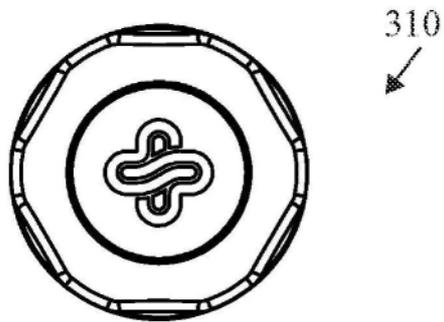


图31A

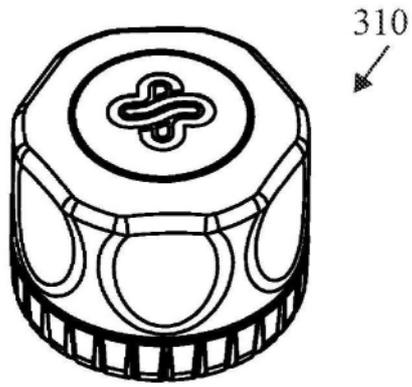


图31B

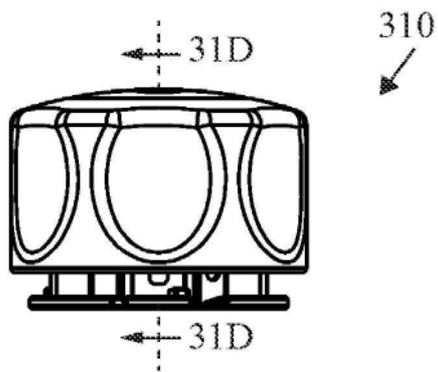


图31C

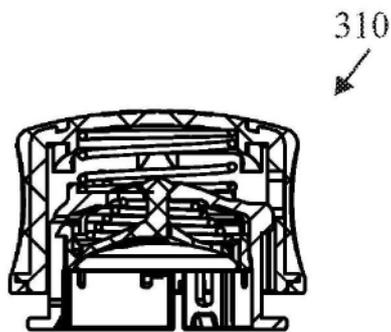


图31D

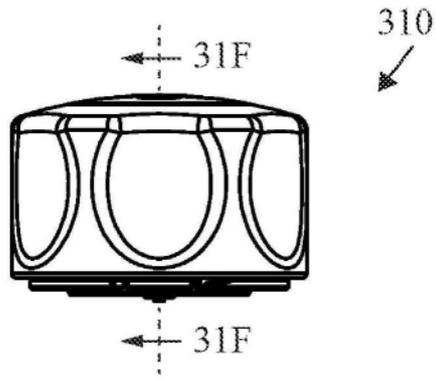


图31E

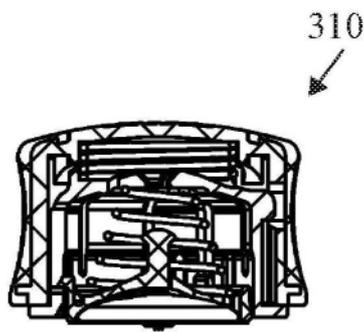


图31F

