

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101563022 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 30

(21) 申请号 200780046642. 3

(22) 申请日 2007. 12. 20

(30) 优先权数据

60/876, 945 2006. 12. 22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 06. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2007/001579 2007. 12. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02008/078319 EN 2008. 07. 03

(73) 专利权人 梅丁格有限公司

地址 以色列约克尼姆伊力特

(72) 发明人 O·约迪法特 G·J·伊丹

R·卡伊达 G·沙皮拉

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 蔡胜利

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2006/0001550 A1, 2006. 01. 05, 说明书第 35、37、38 段, 图 2.

CN 1219676 A, 1999. 06. 16, 全文.

US 6275717 B1, 2001. 08. 14, 说明书第 7 栏第 49 行到第 56 行, 第 10 栏第 25 行到第 45 行.

审查员 毕亚琼

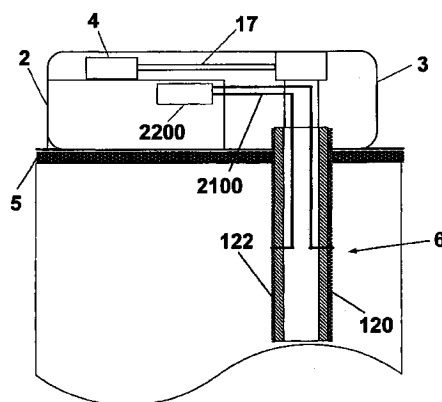
权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 20 页

(54) 发明名称

带体内电化学分析物感测的流体传输

(57) 摘要

一或多种治疗用流体例如胰岛素可被输注到体内。作为附加或替代, 一或多种分析物的浓度可在体内被测量。反馈过程可被使用, 从而基于测量通过输注一或多种治疗用流体而调节一或多种分析物的浓度。相关的系统、设备、方法和 / 或制品也被描述。



1. 一种用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,包括:

皮下插入式元件,其包含近端部分和远端部分,远端部分被构造成皮下安置于患者体内;

传感器,其与一或多种分析物发生电化学反应并产生代表所述一或多种分析物浓度的信号,传感器被安置在皮下插入式元件的远端部分上或内部;

处理器,其接收并处理来自传感器的信号,以确定患者体内所述一或多种分析物的浓度;

发放装置,其通过皮下插入式元件将治疗用流体输送到患者体内;以及

外部装置,其包含所述处理器,并且机械接触皮下插入式元件的近端部分;

其中,外部装置还包括:与处理器连接的血液分析装置,以及端口,来自体内的血样通过端口被输送到血液分析装置,血液分析装置分析血样以独立地确定所述一或多种分析物的浓度。

2. 权利要求1所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,皮下插入式元件包括具有内容积和壁的套管,所述壁具有内外表面,并且其中所述传感器包括第一电极和第二电极,第二电极与第一电极之间电绝缘,第一电极和第二电极被固定于套管上。

3. 权利要求2所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,第一电极和第二电极被安置在套管的所述外表面上。

4. 权利要求2所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,第一电极和第二电极被安置在套管的所述内表面上。

5. 权利要求4所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,套管的壁的至少一部分是渗透性或半渗透性的。

6. 权利要求2-5中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,第一和第二电极中的一或多个沿着套管的圆周方向轴线的至少一部分安置。

7. 权利要求2-5中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,第一和第二电极中的一或多个沿着套管的纵向轴线的至少一部分安置。

8. 权利要求1-5中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,皮下插入式元件被安置于皮下,传感器接触间质液。

9. 权利要求2-5中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,所述第一电极包括至少部分地涂覆了电化学试剂的第一暴露面,第二电极包括实质上无电化学试剂的第二暴露面。

10. 权利要求9所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,电化学试剂包括与所述一或多种分析物起化学反应的酶法测定剂,所述化学反应在第一电极和第二电极之间产生可测量的电压或电流差。

11. 权利要求9中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,第一和/或第二暴露面包括一或多个表面面积加大部。

12. 权利要求1-5中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,还包括:

包含有治疗用流体的储存器;和

利用来自储存器的治疗用流体冲洗皮下插入式元件的泵。

13. 权利要求12所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,泵包括蠕动

泵或柱塞泵。

14. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,外部装置包括一次性部分和重复使用部分,一次性部分与所述皮下插入式元件机械接触,重复使用部分包含所述处理器。

15. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,所述发放装置由处理器控制,从而响应于处理器确定的所述一或多种分析物的浓度而输送治疗用流体。

16. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,治疗用流体包括胰岛素。

17. 权利要求 2-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,所述传感器还包括第三电极。

18. 权利要求 1 所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,皮下插入式元件包括第一内腔和第二内腔,所述第一内腔包含位于皮下插入式元件远端的传感器,而治疗用流体通过所述第二内腔被输送。

19. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,所述设备能够在闭环、开环、半开环模式中的一或多个下操作。

20. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,基于确定的浓度,处理器自动控制发放装置。

21. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,基于确定的浓度,外部装置为患者提供警告并要求患者启动发放装置。

22. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,传感器以连续、半连续、周期性或离散性的频率测量分析物浓度。

23. 权利要求 1 所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,血液分析装置包括血糖仪。

24. 权利要求 23 所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,所述血糖仪定位在遥控单元内。

25. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,所述一或多种分析物包括葡萄糖。

26. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,外部装置包括将外部装置固定或粘附到患者身体的部件。

27. 权利要求 26 所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,所述将外部装置固定或粘附到患者身体的部件是贴片单元。

28. 权利要求 1-5 中任一所述的用于感测分析物和发放治疗用流体的设备,其中,处理器从遥控单元接收一或多个指令。

29. 一种向患者体内输送胰岛素并且检测葡萄糖的设备,包括:

套管,其包括近端部分和远端部分,所述远端部分构造成皮下安置于患者体内;

传感器,其与葡萄糖发生电化学反应并且产生代表葡萄糖浓度的信号,所述传感器安置在套管的末端部分上或末端部分内;

贴片单元,其能被固定在患者身体上并且包括:

一次性部分,其连接着套管近端部分,并且包括输注导管、装有胰岛素的储存器以及容纳着所述输注导管和储存器的一次性部分壳体;和

重复使用部分,其包括用于通过套管将胰岛素从储存器输送到患者体内的泵的一部分、接收并处理来自传感器的信号以便确定患者体内葡萄糖浓度的处理器、容纳着所述泵的至少一部分以及所述处理器的重复使用部分壳体,其中,所述处理器构造成基于处理器确定的葡萄糖浓度来控制泵的胰岛素输送;

其中,在将所述一次性部分和重复使用部分相连后,所述贴片单元可被操作。

带体内电化学分析物感测的流体传输

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求在 2006 年 12 月 22 日提交的、名称为 " Fluid Delivery Device Capable of in Vivo Electrochemical Sensing of Analyte " 的美国临时专利申请系列号 60/876, 945 的优先权, 其通过引用全文并入本申请。

技术领域

[0003] 在此描述的本发明涉及通过一种设备或其它机构传输流体, 该设备或机构还能够

在体内感测一或多种分析物。

背景技术

[0004] 糖尿病是一种全球主要的重大疾病, 并且其发生率增加几乎达到传染率。2006 年世界范围内的流行是 1 亿 7 千万人, 并且预测这个数字将在下一个 10-15 年至少翻一倍。糖尿病一般的症状是由于相对或绝对地缺少胰腺激素即胰岛素而导致血糖浓度慢性升高 (高血糖)。在正常 (非糖尿病) 的机体内, 胰岛细胞 (β 细胞) 连续感测血糖级别从而调节胰岛素分泌以维持在恒定级别附近。但是, 糖尿病患者缺少这种能力。

[0005] 疾病对于病人和卫生保健资源的大部分负担应归于长期的组织并发症, 其可感染小血管 (微血管病变, 导致眼睛, 肾脏和神经受损) 和大血管 (产生动脉硬化症加速, 增加冠心病, 外周血管疾病和中风的比例)。现在有证据显示糖尿病人的发病率和死亡率与高血糖的维持和严重程度相关。理论上, 在糖尿病患者中, 通过使用胰岛素注射和 / 或其它治疗进行激素替代治疗维持正常的血糖级别可以预防并发症。但是, 在许多病人中很难达到并维持近似正常血糖级别, 特别是在 I 型糖尿病患者中, 这些病人的血糖浓度在非常高 (高血糖) 和非常低 (低血糖) 级别之间以难以预测的方式快速改变。

[0006] 许多糖尿病患者每天多次使用指血毛细血管样品并将血加到试剂试纸上在便携式血糖仪上分析来监测他们的自身血糖。这些实验涉及的不适通常导致病人较低的依从性。当睡眠或工作时不能完成检测。此外, 读数不能给出关于葡萄糖级别趋势的信息, 只是仅仅提供整个检测之间离散性的读数。因此, 连续的葡萄糖监测仪将具有优势, 其以非常高的频率完成离散性检测, 提供必须的, 连续的葡萄糖读数。

[0007] 在 Lifescan 公司申请的美国专利 No. 6, 612, 111 中描述了一台电化学葡萄糖传感器, 在此以引入方式并入本申请。现今, 大多数可获得的电化学葡萄糖传感器是以酶为基础的。这些传感器的检测原理是基于监测葡萄糖的酶促氧化。这些传感器包括使用电流或电势操作原理的葡萄糖传感器。

[0008] 在大多数的这些传感器中, 酶促反应由葡萄糖氧化酶 (GOX) 催化发生。在这个反应中, 氧气和葡萄糖生成葡萄糖酸和过氧化氢。葡萄糖氧化酶作为临时的电子受体, 其首先还原为不活跃状态并随后被氧气还原为过氧化氢恢复活跃状态。葡萄糖浓度转化为可检测的信号, 其与葡萄糖级别成比例并通常采用电流方法检测。

[0009] 酶涂覆的工作电极可作为传感器探头, 探头上可发生电化学氧化或还原反应。对

电极与工作电极配对。相反极性的电流信号流过两个电极。电流强度与电活性葡萄糖浓度呈函数。在分析物感测层（包括酶）和工作电极之间增加的表面面积可使酶加载，这对于反应进行时克服酶降解是必须的。增加的表面面积也可以增强酶活性位点与传感器探头之间的电子迁移，因此提高传感器性能。

[0010] 在市场上可获得的一些动态胰岛素输注设备。第一代一次性设备被构造成注射器式储存器，其在 1972 年由 Hobbs 在美国专利 No. 2, 631, 847 和 1973 年由 Kaminski 在美国专利 No. 2, 771, 694 和随后由 Stempfle 在美国专利 No. 4, 657, 486 和由 Skakoon 在美国专利 No. 4, 544, 369 中描述，在此每个都以引入方式并入本申请。由于它们的空间设计以及注射器和活塞的相对巨大的驱动机构，这些设备通常都非常巨大和笨重。这种相对笨重的设备不得不放在病人的口袋内或缚于腰带上携带。因此，流体传输导管非常长，在一些实施例中长度超过 40cm，并允许针头插入身体的远端部位。由于它们在进行一些常规活动，如睡觉和游泳时的负作用，许多糖尿病胰岛素使用者拒绝这种不舒适的体积大的流体输注设备。此外，由于使用设备而导致身体形象可能的负作用，一些更害羞的使用者，例如青少年，更容易拒绝使用这样的设备。另外，长的输注导管也排除插入一些可能的远端部位，例如臀部和手足。

[0011] 为了避免导管可能的相关缺陷，基于新概念的第二代泵产生。这些泵包括带有底面的壳体，其底面适合缚于使用者皮肤，设置于壳体內的储存器，以及输注储存器內流体的注射针头。与第一代泵中的灌输设备类似，这些可粘附于皮肤的设备通常每 2-3 天更换一次。这种类型的设备由 Schneider 在美国专利 No. 4, 498, 843 和 Sage 在美国专利 No. 5, 957, 895, Connelly 在美国专利 No. 6, 589, 229 和 Flaherty 在美国专利 No. 6, 740, 059 中描述，在此每个都以引入方式并入本申请。其它可粘附于皮肤的泵的结构公开于在美国专利 No. 6, 723, 072 和 6, 485, 461，它们也以引入方式并入本申请。在这些文献中描述的泵通常设计为单独设备并在整个使用期间粘附于使用者皮肤。在设备的底面暴露出针头并被固定到设备的壳体上。

[0012] 另一种流体输注设备在国际专利申请号 PCT/IL06/001276 中描述，其在当前并在本申请的对象研制时都被本申请的申请人共同拥有，并以引入方式并入本申请。该设备被构造成微型便携式，可编程，粘附于皮肤的不使用长导管的流体发放器。该设备包括两部分：一次性部分和重复使用部分。重复使用部分包含必须的电子元器件连同驱动和抽吸机构。一次性部分包含治疗用流体储存器，短输注导管和出口。该流体输注设备还包括允许数据获取，编程和使用者输入的遥控单元。甚至在连接重复使用部分和一次性部分之后，组装的设备也只有很小尺寸，具有价廉，轻巧和离散的特点。

发明内容

[0013] 在本发明的一个方面，一种设备包括包含近端和远端部分的皮下插入式元件。远端部分构造成皮下插入人体内。设备还包括传感器，其与一或多种分析物发生电化学反应并产生代表一或多种分析物浓度的信号。传感器被置于皮下插入式元件远端部分之上或之内。处理器接收并处理来自传感器的信号以确定人体内一或多种分析物浓度。外部装置包含处理器并与皮下插入式元件近端部分机械接触。

[0014] 本发明可选的改型可包括一或多个如下特征。皮下插入式元件可选地包括带有内

容积和壁面的套管。传感器可选地包括第一电极和与第一电极电绝缘的第二电极。第一电极和第二电极可选地固定于套管。第一电极和第二电极可选地被置于套管外表面。第一电极和第二电极可选地被置于套管内表面。套管壁面可选地包括渗透性或半渗透性材料,其允许至少一或多种分析物扩散进入内容积。第一和第二电极中的一或多个可选地至少沿着套管的圆周方向轴线的一部分安置,或至少沿着套管的纵向轴线的一部分安置。当皮下插入式元件被置于皮下,传感器可选地接触间质液。传感器可选地包括具有至少部分地涂覆电化学试剂 (electrochemical reagent) 的第一暴露面的第一电极,和具有实质上无电化学试剂的第二暴露面的第二电极。电化学试剂可选地包括与一或多种分析物进行化学反应的酶法测定剂 (enzymatic assay), 酶法测定剂在第一电极和第二电极之间产生可检测的电压差或电流差。第一和 / 或第二暴露面可选地包括一或多个表面面积加大部。

