

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61F 2/06 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480031428.7

[43] 公开日 2007年12月26日

[11] 公开号 CN 101094622A

[22] 申请日 2004.9.20

[21] 申请号 200480031428.7

[30] 优先权

[32] 2003.9.18 [33] US [31] 60/503,988

[86] 国际申请 PCT/US2004/030664 2004.9.20

[87] 国际公布 WO2005/027785 英 2005.3.31

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.24

[71] 申请人 先进生物假体表面有限公司

地址 美国德克萨斯州

[72] 发明人 J·C·帕尔马斯

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范征

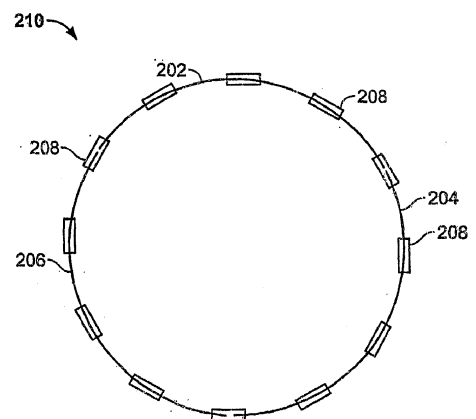
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 15 页

[54] 发明名称

具有 MEMs 功能的医疗装置及其制造方法

[57] 摘要

植入式医疗装置，包括支架、移植物、包覆的支架、导管、贴片等，具有采用微电子机械系统功能化装置的区域，该系统能够用作响应内源性事件如组织生长、生物化学结合事件、压力改变或响应外部施加的刺激如 RF 能的机电传感器或生物传感器，以改变装置的状态如诱导可体外询问和解释的振荡信号，在装置中该信号可产生诱导的电或电磁势以激活微型电动机，引起装置中的几何学变化。



1. 一种具有多个限定腔及其近腔壁表面的结构件、中央腔和多个通过腔和近腔壁表面的开口的腔内支架，所述支架包括至少一个与多个结构件中的至少一个可操作关联的微电子机械系统。

2. 如权利要求 1 所述的腔内支架，其特征在于，所述至少一个微电子机械系统选自：悬臂、加速度计、趋电组合件、阻抗光谱计、安培测定计、抗体/离子通道传感器、电腐蚀传感器、微泵以及微型致动器和驱动组合件。

3. 如权利要求 1 所述的腔内支架，其特征在于，所述多个结构件还包括多个具有多个第一凸起的弓形构件，所述支架还包括多个与多个弓形构件中的每一个可操作关联的微型电动机，多个微型电动机各自包括至少一个具有多个第二凸起的驱动元件，多个第二凸起与多个第一凸起中的至少一些连接，从而致动多个微型电动机，所述至少一个驱动元件在多个弓形构件的至少一个上使多个第二凸起中的至少一些与多个第一凸起中的至少一些啮合并轴向移动多个弓形构件中的至少一个。

4. 如权利要求 3 所述的腔内支架，其特征在于，所述多个微型电动机各自还包括至少两个交错的梳构件。

5. 如权利要求 4 所述的腔内支架，其特征在于，所述至少两个交错的梳构件与至少一个感应构件电结合。

6. 如权利要求 1 所述的腔内支架，其特征在于，所述支架还包括多个在多个结构件的至少一个中的凹槽，所述多个凹槽各自还包括至少一个突出超过所结合的凹槽的悬臂构件，其中，对其应用外部能量时至少一个悬臂构件能够振荡。

7. 如权利要求 6 所述的腔内支架，其特征在于，所述至少一个悬臂构件各自还包括压电元件。

8. 如权利要求 6 所述的腔内支架，其特征在于，至少一种细胞组分和亚细胞组分与至少一个悬臂构件的结合充分减弱对其应用外部能量时悬臂振荡的能力，使得振荡询问返回代表振荡减弱的信号。

9. 如权利要求 8 所述的腔内支架，其特征在于，所述振荡询问在超宽带频率处发生。

10. 如权利要求 1 所述的腔内支架，所述支架还包括多个在多个结构元件中的一些处穿过的开口和多个相互电偶联且位置接近多个开口的电极，当将电压施加于所述多个电极时形成穿过所述多个开口的电场梯度。

11. 一种致动腔内支架的系统，所述系统包括至少一个与腔内支架可操作关联的致动器构件，至少一个与所述至少一个致动器构件可操作连通的通讯电路，至少一个与所述通讯电路电偶联的逻辑电路，及至少一个电源。

12. 如权利要求 11 所述的用于致动腔内支架的系统，其特征在于，所述至少一个致动器构件还包括至少两个交错的梳构件，所述至少两个梳构件各自可操作偶联于触点，并具有多个驱动凸起以与腔内支架的结构件连接。

13. 如权利要求 12 所述的用于致动腔内支架的系统，其特征在于，所述触点与所述通讯电路可操作连通。

14. 如权利要求 11 所述的用于致动腔内支架的系统，其特征在于，所述至少一个电源还包括感应偶联于所述至少一个致动器构件的外部电源。

具有 MEMs 功能的医疗装置及其制造方法

发明背景

本发明总的涉及适合体内使用的医疗装置领域，例如植入式装置、留置装置、导管和递送系统。更具体地说，本发明涉及植入式装置，例如腔内支架(stent)，其能够用作体内传感器和/或致动器。

随着微电子机械系统(MEMs)技术的来临，生产非常小规模装置成为可能。迄今为止，MEMs 技术的主要应用为机电领域，尤其是射流技术和流体传感器。然而，本发明将 MEMs 技术应用于医疗装置领域，尤其是应用于植入式医疗装置领域，将它们设计为可感应体内条件、改变装置的几何形状和/或体内传递计量生物活性物质。

基于植入式 MEMs 的医疗装置领域已延伸到诊断用微型系统，包括微型质谱仪、分子识别生物传感器、微射流处理器；外科用微型系统，例如微型传感器和微型电动机；以及治疗用微型系统，例如植入式和经皮药物递送微型系统。这些类型的微型装置参见 Polla, D. L.等, "医学中的微型装置"("Microdevices in Medicine")Ann. Rev. Biomed. Eng. 2000,02: 551-576 所述，其内容被纳入本文作为参考。植入式医疗传感器的其它描述参见美国专利 6,201,980 所述，其内容被纳入本文作为参考。用于控制药物递送的微型致动器的进一步描述参见 Low, L. M.等, "朝向微瓣膜的微型致动器以响应控制的药物递送"("Microactuators toward microvalves for responsive controlled drug delivery")Sensors and Actuators, B 678 (2000) 149-160，其内容被纳入本文作为参考。

微泵、高分辨率微加速度计和静电线性电动机是微小规模机电器的例子，它们依赖于低电压和低功率消耗需求。例如，参见 Yun, K. S.等, "表面张力驱动的微泵用于低电压和低功率操作"("A Surface-Tension Driven Micropump for Low-voltage and Low-Power Operations,")J. Microelectromechanical Sys., 11: 5, Oct. 2002,454-461, Yeh, R.等, "单一掩蔽、大压力和大排量的静电线性蠕动电动机"("Single Mask, Large Force, and Large Displacement

Electrostatic Linear Inchworm Motors,"J. Microelectromechanical Sys., 11: 4, Aug.2002,330-336, 和 Loh, N. C.等, "具有纳克级分辨率的量度低于 -10 cm^3 干涉加速度计, "(Sub- 10 cm^3 Interferometric Accelerometer with Nano-g Resolution"),J. Microelectromechanical Sys.,11:3,June 2002,182-187, 全部内容被纳入本文作为参考。

已使用导电聚合物作为传感器, 通过制造用作单个传感单元的纳米结构的薄膜以开发电子舌。通过频率 1-1MHz 范围内的信号转导阻抗光谱法操作薄膜, 以检测液相系统中促味剂和无机污染物的痕量。Riul, Jr.等, "基于导电聚合物的人造味觉传感器"(An Artificial Taste Sensor Based On Conducting Polymers"), Biosensors and Bioelectronics,00(2003)1-5,其内容被纳入本文作为参考。在相关静脉中, 水凝胶和导电聚合物已组合为电活性水凝胶复合物, 在复合物骨架内俘获酶, 用于生物传感器结构和化学刺激控制的释放。使用这种复合物材料, 已制备了葡萄糖、胆固醇和半乳糖安培测定生物传感器, 显示扩展的线性响应距离在 10^{-5} - 10^{-2} M 之间, 响应时间小于 60 秒。通过水凝胶组分与二甲氨基乙基甲基丙烯酸单体交联, 制备了 pH 传感器。参见 Brahim,S 等, "生物智能水凝胶: 生物传感器制造和药物递送中共连接的分子识别和信号转导"(Bio-smart Hydrogels: Co-joined Molecular Recognition and Signal Transduction in Biosensor Fabrication and Drug Delivery")Biosensors and Bioelectronics, 17(2003)973-981, 其内容被纳入本文作为参考。

已使用填充有镓的单晶 MgO 纳米管作为宽温度范围纳米温度计。例如, 参见 Li,Y.B.等, "填充镓的单晶 MgO 纳米管: 宽温度范围的纳米温度计"(Ga-filled Single-Crystalline MgO Nanotube: Wide-temperature Range Nanothermometer") App. Phys.Let., 83: 5, Aug. 2003,999-1001, 其内容被纳入本文作为参考。

已明白离子通道开关可用于生物传感器, 并且, 由离子通过离子通道产生的电流通量可用作传感给定条件的基础。例如, 离子通道开关已由包含短杆菌肽离子通道的脂质膜构成, 其中, 短杆菌肽离子通道连接抗体且系于金电极。此系留的膜产生金电极与通过连接于金电极而电通入的膜之间的离子储库。在应用电势的存在下, 当通道导电时, 离子在储库和外部溶液之间流动。当离子流关闭时, 在膜的外半边内扩散的移动通道与抗体交联并固定化。参见 Cornell,B.A.等, "利用离子通道开关的生物传感器"(A Biosensor that uses

