

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680052540.8

[51] Int. Cl.

A61B 5/05 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

C12Q 1/02 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

[43] 公开日 2009年2月11日

[11] 公开号 CN 101365381A

[51] Int. Cl. (续)

C12Q 1/70 (2006.01)

A61M 1/00 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

[22] 申请日 2006.6.14

[21] 申请号 200680052540.8

[30] 优先权

[32] 2005.12.9 [33] US [31] PCT/US2005/044287

[86] 国际申请 PCT/US2006/023194 2006.6.14

[87] 国际公布 WO2007/070093 英 2007.6.21

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.7

[71] 申请人 弹性医疗系统有限责任公司

地址 美国弗吉尼亚州

[72] 发明人 J·F·卡里 M·帕兰贾普

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲 韦欣华

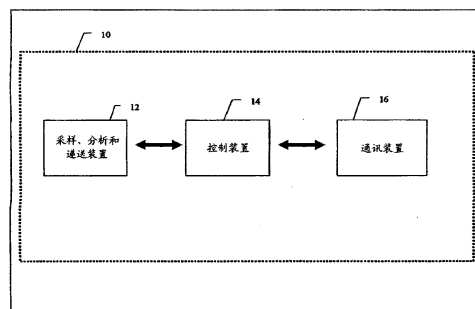
权利要求书 11 页 说明书 43 页 附图 30 页

[54] 发明名称

用于监测和递送的柔性设备和方法

[57] 摘要

本发明主要涉及一种系统和方法，其同时具有小型柔性可配置的系统和多水平基片采样、快速分析、生物样品储存和递送的功能，以在活组织或来自活有机体的物质上实施。采样类型可包括化学、生化、生物、热学、机械、电、磁、和光学采样。一般来说，在采样位点进行的分析测量取得的样品并记录其值。生物样品储存功能将少量分析物样品进行封装并存放以便之后的检测或分析，这种检测或分析通过所述系统在有机体上进行或者通过独立的分析系统在远程位置进行。一旦储存后，所述样品就可以提供精确采样时间时的生物状态记录。在采样位点处的递送可包括化学、生化、生物、热学、机械、电、磁、和光学刺激。



1. 一种用于监测受试者生物状况的方法，所述方法包括：
将采样、分析和递送装置的传感器暴露于包含目标生物分子的物质；
向所述传感器提供电信号；
测量所述传感器处响应所述电信号的电性质；
将所测得的电性质与所述生物状况相关联；
确定所测量的生物状况正常与否；以及
当测得的生物状况不正常时生成信号。
2. 根据权利要求 2 的方法，进一步包括：
从所述采样、分析和递送装置内的腔室递送材料给所述物质以响应所述生成的信号。
3. 根据权利要求 3 的方法，进一步包括针对所述材料的功效分析所述物质。
4. 根据权利要求 1 的方法，其中所述确定所测量的生物状况正常与否的过程包括将测得的生物状况与正常的健康基线状况相比较。
5. 根据权利要求 1 的方法，其中所述目标生物分子选自由以下物质组成的组：葡萄糖、乳酸盐、胆红素、乙醇、丙酮酸盐和细胞色素 P-450 2A6 酶。
6. 根据权利要求 1 的方法，其中所述目标生物分子选自由以下物质组成的组：葡糖基化血红蛋白和蛋白质、胰岛素、胆固醇、C 反应蛋白、高半胱氨酸、食欲肽、恶性疟原虫富组蛋白 2、寄生虫乳酸脱氢酶、前列腺特异性抗原、前列腺膜特异性抗原、雌激素、表皮生长因子、胰岛素生长因子、血凝素、神经氨酸酶、分裂的胱天蛋白酶-3 的 17kDa 亚单元、蛋白质如 p54、免疫球蛋白、麻醉剂、瘦蛋白、生长素释放肽、维生素、叶酸、肌酸激酶、肌钙蛋白、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子受体 1 和 2、肌酸磷酸激酶、肌氨酸、肌钙蛋白、白细胞介素 1、2 和 6、白细胞介素 2 受体、肿瘤坏死因子 α 、n-亚硝胺、尼古丁、可铁宁、鸦片类药物、可卡因、以及孢子代谢物。
7. 根据权利要求 1 的方法，其中所述目标生物分子选自由以下物质组成的组：流感病毒、多发性硬化症病毒、登革热、疟疾、HIV 和肺结核。

8. 根据权利要求1的方法, 其中所述电学性质选自以下组: 电流、电容、电阻、电压类电势、以及电动势。

9. 根据权利要求8的方法, 其中所述电学性质为电流。

10. 一种用于生物分子监测的方法, 所述方法包括:

对包含生化品的物质采样;

利用一对电极来分析所述物质, 所述电极对放置在支持基片上;

利用控制器控制所述采样和所述分析; 以及

在控制器与远程装置之间通讯信息。

11. 根据权利要求10的方法, 其中所述采样包括利用所述电极对中断保护膜。

12. 根据权利要求10的方法, 其中所述采样包括利用另一对电极中断保护膜。

13. 根据权利要求12的方法, 其中所述保护膜包括屏障组织。

14. 根据权利要求12的方法, 其中所述保护膜包括角质层。

15. 根据权利要求10的方法, 其中所述支持基片包括腔室, 并且所述采样包括将所述物质芯吸到所述腔室中。

16. 根据权利要求15的方法, 其中所述电极至少部分设置于所述腔室中。

17. 根据权利要求10的方法, 进一步包括递送材料到所述物质。

18. 根据权利要求17的方法, 其中所述材料包括至少一种以下材料: 化学品、药物、生物分子、蛋白质、肽和遗传材料。

19. 根据权利要求17的方法, 其中所述材料对所述物质具有反应性。

20. 根据权利要求17的方法, 其中所述支持基片包括腔室, 所述方法进一步包括将所述材料存储于所述腔室中直到所述递送。

21. 根据权利要求10的方法, 其中所述通讯包括与所述远程装置的无线通讯。

22. 根据权利要求10的方法, 其中所述信息包括从所述控制器到所述远程装置的所述分析的结果。

23. 根据权利要求10的方法, 其中所述信息包括从所述远程装置到所述控制器的指令。

24. 一种采样、分析和/或递送至少一种生化品的系统, 所述系统

包括:

支持基片;

多个由所述支持基片支持并设置成多行多列的小室,所述多个小室的每一个经构造以采样、分析和/或递送所述生化品;

经构造以控制所述多个小室中的每一个和与所述生化品相关的物质之间的相互作用的控制器,所述控制器通过多个列地址导电通路、多个行地址导电通路和多个零插拔力连接器与所述多个小室连接;以及通讯装置,其经构造以与所述控制器和外部装置相通讯。

25. 根据权利要求 24 的系统,其中每个小室包括一对由所述支持基片支持的电极。

26. 根据权利要求 25 的系统,其中所述电极对中的至少一些经构造以中断位于所述支持基片和所述物质之间的保护膜。

27. 根据权利要求 26 的系统,其中电阻元件设置在所述至少一些电极对之间并且经构造以中断所述保护膜。

28. 根据权利要求 25 的系统,其中至少一些所述小室中的每一个包括传感器,所述传感器包括工作电极和参比电极,所述工作电极由电学激活并经构造以与所述物质反应;其中当在所述电极上施加电压并且至少所述工作电极暴露于所述物质时,产生了对应于所述物质的性质的电性质;并且其中所述控制器经构造以控制到所述电极的一系列电信号,并接收生成的所述电性质。

29. 根据权利要求 28 的系统,其中所述电性质是在所述电极之间生成的电流。

30. 根据权利要求 28 的系统,其中所述物质的所述性质是所述物质中的生化分析物水平。

31. 根据权利要求 28 的系统,其中所述物质的所述性质是理化性质。

32. 根据权利要求 24 的系统,其中所述支持基片是柔性的并经构造以连接在保护膜上。

33. 根据权利要求 32 的系统,其中所述支持基片包括聚合物。

34. 根据权利要求 32 的系统,其中所述保护膜是角质层,并且所述物质是位于所述角质层下面的间质流体。

35. 根据权利要求 32 的系统,其中所述保护膜是屏障组织。

36. 根据权利要求 24 的系统，其中至少一些所述多个小室包括在所述支持基片内的腔室。

37. 根据权利要求 36 的系统，其中所述腔室经构造以接收所述物质的样品。

38. 根据权利要求 36 的系统，其中所述腔室经构造以储存包括至少一种以下的材料：化学品、药物、生物分子、蛋白质、肽和遗传材料。

39. 根据权利要求 38 的系统，其中所述材料对所述物质具有反应性。

40. 根据权利要求 38 的系统，其中所述材料是校正标样。

41. 根据权利要求 38 的系统，其中所述材料是气体、液体或固体。

42. 根据权利要求 24 的系统，其中所述控制器经构造以控制施加到所述多个小室中每个上的电压。

43. 根据权利要求 42 的系统，其中所述控制器经构造以一次施加电压到所述多个小室中的一个。

44. 根据权利要求 42 的系统，其中所述控制器经构造以一次施加电压到所述多个小室中的多于一个。

45. 根据权利要求 24 的系统，进一步包括电源，其中所述控制器经构造以管理所述电源。

46. 根据权利要求 45 的系统，其中所述电源是电池。

47. 根据权利要求 24 的系统，其中所述通讯器包括至少一个无线通讯模块，其经构造以与所述外部装置无线连接。

48. 根据权利要求 24 的系统，其中所述外部装置是计算机。

49. 一种用于分析物质性质的系统，所述系统包括：

支持基片；

多个由所述支持基片支持的传感器，每个传感器包括：

由所述基片支持的电极对，所述电极对包括工作电极和参比电极，所述工作电极由电化学反应激活并经构造以与所述物质反应；

其中当在所述电极上施加电压并且至少所述工作电极暴露于所述物质时，产生了对应于所述物质的性质的电性质；以及

控制器，用于控制到所述电极的一系列电信号，并接收其生成的所述电性质。

50. 根据权利要求 49 的系统，进一步包括用于与所述控制器和外

部装置通讯的通讯器。

51. 根据权利要求 50 的系统，其中所述通讯器包括至少一个无线通讯模块，其经构造以与所述外部装置无线通讯。

52. 根据权利要求 50 的系统，其中所述外部装置是计算机。

53. 根据权利要求 49 的系统，其中所述电性质是在所述电极之间生成的电流。

54. 根据权利要求 49 的系统，其中所述物质的所述性质是所述物质中的生化分析物水平。

55. 根据权利要求 54 的系统，其中所述生化分析物是葡萄糖。

56. 根据权利要求 54 的系统，其中所述生化分析物是乳酸盐。

57. 根据权利要求 54 的系统，其中所述生化分析物是胆红素。

58. 根据权利要求 49 的系统，其中所述物质的所述性质是理化性质。

59. 根据权利要求 58 的系统，其中所述理化性质是所述物质的 pH 值。

60. 根据权利要求 58 的系统，其中所述理化性质是所述物质中溶解气体的水平。

61. 根据权利要求 49 的系统，其中所述支持基片是柔性的并经构造以粘在保护膜上，所述物质位于所述保护膜与所述支持基片相对的一面上。

62. 根据权利要求 61 的系统，其中每个传感器进一步包括设置在所述电极之间的电阻元件，其中所述电极和电阻元件经构造以中断与各传感器相接触的保护膜，并允许位于所述保护膜相对面的所述物质与至少所述工作电极接触。

63. 根据权利要求 61 的系统，其中所述保护膜是角质层，所述物质是位于所述角质层下面的间质流体。

64. 根据权利要求 61 的系统，其中所述保护膜是屏障组织。

65. 根据权利要求 61 的系统，其中每个传感器进一步包括在所述支持基片内的腔室，其中所述电极的至少一部分位于所述腔室内，并且其中所述腔室经构造以通过所述电阻元件打开，从而允许与位于所述保护膜相对面的所述物质相联通。

66. 根据权利要求 65 的系统，其中所述腔室经构造以接收所述物

质的样品。

67. 根据权利要求49的系统，其中每个传感器进一步包括在所述支持基片内的腔室，并且其中所述腔室经构造以储存包括至少一种以下材料：化学品、药物、生物分子、蛋白质、肽和遗传材料。

68. 根据权利要求67的系统，其中所述材料对所述物质具有反应性。

69. 根据权利要求67的系统，其中所述材料是校正标样。

70. 根据权利要求67的系统，其中所述材料是气体、液体或固体。

71. 根据权利要求49的系统，其中所述控制器经构造以控制施加到所述多个传感器中每个上的电压。

72. 根据权利要求71的系统，其中所述控制器经构造以一次施加电压到所述多个传感器中的一个。

73. 根据权利要求71的系统，其中所述控制器经构造以一次施加电压到所述多个传感器中的多于一个上。

74. 根据权利要求49的系统，进一步包括电源，其中所述控制器经构造以管理所述电源。

75. 根据权利要求74的系统，其中所述电源是电池。

76. 根据权利要求49的系统，其中所述多个传感器在所述支持基片上设置成包括多列和多行的格子状，并且其中所述系统进一步包括多个列地址导电通路和多个行地址导电通路，其将所述多个传感器连接到所述控制器上。

77. 根据权利要求49的系统，进一步包括多个零插拔力连接器，其经构造以将所述多个传感器连接到所述控制器上。

78. 用于检测包含生物分子的物质的性质的传感器，所述传感器包括：

由基片支持的电极对，所述电极对包括工作电极和参比电极，所述工作电极由电化学激活并经构造以与所述物质反应；

其中当在所述电极上施加电压并且至少所述工作电极暴露于所述物质时，产生了对应于所述物质的所述性质的电性质。

79. 根据权利要求78的传感器，其中所述工作电极由酶电化学激活。

80. 根据权利要求79的传感器，其中所述生物分子选自由以下物

质组成的组：葡萄糖、乳酸盐、胆红素、乙醇、丙酮酸盐和细胞色素 P-450 2A6 酶。

81. 根据权利要求 78 的传感器，其中所述工作电极由抗体电化学激活。

82. 根据权利要求 81 的传感器，其中所述生物分子选自由以下物质组成的组：葡糖基化血红蛋白和蛋白质、胰岛素、胆固醇、C 反应蛋白、高半胱氨酸、食欲肽、恶性疟原虫富组蛋白 2、寄生虫乳酸脱氢酶、前列腺特异性抗原、前列腺膜特异性抗原、雌激素、表皮生长因子、胰岛素生长因子、血凝素、神经氨酸酶、分裂的胱天蛋白酶-3 的 17kDa 亚单元、蛋白质如 p54、免疫球蛋白、麻醉剂、瘦蛋白、生长素释放肽、维生素、叶酸、肌酸激酶、肌钙蛋白、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子受体 1 和 2、肌酸磷酸激酶、肌氨酸、肌钙蛋白、白细胞介素 1、2 和 6、白细胞介素 2 受体、肿瘤坏死因子 α 、n-亚硝酸胺、尼古丁、可铁宁、鸦片类药物、可卡因、以及孢子代谢物。

83. 根据权利要求 81 的传感器，其中所述生物分子选自由以下物质组成的组：流感病毒、多发性硬化症病毒、登革热、疟疾、HIV 和肺结核。

84. 根据权利要求 78 的传感器，其中所述电学性质选自以下组：电流、电容、电阻、电压类电势、以及电动势。

85. 根据权利要求 78 的传感器，进一步包括设置在所述电极之间的电阻元件，其中所述电极和电阻元件经构造以中断位于至少工作电极与所述物质之间的保护膜，这样至少所述工作电极暴露于所述物质。

86. 根据权利要求 85 的传感器，其中所述保护膜包括与所述传感器接触的角质层死亡皮肤细胞，所述物质包括位于所述角质层下面的间质流体。

87. 根据权利要求 85 的传感器，其中所述基片是一面具有粘合剂的柔性基片，所述粘合剂经构造以贴在所述保护膜上。

88. 根据权利要求 87 的传感器，其中所述基片包括聚合物。

89. 根据权利要求 88 的传感器，其中所述聚合物为 SU-8。

90. 根据权利要求 88 的传感器，其中所述聚合物为聚甲基丙烯酸甲酯。

91. 根据权利要求 88 的传感器，其中所述聚合物为聚二甲基硅氧

烷。

92. 根据权利要求 85 的传感器, 进一步包括在所述支持基片内的腔室, 其中所述电极的至少一部分位于所述腔室内, 并且其中所述腔室经构造以通过所述电阻元件打开, 从而允许所述腔室与所述物质联通。

93. 根据权利要求 92 的传感器, 进一步包括包含在所述腔室中的材料, 所述腔室经构造以在所述腔室打开后, 将所述材料递送到所述保护膜相反面上的部位作为工作电极。

94. 根据权利要求 93 的传感器, 其中所述材料包括至少一种以下材料: 化学品、药物、生物分子、蛋白质、肽和遗传材料。

95. 根据权利要求 93 的系统, 其中所述材料对所述物质具有反应性。

96. 根据权利要求 93 的系统, 其中所述材料是校正标样。

97. 根据权利要求 93 的系统, 其中所述材料是气体、液体或固体。

98. 用于采样包括生化品的物质的采样装置, 所述采样装置包括: 支持基片; 以及

由所述支持基片支持的电极对, 所述电极对经构造以中断位于所述支持基片和所述物质之间的保护膜。

99. 根据权利要求 98 的采样装置, 进一步包括在所述支持基片内的腔室, 其中所述腔室经构造以接收所述物质的样品。

100. 根据权利要求 99 的采样装置, 其中至少一部分所述电极对暴露于所述腔室中。

101. 根据权利要求 98 的采样装置, 进一步包括设置在所述电极之间的电阻元件, 其中所述电阻元件经构造以中断所述保护膜。

102. 根据权利要求 98 的采样装置, 其中所述保护膜是屏障组织。

103. 根据权利要求 98 的采样装置, 其中所述保护膜是角质层。

104. 根据权利要求 98 的采样装置, 其中所述支持基片是柔性的。

105. 根据权利要求 104 的采样装置, 其中所述支持基片包括聚合物。

106. 根据权利要求 98 的采样装置, 进一步包括零插拔力连接器, 其经构造以将所述电极对连接到控制器上。

107. 根据权利要求 106 的采样装置, 其中所述控制器经构造以控制通过电源施加到所述电极上的电压。

108. 根据权利要求 107 的采样装置, 其中所述电源包括电池。
109. 用于分析物质中的生化品的方法, 所述方法包括:
将传感器的至少工作电极暴露于所述物质;
在工作电极和参比电极上施加电压;
测量所生成的电性质作为在所述电极上施加所述电压的结果; 以及
将所测得的电性质与所述物质的性质相关联。
110. 根据权利要求 109 的方法, 其中所述物质的性质是所述物质中的生化分析物水平。
111. 根据权利要求 109 的方法, 其中所述物质的性质是理化性质。
112. 根据权利要求 109 的方法, 其中所述电学性质选自以下组:
电流、电容、电阻、电压类电势、以及电动势。
113. 根据权利要求 112 的方法, 其中所述电学性质为电流。
114. 根据权利要求 109 的方法, 进一步包括在所述暴露之前, 通过施加一系列电压脉冲到所述电极和设置于所述电极之间的电阻元件上形成通过保护膜毛细管。
115. 根据权利要求 114 的方法, 进一步包括通过所述毛细管从所述保护膜下面芯吸所述物质。
116. 根据权利要求 114 的方法, 其中所述保护膜包括屏障组织。
117. 根据权利要求 114 的方法, 其中所述保护膜包括角质层。
118. 根据权利要求 109 的方法, 进一步包括将材料释放给所述物质。
119. 根据权利要求 118 的方法, 其中所述材料包括至少一种以下材料: 化学品、药物、生物分子、蛋白质、肽和遗传材料。
120. 根据权利要求 119 的方法, 其中所述材料对所述物质具有反应性。
121. 根据权利要求 109 的方法, 进一步包括将所述物质的所述性质无线通讯给远程装置。
122. 填充递送装置支持层中的腔室的方法, 所述方法包括:
将其中具有孔的密封层放置在所述支持层上, 使得所述孔位于所述腔室上方;
用材料填充所述腔室;
将所述密封层相对所述支持层放置, 使得所述孔从所述腔室上移开

并使所述密封层覆盖所述腔室；以及

将所述密封层粘合在所述支持层上。

123. 根据权利要求122的方法，其中所述填充腔室包括将其中具有储器和孔的玻璃载体相对于所述密封层放置，使得所述玻璃载体中的孔与所述密封层中的孔基本上对齐，用所述材料填充所述储器使所述材料从所述储器通过所述玻璃载体中的孔和所述密封层中的孔流动并填充所述腔室。

124. 根据权利要求122的方法，其中所述支持层包括至少一个与所述腔室平行的毛细管孔，并且相对于所述支持层放置所述密封层包括移动所述密封层使得将密封层中的孔与支持层中的毛细管孔对齐。

125. 制造用于分析物质性质的装置的方法，所述方法包括：

在位于支持基片上的多个连接器和多个电极之间用导线连接；

使所述多个电极暴露于聚合物基质；

提供相对地的电势能以从所述多个电极中选择电极；以及

用所述聚合物基质涂布所选择的电极。

126. 根据权利要求125的方法，进一步包括：

将所述多个电极暴露于不同于所述第一聚合物基质的第二聚合物基质；

向所述多个电极中的其它选择电极提供相对于地的电势；以及

用所述第二聚合物基质涂覆所述选择电极。

127. 根据权利要求125的方法，其中所述连接器是零插拔力连接器。

128. 根据权利要求127的方法，其中所述零插拔力连接器位于所述支持基片的前表面、后表面和/或侧面表面。

129. 根据权利要求125的方法，其中所述聚合物基质包括与所述物质反应的抗体。

130. 根据权利要求125的方法，其中所述聚合物基质包括与所述物质反应的酶。

131. 根据权利要求125的方法，其中所述聚合物基质包括氧化还原电子介质。

132. 根据权利要求129的方法，其中当所述装置用于分析所述物

质的所述性质时，所述连接还用于向所述电极提供电压。

用于监测和递送的柔性设备和方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请涉及并要求国际专利申请 No. PCT/US 2005/044287 的优先权，其提交于 2005 年 12 月 9 日，名称为 “Apparatus and Method for Continuous Real-Time Trace Biomolecular Sampling, Analysis and Delivery”，其要求美国临时专利申请 No. 60/634783 的优先权，该临时申请提交于 2004 年 12 月 9 日，名称为 “Systems and Methods for Monitoring Health and Delivering Drugs Transdermally”，在此引入两篇文献的全文作为参考。

发明领域

[0002] 本发明涉及便携式生物医疗和生物分子监测，远程诊断及相关保健领域。更具体来说，本发明涉及用于可配置的柔性个人健康监测和材料递送系统的方法、设备和系统。

发明背景

[0003] 非侵入性的经皮采样体液长期以来是医疗研究的目标。尝试着实现该目标的现有技术记载于，例如 2005 年 5 月 3 日授予给 Currie 等人的美国专利 6887202，名称为 “Systems and Methods for Monitoring Health and Delivering Drugs Transdermally”，在此引入其内容作为参考。

[0004] 尝试经皮采样的现有技术通常特征在于，在表皮的最外层，即角质层中开一些较大的孔，所述角质层是皮肤的有效表面，主要由无细胞核的死亡细胞构成。这些孔通常通过灼热或激光烧蚀或用细针穿刺形成，直达下面的生长表皮。然后通常将来自该生长表皮的间质流体或者来自血管系统末端的流体从皮肤下面抽吸或者挤压到经皮装置中，在此利用微加工通道和光导系统对其进行光谱分析。

[0005] 这种系统具有许多缺陷，包括孔尺寸通常在数十微米数量级，其足以造成局部疼痛。这通常会导致发炎，通常妨碍了所述通道通常保持开放数小时到数天以上。

[0006] 而且，复杂系统的微加工通常需要使用硅基片，其相对不

易弯曲，从而使得难以实现紧密的表面接触，并导致经皮监测器与穿过角质层的孔之间发生侧向运动。由于经皮孔的尺寸通常在直径数十微米，故甚至微小量的侧向运动都会使得这种装置失灵。

[0007] 希望提供可配置的柔性个人健康监测和递送系统，其可以经构造以用于更为广泛的应用范围。还希望提供采样装置，其可用于侵入性、最小侵入性、和非侵入性的涉及经皮和非经皮采样的手术。

发明简述

[0008] 本发明主要涉及系统和方法，其在小型柔性可配置的系统中具有多水平基片采样、快速分析、生物样品储存和递送的功能，以在活组织或来自活有机体的物质上实施。在下面所述的多个应用领域中，采样类型可包括化学、生化、生物、热学、机械、电、磁、和光学采样。一般来说，在采样位点进行的分析测量取得的样品并记录其值。生物样品储存功能将少量分析物样品进行封装并存放以便之后的检测或分析，这种检测或分析通过所述系统在有机体上进行或者通过独立的分析系统在远程位置进行。一旦储存后，所述样品就可以提供精确采样时间时的生物状态记录。在采样位点处的递送可包括化学、生化、生物、热学、机械、电、磁、和光学刺激。

[0009] 测量结果可在采样和测量的瞬间提供被测组织或被监测有机体的健康程度定量快照。当测得的值处于正常的生物医学范围之外时，能够报告出可能的疾病状态，并可以采取介入手段来使有机体恢复其健康状态。

[0010] 广义的监测定义是指周期性的测量生物过程（例如，生理的、生物化学的、或代谢的过程）的活动，其试图建立一种范围，使输入的生物功能处于正常、功能化和健康的界限内，以便可以进行定时的动作来校正测得的缺陷。与监测密切相关的是评估。评估是一种针对个体和群体标准明确地分析和评判测量结果的过程。类似地，可以监测人、动物组织或有机体的生物环境（包括空气、食物、水、药物、温度等），作为其对生物过程的输入值。该系统指定的监测类型实例包括：监测生物和化学环境的安全性；监测以解释并保持个体的健康基线行为；针对早期疾病检测的监测；监测疾病进展程度，包括次级作用（疾病负担）；医疗介入包括给药；监测治疗效力；监测治疗依从性；和/或监测复发可

能性。

[0011] 在这些状态下的监测可以是急性的或慢性的。在一个预期的、准备好的或者可控的瞬间可以只进行一次测量。重复测量的时间标度可以有所不同，从数分钟到数周，或者从小时到数十年。生化浓度的标度变化可以从痕量的 1 pg/dl 到浓缩的 1 g/dl，或者在 12 个数量级以上。

[0012] 所述系统的一次性采样部件可以具有机械柔性，由多个结构和功能性膜的薄层构成，以便发生形变来适应被监测组织的形状并附着于其上。如下面所述，所实现的接触是最小侵入性的，即其不会中断组织的活性功能或者由于其存在而干扰对测量目标物。类似地，所述柔性采样部件可以安装到合适的包装中以分析生物流体和生物或化学样品。可以将传感器连接到不同的采样位点，例如面颊、牙龈、鼻、咽、鼻窦、耳和眼部组织。各部位可具有独特的采样特性。例如，眼和内耳具有通往血脑屏障内的中枢神经系统的途径。

[0013] 所述系统和所有其组成部件可以针对在有机体上的采样定位、测量目标的数量和种类以及各个测量的频率、冗余量、记录和报告进行构造。构造类型可以分为：测量目标的识别；测量目标的大小；样品的部位；采样机制的种类，如非侵入性的，最小侵入性的，或侵入性的；取得的样品类型；样品的存放；样品的修饰；以及单个测量目标数量的确定。此外，构造的细节应当随时间而进行改变以适应健康监测的目标。

[0014] 下面进一步详细描述的系统可用于十分广泛的应用领域，包括但不限于：糖尿病监测和治疗；复苏医疗，包括出血性休克、外伤、烧伤等等；小儿黄疸的检测和治疗；耐力、身体性能、疲劳度和警觉度监测；组织活力测试；实施组织活检；疾病的早期检测，如癌症和传染性疾病，以及对这种疾病治疗的响应；牙龈疾病的检测和治疗，如细菌、病毒、微生物膜、发炎和龋齿、以及正常激素、蛋白质和代谢物，用以评价全身健康；监测肥胖、饮食、锻炼、体重和全身组成的管理；检测心血管功能和中风；药物发现和开发筛选；药物的药代动力学，个体剂量，效力，安全性，毒性，副作用，干扰和药理学研究和临床试验；检测和治疗传染性疾病，包括但不限于流感、疟疾和登革热；针对短期或长期接口的神经接口，如针对假体控制和治疗响应的；监测神经系统紊乱，如沮丧、焦虑、多种硬化症；监测动物、农作物、水、食物供给等

等；监测物质和药物使用和滥用，如烟、酒精、镇静剂等等；药物剂量临床应用，如抗凝剂。此外，所述系统还可与生物医疗仪器结合使用，以提供对放疗、化疗、锻炼、透析、呼吸器、组织和器官辅助系统疗效的直接反馈。所述系统还可以用于针对将被去除或将被植入的组织的活性和功能进行植入组织监测，在术前和术后均可。

[0015] 本发明的一个方面在于提供用于监测受试者生物状况的方法。在实施方案中，所述方法包括将采样、分析和递送装置的传感器暴露于包含目标生物分子的物质，向所述传感器提供电信号；测量所述传感器处响应所述电信号的电性质；将所测得的电性质与生物状况相关联；确定所测得的生物状况是正常还是不正常；以及当测得的生物状况不正常时生成信号。