[0015] 设备可选地还包括容纳流体的储存器和泵,其使用储存器流体冲洗皮下插入式元件。泵可选地包括蠕动泵或可选择的柱塞泵。外部装置可选地包括一次性部分和重复使用部分。一次性部分可选地包括皮下插入式元件,重复使用部分可选地包含处理器。外部装置可选地还包括治疗用流体传输子系统。发放装置可选地由处理器控制并响应处理器确定的一或多种分析物浓度而传输治疗用流体。治疗用流体可选地包括胰岛素。治疗用流体可选地为经皮下插入式元件传输。皮下插入式元件可选地包括第一内腔和第二内腔,第一内腔包含位于皮下插入式元件远端的传感器,治疗用流体被传输通过第二内腔。或者,可选地,经第二皮下插入式元件传输治疗用流体。处理器可选地基于确定的浓度自动控制发放装置,或者,基于确定的浓度,外部装置为用户提供警示提醒使用者启动发放装置。传感器可选地以连续、半连续、定期或离散性的频率检测一或多种分析物浓度。

[0016] 外部装置可选地还包括连接到处理器的血液分析装置和端口,通过该端口来自机体的血样传输到血液分析装置。血液分析装置可分析血样独立确定一或多种分析物浓度并为传感器提供校准数据点。血液分析装置可选地包括血糖测试仪。一或多种分析物可选地包括葡萄糖。外部装置可选地包括可粘附或可固定的表面,以将设备粘附或固定到人体。处理器可选地接受一或多个来自遥控单元的指令。

[0017] 在相关的一方面,在皮下插入式元件表面上产生传感器电极的方法包括在皮下插入式元件表面开槽,在凹槽内沉积导电材料,临时覆盖至少一个凹槽以防止导电材料被污染,在凹槽的未覆盖位置上沉积电化学试剂,和从至少一个凹槽上去除覆盖物。

[0018] 在相关的另一方面,一种方法包括使用固定到皮下插入式元件远端的传感器电化学检测人体内分析物的浓度,和基于它的检测,发放治疗用流体到人体。

[0019] 在可选的改型中,包括一或多个如下特征。一种设备包括处理器和皮下插入式元件,皮下插入式元件可选地被粘附或固定在人体皮肤以便于皮下插入式元件远端位于表皮层下并与人体内间质液相接触。电化学检测可选地包括在传感器产生代表浓度的信号,并在外部装置内的与皮下插入式元件近端机械连接的处理器接受和处理信号。治疗用流体的发放可选地包括从处理器传递指令到外部装置内的发放装置。基于人体内分析物的检测浓度,指令可选择的促使发放装置发放大量治疗用流体。治疗用流体的发放通过皮下插入式元件发生。或者,治疗用流体的发放通过第二皮下插入式元件发生。这样的设备是闭环的,意味着发放和感测自动发生,或是开环或半开环的,其要求在发放发生前使用者发出指令。

[0020] 在一些实施方案中,在此描述的本发明可提供一或多个如下优点。例如,使用一种

设备即血糖仪和胰岛素输注系统或方法完成正常胰腺两个重要功能,以进行血糖控制。具有组合两个功能(通常涉及作为“人工胰腺”)的反馈机制的闭环系统可用于维持糖尿病人近似正常的血糖级别。

[0021] 本发明在此详细描述的一或多个改型在附图中展示并在以下描述。在此描述的本发明的其它特征和优点在说明书、附图和权利要求中明确表示。

附图说明

[0022] 组合于此并构成说明书一部分的附图显示在此揭示的本发明的某些方面,并且和说明书一起解释揭示的实施方式的基本原理。

[0023] 图 1a 和图 1b 是示意图,显示了流体传输设备的实施例,其被构造成贴片单元和遥控单元;

[0024] 图 2 是示意图,显示了流体传输设备的实施例,其被构造成配备有单独壳体内重复使用和一次性部分的贴片单元;

[0025] 图 3 是示意图,显示了闭环系统和感测装置的实施例,闭环系统配备有单个套管并包括发放装置;

[0026] 图 4 是示意图,显示了闭环系统的实施例,其包括发放装置、感测装置、处理器-控制器装置和遥控单元,其中发放装置和感测装置有分开的套管;

[0027] 图 5a 和图 5b 是示意图,分别显示了流体传输设备的仰视图和侧向剖视图,其包括在这些部分中配置电化学感测元件的重复使用部分和一次性部分;

[0028] 图 6a 和图 6b 是示意图,显示了设备的一次性部分和重复使用部分内的感测装置元件的一种可能的分布;

[0029] 图 7 是示意图,显示了感测元件的更详细实施例;

[0030] 图 8a 和图 8b 是透视图,显示了工作电极的表面面积是如何增加的实施例;

[0031] 图 9 是示意图,显示了组合在示例性设备中的血糖仪,其使用血糖检测试纸;

[0032] 图 10 是示意图,显示了半渗透套管和扩散过程的实施例;

[0033] 图 11 是示意图,显示了渗透性套管和扩散过程的实施例;

[0034] 图 12a 和图 12b 是示意图,显示了双内腔套管;

[0035] 图 13a 和图 13b 是示意图,分别显示了连接于用于感测分析物和发放治疗用流体的示例性设备的电极和穿刺套管的侧向截面和横截面图;

[0036] 图 14a 和图 14b 是示意图,分别显示了连接于用于感测分析物和发放治疗用流体的另一设备的电极和穿刺套管的侧向截面和横截面;

[0037] 图 15a 和图 15b 是示意图,分别显示了设备的侧向截面和套管的放大外部视图,表示出与用于感测分析物和发放治疗用流体的设备相连的电极和穿刺套管的另一种可能结构;

[0038] 图 16a 和图 16b 是示意图,分别显示了设备的侧向截面和套管的放大内部视图,表示出与用于感测分析物和发放治疗用流体的设备连接的电极和穿刺套管的另一种可能结构;

[0039] 图 17a 和图 17b 是示意图,显示了用于感测分析物和发放治疗用流体并且包括两个套管的设备的感测套管的侧向截面和横截面;

[0040] 图 18a 和图 18b 是示意图,显示了用于感测分析物和发放治疗用流体并且包括两个套管的另一设备的感测套管的侧向截面和横截面;

[0041] 图 19a 和图 19b 是示意图,分别显示了在设备中仅用于感测分析物的与电极相连的感测探针的侧向截面和横截面;

[0042] 图 20a 图 20b 是示意图,分别显示了在另一设备中仅用于感测分析物的与电极相连的感测探针的侧向截面和横截面;

[0043] 图 21 是一个图表,显示了在感测探针制作过程中的可能阶段;和

[0044] 图 22 是一个过程流程图,显示了检测和控制体内分析物浓度的方法。

具体实施方式

[0045] 本发明包括可被用于促进流体传输和 / 或感测和检测病人体内分析物级别的方法、系统、装置、设备、技术和制品。闭环系统构造成在使用者体内提供连续的、实时的监测的分析物浓度级别。可选地,以半连续或任何其它适合的频率完成检测。在闭环系统中,响应于连续的、半连续的或周期性检测到的葡萄糖级别,泵例如蠕动泵输注胰岛素,因而可维持近似正常血糖级别。以这种方式,可提供“人工胰腺”来帮助糖尿病人更正常的生活。

[0046] 目前可获得的闭环系统通常由两个单独装置组成 - 传感器和泵,其是昂贵的、大体积的和笨重的,并且典型地分开粘附于使用者腰带或皮肤上。可以理解,两个装置中的每一个需要自己的带有长导管的灌输装置以及相应的病人身体上的两个插入位点。使用这样的装置增加插入和断开次数并可导致不良反应如感染、发炎、出血等。因此,需要用于输注到和 / 或监测病人体内的分析物级别的改良的流体传输和 / 或感测装置,其不存在以上提及的缺点。

[0047] 图 1a 和图 1b 显示了依据本发明的设备 1000 的两个可能的实施方式。设备 1000 可包括可粘附于使用者皮肤 5 的贴片单元 1010,和遥控单元 1008。遥控单元 1008 可选地为单用途装置,或可选择的是其它指令装置如多用途的电脑或通讯装置,比如个人电脑或手持通讯装置(手机,个人数据助理,手持无线装置或类似装置)

[0048] 在此描述并依据本发明的设备能够在闭环、开环、半开环模式中的一或多个下操作。在闭环模式下,通过传感器感测并通过处理器确定分析物浓度,并且基于确定的浓度,处理器命令发放装置发放一或多种治疗用流体(治疗液)到人体内。在开环模式下,感测和发放功能不是相关联的。在这个模式下的设备可指示用于确定分析物浓度的值,但对于发放速率而言没有反馈控制被执行。使用者通过用户界面或其它方式可传达指令到设备并允许使用者发放治疗用流体。在半闭环模式下,感测如上面针对闭环模式所描述。但是,在发放基于确定的分析物浓度的所需量的治疗用流体之前,设备可等候确认或者可选地可要求使用者进行这样的确认,可能通过用户界面确认。

[0049] 感测元件 2000 可安置于皮下,例如安放在插入式皮下元件上,插入式皮下元件例如是插入使用者表皮 5 下的套管 6。为公开的目的,术语“插入式皮下元件”和“套管”将可交替使用。但是,应理解,术语“套管”并不意味着这里公开的对象局限于词语“套管”的字典定义范围内的那些适于皮下插入的元件。例如,在本发明中,套管包括柔性导管和非柔性导管,其可插入体内,或抽取一或多种体液,或输入或注射治疗用流体,其中包括但不限于药物、激素和类似物。例如,套管可由聚合物材料如 Teflon™ 制成。本发明目的插入式皮

下元件或套管可以是任意形状,包括但不限于圆形或非圆形横截面的空心圆柱体。套管可具有一或多个流体通过的独立通道,并且这些通道可以以任何几何定向排列,包括但不限于:一或多个圆形通道;通过将套管横截面分割为一或多个相似或不相似容积而形成的一或多个通道或内腔;平行地延伸通过一元件的两个或更多个导管,该元件除此之外是无孔的;等等。

[0050] 以下非常详细地揭示了依据本发明的各种实施方式的这种皮下插入式元件的不同方面。贴片单元可如图 1a 显示包括具有一个壳体 1001 的单一部分,或可如图 1b 显示包括具有两个独立壳体 1002、1003 的两个部分。

[0051] 图 2 显示了流体传输设备 1000 的实施方式的进一步细节。在这个实施例中的贴片单元 1010 包括两个部分—重复使用部分 2 和一次性部分 3。每一部分带有自己的壳体 1002、1003。设备 1000 包括感测装置 1006 和发放装置 1005。在一次性部分 3 中,可方便地提供相对便宜的元件,如套管 6 和感测元件 2000。在重复使用部分 2 中,可提供两个装置中的相对更昂贵的元件,如电极等。

[0052] 图 3 显示了设备 1000 的另一个可能的实施方式,其中发放装置 1005 和感测器 1006 被装入共同的壳体 1001 内,共用可被插入皮下组织 50 的皮肤 5 中的公共单一套管 6。感测和发放功能共用的套管 6 在此提及为双重功能套管。在壳体 1001 内也可提供处理器—控制器装置 1007。处理器—控制器装置 1007 可控制流体例如胰岛素的发放,例如依据感测的分析物例如葡萄糖的浓度。通过设于套管 6 上的皮下感测元件 2000 可获得分析物浓度。设备 1000 能够以闭环系统的方式工作。在另一个实施方式中,在处理器—控制器装置 1007 和遥控单元 1008 之间的双向交流可允许数据的获取、编程和使用者输入(例如饮食中的碳水化合物)。在这个实施方式中,设备 1000 也可作为半闭环系统操作。设备 1000 可用粘合剂(未显示)粘附于使用者皮肤 5。作为皮下套管 6 的替代或附加,通过单独的经皮输注设备(未显示),发放装置可选择地输送胰岛素或一些其它流体到体内。这样的可选择的输注系统实施例包括,但不限于,微针阵列,其也可提供电皮肤刺激和超声皮肤刺激。

[0053] 图 4 显示了设备 1000 的另一个实施方式,其中发放装置 1005 通过套管 66 输送胰岛素,感测装置 1006 经定位于另一个套管 6 内的皮下的感测元件 2000 感测葡萄糖。依据感测装置 1006 感测葡萄糖级别和/或使用经遥控单元 1008 的输入,处理器—控制器装置 1007 控制经发放装置 1005 输送的胰岛素。在一个改型中,两个套管 6、66 彼此之间分开一段不可忽略的距离安置。

[0054] 图 5a 和图 5b 显示了本发明的一个实施方式,其中设备 1000 构造成贴片单元 1000,其包括两部分—重复使用部分 2 和一次性部分 3。图 5a 显示了设备 1000 的俯视图,图 5b 显示了侧视图。设备 1000 可包括位于一次性部分 3 内的输送元件如储存器 4、传输导管 17 和套管 6,和位于重复使用部分 2 内的泵送机构 7。也可提供感测元件,如定位于一次性部分 3 中的皮下感测元件 2000,其通过配线 2100 与一次性部分 2 内的传感器处理元件 2200 电连接。

[0055] 图 6a 和图 6b 显示了关于感测元件的附加细节,该感测元件可被用于图 5a 和 5b 显示的流体传输设备。感测元件在贴片单元 1010 的两个部分之间被分开。图 6a 描述设备 1000 的重复使用部分 2 和一次性部分 3 相互连接为组合结构。图 6b 显示了设备 1000 的重

复使用部分 2 和一次性部分 3 相互分开。感测元件 2000 可安置在位于一次性部分 3 内的套管 6 处,并且感测器处理元件 2200 定位于重复使用部分 2 上。传感器处理元件 2200 还包括电流测量电路 400。一旦重复使用部分 2 和一次性部分 3 相连接,如图 6a 显示,电流测量电路 400 电学闭合。

[0056] 如图 6b 显示,安培表 401、电池 402、开关 403 和重复使用部分触点 405 可包含于重复使用部分 2 内。一次性部分 3 可包含感测元件 2000,其包括两个或更多个电极 120、122,所述可选地由至少部分地覆盖或布置在绝缘层 21 中。可使用配线 2100 将两个或更多个电极 120、122 连接到两个重复使用部分触点 406 上。使用者将设备粘附于或以其它方式固定于皮肤时,如上所述电极可被定位在设备 1000 的套管 6 处,并且在一些改型中位于套管 6 的在皮下 5 突伸的一部分中。在一些改型中,所述两个或更多个电极包括:工作电极,其上发生电化学反应,可选地酶反应;对电极,其可被用于与流体一起完成电路,所述流体被传感器接触;和可选的基准电极,可被用于通过差值或其它方式确定与工作电极发生的电化学反应相关的电压。