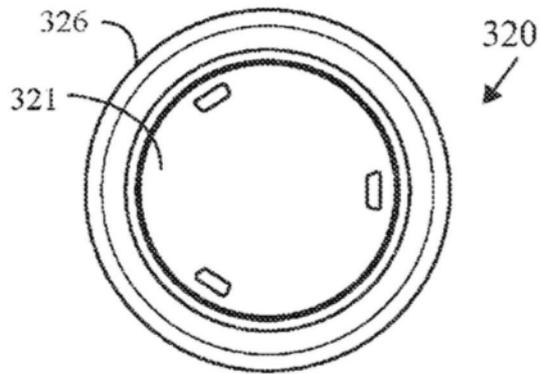


图32A

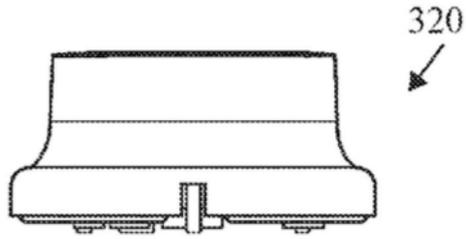


图32B

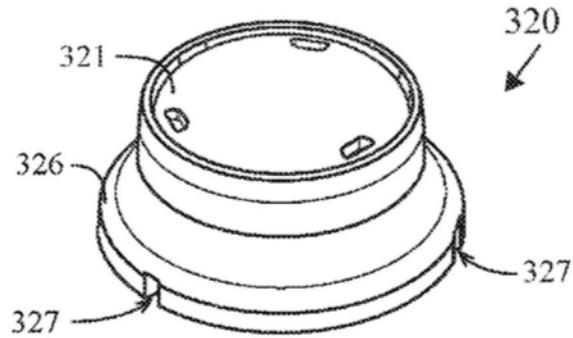


图32C

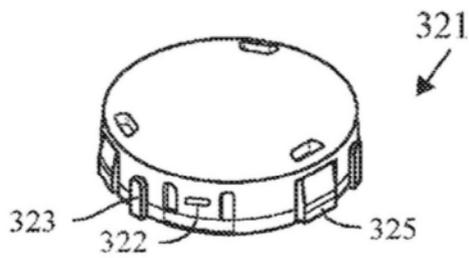


图32D

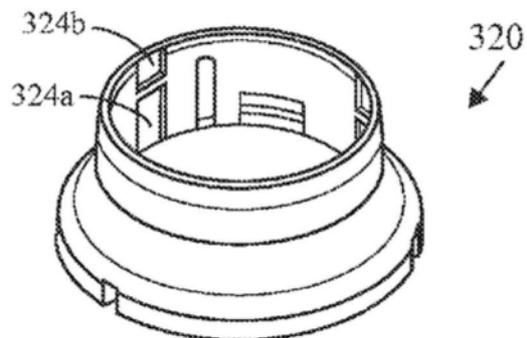


图32E

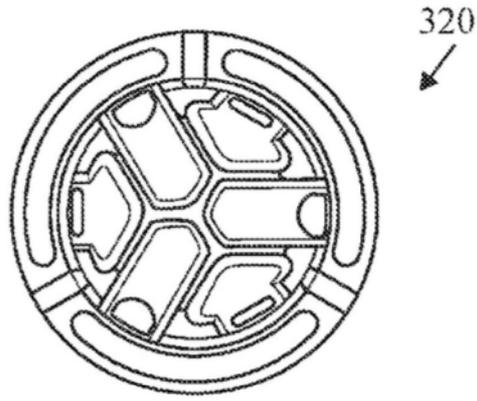


图32F

