

# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102196769 A

(43) 申请公布日 2011. 09. 21

(21) 申请号 200980141917. 0

(22) 申请日 2009. 10. 02

(30) 优先权数据

08165703. 3 2008. 10. 02 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 04. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/062823 2009. 10. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02010/037847 DE 2010. 04. 08

(71) 申请人 视觉股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 A·穆勒 P·赫布雷克茨玫尔

(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

代理人 柳冀

(51) Int. Cl.

A61B 5/1459 (2006. 01)

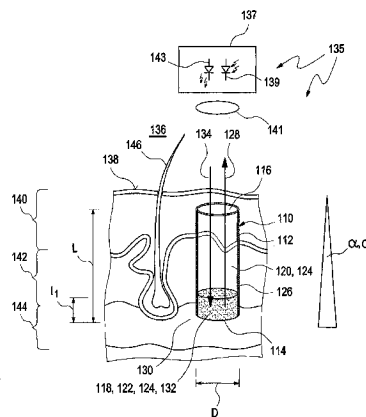
权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 5 页

## (54) 发明名称

可植入的传感元件

## (57) 摘要

本发明涉及用于检测体液或体组织 (130) 中的至少一种分析物、特别用于测定体液中的至少一种代谢物浓度的传感元件 (110)。所述传感元件 (110) 包括可植入的整块成形体 (112)，其包括传感端 (114) 和耦合端 (116)。成形体 (112) 在传感端 (114) 的区域包括至少一个传感区 (118)，其包括至少一种传感材料 (122)。所述传感材料 (122) 在分析物存在下改变至少一种光学可测量性质。所述成形体 (112) 还包含至少一个光学透明耦合部分 (120)，其被调整以适合在传感区 (118) 和耦合端 (116) 之间传输至少一个光谱范围的电磁辐射。在传感区 (118) 中，成形体 (112) 包含至少一种光学透明基质材料 (124)，分析物可至少部分扩散通过基质材料 (124) 到传感材料 (122)。传感材料 (122) 埋置在基质材料 (124) 中。耦合部分 (120) 至少部分由基质材料 (124) 形成。



1. 用于检测体液或体组织 (130) 中的至少一种分析物、特别是用于测定体液中的至少一种代谢物浓度的传感元件 (110), 其中传感元件 (110) 包括可植入的整块成形体 (112), 其中成形体 (112) 包括传感端 (114) 和耦合端 (116), 其中成形体 (112) 在传感端 (114) 的区域包括至少一个传感区 (118), 其中传感区 (118) 包括至少一种在分析物存在下改变至少一种光学可测量性质的传感材料 (122), 其中成形体 (112) 还具有至少一个光学透明耦合部分 (120), 其中耦合部分 (120) 设计为用以在传感区 (118) 和耦合端 (116) 之间传输至少一个光谱范围内的电磁辐射, 其中成形体 (112) 在传感区 (118) 具有至少一种光学透明基质材料 (124), 其中分析物可至少部分扩散通过基质材料 (124) 到传感材料 (122), 并且其中传感材料 (122) 埋置在基质材料 (124) 中, 其特征在于耦合部分 (120) 至少部分由基质材料 (124) 形成。

2. 前一权利要求的传感元件 (110), 其中所述耦合部分 (120) 基本不含传感材料 (122)。

3. 前述权利要求中任一项的传感元件 (110), 其中所述传感材料 (122) 固定在基质材料 (124) 中。

4. 前述权利要求中任一项的传感元件 (110), 其中所述传感材料 (122) 至少部分埋置在微囊形式的基质材料 (124) 中。

5. 前述权利要求中任一项的传感元件 (110), 其中在传感元件 (110) 的植入状态中, 传感区 (118) 中的基质材料 (124) 与体液和 / 或体组织 (130) 直接接触。

6. 前述权利要求中任一项的传感元件 (110), 其中所述耦合部分 (120) 被设计为具有基本上均一折射率的细长耦合部分 (120)。

7. 前述权利要求中任一项的传感元件 (110), 其中所述基质材料 (124) 包含至少一种固化形式的可固化塑料, 特别是可交联塑料, 特别是生物相容性可交联塑料。

8. 前一权利要求的传感元件 (110), 其中所述可交联塑料包括至少一种水凝胶和 / 或至少一种无规共聚物。

9. 前述两个权利要求中之一的传感元件 (110), 其中使用至少一种以下材料制备所述可交联塑料: nelfilcon 聚合物; 可交联聚乙酸乙烯酯或可交联聚乙酸乙烯酯衍生物; 可交联聚乙烯醇或可交联聚乙烯醇衍生物; 基于聚乙二醇、特别是基于以下聚合物中的至少一种的可交联的聚合物: 二(丙烯酸酯) 聚乙二醇、二(丙烯酸酯氨基) 聚乙二醇、基于聚乙二醇的聚氨酯、二-或三-异氰酸酯、丙烯酸酯异氰酸酯; 基于可交联硅酮水凝胶共聚物、特别是基于二(氨基二甲基) 硅氧烷和 / 或亲水性二-和 / 或三-异氰酸酯和 / 或丙烯酸酯异氰酸酯的共缩聚物的可交联聚合物; 远整聚合物和 / 或多价亲水性聚合物。

10. 前述权利要求中任一项的传感元件 (110), 其中所述成形体 (112) 完全或部分地设置有生物相容性涂层 (126), 特别是多层涂层和 / 或等离子体涂层。

11. 前述权利要求中任一项的传感元件 (110), 其中所述成形体 (112) 还包括至少一种促进愈合的活性物质。

12. 前一权利要求的传感元件 (110), 其中所述促进愈合的活性物质以能扩散到周围体组织 (130) 的方式被设置在成形体 (112) 之内和 / 或之上。

13. 前述权利要求中任一项的传感元件 (110), 其中在传感区 (118) 中还埋置了至少一种参比材料 (132), 特别是参比颗粒, 其中参比材料 (132) 具有在分析物存在下基本上不变

的至少一种光学可测量参比性质。

14. 包括至少一个前述权利要求中任一项的传感元件 (110) 和至少一个光学探测器 (139) 的传感装置 (135), 其中所述探测器 (139) 设计为就植入体组织 (130) 中的传感元件 (110) 而言, 用于与耦合端 (116) 光学耦合和用于测量传感材料 (122) 的至少一种光学可测量性质。

15. 产生用于检测体液或体组织 (130) 中的至少一种分析物的传感元件 (110)、特别是针对传感元件 (110) 的前述权利要求中任一项的传感元件 (110) 的方法, 该方法包括以下步骤:

- 将用于制备光学透明耦合部分 (120) 的具有至少一种第一可固化预聚物的第一预聚物液体 (152) 引入到套管 (158) 中;

- 将用于制备传感区 (118) 的具有至少一种第二可固化预聚物的第二预聚物液体 (156) 引入到套管 (158) 中;

- 将至少一种传感材料 (122) 引入到第二预聚物液体 (156), 其中传感材料 (122) 在分析物存在下改变至少一种光学可测量性质; 和

- 使第一预聚物液体 (152) 和第二预聚物液体 (156) 进行交联, 从而得到具有传感端 (114) 和耦合端 (116) 的成型体 (112)。

16. 前一权利要求的方法, 其中所述交联包括以下交联中的至少一种: 光化学交联, 特别是通过 UV 光的交联; 热交联。

17. 前述方法权利要求中任一项的方法, 其中所述第一可固化预聚物和第二可固化预聚物至少部分化学上相同并且特别是包含可固化基质材料 (124)。

18. 前述方法权利要求中任一项的方法, 其中成型体 (112) 就其外形而言至少部分与套管 (158) 内腔的形状对应。

19. 前述方法权利要求中任一项的方法, 其中套管 (158) 至少部分透明。

20. 前述方法权利要求中任一项的方法, 其中第一预聚物液体 (152) 和 / 或第二预聚物液体 (156) 借助负压的吸入和 / 或借助超压的压入从至少一个预聚物贮器被引入到套管 (158) 中。

21. 前述方法权利要求中任一项的方法, 其中所述成型体 (112) 也可以另外设置有涂层 (126), 其中涂层 (126) 包括以下涂层 (126) 中的至少一种:

- 生物相容性涂层, 特别是水凝胶涂层;

- 多层涂层;

- 具有至少一种促进愈合的活性物质的涂层;

