



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102405018 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201080017375. 9

代理人 白皎

(22) 申请日 2010. 03. 02

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 5/151 (2006. 01)

61/156, 632 2009. 03. 02 US

61/163, 710 2009. 03. 26 US

61/269, 436 2009. 06. 24 US

61/257, 731 2009. 11. 03 US

61/294, 543 2010. 01. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 10. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/000631 2010. 03. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/101626 EN 2010. 09. 10

(73) 专利权人 第七感生物系统有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 D·A·莱文森 H·伯恩斯坦

D·E·奇克林格 S·戴维斯

R·哈格古伊 M·迈彻尔曼

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

(56) 对比文件

WO 0035530 A1, 2000. 06. 22, 全文.

EP 1639938 A1, 2006. 03. 29,

CN 1753646 A, 2006. 03. 29,

US 6558361 B1, 2003. 05. 06,

CN 1222334 A, 1999. 07. 14,

WO 2005000118 A1, 2005. 01. 06, 全文.

EP 1652551 A2, 2006. 05. 03, 全文.

EP 1639938 A1, 2006. 03. 29, 说明书第
[0019]–[0044] 段, 附图 1–附图 6.

审查员 张玲玲

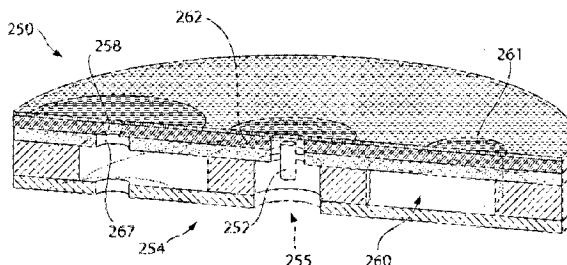
权利要求书2页 说明书46页 附图5页

(54) 发明名称

与血液取样相关联的技术和装置

(57) 摘要

本发明总体上涉及一种用于从受试者的皮肤且/或从受试者的皮肤下方抽出血液的装置, 所述装置包括: 流体运输器; 真空室, 所述真空室在血液被抽到所述装置中之前具有小于大气压力的内部压力; 和存储室, 当负压施加到所述受试者的皮肤时用于通过所述流体运输器接收从所述受试者抽出的血液。所述装置还可包括一个或更多个微型针。



1. 一种用于从受试者的皮肤和 / 或从受试者的皮肤下方抽出血液的装置, 所述装置包括:

流体运输器;

压力调节器, 包括预先封装的真空室, 所述真空室在所述装置被用在受试者的时刻之前具有小于大气压力的内部压力; 和

存储室, 所述存储室与所述真空室分离, 用于当负压施加到所述受试者的皮肤时、通过所述流体运输器接收从所述受试者抽出的血液。

2. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中, 所述流体运输器包括一个或更多个微型针。

3. 根据权利要求 2 所述的装置, 其中, 所述微型针中的至少一些微型针是实心的。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的装置, 其中, 所述微型针中的至少一些微型针是空心的。

5. 根据权利要求 1-3 中的任一项所述的装置, 其中, 所述受试者是人。

6. 根据权利要求 1-3 中的任一项所述的装置, 其中, 所述装置是自包含的。

7. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中所述装置包括至少六个微型针。

8. 根据权利要求 7 所述的装置, 其中, 所述装置包括至少十个微型针。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的装置, 其中, 所述微型针中的至少一些微型针是实心的。

10. 根据权利要求 7 或 8 所述的装置, 其中, 所述微型针中的至少一些微型针是空心的。

11. 根据权利要求 1 所述的装置, 所述装置还包括反应实体, 所述反应实体被包含在所述存储室中, 所述反应实体能够与血液内所包含的分析物反应, 其中, 所述反应实体和所述分析物的产物是可确定的。

12. 根据权利要求 11 所述的装置, 其中, 所述产物能由能够分析所述装置的至少一部分的外部设备确定。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述反应实体和所述分析物的产物能根据荧光变化而确定。

14. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述反应实体和所述分析物的产物能根据电性质变化而确定。

15. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述反应实体和所述分析物的产物能根据光学性质变化而确定。

16. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述反应实体和所述分析物的产物能根据磁性质变化而确定。

17. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述分析物包括葡萄糖。

18. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述分析物包括氧。

19. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述分析物是离子。

20. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述反应实体包括抗体。

21. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述反应实体包括蛋白质。

22. 根据权利要求 11 或 12 所述的装置, 其中, 所述反应实体包括酶。

23. 根据权利要求 1 所述的装置, 所述装置还包括钾传感器, 所述钾传感器能够确定所述装置内所包含的血液中的钾离子。

24. 根据权利要求 1 所述的装置, 所述装置还包括流动控制器, 所述流动控制器能够控制到所述存储室中的血液流动。

-
25. 根据权利要求 24 所述的装置,其中,所述流动控制器包括膜。
 26. 根据权利要求 24 或 25 所述的装置,其中,所述流动控制器包括阀。

与血液取样相关联的技术和装置

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求以下专利申请的权益：2009 年 3 月 26 日提交的 Levinson 等人的题为“Systems and Methods for Creating and Using Suction Blisters or Other Pooled Regions of Fluid within the Skin”的美国临时专利申请 No. 61/163710；2009 年 3 月 2 日提交的 Levinson 等人的题为“Oxygen Sensor”的美国临时专利申请 No. 61/156632；2009 年 6 月 24 日提交的 Levinson 等人的题为“Devices and Techniques associated with Diagnostics, Therapies, and Other Applications, Including Skin-Associated Applications”的美国临时专利申请 No. 61/269436；2009 年 11 月 3 日提交的 Bernstein 等人的题为“Devices and Techniques associated with Diagnostics, Therapies, and Other Applications, Including Skin-Associated Applications”的美国临时专利申请 No. 61/257731；和 2010 年 1 月 13 日提交的 Levinson 等人的题为“Blood Sampling Device and Method”的美国临时专利申请 No. 61/294543。上述专利申请的每一个通过引用并入这里。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及用于分析受试者的状态或治疗受试者的间隙流体和其它体液。本发明还涉及例如通过皮肤用来递送和 / 或从受试者抽出流体的系统和方法。

背景技术

[0004] 存在用来感测和响应于受试者所暴露的状态（包括感测哺乳动物的生理状态和 / 或周围环境）的多种技术和方法。存在用来递送和 / 或从哺乳动物抽出诸如血液的流体的其它技术。虽然许多这种技术适于各种目的，但具有诸如增加的简单性和使用的灵活性的一个或更多个特征的技术是有利的。

发明内容

[0005] 本发明在一些方面总体上涉及用于分析受试者的状态或治疗受试者的间隙流体和其它体液（例如，血液）。在一些情况下，本发明也涉及例如通过皮肤用来递送和 / 或从受试者抽出流体的系统和方法。本发明的主题在一些情况下涉及相关的产物、特定问题的替代方案和 / 或一个或更多个系统和 / 或制品的多种不同使用。

[0006] 本发明在一个方面涉及一种用来分析来自受试者的可提取介质的装置。在一组实施例中，该装置包括：支撑结构；与所述支撑结构相关联的部件，所述部件用来在访问点位处从和 / 或通过所述受试者的皮肤访问所述可提取介质；和由所述支撑结构支撑的压力调节器，所述压力调节器能够在所述访问点位的至少一部分处产生跨越所述皮肤的压差。在一些情况下，该装置也可包括由支撑结构支撑的传感器，用来确定来自受试者的可提取介质的至少一种状态，并且可任选地包括由支撑结构支撑的信号发生器，用来产生与由传感器确定的介质的状态有关的信号。在一些实施例中，支撑结构被构造且布置成位于受试者的皮肤附近。

[0007] 在另一组实施例中,该装置包括:支撑结构,所述支撑结构被构造且布置成位于所述受试者的皮肤附近;流体运输器,所述流体运输器用来在访问点位从和/或通过所述受试者的皮肤访问所述可提取介质;由所述支撑结构支撑的压力调节器,所述压力调节器能够在所述访问点位的至少一部分处产生跨越所述皮肤的压差;由所述支撑结构支撑的传感器,所述传感器用来确定来自所述受试者的可提取介质的至少一个状态;和由所述支撑结构支撑的信号发生器,所述信号发生器用来产生与由所述传感器确定的介质的状态有关的信号。

[0008] 根据又一组实施例,该装置包括:用来在访问点位处从和/或通过所述受试者的皮肤访问所述可提取介质的部件;压力调节器,所述压力调节器能够在所述访问点位的至少一部分处产生跨越所述皮肤的压差;传感器,所述传感器用来确定来自所述受试者的可提取介质的至少一个状态;和信号发生器,所述信号发生器用来产生与由所述传感器确定的介质的状态有关的信号。

[0009] 在另一组实施例中,该装置包括:用来在访问点位处从所述受试者的皮肤和/或从所述皮肤的下方访问所述可提取介质的部件;压差室,所述压差室能够在没有与所述室相关联的活塞泵的情况下在所述访问点位的至少一部分中产生跨越所述皮肤的压差;传感器,所述传感器用来确定来自所述受试者的可提取介质的至少一个状态;和信号发生器,所述信号发生器用来产生与由所述传感器确定的介质的状态有关的信号。

[0010] 本发明在另一方面总体上涉及一种装置。根据一组实施例,该装置可以被施加或可应用于皮肤以便确定受试者中的分析物。在一个实施例中,该装置包括能够在受试者的皮肤内产生流体的汇聚区域的第一部分,和能够确定流体的汇聚区域的流体的第二部分。在另一组实施例中,该装置包括能够在受试者的皮肤内产生流体的汇聚区域的第一部分,和与第一部分流体连通的微流体通道。

[0011] 在又一组实施例中,该装置可应用于受试者的皮肤附近的点位。在一些情况下,所述装置能够确定受试者的物理状态并且产生与所述状态有关的信号。在一个实施例中,该信号不能被受试者容易地理解。

[0012] 在又一组实施例中,该装置是可应用于受试者的皮肤附近的点位的装置。在一些实施例中,该装置能够确定受试者的物理状态。在一个实施例中,该装置包括试剂,所述试剂与要被检测的分析物反应或相互作用并且产生可以通过视觉、通过触觉、通过嗅觉或通过味觉被检测的信号。在一些情况下,与分析物反应或相互作用的试剂和发信号的试剂可以是相同的或不同的。在某些情况下,所述信号可以根据所述分析物的属性而变化,产生可以被定性地分析的信号。在一些情况下,所述装置从所述受试者获取流体并且将所述流体从获取的点位运输到分析的点位,以进行反应。

[0013] 在一些情况下,该装置包括第一部件和第二部件,所述第二部件连接到所述第一部件以便施加到所述点位并且在施加到所述点位之后可以与所述第一部件分离。在一些情况下,所述第一部件可以被激活以获取所述受试者的体液,并且所述第二部件包括试剂,所述试剂与要被检测的分析物反应或相互作用并且产生可以通过视觉、通过触觉、通过嗅觉或通过味觉被检测的信号。

[0014] 根据另一组实施例,所述装置包括试剂,该试剂与受试者的唾液中的分析物反应或相互作用以产生信号。

[0015] 在又一组实施例中,该装置包括试剂,所述试剂与要被检测的分析物反应或相互作用以产生可以通过视觉、通过触觉、通过嗅觉或通过味觉被检测的信号。在一些情况下,该装置包括膜,该膜包括参与信号的产生的试剂。在一些实施例中,该膜可以对分析物和/或分析物指示剂中的一个或更多的通过和与分析物或/或分析物指示剂的反应而言是选择性的。

[0016] 根据又一组实施例,该装置是用来从受试者的皮肤和/或从受试者的皮肤下方抽出血液的装置。在一些实施例中,该装置包括:流体运输器;真空室,该真空室在血液被抽到该装置中之前具有小于大气压力的内部压力;和存储室,该存储室与该真空室分离,当负压施加到受试者的皮肤时用来通过流体运输器接收从受试者抽出的血液。在某些实施例中,该装置包括至少六个微型针和用来接收从受试者抽出的血液的存储室,该存储室在接收血液之前具有小于大气压力的内部压力。

[0017] 在一些实施例中,该装置包括:流体运输器;通过流体运输器用来接收从受试者抽出的血液的第一存储室,该存储室在接收血液之前具有小于大气压力的内部压力;和被包含在所述第一存储室中的反应实体,该反应实体能够与血液内所包含的分析物反应。在一些情况下,反应实体和分析物的产物是可确定的。根据又一些其它实施例,该装置包括:流体运输器;存储室,该存储室通过流体运输器用来接收从受试者抽出的血液;和钾传感器,该钾传感器能够确定该装置内包含的血液内的钾离子。在一些情况下,该存储室在接收血液之前具有小于大气压力的内部压力。

[0018] 在又一组实施例中,该装置包括:流体运输器;存储室,该存储室通过流体运输器用来接收从受试者抽出的血液;和流动控制器,该流动控制器能够控制到存储室中的血液流动。在一些情况下,该存储室在接收血液之前具有小于大气压力的内部压力。

[0019] 在另一方面,本发明涉及一种方法。在一组实施例中,该方法包括以下动作:使受试者的皮肤的真皮和表皮之间的流体的汇聚区域形成;和将试剂递送到流体的汇聚区域中以便指示受试者的过去、现在和/或将来的状态。根据另一组实施例,该方法包括以下动作:使受试者的皮肤的真皮和表皮之间的流体的汇聚区域形成;从汇聚区域去除流体的至少一部分;和通过将该流体暴露到试剂而分析被去除的流体的至少一部分,从而确定受试者的过去、现在和/或将来的状态。

[0020] 根据另一组实施例,该方法包括以下动作:在靠近受试者的皮肤的点位提供一种装置;获取所述信号的表现物;和将所述信号的表现物运输到分析所述表现物的实体。在一些情况下,所述装置可确定受试者的物理状态并且产生与所述状态有关的信号。在又一组实施例中,所述方法包括以下动作:在需要紧急护理的情况下在受试者的皮肤附近施加一种装置,所述装置包括反应试剂,所述反应试剂与分析物反应或相互作用以产生指示所述受试者的状态的信号。在又一组实施例中,该方法包括以下动作:将电场和/或磁场施加到包含第一颜色的多个第一粒子和第二颜色的多个第二粒子的溶液,所述电场和/或磁场足以引起所述溶液的颜色变化。根据另一组实施例,该方法包括以下动作:通过可视化颜色变化而确定样品的特性,所述颜色变化在一种颜色的粒子通过结合配体到所述样品的成分的优先结合时由不同颜色的粒子的群的变化而实现。

[0021] 在一组实施例中,该方法包括以下动作:将一群粒子暴露到样品,所述一群粒子包括至少具有第一可确定特性的第一子群和具有第二可确定特性的第二子群;允许所述第一

子群的粒子的至少一些粒子通过结合配体结合所述样品的成分 ;使没有结合到所述成分的那些粒子与结合到所述成分的所述粒子分离 ;和通过确定所述分离而确定所述样品的特性。在一些实施例中,所述第二子群的粒子基本上保持不结合到所述成分,使得结合到所述成分的来自所述第一子群的粒子的数量与结合到所述成分的来自所述第二子群的粒子的数量的比率是至少 5 : 1。

[0022] 在另一组实施例中,该方法包括以下动作 :提供靠近受试者的皮肤的多个分析点位,所述多个分析点位包括至少产生与所述受试者的第一物理状态有关的第一信号的第一分析点位和产生与所述受试者的第二物理状态有关的第二信号的第二分析点位。根据又一组实施例,该方法包括以下动作 :提供靠近受试者的皮肤的反应点位,所述反应点位包括反应试剂,所述反应试剂与分析物反应或相互作用以产生呈图标形式的信号。

[0023] 在又一组实施例中,该方法是用来分析来自受试者的可提取介质的方法。在一些实施例中,该方法包括以下动作 :将包括路径的分析装置布置在所述受试者的皮肤附近,并且在所述装置靠近所述皮肤时 :激活所述装置的访问部件以将所述可提取介质与所述装置的路径连接 ;激活所述装置的压力控制器以通过所述路径将所述可提取介质推入所述装置中 ;将所述介质暴露到所述装置的传感器并且确定来自所述受试者的所述可提取介质的至少一个状态 ;和产生与由所述传感器确定的所述介质的状态有关的信号。

[0024] 在另一方面,本发明涉及制造这里描述的实施例中的一个或更多个实施例的方法。在另一方面,本发明涉及使用这里描述的实施例中的一个或更多个实施例的方法。

[0025] 当结合附图仔细阅读时,根据本发明的各种非限制性实施例的以下详细描述,本发明的其它优点和新颖特征将变得明了。在本说明书和通过引用并入的文献包括冲突的和 / 或不一致的公开的情况下,本说明书将处于支配地位。如果通过引用并入的两个或更多个文献包括相对彼此冲突的和 / 或不一致的公开,则具有较迟有效日期的文献将处于支配地位。

附图说明

[0026] 将参考附图通过例子的方式描述本发明的非限制性实施例,该附图是示意性的并且并不意味着按比例绘制。在图中,每一个相同的或几乎相同的示出的部件典型地由单一附图标记代表。为了清楚的目的,不是每一个部件在每一个图中被标出,在没有必要说明的情况下也不示出本发明的每一个实施例的每一个部件,以允许本领域技术人员理解本发明。在图中 :

[0027] 图 1A-1E 示意性地示出根据本发明的某些实施例的用来在皮肤中产生流体的汇聚区域的各种系统和方法 ;

[0028] 图 2A-2C 示出在一些实施例中可用于在皮肤中产生流体的汇聚区域的各种装置 ;

[0029] 图 3A-3C 示出可用于刺破和产生皮肤的汇聚区域的本发明的一个实施例的例子 ;

[0030] 图 4A-4B 示出本发明的各种装置的另外例子 ;

[0031] 图 5 示出根据本发明的一个实施例的止回阀 ;

[0032] 图 6 示出根据本发明的另一实施例的某些非圆形接口 ;

[0033] 图 7 示出可用于产生皮肤的汇聚区域的本发明的另一实施例 ;

[0034] 图 8A-8B 分别示出本发明的另一实施例中的预先装载的真空室的俯视图和侧视

图；

[0035] 图 8C-8E 示出本发明的又一实施例中的包含压缩泡沫的装置；

[0036] 图 9A-9B 示出根据本发明的某些实施例的装置；

[0037] 图 10A-10B 示出根据本发明的各种实施例的装置；

[0038] 图 11A 示出根据本发明的又一实施例的装置；

[0039] 图 11B 示出本发明的又一实施例中的包含多于一个装置的套件；并且

[0040] 图 11C 示出根据本发明的又一实施例的装置。

具体实施方式

[0041] 本发明总体上涉及与诊断、治疗和包括与皮肤相关的应用的其它应用相关的装置和技术，例如，用来递送和 / 或从受试者抽出流体（例如，通过皮肤）的装置。在一些实施例中，该装置包括：用来在访问点位从和 / 或通过受试者的皮肤访问可提取介质的系统；和由支撑结构支撑的压力调节器，该压力调节器能够在访问点位的至少一部分处产生跨越皮肤的压差。在一些情况下，该装置也可包括用来确定来自受试者的可提取介质的至少一种状态的由支撑结构支撑的传感器，并且可任选地包括用来产生与由传感器确定的介质的状态有关的信号的由支撑结构支撑的信号发生器。

[0042] 图 9 中示出本发明的各种装置的非限制性例子。在图 9A 中，当装置 290 放置在受试者的皮肤上时，该装置用于从受试者抽出流体。如这里讨论的，装置 290 包括传感器 295 和例如针、微型针等的流体运输器 292。通过流体通道 299 与流体运输器 292 流体连通的是感测室 297。在一个实施例中，感测室 297 可包括诸如粒子、酶、染料等的试剂，该试剂用来分析诸如间隙流体或血液的体液。在一些情况下，可以通过真空（例如，装置 290 内包含的自包含真空）使用流体运输器 292 抽出流体。可任选地，装置 290 也包含显示装置 294 和相关的电子设备 293、电池或其它电源等，该显示装置可用于显示通过传感器 295 获得的传感器读值。此外，装置 290 也可以可任选地包含存储器 298，用来将指示传感器 295 的信号传输到接收器的传输器等。

[0043] 如这里使用的，“流体运输器”是促进流体从该装置的一个部分到另一部分的运动的任何部件或部件的组合。例如，当使用空心的针时，在皮肤处或附近，流体运输器可以是空心的针，或者如果使用实心的针，然后如果流体由于表面力（例如，毛细作用）而沿针迁移，则实心针可以是流体运输器。如果在皮肤的穿刺（在穿刺之后从皮肤抽出针或者不抽出针）之后流体（例如，血液或间隙流体）部分地或完全地填充包围针的封闭件，则该封闭件可限定流体运输器。包括部分地或完全地封闭的通道、微流体通道、管、芯吸构件、真空容器等的其它部件可以是流体运输器。

[0044] 在图 9A 中示出的例子中，装置 290 可包含真空源（未示出），该真空源自包含在装置 290 内，虽然在其它实施例中，真空源可以在装置 290 外部。（在又一些其它情况中，如这里讨论的，其它系统可用于递送和 / 或从皮肤抽出流体。）在一个实施例中，在放置在受试者的皮肤上之后，皮肤可以被向上吸入包含流体运输器 292 的凹部，例如在暴露到真空源时。到真空源的通路可以通过任何合适的方式被控制，例如通过穿刺密封件或隔膜；通过打开阀或移动闸门，等等。例如，在装置 290（例如由受试者远程地自动地等）激活时，真空源可以被放置成与该凹部流体连通使得皮肤由于真空而被吸入包含流体运输器 292 的凹部

中。被吸入凹部的皮肤可以与流体运输器 292 (例如, 实心或空心的针) 形成接触, 该流体运输器在一些情况下可以刺穿皮肤并且允许流体被递送和 / 或从皮肤被抽出。在另一实施例中, 流体运输器 292 可以被致动并且向下运动以接触皮肤, 并且可任选地在使用之后缩回。

[0045] 图 9B 中示出装置的另一非限制性例子。这个图示出可用于将流体递送到受试者的装置。如这里讨论的, 装置 290 在这个图中包括例如针、微型针等的流体运输器 292。通过流体通道 299 与流体运输器 292 流体连通的是室 297, 该室可包含要被递送到受试者的药物或其它试剂。在一些情况下, 可以借助压力控制器递送流体, 和 / 或通过真空 (例如, 装置 290 内包含的自包含真空) 使用流体运输器 292 抽出流体。例如, 在产生真空时, 皮肤可以向流体运输器 292 被吸起, 并且流体运输器 292 可以刺穿皮肤。来自室 297 的流体随后可以通过流体通道 299 和流体运输器 292 被递送到皮肤中。可任选地, 装置 290 也包含显示装置 294 和相关的电子设备 293, 电池或其它电源等, 这些可用于控制流体到皮肤的递送。此外, 装置 290 也可以可任选地包含存储器 298, 用来将指示装置 290 或流体递送的信号传输到接收器的传输器等。

[0046] 图 10 中示出本发明的装置的又一非限制性例子。图 10A 示出该装置 (盖被移除) 的视图, 而图 10B 以横截面示意性地示出该装置。在图 10B 中, 装置 250 包括针 252, 该针被包含凹部 255 内。取决于实施例, 针 252 可以是实心的或空心的。装置 250 也包括自包含真空室 260, 该真空室环绕该装置的中心部分, 针 252 和凹部 255 位于该中心部分。通道 262 连接由箔或膜 267 分离的真空室 260 与凹部 255。也示出了装置 250 中包含按钮 258。当被按下时, 按钮 258 使箔 267 破裂, 因此连接真空室 250 与凹部 255, 在凹部 255 中产生真空。例如, 真空可用于将皮肤吸入凹部 255 中, 优选地使得它接触针 252 并且刺穿表面, 因此获得到内部流体的通路。例如, 通过控制针 252 的尺寸, 并且因此控制穿透深度, 可以控制该流体。例如, 该穿透可以被限制到表皮, 例如, 用来收集间隙流体, 或者被限制到真皮, 例如, 用来收集血液。在一些情况下, 真空也可用于至少部分地将装置 250 固定在皮肤的表面上, 和 / 或帮助从皮肤抽出流体。例如, 流体可以在真空的作用下流入通道 262, 并且可任选地流到传感器 261, 例如, 用来检测流体中包含的分析物。例如, 如果分析物存在, 则传感器 261 可产生颜色变化, 或者以其它方式产生可检测的信号。

