



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108024722 A

(43)申请公布日 2018.05.11

(21)申请号 201680053089.5

(22)申请日 2016.07.25

(30)优先权数据

62/196,541 2015.07.24 US

62/328,907 2016.04.28 US

62/357,643 2016.07.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/043862 2016.07.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/019602 EN 2017.02.02

(71)申请人 辛辛那提大学

地址 美国俄亥俄州

申请人 外分泌腺系统公司

(72)发明人 詹森·C·海肯费尔德 A·贾杰克
E·希茨

(74)专利代理机构 北京市磐华律师事务所
11336

代理人 高伟 娄晓丹

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/145(2006.01)

A61B 5/1477(2006.01)

A61B 5/1486(2006.01)

A61N 1/30(2006.01)

G01N 27/26(2006.01)

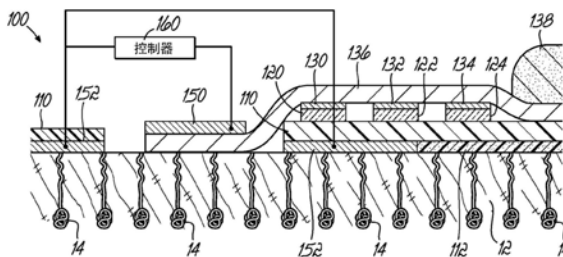
权利要求书5页 说明书25页 附图6页

(54)发明名称

用于感测由反向离子电渗产生的分析物的减少的样本容量

(57)摘要

一种用于感测生物流体的设备(100),放置在具有至少一个预先存在的路径(14)的皮肤(12)上,包括用于感测生物流体中的第一分析物的第一分析物专用传感器(120)以及皮肤(12)与第一分析物专用传感器(120)之间的容量减少的路径,该容量减少的路径被配置成允许生物流体从至少一个预先存在的路径(14)向第一分析物专用传感器(120)平流流动。第一分析物专用传感器(120)不消耗第一分析物。设备(100)还包括用于使第一分析物进入至少一个预先存在的路径的离子电渗电极(150)和对电极(152)。生物流体可以是多于50%的组织液或多于50%的汗液。设备(100)还可以包括芯收集器(136)、芯吸耦合器(130)或芯吸泵(138)中的至少一个。



1. 一种放置在皮肤上用于感测生物流体的设备,所述设备适于覆盖至少一个预先存在的路径,包括:

第一分析物专用传感器,用于感测所述生物流体中的第一分析物,其中所述第一分析物专用传感器不消耗所述第一分析物;

容量减少的路径,在皮肤和所述第一分析物专用传感器之间,所述容量减少的路径被配置为允许所述生物流体从所述至少一个预先存在的路径向所述第一分析物专用传感器的平流流动;以及

离子电渗电极和对电极,适于使所述第一分析物移动到所述至少一个预先存在的路径中。

2. 如权利要求1所述的设备,其中所述生物流体是多于50%的组织液。

3. 如权利要求1所述的设备,其中所述生物流体是多于50%的汗液。

4. 如权利要求1所述的设备,还包括:用于第二分析物的第二分析物专用传感器,其中所述第一分析物和所述第二分析物在所述生物流体中具有相似的稀释度。

5. 如权利要求4所述的设备,还包括:被配置为比较所述第一分析物和所述第二分析物随时间的比率的控制器。

6. 如权利要求1所述的设备,其中所述第一分析物专用传感器具有小于 1mm^2 、 0.1mm^2 、 0.01mm^2 或 0.001mm^2 的面积。

7. 如权利要求1所述的设备,还包括以下中的至少一个:芯吸收集器、芯吸耦合器或芯吸泵。

8. 如权利要求7所述的设备,其中所述设备包括所述芯吸收集器,所述芯吸收集器在所述离子电渗电极与所述至少一个预先存在的路径之间是导电的。

9. 如权利要求7所述的设备,其中所述设备包括所述芯吸收集器,所述芯吸收集器具有比皮肤和所述芯吸收集器之间的芯吸空间更大的芯吸压力。

10. 如权利要求7所述的设备,其中所述设备包括所述芯吸收集器和所述芯吸泵,所述芯吸收集器的芯吸压力大于或等于所述芯吸泵的芯吸压力。

11. 如权利要求7所述的设备,其中所述设备包括所述芯吸收集器,所述芯吸收集器的样本容量小于所述芯吸收集器和所述皮肤之间的芯吸空间的样本容量。

12. 如权利要求7所述的设备,其中所述设备包括所述芯吸收集器、所述芯吸耦合器和所述芯吸泵,所述芯吸耦合器的芯吸压力大于或等于所述芯吸收集器的芯吸压力或所述芯吸泵的芯吸压力中的至少一个。

13. 如权利要求7所述的设备,其中所述设备包括所述芯吸收集器和所述芯吸泵,所述芯吸泵具有比皮肤和所述芯吸收集器之间的芯吸空间更大的芯吸压力。

14. 如权利要求1所述的设备,还包括:所述离子电渗电极和所述皮肤之间的选择性渗透膜。

15. 如权利要求14所述的设备,还包括:所述选择性渗透膜和所述皮肤之间的芯吸收集器。

16. 如权利要求14所述的设备,还包括:含有化学物质的元件和选择性渗透膜,其中所述选择性渗透膜位于所述含有化学物质的元件和所述皮肤之间。

17. 如权利要求1所述的设备,其中所述第一分析物专用传感器感测汗液多于50%的第

一生物流体中的所述第一分析物,所述设备还包括第二分析物专用传感器,用于感测组织液多于50%的第二生物流体中的第二分析物。

18.如权利要求1所述的设备,其中向所述设备施加小于所述设备总使用时间的25%、10%或5%的离子电渗。

19.如权利要求1所述的设备,还包括:用于离子电渗的控制器,所述控制器在设定的时间或在由设备用户确定的时间按需激活离子电渗。

20.如权利要求19所述的设备,其中所述用于离子电渗的控制器与所述至少第一分析物专用传感器通信。

21.如权利要求1所述的设备,还包括:pH传感器,所述pH传感器适于检测和校正由所述第一分析物专用传感器感测的所述生物流体中的pH引起的变化。

22.如权利要求1所述的设备,还包括:pH传感器,所述pH传感器适于确定所施加的离子电渗量的限制。

23.如权利要求1所述的设备,其中所述离子电渗电极或所述对电极中的至少一个至少部分地包括缓冲材料。

24.如权利要求1所述的设备,其中所述离子电渗电极或所述对电极中的至少一个至少部分地用缓冲材料涂敷。

25.如权利要求1所述的设备,还包括:用于调节pH的缓冲剂。

26.如权利要求1所述的设备,其中所述离子电渗电极和所述对电极的面积相差至少2倍、至少10倍或至少20倍。

27.如权利要求1所述的设备,其中所述设备具有与皮肤电接触的面积以进行离子电渗,并且其中所述离子电渗电极具有与皮肤的接触面积,所述接触面积比所述设备与皮肤电接触的所述面积大至少两倍。

28.如权利要求1所述的设备,其中所述设备具有小于 0.5cm^2 、 0.25cm^2 、 0.1cm^2 、 0.05cm^2 或 0.025cm^2 的与皮肤电接触的面积以进行离子电渗。

29.如权利要求1所述的设备,其中所述第一分析物专用传感器具有至少小于 0.001mm^2 、小于 0.01mm^2 、小于 0.1mm^2 或小于 1mm^2 的传感器面积。

30.如权利要求1所述的设备,还包括:用于测量皮肤阻抗的传感器。

31.如权利要求30所述的设备,还包括:控制器,所述控制器适于确定使用皮肤阻抗的测量施加的离子电渗量的限制。

32.如权利要求1所述的设备,还包括:作为参考阻抗传感器的第一电极,用于测量未施加离子电渗的第一位置的皮肤阻抗,以及作为阻抗传感器的第二电极,用于测量施加离子电渗的第二位置的皮肤阻抗。

33.如权利要求1所述的设备,其中当施加离子电渗时,所述离子电渗电极提供小于3V或小于1V的离子电渗电压。

34.如权利要求1所述的设备,还包括:传感器,所述传感器用于测量所述离子电渗电极与邻近所述离子电渗电极的生物流体样本之间的电压。

35.如权利要求32所述的设备,还包括:用于测量所述第一位置的皮肤的第一电阻的第一传感器,以及用于测量所述第二位置的皮肤的第二电阻的第二传感器,其中所述第一电阻比所述第二电阻大不到3倍。

36. 如权利要求1所述的设备,还包括:芯吸收集器,所述芯吸收集器至少部分地包括与所述皮肤相邻的芯吸路径的网络。

37. 如权利要求36所述的设备,其中所述芯吸路径的网络包括小于与所述皮肤相邻的所述芯吸路径的网络的50%、30%、20%或10%的可用的水平表面积。

38. 如权利要求1所述的设备,其中所述离子电渗电极具有第一电位,并且所述第一分析物专用传感器具有第二电位,并且所述第一电位和所述第二电位在离子电渗期间相同。

39. 如权利要求1所述的设备,还包括:芯吸材料,其中在设备使用期间,所述芯吸材料中的样本容量小于所述芯吸材料的总可用容量的50%。

40. 如权利要求1所述的设备,还包括以下中的至少一个:用于汗液刺激的组件;用于汗液抑制的组件;用于麻木所述皮肤的组件;或用于减少所述皮肤炎症的组件。

41. 如权利要求40所述的设备,还包括:与所述用于汗液抑制的组件通信的汗液传感器。

42. 如权利要求1所述的设备,还包括:含有化学物质的元件和选择性渗透膜,其中所述选择性渗透膜位于所述含有化学物质的元件和所述皮肤之间。

43. 如权利要求40所述的设备,其中所述用于汗液刺激的组件能够在少于60分钟的持续时间内引起出汗。

44. 如权利要求1所述的设备,还包括:用于测量汗液流速或汗液产生速率中的至少一个的传感器。

45. 如权利要求1所述的设备,还包括:用于确定所述生物流体中的汗液与组织液比率的传感器。

46. 如权利要求1所述的设备,还包括:用于测量生物流体流速或生物流体产生速率中的至少一个的传感器。

47. 如权利要求1所述的设备,还包括:用于测量按时间顺序的保证或采样间隔中的至少一个的传感器。

48. 如权利要求1所述的设备,还包括:用于确定采样间隔的传感器和离子电渗控制器,其中用于确定所述采样间隔的所述传感器与所述离子电渗控制器通信。

49. 如权利要求1所述的设备,还包括:与皮肤导电且与皮肤共形的容量减少材料。

50. 如权利要求1所述的设备,还包括:与皮肤电绝缘且与皮肤共形的容量减少材料。

51. 如权利要求50所述的设备,还包括:汗液刺激组件,所述汗液刺激组件建立穿过所述容量减少材料的导电的和流体导通的路径。

52. 如权利要求1所述的设备,还包括:将所述至少一个预先存在的路径与所述皮肤表面的其余部分隔离的不透水材料。

53. 如权利要求1所述的设备,还包括:用于确定以下中的至少一个的传感器:是否可以施加离子电渗;或是否形成源于所述至少一个预先存在的路径的容量减少的路径。

54. 如权利要求1所述的设备,还包括:

减少的样本容量;

生物流体收集器,适于放置在皮肤上或皮肤附近,所述生物流体收集器包括用于使生物流体从皮肤进入所述生物流体收集器的多个孔或路径;以及

压力元件,所述压力元件能够采用压力将所述生物流体收集器保持抵靠在皮肤上并且

在所述生物流体收集器和皮肤之间的空间中形成容量减少的路径。

55. 如权利要求54所述的设备,其中所述压力为至少 $60\text{N}/\text{m}^2$ 或至少 $600\text{N}/\text{m}^2$ 。

56. 如权利要求54所述的设备,其中所述压力小于 $40,000\text{N}/\text{m}^2$ 或小于 $4,000\text{N}/\text{m}^2$ 。

57. 如权利要求54所述的设备,其中所述压力元件包括以下中的至少一个:粘合剂;记忆泡沫;海绵;机械夹钳;弹簧;流体填充袋;凝胶;水凝胶;条带;塑料外壳;真空提供组件;或负流体压力提供组件。

58. 如权利要求54所述的设备,其中所述压力元件包括与皮肤具有接触面积的粘合剂,所述接触面积比所述生物流体收集器与皮肤的接触面积大3倍或大10倍。

59. 如权利要求1所述的设备,还包括:用于生物流体样本产生的第一位置和用于生物流体样本产生的第二位置。

60. 如权利要求59所述的设备,其中所述第一分析物专用传感器从用于生物流体样本产生的所述第一位置接收生物流体,所述设备还包括:

第二分析物专用传感器,所述第二分析物专用传感器从用于生物流体样本产生的所述第二位置接收生物流体。

61. 如权利要求59所述的设备,其中用于生物流体样本产生的所述第一位置和用于生物流体样本产生的所述第二位置流体地连接至以下中的至少一个:芯吸泵、芯吸收集器或所述第一分析物专用传感器。

62. 如权利要求1所述的设备,还包括:多个样本产生组件,每个样本产生组件具有减少的样本容量。

63. 如权利要求1所述的设备,还包括:能够提供连续出汗持续时间大于3小时、大于6小时、大于12小时或大于24小时的汗液刺激组件和汗液刺激化学物质。

64. 如权利要求1所述的设备,其中所述第一分析物专用传感器与预先存在的路径之间的样本容量小于 1000nL 、小于 500nL 、小于 100nL 、小于 30nL 、小于 15nL 、小于 5nL 、小于 2.5nL 或小于 1nL 。

65. 如权利要求7所述的设备,其中所述芯吸泵具有流体容量,并且在 $0.5\text{nL}/\text{min}/\text{路径}$ 和 100 个路径/ cm^2 的情况下,所述容量超过连续使用6小时、连续使用12小时或连续使用24小时。

66. 一种收集和感测生物流体的方法,包括:

对皮肤中的至少一个预先存在的路径执行离子电渗;

通过皮肤和第一分析物专用传感器之间的容量减少的路径的至少一部分接收生物流体流体的平流流动;以及

使用所述第一分析物专用传感器感测生物流体中的第一分析物。

67. 如权利要求66所述的方法,还包括:使用第二分析物专用传感器来感测所述生物流体中的第二分析物,以及比较所述第一分析物和所述第二分析物随时间的比率。

68. 如权利要求66所述的方法,还包括:使用汗液来建立所述容量减少的路径的至少一部分。

69. 如权利要求66所述的方法,还包括刺激出汗。

70. 如权利要求66所述的方法,还包括:当离子电渗未被执行时测量汗液采样速率。

71. 如权利要求66所述的方法,还包括:当没有来自所述皮肤的出汗时测量组织液采样

速率。

72. 如权利要求66所述的方法,还包括:基于组织液采样速率的测量来控制施加的所述离子电渗的电流。

73. 如权利要求66所述的方法,还包括:基于皮肤阻抗的测量来控制施加的用于离子电渗的电压。

74. 如权利要求73所述的方法,其中执行离子电渗包括将所述皮肤阻抗的值降低至不超过不采用所述离子电渗的皮肤阻抗值的3倍。

75. 如权利要求66所述的方法,其中根据需要施加离子电渗。

76. 如权利要求66所述的方法,其中不规则地施加离子电渗。

77. 如权利要求66所述的方法,其中感测包括感测两种或更多种分析物,所述方法还包括比较所述感测所述两种或更多种分析物的结果。

78. 如权利要求66所述的方法,还包括:报告未预先确定的按时间顺序的保证。

79. 如权利要求66所述的方法,还包括:测量汗液以确定何时执行离子电渗。

80. 如权利要求66所述的方法,还包括:通过测量所述离子电渗电极和与所述离子电渗电极接触的所述生物流体之间的电压来调节所施加的电压,以使用反馈控制来引起离子电渗。

81. 如权利要求66所述的方法,其中执行离子电渗包括在多于50%的汗腺的预先存在的路径上执行离子电渗。

82. 如权利要求66所述的方法,其中执行离子电渗包括提取多个生物流体样本。

83. 如权利要求66所述的方法,其中执行离子电渗包括施加具有单个持续时间小于10ms的多个离子电渗波形。

84. 如权利要求66所述的方法,其中执行离子电渗包括电流密度与生物流体产生速率的比率小于50A/L/min。

85. 如权利要求66所述的方法,其中执行离子电渗包括在皮肤上创建小于 $0.1\text{mA}/\text{cm}^2$,小于 $0.05\text{mA}/\text{cm}^2$,小于 $0.02\text{mA}/\text{cm}^2$,小于 $0.01\text{mA}/\text{cm}^2$,小于 $0.005\text{mA}/\text{cm}^2$ 或小于 $0.002\text{mA}/\text{cm}^2$ 的电流密度。

86. 如权利要求66所述的方法,其中执行离子电渗包括周期性地逆转所述离子电渗电极的极性。

用于感测由反向离子电渗产生的分析物的减少的样本容量

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年7月24日递交的序列号为62/196,541,于2016年4月28日递交的序列号为62/328,907,以及于2016年7月1日递交的序列号为62/357,643的美国临时申请的优先权,其公开内容通过引用全部并入本文。

背景技术

[0003] 非侵入式生物感测技术在从田径运动到新生儿学、药理学监控、个人数字健康等领域的应用具有巨大的潜力。汗液导管可以提供获取血液中携带的许多相同的生物标志物、化学物质或溶质的路径,并且可以提供重要信息以使得人们即使在任何体征之前,也能诊断疾病、健康状况、毒素、表现和其他生理属性。汗液具有许多与在血液和组织液找到的相同的分析物和分析物浓度。特别是对于大尺寸和更亲水的分析物(例如,蛋白质)来说,组织液甚至具有比汗液更多的更接近于血液浓度的分析物。