- 具有在分析物存在下改变至少一种光学可测量性质的至少一种第二传感材料 (122) 的涂层。

22. 前一方法权利要求的方法, 其中所述涂层 (126) 借助以下方法中的至少一种施加: 浸渍法, 特别是具有至少一个随后的交联步骤以使涂层 (126) 交联的至少一种浸渍法; 借助具有至少两个挤出腔的套管 (158) 的共挤出法, 其中至少一个第一挤出腔用于产生涂层 (126) 且至少一个第二挤出腔用于产生耦合部分 (120) 和 / 或传感区 (118)。

23. 前述两个方法权利要求之一的方法, 其中在施加涂层 (126) 前进行至少一个预处理步骤, 以改善涂层 (126) 对成型体 (112) 的粘着。

## 可植入的传感元件

### [0001] 描述

[0002] 本发明涉及用于检测体液或体组织中至少一种分析物的传感元件。本发明进一步涉及包括本发明的传感元件和光学探测器的传感装置。本发明还涉及产生传感元件的方法。这种传感元件、传感装置和方法特别用于测定体液和 / 或体组织中至少一种代谢物浓度。这种代谢物可例如包括但不限于血糖、乳酸盐、胆固醇或其它类型的分析物和代谢物。但是,可替代地或另外地,传感元件或传感装置也可用于其它分析领域,例如化学分析领域,特别是原位分析、过程监控或类似的领域。

[0003] 用于测定分析物或代谢物浓度的常规系统在许多情况下是基于产生体液样品,例如血滴,然后通过适合的测量仪器测试其分析物含量。在此,例如,可采用光学和 / 或电化学测量法。

[0004] 为了减小频繁产生血样给患者带来的不便,已经开发了用于测量分析物浓度的各种非侵入性或最低侵入性技术。下面详细讨论血糖浓度的测定而不限制本发明的保护范围,其中可替代地或另外地,当然也可检测其它类型的分析物和代谢物。

[0005] 用于测定分析物浓度的侵入性技术通常基于可植入到体组织和 / 或体液中的传感器,它可通过光学和 / 或电化学方式测定分析物浓度。

[0006] 为此,在一种或多种特定分析物存在下,光学系统通常使用能改变至少一种光学可测量性质的至少一种传感材料。该光学可测量性质可以最多样的方式,采用其中现有技术已知许多不同的方法、传感材料和测量装置。原则上,所有这些已知的传感材料也可用于本发明的范围内。

[0007] 因此,例如 WO 01/13783 描述了针对葡萄糖的眼部传感器,它被设计为镜片。该眼部传感器包括,作为传感材料,用第一荧光标记做标记的葡萄糖受体和用第二荧光标记做标记的葡萄糖竞争剂(“供体”)。这样选择这两个荧光标记使得当竞争剂与受体结合时,第二荧光标记的荧光由于共振荧光能量转移而被扑灭(淬灭)。通过监控可淬灭荧光标记的荧光最大值附近波长处的荧光强度的变化,可以测量被葡萄糖取代的荧光标记竞争剂的比例。以这种方式,可以测定眼液中葡萄糖浓度。还可以使用该测量以由此推测血糖浓度。其它类型的检测也可考虑,且对于本领域技术人员是熟悉的,例如第一荧光标记的荧光检测。

[0008] WO 02/087429 描述了荧光光度计,借助荧光光度计通过测量眼液的葡萄糖浓度可以确定血糖浓度。所描述的装置能同时测量不同波长处的两个荧光强度。

[0009] 但是,当在植入的传感器中使用借助光学传感材料的光学检测系统时,挑战当然总是在于从测量装置到传感材料和 / 或以相反方向,即从传感材料到测量装置传导光学信号。在 WO 01/13783 和 WO 02/087429 所述的装置中,这个问题不那么重要,因为覆盖植入的传感器的组织层在眼睛部位通常是透明的,因而允许光信号输入或输出耦合。然而,当传感器被植入不透明的皮肤局部时增加了光耦合的技术挑战。所以,本发明不限于用于眼睛部位,而还包括在植入的传感器被不透明组织部分覆盖的身体部位植入的可能性。

[0010] 为了克服上述光耦合问题,从现有技术可获知各种系统。所以,例如, WO 2005/054831 A1 描述了用于测定葡萄糖浓度的传感元件,其使用光波导。传感元件被施加

到光波导的远端,该传感元件包括能与至少一种目的分析物结合的结合蛋白。传感元件进一步包括至少一种报道基团,如果分析物浓度改变则该报道基团经历荧光变化。传感元件任选包括参照群,该参照群具有如果分析物浓度改变而其荧光性质基本不变的荧光性质。

[0011] 在 D. Meadows 和 J. S. Schultz :Fiber-optic biosensors based on fluorescence energy transfer, Talanta, 第 35 卷, no. 2, 第 145-150 页, 1988 描述了基于荧光能量转移的生物化学葡萄糖测试方法。尤其是,建议使用光波导以与传感元件耦合。传感元件包括中空透析纤维,待检测的分析物,在该情况中是葡萄糖,通过该透析纤维能扩散以便到达位于透析纤维内部的传感材料。

[0012] US 7, 226, 414 B2 描述了用于植入到动物体皮下组织内的葡萄糖传感装置。传感材料设置于第一室中,葡萄糖能从体组织进入第一室。传感元件进一步包括具有参比溶液的参比室。还建议使用连接检测设备与室的光导纤维以耦合读出装置。

[0013] US 2007/0122829 A1 建议了用于测量液体或基质中的分析物浓度的系统、装置和方法。建议一种热动力学稳定的、分析物结合配体。在该情况中,还再次建议以纤维形式并与传感元件耦合的单光波导的使用,该光波导连接检测装置与植入的传感元件。

[0014] 但是,除了也可用于例如本发明的上下文中的所公开的传感材料之外,WO 2005/054831 A1、D. Meadows 等人的公开、US 7, 226, 414 B2 和 US 2007/0122829 A1 在实践中有重要的缺点。一个重要的缺点特别是在于这种传感元件的生产昂贵,因为首先必需生产实际的传感元件本身,之后该元件必需与适合的光导纤维连接以便随后植入该设施。由于光导纤维在实践中对机械负荷相当敏感,所以也可能发生光波导在植入过程中被损坏,由此传感元件的功能被不利地影响或甚至被阻止。此外,为了移除包括光纤的传感元件,有时必需在体组织中进行相当大的干预,因为将光导纤维拉出体组织外通常引起传感元件与光导纤维脱离。

[0015] 因此,本发明的目的是提供传感元件及其制备方法,该传感元件和方法避免了已知传感元件和方法的上述缺点。特别地,该传感元件将允许光学探测器的可靠并机械稳定的耦合,其中同时保证快速并尽可能无痛的植入。

[0016] 通过本发明用独立权利要求的特征实现了该目的。在从属权利要求中表征了可单独或也可组合实施的本发明的有利改进方案。

[0017] 建议了用于检测体液或体组织中至少一种分析物的传感元件,该传感元件可特别用于测定体液中至少一种代谢物浓度。对于分析物可能的实例,可以参照上面现有技术的描述。术语“检测”在该情况中可理解为指分析物浓度的定量和 / 或定性测定,即体液中分析物的量和 / 或浓度的测定和 / 或对事实上体液中究竟是否含分析物的问题的回答。

[0018] 所述传感元件包括可植入的、整块成形体。术语“可植入的”应理解为指成形体实质上由生物相容性材料制成和 / 或具有生物相容性涂层,使得该成形体可超过较长的时间(例如超过数天和 / 或数周)保持在体组织中的植入状态,而没有引起排斥反应和 / 或体组织的发炎和 / 或中毒。术语“整块”应理解为指成形体实质上被设计为单个成形部分,其即使在机械负荷(例如通常在植入传感元件和 / 或从体组织取出它时出现的压应力和 / 或拉应力)下也不会拆分为多个部分。特别地,术语“整块”还包括成形部分可在一个操作步骤中制备。特别是,如下面所述的,传感区和耦合部分在这种负荷下不应彼此松脱。

[0019] 成形体特别可以是整体细长设计,即具有大于成形体直径的长度的设计。例如,成

形体可为具有圆形或多边形横截面的柱形设计。总的说来,成形体应具有至少大致相应于真皮和表皮的总厚度的长度,从而在植入的传感元件中传感端设置在低的真皮层或皮下组织层(皮下层)中,以便检测那里的分析物。