[0047] 在本发明的一些实施例中, 其它部件可以添加到图 10 中示出的装置的例子。例如, 装置 250 可包含盖、显示装置、端口、传输器、传感器、微流体通道、室、流体通道和 / 或各种电子器件, 例如用来控制或监视运输装置 250 或离开该装置的流体, 从而确定存在于递送的和 / 或从皮肤抽出的流体内的分析物, 确定该装置的状态, 报告或传输关于该装置和 / 或分析物的信息, 等等, 如这里更详细地论述的。作为另一例子, 装置 250 可例如在表面 254 上包含粘合剂, 以便该装置粘合到皮肤。

[0048] 参考图 11A 示出又一非限制性例子。在这个例子中, 装置 500 包括支撑结构 501 和相关的流体运输系统 503。流体运输系统 503 包括多个针或微型针 505, 虽然也可以使用如这里论述的其它流体运输器。图 11A 中也示出传感器 510, 该传感器通过通道 511 连接到包含针或微型针 505 的凹部 508。室 513 可以是自包含真空室, 并且室 513 可以通过通道 511 与凹部 508 流体连通, 例如, 如由控制器或致动器 (未示出) 控制的。在这个图中, 装置 500 也包含显示装置 525, 该显示装置通过电连接 522 连接到传感器 510。作为装置 500 的使用的例子, 当从皮肤抽出流体 (例如, 血液、间隙流体等) 时, 例如, 由于来自真空室 513

的真空的作用,该流体可流过通道 511 以便由传感器 510 确定。在一些情况下,该真空用于例如将皮肤吸入凹部 508 中,例如使得它接触针或微型针 505 并且刺穿皮肤的表面以获得受试者内部的流体(诸如血液或间隙流体等)的通路。例如,通过控制针 505 的尺寸,并且因此控制穿透深度,可以控制该流体。例如,该穿透可以被限制到表皮,例如,用来收集间隙流体,或者被限制到真皮,例如,用来收集血液。在确定流体和/或存在或被怀疑存在于流体内的分析物时,微处理器或其它控制器可以在显示装置 525 上显示合适的信号。如下面论述的,仅通过例子的方式在这个图中示出显示装置;在其它实施例中,可以不存在显示装置,或者可以使用其它信号,例如光、气味、声音、触觉、味道等。在一些情况下,多于一个流体输送系统可以存在于该装置中。例如,该装置可以能够重复地使用,和/或该装置可以能够在受试者上的多于一个部位处例如顺序地和/或同时地递送和/或抽出流体。在一些情况下,该装置可以能够同时地将流体递送到受试者和从受试者抽出流体。参考图 11C 示出具有多于一个流体运输系统的装置的非限制性例子。在这个例子中,装置 500 包含诸如用来将流体递送到受试者和/或从受试者抽出流体的这里描述的那些结构的多个结构。例如装置 500 在这个例子中包含三个这种单元,虽然在其它实施例中任何数量的单元是可能的。在这个例子中,装置 500 包含三个这种流体运输系统 575。取决于特别应用,这些流体运输系统的每一个可以独立地具有相同的或不同的结构,并且它们可以具有诸如这里描述的那些结构的结构。

[0049] 如注意到的,本发明在一组实施例中涉及受试者的状态的确定。在这种情况下,可以分析体液和/或与皮肤相关的材料,例如,作为受试者的过去、现在和/或将来状态的指示,或者用来确定受试者外部的状态。

[0050] 例如,可以视觉地、触觉地、通过气味、通过仪器等等进行确定。本发明的其它方面涉及能够在皮肤内形成汇聚区域,并且可任选地能够从汇聚区域去除流体和/或添加材料到汇聚区域的装置。本发明的又一些其它方面总体上涉及制造或使用这种装置,促进这种装置的制造或使用的方法,等等。

[0051] 诸如粒子的试剂可用于分析诸如间隙流体或血的体液。其它合适的试剂包括酶、染料、核酸、抗体、低聚核苷酸、反应实体等等,例如,如这里论述的。在某些实施例中可以使用吸引泡体装置访问或收集间隙流体,或使用其它技术,诸如下面描述的那些技术。该试剂可以是能够确定分析物的任何试剂。例如,该试剂可以是标记有比色的、金色的或荧光的标签的抗体,该抗体束缚分析物,产生与分析物的量成比例的颜色变化。在一些情况下,可以使用多于一种试剂。例如,第一试剂可以与分析物反应,并且第二试剂可用于产生可确定的信号,例如,视觉的、触觉的、气味、味道、形状改变等等。在一些情况下,也可以使用这些的组合。例如,癌胚抗原(“CEA”)的抗体和前列腺特异抗原(“PSA”)的抗体可用于监视任一起源的癌症;该抗体可用于在检测到它们的对应分析物时产生各种颜色,例如,对于 CEA 该颜色可以是黄色并且对于 PSA 可以是蓝色,如果两者都升高则导致绿色。

[0052] 在一组实施例中,一种或更多种试剂可以是粒子,诸如各向异性粒子或胶体。因此,在下面的描述中,应当理解,仅通过例子的方式描述“粒子”,并且在其它实施例中,除了粒子外和/或替代粒子,也可以使用诸如抗体的其它试剂。

[0053] 在其它实施例中,流体可以被递送到受试者,并且这种流体可以包含可用于递送(例如,形成流体的至少一部分,溶解在流体内,由流体运送(例如,悬浮的或散布的))等

等)的材料。合适的材料的例子包括但不限于诸如微粒或纳米粒子的粒子、化学制品、药物或治疗剂、诊断剂、载体等等。

[0054] 如这里使用的,术语“流体”通常是指倾向于流动且符合其容器的外形的物质。典型地,流体是不能承受静态剪切应力的材料,并且当施加剪切应力时,流体经历连续的且永久的扭曲。该流体可具有允许流体的至少一些流动的任何合适粘度。流体的非限制性例子包括液体和气体,但也可以包括自由流动的固体粒子、粘弹性流体等等。例如,该流体可包括可流动的基质或凝胶,例如,该基质或凝胶由生物可降解的和/或生物相容的材料(诸如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-羟基乙酸等)或其它类似材料形成。

[0055] 一组实施例总体上涉及用于分析受试者的状态或治疗受试者的间隙流体和其它体液。例如,本发明的某些方面涉及使真皮和表皮之间的流体的汇聚区域形成,诸如在吸引泡体中。流体可以从汇聚区域被移除并且以一些方式被分析,或者材料可以被递送到流体的汇聚区域,在两种情况下都用于受试者的状态的诊断和/或治疗。在一组实施例中,各种粒子可以被递送到该流体,汇聚在真皮或表皮之间或在从受试者被移除的流体中,并且如这里描述的,该粒子可以帮助诊断或治疗。可任选地,可以排干(例如,外部地)汇聚区域内的流体,或者可以再吸收该流体,这可以留下在表皮和真皮之间嵌在皮肤内的粒子或其它材料。

[0056] 在一些情况下,如这里论述的,可以在皮肤中产生流体的汇聚区域以便促进流体的递送和/或从皮肤的抽出。例如,流体可以汇聚在从周围的真皮吸取的皮肤和/或皮肤内的表皮层内。该流体可包括间隙流体,或者在一些情况下甚至包括血液。然而,在其它情况下,对于流体的递送和/或从皮肤的抽出来讲,汇聚是不必要的。例如,流体可以从受试者的皮肤被抽出到装置中(例如,使用真空或诸如下面论述的其它技术),和/或流体可以被递送到受试者的皮肤中而不一定需要产生在其中递送流体的吸引泡体或流体的汇聚区域。因此,应当理解,在这里的描述中,对“吸引泡体”或“流体的汇聚区域”的引用仅通过例子的方式,并且在其它实施例中,流体可以被递送到皮肤而不使用吸引泡体和/或不在皮肤内产生流体的汇聚区域。

[0057] 也应当理解,在一些情况下,流体可以产生在皮肤下,例如在皮肤下方的脂肪或肌肉层中。因此,递送和/或抽出“皮肤中”的流体的这里的描述在其它实施例中应当被理解为包括到直接位于皮肤下面的层中的流体的递送和/或抽出。

[0058] 图1中示出本发明的一个实施例。在图1A中,示出受试者的皮肤10,该皮肤具有两层:上表皮层15和下真皮层17。当然,其它结构典型地存在于皮肤内,例如,血管、神经末梢、汗腺、毛囊等等,但为了清楚起见这些没有在此示出。在图1B中,表皮15已经与真皮17部分地分离,在表皮和真皮之间在皮肤内产生区域20。这个区域典型地填充有诸如来自身体的间隙流体的流体,形成流体的汇聚区域。如图1B的例子中示出的,使用能够施加真空到皮肤的表面的接口25产生真皮和表皮的分离,因此产生由流体的汇聚区域形成的位于皮肤内的吸引泡体。例如,真空可通过导管27产生,该导管可以与诸如真空泵或外部(管路)真空源的真空源流体连通。然而,如下面论述的,除了使用真空外或者与使用真空一起,其它方法也可用于在皮肤内产生流体的汇聚区域。此外,如前所述,本发明的某些实施例不需要在皮肤内产生流体的汇聚区域。

[0059] 图1C示出从汇聚区域20移除流体的实施例。在这个图中,诸如皮下注射器针的

针 35 可用于从汇聚区域 20 去除至少一部分流体。该流体可以被存储和 / 或分析以确定一种或更多种分析物,例如用于疾病状态的标记,等等。在一些情况下,可以主动地去除该流体,例如,在施加真空到皮肤 10 的表面时,或者在施加吸湿材料以促进流体从汇聚区域 20 去除时。在其它情况下,例如通过施加到皮肤 10 的表面或施加到针 35 的真空可以抽取流体。在其它情况下,可以允许流体被动地离开汇聚区域 20。例如,在一个实施例中,切割器可用于产生导管,来自汇聚区域 20 的流体可以通过该导管逃逸。该切割器可以是例如针或其它刺穿仪器、切割刀片等等。

[0060] 在图 1D 中,材料 29 被示出为被递送到流体 20 的汇聚区域中。例如,材料 29 可以是诸如微粒或纳米粒子的粒子、化学制品、药物或治疗剂、诊断剂、反应实体等等。在一些情况下,材料 29 可包括诸如流体的载体,该载体包括粒子、化学制品、药物、治疗剂、诊断剂、反应实体,等等。如这个图中示出的,针 32 用于将材料 29 递送到汇聚区域 20 中。然而,在其它实施例中,诸如喷射注射器的其它系统可用于将材料 29 递送到汇聚区域 20 中。

[0061] 一旦针 32 已经从皮肤 10 被移除,取决于材料 29 的性质,材料 29 就可以变成嵌在汇聚区域 20 内,或者可以散布在受试者内。例如,如果流体 20 的汇聚区域内的流体以一些方式(例如,外部地)被排干或被再吸收等,材料 29 可以保持嵌在表皮 15 和真皮 17 之间,如图 1E 中所示。该材料可以变成暂时地或永久地嵌在真皮和表皮之间,或者在一些情况下,该材料可以散步在受试者内,例如溶解或生物降解在受试者内,或者该材料可以是可以在受试者内(诸如在血流内)被运输的材料。例如,在一些情况下,材料 29 可以包含可以从材料 29 释放(例如,在材料 29 降解时)的药物或其它治疗剂。例如,在一个实施例中,材料 29 可包括能够可控制地释放药物、诊断剂、治疗剂等粒子。

[0062] 因此,本发明的某些方面总体上涉及在皮肤内的吸引泡体或流体的其它汇聚区域的产生。在一组实施例中,流体的汇聚区域可以产生在皮肤的真皮和表皮之间。吸引泡体或其它汇聚区域可以形成使得吸引泡体或其它汇聚区域在一些情况下不会显著着色(由于表皮的基础层包含黑素细胞,该黑素细胞是产生色素的原因)。通过引起真皮和表皮至少部分地分离,可产生这种区域,并且如下面将论述的,许多技术可用于从表皮至少部分地分离真皮。然而,如提及的,本发明的一些实施例不一定需要在皮肤内产生流体的汇聚区域。

[0063] 受试者通常是人,虽然在某些情况下可以使用非人受试者,例如其它动物,诸如狗、猫、马、兔、母牛、猪、羊、山羊、老鼠(例如,褐家鼠)、耗子(例如,小家鼠)、豚鼠、仓鼠、灵长类动物(例如,猴子、黑猩猩、狒狒、猿、大猩猩等)等等。

[0064] 在一种技术中,间隙流体池形成在受试者的皮肤的层之间,并且在形成间隙流体池之后,通过一层皮肤(例如,用针(例如,用微型针)刺破皮肤的外层)访问流体而从间隙流体池抽出流体。具体地,例如,可以形成吸引泡体并且随后可以刺破吸引泡体并且可以从泡体抽出流体。在另一技术中,可以访问间隙区域并且从那个区域抽出流体而不首先通过吸引泡体等形成流体池。例如,针或微型针可以施加到该间隙区域并且可从那里抽出流体。然而,在一些情况下,即使不在皮肤内产生吸引泡体或流体的汇聚区域,也可以从皮肤抽出流体。

[0065] 在使用针的情况下,可能有利的是,选择一定长度的针使得优选地获得间隙流体并且在不希望的情况下不访问血液。本领域技术人员可以相对于皮肤布置针以便这些目的,在一个实施例中,这些目的包括相对于皮肤的表面以不同于 90° 的角度将针引入皮肤,

即以倾斜的方式将一根针或多根针引入皮肤以便限制穿透深度。然而,在另一实施例中,针可以近似 90° 进入皮肤。

[0066] 如果存在的话,流体的汇聚区域可以形成在受试者的皮肤内的任何合适部位上。由于(在人体中)除了手和脚外皮肤在整个身体上相对一致,诸如安全或方便的因素可用于选择合适的部位。作为非限制性例子,汇聚区域可以形成在受试者的臂或腿上、在手上(例如在手背上)、在脚上、在胸、腹或背部上,等等。形成在皮肤中的流体的汇聚区域的尺寸和/或汇聚区域在皮肤内持续的持续时间取决于各种因素,诸如产生汇聚区域的技术、汇聚区域的尺寸、该技术施加到其上的皮肤区域的尺寸、从汇聚区域移除的流体的量(如果有的话)、被递送到汇聚区域中的任何材料,等等。例如,如果真空施加到皮肤以产生吸引泡体,则可以控制施加到皮肤的真空、真空的持续时间和/或受影响的皮肤的面积以控制吸引泡体的尺寸和/或持续时间。在一些实施例中,可能希望保持汇聚区域相对小,例如,用来防止难看的视觉外观,允许更高的采样精度(由于较小的材料体积),或允许皮肤内的粒子的更受控制的放置。例如,可以保持汇聚区域的体积小于大约 2ml、小于大约 1ml、小于大约 500 微升、小于大约 300 微升、小于大约 100 微升、小于大约 50 微升、小于大约 30 微升、小于大约 10 微升等等,在某些情况下,或者可以保持汇聚区域的平均直径(即,与汇聚区域具有相同面积的圆的直径)小于大约 5cm、小于大约 4cm、小于大约 3cm、小于大约 2cm、小于大约 1cm、小于大约 5mm、小于大约 4mm、小于大约 3mm、小于大约 2mm 或小于大约 1mm。

[0067] 多种技术可用于引起流体的汇聚区域形成在皮肤内和/或从受试者的皮肤抽出诸如间隙流体或血液的体液。在一组实施例中,施加真空以产生吸引泡体,或者另外用于从受试者收集间隙流体或血液。在一组实施例中,例如,包含真空源(例如,诸如预先封装的真空室的自包含真空源)的装置可用于从受试者抽出血液或间隙流体。该流体可以被分析和/或存储以便以后使用。

[0068] 在其它实施例中,除了使用真空外或与使用真空一起,其它方法可用于在皮肤内产生流体的汇聚区域和/或从皮肤抽出流体。当真空(即,低于大气压使得大气压具有 0mmHg 的真空度的压力的量,即,该压力是表压力而不是绝对压力)用于至少部分地从表皮分离真皮以引起汇聚区域形成,这样形成的流体的汇聚区域可以成为吸引泡体。例如,至少大约 50mmHg、至少大约 100mmHg、至少大约 150mmHg、至少大约 200mmHg、至少大约 250mmHg、至少大约 300mmHg、至少大约 350mmHg、至少大约 400mmHg、至少大约 450mmHg、至少大约 500mmHg、至少大约 550mmHg、至少大约 600mmHg、至少大约 650mmHg、至少大约 700mmHg 或至少大约 750mmHg 的压力可以被施加到皮肤,例如用来引起吸引泡体和/或从受试者收集间隙流体(如所述的,这些测量值相对于大气压是负的)。例如,100mmHg 的真空压力对应于大约 660mmHg(即,低于 1 大气压 100mmHg)的绝对压力。在一些情况下,例如由于受试者的皮肤的物理特性的差异,不同量的真空可以施加到不同的受试者。

[0069] 真空可以被施加到皮肤的任何合适区域,并且真空施加到其上的皮肤的区域在一些情况下可以被控制。例如,真空施加到其上的区域的平均直径可以保持小于大约 5cm、小于大约 4cm、小于大约 3cm、小于大约 2cm、小于大约 1cm、小于大约 5mm、小于大约 4mm、小于大约 3mm、小于大约 2mm 或者小于大约 1mm。此外,这种真空可以施加至少足以引起真皮与表皮的至少一些分离发生的任何合适长度的时间。例如,真空可以被施加到皮肤持续至少大约 1 分钟、至少大约 3 分钟、至少大约 5 分钟、至少大约 10 分钟、至少大约 15 分钟、至少

大约 30 分钟、至少大约 45 分钟、至少大约 1 小时、至少大约 2 小时、至少大约 3 小时、至少大约 4 小时等等。下面更详细地论述适于产生这种吸引泡体的装置的例子。然而,在其它情况下,可以使用真空从皮肤移除诸如血液或间隙流体的体液而不产生吸引泡体。其它非限制性流体包括唾液、汗、泪、粘液、血浆、淋巴等等。

[0070] 除了真空外的其它方法可用于引起这种分离发生。例如,在另一组实施例中,可以使用热。例如,皮肤的一部分可以使用任何合适的技术被加热到至少大约 40℃,至少大约 50℃,或至少大约 55℃以引起这种分离发生。在一些(但不是全部)情况下,该温度可以被限制到不超过大约 60℃或不超过大约 55℃。例如,可以使用外部热源(例如,辐射热或加热的水浴)、化学反应、电磁辐射(例如,微波辐射、红外辐射等)等等加热皮肤。在一些情况下,辐射可以集中在相对小的皮肤区域上,例如用来至少部分地空间包含发生的皮肤内的加热的量。

[0071] 在又一组实施例中,分离化学制品可以施加到皮肤以至部分地引起真皮和表皮的分离发生。这种分离化学制品的非限制性例子包括诸如胰岛素的蛋白酶,纯化人皮肤类胰蛋白酶,或化合物 48/80。诸如这些的分离化合物在商业上可从各种来源获得。分离化学制品可以直接施加到皮肤,例如擦到皮肤的表面中,或者在一些情况下,分离化学制品可以被递送到受试者中,例如在皮肤的表皮和真皮之间。分离化学制品可以例如被注射在真皮和表皮之间。

[0072] 分离化学制品的另一例子是起泡剂,诸如响尾蛇科毒蛇毒液或斑蝥毒液。起泡剂的非限制性例子包括光气肟,路易斯毒气,硫芥子气(例如,芥子气或 1,5-二氯-3-硫杂戊烷,1,2-双(2-氯乙基硫)乙烷,1,3-双(2-氯乙基硫)-正丙烷,1,4-双(2-氯乙基硫)-正丁烷,1,5-双(2-氯乙基硫)-正戊烷,2-氯乙基氯甲基硫醚,双(2-氯乙基)硫醚,双(2-氯乙基硫)甲烷,双(2-氯乙基硫甲基)醚,或双(2-氯乙基硫乙基)醚)或氮芥(例如,双(2-氯乙基)乙基胺,双(2-氯乙基)甲基胺或三(2-氯乙基)胺)。

[0073] 在又一组实施例中,例如楔子或长钉的装置可以插入到皮肤中并且用于机械地分离表皮和真皮。在又一组实施例中,流体也可以用于分离表皮和真皮。例如,盐水或另一相对惰性的流体可以被注射到表皮和真皮之间的皮肤中以引起它们至少部分地分离。

[0074] 在又一些其它实施例中,也可以组合这些和/或其它技术。例如,在一个实施例中,真空和热可以顺序地和/或同时地被施加到受试者的皮肤以引起这种分离发生。作为具体的例子,在一个实施例中,在皮肤被加热到大约 40℃和大约 50℃之间的温度时施加真空。

[0075] 皮肤内,例如流体的汇聚区域内包含的流体典型地从皮肤内的周围的真皮和/或表皮层被抽出,并且包括间隙流体,或者在一些情况下甚至包括血液。在一些情况下,即使在皮肤内不产生吸引泡体的情况下,也可以收集这种流体。例如,真空可以被施加到皮肤(例如,如这里所述地通过针)以从皮肤抽出间隙流体。

[0076] 通常,这种流体将包含对于诊断目的来说重要的身体内的各种分析物,例如,用于各种疾病状态的标记,诸如葡萄糖(例如,用于糖尿病);其它例子分析物包括诸如钠、钾、氯化物、钙、镁和/或重碳酸盐的离子(例如,用于确定脱水);诸如二氧化碳或氧气的气体; H^+ (即, pH);诸如尿素、血尿素氮或肌酸酐的代谢物;诸如雌二酮、雌素酮、孕酮、黄体酮、睾酮、雄烯二酮等的激素(例如,用于确定怀孕、非法药物使用,等等);或胆固醇。其它

例子包括胰岛素或激素水平。

[0077] 如前所述,诸如粒子的试剂可用于分析诸如间隙流体的体液。在一些情况下,粒子可用于确定 pH 或金属离子、蛋白质、酶、抗体、核酸(例如,DNA、RNA 等)、药物、糖(例如,葡萄糖)、激素(例如,雌二酮、雌激素酮、孕酮、黄体酮、睾酮、雄烯二酮等)、碳水化合物或感兴趣的其它分析物。可以被检测的其它状态可包括 pH 变化(这可能指示疾病)、酵母感染、粘膜表面处的牙周病、指示肺机能不良的氧气或一氧化碳水平以及药物水平(诸如邻吡喃酮的药物的合法处方水平和诸如可卡因或尼古丁的药物的非法处方水平)。分析物的另外例子包括指示疾病的那些分析物,诸如癌特异标记(诸如 CEA 和 PSA)、病毒和细菌抗原以及指示狼疮的诸如双链 DNA 的抗体的自体免疫指示剂。又一些其它状态包括暴露到浓度高的一氧化碳,这可能来自外部源或由于睡眠窒息、太多热(在内部温度控制不是完全自调节的婴儿的情况下是重要的)或来自发烧。

[0078] 又一些其它可能合适的分析物包括诸如细菌或病毒的各种病原体和 / 或由这种病原体产生的标记。因此,在本发明的某些实施例中,如下面所述的,可以以一些方式确定皮肤内(例如,流体的汇聚区域内)的一种或更多种分析物,这可用于确定受试者的过去、现在和 / 或将来状态。

[0079] 在如下面所述的一个实施例中,分析物可以被确定作为“开 / 关”或“正常 / 异常”情况。在一些情况下,粒子(或其它试剂)指示变化。例如,分析物的检测可以指示需要胰岛素;找医生检查胆固醇;排卵正在进行;需要肾分析;存在药物水平(例如,尤其是在非法药物的情况下)或者太高 / 太低(例如,特别地在疗养院中在护理老年病的情况下是重要的)。然而,作为另一实施例,可以定量地确定分析物。

[0080] 在本发明的一些实施例中,一种或更多种材料可以被递送到皮肤。合适的材料的例子包括但不限于诸如微粒或纳米粒子的粒子、化学制品、药物或治疗剂、诊断剂、载体等等。该材料可以使用任何合适的技术被递送到皮肤中;用来递送到皮肤中的各种技术对于本领域技术人员来说是熟知的。合适的递送技术的例子包括但不限于注射(例如,使用诸如皮下注射器针的针)或喷射注射器,诸如下面讨论的那些。

[0081] 在一组实施例中,粒子被递送到皮肤。该粒子可以是例如纳米粒子或微粒,并且在一些情况下,该粒子可以是各向异性粒子。这里更详细的讨论这种粒子的例子。在一些情况下,可以使用多种粒子,并且在一些情况下,一些或大体上所有粒子可以是相同的。例如,至少大约 10%,至少大约 30%,至少大约 40%,至少大约 50%,至少大约 60%,至少大约 70%,至少大约 80%,至少大约 90%,至少大约 95%,或至少大约 99%的粒子可具有相同的形状,和 / 或可具有相同的组成。例如,在一个实施例中,被递送到皮肤的粒子的至少大约 50%可具有相同的形状,和 / 或可具有相同的组成。例如,至少大约 50%的粒子可以是各向异性粒子。