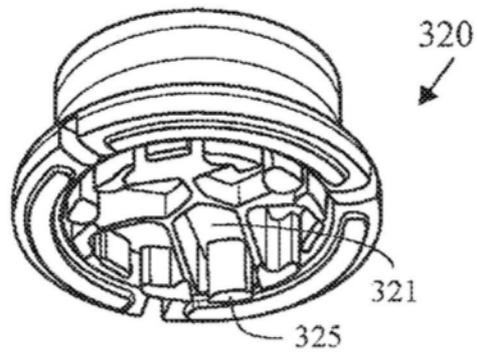


图32G

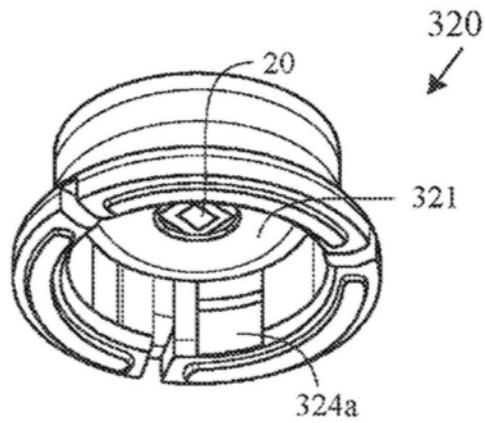


图32H

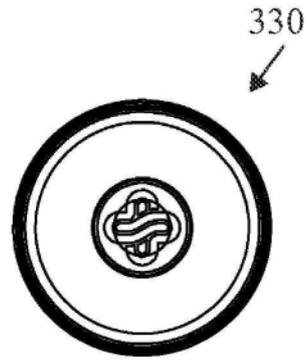


图33A

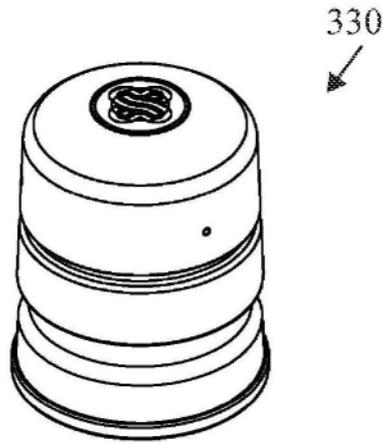


图33B

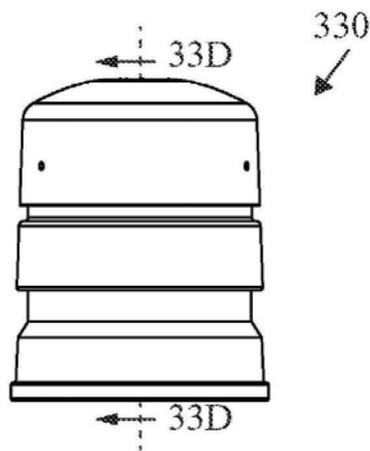


图33C

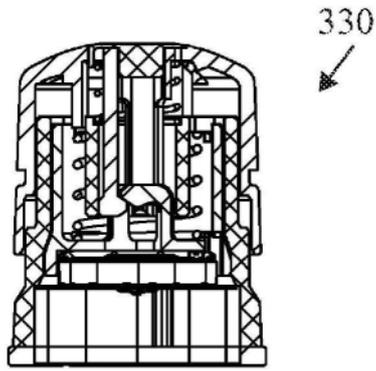


图33D