[0004] 如果通过皮肤获取的生物流体具有作为感测范例的巨大潜力,那么为什么用于囊胞性纤维症或非法药物监测斑块的在婴儿氯化物汗液分析中的使用数十年前还没有出现?或者,例如为什么诸如GluconWatch等通过外分泌导管主要用于组织液提取的反向离子电渗疗法产品也在商业上失败?部分原因是过去的挑战和失败是由于难以找到人体工程学和可接受的方式来产生用于采样的生物流体(非侵入性、连续性、无刺激性等)。部分原因是过去的挑战和失败还是由于难以获得足够容量的样本用于这些类型的生物流体中的分析物的测量。减少样本容量(sample volume)对于快速采样时间和/或允许较低样本产生速率(例如,较少的反向离子电渗电流和皮肤上的相关应激)是关键。然而,简单地减少样本容量,特别是对于反向离子电渗来说,会带来二次挑战,诸如pH变化。

[0005] 现在提供更详细的背景描述,从这里开始讨论流体采样速率。假设汗腺主导地提供预先存在的路径的情况。接下来,使用来自坎宁安(Cunningham)在2010年的标题为“体内葡萄糖感测”(In Vivo Glucose Sensing)的书中第7章中的信息,假设采样面积为 1cm^2 的设备被应用在人的手腕上。假设使用手腕的 $150/\text{cm}^2$ 的汗腺密度,半径为 0.55cm (直径为 1.1cm)的传感器将覆盖约 1cm^2 面积或约150个汗腺。现在,考虑通过反向离子电渗的、基于在 $0.3\text{mA}/\text{cm}^2$ 下3分钟的反向离子电渗产生的 $15\text{--}150\text{nL}$ 组织液的示例样本产生速率。因此,每分钟产生大约5到 50nL 。假设反向离子电渗的面积为 1cm^2 ,那么手腕的样本产生速率因此将大致为 0.03 至 $0.3\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ 。如果 1cm^2 设备的流体部分的厚度为 $127\mu\text{m}$ (即,与GlucoWatch使用的凝胶相同),则流体容量为 $12,700\text{nL}$ 。如果该容量要全部充满新的组织液,那么它将需要2822到282分钟(47到4.7小时),这是一个非常缓慢的采样间隔。使用Pikal和Shah在1990年发布的“离子电渗中的运输机制I.电渗流对经过皮肤的离子电渗中通量增强作用的理论模型(Transport mechanisms in iontophoresis.I.A theoretical model for the effect of electroosmotic flow on flux enhancement in transdermal iontophoresis)”的另一个估计,组织液的样本产生速率为 $6\text{--}19\mu\text{L}/\text{hr}/\text{mA}$,或约 $12.5\mu\text{L}/\text{hr}/\text{mA}\cdot 1\text{hr}/60\text{min}=0.21\mu\text{L}/\text{mA}/\text{min}$ 。对于 $0.3\text{mA}/\text{cm}^2$ 的上述情况,样本产生速率

将为 $63\text{nL}/\text{min}/\text{cm}^2$,对于 150 个腺体/ cm^2 将为 $0.42\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ (高于Cunningham的示例,但仍需要超过 2 小时的采样间隔)。这些数字之间的差异可能是由于基于稀释的分析物浓度的容量的解释或非理想的因素。

[0006] 接下来,考虑选择感测模式的影响。实际采样间隔和感测分析物所需的时间根据感测分析物的方法而变化很大。例如,一些传感器消耗感测的分析物(例如,葡萄糖和酶/安培感测),而另一些传感器不消耗分析物并通过平衡分析物的局部浓度来响应(例如,离子选择性或电化学基于适体的传感器)。基于适体的传感器可以结合分析物,但分析物不被消耗(即,一旦分析物结合,相同的部位不会结合更多的分析物,并且分析物可以释放回溶液中)。由于消耗分析物的传感器不需要完全刷新样本容量(例如,新样本替换或冲走旧样本),因此消耗分析物的传感器将不适用于此处描述的和计算的采样速率和采样间隔如何。相反,不消耗分析物的传感器因而只会当样本容量在传感器上刷新时才会响应。

[0007] 考虑涉及用于加压素的电化学适体传感器的示例。假设传感器被配置有线性检测范围,以组织液中加压素的正常浓度范围为中心,其中通过反向离子电渗提取流体。与消耗分析物的安培传感器不同,适体传感器不消耗加压素,适体传感器也不随时间推移聚集加压素的检测。因此,如果传感器继续检测加压素,则加压素必须保持在检测范围内。因此,加压素的采样间隔将在多个小时范围内,使用具有缓慢组织液刷新速率的设备,例如上述示例中所述。为了检测和防止脱水以及其他对时间敏感的应用,这样的采样间隔可能完全太慢。例如,皮质醇唤醒反应在 30 分钟窗口内发生,并且在该窗口期间需要多次读数。上述提到的多小时采样间隔对于这样的应用来说完全太慢了。

[0008] 替代考虑由 $5\mu\text{m}$ 深的通道组成的组织液芯吸组件,其包含 5% 的芯吸组件表面积,导致至少 $5\text{E}-4\text{cm}^2 \times 0.05 \times 1\text{cm}^2 = 2.5\text{E}-5\text{mL}$ 的组织液容量或 25nL 的组织液容量。这是大约少了 500 倍的样本容量。这大大减少的样本容量可以提供一个或多个显著的性能进步,诸如:(1)大大减少采样间隔(例如,即使对于不消耗分析物的传感器,也只要几分钟);并且(2)大大减少了反向离子电渗的电流密度要求。但是,减少样本容量会造成至少一个二次挑战,即由水电解引起的pH变化。

[0009] 考虑针对施加于皮肤 $0.3\text{mA}/\text{cm}^2$ 、假设 $0.3\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ 的组织液样本产生速率的说明性示例。假设仅需要填充具有约 $15\mu\text{m}$ 的直径和约 $2000\mu\text{m}$ 的长度的外泌汗腺的真皮导管。因此该导管容量为 $2000 \times 3.14 \times 7.5^2 \mu\text{m}^3 = 0.35\text{nL}$ 。在产生速率为 $0.3\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ 时,需要大约 1 分钟才能将新鲜的组织液样本送到皮肤表面(对于产生速率 $0.6\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$,需要 30 秒)。这可能是为什么Glucowatch施加反向离子电渗 3 分钟,然后 7 分钟以使葡萄糖扩散到凝胶中并被感测到(使得在随后施加相反极性的电压期间不会将其拉回到皮肤中)的至少一个原因。

[0010] 此外,假设该设备覆盖具有 100 个腺体/ cm^2 的皮肤,其中设备面积为 1cm^2 并且要填充的容量为 $1\mu\text{L}$ (该设备与待填充的皮肤之间的空间厚度为 $10\mu\text{m}$)。以仅 $0.3\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ 的产生速率填充该容量将需要 30 分钟,以 $0.6\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ 的产生速率填充需要 15 分钟。如果系统在pH为 7 时针对厚度为 $10\mu\text{m}$ 的流体容量开始,反向离子电渗持续时间为 1 分钟、 10 分钟和 30 分钟,则负电压电极下的pH将下降到极限水平,即分别为 0.7 、 0.3 和 -0.7 (仅为一阶计算)。从皮肤安全性角度和生物感测角度两者(例如,它们可以降解多种类型的分析物),这种pH变化可能是不切实际的。可以得出一些有趣的结论。首先,具有小样本容量,对仅组织

液的样本产生使用反向离子电渗可能是不切实际的,除非采取显著的步骤来缓冲pH变化。因此,在一些情况下,稀释汗液中的组织液可能是有利的,因为它也会稀释pH变化。其次,对于这样的情况,组织液被运走并补充到样本容量中,增加样本容量不会降低pH变化(因为样本容量加倍会稀释pH变化,但是还需要2倍的电流来填充样本容量,导致与之前相同的pH变化)。第三,在组织液被运走并补充到样本容量中的情况下,对于给定的样本容量(不考虑电流密度),pH在理论上是恒定的,因为样本产生速率和电流密度两者都线性地成比例。

[0011] 接下来,可以作出一个错误的观点,即使用人们连续反转电压的方案(如Glucowatch使用的方案)可以解决所有的pH问题。基本上,每次施加电压时,pH将有利地开始于pH谱的对端(例如,将来回调制,使得净pH反而接近中性pH 7振荡)。然而,假设组织液样本保留在原位,如前所述,对于诸如Glucowatch(葡萄糖感测、充满流体的厚凝胶)的技术其是准确的,但是对于样本容量大大减少和将流体从皮肤净运输离开到至少一个传感器的技术其是不准确的。例如,如果需要30分钟来填充容量,并且该容量不断地被排空并且一旦产生即被传送到传感器,则其流体容量实际上甚至更低(正在被耗尽),这使得pH值变化甚至更大。而且,如果流体没有被运走,那么一部分流体也可以通过反向离子电渗被拉回到体内。同样,这对Glucowatch(葡萄糖感测)等技术来说不是问题,但对于其他类型的设备是一个挑战。

[0012] 以降低的反向离子电渗电流密度为代价,也可能通过使用低于水的电解电位的电极处(即,电极和溶液之间)的电压来减轻pH问题:在阳极处为+1.23V, $\text{H}_2\text{O} \rightarrow 1/2 \text{O}_2(\text{g}) + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$,并且在阴极处为-0.83V, $2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e}^- \rightarrow \text{H}_2(\text{g}) + 2\text{OH}^-$ 。金刚石电极可以将这个电压阈值扩展到最多大约2V。皮肤上电阻较低的情况(例如,由卡巴胆碱离子电渗刺激的主动出汗)因此将具有反向离子电渗所需的减少的总电压。皮肤上的系统的电压降将部分地在电极处,部分在皮肤上,以及部分在皮肤下面的组织/身体上。例如,考虑在出汗前臂处以0.2mA施加5-10V,最小电极面积为 0.95cm^2 ,电流密度为约 $0.2\text{mA}/\text{cm}^2$ 。同样,考虑在前臂上以3cm间距也放置直径为40mm的Vitrode-J电极的情况下出汗,该前臂记录 $100\mu\text{S}$ 的电导,其针对施加10V将电流密度转换为 $1\text{mA}/12\text{cm}^2$ 或约 $0.1\text{mA}/\text{cm}^2$ 。为了绝对确定两个电极之间的电压小于2V(接近无电解点),基于一阶计算,电流密度将需要从约 $0.1\text{mA}/\text{cm}^2$ 降低至约 $0.05\text{mA}/\text{cm}^2$ 。或者,为了更精确和/或更安全,可以通过在一个或更多个离子电渗电极附近具有第二高阻抗电极来测量实际电极处的电压降。结果,可以增加总的施加电压,直到电极测量电压与电解产生相关联的点为止。在电解时,可以停止电压升高,或者甚至更理想的是可以稍微降低以减少电解。或者,可以用pH敏感电极测量实际电极处的pH,并且可以增加总施加电压,直到电极开始通过电解显著改变局部pH值(在此点处电压增加可以停止或电压降低)。在任何或所有这些情况下,上面列出的电流密度低于Glucowatch使用的约 $0.3\text{mA}/\text{cm}^2$,这导致我们接下来进一步讨论可能需要和/或最需要的电流密度的背景。

[0013] 通过反向离子电渗提取组织液所需的电流密度也可以与体内其他“自然”形式的离子电渗相比较。在这里,就汗液产生期间存在的自然离子电渗的量而言进行比较和计算。这些计算是一阶的,只提供进一步的背景信息。假设在产生速率为 $1\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ 时,外分泌汗腺产生分泌的大约 30mM 的 Na^+ 浓度(分泌曲管(secretory coil)中的浓度可能更大,因为一些量的 Na^+ 被导管重吸收,但是目前这种差异将被忽略)。接下来,获得 1nL 中 Na^+ 的量: $1\text{E}-9\text{L} * 30\text{E}-3\text{Mol}/\text{L} * 6.02\text{E}23\text{Na}^+/\text{Mol} = 1.8\text{E}13\text{Na}^+$ 。因此, Na^+ 产生速率为 $1.8\text{E}13\text{Na}^+/\text{min}/\text{腺体}$ 。

带电的Na⁺通量产生 $1.8E13Na^{+} \cdot 1.6E-19C/Na^{+} = 3\mu C$ 的等效电流(A或C/s),其为 $3\mu C/min/腺体$ 。将其转换为C/s(对于A),可以获得 $0.05\mu C/s/腺体$ 或 $50nA/腺体$ 。这种Na⁺电流进入分泌曲管,因为在分泌曲管中存在由分泌曲管内衬的细胞主动分泌的Cl⁻离子的注入引起的感应的净负电荷(负电压)。该Na⁺电流源自组织液,并通过分泌曲管内衬的1-2层细胞之间的紧密连接进入分泌曲管。因此这代表了反向离子电渗的一种自然形式,并且因此潜在地在分泌曲管中产生自然量的电渗透。

[0014] GlucoWatch使用 $300\mu A/cm^2$ 产生 0.03 至 $0.3nL/min/腺体$ 的组织液。对于汗液,如果我们假设 100 个活性腺体/ cm^2 ,那么 $50nA/腺体$ 相当于 $5\mu A/cm^2$ 。相比之下,GlucoWatch产生具有 $300\mu A/cm^2$ 的 $0.03-0.3nL/min/腺体$,而汗腺自然地产生具有 $5\mu A/cm^2$ 的 $1nL/min/腺体$ 。因此,汗液的流体流速大约高出 $3-30$ 倍,而使用比GlucoWatch低 60 倍的电流。这意味着在 $1nL/min/腺体$ 时,如果通过这种自然形式的反向离子电渗使组织液被带入汗液中,组织液组分将比汗液组分大约小了 $200-2000$ 倍的容量。由于血液蛋白被估计为在汗液中被稀释 1000 倍或更多,所以这种小的组织液组分表明即使没有电穿孔,反向离子电渗也可以显著增加某些较大分析物在汗液中的浓度。

[0015] 从应用/实践的角度继续讨论,假定汗液产生速率为 $0.1nL/min/腺体$,并且该设备仅向皮肤施加 $5\mu A/cm^2$ 的反向离子电渗电流,然后通过一阶计算,并假设反向离子电渗(电渗透)导致蛋白质分子通过紧密连接或通向分泌曲管的其他路径进入汗液,则该设备可以接收比在正常汗液中发现的多 10 倍的蛋白质。这比GlucoWatch的电流低 60 倍。或者假定汗液产生速率为 $0.1nL/min/腺体$,并且仅施加 $50\mu A/cm^2$ 的电流。该设备理论上可以获得比GlucoWatch多 100 倍以上的蛋白质,而电流低 6 倍。这些示例表明反向离子电渗可以在比GlucoWatch所需电流密度低得多的电流密度下增加分析物浓度。

[0016] 回到之前关于电流密度的讨论,没有电解水,大约 $0.1mA/cm^2$ 到大约 $0.05mA/cm^2$ 远高于以上所示用于增加汗液中分析物浓度的电流密度值。然而,如果汗液产生速率是 $1nL/min/腺体$ (不是如上所述的 $0.1nL/min/腺体$),则需要更高的电流密度来补偿汗液中分析物的额外稀释。这揭示了为了允许以尽可能低的样本出汗速率进行样本收集而减少样本容量的另一个需要,并且如前所述,如果没有汗液,允许以尽可能低的电流密度收集组织液。

[0017] 可以做一个更有趣的比较。如果要避免电解,只可以使用约 0.1 至 $0.05mA/cm^2$ 或更少的电流密度,并且如果对于GlucoWatch则需要 $0.3mA/cm^2$ 以产生 0.03 至 $0.3nL/min/腺体$ 的组织液,那么如果需要快速采样间隔,仅试图收集组织液而不需要电解才是有挑战性的。需要明显减少传感器和皮肤表面之间的容量。另外,在某些情况下,汗液和组织液的组合可以允许更短的采样速率(更快的分析物输送),同时需要更低的电流密度。

[0018] 同样在现有技术诸如GlucoWatch中,没有到达和穿过传感器的净流量的分析物。因此,按时间顺序的保证或采样间隔完全由每次提取样本(样本提取的频率是按时间顺序的保证并因此确定采样间隔)来确定的。然而,如果设备具有到达和穿过传感器的净流量的分析物,那么按时间顺序的保证就不是那么简单,因为它取决于设备中所需的样本容量和样本产生速率和流速。

[0019] 最后,在所披露的发明所提出的挑战和机遇两者的背景讨论中,应当提出另外两个问题。首先,电解不是通过皮肤通电引起的唯一挑战。在某些情况下,即使在低电流密度下,用户仍可能经历皮肤损伤、疼痛、不适或烦恼,从而因此降低电流密度几乎总是提高了

用户对这种设备的接受度。其次,如果设备将被采样的流体输送走(主动或被动地),则尽管流体容量减少或消失,仍然必须充分保持与皮肤的电接触。使用厚的凝胶可以完全缓解这个问题,但是会导致样本容量很大。因此,凝胶将需要在容量减少的情况下实现,电极必须与皮肤保持紧密接触,或者设备与皮肤之间的流体容量必须最小化。

[0020] 上面提到的许多缺点和限制可以通过制造化学物质、材料、传感器、电子、微流体、算法、计算、软件、系统以及其他特征或设计的新颖和先进的相互作用以经济、有效、方便、智能或可靠的方式来解决,当生物流体和分析物从皮肤表面流出时,将感测技术与生物流体和分析物紧密接近。有了这样一个新的发明,非侵入式和可穿戴生物感测可以作为生物感测平台成为一个引人注目的新范例。