[0082] 该粒子可用于多种目的。例如,该粒子可包含诊断剂或反应实体,该诊断剂或反应实体能够与分析物或另一反应实体或其它粒子相互作用和 / 或相关联。如下面论述的,这种粒子可用于例如确定一种或更多种分析物,诸如疾病状态的标记。作为另一例子,粒子可包含布置在粒子的表面上和 / 或在粒子的内部的药物或治疗剂,该药物或治疗剂可以被粒子释放并且被递送到受试者。下面详细讨论这些和其它实施例的具体例子。

[0083] 在一些情况下,例如由于材料的物理性质(例如,尺寸,疏水性等),和 / 或通过排

干汇聚区域内的流体的至少一部分使得材料不能逃逸,诸如粒子的材料可以变成嵌在皮肤内,例如在流体的汇聚区域内,因此维持被包含在皮肤的真皮层和表皮层之间。因此,在一些情况下,一些材料可以形成在皮肤内,并且这些材料可以是暂时的或永久的。例如,这些材料内的材料可以最终降解(例如,如果该材料生物可降解),进入血流,或被丢弃到环境,例如在真皮的细胞变异以形成新的表皮并且因此将该材料推向皮肤的表面时。因此,在某些情况下,这些材料可以暂时地(例如,以数天或数周的时间尺度)存在于受试者体内。

[0084] 可以使用任何合适技术从汇聚区域排干流体,例如,通过从汇聚区域外部地去除流体(例如,使用诸如下面讨论的那些技术的技术),和/或通过去除用于引起汇聚区域发生的真空或其它刺激物,因此允许流体变成在受试者体内被再吸收。取决于诸如流体的汇聚区域的尺寸或体积的因素,这种再吸收可以例如在数分钟到数小时的时间尺度上发生。例如,在一个实施例中,使用诸如皮下注射器针的针抽出流体。在一些情况下,这种针也可以用于递送粒子或其它材料到皮肤。

[0085] 也可以从皮肤,例如从流体的汇聚区域,外部地移除流体,例如,用来至少部分地排干流体的汇聚区域,和/或用于分析。例如,该流体的至少一部分可以被存储和/或分析以确定一种或更多种分析物,例如用于疾病状态的标记,等等。从皮肤抽出的流体可以经受这种使用,和/或先前被递送到皮肤的一种或更多种材料(例如,粒子)可以经受这种使用。可以使用任何合适技术移除该流体。例如,在一个实施例中,使用诸如皮下注射器针的针抽出流体。在一些情况下,这种针也可以用于递送粒子或其它材料到皮肤。在本发明的另一实施例中,也可以使用真空抽出该流体,诸如在这里讨论的那些。例如,真空可以被施加到与例如流体的汇聚区域内的间隙流体流体连通的诸如针的导管,以便从汇聚区域吸起流体的至少一部分。在又一实施例中,使用毛细作用抽出流体(例如,使用具有适当地窄的内径的皮下注射器针)。在又一实施例中,可以施加压力以迫使流体离开针。

[0086] 在又一实施例中,可以使用被施加到皮肤的表面或靠近皮肤的吸湿剂抽出流体。在一些情况下,可以施加压力以将吸湿剂驱入皮肤中。吸湿剂典型地能够从周围环境吸引水,例如,通过吸收或吸附。吸湿剂的非限制性例子包括糖、蜜、甘油、乙醇、甲醇、硫酸、甲基苯丙胺、碘、许多氯化物和氢氧化物盐以及多种其它物质。其它例子包括但不限于氯化锌、氯化钙、氢氧化钾、或氢氧化钠。在一些情况下,取决于应用,可以基于吸湿剂的物理或反应性质(例如,相对于受试者的皮肤的惰性或生物相容性)选择合适的吸湿剂。

[0087] 在一些情况下,被递送到受试者的流体或其它材料可用于指示受试者的过去、现在和/或将来状态。因此,要被确定的受试者的状态可以是目前存在于受试者中的状态,和/或目前不存在的但受试者容易受其影响或以其它方式处于其增加的危险中的状态。该状态可以是医学状态,例如糖尿病或癌症,或其它生理学状态,诸如脱水、怀孕、非法药物使用,等等。下面讨论另外非限制性例子。在一组实施例中,该材料可包括诊断剂,例如,可以确定受试者体内的分析物(例如,是用于疾病状态的标记的分析物)的诊断剂。上面已经讨论了这种标记的例子。作为特别的非限制性例子,被递送到受试者的皮肤(例如,到真皮或表皮,到流体汇聚区域,等等)的材料可包括粒子,该粒子包括指向细菌产生的标记的抗体。

[0088] 然而,在其它情况下,被递送到受试者的材料可用于确定受试者外部的状态。例如,该材料可包含能够识别病原体或受试者周围的其它环境状态的反应实体,例如能够识

别外部病原体（或病原体标记）的抗体。作为特别的例子，病原体可以是炭疽热并且抗体可以是炭疽热芽孢的抗体。作为另一例子，病原体可以是疟原虫（一些种类的疟原虫引起疟疾）并且抗体可以是识别疟原虫的抗体。

[0089] 本发明的另一方面总体上涉及能够引起受试者的皮肤内的流体的汇聚区域的形成的装置，并且在一些情况下，涉及能够递送和 / 或从流体的汇聚区域移除流体或其它材料的装置。然而，应当理解，其它方面中的其它装置不需要皮肤内的流体的汇聚区域的形成。在一些情况下，该装置可能能够从皮肤收集诸如间隙流体或血液的体液，该体液包括来自流体的汇聚区域或来自其它部位的流体。例如，根据一个实施例，该装置可以呈皮肤“贴片”的形式。典型地，皮肤贴片包括粘附到皮肤的表面的一层或更多层材料，并且可以被受试者或另一人施加。在某些实施例中，可以去除皮肤贴片的多个层或部分，将其它层或部分留在皮肤上。通常，皮肤贴片缺乏外部动力源，虽然贴片的各种层可包含各种化学制品，诸如药物、治疗剂、诊断剂、反应实体等。在一些情况下，皮肤贴片也可包括机械元件，例如，诸如在这里论述的切割器。

[0090] 作为特别的非限制性例子，在一个实施例中，皮肤贴片或其它装置可用于在没有外部动力和 / 或真空源的情况下产生吸引泡体。除了皮肤贴片外，这种装置的例子包括带子、胶带、绷带等等。例如，皮肤贴片可以与受试者的皮肤接触，并且通过皮肤贴片或其它装置（例如，使用形状记忆聚合物）的一部分的形状变化产生真空，该真空可用于产生吸引泡体和 / 或从皮肤抽出流体。作为特别的例子，形状记忆聚合物可以在第一温度（例如室温）下成形为平坦的但在第二温度（例如体温）下是弯曲的，并且当施加到皮肤时，形状记忆聚合物可以从平坦形状改变到弯曲形状，因此产生真空。作为另一例子，机械装置可用于产生真空。例如，弹簧、线圈、膨胀泡沫（例如，来自压缩状态）、形状记忆聚合物、形状记忆金属等等可以被存储在压缩或缠绕状态中，在施加到受试者时被释放，然后释放（例如，展开、解压缩等）以机械地产生真空。因此，在一些情况下，该装置“预先封装”有合适的真空源（例如，预先抽空的真空室）；例如，在一个实施例中，该装置可以被施加到皮肤并且以一些方式被激活以产生和 / 或访问真空源。下面参考图 8 描述一个例子。在又一例子中，化学反应可用于产生真空，例如产生气体的反应，该反应可用于提供机械力以产生真空。在又一例子中，该装置的部件可以在没有机械力的情况下能够产生真空。在另一例子中，该装置可包括自包含真空致动器，例如，化学反应物、可变形的结构、弹簧、活塞等等。

[0091] 图 8C-8E 示出压缩泡沫用于产生吸引泡体的实施例。在图 8C 中，装置 80 放置在皮肤 57 上，并且包括压缩泡沫 95。装置 80 包括切割器 54，该切割器能够切割皮肤的一部分（例如，当如图 8D 中所示被压下到皮肤上时），例如产生孔 97。此外，在装置已经放置在皮肤上之后，可以允许泡沫以一些方式膨胀。例如，可以移除装置 80 的外壳部分以允许泡沫的膨胀发生。如图 8E 中所示，泡沫的膨胀可产生抽吸并且因此引起吸引泡体 99 的形成，和 / 或可允许从皮肤抽出流体。

[0092] 因此，在一组实施例中，一旦激活，皮肤贴片或其它装置就可用于自动地产生吸引泡体，而没有用户的任何外部控制。然而，在其它实施例中，该装置可以更大。例如，该装置可以是被施加到受试者的皮肤的表面的手持式装置。然而，在一些情况下，该装置可以足够小或轻便的使得受试者可以自己管理该装置。在某些实施例中，也可以向该装置提供动力。在一些情况下，该装置可以施加到皮肤的表面，并且不插入到皮肤中。

[0093] 然而,在其它实施例中,该装置的至少一部分可以例如机械地插入到皮肤中。例如,在一个实施例中,如这里讨论的,该装置可包括切割器,该切割器诸如皮下注射器针、刀片、刺穿元件(例如,实心或空心的针),等等。在一些情况下,该装置可包括能够切割或刺穿皮肤的表面的切割器。该切割器可包括能够产生到皮肤内的流体的路径的任何机构,例如,通过该路径,可以递送流体和/或从皮肤移除流体。例如,该切割器可包括皮下注射器针、刀片、刺穿元件(例如,实心或空心的针)等等,这些可以被施加到皮肤以产生合适的导管以便从皮肤抽出流体。在一个实施例中,切割器用于产生这种通路并且被移除,然后使用任何合适的技术通过这个通路移除流体。在另一实施例中,切割器在皮肤内保持就位,并且可以通过切割器内的导管抽出流体。

[0094] 例如,该装置可以构造成使得切割器或针在吸引泡体形成之后插入到皮肤中。在一些情况下,该装置可以设计成使得该装置的若干部分是可分离的。例如,可以从皮肤的表面移除装置的第一部分,将装置的其它部分留在皮肤上。在一个实施例中,也可以包括止动件以防止或控制切割器或其它装置插入到皮肤中的深度,例如,控制对表皮、真皮等的穿透。

[0095] 图2中示出这种装置的各种非限制性例子。在图2A中,装置50包括接口25,该接口可用于施加真空到皮肤10的表面,因此在皮肤内在表皮15和真皮17之间产生流体20的汇聚区域。在示出的实施例中,装置50包括导管27,该导管可以连接成与诸如真空泵或外部(管路)真空源的真空源流体连通。在这个图中,装置50也包括切割器(在这种情况下是皮下注射器针),该切割器可以延伸到流体的汇聚区域中,并且用于递送和/或从流体的汇聚区域去除流体或其它材料。在这个图中,皮下注射器针用于在皮肤内产生导管和递送和/或从皮肤移除流体;然而,在其它实施例中,可从皮肤移除针(或其它装置),在皮肤内留下“孔”,流体可以通过该孔被递送和/或去除。在这个图中,从流体的汇聚区域抽出的流体可以被递送到传感器52,该传感器可用于确定存在于皮肤10内的分析物,诸如用于疾病状态的标记。该切割器可以是装置50的组成部分或分离的装置。在一些情况下,装置50可以包括可分离地移除的部分。例如,在产生吸引泡体之后,可以从装置50移除接口25,将皮下注射器针40留在皮肤10内。

[0096] 图2B中示出装置的另一例子。在这个图中,装置10包括导管27,流体可以在该导管中被递送和/或移除。在一个实施例中,诸如盐水的流体通过导管27被递送,因此在表皮15和真皮17之间产生流体的汇聚区域。可任选地,诸如粒子的材料可以使用导管27被递送到流体的汇聚区域中,例如,用于治疗或诊断目的。在一些情况下,在皮肤10内产生流体的汇聚区域之后,流体的至少一部分可以通过导管27(在一些情况下,或者分离的导管)被移除以便分析,例如,如前面论述的。

[0097] 在图2C中,示出类似的装置,该装置包括诸如皮下注射器针或刀片的切割器54,该切割器可以插入到皮肤中并且用于从真皮至少部分地分离表皮以允许流体20的汇聚区域的产生。例如,通过将分离化学制品递送到这个区域,和/或通过将热传导到这个区域,切割器54可以使表皮与真皮分离。这个例子中也示出导管27,该导管可用于递送和/或从流体的汇聚区域移除流体。在一些情况下,切割器54和导管27可以分离地(例如,顺序地或同时地)施加到受试者。在另一实施例中,两者都可以是被施加到皮肤10的同一装置的一部分,并且在一些情况下,切割器54可以与导管27分离,例如,使得切割器54可以从皮

肤移除,同时导管 27 保持在皮肤内。

[0098] 图 3A 示出根据本发明的另一实施例的装置。在这个例子中,装置 60 施加到皮肤 63。装置 60 可以是例如贴片、缝饰、机械装置等等。真空产生在装置 60 和区域 65 中的皮肤之间。该真空可以由该装置自身包含,和 / 或通过与真空源的连接,该真空源诸如真空泵或外部(管路)真空源。真空源的其它例子包括但不限于注射器、灯泡、真空泵、文丘里管或者甚至人工(嘴)抽吸。图 3B 中也示出切割器 70。例如,切割器 70 可以是针或微型针、刀片等等。

[0099] 在吸引泡体形成在皮肤内时,皮肤的若干部分由于流体的汇聚区域可以被向上提起,该部分在图 3B 中被示出为向上延伸到装置 60 的区域 65 中的部分 64。在部分 64 向上延伸到区域 65 中时,它与切割器 70 接触。在某些状态下,皮肤可以充分地向上延伸到区域 65 中使得切割器 70 切入皮肤 65 中,如图 3C 中所示。例如,如果切割器 70 是皮下注射器针,则在针刺入到皮肤中时,针可用于访问皮肤内的间隙流体,例如形成吸引泡体的皮肤内的流体的汇聚区域内的间隙流体。因此,使用皮下注射器针可以抽出流体和 / 或可以将诸如粒子的材料递送到汇聚区域中。

[0100] 作为另外的例子,该装置可包括能够在受试者的皮肤内产生流体的汇聚区域的第一部分和能够确定从汇聚区域移除的流体的第二部分,或者能够在受试者的皮肤内产生流体的汇聚区域的第一部分和能够将流体递送到流体的汇聚区域的第二部分,其中各个部分可以彼此分离。例如,流体自身可以被确定(例如,流体的存在和 / 或不存在、流体的浓度、流体的体积等),或流体内的分析物可以被确定,例如,定性地或定量地,分析物存在和 / 或不存在,等等。作为又一例子,该装置可包括能够在受试者的皮肤内产生流体的汇聚区域的第一部分、能够确定从汇聚区域被移除的流体的第二部分以及能够将流体递送到流体的汇聚区域的第三部分,其中一些或全部部分可以彼此分离。

[0101] 在某些实施例中,该装置能够在受试者的皮肤内产生流体的汇聚区域。在一个实施例中,该装置能够在皮肤的表面上产生真空,例如,用于在皮肤内形成吸引泡体。然而,在其它实施例中,该装置可产生真空以从皮肤抽出流体而在皮肤内不必产生流体的汇聚区域或形成吸引泡体。在一组实施例中,使用真空可以将流体递送到皮肤或从皮肤抽出流体。该真空可以是外部真空源,和 / 或该真空源可以自包含在该装置内。例如,至少大约 50mmHg、至少大约 100mmHg、至少大约 150mmHg、至少大约 200mmHg、至少大约 250mmHg、至少大约 300mmHg、至少大约 350mmHg、至少大约 400mmHg、至少大约 450mmHg、至少大约 500mmHg、至少 550mmHg、至少 600mmHg、至少 650mmHg、至少大约 700mmHg 或至少大约 750mmHg 的真空可以被施加到皮肤以引起吸引泡体。可以使用任何真空源。例如,该装置可包括真空源,和 / 或可连接到该装置外部的真空源,诸如真空泵或外部(管路)真空源。在一些情况下,例如通过操纵注射泵等,可以人工地产生真空,或者例如使用活塞泵、注射器、灯泡、文丘里管、人工(嘴)抽吸等可以机械地或自动地产生低压,等等。

[0102] 如提及的,可以使用任何真空源。例如,该装置可包括内部真空源,和 / 或可连接到该装置外部的真空源,诸如真空泵或外部(管路)真空源。

[0103] 在一组实施例中,本发明的装置可以没有外部动力和 / 或真空源。在一些情况下,该装置“预先装载”有合适的真空源;例如,在一个实施例中,该装置可以被施加到皮肤并且以一些方式被激活以产生和 / 或访问真空源。作为一个例子,本发明的装置可以与受试

者的皮肤接触,并且通过该装置(例如,使用形状记忆聚合物)的一部分的形状变化产生真空,或者该装置可以包含一个或更多个密封的自包含的真空隔室,其中,以一些方式刺破密封件以产生真空。例如,在刺破密封件时,真空隔室可以与针流体连通,该针可用于向着该装置移动皮肤,从皮肤抽出流体,等等。

[0104] 作为另一例子,形状记忆聚合物可以在第一温度(例如室温)下成形为平坦的但在第二温度(例如体温)下形成为弯曲的,并且当施加到皮肤时,形状记忆聚合物可以从平坦形状改变到弯曲形状,因此产生真空。作为又一例子,机械装置可用于产生真空。例如,弹簧、线圈、膨胀泡沫(例如,来自压缩状态)、形状记忆聚合物、形状记忆金属等等可以被存储在压缩或缠绕状态中,在施加到受试者时释放,然后释放(例如,展开,解压缩等)以机械地产生真空。形状记忆聚合物和金属的非限制性例子包括镍钛金属互化物,低聚(ϵ -己内酯)二醇和可结晶的低聚(ρ -二氧杂环己酮)二醇的合成物,或低聚(ϵ -己内酯)二(甲基丙烯酸酯)和丙烯酸正丁酯的合成物。

[0105] 在一些情况下,该装置包括能够施加真空到皮肤的接口。例如,该接口可以是放置在皮肤的表面上的抽吸杯或圆形碗,并且真空施加到该接口以产生真空。在一组实施例中,该接口是支撑结构的一部分,如这里讨论的。该接口可以由任何合适的材料形成,例如,玻璃、橡胶、诸如硅酮的聚合物、聚氨酯、丁腈橡胶、EPDM 橡胶、氯丁二烯橡胶,等等。在一些情况下,例如,使用真空润滑油、矿油、凝胶、水凝胶等,可以增强接口和皮肤之间的密封(例如,减小泄露)。在一些情况下,该接口可以相对小,例如,具有小于大约 5cm、小于大约 4cm、小于大约 3cm、小于大约 2cm、小于大约 1cm、小于大约 5mm、小于大约 4mm、小于大约 3mm、小于大约 2mm 或小于大约 1mm 的直径。该接口可以是圆形的,虽然其它形状也是可能的,例如,正方形、星形(具有 5、6、7、8、9、10、11 等个尖角)、泪珠形、卵形、矩形,等等。在一些情况下,可以使用非圆形形状,这是由于高能量的尖角,例如该形状的尖角或角部可提高或加速泡体形成。图 6 中示出这种形状的非限制性例子。在其它实施例中,也可以使用除了这些之外的其它非圆形形状。

[0106] 在一些情况下,也可以选择该接口以保持汇聚区域的尺寸小于一定面积,例如,为了最小化受试者的疼痛或不适,为了美学原因,等等。该接口可以由任何合适的材料构成,例如,玻璃、塑料,等等。

[0107] 在一些情况下,该装置也可包括能够将诸如粒子的材料递送到皮肤中(例如,到真皮或表皮中,到皮肤内的汇聚区域中,等等)的部分。例如,该装置可包括诸如皮下注射器针或微型针的针,或诸如下面讨论的那些的喷射注射器。例如,在一个实施例中,诸如皮下注射器针的针可用于将流体递送到皮肤和/或从皮肤抽出流体。在一些情况下,例如,可以递送流体和/或从皮肤中的流体的汇聚区域(如果存在的话)抽出流。皮下注射器针对于本领域技术人员来说是熟知的,并且可以以一系列针规在商业上获得。例如,针可以在 20-30 码范围中,或者针可以是 32 码、33 码、34 码,等等。

[0108] 因此,在一组实施例中,用来递送和/或抽出流体的许多技术在并入这里的申请中被描述。应当理解,通常,可以以多种方式递送和/或抽出流体,并且在这里讨论用来递送和/或从皮肤抽出流体的各种系统和方法。也应当理解,用来递送材料到皮肤的汇聚区域中的技术仅仅是举例来说的,并且在其它方面中,本发明涉及用来递送和/或从受试者的皮肤抽出流体的技术(存在或不存在皮肤的汇聚区域)。下面讨论这种技术的一些另外

的非限制性例子。在一组实施例中,例如,讨论用来刺穿或改变皮肤的表面以运输流体的技术,例如,诸如皮下注射器针或微型针的针,施加到皮肤的化学制品(例如,穿透促进剂),或喷射注射器或其它技术,诸如下面讨论的那些技术。

[0109] 如果针存在,针可以具有任何合适尺寸和长度,并且可以是实心的或空心的。针可以具有任何合适的横截面(例如,垂直于穿透方向)、例如,圆形的、正方形的、卵形的、椭圆形的、矩形的、圆整矩形的、三角形的、多边形的、六边形的、不规则的等等。例如,针可具有小于大约 5mm、小于大约 4mm、小于大约 3mm、小于大约 2mm、小于大约 1mm、小于大约 800 微米、小于 600 微米、小于 500 微米、小于 400 微米、小于大约 300 微米、小于大约 200 微米、小于大约 175 微米、小于大约 150 微米、小于大约 125 微米、小于大约 100 微米、小于大约 75 微米、小于大约 50 微米等的长度。针也可具有小于大约 5mm、小于大约 4mm、小于大约 3mm、小于大约 2mm、小于大约 1mm、小于大约 800 微米、小于 600 微米、小于 500 微米、小于 400 微米、小于大约 300 微米、小于大约 200 微米、小于大约 175 微米、小于大约 150 微米、小于大约 125 微米、小于大约 100 微米、小于大约 75 微米、小于大约 50 微米等的最大横截面尺寸。例如,在一个实施例中,针可具有尺寸为 175 微米 × 50 微米的矩形横截面。在一组实施例中,针可具有至少大约 2 : 1、至少大约 3 : 1、至少大约 4 : 1、至少 5 : 1、至少大约 7 : 1、至少大约 10 : 1、至少大约 15 : 1、至少大约 20 : 1、至少大约 25 : 1、至少大约 30 : 1 等等的长度对最大横截面尺寸的纵横比。在一个实施例中,该针是微型针。

[0110] 例如,该针可以是诸如 2002 年 1 月 1 日授权的 Allen 等人的题为“Microneedle Devices and Methods of Manufacture and Use Thereof”的美国专利 No. 6334856 中公开的那些的微型针,并且该微型针可用于将流体或其它材料递送到受试者的皮肤和 / 或从受试者的皮肤抽出流体或其它材料。该微型针可以是空心的或实心的,并且可以由任何合适的材料形成,例如,金属、陶瓷、半导体、有机物、聚合物和 / 或复合材料。例子包括但不限于医药级不锈钢、钛、镍、铁、金、锡、铬、铜、这些或其它金属的合金、硅、二氧化硅和聚合物,该聚合物包括诸如乳酸和羟基乙酸聚交酯的羟基羧酸的聚合物、聚乙交酯、聚(乳酸-乙醇酸)、和与聚乙二醇的共聚物、聚酸酐、聚原酸酯、聚氨酯、聚酞酸、聚戊酸、聚交酯-共聚-己内酯、聚碳酸酯、聚甲基丙烯酸、聚乙烯乙酸乙烯基酯、聚四氟乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯酸或聚酯。在一些情况下,可以使用多于一种微型针。例如,可以使用微型针的阵列,并且微型针可以以任何合适构造(例如,周期性的、随机的,等等)布置成阵列。在一些情况下,该阵列可具有 3 或更多、4 或更多、5 或更多、6 或更多、10 或更多、15 或更多、20 或更多、35 或更多、50 或更多、100 或更多,或任何其它合适数量的微型针。应当理解,如这里讨论的提到“针”或“微型针”仅仅通过例子和容易陈述的方式,并且在其它实施例中,多于一个的针和 / 或微型针可以存在于这里的任何描述中。