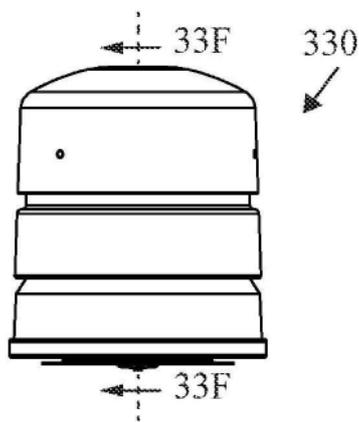


图33E

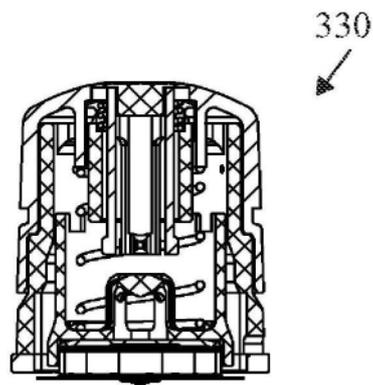


图33F

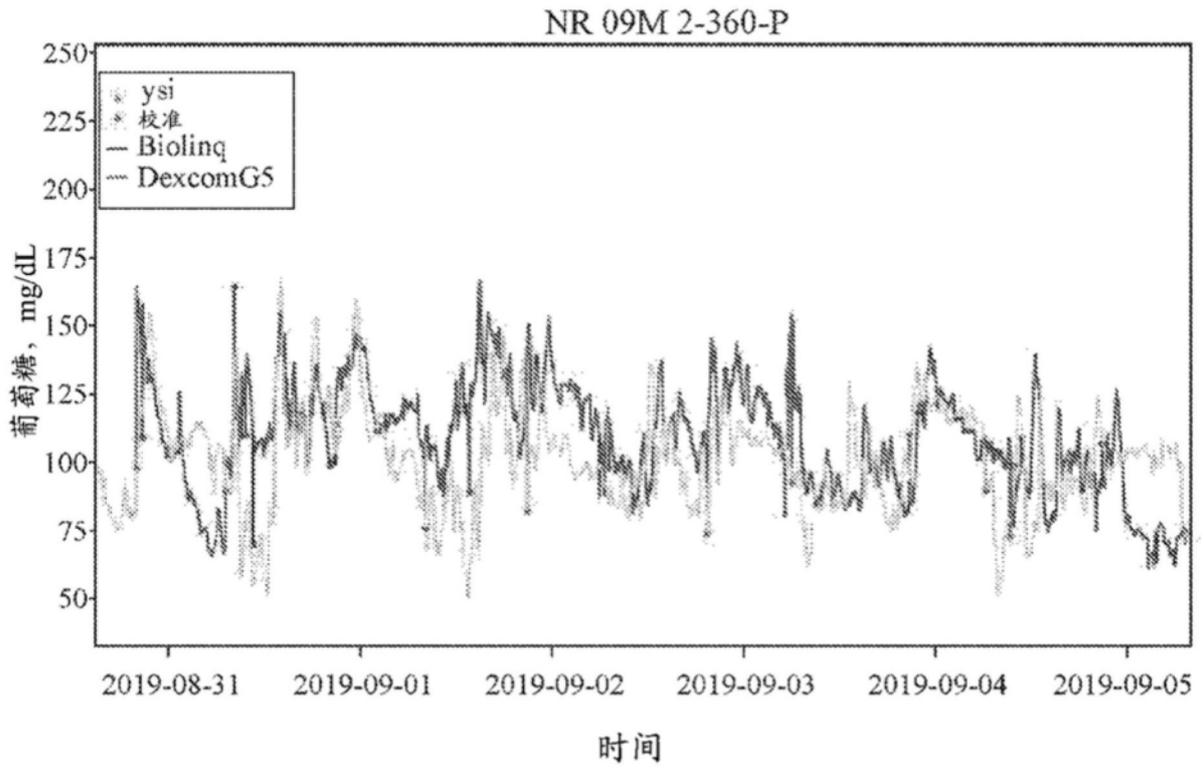


图34

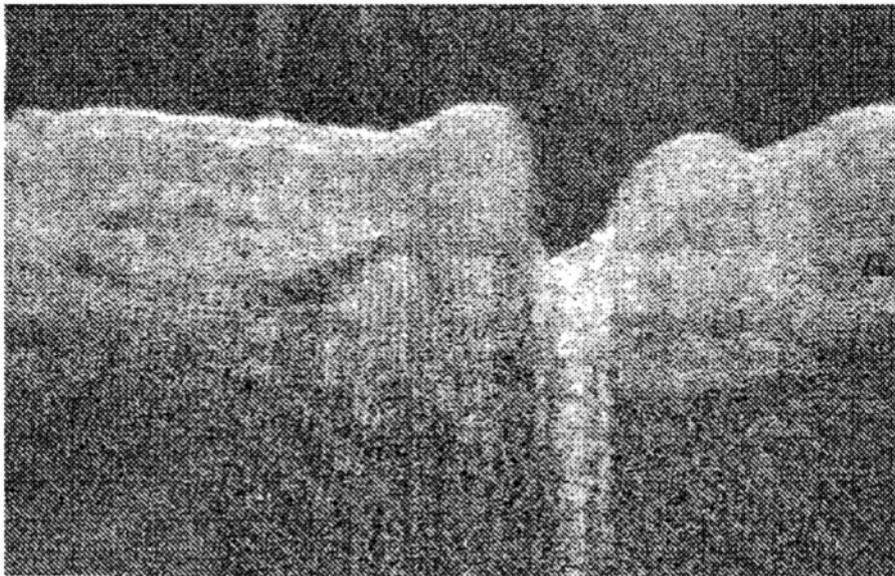


图35

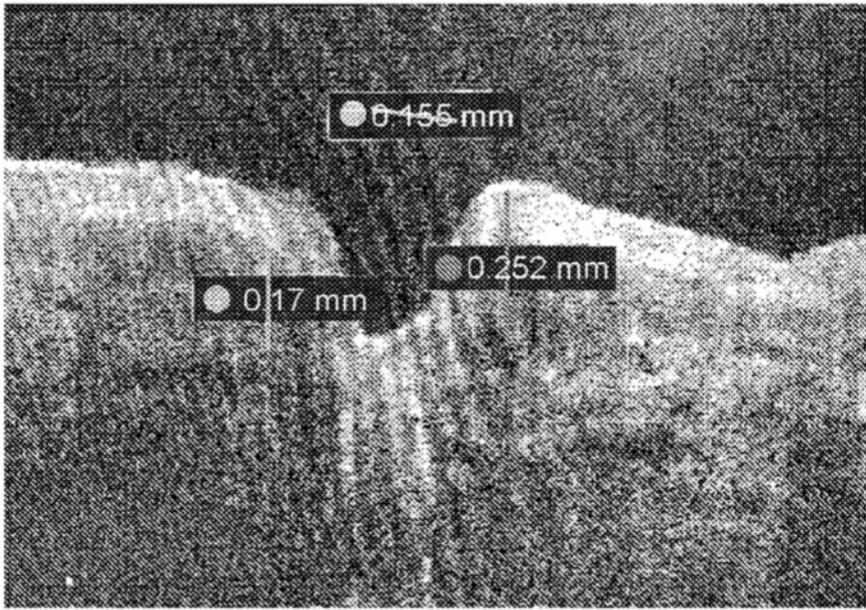


图36

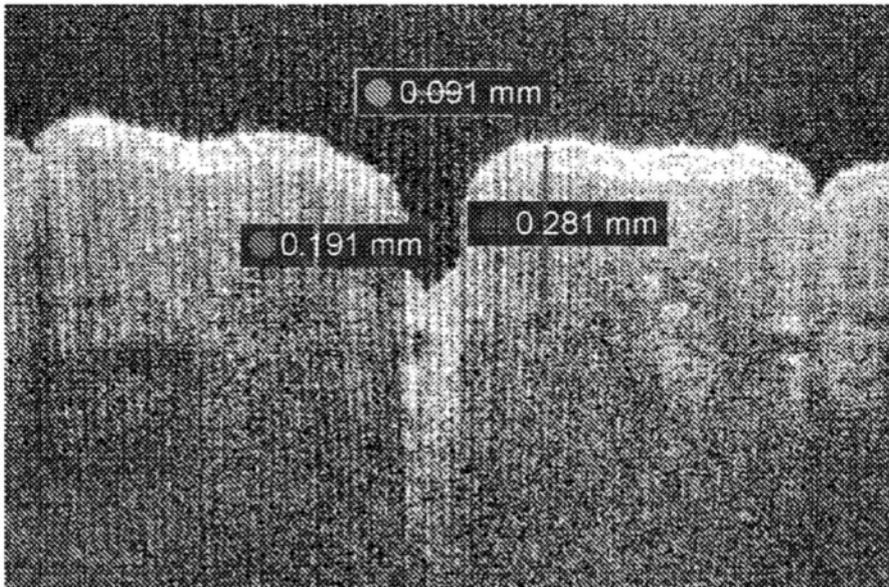


图37