[0057] 通过连接重复使用部分 2 和一次性部分 3,电流测量电路 400 的电学闭合,电子从工作电极 122 流向电池 402 的正极。安培表 401 检测流动电流。开关 403 可控制电路运转。

[0058] 图 7 显示了关于感测元件 2000 和一次性部分触点 406 的进一步细节。感测元件 2000 可包括至少两个电极:一或多个工作电极 122,一或多个对电极 120,和可选的基准电极。电极 120、122 可包埋于绝缘层 21 中或以其它方式被绝缘层 21 覆盖,绝缘层 21 位于套管 6 远端附近或之内。电化学反应在工作电极 122 上发生,工作电极至少部分地被覆盖分析物感测层 23。分析物感测层包括催化酶,和可选的媒介物和 / 或任何其它的可增强酶反应的促进成分。促进成分可包括本领域内目前已知的用于促进这种反应的成分或其它新化合物或成分。在一些改型中,可通过一或多个适合的方法,例如交联、包埋或类似方法,将分析物感测层 23 固定在工作电极 122 上。如上所述,对电极 120 可与工作电极 122 配对。在一些改型中,基准电极被用于检测工作电极的电压。产生的与感测的分析物浓度相关的信号流经感测元件 2000 的电极 120、122 与一次性部分触点 406 之间的配线 2100。

[0059] 图 8a 和图 8b 显示了工作电极 122 可能的实施方式,其具有表面面积加大部,以增强酶-分析物反应。通过包括如图 8a 所示的一或多个人工只制备的突起 220 和 / 或如图 8b 所示的空腔 221 可加大表面面积。这些表面特征 220、221 分布于工作电极 122 表面,在一些改型中,这样的表面分布实际上是非统一(fractal)的。类似的表面面积加大特征,例如表面粗糙度、孔隙度或类似形式也可选地用在对电极上。

[0060] 图 9 显示了依据本发明的流体传输设备 1000 的另一个实施方式。在图 9 中,设备 1000 被构造成贴片单元 1010,其也组成血糖仪或其它血液分析装置 90。贴片单元 1010 包括发放装置和感测装置,感测装置除了能够感测间质流体(ISF)分析物之外,还包括血糖仪 90,从而能够定量测量血液中的一或多种分析物。血糖仪 90 可定位在贴片单元 1010 的重复使用部分 2 内。使用者从体内的远程位置取血并将血放置于试纸 99 上。然后通过设备壳体内的专用的窗口 95 将试纸 99 插入血糖仪 90。

[0061] 在一些改型中,血糖仪 90 可作为包括在设备 1000 的贴片单元 1010 内的校准装置。使用血糖仪 90 可对连续的或半连续的血糖监测系统的相对于已知确定的血糖值进行校准,以维持设备操作过程的正确的血糖测量。作为选择或替代,血糖仪 90 可被定位在流

体传输设备 1000 的控制器 1008 内。在控制器 1008 内的血糖仪可联合电流计电路 400 而以相似的方式校准感测元件 2000 从体内获得的血糖浓度。

[0062] 图 10 显示了套管 6 的一个实施例,其可被用于感测分析物浓度级别以及输送流体(双重功能套管)。套管 6 具有上部 27 和下部 28,分别位于皮肤 5 表面的上面和下面。套管 6 可配备内部感测电极 120、122。套管下部 28 可包括半渗透膜 29,其允许低分子量物质,特别是所需分析物(例如葡萄糖)13,通过半透膜 29 的孔,同时高分子量物质 14 的分子趋向于不能通过半透膜 29 的小孔。可以用不含分析物的溶液(例如胰岛素或生理盐水)灌注套管 6 以促进分析物从组织液(例如间质流体)扩散通过半透膜 29 到达套管 6 内部。扩散过程沿着间质流体(ISF)与套管 6 内溶液之间浓度梯度的方向发生,直到局部或全部分析物浓度平衡或“恢复”状态被建立。可使用位于皮下套管部分 28 内的至少一个工作电极 122 和至少一个对电极 120 来电化学检测分析物浓度级别。

[0063] 图 11 显示了套管 6 双重功能的另一个实施例,其具有带有大孔的膜 30,所述大孔允许分析物扩散通过膜 30,以便所需分析物 13(例如葡萄糖)和高分子量物质 14 通过大孔。这样的套管 6 允许快速的分析物扩散速率和短时间内建立“恢复”状态。可使用位于皮下套管部分 28 内的至少一个工作电极 122 和至少一个对电极 120 来电化学检测分析物浓度级别。

[0064] 图 12a 和图 12b 显示了具有双内腔构造的套管 6 的实施例。套管 6 包括感测室或通道 60 和不与其连通的发放室、通道或内腔 70。所述室或内腔由壁分隔。通过如上所述的一或多个感测元件相连通的感测室、通道或与内腔 60 可完成监测分析物(例如葡萄糖)级别。通过与如上所述的一或多个发放元件相连通的发放室、通道或内腔 70 可完成流体(例如胰岛素)发放。

[0065] 图 13-18 显示了贴片单元 1010 的几个示例性改型,其可包括感测和发放元件,而皮下插入式电极具有各种不同的构造。通常,插入式电极可包括至少一个工作电极、至少一个对电极和可选的附加基准电极。

[0066] 在这些实施方式中,贴片单元或外部装置 1000 中的元件可包括带有感测处理元件 2200 的重复使用部分 2 和带有储存器 4、套管 6 和传输导管 17 的一次性部分 3。在套管的外表面上可有两个或更多个电极 120、122,所述电极由配线 2100 电连接到感测处理元件 2200。

[0067] 图 13a 和图 13b 分别显示了套管 6 的纵向和横向截面图,套管 6 具有沿着其全长延伸的电极 120、122。在一些改型中,电极 120、122 仅沿着纵向或平行与纵向轴线的方向延伸经过套管长度的一部分。在图 13a 和图 13b 的实施例中,电极 120 和 122 可形成成为套管 6 的外壁的两个或更多个电绝缘区域,并可包括例如如上所述实施例的工作电极、对电极和可选的基准电极。

[0068] 图 14a 和图 14b 分别显示了套管 6 的纵向和横向横截面图,套管 6 具有沿着其全长或其部分区域延伸的电极 120、122。在这个实施例中,与图 13a 和图 13b 实施例不同,对电极和工作电极 120、122 不定位于套管外侧。相反,在图 14a 和图 14b 中,电极 120、122 位于套管 6 的电绝缘的内表面。套管 6 的壁可由半渗透性或渗透性材料形成,因此允许所需分析物扩散进入套管 6 内部。套管 6 内部可以用作测量室。

[0069] 图 15a 和图 15b 分别显示了外表面带有电极 120、122 的套管 6 的另一个实施例的

纵向横截面图和外表面放大的视图。在这个实施例中,电极 120、122 可被设置在套管 6 的外表面上。电极 120 可被安置于套管远端附近,并且可被电绝缘,例如通过可被用于形成套管 6 自身结构的绝缘材料。第二电极 122 可形成带状,其至少部分地环绕套管 6 的圆周方向轴线。配线 2100 连接电极 120、122 到传感器处理元件 2200,如上所述传感器处理元件可被安置在贴片单元 1010 的重复使用部分 2 中。

[0070] 图 16a 和图 16b 分别显示了带有位于套管 6 内表面的工作电极 122 和对电极 120 的套管 6 的另一个实施例的纵向截面图和放大的内表面图。套管的壁可以是半渗透性或渗透性的,以允许分析物进入套管 6 内形成的测量室。

[0071] 图 17 和 18 显示了贴片单元 1010 的实施例,其包括两个套管 6、66。第一套管 6 可被用于感测分析物,第二套管 66 可被用于发放治疗用流体。图 17a 和图 18b 显示了两个实施方式的纵向视图,图 17b 和图 18b 显示了两个实施方式的横截面图。在图 17 中,电极被设置于套管 6 的外表面并沿着套管 6 纵向轴线的至少一部分延伸。在图 18 中,电极 120、122 被安置在套管 6 的内表面,套管壁至少在壁的一些区域可以是半渗透性或渗透性的。

[0072] 图 19 和 20 显示了贴片单元 1010 的实施例,其包括仅仅一个传感器件(独立传感器)。这些装置可被用于感测体内分析物浓度。图 19a 和图 19b 分别显示了工作电极 122 和对电极 120 沿套管 6 外表面的全部或部分长度(未显示)延伸的纵向和横向截面图。图 20a 和图 20b 分别显示了四个电极 120、122 沿套管 6 内表面的全部或部分长度(未显示)延伸的纵向和横向截面图。套管 6 的壁沿着套管 6 穿刺入皮肤 5 的所有或部分表面区域可以是半渗透性或渗透性。

[0073] 图 21 图例说明在套管 6 外和内表面上制作电极的一个可能过程。这个过程包括在套管 6 表面形成两个凹槽 40,如图 21a 显示的实施例。凹槽可被导电材料 41 填充,如图 21b 显示。或者,经蒸镀、溅镀、涂覆、印刷、复制、无电镀沉积或已知或今后发展的任何其它方法,电极被沉积于套管 6 的外表面上。电极还可以经溅镀、印刷、复制、无电镀沉积或已知或今后发展的任何其它方法沉积于套管 6 的内表面上。电极之一可被临时覆盖。例如对电极 120 可被可移除的保护层 42 覆盖,如图 21c 显示。保护层 42 可以是任何不可穿透的粘附材料。然后,所有的电极可被电化学试剂 43(例如酶,媒介物,或类似物)覆盖,如图 21d 显示。保护层 42 可从对电极 120 剥离,如图 21e 所示。在制造过程结束时,工作电极 122 可被形成。当对电极 120 无电化学试剂时,工作电极 122 可被加载或其他方式涂覆一或多种电化学试剂。将保护层 42 从对电极剥离之后,只有工作电极 122 携带有电化学试剂。

[0074] 图 22 示出了流程图 3000,其显示了使用闭环装置感测和控制血糖级别方法的步骤。在 3002,包含处理器和皮下插入式元件的贴片单元可选地被粘附或固定到人体皮肤区域上,以使得皮下插入式元件的远端安置于皮肤表面下并与人体间液接触。粘附或固定可选地可以通过粘合剂、吸力、一或多个抓住部分皮肤表面的钩子或类似的措施实现的。如上所述,皮下插入式元件的近端可以是贴片单元或其它机械装置的一部分或机械连接到贴片单元或其它机械装置。在 3004,可使用固定于或以其它方式与皮下插入式元件远端联合的传感器电化学检测人体内分析物浓度。这个电化学检测可选地是通过产生代表传感器内浓度的信号(可能通过如上讨论的酶促反应方式)完成。信号可选地被外部装置或贴片单元内的处理器接受或处理。在 3006,如果检测浓度超过目标浓度范围,治疗用流体可被发放到人体。发放的治疗用流体可选地包括从处理器发送指令到外部装置内的发放装置。发放

装置可以是上述或其它类似结构之一。指令可导致发放装置发放足量治疗用流体以改变人体内分析物浓度,以便浓度回归目标范围之内。

[0075] 上文所述的实施方案并不是与本发明描述的主题相一致的所有实施方案。它们仅仅是与本发明所述主题相关的一些实施例。其它方面、优点和修正均认为在权利要求书的范围内。权利要求书代表了本申请揭示的主题。本申请揭示的主题的其它未明确提出的方面也可以构想出来。

[0076] 尽可能地在附图中用相同的附图标记指代相同或类似的部件。尽管上文已经描述了一些改型,其它的修改或添加也是可能的。特别地,可对本申请描述的方案另外提供其它特征和 / 或改型。例如,上文描述的实施方案可以引向所述特征的不同组合或亚组合和 / 或上文描述的几种其它特征的组合或亚组合。另外,附图中的逻辑流程图和 / 或这里的描述并不要求完全按照所示的特定顺序或步骤次序来实现所需结果。其它实施方案也落在权利要求书的保护范围之内。