[0020] 传感区包括在分析物存在下能改变至少一种光学可测量性质的至少一种传感材料。这样设计传感材料使得该传感器对待检测的至少一种分析物反应敏感。这种传感器性质优选对待检测的分析物是专属的。如从上述现有技术已知的,可使用各种检测原理。例如,分析物可与传感材料发生化学反应(例如通过共价键、配位键或类似连接结合),其中这种键例如通过分析物和/或传感材料和/或传感材料与分析物的结合的荧光性质和/或颜色性质的变化可被检测。较松弛的结合也是可能的,例如物理结合和/或传感材料与分析物的接近,其例如于是可被分光检测。但是,在任何情况中,以这样的方式设计传感材料,使得当在传感元件环境中分析物浓度变化时或当在传感元件环境中存在分析物时,植入物的至少一种光学可检测物理和/或化学性质发生改变。

[0021] 为了从传感区输入或输出光耦合,成形体还具有至少一个光学透明的耦合部分。对该耦合部分进行设计以在传感区和耦合端之间传输至少一个光谱范围的电磁辐射,所述耦合部分在空间上与传感区分开但与后者整块地形成成形部分。所以,与从现有技术已知的借助其耦合到可植入的传感元件的光导纤维相反,在本发明的上下文中建议耦合部分整块地与传感区连接。这保证了增强的机械稳定性,因为特别在耦合部分与传感区之间的连接位置处,不再存在可在拉应力下变松并且在传感元件植入或从组织取出时可导致传感元件破坏的任何连接。

[0022] 此外,耦合部分不一定必需被设计为传统意义上的“光波导”,而只是构成“窗”,例如借助它可以与传感区光学耦合。在植入状态中,耦合部分的耦合端仍可位于最上皮肤层的下面,以便可通过仍基本上透明的(至少在可见、红外和/或紫外光谱范围)该最上皮肤层进行光学耦合。可以很大程度地弃用光波导性质,如特别是具有核和壳的光导纤维以适应折射率或渐变折射率型光导纤维的性质。

[0023] 根据本发明,通过成形体在传感区具有至少一个光学透明基质材料,实现了成形体与传感区之间的这种整体性。这样选择基质材料使得待检测的分析物可至少部分通过基质材料扩散到埋置在基质材料中的传感材料。但是,同时耦合部分也至少部分由基质材料形成。以这种方式保证了成形体的上述整体性,因为传感区和耦合部分此时只通过如下相区别,即传感区中埋置有传感材料,而耦合部分优选基本上没有传感材料。

[0024] 此处基质材料可理解为指单相材料,也就是说具有宏观以及微观均质性质的材料,例如在交联形式中具有单一基本单元的材料。但是可替代地,也可将基质材料配制为多相材料,也就是说例如在宏观水平下基本上均质但在微观水平下具有几相的材料。作为这类微观均质、多相体系的实例,可以提到硅酮水凝胶,其中水凝胶相只是彼此一起存在的几相中的一相。但是,可替代地或另外地,还可使用其它基质材料,例如无规共聚物,即其中两个或两个以上的不同基本单元以随机顺序彼此相续的共聚物。这种无规共聚物也经常形成均质相。

[0025] 可特别是通过基质材料和/或基质材料的前体在传感区和在耦合部分的区域中至少基本上同时固化来产生耦合部分和传感区。前体应理解为任何所需的起始产品或中间产品,它自己或与其它物质一起可通过化学反应或也可通过相转变形成基质材料。为了避

免传感材料至少在传感元件被正常植入到体组织期间扩散到周围体组织中,可特别通过适合的埋置和 / 或通过化学键合将传感材料固定在基质材料中。特别地,可将传感元件至少部分地埋置在微粒或纳米粒中,特别埋置在微囊或纳米囊中。

[0026] 在传感元件植入状态中,如果传感区中的基质材料与体液和 / 或体组织直接接触,则也是优选的。为了这个目的,可以特别地弃用将传感元件区域中的基质材料包裹。还可弃用昂贵的膜,例如现有技术已知的透析膜。

[0027] 如上面所述的,可特别是将耦合部分设计为具有基本上均一折射率的细长耦合部分。此处“细长”可理解为指具有至少 2、优选 5、特别优选约 10 或大于 10 的因数的长度与直径之间的比例。直径可例如在 100 微米至 1 毫米范围内,特别在 200 微米至 500 微米范围内。长度可例如在 1 至 8 毫米范围内,优选在 2 至 5 毫米范围内。直径与长度之间的比例优选在 1 : 5 至 1 : 20 范围内,优选约 1 : 10。还可特别是调节传感元件的精确尺寸和尺度以适合于传感元件的植入位置。

[0028] 基质材料可包括至少一种可交联塑料,特别是交联形式的生物相容性可交联塑料。可交联塑料可优选包括水凝胶,因为该材料已经被证明在许多情况中具有良好的加工品质和优异的生物相容性,特别在眼部植入领域。但是,可替代地或另外地,例如使用聚甲基丙烯酸甲酯和 / 或聚碳酸酯和 / 或聚苯乙烯和 / 或硅酮或所述材料和 / 或其它材料的组合也是可以的和有利的。

[0029] 可特别使用至少一种 Nelfilcon 聚合物制备可交联塑料。例如在 EP807 265 B1 或 EP 790 258 B1 中阐述了这种聚合物。这些是可交联或交联的聚乙酸乙烯酯或可交联聚乙酸乙烯酯衍生物、可交联聚乙烯醇或可交联聚乙烯醇衍生物。也可以使用基于聚乙二醇、特别是基于以下聚合物中的至少一种的可交联的聚合物:二(丙烯酰)聚乙二醇、二(丙烯酰氨基)聚乙二醇、基于聚乙二醇的聚氨酯、二-或三-异氰酸酯、丙烯酰异氰酸酯、基于可交联硅酮水凝胶共聚物的可交联聚合物、特别是基于二(氨基二甲基)硅氧烷和 / 或亲水性二-和 / 或三-异氰酸酯和 / 或丙烯酰异氰酸酯的共缩聚物的可交联聚合物。可替代地或另外地,还可以使用远整聚合物(远整物)和 / 或多价亲水性聚合物,即具有可交联端基例如丙烯酰基和 / 或丙烯酰胺基的亲水性聚合物。亲水性起始单体的实例考虑以下单体单元中的一种或多种:乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟乙酯、二甲基丙烯酰胺、丙烯酰胺、丙烯酸。可例如通过常规活性聚合或通过使用功能性链转移反应剂制备远整物和多价聚合物。

[0030] 如上面已解释的,特别优选成形体与体组织直接接触。这意味着可以弃用将成形体包裹,特别在传感区和 / 或还在耦合元件的区域。但是,如果需要,仍可使成形体设有涂层,特别是生物相容性涂层。为了该目的,特别是可使用多层涂层(例如使用逐层法)和 / 或等离子体涂层。

[0031] 由于成形体被植入到体组织,所以成形体还可以包括至少一种促进愈合的活性物质。该促进愈合的活性物质于是可被设置在成形体周围的涂层和 / 或成形体本身中。应以促进愈合的活性物质能扩散到周围体组织以便加速那里的愈合的方式将所述活性物质设置在成形体内和 / 或成形体上。促进愈合的活性物质可以包括例如可的松和 / 或可的松衍生物,特别是地塞米松。但是,当然也可以使用其它促进愈合的活性物质。促进愈合的活性物质特别可以保证植入后,与通常从组织层突出来的传统传感元件不同,在传感元件上快

速形成了完全闭合的组织层。

[0032] 上述传感元件相比现有技术具有许多优点。例如,这样设计传感元件使得一部分成形体被设计为传感区,而其它部分即耦合元件可作为用于光学测量传感信号的透明“窗”。当在皮肤下使用时,其分析物-特异性改变通过光学测量被读出的生物传感器经常具有如下缺点,即皮肤在可见光谱范围内吸收非常强,并且此外具有强的漫散射。然而吸收和散射导致高的强度损失和人为损害,其来源在于皮肤不断变化的散射行为。这两种作用意味着难以用光学传感器在皮肤下获得准确测量。另一困难是用于在皮肤下测量代谢物的传感器通常必需被植入到具有良好血液循环的较深皮肤层中。但是,由于该原因,在最上皮肤层中使用是不可能的。