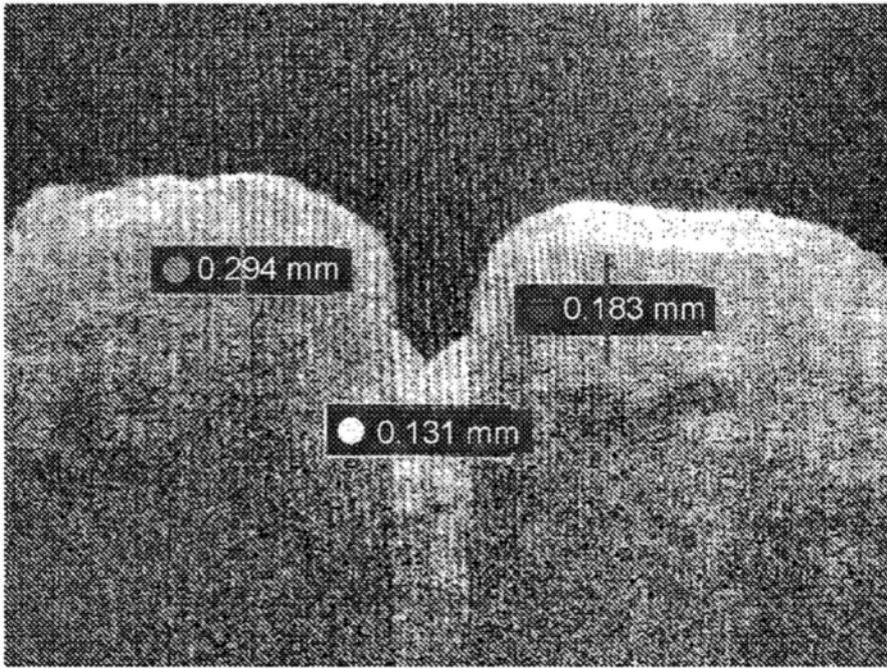


图38

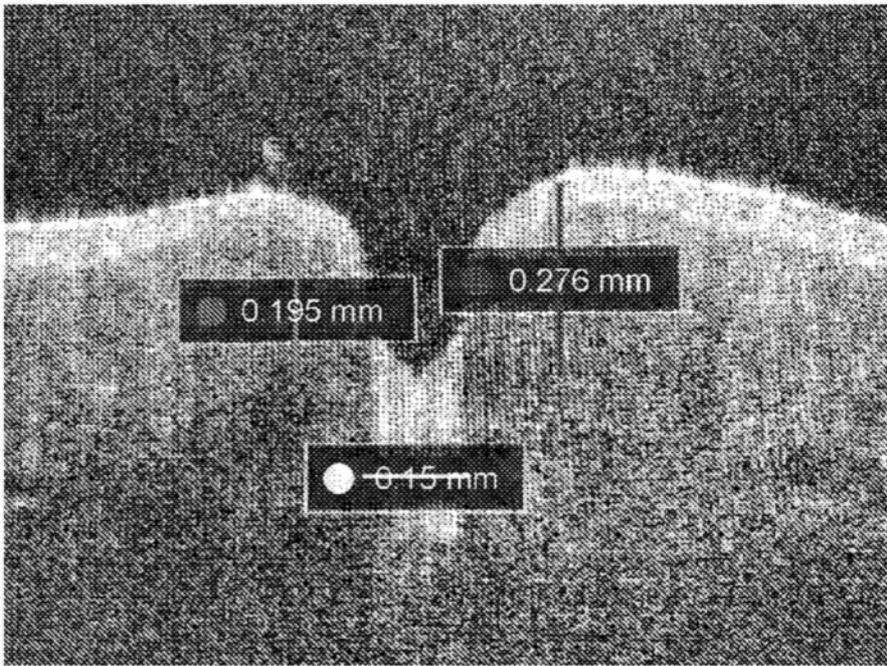


图39

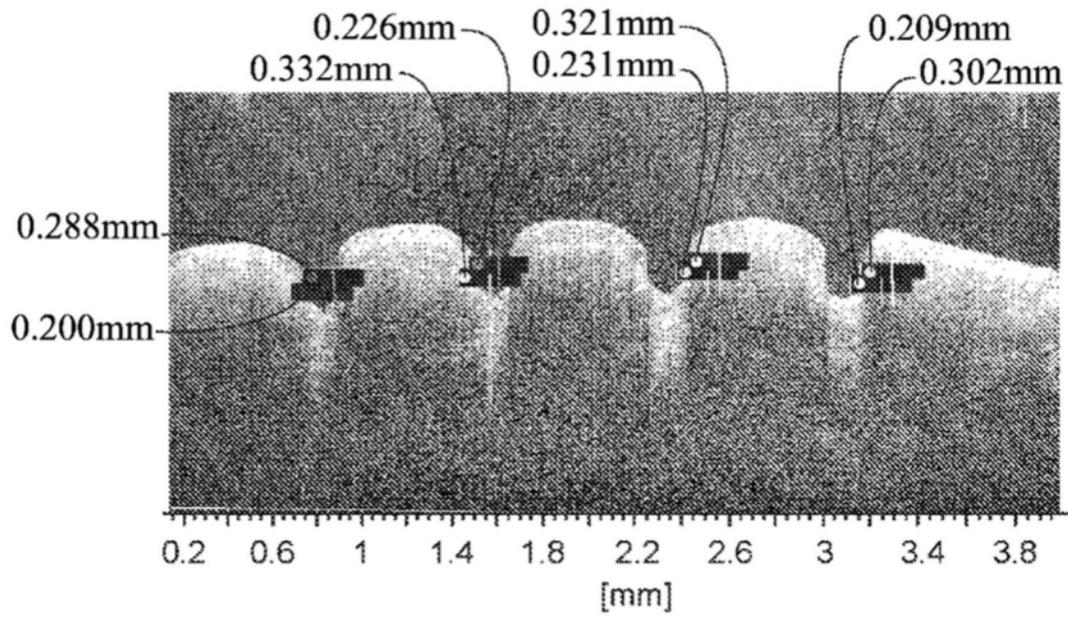


图40

传感器序列号	微针元件的编号	是否向皮肤施加应变 (是/否)	传感器放置的解剖位置	佩戴持续时间 (天)
2-229-P	37	是	R前臂B	2
2-008-P	33	否	R前臂M	2
2-352-P	37	否	L前臂M	2
2-360-P	37	是	L前臂T	7
1	7	是	R前臂T	2
4	7	否	L前臂B	2