Ion-channel Switches”) Letters to Nature, 1997。

最后, 现在已知电场影响内皮细胞迁移。参见 Li, X.等, "直流电场对牛血管内皮细胞中细胞迁移和肌动蛋白丝分布的影响"("Effects of Direct Current Electric Fields on Cell Migration and Actin Filament Distribution in Bovine Vascular Endothelial Cells,")J Vasc. Res., 2002 ; 39: 391-404, 其内容被纳入本文作为参考。控制内皮细胞迁移是设计显示较大治愈响应的植入式装置的重要步骤。因此, 通过设计利用受控电场的植入式装置, 内皮细胞将更易于结合装置并沿装置表面增殖以促进快速和完全治愈, 并将平滑肌细胞增殖或血栓形成效应减至最低程度。

为设计具有受控电场的植入式装置, 有利的使用可由交指型电极构成, 以产生趋电性医疗装置。已在介电电泳中采用交指型电极, 通过利用活细胞和死细胞间介电性质的差异, 在采用交指型电极的微型制造装置上分离活和热处理的无毒李斯特细胞(*Listeria innocua*), Li, H.等, [http : //www. nnf. cornell. edu/2002cnfra/2002cnfra54. pdf](http://www.nnf.cornell.edu/2002cnfra/2002cnfra54.pdf) 和 Li, H., "在微型制造装置上, 用交指型电极, 介电电泳分离和操纵活和热处理的李斯特细胞"("Dielectrophoretic Separation and Manipulation of Live and Heat-Treated Cells of *Listeria* on Microfabricated Devices with Interdigitated Electrodes,")J. Sensors and Actuators, Apr. 2002, 其内容被纳入本文作为参考。交指型微型传感器电极, 也称为交指型阵列, 是从沉积在绝缘基底芯片上的贵金属模式微型制造的。

设计这些装置, 用于同时测定微型电化学和电/电化学阻抗光谱法中的聚合物薄膜及涂层的电学、电化学或光学性质。

例如, 参见 Guiseppi-Elie, A., "用微制造的交指型微型传感器电极(IME)和独立可寻址的微型带电极(IAME)测定电子材料的性质"("Measuring Electrical Materials Properties Using Microfabricated Interdigitated microsensor Electrodes(IMEs) and Independently Addressable Microband Electrodes (IAMEs)")An ABTECH Application Note, [http://www. abtechsci. com/pdfs/resistO501. pdf](http://www.abtechsci.com/pdfs/resistO501.pdf), May, 2001, 其内容被纳入本文作为参考。

发明概述

本发明提供了基于支架或基于移植物的传感器和致动器的几个实施方式。根据本发明的第一实施方式, 提供了趋电性支架, 其中支架材料至少部分地由

多层物理真空沉积制造。沉积第一基层层，然后沉积导电层并在导电层中形成交指型电极，相邻电极被介电材料隔开，沉积最后的顶部绝缘层，形成许多开口且图案匹配中间导电层中交指型电极的位置。在电流应用于装置时，交指型电极带电荷，一聚焦电流从顶部绝缘层中的开口发射，其图案和顶层中的开口图案相一致。

合适的电源可包括外部应用的 RF 源，诱导支架中的共振器电路为支架中形成的固态电容器充电，从而在支架内提供集成电源以维持交指型电极的充电电源。可选的电源包括但不限于，外部应用的电磁场、超声、UV 或光发射能、或热能。

由于已知在应用场的影响下内皮细胞发生迁移，预计与支架整合的电场的存在可提高支架表面的内皮化并促进健康的新内膜组织的形成，同时降低与支架植入有关的再狭窄的发生。

还考虑根据本发明，腔内支架可包含具有生物元素的导电聚合物，在支架中形成响应体内生理条件变化的嵌入电路，并产生与生理条件变化有已知关系的电导率的改变。这种类型的作用机制的例子为导电聚合物，例如在食品工业中用作人造舌的聚吡咯和聚吡咯烷酮。

本发明的另一方面是，支架上的导电聚合物可用于结合氧化酶并产生过氧化物，以形成自由电子和为支架上的传感器装置提供电流源。或者，可利用来自受体结合介导事件的离子通道活性产生的电压，以产生电压用于基于支架的传感器。

对每一种类型的本发明考虑的微型传感器装置，必需具有询问微型传感器装置的外部方式以测定其状态。优选采用经皮应用的 RF 能量，以询问本发明微型传感器装置，或使本发明微型传感器装置致动药物递送或微电机启动。频率与给定频率传输的数据密度之间有指数关系，是本领域已知的。类似地，频率与距离之间有反比关系。例如参见，Leeper, D. G., *Scientific American*, May, 2002, 其内容被纳入本文作为参考。在超宽带频率中，可获得大千兆字节水平的数据密度，但在几米的较短距离内。考虑在本发明中，在太拉赫频率处，预期甚至在牺牲距离的同时可获得较高的数据密度。由于只需要几个厘米的距离以经皮询问植入的医疗装置，可采用太拉赫范围内很高的频率，具有产生太拉字节数据密度的伴随作用，预期产生足够的数据流以构建表示植入的微型传感器医疗装置的条件实时 3D 图像。

附图简要说明

图 1 是顺序图，A-G 幅说明 MEMs 装置中悬臂结构的制造。

图 2A 是电路图，描述了询问器电路以产生第一电信号。

图 2B 是电路图，描述了用于传感第一电信号并激活可变电容器的被动共振器电路。

图 3 是说明常规无线通信模态的不同带宽的空间容量之间关系的图。

图 4 是可用于本发明医疗装置的纳米温度计构造的立体图。

图 5 是描述本发明功能性医疗装置的基本元件及其相互作用的示意图。

图 6 是适用于本发明医疗装置的加速度计构造的示意图。

图 7 是一个实施方式的本发明医疗装置的片断立体图，描述了沿本发明医疗装置表面刺激内皮细胞贴附和增殖的趋电性构造。

图 8 是 MEMs 功能化医疗装置的悬臂结构的示意性立面图，由于围绕悬臂结构的组织生长而缓冲。

图 9 是一个实施方式的本发明 MEMs 功能化医疗装置的悬臂结构的示意性立面图，用于生物化学种类的生理化学亲和结合。

图 10 是说明 MEMs 装置功能性的特异性与基于特异性范围应用的功能性类型间关系的表。

图 11 是本发明一个实施方式的示意性立体图，利用阻抗光谱法作为功能途径。

图 12 是本发明一个实施方式的示意图，利用复合生物活性水凝胶膜中过氧化物产生的安培计测定。

图 13 是本发明一个实施方式的示意图，利用抗体/离子通道开关作为合成的生物传感器。

图 14 是本发明一个实施方式的立体、部分剖视图，利用电腐蚀以释放生物活性剂。

图 15A 是显微照片，描述了根据本发明可选的实施方式，在开放位置中 MEMs 装置形成人工肌瓣膜以调节生物活性剂的释放。

图 15B 是显微照片，描述了根据本发明可选的实施方式，在关闭位置中 MEMs 装置形成人工肌瓣膜以调节生物活性剂的释放。

图 16A 是根据本发明 MEMs 功能性医疗装置的可选实施方式的连续电润

湿微泵的示意性截面图，描述了在载荷状态中的微泵。

图 16B 是根据本发明 MEMs 功能性医疗装置的可选实施方式的连续电润湿微泵的示意性截面图，描述了在载荷状态中的微泵。

图 17A-17D 是顺序片断示意图，描述了具有用于扩张支架的微型电动机和致动导轨的致动支架，以及致动微型电动机和移动致动导轨的过程。

图 18A 是本发明致动支架的分解示意图。

图 18B 是在其直径完全扩张状态中的本发明致动支架的示意图。

具体实施方式

附图 1-18 描述了本发明的不同方面，包括物理真空沉积和形成用于微型传感器或用作药物递送射流泵的微型悬臂，与体外询问器电路和植入体内的被动共振器传感器电路连通的示例性可变共振电路，描述 RF 频率、特殊容量和距离间关系的图，纳米温度计，相互作用的植入式支架的基本元件，用 MEMs 技术制造的侧向加速度计，用于产生场梯度以传递内皮细胞迁移的示意性趋电装置，用于检测血栓形成和组织厚度的基于微型悬臂的传感器，用于根据结合事件检测分子种类的基于微型悬臂的传感器，考虑对电生物传感不同途径的表，由导电聚合物的复合薄膜和用于阻抗光谱法的脂质构成的示意性装置，用于过氧化物产生的安培计测定的系统，抗体/离子通道开关作为生物传感器，电腐蚀件致动的药物释放阀，人工肌药物释放阀，微泵，说明采用交指型元件的线性微型电动机的移动和交指型元件沿轨道相对移动的对应轨迹(图 17A-17D)的顺序图，以及具有线性微型电动机和轨道形成致动环单元的致动支架以响应应用于线性微型电动机的电流而径向扩张支架。

根据本发明的每个优选实施方式，考虑制造植入式医疗装置，例如支架、支架-移植物、包覆的支架、移植物或其它类似装置，以容纳作为分立组件或偶联于医疗装置的 MEMs 装置，但优选地，使用物理真空技术制造医疗装置，如 2002 年 8 月 2 日提交的共同待批申请序列号 10/211,489，2003 年 3 月 27 日以美国已公布申请 US2003/0059640 出版中所述，其内容被纳入本文作为参考。