[0016] 在一种实施方案中，所述目标生物分子选自由以下物质组成的组：葡萄糖、乳酸、胆红素、乙醇、丙酮酸和细胞色素 P-450 2A6 酶。

[0017] 在一种实施方案中，目标生物分子选自由以下物质组成的组：葡糖基化血红蛋白和蛋白质、胰岛素、胆固醇、C 反应蛋白、高半胱氨酸、食欲肽、恶性疟原虫富组蛋白 2、寄生虫乳酸脱氢酶、前列腺特异性抗原、前列腺膜特异性抗原、雌激素、表皮生长因子、胰岛素生长因子、血凝素、神经氨酸酶、分裂的胱天蛋白酶-3 的 17kDa 亚单元、蛋白质如 p54、免疫球蛋白、麻醉剂、瘦蛋白、生长素释放肽、维生素、叶酸、肌酸激酶（CK 和 CK-MB）、肌钙蛋白、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子受体 1 和 2、肌酸磷酸激酶（CK 和 CK-MB）、肌氨酸、肌钙蛋白、白细胞介素 1、2 和 6、白细胞介素 2 受体、肿瘤坏死因子 α 、n-亚硝酸胺、尼古丁、可铁宁、鸦片类药物、可卡因、以及孢子代谢物。

[0018] 在一种实施方案中，目标生物分子选自由以下物质组成的组：流感病毒、多发性硬化症病毒、登革热、疟疾、HIV 和肺结核。

[0019] 本发明的另一个方面在于提供一种用于生物分子监测的方法。在一种实施方案中，所述方法包括对包含生化品的物质采样，并利用一对电极来分析所述物质。所述电极对放置在支持基片上。所述方法还包括利用控制器控制采样和分析，以及在控制器与远程装置之间通讯信息。

[0020] 本发明的一个方面在于提供用于采样、分析和/或递送至少

一种生化品 (biochemical) 的系统。在一种实施方案中, 所述系统包括支持基片、和多个由所述支持基片支持并设置成多行多列的小室 (cell)。所述多个小室的每一个经构造以采样、分析和/或递送所述生化品。所述系统还包括控制器, 其经构造以控制所述多个小室中的每一个和与所述生化品相关的物质之间的相互作用。所述控制器通过多个列地址导电通路、多个行地址导电通路和多个零插拔力连接器与所述多个小室连接。所述系统进一步包括通讯装置, 其经构造以与所述控制器和外部装置相通讯。

[0021] 本发明的另一个方面在于提供一种用于分析物质性质的系统。在一种实施方案中, 所述系统包括支持基片、以及多个由所述支持基片支持的传感器。每个传感器包括由所述基片支持的一对电极。所述电极对包括工作电极和参比电极。所述工作电极由电化学激活并经构造以与所述物质反应。当在所述电极上施加电压并且至少所述工作电极暴露于所述物质时, 产生了对应于所述物质性质的电性质。所述系统还包括控制器, 用于控制到所述电极的一系列电信号, 并接收其生成的电性质。

[0022] 本发明的另一个方面在于提供用于检测包含生物分子的物质的性质的传感器。在实施方案中, 所述传感器包括一对由基片支持的电极。所述电极对包括工作电极和参比电极。所述工作电极由电化学激活并经构造以与所述物质反应。当在所述电极上施加电压并且至少所述工作电极暴露于所述物质时, 产生了对应于所述物质性质的电性质。

[0023] 而本发明的另一个方面在于提供用于采样包括生化品的物质的采样装置。在一种实施方案中, 所述采样装置包括支持基片, 以及一对由所述支持基片支持的电极。所述电极对经构造以中断 (disrupt) 位于所述支持基片和所述物质之间的保护膜。

[0024] 本发明的一个方面在于提供用于分析物质中的生化品的方法。在一种实施方案中, 所述方法包括将传感器的至少工作电极暴露于所述物质, 在工作电极和参比电极上施加电压, 测量所生成的电性质作为在所述电极上施加所述电压的结果, 以及将所测得的电性质与所述物质的性质相关联。

[0025] 本发明的另一个方面在于提供填充递送装置支持层中的腔室 (cavity) 的方法。在实施方案中, 所述方法包括将其中具有孔的密

封层放置在所述支持层上，使得所述孔位于所述腔室上，用材料填充所述腔室，将所述密封层相对所述支持层放置，使得所述孔从所述腔室上移开并使所述密封层覆盖所述腔室，以及将所述密封层结合在所述支持层上。

[0026] 本发明的一个方面在于提供一种制造用于分析物质性质的装置的方法。在一种实施方案中，所述方法包括在位于所述支持基片上的多个连接器和多个电极之间用导线连接，使所述多个电极暴露于聚合物基质，提供相对地的电势能以从所述多个电极中选择电极，以及用所述聚合物基质涂布所选择的电极。

[0027] 现在将参考附图描述所述系统的这些以及其它方面。

附图简要说明

[0028] 为了理解本发明的发明概念，参考附图是很用的，其中尽可能用相同的附图标记表示相同的部件，其中：

[0029] 图 1 是表示生物分子采样和递送系统的一种实施方案的示意图；

[0030] 图 2 是表示图 1 系统的采样、分析和递送装置的功能性部件实施方案的示意图；

[0031] 图 3 是根据本发明实施方案的采样、分析和递送小室的几何形状一部分的顶视示意图；

[0032] 图 4A 是根据本发明实施方案的采样和分析小室的几何形状顶视示意图；

[0033] 图 4B 是根据本发明实施方案的递送小室的几何形状顶视示意图；

[0034] 图 5 表示了图 3 的实施方案沿 A-B 线的横截面；

[0035] 图 6 是图 3 中描绘的设计的变形方式的横截面示意图；

[0036] 图 7 表示了与图 6 相同的横截面，在基片的薄膜中具有一裂口；

[0037] 图 8 表示了图 6 的横截面，具有填充有材料的腔室，用于在样品位点处递送；

[0038] 图 9 表示了图 6 的横截面，其中增大了分析电极的有效表面积；

[0039] 图 10 表示了图 6 的横截面，其中增大了分析电极的有效表面积；

[0040] 图 11 表示了与组织例如皮肤相接触的图 6 的小室，该组织进行了简化以示意性地表示鳞状角质层和生长表皮组织；

[0041] 图 12 是表示图 11 的小室在中断了屏障组织后的示意图；

[0042] 图 13 表示了与组织相接触的图 8 的小室；

[0043] 图 14 表示了图 11 的小室在中断了屏障组织后的示意图；

[0044] 图 15 表示了用于采样流体的小室；

[0045] 图 16 表示了图 15 的小室，其被打开以使得流体进入所述放置有分析电极的腔室；

[0046] 图 17 表示了用于采样固体或粉末的小室；

[0047] 图 18 表示了图 17 的小室，其被打开以使得容纳的流体润湿并溶解所述干燥样品，使得在所述分析电极处存在浓缩；

[0048] 图 20 是表示控制器和无线通讯的一些部件的结构图；

[0049] 图 21 是装置小室一部分的侧面示意图，其表示了填充并密封了图 8 的腔室的实施方案；

[0050] 图 22 是用于填充所述装置的单个腔室的接口实施方案的顶视示意图；

[0051] 图 23 是用于同时填充所述装置的五个腔室的接口实施方案的顶视示意图；

[0052] 图 24 是用于同时填充所述装置的二十五个腔室的接口实施方案的顶视示意图；

[0053] 图 25 是表示用于监测和治疗受试者的不正常生化状况的方法实施方案的流程图；

[0054] 图 26 是制备用于所述装置的电极的方法实施方案的示意图；

[0055] 图 27 是在所述装置的电极上制备成的纳米管阵列实施方案的示意图；

[0056] 图 28 是所述纳米管被涂布之后的纳米管阵列示意图；

[0057] 图 29 是所述装置实施方案的顶视示意图；

[0058] 图 30 是沿图 29 的 XXX-XXX 线的横截面视图；

[0059] 图 31 是图 29 的多个装置在生产过程中的顶视示意图；

[0060] 图 32 是可用于牙科应用中的手持采样器实施方式的示意图；

[0061] 图 33 是可用于图 32 的手持采样器的一对插头实施方案的示意图；

[0062] 图 34 是基于微毛细管的牙科探针装置的实施方案示意图。

发明详述

系统和方法概述

[0063] 本发明主要涉及用于可配置的柔性个人健康监测和递送系统的方法、设备和系统。更具体来说，本发明涉及一种用于选择性采样物质，包括但不限于间质和生物流体，用以选择性地测量目标性质，包括但不限于存在于样品中的生物分子，的系统和方法。此外，所述系统和方法可提供储存材料，包括但不限于化学品、生化品和药物的按要求释放。

[0064] 图 1 是表示本发明的可配置的柔性个人健康监测和递送系统 10 的实施方案示意图。在所示实施方案中，系统 10 包括三个协同装置，包括采样、分析和递送装置 12，与所述采样、分析和递送装置 12 相连的控制装置或控制器 14，以及使得数据往返传送到远程记录仪、控制器或任何其它经构造以传送和/或接受数据的装置的通讯装置 16。

[0065] 如下面将更详细讨论的那样，所述采样、分析和递送装置 12 可经构造以采样物质和/或、分析该物质和/或递送材料，如化学品、生化品或药物，到所述被采样和/或分析的物质。这里，短语“采样、分析和递送装置”不应当被理解为需要该装置在所有实施方案中都提供所有的三种功能。相反，在一些实施方案中，所述装置 12 可经构造以采样物质和分析物质，或者仅采样物质或仅分析物质。这三种功能的任意组合都认为是在本发明的范围之内。如下面将详细讨论的那样，在实施方案中，所述装置 12 可以是包括多个电化学传感器小室的柔性适应性无菌一次性微流体电化学芯片。

[0066] 在实施方案中，控制器 14 可包括连接到装置 12 的柔性电缆和连接器，使得控制器 14 与所述多个电化学传感器小室相连。所述控制器 14 还可以包括无线控制和消息单元，其经构造以与所述通讯装置 16 通讯，所述通讯装置 16 可经构造以与远程的、优选无线的计算机

或任何其它经构造以接受数据的装置通讯。例如，所述远程装置可以为手机、照相机、音乐播放器、或任何其它包含存储器的装置。控制器 14 和通讯装置 16 还将在下文中更详细地说明。

[0067] 本领域技术人员应当明白，系统 10 的实施方案可用于需要监测物质的预定状况的广泛应用领域。一般来说，系统 10 可用于监测特定的不正常生化状况，例如疾病，以及根据检测结果治疗这种状况。

[0068] 如图 25 中所示，在实施方案中，提供了利用本文所述的系统 10 来监测受试者生化状况，如疾病的方法 200。受试者可以是人、动物、活组织、器官或非有生命的物质，如食品或水。该实施方案的方法 200 以步骤 202 开始。在步骤 204 中，通过将装置 12 放在受试者的适当部位上可以使采样、分析和递送装置 12 的传感器暴露于包含目标生物分子的物质。装置 12 可以通过控制器 14 和通讯装置 16 与监测系统相连。一旦装置 12 就位并且系统 10 发挥作用，就可以在预定的时间段监测受试者以建立该受试者的正常健康基线习性。例如，通过采样受试者的间质流体可测得的受试者血流中的生物分子，可以被分析以确定该特定受试者内的“正常”浓度。可以通过在步骤 206 中向传感器提供电信号，以及在步骤 208 中测量该传感器处的电性质来分析所述样品，所述电性质是作为对所述电信号的响应而生成的。然后在步骤 210 中可以将所测得的电性质与生物状况相关联。在一些实施方案中，受试者的正常健康基线习性可能已经已知并已编程到系统 10 中。在基线建立之后，采用相同的步骤 206、208 和 210 可以继续用系统 10 对受试者进行监测，直到在步骤 212 中系统检测到不正常状态，例如目标生物分子浓度的升高或降低。

[0069] 一旦监测到不正常状态，就可以在步骤 214 生成信号并可与控制器 14 通讯，此时，在步骤 216，控制器 14 可以决定继续监测，此时该方法返回到步骤 206，或者可以决定在步骤 218 中发信号给装置 12 以从装置 12 的腔室内递送材料到所述物质，之后该方法可以返回到步骤 206。可以对受试者进行连续监测，这样可以监测所述材料的效力和适应性。此外，控制器 14 可以发信号给装置 12，以使得另一个传感器暴露于所述物质来检测由所述非正常状态引起的任何次级效应。如果确定所述非正常状态已经消失，则系统 10 可经构造以停止递送所述材料。然后用所述系统监测受试者的不正常状态复发的可能性。当检

测到有复发发生时，可以将所述材料再次递送给受试者，或者可以提供另一种材料，并且可以对所述受试者继续进行监测。在任何时候，如果确定应当停止监测，所述方法即可终止于步骤 222。特别是，如果在步骤 212 中，确定没有不正常状态，控制器 14 就可以在步骤 220 中继续发信号以向装置 12 上的相同或另一个传感器提供电信号，或者控制器 14 可以停止向传感器提供信号并且所述方法可终止于步骤 222。

[0070] 上述监测的时间间隔可以有所不同，或者可以设定预定的间隔，从数分钟到数周的范围。装置 12 的小室 18 内的传感器可以经构造以在很大范围内，大约 1 pg/dl（痕量）到大约 1 g/dl（浓缩量），检测目标生物分子浓度。

[0071] 装置 12 可以经构造以放在受试者身体上的许多组织部位上，包括外部和内部部位。例如，外部部位可包括受试者手臂、腿、颈部、手、脚和面部的皮肤。内部部位的实例包括受试者的口（包括面颊、牙龈和舌）、鼻和窦通道、咽、耳和眼部组织等等。通过将装置安装到眼或内耳的一部分上，可以获得有关中枢神经系统的信息。

[0072] 系统 10 还可以经构造以监测针对处于疾病风险中的个体、患者或群体的整个化学仪表板。在一种实施方案中，所述系统可以经构造以用于需要即时重症监护的患者、休克患者、患某种外伤的患者、甚至是不省人事的患者的复苏。通过给患者应用装置 12，可以实施对目标分子的实时分析，以向护理者提供有关患者的其它信息，即使在患者不能讲话的情况下。在实施方案中，系统 10 可以经构造以监测和治疗慢性重症疾病，提供疾病的早期检测，和/或监测对治疗的响应。

采样、分析和递送装置

[0073] 图 2 是表示装置 12 的功能性部件的示意图。如图所示，装置 12 包括多个采样、分析和递送小室 18。术语“采样、分析和递送小室”不应当理解为需要该小室在所有实施方案中提供所有三种功能。相反，在一些实施方案中，一个小室 18 可经构造以采样物质和分析物质，一个小室 18 可经构造以仅采样物质或仅分析物质或仅提供材料递送到物质。在一个小室中这三种功能的任意组合都视为在本发明的范围之内。

[0074] 在所示的实施方案中，小室 18 设置成多个列和行。考虑其它的设置方式，所示的实施方案不意味着任何方式的限制。装置 12 还

包括多个电接触垫 20，其经构造以与控制器 14 相连，以及多个导电性通路 22，其连接着小室 18 与接触垫 20。小室 18 位于放置成与被分析样品，如组织，相接触的区域 24 中。装置 12 可以任选地包括电装置识别区域 26，当该装置 12 与其连接时，其可以使该特定的装置 12 被控制器 14 识别。

[0075] 在其中存在于间质流体中的生物分子通过经皮采样的实施方案中，装置 12 放在与受试者皮肤紧密接触的部位，并通过压力或粘合剂固定就位。可以向一对或数对位于小室 18 中的多个可选择的电极施加精确预定和控制的系列脉冲，以产生热量和局部电场，其中断角质层的死亡皮肤细胞而不损害紧邻其下方的生长表皮的活细胞。这使得间质流体可以流到并润湿装置 12 上该位点的表面，并保持与下部组织的浓度平衡长达许多小时，即，直到角质层重新形成。

[0076] 在角质层被中断的精确部位，可以放置一对或多对电化电极，并且可以采用数种方式之一来制备所述电极，以便选择性地测量所述间质流体的一种或多种性质。这些性质包括但不限于生物分子的浓度，如生化分析物的浓度，和/或理化性质，如 pH 值或溶解气体的浓度。这种测量可以本质上是连续的，并且可以可靠地追踪这些浓度的任何时间变化，直到角质层修复。如下面进一步讨论的那样，在各小室处对电极的制备可包括封装以在开始预期测量之前保护反应表面。所述封装可以通过不透性的和反应性的，例如粘性、结合性、带电性、导电性等，或者选择性透过的膜提供，所述膜经选择用于各种应用，具体取决于目标生物分子。

[0077] 在一种实施方案中，所述含有待分析的生物流体的物质可以已经从各种样品中收集好，所述样品包括但不限于食品、水、空气、全血、尿、唾液、化学反应物、和培养物。在这种实施方案中，可以静态地或者通过在所述表面上连续流的方式将含有所述生物流体的少量物质施加到装置 12 的表面。控制器 14 可以经构造以开启一个或数个选择性传感小室 18 并开始监测所述生物流体的特定浓度。例如，可以在护理时对血液引流即刻进行分析，或者可以连续监测空气和水样品的化学和生物无污染纯度。此外，当所述小室用完或者当检测到新的污染威胁时，通过在适当的部位打开新的小室 18，可以替换所述小室 18。所述系统 10 可经构造以提供应用特异性分析和监测系统。

采样

[0078] 图3是单个小室18实施方案的部份顶视示意图,其可以是装置12上许多个小室中的一个。在该实施方案中,小室18经构造以采样、分析和递送,并且同时用于采样和分析的部件暴露于适应性基片40的表面上。对于装置12连接到非扁平表面的应用中,所述基片可以是柔性的,使得装置12可以与该非扁平表面的表面共形。略图中表示了埋入的封装或腔室28,其可含有用于递送的材料。最终连接在图2所示的导电性通路上的导电性通路30由薄绝缘层所覆盖,并构成了选择性工作电极32和参比电极34的一部分。如图3所示,暴露的电阻性元件部分36连接着其它导电性通路39的暴露部分38。

[0079] 图4A是采样和分析小室18的实施方案的顶视示意图。在该布局中,选择性工作电极32和参比电极34通过第二导电性通路的导电性通路38的暴露部分连接,这样可以通过相同的电极32、34来中断角质层并分析测量计时电流或其它的电学性质。

[0080] 图5表示了图3实施方案中沿A-B线的横截面。该横截面表示了邻近分析电极的电阻性元件36,所述分析电极可以是柔性基片40部分上的选择性工作电极32。

[0081] 图6是图3中描绘的设计的变形方式横截面示意图,其中分析电极32和34封装在基片40中的腔室内,并位于采样部位处的基片材料的薄膜上。腔室28可以填充有要递送到采样位点的材料,或者腔室28可以是空的。

[0082] 图7表示了与图6相同的横截面,其中基片薄膜中的缺口42是由电阻元件的驱动造成的。该缺口42导致分析电极32、34暴露于待分析物质,还可以使任何封装的递送材料从腔室28递送到采样位点。

中断

[0083] 在多种分析应用中的一种中,装置12粘着固定以与目标受试者上的皮肤或一些其它组织或膜相接触。图11表示了图6的小室与组织例如皮肤接触,所述组织被简化成示意性地表示鳞状角质层48和下面的生长表皮组织50,间质流体位于该生长表皮组织中。

[0084] 在一种实施方案中,通过施加一系列大约2V的电压脉冲,持续时间小于一秒钟,可以中断受试者的角质层。所需的准确顺序和电压必须针对特定的受试者和部位以及要被中断的组织本性进行调节。采

样电极之间的热量和电压降不会去除角质层的死细胞，但可切断其间的连接，从而形成毛细管开口，用于从生长表皮中将间质流体向上芯吸到采样电极上并使足够的流体转移以平衡和动态保持与角质层下面生长组织中间质流体的平衡。

[0085] 对屏障组织的中断不同于现有技术中通常使用的诸如通过机械手段（例如针）烧蚀和穿刺的过程。烧蚀是指去除某些目标细胞。屏障细胞通常不是活细胞，并且有时是由其活着的形状鳞片化和拉平而成的，其紧密而共形地挤在一起，并通过组成细胞壁的生物分子之间的化学键彼此附着。中断过程是指使挤在一起的屏障细胞之间的键逐渐断裂的过程，使得狭窄的毛细管开口在细胞间形成。所述细胞本身大多保持完整。当毛细尺寸增加时，有导电通路，间质流体可以通过其被牵引到所述表面。我们观察到流动的速率和性质依赖于例如，基础代谢血压，并没有内部的压力头迫使间质流体向外流出。间质流体的流动可以通过对采样装置上采样部位以及图案化到采样装置表面中的毛细结构或微封闭体进行特定的亲水性表面处理而增强。

[0086] 这种用于可靠地中断屏障组织的独特技术包括单独寻址的在采样电极上的特殊顺序和组合的电脉冲。特别是，针对人前臂皮肤，采用了在采样电极之间的一个或多个导电薄膜电阻器。对于多个电阻器而言，选择由高（例如 200 Ohm）到中到低（50 Ohm）的级联电阻值。每个电阻器的大小可相当于要从其相邻细胞处移开的屏障细胞的大小。对于 50 微米的角质层细胞来说，这意味着电极之间的间隙应当小于 100 微米。可以以小于 1 秒的短脉冲群向所述电极施加从 0 到 2V 的电压阶跃，通常每个脉冲增量为 0.2V。所述装置可以经制造以使从连接器到电极的导电迹线除在电阻器之外都被包埋起来。

[0087] 在一种实施方案中，可以施加最多 4 MV/m 的适中电场。然后，通过 2.2V，最小电阻元件的温度可在非常短的时间达到 140°C，然后电阻可以打开。所述开口由电阻的准确制作材料、尺寸和顺序和下面的采样装置材料（通常为低熔化温度的聚合物膜，如聚乙烯或聚甲基丙烯酸酯）所决定。随着材料的变形，导电迹线断裂。热学分布测量值表明在 50 微米厚角质层上，温度可以降到低于 80°C。如果只有一个电阻的话，则电极形成开放电路，仍然可以在所述电极之间施加脉冲形式的电场。对于多个电阻而言，电压阶跃可以连续，直到所有的电阻断裂

成开放电路。现在可以单独留下电极而允许在传感和参比电极之间进行电化学测量。

[0088] 在希望烧蚀细胞而不是中断细胞的实施方案中，可以在装置表面上提供加热器。该加热器可以经构造以使得例如，50 mJ 脉冲的热能可以施加到角质层细胞上以烧蚀所述细胞。这种设置记载于例如美国专利 No. 6887202 中，在此引入其作为参考。

[0089] 图 12 是表示图 11 的小室在中断了区域 52 中的屏障组织之后的示意图。建立了渗滤流体通道以使间质流体 54 从生长表皮组织 50 通过毛细作用力流出并润湿采样部位。可以通过选择性电极 32 和 34 来分析润湿了电极的间质流体 54，如下文所述。

[0090] 在一种实施方案中，中断电极本身可用于电化学测量，其可以提供紧凑经济的制造，较高的包装密度，并简化连接和控制电路。

[0091] 在一些应用中，特别是待采样的物质已经位于目标受试者上表面上时，所述装置甚至可以不包括用于中断细胞的机制。

分析

[0092] 在本发明的一种实施方案中，两个采样电极由基片 40 支持并通过电阻元件连接。导电性酶固定层覆盖了采样电极中至少一个的一部分，整个装置可被保护层覆盖着，除了采样电极附近之外。

[0093] 在旨在分析间质流体的实施方案中，被吸到导电性酶固定层附近的间质流体中的任何目标生物分子，与所固定的酶相互作用。这种相互作用可以通过例如计时电流测量法测得，其利用施加到采样电极上的电压实现。当然，所述电极可以经构造以使得可以测得其它类型的电性质，如电阻、电容等等。

[0094] 图 9 表示了图 6 的横截面部分，其中增加了分析电极 32 和 36 的有效表面积以实现电信号的相应增加和信噪比的减少。面积的增加可以通过覆盖腔室壁上的另外面积以及通过采用受保护的海绵状多孔电极材料两者来实现。

[0095] 图 10 表示了图 6 的横截面部分，其中增加了分析电极 32 和 34 的有效表面积以实现电信号的相应增加和信噪比的减少。面积的增加可以通过用受保护的致密纳米材料 46 来覆盖工作电极 32 的表面来实现，所述纳米材料 46 用所希望的选择的化学品制备。这种纳米材料的制备将在下文中更详细地讨论。

[0096] 图 15 表示了用于采样未位于保护膜反面上的流体的小室。图 6 的小室与待分析的滞留或流动流体 56 直接接触。图 16 表示了图 15 的小室，其被打开以使得流体进入腔室 28，该腔室中设有分析电极 32 和 34。一旦电极 32 和 34 暴露于流体并向所述电极施加电压，就可以测量所得到的电性质。

[0097] 图 17 表示了用于采样固体或粉末的小室。图 8 中的小室中，施加或收集有待分析的干燥样品 58。图 18 表示了图 17 的小室，其被打开以使得包含的流体润湿和溶解干燥的样品 58，从而使得浓度存在于分析电极上。

[0098] 所表示的上述小室和电极的实施方案并不意在以任何方式限制，而是为了提供可能构造的实例。

[0099] 例如，在需要测量气体浓度的实施方案中，所述气体包括但不限于溶解于生物流体如间质流体中的氧气、二氧化碳、一氧化碳（有害的）、以及氮氧化物，装置 12 可以具有如下构造。在一种实施方案中，装置 12 可以放在身体上以取得间质流体。在另一种实施方案中，装置 12 可以放在受试者肺呼吸通道中，例如位于鼻腔通道中或附近，以将装置 12 暴露呼吸的空气中，从而可以进行气体组分测量。

[0100] 有多种方式可以使装置 12 的传感电极灵敏地选择性准确测量这些气体，例如记载于美国专利 No. 6270651 和 7001495，以及美国申请公开 No. 20010052459 中的那些，这里引入其全文作为参考。装置 12 的传感电极可以用特殊金属和电解质的薄膜制备而成，当暴露于气体时其选择性地生成与所述气体分压的对数成比例的电化学电压。可以采用的一些电解质材料可略微溶于水，并可以由疏水但允许气体分子渗透和通过该层并到达传感电极的聚合物涂层薄膜保护，如图 18 中的层 58 所示。

[0101] 在检测气体如含氧血液气体的另一种方法中，装置 12 的传感电极可以通过薄的半导体多晶体材料层连接，例如氧化锡或氧化铟锡。来自间质流体或呼出空气中的氧气可以吸附到所述多晶体半导体材料中，并根据所述气体分压改变所述电极之间的导电性。此外，可以采用半导体或绝缘体（包括聚合物）的薄膜，其选择性地吸附目的气体分子，并且由于装置 12 的小室 18 中的电极 32、34 之间的电容改变，所述吸附量可以电测量得到。

[0102] 在本发明的一种实施方案中，在装置 12 的腔室 28 中可以形成压电检测装置以允许检测抗原-抗体，或 Ab-Ag。通过监测伴随结合事件发生的共振频率改变可有助于 Ab-Ag 检测。在一种实施方案中，压电装置包括加入了压电材料的悬臂梁和膜结构，以检测与其特异性受体结合的分析物。对于悬臂梁而言，可以采用两种传感模式。第一种，当结合事件发生时，通过测量由受到应力的压电膜产生的电压可以测得所引起的表面应力。第二种，可以检测悬臂梁共振频率的改变，所述改变作为由结合事件产生的质量变化的结果。对于加入压电材料的膜结构而言，可以测量共振频率的改变来确定 Ab-Ag 的络合。

[0103] 在一种实施方案中，所述装置可在装置结构内安装有压电膜以形成电流，其可以储存在电容元件上。该装置可以戴在身体上（前臂、手腕、臀部等），在这里自然的身体运动引起贴片的弯折动作。通过采用压电元件，可以将任何弯曲应力转换成电能。固体将机械应力转换成电信号以及反向转变的能力依赖于固体内不均匀的电荷分布。尽管整个材料保持呈中性，但其中有许多能形成可检测的内部势能的内部偶极矩。当压电材料首先经历被称为极化的极化过程时，该电信号最大。在极化过程之前，偶极子随机分布在整个固体上，然而，当被外部电场和温度极化时，偶极子使得内部偶极子以有序和近似对齐的状态重新定向。机械压缩减少了偶极矩的大小，因而降低了电压，而拉伸过程增加了偶极矩的大小并升高了电信号。

[0104] 以类似的方式，与压电材料相同极性的施加电压拉伸所述材料，而相反极性的施加电压压缩所述材料。在所述装置的一种构造中，一层聚合物压电材料如聚偏二氟乙烯或 PVDF 加入或沉积在基片上。该装置的一种用途是测量电势并用其作为采样装置形变的度量值。第二种独立和不矛盾的用途涉及控制和通讯装置 14、16。所述电势产生电流，控制器 14 可以对该电流整流并用于给电容器或者板上的可充电柔性聚合物锂电池充电。

递送

[0105] 图 4B 是小室 18 的实施方案的顶视示意图，其经构造以递送材料给所述物质。在该布局中，埋入的含有用于递送的材料封装或腔室 28 位于一对导电通路的暴露部分 38 的后面，所述暴露部分由该导电通路的暴露电阻元件部分连接。通过这种方式，角质层的中断还可用