图41A

传感器序列号	微针元件的编号	是否向皮肤施加应变 (是/否)	施用速度 (m/s)	传感器放置的解剖位置	佩戴持续时间 (天)
2Tpv88	36	是	6	L上臂T	7

图41B

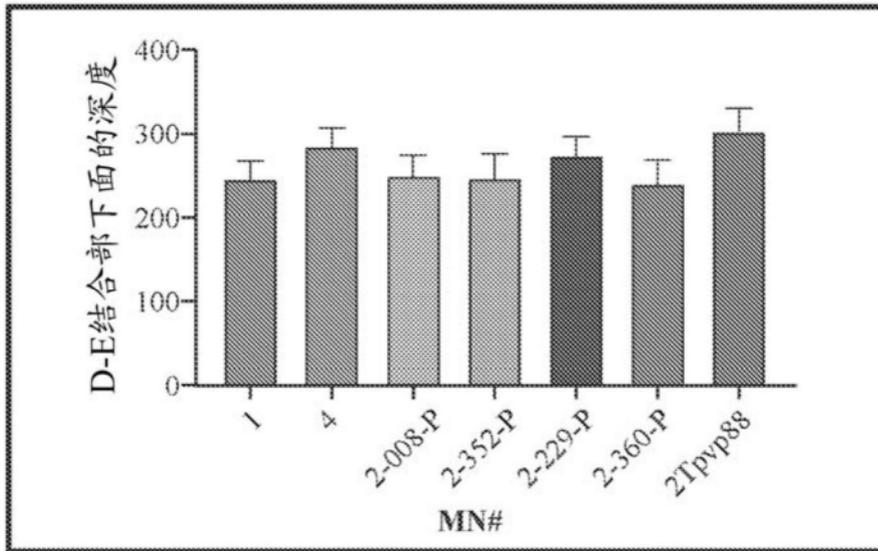
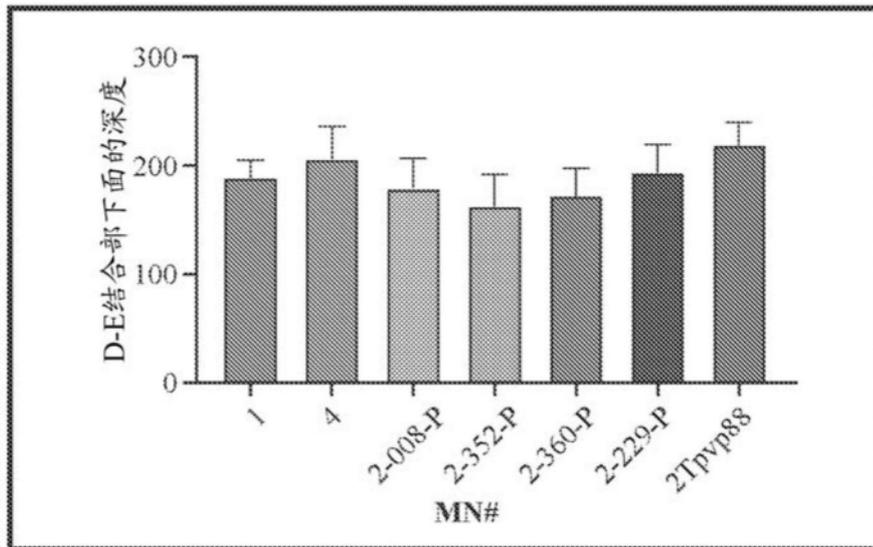


图42



	1	4	2-008-P	2-352-P	2-360-P	2-229-P	2Tvp88
值的数目	5	5	27	35	30	21	24
最小值	170	171	112	96	120	144	183
25%百分位数	175	175	173	154	156	173	204
中值	186	210	180	170	177	195	215
75%百分位数	206	235	197	182	193	216	236
最大值	207	240	230	209	224	236	261
范围	37	69	118	114	104	92	78
平均值	189	206	179	163	172	194	219
标准偏差	16	31	27	29	25	25	21
标准平均值误差	7	14	5	5	5	6	4