发明内容

[0021] 所公开的发明的实施例提供了能够减少传感器与诸如汗腺之类的预先存在的路径之间的容量的生物流体感测设备,这减少了采样间隔和/或减少了所需的正在生成的生物流体的流速。所公开的发明的一些实施例还减轻了诸如在离子电渗电极处可能发生的pH变化的挑战。

[0022] 在一个实施例中,用于在皮肤上感测的传感器设备包括一个或多个分析物专用传感器和容量减少组件,当所述设备定位在所述皮肤上时,所述容量减少组件在所述一个或多个传感器与所述皮肤中预先存在的路径之间提供用于生物流体的容量减少的路径。在一个实施例中,生物流体可以是多于50%的组织液。在另一个实施例中,生物流体可以是多于50%的汗液。

[0023] 在其他实施例中,提供了用于容量减少组件、传感器、化学物质递送组件和反向离子电渗组件的集成的各种方法。在又一个实施例中,提供了用于在反向离子电渗的电极上缓冲酸或碱产生的各种组件和技术。

附图说明

[0024] 根据以下详细描述和附图将进一步理解所公开的发明的目的和优点,在附图中:

[0025] 图1A是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0026] 图1B是用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0027] 图1C是用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0028] 图2是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0029] 图3是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0030] 图4是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0031] 图5A是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0032] 图5B是用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0033] 图6是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0034] 图7是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0035] 图8A是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0036] 图8B是根据所公开的发明的实施例的用于生物感测和反向离子电渗的可穿戴设备的横截面图。

[0037] 定义

[0038] 如本文所用,“组织液”或“组织流体”是沐浴和包围组织细胞的溶液。组织液在细胞之间的空间(也称为组织空间)-间隙中被发现。所公开的发明的实施例聚焦于在皮肤中发现的组织液,以及特别是在真皮中发现的组织液。在某些情况下,组织液从汗液导管中流出,组织液中也含有一些汗液,或者替代地,汗液可含有一些组织液。如本文所用,“主要是组织液”是指含有容量小于50%汗液的流体(即,主要是组织液)。如本文所用,“主要是汗液”是指含有容量为50%或更多汗液的流体(即,可含有一些组织液,但具有等于或多于组织液的汗液量)。每种流体的百分比可以通过几种方法来量化,诸如测量汗液中的分析物稀释度(例如,一些分析物在汗液中稀释但不在组织液中稀释),或者诸如通过测量和比较样本产生速率它们各自对量化的总流体容量的贡献(例如,比较具有或不具有所施加的反向离子电渗的样本产生速率;或者比较具有或不具有自然或化学诱导的汗液刺激的样本产生速率)。

[0039] 如本文所用,“生物流体”是主要由组织液或汗液组成的流体,其从皮肤排出。例如,45%组织液、45%汗液和10%血液的流体是本文所用的生物流体。例如,20%组织液、20%汗液和60%血液的流体不是本文所用的生物流体。例如,100%汗液或100%组织液的流体是生物流体。生物流体可以用水或其他溶剂在设备内稀释,因为术语生物流体指的是流体从皮肤排出时的状态。一般而言,与血液相比,汗液是高度稀释的大尺寸分析物(例如,比蛋白质大1000倍等),并且在较小程度上,与血液相比,对于一些较大尺寸的分析物(例如,10-100倍或更多或更少,其依赖于专用的分析物、电流密度等),组织液是稀释的。

[0040] 如本文所用,“预先存在的路径”是指穿过可以通过其提取组织液的皮肤的孔、路径或路线。预先存在的路径包括但不限于:外分泌汗液导管、其他类型的汗液导管、毛囊、细胞间连接、角质层的胶带剥离、皮肤缺损、由皮肤电穿孔产生的路径(例如角质层)、皮肤的激光穿孔、皮肤的机械穿孔(例如,显微针辊)、基于化学物质或溶剂的皮肤穿孔或其他方法或技术。应该认识到,“预先存在的”不要求这样的路径必须是自然发生的,或者在应用设备之前必须存在这样的路径。而是,所公开的发明的方法可以使用自然存在的或为特定应用创建的路径来实践。因此,提供预先存在的路径的任何技术都可以与本发明的实施例结合使用。例如,如果微针使用反向离子电渗进行分析物提取,则微针是预先存在的路径。然而,一般而言,非侵入式接入是优选的,并且对于许多应用,自然发生的预先存在的路径可能是优选的。作为另一个示例,汗腺内衬的电穿孔可以形成或影响预先存在的路径。作为另一个示例,皮肤渗透性增强剂或化学物质可以形成预先存在的路径的部分或全部。为了简化描述,外分泌汗腺将是明确讨论的唯一预先存在的路径,但是如上所述,所公开的发明的实施

例可以应用于如上定义的任何预先存在的路径。

[0041] 如本文所用,“按时间顺序的保证(chronological assurance)”是指保证生物流体中分析物以速率为单位的测量结果的采样速率或采样间隔,在该按时间顺序的保证下所述测量结果由从身体排出的新的生物流体分析物构成。按时间顺序的保证还可以包括确定传感器功能的效果,对先前产生的分析物、其他流体或测量结果的其他测量污染源的潜在污染。按时间顺序的保证可能会弥补体内时间延迟(例如,在组织液中出现的血液中的分析物之间的已知5-30分钟的滞后时间),但是由此产生的采样间隔(定义如下)不依赖于滞后时间,此外,这个滞后时间在身体内部,并且因此,对于如上定义并在此解释的按时间顺序的保证,该滞后时间不适用。

[0042] 如本文所用,“组织液采样速率”或“汗液采样速率”或简单地“采样速率”是源自预先存在的路径的新生物流体样本到达测量流体或其溶质特性的传感器的有效速率。采样速率是新的生物流体在一个或多个传感器处被刷新的速率,因此当新的流体到达时旧的生物流体被移除。在一个实施例中,这可以基于容量、流速和时间计算来估计,尽管认识到可以发生一些生物流体或溶质混合。采样速率直接决定或是决定按时间顺序保证的促成因素。时间和速率成反比(速率具有至少部分单位为1/秒),因此,重新填充样本容量所需的更短或更少的时间,也可以说是具有更快或更高的采样速率。采样速率(1/s)的倒数也可以被解释为“采样间隔”(s)。采样速率或间隔不一定是规则的、离散的、周期性的、不连续的、或受其他限制的影响。像按时间顺序的保证一样,采样速率还可以包括确定先前产生的生物流体、先前产生的溶质(分析物)、其他流体或测量结果的其他测量污染源的潜在污染的影响。采样速率也可以部分由溶质产生、运输、流体的平流运输、溶质的扩散运输或其他将影响新样本到达传感器的速率和/或被旧样本或溶质或其他污染源改变的速率的其他因素来确定。在流体样本和分析物的反向离子电渗提取过程中,与流体样本的平流流动相同或相反,具有净电荷的一些分析物可能移动得更快或更慢。如果分析物移动速度比平流速度更快或更慢,采样速率仍然由组织液平流以及在更换旧样本时通过传感器补充新的流体样本来确定。如果所公开的发明的实施例不包括通过传感器的样本流体的净流量,并且确实包括将溶质(分析物)输送到传感器,则术语采样速率可以用术语“分析物采样速率”来代替。如将在下面更详细地描述的那样,采样速率可以关于不消耗分析物而作为感测分析物过程的一部分的传感器来解释,因为这些传感器依赖于新鲜分析物到传感器的流量并从传感器上去除旧分析物。

[0043] 如本文所用,“汗液刺激”是通过任何外部刺激直接或间接引起汗液产生。汗液刺激的一个示例是来自汗液刺激成分的汗液刺激剂,诸如毛果芸香碱或卡巴胆碱的实施。通过慢跑来刺激出汗是汗液刺激,但不会被视为汗液刺激组件。汗液刺激可以包括催汗轴突反射出汗,被动地扩散化学物质到皮肤以刺激汗液,或任何其他适当的汗液刺激方法。作为其他例子,可以通过简单的热刺激、口服药物、通过皮内注射诸如甲基胆碱、卡巴胆碱或毛果芸香碱的药物,以及通过使用离子电渗对皮肤引入这些药物来实现汗液刺激。

[0044] 如本文所用,“样本产生速率”是通过预先存在的路径的流量产生生物流体的速率。样本产生速率通常以nL/min/路径中每个预先存在的路径的流速来测量。在一些情况下,为了获得总的样本流速,样本产生速率乘以样本被采样的路径的数量。类似地,如本文所用,“分析物产生速率”是溶质从身体或其他源向传感器移动的速率。

[0045] 如本文所用,“测量的”可以意味着准确或精确的定量测量,并且可以包括更广泛的含义,诸如测量某物变化的相对量。测量也可以意味着二元测量,诸如“是”或“否”类型的定性测量。

[0046] 如本文所用,“样本容量”是可以多种方式定义的空间中的流体容量。样本容量可以是传感器与生物流体样本产生点之间存在的容量。样本容量可以包括可由样本流体占据的以下两者之间的容量:皮肤上的采样部位和皮肤上的传感器之间,其中传感器在其和皮肤之间没有中间层、材料或组件;或皮肤上的采样部位和皮肤上的传感器之间,其中在皮肤上的传感器和采样部位之间存在一个或更多个层、材料或组件。

[0047] 如本文所用,“微流体组件”是在聚合物、纺织品、纸张或本领域已知的其他组件中或由其以确定性方式输送流体而形成的通道或其他几何形状。

[0048] 如本文所用,“没有样本的状态(state void of sample)”是指可被生物流体样本润湿、填充或部分填充的空间或材料或表面,但其处于完全或基本上(例如,大于50%)干燥或没有生物流体样本的状态。

[0049] 如本文所用,“平流输送”是由流体的牵连运动引起的流体的物质或保守性质的输送机制。

[0050] 如本文所用,“扩散”是物质从高浓度区域到低浓度区域的净移动。这也被称为物质向下浓度梯度的移动。

[0051] 如本文所用,“容量减少的路径”或“减少容量的路径”是已经通过添加材料、设备、层或其他组件减少的样本容量的至少一部分,因此增加了用于给定的样本产生速率的采样间隔。容量减少的路径可以由至少一个容量减少组件创建。

[0052] 如本文所用,“容量减少组件”是指减少样本容量并增加采样速率和/或分析物采样速率的任何组件或材料。在一些情况下,容量减少组件不仅仅是容量减少材料,因为容量减少材料本身可能不允许适当的设备功能(例如,容量减少材料将需要与传感器隔离,因为容量减少材料可能损坏或降解,并且因此容量减少组件可以包括容量减少材料和至少一个附加材料或层以将所述传感器与容量减少材料隔离)。

[0053] 如本文所用,“通量”是流体和/或颗粒和/或溶质穿过给定表面的转移速率。对于外分泌汗腺,通量可以指流体(例如组织液、细胞内液等)及其内容物两者,或仅指一种或更多种进入汗腺的分析物(例如,离子、分子、蛋白质等)。汗腺中的通量可以发生在所有区域,或者在一些子区域(例如,真皮导管的一部分或分泌油等)中。也可以将通量称为“分析物的通量”或“分析物通量”或其他类似使用,其指代组织液中分析物的通量,与这些流体中的一种或更多种一起流动或者逆着其流动,或者完全或在某种程度上独立于这些流体的流动。例如,分析物的电荷可能是负的或正的,而通量可能与平流的方向相反。

[0054] 如本文所用,“反向离子电渗”是“离子电渗”的子集或更具体形式,并且是电流和电场通过电渗和/或离子电渗引起分子从体内被去除的技术。虽然下面的描述主要集中在电渗透上,但是在此使用的术语“反向离子电渗”还可以适用于被带到或者进入所公开的发明的设备中的分析物的通量,其中通量完全或至少部分由于离子电渗(例如,一些带负电荷的分析物可以逆着电渗流的方向运输并且最终到达根据本发明的实施例的设备)。电渗流(或电渗流,与电渗透或电内渗同义)是由在多孔材料、毛细管、膜、微通道或任何其他流体导管两端所施加的电势而引起的液体运动。由于电渗透速度与导管尺寸无关,只要电双层

远小于通道的特征长度尺寸,则电渗流在小通道中最为显著。在生物组织中,质膜的负表面电荷导致正电荷离子(诸如钠)的积累。因此,由于皮肤中的反向离子电渗导致的流体流动典型地处于施加负电压的方向上(即,流体的平流在所施加的电场方向上)。如本文所用,在存在生物流体向皮肤表面的净平流输送的任何实施例中,术语“离子电渗”可以代替“反向离子电渗”。例如,如果存在汗液流,那么带负电荷的分析物可能通过离子电渗进入平流流动的汗液中。通常需要汗液的净平流,因为在这种情况下,净电渗流体流动将在汗液进入组织液的方向(并且没有汗液的净平流,汗液将会流失,并且将不存在将分析物传输到至少一个传感器的路径)。此外,因为“反向离子电渗”是“离子电渗”的子集或更具体形式,所以术语“离子电渗”可以指“反向离子电渗”和“离子电渗”两者。术语“反向离子电渗”和“离子电渗”在所公开的发明中是可互换的。

[0055] 如本文所用,术语“分析物专用传感器”是专用于分析物的传感器并且执行分析物存在或浓度的特定化学物质识别(例如,离子选择性电极、酶传感器、基于电的适体传感器等)。例如,由于感测阻抗或电导将生物流体中的所有离子的测量合并(即,传感器不是化学选择性的;它提供了间接测量),所以从“分析物专用传感器”的定义中排除感测流体(诸如生物流体)的阻抗或电导的传感器。传感器也可以是光学的、机械的,或者使用特定于单个分析物的其他物理/化学方法。此外,多个传感器的每一个可以专用于多个分析物之一。

[0056] 如本文所用,术语“消耗分析物的传感器”是减少分析物存在总量(例如,葡萄糖和其他酶/安培感测)的分析物专用传感器。

[0057] 如本文所用,术语“不消耗分析物的传感器”是分析物专用的传感器,其通过平衡分析物的局部浓度(例如,基于离子选择性或电化学适体的传感器)进行响应,并且不会降低分析物存在的总量。基于适体的传感器可以结合分析物,但是分析物不被消耗(即,一旦分析物结合,相同部位将不会结合更多的分析物,并且此外,分析物也可以被释放回溶液中)。这里描述的采样速率和采样间隔的定义和计算适用于传感器不消耗分析物的情况。

[0058] 如本文所用,术语“芯吸压力”、“芯吸力”、“毛细管压力”或“毛细管力”是指应根据其一般科学含义来解释的压力或力。例如,可以说毛细管(管)几何体具有毛细管压力或芯吸压力。例如,芯吸织物或凝胶可能具有毛细管压力,即使材料不是几何上的管或通道。类似地,放置在皮肤上的材料和皮肤表面之间的(相对空的)空间可以具有有效的芯吸压力。术语芯吸或毛细管压力以及芯吸或毛细管力在本文中可互换使用,以描述由能够通过负压力捕获生物流体(即,将其拉入所述组件或材料中或沿着所述组件或材料拉动)的任何组件或材料提供的有效压力。为了简单起见,术语“芯吸压力”在本文中用于指代任何上述替代术语。在特定情况下也必须考虑芯吸压力,例如,如果海绵完全被水饱和,则其没有剩余的芯吸压力。因此,本文使用的芯吸压力描述了在使用期间的设备和/或组件,并且不是单独地或在除了所公开的设备或使用情形以外的情况下解释。

[0059] 如本文所用,术语“芯吸收集器”是指所公开的本发明的组件,其通过使用芯吸压力来支撑容量减少的路径的创建或维持容量减少的路径,和/或是在其到达传感器之前接收生物流体的皮肤附近或皮肤上的芯吸元件。芯吸收集器可以是微流体组件、毛细材料、褶皱表面、织物、凝胶、涂层、膜或任何其他合适的组件。单个组件可以起多种功能的作用,例如芯吸收集器和例如芯吸泵(定义如下)。

[0060] 如本文所用,术语“芯吸泵”是指通过使用芯吸压力来支撑容量减少的路径的创建

或维持容量减少的路径,或者在传感器之后接收生物流体并具有收集过多生物流体以允许设备的持续操作的主要目的的组件。芯吸泵还可以包括蒸发材料或表面,其被配置成通过蒸发水来去除过多的生物流体。芯吸泵可以是用于其他目的相同组件或材料的一部分(例如,芯吸收集器或芯吸耦合器),并且在这种情况下,在一个或多个传感器之后至少部分地接收生物流体的所述组件或材料的部分也是如本文所定义的芯吸泵。

[0061] 术语“芯吸泵”还可以参考替代配置,诸如,小的机械泵或隔膜两侧的渗透压(即,芯吸泵将是隔膜并吸取溶液或材料),只要产生的压力满足本文所述的要求,并且芯吸泵和皮肤之间的其他材料或组件通过芯吸压力操作以维持其各自的样本容量。

[0062] 如本文所用,术语“芯吸耦合器”是指位于生物流体传感器上或其附近并且促进生物流体或其溶质(例如通过平流、扩散或其他传输方法)在另一芯吸组件或材料与传感器之间的运输的组件。在一些实施例中,单个组件可以用作芯吸耦合器和芯吸收集器。在其他实施例中,传感器可以被配置有芯吸表面或在没有芯吸耦合器(例如,亲水性的固定的适配层或对分析物而言是多孔的聚合物离子载体层)的情况下起作用的材料。芯吸耦合器可以是用于其他目的相同组件或材料的一部分(例如,芯吸收集器或芯吸泵),并且在这种情况下,至少部分地将生物流体耦合到一个或多个传感器并且位于一个或多个传感器上或其附近的所述组件或材料的部分也是如本文所定义的芯吸耦合器。