[0111] 作为又一例子,加压流体可用于递送流体或其它材料到皮肤中,例如,使用喷射注射器或“无针注射器”。典型地,这种装置产生将材料驱入皮肤的液体或粉末(例如,生物相容液体,诸如盐水)的高压“射流”,并且例如通过控制射流的压力可以控制穿透深度。该压力可以来自任何合适的源,例如,标准的气缸或气筒。在 1978 年 8 月 1 日授权的 Ismach 的题为“Hydraulically Powered Hypodermic Injector with Adapters for Reducing and Increasing Fluid Injection Force”的美国专利 No. 4103684 中可以看到这种装置的非限制性例子。例如使用压缩空气或气体(例如,来自气缸或气筒)可以实现液体的加压。

[0112] 此外,在某些实施例中,该装置可包括能够从皮肤去除流体的至少一部分的部分。例如,该装置可包括皮下注射器针、真空源、吸湿剂等等。在某些情况下,能够移除流体的该装置的那部分也可用于递送流体到皮肤。可以使用任何合适的技术从皮肤移除流体。例如,在一个实施例中,手动地(例如,通过操纵注射器上的柱塞)移除流体。在另一实施例中,可以机械地或自动地(例如,使用活塞泵等)从皮肤移除流体。

[0113] 在一些方面中,该装置可包括诸如微流体通道的通道,该通道可用于递送流体和/或诸如粒子的其它材料到皮肤(例如,在流体的汇聚区域内)中和/或从皮肤(例如,在流体的汇聚区域内)抽出流体和/或诸如粒子的其它材料。在一些情况下,微流体通道与流体运输器流体连通,该流体运输器用于将流体递送到皮肤和/或从皮肤抽出流体。例如,在一组实施例中,该装置可包括可以插入到皮肤中的皮下注射器针,并且流体可以通过该针被递送到皮肤中和/或通过该针从皮肤被抽出。该装置也可包括一个或更多个微流体通道以包含流体以便例如从流体源递送到针,和/或从皮肤抽出流体,例如,以便递送到该装置内的分析隔室、到储器以便以后分析,等等。

[0114] 现在参考图 4A 公开包括微流体通道的装置的一个实施例。在这个图中,可应用于皮肤 87 的装置 80 包括第一隔室 81 和第二隔室 82。应当注意,在一些实施例中,该隔室不必是如图 4A 中示出的离散的室,并且各个隔室可以通过使用诸如阀、隔膜等等的控制器彼此分离,例如,如图 7 中所示,具有隔室 81、82 和 83 以及阀 91 和 92。再次参考图 4A,装置 80 可以是例如贴片、缝饰、机械装置等等。第一隔室 81 和第二隔室 82 可以例如使用微流体通道 85 流体连通。可任选地,止回阀 88 可用于防止流体从第二隔室 82 回流到第一隔室 81 中(取决于实施例,或者反过来)。止回阀 88(如果存在的话)可以是任何阀,该阀优选地允许流体沿相对于相反方向的一个方向流动。例如,如图 5 中所示,止回阀可包括一个或更多个铰接部分,该铰接部分能够沿一个方向(例如,下游)摆动,但不能沿相反方向(例如,上游)摆动。

[0115] 在一个例子中,从连接到通道 89 的真空源施加真空到该装置,并且该真空可用于在皮肤内产生吸引泡体,如上所述。例如,第一隔室 81 可包括针 86,该针用于访问皮肤内(例如,由吸引泡体产生的流体的汇聚区域内)的流体。第二隔室 82 可用于例如分析从皮肤抽出的流体的成分。在另一例子中,通道 89 可以连接到压力源,并且第二隔室 82 可以包含要被递送到皮肤的流体。

[0116] 在一些情况下,在该装置内可以存在多于一个隔室,并且在一些情况下,一些或全部隔室可以例如通过诸如微流体通道的通道流体连通。在各种实施例中,取决于应用,在该装置内可以存在多个隔室和/或通道。例如,该装置可包含用于感测分析物的隔室,用于保持反应物的隔室,用于控制温度的隔室,用于控制 pH 或其它状态的隔室,用于产生或缓冲压力或真空的隔室,用于控制或阻尼流体流动的隔室,混合隔室,等等。

[0117] 作为特别的非限制性例子,在图 4B 中,第三隔室 83 用于促进第一隔室 81 内的压力或真空的产生。该隔室可以布置成任何合适的布置,例如,如图 4B 中所示,第一隔室 81 通过第一通道流体连通到第二隔室 82,该第二隔室通过第三通道流体连通到第三隔室 83。如上所述,第一隔室 81 可用于在皮肤上产生真空和/或访问皮肤内的流体(由使用第三隔室 83 产生的真空促进),并且从皮肤被抽出的流体可穿过微流体通道 85(并且可任选地穿过止回阀 88)以进入第二隔室 82 以便分析。可以使用任何合适的技术执行(诸如这里公

开的那些技术)流体的分析。例如,第二隔室 82 可包含能够确定分析物的试剂,该分析物例如产生与分析物的量成比例的颜色变化的粒子。

[0118] 参考图 8 描述又一例子,图 8 示出例子装置 80 的顶视图(图 8A)和侧视图(图 8B)。在这个图中,第一隔室 81 和第二隔室 82 例如使用微流体通道 85 流体连通。阀 88 分离这些隔室。该装置可以在第二隔室 82 内“预先加载”有真空,该第二隔室由于阀 88 的关闭而不与第一隔室流体连通。在装置 80 例如以气密的方式施加到受试者的皮肤 87 使得第一隔室 81 不暴露到外部环境之后,可以打开阀 88,因此允许第一隔室 81 变成流体地暴露到第二隔室 82 内的真空。这样,一旦阀 88 已经打开,真空就可以通过第一隔室 81 施加到皮肤。因此,本发明的某些实施例涉及能够从皮肤抽出例如血液或间隙流体的流体以进行分析和/或存储以便以后使用的装置。

[0119] 因此,在一组实施例中,该装置可以包括微流体通道。如这里使用,“微流体”、“微观”、“微尺度”、“微”前缀(例如,如在“微通道”中)等等通常指具有小于大约 1mm,并且在一些情况下小于大约 100 微米(百万分之一米)的宽度或直径的元件或制品。在一些实施例中,较大的通道可以替代或结合微流体通道用于这里讨论的任何实施例。例如,在某些情况下可以使用具有小于大约 10mm、小于大约 9mm、小于大约 8mm、小于大约 7mm、小于大约 6mm、小于大约 5mm、小于大约 4mm、小于大约 3mm 或小于大约 2mm 的宽度或直径的通道。在一些情况下,该元件或制品包括通道,流体可流过该通道。在所有实施例中,指定的宽度可以是最小宽度(即,如指定的宽度,其中,在那个部位,该制品可具有不同尺寸中的较大的宽度)或最大宽度(即,其中,在那个部位,该制品具有不比指定的宽的宽度,但可以具有较大的长度)。因此,例如,微流体通道可具有小于大约 1mm、小于大约 500 微米、小于大约 300 微米或小于大约 100 微米的平均横截面尺寸(例如,垂直于微流体通道中的流体的流动方向)。在一些情况下,微流体通道可具有小于大约 60 微米、小于大约 50 微米、小于大约 40 微米、小于大约 30 微米、小于大约 25 微米、小于大约 10 微米、小于大约 5 微米、小于大约 3 微米、或小于大约 1 微米的平均直径。

[0120] 如这里使用的,“通道”意指至少部分地引导流体的流动的制品(例如,基片)上或中的特征。在一些情况下,该通道可以至少部分地由单个部件(例如,蚀刻的基片或模制单元)形成。该通道可具有任何横截面形状,例如,圆形、卵形、三角形、不规则形、正方形或矩形(具有任何纵横比),等等,并且可以被覆盖或不覆盖(即,通向通道周围的外部环境)。在通道被完全覆盖的实施例中,通道的至少一部分可具有完全封闭的横截面,和/或整个通道可以沿其整个长度除了其入口和出口外被完全封闭。

[0121] 通道可具有任何纵横比,例如,至少大约 1 : 1,至少大约 2 : 1,更典型地至少大约 3 : 1,至少大约 5 : 1,至少大约 10 : 1 等等的纵横比(长度对平均横截面尺寸)。如这里使用的,关于流体或微流体通道的“横截面尺寸”沿大体上垂直于通道内的流体流动的方向被测量。通道通常将包括促进对流体运输的控制的特性,例如,结构特性和/或物理或化学特性(疏水性对亲水性)和/或可在流体上施加力(例如,包含力)的其它特性。通道内的流体可以部分地或完全地填充通道。在一些情况下,流体可以以一些方式,例如使用表面张力(例如,使得流体在弯液面内被保持在通道内,该弯液面诸如凹入或凸出弯液面),被保持或限制在通道或通道的一部分内。在制品或基片中,一些(或全部)通道可以具有特定尺寸或更小,例如,具有小于大约 5mm、小于大约 2mm、小于大约 1mm、小于大约 500 微米、

小于大约 200 微米、小于大约 100 微米、小于大约 60 微米、小于大约 50 微米、小于大约 40 微米、小于大约 30 微米、小于大约 25 微米、小于大约 10 微米、小于大约 3 微米、小于大约 1 微米、小于大约 300nm、小于大约 100nm、小于大约 30nm 或小于大约 10nm 或者在一些情况下更小的垂直于流体流动的最大尺寸。在一个实施例中,该通道是毛细管。

[0122] 在一些情况下,该装置可包含用来保持流体的一个或更多个室或储器。在一些情况下,该室可以与一个或更多个流体运输器和 / 或一个或更多个微流体通道流体连通。例如,该装置可包含用来收集从受试者抽出的流体的室(例如,用于存储和 / 或以后分析),用来包含用来递送到受试者的流体(例如,血液、盐水、可任选地包含药物、激素、维生素、药剂等等)的室,等等。

[0123] 根据本发明的某些方面的多种材料和方法可用于形成该装置,例如微流体通道。例如,本发明的多种部件可以由固体材料形成,通道可以通过以下方法形成在固体材料中:显微机械加工、诸如旋涂和化学蒸汽沉积的薄膜沉积工艺、激光制造、光刻技术、包括湿化学或等离子工艺的蚀刻方法等等。见例如 Scientific American, 248 :44-55, 1983 (Angell, et al)。

[0124] 在一组实施例中,本发明的系统和装置的各种部件可以由例如弹性聚合物的聚合物形成,该弹性聚合物诸如聚二甲基硅氧烷(“PDMS”),聚四氟乙烯(“PTFE”或 **Teflon**[®]),等等。例如,根据一个实施例,通过使用 PDMS 或其它软光刻技术分离地制造流体系统可以实现微流体通道(适合这个实施例的软光刻技术的细节在中以下参考文献中讨论:在 the Annual Review of Material Science(1998 年第 28 卷第 153-184 页)中公开的、作者为 Younan Xia and George M. Whitesides、名称为“Soft Lithography”;和在 the Annual Review of Biomedical Engineering(2001 年第 3 卷第 335-373 页中公开的、作者为 George M. Whitesides, Emanuele Ostuni, Shuichi Takayama, Xingyu Jiang and Donald E. Ingber、名称为“Soft Lithography in Biology and Biochemistry”;这些参考文献的每一个通过引用并入这里)。

[0125] 可能合适的聚合物的其它例子包括但不限于聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚四氟乙烯、氟化聚合物、诸如聚二甲基硅氧烷的硅酮、聚偏二氯乙烯、双苯并环丁烯(“BCB”)、聚酰亚胺、聚酰亚胺的氟化衍生物等等。也可预想涉及包括上述那些的聚合物的组合物、共聚物或混合物。该装置也可由复合材料形成,例如,聚合物和半导体材料的复合材料。

[0126] 在一些实施例中,本发明的各种部件由聚合的和 / 或柔性的和 / 或弹性的材料制造,并且可以方便地由可硬化的流体形成,通过模制(例如,复制模制、注射模制、铸造模制,等等)方便制造。可硬化流体基本上可以是可以被引起固化或自发固化为能够包含和 / 或运输预期用于流体网络的流体的固体的任何流体。在一个实施例中,可硬化的流体包括聚合物液体或液体聚合物前体(即,“预聚合物”)。合适的聚合物流体可以包括例如热塑性聚合物、热固性聚合物、蜡、金属或加热到它们的熔点之上的其混合物或复合物。作为另一例子,合适的聚合物液体可包括合适的溶剂中的一种或更多种聚合物的溶液,该溶液在去除溶剂(例如,通过蒸发)时形成固体聚合物材料。可以从例如熔融状态或通过溶剂蒸发而固化的这种聚合物材料对于本领域技术人员来说是熟知的。对于模主导装置的一个或两个由弹性体材料组成的实施例,许多是弹性体的多种聚合物材料是适合的,并且也适合

于形成模或模主导装置。这种聚合物的例子的非限制性清单包括硅酮聚合物、环氧聚合物、丙烯酸酯聚合物的的大类的聚合物。环氧聚合物的特征在于,存在通常称为环氧基、1,2-环氧化物、或环氧乙烷的三元循环醚基。例如,除了基于芳族胺、三嗪和脂环族主链的化合物外,可以使用双酚 A 的二环氧甘油醚。另一例子包括熟知的线性酚醛树脂聚合物。根据本发明适用的硅酮弹性体的非限制性例子包括由前体形成的那些,该前体包括诸如甲基氯硅烷、一乙基三氯硅烷、苯基氯硅烷等的氯代硅烷。

[0127] 在某些实施例中使用硅酮聚合物,例如,硅酮弹性体聚二甲硅氧烷。PDMS 聚合物的非限制性例子包括以商标 Sylgard 由 Dow Chemical Co., Midland, MI 出售的那些,并且特别地是 Sylgard 182、Sylgard 184 和 Sylgard 186。包括 PDMS 的硅酮聚合物具有简化本发明的微流体结构的制造的多个有益性质。例如,这种材料是廉价的,可容易地获得的,并且可借助热通过硬化由预聚合液体固化。例如,PDMS 典型地通过预聚合液体暴露到大约,例如大约 65°C 到大约 75°C 的温度持续例如大约一小时的暴露时间而可硬化。而且,诸如 PDMS 的硅酮聚合物可以是弹性体的,并且因此可用于形成本发明的某些实施例中必要的具有相对高的纵横比的很小的部件。在这一点上,柔性的(例如,弹性体的)模或主导装置可能是有利的。

[0128] 从诸如 PDMS 的硅酮聚合物形成诸如本发明的微流体结构的结构的一个优点是,这种聚合物能够被氧化(例如,通过暴露到诸如空气等离子体的含氧等离子体),使得氧化的结构在它们的表面包含化学基团,该化学基团能够交联到其它氧化的硅酮聚合物表面或到多种其它聚合物和非聚合物材料的氧化的表面。因此,部件可以被制造并且随后被氧化且基本上不可逆地密封到其它硅酮聚合物表面,或到可以与氧化的硅酮聚合物表面反应的其它基片的表面,而不需要分离的粘合剂或其它密封装置。在大多数情况下,可以仅仅通过使氧化的硅酮表面接触到另一表面完成密封,而不需要施加辅助压力以形成密封。就是说,预先氧化的硅酮表面充当相对于合适的配合表面的接触粘合剂。具体地,除了可以不可逆地密封到自身外,诸如氧化的 PDMS 的氧化的硅酮也可以不可逆地密封到除了自身外的一系列氧化的材料,该一系列氧化的材料包括例如玻璃、硅、二氧化硅、石英、氮化硅、聚乙烯、聚苯乙烯、玻璃碳和环氧聚合物,这些已经以类似的方式被氧化到 PDMS 表面(例如,通过暴露到含氧等离子体)。在本发明的情况下有用的氧化和密封方法以及总体模制技术在该技术领域中被描述,例如在通过引用并入这里的题为"Rapid Prototyping of Microfluidic Systems and Polydimethylsiloxane," Anal. Chem., 70:474-480, 1998 (Duffy et al) 的论文中。

[0129] 从氧化的硅酮聚合物形成本发明的微流体结构(或内部流体接触表面)的另一优点是,这些表面的亲水性可以大大超过典型的弹性体聚合物的表面(其中,亲水内表面是希望的)。因此,与由典型的未氧化的弹性体聚合物或其它疏水材料组成的结构相比,这种亲水通道表面可以更容易地用水溶液填充和润湿。

[0130] 在一些实施例中,该装置可以是可应用于或可固定到皮肤的表面(例如,使用粘合剂,或诸如这里描述的那些的其它技术)的电和/或机械装置。作为另一例子,该装置可以是被施加到受试者的皮肤的表面的手持式装置。然而,在一些情况下,该装置可以足够小或轻便,使得受试者可以自己管理该装置。在某些实施例中,也可以向该装置提供动力。在一些情况下,该装置可以施加到皮肤的表面,并且不插入到皮肤中。然而,在其它实施例中,

该装置的至少一部分可以例如机械地插入到皮肤中。例如,在一个实施例中,如这里讨论的,该装置可包括切割器,该切割器诸如皮下注射器针、刀片、刺穿元件(例如,实心或空心的针),等等。

[0131] 在一些情况下,该装置可以设计成使得该装置的若干部分是可分离的。例如,可以从皮肤的表面移除装置的第一部分,将装置的其它部分留在皮肤上。在一个实施例中,也可以包括止动件以防止或控制切割器或其它装置插入到皮肤中的深度,例如,控制对表皮、真皮等的穿透。

[0132] 因此,如这里描述的,在一些情况下,本发明的装置可以是单级的或多级的。就是说,该装置可以限定单个单元,该单个单元包括不能容易地被用户彼此拆除的彼此成一体地连接的一个或更多个部件,或者可包括设计成彼此是且能够容易地被彼此拆卸的一个或更多个部件。作为后者的非限制性例子,可以提供二级贴片以便应用于受试者的皮肤。该贴片可以包括第一级,该第一级设计成留在受试者的皮肤附近持续分析所持续的时间,该第一级可包括分析区域、用来产生真空或另外促进流体或其它材料相对于分析区域的流动的储器或其它材料、通过吸引泡体或在没有吸引泡体的情况下用于访问间隙流体的针或微型针,等等。可设置该装置的第二级或部分,该第二级或部分可开始该装置的操作。例如,该二级装置可以施加到用户的皮肤。与该装置的第二部分相关联的按钮或其它部件或开关可以被受试者激活以引起针或微型针插入到受试者的皮肤,等等。然后,例如受试者可以移除第二级,并且第一级可以留在皮肤上以方便分析。在另一布置中,可以提供两级装置,其中第一级包括可视化或其它信号产生部件并且第二级包括方便分析所必要的部件,例如,第二级可包括访问体液、运输流体(如果必要的话)到分析地点所必要的所有部件,等等,并且该级可以被移除,仅仅留下可视化级以便受试者或另一实体观察或如这里描述的另外分析。

[0133] 这里描述的任何或所有布置可以被设置成接近受试者,例如在受试者的皮肤上或附近。可以如这里描述地执行该装置的激活。例如,皮肤上装置可以以贴片等的形式,可任选地包括用于激活、感测、流体流动等的多层。该装置的激活可以以多种方式被执行。在一种方式中,贴片可以被施加到受试者并且激活的贴片的区域(例如,由用户割胶(tap))用于注射针或微型针以便访问间隙流体。相同的或不同的割胶或推动动作可激活真空源、打开和/或关闭多种阀中的一个或更多个,等等。该装置可以是简单的装置,其中,它被施加到皮肤并且自动地操作(其中,例如,到皮肤的施加访问间隙流体并且将间隙流体吸入分析区域中),或者贴片或其它装置可以施加到皮肤,并且一个割胶或其它激活可通过针或微型针的施药、阀的打开、真空的激活或任何组合引起流体流动。通过用户重复地推动或割胶一部位,或者选择性地、顺序地和/或周期性地激活多种开关(例如,割胶贴片的若干区域),可以执行任何数量的激活方案。在另一布置中,针或微型针的激活、吸引泡体的产生、阀的打开和/或关闭,和用于促进一个或更多个分析的其它技术可以被电子地执行或者以其它方式由受试者或由外部控制实体促进。例如,装置或贴片可以布置成接近受试者的皮肤,并且射频、电磁的或其它信号可以由附近的控制器或远处的源提供以激活针、吸引泡体、阀或所述装置的其它部件中的任何几个使得任何一个或数个化验可以如希望地被执行。

[0134] 如论述的,根据某些实施例,本发明的各种装置包括用来递送和/或从受试者抽

出流体的各种系统和方法。例如,该装置可包括皮下注射器针、真空源、吸湿剂等等。合适的递送技术的非限制性例子包括但不限于注射(例如,使用诸如皮下注射器针的针)或喷射注射器,诸如下面讨论的那些。例如,在一个实施例中,人力地(例如,通过操纵注射器上的柱塞)递送和/或抽出流体。在另一实施例中,可以机械地或自动地(例如,使用活塞泵等)递送和/或从皮肤抽出流体。也可以使用真空(诸如这里讨论的那些真空)抽出流体。例如,真空可以被施加到与例如流体的汇聚区域内的间隙流体流体连通的诸如针的导管,以便从汇聚区域吸起流体的至少一部分。在又一实施例中,使用毛细作用抽出流体(例如,使用具有适当地窄的内直径的皮下注射器针)。在又一实施例中,可以施加压力以迫使流体离开针。

[0135] 在一些实施例中,使用真空可以将流体递送到皮肤或从皮肤抽出流体。该真空可以是外部真空源,和/或该真空源可以自包含在该装置内。例如,至少大约 50mmHg、至少大约 100mmHg、至少大约 150mmHg、至少大约 200mmHg、至少大约 250mmHg、至少大约 300mmHg、至少大约 350mmHg、至少大约 400mmHg、至少大约 450mmHg、至少大约 500mmHg、至少 550mmHg、至少 600mmHg、至少 650mmHg、至少大约 700mmHg 或至少大约 750mmHg 的真空可以被施加到皮肤。如这里使用的,“真空”指的是低于大气压力的压力。

[0136] 在一组实施例中,压差(例如,真空)可以由压力调节器产生。如这里使用的,“压力调节器”是能够在两个或更多个部位之间产生压差的压力控制器部件或系统。压差应当至少足以推动如这里讨论的根据本发明的各种实施例的流体或其它材料的运动,并且在两个或更多个部位处的绝对压力是不重要的,只要它们的差是适当的就行,并且它们的绝对值对于这里讨论的目的来说是合理的。例如,相对于在另一部位处的较低压力(大气压力或一些其它压力),压力调节器可以在一个部位中产生高于大气压力的压力,其中该压力之间的差足以推动根据本发明的流体。在另一例子中,调节器或控制器将包括在一个部位中的低于大气压力的压力(真空),和另一部位处的较高的压力(大气压力或不同压力),其中,该压力之间的差足以推动根据本发明的流体。无论在什么情况下与本发明的压力调节器或压差相关联地在此使用“真空”或“压力”,都应当理解,也可以实现相反情况,如本领域技术人员将理解的,即,在许多情况下可以用压力室代替真空室,用来产生适于推动流体或其它材料的运动的压差。

[0137] 压力调节器可以是外部真空源(例如,实验室、诊所、医院等、房屋真空管路或外部真空泵)、机械装置、真空室、预先封装的真空室等等。在一些实施例中可使用真空室,其中,该装置包含例如多个区域(例如,可变体积室,该可变体积室的体积变化将影响真空或压力),真空存在于该区域中或者在该区域中可产生真空。真空室可包括预先抽空的(即,预先封装的)室或区域,和/或自包含致动器。

[0138] “自包含”真空(或压力)调节器意指与该装置相关联(例如,在该装置上或内)的调节器,例如,限定该装置的组成部分或是分离部件的调节器,该分离部件被构造且布置成具体地可连接到该特定的装置以形成压差(即,不是到外部真空源的连接,该外部真空源诸如医院的、诊所的或实验室的房屋真空管路,或适用于非常常见的用途的真空泵)。在一些实施例中,可以以一些方式致动自包含真空源以在该装置内产生真空。例如,自包含真空源可包括活塞、注射器、能够在该装载内产生真空的诸如真空泵的机械装置和/或可发生反应以增加或减小压力的化学制品或其它反应物,该压力在由该反应驱动的机械装置或

其它部件的辅助下可形成与压力调节器相关联的压差。化学反应也可在有或没有基于化学反应自身的压力变化的情况下驱动机械致动。自包含真空源也可包括可膨胀的泡沫、形状记忆材料等等。