于提供将埋入封装 28 中的材料递送给间质流体。所述材料可以呈气体、液体或固体的形式，并可以包括药物、化学品、细胞、生化品、生物分子、蛋白质、肽、遗传材料等等。

[0106] 图 4C 表示了小室 18 的另一种实施方案的一部分的顶视示意图，其可以是装置 12 上的许多中的一个。在该实施方案中，采样和分析装置均暴露在适应性基片 40 的表面上，电极 32、34 位于导电通路的暴露部分处，从而形成了较少的导电通路，其可导致需要提高控制功能。

[0107] 在测量位点处的独立的多个封装中，气相生化品、干燥粉末或水溶液可以储存和通过控制扩散过程来进行释放，所述扩散过程是通过封装壁材料或者通过顺序控制部分封装壁的裂开进行的以使得所需浓度的化学品溶解到间质流体中并通过局部中断的角质层到达身体。作为分析化学工具，所述化学品可以选择使得其与局部间质流体反应并使其组成发生改变，并且反应产物可以通过所述多个电极测得。或者，封装的化学样品可以是校正标准物。所选择的或新选择的测量电极可分别地用于连续跟随受试者对施加化学品的反应，从而能够定量功效并适应于安全地检测到并以最低的剂量防止的多个副反应。

[0108] 图 8 表示了图 6 的横截面，其中腔室 28 填充有用于在采样位点处递送的材料 44。如何填充腔室的实施方案将在下文中更详细地讨论。工作电极 32 和 34 可以经构造以设定递送材料 44 浓度，并且由此测出有多少材料留在腔室中和有多少已被递送到采样位点。

[0109] 图 13 表示了与组织如皮肤相接触的图 8 的小室，所述组织简化以示意性地表示鳞状角质层 48 和下面的具有间质流体的生长表皮组织 50。

[0110] 图 14 表示了图 13 的小室在中断了屏障组织和密封腔室 28 的薄膜之后的示意图。建立了渗透流体通道，从而允许间质流体 54 通过毛细作用力流到并润湿采样位点。递送材料 44 混合或溶解于间质流体中并由于得到的高浓度梯度而通过中断的角质层 48 向后扩散到生长组织 50 并由此到达身体的其余部分。

[0111] 通过使装置 12 上的单个采样位点放大到 10 微米或更小的尺寸，可以通过局部中断细胞膜来分析各个细胞的胞内流体，并可在将其从采样器表面释放出来之前将治疗材料注入该细胞。

[0112] 如上所述，在一种实施方案中，对密封腔室的薄膜的破坏可以通过电极和/或电阻元件产生的热量实现，其中断角质层。在这种实施方案中，薄膜的破裂基本上通过将该薄膜熔化到其中在膜中形成裂口的时刻来实现，以便形成热熔破裂。在另一种实施方案中，腔室的薄膜可以通过施加到薄膜上的机械力来中断，以便爆裂、撕裂和/或剪开该薄膜。这种机械力的产生可以通过例如，在腔室内经由位于该腔室内的电极进行电解来形成气泡进行。腔室内由于气泡形成产生的压力可以变得足够高以爆裂该薄膜并使得封装在腔室 28 内的材料 44 从破裂部位处流出腔室 28。这种破裂薄膜以形成材料流出腔室或物质进入腔室的流动通路的实例不应当视为是任何方式的限制。

制造

[0113] 在制造过程中，电极 32 上的导电层可以利用改变目标生物分子的固定的酶来电化学活化。例如，如果葡萄糖是目标生物分子，则所述酶可以是但不限于是，葡萄糖氧化酶，如果乳糖是目标生物分子，则所述酶可以是乳糖氧化酶，如果胆红素是目标生物分子，则所述酶可以是胆红素氧化酶。在一些实施方案中，导电层可以利用抗体电化学活化。通过利用特异性的酶和抗体选择性地电化学活化所述电极，可以将位于同一装置 12 上的不同小室 18 经构造以传感不同生物分子。

[0114] 在一种实施方案中，装置 12 可以是柔性贴片样的芯片，其具有多层聚合物金属叠层结构，并可以利用作为结构层的 SU-8、Teflon-AF 释放层、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚吡咯 (PPy) 和葡萄糖氧化酶 (GOD) 来制造。为了简便起见，我们将描述装置的特别实施方案，其中为了清楚起见，没有了包装和保护膜破裂的特征，并且其中我们选择了将用于中断角质层的电极与传感和参比电化学电极相结合。

[0115] 在一种实施方案中，采样、分析和化学递送装置制造过程利用 SU8 作为主要的结构性材料，并通常由五个步骤构成。该过程是早先对于聚合物材料聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 开发出来的技术中的一部分。第一步是在玻璃基片上沉积 Teflon 释放层，其使得所述多层的多聚合物装置在制成之后很容易从玻璃上去掉。SU8 薄层通过旋涂法制成，起到装置剩余部分的基础层 (10 μ) 的作用，并对 Teflon 提供了粘性。制造过程中的第三步由旋涂厚的 (150 μ) SU8 层构成。该厚层提供了对

装置的结构性支撑。使铬/金电极/加热金属化 (0.5μ) 溅射沉积并在所述厚 SU8 (150μ) 层顶部形成图案。然后旋涂 10μ 的 PMMA 作为对选择性沉积 PPy 和酶的保护层。为了防止电极垫被 PMMA 所覆盖, 在 PMMA 旋涂之前将胶带置于电极垫上并在 PMMA 烘烤过程之前去掉。所述 PMMA 层进一步选择性地以这样的方式进行等离子蚀刻: 即只有一个电极暴露而另一个电极被覆盖上。所述金属采用正光刻胶和湿法化学蚀刻形成图案。在溅射沉积之前, 采用等离子表面处理来提高 SU8 和金属层之间的粘性。然后用剃刀将所述装置从玻璃基片上取下。所述释放层通过旋涂用全氟化溶剂稀释的无定形氟聚合物溶液来形成。

[0116] 利用恒点位仪以及由 PPy 和 KCl 各 0.1 M 组成的电解液在 0.8 V 下进行 2 分钟, 将葡萄糖氧化酶 (GOD), 酶原型, 电化学吸附到聚吡咯 (PPy) 层上。在电解液中进一步添加 0.1 M 的铁氰化物和 8001 单元/ml 的 GOD ($18 \mu\text{l}$ GOD 和 $48 \mu\text{l}$ 铁氰化钾 (K_3FeCN_6), 在 10 ml 的磷酸盐缓冲液中) 来沉积 GOD。氧化还原电子介质, 如铁氰化钾, 可以通过最大化电流转换率提高所得到的电学性质测量值的灵敏度。然后在所述采样、分析和化学递送装置小室的暴露电极之一上进行选择性的沉积 PPy + GOD (图 3)。记录计时电流剂量响应, 其结果表明该传感器在 0 到 10 mM 的葡萄糖范围内有良好的线性, 灵敏度为 2.9 mA/mM 。对于我们的乳糖传感器芯片而言, 我们采用了相同的过程, 只不过我们用乳糖氧化酶取代了 GOD。

[0117] 上述实施方案不意味着任何方式的限制, 而是作为实例提供。可以想到, 其它的材料和方法也可用于制成装置 12。此外, 当厚支持层形成时, 腔室 28 以及微毛细管可以形成于厚支持层中。

[0118] 微毛细管可用于操作被采样的物质, 例如间质流体和/或腔室中的材料, 根据微毛细管的部位而定。可能与流体无论是被采样和/或分析的物质还是被从腔室 28 中递送的材料相接口的装置 12 的表面都可以选择性地通过等离子和/或化学表面处理以便在装置 12 中的精确可控位点处形成疏水性或亲水性表面。例如, 为了在 SU-8、PDMS、硅或铝表面上形成亲水性表面, 可以用硅烷衍生物来处理该表面, 而为了以低接触角在金、银或铜上形成亲水性表面, 可以用烷基硫醇来处理该表面。这种改变特定材料的润湿性质和递送能力的方式的实例并不表示任何方式的限制。

[0119] 在一种实施方案中，装置的小室包括三层 PDMS，其进行了模制成型、金属化并粘结在一起。这里只讨论装置的一个小室，但应当明白装置的其它小室可以以基本上相同的方式制造。PDMS 的中间支持层包括腔室和一对微毛细管。PDMS 的上层密封住该腔室，但包括一对基本上与中间层中的微毛细管对齐的微毛细管。PDMS 的底层密封住腔室的底部，并可包括用于中断角质层细胞的电极和电阻元件，或者在针对间质流体应用的经构造以烧蚀角质层的实施方案中的加热元件。所述底层还可以包括一对基本上与其它层的微毛细管对齐的微毛细管。

[0120] 对于每层 PDMS 而言，可以用由 SU-8 制成的模具来形成所述腔室和微毛细管。SU-8 模具的制造通常可以通过将 SU-8 旋涂在诸如玻璃的基片上，并曝光和显影负光刻胶 SU-8 使特征（对应于所述腔室和微毛细管）形成于其中。一旦形成了模具，该模具就可被用于压床中，而 PDMS 就可施加到所述压床中的模具上，然后在炉中固化。一旦固化后，PDMS 就可以从压床和模具中去除。小室的其它特征，例如电极，可以之后通过金属化过程形成于 PDMS 的适当层中。在各层 PDMS 具有合适的特征之后，可以将所述层粘结到一起，使得微毛细管基本上彼此对齐。

[0121] 此外，为了将聚合物材料各层，如 SU-8 和 PDMS，在制造这些层的过程中从玻璃或类似基片上无形变释放出来，可以使用各种牺牲层材料。例如，对于 SU-8 而言，可以采用聚苯乙烯、和 PDMS 一起的正光刻胶以及铝作为释放层。聚苯乙烯可以溶解于甲苯，从而将 SU-8 层从玻璃或类似基片中释放出来。正光刻胶可以溶解于丙酮，而 PDMS 可有助于光刻胶吸收丙酮以释放 SU-8 层。铝可以被蚀刻以释放 SU-8 层。对于 PDMS 而言，可用于将 PDMS 从上述 SU-8 模具中释放出来的可能的牺牲释放层可包括光刻胶（用丙酮蚀刻以释放），铝（用磷酸蚀刻），银（KI₂ 蚀刻剂以释放），以及铜（KI₂ 蚀刻剂以释放）。此外，氟聚合物，如 CYTOP®，也可用于调节接收聚合物结构层的表面，从而增强聚合物的释放特性并最小化形变。通过使用牺牲层材料和/或调节所述表面，可以最小化目标结构层的形变。

[0122] 当然，也可以采用制造装置小室的其它变形方式，并且上述实施方案不表示任何方式的限制。例如，可以想到，其它的聚合物材料可用于所述装置的任何层，包括但不限于具有相对较低柔性模量的聚

合物材料，例如聚烯烃、聚酯、甲基丙烯酸酯、和聚酰亚胺，以及较刚性的聚合物材料，如聚碳酸酯和聚苯乙烯。

[0123] 此外，可以采用除上述那种之外的技术来形成工作电极。例如，一旦形成了装置的支持层，则可以将该支持层通过从位于该支持层前面、边缘或后面的零插拔力（ZIF）连接器所延伸出来的电接线导线连接（通过金属化）到电极的特定预期部位。电极的金属元件也可以在形成电接线之前、之中或之后进行电沉积。然后将位于支持层前面、边缘或后面的 ZIF 连接器连接到控制器上，所述控制器已经用所述装置小室的特殊的设计和构造进行编程。当使工作电极暴露于可能包含酶或抗体的特殊聚合物基质的时候，所述控制器向所选的小室提供信号，所述小室用于在电接线末端的特定部位接收特殊的聚合物基质。例如，所述控制器可提供相对于地面具有一定电势的所选电极，以形成阳极或带正电的位点。然后所选的电极可以从聚合物基质上电化学生长出涂层或薄膜，从而封装所述工作电极。所述过程可以用不同的聚合物基质重复，直到所有的工作电极被涂覆。根据整个装置的设计，这使得各小室都具有涂布有特殊传感涂层的电极。传感涂层可以设计成传感电学性质，包括但不限于电势、电流、电容、阻抗、电压类电势，或电动势。在一些实施方案中，单个装置上的所有工作电极都可具有相同的涂层。在一些实施方案中，一半的工作电极可以具有一种涂层，而另一半可具有第二种涂层，等等。

[0124] 一旦整个装置制成之后，当所述物质存在时，用于形成电极的相同电接线也可用于在传感和参比电极上施加电压电势，并可以测得所述物质的电学性质。所述电学性质可以包括电流、电容、阻抗、电压类电势，或电动势，根据用于涂布电极的聚合物基质而定。所述电学性质可以与物质的特定性质相关联，例如物质中生物分子的水平，或者理化性质，如 pH 值。

[0125] 在一种实施方案中，传感电极可以生长以在其表面上包括纳米结构以提高电极的导电性。导电聚合物聚吡咯（PPy）是当前被用于基于纳米导线和纳米管的电化学生物传感器和纳米结构的材料，因为其具有高环境稳定性、导电性、离子交换能力以及生物相容性。通过利用由单个纳米管或纳米导线结构已经提供的高表面体积比，形成了类似纳米草的纳米结构的薄膜。PPy 可以电沉积在由牺牲模板中间层材料制

成的模板 252 的孔 250 内，所述材料例如氧化铝（氧化铝），如图 26 所示。一旦纳米导线阵列 254 由 PPy 形成，就可以将牺牲模板 252 通过蚀刻或任何其它适当的方法去除，从而将 PPy 纳米管 256 留在电极的基础层上。已经表明利用这种纳米织构方法，聚吡咯可以获得比一体式 PPy 膜更高更好的导电性，因为聚合物链的对齐方式是一致地沿着导线轴向的。

[0126] 纳米结构的薄膜可以通过类似于上面所述的方法制造，并且可以为将蛋白质加入所形成的 PPy 纳米导线的受控基质提供简单而有效的生物相容性环境。含有生物活性分子（例如酶、抗体、细胞和 DNA）的所述导电活性聚合物可广泛地用于生物传感器应用和信号生成机制中。对于导电聚合物而言，发现脉冲电流检测和阻抗图谱是最适合用于产生和分析抗体-抗原（Ab-Ag）信号的。通过在抛光的 Pt 或 Au 电极上从含有抗人血清白蛋白（抗 HSA）的水溶液恒流地电聚合单体吡咯来制备 PPy 电极。利用循环伏安法（CV），表明了 HSA 确实与这些抗 HAS 传感层相互作用，而用未加抗体的对照聚吡咯没有获得响应。采用纳米结构使得较大量的酶或受体被固定，从而提高了灵敏度。

[0127] 设计了图 26 所示的孤立 PPy 纳米管阵列的一种变形方式，作为避免用纯 Ppy 纳米导线阵列可能引起的三个问题的手段。第一，由于其长度（长达 50000 nm）以及由与抗原结合的固定抗体引起的场效应，在纳米导线中可能观察到大的串联电阻，而金纳米导线芯则不会受此影响。第二，PPy 的弹性模量（大约 80MPa）至少比金（1.6GPa）成数量级的小，故金质芯结构较为刚性而不容易在加工过程中或采样时塌陷或粘在一起。第三，所述串联阻抗还可能导致汇集电流减少，并因而降低检测灵敏度，同时在加工过程中可能使得在电化学沉积过程中 PPy 纳米结构在末端和在靠近导电基础电极处相比接收更少的抗体。

[0128] 替换性制造方案利用了金属（Au）芯，可以描述为四个步骤：1）在金膜上形成阳极氧化铝模板，类似于图 26 中所示的模板；2）从下面的金平面薄膜电极将金电沉积到氧化铝孔的孔隙中；3）选择性地蚀刻氧化铝模板以暴露金纳米导线，从而留下全金属纳米结构 258，如图 27 中所示，以及 4）在所有暴露的金表面上电沉积一些 Ppy 膜 260 单层，如图 28 中所示。该方法可以减少纳米管内提供给电子流的电阻通道，因为有效地加入了金纳米导线来与导电性 PPy 纳米管电并联。当

与纳米管相比时，该效果会是减少的纳米导线的阻抗路径，并且对于相同的施加电压而言纳米导线应当存在较大的信号。而且，较大的信号提高了装置 12 中生物传感器的灵敏度和整体性能。该方法的另一种变形方式是，用垂直沉积在基片上的碳基纳米管代替 Au，其可以采用标准的形成方法。接着可以涂布 Ppy。该方法的一种可能的优点在于碳纳米管已具有导电性，对于其垂直形成而言不需要任何模板。

[0129] 其它可用于生产纳米图案化电极的制造技术是基于相关但不同的技术，所述技术与传感芯片装置制造过程相兼容，包括但不限于双向电泳法（dielectrophoresis）（在装置上的两个电极之间或者在装置上的一个电极和一个外部反电极之间），静电沉积法和气相沉积法。这样沉积的材料通常是可极化的纳米管或纳米导线。在一种实施方案中，碳纳米管可以沉积在传感电极上，并以平行于传感电极之间或垂直与传感电极表面的方式对齐。这些沉积在传感电极上的纳米图案化材料当利用特异性受体吸收/吸附特殊分析物时可能在两个探针电极之间表现出很大的导电性变化。

[0130] 在如上所述的用于模制 PPY 纳米棒的相关制造技术中，非常薄的金属丝，包括但不限于铝，可以制成一个尖端的图案，以形成 PPY 纳米棒的模具，或者用于沉积碳纳米管。所得到的金属尖端被朝向与导线本身一致的致密纳米结构材料簇所覆盖。导线另一段连接着装置的控制和通讯部分。从机械性质上来说，所述材料柔软而易变形。电性质上来说所述材料非常导电。对于下面所讨论的神经学应用而言，所述纳米图案化电极材料模拟了轴突尖端处天然形成的纤毛结构。确实，所述纳米图案化材料可以涂布有固定了神经生长因子的 PPY 薄层。神经组织可以朝着所述纳米图案化材料生长并与其连接，使得细胞生长和无限适当地起作用，并保持极佳的电接触。

腔室填充

[0131] 图 21 表示了针对包括腔室 28 的小室用来填充腔室 28 的设备和方法的实施方案。腔室 28 可以通过上述模制过程形成，或者当厚支持层（例如 SU8）80 旋涂到构成薄膜 82 的另一种材料层，如 PDMS 上时，并且还可以形成至少一个毛细管孔 84，优选两个毛细管孔，使得其以平行于所述腔室 28 并通过所述支持层 80 的方式延伸。薄膜 82 还可以包括与支持基片 80 中的毛细管孔 84 基本上对齐的毛细管孔，如图

21 所示。当该腔室 28 填充有来自材料供应 88 的材料之后，另一层聚合物材料，如 PDMS 可以用作密封层 86 来密封腔室 28 的顶部。密封层 86 优选比薄膜 82 厚，这样如果用如上所述的起泡技术来破裂薄膜 82 以提供使用过程中通往腔室 82 的途径时，密封层 86 也将不会破裂。

[0132] 在实施方案中，密封层 86 还包括至少一个毛细管孔 90，其最初与腔室 28 对齐，使得被提供给腔室 28 的材料可以通过其中并进入腔室 28。在实施方案中，密封层 86 包括两个毛细管孔，如图 22 所示，其间隔开与支持层 80 的两个毛细管 84 同样的距离。密封层 86 中存在的两个毛细管孔提供了在填充腔室 28 的过程中使用推拉机制的选择性。两个毛细管孔之一可以用作材料的入口，另一个毛细管孔可以用于去除腔室 28 中的任何剩余空气。为了用要递送给物质的材料来填充腔室 28，可以在材料供应和毛细管孔之间形成接口。

[0133] 如图 21 所示，可以提供接口 92 以有助于用来自材料供应 88 的材料填充腔室 28。接口 92 可包括其中具有储器 96 和毛细管孔 98 的玻璃载体 94，聚合物材料层 100，如 PMDS，位于所述玻璃载体 94 一侧上经构造以与材料供应 88 相接口，和释放层 102，其位于所述玻璃载体 94 相对侧上经构造以与所述采样、分析和递送装置的密封层 86 相接口。如图所示，释放层 102 还包括至少一个从中通过的毛细管孔 104，其经构造以与密封层 86 种的孔 90 基本上对齐。

[0134] 玻璃载体 94 可以是可光蚀刻的玻璃，其中的储器 96 和孔 98 可以蚀刻形成。在一种实施方案中，玻璃载体中的储器 96 和孔 98 通过喷粉技术形成。位于玻璃载体 94 顶部的聚合物材料层 100 包括通过其中的孔 106，其形状可以接收与材料供应 88 连接的软管 110 末端处的塞子 108，如图 21 部分 A 中所示。当腔室 28 填充时，这可以有助于使塞子 110 确定地定位和保持在适当位置。

[0135] 聚合物材料层 100 可以与包括储器 96 的玻璃载体 94 的一面粘合，以使聚合物材料层 100 中的孔 106 与玻璃载体 94 中的储器 96 对齐。这使得通过材料供应 88 提供的材料填充储器 96，并且储器 96 可以通过分别位于各层 94、102、86 中的孔 98、104、90 排到腔室 28 中。

[0136] 一旦将材料提供给腔室 96，装置的密封层 86 可以相对于支持层 80 移动（如滑动）以密封所述腔室 28，如图 21 部分 B 所示。为了确保密封层 86 移到确保腔室 28 的确被密封的位置，密封层 86 中的

毛细管孔 90 可以与支持层 82 中的毛细管孔 84 对齐, 如图 21 中的部分 B 所示。一旦确定密封层 86 处于正确的位置 (例如将腔室 28 密封), 就可以将密封层 86 与支持层 80 相粘合, 然后从接口 92 上释放, 如图 21 中部分 C 所示。

[0137] 如上所述, 可以将一个小室 18 的腔室 28 进行填充并密封。在一种实施方案中, 所述玻璃载体可以经构造以向所有包括腔室 28 的位于同一装置 12 上的小室 18 提供通道。这样, 腔室 28 可以同时进行填充和密封。图 22-24 表示了这种构造的顶部示意图。特别地, 图 22 表示具有储器 96 和孔 106 的单个腔室 28, 所述储器表示为方形, 所述孔 106 在聚合物材料层中表示为圆形, 从而表示了填充了腔室 28 时塞子 108 将相对于腔室 28 定位。类似地, 图 23 表示了同时填充的五个腔室 28, 图 24 表示了同时填充的二十五个腔室 28。在这些图的每一幅中, 玻璃载体 (图 22-24 中未示出) 中与储器 96 和通孔 98 之间的材料相连通的通道 112 正好结束于腔室 28 上方。同样在图 22 和 23 中表示了两个毛细管孔 84, 其位于支持层中并平行于每个腔室 28。尽管每个图中表示了两个储器 96, 但一个储器可用于当如上所述, 材料进入腔室 28 时接收置换出的空气。所述实施方案不应当认为是任何方式的限制, 并且是作为如何用材料填充并密封腔室的实例提供。

[0138] 例如, 可以想到, 支持层 80 可以直接与释放层 102 接口, 而不用密封层 86 沉积在支持层 80 上。在这种实施方案中, 可以填充腔室 28, 并且密封层 86 可以在将支持层 80 从接口 92 上释放之后施加到支持层 80 上, 这样可以密封住腔室 28。

连接器

[0139] 为了简明起见, 现在将讨论在简化系统中的控制功能的原型实现。将采样、分析和化学递送装置 12 的设计进行改进以使其符合零插拔力 (ZIF) 连接器。将芯片厚度调整为 $150\ \mu\text{m} \pm 10\ \mu\text{m}$ 以便可重复插入, 将所述连接器垫片接头 (pin-out) 拉到与 300 管脚 (pitch) 的交错式连接器位置处。所希望的是使得“底部”芯片触点允许扁平连接器并且芯片表面可以被按压到受试者的身体中。也就是说, 在连接器主体的上没有妨碍与皮肤良好平面接触的台阶。在其它实施方案中, 芯片触点可以在所述装置的前面或侧面表面上制成。连接器的主体为 1.8 mm 高, 位于可表面安装的双列直插封装中, 并安装有一旦正确插入后

就将芯片锁定就位的 ZIF 滑动机构。我们已经见到，这使得我们可以在一分钟内重复改变采样、分析和化学递送装置的传感器芯片，而且足够坚固地接受多次插入并抵抗住在实验研究中由于动物的正常运动而造成的会使芯片从插座中缩回的作用力。所述部件可以制成不同的宽度，对应于 17 到 91 个管脚触点范围。在开发工作中我们曾使用过 31 个和 61 个管脚的部件。例如，61 个管脚的连接器可以钎焊到电线电缆上，或者所述连接器可以与柔性多导体 Kapton 胶带(multi-conductor Kapton Tape)一起使用。在集成系统中，连接器可以刚性连接到控制器的主体上。所述连接器可以以胶带和卷带式封装形式获取，适用于经济的自动化组装和制造。

[0140] 在一种实施方案中，所述连接器可以通过下面的方式形成。所述方法可以开始于芯基质，由柔性材料制成，如聚酰亚胺或 Kapton，其厚度通常为 0.001” (1 mil = 25 微米)，其顶面和底面都层压有薄的导电性铜膜 (9 微米)。如图 29 和 30 所示，所述装置 12 在底部或皮肤侧可以具有微加热器 270，其迹线宽为 1mil。图 29 和 30 中表示为 272 的电化学检测电极可以与加热器 270 分离，但紧位于其附近。通过施加电流脉冲给微加热器 270 来中断角质层可以产生大约 130°C 的温度，这当持续大约 30 毫秒时，足以造成单个的角质层细胞分离，从而使间质流体冒上皮肤表面。两个电化学电极 272 紧邻，一个为金电极，而在一些实施方案中，另一个电沉积有聚吡咯并包埋有生物分子酶和氧化还原介质，或者在其它实施方案中包埋有抗体，允许特异性地检测目标生物分子。底部介电层 274 支持着支持基片 278，其可以具有多个延伸通过其中的毛细管 276。可以将一层铜 280 沉积在支持基片 278 的顶面，而在沉积介电层 274 之前将另一层铜 282 可以沉积在支持基片 278 的底面。顶层柔性电路 280 可以具有焊盘 (bonding pad) 284，其可以用铜电镀以提供升高的凸起或凸台。凸起 284 可用于提供与检测电路更为可靠的电连接性，所述检测电路可以集成到可以与装置 12 上的顶面凸起 284 相匹配的第二柔性电路 (未示出) 上。采样位点可以设置成阵列形式 (例如，图 29 中所示的 4 x 4)，其中连接性迹线在采样过程中和电化学检测和沉积过程中 (加工后) 提供适当的电压。在所示的实施方案中，双面柔性基片的底面具有功能性传感器和交连式迹线，而顶层含有与另一个柔性基片匹配的交连线 and 触片。图 31 表示了装置 12 是如何可以铺设

在大型基片区域上的，其可以测得大约为 10" x 12"。装置 12 之间的粗线将连接在一起以形成装置分离之前要施加电势的公用点。还表示出了用于特殊的后加工过程的交连线，其可能涉及固定有酶的导电性聚合物，并用于在电化学检测过程中施加适当的电势。

控制和通讯装置

[0141] 控制器 14 通常由两部分构成。第一部分是计算机接口的无线数据采集系统，其能够寻址多达 64 个远程传感器节点，管理每个的身份，以及询问每个的缓存内容。第二部分是传感器节点。其可以由五个功能部件组成，例如 RF 通讯器（具有独特的身份），微处理器控制器，多路复用器，模拟电路源和 A/D 转换器，以及多个传感器输入端。所述微处理器可以针对特定的应用编程。模拟电路、多路复用器和输入线可以特别地经构造以所述系统中使用的特定装置。通讯范围可以达大约 300 m 或者甚至更长。在实时过程中，控制器 14 计算实施采样、电化学分析以及连续记录结果和化学释放所需的电信号必需序列。

[0142] 通讯装置 16 允许外部装置询问控制装置 14 以便实施各种操作，包括识别所述系统，建立询问器身份，发送存储的信息，允许控制程序的重新配置。重新配置过程可以包括打开装置 12 表面上的数个采样小室 18，以同时测试同一或多种不同的分析物，或者选择增加、减少或停止化学物释放，或者由于测量浓度中测得的稳定性或迅速变化而改变采样频率，或者调解用于中断角质层的脉冲细节。可能检测数周之后，电化学传感小室 18 可能都被用尽，或者封装可能全部被打开，这样一次性的采样、分析和递送装置 12 应当被丢弃并可另将另一个同样或不同的构造插入系统 10 中。

[0143] 图 20 是表示控制器 14 和通讯装置 16 的一些部件的结构图。系统 10 中，测试中的材料、流体或组织与一次性的、可分离和可制造配置的采样、分析和递送装置 12 相互作用。控制装置 14 的部件可包括连接器装置，多路传送器，电化学恒压恒流计，中断电流传感&驱动电路，控制器，用于测量、逻辑、适应性编序、数据存储、动态重新配置并提供接口驱动器的微处理器，以及针对电压调控和电池充放电的功率管理器。通讯装置 16 的部件可包括接收天线、无线通讯模块、RF 功率管理器和电池能量存储器。