[0063] 如本文所用,术语“芯吸空间”是指皮肤和芯吸收集器之间的空间,如果没有生物流体存在,该空间将被空气、皮肤油或其他非生物流体的流体或气体填充。在所公开的发明的一些实施例中,即使存在生物流体,芯吸收集器通过芯吸收集器提供的芯吸压力的作用从芯吸空间去除一些或大部分生物流体。

[0064] 如本文所用,“压靠皮肤的生物流体收集器”是至少部分地直接压在皮肤上并且是容量减少组件的至少一部分的组件。此外,生物流体收集器包括在保持抵靠皮肤的材料和/或其表面上的多个孔或路径,使得皮肤的可塑性允许皮肤缺损、头发和皮肤的其他样本容量增加方面至少部分符合材料。

[0065] 如本文所用,“皮肤和压靠在皮肤上的生物流体收集器之间的空间”指的是皮肤和生物流体收集器之间的空间,该生物流体收集器被压靠在皮肤上,如果没有汗液存在,该空间将被空气、皮肤油或其他非汗液流体或气体填充。

[0066] 如本文所用,“压力元件”是至少部分地向压靠在皮肤上的生物流体收集器提供压力的任何组件,以在皮肤和压靠在皮肤上的生物流体收集器之间的空间中至少部分地产生减少的样本容量。

[0067] 发明的详细描述

[0068] 所公开的发明的实施例至少应用于测量至少部分通过预先存在的路径由反向离子电渗提取的组织液中的至少一种分析物的任何类型的传感器设备。此外,所公开的发明的实施例适用于测量按时间顺序保证的感测设备。此外,所公开的发明的实施例适用于可以采取包括贴片、绑带、条带、部分衣服、可穿戴装置或任何适当机制的形式的感测设备,当生物流体样本被运送到皮肤表面时,其可靠地将采样和传感技术与生物流体样本紧密接近。虽然所公开的发明的一些实施例利用粘合剂将设备保持在皮肤附近,但设备也可以由将设备固定在皮肤上的其他机制保持,例如条带或嵌入头盔中。所公开的发明的某些实施例将传感器示出为简单的单独元件。应该理解的是,许多传感器需要两个或更多电极、参考

电极、或者在此处描述中未捕获的附加支持技术或特征。传感器本质上优选是电的,但也可以包括光学的、化学的、机械的或其他已知的生物感测机制。传感器可以为一式两份、一式三份或更多,以提供改进的数据和读数。所公开的发明的某些实施例示出了子组件,其将是具有在各种应用中使用该设备所需的更多子组件的感测设备,其是显而易见的,诸如电池,并且为了简洁起见和更多关注发明方面,这些组件没有明确地显示在图中或者没有在所公开的发明的实施例中描述。

[0069] 参考图1A,在所公开的发明的实施例中,示出了定位在皮肤12上的设备100的一部分,皮肤12包含诸如汗腺14的预先存在的路径。设备100可以被配置或实现为与诸如组织液或汗液之类的生物流体一起工作,以通过使用容量减少组件创建容量减少的路径来提供减少的样本容量。设备100包括诸如PET的聚合物基底110和诸如3M公司商业销售的皮肤粘合剂112。聚合物基底110可以用于多种功能,诸如对设备100的一个或更多个元件的物理支撑或诸如不透水性。设备100还包括一个或更多个分析物专用传感器120、122、124,其中至少一个是不消耗其目标分析物的传感器。设备100能够施加反向离子电渗以产生汗液或组织液的流动,并且包括导电金属和凝胶对电极(counter electrode) 152(如商业上用于离子电渗或皮肤电监控所使用的电极)以及用于使生物流体和/或一种或更多种所需分析物带入预先存在的路径的反向离子电渗电极150。在不存在汗液平流的情况下,反向离子电渗电极150也可以将组织液引入设备100中。设备100还包括定位于芯吸收集器136与传感器120、122、124之间的芯吸耦合器130、132、134。为了移除较旧或过多的生物流体,芯吸泵138流体耦合到芯吸收集器136。

[0070] 参考图1B和图1C,在一个实施例中,示出了设备100的芯吸收集器136和对电极152的示例性配置。芯吸收集器136被图示为微复制聚合物114,诸如PET。微复制聚合物114包含生物流体芯吸通道或路径的网络或网格,该通道或路径从皮肤12收集生物流体并将其传输到传感器120、122、124(图1B中未示出)中的至少一个。在另一个实施例中,芯吸收集器包括通过例如在平坦PET表面上热冲压琼脂水凝胶通道的网络而形成的芯吸路径的网络,其可以具有与微复制聚合物114中的物理通道相似的芯吸特性和几何形状。电极150提供用于反向离子电渗的电流并且可以由例如亲水性金、琼脂水凝胶涂覆的碳电极或包括本文所述缓冲材料的其他合适材料构成。在电极150在缓冲期间被消耗的实施例(诸如,Ag、Ag/Cl)中,元件114和150可以是正在缓冲的单个电极材料。优选地,芯吸收集器136中的芯吸路径的网络包括小于50%的可用水平表面积,使得设备100的有效汗液容量与连续的平板芯吸材料相比减少了2倍。此外,芯吸收集器136可包括芯吸收集器136与皮肤12相邻的小于30%、小于20%或小于10%的可用表面积,这将使有效样本容量分别减少大约3倍、5倍或10倍。在下面的示例中将教导这种减少的表面积。尽管显示了六边形网络,但是任何合适的网络都是可能的(例如,线性、正方形、不规则、树根图案等)。

[0071] 进一步参考图1A和图1B,在所公开的发明的实施例中,电极150相对于设备100和传感器120、122、124中的任何一个电气接地,并且用于反向离子电渗的电压由对电极152施加。换言之,反向离子电渗电极150可以在反向离子电渗过程期间处于与分析物专用传感器120、122、124中的至少一个相同的电位。在量级上相对接近的电压,诸如在几百毫伏内,可以被认为处于相同的电位。结果,传感器120、122、124不经历可能干扰或损坏这种传感器的反向离子电渗电压。

[0072] 参考图1A,芯收集器136具有比皮肤12和芯收集器136之间的芯吸空间的压力更大的芯吸压力。因此,当生物流体涌出到皮肤12上时,其将与芯收集器136接触,形成不包括一部分芯吸空间的样本容量。能够提供足够芯吸压力的材料是本领域技术人员所熟知的。此外,本领域技术人员可以通过例如控制毛细管几何形状或表面能量控制来将材料的芯吸压力改变至期望的水平。如果芯吸压力强到足以使所有生物流体的芯吸空间排空,则可能存在与用于反向离子电渗的预先存在的路径的不良电连接。在出汗期间,这种芯吸空间的排空可能不是问题,因为随着汗液从汗液导管14出来并接触芯收集器136,汗液将重新建立电连接。然而,在没有出汗的情况下,包括例如由琼脂水凝胶制成的芯吸路径的网络的实施例可以是优选的,因为它们总是保持被生物流体润湿并且可以更好地保持与预先存在的路径的电接触。此外,施加压力的设备可以类似地与皮肤达到共形状态,其确保了适当的电接触。因此,所公开的发明的实施例可以包括导电的芯收集器,和/或可以包括保持与预先存在的路径电接触的芯收集器。

[0073] 进一步参考图1A,芯收集器136的芯吸压力大于或等于芯吸泵138的芯吸压力,以确保芯收集器136具有足够的芯吸压力,并保持足够的生物流体样本与传感器120、122、124接触。在存在生物流体的情况下,芯收集器136将趋向于变为饱和,此时其芯吸压力将接近于零,并且其提供减少的样本容量的能力将受到损害。因此,必须连续移除生物流体以防止芯收集器136变得饱和。为了去除过多的生物流体,设备100可以配置有与芯收集器136流体通信的芯吸泵138。为了确保芯收集器136具有足够的芯吸压力并保持足够的生物流体样本接触传感器120、122、124,芯收集器136可以具有大于或等于芯吸泵138的芯吸压力。另外,芯吸泵138必须具有足够的容量(即流体容量),以在整个应用的预期持续时间内维持设备100的操作(即,在设备操作期间它不能饱和)。例如,如果该设备要使用24小时,那么在24小时操作期间,芯吸泵138不应该完全被生物流体饱和。在一些实施例中,芯收集器136和芯吸泵138可以是相同的材料或组件。

[0074] 仍然参考图1A,芯收集器136的样本容量可以小于芯收集器136与皮肤12之间的芯吸空间的样本容量。否则,添加芯收集器136将主要增加样本容量,其将倾向于增加采样间隔。这可以通过改变芯收集器136的厚度、面积或孔隙率来实现。织物、纸或其他常见的芯吸材料通常会不符合这个标准,因为它们通常厚度大于100 μm ,尽管这些材料不排除形成芯收集器。在芯收集器的至少一部分面积不与皮肤接触或不与皮肤相邻(例如芯收集器136)的实施例中,只有与皮肤接触或相邻的芯收集器的部分应该具有小于芯收集器和皮肤之间的芯吸空间的样本容量。例如,由于皮肤粗糙度(如果存在头发或碎屑),实施例可具有芯收集器136和皮肤12之间的平均高度为50 μm 的芯吸空间,并且芯收集器136可以包括5 μm 厚的丝网印刷层和亲水性纳米纤维素层。在这个实施例中,与没有芯收集器的类似设备相比,样本容量将减少大约10倍。其他方法和材料可用于形成合适的芯收集器。将一种设备松散地施加在皮肤上时,那么小容量的芯收集器可能并不重要。然而,在这种情况下,样本容量已经不切实际地大。

[0075] 进一步参考图1A,芯耦合器130、132、134,芯收集器136和芯吸泵138的设计可以改变。一些实施例可包括芯耦合器130、132、134。在一个实施例中,芯耦合器将具有比其他芯吸组件更大或相等的芯吸压力。这将确保传感器与生物流体保持湿润。因为芯耦合器130、132、134对生物流体是多孔的,所以新的生物流体可以通过平流或者没有

平流(通过主要扩散)来代替旧的生物流体。足够薄(例如,数10 μm 或更小)的芯吸耦合器130、132、134可以允许分析物快速扩散到传感器120、122、124以及从生物流体快速扩散到传感器120、122、124,这相当于使用新的生物流体替换旧的生物流体。

[0076] 由于皮肤的可塑性,芯吸空间可随着时间而改变,例如,当皮肤水合时,皮肤可以膨胀并变得更光滑,并且如果设备对皮肤表面施加压力,则皮肤可以变平。因此,在所公开的发明的实施例中,如果要减少皮肤12和皮肤上或皮肤附近的芯吸收集器136的区域之间的样本容量,则在首次将设备100施加到皮肤上时,芯吸收集器136的与皮肤接触或与其相邻的部分的样本容量小于芯吸收集器136与皮肤12之间的芯吸空间的样本容量。

[0077] 在一个实施例中,芯吸收集器可以由人造纤维或具有两个或更多芯吸压力水平的其他材料构成。例如,当流体沿其纤维中的凹槽芯吸时,人造纤维具有第一和更大的芯吸压力,而当流体也填充这些纤维之间的空间时,人造纤维具有第二和更低的芯吸压力。或者,当通道中的生物流体较少时(即,当只沿着具有最高芯吸压力的通道的角落芯吸而不是填充通道时),开放式矩形微通道可以具有较高的芯吸压力。因此,所公开的发明的实施例可以包括芯吸材料,在使用期间,所述芯吸材料中的样本容量小于所述芯吸材料的总可用容量的50%。

[0078] 在使用中,设备100可以放置在人的皮肤上以感测生物流体。虽然本描述同样适用于如上所定义的任何生物流体,但是关于组织液描述了设备100的以下示例性使用。皮肤粘合剂112将设备100固定到皮肤12。反向离子电渗电极150和对电极152用于产生组织液的流动。芯吸收集器136将来自皮肤12的组织液朝向芯吸泵138输送。当组织液穿过芯吸收集器136移动时,芯吸耦合器130、132、134分别允许传感器120、122、124感测组织液。在示例性实施例中,传感器120可以包括用于钠和参考电极的离子选择性电极,传感器122是用于尿素的安培传感器,并且传感器124是用于加压素的电化学适体传感器。

[0079] 在所公开的发明的一个方面,一个或更多个传感器需要从皮肤到设备中的一个或更多个传感器的生物流体的净平流,以感测生物流体中的期望分析物。如前所述,在任何实施例中,术语“离子电渗”可替代“反向离子电渗”,其中汗液是生物流体向皮肤表面的净平流输送的主要驱动器。如果存在汗液流动,则带负电荷的分析物(诸如,酸性分析物或某些蛋白质或肽)可通过离子电渗进入平流流动的汗液中。如果将“离子电渗”替换为“反向离子电渗”,则需要汗液的净平流,因为在这种情况下,净电渗透流体流动将沿汗液进入组织液的方向(并且没有汗液的净平流,如所公开的发明的实施例所示,将不存在将分析物运输到至少一个传感器的路径)。即使存在用于分析物纯离子电渗输送(即,没有平流)到传感器的流体路径,离子电渗电流通常由诸如 Cl^- 的小离子占主导,并且少数其他可能的带负电荷的分析物可能以有意义的数量被带到传感器。

[0080] 进一步参考图1A,分析物可以在生物流体中被稀释,并且稀释度还可以是不可预测的。因此,在所公开的发明的实施例中,两种或更多种分析物的比率可以通过两个或更多个各自的分析物专用传感器来测量。例如,第一传感器(例如,传感器122)可以测量第一细胞因子,而第二传感器(例如,传感器124)可以测量第二细胞因子,其在生物流体中具有与第一细胞因子类似的稀释度(例如,由于尺寸、电荷、亲脂性等),并且可以(例如,由控制器160)在一个时间点或在多个时间点比较这两种分析物的比率以提供有意义的信息。例如,可以随时间比较皮质醇和DHEA的测量值的比率,或者可以比较促炎性和抗炎性细胞因子之

间的比率。所公开的发明的另一个实施例可以包括用于第一分析物的至少第一分析物专用传感器和用于第二分析物的至少第二分析物专用传感器,其中所述第一分析物和所述第二分析物在生物流体中具有相似的预期稀释度。例如,生物流体中具有相似稀释度的分析物可以是每个的分子量约为1000Da的两种亲水分析物,或者每个的分子量大于20kDa的两种蛋白质。

[0081] 进一步参考图1A,在所公开的发明的实施例中,可以根据需要使用反向离子电渗电极150,以在存在或不存在从汗液导管14分泌汗液的情况下通过预先存在的路径引起产生组织液。芯吸收集器136也在反向离子电渗电极150与预先存在的路径之间导电。为此,在各种实施例中,芯吸收集器136可以至少部分地包括导电流体(例如,填充有生物流体的水凝胶或织物等),或者可以是已经镀有例如金的亲水性和导电性涂层的多孔膜、织物或微流体组件。

[0082] 进一步参考图1A,设备100的说明性使用包括使用周期性反向离子电渗来监控脱水。在这样的应用中,期望通过测量非刺激的汗液感测部位的汗液产生速率(例如,Na⁺浓度、皮肤阻抗和/或流量计),并且还通过在通过反向离子电渗提取组织液的部位处每小时测量脱水生物标志物(例如,加压素),来追踪水损失。或者,在另一个实施例中,汗液和组织液两者可以在根据需要施加汗液刺激和反向离子电渗的相同部位处采样。加压素可能是通过反向离子电渗采样的唯一分析物(例如,如果由于加压素相对较大的分子量,由于稀释/过滤而不能测量汗液中的加压素)。可以在汗液样本或组织液样本中测量尿素,并用于帮助确定水合状态。因此,所公开的本发明的实施例还可以包括至少两个分析物专用传感器,其中至少一个用于汗液中的分析物以及至少一个用于组织液中的分析物。这些概念将在图8中进一步详细讨论。如果加压素的测量是每小时一次,则不需要连续进行反向离子电渗以获得加压素。例如,与连续反向离子电渗相比,反向离子电渗可以每小时施加少于15分钟、6分钟或3分钟,这将小于总使用时间的25%、10%或5%。结果,反向离子电渗的总量显著降低。一旦容量减少的路径被建立,例如通过不断的出汗,可能在立即施加反向离子电渗之前不需要预热(warm-up)时间段,这可能允许在几分钟内获取组织液中的分析物。因此,所公开的发明的实施例可以包括感测汗液中的至少一种分析物,而不需要用于分析物采样的预热时间段。

[0083] 进一步参考图1A,设备100的说明性使用包括使用按需反向离子电渗来测量促黄体激素以用于生育力监控。设备100可以包括控制器160,其可以充当用于离子电渗的激活组件并且可以是电子器件的一部分。对于连续的离子电渗(即,不按需求),简单的电流或电压源可能是合适的。对于长时间的监控,每天可以应用新设备或设备的新一次性部分。根据需要,反向离子电渗可以在用户确定的适当时间每天在设定的时间开始。例如,在一个实施例中,反向离子电渗可以由用户启动,因为如果用户想要怀孕,用户将确定测量促黄体激素的合适的时机。结果,在某些情况下,用户的反向离子电渗可能每月只发生一次或几次。另外,可以至少部分地基于来自设备100的反馈来启动反向离子电渗。例如,设备100可以测量汗液中的雌激素和黄体酮或一些其他生物标志物,诸如C1-浓度,以确定身体的热设定点指示,其中的任何或全部提供排卵正在接近或已经发生的指示。一旦传感器提供汗液雌激素和/或黄体酮或诸如C1-的另一种分析物的测量值,则其表明促黄体激素检测更可能,激活组件可启动反向离子电渗。换句话说,用于离子电渗的激活组件可以与分析物专用传感器