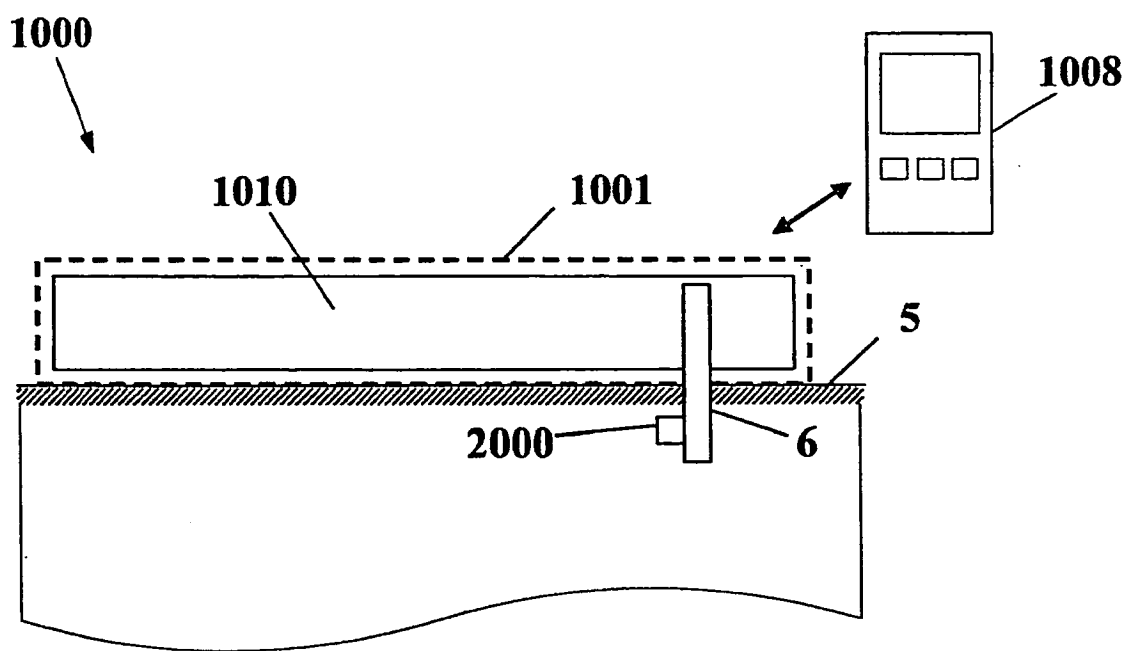


图 1a

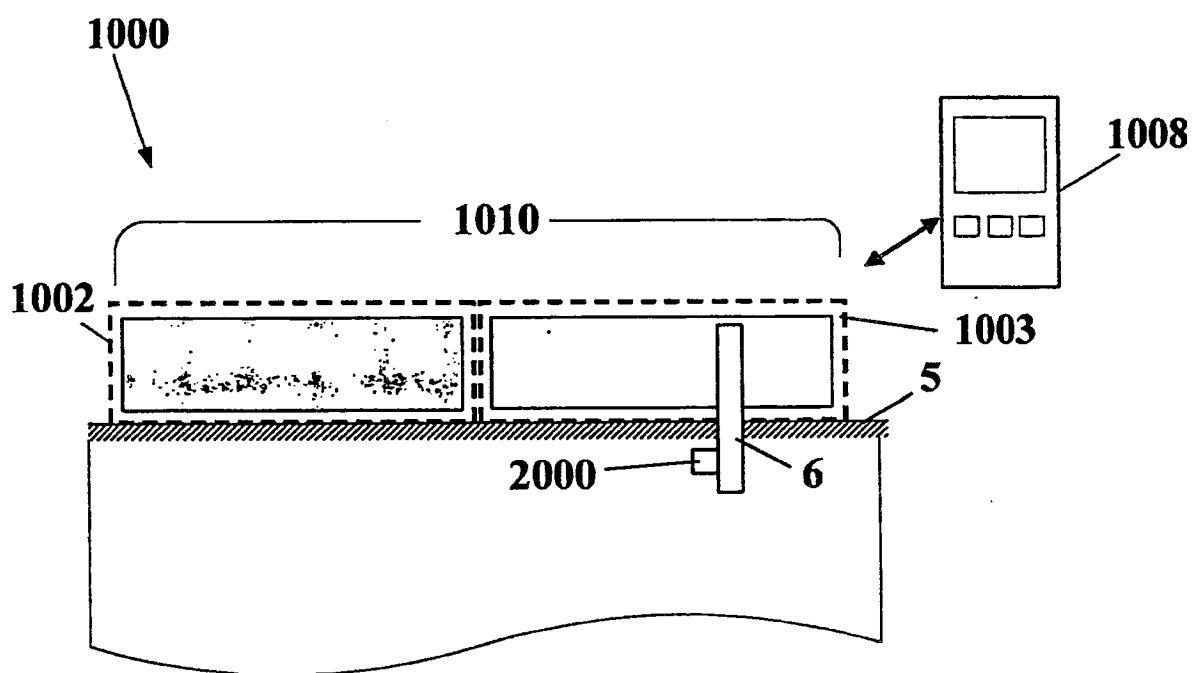


图 1b

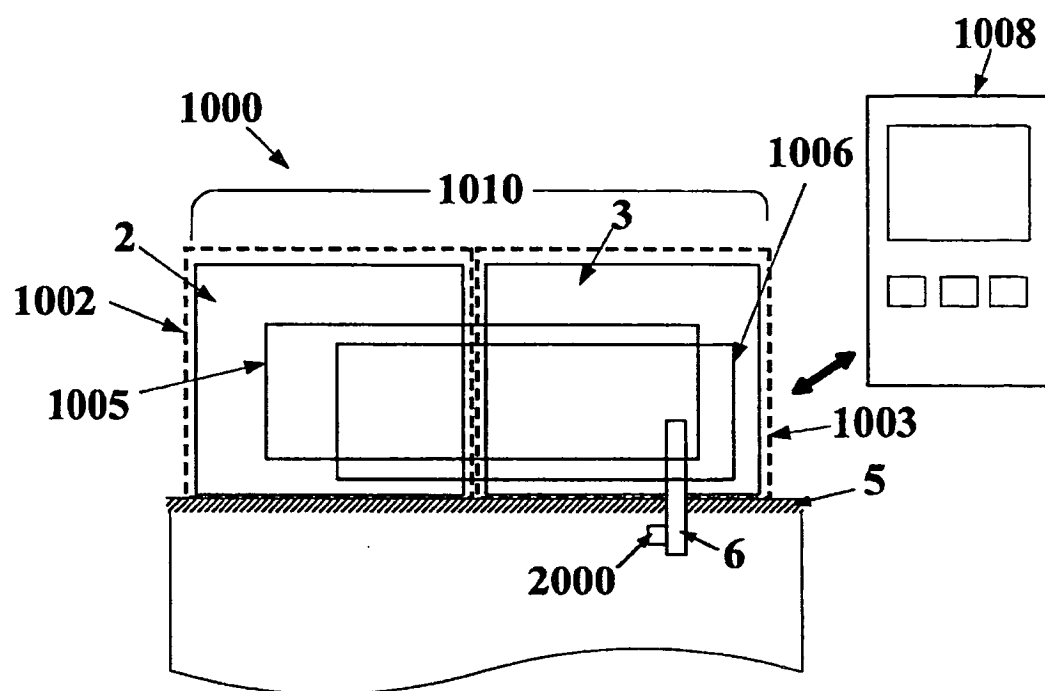


图 2

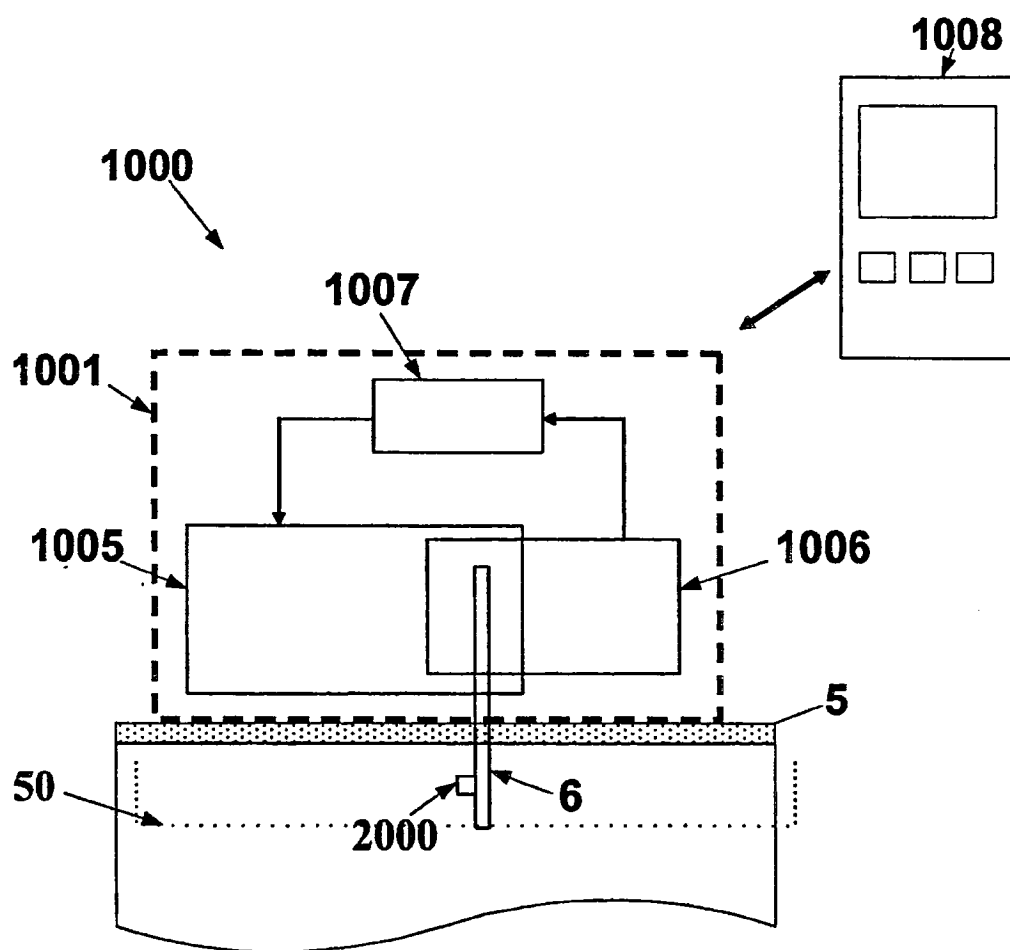


图 3

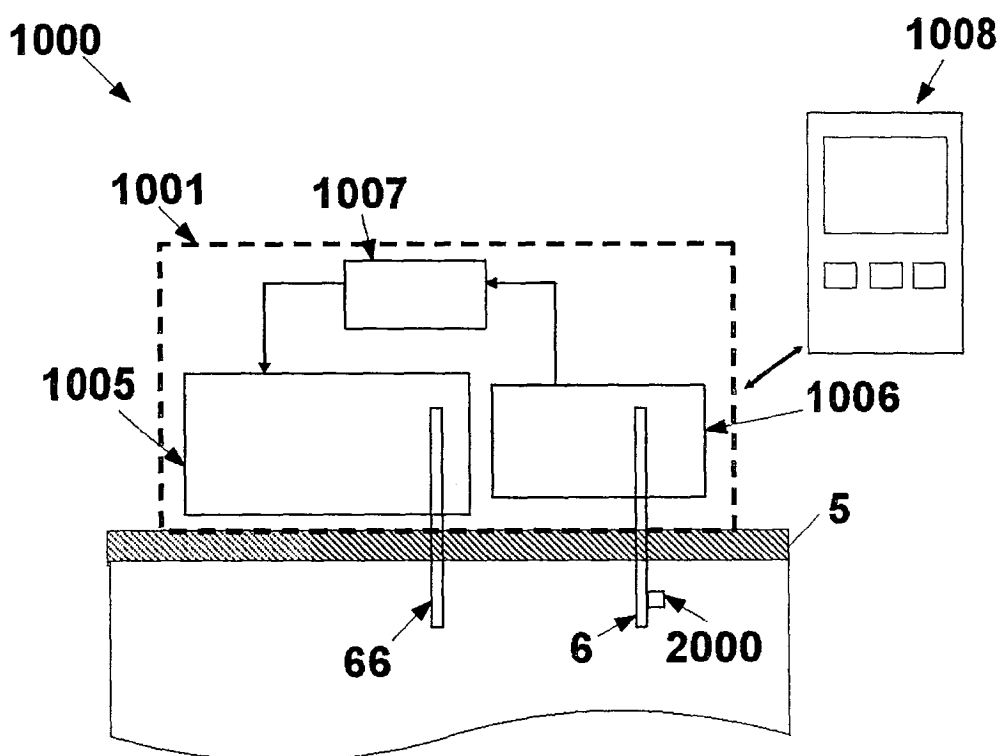


图 4

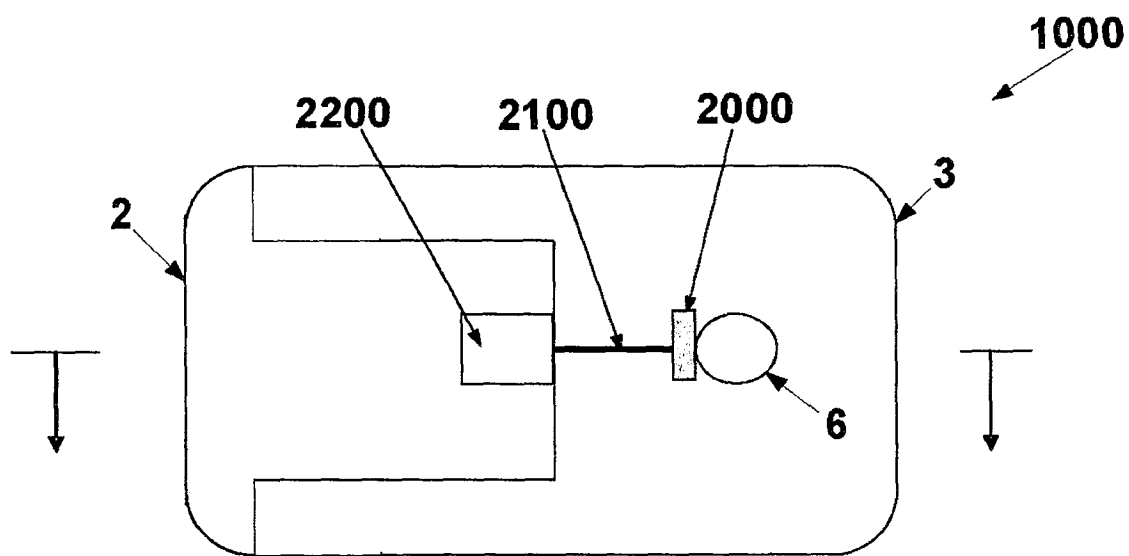


图 5a

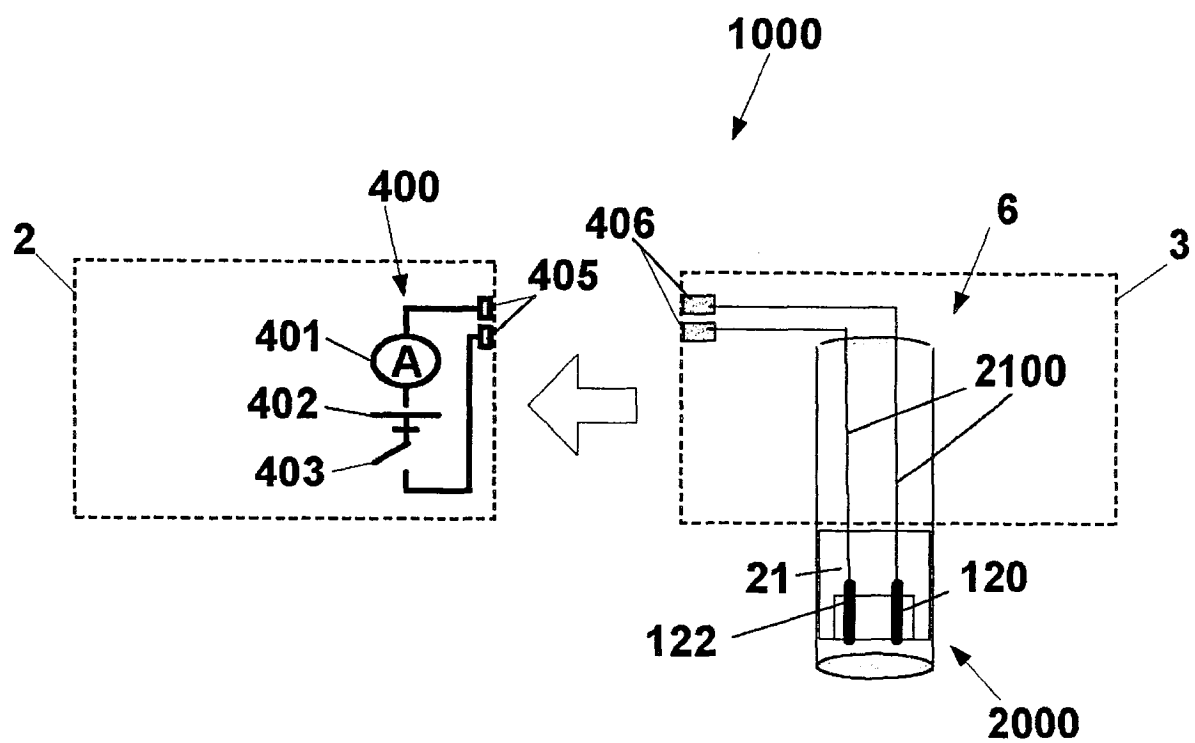


图 6b