[0144] 可以想到，控制器 14 和通讯装置 16 可以是一个位于同一

装置内的集成系统，或者所述控制器和通讯装置可以是单独的装置，其通过硬连线或无线相互作用。上述实施方案并不意味着任何方式的限制。

[0145] 图 19 表示了采用行和列寻址的小室元件的随机寻址过程。所述寻址方法包括列地址导电通路 60、行地址导电通路 62 以及单个寻址的样品、分析和递送小室 64。该方法用于代替平行寻址方法，其中每个小室具有其自己的与控制器相连的导电通路，如图 2 所示。例如，组成 32 行和 32 列矩阵形式的 1024 个小室可以通过 64 位连接器顺序寻址到控制器，所述控制器的 32 个接线用于行地址，32 个用于列地址。为了同时实施采样和分析，控制器必须连续在样品分析和递送小室之间切换。

采用所述系统的实施方案的应用实例

[0146] 在一种实施方案中，如上所述的系统 10 可以经构造以检测和治疗糖尿病。1 型糖尿病 (T1DM) 是一种自体免疫失调，其是由于产生胰腺 β 细胞的胰岛素的间断引起的。为了控制血糖，患 T1DM 的受试者必须接受每天多次注射 (multiple daily injection) 胰岛素或使用胰岛素泵，并每天数次检查其葡萄糖水平。尽管新型和改进的治疗方式和研究表明，严格的血糖控制减少了糖尿病二次并发症的发生，却很难达到血糖正常。对稳定的血糖正常的限制之一在于当前测量患者葡萄糖水平的技术。有多种采集体液 (例如血液、汗液、泪液) 并分析其的有竞争的技术，用于根据光学、电化学和光谱方法来进行葡萄糖监测。然而，所有技术都有不同程度和类型的侵入性。与已经开发出的现有方法形成强烈对比，我们在本申请中描述的方法只需要表面性的和高度可控的侵入性 (温和加热和电场帮助中断皮肤的显微片断)，并与间质流体的动态采样相结合。

[0147] 主要测量目标是葡萄糖，第二目标是糖基化血红蛋白和蛋白质、胰岛素和胆固醇。皮肤中断过程允许大约 10 纳升的间质流体在毛细作用力的帮助下扩散到角质层表面。血液和间质流体中的葡萄糖浓度在 90 mg/dl 的平均值左右变化，危险的低到 40 mg/dl，高到 600 mg/dl：在糖尿病和很不健康的人中超过了十年。最小侵入性的间质流体采样在人体的数个位点中的任何一个上进行：内侧手臂或腿以及躯干部分最方便。可以用粘合剂将柔性装置 12 保持与要采样的区域接触。少量的间

质流体可以封装到一个腔室 18 中并保存在那里以用于后续分析。无须对样品进行改性。完成每次电化学分析要大约 10 秒钟。可以平行进行三个或多个分析以提高准确性并建立统计测量不确定性。可以利用周期性的加热和电压脉冲保持角质层中断数小时，并且在这段时间内可以随意进行测量。由于非常短的扩散路径（ < 50 微米），平衡角质层内外浓度的时间大约数秒。

[0148] 在另一种实施方案中，监测装置 12 可以经构造以在装置腔室 18 内存放校正的被测分析物样品，所述样品可以按照控制和通讯系统的要求来释放和测量，以进一步提高测量准确性。

[0149] 在另一种实施方案中，监测装置 12 可以经构造以在多个装置腔室 18 内存放干燥粉末形式或水溶解形式的药物，所述药物例如胰岛素（剂量大约为 1 个单位），其可以按照控制和通讯系统的要求来一次释放一个。给药或递送药物的确定可以由健康专家或患者个人作出，或者可以自动作出。后一构造称为闭环控制。当命令和控制系统 14 经构造以使葡萄糖保持在一定界限内并且所述葡萄糖监测装置检测到高血糖症时，可以顺序施加胰岛素。首先，通过打开一个特定的腔室施加部分剂量，释放 1 单位的胰岛素。几分钟后，如果高血糖症还存在，则施加第二部分剂量等等，直到给予了完全剂量。这种脉动式机制模拟了健康胰腺释放胰岛素到具有升高的葡萄糖浓度的血流中的过程。完全剂量的量可以根据所观察到的对脉动式药物递送的响应来进行改变，非常像当其个体对胰岛素的响应每天不同时自治疗性糖尿病所必需做的事情。

[0150] 在一种实施方案中，所述系统可以经构造以监测新生儿胆红素。胆红素是人体在血红蛋白的常规分解过程中形成的自然出现的毒性废物，其是红细胞中含铁的转氧呼吸蛋白。对于新生儿来说，通常有升高速率的红细胞分解，尤其是在出生的头几天内。这种升高的速率可能超出了新生儿器官的还未完全发育好的代谢能力。较高速率的红细胞分解通常产生了较高水平的胆红素，其会使新生儿容易患上黄疸。新生儿中异常的高水平胆红素可能导致大脑性麻痹、听觉损耗、以及其它的身体异常。在极端的情况下，不治疗的高水平胆红素甚至可能造成死亡。因而，希望尽早检测并治疗胆红素的异常水平。目前，通过从静脉或者通过绑系脚后跟来取血样测量胆红素。这种对新生儿的侵入性采样方法

是不希望的，因为它们可能造成明显的不适。通过构造上述系统来测量新生儿的胆红素浓度，可以提供非侵入性的方法，其甚至可以在新生儿出院之后由新生儿父母来实施。

[0151] 在这种系统中，物质中被测的目标生物物是胆红素，而装置的工作导电性电极经构造以包括聚合物基质如导电性聚吡咯（Ppy）中的固定的生物识别分子，例如胆红素氧化酶。由于胆红素氧化酶是氧化剂，当暴露于胆红素时其引起正离子生成，因而将形成局部电势的变化。这种变化将与得以接触工作电极的物质中所存在的胆红素水平成比例。如上所述，电化学小室可以检测到这种电势变化，并可以向控制器提供信号。一旦校正好传感器，所述控制器就能够根据来自小室的信号测定所述物质中有多少胆红素。

[0152] 在一种实施方案中，系统 10 构造来监测人体有效利用其燃料资源的能力。任何活动中肌肉利用的实际能量来源是 ATP（三磷酸腺苷），其可以在需氧条件下或者厌氧条件下产生，即分别在有或者无氧气的条件下。厌氧能量来源通常在锻炼起始阶段以及当锻炼强度大于利用需氧来源由所能获得的氧气供给能支持的强度时采用。这种情况发生时称为“厌氧阈值”，其由锻炼行为强度限定，超过该强度时，由于身体不能够提供其所有的氧气需要，血液乳酸浓度急剧增加。磷酸盐系统和乳酸盐系统是厌氧系统中的两种能量来源——磷酸盐用于短期的能量爆发，乳酸盐用于强烈而长期的行为。乳酸系统利用储存在肌肉和血液中的糖，然而，前者通常先于后者采用。葡萄糖的厌氧分解导致了肌肉中乳酸的形成，然而在存在氧气时，其很容易就能够转化成 ATP 成为燃料。因而，如果锻炼强度低到足够其完全氧化产生更多的 ATP，则乳酸就不会聚积起来。当产生速率超出了清除速率，则乳酸开始积聚并且血液 pH 水平（酸度）升高，肌肉不能正确地起作用而开始呈现出所熟知的“燃烧”。对于高度训练的运动员或者对于较空闲的爱好者，可能希望监测耐力而不减少峰值的行为。

[0153] 通过采用包括葡萄糖和乳酸盐传感位点的装置 12 的实施方案，系统 10 可用于监测用户的最大输出，而不超出厌氧阈值。与所述装置相连的控制和通讯装置 14、16（参见图 1）可以经构造以将个体的葡萄糖和乳酸盐浓度信息传递给其 IPOD®、个人数字助理（PDA）、或手机，并给出追踪用户有关厌氧阈值的能量输出的曲线图。所述装置

12 可以提供连续的非侵入性和非插入性的监测，用于锻炼和饮食产业中，由专业的和奥运质量运动员使用，用于需要剧烈能量输出的职业（例如消防员、建筑工人等），甚至可以用于动物，竞赛动物（赛马和赛狗）以及工作动物。利用上述装置 12，其包括经构造以检测溶解在间质流体中的气体的传感器小室，还可以直接监测 pO_2 浓度。来自这种传感器小室的输出信号还可以与独立的血氧计结合，该血氧计实时将其输出通讯给控制器 14 和通讯装置 16。此外，监测运动员中的冠状动脉迹象（通过监测例如 C 反应蛋白和/或高半胱氨酸）会使教练和医师关注到不安全的状况。队医可以对参赛者保持警觉以避免其死亡或发生严重受伤。而且，对药物例如类固醇类进行测试会对运动员的健康也有好处。

[0154] 根据个人葡萄糖浓度的测量值，发现个体的警觉度和疲劳度之间存在直接的相关性。的确，这种观点是关于慢性疲劳综合症的（CFS），其特征在于发生身体虚弱、持续疲劳和能量损耗长达六个月以上，并且不是由于任何其它身体或精神疾病所引起。已经表明葡萄糖抑制了产生称为食欲肽的微小蛋白质的特定种类葡萄糖传感神经元，其是意识状态的中枢调节机构。如果食欲肽神经元的击发机制受到影响，主要是由于葡萄糖的即使是微妙的变化，这也将导致警觉度的状态变化，嗜睡症，甚至肥胖。这提高了通过葡萄糖调节食欲肽细胞具有大为广泛作用的可能性，有助于日常连续重复调节觉醒和警觉度水平。可以想到，通过非侵入性地监测葡萄糖浓度，上面所讨论的装置 12 的实施方案可以提供对 CFS 的临床观察，还可以用于公众对濒临疲劳的早期警告指示器。这会用于保持警觉具有极为重要性的职业中，其中例如军队人员、商业飞行员、校车司机、卡车司机、空中交通管制员等。在一种实施方案中，上述系统 10 还可以包括发声警告，如果用于监测个体的装置 12 感测到个体的葡萄糖浓度达到了表明该个体变得疲劳的水平，则其可以被触发以保持个体处于准备就绪状态。

[0155] 从严重的创伤性出血性休克成功复苏的可能性对于对抗事故伤亡和由于创伤失血而死的创伤受害公众来说都是时间紧迫的。有多个研究领域，其中非侵入性的准连续场可展开性监视器（non-intrusive quasi-continuous field deployable monitor）会增加成功复苏的机会。首先，对于治疗分类学和有效治疗而言，当医生发现事故伤亡时，精确确定休克时间的准确时刻是很有利的。出血性休克过程中观察到的典型红细胞

比容、血浆葡萄糖和乳酸值是已知的，并且看作为四个渐进阶段：1) 早期代偿期（稳态机制），2) 最大代偿期，3) 早期失代偿期（血液回输期间，接近不可逆），和 4) 晚期失代偿期（导致死亡）。如果复苏流体可以在当器官例如肾脏和肝脏坏死并出现严重的酸中毒的晚期失代偿期之前施加，存活机会则会大大增加。第二，在复苏流体中通过加入非常低浓度的乙醇，血浆乙醇及其代谢物可以被实时监测以作为复苏肝功能程度的标记物。从研究角度来看，准连续性（例如每两分钟进行一次读数）还将清楚地揭示所采用的复苏流体的体积和组分功效。有证据表明少量的葡萄糖输液（非血液）可以缓和系统酸中毒并延缓致命性失代偿期的发作。第三，为了甚至更精确地知晓一个个体处于代偿期/失代偿期时间进程的那个阶段，在个体血浆葡萄糖和乳酸（甚至酒精）浓度受伤害之前其必须具有“基线”，其由于受到极度的压力和作用，例如在战斗中遇到的，会在正常的静止值上发生显著的改变。

[0156] 在本文中，非常希望在整个战斗中（从静止到投入和发生可能的伤害）利用上述装置 12 和系统 10 非侵入性监测各个个体的乳酸、葡萄糖、胆红素、丙酮酸盐和乙醇（用作标记物）。对胆红素浓度和乙醇被肝脏清除的速率的同时了解会给出有关肝缺血精确数据。当监测装置用作治疗分类法和危急监护仪器时，只有采样频率随着频率、在事故中的准连续性发生改变。当与其它生理仪器结合使用时，指挥官、医师或军医可以得到完整的照片。身体对创伤和大面积烧伤的反应非常类似于失血性休克的反应，因此上述传感器很好地用于评估伤害的严重性，以复苏和响应治疗，特别是对于肝脏的正确功能而言。

[0157] 在一种实施方案中，上述系统 10 可以经构造以用于监测多个处于相同状况下的受试者。例如，一排士兵可以在每个人的皮肤上连接上述装置 12，并且装置 12 可以与中央指挥中心连接。这样，可以单独监测每个士兵的多种异常状况。例如，可以监测葡萄糖和乳酸浓度。如果士兵是健康的，则可以测量和储存个体的静止基线。当士兵用劲时，可以监测血糖和乳酸水平。极其用力可以反应在高血糖和乳酸水平的升高。这种生理状态可以影响士兵在战斗或后续高度用劲条件下的执行能力。因此，指挥中心可以决定召集士兵休息一会，直到测得葡萄糖和乳酸水平回到正常水平。此外，如果士兵在事故中受伤，可以激活传感器来进行准连续测量，系统 10 可以以上述方式中可用作危急监护和治疗

分类的仪器。

[0158] 在一种实施方案中，受试者可以是牧群或普通环境中的动物。例如，上述装置 12 可以连接到牧群中一些或所有动物耳朵上。所述装置可以经构造以测量动物中葡萄糖随时间的水平。中央指挥节点可以位于远处的门上，例如离牧群 0.25 英里远。所述指挥节点可以经构造以发送信号，以询问其范围内的所有装置以便定位那些可能由于感染而不适的动物。通过监测动物的葡萄糖水平，（当监测到升高的水平时，由此指示该动物可能处于不适中），可以将不适动物与牧群隔离，检查并测试以更准确地确定其疾病原因类型。所述装置可以经构造以采用抗体或酶涂层，其目标在于受试者中由特殊疾病标记物反映的特殊异常状态，所述标记物可以存在于血液、乳汁、尿液等等中。通过这种方式，所述系统可以用作无线采样点监视器，其可以将其测试结果实时传递给指挥节点并立即发信号通知感染的存在。在一种实施方案中，所述系统可用于在乳汁装载到冷冻罐之前，在每个采集位点分析乳汁样品以确保所述乳汁是安全供饮用的。

[0159] 在一种实施方案中，所述系统可以经构造以监测为了手术植入而制备和存放的器官和组织的活性和功能。例如，可以监测可能存在于所述器官和组织中的特异性生物分子以确保所述器官或组织仍适于植入。这些生物分子可以是所希望存在的或者可以是不希望存在的。

[0160] 大多数组织活性的最简单测试是评估葡萄糖、乳酸、血液氧气体、二氧化碳和 pH 值。只要这些浓度落入界限之内，组织细胞就能够保持正常的新陈代谢。其它测试可适当地评价更复杂组织的功能，例如肝脏、心脏、肺、肾脏以及神经系统组织。例如，如上所述，可以通过分析胆红素浓度以及肝脏清除诸如乙醇的分子的能力来监测肝功能。为这些应用构造的装置 12 类似于前面所述的几何形状，可能的例外是如果器官或组织在例如手术中暴露时，所述装置 12 可以直接应用到组织上以评测间质流体而没有复杂的屏障，如角质层。某些器官具有包膜组织，其也起着屏障的作用。在这种情况下，针对包膜性质调节温度和电压水平可以实现所述屏障的中断。对于处于淤滞状态的器官而言，其中用人造循环来维持其功能，可以使用装置 12 来监测输入和输出循环流体以评测清除某些分子如肝脏中乙醇的能力。神经系统组织可能需要装置 12 特殊的构造，如下面所述，以便长期测量准确的电信号

而不伤害神经元本身。

[0161] 类似地，小质量的组织可以通过手术或最小侵入性的探针从身体上切除。所述小质量组织可以方便地放在装置 12 的顶部用于分析间质流体的内含物。所述装置 12 可以在所述组织恶化之前快速地测量样品（例如数秒内），并且可以测量痕量浓度的生物分子。在活检样品上进行的精确成组测定将依赖于被研究的是什么疾病。即使不是所有，也是大多数的情况下，被分析的非常微量（nl）的间质流体应当不会干扰活检组织生物状态。

[0162] 在实施方案中，上述系统 10 可以经构造以用于疾病的早期检测，包括但不限于癌症和传染病，例如流感、疟疾、和登革热。在这些实施方案中，装置 12（例如装置的传感电极）可以用与特定抗原结合的抗体制备，所述抗原的异常浓度与疾病或感染的较高风险度相关，或者仅仅与生长的肿瘤块或感染的存在相关。对于许多疾病而言，有越来越多的生化标记物与疾病相关联。在前列腺和乳腺癌的情况下，通常测试到的特异性抗原有前列腺特异性抗原（PSA）和前列腺膜特异性抗原（PMSA），雌激素，表皮生长因子（EGF），以及胰岛素生长因子（IGF）。对所有这些抗原都有抗体，并且所述抗体可以选择性地固定在装置 12 的电极上。所有抗原小于 60kDa，并存在于间质流体中。因而针对这些癌症标记物可进行的测试是经皮的，但也可以使尿液和胸部呼吸流体。为了在最低浓度下得到最高灵敏度，可以采用上述纳米图案化电极的方法。对于由病毒或孢子引起的感染性疾病而言，可能需要两种构造的装置 12。第一种测量暴露于病毒或孢子下并采用具有对目标病毒，例如 H5N1 病毒，开发出的抗体的电极。通过在外寻找特异性的代谢物来检测孢子。所述电极可以是纳米图案化的，如上所述，以便获得最低浓度并给出个体暴露于感染剂的最早期警告。个体不会一暴露就立即生病。只有当流感病毒的外部浓度很高时，病毒才会开始在血液中循环。所述病毒和孢子太大而难以在间质流体中存在，但病毒片段（红细胞凝集素和神经氨酸酶）存在于间质流体中。在每 ml 间质流体一百万片段的浓度水平下，在数分钟内利用装置 12 的这种构造检测出抗体是可能的，所述浓度水平足够低以响应抗病毒医疗。

[0163] 在一种实施方案中，装置 12 可以经构造以监测和治疗传染性寄生疾病疟疾。在一种实施方案中，装置 12 可以经构造以监测寄生

虫和有关器官如肝脏、肾脏、脑和肺的功能的标记物的存在。特别是，利用抗体和酶使所述装置对寄生性原生动植物（疟原虫）释放的特征性代谢物敏感，所述代谢物例如恶性疟原虫组氨酸富集蛋白 2（PfHRP2），寄生虫乳酸脱氢酶（pLDH）等。疟疾影响并最终损害这些器官，导致进一步健康恶化，被称为疾病负担。测量各个器官的标记物来确定浓度离正常值的多远以推断出器官的压力或损害。在另一种实施方案中，装置 12 的递送腔室 18 可以经构造以顺序或联合递送青蒿素与伯氨喹以及现在寄生虫具有较多抗性的较早药物，这由健康护理专家、个体或者通过装置的控制和通讯部分自动决定。在一种实施方案中，所述装置可以类似地经构造以监测和治疗其它疾病，例如 HIV 和肺结核，这样所述装置可以监测疾病及其负担，并施加药物或药物组合。

[0164] 在实施方案中，所述系统还可以经构造以治疗癌症和传染病。尽管已开发、测试和使用多种常规的和基因治疗法来治疗癌症，但很少有非侵入性和高灵敏度地定量监测在个体响应治疗方案的过程中的痕量生物标记物的测量技术或系统。其中，只有少数基于对几乎所有放疗和/或化疗剂通用的生物分子途径，并且它们中没有能够在危急时刻和治疗过程中都提供连续监测。利用上述方法在所述装置的传感电极上制造纳米图案化的聚合物，可以特异性地靶向存在于细胞凋亡的程序性细胞死亡生物顺序中的蛋白质。这包括但不限于，生物相关浓度，即 1ng/ml 到 0.1 mg/ml 之间的 17kDa 分裂的胱天蛋白酶-3 亚单元。已经表明细胞凋亡中的一些蛋白质，如 p54 和 17kDa 蛋白可以用作大多数引起细胞凋亡的癌症治疗功效的替代标记物。

[0165] 在实施方案中，所述系统可以经构造以采样受试者口中流体。例如，所述系统可以经构造以检测细菌、病毒、微生物膜、炎症和龋齿，以及正常激素、蛋白质和代谢物，以评估受试者的全身健康度。人唾液和其它口腔流体的成分中含有许多用于筛选、诊断和监测应用的目标分析物，并且利用各种非侵入性低风险度的方法能很容易获得样品。唾液由血浆和腺体产生，因而血浆蛋白质和药物基于 Starling 作用力和动脉渗透性进入组织间隙。类似的作用力调控间质蛋白、低分子量物质、药物、离子和水通过口腔和牙龈粘膜的流量。口腔粘膜提供了到达组织间质和采样间质流体的容易访问的部位。从血浆到唾液跨过口腔膜的相对转移速率可以通过同时测量两种液体中的药物、血浆蛋白质和

其它分析物的浓度来确定。一般来说，上述系统可具有药代动力学、违禁物质检测和监测血浆/间质药物或介质水平的应用可能性。而且，众所周知，牙龈缝中微生物的各种增效相互作用激活了发炎机制，其可能导致龋齿、牙龈炎、和其它口腔病。可以识别出微生物特异性的蛋白质，代谢产物，宿主蛋白以及间隙结缔组织（interstitial connective）、牙齿和骨组织的降解产物的特殊形式。通过采样龈沟流体，之后标准蛋白质分析（液谱/质谱/质谱，或 LC-MS-MS），独特的或更改后的产物形式可以限定疾病特异性的生物标志。鉴于此，我们采用了三种微加工技术来非侵入性的采样这种流体和生物膜以获得疾病前状态的信息。

[0166] 在一种特殊的构造中，所述采样装置可以通过电极和采样腔室附近的微流动通道扩大，于其中进行等电聚焦和毛细管电泳（2-D 分离）。分离结果可以通过电学方法测得，如上所述，或者可以将分离的样品保存在腔室中用于在装置外部采用质谱法的后续分析。

[0167] 用微毛细管“牙签”从牙龈和面颊之间的区域采样可以实现唾液诊断，以检测口腔癌、龋齿（蛀洞）形成中的致龋菌、治疗药物效果、违禁药物滥用、以及 HIV 或疱疹病毒。口腔生物膜（牙菌斑屑）以及利用连接到牙齿探针装置上的微毛细管对龈沟流体的采集可有助于检测牙周疾病、幽门螺杆菌和口臭。利用上述非侵入性的样品采集装置 12，可以从相对能渗透的口腔内壁的粘膜中采样间质流体，从而可以测定系统疾病和进行药物测试。可经构造以用作筛选机制以确定某种疾病前状态，如牙龈炎或其它疾病的快速临床诊断测试，可以利用基于唾液的家用或办公用诊断“冰棒棍”形式的系统实施方案来实现。

[0168] 所述牙齿系统可用于但不限于两种特别的诊断领域：第一是采样间质流体、唾液和其它口腔流体以便确定分子生物标志，或者唾液的“指纹”，其与许多临床状况例如风险因子、疾病的易感性、以及常规的健康状况，相关联。第二个诊断领域是直接针对口腔疾病，关注于唾液和唾液成分对致龋菌和之后发展成的龋齿的影响，包括免疫球蛋白 A（IgA）在防止产酸细菌群集方面的作用。

[0169] 可以使用三种类型的微采样装置，其中每种装置特异于被分析的口腔流体种类。第一种，微毛细管束可以采样面颊和牙龈区域之间的唾液，而多个连接到牙齿探针上的微毛细管可用于采样龈沟流体。第三种微采样装置是对如上所述用于葡萄糖采样的系统的改进，用于通

过粘膜采样间质流体。该采样器，与前两个不同，包括小型电池，并按装在类似按压器的装置上。采样过程通过按下按钮开始，这时所述装置朝面颊按压。释放按钮后所述样品可以被储存起来。这种结构可用于采集唾液和转化粘液质的流体用以检测全身标记物。多种研究表明，血清成分（全身指示剂）和来自颊粘膜的口腔流体之间具有高度的相关性。

[0170] 微毛细管束采样器装置包括微毛细管组件，可用于采集来自面颊和牙龈区域之间的唾液样品。利用类似于眼滴管的手持装置，所述微毛细管采集单元可以在特定分布的区域内采样大量的唾液。单个的微毛细管在市场上可买到并由覆盖有聚酰亚胺外鞘层的微型玻璃管制成，以提供刚性和耐用性。内外径的尺寸都可以针对这些微毛细管中的每个有所不同，其中内径最小 30 微米，外径最大 350 微米。

[0171] 对于方便使用的手持采样器 300 而言，在图 32 所示的实施方案中，单个的微毛细管的束 304 可以插入一端具有柔性球泡 303 的球泡吸液管 302 中，并通过将其“罐封”在称为聚二甲基硅氧烷或 PDMS 306 的硅树脂弹性体中固定就位。在所示实施方案中，采样束 304 被装载到模制吸液管（未示出）中，其类似于图 32 中所示的吸液管 302，之后浇注并固化所述硅树脂 PDMS 罐封材料 306。所述 PDMS 306 没有覆盖微毛细管 304 的两个末端，这样可以通过该毛细管采样，而利用所述球泡可以抽吸和分布到芯片实验室（lab-on-a-chip）装置上。一旦固化后，所述符合硅树脂和微毛细管结构 308、或 PDMS 塞子，二者表示于图 33 中，可以从模制吸液管中去掉，这样能够制成装在 PDMS 中的其它类似的管束。为了采样的目的，用户可以采用球泡吸液管 302，并且在去掉球泡 303 之后，可以将 PDMS 塞子 308 尽量插入吸液管 302 中。球泡吸液管 302 的锥形特征将确保微毛细管 304 在采样过程中处于适当的位置，并密封吸液管 302 的开口端。球泡 303 可以重新连接并且可以在面颊和牙齿之间进行唾液采样。PDMS 塞子 308 可以去掉并保存用于之后的分析，或者可以直接将所述采样流体分配到分离设备中。PDMS 塞子 308 的目的是提供用于各个采样步骤的新支架或小瓶。所示实施方案不表示任何方式的限制。

[0172] 在一种实施方案中，提供了基于微毛细管的牙齿探针装置 400，如图 34 所示。在确定牙周病和牙龈与牙齿的临床连接程度时，牙周探针获取是最通用的方法。一般来说，大约 1-3 mm 的空隙深度被认

为是可接受的。所述基于微毛细管的装置 400 的目的是在标准牙周检查过程中采样龈沟流体以确定结缔组织的牙周袋深度。在所述系统的一种实施方案中，可以构造平台作为所述装置的基片来接受市场上可买到的、由柔性聚合物塑料制成的抛弃式方便使用的牙周探针 402。牙周探针 402 可以通过使用微毛细管 408 进行改进，所述微毛细管 408 具有非常小的外径（大约 100 微米）并可以连接到锥形探针 402 的横边上，并可以由 25 微米的薄层固化 PDMS 硅橡胶 410 保持就位。由于探针 402 的远端 406 标称直径为 0.5mm（或者 500 微米），所以所连接的微毛细管 408 和 PDMS 层 410 将使所述装置的横向尺寸仅仅增加 0.25mm。通过使用 PDMS，探针的整个柔性可以得以保持，当短时间引入到体内时不会发生负面反应。龈沟流体可以通过毛细作用被动输送到所述两个微毛细管 408 中。在另一种构造中，微毛细管 408 可以连接到抽吸装置（在牙科诊所中一般常见）以沿着微毛细管 408 轻柔地抽吸龈沟流体。在另一实施方案中，可以通过模塑程序将单一微毛细管设置在探针的柄中，以形成为肉所述微毛细管的探针。所示出的实施方案并不旨在以任何方式进行限制。

[0173] 在实施方案中，装置 12 和系统 10 可以经构造以用于帮助连续长期管理热量摄入和热量消耗之间的平衡，这是由于基础代谢和物理运动造成的。在这种情况下装置 12 可以经构造以每次数周测量一整天中的生理和生化过程。在一种实例中，可以通过监测运动、皮肤下的肌肉弯曲、心率、皮肤温度、皮肤导电性、间质流体氧和二氧化碳气体浓度、和间质流体葡萄糖、乳酸盐、胰岛素、生长素释放肽、瘦蛋白浓度来建立基础代谢。在装置 12 的命令和控制部分的电路中，最好通过加入单或多轴加速计来测量运动。当粘附到皮肤上的装置 12 随皮肤一起变形时，利用由嵌在装置 12 的基片中的压电层（陶瓷聚合物）产生的电压测量位于装置柔性传感部分下面的运动以及肌肉弯曲，和通过动脉和静脉的小的可感血液脉冲（由此测量心率）。通过测量具有已知温度系数阻抗的材料的阻抗变化的方式可以测定温度，所述材料沉积在测量电极之间，或者可以采用例如图 29 中所示的加热器材料测量。

[0174] 也可以通过两个或四个电极技术方便地测量皮肤阻抗。在两个电极的技术中，可以根据通过两个与皮肤接触的开放电极之间的特定频率 DC 或 AC 电流以及已知的施加电压来计算出阻抗。为此测量，