电子通信,以确定何时启动反向离子电渗。反向离子电渗也可以在初始启动后多次启动,以确保准确的读数。

[0084] 进一步参考图1A,设备100的说明性使用包括施加具有脉冲或频率的反向离子电渗,其足以使组织液进入真皮导管但实质上并不进入汗腺14的分泌曲管。这种方法的潜在优点是可以避免离子电渗干扰外分泌腺体产生汗液(例如,反向离子电渗是众所周知的用于治疗多汗症)。例如,通过将质膜作为电容器并考虑到腺体中的汗液导电率和汗液导管的尺寸,可以将真皮导管的示例性RC时间常数计算为大约1到10ms。因此,如果以高频波形或脉冲施加反向离子电渗并且电压振荡时间为1-10ms或更少,则电压可能不会渗透到汗腺14的分泌曲管。因此,在一个实施例中,反向离子电渗的施加可以包括多个持续时间各自小于10ms的波形。

[0085] 进一步参考图1A,延长的或重复的反向离子电渗可以导致在电极150、152处或其附近的生物流体的pH的变化。因此,在一个实施例中,设备施加具有不显著改变生物流体pH的短持续时间脉冲的反向离子电渗。例如,假设在反向离子电渗电极150和皮肤12之间定义了 $10E-4\text{cm} \times 1\text{cm}^2 = 1\mu\text{L}/\text{cm}^2$ 的样本容量的 $10\mu\text{m}$ 厚的芯吸收集器136。使用第一原理计算,在 $1\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ 的汗液产生速率和 $100\text{个腺体}/\text{cm}^2$ ($100\text{nL}/\text{min}/\text{cm}^2$)的情况下,这个 $10\mu\text{m}$ 的芯吸收集器136将大致每10分钟重新填充新的生物流体。如果皮肤暴露于 $5\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 下的连续反向离子电渗,则根据极性,生物流体的pH将从接近7变化到1.5(即,在柠檬汁和胃酸的pH之间)并且电极下面pH为12.5。因此,所公开的发明的实施例包括小于 $50\text{A}/\text{L}/\text{min}$ (即 $5E-6\text{A}/100E-9\text{L}/\text{min}$)的每单位面积的电流(A/cm^2)与生物流体产生速率($\text{L}/\text{min}/\text{cm}^2$)的比率。

[0086] 进一步参考图1A,在所公开的发明的实施例中,通过周期性地反转电极150和152的极性来补救酸或碱的累积。例如,在反向离子电渗电极150电气接地的情况下,对电极152可以具有正电压持续5分钟。接下来,可能会发生25分钟的无电压休息时间段。接下来,持续5分钟,电压极性可以相反的方式施加,将酸性累积逆转为更加碱性,反之亦然。接下来,可能会发生25分钟的无电压休息时间段。结果,施加了反向离子电渗,并且进一步减轻或消除了pH变化的影响,并且提供了随分析物通量增加的每小时读数。

[0087] 进一步参考图1A,在所公开的发明的实施例中,因为pH的变化可以改变传感器处的读数,所以传感器120、122、124可以包括pH传感器以校正分析物专用传感器中的pH引起的变化。对于反向离子电渗,与pH或其他可能的混杂因素有关的时间、持续时间、大小和其他参数严重取决于电极面积、间隔、与皮肤的连接、样本产生速率和其他因素。一个或更多个pH传感器可用于通过允许反向离子电渗电流密度或持续时间增加直到达到pH极限(如通过pH传感器测量的)以安全地提供反馈控制。换句话说,可以使用pH传感器来确定所施加的反向离子电渗的量的限制。

[0088] 进一步参考图1A,在所公开的发明的实施例中,电极150、152中的任一者或两者可以至少部分地由缓冲材料构成或涂覆有缓冲材料。示例性材料包括增加pH缓冲的银和氯化银。氧化导致在阳极形成不溶性的氯化银,并消耗来自溶液的氯离子。用氯化银涂覆的银阴极(例如,导线、平板等),电流将氯化银还原成银,释放氯离子。其他示例性缓冲材料包括并入诸如 COO^- 、 NH_3^+ 之类的缓冲基团或其它合适的缓冲基团、诸如酸或碱的化学物质、或商业缓冲液(诸如TAPS、Bicine、Tris、Tricine、TAPSO、HEPES、TES、MOPS、PIPES、Cacodylate或MES)的聚合物。应该认识到,传感器以外的组件可以包括一种或多种用于调节pH的缓冲剂。

[0089] 进一步参考图1A,在所公开的发明的实施例中,电极150、152的电极尺寸可以被设计成减轻由电流进入皮肤12引起的pH问题。例如,反向离子电渗电极150可以使用如本文所述的一个或更多方法进行缓冲,并且对电极152可以不被缓冲,但可以具有至少2倍、10倍或20倍的更大面积。以这种方式,对电极具有较低的电流密度,因此,具有减少的pH积聚。此外,电极面积和皮肤电接触面积不需要彼此相等。例如,电极150的面积可以是 0.2cm^2 ;电极150与芯吸收集器136接触,芯吸收集器136因其充满汗液而导电,其与皮肤的电接触面积小于 0.1cm^2 。结果,皮肤12处用于提取组织液密度的阈值电流/密度可以达到电极150处的电流密度,该电流密度至少是皮肤12处电流密度的一半。结果,可以减少pH的变化。因此,所公开的发明的实施例可以包括至少一个反向离子电渗电极,其面积比与皮肤电接触的面积大至少2倍。

[0090] 在所公开的发明的一个方面中,电极尺寸可以被设计成减轻由通过皮肤12的电流引起的疼痛或不舒适的问题。由皮肤中的电流引起的疼痛或不舒适并不按照电流密度与电极面积的关系呈线性缩放,如P.W.Ledger的电增强的经皮递送中的皮肤生物学问题(Skin biological issues in electrically enhanced transdermal delivery,1992)中所教导的。电极面积越小,通常可以使用的电流密度越大,而不会感觉到电流或疼痛感。例如,面积为 24cm^2 的电极产生 $0.08\text{mA}/\text{cm}^2$ 的刺痛感,而 0.64cm^2 的电极产生 $0.4\text{mA}/\text{cm}^2$ 的刺痛感(基于皮肤上的位置和人與人之间的差异而变化)。在所公开的发明的一个方面,由于样本容量减少,用于反向离子电渗的与皮肤的电接触面积减少。例如,考虑从预先存在的路径(其为密度为100个腺体/ cm^2 的汗液导管)对生物流体进行采样,那么覆盖平均5、10和50个腺体所需的接触面积分别应为 0.05cm^2 、 0.1cm^2 和 0.5cm^2 。对于密度为200个腺体/ cm^2 的汗液导管,那么覆盖平均5、10和50个腺体所需的接触面积分别应为 0.025cm^2 、 0.05cm^2 和 0.25cm^2 。甚至可以覆盖更少的腺体,因此上述接触面积可以代表所公开的发明的一个或更多个实施例的接触面积的上限。这些面积可以是电极本身,或者在电极和皮肤之间插入材料或层的情况下,可以表示与皮肤的电接触面积。

[0091] 在所公开的发明的一个方面中,与现有设备相比,样本容量显著降低。然而,减少的样本容量也会引起生物流体中分析物耗尽的问题(例如,传感器捕获分析物并由此改变生物流体中的分析物浓度,导致传感器错误地测量分析物浓度)。例如,考虑面积为约 0.001cm^2 (约 $300\mu\text{m} \times 300\mu\text{m}$)的传感器,其具有 $5\text{E}12$ 适体探针/ cm^2 (即 $5\text{E}9$ 探针或约 $8\text{E}-15$ 摩尔探针)。现在,假设流经传感器的 14.1nL 溶液包含 100nM 皮质醇。即 $14.1\text{E}-9\text{L} \times 100\text{nM}/\text{L} = 1.41\text{E}-15$ 摩尔的皮质醇。可用的分析物比可用的探针少约6倍。因此,面积约为 0.001mm^2 (约 $30\mu\text{m} \times 30\mu\text{m}$)的传感器可能是优选的,因为其将含有约 $8\text{E}-17$ 摩尔的探针,其远小于分析物的摩尔数,以及因此样本中的分析物不会被耗尽。对于较高浓度的分析物(例如 $100\mu\text{M}$),优选的传感器面积因此可以为约 1mm^2 。此外,因为所公开的发明的实施例以这样小的样本容量工作,所以较小的传感器面积是优选的,因为较大的传感器面积将增加传感器所需的样本容量。示例性的传感器面积包括小于 0.001mm^2 、小于 0.01mm^2 、小于 0.1mm^2 或小于 1mm^2 。

[0092] 在所公开的发明的另一方面,使用非自然的(施加的)反向离子电渗可以增强溶质进入分泌曲管或汗液导管中。如前所述, Na^+ 通过细胞间连接或细胞间的“紧密连接”从组织液进入分泌曲管。当 Na^+ 通量被电场驱动时;移动的 Na^+ (以及其他正离子)通过自然电渗过程将附加的组织液和可能的其他分析物(溶质)拖入汗液中。所公开的发明的实施例依靠

主要通过细胞间连接而不是通过另外的电形成的孔的进入。完全依靠离子电渗来进行大样本体积的流体获取会创建大孔隙并损害通过组织和细胞的路径。无论大多数多孔路径是自然的还是被创建的,都可以通过测量与皮肤的电阻抗来确定。随着越来越多的钠和氯被真皮导管捕获,皮肤的电阻抗将随着汗液速率的降低而增加。在恒定的汗液速率下,只有在电流或电压过高的情况下,穿过细胞质膜或在细胞质膜之间才能创建新的多孔路径,电阻抗才会降低。对于没有进行电穿孔而提取的组织液也是如此,因为真皮导管可以低产生速率重新捕获用于组织液的钠和氯,以相同的方式重新捕获用于汗液的钠和氯。不会电穿孔单个细胞质膜的示例性电压大约为0.15至0.3V,但不限于此,电穿孔通常在单个质膜上以0.5至1V快速引起。汗腺的内衬具有多个细胞,对于单个细胞的情况,至少两个质膜串联,使得在不引起电穿孔的情况下施加的反向离子电渗电压的示例性安全上限为300至600mV或更小。例如,反向离子电渗电压可以缓慢地上升或者在几个水平上被测试,以及皮肤阻抗可以连续或反复被测量。这些测量可以用于确定电压的安全水平,以避免新的质膜穿孔,直到分析物通量的主要进入是由于新的孔引起的,而不是由于在施加反向离子电渗之前存在的自然路径引起的点。为此,所公开的发明的实施例包括用于测量皮肤阻抗的电极或传感器。例如,参考图1A,电极150既可用于反向离子电渗又可用于测量皮肤阻抗。在另一个实施例中,使用皮肤阻抗传感器来确定所施加的反向离子电渗量的限制。此外,为了获得由于皮肤水合、改变皮肤接触以及其他混杂因素而导致的阻抗的较小漂移,另一个实施例可以包括作为参考阻抗传感器的第一电极,其用于在不施加离子电渗的第一位置处测量皮肤阻抗(未示出)以及作为阻抗传感器的第二电极,其用于测量施加离子电渗的第二位置处的皮肤阻抗。

[0093] 当新的孔隙形成开始出现时,皮肤阻抗可能会有清晰的非线性变化,因为自然路径往往会趋向于表现得更像响应于电压的经典电阻器一样(虽然由于它们是生物结构,它们不是完美的线性),并且新的孔隙将创建超线性响应(例如,随着时间的推移,它们可以变得更大和更多,并且阻抗将增加到预期的线性线以上)。对角质层施加的仅0.5V电压显示了电导随时间变化很小或没有变化,施加0.75V和1V电压表现出相当好的电导稳定性达1小时或更多。因此,在各种实施例中,可以施加小于3V且优选地小于1V的反向离子电渗电压。所施加的1V电压的预测电流密度为约0.01mA/cm²,并且在0.21μL/mA/min时,组织液的预测样本产生速率为约2.1nL/min/cm²或针对100个腺体/cm²为0.02nL/min/腺体。然而,该电流密度仍然可以使来自组织液的分析物浓度以0.1nL/min/腺体的汗液产生速率增加汗液的3倍。如果使用3V,则可能达到接近10倍的较高浓度。

[0094] 进一步参考图1A,在所公开的发明的实施例中,生物流体两端的电压降可以由传感器120、122、124和反向离子电渗电极150中的一个或更多个进行感测。因为传感器120、122、124以及反向离子电渗电极150在使用期间与包含导电生物流体的芯收集器136接触,所以传感器120、122、124和电极150将接触可能处于等电位(相同电压)的流体。电极150和生物流体之间的电压降随后可以用于施加在电极150和152之间的电压的反馈控制,以确保电极150和生物流体之间的电压降保持在pH将会显著改变的水平以下。因此,施加到离子电渗电极的电压可以通过测量离子电渗电极和生物流体之间的电压降而使用反馈来调整。这种电压降可以用几种方式测量,包括使用本领域技术人员已知的参考电极或传感器。例如,传感器120可以测量芯收集器136中的生物流体的电压。因此,电极150和生物流体

之间的电压降可以与电极150的电压一起确定。在另一个实施例中,可以在电极150处扫描电压,以通过测量电极150处的电流响应的变化(例如,使用循环伏安法)来确定何时pH值改变。换句话说,传感器可以测量离子电渗电极和与离子电渗电极相邻的生物流体之间的电压。

[0095] 在所公开的发明的另一方面,通过在电压被去除或减少之后允许皮肤有足够的时间来恢复,可以施加反向离子电渗而不会引起显著的电穿孔。就此而言,如果发生电穿孔,则在测量的皮肤电阻和增加的施加电压(主要是电阻)之间可能存在非线性响应,和/或即使在恒定的电压下,电压和皮肤电阻之间的关系也可能随时间而改变。经历电穿孔的皮肤和/或组织倾向于愈合,并且如果电压被移除,电阻应该随时间恢复。在一个实施例中,对于给定的施加电压,设备可以施加10分钟时间段反向离子电渗,如果连续施加将导致显著的电穿孔,但是设备然后可以在没有反向离子电渗的情况下允许静止50分钟,使得几乎不发生电穿孔的积聚。在另一个实施例中,设备包括用于测量皮肤电阻的传感器,并且可以基于所测量的电阻来调节反向离子电渗的施加,以确保不会发生皮肤的过度电穿孔。例如,如果将直流电压施加于反向离子电渗,则也可以测量直流电流以直接预测总电阻。例如,可以调节反向离子电渗以确保皮肤的电阻与没有施加反向离子电渗时的电阻相比不降低超过3倍。在一个实施例中,对于没有离子电渗的皮肤的第一电阻和对于具有离子电渗的皮肤的第二电阻,其中所述第一电阻不大于所述第二电阻的3倍。该3倍为在不改变皮肤条件的情况下(例如,一旦皮肤完全水合或处于恒定的化学刺激的汗液速率时,开始测量阻抗)。本领域技术人员将认识到,所公开的发明的实施例可以解释电极距离的变化、用户之间的变化、单个用户使用期间的变化等。施加在电极之间的绝对电压至少部分取决于电极距离和生理因素。

[0096] 参考图2,在所公开的发明的实施例中,其中相似的附图标记指代先前针对设备100所描述的相似特征(例如,元件220、222、224是专用于至少一种分析物的传感器),设备200能够施加具有缓冲pH的反向离子电渗,同时还最小化经采样的生物流体受到pH或缓冲液或缓冲副产物的污染。设备200包括位于离子电渗电极250与皮肤12之间的具有低孔隙率或选择性孔隙率的选择性渗透膜270。如图所示,在选择性渗透膜270和皮肤12之间可以存在一个或更多个中间层,诸如芯收集器236。选择性渗透膜270是半透膜,其也是离子交换剂。选择性渗透可以是针对生物流体、水、化学物质、分析物(例如对蛋白质的尺寸排除)或流体或溶质的其他方面。在轨迹蚀刻膜的情况下,选择性渗透允许离子电渗(离子交换),但是实质上减少了通过膜的平流或扩散。用于选择性渗透膜270的示例性材料包括轨迹蚀刻膜、超滤膜、离子选择性膜、透析膜、其组合或将产生的pH或缓冲液或缓冲副产物从经采样的生物流体中分离出来的其他类型的膜。设备200还包含至少部分地由膜270容纳的溶液或凝胶、缓冲溶液、缓冲材料或缓冲凝胶240,以及密封壁,诸如聚合物218。如果仅仅通过稀释改变pH的化合物(即,物理缓冲而不是化学缓冲)就具有足够的容量,那么材料240可以充当缓冲组件。设备200还包括由基底210、对电极252和控制器160携带的反向离子电渗电极250。当芯收集器236正在向传感器220、222、224传送生物流体时,用于反向离子电渗的电流可以流过膜270,而膜270将显著地减少或阻止产生的pH(酸或碱)或缓冲剂或缓冲副产物的被动扩散或平流。因为皮肤12是高电阻性的并且包含非常少的孔隙,所以获得膜270的非常低的孔隙率并不难,并且其显著减少或阻止多种类型分析物的被动扩散,同时也允许足

够的导电率用于反向离子电渗。通常,所收集的生物流体与溶液、凝胶或材料240之间的渗透压可以是平衡的。总之,所公开的发明的实施例可以包括在反向离子电渗电极和芯吸收集器之间的至少一个选择性渗透膜。也可以在不包括芯吸收集器的替代实施例中,使用选择性渗透膜270(即,其包括合适的替代物,诸如具有由汗液的正压力驱动的汗液流的微流体通道,例如将针对图7描述的)。在另一个实施例(未示出)中,膜270、密封壁218以及溶液、凝胶或材料250可以用于对电极252。因此,所公开的发明的实施例可以包括在离子电渗电极和皮肤之间的至少一个选择性渗透膜。