考虑在本发明医疗装置的制造期间，在装置的制造过程中形成本发明 MEMs 传感器和/或致动器并成为装置的整体组件。仅为了说明的目的，将参考具有多个结构件的腔内支架，所述 MEMs 传感器和/或致动器与多个结构件中

的至少一个结合。然而，本领域普通技术人员将理解，本发明考虑了各种医疗装置，并可用作本发明 MEMs 传感器和/或致动器的载体基材，包括但不限于，贴片、移植物、导管、气囊、滤器、线圈、包覆的支架等。

参考图 1，说明了本发明的第一个实施方式 10。形成具有至少一个凹槽 13 的支架 12 的结构件。至少一个凹槽填充有牺牲材料 14，结构件 12 上形成微型悬臂层 16 并覆盖牺牲材料 14。任选地，提供压电材料 18 覆盖微型悬臂层 16。部分地除去压电材料 18 和微型悬臂层 16 以形成一定长度的微型悬臂层 16 和对应于微型悬臂 16 的所需长度的压电材料 18，现在暴露一部分牺牲材料 14。提供触点 20 和相邻悬臂 22 间的间隔。从悬臂 16 下方除去牺牲材料 14 再次开放凹槽 13 并保留悬臂末端与悬臂可在其中自由摆动的凹槽末端之间的间隔 24。

如图 8-9 所示，可使用微型悬臂概念的可选实施方式 90 和 100 来感应结合于各自医疗装置 92,102 的血栓 98 或血管组织，在实施方式 90 中，或感应亚细胞成分如抗体 105、DNA、反义 DNA 等与悬臂构件 94,104 的的生理化学结合，应用外部信号时可减弱结合的微型悬臂 94, 104 振荡的能力，因而返回改变的指示装置状态的信号。类似地，微型悬臂可用作门，以开放或关闭孔用于药物递送，并可响应应用的外部 RF 信号或内源性或外源性物质的结合事件刺激开放或关闭。

样品共振电路具有离体询问器电路 30 和体内被动共振器电路 32，如图 2A 和 2B 所示。询问器电路 30 通常由闭合环电路构成，包括振荡器 34、电阻器 36 和电源 38，而共振器电路 32 通常由包括电源 40 和可变电容器 42 的环电路构成。

如图 3 所示，通讯频率与带宽的空间容量之间存在明显的关系。类似地，信号范围与空间容量之间存在相反关系。因此，对于本发明医疗应用，需要采用空间容量超过 1,000 kbps/m² 的超宽带频率，距离为 10 米足以用于医疗应用。

图 4 描述了可掺入医疗装置的结构件或与其结合的纳米温度计。纳米温度计由填充镱的单晶 MgO 管 52 的阵列构成。

图 5 描述了致动系统 60 的概况，以启动医疗装置如支架中组件部分的相对移动。系统的一般组件是连接逻辑控制电路 66 的发电机 68，逻辑电路又连接通讯模块 64，通讯模块与结合医疗装置组件部分的致动器组合件 62 连通。因此，组件部分彼此相对移动由逻辑电路 66 控制，并由通讯模块 64 监督。互

连件 67,65,63 可以是电、RF、电磁、磁或其它本领域已知的功能性互连件。认为无需进行过多实验，设计和编程逻辑电路 66 和通讯模块 64 的具体实施方式被认为是本领域技术人员的能力范围内。

图 6 描述了根据本发明一个实施方式的加速度计 70。加速度计 70 可结合入医疗装置中，以监测患者生命体征如血压、脉搏或血流。加速度计 70 通常由固定元件 74 和可移动元件 72 构成，固定元件可以是医疗装置中的结构件部分或固定于该结构件。通过弹簧元件 73 将可移动元件 72 悬挂在固定元件 74 内，以允许可移动元件 72 的相对移动。从可移动元件 72 的第一凸起 75 与固定元件 74 上的第二凸起 76 交错，使得第一凸起 75 在第二凸起 76 内的移动诱导在固定元件 74 内的电流。然后，诱导电流的相对强度与可移动元件 72 上的压力相关，是感应刺激的指标。

图 7 中描述了一个实施方式的采用趋电场梯度 80 的本发明医疗装置。根据本发明该实施方式，提供了趋电性支架，其中支架材料至少部分由多层物理真空沉积制造。沉积第一基层层，然后沉积导电层并在导电层中形成交指型电极，相邻电极被介电材料隔开，沉积最后的顶部绝缘层，形成许多开口且图案匹配之间导电层中交指型电极的位置。在电流应用于装置时，交指型电极带电荷，一聚焦电流从顶部绝缘层中的开口发射，其图案和顶层中的开口图案相一致。

合适的电源可以是外部应用的 RF 源，其诱导支架中的共振器电路为支架中形成的固态电容器充电，从而在支架内提供集成电源以维持交指型电极的充电电源。

由于已知在应用场的影响下内皮细胞发生迁移，预计与支架整合的电场的存在可提高支架表面的内皮化并促进健康的新内膜组织的形成，同时降低与支架植入有关的再狭窄的发生。

因此，通过在医疗装置的结构件 82 的阵列图案中形成许多开口 84，并提供邻近许多开口 84 的相互电连接 88 的电极 86 的阵列，然后将电压 81 应用于电极 86，沿内皮细胞迁移途径 85 穿过医疗装置的结构表面 82 产生电场梯度 83。因此，应用的电场梯度 83 可与医疗装置如支架联用，优先促进内皮细胞结合和迁移以提供装置的表面覆盖和治愈。

图 10 基于灵敏度区分不同的生物感应方法，阻抗光谱法的灵敏度低，而受体/离子通道接通的灵敏度高。因此，腔内支架可包括具有生物元素例如脂质

的导电聚合物，其在支架中形成嵌入电路以响应体内生理条件的改变并产生与生理条件变化有已知关系的电导率的改变。这种类型的作用机制的例子为导电聚合物，例如在食品工业中用作人工舌的聚吡咯和聚吡咯烷酮。图 11 描述了分光镜装置 110 的代表类型。图 11 中说明了使用膜中导电聚合物的复合薄膜和脂质、适合阻抗光谱法的装置 110 的一个例子。导电聚合物膜 112 包围彼此交错的第一电极 114 和第二电极 116。外部组件结合聚合物膜 112 可导致第一和第二电极 112,116 之间电压的阻抗变化，由阻抗光谱法可测定。

本发明的另一方面是，支架上的导电聚合物可以是用于安培测量的装置 120，通过氧化酶结合，产生形成自由电子的过氧化物并提供来自传感器装置的可检测的信号，如图 12 所示。因此，聚 HEMA (聚羟乙基甲基丙烯酸酯)126 或聚乙二醇可用作水凝胶骨架，可采用聚吡咯与酶结合作为反离子。可将导电聚合物涂覆在支架或其它医疗装置上，以感应化学部分结合，例如血糖，并产生化学部分结合的安培测量指标。

或者，可利用来自受体结合介导事件的离子通道活性产生的电压，以产生用于基于支架的传感器 130 的电压信号，如图 13A 和 13B 所示。通过极性连接件和硫键将固定化离子通道(GT)、合成的古细菌跨膜脂质和半跨膜系留脂质连接于导电表面。使用相同化学将极性间隔物分子直接连接于导电表面。移动的半跨膜脂质和移动的离子通道(Ga)接通膜。使用链菌抗生物素蛋白(SA)中间物将移动的离子通道生物素化或偶联于生物素化抗体片段 Fab9 132,134。一些跨膜脂质具有生物素系留的 Fab9 132,134。不存在分析物(A)时，移动的离子通道在系留的膜的外单层内扩散，间歇地形成传导二聚体(GD)。靶分析物的加入可交联脂质上的 Fab 及 Ga，远离其固定化内层配偶体形成系留 Ga 的复合物。这可防止通道二聚体的形成并降低膜的电导率。

图 14 说明显示了一种通过电腐蚀 140 起作用的药物递送机制类型，可掺入植入式医疗装置如支架中。装置通常由导电金属箔 142 构成，在含生物活性剂的储库 148 上方形成帽 144。在医疗装置的表面上形成整个组合件，用作密封层 146 以保留生物活性剂。将电场应用于导电金属箔 142 时，帽 144 将以已知的速率腐蚀，帽腐蚀后发射生物活性剂流 145。因此，利用电腐蚀介导的本发明药物递送装置 140 可实现控制的药物溶出。

图 15A 和 15B 分别描述了微瓣膜 150 的第一闭合状态和第一开放状态。微瓣膜 150 通常由涂覆有聚 HEMA 的支架 152 构成，可致动的微瓣膜 154 用

作可变开口以控制流体(例如生物活性剂)通过微瓣膜 154 的通路。微瓣膜 154 可由形状记忆材料或导电聚合物如聚苯胺制成。优选微瓣膜 150 在阵列中提供并与在医疗装置的结构件中形成的药物溶出储库结合。

图 16A 和 16B 描述了电润湿微泵 160, 其中结构间形成纳米制造或微制造的流体通路。第一储库 161 终止于第一门阀 166, 允许或限制流体在第一储库 161 和第二储库 173 间流动。电解泵 185 驱动与第二储库 173 连通的第一隔膜 165 关闭第一门阀 166, 并牵引第二隔膜 169, 开放第二门阀 168 以从第二储库 173 到第三储库 173 驱动流体。通过在泵的第一门阀 16 侧上电润湿第一膜 162, 驱动电解泵 185。通过转换润湿第二膜 163, 如图 16B 所示, 通过致动第二隔膜 169 使第三储库 173 内的流体从出口 170 放出。