[0139] 本发明的一种类型的自包含真空或压力调节器包括自包含辅助调节器。这些是在致动（例如，在例如从封装移除或将装置推在皮肤上时按钮的按下或自动致动）时形成与该装置相关联的真空或压力的调节器，其中加压或抽空室的力与致动力不相同。自包含辅助调节器的例子包括通过膨胀抽空的室，该膨胀由通过致动触发的弹簧、在致动时形状记忆材料或可膨胀材料的释放、在致动时化学反应的启动等等驱动。

[0140] 本发明的另一类型的自包含真空或压力调节器是如下装置：该装置不必预先封装有压力或真空，但可以在使用前被例如受试者、医院或诊所的卫生保健专业人员例如通过将该装置的室连接到真空或压力的源而加压或抽空。例如，受试者或另一人可以例如恰好在该装置的使用之前致动该装置以在该装置内产生压力或真空。

[0141] 当使用时，真空或压力调节器可以是该装置中的“预先封装的”压力或真空室（即，该装置可以在该装置上或该装置中设置有抽空区域以备受试者或从业者使用，而不需要任何致动来形成最初的真空）。预先封装的压力或真空室调节器可以例如是在制造时和/或在它被受试者或从业者使用的时刻之前的一些时刻被抽空（相对于大气压力）的区域。例如，室在制造时或者在制造之后但在该装置被递送到用户（例如，临床医生或受试者）之前被抽空。例如，在一些实施例中，该装置包含具有比大气压力低至少大约 50mmHg、至少大约 100mmHg、至少大约 150mmHg、至少大约 200mmHg、至少大约 250mmHg、至少大约 300mmHg、至少大约 350mmHg、至少大约 400mmHg、至少大约 450mmHg、至少大约 500mmHg、至少大约 550mmHg、至少大约 600mmHg、至少大约 650mmHg、至少大约 700mmHg 或至少大约 750mmHg 的真空的真空室。

[0142] 在一些情况下，该装置可以是可应用或可固定到皮肤的表面的。例如，在一组实施例中，该装置可包括支撑结构，该支撑结构包含粘合剂，该粘合剂可用于将该装置固定到皮肤。该粘合剂可以是永久的或暂时的，并且可用于将该装置固定到皮肤的表面。该粘合剂可以是任何合适的粘合剂，例如压力敏感粘合剂、接触粘合剂、永久粘合剂、水凝胶粘合剂、氰基丙烯酸酯粘合剂、胶水、树胶、热熔融物、环氧树脂，等等。在大多数情况下，该粘合剂被选择成生物相容的或低变应原性的。

[0143] 在另一组实施例中，该装置可以被机械地保持到皮肤，例如，该装置可以包括诸如带、带子、带扣、细绳、系材、弹性带等等的机械元件。例如，带可以被配戴在该装置的周围以将该装置保持在受试者的皮肤上的适当位置。在又一组实施例中，可以使用这些和/或其它技术的组合。作为一个非限制性例子，该装置可以使用粘合剂和带固定到受试者的臂或腿。

[0144] 在一些实施例中，该装置可以包括用来施加到受试者的皮肤的支撑结构。如这里讨论的，该支撑结构可以用来将流体运输器施加到受试者的皮肤的表面，例如，使得流体可以被递送和/或从受试者的皮肤被抽出。在一些情况下，支撑结构可固定流体运输器使得流体运输器不能相对于支撑结构运动；然而，在其它情况下，流体运输器可以能够相对于支撑结构运动。在一个实施例中，作为非限制性例子，流体运输器相对于支撑结构被固定，并且支撑结构布置在该装置内使得该装置施加到皮肤引起流体运输器的至少一部分刺穿受

试者的皮肤。

[0145] 例如,在一组实施例中,支撑结构或支撑结构的一部分可以从第一位置运动到第二位置。例如,第一位置可以是支撑结构已经相对于它固定、流体运输器不接触皮肤(例如,流体运输器可以被包含在凹部内)的位置,而第二位置可以是流体运输器接触皮肤,并且在一些情况下流体运输器可以刺穿皮肤的位置。支撑结构可以使用任何合适技术被移动,例如,人力地、机械地、电磁地、使用伺服机构,等等。在一组实施例中,例如,通过按该装置上的按钮(直接地或通过按钮与支撑结构联结的机构),引起支撑结构运动,支撑结构可以从第一位置运动到第二位置。可以结合或替代按钮使用其它机构(例如,如这里讨论的转盘等等)。在另一组实施例中,支撑结构可以自动地从第一位置运动到第二位置,例如在被计算机激活时、在远程激活时、在已经过去一段时间之后等等。例如,在一个实施例中,连接到支撑结构的伺服机构被电子地激活,使支撑结构从第一位置运动到第二位置。

[0146] 在一些情况下,支撑结构也可以从第二位置运动到第一位置。例如,在流体已经被递送和/或从皮肤被抽出之后(例如,使用流体运输器),可以移动支撑结构,该支撑结构可以使流体运输器移动离开而不与皮肤接触。支撑结构可以使用任何合适技术(包括上面描述的那些技术)从第二位置移动到第一位置,并且用来将支撑结构从第二位置移动到第一位置的技术可以与将支撑结构从第一位置移动到第二位置的技术相同或不同。

[0147] 在一些情况下,支撑结构可以能够将皮肤拉向流体运输器。例如,在一组实施例中,支撑结构可包括诸如在这里被描述的真空接口。该接口可以与真空源(该装置的外部或/或内部)连接,并且当施加真空时,皮肤可以被拉向支撑结构,例如,用来与诸如一个或更多个针和/或微型针的流体运输器接触。

[0148] 在某些实施例中,该装置也可以包含激活器。激活器可以被构造且布置成在激活器的激活时引起流体运输器暴露到皮肤。例如,激活器可引起化学制品被释放以接触皮肤、针被驱动到皮肤中、真空被施加到皮肤、一股流体被引导到皮肤,等等。激活器可以由受试者和/或由另一人(例如,卫生保健提供者)激活,或者该装置自身可以是自激活的,例如在施加到受试者的皮肤时。该激活器可以被激活一次,或者在一些情况下被激活多次。

[0149] 例如,通过按按钮、按压开关、移动滑块、转动转盘等等,可以激活该装置。受试者和/或另一人可以激活激活器。在一些情况下,可以远程地激活该装置。例如,卫生保健提供者可以发送电磁信号,该电磁信号由该装置接收以便激活该装置,该电磁信号例如无线信号、蓝牙信号、因特网信号、无线电信号,等等。

[0150] 在一组实施例中,该装置也可包括传感器,例如,该传感器嵌在该装置内或成一体地连接到该装置,或者远程地布置但具有与该装置的物理的、电的和/或光学的连接,以便能够感测该装置内的隔室。例如,该传感器可以直接地、通过微流体通道、分析室等等与从受试者抽出的流体流体连通。该传感器可以能够感测分析物,例如被怀疑存在于从受试者抽出的流体中的分析物。例如,传感器可以没有任何与该装置的物理连接,但可以布置成检测诸如红外线、紫外线或可见光的电磁辐射的相互作用的结果,该电磁辐射已经指向该装置的一部分,例如该装置内的隔室。作为另一例子,传感器可以布置在该装置上或内,并且通过光学连接到该隔室可以感测隔室中的活动。也可以提供感测连通,其中该隔室与传感器流体地、光学地或视觉地、热地、气动地、电子地或类似地连通,以便能够感测该隔室的状态。作为一个例子,该传感器可以在隔室的下游布置在诸如微流体通道等等的通道内。

[0151] 该传感器可以是例如 pH 传感器、光学传感器、氧传感器、能够检测物质的浓度的传感器,等等。该传感器可用于确定的分析物的其它例子包括但不限于金属离子、蛋白质、核酸(例如,DNA,RNA 等)、药物、糖(例如,葡萄糖)、激素(例如,雌二酮,雌素酮,孕酮,黄体酮,睾酮,雄烯二酮等)、碳水化合物或感兴趣的其它分析物。在本发明中有用的传感器的非限制性例子包括基于染料的检测系统、基于亲和力的检测系统、微结构重量分析器、CCD 相机、光学检测器、光学显微系统、电系统、热电偶和热敏电阻、压力传感器,等等。本领域技术人员将能够识别用于本发明的其它传感器。在一些情况下,该传感器可包括比色检测系统,该比色检测系统可以在该装置的外部,或者在某些情况下被微加工到该装置中。作为比色检测系统的例子,如果使用染料或荧光实体(例如,以粒子形式),则比色检测系统可以能够检测染料或荧光实体的频率和/或强度的改变或移位。

[0152] 如这里描述的,在一组实施例中,可以提供与分析相关联的各种发信号或显示方法的任何方法,该方法包括可视地、通过嗅觉、声音、触觉、味道等等发信号。信号结构和发生器包括但不限于显示装置(视觉、LED、灯等)、扬声器、化学制品释放隔室(例如,包含挥发性的化学制品)、机械装置、加热器、冷却器,等等。在一些情况下,信号结构或发生器可以与该装置成一体(例如,与用来施加到受试者的皮肤的支撑结构成一体地连接,例如,该支撑结构包含诸如针或微型针的流体运输器),或者该信号结构或发生器可以不与支撑结构成一体地连接。如这里使用的,“信号结构”或“信号发生器”是能够产生与介质的状态有关的信号的任何设备。例如,该介质可以是诸如血液或间隙流体的体液。

[0153] 在一些实施例中,诸如这些的发信号方法可用于例如向受试者和/或向诸如下面描述的那些的另一实体指示传感器确定的分析物的存在和/或浓度。在提供可视信号的情况下,可以以不透明性变化、颜色和/或不透明性的强度变化的形式,或者可以以消息(例如,数字信号等)、图标(例如,通过形状或另外特定的医学状态发信号)、商标、标识等等的形式提供可视信号。例如,在一个实施例中,该装置可包括显示装置。可能提供诸如“服用下一剂量”或“葡萄糖水平是高的”的书写的信息或数值,或者诸如“毒素存在”的消息。这些消息、图标、标识等等可以被设置为装置的部件的电子读数和/或可以被显示为该装置的一个或更多个部件的固有布置。

[0154] 在一些实施例中,提供一种装置,其中该装置确定受试者的物理状态并且产生与该状态有关的信号,该信号可以被受试者容易地理解(例如,如上面描述的,通过提供可视的“OK”信号),或者可以设计成受试者不能容易地理解。在不能容易地理解的情况下,该信号可呈现多种形式。在一种形式中,该信号可以是对受试者没有意义的一系列字母或数字(例如,A1278CDQ),该一系列字母或数字将对医学专业人员等等有意义(和/或可由医学专业人员等等解码,例如,参考合适的解码器)并且可以与特别的生理状况相关联。替代地,以条形码形式的信号可以由一装置提供,使得在特定的状态或一组状态下条形码出现和/或消失,或改变,并且可以由条形码阅读器读取以传达关于受试者或分析物的信息。在另一实施例中,该装置可以设计成使得产生紫外线信号,或者可以提供仅仅在紫外光下能够读取的信号(例如,简单的斑点或贴片,或受试者可以容易地理解或不能容易地理解的诸如一系列数字、字母、条形码、消息等等的任何其它信号)。该信号可以对人眼不可见,但在施加 UV 光或其它激发能量的情况下可以是可读取的。该信号可以是用户通过视觉观察或借助诸如嗅觉、触觉等的其它感觉活动可容易地读取或理解的。在另一组实施例中,可能需要

如上所述的设备来确定该装置提供的信号,诸如临床环境中的设备等。在一些情况下,该装置能够传输指示分析物的信号到接收器,例如,作为无线信号、蓝牙信号、因特网信号、无线电信号等等。

[0155] 在一些实施例中,定量的和 / 或定性的分析可以由一装置提供。就是说,该装置在一些情况下可提供分析,该分析允许“是 / 否”测试等等,或提供关于特定的分析物的量、浓度或水平的信息的测试。本发明可以提供显示装置,该显示装置反应在特定的时间点存在于受试者中的特别的分析物的量或任何其它变量(随时间的分析物的存在、分析物的类型等等),显示装置可以呈多种形式。在一个例子中,可以提供转盘,该转盘类似于速度计的转盘,具有一系列水平指示(例如,转盘周围的数字)和指示特定水平的“针”或其它装置。在其它构造中,可以存在该装置的特定区域(例如,在显示装置上),该特定区域取决于特定分析物的存在和 / 或存在的特定分析物的量而在较大或较小程度上被填入,例如以条形图的形式。在另一布置中,可以提供“色轮”,其中存在的特定分析物的数量可以控制轮的哪种颜色是可见的。或者,在多分析物分析中,不同的分析物可引起轮的不同颜色或图的不同条形变得可见或不可见。在多色轮、单色轮(每种分析物具有不同颜色,其中每种颜色的强度反应分析物的量)、或者例如多个条形图(其中每个条形图反应特定的分析物并且条形的水平(和 / 或区域填入可见颜色或其它可见特征的程度)反应分析物的量)中,可以反映多分析物定量分析。与这里的所有实施例的情况一样,无论显示什么信号,对于任何数量的参与者,都可以是可理解的或不可理解的。例如,它可以对受试者来说是可理解的或者对受试者来说是不可理解的。在不可理解的情况下,它可能需要被解码、电子地读取等等。在电子读取的情况下,例如,装置可提供受试者不可理解的或者甚至不可见的或者另外能够被受试者感测的信号,并且阅读器可以布置成邻近或靠近该装置,该阅读器可提供受试者可理解或不可理解的可见信号,或者可传输信号到另一实体以便分析。

[0156] 结合与这里描述的任何分析物相关联的任何信号,可以提供可辅助解释和 / 或评估该信号的另一潜在地相关的信号或其它显示装置(或气味、味道等等)。在一种布置中,校准装置或控制装置布置成接近信号(或以其它方式可容易地与其相比),例如,次于或靠近装置和 / 或植入的试剂、粒子等等提供的可视信号的可视校准装置 / 控制装置或比较器。

[0157] 可视控制装置或参考物可以与另一感觉信号一起使用,该另一感觉信号诸如气味、味道、温度、痒等的感觉信号。可以提供参考物 / 控制装置和 / 或实验确认部件,以便结合皮肤内测试被使用或者反过来。参考物 / 指示器也可用于指示装置的寿命状态、随着装置相对于其使用寿命变化的变化的颜色或强度和 / 或另一发信号方面中的变化,使得用户可确定该装置何时不应当再被信任和 / 或被移除。对于某些装置,通过添加分析物到控制装置(例如,从要被确定的源的外部的源)以确认该装置的可操作性和 / 或提供测量该装置的信号的参考物,可以实现指示器或控制装置。例如,装置可包括要被用户割胶的按钮,该按钮将允许分析物从储器传递到指示器区域以提供信号,展示该装置的可操作性和 / 或提供用于分析的对比器。

[0158] 这里描述的许多实施例涉及定量分析和相关信号,即确定介质中的分析物的相对量或浓度的能力。这可以以多种方式被实现。例如,在试剂(例如,连接到纳米粒子的结合配体)用于俘获和分析分析物的情况下,该试剂可以布置成处于跨越该装置的感测区域的浓度梯度中。或者感测区域可包括膜或其它设备,分析物在俘获和识别之前需要流过或穿

过该膜或其它设备,并且用于分析物行进的路径可以根据显示区域的位置而变化。例如,膜可以布置成跨越感测区域,分析物在与一层结合和 / 或发信号试剂相互作用之前必须穿过该膜,并且该膜可以沿与“条形图”读数有关的方向横向地在厚度上发生变化。当存在小量分析物时,它可以穿过该膜的较薄部分但不穿过较厚部分,但在存在较大的量的情况下,它可以穿过较厚的部分。分析物穿过的区域和分析物不完全穿过的区域之间的边界(在存在边界的情况下)可限定条形图的“线”。实现相同或相似结果的其它方法可包括改变跨越膜或其它物品的分析物或中间反应组分(在分析物和发信号事件之间)的清除剂或运输器的浓度、膜的选择性或孔隙率梯度、吸收或运输样品流体的能力,等等。结合这里公开的其它原理,这些原理可用于促进这里描述的任何或所有定量分析。

[0159] 在一组实施例中,具有诸如要被分析的生理状态的状态的受试者(或其它用户,诸如医疗人员)读取和 / 或以其它方式确定来自装置的信号。例如,该装置可传输指示受试者和 / 或该装置的状态的信号。替代地或另外地,装置产生的信号可以以表现物(例如,数字化信号,等等)的形式被获得并且被传输到另一实体以便分析和 / 或行动。例如,信号可以由装置产生,例如,基于分析物的传感器读数、基于递送的和 / 或从皮肤抽出的流体、基于该装置的状态,等等。该信号可表示任何合适的的数据或图像。例如,该信号可表示从受试者抽出的流体中的分析物的存在和 / 或浓度、从受试者抽出的和 / 或递送到受试者的流体的量、该装置已经被使用的次数、该装置的电池寿命、留在该装置中的真空的量、该装置的清洁度或无菌度、该装置的身份(例如,在多个装置被赋予唯一的识别号码的情况下,用于防止伪造、设备意外交换到不正确的用户等等)等等。例如,在一组实施例中,信号的图像(例如,可视图像或照片)可以被获得且传输到不同的实体(例如,用户可获得该装置产生的信号的手机图片并且通过手机将它发送到其它实体)。

[0160] 该信号被传输到的其它实体可以是人(例如,临床医生)或机器。在一些情况下,该其它实体可以能够分析该信号并且采取适当的行动。在一种布置中,该其它实体是机器或处理器,该机器或处理器分析该信号并且可任选地将信号发送回到该装置以给出关于行为的方向(例如,手机可用于将信号的图像传输到处理器,在一组状态下,该处理器将信号传输回到该手机而向用户给出方向,或者采取其它行动)。其它行动可包括自动刺激该装置或相关装置以分配药剂或药物等等。该信号用于指引药物的分配可通过用于将信号传输到该实体(例如,手机)或不同的载体或路径的装置进行。电话传输线路、无线网络、因特网通信等等也可促进这种类型的通信。

[0161] 作为一个特别的例子,装置可以是葡萄糖监视器。由于信号可以由该装置产生,信号的图像由手机相机俘获并且随后通过手机传输到临床医生。然后,临床医生可确定葡萄糖(或者例如胰岛素)水平是适当的或不适当的,并且通过手机将指示这个消息发送回到受试者。

[0162] 仅仅通过从受试者移除该装置或该装置的一部分并且将它传递到不同的部位,关于分析物的信息也可以被传输到相同的或不同的实体,或不同的部位。例如,可结合受试者使用装置以分析特定的分析物的存在和 / 或量。在开始使用之后的一些点,携带指示一种分析物或多种分析物的一种信号或多种信号的该装置或该装置的一部分可以被移除并且例如连接到与该受试者相关联的记录。作为具体的例子,贴片或其它装置可以被受试者穿戴以定性地、定量地和 / 或随时间地确定一种或更多种分析物的存在和 / 或量。该受试者

可以拜访临床医生,该临床医生可以移除该贴片(或其它装置)或该贴片的一部分,并且在一些情况下,将它连接到与该受试者相关联的医疗记录。

[0163] 根据各组实施例,取决于应用,该装置可使用一次或多次。例如,根据本发明的某些实施例,获得用于感测的样品可以被完成使得感测可以连续地、离散地或这些的组合地被执行。例如,在访问诸如血液或间隙流体的体液以便确定分析物的情况下,通过产生可以被分析一次或任何次数的连续的流体流,可以离散地(即,作为单个剂量,一次或多次)或连续地访问流体。另外,可以在单个时间点、或在多个时间点和/或从多个样品(例如,在相对于受试者的多个部位)执行一次测试。

[0164] 替代地或另外地,可以在涉及相对于受试者的一个或任何数量的部位或其它多个样品的任何数量的时间点上连续地执行测试。例如,可以获得诸如间隙流体的流体的一团或隔离的样品。从那种流体可以执行测试以确定是特定的分析物还是其它试剂存在于该流体中。替代地,可以执行涉及那个量的流体的两个或更多个测试以确定两种或更多种分析物的存在和/或量,并且可以执行任何数量的这种测试。可以同时地或在一段时间段上执行涉及那个量的流体的测试。例如,可以在各个时间点执行用于特定的分析物的测试以确定结果是否随时间改变,或者可以在不同的时间点确定不同的分析物。作为另一例子,一些流体可以通过例如吸引泡体形成在皮肤的层之间,并且对于在吸引泡体内或从吸引泡体抽出且放置在其它地方的流体,可以在一个或更多个时间点执行任何上述和其它分析。其中,形成吸引泡体使得泡体内的间隙流体随时间改变(其中,平衡存在于受试者体内的间隙流体和吸引泡体自身的间隙流体之间,即,泡体内的流体不断变化以反映随着时间推移泡体的区域中的受试者的间隙流体的含量)。在各种时间点的吸引泡体内或来自吸引泡体的流体的测试可提供有用的信息。

[0165] 在另一例子中,针或微型针或其它装置可用于访问诸如间隙流体的受试者的流体(使用或不使用吸引泡体)。流体可以被吸到分析点并且以这里描述的任何方式被分析。例如,分析可以被执行一次以确定单一分析物的存在和/或量,或者可以执行许多测试。从单个流体样品,可以基本上同时地执行特定的测试或许多测试,或者可以随时间地执行分析。此外,可以从受试者连续地抽出流体,并且可以执行任何数量的时间点的一个或更多个测试。如本领域技术人员将理解的,存在在时间过程上执行一个或更多个测试的多种理由。一个这种理由是确定分析物的量或另一特性在受试者中是恒定的还是随时间改变。这里将描述用于连续的和/或离散的测试的多种特别的技术。

[0166] 在一些情况下,该装置可包括能够切割或刺穿皮肤的表面的切割器。该切割器可包括能够产生到皮肤内的流体的路径的任何机构,例如,通过该路径,可以递送流体和/或从皮肤移除流体。例如,该切割器可包括皮下注射器针、刀片、刺穿元件(例如,实心或空心的针)等等,这些可以被施加到皮肤以产生合适的导管以便从皮肤抽出流体。在一个实施例中,切割器用于产生这种通路并且被移除,然后使用任何合适的技术通过这个通路移除流体。在另一实施例中,切割器在皮肤内维持就位,并且可以通过切割器内的导管抽出流体。

[0167] 在一些实施例中,可以使用电荷抽出流体。例如,可以使用反向离子透入。在不希望受任何理论约束的情况下,反向离子透入使用小的电流来驱动带电的且高度极性的化合物跨越皮肤。由于皮肤以生理 pH 被负极地充电,它充当阳离子的选择性穿透膜,并且穿越

皮肤的反离子的通过引起电渗溶剂流,该电渗溶剂流可沿阳极到阴极方向运送中性分子。如这里在别处描述的,可以分析该溶剂流中的成分。在一些情况下,反向离子透入设备可包括分别与皮肤接触的阳极单元和阴极单元。阳极单元可以填充有例如具有大于 4 的 pH 的水缓冲溶液(即,水三羟甲基氨基甲烷缓冲液)和电解质(即,氯化钠)。阴极单元可以填充有水缓冲液。作为一个例子,第一电极(例如,阳极)可以插入到阳极单元中,并且第二电极(例如,阴极)可以插入在阴极单元中。在一些实施例中,电极不与皮肤直接接触。

[0168] 可以施加电流以引起反向离子透入,因此从皮肤抽取流体。施加的电流可以是例如大于 0.01mA、大于 0.3mA、大于 0.1mA、大于 0.3mA、大于 0.5mA 或大于 1mA。应当理解,也可以使用这些范围外的电流。电流可以被施加设定的时间段。例如,电流可以被施加大于 30 秒、大于 1 分钟、大于 5 分钟、大于 30 分钟、大于 1 小时、大于 2 小时或大于 5 小时。应当理解,也可以使用这些范围外的时间。

[0169] 在一组实施例中,该装置可包括用来消融皮肤的设备。在不希望被任何理论束缚的情况下,人们相信,消融包括移除角质层的微片(即,消融形成微孔),因此允许访问体液。在一些情况下,热,无线电频率,和/或激光能量可用于消融。在一些情况下,可以使用加热元件施加热消融。可以使用能够加热水和/或组织的频率和能量执行无线电频率消融。激光也可用于照射皮肤上的部位以去除一部分。在一些实施例中,可以以脉冲的形式施加热使得陡的温度梯度基本上垂直于皮肤的表面地存在。例如,可以施加至少 100°C、至少 200°C、至少 300°C 或至少 400°C 的温度持续小于 1 秒、小于 0.1 秒、小于 0.01 秒、小于 0.005 秒或小于 0.001 秒。