[0097] 参考图3,在所公开的发明的实施例中,其中相似的附图标记指代先前针对设备100和200所描述的相似特征,设备300包括可用于各种功能(诸如,汗液刺激、汗液抑制、麻木皮肤或减少皮肤炎症)的组件342、354。例如,元件354可以是离子电渗电极,并且元件342可以是含有待递送至皮肤12的化学物质(诸如卡巴胆碱、阿托品或氢化可的松)的水凝胶,诸如琼脂。因为真皮通常为几毫米厚,所以如果元件342在例如芯吸收集器336的数百 μm 内,则来自元件342的化学物质可以被离子电渗地驱动或通过电极354水平地扩散到皮肤12中,该电极在芯吸收集器336接触皮肤12的位置之下。尽管在此描述的用于化学物质递送的示例性方法是通过离子电渗,但是通过扩散、注射、使用皮肤通透性增强剂或其它技术的任何合适的递送方法都包括在本所公开的发明的范围内。此外,本文所述的化学物质还可以被包括在用于递送到皮肤21的其他合适的组分中,诸如溶液、凝胶或材料340。包含元件342的化学物质也可以使用选择性渗透膜与皮肤12和/或芯吸收集器组件336(未示出与元件342接触)分隔开。

[0098] 示例性的汗液刺激剂包括乙酰胆碱、毛果芸香碱、乙酰甲胆碱和卡巴胆碱等等。汗液刺激机制可以用于引发出汗以建立反向离子电渗电极与预先存在的路径之间的减少的容量路径和/或电连接。在一个实施例中,汗液刺激剂具有小于60分钟的汗液刺激持续时间,并且在汗液刺激之后,施加反向离子电渗以提取组织液。在这方面,乙酰胆碱被身体迅速代谢,以及甚至在几分钟之内出汗就会停止发生。这将允许设备300使用生物流体快速启动,并且通过使用反向离子电渗电极350,能够在没有稀释汗液的情况下(在出汗停止之后)对组织液进行采样。所公开的发明的一些实施例可周期性地施加反向离子电渗,而不是连续施加(如上所述),并且在一段时间(例如数分钟至数小时)内缺少离子电渗可导致容量减少的路径流体地或电气地断开或终止。因此,临时汗液刺激或者代替的恒定低流速汗液的刺激(例如,小于 $0.1\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$)可能有助于按需维持用于反向离子电渗的容量减少的路径和/或电连接。换句话说,所公开的发明的实施例包括对由反向离子电渗产生的刺激的汗液和组织液两者的采样。

[0099] 进一步参考图3,在所公开的发明的实施例中,可以使用汗液抑制剂来限制或防止汗液对组织液的稀释。此外,用于汗液刺激的元件342、354也可以用于汗液抑制或输送其他化学物质,诸如麻醉剂或抗炎剂。例如,可以使用带正电荷的汗液刺激剂和带负电荷的汗液抑制剂,使得汗液刺激可以正电压提供给电极354以建立减少的容量路径,随后将负电压提供至电极354以抑制出汗。出汗的抑制可以允许以较少稀释或未稀释的组织液更快速地使用设备300,并且此外允许设备更好地发挥功能,而没有稀释组织液并混淆感测的自然汗液事件。示例性的汗液抑制物质包括但不限于:任何抗胆碱能剂、东莨菪碱(其可以通过扩散经皮递送)、格隆溴铵、阿托品、苯扎托品、抗毒蕈碱剂、抗烟碱剂等。扩散汗液抑制物质也可

以被结合在本文所述的一种或更多种材料中,诸如粘合剂312。可以通过测量以下量来评估和控制是否施加并运行汗液抑制:皮肤阻抗(例如,电极350)、Na⁺浓度(例如传感器320)、使用热质量流量传感器(例如传感器322)的流体流量、或在不存在反向离子电渗的情况下的另一个指示符(即,没有反向离子电渗,则任何这样的流动或减少的阻抗或汗液指示符将因此是由于汗液)。因此,所公开的发明的实施例可以包括至少一个汗液传感器,其与用于输送汗液抑制物质的至少一个元件通信。

[0100] 进一步参考图3,在所公开的发明的实施例中,使用如上所述的元件342、354可以递送麻醉剂或抗炎剂,以减轻由反向离子电渗引起的不适、疼痛、炎症或其他不良反应。再次,这样的药剂可以通过被动扩散递送或通过离子电渗施加和递送。麻醉剂或抗炎剂的几个非限制性示例包括地塞米松、氢化可的松、水杨酸盐和利多卡因。

[0101] 在所公开的发明的一个方面,在提取组织液期间出现的出汗可能导致组织液中分析物的未知稀释,除了汗液浓度类似于组织液中发现的分析物之外(例如未结合皮质醇的浓度)。实施例可以包括在不存在反向离子电渗或在反向离子电渗暂停期间以测量汗液产生、汗液采样间隔和/或汗液流速的传感器(例如,测量皮肤阻抗、钠浓度或热流量)。然后可以使用该测量来确定反向离子电渗期间发生的组织液的稀释量。类似地,在反向离子电渗期间可以使用一个或更多个传感器来测量组织液的产生速率。例如,可以分析组织液的组成以确定流体是否包含多于或少于50%的汗液(即,生物流体中的汗液与组织液的比率)。通常可以通过至少一个传感器来测量汗液、组织液或生物流体的产生速率和/或流速两者。此外,所公开的发明的另一个实施例可以包括至少一个传感器,用于确定生物流体中汗液与组织液的比率(例如,通过诸如测量由汗液引起的分析物稀释度的方法)。所公开的发明的另一个实施例可以包括至少一个传感器,用于测量进入设备(例如使用热流量计)的样本产生速率或生物流体流速中的至少一个。

[0102] 在所公开的发明的实施例中,样本容量是已知的和/或可以预先确定的,上述的产生速率和流速的测量也可以用于提供采样间隔的按时间顺序的保证。参考图3,一系列传感器330、332、334还可以测量流速,例如,通过测量每个传感器首次接收生物流体流量的时间点,所述生物流体流量记录由反向离子电渗引起的分析物或pH浓度的变化。如果芯吸收集器336的尺寸是已知的,并且因此在传感器330、332、334之上已知汗液容量,则随后可以计算采样间隔和生物流体流速。采样间隔或按时间顺序的保证也可以被预先设定或编程到设备300中。样本产生速率也可以基于实际采样间隔或按时间顺序的测量的测量由反馈控制来控制。换句话说,一个实施例可以包括用于测量采样间隔的传感器,该传感器与离子电渗控制器(例如,图1A中的控制器160)通信。

[0103] 参考图4,在所公开的发明的实施例中,其中相似的附图标记指代先前针对设备100所描述的相似特征,设备400使用与设备100相比不同的配置来实现减少的样本容量。设备400具有大容量水凝胶431。由虚线包围的区域431a表示用作样本容量的整个容量的部分。部分431b足够大(例如,厚度为1000 μ m)以潜在地减轻反向离子电渗期间的pH问题。换句话说,当生物流体被传送通过部分431a,经过传感器420并进入部分431b时,可能影响电极450附近的pH的生物流体中的分析物可能由于部分431b的容量被稀释。在一个实施例中,部分431a可以包括水平面积,其类似于面积为1 \times 1mm或面积为约0.01cm²的传感器420的水平面积、在传感器420和基底410之间具有厚度为15 μ m,并且在基底410和皮肤12之间具有平均

厚度为30 μm 。样本容量因此将是约4E-5 cm^3 或40nL。如果存在一个预先存在的路径,假设100个腺体/ cm^2 ,以及对于汗液和组织液的样本产生速率为4nL/min,则可以实现10分钟的采样间隔。此外,传感器420具有生物流体的集中流动,这有助于最小化采样间隔。

[0104] 参考图5A和图5B,在所公开的发明的附加实施例中,其中相似的附图标记指代先前描述的相似的特征,示出了设备500a和500b。设备500a和500b的至少一部分包含导电且与皮肤共形(即,包括头发、皮肤缺损、碎屑等)的容量减少的材料。导电的容量减少的材料对于保持反向离子电渗电极与预先存在的路径之间的电接触是有益的。例如,在图5A中,导电珠580被用来填充空间,并且因此与具有相同总容量的单个组件相比,减少了占用的总容量。示例性的导电珠包括金、银、氯化银、导电聚合物或其他合适的材料。此外,导电珠可以包括对抗pH变化的缓冲材料。在图5B中,聚合物516可以是高度柔软的并且与金550的薄涂层或导电聚合物、碳、柔性导体(例如,聚合物中的纳米线)或者与其他合适的电极材料兼容的硅橡胶,该硅橡胶促进与皮肤12的共形性并且充分亲水(例如,涂有琼脂的金、碳等)。为了确保共形性,可以施加压力,如图7所述。

[0105] 参考图6,在所公开的发明的实施例中,其中相似的附图标记指代先前描述的相似的特征,设备600使用替代配置实现减少的样本容量。在设备600中,使用汗液来建立容量减少的路径16的至少一部分。设备600包括生物流体不可渗透且电绝缘的材料685,其可以是例如化妆用油、凡士林油或其他合适的材料。设备600还包括涂覆有例如汗液可分解材料687的膜670。在一个实施例中,膜670可以是亲水性轨迹蚀刻膜,并且汗液可分解材料687可以是3 μm 厚的聚乙烯醇或蔗糖。汗液可分解材料687防止生物流体不可渗透材料685弄脏传感器(未示出)或芯吸材料,诸如,可能是织物的芯吸材料635。为了开始形成容量减少的路径16,汗液溶解汗液可分解材料687,穿过膜670,并移动到芯吸材料635中。一旦汗液润湿芯吸材料635,就在汗腺预先存在的路径14和反向离子电渗电极650之间建立了电连接和流体连接。因此,即使在停止产生汗液之后,通过生物流体的流动仍保持流体连接和电连接,并允许持续的反向离子电渗和样本产生。汗液刺激可以是自然的,或者使用本文教导的其他方法来实现,以激活反向离子电渗电极650与预先存在的路径14之间的初始路径。

[0106] 因为所公开的发明的实施例中的样本容量显著降低,这允许以非常低的样本产生速率使用,因此可能的混杂因素是经皮水分损失。这种效果不仅仅是将水从皮肤到身体外部的单向转移,而且取决于渗透压(其具有更大的渗透压、皮肤或收集的生物流体),所收集的生物流体的样本可以被浓缩(失水)或稀释(水增益)。图6还示出了皮肤上会阻止皮肤12与设备600的收集或运输生物流体的区域之间的水转移的屏障(例如,油或其他材料)。因此,所公开的发明的实施例可以包括:电绝缘且与皮肤共形的容量减少的材料;将预先存在的路径与皮肤表面的其余部分隔离的不透水材料;以及汗液刺激元件,该汗液刺激元件通过电绝缘的容量减少的材料建立导电和流体传导路径。

[0107] 进一步参考图6,在施加反向离子电渗期间,电绝缘材料(例如,油或气体)消除或防止反向离子电渗电极650与皮肤12之间的电传导是可能的。结果,用于反向离子电渗电极650的控制器(未示出)可能将所施加的电压升高到大电压以产生电流,甚至可能通过材料685的电击穿,这可能对皮肤12造成痛苦或损坏。因此,传感器可以是用于确定何时施加反向离子电渗是安全的。例如,电极650可以用于感测皮肤的电阻。一旦建立了导电和流体传导路径,电阻将显著降低(多达数量级或更多)。换句话说,传感器可以用于确定是否形成源

于预先存在的路径的容量减少的路径。

[0108] 参考图7,在所公开的发明的实施例中,其中相似的附图标记指代先前描述的相似特征,设备700包括记忆泡沫715和弹性保护织物718,用于当设备700被抵靠在皮肤12上时对其提供压力。设备700还包括压靠皮肤12的生物流体收集器710,其包含传感器720、722,并具有多个孔或路径。由于所施加的压力,相比于如果生物流体收集器710没有压靠在皮肤12上,在皮肤12和生物流体收集器710之间的空间中实现了减少的样本容量。示例性的压力元件包括以下中的一个或多个:粘合剂;机械夹钳;弹簧;带子;塑料外壳;真空提供组件;抽吸提供组件或其他合适的压力元件。压力元件可以包括缓冲元件,诸如海绵、记忆泡沫、流体填充袋、凝胶或水凝胶。在各种实施例中,设备700可被预先加载导电液体,以实现反向离子电渗或借助于汗液或本文教导的其它方法建立反向离子电渗电极750与预先存在的路径之间的流体路径。生物流体收集器710可以包括封闭的细胞网络路径792,其增加了生物流体收集器710中的孔对皮肤表面的开口面积。可以使用多种方法来实现这样的路径,包括使用多孔膜、织物、微通道(如图7所示)、或者有助于形成容量减少的路径的其他合适的材料或特征。皮肤变形因人而异,并且还基于测量位置和皮肤水合程度。一般来说,5,000-30,000N/m²的压力在直接压缩下将产生0.6至1.6mm的皮肤变形的机械变形。在所公开的发明的实施例中,可以提供大约100 μ m的压痕/变形。在从600到4,000N/m²的压力的15分钟内可以实现约100 μ m的实验测量值。在所公开的发明的实施例中,可以使用汗液收集器110抵靠在皮肤上的压力范围为60至40,000N/m²的设备,至少60N/m²、至少600N/m²、至少4,000N/m²或至少40,000N/m²。计算出的可能阻塞高度活动的汗腺的最大压力为针对15nL/min/腺体的70,000N/m²。因此,在较低的汗液速率下,可以使用较低的施加压力,因为汗腺产生的液压较低。所施加的压力可以被设计成避免任何对皮肤造成长期压力的问题,这会造成皮肤损伤或流血问题。此外,所公开的发明的实施例可以包括多个压力提供组件,其彼此组合使用(例如,条带和真空、或者塑料外壳和真空、或者夹具、记忆泡沫组件和条带等)。在使用粘合剂712将设备700保持抵靠在皮肤12上的实施例中,为了允许可靠的压力,粘合剂与皮肤12的接触面积应该比生物流体收集器压靠皮肤的接触面积大至少3倍,更优选地大10倍。

[0109] 参考图8A和8B,在所公开的发明的其他实施例中,其中相似的附图标记指代之前描述的相似的特征,设备800a和800b的每个包括样本产生组件880、882,其可以产生组织液、汗液或两者的流。因此,在图8A中,设备800a包括传感器820,传感器820从两个不同的样本产生位置(即,元件880和882附近)接收生物流体样本。一些分析物(诸如皮质醇)最好通过汗液产生进行快速采样,而一些较大的分析物(诸如IL-6)最好通过组织液进行采样。因此,或者,在图8B中,设备800b包括传感器820、822,每个传感器820、822具有其各自的样本产生组件880、882。还如图8A和8B所示,样本产生组件880、882可以共享泵838、芯收集器836或传感器820(仅图8A)。因此,所公开的发明的实施例可以进一步包括多个样本产生组件,每个组件具有减少的样本容量。

[0110] 提供以下示例以帮助说明所公开的发明,并且不以任何方式进行理解或限制。

[0111] 示例1

[0112] 使用Wescor Nanoduct离子电渗协议刺激出汗,用卡巴他酚替代毛果芸香碱(对于1.3mA-min为0.5mA,在前臂上的刺激区域为1.89cm²盘状)。在前臂刺激部位出汗15分钟之后,使用被设置为施加10分钟的0.2mA的ActivaDose控制器在一半的刺激区域上实施反向

离子电渗。有源电极是定制保持器中的3%琼脂糖盘的一半。2分钟后,将溴酚蓝在化妆品级PDMS油中的7%悬浮液施加到皮肤上以显现出汗。在反向离子电渗期间施加的电压在大部分测试期间基本恒定。这个实验很有前景,因为它显示了由于离子电渗导致的汗液速率没有检测到的降低。汗液刺激持续时间超过24小时,其大于实际剂量下使用毛果芸香碱所预期的1-2小时(简单地增加剂量不能用毛果芸香碱提供更长的刺激,因为它被迅速代谢)。因此,使用较低剂量的卡巴胆碱,汗液刺激可以持续超过3小时、超过6小时、超过12小时或超过24小时。

[0113] 示例2

[0114] 参考图1A,假设设备100在皮肤上具有100个腺体/cm²的10mm²样本收集面积,并且样本收集器具有5μm深的通道,其包括芯吸组件的5%的表面积,结果是至少2.5nL(即,5E-4cm*0.05*0.1cm²=2.5E-6mL或2.5nL)的生物流体样本容量。收集的面积甚至可以进一步减小到3mm²,覆盖三个预先存在的路径,体积小于1nL。假定芯吸收集器的其余部分在容量上或影响采样间隔上可忽略不计(例如,导致超过50μm宽的传感器的窄带)。如果样本产生速率为0.3和0.03nL/min/腺体的10个预先存在的路径被10mm²的样本收集面积覆盖(即分别为3和0.3nL/min),那么芯吸组件可以使能的最快采样间隔将是大约0.8到8分钟(即,每分钟减少的容量/样本容量)。在所公开的发明的各种实施例中,单独的组织液的平流的采样间隔因此可以快于60分钟、快于30分钟、快于15分钟、快于5分钟以及快于2分钟。汗液的采样间隔甚至可能更快,其具有汗液产生速率超过1nL/min/腺体。此外,因此样本容量和容量减少的路径可以小于1000nL、小于500nL、小于100nL、小于30nL、小于15nL、小于5nL、小于2.5nL或者甚至小于1nL。