对于每一种类型的本发明微型传感器装置, 要具有询问微型传感器装置的外部方式以测定其状态。优选采用经皮应用的 RF 能以询问本发明微型传感器装置, 或启动本发明微型传感器装置以递送药物或致动微电机。频率与在给定频率内传输的数据密度之间存在指数关系, 是本领域已知的。类似地, 频率和距离之间有相反关系。例如参见图 3 和 Leeper, D. G., *Scientific American*, May, 2002, 其内容被纳入本文作为参考。在超宽带频率中, 可获得大千兆字节水平的数据密度, 但在几米的较短距离内。考虑在本发明中, 在太拉赫频率处, 甚至在预期牺牲距离的同时可得到较高的数据密度。由于只需要几个厘米的距离以经皮询问植入的医疗装置, 可采用太拉赫范围内很高的频率, 具有产生太拉字节数据密度的伴随作用, 预期产生足够的数据流以构建表示植入的微型传感器医疗装置的条件实时 3D 图像。

如上所述, 基于支架的致动器具有发电机、逻辑电路、通讯模块和致动器组合件的基本元件, 如图 5 所示。一个能够扩张支架直径的支架致动器的具体实施方式如图 17A-17D 和 18A 和 18B 所示, 其中, 与结合至少一个支架 202,204 或 206 的弓形段的驱动轨 192 联合使用具有至少两个合作元件 194,196 的线性微型电动机, 以轴向驱动弓形支架段 202,204,206, 从而在直径上扩张支架, 如图 18B 所示。支架可由许多微型电动机和许多弯曲轨构成, 应理解每个弯曲轨在纳米级上通常是线性的。每个微型电动机 194,196 被装配成"蠕动"型装置, 其中有第一 191 和第二 193 交错梳构件, 第一 191 和第二 193 梳构件各自电机械偶联于触点 195, 触点驱使第一 191 或第二 193 梳构件中的一个相对于另一个相对移动。第一梳构件 191 具有许多从其延伸的凸起

199, 与结合支架段 202,204 或 206 的驱动轨 192 上匹配的许多凸起 192 相啮合。运作中, 传输通过触点 195 的电信号驱使第一梳构件 191 向触点移动, 从而使梳构件 191 向驱动轨 192 和向第二梳构件 193 移动, 而第一梳构件上的凸起 199 与驱动轨上的凸起 197 啮合。将另一个电信号应用于触点 195, 然后驱使第二梳构件 193 移动, 从而使第一梳构件 191 和驱动轨 192 相对于驱动轨 192 轴向移动。邻近的微型电动机 196 以逐步方式中的相同步骤按顺序运作, 以在“蠕动”方式中轴向移动驱动轨 192。

虽然本发明已参考其优选实施方式作了描述, 但本领域普通技术人员会明白和理解: 可以改变装置设计、装置选择、与植入式医疗装置整合的 MEMs 装置的设计、和 MEMs 装置的功能而不背离本发明的范围。

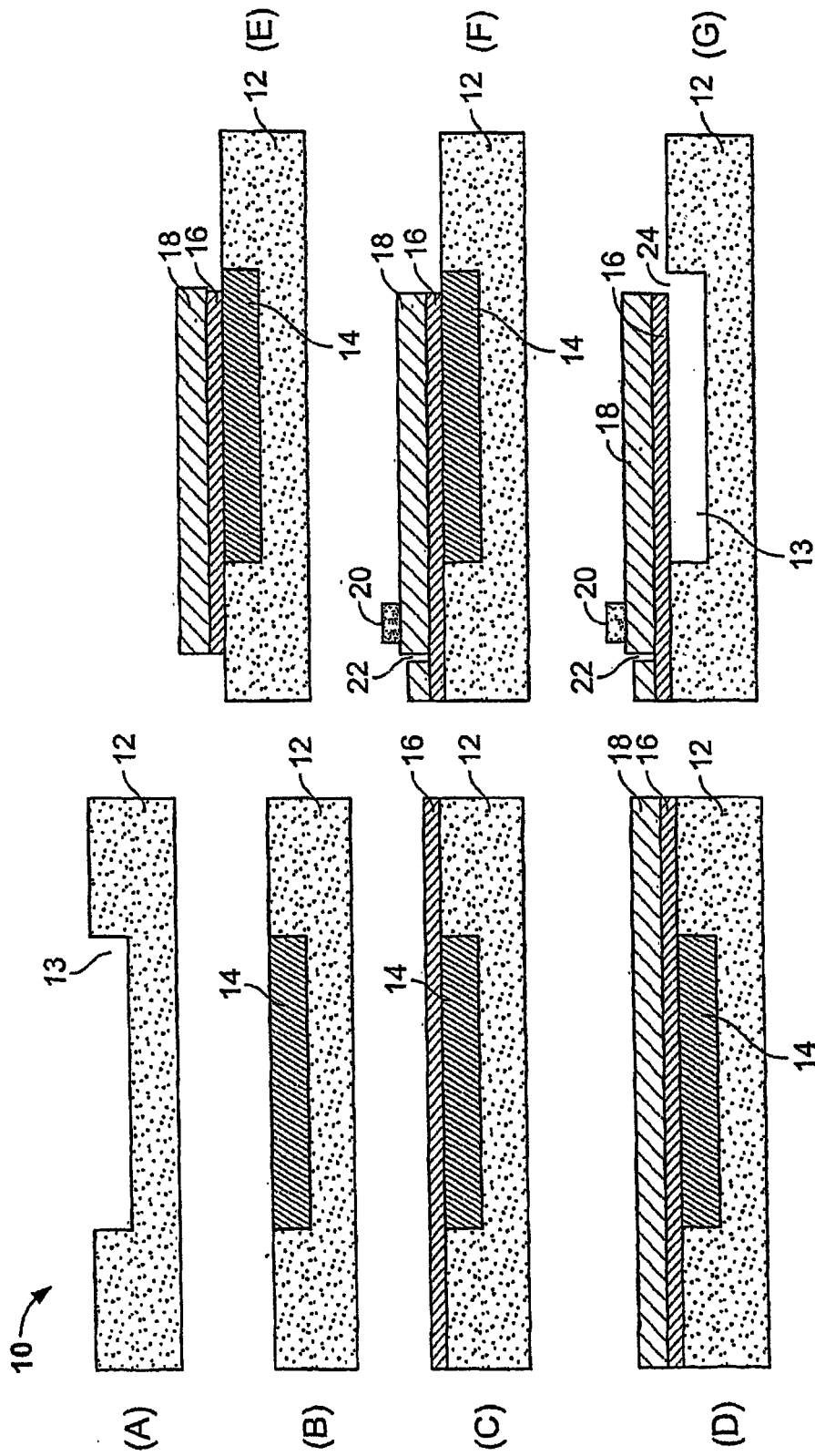


图 1

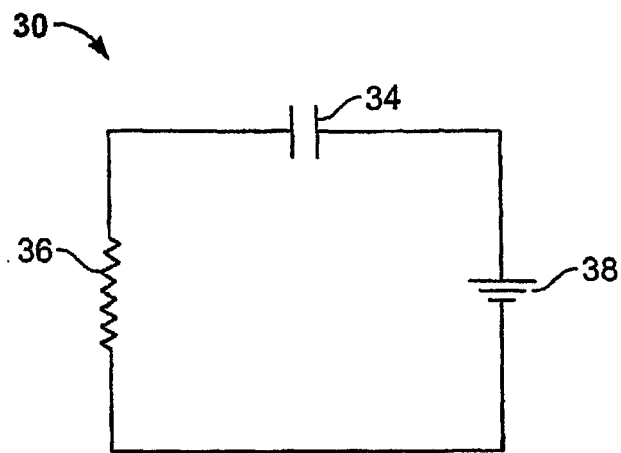


图 2A

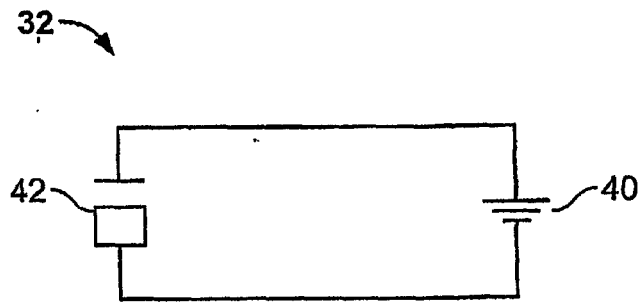
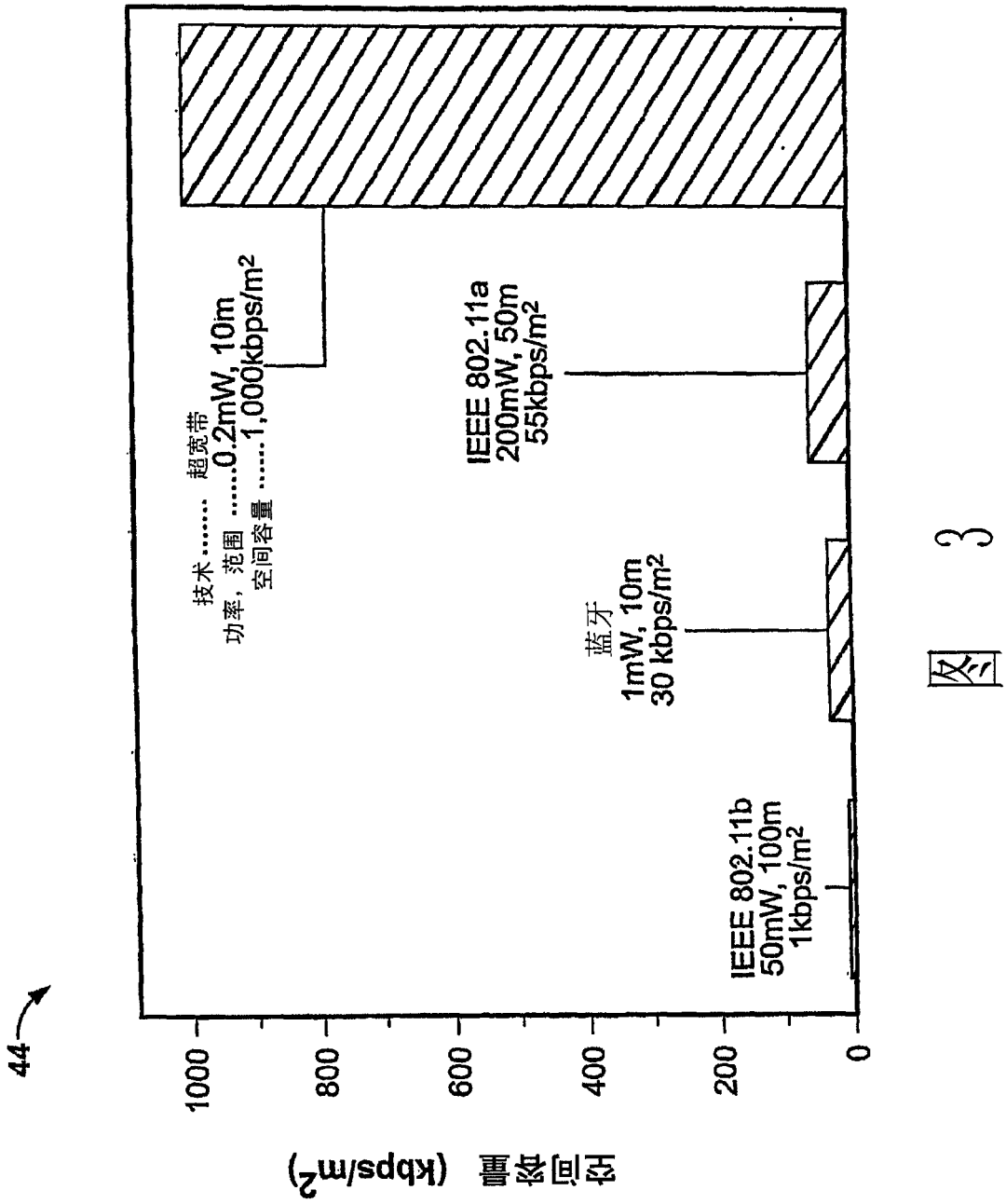