可以使用装置 12 一个小室中的电极以及同一装置 12 的不同小室中的电极来实现几毫米的分隔，以便去除局部皮肤纹理、特征或组分可变性的影响。在四个电极的技术中，理想的是在装置 12 的四个角落中的每一个采用单个电极，将已知的 DC 或 AC 电流经由皮肤通过两个邻近的角落电极之间，在两个相对的电极之间测量电流。该技术可以去除电极和皮肤之间接触阻抗通常很少的不确定性，并产生对该皮肤而言独一无二的值。在导致严重出汗的运动下，导电的汗液可能分流阻抗测量。在不同的振荡频率下进行 AC 测量可用于将汗液对导电性的影响从皮层中角质层下方的皮肤和脂肪组织的影响中分离。生化测定可以提供在体内进行的代谢的连续测量，这与多达 60% 的总热量支出有关。所述测量不仅通过控制器 14 全部采集并单独储存起来，还可被认为提供了对总热量摄入的最好估测。该总量可以以模拟或数字方式显示以告诉所述个体积累的热量支出。

[0175] 热量摄入、食欲控制、过饱、脂肪产生及消耗也可以用测量值定量。在摄取和消化时测得的葡萄糖和胰岛素浓度可提供对一餐吸收了多少热量的定量评估。吸收的热量的实际数量与由待食用食物计算得到的热量估计值有很大不同。以下的饭后生长素释放肽浓度表明了过饱状态。通过测量生长素释放肽浓度的增加，可以在感觉到身体过饱之前检测到过饱状态的发生，从而避免过度食用。通过以下的餐前葡萄糖和胰岛素水平，可以测得食欲的生理信号。当感到饥饿时通过比较热量支出与摄入量，可以作出是否进餐以及进餐多少的明智决定。

[0176] 众所周知，当在数周时间内身体消耗的热量多于其吸收的时，体重就减少。通过密切监测热量平衡，可以每天保持健康的摄取不足，以便减少脂肪重量。瘦蛋白是生物系统中的许多肽中的一种，其通过向下丘脑发送信号来产生、保持和消除脂肪。测量瘦蛋白提供了对人体如何管理其脂肪量的直接标度。当在各种 AC 频率下导电时，四探针电阻率（阻抗）也可以与电流通路中的脂肪组织量相关联。这种与瘦蛋白浓度结合的电分析使得系统的控制和通讯装置 14、16 不仅揭示了分析点处的积聚脂肪组织状态，还揭示了增加或减少质量的速率。这些都是当前个人难以获得有价值的工具，用以通过有意识的干涉来密切且非侵入性地控制体重和身体组成以帮助能量储存和使用的自治机制。

[0177] 尽管饮食包括丰富的蛋白质、脂肪和碳水化合物供给，但

通常食物摄取缺乏某些必需的矿物质、维生素和酸。在一种非限制性的构造中，装置 12 的小室 18 可以经制备以测量间质流体中这些物质的可利用的浓度。这些分子小并且容易存在于间质流体中。在一种实施方案中，装置 12 的小室 18 可以制成通过电化学、酶和抗体机制来测量矿物质离子如钙和钾，维生素如维生素 A，以及酸如叶酸的浓度。这些营养物的缺乏不会必然地反映为肥胖或体重减轻，但认为会具有骨质疏松症和神经失调的后果。

[0178] 在实施方案中，上述系统 10 通常可用于心脏、血管和中风检测。过去根据胸部疼痛的存在或历史和心电图 (ECG) 波形的特征性变化来诊断技术术语心肌梗塞或 MI、心脏病。近来，肌酸激酶 (CK 和 CK-MB) 血液测试结果被用于诊断，同时开始使用心肌肌钙蛋白。肌钙蛋白的主要优点在于其对于心脏甚至非常微小的损害都非常灵敏。肌钙蛋白是一种具有三种同种型 (I、T 和 C) 的蛋白质，从心肌死亡和受伤的细胞中释放，因而其升高的水平能够表明有损伤，例如在心脏病中会发生的，即使是很轻微的。在 CK-MB 测试中肌钙蛋白特别是 TnI 和 TnT 的另一些优点是，在心脏病后，其在血流中可保持数天，允许更多的诊断时间，并且尽管 CK 和 CK-MB 仅从死亡 (梗塞的定义) 的肌细胞中释放，但肌钙蛋白从死亡和严重受伤的肌细胞中释放。研究表明，具有升高的肌钙蛋白但 CK 和 CK-MB 正常的人与满足较传统的诊断心脏病的诊断标准的人相比具有类似的后果。

[0179] 将血液带入脑中的颈动脉中斑块的存在与中风有关，其通过将凝血块传送到脑或者通过停止血流并引起中风起作用。患颈动脉粥样硬化的人也更容易在冠状动脉和整个循环系统中具有动脉粥样硬化症，从而使其更容易得心脏病。肿瘤坏死因子及其受体是炎症的标记物，其在各种感染、炎症和自体免疫疾病的血液中浓度升高。试验证据表明，免疫过程和发炎在动脉增厚的发展中具有作用。升高水平的肿瘤坏死因子受体可以反映斑块形成中发生的发炎过程。

[0180] 为了用于这种监测，系统 10 可以经构造以监测指示健康心脏和循环系统功能的分析物集合，并可以提供会导致心脏病、循环系统问题和中风的异常现象的早期指示。在一种实施方案中，装置 12 的小室 18 可以经制备以同时测量间质流体中分析物浓度，所述分析物包括但不限于 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子受体 1 和 2、肌酸磷酸激酶 (CK

和 CK-MB)、肌酸酐、肌钙蛋白、白细胞介素 1、2 和 6、白细胞介素-2 受体、以及肿瘤坏死因子 α 。

[0181] 在一种实施方案中,系统 10 可以经构造以监测物质和药物滥用,例如监测吸烟、酒精使用、麻醉剂等等。利用上述系统 10 可以经皮监测尼古丁及其代谢物可铁宁。尼古丁到可铁宁的氧化过程通过位于细胞线粒体中的细胞色素 P-450 2A6 酶催化。可铁宁通常用于区分吸烟者和非吸烟者,也就是说受到二手烟的人,通常称为环境菸烟(ETS)。与主流烟相比,被动吸烟含有更大量的氨、苯、一氧化碳、尼古丁和致癌物质,如正亚硝胺。更重要的是,医生可以在怀孕期间和出生之后监测准妈妈,因而这两种活动是婴儿猝死综合症(SIDS)的主要和独立的风险因子。近来的研究还指出,至今识别的二手烟成分可以影响呼吸的神经调控,这会导致睡眠窒息事件和 SIDS。研究表明死于 SIDS 的婴儿肺部具有明显高于对照受试者的尼古丁水平。利用我们的非侵入性贴片技术可以连续监测烟草使用。所述系统 10 可以加入防篡改对照,其将指示装置 12 从使用者身上拿掉一段时间,大概是吸烟过程中。装置 12 还可以用作针对尿样的独立体外工具,所述尿样通常是从身体中排出的可铁宁的地方,被引入装置 12 上的采样位点。

[0182] 在本发明的实施方案中,装置 12 可用于监测违禁物质,包括兴奋剂、滥用药物(鸦片、可卡因、麻醉剂)以及滥用酒精,所述装置 12 使用利用电化学反应来进行的酶检测,或者利用使用振动悬空膜的共振频率偏移进行的抗原抗体检测的特异性固定受体位点。所述装置 12 可以包括一些检测小室集合以监测个体的各种违禁物质,或者可以针对某特殊的物质。

[0183] 在一种实施方案中,所述系统 10 经构造以利用竖直取向的微毛细管,如上面所讨论,其与皮肤表面垂直。通过毛细作用,可以将采样的间质流体向上牵引通过毛细管。同样的毛细管可以填充有凝胶,例如聚丙烯酰胺或琼脂糖,其提供了采样间质流体流过的半多孔性介质。然而,毛细作用可能失效,因此可以利用位于所述毛细管顶部和底部的电极施加电压。由于所述填充有凝胶的毛细管的尺寸仅为数百微米,所以通过施加低水平的电压,就可以电泳驱动所述间质流体。这样,低电压仍会产生高电场,由于 $E=V/d$,因而可以使生物成分根据电荷/质量比在凝胶内分离。然后,一旦将装置从用户身上去掉,可以将有效

的 1-D 分离进行进一步的分析。

[0184] 在一种实施方案中，所述系统可以经构造以用于神经接口的，用于短期或长期的接口（例如假体控制、治疗响应）。此外，所述系统可以经构造以监测和可能地治疗神经疾病，例如抑郁、焦虑和多发性硬化。通过在薄导线电极上使用顺应性的可变形纳米图案化材料，如上所述，其中涂布有固定在电化学沉积的 PPY 中的神经生长因子，所述装置可以获得对活神经元的优良生物相容性连接。所述连接可能是由于神经元和纤维状纳米尺度导体之间的亲密和长期的粘合形成的，电流在隧道机制的帮助下通过所述纳米尺度导体。

[0185] 在一种实施方案中，所述系统可以经构造以通过检测动物、作物、水和食品供给来保证环境生物安全。美国手足口病的进入代表了在未来二十年中对我们国家上万亿美元农业工业的一个最大生物威胁。所述系统可以经构造以提供确定疾病在国家或特定区域内分布的可按比例缩放的平台。如果需要实时进行各体监管，则可以将高通量非侵入性的评估结合到登机（onboard）测试中，用以感染的假设确定。如果特定个体呈阳性，则可以进行各体水平的后续努力。

[0186] 在相关的生物安全领域，所述装置可以经构造以针对特定化学品，例如特定的杀虫剂。环境引起的疾病在不同程度上影响着每个人，然而个体的易感性可以根据一个群体的毒性反应程度预处理另一个群体。特别是，在个体的发育阶段，从胚胎期到青春期，特别易感于这种环境压力，因为关键的身体功能还未成熟到其能够承受、对付和处理这种暴露的水平。使用加在所述装置内的生物标记物可以提供对儿童的环境健康的连续监测，并用于毒素的早期检测，防止损害其身体状况，并针对已暴露于含例如杀虫剂的毒性环境下的儿童确定治疗方针。存在许多不同的杀虫剂，但大多数似乎通过干扰调控神经递质——乙酰胆碱的酶来影响神经系统的。杀虫剂监测还可以出于各种原因用于作物中，所述原因包括但不限于优化有关产量的化学处理；确保作物不被过度处理；以及监测来自声称没有使用杀虫剂的供应商的农产品。所述装置可以用作单独的装置，其中能将土壤样品放在传感器位点上。样品中含有的水可以到达含有为各种杀虫剂设置的适当受体集合的传感器，指示剂可以给出有关环境中杀虫剂浓度的信息。

[0187] 还可以想到，上述系统可以经构造以在本文中沒有记载的

各种各样的应用中用于检测和治疗。

[0188] 本领域技术人员应当明白，针对上述系统所想到的应用很多而无限。上述应用实例不应当视为是任何方式的限制。相反，其是作为本发明的实施方案可以提供的广泛用途的实例给出的。

[0189] 尽管本发明已经通过针对结构特征和/或方法的文字进行了描述，但应当明白所附权利要求中限定的发明并不必须地限制于所述特定的特征或方法。相反，所述特殊特征和方法是作为实施要求保护的发明的实例形式公开的。