[0033] 相反,在本发明的传感元件中,使用传感区可被设置在深皮肤层的“层结构”。位于传感区的上面并且不具有传统意义的光波导耦合部分,只用来在皮肤表面或紧邻皮肤表面下形成光学透明“窗”。耦合部分的该透明部分提供了未受影响的光传导。与传统波导不同,该耦合部分不一定需要具有高折射率的核和较低折射率的壳,而可以是均质透明材料。因为植入物的长度短,所以壳/核结构是不必要的。

[0034] 在传感区中,除了至少一种传感材料之外,还可将一种或多种参比材料埋置在基质材料中。尽管其它类型的参比材料也是可能的,例如参比分子等,但特别地,这些可以是参比颗粒。该参比材料应如此选择使得其具有至少一种光学可测量性质(例如还是冷光和/或荧光性质、颜色等),该性质即使在至少一种分析物存在下也基本上不变。以此方式,可以例如借助测量参比材料的光学性质来进行校准和/或补偿测量,以例如消除测量期间作用于皮肤局部的光源和/或环境影响的强度波动。可以例如将参比材料固定在基质材料中。可以例如以微粒或纳米粒的形式再将参比材料掺入到以微囊或纳米囊的形式基质材料中,和/或其可以与基质材料化学键合。

[0035] 上面所述实施方案之一中的传感元件可特别是在本发明传感装置的范围内使用。这种传感装置包括根据一个或多个上述实施方案的至少一个传感元件。传感装置进一步包括至少一个光学探测器,其中该探测器被设计为当传感元件被植入到体组织时用于与传感元件的耦合端光学耦合,和用于测量传感材料的至少一个光学可测量性质。

[0036] 为了该目的,探测器可包括例如用于电磁辐射的探测器,例如光电二极管、光电池,或用于电磁辐射的另一类探测器。此外,可提供用于光谱分离的一种或多种器件,例如光栅、滤光器、二色镜或类似器件。取决于待检测的传感材料和/或参比材料的光学性质,除了这类探测器外,传感装置还可以包括用于产生电磁辐射和用于将该辐射耦合到传感元件的耦合端中的辐射源。为了该目的,可以例如提供发光二极管、白炽灯、气体放电灯或其它类型的光源。以这种方式,可以在传感材料和/或参比材料中激发荧光和/或冷光。如果只测量到颜色变化,则可替代地或另外地可以弃用激发光的辐射。此外,可以提供用于测量参比材料的任选分开的探测器和/或分开的光源,以便可以分别检测传感材料的光学性质和参比材料的光学性质。但是,也可以将测量所需的元件部分或全部组合。

[0037] 如上所述的,并且与现有技术已知并使用光导纤维的传感装置不同,对于所建议的传感元件的耦合部分不需要与光学探测器或与容纳光学探测器和/或一个或多个信号源的检波器件直接耦合。所以,光学探测器和传感元件或传感元件的耦合端可通过至少一个皮肤层或一个组织层彼此分开。耦合部分仅提供宽阔的“窗”,通过该窗可以“观察”传感



区。与光导纤维相反,传感元件的表面被组织轻度覆盖是可能的。

[0038] 所以,可这样构造传感装置,使得它以空间上隔开的形式包括传感元件和探测器、或包含探测器,和如果适合,一个或多个辐射源的检波器件。此外,可以特别是在检波器件内部包括另外的元件,例如用于评估测量的元件,例如一个或多个输入和输出元件、一个或多个数据处理装置(例如微处理器)、易失存储器和/或非易失存储器或其它元件。也可以设置一个或多个能量供应和/或用于使外部能量供应与检波器件耦合的器件。

[0039] 除了上述传感元件和上述实施方案之一中的传感装置之外,还建议了用于制备检测液体或体组织中的至少一种分析物的传感元件的方法。特别地,可使用所建议的方法以制备上述实施方案之一的传感元件,使得对于传感元件的可能定义和优选实施方案可以很大程度上参考上面的描述。

[0040] 在本发明的方法中,将用于制备光学透明耦合部分的具有至少一种第一可固化预聚物的第一预聚物液体引入到套管中。“预聚物液体”应理解为指可通过化学反应和/或相变被固化的任何所需液体(即例如溶液和/或乳液和/或悬浮液)。例如,预聚物液体可包含上述至少一种前体,其中预聚物液体可包含不同或相同的前体。此处,“固化”应理解为指从液态到固态的变化,但是其中该变化也可仅部分被完成,从而固化后仍可存在经固化预聚物的一定程度的可变形性。固化过程可以是可特别是通过例如热、化学、光化学或其它类型的引发来引发的。

[0041] 此外,将用于制备传感区的具有至少一种第二可固化预聚物的第二预聚物液体引入到套管中。该方法步骤可以在如上所述引入第一预聚物液体的方法步骤之前或之后或同时进行。第二预聚物液体可以与第一预聚物液体不同,但也可以与第一预聚物液体完全或部分相同。在后面的情况中,可将预聚物液体引入到套管中的方法步骤结合到一个方法步骤中。但是,然后必需单独将传感材料引入到第二预聚物液体或引入到形成传感区的预聚物液体区域,例如通过随后的向内扩散。在这种情况下,“第一”预聚物液体和“第二”预聚物液体只有后来通过它们的功能,即在形成耦合部分和传感区后,进行区别。

[0042] 此外,将至少一种传感材料引入到第二预聚物液体中,其中在分析物存在下传感材料改变至少一种光学可测量性质。可在将预聚物液体引入到套管中之前或之后进行传感材料的引入。所以,例如,可以在将第二预聚物液体压进和/或吸进套管中之前引入传感材料和/或也可仅在之后,即已将第二预聚物液体置于套管中之后,通过例如向内扩散将传感材料引入到第二预聚物液体中。对于传感材料可能的实施方案,很大程度上可参考上面描述。

[0043] 此后,使第一预聚物液体和第二预聚物液体进行交联,从而得到具有传感端和耦合端的成形体。

[0044] 对于预聚物液体可能的实施方案,很大程度上可参考上面描述,从而上述可交联塑料或材料特别是可用于第一预聚物和第二预聚物。如上面已经说明的,特别优选使用水凝胶,因为通过将预聚物溶液连续吸进适合的套管中可特别容易地制备水凝胶成形体。由于高粘度和较小的套管横截面,两个预聚物溶液不能混合在一起,而在套管中,用于耦合部分和用于传感区的预聚物溶液优选分层地存在并彼此分开。此时可在套管中使预聚物液体进行交联(例如在玻璃套管中光化学交联和/或热交联例如在钢套管中),然后将其与套管一起注入到皮肤。该注入可通过如下来完成:将套管刺入皮肤区,之后,从皮肤区缓慢抽出

套管时植入物被压出套管。可选用的溶液是使预聚物液体在注入时直接固化,例如通过使用 UV 光。可以光化学地进行固化或交联,特别通过 UV 光、热或以其它方式。

[0045] 如上所述,适合作为第一和 / 或第二预聚物液体的材料特别是 nelficon 聚合物,可交联聚乙酸乙烯酯或可交联聚乙酸乙烯酯衍生物、可交联聚乙烯醇或可交联聚乙烯醇衍生物。在 EP 641 806 B1、EP 790 258B1 或 EP 807 265 B1 中阐述了这种可交联 PVA 衍生物。也可使用其它可交联预聚物,例如:基于聚乙二醇的(例如二(丙烯酰)PEG、二(丙烯酰氨基)PEG、基于 PEG 的聚氨酯、二-或三-异氰酸酯和丙烯酰异氰酸酯)或基于可交联硅酮水凝胶共聚物的(二(氨基二甲基)硅氧烷和亲水性二-或三-异氰酸酯和丙烯酰异氰酸酯的共缩聚物)。各种预聚物的混合物也可用于透明部分和传感部分。

[0046] 特别优选的是,第一可固化预聚物和第二可固化预聚物至少部分在化学上相同并特别包含共同的可固化基质材料。以这种方式,特别地,可以用共同的基质材料制备上述传感元件的透明耦合部分和传感区。但是,对于具有不同预聚物或基质材料的耦合部分和传感区的实施方案也可借助所建议的方法来制备。

[0047] 就其外形而言,成形体特别是在固化状态可至少部分与套管内腔的形状对应。这可特别通过固化完全或部分在套管内发生来实现,例如在光化学固化(例如 UV 辐射)的情况下,在透明套管内,或在热引发固化过程的情况下,在导热套管(例如钢套管)内。以这种方式,固化可同时与成形过程结合。交联或固化可完全或部分在套管之内和 / 或之外发生。