图 2B



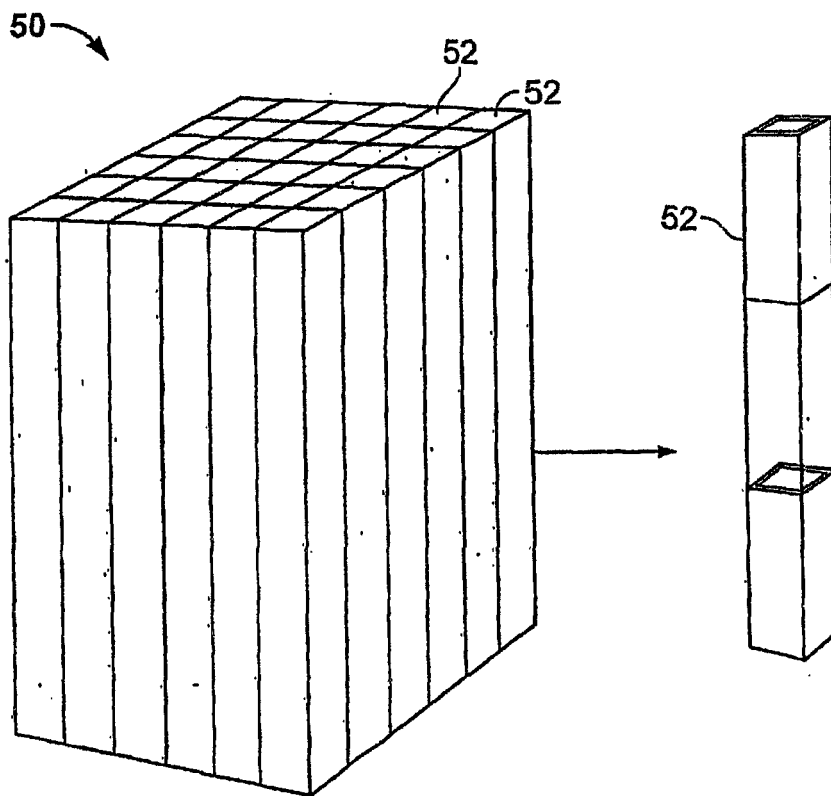


图 4

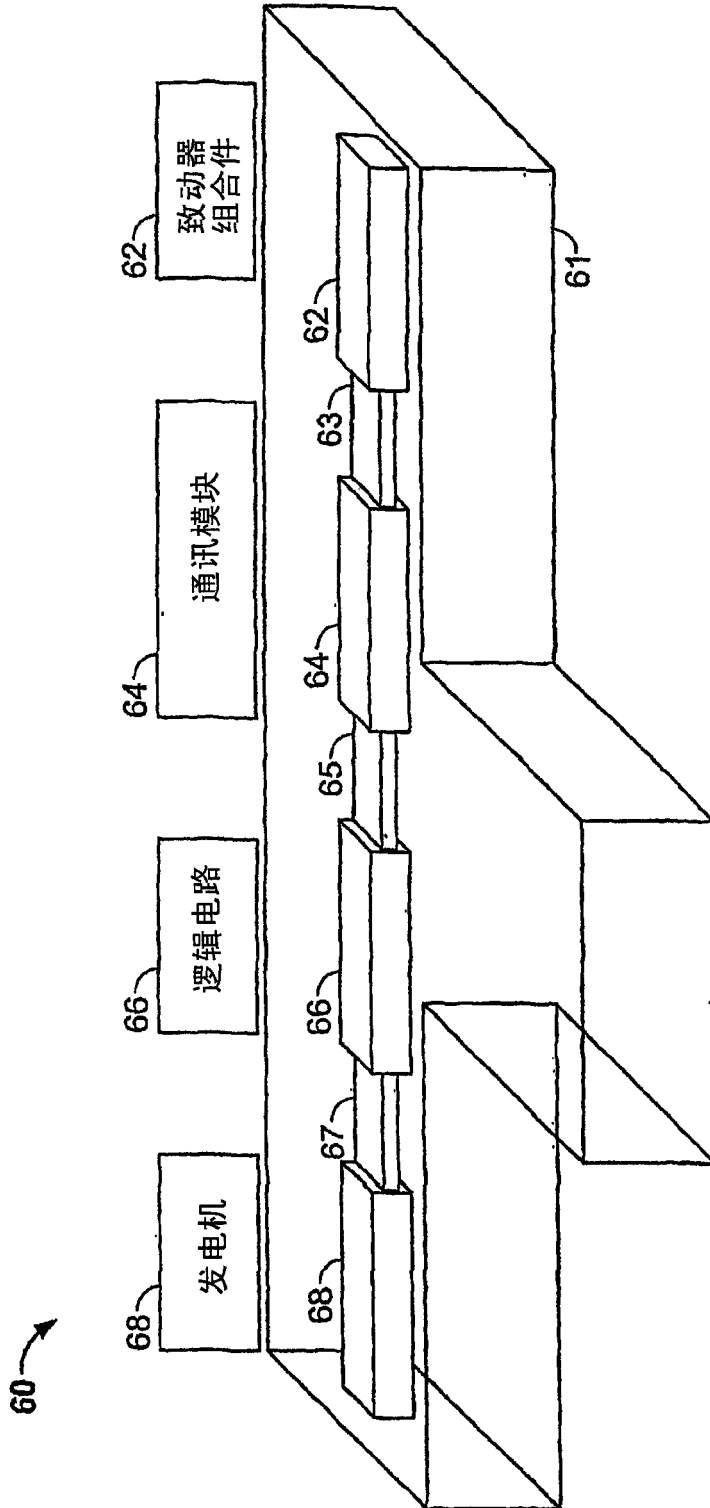


图 5

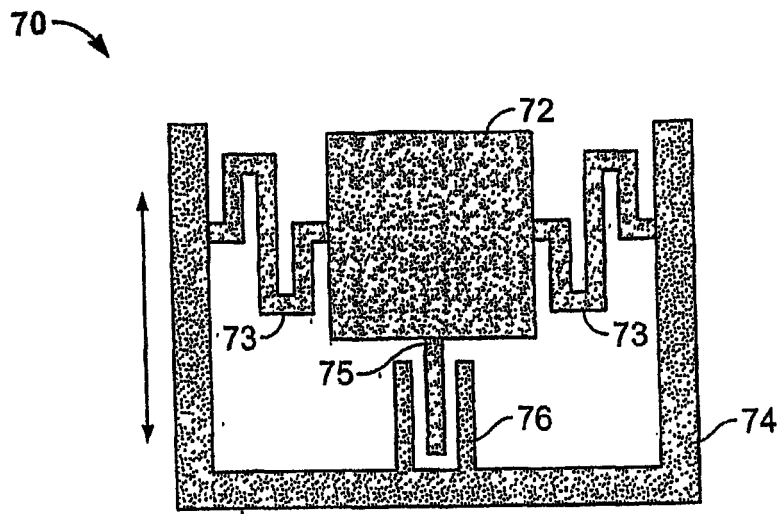


图 6

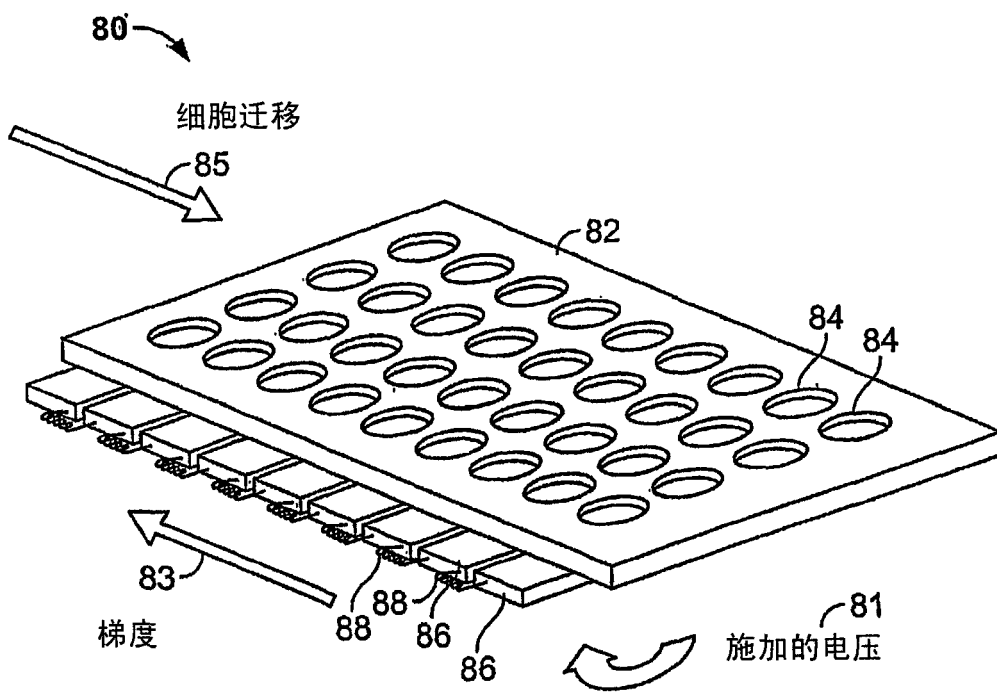


图 7

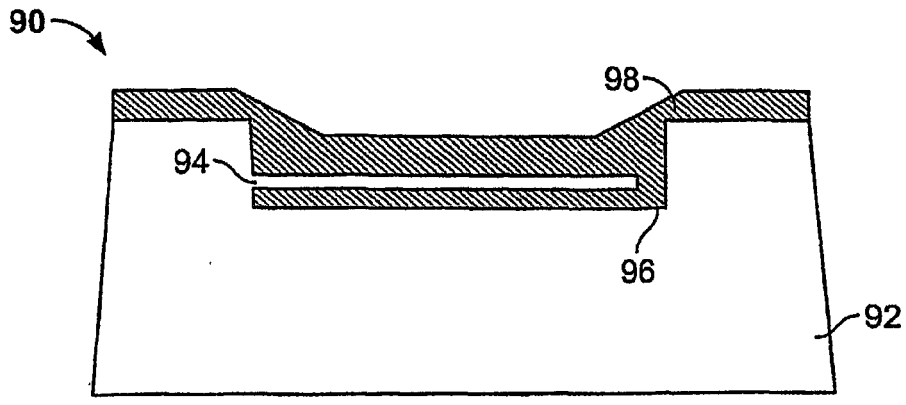


图 8

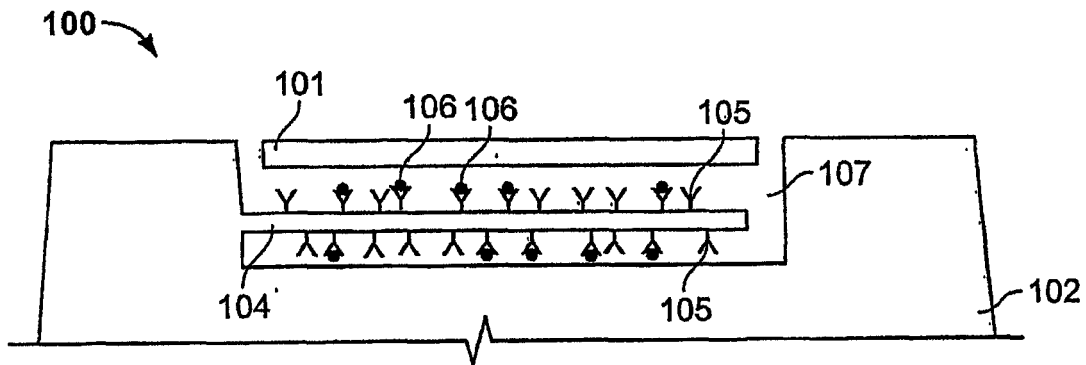


图 9

特异性	基本方法
低	阻抗光谱法
高	酶-底物相互作用
更高	受体/离子通道接通

图 10

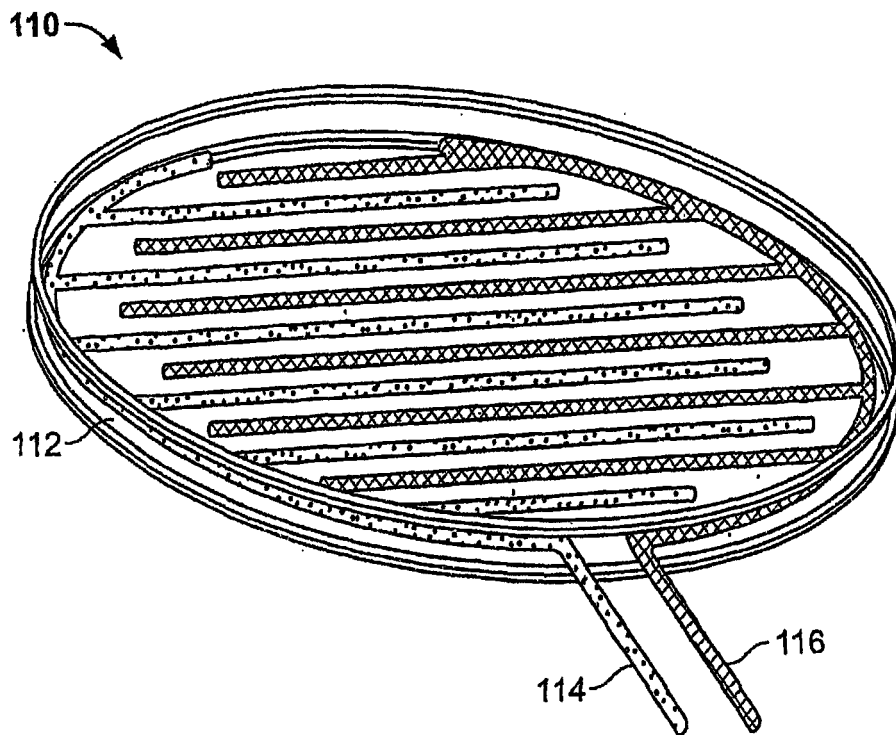


图 11

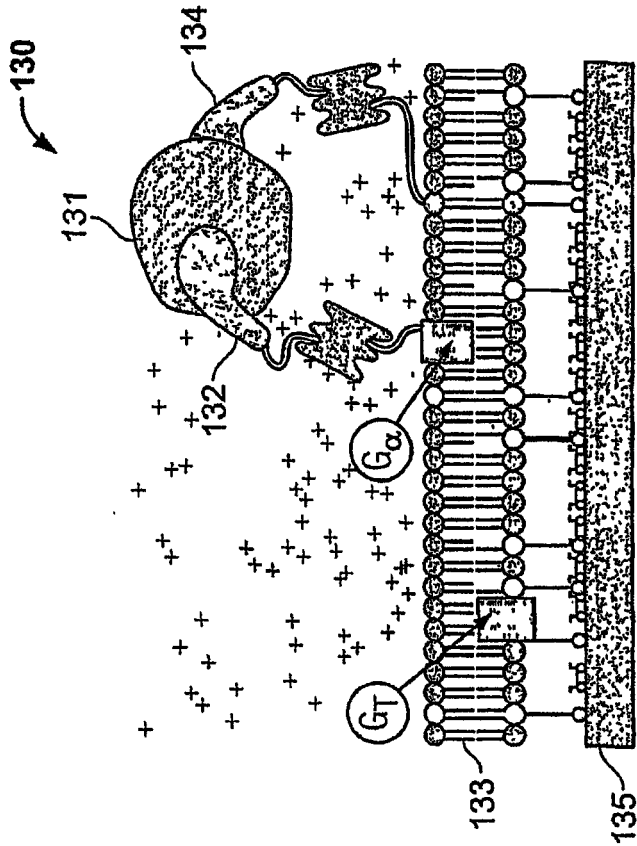