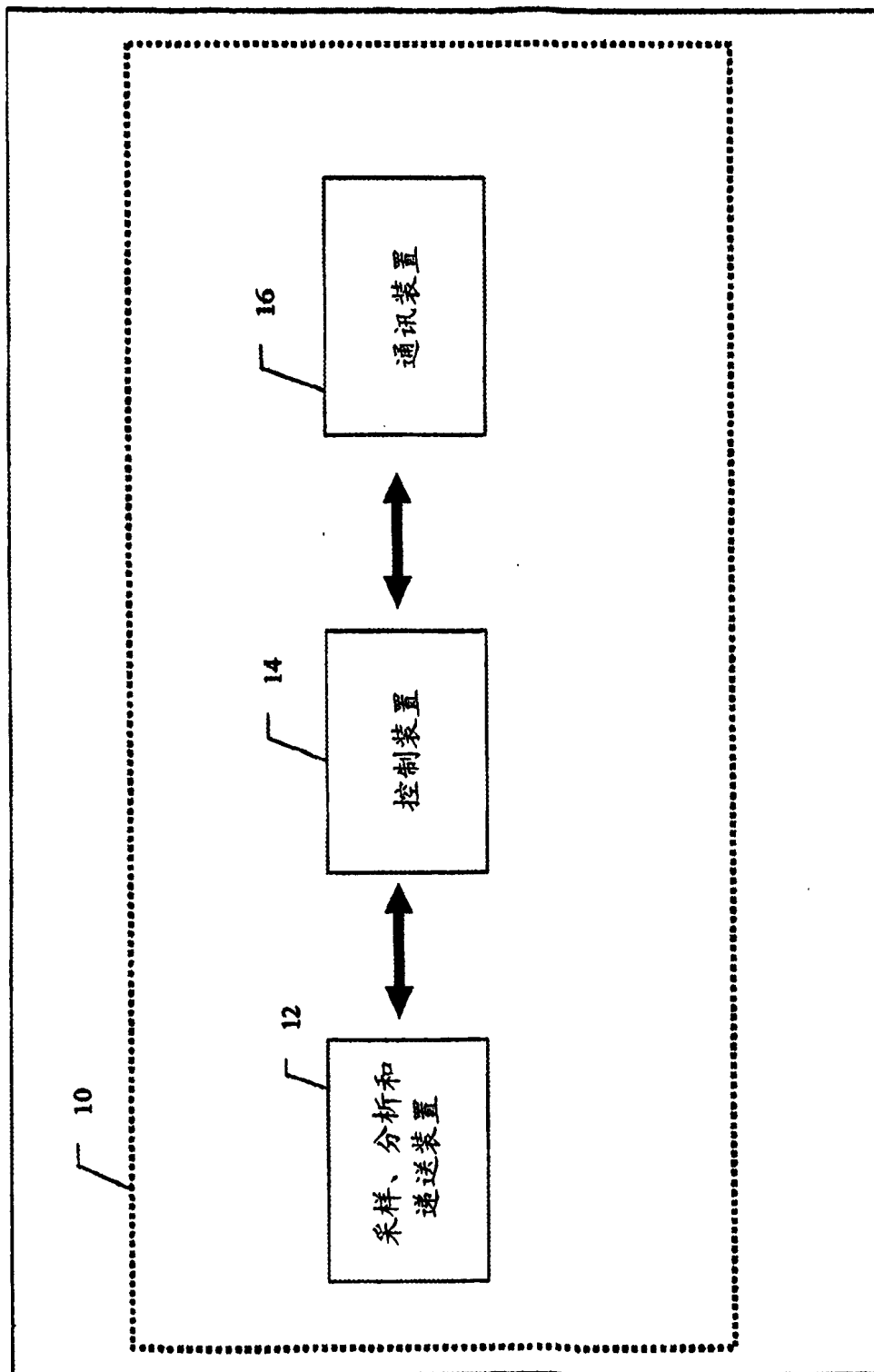


图 1

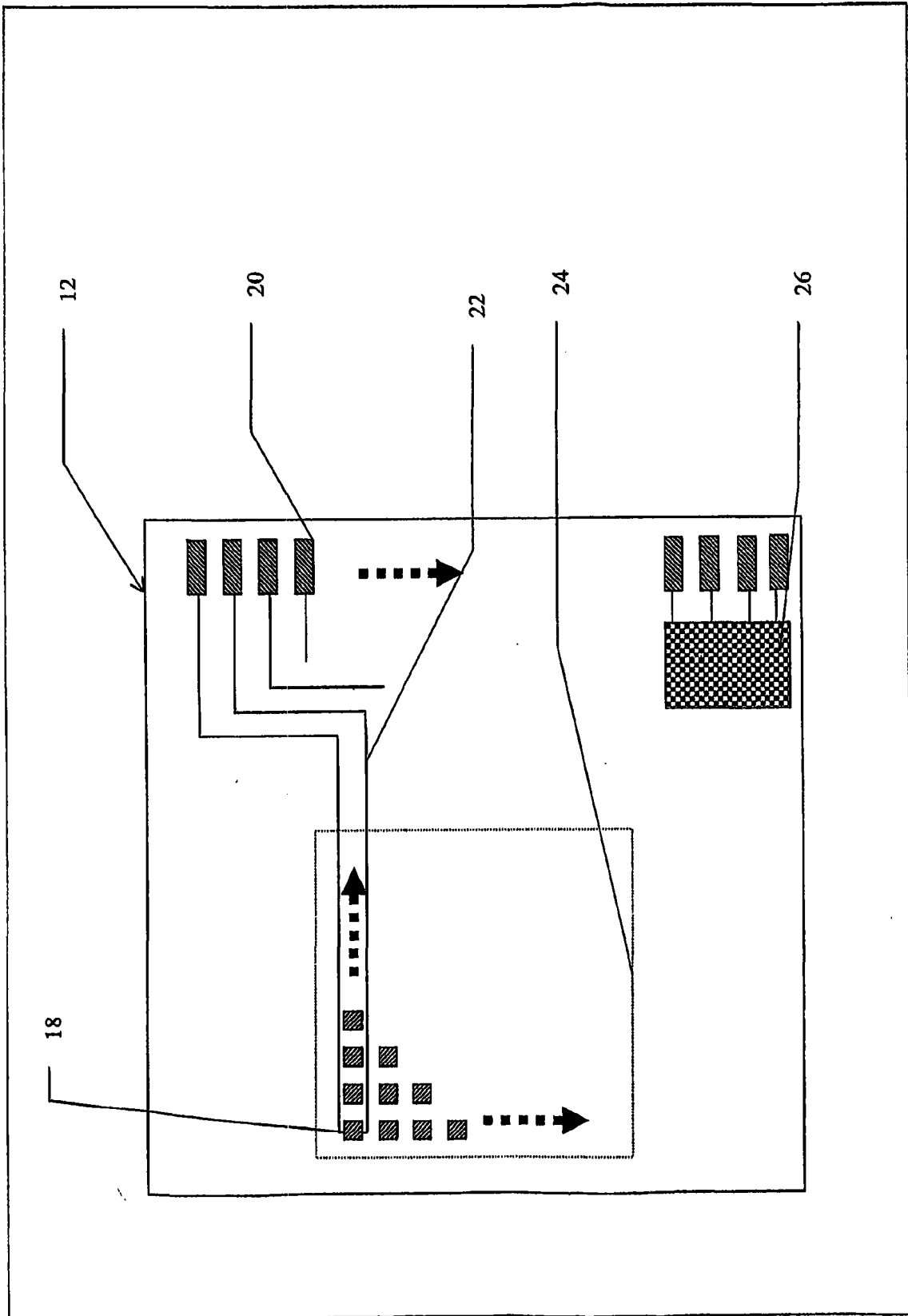


图 2

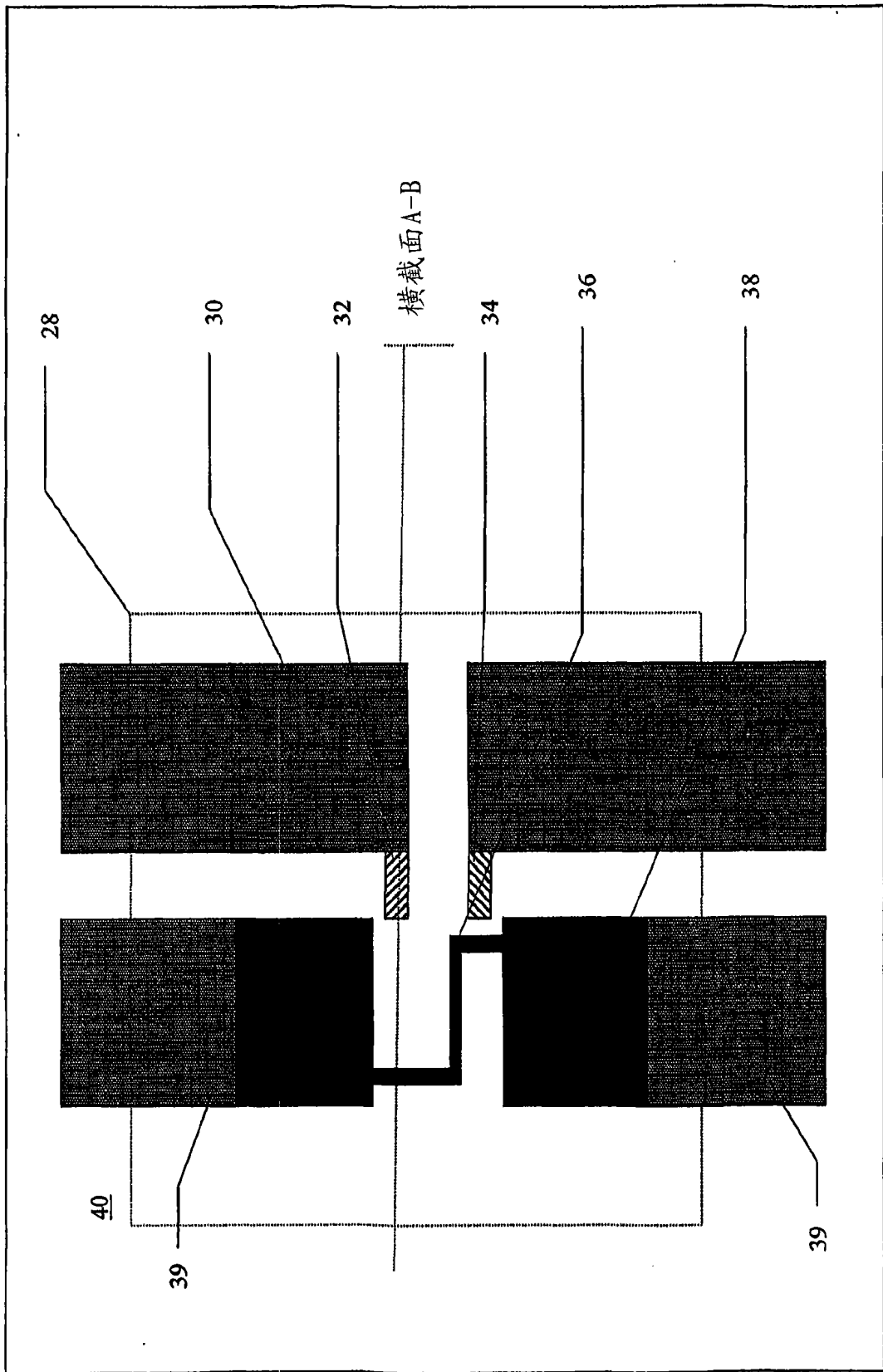


图 3

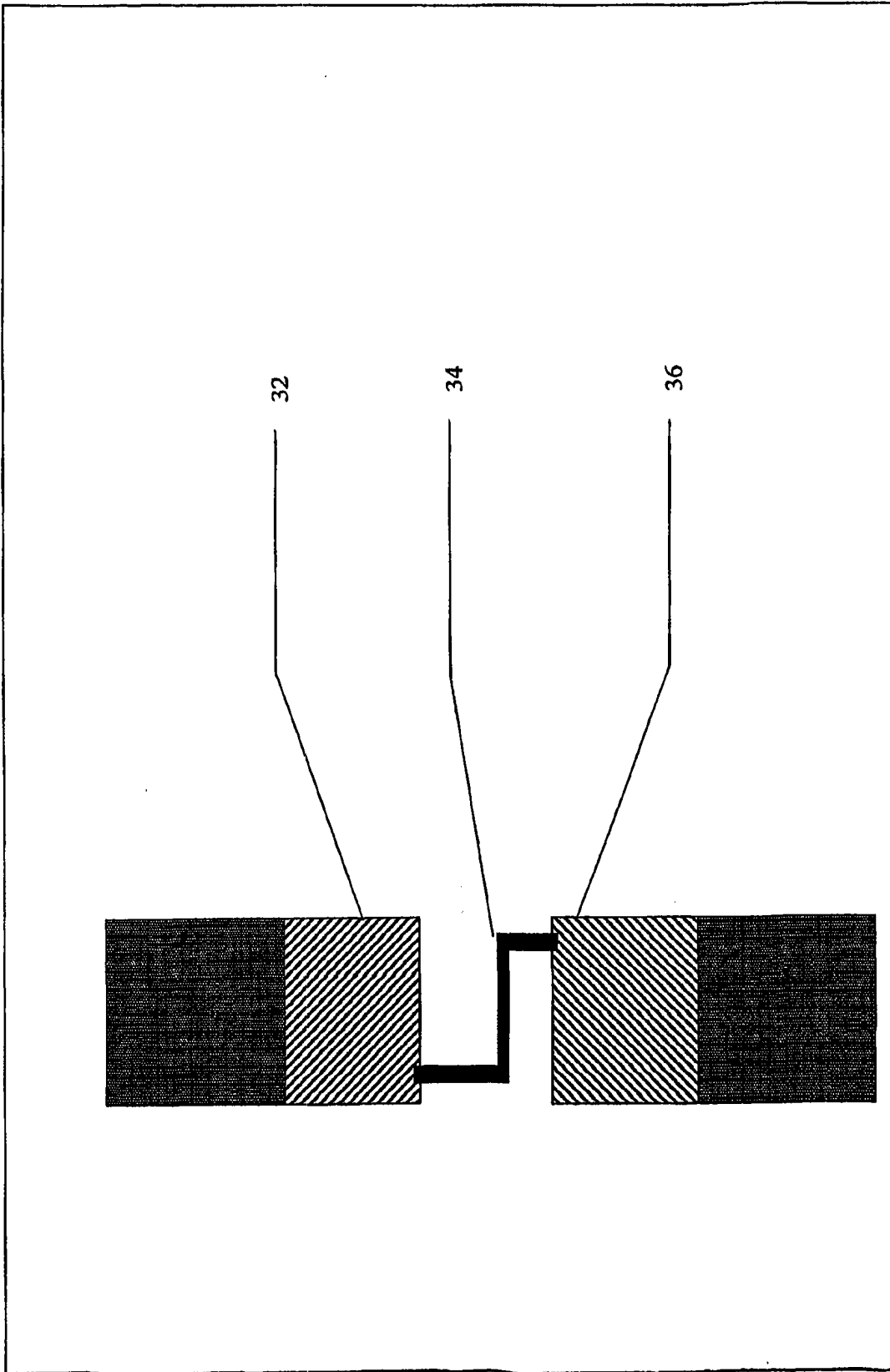


图 4A

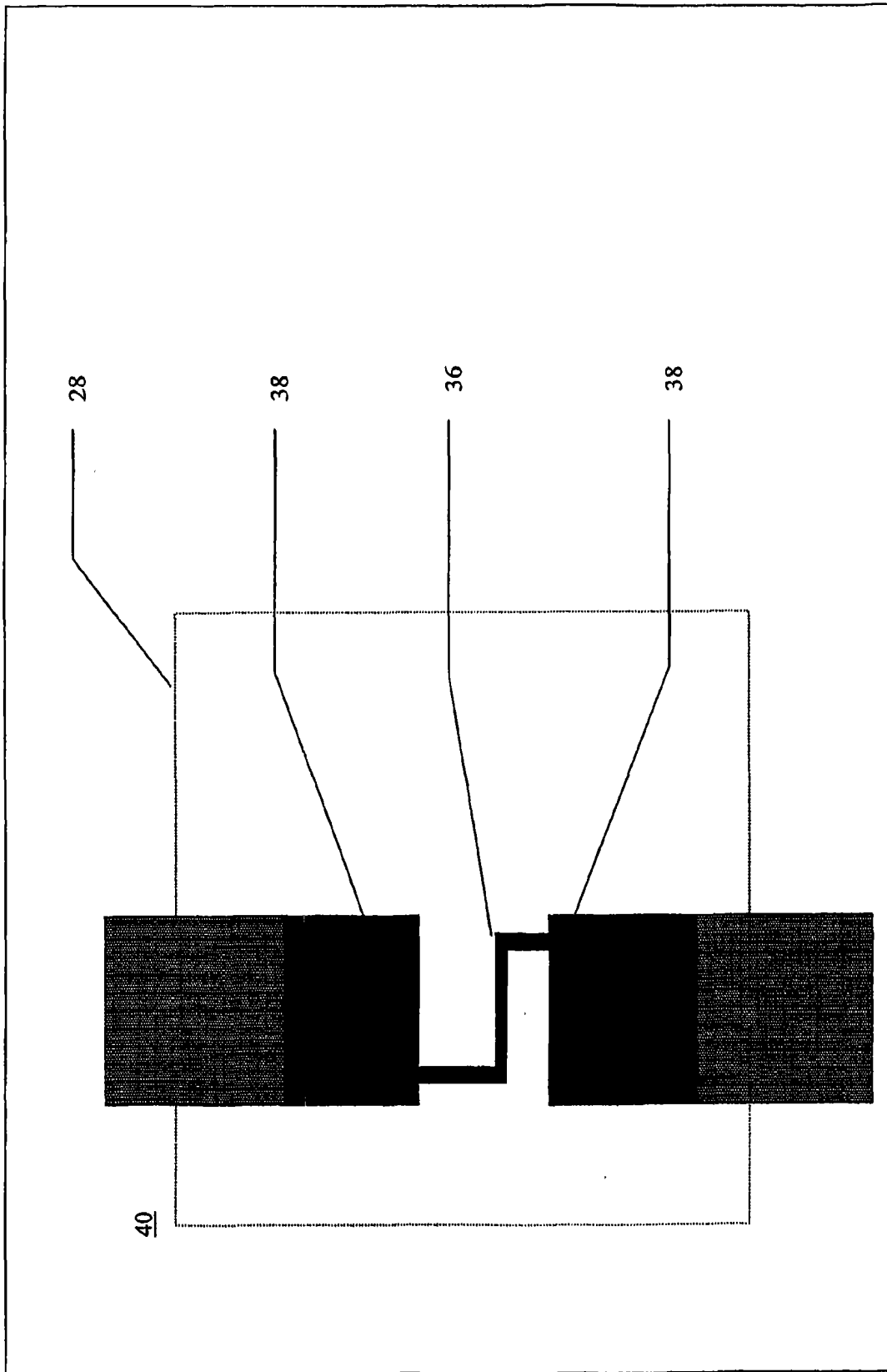


图 4B

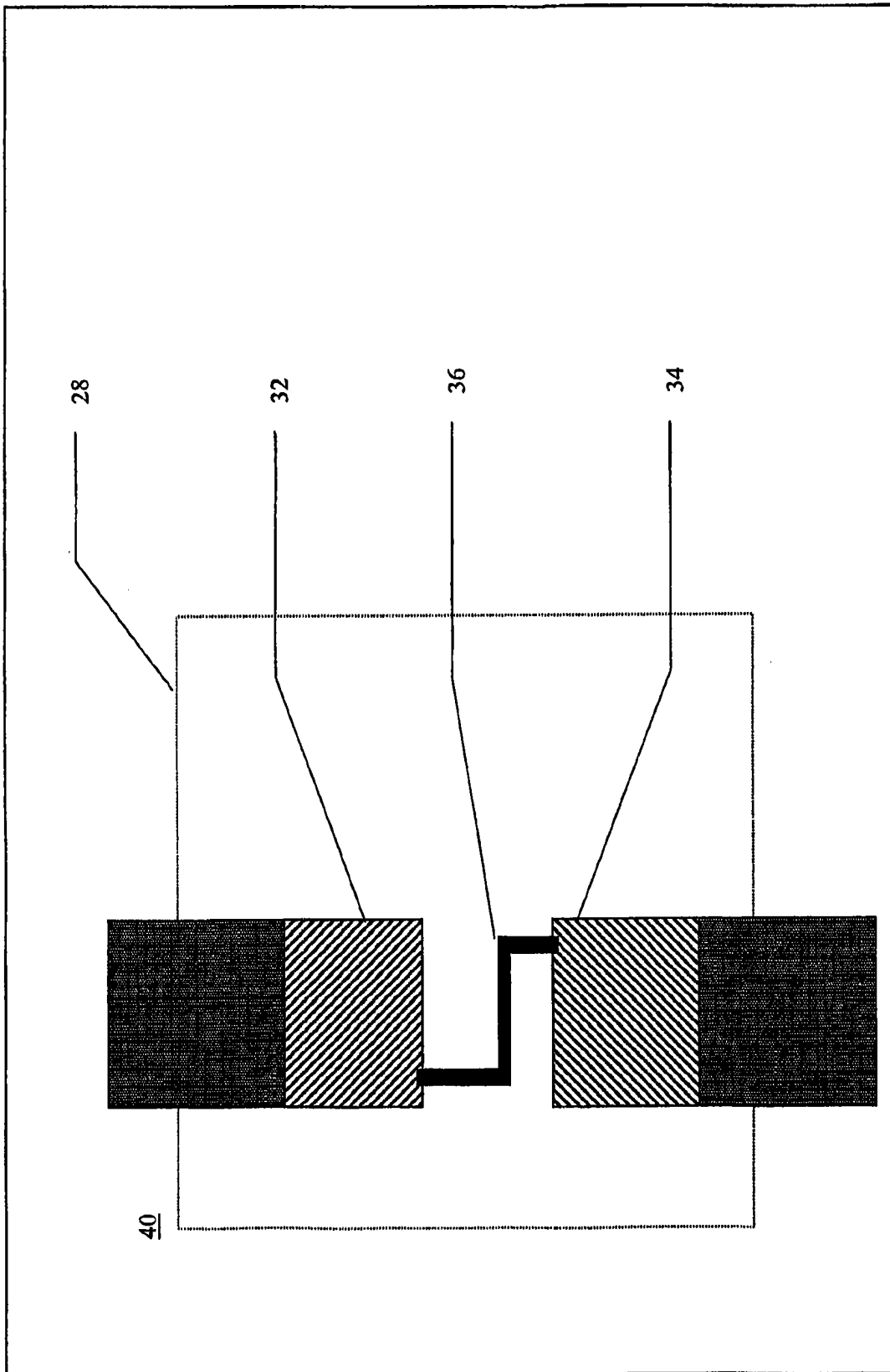


图 4C

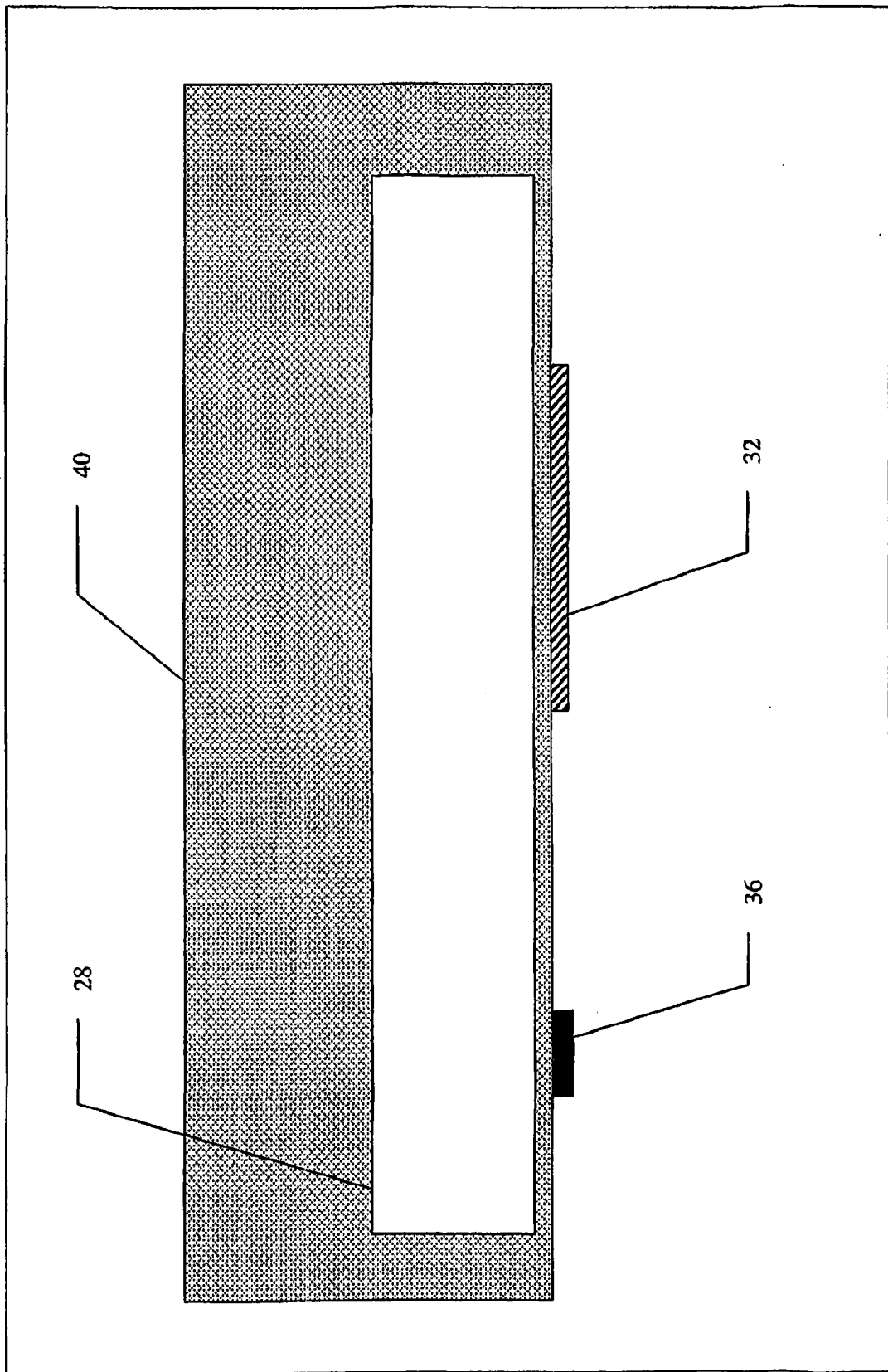


图 5

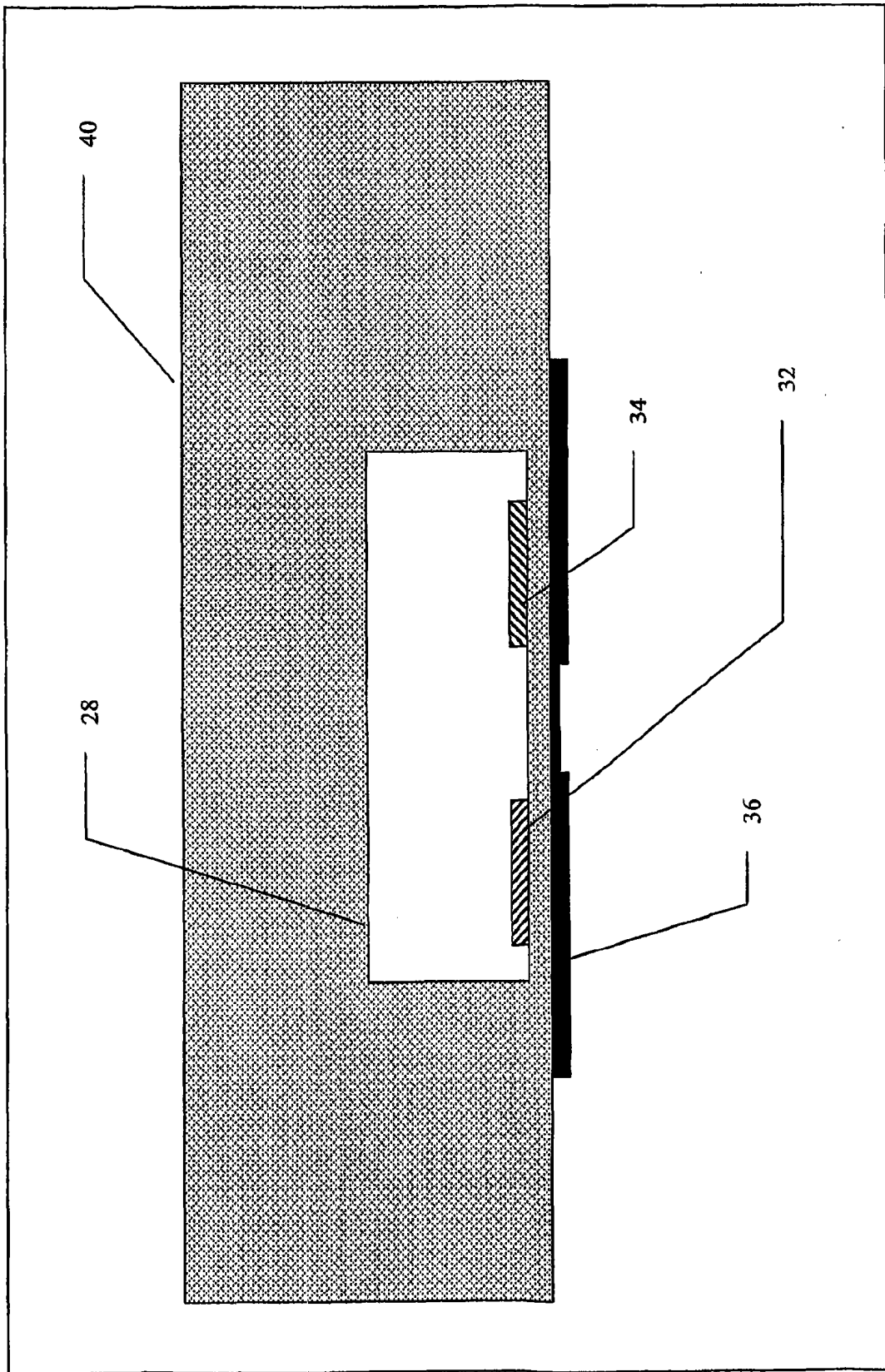


图 6

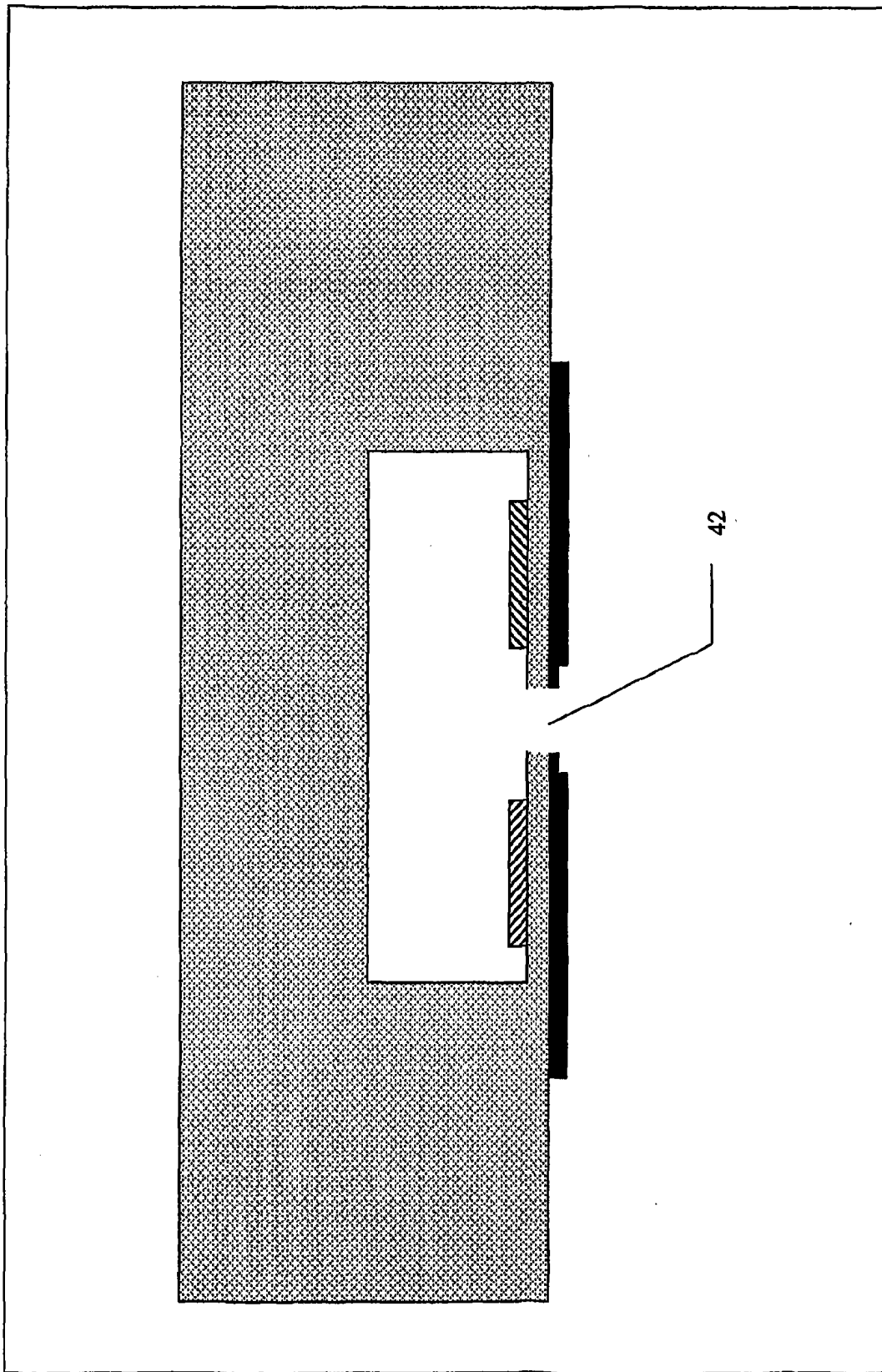


图 7

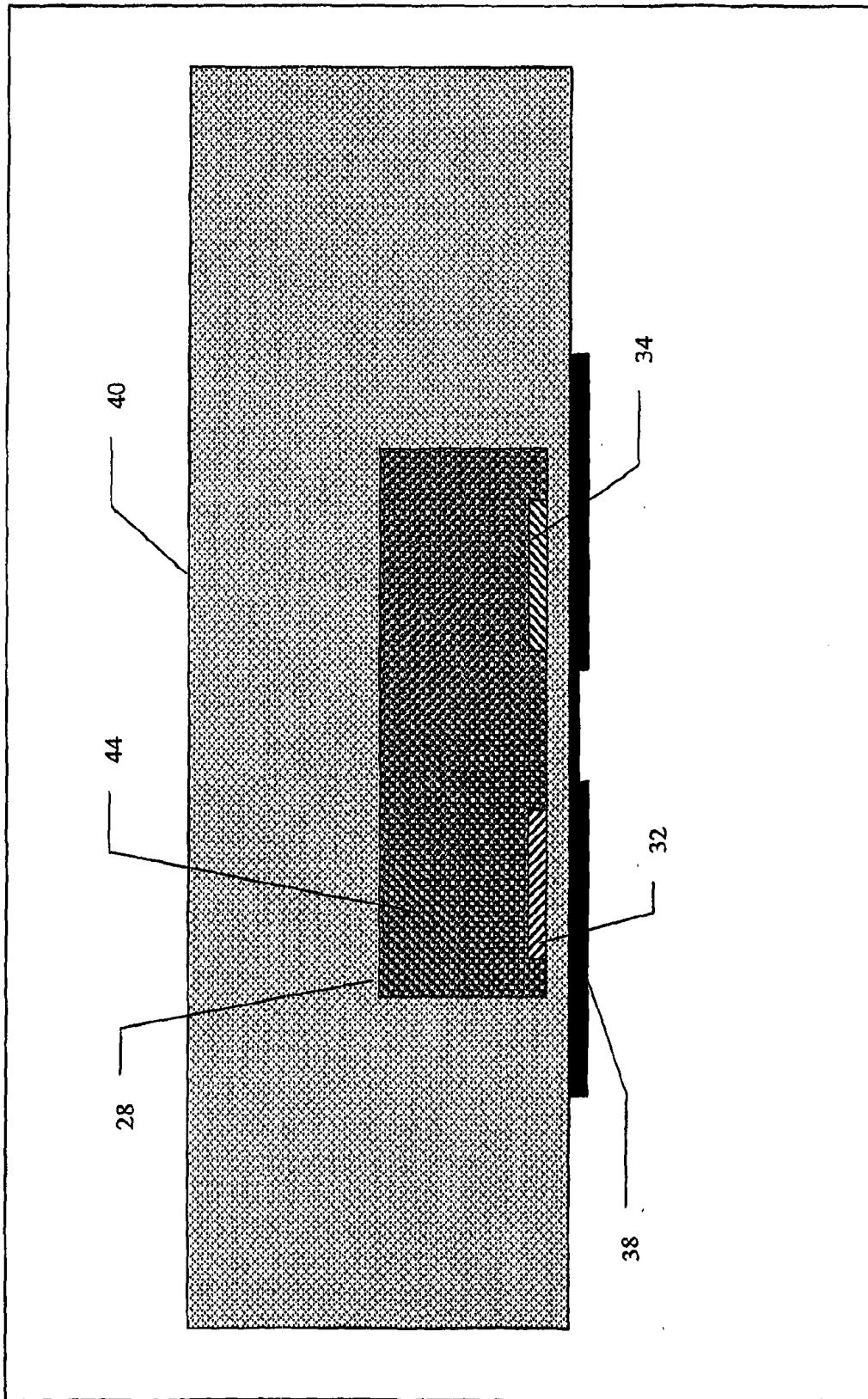


图 8

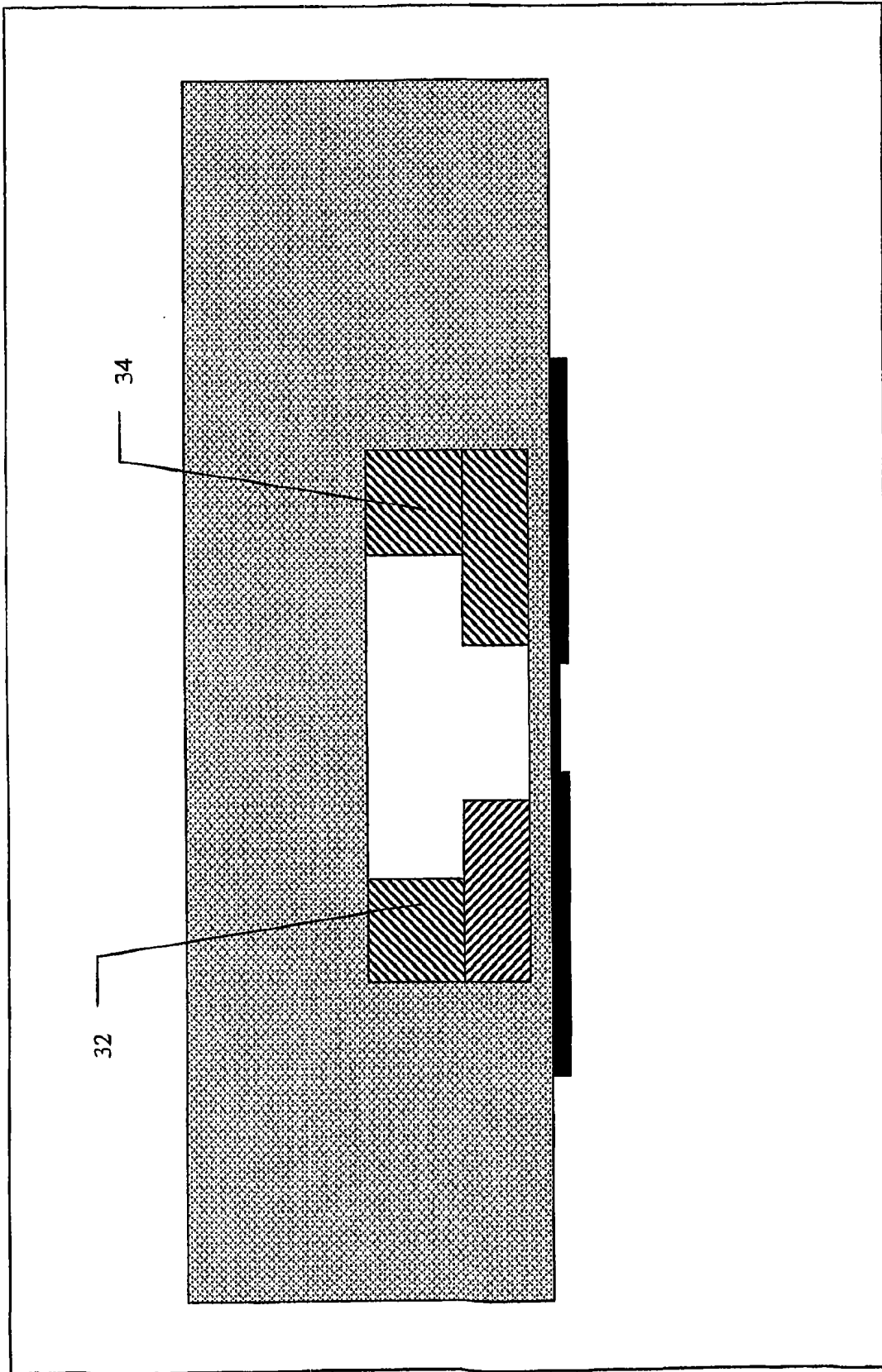


图 9

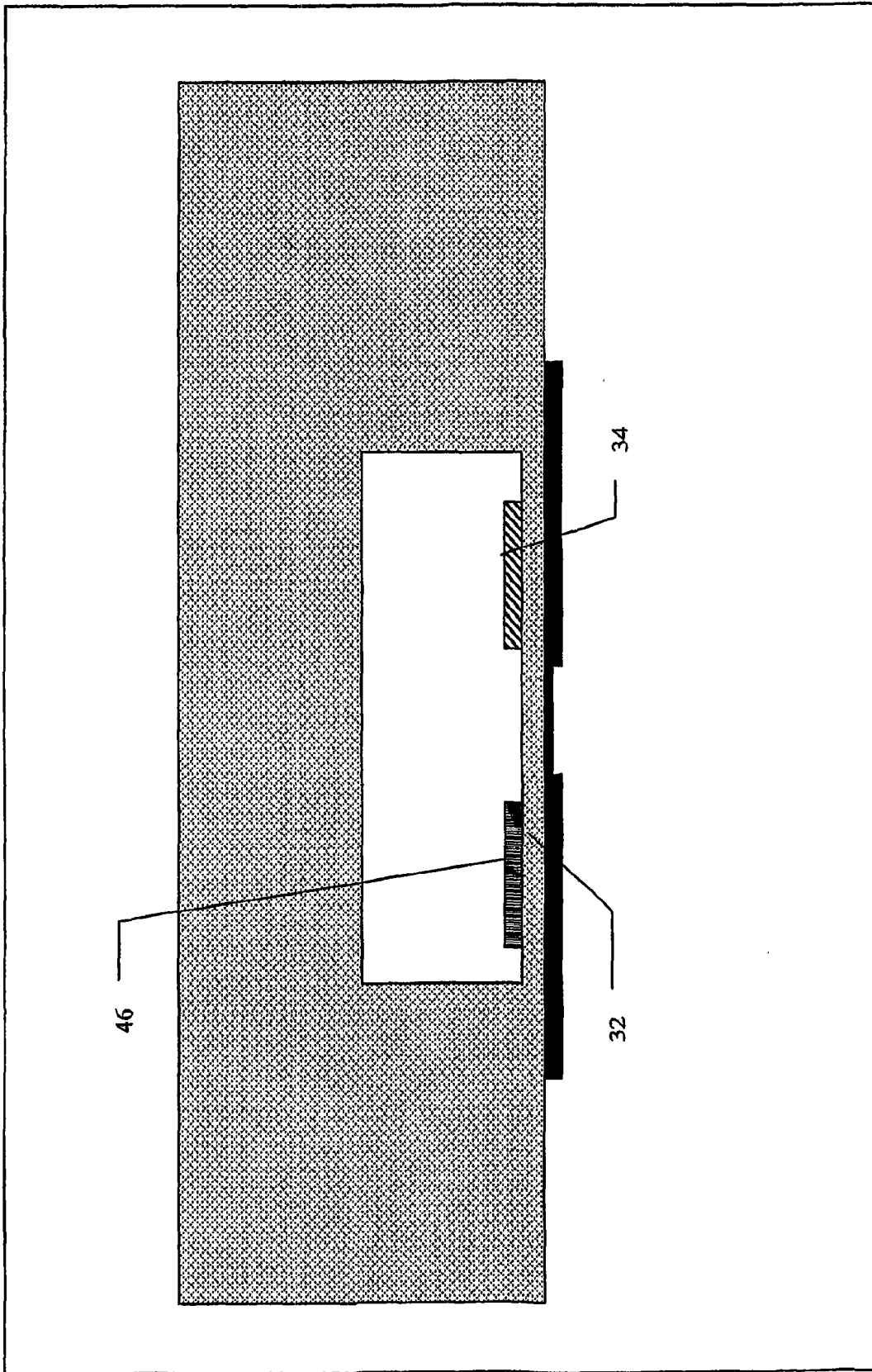


图 10

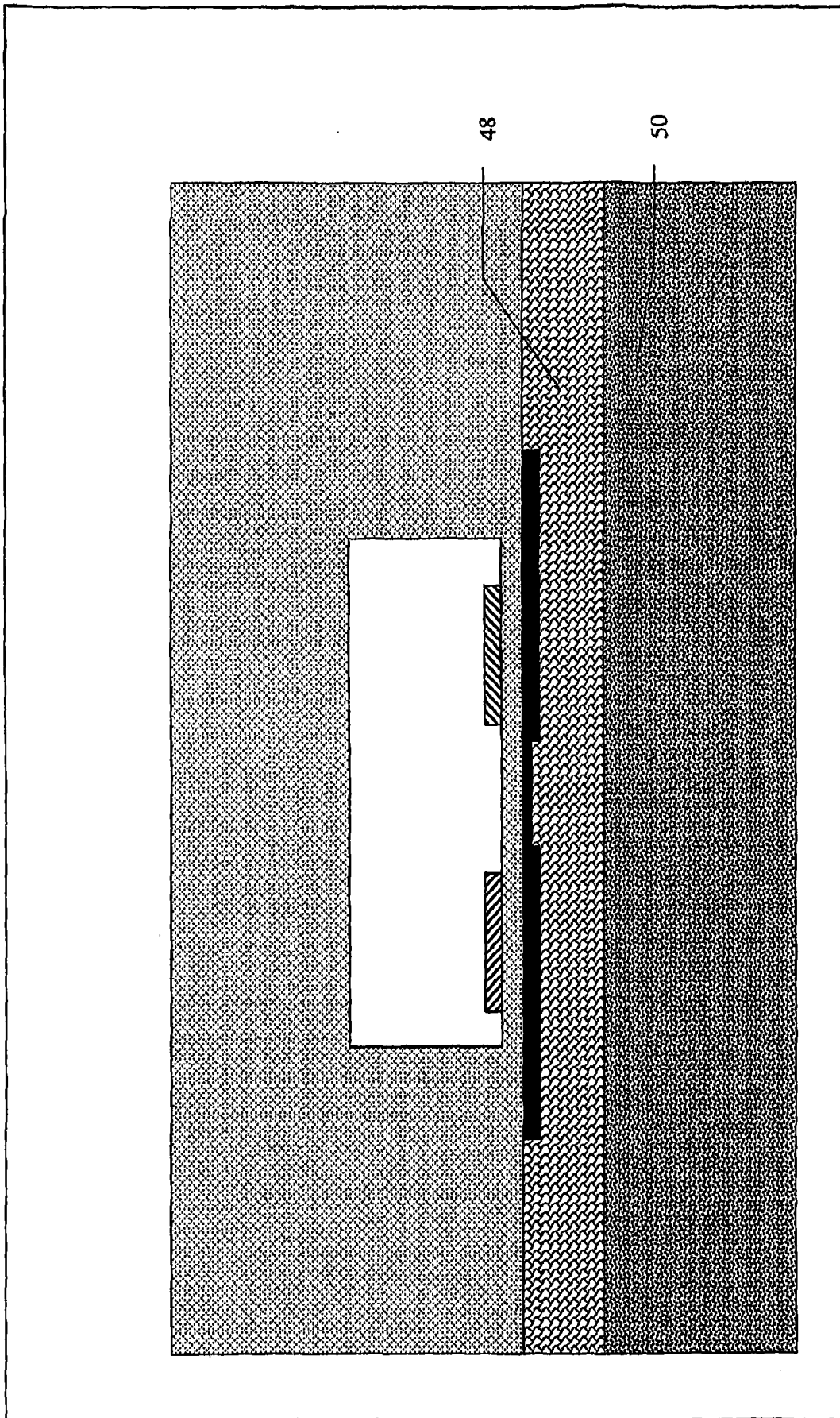


图 11

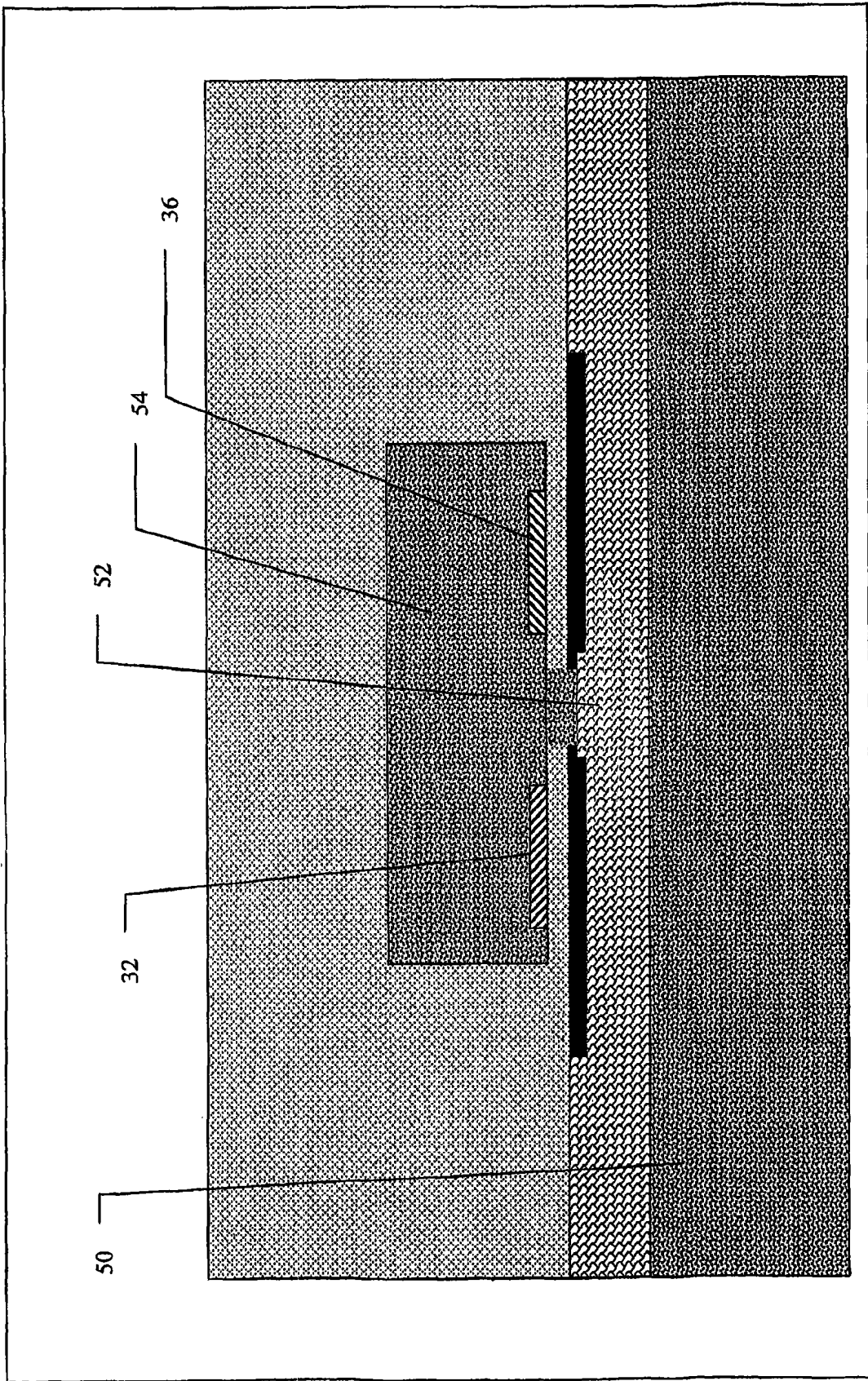


图 12

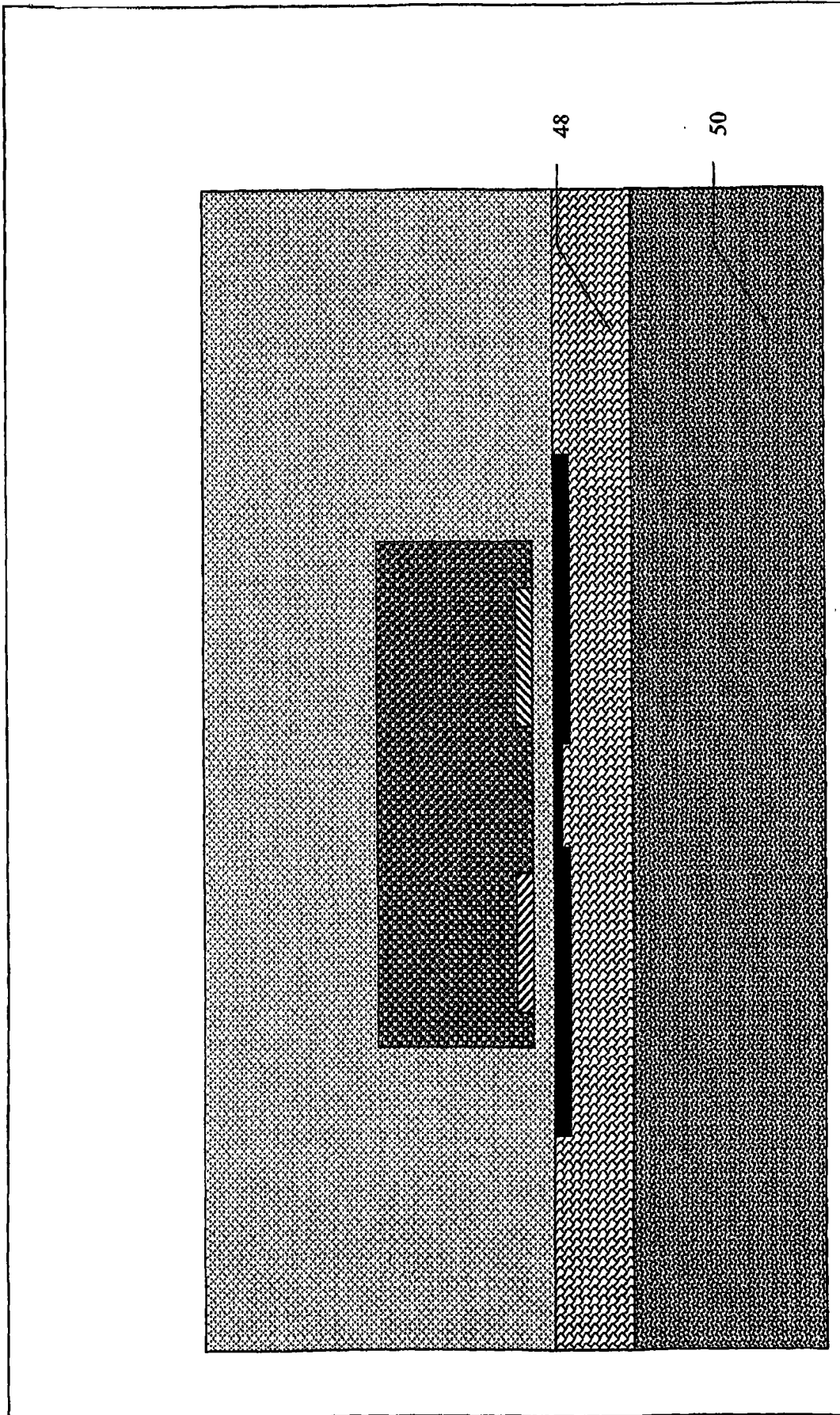


图 13

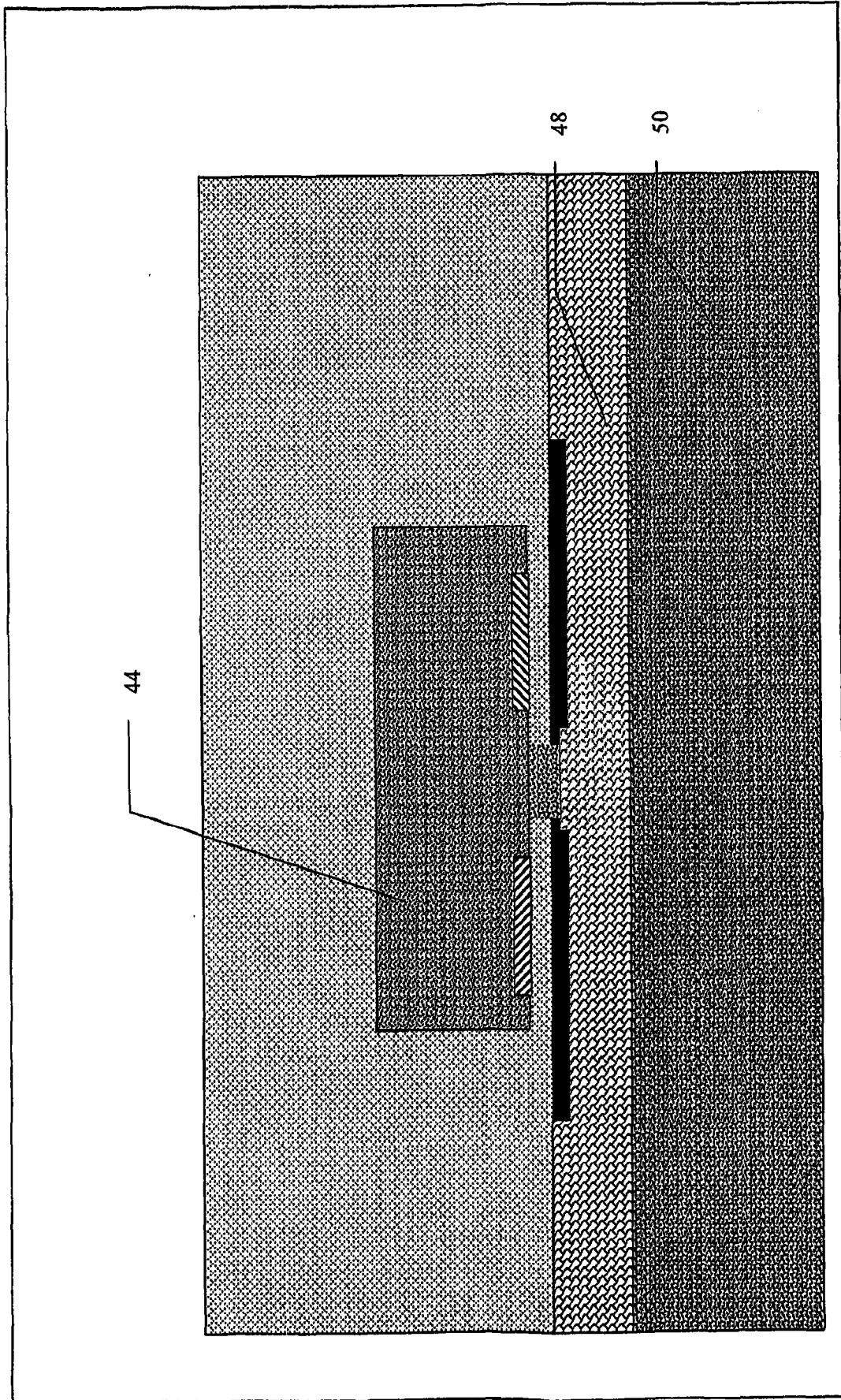


图 14