[0048] 可使用多种技术将预聚物液体引入到套管中。例如,可特别是借助负压的吸入和 / 或通过超压的压入从至少一个预聚物贮器将预聚物液体引入到套管中。

[0049] 应注意在本发明的上下文中,“套管”应理解为具有内腔的基本上管状结构。该内腔可具有不变和 / 或变化横截面。但是,也可以使用具有几个内腔的套管代替一个内腔,从而还可以例如制备多层传感元件。所以,套管可例如包括以环形彼此环绕设置的几个腔,其中例如可容纳不同的预聚物液体。几个环形腔紧邻地设置也可考虑。

[0050] 如上面所描述的,特别优选使用水凝胶材料,因为这种材料具有特别好的生物相容性并且特别在没有涂层的情况下也可使用。但是,也可以另外设置涂层。这种涂层可包括例如以下涂层中的至少一种:

[0051] - 生物相容性涂层,特别是水凝胶涂层;

[0052] - 多层涂层;

[0053] - 具有至少一种促进愈合的活性物质的涂层;

[0054] - 具有在分析物存在下改变至少一种光学可测量性质的至少一种第二传感材料的涂层。

[0055] 可借助各种方法施加这些种类的涂层。在此特别优选的是浸渍法,特别是具有随后的交联步骤以使涂层交联的浸渍法,借助具有至少两个挤出腔的套管的共挤出法,其中至少一个第一挤出腔用于产生涂层且至少一个第二挤出腔用于产生耦合部分和 / 或传感区。但是,用于产生涂层的其它方法也可考虑,例如用 LbL(逐层)技术的浸渍法和 / 或等离子体涂层。此外,可在施加涂层前进行至少一个预处理步骤,以改善涂层对成形体的粘着,例如化学、热或光化学预处理。

[0056] 除了传感元件和制备传感元件的方法之外,还建议了用于制备传感元件的装置。

所述装置可特别用于制备根据一个或多个上述示例性实施方案的传感元件,从而可在很大程度上参考上面描述和上面可能的构造。装置设计为用以实施根据前述方法主张之一的方法。为了该目的,装置具有用于实施各个方法步骤的设施。可手动和 / 或也可部分或完全自动地进行各个方法步骤。

[0057] 装置可特别是设计为用以不仅能制备传感元件而且还能将其植入到体液和 / 或体组织。为了该目的,装置具有用于穿透患者的皮肤区的至少一个套管。为了该目的,套管可构造为,例如具有尖头、尖端、穿孔区或可刺穿和 / 或刺通皮肤区的类似穿孔器件。然而可替代地,可在皮肤局部做出单独的切口以便随后引入套管。

[0058] 装置可另外具有至少一个用于调整和 / 或限制植入深度的装置。例如,用于调整和 / 或限制植入深度的这种装置可包括深度限制器。借助这种装置,可以总是保证植入深度在所有植入情况中一致或者可重现,光学耦合的质量本质上取决于植入深度的一致性。

[0059] 装置可另外包括至少一个用于接收第一预聚物液体和 / 或第二预聚物液体的贮槽。可设置分开的或共同的贮槽。此外,装置可包括至少一个用于产生超压和 / 或负压的压力装置,以便以这些方式保证将第一和 / 或第二预聚物液体吸入和 / 或压入套管中。

[0060] 装置可特别具有至少一个进入阀,所述进入阀与辅助物质贮器相连。辅助物质贮器可例如是可用于例如补偿贮槽内的负压的食盐溶液或另一类辅助物质液体。

[0061] 压力装置可例如包括至少一个在植入过程中仍固定不动的活塞,例如与至少一个贮槽和 / 或至少一个套管以固定方式连接的活塞。“植入过程中固定不动”应理解为指一种装置,其中尽管装置的其余部分被设计成相对于例如皮肤表面移动,但活塞本身相对于皮肤表面固定不动地定位(例如通过皮肤表面上的适当的限制器)。以这种方式,例如,可在插入套管过程中在至少一种预聚物的贮槽中产生负压,该负压被流进的辅助液体补偿。当套管从皮肤区重新拉出时,接着贮槽相对于固定不动的活塞移动,由此在贮槽内部产生超压。通过该超压,于是套管内形成的植入物被射入皮肤区。

[0062] 该原理可通常推广如下,所述装置可设计为用以将套管插入到组织然后再从组织取出,在取出套管时传感元件被自动推出套管进入组织。

[0063] 为了容易地从皮肤局部取出套管,装置可另外包括至少一个复位弹簧元件(例如螺旋弹簧、板式弹簧、弹性元件或其它种类的弹簧元件),对该弹簧元件进行设计以在植入移动后将装置从体液和 / 或从体组织完全或部分取出。

[0064] 如上所述的,可将套管设计成具有不变或变化横截面。但是,特别优选的是,在与套管尖端呈预定距离处,套管具有一个阻挡物(例如缩颈和 / 或阻挡物,特别是圆锥形阻挡物)。可以以各种方式有利地使用这种阻挡物。一方面,这种阻挡物例如为套管横截面的最高 1%、最高 10% 或甚至最高 20% 或高于 20%,这表示传感元件形成时的“预定中断位置”,在此处例如,以固化或半固化状态的预聚物溶液与位于其上并与贮槽相连的预聚物溶液分离。从体组织取出套管时,很可能在该位置出现裂缝。

[0065] 在从组织取出植入物的情况下,也可使用阻挡物,因为传感元件(任选周围的体液)可经由套管抽吸直到逐渐变细的针或套管被植入物堵塞那么长的时间。然后可再从皮肤抽出包括传感元件或植入物的套管。所以,相同和 / 或相似的装置可用于传感元件从皮肤局部的植入和取出。因此,套管尖端与阻挡物之间的距离优选基本上等于植入的传感元件的长度。

[0066] 本发明的其它细节和特征将由以下优选实施例的描述结合从属权利要求提供。此处,各个特征可以单独或与另一个结合实现。本发明不限于所述实施例。在附图中示意性地描绘了实施例。各个附图中相同的附图标记指相同或功能相同的元件或就功能而言彼此相当的元件。

[0067] 在附图中:

[0068] 图 1 显示植入体组织中的本发明的传感元件;

[0069] 图 2A-2F 显示用于制备传感元件的本发明的方法;和

[0070] 图 3A-3C 显示用于制备和植入传感元件的本发明的装置。

[0071] 在图 1 中,显示了本发明以植入状态的传感元件 110。传感元件 110 具有整块成形体 112,成形体 112 具有传感端 114 和耦合端 116。在该实施例中,成形体 112 被设计为连续水凝胶成形体并且包括例如上述材料。在该实施例中,成形体 112 具有基本上圆柱形的结构,具有约 200-500 微米的直径  $D$  和约 2-5 毫米的总长  $L$ 。此处,传感元件 110 分为在植入状态指向组织内部的传感区 118 和透明耦合部分 120。传感区 118 具有约 500 微米的长度  $l_1$ 。在某些情况中较大的尺寸是不利的,因为在该情况中由于扩散路径长传感元件 110 的响应时间变得过长。在传感区中,传感材料 122 埋置在基质材料 124 中,其中基质材料 124 也被包含在耦合部分 120 的区域。

[0072] 还显示了传感元件 110 可任选被涂层 126 包围,例如生物相容性涂层和/或具有促进愈合的活性物质的涂层。可例如以 LbL(逐层)法或等离子涂层法来施加涂层 126。

[0073] 还显示了透明耦合部分 120 用作光信号 128 输出耦合的“窗”。该光信号 128 可例如包括由传感材料 122 发射和/或反射的光,其中发射的光可例如以荧光和/或冷光的形式被发射。传感材料 122 的该光信号 128 对包围传感端 114 的体组织 130 中的分析物的存在敏感。此外,除了传感材料 122 外,传感区 118 中还可含参比材料 132,参比材料 132 同样有贡献于光信号 128 并且可反射或发射该光信号 128 的参比成分。此外,图 1 描绘了任选的激发束 134,借助激发束 134 可特别激发例如传感材料 122 和/或参比材料 132。使用这样的激发束 134 的需求取决于传感材料 122 和/或参比材料 132 的类型和/或用于检测包围传感区 118 的体组织 130 和/或体液中的至少一种分析物的光学检测机理的类型。耦合部分 120 优选不用作光波导,即不利用具有不同折射率的结构波导性质,而优选耦合部分 120 区域中折射率基本均一。因此,耦合部分 120 仅起到从皮肤表面 138 外的外部区域 136 “观察”传感区 118 的“窗”的作用。