[0170] 在一些实施例中,该装置可包括用来获取组织的固体样品的机构。例如,通过诸如刮削皮肤或切出一部分的方法,可以获得固体组织样品。刮削可包括往复动作,由此,仪器在两个或更多个方向上沿皮肤的表面刮削。刮削也可以通过旋转动作而实现,例如,该旋转动作平行于皮肤的表面并且沿一个方向(即,借助滚筒),或者平行于皮肤的表面并且以圆形的方式(即,借助钻孔仪器)。切割机构可包括能够作出一个或更多个切口的刀片和用来移除一部分组织(例如,通过吸引或机械地拾取)的机构,或者可使用钳状机构以便切出一部分组织。切割机构也可通过去芯动作起作用。例如,空心圆柱形装置可以穿透入皮肤使得组织的圆柱形芯可以被去除。固体样品可以被直接分析或者可以在分析之前被液化。液化可包括借助有机溶剂、酶溶液等的处理。

[0171] 在一些情况下,该装置可包含形状记忆聚合物和/或金属,例如,对热敏感的形状记忆聚合物和/或金属。在表皮和真皮之间插入到皮肤中时,该形状记忆聚合物可以以一些方式膨胀,允许表皮和真皮的分离发生。形状记忆聚合物和金属的非限制性例子包括镍钛金属互化物,低聚(ϵ -己内酯)二醇和可结晶的低聚(ρ -二氧杂环己酮)二醇的合成物,或低聚(ϵ -己内酯)二(甲基丙烯酸酯)和 n -丙烯酸丁酯的合成物。例如,形状记忆聚合物(或金属)在低于受试者的体温的温度下可具有第一浓缩形状,但在插入皮肤中时,切割器加热并且呈现第二较大形状,该第二较大形状引起至少一些分离发生在表皮和真皮之间。

[0172] 在某些实施例中,该装置也可包含能够确定从皮肤被移除的流体的部分。例如,该装置的一部分可包含传感器,或能够与被包含或被怀疑存在于从受试者抽出的流体内的分析物(例如,用于疾病状态的标记)相互作用的反应物。作为非限制性例子,该传感器可包

含能够与用于疾病状态的标记相互作用的抗体、能够检测葡萄糖的诸如葡萄糖氧化酶或葡萄糖 1-脱氢酶的酶,等等。该分析物可以被定量地或定性地确定,和/或抽出的流体内的分析物的存在或不存在在一些情况下可以被确定。本领域技术人员将知道许多合适的商业上可获得的传感器,并且所用的特别传感器可能取决于被感测的特定分析物。例如,传感器技术的各种非限制性例子包括压力或温度测量,诸如红外线的光谱学、吸收、荧光、紫外线、可见光、FTIR(“傅里叶变换红外光谱学”)、或 Raman;压电测量;免疫测定;电测量,电化学测量(例如,离子专属性电极);磁测量,诸如光密度测量的光测量;圆形二色光谱;诸如半电(quasielectric)光散射的光散射测量;偏振测定;量测折射术;诸如染料的化学指示剂;或包括比浊法的浊度测定。

[0173] 如提及的,本发明的某些方面总体上涉及可用于很多种应用的诸如各向异性粒子或胶体的粒子。例如,该粒子可以存在于皮肤内,或者在皮肤外,例如在皮肤的表面上的装置中。该粒子可以包括微粒和/或纳米粒子。如上面讨论的,“微粒”是具有大约数微米(即,在大约 1 微米和大约 1mm 之间)的平均直径的粒子,而“纳米粒子”是具有大约数纳米(即,在大约 1nm 和大约 1 微米之间)的平均直径的粒子。该粒子可以是球形的,或者在一些情况下是非球形的。例如,该粒子可以是长方形的或细长的,或者具有其它形状,诸如以下文献中公开的那些形状:2007 年 9 月 7 日提交的 S. Mitragotri 等人的题为“Engineering Shape of Polymeric Micro-and Nanoparticles”的美国专利申请 No. 11/851974;2007 年 9 月 7 日提交的在 2008 年 3 月 13 日公开为 WO 2008/031035 的 S. Mitragotri 等人的题为“Engineering Shape of Polymeric Micro-and Nanoparticles”的国际专利申请 No. PCT/US2007/077889;2005 年 11 月 10 日提交的在 2006 年 9 月 14 日公开为美国专利申请公开 No. 2006/0201390 的 J. Lahann 等人的题为“Multi-phasic Nanoparticles”的美国专利申请 No. 11/272,194;或 2007 年 6 月 15 日提交的在 2007 年 10 月 11 日公开为美国专利申请公开 No. 2007/0237800 的 J. Lahann 的题为“Multi-Phasic Bioadhesive Nan-Objects as Biofunctional Elements in Drug Delivery Systems”的美国专利申请 No. 11/763,842,这些文献的每一个通过引用并入这里。

[0174] 如这里使用的,“各向异性”粒子是非球形对称的粒子(虽然该粒子仍然可以展示各种对称),虽然该粒子可具有充分的不对称以执行如这里描述的本发明的目标的至少一些。在本公开的基础上,这将被本领域技术人员清楚地理解。不对称可以是形状、组成或形状和组成的不对称。例如,具有鸡蛋或美式橄榄球的形状的粒子不是完全球形的,并且因此展示各向异性。作为另一例子,被着色成恰好一半是红色且一半是蓝色(或者以其它方式在不同的侧上给出不同的表面特性)的球体也是各向异性的,这是由于它不是完全球形对称,虽然它仍然将展示至少一个对称轴线。

[0175] 因此,由于粒子的形状和/或由于存在于粒子的表面上和/或粒子内的两个或更多个区域,粒子可以是各向异性的。例如,该粒子可包括第一表面区域和第二表面区域,该第二表面区域在某些方面不同于第一区域,例如,由于着色、表面涂层、一种或更多种反应实体的存在,等等。该粒子可以仅仅在其表面上包括不同的区域或者该粒子可以内部地包括两个或更多个不同区域,该两个或更多个不同区域的若干部分延伸到粒子的表面。该区域可具有相同的或不同的形状,并且以任何图案被分布在粒子的表面上。例如,该区域可以将粒子分成两个半球,使得每一个半球具有相同的形状和/或相同的表面面积,或者该区

域可以以更复杂的配置被分布。

[0176] 粒子的非限制性例子可以在以下文献中看到:2005年11月10日提交的在2006年9月14日公开为美国专利申请公开 No. 2006/0201390 的 J. Lahann 等人的题为“Multi-phasic Nanoparticles”的美国专利申请 No. 11/272, 194;2007年6月15日提交的在2007年10月11日公开为美国专利申请公开 No. 2007/0237800 的 J. Lahann 的题为“Multi-Phasic Bioadhesive Nan-Objects as Biofunctional Elements in Drug Delivery Systems”的美国专利申请 No. 11/763, 842;或2008年6月4日提交的 D. Levinson 的题为“Compositions and Methods for Diagnostics, Therapies, and Other Applications”的美国临时专利申请 No. 61/058, 796, 这些文献的每一个通过引用并入这里。

[0177] 取决于应用,粒子(该粒子可以是各向异性的,或者不是各向异性的)可以由任何合适的材料形成。例如,该粒子可包括玻璃,和/或聚合物,诸如聚乙烯、聚苯乙烯、硅酮、聚氟乙烯、聚丙烯酸、聚酰胺(例如,尼龙)、聚碳酸酯、聚砜、聚氨酯、聚丁二烯、聚丁烯、聚苯醚砜、聚醚砜亚胺、聚苯醚、聚甲基戊烯、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、聚酰胺、聚苯硫醚、聚酯、聚醚醚酮、聚酰亚胺,聚甲基丙烯酸甲酯和/或聚丙烯。在一些情况下,该粒子可包括陶瓷,诸如磷酸三钙、羟磷灰石、氟磷灰石、氧化铝或氧化锆。在一些情况下(例如,在某些生物应用中),该粒子可以由生物相容的和/或生物可降解的聚合物形成,诸如聚乳酸和/或聚乙醇酸、聚酐、聚己酸内酯、聚环氧乙烷、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、聚对苯二甲酸丁二醇酯、淀粉、纤维素、壳聚糖和/或这些的组合。在一组实施例,该粒子可包括诸如琼脂糖、胶原质或纤维蛋白的水凝胶。在一些情况下,该粒子可包括在磁性上易受影响的材料,例如,显示顺磁性或铁磁性的材料。例如,该粒子可包括铁、氧化铁、磁铁矿、赤铁矿或包含铁的一些其它化合物等等。在另一实施例中,该粒子可包括传导性材料(例如,金属,诸如钛、铜、铂、银、金、钽、钼、铌等)或半导体材料(例如,硅、锗、CdSe、CdS 等)。在本发明的实践中可能有用的其它粒子包括 ZnS、ZnO、TiO₂、AgI、AgBr、HgI₂、PbS、PbSe、ZnTe、CdTe、In₂S₃、In₂Se₃、Cd₃P₂、Cd₃As₂、InAs 或 GaAs。该粒子也可包括诸如细胞的其它物质,诸如核酸(例如 RNA, DNA, PNA 等)、蛋白质、肽、酶、纳米粒子、量子点、香味、指示剂、染料、荧光物质、化学制品、小的分子(例如,具有小于大约 1kDa 的分子量)等等的生物化学物质。

[0178] 例如,诸如金纳米粒子的某些粒子或胶体可以涂覆有能够与分析物相互作用的试剂。这种粒子可以彼此相关联,或者相反地,在存在分析物的情况下分离使得包含该粒子的材料的光吸收性质发生变化。在一个实施例中,这种方法也可用作基于皮肤的视觉传感器。用来识别集料的技术的非限制性例子在1999年6月25日提交的 Mirkin 等人的题为“Nanoparticles Having Oligonucleotides Attached Thereto and Uses Therefor”的美国专利申请 No. 09/344667、2002年3月26日授权的现在的美国专利 No. 6361944 中被公开。

[0179] 该粒子也可具有任何形状或尺寸。例如,该粒子可具有小于大约 5mm 或 2mm,或小于大约 1mm,或小于大约 500 微米,小于大约 200 微米,小于大约 100 微米,小于大约 60 微米,小于大约 50 微米,小于大约 40 微米,小于大约 30 微米,小于大约 25 微米,小于大约 10 微米,小于大约 3 微米,小于大约 1 微米,小于大约 300nm,小于大约 100nm,小于大约 30nm,或小于大约 10nm 的平均直径。如所述的,该粒子可以是球形的或非球形的。非球形粒子的平均直径是与非球形粒子具有相同体积的完美球形的直径。如果粒子是非球形的,则该粒子可具有例如椭圆体、立方体、纤维、管、杆的形状或不规则形状。在一些情况下,该粒子

可以是空心的或多孔的。其它形状也是可能的,例如,芯/壳结构(例如,具有不同的组成)、矩形盘、高纵横比矩形盘、高纵横比杆形、蜗杆形、扁椭圆、扁长椭圆、椭圆形盘、UFO、圆形盘、桶形、子弹形、药丸形、滑轮形、双凸透镜形、带形、馄饨形、扁平药丸形、双锥体形、菱形盘、顶端微凹的盘、细长六边形盘、玉米面豆卷形、起皱的扁长椭圆椭圆体、起皱的扁椭圆体、多孔椭圆体盘等等。参见,例如,2007年9月7日提交的在2008年3月13日公开为WO 2008/031035的S.Mitragotri等人的题为“Engineering Shape of Polymeric Micro-and Nanoparticles”的国际专利申请No. PCT/US2007/077889,该国际专利申请通过引用并入这里。

[0180] 在本发明的一个方面中,粒子可包括一种或更多种反应实体,该一种或更多种反应实体存在于该粒子的表面(或者至少该表面的一部分)上。该反应实体可以是能够与分析物或另一反应实体相互作用和/或相关联的任何实体。例如,该反应实体可以是能够结合分析物的结合配体。例如,该反应实体可以是可经历与特定分析物的结合的分子。该反应实体可用于例如确定pH或金属离子、蛋白质、核酸(例如,DNA,RNA等)、药物、糖(例如,葡萄糖)、激素(例如,雌二酮、雌素酮、孕酮、黄体酮、睾酮、雄烯二酮等)、碳水化合物或感兴趣的其它分析物。

[0181] 术语“结合配体”指的是可经历与特定分子(例如,分析物)的结合的分子。例如,该结合可以是高度具体的和/或不共价的。彼此形成高度具体的不共价的生理化学相互作用的结合配体在这里被定义为“互补的”。生物结合配体是例子。例如,蛋白质A是生物分子IgG的结合配体,并且反之亦然。其它非限制性例子包括核酸-核酸结合、核酸-蛋白质结合、蛋白质-蛋白质结合、酶-基质结合、受体-配位体结合、受体-激素结合、抗体-抗原结合,等等。如本领域技术人员已知的,结合配体包括特异的、半特异的和非特异的结合配体。例如,蛋白质A通常被看做“非特异”或半特异结合剂。作为另一例子,该粒子可包含诸如葡萄糖氧化酶或葡萄糖1-脱氢酶的酶,或能够结合到葡萄糖的诸如伴刀豆球蛋白A的凝集素。

[0182] 作为另外的例子,结合配体可包括抗体/抗原对、配位体/受体对、酶/基质对和互补的核酸或适体。可用于抗体/抗原结合对的合适的抗原决定基的例子包括但不限于HA、FLAG、c-Myc、谷胱甘肽转移酶、His₆、GFP、DIG、生物素和抗生物素蛋白。抗体可以是单克隆的或多克隆的。用作结合配体的合适的抗体包括抗原结合片段,该抗原结合片段包括分离的重链、轻链Fab、Fab'、F(ab')₂、Fabc和Fv。抗体也包括双特异或双官能团抗体。示例性结合配体包括生物素/抗生物素蛋白、生物素/抗生物素链菌素、生物素/中性抗生物素蛋白和谷胱甘肽转移酶/谷胱甘肽。

[0183] 术语“结合”通常指的是展示相互亲和力或结合能力的分子或表面的对应的对之间的相互作用(典型地由于特异的或非特异的结合或相互作用),该相互作用包括但不限于生物化学的、生理的和/或化学的相互作用。该结合可以在生物分子之间,该生物分子包括蛋白质、核酸、糖蛋白、碳水化合物、激素等等。具体的非限制性例子包括抗体/抗原、抗体/半抗原、酶/基质、酶/抑制剂、酶/辅助因子、结合蛋白质/基质、载体蛋白质/基质、凝集素/碳水化合物、受体/激素、受体/效应物、核酸的互补的链、蛋白质/核酸阻抑物/诱导物、配位体/细胞表面受体、病毒/配位体、病毒/细胞表面受体,等等。作为另一例子,结合剂可以是螯合剂(例如,乙二胺四乙酸)或离子选择性聚合物(例如,诸如聚(碳

酸盐 -b- 二甲基硅氧烷) 的嵌段共聚物, 冠醚等)。作为另一例子, 结合配体可以是生物素和抗生蛋白链菌素, 或者结合配体可以是对抗蛋白质的各种抗体。

[0184] 当提及结合配体 (例如, 蛋白质、核酸、抗体等) 时, 术语“特别地结合”指的是确定不同种类的分子 (例如, 蛋白质和其它生物) 的混合物中的结合对的一个或其它成员的存在和 / 或身份的反应。因此, 例如, 在受体 / 配位体结合对的情况下, 配位体将具体地和 / 或优选地从分子的复杂混合物选择其受体, 或者反过来。酶将具体地结合到其基质, 核酸将具体地结合到其补足物, 抗体将具体地结合到其抗原, 等等。该结合可以通过多种机理的一种或更多种, 该多种机理包括但不限于离子相互作用或静电相互作用、共价相互作用、疏水性相互作用、范德瓦尔斯相互作用, 等等。

[0185] 因此, 在某些实施例, 本发明提供能够结合到分析物的粒子 (例如, 通过结合配体结合到分析物), 并且这种粒子可用于确定分析物。取决于实施例, 这种确定可发生在皮肤内, 和 / 或在受试者外部, 例如, 在皮肤的表面上的装置内。在这种情况下, “确定”通常指的是物质的分析 (例如, 定量地或定性地) 和 / 或该物质的存在或不存在的检测。例如, 该物质可以是体液和 / 或被怀疑存在于体液中的分析物。“确定”也可指的是两种或更多种物质之间的相互作用的分析, 例如, 定量地或定性地, 和 / 或通过检测相互作用的存在或不存在, 例如, 两种物质之间的结合确定。“确定”也意指检测或量化物质之间的相互作用。例如, 分析物可引起粒子的性质的可确定变化, 例如, 粒子的化学性质的变化、粒子的外观和 / 或光学性质的变化、粒子的温度的变化、粒子的电性质的变化, 等等。在一些情况下, 该变化可以是不借助可以直接施加到人的任何设备而可由人确定的变化。例如, 可确定的变化可以是在不使用任何设备的情况下可由人 (例如, 使用眼睛) 确定的外观 (例如, 颜色) 的变化、温度的变化、气味的产生等。非限制性例子包括可以被感测到的温度变化、化学反应或其它相互作用 (例如, 与辣椒素), 等等。辣椒素和辣椒素状分子的例子包括但不限于二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱、高辣椒碱或合成辣素。在不希望受任何理论约束的情况下, 人们相信, 与辣椒素和辣椒素状分子的相互作用可以被受试者感觉到, 这是由于这种分子可以与某些神经末梢相互作用, 该神经末梢产生烧灼的感觉。

[0186] 在一组实施例中, 多于一种的粒子可以能够结合分析物, 和 / 或多于一种分析物可以结合到粒子。在一些情况下, 这种多结合性质可导致多于一种粒子聚集到分析物和 / 或多于一种分析物聚集到粒子。这种聚集可以以一些方式被确定, 例如, 通过光学性质的变化。例如, 粒子的聚集可以在没有分析物的情况下形成, 但在存在分析物的情况下分开 (至少部分地), 例如, 如果分析物和粒子展示竞争性或非竞争性抑制。这种结合和 / 或聚集在一些情况下可以是基于平衡的, 即, 结合和 / 或聚集与解开或解聚过程平衡地发生。因此, 当粒子周围的环境以一些方式改变时 (例如, 分析物的浓度的改变), 该平衡可以移位作为响应, 这可以被容易地确定 (例如, 根据颜色的变化)。应当注意, 在一些情况下, 这种基于平衡的系统可以能够确定这种环境变化, 而不需要施加任何能量来确定环境变化。在另一例子中, 聚集可引起电性质或磁性质的变化。

[0187] 例如, 包含该聚集体的介质的光学性质可以以一些方式改变 (例如, 展示不同的光散射性质, 不同的不透明性, 不同的透明度等等), 该方式可以与分析物相关联。在一些情况下, 该颜色可以在强度上改变, 例如, 粒子的聚集可引起两种或更多种反应物更紧密靠近。

[0188] 除了颜色外,也可确定其它性质。因此,应当理解,如这里使用的关于粒子的“颜色”的使用仅仅是通过例子的方式,并且替代颜色或除了颜色外,可以确定其它性质。例如,各向异性粒子的聚集可引起粒子的电或磁性质的变化,该变化可以通过确定电或磁场而被确定。作为另一例子,第一区域和第二区域可具有不同的反应性(例如,第一区域可以是对酶、抗体等起反应的),并且粒子的聚集可引起反应性的净变化。作为又一例子,尺寸可用于确定粒子和/或分析物。例如,聚集可以是在视觉上可识别的,聚集可以形成沉淀剂,等等。因此,例如,粒子(该粒子可以是各向异性的或不是各向异性的)可以当分离时显示为第一颜色,并且当聚集发生时显示为第二颜色。在一些情况下,化验(例如,凝集化验)可用于确定聚集。在另一组实施例中,可以确定粒子的排序。例如,在不存在分析物的情况下,粒子可以排序在基质的表面上;而在存在分析物的情况下,粒子可以结合到分析物并且变得相对于该表面无序。这种排序可以例如根据表面的光学性质(例如,折射率、颜色、不透明性,等等)的变化而被确定。作为又一些其它例子,可以使用形状记忆聚合物或“智能聚合物”产生形状变化,并且这可以能够被触觉感测到。替代地,颜色可以被释放,水解反应可以发生,或者粒子的聚集可以发生。

[0189] 在一个实施例中,分析物的结合或存在(例如,存在于可任选地使用吸引泡体装置产生的间隙流体中)导致能触知的变化(例如,形状或纹理的变化)。例如,形状记忆聚合物(SMP)可用于检测一种或更多种分析物的存在。SMP 通常被表征为具有硬的片段和软的片段的相分离线性块共聚物。硬的片段典型地是具有限定的熔点的晶体,并且软的片段典型地是具有限定的玻璃态转变温度的非晶体。然而,在一些实施例中,硬的片段是非晶体并且具有玻璃态转变温度而不是熔点。在其它实施例中,软的片段是晶体并且具有熔点而不是玻璃态转变温度。软的片段的熔点或玻璃态转变温度显著小于硬的片段的熔点或玻璃态转变温度。

[0190] 当 SMP 被加热到高于硬的片段的熔点或玻璃态转变温度,该材料可以成形。通过在硬的片段的熔点或玻璃态转变温度以下冷却 SMP,可以“记忆”这个(原始)形状。当在该形状发生变形的同时在软的片段的熔点或玻璃态转变温度以下冷却成形的 SMP 时,那个(暂时)形状被固定。通过在软的片段的熔点或玻璃态转变温度以上但在硬的片段的熔点或玻璃态转变温度以下加热该材料,恢复原始形状。由温度的增加引起的原始形状的恢复成为热形状记忆效应。描述材料的形状记忆能力的性质包括原始形状的形状恢复和暂时形状的形状固定。

[0191] 形状记忆聚合物可包含至少一种物理交联(硬的片段的物理相互作用)或包含替代硬的片段的共价交联。形状记忆聚合物也可以是相互贯穿的网络或半相互贯穿的网络。除了从固态到液态(熔点或玻璃态转变温度)的状态变化外,硬的和软的片段可经历固态到固态转变,并且可经历涉及聚电解质片段或基于高度组织的氢键的超分子效应的离子相互作用。

[0192] 可根据温度的变化而成形或相变的其它聚合物包括**PLURONICS®**。这些也称为泊洛沙姆、由聚氧乙烯(聚环氧乙烷))的两个亲水链位于其侧部的聚氧丙稀(聚环氧丙烷))的中心疏水链组成的非离子三嵌段共聚物。因为可以定制聚合物嵌段的长度,因此存在具有略微不同的性质的许多不同泊洛沙姆。对于通用术语“泊洛沙姆”,通常用字母“P”(用于泊洛沙姆)后面跟着三位数字命名这些共聚物,最初两位数字×100 给

出聚氧丙烯芯的近似分子质量,并且最后一位数字 $\times 10$ 给出百分比聚氧乙烯含量(例如, P407 = 具有 4000g/mol 聚氧丙烯分子质量和 70% 聚氧乙烯含量的泊洛沙姆)。对于 **PLURONICS®** 商品名称,这些共聚物的编码以字母开始以限定其室温下的物理形式(L = 液体, P = 浆体, F = 薄片(固体)),该字母后面跟着两位或三位数字。数字编号中的最初的数字(三位数字号码中的两位数字)乘以 300 指示疏水物的近似分子重量;并且最后的数字 $\times 10$ 给出百分比聚氧乙烯含量(例如, L61 = 具有 1800g/mol 的聚氧丙烯分子质量和 10% 聚氧乙烯含量的聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物)。

[0193] 形成在其下临界溶解温度(LCST)下具有不同相变的凝胶的其它温度敏感聚合物包括交联的共聚物,该交联的共聚物包括疏水单体、氢结合单体和热敏单体。

[0194] 另外的热响应的水溶性聚合物包括 N-异丙基丙烯酰胺(NIP)的共聚产物;1-乙烯基-2-吡咯烷酮(VPD);并且可任选地,包括根据温度改变形状的丙烯酸(AA)。随着成分 AA 的比例增加,下临界溶解温度(LCST)减小并且 COOH 反应基增加,这施加高的反应性到该共聚物。通过调节该单体的比例,LCST 的宽范围可以从大约 20°C 被操纵到大约 80°C。

[0195] 虽然典型地在热效应的情况下描述形状记忆效果,但该聚合物也可响应于光的施加、离子浓度和 / 或 pH 的变化、电场、磁场或超声而改变它们的形状。例如, SMP 可包括至少一个硬的片段和至少一个软的片段,其中该片段的至少两个,例如两个软的片段,通过官能团彼此连接,该官能团在施加光、电场、磁场或超声下可以是可裂解的。暂时形状可以通过交联线性聚合物被固定。通过裂解那些连接,可以恢复原始形状。用来交联和裂解这些键的刺激可以是相同的或不同的。