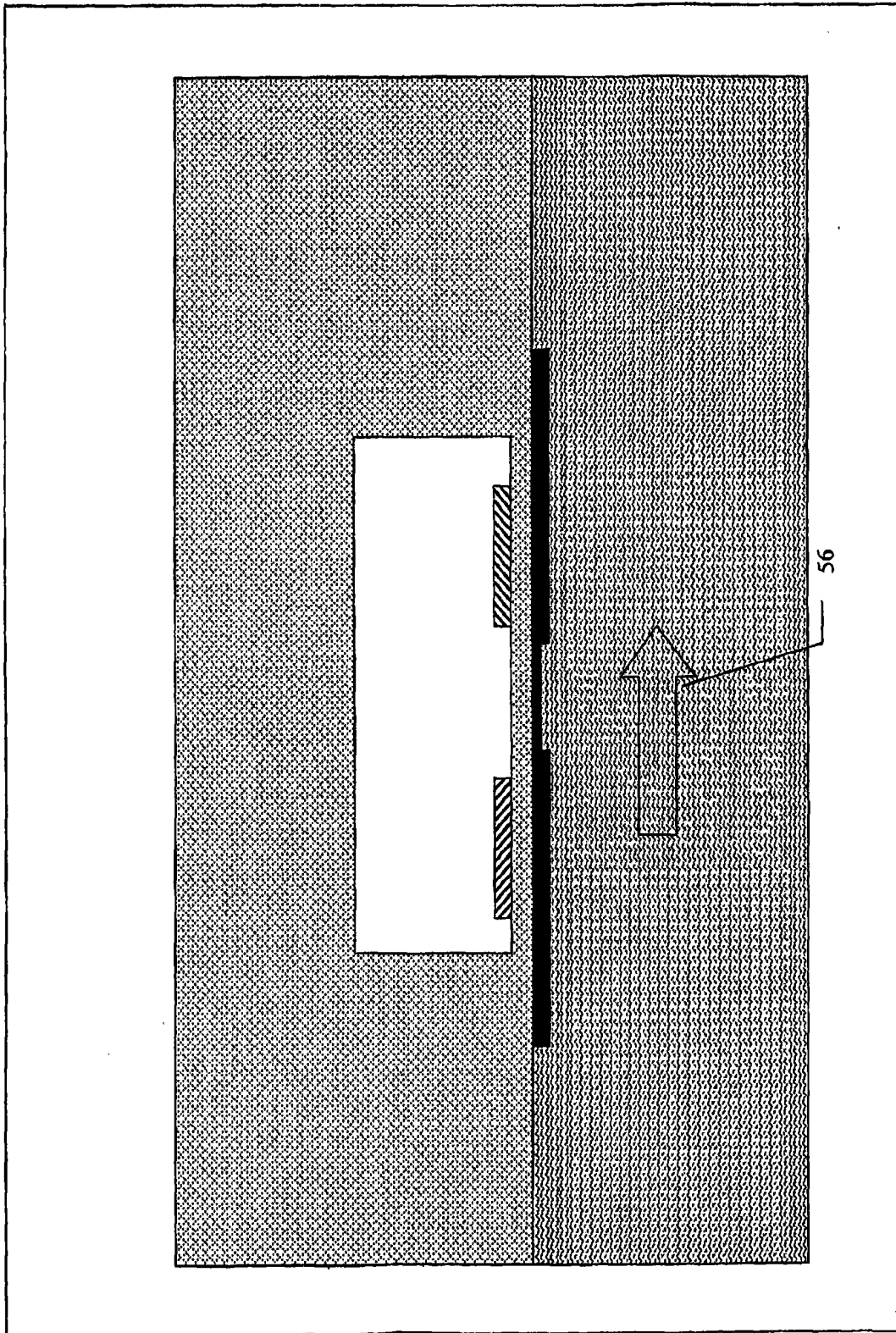


图 15

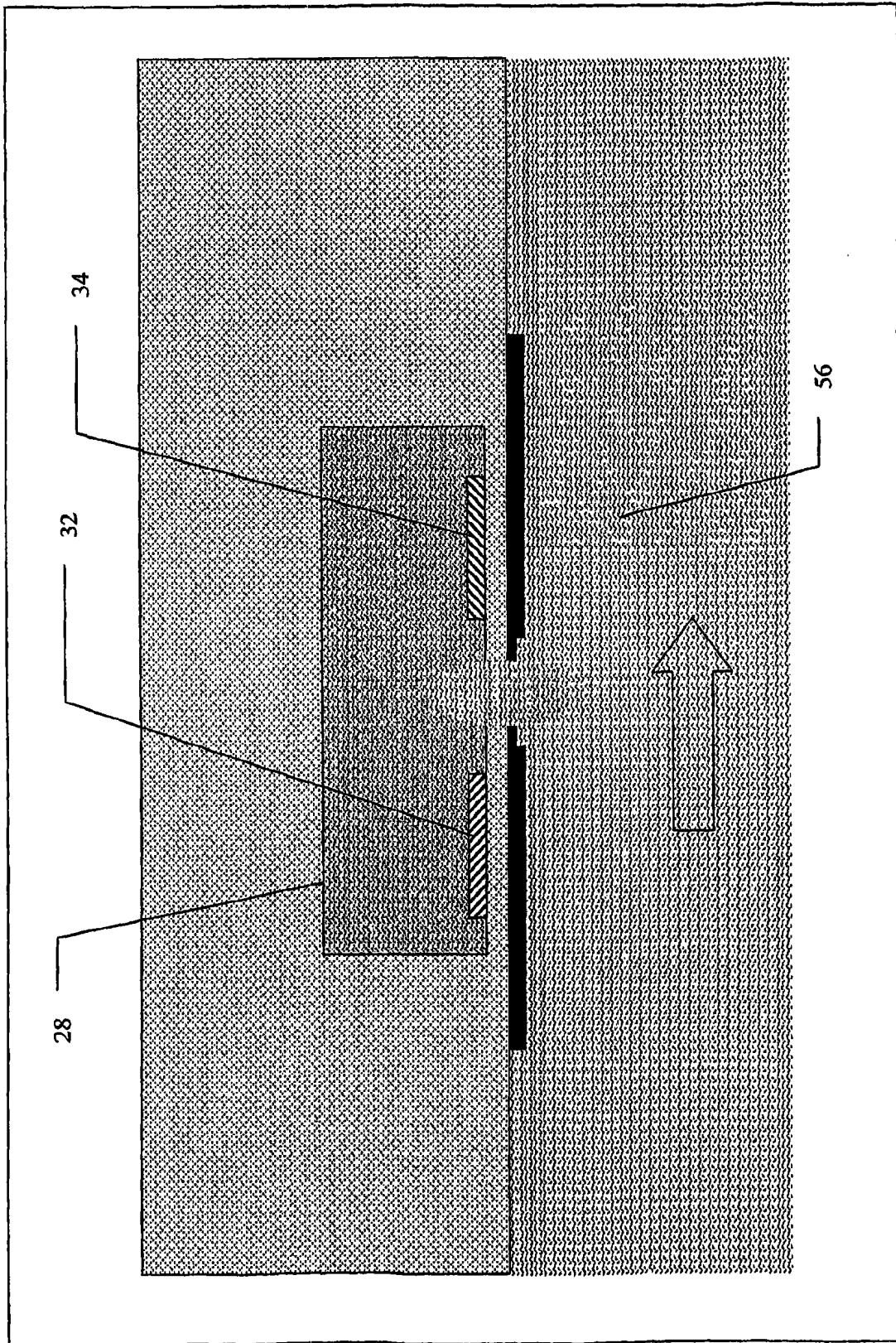


图 16

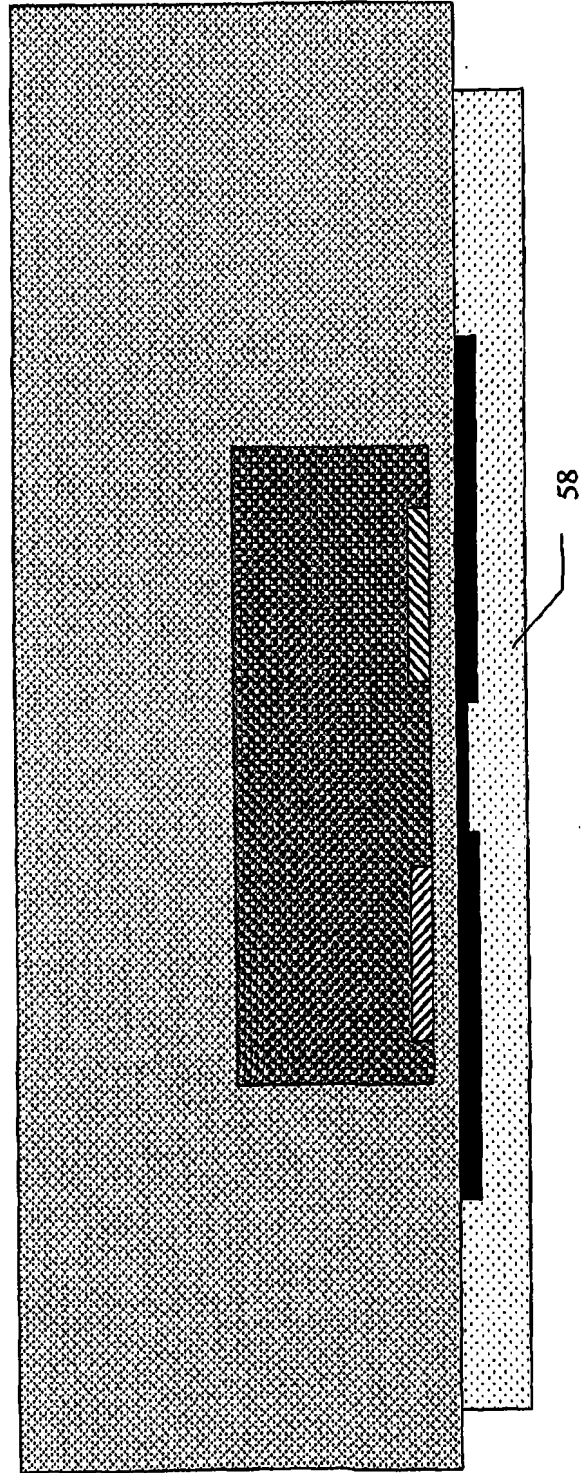


图 17

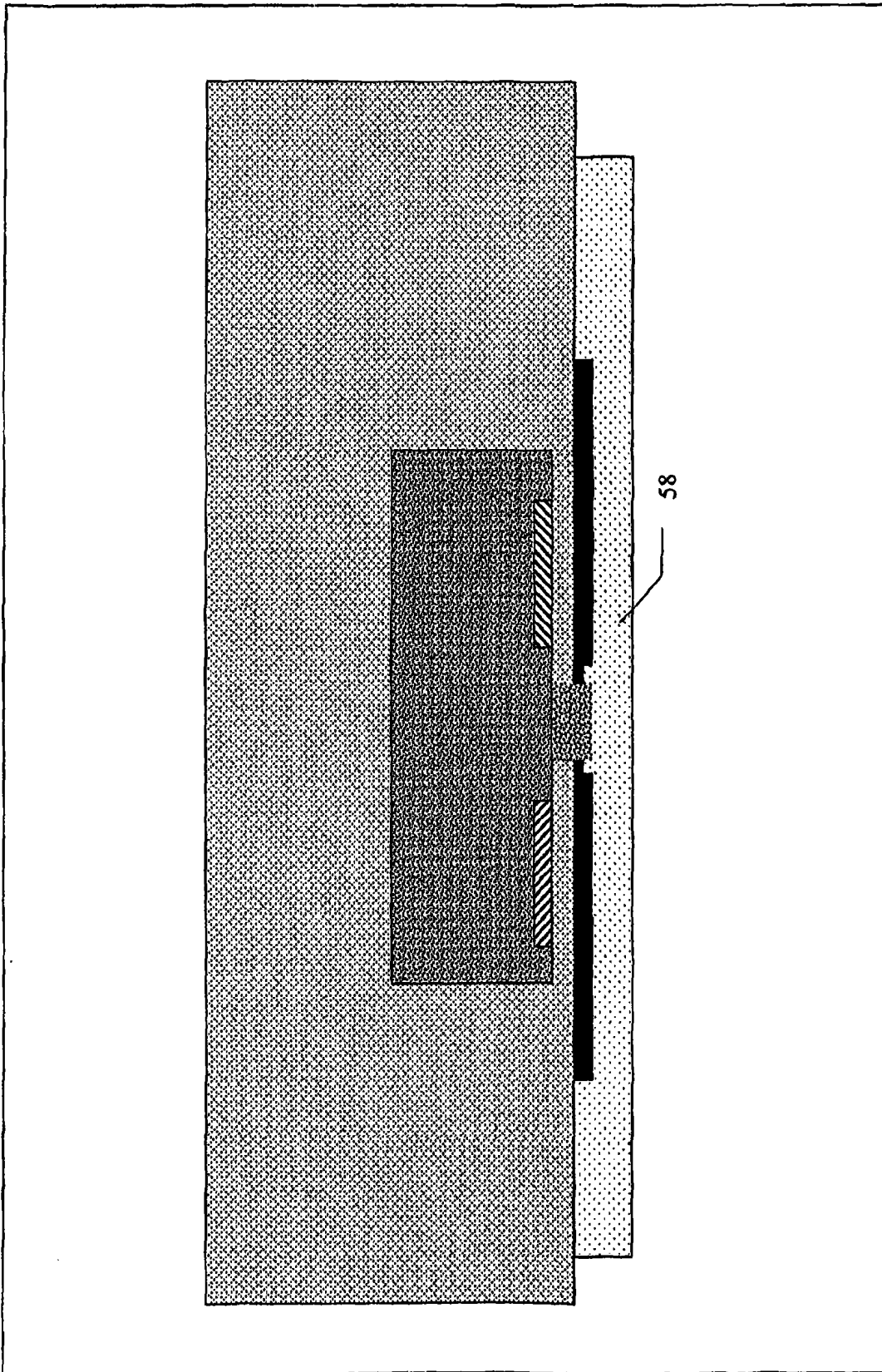


图 18

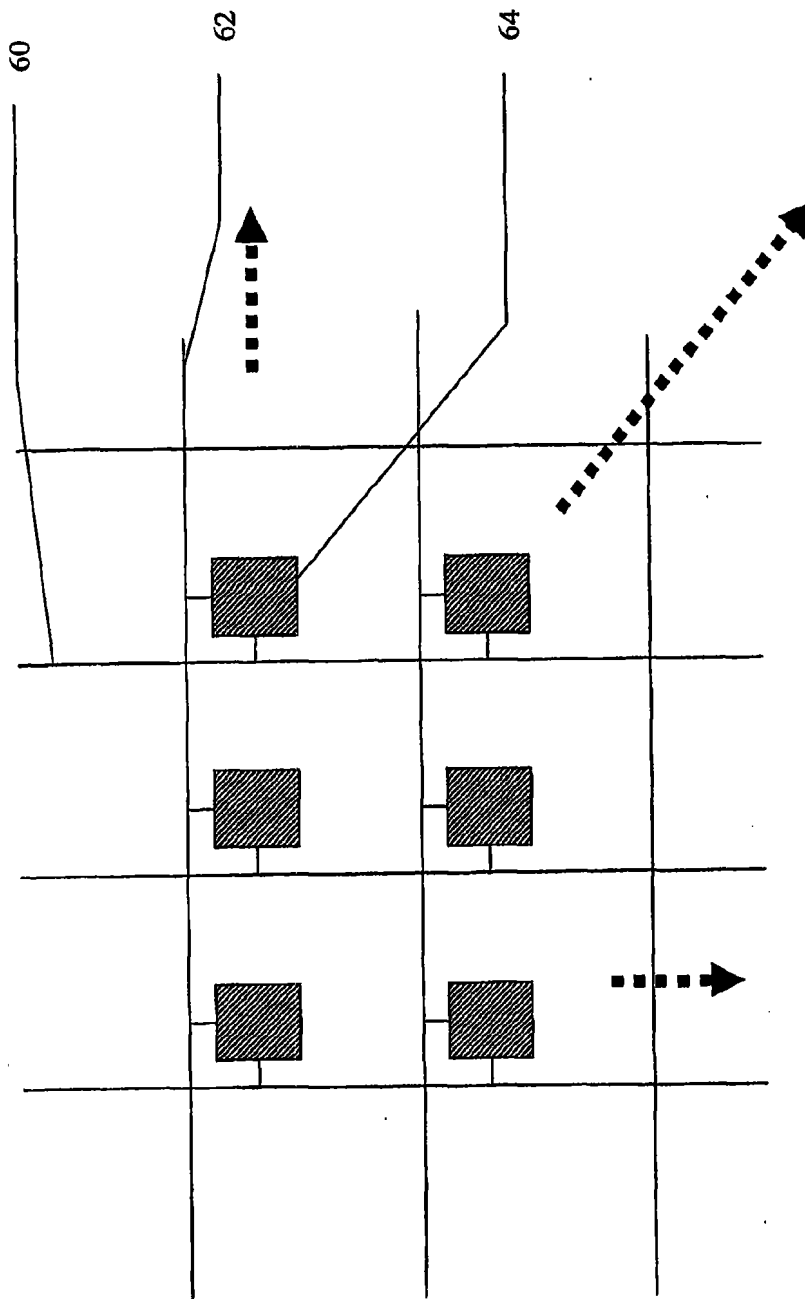


图 19

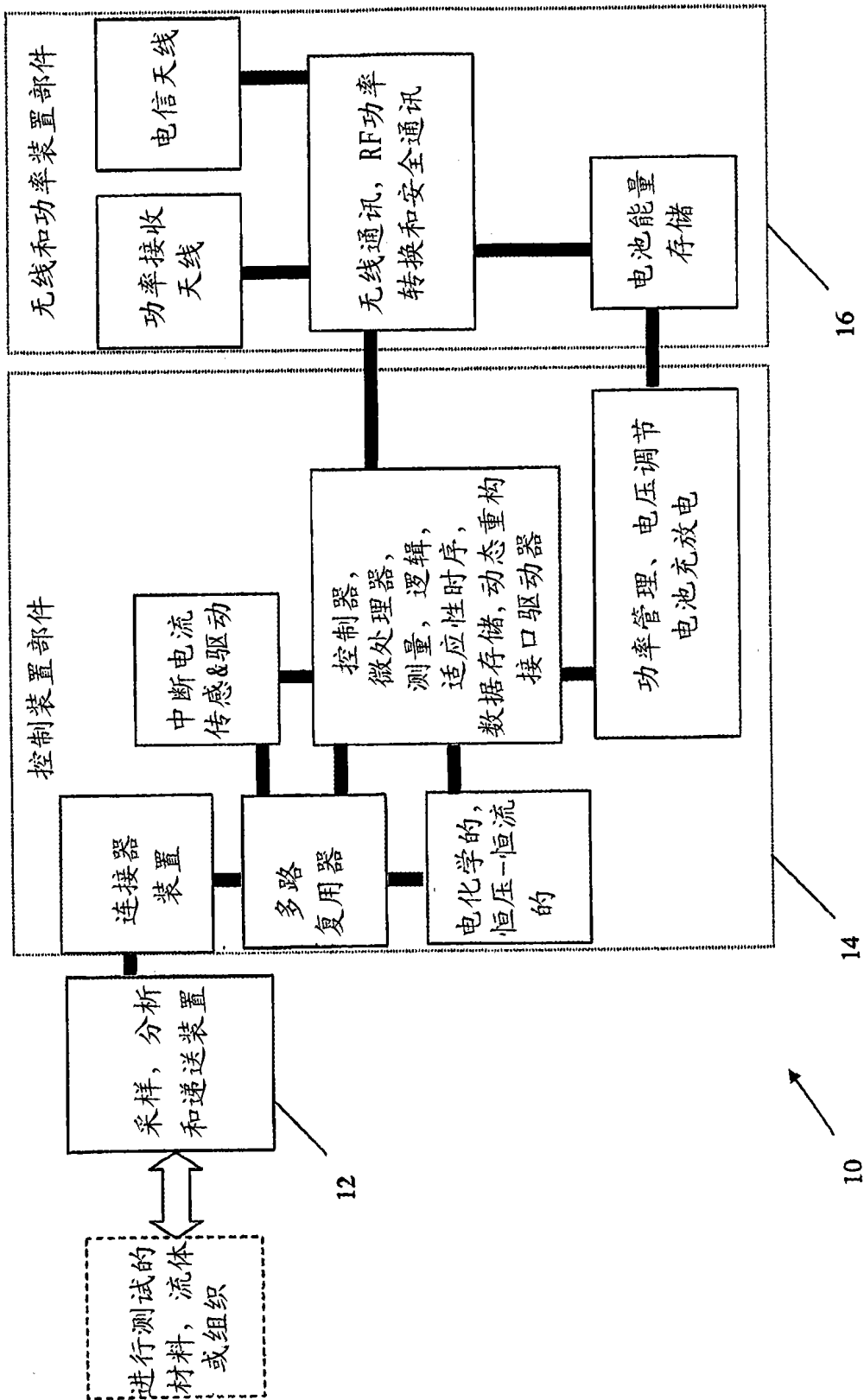


图 20

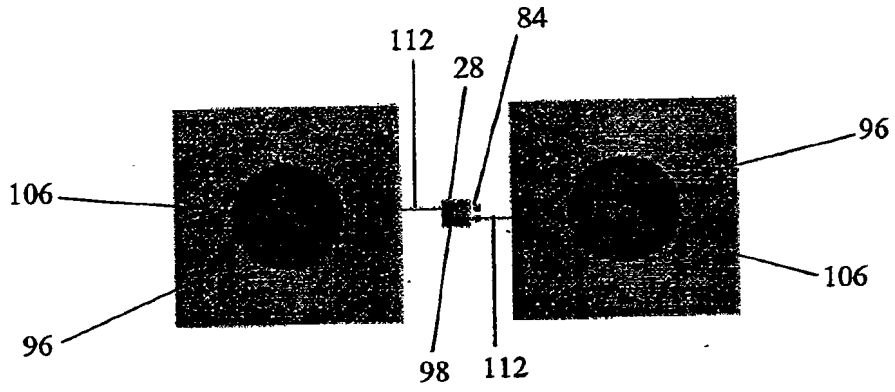


图 22

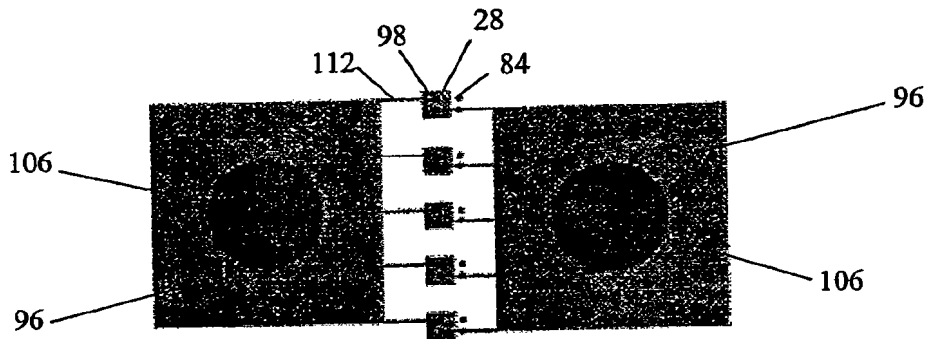


图 23

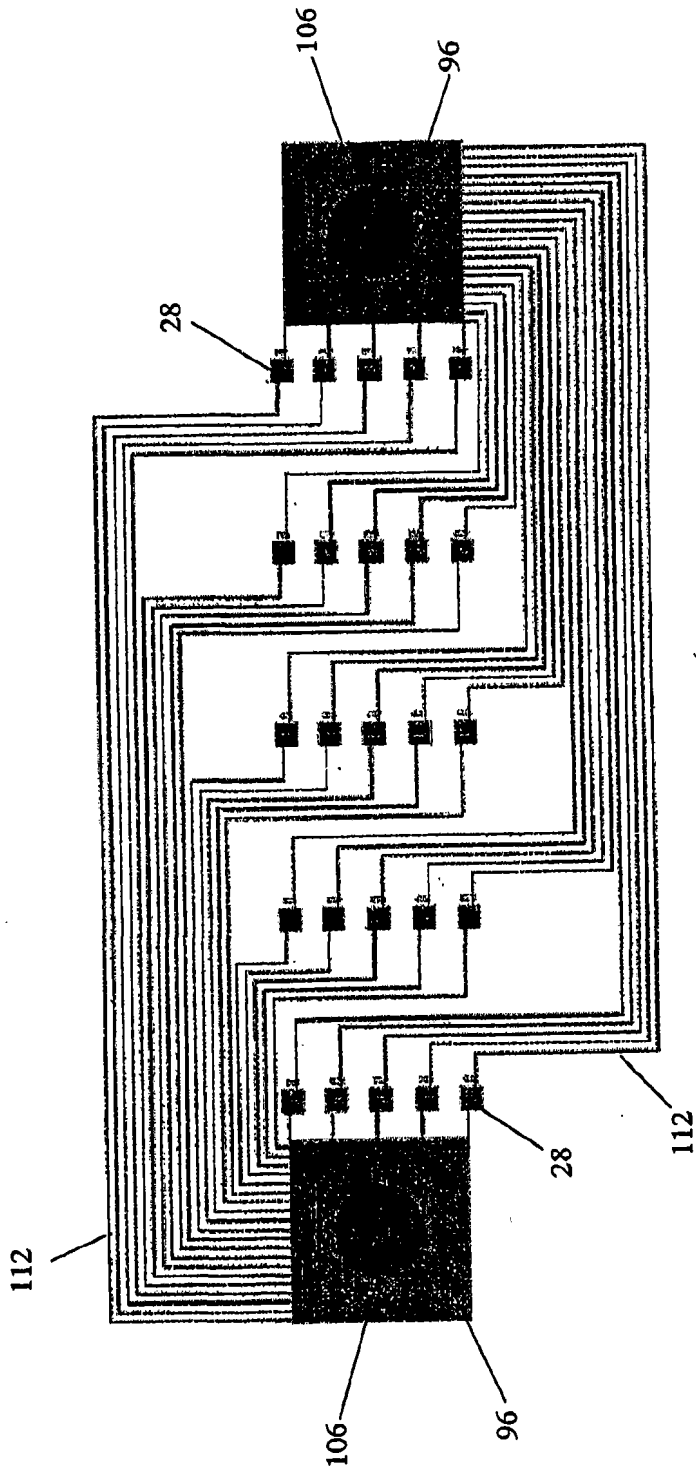


图 24

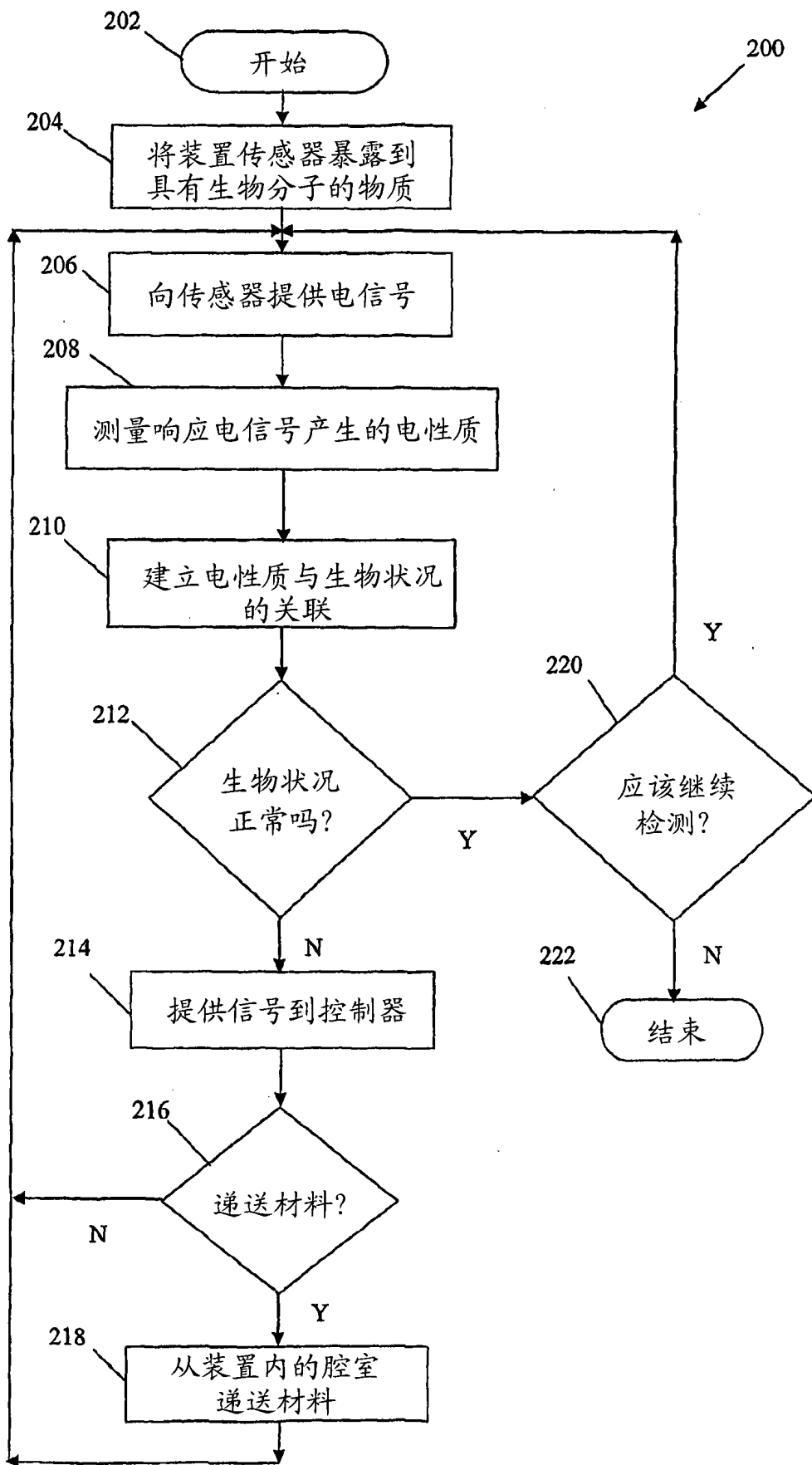


图 25

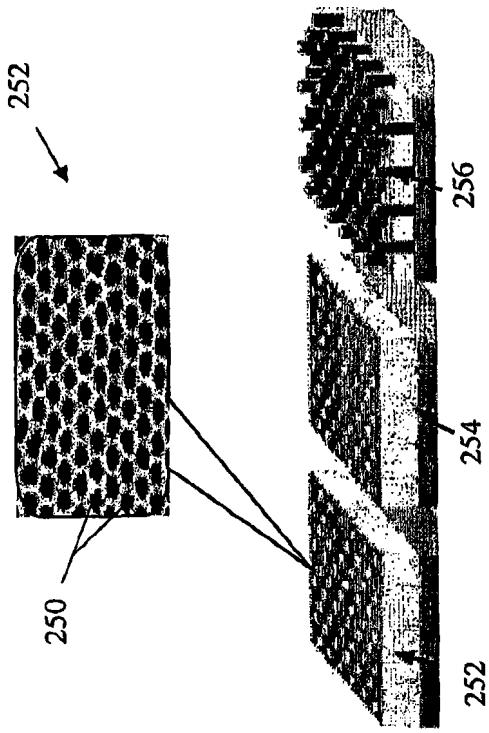


图 26

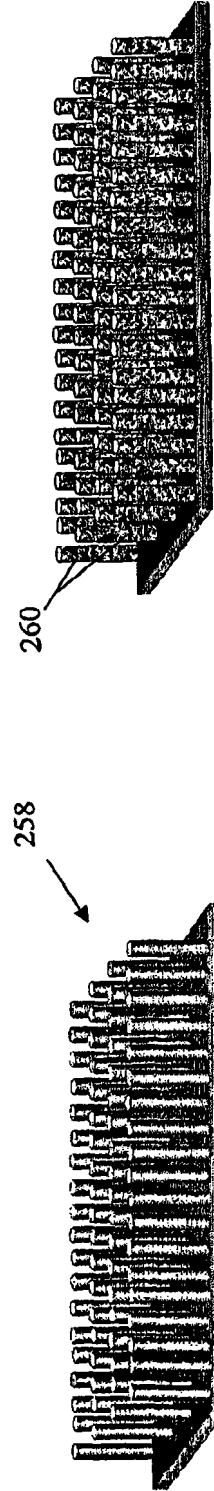


图 27

图 28

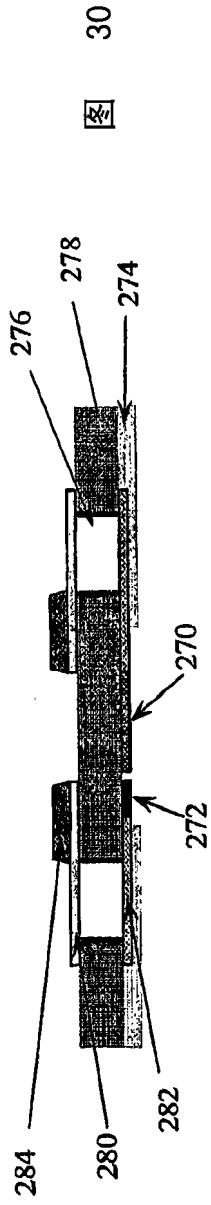


图 30

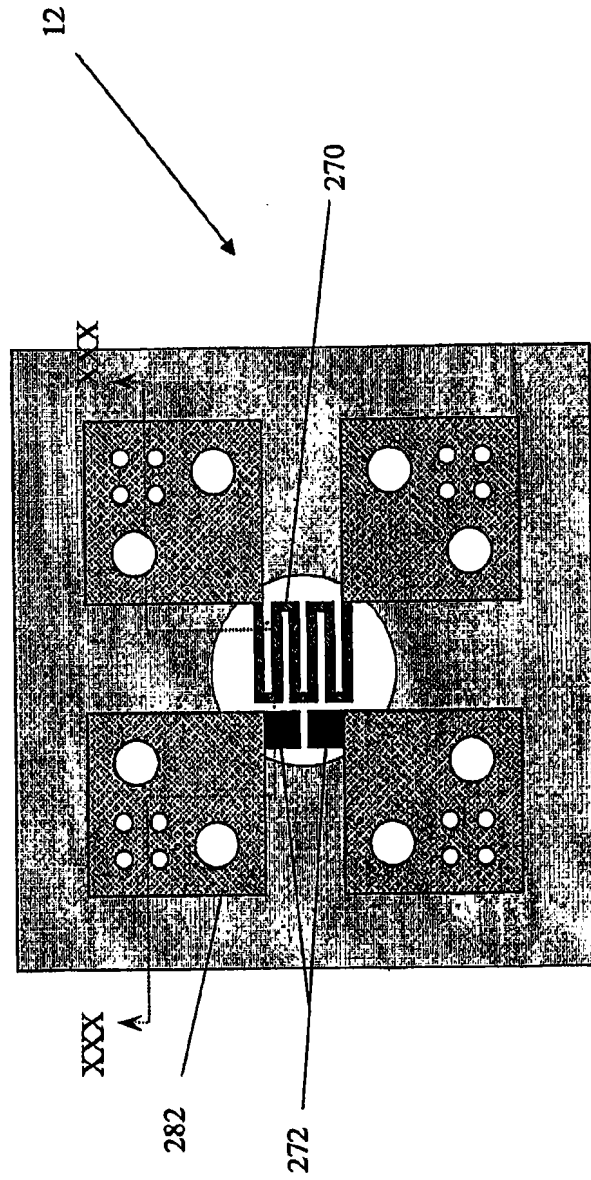


图 29

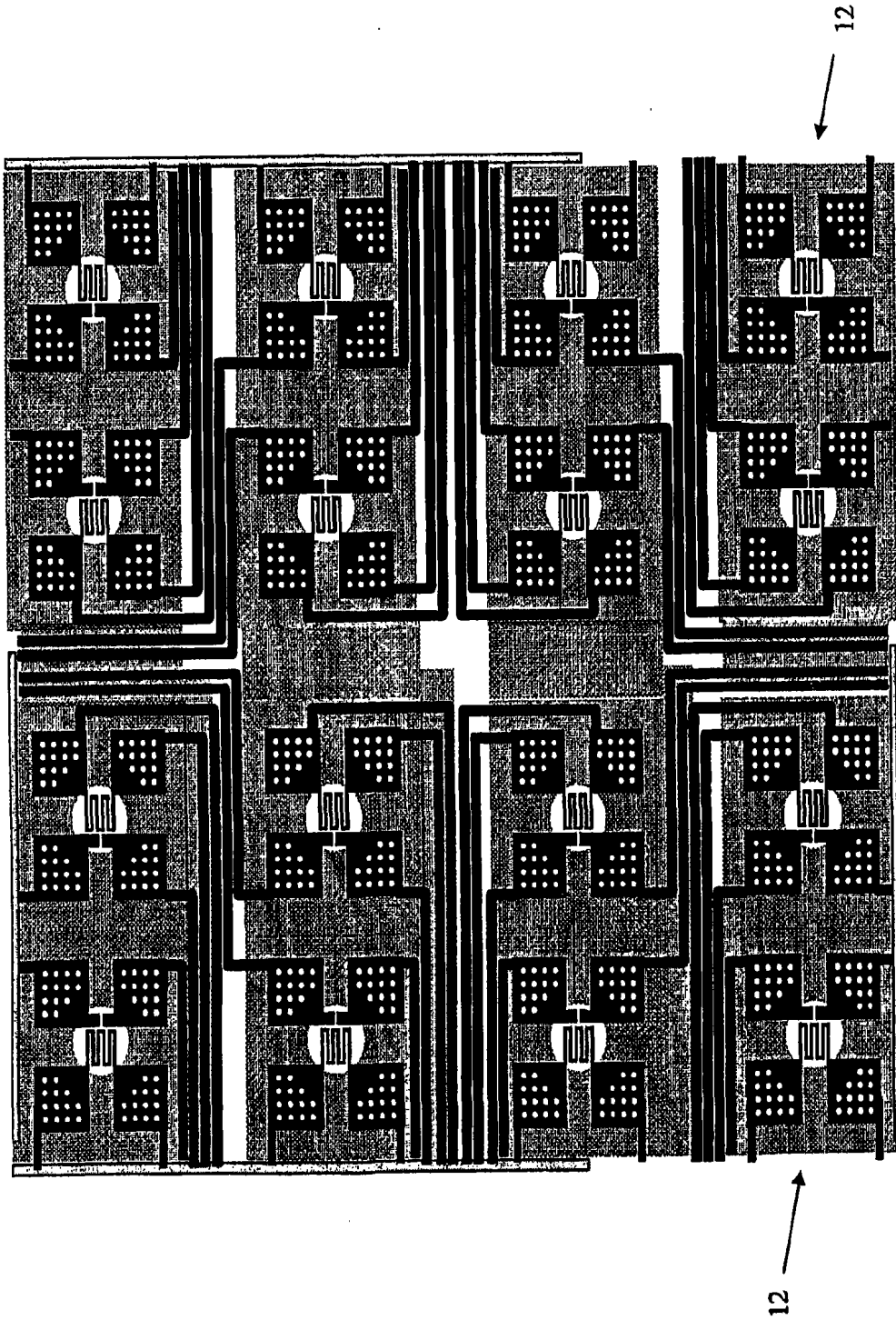


图 31

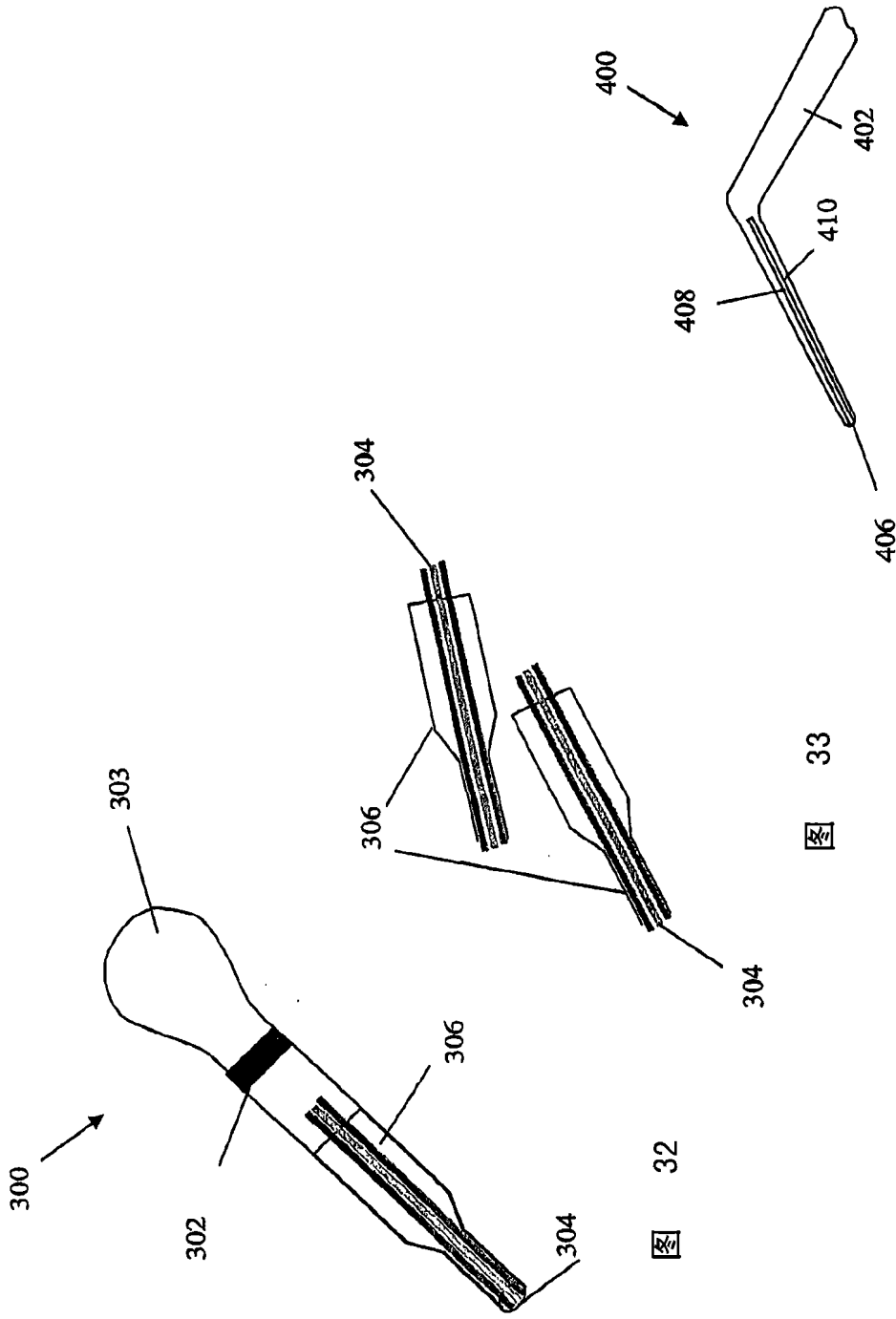


图 34

图 33

图 32