[0074] 可以看出,传感元件 110 优选这样被植入到体组织 130 使得所述传感元件的耦合端 116 也被设置在皮肤表面 138 以下。耦合端 116 以上的皮肤表面 138 优选在测量操作中已重新愈合。

[0075] 作为体组织 130 的实例,图 1 中的实施例显示了具有表皮 140、真皮 142 和皮下组织 144 的皮肤局部,毛发 146 作为尺寸对照的实例而被显示。此外,图 1 中象征性地标绘了吸收  $\alpha$  和散射  $\sigma$ 。此处,可以看出散射和吸收在皮肤表面 138 区域低,随着在体组织 130 的内部渐增的深度而增加。应指出,所显示的皮肤局部仅应理解为植入部位的示例,从而植入也可在其它类型的体组织 130 中进行,例如眼内的组织或在其它类型的体组织中。

[0076] 图 1 还显示了本发明的传感装置 135。除了传感元件 110 外,该传感装置 135 还包括具有至少一个光学探测器 139 的检波器件 137。图 1 中仅象征性地显示了光学探测器 139

且此处以光电二极管来体现。但是,如上面所解释的,为了检测传感材料 122 和 / 或参比材料 132 的光信号 128,可以设置多种光学探测器和 / 或另外的器件,例如用于光信号 128 的光谱分离的器件。图 1 中的检波器件 137 设计为用于与传感元件 110 的耦合端 116 耦合,其中所述耦合优选透过体组织 130 的最上层而进行。例如,为了该目的可将检波器件 137 置于皮肤表面 138 上。在图 1 中,检波器件 137 任选设计为具有另外的光学器件 141,其同样仅象征性地被显示且其可例如包括相应的光学仪器(透镜、物镜、光阑等)。

[0077] 此外,在图 1 显示的实施例中,检波器件 137 任选包括至少一个用于产生任选的激发束 134 的辐射源 143。辐射源 143 再次以发光二极管象征性地显示,但是如上所述的,可包括大量其它类型的辐射源。

[0078] 除了光学器件 141、光学探测器 139 和辐射源 143 外,检波器件 137 还可以包括其它组件,例如输入和输出设施、能量供应、数据处理装置等。对于可能的构造的实例,可参考上面描述。

[0079] 图 2A 和 2B 是用于制备传感元件 110,例如根据图 1 的传感元件 110 的方法步骤的象征性表示。这些附图中还显示了传感元件 110 的本发明的装置 148 的优选组件,即具有一种第一预聚物液体 152 的第一贮槽 150、具有一种第二预聚物液体 156 的第二贮槽 154、在该实施方案中混入第二预聚物液体 156 中的至少一种传感材料 122 以及套管 158。应指出,也可以将这两个贮槽 150、154 合并,因为不一定必需分开地将两种预聚物液体 152、156 引入到套管 158 中,因为例如传感材料 122 的引入也可在将预聚物液体 152、156 引入到套管 158 中之后进行。

[0080] 在所描绘的方法的实施方案中,首先将一层第一预聚物液体 152 从第一贮槽 150 吸入套管 158 中(图 2A 和 2B)。然后将套管 158 浸入到第二贮槽 154 中,并将与传感材料 122 混合的第二预聚物液体 156 作为第二层吸入(图 2C 和 2D)。在套管 158 中所述第一预聚物液体 152 的第一层之后形成传感元件的耦合部分 120,而包括第二预聚物液体 156 和传感材料 122 的第二层之后形成传感区 118(图 2E)。

[0081] 图 2F 中显示在进一步的方法步骤中,第一预聚物液体 152 和第二预聚物液体 156 与其中含有的传感材料 122 最后固化。如图 2F 中所示,该固化可例如并优选借助用 UV 光 160 的辐射来进行。在该情况中,固化特别是包括光化学聚合或交联。在此,第一预聚物液体 152 和第二预聚物液体 156 成为至少一种基质材料 124,并且在图 2A 至 2F 显示的方法中,与图 1 中显示的传感元件相反,这些基质材料对于传感区 118 和耦合部分 120 而言不一定必需相同。

[0082] 对于传感材料 122,原则上可以使用任何传感材料,其通过光学性质的变化而对待检测的至少一种分析物的存在作出反应。从现有技术,例如开篇所述的现有技术,已知可用于本发明中的各种材料。例如,传感材料 122 可包括荧光素-葡聚糖和罗丹明-ConA。例如通过在水溶液中温育,该荧光素-葡聚糖或罗丹明-ConA 可被埋置在通过雾化法制备的藻酸盐颗粒中。这些藻酸盐颗粒可另外被包衣,例如通过各个情况中用电性相反的聚电解质溶液多重包衣。以这种方式,载有传感材料的藻酸盐颗粒可被聚电解质壳包裹,该聚电解质壳例如防止传感材料向外扩散。作为制备这种藻酸盐颗粒的制备方法的实例,例如可参考 W02005/079970 A1。

[0083] 例如, nelficon 聚合物溶液可用作第一预聚物液体 152 和 / 或第二预聚物液体

156。例如，汞-氙灯可用于采用 UV 光 160 的交联，在这种情况下套管 158 优选被设计为透明套管 158。

[0084] 图 2F 中所显示的在该情况中通过 UV 光 160 引发的固化或交联过程可以以不同状态进行。一方面，如图 2F 中所示，该固化过程可在体组织 130 外发生，例如借助 UV 灯照射在该情况中的透明套管 158，UV 灯同样也可以是装置 148 的构成部分。可替代地或另外地，交联或固化还可在体组织 130 内发生，例如通过将套管 158 插入到体组织 130 中。为了该插入，皮肤表面 138 可设有一切口，或者套管 158 本身可装备有锐利端或尖端，借助它们可刺穿皮肤表面 138。然后，用 UV 光的照射可在体组织 130 的上面组织层发生，其中吸收还没有表现出过大的值，从而 UV 光仍穿过体组织。以这种方式，保证了传感元件 110 的特别高的无菌性，因为其可以说是直接在体组织 130 中产生的。第三种可能性（其在某些情况中可与其它可能性结合）在于将传感元件 110 在套管 158 外和在体组织 130 外交联或固化，随后植入。

[0085] 所以，如上所述，用于制备传感元件 110 的所描述的装置 148 不仅包括贮槽 150、154 和预聚物液体 152、156 以及套管 158，而且还包括 UV 光源（图 2F 中未示出）。

[0086] 图 3A-3C 中显示用于植入传感元件 110 的装置 162，该装置 162 也可同时用作制备传感元件的装置 148。装置 162 还包括用于刺穿皮肤表面 138 的套管 158。此处装置 162 以其中制成的传感元件 110 已设置在套管 158 中的状态显示。该传感元件 110 可特别是根据图 2A-2F 中显示的方法在套管 158 内产生。在该情况中套管 158 还起到植入针的作用。

[0087] 在套管 158 的上方设置了贮槽 164。贮槽 164 可用例如预聚物液体 152、156 填充，但是在制备了传感元件 110 后，贮槽 164 还可用作预聚物液体 152、156 替代的或除它们之外的辅助液体 166（例如食盐溶液）填充。该辅助液体 166 可例如从辅助物质贮器（图中未示出）例如经由进入阀 168 输入。

[0088] 在图 3A-3C 显示的实施例中，装置 162 具有宽面的皮肤接触面 170（例如环形围绕套管 158 设置）。该皮肤接触面 170 被置于皮肤表面 138 上。贮槽 162 和套管 158 相对于该皮肤接触面 170 插入到皮肤表面 138 中（参见图 3B）。由此，弹簧元件 172 被压缩（参见图 3B）。穿透深度和由此植入深度由固定销 174 调节。该固定销可被设计为例如深度限制器，从而形成用于调节植入深度的装置。

[0089] 装置 162 另外还包括活塞 178 形式的压力装置 176。在该实施例中，活塞 178 设置在贮槽 164 内，然而它还可以例如与套管 158 直接连接。活塞 178 这样设计使得它在植入过程中固定不动，即相对于皮肤表面 138 其位置不改变。如图 3A-3C 中所示，这可以例如借助支承杆 180 或通过使皮肤接触面 170 与活塞 178 之间的距离保持不变的另一构造的装置来实现。