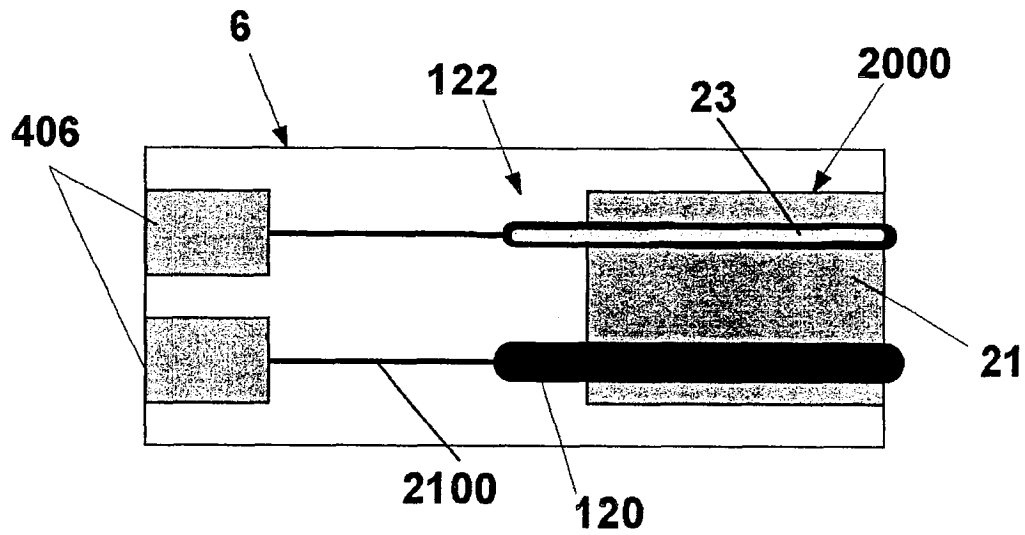


图 7

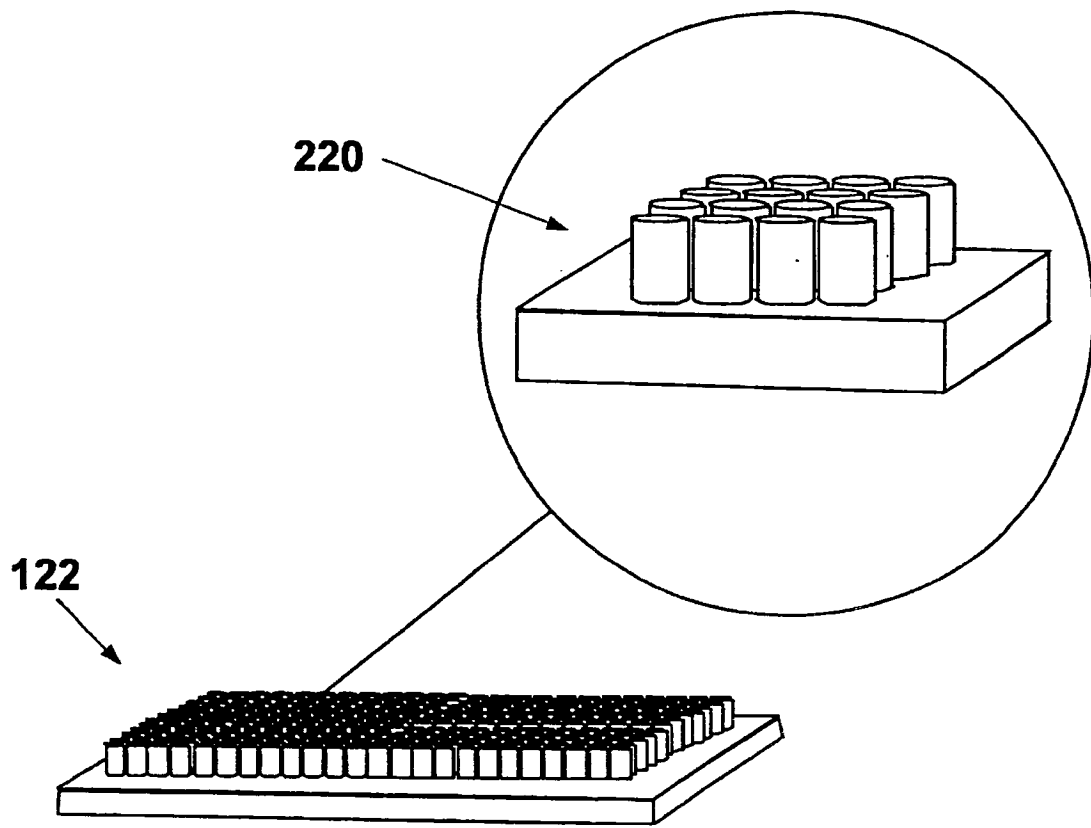


图 8a

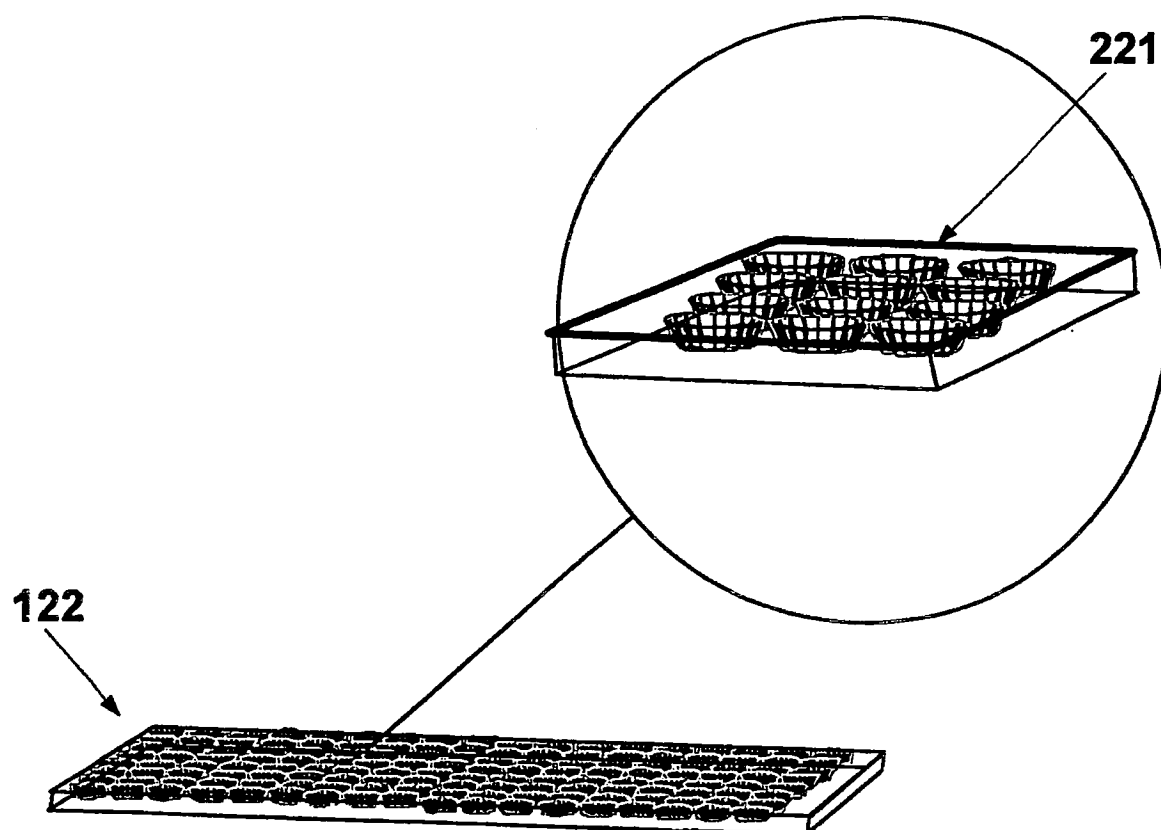


图 8b

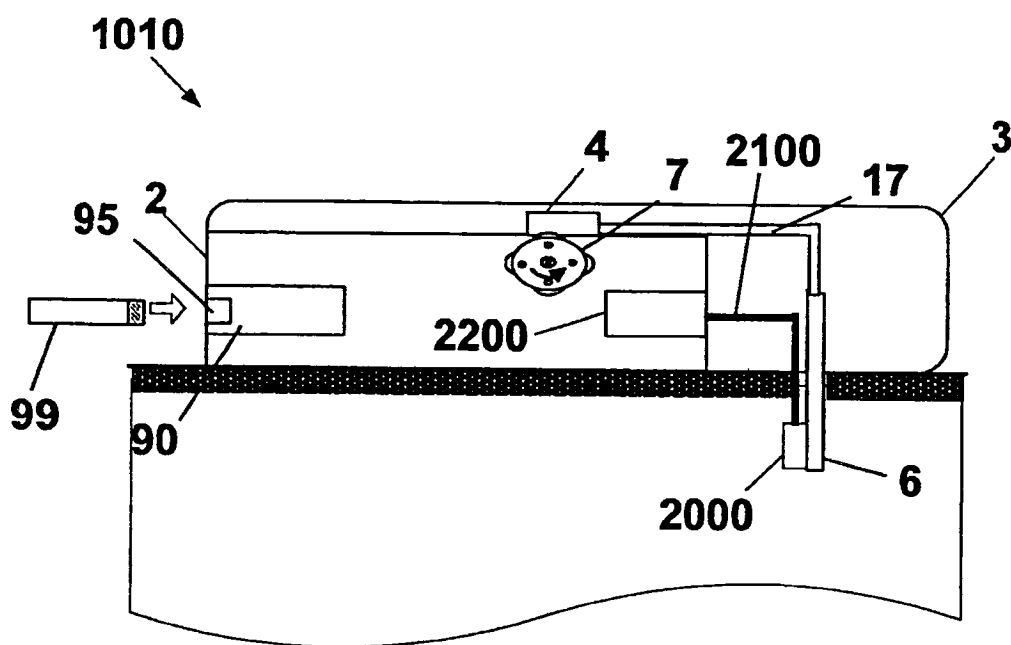


图 9

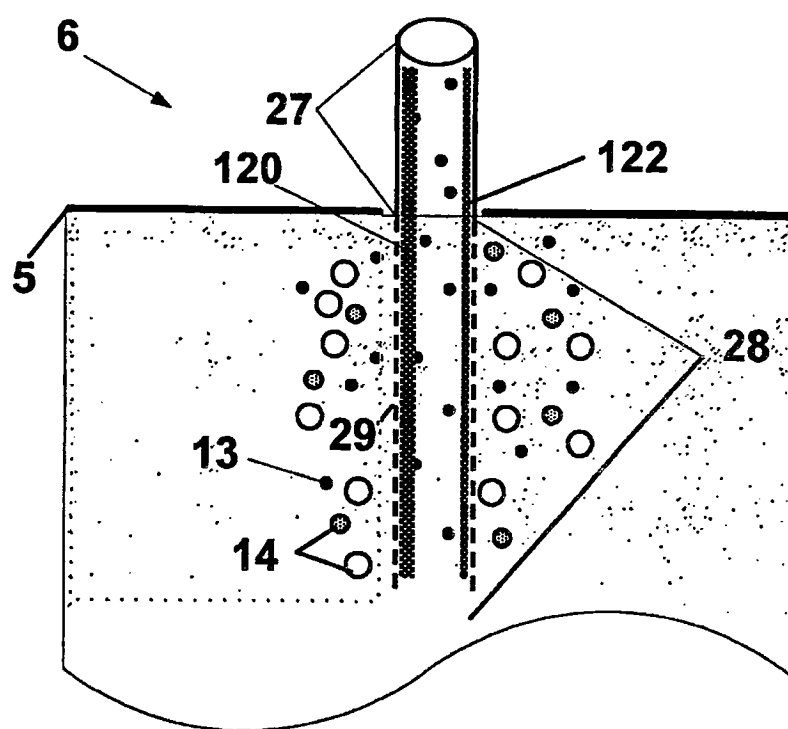


图 10

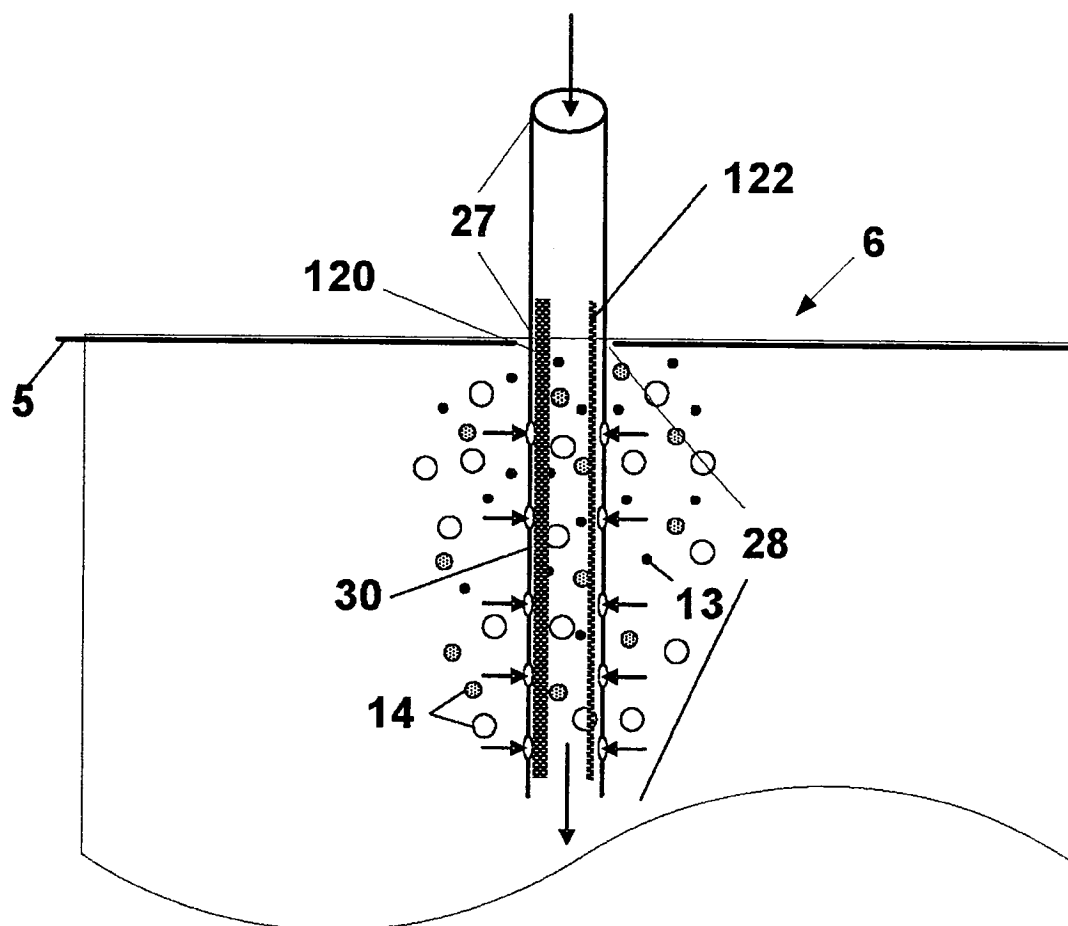


图 11

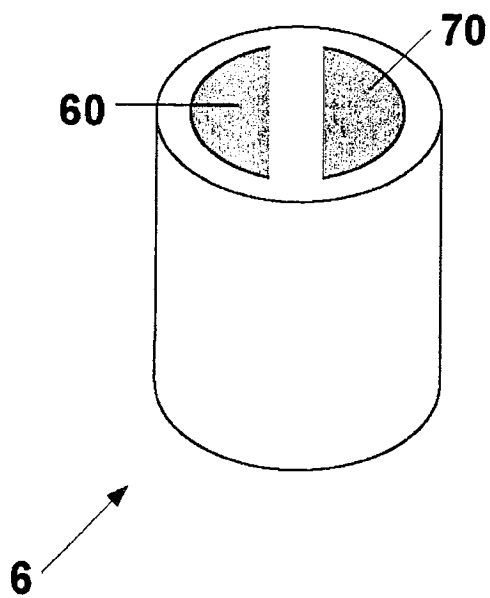


图 12a