[0115] 而且,由于减少的样本容量,更快的采样速率可用于减少反向离子电渗电流密度。例如,考虑0.3mA/cm²的反向离子电渗电流密度,其中样本容量不减少,然后将样本容量减少500倍的所公开的发明的实施例可以使用0.0006mA/cm²的电流密度。这是假定组织液的平流流速与反向离子电渗电流密度成正比的一阶计算。已经认识到,基于预期的应用使用的电流密度将具有个体差异,并且可能存在阈值电流密度太低而不能支持朝向传感器的净平流。在某些情况下,汗液产生可向传感器提供所需的平流。在所公开的发明的各种实施例中,设备可以用小于0.1mA/cm²、小于0.05mA/cm²、小于0.02mA/cm²、小于0.01mA/cm²、小于0.005mA/cm²或小于0.002mA/cm²的反向离子电渗电流密度进行操作。此外,由于组织液与血液相比可具有滞后时间,因此应用根据所公开的发明的实施例的设备(其中用于分析物提取的显性预先存在的路径是汗液导管)与另一种显性预先存在的路径相比,可以具有减少的滞后时间,因为在某些情况下,汗腺至少部分地被具有血流的毛细血管床紧密包围。

[0116] 示例3

[0117] 示例3提供了用于所公开的发明的元件的芯吸压力的假设计算。为了计算的目的,芯吸耦合器将具有最大的芯吸压力,其次是芯吸泵,最后是芯吸收集器。这些相对的芯吸压力强度将确保生物流体从芯吸收集器中不断移除,使可忽略的生物流体保留在皮肤表面上。

[0118] 在所有的计算中,芯吸压力源自于负拉普拉斯压力, $\Delta p = \gamma \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right)$,

其中生物流体的表面张力接近于纯水的表面张力(γ 约为70mN/m)。为了简单起见,假设流体是恒定的,以及主要半径 R_1 和 R_2 是凹的(负的)。为了进一步简化讨论,计算每个子组件的有效半径(即,不需要量化芯吸压力,较小的半径等于较大的芯吸压力)。

[0119] 皮肤和芯吸收集器之间的空间。首先是粗略的二维计算,即需要将有效的生物流体容量减少到至少10%的可用生物流体容量,这也将减少皮肤表面污染。假设60 μm 的峰谷表皮粗糙度,其会随着头发或皮肤缺损而变大。如果芯吸收集器正在接触皮肤,为了将有效的生物流体容量减少到10%的可用容量,将生物流体芯吸到从皮肤脊(假设为三角形脊形状)仅延伸出20 μm 的空间中,皮肤和收集器之间的跨越约20 μm 的弯月面。接下来,假设皮肤上的生物流体接触角为 $\theta_{\text{skin}}=0^\circ$,其代表水合和肿胀的皮肤表面(典型的接触角为约 90°)。使用由类似于图1B所示的矩形通道网络热压花的聚酰胺(尼龙,PA46)制成的芯吸收集器,其平均接触角为 $\theta_{\text{poly}}=45^\circ$ 。皮肤中的长三角形凹槽的芯吸压力将由单个曲率半径(R_{skin})占主导,其可以沿着弯月面边缘可视化,并且被计算为 $R_{\text{skin}} = -h/(\cos[\theta_{\text{poly}} - 45^\circ] + \cos\theta_{\text{skin}}) \cong 10 \mu\text{m}$,其中如前所讨论的 h 约为20 μm ,以及“-45°”项表示收敛毛细管特性。计算出 R_{skin} 约为10 μm 后,可以确定芯吸收集器所需的芯吸压力。

[0120] 芯吸收集器。假设芯吸收集器具有1:1纵横比和宽度为 w 的正方形横截面微通道,对此,有效的单毛细管半径 $R_{\text{collector}}$ 可以计算为

[0121] $R_{\text{collector}} = w / (3\cos(\theta_{\text{poly}}) - 1)$ 。收集器的芯吸压力可维持皮肤与芯吸收集器之间的小于10%的生物流体容量,以及因此 $R_{\text{collector}} = R_{\text{skin}} = 10\mu\text{m}$ 。该 $R_{\text{collector}}$ 的值产生大约11-12 μm 的计算的通道宽度。芯吸收集器的合适材料是聚酰胺(尼龙),因为它易于微复制、亲水性,并且相对于许多其他聚合物而言,呈现出较低的非专用生物流体蛋白和分析物结合。芯吸收集器最初可以被涂覆一层厚度为数10nm的聚乙烯醇(PVA)水溶性聚合物,以能使润湿后面的通道连接。

[0122] 芯吸耦合器。接下来,假设芯吸收集器和传感器之间有数10 μm 厚的芯吸耦合器。对于设备操作,芯吸耦合器必须保持传感器不断地被新的生物流体样本润湿。为了实现这一点,有效的毛细管半径或 R_{coupler} 至少减少10倍约为1 μm (这包括允许可能的变化的误差范围)。有几种材料可用来由其制造具有微米尺度毛细管的芯吸材料,例如亲水化的纳米纤维素材料,其在水合时厚度为20 μm 。纳米纤维素形成凝胶状材料,即使在由于微原纤维相互作用而水合时也保持粘性。纳米纤维素是柔软的并且应该促进润湿传感器。另一个有吸引力的可能性是涂覆和聚合水凝胶或超多孔水凝胶的薄膜或用琼脂涂覆。水合水凝胶可具有足以允许大蛋白的平流传输的孔尺寸。超多孔水凝胶具有物理上开放的多孔网络,其可以从数百nm到几 μm 的尺寸进行调整。水凝胶芯吸耦合器具有进一步的优点,因为水凝胶(1)在潮湿时易弯曲并且采用轻微的压力则将保持与传感器的湿润接触;和(2)可以被涂覆到聚酰胺芯吸收集器或传感器上,并且在一些情况下可以被粘附到聚酰胺芯吸收集器或传感器上。

[0123] 芯吸泵。在这个示例中,泵主要用作在整个设备操作中收集和处理过多的生物流体的方法。芯吸泵可具有比芯吸收集器更大的芯吸压力,但其芯吸压力可能不会超过芯吸耦合器的芯吸压力,或者泵将从芯吸耦合器移除生物流体并在传感器上留下不足的生物流

体用于精确测量。具有有效芯吸半径 $R_{\text{pump}}=2-3\mu\text{m}$ 的芯吸泵可以通过简单的技术来制造,诸如堆叠多个亲水膜过滤器(例如,由硝化纤维素或其他膜材料制成),其具有良好调节的孔尺寸和芯吸压力;或通过使用相对均匀的珠粒(例如商业单分散Reade二氧化硅粉末);通过使用较长链长度的水凝胶;微米/纳米多孔海绵;或其他合适的组件。再次,有效的 R_{coupler} 可以降低到数十或数百nM,以允许芯吸泵的材料和有效半径 R_{pump} 更宽的选择。该泵可以被设计成存储数十到数百 μL 的生物流体,允许以 $0.5\text{nL}/\text{min}/\text{腺体}$ 以及 $100\text{个腺体}/\text{cm}^2$ 连续使用超过24小时、连续使用超过12小时、连续使用超过6小时。请注意,皮肤与芯吸收集器之间的10%容量可以通过芯吸泵的芯吸压力进一步减少。

[0124] 示例4

[0125] 考虑类似于示例2中的设备的设备,其中皮肤与芯吸收集器之间的有效空间高度为 $50\mu\text{m}$ 。如果芯吸收集器、芯吸泵和芯吸耦合器具有比芯吸空间更大的芯吸压力,则芯吸空间将充满生物流体。用新的生物流体刷新该容量的大致时间可以转化为生物流体采样间隔,并且使用简单地重新填充该容量的一阶计算,采样间隔将会很长。如果添加芯吸收集器或其他元件(例如芯吸泵)以减少或消除与皮肤和收集器之间的 $50\mu\text{m}$ 有效空间相关联的样本容量,则芯吸收集器应在皮肤上或皮肤附近的区域内具有小于 $50\mu\text{m}$ 的有效样本容量。否则,添加芯吸收集器会增加总样本容量,这意味着无法有助于减少设备和皮肤之间的样本容量。