[0090] 当套管 158 和贮槽 164 下降时，因为活塞 178 固定不动而在贮槽 164 内部形成轻微的负压。优选生理食盐溶液的辅助液体 166 经由进入阀 168（其可被设计为例如止回阀）流进在该实施例中筒形构造的贮槽 164 的内部。

[0091] 固定销 174 限制向下移动。通过所述的向下移动张紧弹簧元件 172，由此套管 158 和贮槽 164 再向上，即从皮肤表面 138 压回。这样进入阀的止回阀 168 此时保持关闭，在贮槽 164 的内部形成超压，其将传感元件 110 压出套管 158 的尖端而进入体组织 130。此时传感元件 110 相对于皮肤表面 138 不再移动。

[0092] 在由套管 158 和贮槽 164 构成的注射器下降的过程中,必需注意与传感元件 110 在套管 158 内移动相比,辅助液体 166 可更容易地通过进入阀的止回阀 168 流入。相应地,有利的是,套管 158 向上即朝向贮槽 164 变窄或者向内具有阻挡物 182(例如悬突、楔销、凸出物、凹槽等),这在两种情况中均导致传感元件在套管 158 内不能向上移动。

[0093] 图 3A-3C 中显示的装置 162 还可用于取出传感元件 110。为了该目的,例如,向上变窄或设置有阻挡物 182 的空套管 158 被注射到植入的传感元件上方。将组织和植入物通过活塞 178 的上提产生的负压抽吸,(在该过程中,例如,为了维持负压,阀 168 可被关闭)直到变窄的套管 158 被传感元件 110 闭锁。随后,包括传感元件 110 的套管 158 可从皮肤表面 138 再抽出。

[0094] 附图标记清单

[0095] 110 传感元件

[0096] 112 成形体

[0097] 114 传感端

[0098] 116 耦合端

[0099] 118 传感区

[0100] 120 耦合部分

[0101] 122 传感材料

[0102] 124 基质材料

[0103] 126 涂层

[0104] 128 光信号

[0105] 130 体组织

[0106] 132 参比材料

[0107] 134 激发束

[0108] 135 传感装置

[0109] 136 外部区域

[0110] 137 检波器件

[0111] 138 皮肤表面

[0112] 139 光学探测器

[0113] 140 表皮

[0114] 141 光学器件

[0115] 142 真皮

[0116] 143 辐射源

[0117] 144 皮下组织

[0118] 146 毛发

[0119] 148 用于制备传感元件的装置

[0120] 150 第一贮槽

[0121] 152 第一预聚物液体

[0122] 154 第二贮槽

[0123] 156 第二预聚物液体

- [0124] 158 套管
- [0125] 160UV 光
- [0126] 162 用于植入传感元件的装置
- [0127] 164 贮槽
- [0128] 166 辅助液体
- [0129] 168 进入阀
- [0130] 170 皮肤接触表面
- [0131] 172 弹簧元件
- [0132] 174 固定销
- [0133] 176 压力装置
- [0134] 178 活塞
- [0135] 180 支承杆
- [0136] 182 阻挡物