图43

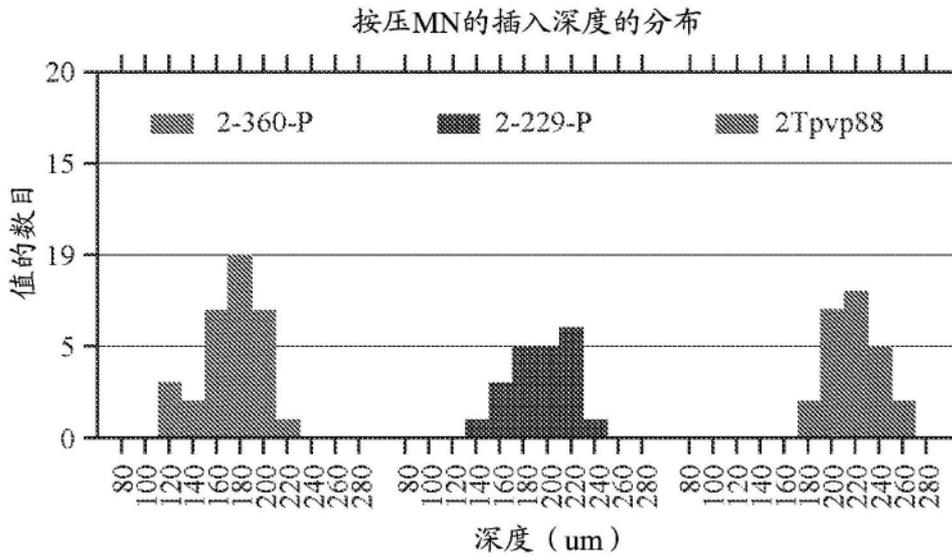
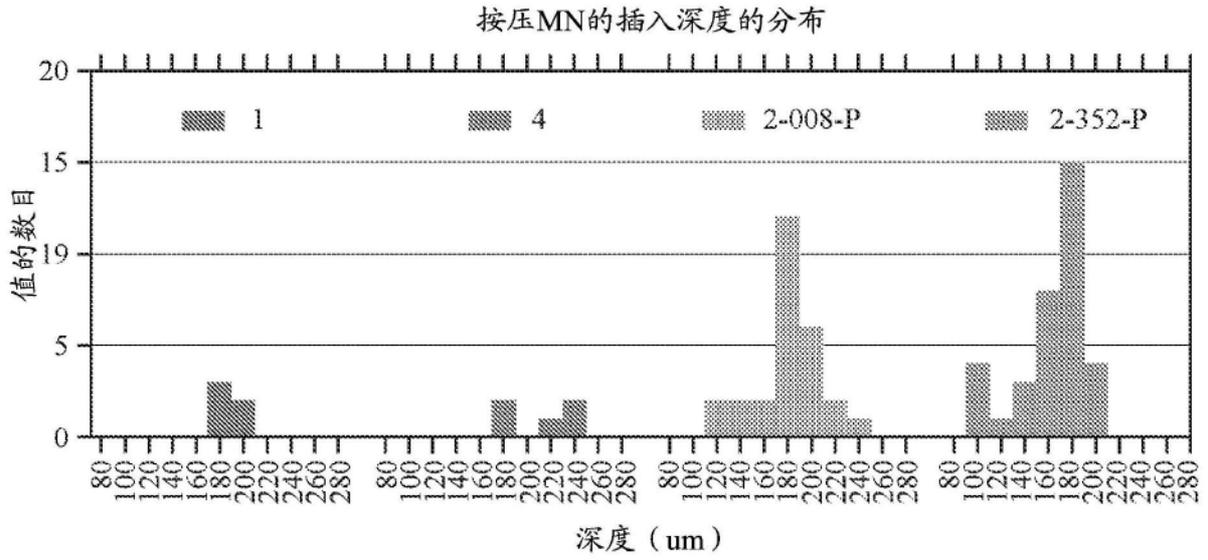