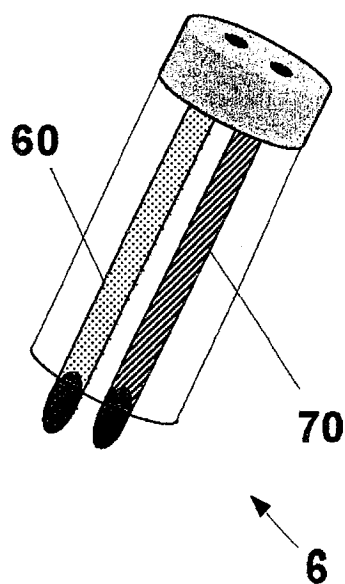


图 12b

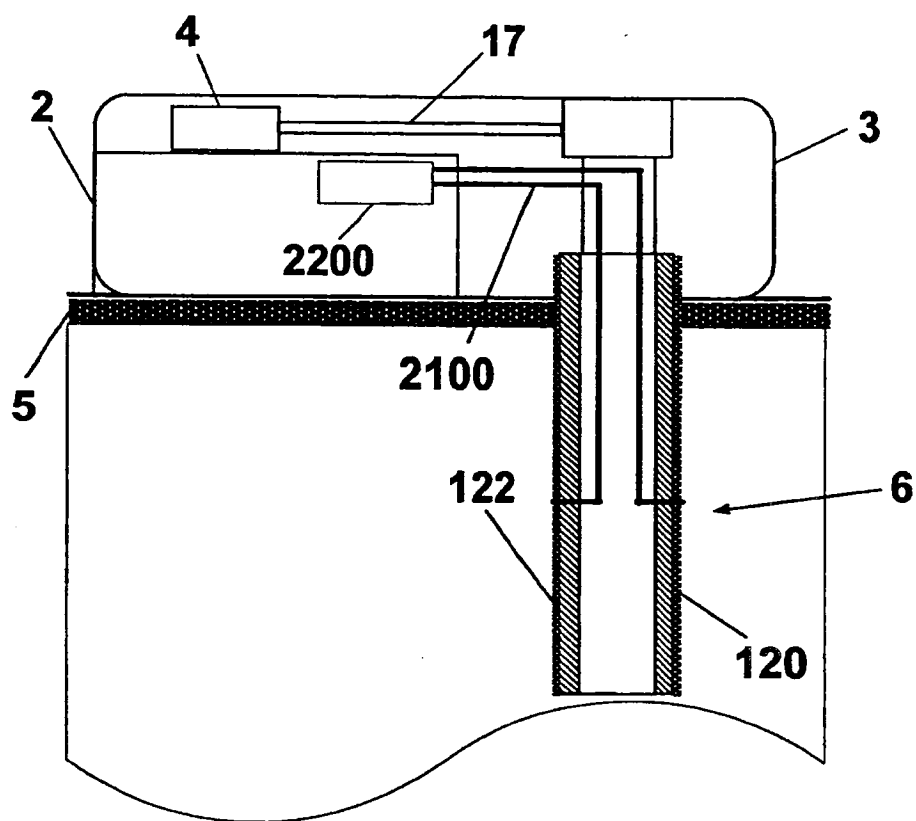


图 13a

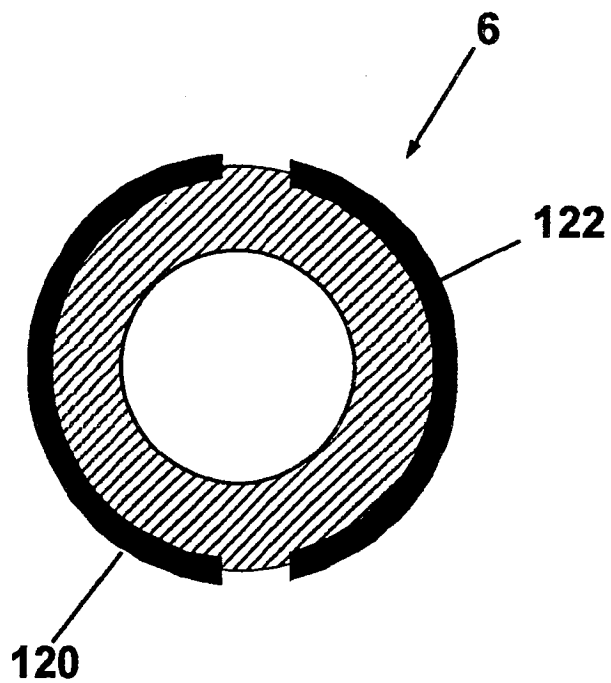


图 13b

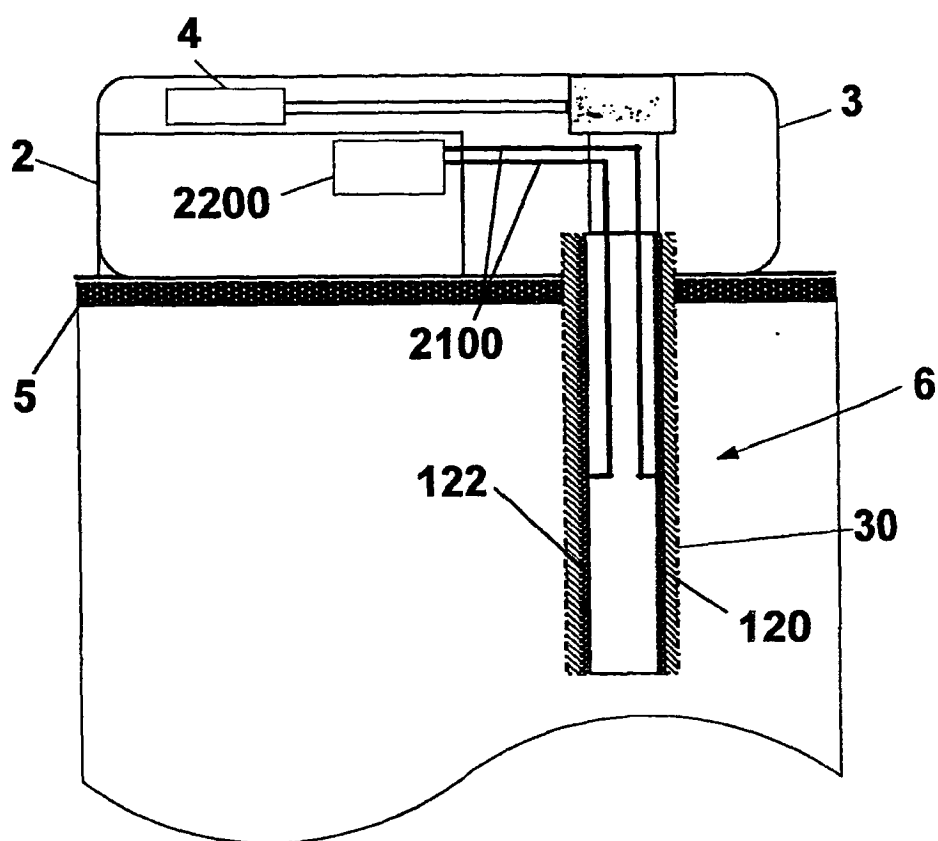


图 14a

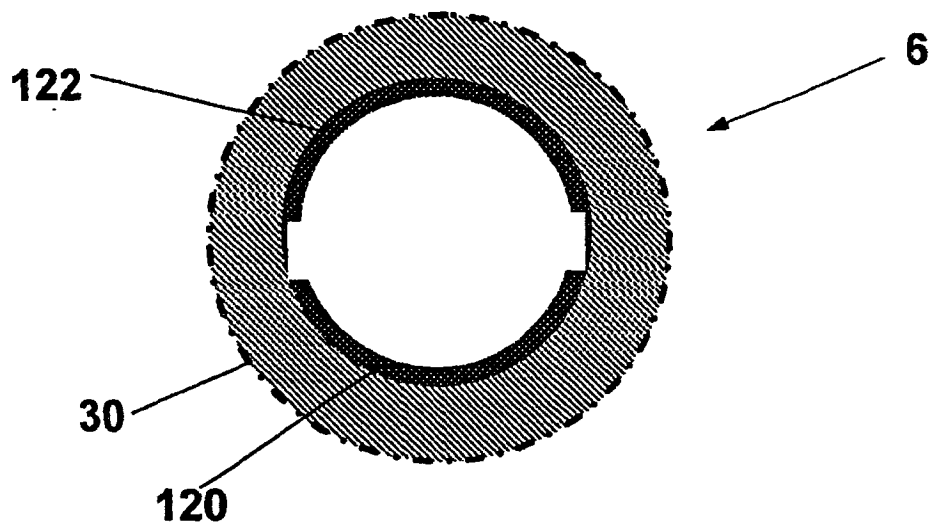


图 14b

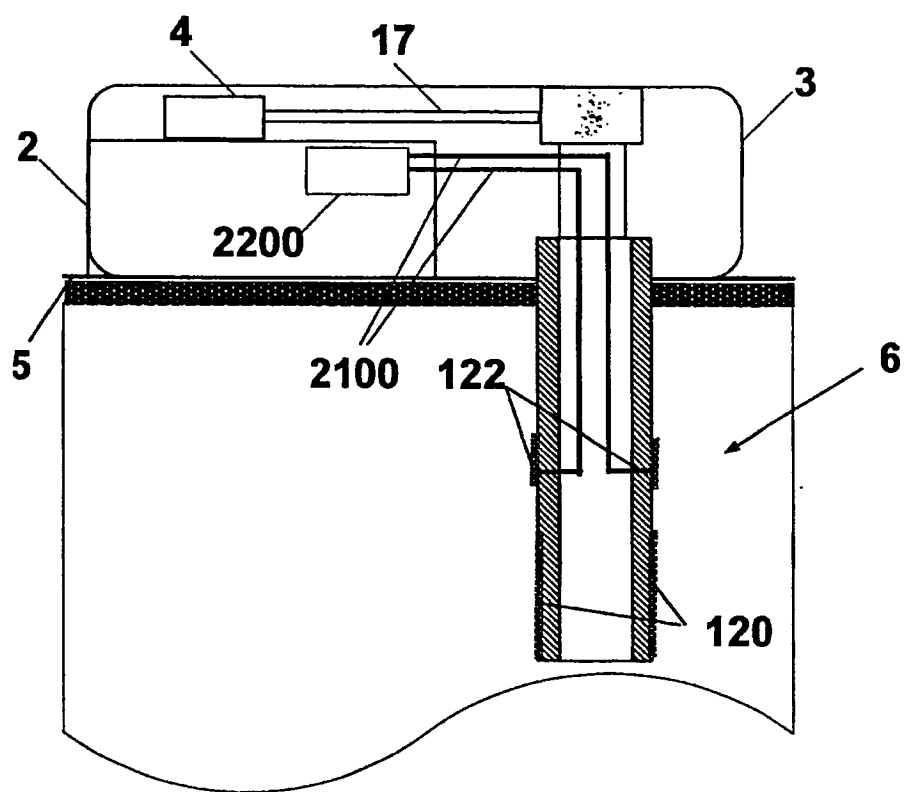


图 15a

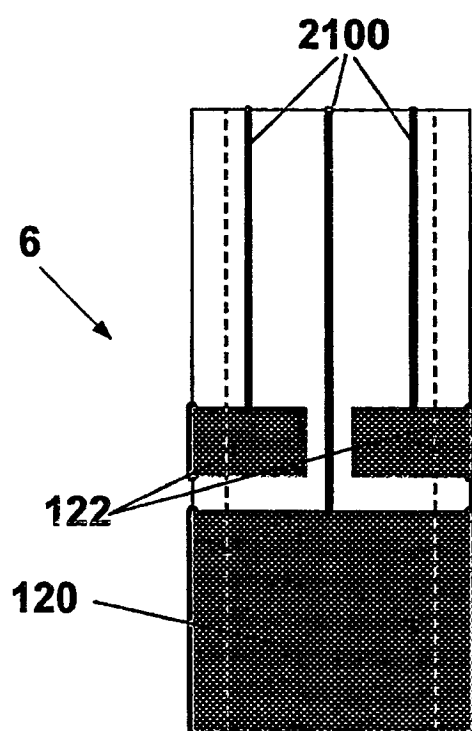


图 15b