图 13B

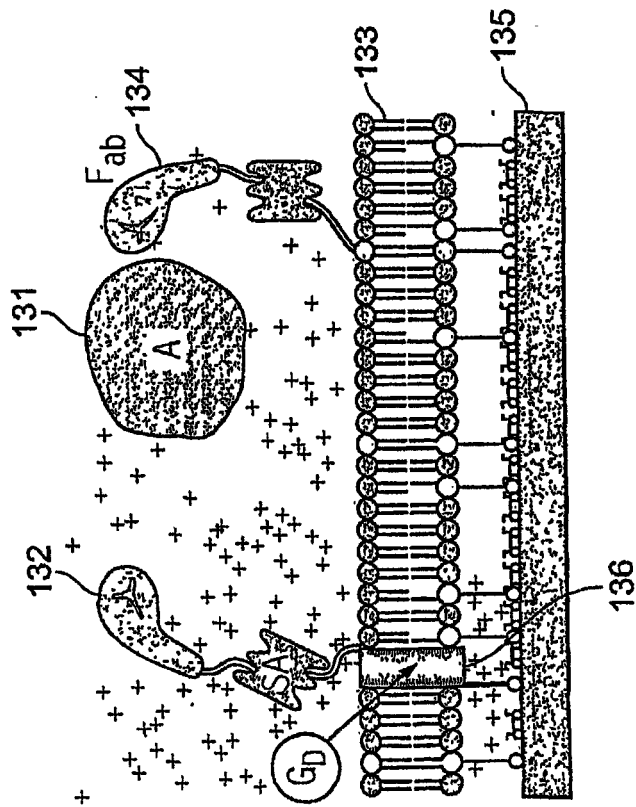


图 13A

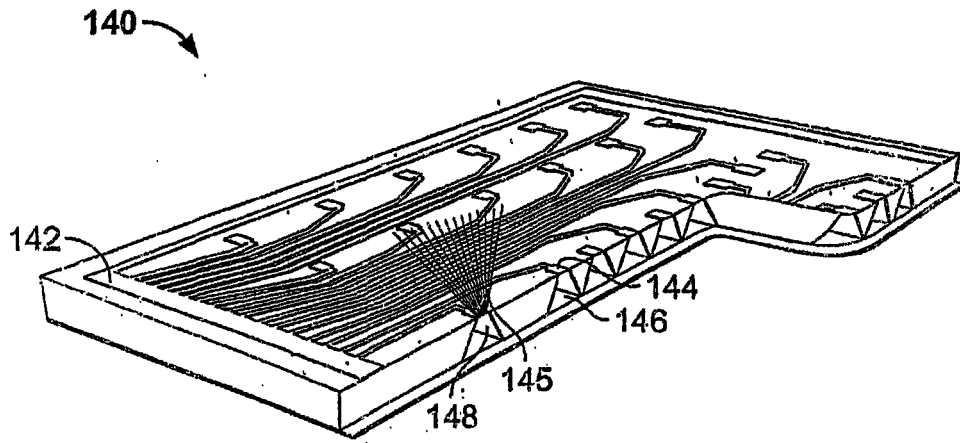


图 14

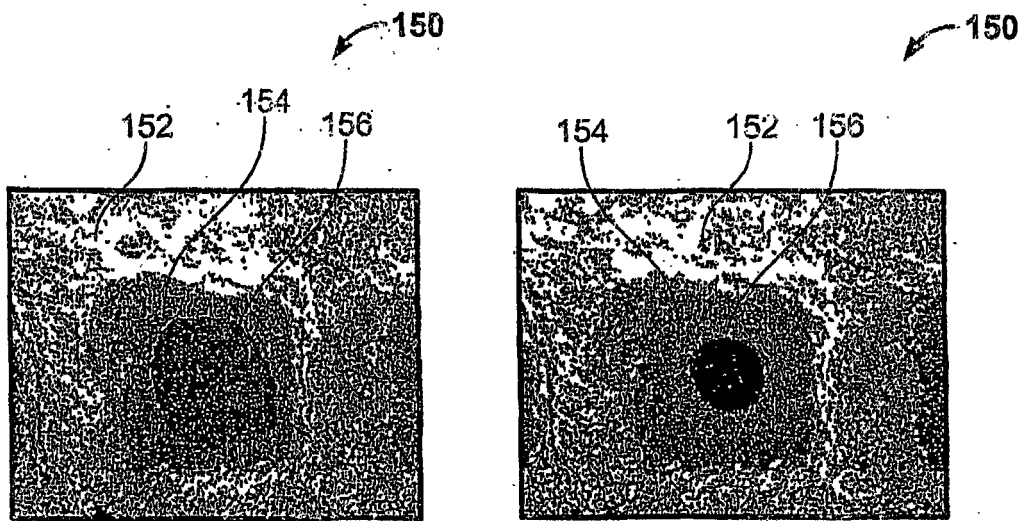


图 15A

图 15B

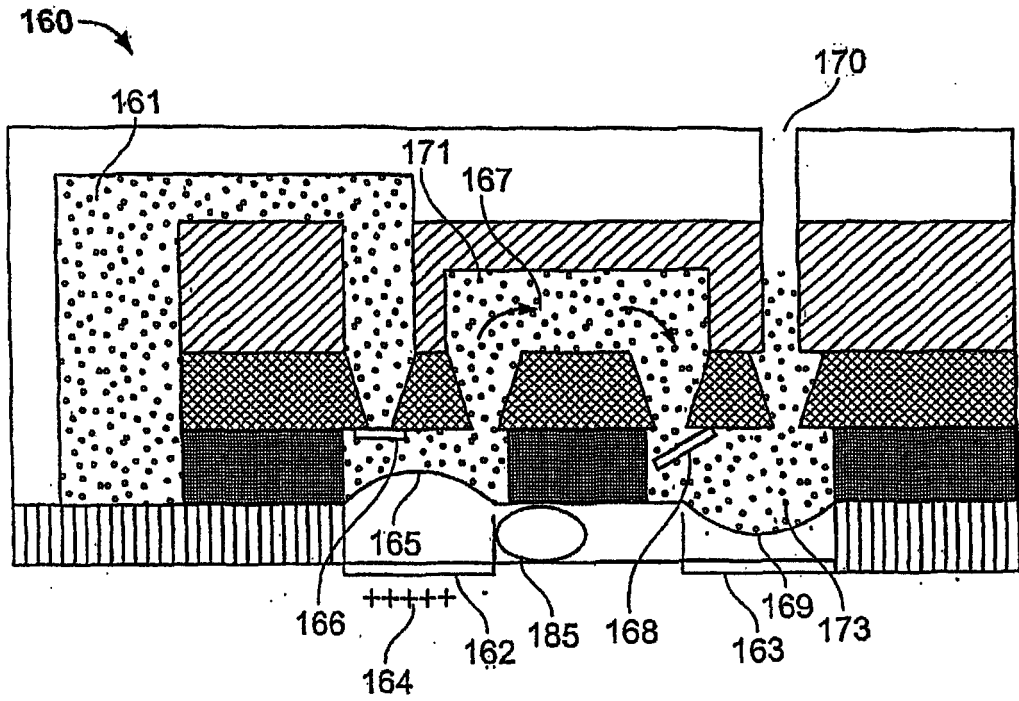


图 16A

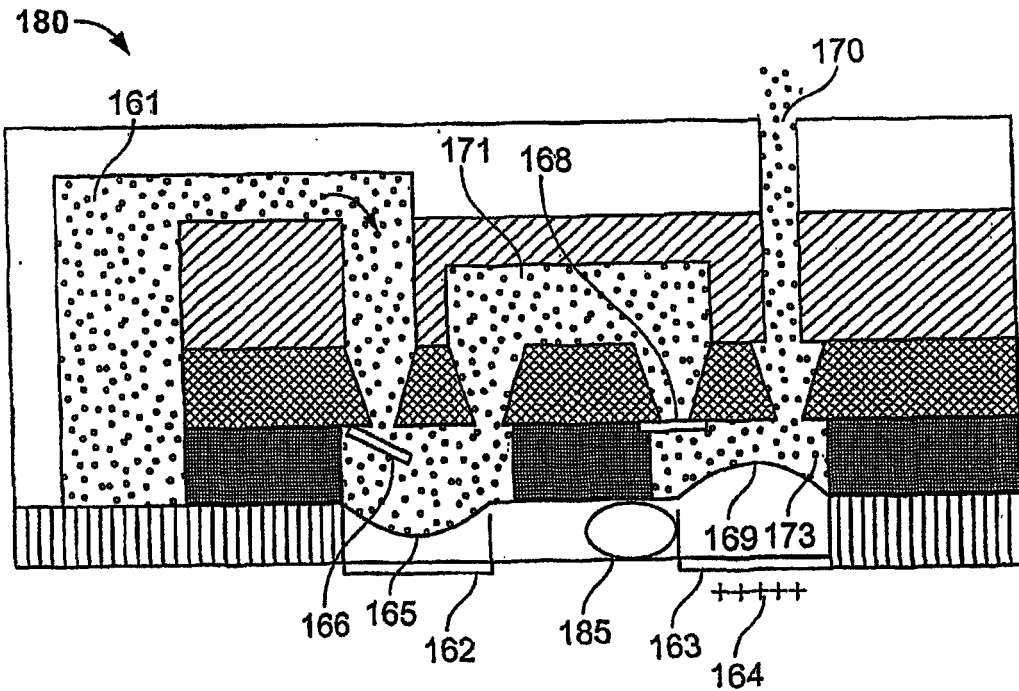


图 16B

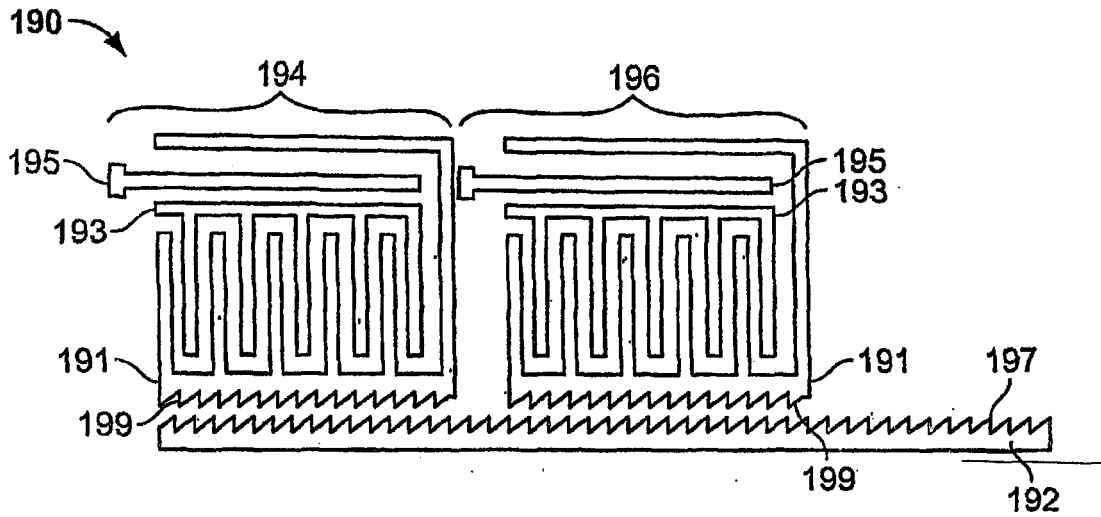


图 17A

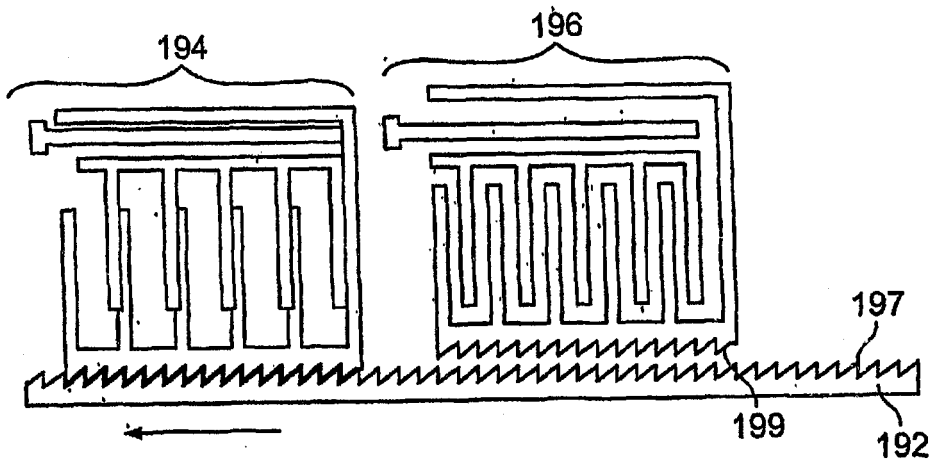


图 17B

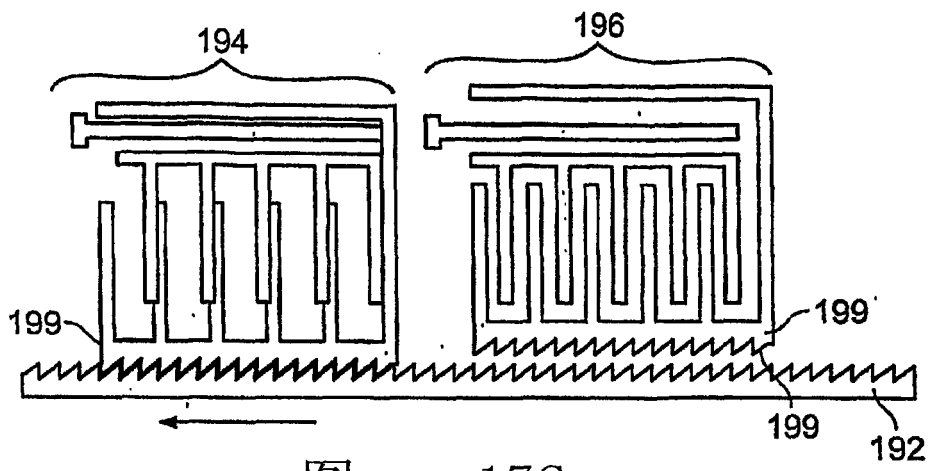


图 17C