[0196] 在一个实施例中,形状记忆聚合物成分结合分析物、复合到分析物、或与分析物相互作用,该分析物可以是发色团。硬的和 / 或软的片段可包括双键,当发色团吸收光时,该双键从顺异构体转变到反异构体。因此,通过观察双键是否异构化,光可用于检测发色团分析物的存在。

[0197] 通过离子强度或 pH 的改变,也可引起形状记忆效果。已知多种官能团,这些官能团在存在某些离子的情况下或响应于 pH 的变化而交联。例如,钙离子已知用于交联胺和醇基,即藻酸盐上的胺基可以与钙离子交联。而且,羧酸盐和胺基在某些 pH 下变成带电的物质。当这些物质带电时,它们可以与相反电荷的离子交联。硬的和 / 或软的片段上的响应于离子种类的浓度的变化和 / 或 pH 的变化的基的存在导致这些片段之间的可逆连接。在交联各片段时,可以固定目标物的形状。在形状已经变形之后,离子浓度或 pH 的改变可导致形成片段间的交联的离子相互作用的裂解,从而减轻由变形引起的应变并且因此使目标物返回到其原始形状。因为离子键在这个过程中形成和断裂,它仅仅可以被执行一次。然而,该键可以通过改变离子浓度和 / 或 pH 而再形成,使得该过程可以如希望地被重复。因此,在这个实施例中,改变离子强度或 pH 的分析物的存在可引起确认该分析物的存在的聚合物中的形状记忆效果。

[0198] 电场和 / 或磁场也可用于引起形状记忆效果。诸如具有大量离域电子的发色团的各组成部分响应于施加的电场或磁场的脉冲在温度上增加(由于该场引起的增加的电子流)。在材料的温度增加之后,它们可以经历温度引起的形状记忆,其方式就像直接加热材料。这些组成在直接施加热到植入的材料可能困难的生物医学应用中是有用的,但适用的磁场或电场的施加将仅仅影响具有发色团的那些分子,并且不加热周围的组织。例如,具有

大量离域电子的发色团分析物的存在可响应于施加的电场或磁场的脉冲而引起包围形状记忆聚合物植入物的微环境的温度增加。这种温度增加又可引起热形状记忆效果,从而确认特定分析物的存在。

[0199] 也可使用其它类型的“智能聚合物”。用于形成点位特异共轭的诸如聚合物和相互作用分子的刺激响应成分的能力的组合在多种化验、分离、处理和其它用途中是有用的。可以通过 pH、温度、光或其它刺激物的变化操纵聚合物链构象和体积。相互作用分子可以是如蛋白质或肽的生物分子,诸如抗体,受体或酶,具体地结合到配位体的聚糖或聚蛋白,或诸如反义、核酶和适体的核酸,或在环境或制造过程中用于有机或无机分子的配位体。刺激响应聚合物可在特定的点位联结到识别生物分子使得该聚合物可以通过刺激被操纵以改变相邻结合点位处的配位体-生物分子结合,该相邻结合点位例如抗生蛋白链菌素的生物素结合点位,抗体的抗原结合点位,或酶的活性基质结合点位。结合可以完全被阻碍(即,共轭充当开-关开关)或部分地被阻碍(即,共轭充当变阻器以部分地阻碍结合或阻碍仅仅较大配位体的结合)。一旦配位体被结合,通过刺激一个(或更多个)共轭聚合物以引起配位体和连接到它的任何东西的弹出,它也可从结合点位弹出。替代地,通过刺激响应成分暴露到适当的环境刺激物,可以实现选择性划分、相分离或聚合物共轭生物分子的沉淀。

[0200] 液晶聚合物材料也可用于提供用于分析物的检测或量化的信号。液晶是仅仅在一维或二维尺寸中,不是在全三维尺寸中展示长程有序的材料。液体晶态的与众不同的特性是分子或液晶基元倾向于沿称为指向矢量的共同轴线指向。这种特征与分子处于液相或非晶相(没有固有的次序)和分子处于固态(高度有序并且具有很小平移自由度)的材料形成对比。液晶状态的特性取向次序落在晶态和液相之间。这些可以是压力或温度敏感的,并且通过产生颜色或形状变化做出反应。

[0201] 在一些情况下,该粒子可包含能够确定分析物的诊断剂。受试者内的分析物的例子是葡萄糖(例如,用于糖尿病);其它可能合适的分析物包括诸如钠、钾、氯化物、钙、镁和/或重碳酸盐的离子(例如,用于确定脱水);诸如二氧化碳或氧气的气体;pH;诸如尿素,血尿素氮或肌酸酐的代谢物;诸如雌二酮、雌素酮、孕酮、黄体酮、睾酮、雄烯二酮等的激素(例如,用于确定怀孕,非法药物使用,等等);或胆固醇。又一些其它可能合适的分析物包括诸如细菌或病毒的各种病原体和/或由这种病原体产生的标记。例如,粒子可包括指向细菌产生的标记的抗体。此外,可以在受试者中确定多于一种分析物,例如,通过使用不同的粒子类型和/或通过使用能够确定多于一种分析物的粒子,诸如上面讨论的那些粒子。例如,第一组粒子可以确定第一分析物并且第二组粒子可确定第二分析物。在一些情况下,这种粒子可用于确定受试者的物理状态。例如,该粒子可展示指示健康状态的第一颜色和指示疾病状态的第二颜色。在一些情况下,粒子的外观可用于确定健康的程度。例如,该粒子可展示指示健康状态的第一颜色,指示警告状态的第二颜色,和指示危险状态的第三颜色,或者该粒子可展示指示受试者的健康程度的一系列颜色。

[0202] 到这些和/或其它物质的结合配体在该技术领域是熟知的。非限制性例子包括 pH 敏感实体,诸如酚红、溴百里酚蓝、氯酚红、荧光素、HPTS、5(6)-羧基-2',7'-二甲氧荧光素 SNARF 和酚酞;对钙敏感的实体,诸如 Fura-2 和 Indo-1;对氯化物敏感的实体,诸如 6-甲氧基-N-(3-硫丙基)-喹啉和光泽精;对一氧化氮敏感的实体,诸如 4-氨基-5-甲基氨基-2',7'-二氟荧光素;对溶解的氧敏感的实体,诸如三(4,4'-联苯-2,

2'-二吡啶基)钇(II)氯化五水合物;对溶解的CO₂敏感的实体;对脂肪酸敏感的实体,诸如BODIPY 530-labeled甘油磷酸乙醇胺;对蛋白质敏感的实体,诸如,4-氨基-4'-二苯乙烯-2-2'-二磺酰(对血清白蛋白敏感),X-Gal或NBT/BCIP(对某些酶敏感),来自TbCl₃的Tb³⁺(对某些钙结合蛋白质敏感),BODIPY FL类鬼笔毒环肽(对肌动蛋白敏感),或BOCILLIN FL(对某些青霉素结合蛋白质敏感);对葡萄糖、乳糖或其它成分的浓度敏感的实体,或对蛋白酶、乳酸盐或其它代谢副产物敏感的实体,对蛋白质、抗体或其它细胞产物敏感的实体。

[0203] 在一组实施例中,在受试者中用于确定分析物的粒子中的至少一些粒子是各向异性粒子(然而,在其它情况下,该粒子不必须是各向异性的),并且在一些情况下,大体上所有粒子是各向异性粒子。在某些情况下,至少大约10%,至少大约30%,至少大约40%,至少大约50%,至少大约60%,至少大约70%,至少大约80%,至少大约90%,至少大约95%,或至少大约99%的粒子是各向异性粒子。在一个实施例中,各向异性粒子可具有第一颜色的第一区域和不同于第一颜色的第二颜色的第二区域,并且该粒子在暴露到受试者内的分析物时可以形成聚集体,该聚集体展示第二区域或第二颜色相对于第一区域或第一颜色的过量,如上所述。该粒子可以存在于例如受试者的皮肤内和/或血流中。

[0204] 在一些情况下,该粒子在递送到皮肤中之后可给出皮肤内的“纹身”或永久标记的外观,并且纹身或其它标记可以为任何颜色和/或尺寸。例如,在一个实施例中,能够结合葡萄糖的诸如上面描述的那些的各向异性粒子可以被递送到受试者的皮肤中,并且这种粒子在沉积在皮肤内之后可以通过展示颜色变化对葡萄糖的存在或不存在作出反应。该粒子可以基于葡萄糖的存在或不存在,和/或葡萄糖的浓度展示颜色改变。例如,该粒子当没有聚集时可展示第一颜色(例如,绿色),并且当聚集时展示第二颜色(例如,红色或棕色),或者该粒子当没有聚集时可以是不可见的,但当聚集时是可见的(例如,展示颜色)。该粒子可以是例如具有第一颜色(例如,绿色)的第一表面区域和第二颜色(例如,红色)的第二表面区域的各向异性粒子,并且第一表面区域可包含对葡萄糖的结合配体。在低水平的葡萄糖下,该粒子可展示第一颜色和第二颜色的组合,而在较高水平的葡萄糖下,该粒子可展示更多第二颜色。

[0205] 应当注意,引起粒子的聚集发生不是仅仅限于粒子暴露到分析物。在另一组实施例中,例如,以一些方式外部地控制粒子的聚集或聚合性质。例如,电、磁和/或机械力可用于使该粒子更靠近地在一起和/或引起粒子分离。因此,在一些情况下,施加电、磁和/或机械力到该粒子引起该粒子展示颜色变化。如这里讨论的粒子的聚集或聚合不限于大体上球形的聚合。在一些情况下,由于分析物或其它外力,该粒子可以聚集到表面上,或者该粒子可以以一些方式相对于该表面对齐。

[0206] 此外,应当注意,粒子可以包含反应实体,该反应实体不必是对分析物的结合配体。例如,可以存在第一粒子,该第一粒子包含第一反应实体和与第一反应实体反应的第二反应实体;当以一些方式使该粒子在一起时(例如,通过暴露到分析物或其它化学物质,该分析物或其它化学物质被每一个粒子上的结合配体识别,通过施加电、磁和/或机械力以使该粒子更靠近地在一起,等等),第一和第二反应实体可发生反应。作为具体的例子,第一和第二反应实体之间的反应可以是吸热或放热反应;因此,当使粒子在一起时,产生温度变化,该温度变化可以以一些方式被确定。作为另一例子,第一和第二反应物之间的反应可

引起材料的释放。在一些情况下,该材料可以是可以被受试者感觉到的材料,例如,辣椒素、酸,过敏原等等。因此,受试者可以将该变化感觉为温度变化、疼痛、痒、肿胀等等。

[0207] 在一些情况下,粒子可以悬浮在例如盐水的运送流体中,或者该粒子可以被包含在基质内,该基质例如在递送之后可由间隙流体访问的或变得可由间隙流体访问的多孔基质,或水凝胶基质等。例如,该基质可由生物可降解的和/或生物相容的材料(诸如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-羟基乙酸等)或其它类似材料形成。

[0208] 在一些情况下,该基质可以防止或至少抑制受试者对粒子的存在的免疫响应,同时允许分析物等与粒子的平衡出现,例如,如果基质是多孔的。例如,多孔基质的微孔可以使得免疫细胞不能穿透,而蛋白质、小的分子(例如,葡萄糖、离子、溶解的气体等)可以穿透。该微孔可以是例如小于大约5微米,小于大约4微米,小于大约3微米,小于大约2微米,小于大约1.5微米,小于大约1.0微米,小于大约0.75微米,小于大约0.6微米,小于大约0.5微米,小于大约0.4微米,小于大约0.3微米,小于大约0.1微米,小于大约0.07微米,并且在其它实施例中,或者小于大约0.05微米。该基质可以包括,例如,诸如聚乳酸和/或聚乙醇酸的生物相容的和/或生物可降解的聚合物,聚酐,聚己酸内酯,聚环氧乙烷,聚对苯二甲酸丁二醇酯,淀粉,纤维素,聚壳糖,和/或这些的组合,和/或其它材料,诸如琼脂糖、胶原质、纤维蛋白等等。

[0209] 因此,在一组实施例中,提供粒子,该粒子可类似于汽车仪表盘上的灯,例如,绿色用于正常情况,黄色用于略微低或略微高的可疑情况,并且红色用于异常情况。然后,受试者知道他们需要由适当的医疗人员查看,以及紧急的程度。该粒子可以被放置在检测点位并被读取。例如,该装置可提供可见的比色信号,但其它信号是可能的,诸如气味(例如,在pH或温度的变化时释放)或触觉(由于化学反应的形状改变)。

[0210] 来自该粒子的信号可用于产生指示分析物的存在和/或量的图案或颜色。图案或颜色的密度、形状、颜色或强度可以提供是-否类型的答案或者可以被标上刻度以提供定量的量。在一些实施例中,这也可通过暴露到pH或温度变化被实现。其它图案包括例如+和-符号、箭头(例如,向上箭头或向下箭头)、脸(微笑,中性,悲哀)等,或类似物。

[0211] 在一组实施例中,当存在反应时,皮肤表面可以在感觉上发生变化。例如,当胆固醇水平低于150mg/dl时,形状记忆聚合物可以表示“OK”。当胆固醇水平超过200mg/dl时,这些可改变到就绪的“高”。在这些水平之间的值处,该装置可以是空白的或没有定义。

[0212] 该粒子当与分析物反应时可以改变。这可导致根据pH或温度变化而释放诸如食物气味的气味。例如,可以释放封装的香味。在一些情况下,FDA GRAS成分可用作信号。

[0213] 这些可应用于皮肤以测量指示疾病或炎症的温度变化。在一个实施例中,该装置可以是无色的或指示正常温度的颜色(例如,绿色),或者该装置将显示诸如“OK”的消息。如果温度超过某些水平,诸如101°F,则颜色发生变化(例如,用于警告的黄色或用于警报或危急的红色)或消息发生变化(例如,如果使用形状记忆聚合物)以写着“热”。这些在诸如日托的环境中特别有用,在该环境中,需要监管许多婴儿或幼童,并且发烧可以迅速地发生。

[0214] 在另一实施例中,通过提供特别地与分子反应的试剂,和以与起反应的分子的量相关联的量产生信号的信号产生试剂,该粒子可用于测量血氧的降低,或测量诸如葡萄糖、胆固醇、甘油三酸酯、癌症标记物或传染物的分子的量。作为另一非限制性例子,类似于温

度监视器,预设水平可用于产生消息,该消息表示例如“C 高”或例如“胰岛素!”,这实现颜色变化。

[0215] 如上所述,代替颜色改变或消息改变,该装置可以改变形状、发出香气或香味、或以其它方式通知需要寻找另外信息的人。在一些情况下,这可能寻找医疗照顾,其中,可以确认失调的指示剂并且获得适当的医疗干预。在指示发烧的温度的情况下,护理者可能使用标准温度计测量温度。在指示怀孕或排卵的激素改变的情况下,可能使用尿样品执行 ELISA 测试。在高葡萄糖的情况下,这可以使用标准葡萄糖监视器和血液样品被确认。

[0216] 在另一方面,可以为了化妆目的而递送该粒子,例如,作为永久的或暂时的纹身。在一些情况下,皮肤内包含的“纹身”或粒子可以通过施加电、磁和 / 或机械力到受试者可改变的。例如,通过施加这种力,可以引起粒子聚集,这可导致颜色变化,如上所述。因此,本发明的一个实施例涉及皮肤中的化妆标记,通过施加外部刺激物可以改变该化妆标记,该外部刺激物诸如施加到皮肤的电、磁和 / 或机械力,和 / 或化学制品(例如,是粒子上的物质的结合配体的化学制品)。

[0217] 存在于皮肤中的纹身(或其它标记)可具有任何功能,例如,作为装饰艺术,或作为识别系统。例如,通过施加刺激物(例如,电场、磁场、机械力、化学制品等等)到受试者可以验证纹身,并且通过识别标记中的变化(诸如颜色变化)确认该纹身。标记中的变化可以是永久的或暂时的。作为具体的例子,刺激物可以施加到各向异性粒子,该各向异性粒子包含展示第一颜色的第一区域和展示第二颜色的第二区域。在没有刺激物的情况下,该粒子展示第一和第二颜色的混合;然而,在施加刺激物的情况下,由于粒子被对齐,仅仅可以展示一种颜色。颜色变化的这种识别可以例如艺术地使用,或者用作识别标记。如提及的,在一些情况下,这种标记可以是永久的或暂时的。作为另一例子,该粒子可以在没有刺激物的情况下是不可见的(例如,不聚集的),但当施加刺激物时变得可见(例如,聚集的)。在一些情况下,该粒子在施加刺激物时改变它们的外观,但一旦移除刺激物就恢复到它们的原始外观;然而,在其它情况下,该粒子可以在移除刺激物之后能够保持它们的改变的外观持续一些时间,并且在一些情况下,该粒子永久地保持它们的改变的外观。

[0218] 在另一方面,本发明涉及包括一个或更多个前述组成的套件,例如包括粒子的套件,包括用来递送和 / 或从皮肤抽出流体的装置的套件,包括能够在受试者的皮肤内产生流体的汇聚区域的装置的套件,包括能够确定流体的装置的套件,等等。图 11B 中示出的包含多于一个本发明的装置的套件的例子,套件 150 包含装置 152。如这里使用的,“套件”典型地限定预装件或组件,该预装件或组件包括一个或更多个本发明的组成或装置,和 / 或与本发明相关联的其它组成或装置,例如,如前所述。例如,在一组实施例中,该套件可包括一装置和用来和该装置一起使用的一个或更多个组成。如果存在的话,该套件的组成的每一个可以以液体形式(例如,以溶液)或以固体形式(例如,干燥的粉末)被提供。在某些情况下,例如通过添加合适的溶剂或其它物质(该合适的溶剂或其它物质可以与该套件一起提供或不与该套件一起提供),该组成的一些可以是可构成的或以其它方式可处理的(例如,到活性形式)。与本发明相关联的其它组成或成分的例子包括但不限于溶剂、表面活性剂、稀释剂、食盐、缓冲液、乳化剂、螯合剂、填充剂、抗氧化剂、结合剂、膨胀剂、防腐剂、干燥剂、抗菌剂、针、注射器、包装材料、管、瓶、烧瓶、烧杯、碟、玻璃料、过滤器、环、夹具、包裹、贴片、容器、带、粘合剂等等,例如,用来使用、施加、修改、组装、存储、包装、制备、混合、稀释和

/ 或保存组成成分以便特别地用于例如样品和 / 或受试者。

[0219] 在一些情况下,本发明的套件可以包括结合本发明的组成提供的以任何形式的指示,使得本领域技术人员将认识到,该指示要与本发明的组成相关联。例如,该指示可包括用于该组成和 / 或与该套件相关联的其它组成的使用、修改、混合、稀释、保存、施加、组装、存储、包装和 / 或制备的指示。在一些情况下,该指示也可包括用于该组成的递送和 / 或施加的指示,例如,以便特别地用于例如样品和 / 或受试者。可以以本领域技术人员可识别的任何形式提供该指示作为用来包含这种指示的合适载体,例如,以任何方式提供的书写的或出版的、口头的、可听的(例如,电话的)、数字的、光学的、视觉的(例如,录像带、DVD等)或电子的通信(包括因特网或基于网络的通信)。

[0220] 在一些实施例中,本发明涉及推广如这里讨论的本发明的一个或更多个实施例的方法。如这里使用的,“推广”包括经商的所有方法,这些方法包括但不限于与如这里讨论的本发明的系统、装置、设备、制品、方法、组成、套件等相关联的销售、广告、转让、许可、订约、指示、教育、研究、进口、出口、谈判、筹资、贷款、贸易、贩卖、再卖、分配、修理、替换、保证、起诉、专利活动等等的方法。促进的方法可以由任何团体执行,该任何团体包括但不限于个人团体、企业(公有的或私有的)、合作伙伴、公司、信托、契约或子契约代理、诸如学院和大学的教育机构、研究机构、医院或其它临床机构、政府代理等。促进活动可包括与本发明清楚地相关联的任何形式的通信(例如,书写的、口头的、和 / 电子的通信,例如但不限于电子邮件、电话的、因特网、基于网络的通信等等)。

[0221] 在一组实施例中,推广方法可以涉及一个或更多个指示。如这里使用的,“指示”可限定指示工具的组成(例如,用法说明、指南、警告、标签、注释、FAQ或“常见问题”等),并且典型地涉及本发明的包装上或与本发明和 / 或与本发明的包装相关联的书写指示。指示也可包括以任何形式的指示通信(例如,口头的、电子的、可听的、数字的、光学的、视觉的等等),该指示通信以任何方式被提供使得用户将清楚地认识到该指示将与本发明相关联,例如,如这里讨论的。

[0222] 2008年6月4日提交的D. Levinson的题为“Compositions and Methods for Diagnostics, Therapies, and Other Applications”的美国临时专利申请 No. 61/058796 通过引用并入这里。也通过引用并入这里的是2009年3月26日提交的D. Levinson的题为“Determination of Tracers within Subjects”的美国临时专利申请 No. 61/163733; 2009年3月26日提交的D. Levinson等人的题为“Monitoring of Implants and Other Devices”的美国临时专利申请 No. 61/163750; 2009年3月26日提交的D. Levinson的题为“Compositions and Methods for Diagnostics, Therapies, and other Applications”的美国临时专利申请 No. 61/058682; 2009年3月26日提交的D. Levinson的题为“Compositions and Methods for Diagnostics, Therapies, and Other Applications”的美国临时专利申请 No. 61/163793; 2009年6月4日提交的题为“Compositions and Methods for Diagnostics, Therapies, and Other Applications”的美国专利申请 No. 12/478756; 2009年6月4日提交的题为“Compositions and Methods for Diagnostics, Therapies, and Other Applications”的国际专利申请 No. PCT/US09/046333; 2009年3月26日提交的题为“Systems and Methods for Creating and Using Suction Blisters or Other Pooled Regions of Fluid within the Skin”的美国临时专利申请 No. 61/163710; 2009年3月2

日提交的题为“Oxygen Sensor”的美国临时专利申请 No. 61/156632 ;2009 年 6 月 24 日提交的题为“Devices and Techniques associated with Diagnostics, Therapies, and Other Applications, Including Skin-Associated Applications”的美国临时专利申请 No. 61/269436 ;2009 年 3 月 26 日提交的 D. Levinson 的题为“Compositions and Methods for Rapid One-Step Diagnosis”的美国临时专利申请 No. 61/163791 ;2009 年 11 月 3 日提交的题为“Devices and Techniques Associated with Diagnostics, Therapies, and Other Applications, Including Skin-Associated Applications”的美国临时专利申请 No. 61/257, 731 ;和 2010 年 1 月 13 日提交的题为“Blood Sampling Device and Method”的美国临时专利申请 No. 61/294543。也通过引用并入这里的是与此同一日期提交的以下美国专利申请 :Levinson 等人的“Oxygen Sensor”;Levinson 等人的“Systems and Methods for Creating and Using Suction Blisters or Other Pooled Regions of Fluid within the Skin”;Levinson 等人的“Techniques and Devices Associated with Blood Sampling”;和 Bernstein 等人的“Devices and Techniques Associated with Diagnostics, Therapies, and Other Applications, Including Skin-Associated Applications”。

[0223] 在本发明的一个方面中,提供形成诸如这里描述的那些粒子的粒子的方法。例如,在一组实施例中,电喷镀或电纺丝技术用于制备粒子。在一些情况下,两个或更多个流体流(包括液体射流)组合在一起使得两个或更多个流体流在足以形成复合流的空间尺寸上接触。在一些情况下,在复合流内存在很少或不存在两个或更多个流体流的混合。在一些变型中,流体流是导电的,并且在某些情况下,通过在电场的影响下组合两个或更多个流体流可形成锥体射流。

[0224] 在一些情况下,复合流指向基质,例如,通过诸如电场的力场的施加。例如,如果复合流被充电,则电场可用于将复合流推向基质。该复合流可以是连续的或者在一些情况下是不连续的,例如形成一系列微滴(该微滴可以是球形的或非球形的)。在一些情况下,复合流在与基质接触之前和/或在与基质接触时硬化。例如,复合流可以在复合流的至少一部分(例如,溶剂)能够蒸发的状况下被推向基质,引起剩余的流硬化和/或沉淀,例如,形成粒子、球体、杆、纤维等等。在一些变型中,复合流片段呈可导致粒子、球体、杆和/或纤维形成的微滴的形式。

[0225] 用来形成这种粒子或纤维的技术的另外例子可以在以下文献中找到 :2005 年 11 月 10 日提交的在 2006 年 9 月 14 日被公开为美国专利申请公开 No. 2006/0201390 的 Lahann 等人的题为“Multi-Phasic Nanoparticles”的美国专利申请 No. 11/272194 ;或 2007 年 6 月 15 日提交的在 2007 年 10 月 11 日公开为美国专利申请公开 No. 2007/0237800 的 Lahann 的题为“Multiphasic Biofunctional Nano-Components and Methods for Use Thereof”的美国专利申请 No. 11/763842 的优先权,每一个文献通过引用并入这里。