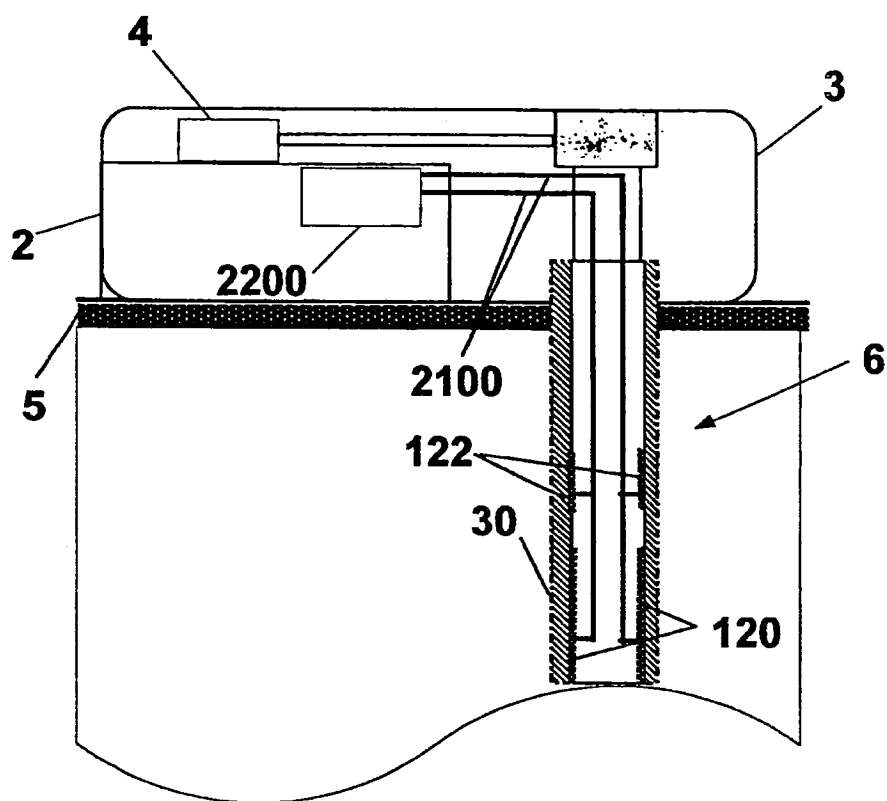


图 16a

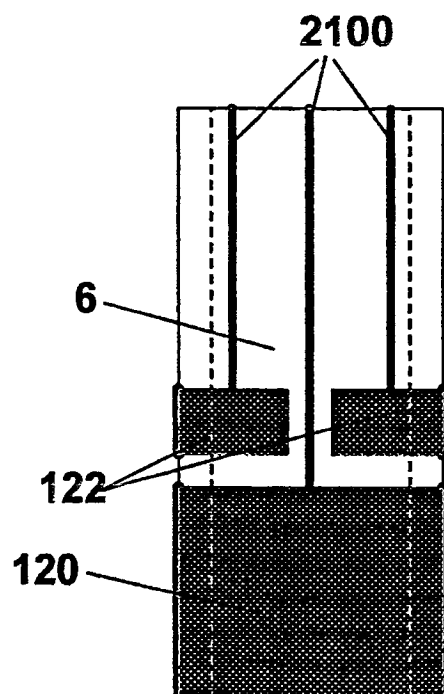


图 16b

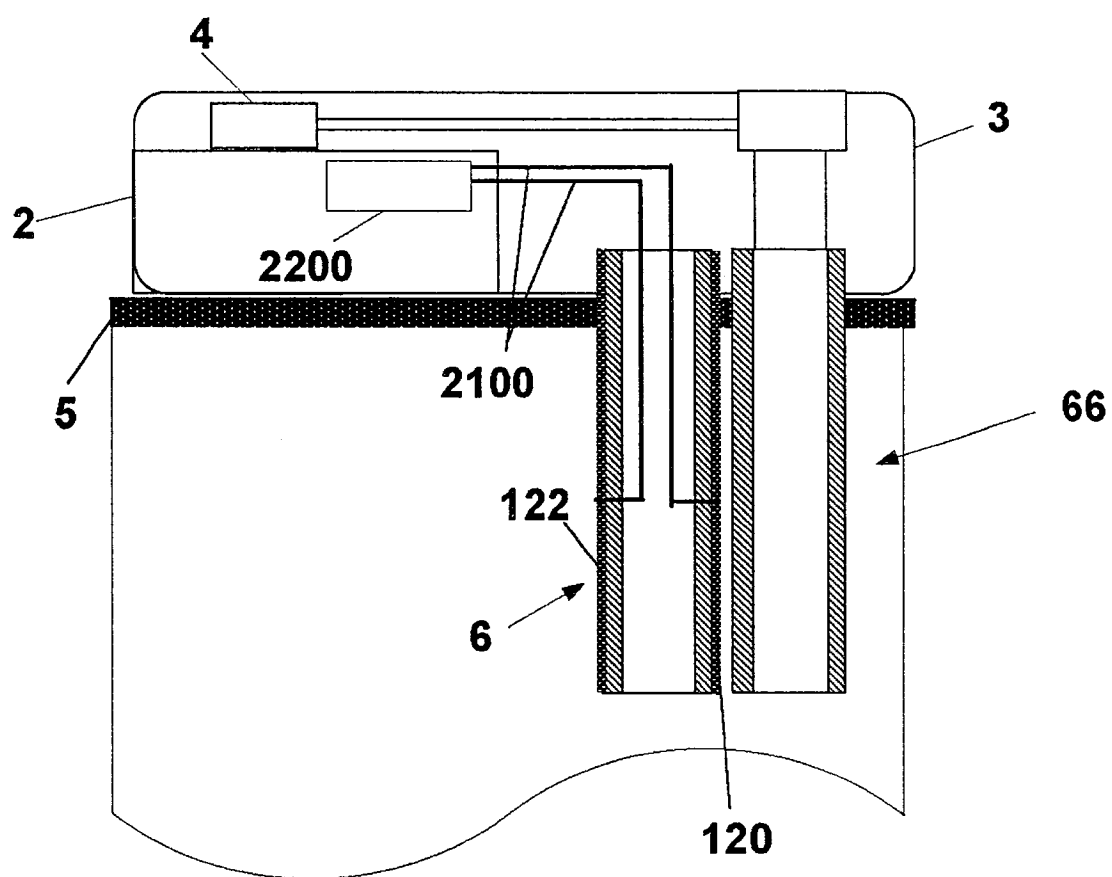


图 17a

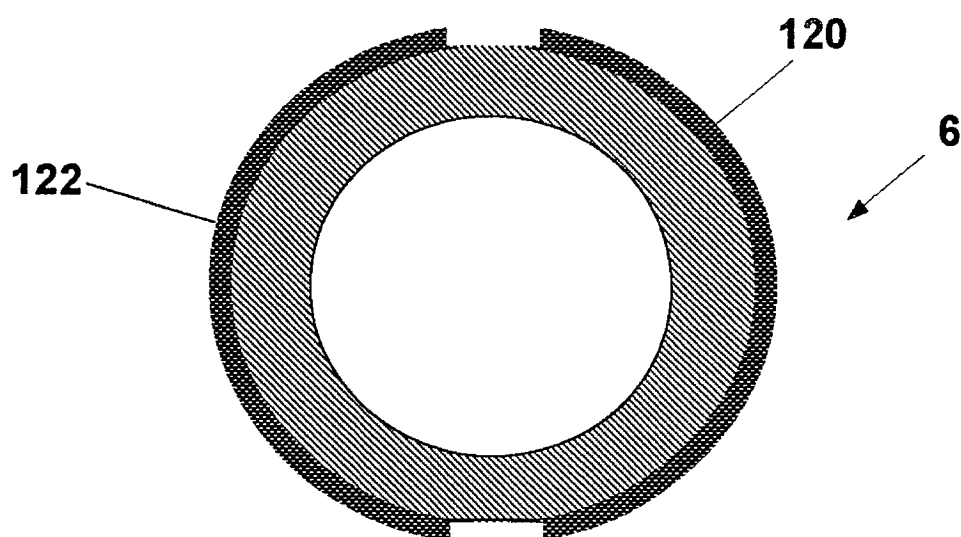


图 17b

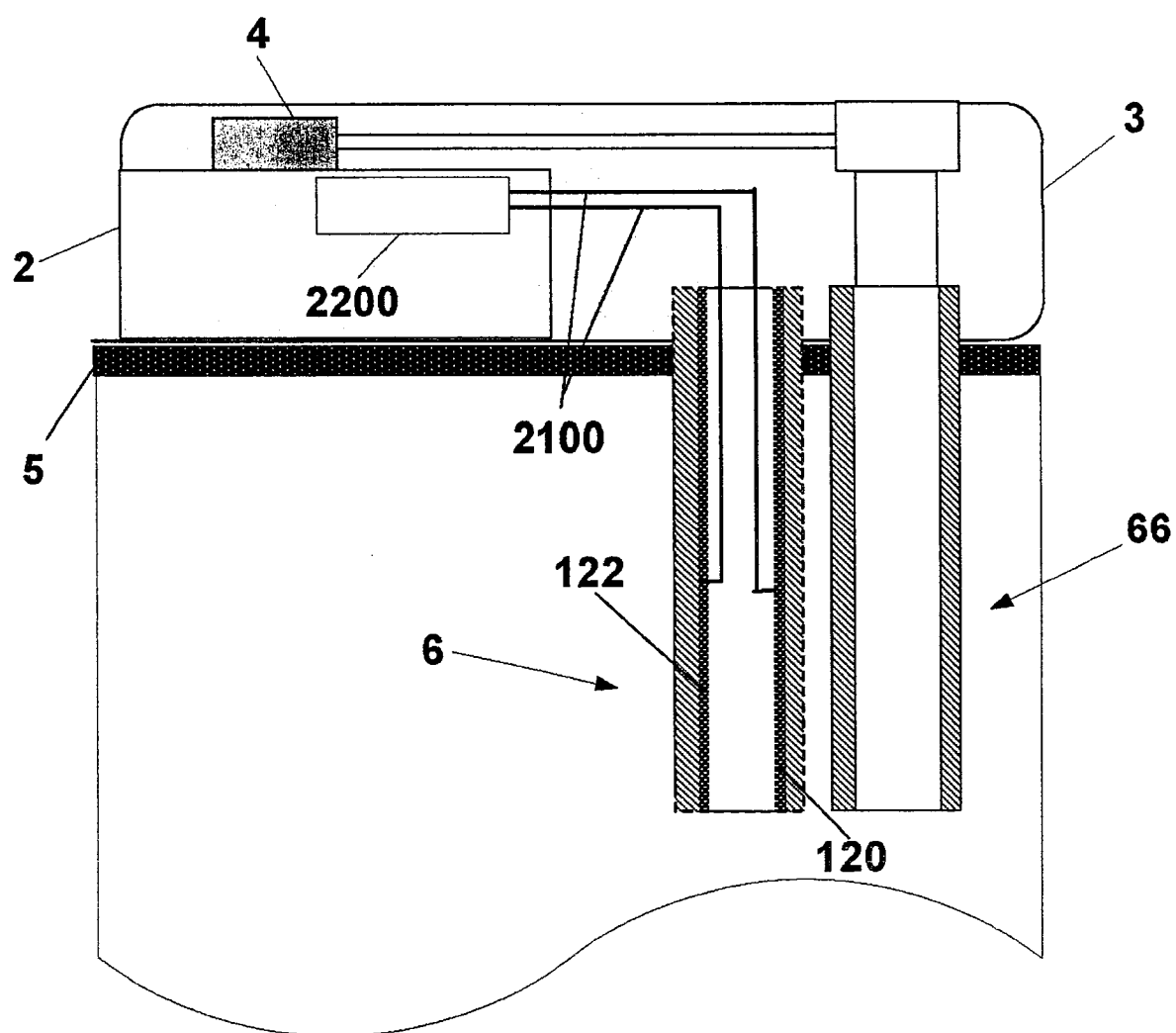


图 18a

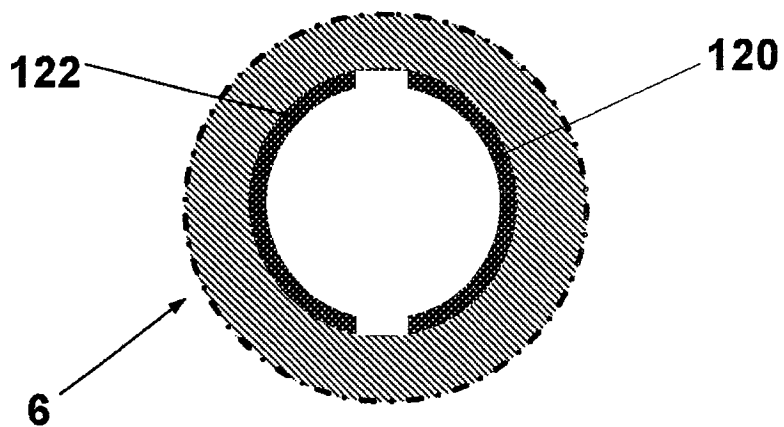


图 18b

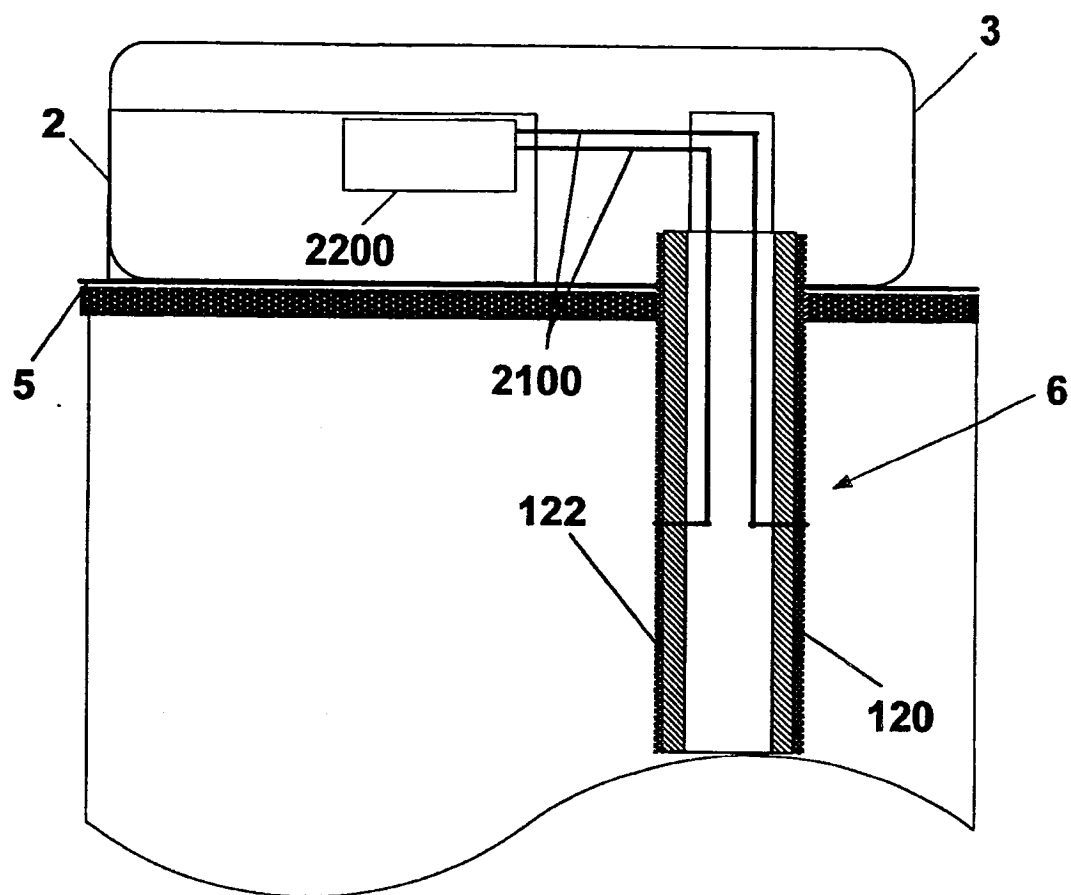


图 19a