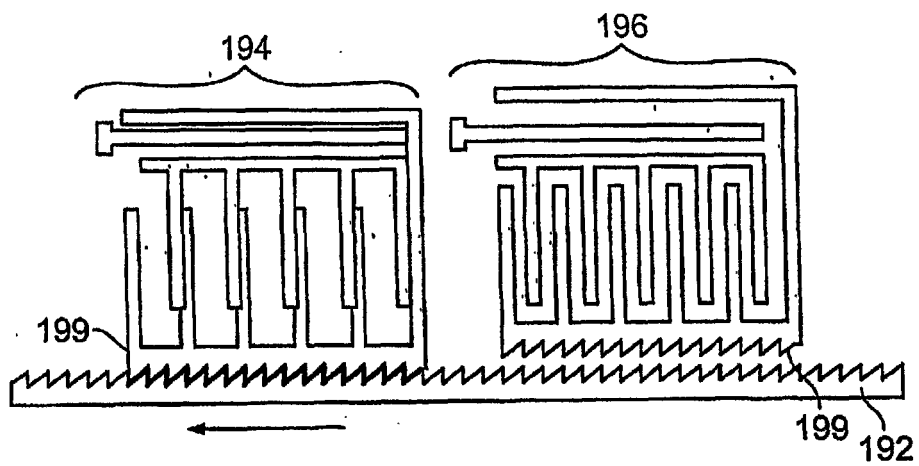


图 17D

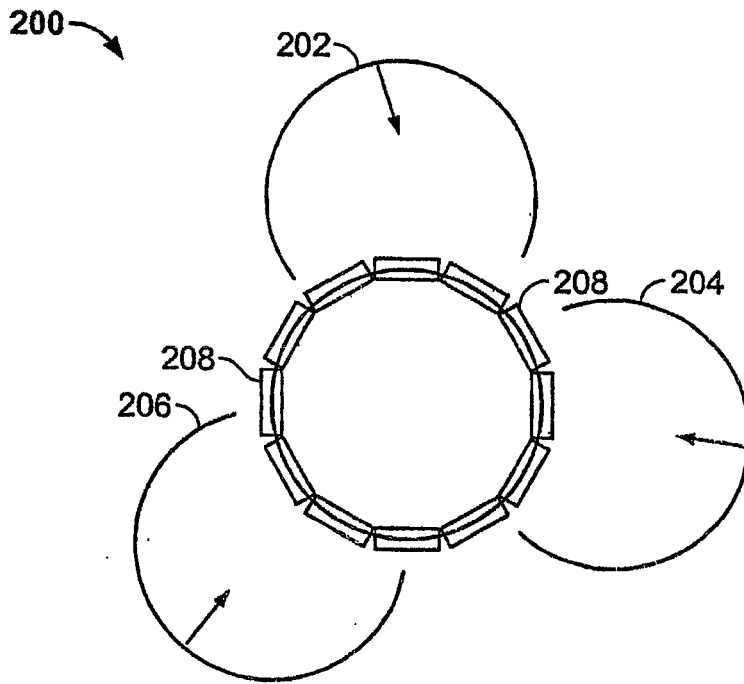


图 18A

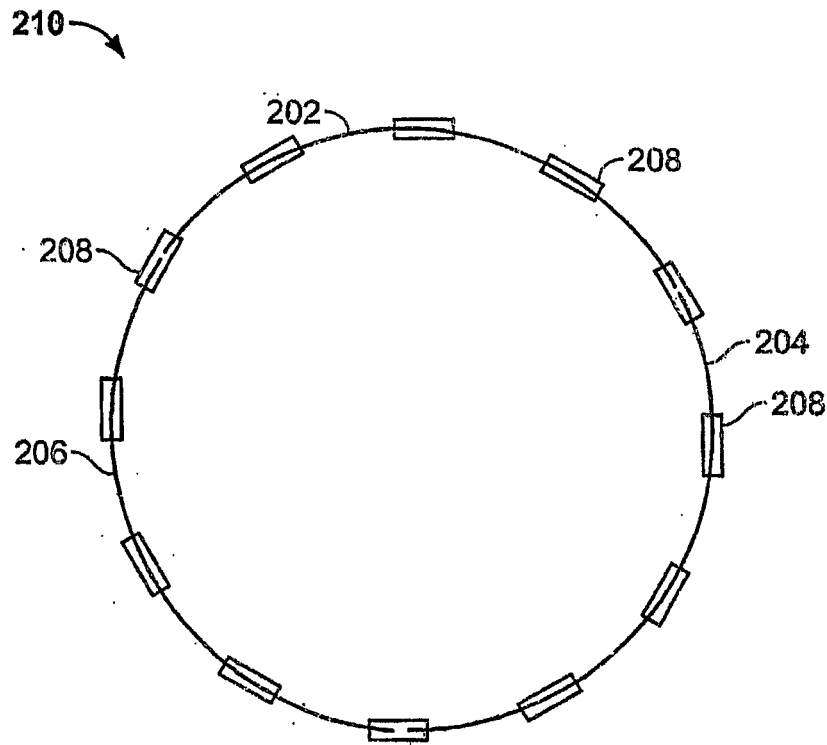


图 18B

专利名称(译)	具有MEMs功能的医疗装置及其制造方法		
公开(公告)号	CN101094622A	公开(公告)日	2007-12-26
申请号	CN200480031428.7	申请日	2004-09-20
[标]申请(专利权)人(译)	先进生物假体表面有限公司		
申请(专利权)人(译)	先进生物假体表面有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	先进生物假体表面有限公司		
[标]发明人	JC帕尔马斯		
发明人	J·C·帕尔马斯		
IPC分类号	A61F2/06 A61B5/00 A61B5/024 A61B5/026 A61B5/053 A61F A61F2/02		
CPC分类号	A61B5/4839 A61B5/14532 A61B5/01 A61F2250/0001 A61B5/024 A61B5/053 A61B5/026 A61B2562/0219 A61B5/0031 A61B2562/028		
代理人(译)	范征		
优先权	60/503988 2003-09-18 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

植入式医疗装置，包括支架、移植物、包覆的支架、导管、贴片等，具有采用微电子机械系统功能化装置的区域，该系统能够用作响应内源性事件如组织生长、生物化学结合事件、压力改变或响应外部施加的刺激如RF能的机电传感器或生物传感器，以改变装置的状态如诱导可体外询问和解释的振荡信号，在装置中该信号可产生诱导的电或电磁势以激活微型电动机，引起装置中的几何学变化。