专利名称(译)	用于监测和递送的柔性设备和方法		
公开(公告)号	CN101365381A	公开(公告)日	2009-02-11
申请号	CN200680052540.8	申请日	2006-06-14
[标]申请(专利权)人(译)	弹性医疗系统有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	弹性医疗系统有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	弹性医疗系统有限责任公司		
[标]发明人	JF 卡里 M 帕兰贾普		
发明人	J·F·卡里 M·帕兰贾普		
IPC分类号	A61B5/05 A61B5/00 C12M1/00 C12Q1/00 C12Q1/02 C12Q1/68 C12Q1/70 A61M1/00 A61M31/00 G01N33/53		
CPC分类号	Y02A50/53 Y02A50/58		
代理人(译)	段晓玲		
优先权	PCT/US2005/044287 2005-12-09 WO		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明主要涉及一种系统和方法，其同时具有小型柔性可配置的系统和多水平基片采样、快速分析、生物样品储存和递送的功能，以在活组织或来自活有机体的物质上实施。采样类型可包括化学、生化、生物、热学、机械、电、磁、和光学采样。一般来说，在采样位点进行的分析测量取得的样品并记录其值。生物样品储存功能将少量分析物样品进行封装并存放以便之后的检测或分析，这种检测或分析通过所述系统在有机体上进行或者通过独立的分析系统在远程位置进行。一旦储存后，所述样品就可以提供精确采样时间时的生物状态记录。在采样位点处的递送可包括化学、生化、生物、热学、机械、电、磁、和光学刺激。