[0226] 在一组实施例中,可以使用溶剂蒸发技术。在一个实施例中,聚合物可以溶解在诸如二氯甲烷的挥发性有机溶剂中。药物或其它合适物质被添加到该溶液,并且该混合物悬浮在包含诸如聚乙烯醇的表面活性剂的水溶液中。作为结果的乳化液可以被搅拌直到大多数有机溶剂蒸发,留下固体粒子。作为结果的粒子可以用水洗涤并且在冷冻干燥机中干燥整夜。通过这个方法可以获得具有不同尺寸或形态的粒子。这个方法对于如聚酯和聚苯乙烯的相对稳定的聚合物来说是有用的。

[0227] 在另一组实施例中,可以使用溶剂去除技术,例如,用于诸如聚酸酐的聚合物。在一个实施例中,聚合物可以溶解在如二氯甲烷的挥发性有机溶剂中。该混合物可以通过搅拌而悬浮在有机油(诸如硅油)中以形成乳化液。这可用于从具有高熔点和不同分子量的聚合物制造粒子。通过这个程序可以获得直径例如在 1-2000 微米、1-1000 微米、1-500 微米、1-300 微米、1-100 微米、1-30 微米、1-10 微米等等之间的范围内的粒子。通过控制所用的聚合物的类型可以控制借助这种技术产生的球体的外部形态。

[0228] 在又一组实施例中,可以使用喷雾干燥技术。在一个实施例中,聚合物溶解在有机溶剂中。然后,该溶液或分散体被喷雾干燥。通过取决于所用的聚合物的类型的形态,可以获得例如直径在 1-2000 微米、1-1000 微米、1-500 微米、1-300 微米、1-100 微米、1-30 微米、1-10 微米等等之间的范围内的粒子。

[0229] 在又一组实施例中,可以使用界面缩聚技术。在一个实施例中,单体溶解在溶剂中。第二单体溶解在与第一溶剂不能混合的第二溶剂(典型地是水的)中。通过搅拌将第一溶液悬浮在第二溶液中,可以形成乳化液。一旦乳化液稳定下来,引发剂就可被添加到水相,在乳化液的每一个微滴的界面处引起界面聚合。

[0230] 在又一组实施例中,可以使用相变换技术。在一组实施例中,可以使用相变换方法从聚合物形成粒子,其中,聚合物溶解在溶剂中,并且该混合物被倾倒入用于该聚合物的非溶剂中,以在有利状态下自发地产生粒子。该方法可用于产生包括例如大约 100 纳米到大约 10 微米的宽范围的直径的粒子。可以使用的聚合物的例子包括聚乙烯苯酚和聚乳酸。在一些情况下,该聚合物可以溶解在有机溶剂中并且随后与非溶剂接触,该非溶剂引起溶解的聚合物的相变换以形成可任选地包括抗原或其它物质的粒子。

[0231] 在又一组实施例中,可以使用相分离技术。在一组实施例中,该聚合物溶解在溶剂中以形成聚合物溶液。在不断地搅拌时,用于该聚合物的非溶剂可以被添加到该溶液以降低该聚合物的可溶解性。取决于该聚合物在该溶剂和非溶剂中的溶解性,该聚合物可以沉淀和/或相分离为富聚合物和贫聚合物相。在适当的状态下,富聚合物相中的聚合物可以迁移到具有连续相的界面,形成粒子。

[0232] 在又一组实施例中,可以使用自发乳化技术。一组实施例涉及通过改变温度、蒸发溶剂和/或添加化学交联剂而固化乳化的液体聚合物微滴。在又一组实施例中,可以使用热熔技术。

[0233] 在一些情况下,该粒子可包括凝胶。例如,在一组实施例中,通过离子凝胶技术可以产生由诸如藻酸盐和透明质酸的凝胶类聚合物制成的粒子。在一个实施例中,聚合物可以首先溶解在水溶液中并且随后通过微滴形成装置被挤出,该微滴形成装置在一些情况下使用氮气和/或其它气体的流来断开微滴。缓慢搅动的(近似 100-170RPM)离子硬化镀液可以布置在挤出装置下方以俘获形成的微滴。粒子被留在镀液中酝酿以允许凝胶化发生。例如,通过使用各种尺寸挤出器或改变氮气或聚合物溶液流量,可以控制粒子尺寸。在一个实施例中,通过将聚合物溶解在酸性溶液中并且用三聚磷酸盐交联它,可以制备聚壳糖粒子。在另一实施例中,通过将聚合物溶解在酸性溶液中并且用铅离子沉淀该纳米粒子,可以制备羧甲基纤维素(CMC)纳米粒子。在使用负极地充电的聚合物(例如,藻酸盐、CMC)的一些情况下,可以离子地连接不同分子量的正极充电的配位体(例如,多聚赖氨酸、聚乙烯亚胺)。

[0234] 可用于制备纳米粒子的该技术领域中已知的其它方法包括但不限于聚合电介质缩合、单和双乳化（探针声波降解）、纳米粒子成型或静电自组装（例如，聚乙烯亚胺-DNA 或脂质体）。

[0235] 在一些情况下，该粒子可包括用于结合或复合该分析物的官能团，并且这种官能团可以在粒子形成之前被引入（例如，单体可以与用来结合或复合该分析物的一个或更多个功能团功能化）或者该官能团可以在粒子形成之后被引入（例如，通过用反应功能团功能化微米的表面）。该粒子可以可任选地在其中封装有一种或更多种芯材料。在一个实施例中，该粒子可以以有效的量存在以向用户提供可检测的信号而不需要另外设备。例如，该粒子应当以有效的量存在以在结合或复合分析物时提供可由用户容易地检测的味道、气味、形状和 / 或颜色变化。

[0236] 虽然这里已经示出且描述了本发明的数个实施例，但本领域技术人员将容易地想象用来执行该功能和 / 或获得该结果和 / 或这里描述的一个或多个优点的多种其它装置和 / 或结构，并且每一个这种变型和 / 或修改被认为在本发明的范围内。更通常地，本领域技术人员将容易地理解，这里描述的所有参数、尺寸、材料和构造意味着是示例性的，并且实际的参数、尺寸、材料和 / 或构造将取决于使用本发明的教导的具体应用。本领域技术人员将认识或能够仅仅使用常规实验查明这里描述的本发明的具体实施例的许多等同物。因此，应当理解，仅仅通过例子的方式给出前述实施例，并且在所附权利要求及其等同物的范围内，可以与具体描述的和要求保护的不同地实施本发明。本发明涉及这里描述的每一个单个特征、系统、制品、材料、套件和 / 或方法。此外，如果这种特征、系统、制品、材料、套件和 / 或方法不相互矛盾，则两个或更多个这种特征、系统、制品、材料、套件和 / 或方法的任何组合被包括在本发明的范围内。

[0237] 如这里定义的和使用的，所有定义应当被理解为对词典定义、通过引用并入的文献中的定义和 / 或定义的术语的普通含义的控制。

[0238] 如这里使用的，说明书和权利要求中的“一”和“一个”应当被理解为意指“至少一个”（除非清楚地指示与此相反）。

[0239] 如这里使用的，说明书和权利要求中的短语“和 / 或”应当被理解为意指如此连结的要素（即，连结地存在于一些情况中并且分离地存在于其它情况中的要素）的“任意或两者”。以“和 / 或”列出的多个要素应当以相同的方式被解释，即如此连结的要素的“一个或更多个”。除了“和 / 或”子句特别地标识的要素外，其它要素可以可任选地存在，不管与特别地标识的那些要素相关还是不相关。因此，作为非限制性例子，当结合诸如“包括”的开放式语言使用时，提及“A 和 / 或 B”可以在一个实施例中仅仅指的是 A（可任选地包括除了 B 外的要素）；在另一实施例中仅仅指的是 B（可任选地包括除了 A 外的要素）；在又一实施例中，指的是 A 和 B 两者（可任选地包括其它要素）；等等。

[0240] 如这里使用的，在说明书和权利要求中，“或”应当被理解为具有与如上面定义的“和 / 或”相同的含义。例如，当分离清单中的项目时，“或”或“和 / 或”应当被解释为包含的，即，包含许多或一系列要素的至少一个，并且也包括许多或一系列要素中的一个以上，并且可任选地，包括另外的未列出的项目。仅仅清楚地指示与此相反的术语，诸如“的仅仅一个”或“的正好一个”，或者当用在权利要求中时，“由... 组成”将指的是包括许多或一系列要素的正好一个要素。通常，如这里使用的，当在排他性的术语（诸如，“任一”，“的一个”，“的仅

仅一个”或“的正好一个”)之后时,术语“或”应当仅被解释为指示排他性替代物(即,“一个或另一个但不是两者”)。当在权利要求中使用,“基本上由...组成”应当具有如专利法领域中使用的其普通含义。

[0241] 如这里使用的,在说明书和权利要求中,关于一系列一个或更多个要素的短语“至少一个”应当被理解为意指选自该列要素中的该要素的任何一个或更多个的至少一个要素,但不必包括在该列要素内特别地列出的每一个和全部要素的至少一个,并且不排除该列要素中的要素的任何组合。这个定义也允许可以可任选地给出不同于短语“至少一个”所指的该列要素内特别地标识的要素的要素,不管与特别地标识的那些要素相关还是不相关。因此,作为非限制性例子,“A 和 B 中的至少一个”(或者,等同地,“A 或 B 中的至少一个”,或者,等同地,“A 和 / 或 B 的至少一个”)在一个实施例中可以指可任选地包括多于一个 A,不存在 B 的至少一个(并且可任选地包括不同于 B 的要素);在另一实施例中可以指可任选地包括多于一个 B,不存在 A 的至少一个(并且可任选地包括不同于 A 的要素);在又一实施例中可以指可任选地包括多于一个 A 和至少一个(和可任选地包括多于一个)B(并且可任选地包括其它要素);等等。

[0242] 也应当理解,除非清楚指示与此相反,在包括多于一个步骤或动作的这里要求保护的任何方法中,该方法的步骤或动作的次序不必限于列举该方法的步骤或动作的次序。

[0243] 在权利要求中,以及在上面的说明书中,诸如“包括”、“包含”、“带有”、“具有”、“含有”、“涉及”、“保持”、“由...构成”等的所有过渡短语要被理解为开放的,即意指包括但不限于。仅仅过渡短语“由...组成”和“基本上由...组成”分别应当是封闭的或半封闭的过渡短语,如在 United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03 中阐述的。

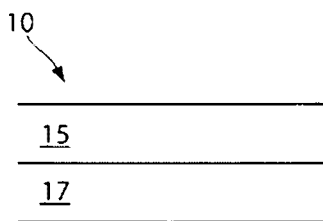


图 1A

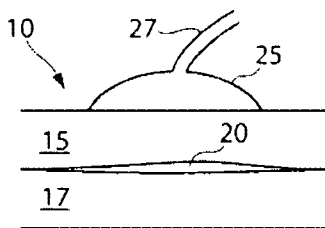


图 1B

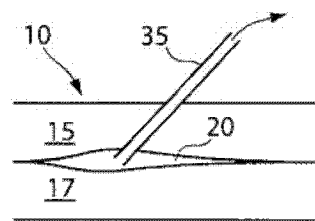


图 1C

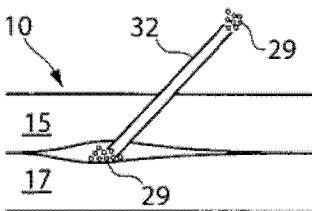


图 1D

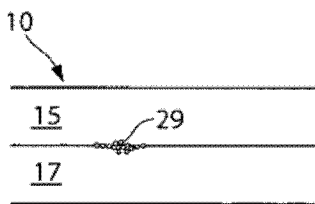


图 1E

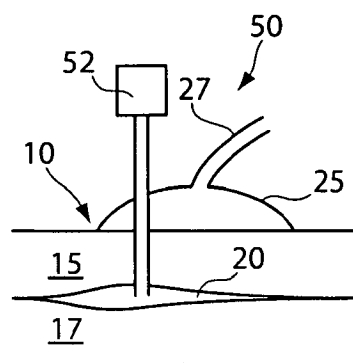


图 2A

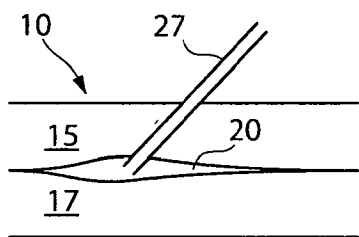


图 2B

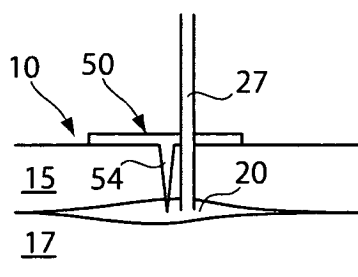


图 2C

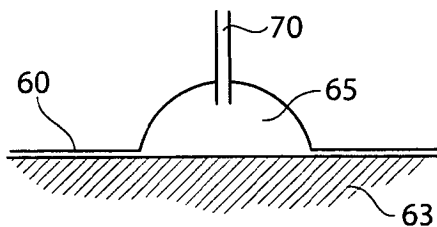


图 3A

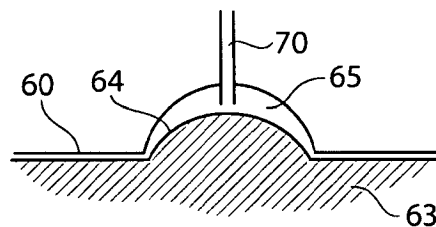


图 3B

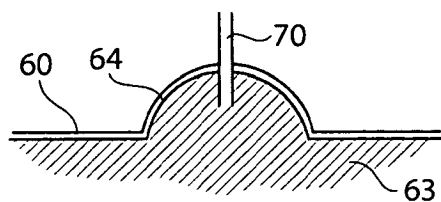


图 3C

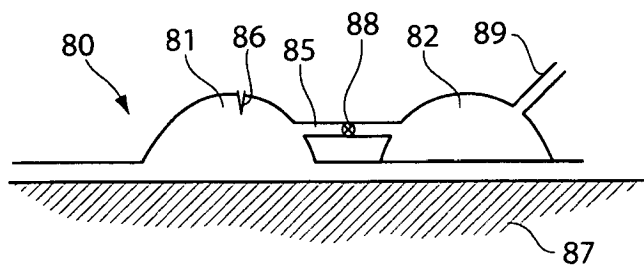


图 4A

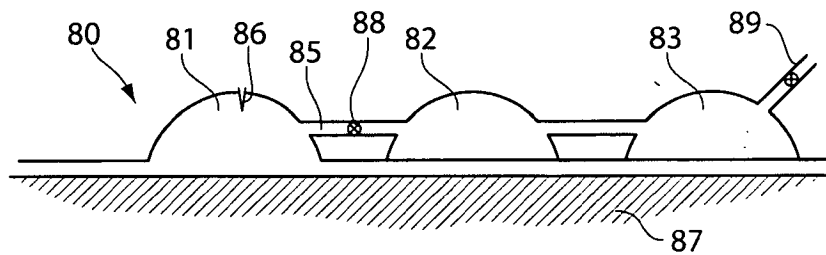


图 4B

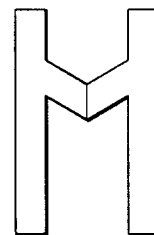


图 5

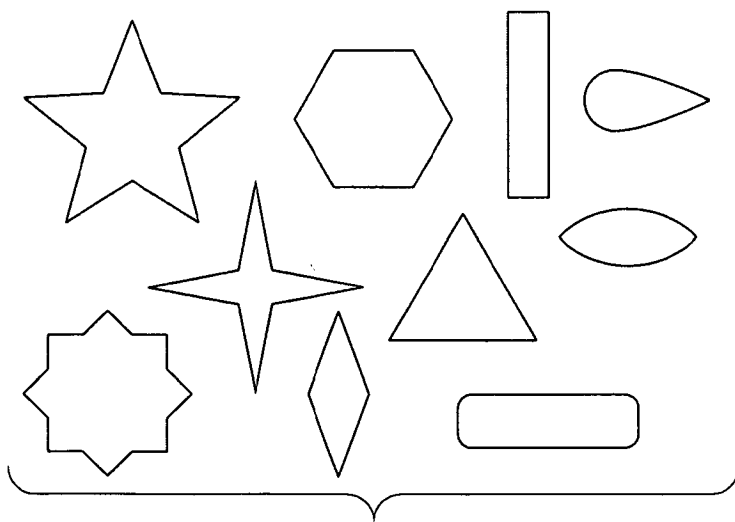


图 6

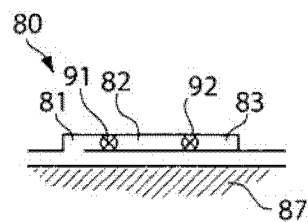


图 7

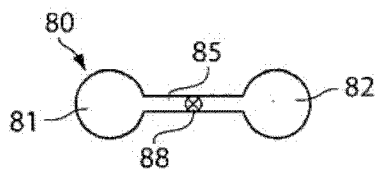


图 8A

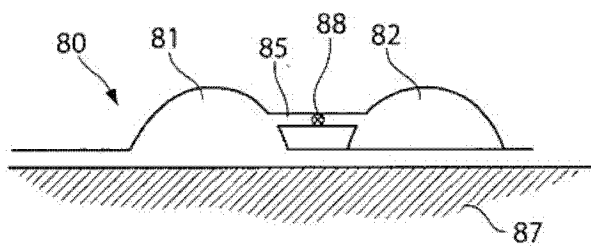


图 8B

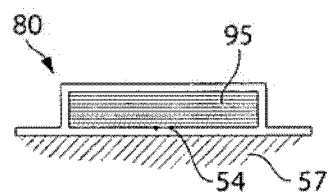


图 8C

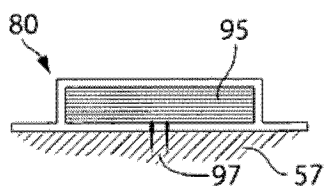


图 8D

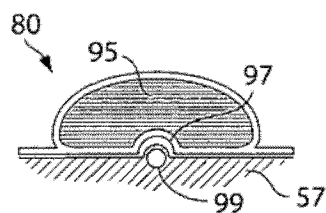


图 8E

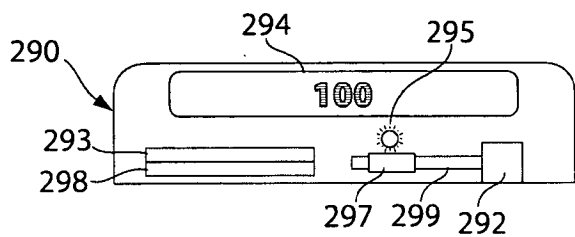


图 9A

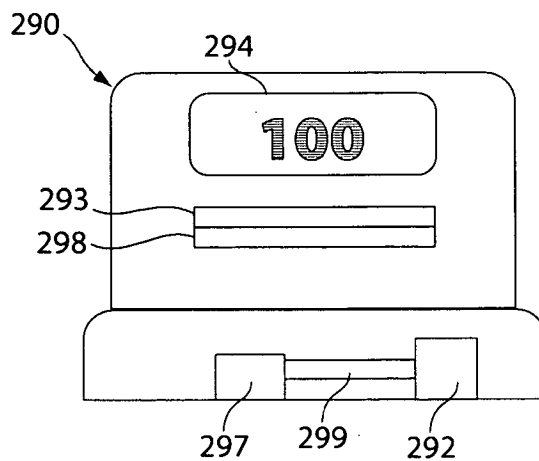


图 9B

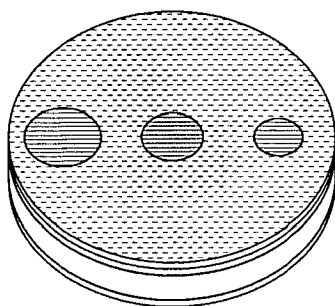


图 10A

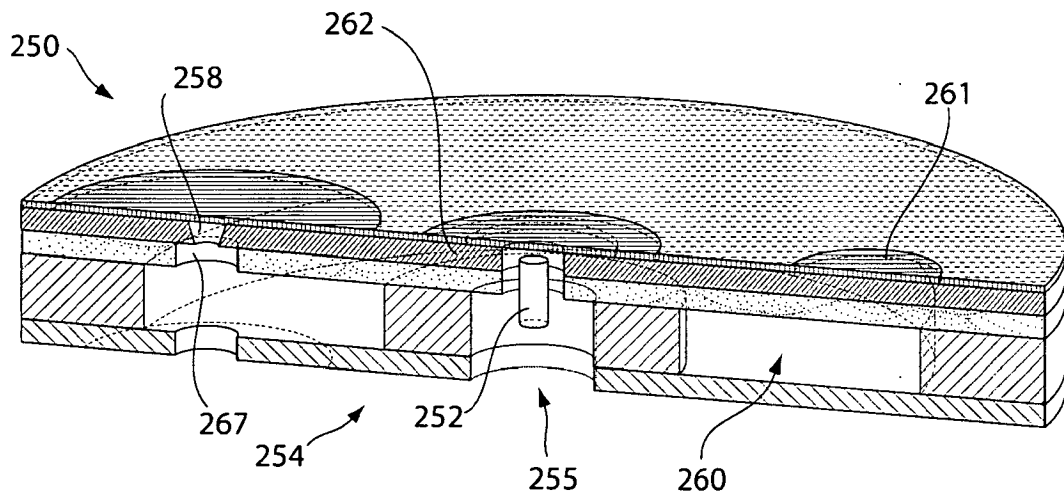


图 10B

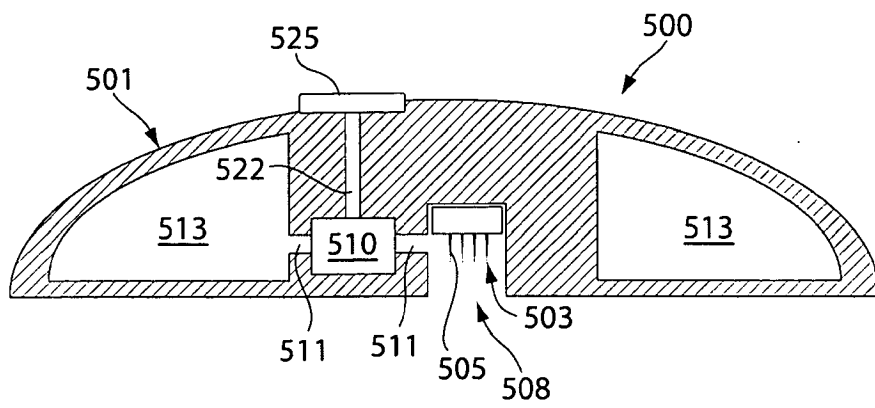


图 11A

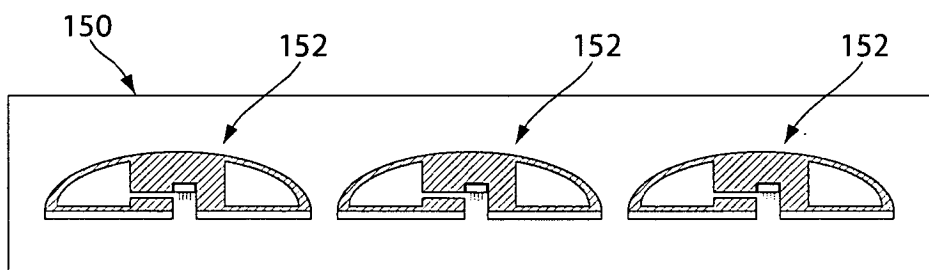


图 11B

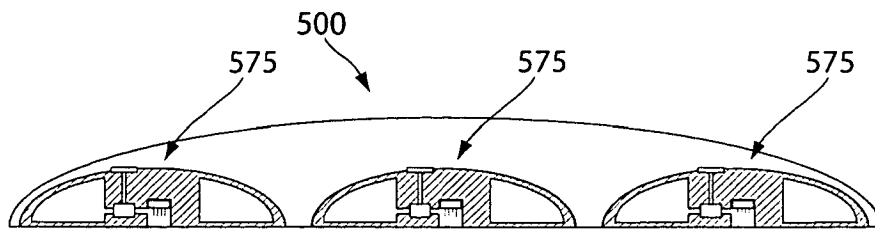


图 11C