图44

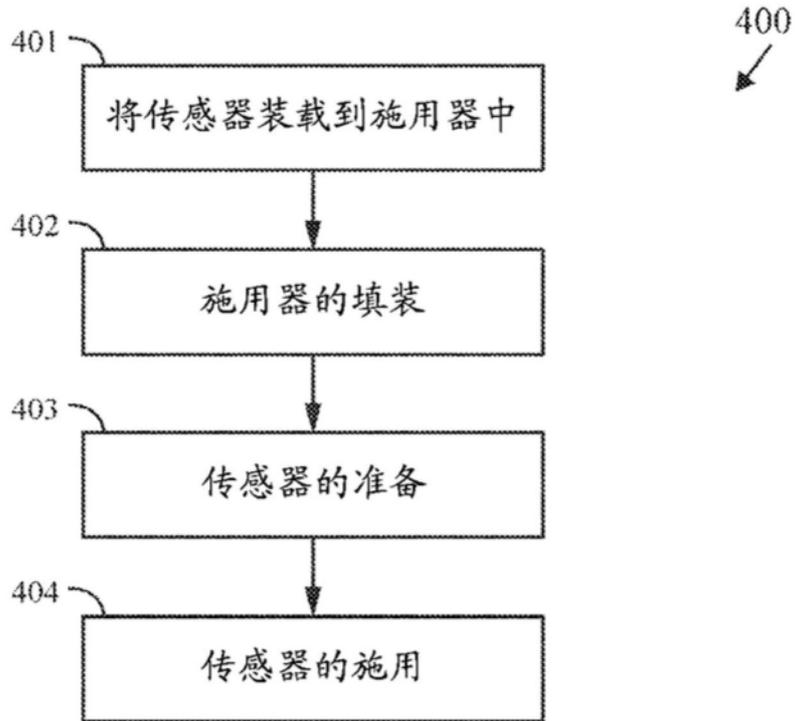


图45

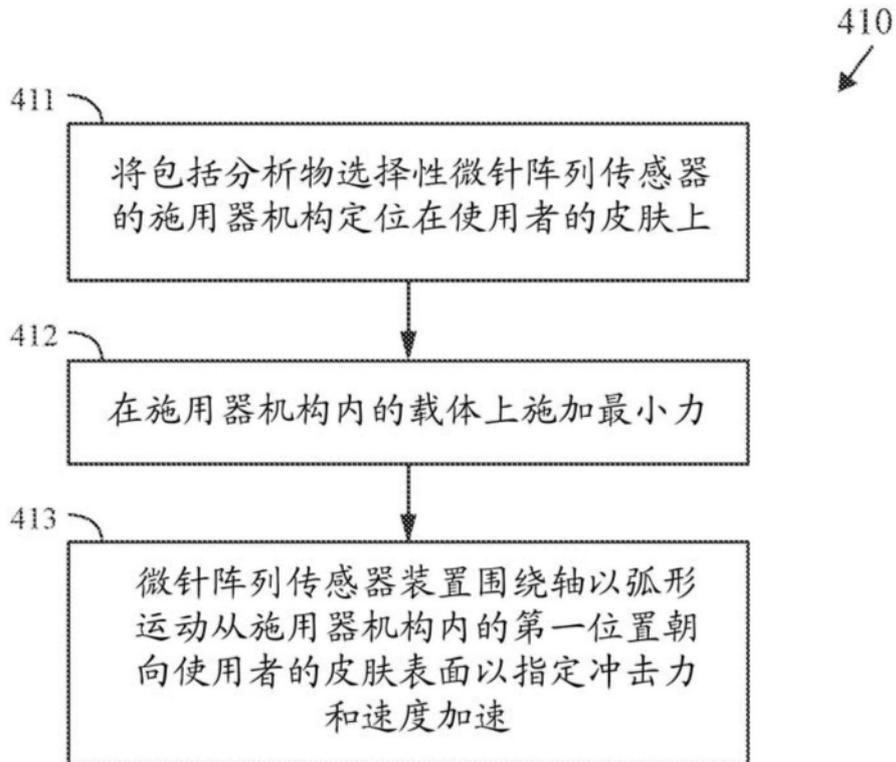


图46

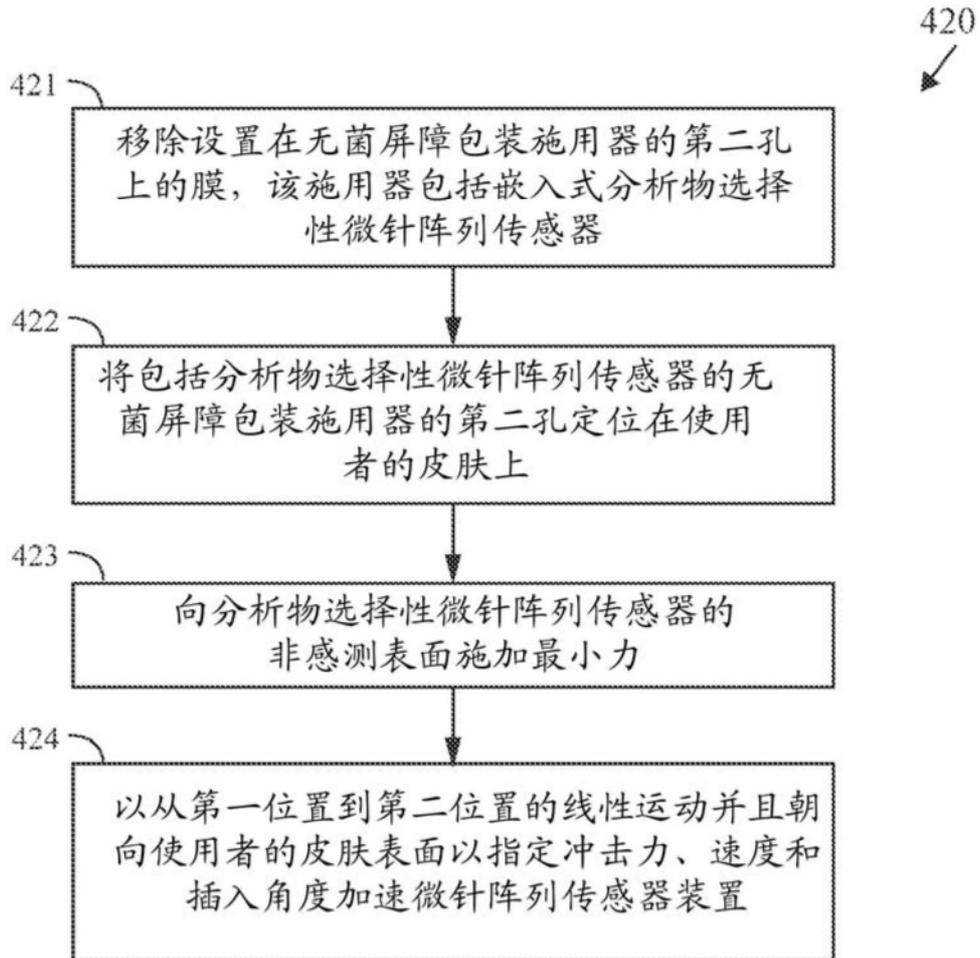


图47