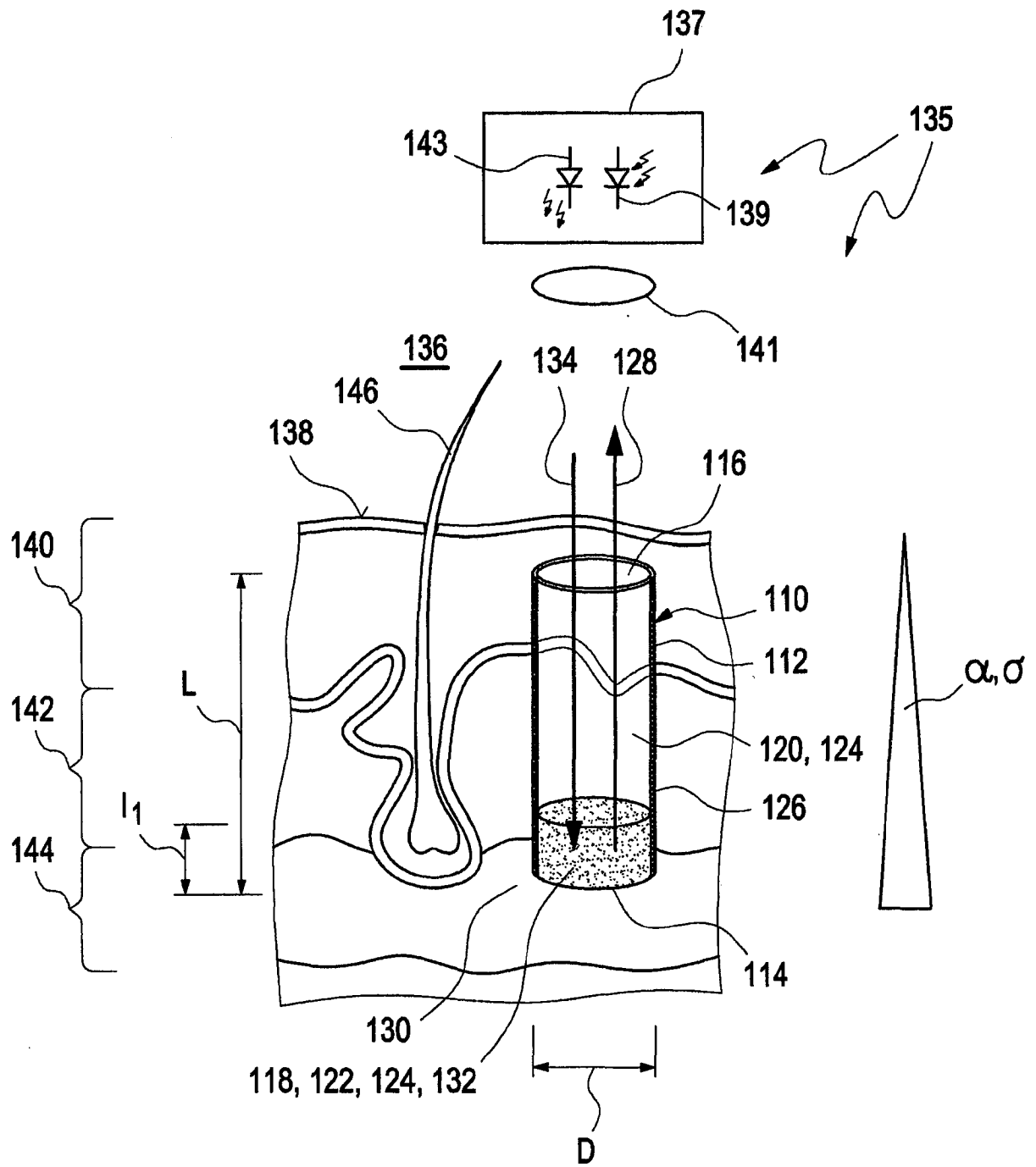


图 1

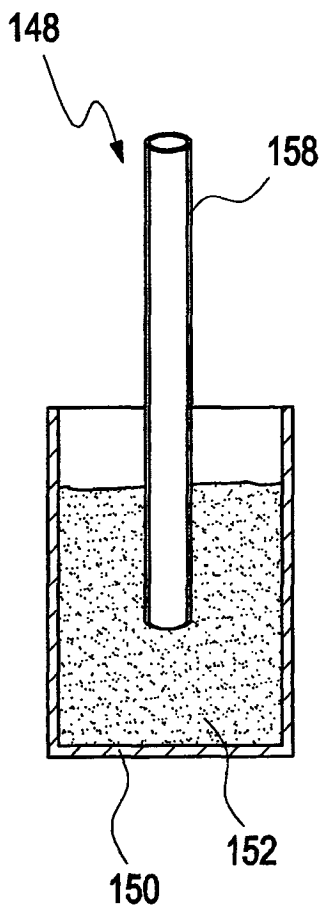


图 2A

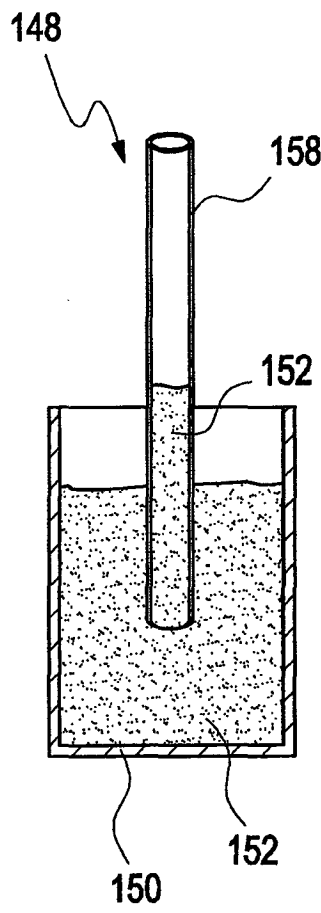


图 2B

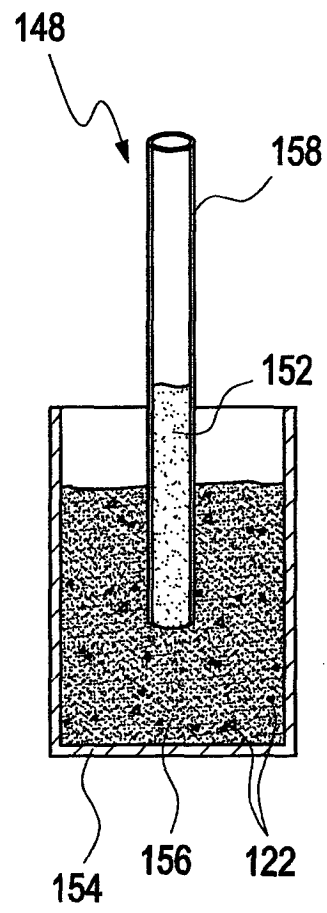


图 2C

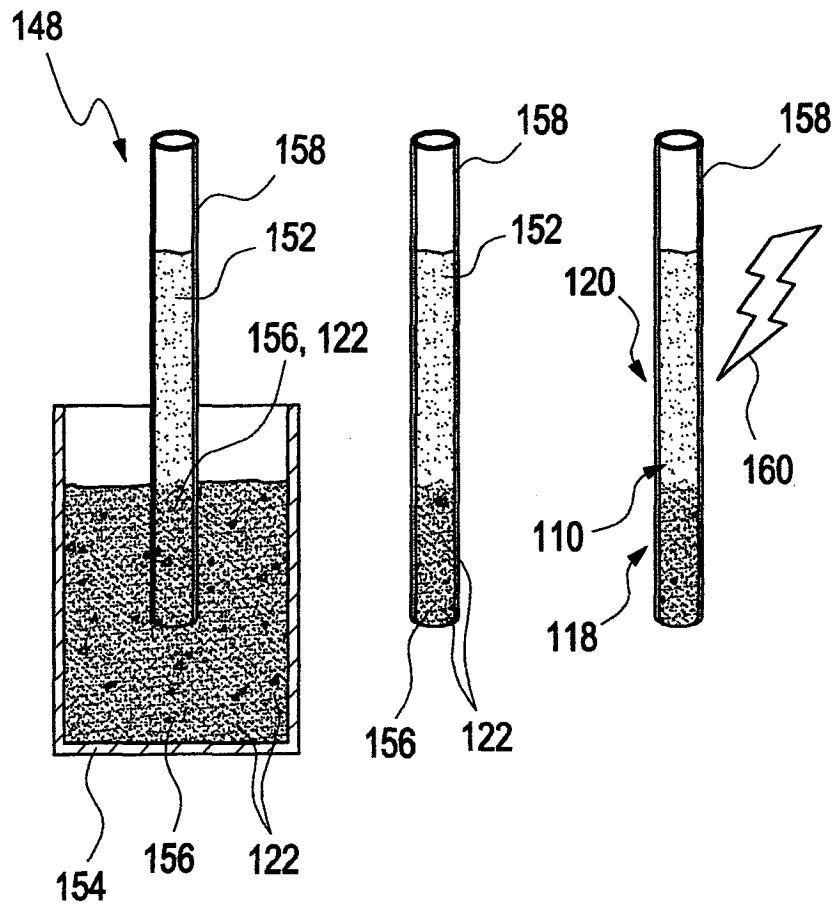


图 2D

图 2E

图 2F

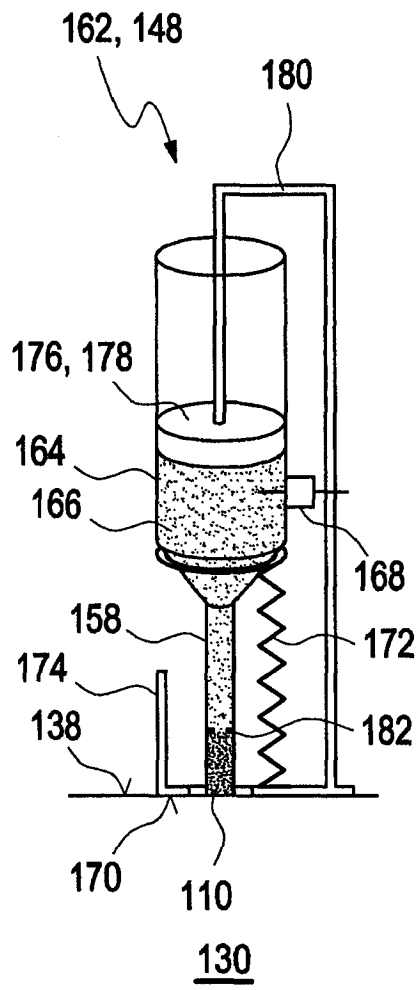


图 3A

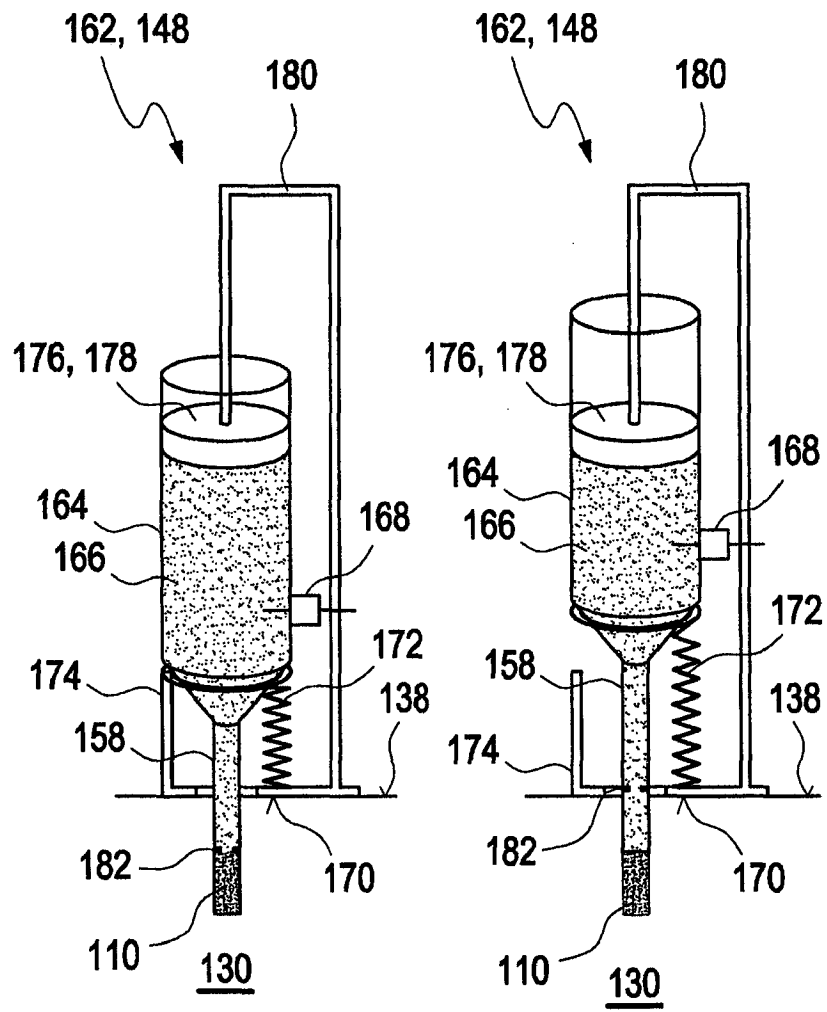


图 3 B

图 3 C