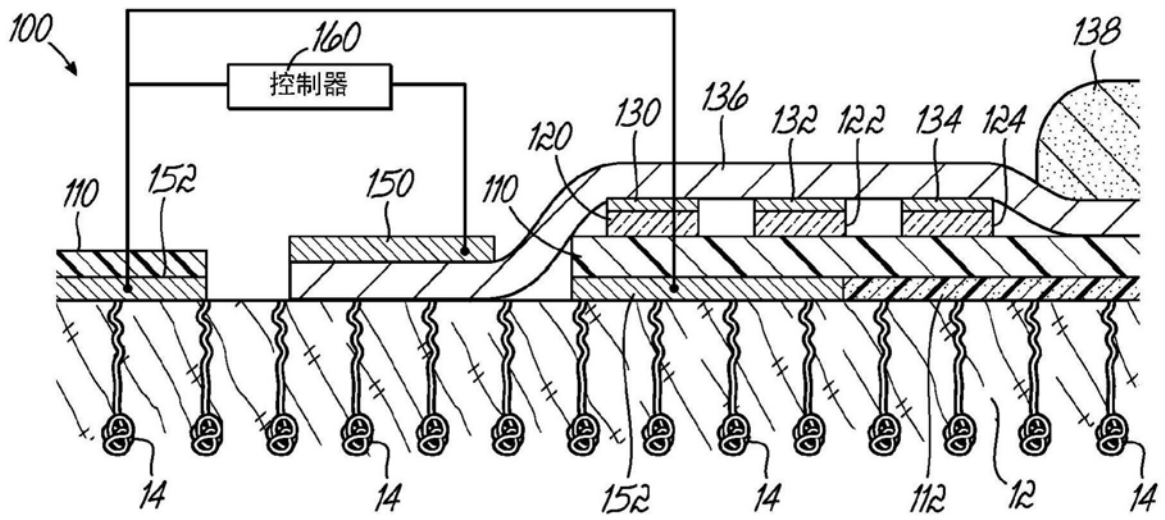


图1A

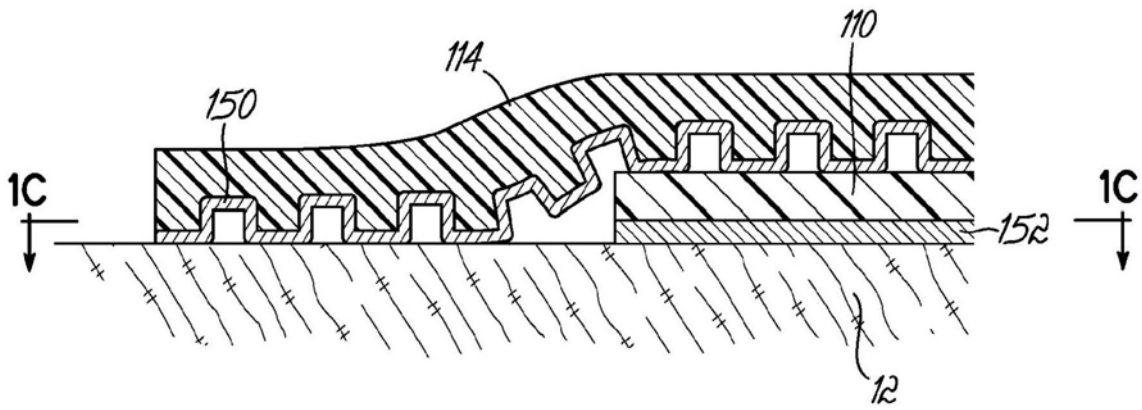


图1B

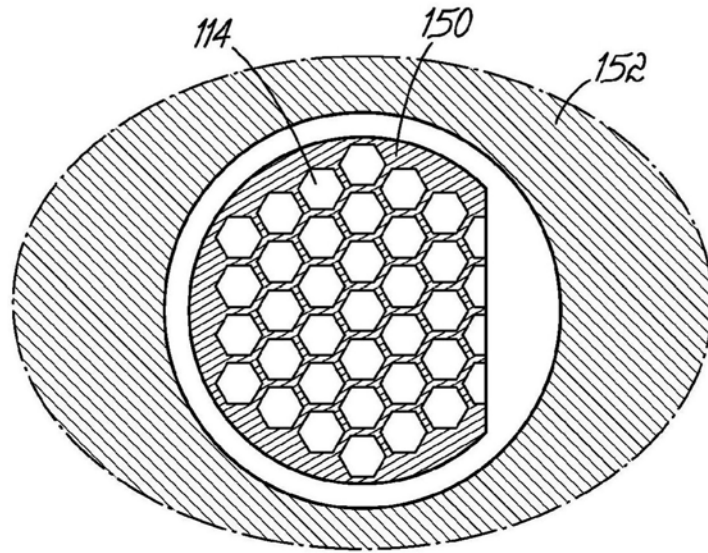


图1C

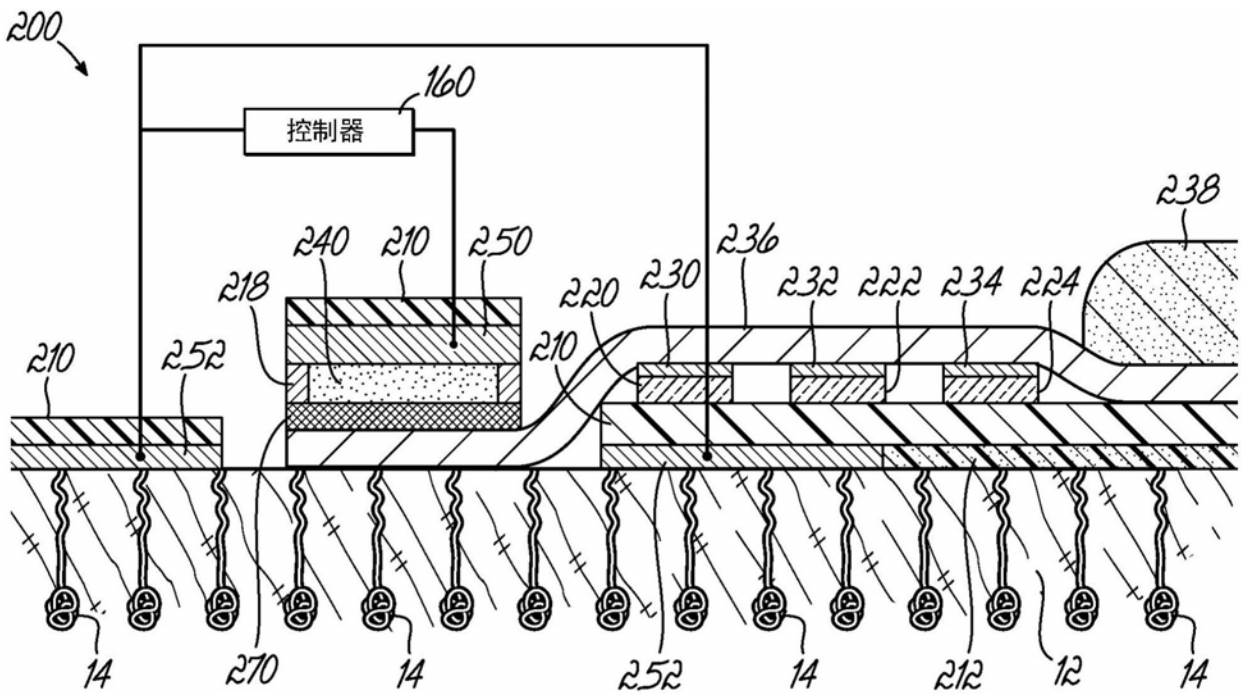


图2

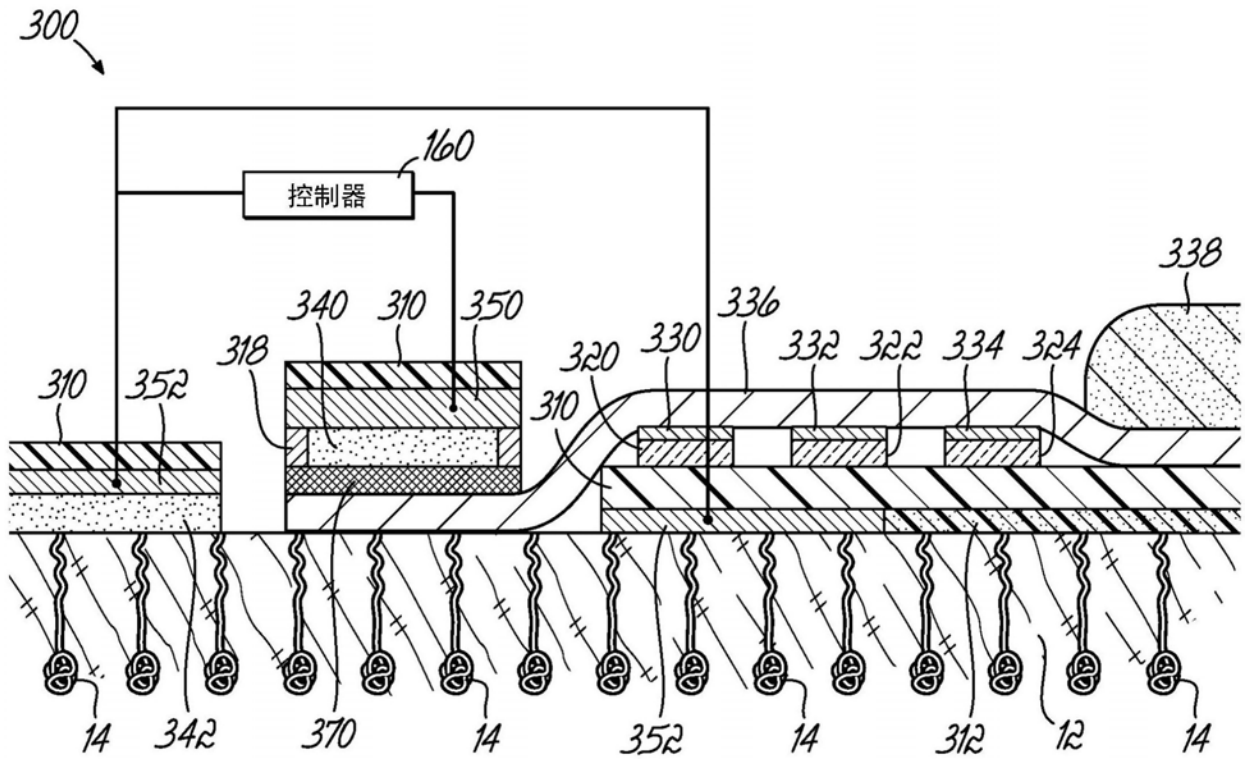


图3

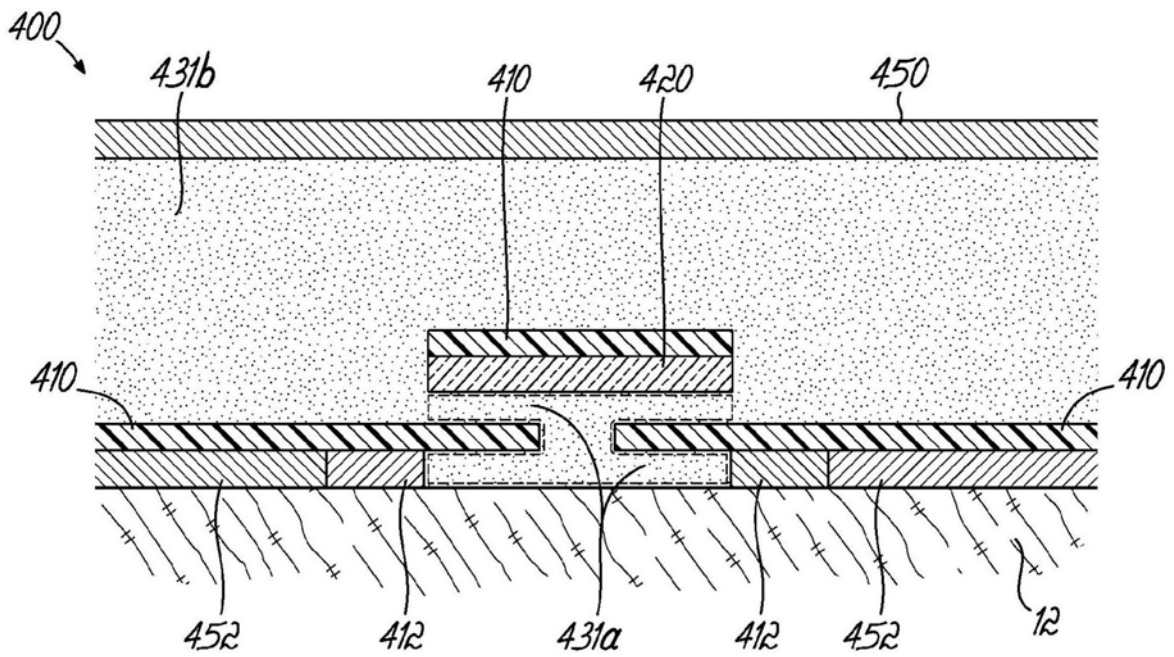


图4

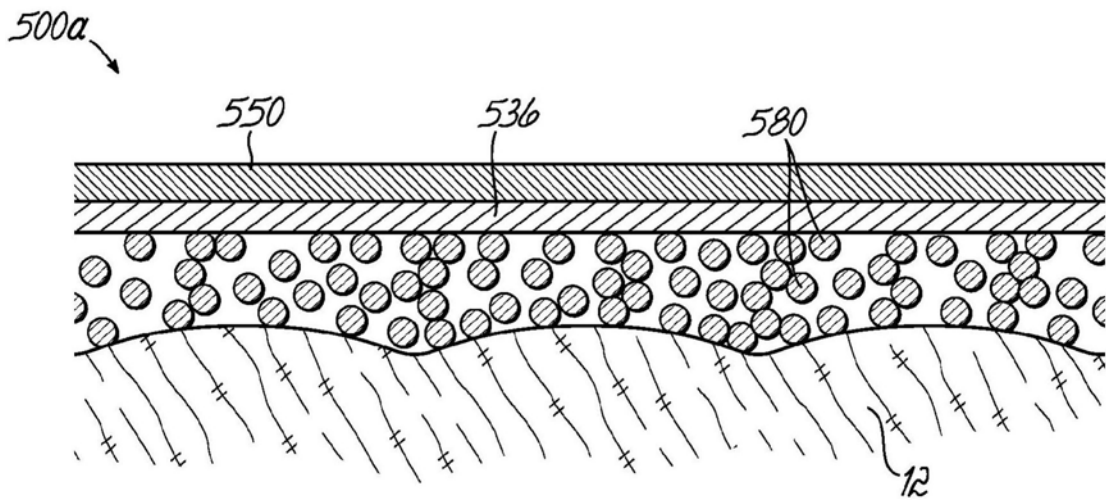


图5A

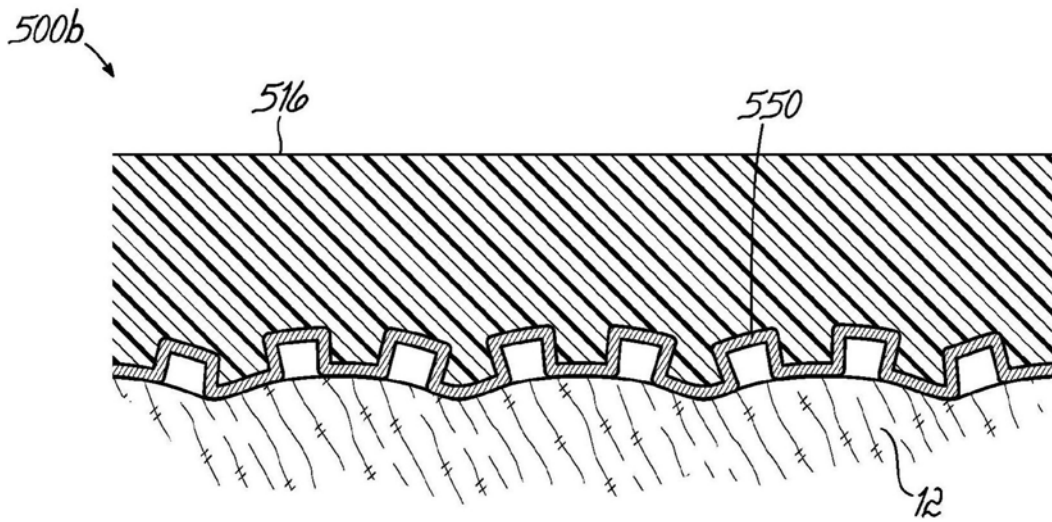


图5B

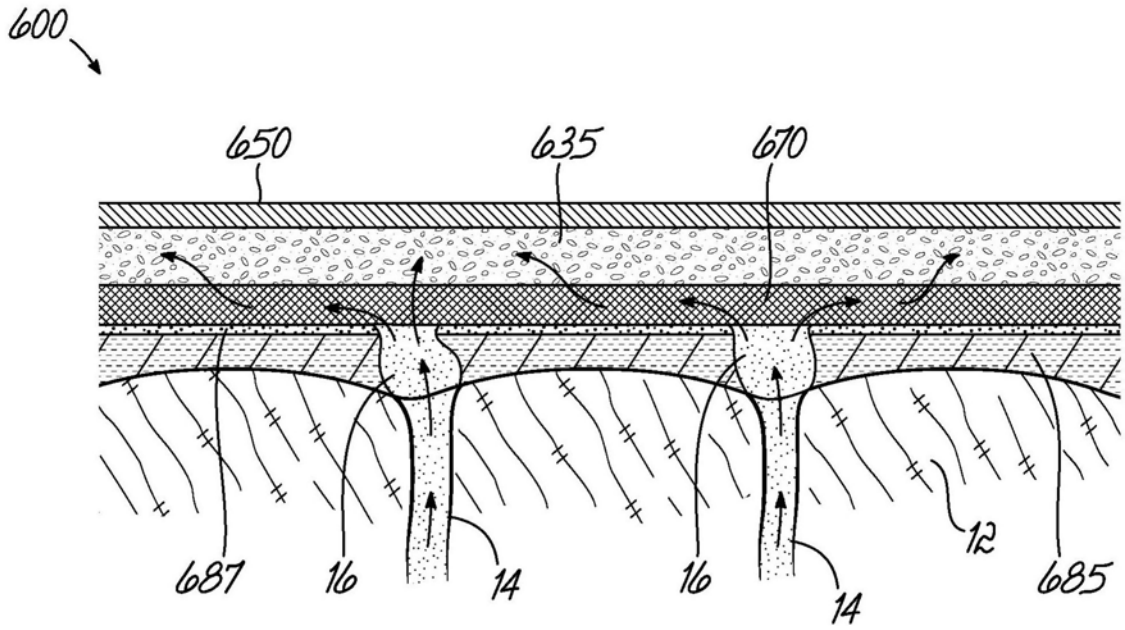


图6

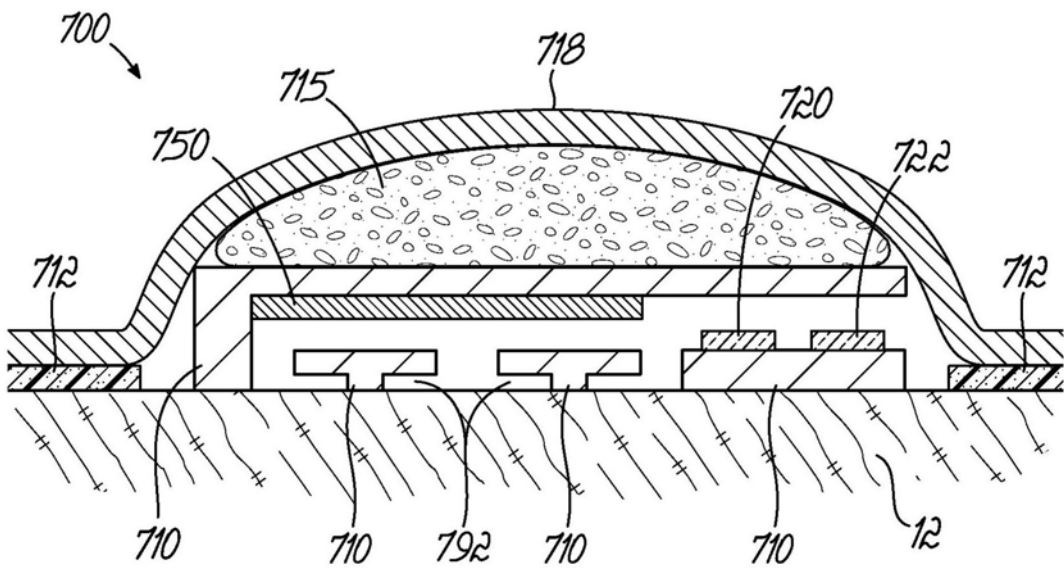


图7

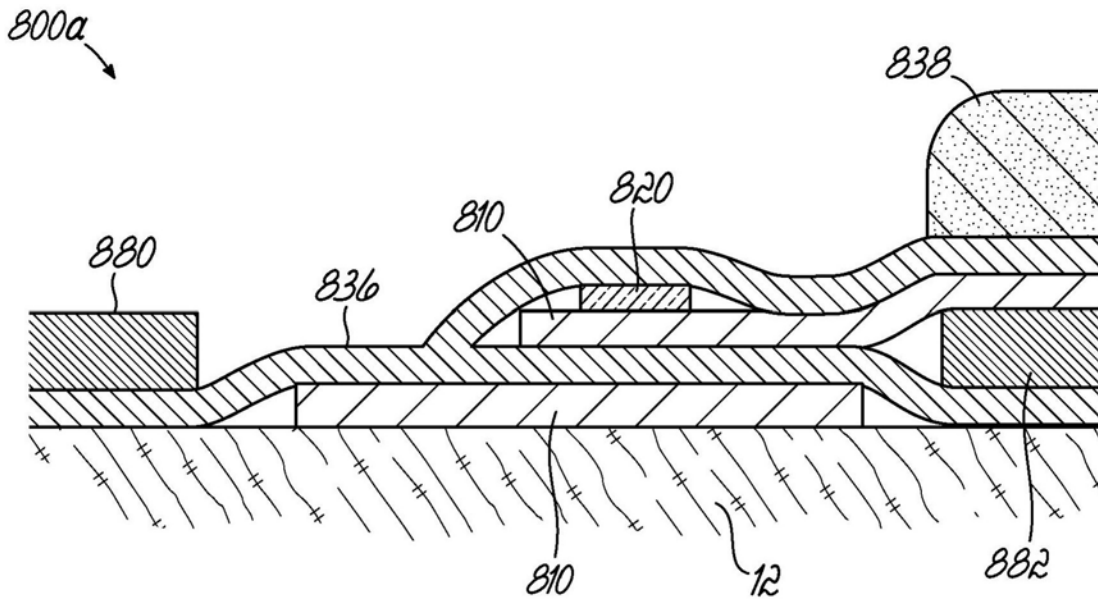


图8A

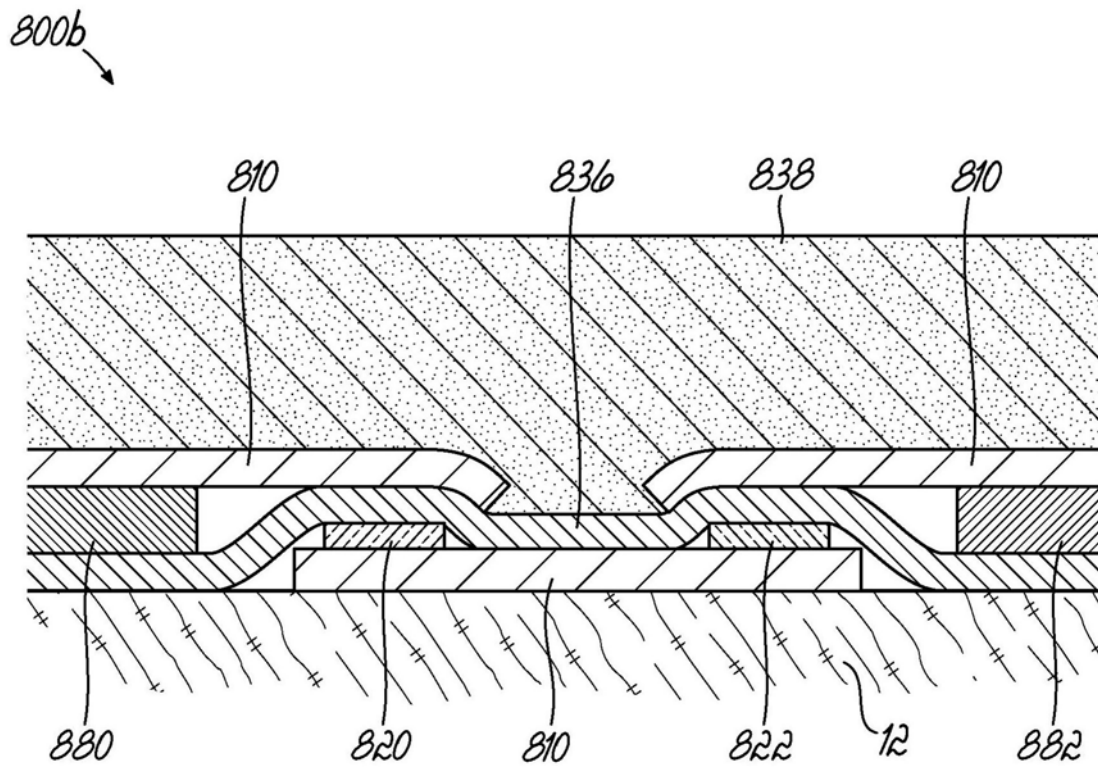


图8B

专利名称(译)	用于感测由反向离子电渗产生的分析物的减少的样本容量		
公开(公告)号	CN108024722A	公开(公告)日	2018-05-11
申请号	CN201680053089.5	申请日	2016-07-25
申请(专利权)人(译)	辛辛那提大学		
当前申请(专利权)人(译)	辛辛那提大学		
[标]发明人	詹森C海肯费尔德 A 贾杰克 E 希茨		
发明人	詹森·C·海肯费尔德 A·贾杰克 E·希茨		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/145 A61B5/1477 A61B5/1486 A61N1/30 G01N27/26		
CPC分类号	A61N1/0444 A61B5/14514 A61B5/14521 A61B5/14532 A61B5/14546 A61N1/36031		
代理人(译)	高伟 姜晓丹		
优先权	62/357643 2016-07-01 US 62/196541 2015-07-24 US 62/328907 2016-04-28 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于感测生物流体的设备(100)，放置在具有至少一个预先存在的路径(14)的皮肤(12)上，包括用于感测生物流体中的第一分析物的第一分析物专用传感器(120)以及皮肤(12)与第一分析物专用传感器(120)之间的容量减少的路径，该容量减少的路径被配置成允许生物流体从至少一个预先存在的路径(14)向第一分析物专用传感器(120)平流流动。第一分析物专用传感器(120)不消耗第一分析物。设备(100)还包括用于使第一分析物进入至少一个预先存在的路径的离子电渗电极(150)和对电极(152)。生物流体可以是多于50%的组织液或多于50%的汗液。设备(100)还可以包括芯收集器(136)、芯吸耦合器(130)或芯吸泵(138)中的至少一个。