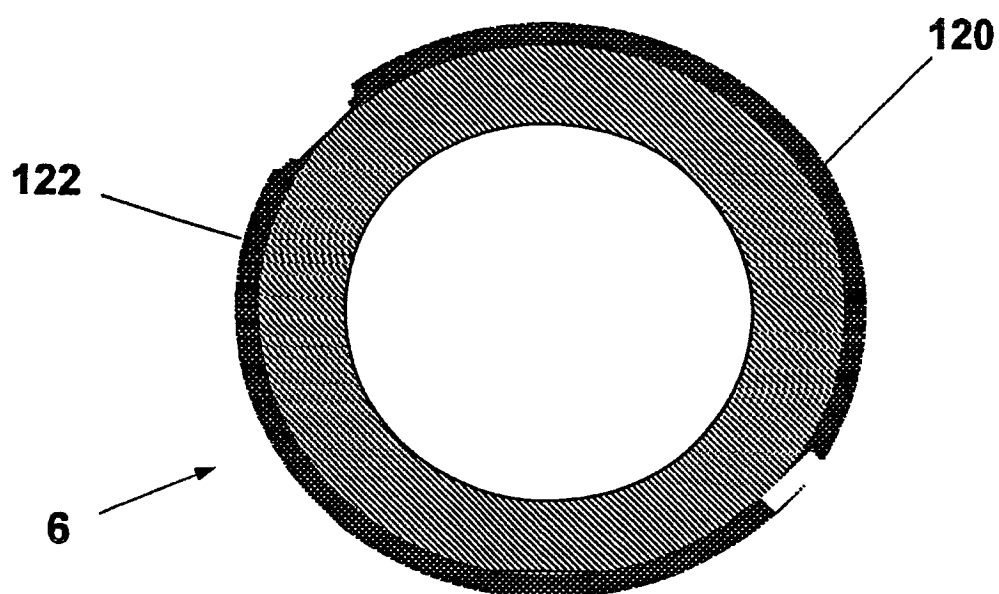


图 19b

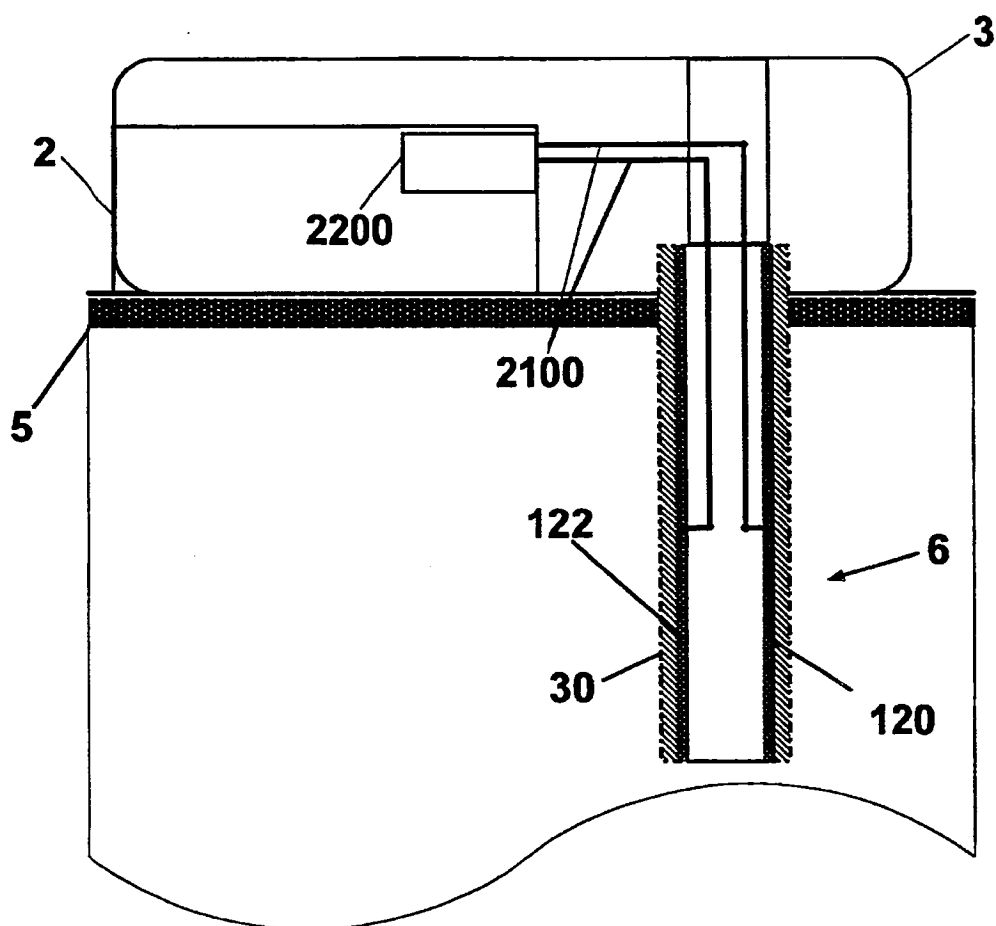


图 20a

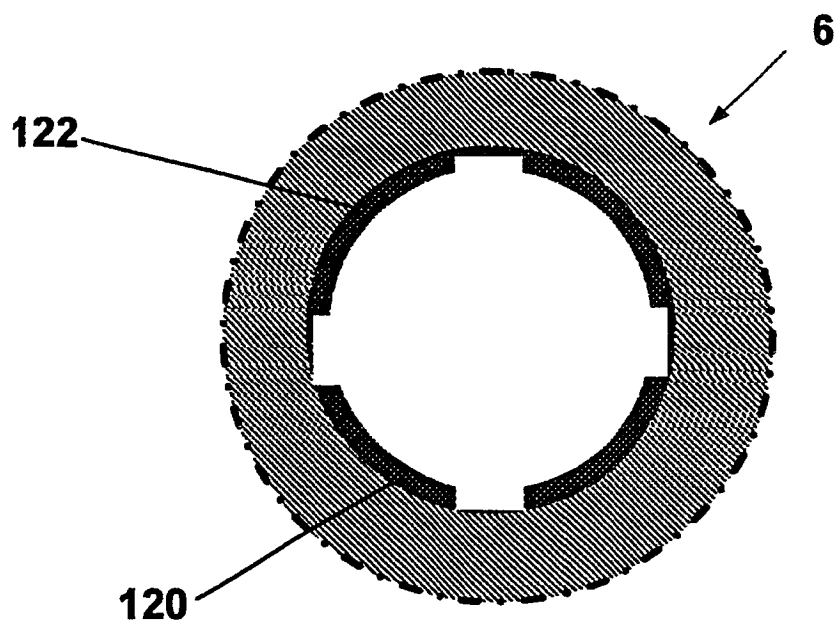
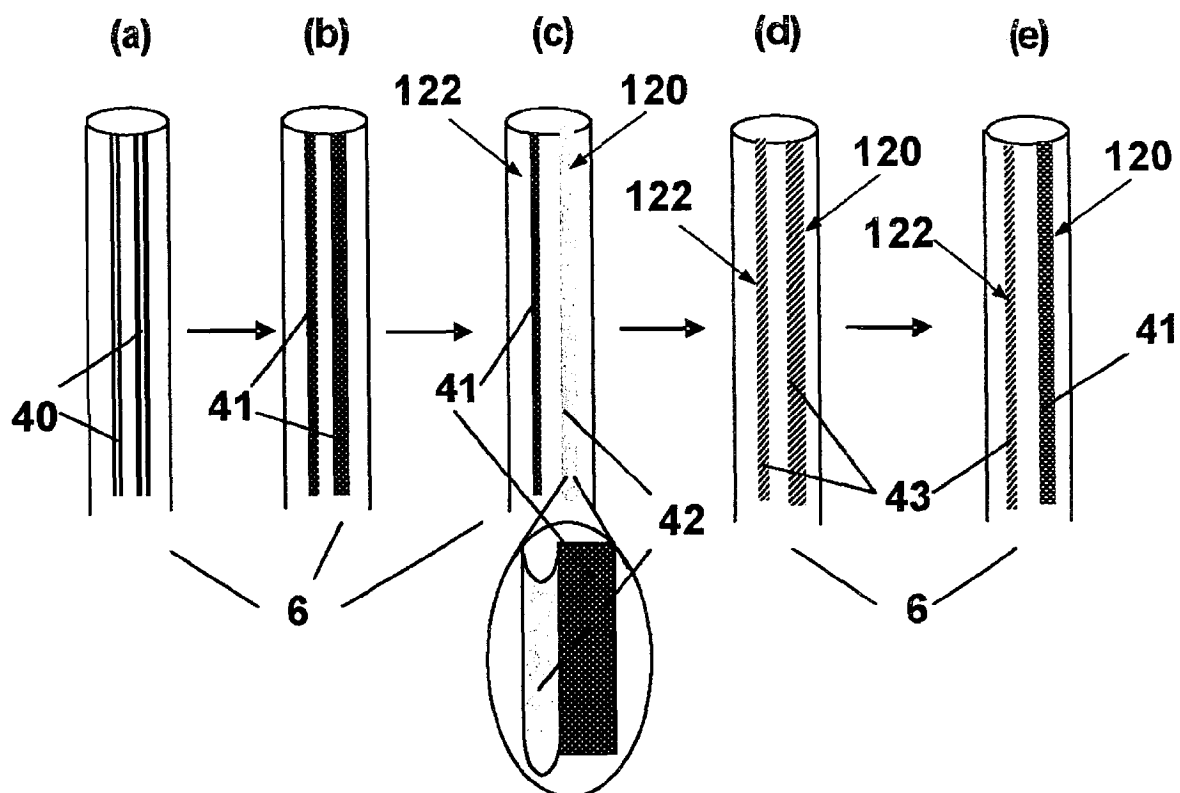


图 20b



- | | | | |
|-----------|--|---|--------|
| 40 | | - | 凹槽 |
| 41 | | - | 导电材料 |
| 42 | | - | 保护层 |
| 43 | | - | 电化学试剂盖 |

图 21

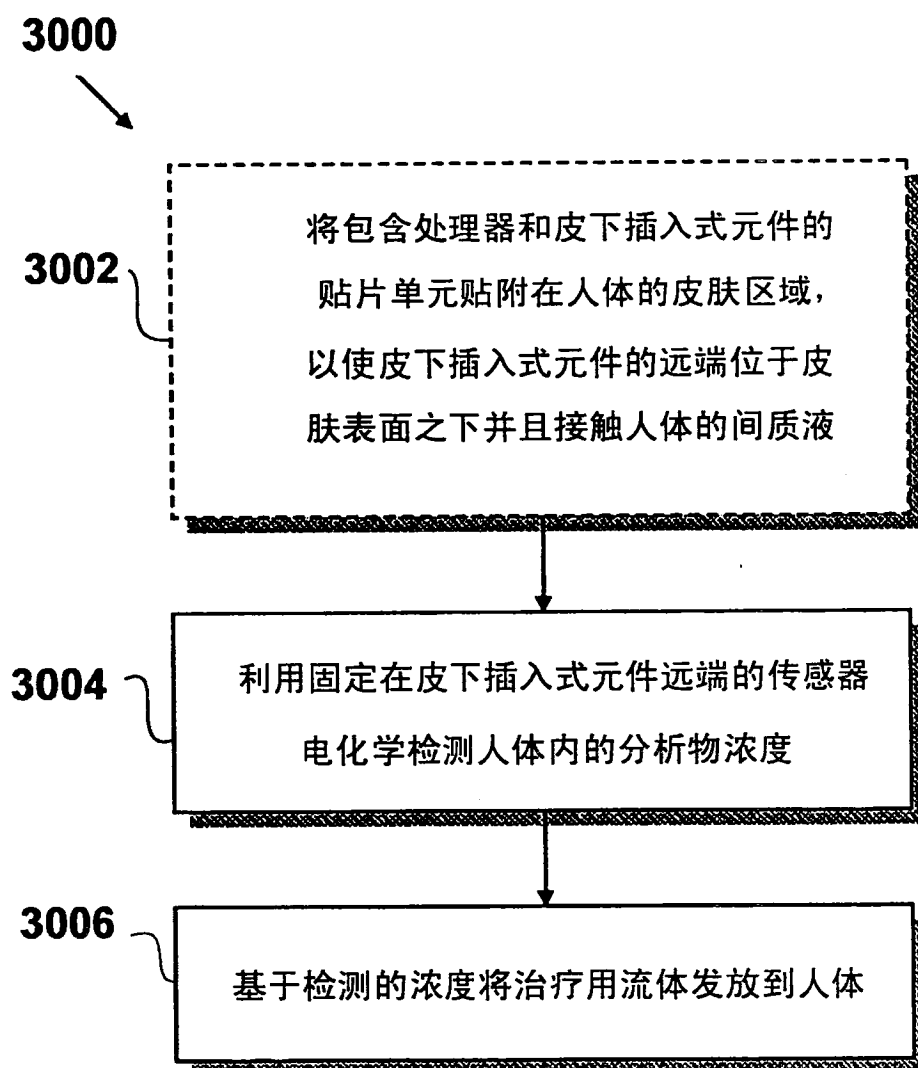


图 22