

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 1/05 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880011437.8

[43] 公开日 2010 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 101686800A

[22] 申请日 2008.2.1

[21] 申请号 200880011437.8

[30] 优先权

[32] 2007.2.1 [33] US [31] 60/887,780

[32] 2007.2.14 [33] US [31] 60/889,871

[32] 2007.2.14 [33] US [31] 60/889,868

[32] 2007.6.1 [33] US [31] 60/941,444

[32] 2007.7.11 [33] US [31] 60/949,198

[32] 2007.7.11 [33] US [31] 60/949,223

[32] 2007.7.11 [33] US [31] 60/949,208

[32] 2007.8.18 [33] US [31] 60/956,694

[86] 国际申请 PCT/US2008/052845 2008.2.1

[87] 国际公布 WO2008/095183 英 2008.8.7

[85] 进入国家阶段日期 2009.10.9

[71] 申请人 普罗秋斯生物医学公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 T·罗伯森 G·萨瓦奇
M·奇德布利克 Y·贝扎迪
B·科斯特洛 J·弗兰克
H·哈菲奇 T·哈尼夫
D·奥赖利

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张雪梅 王忠忠

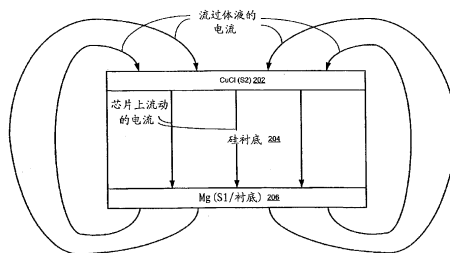
权利要求书 6 页 说明书 65 页 附图 30 页

[54] 发明名称

可摄入事件标记器系统

[57] 摘要

提供可摄入事件标记器系统，其包括可摄入事件标记器(也就是 IEM)和个人信号接收器。IEM 的实施例包括标识器，其可以或可以不存在于生理可接受载体中。标识器的特征在于，其一旦与身体的目标内部生理部位(诸如消化道内部目标部位)接触就被激活。个人信号接收器被配置为与例如体内或体上的生理位置相关联，以及接收来自 IEM 的信号。在使用期间，IEM 广播由个人信号接收器接收的信号。



1. 一种系统，包括：

可摄入事件标记器组合物，其一旦与目标生理部位接触就发射信号，且不包括活性剂；以及

信号接收器，其被配置为接收由所述可摄入事件标记器产生的信号，其中所述接收器的尺寸被设计为以基本不影响活体受检者的移动的方式与所述活体受检者稳定地相关联。

2. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述IEM包括包含信号发生功能块和电源功能块两者的集成电路。

3. 根据权利要求2所述的系统，其中，所述电源功能块包括第一和第二不同的电极材料。

4. 根据权利要求3所述的系统，其中，所述第一和第二电极材料存在于包括所述集成电路的固体支持件的不同表面上。

5. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述信号接收器包括至少一个电极。

6. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述信号接收器包括两个电极。

7. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述信号接收器还包括发电元件。

8. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述信号接收器还包括数据存储元件。

9. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述信号接收器还包括生理传感器。

10. 根据权利要求9所述的系统，其中，所述生理传感器被配置为提供从包括下列数据的组中选择的数据：呼吸、心率、温度和血压。

11. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述信号接收器包括：

(i) 被配置为接收信号的第一和第二电极；

(ii) 信号解调器；

(iii) 信号发射器；

(iv) 数据存储元件；以及

(v) 电源。

12. 根据权利要求11所述的系统，其中，所述信号接收器包括包含从包括下列元件的组中选择的至少一个元件的集成电路：(i) 被配置为接收

信号的第一和第二电极；(ii) 信号解调器；(iii) 信号发射器；以及(iv) 数据存储元件。

13. 根据权利要求12所述的系统，其中，所述信号接收器还包括时钟元件。

14. 根据权利要求13所述的系统，其中，所述信号接收器还包括前置放大器。

15. 根据权利要求14所述的系统，其中，所述信号接收器还包括微处理器。

16. 根据权利要求11所述的系统，其中，所述第一和第二电极被配置为接收信号和感测生物标记。

17. 根据权利要求16所述的系统，其中，所述生物标记从包括下述生物标记的组中选择：心电图、心率、呼吸率和液体状态。

18. 根据权利要求16所述的系统，其中，所述信号接收器还包括不同于所述第一和第二电极的生理传感器。

19. 根据权利要求18所述的系统，其中，所述不同于所述第一和第二电极的生理传感器从包括以下传感器的组中选择：温度传感器、压力传感器和分析物检测器、运动传感器或应变计。

20. 根据权利要求1所述的系统，其中，所述系统还包括被配置为接收来自所述信号接收器的数据的外部数据接收器。

21. 根据权利要求20所述的系统，其中，所述外部数据接收器还包括数据存储元件、数据处理元件、数据显示元件、数据传输元件和通知机构以及用户接口中的至少一个。

22. 根据权利要求21所述的系统，其中，所述外部数据接收器从包括以下的组中选择：床侧监视器、PDA、蜂窝电话和个人计算机。

23. 一种可摄入事件标记器组合物，其一旦与目标生理部位接触就发射信号，且不包括活性剂。

24. 根据权利要求23所述的可摄入事件标记器，其中，所述IEM包括包含信号发生功能块和电源功能块两者的集成电路。

25. 根据权利要求24所述的可摄入事件标记器，其中，所述电源功能块包括第一和第二不同的电极材料。

26. 根据权利要求25所述的可摄入事件标记器，其中，所述第一和第二电极材料存在于包括所述集成电路的固体支持件的不同表面上。

27. 根据权利要求23所述的可摄入事件标记器，其中，所述事件标记器包括包含短路电阻串联电池组的电池组元件。

28. 根据权利要求27所述的可摄入事件标记器，其中，所述短路电阻串联电池组由两个或更多个电池组结构构成。

29. 根据权利要求28所述的可摄入事件标记器，其中，每个所述电池组结构均包括具有阳极和阴极的室。

30. 根据权利要求29所述的可摄入事件标记器，其中，所述室包括液体进入端口和液体流出端口。

31. 根据权利要求30所述的可摄入事件标记器，其中，所述端口中的至少一个包括半透膜片。

32. 根据权利要求28所述的可摄入事件标记器，其中，所述两个或更多个电池组结构共享共有的边界。

33. 根据权利要求28所述的可摄入事件标记器，其中，所述两个或更多个电池组结构不共享共有的边界。

34. 根据权利要求23所述的可摄入事件标记器，其中，所述可摄入事件标记器包括使用平面处理方案产生的电池组元件。

35. 根据权利要求34所述的可摄入事件标记器，其中，所述标识器一旦与目标部位处存在的目标部位液体接触就被激活。

36. 根据权利要求35所述的可摄入事件标记器，其中，所述标识器包括：

(i) 固体支持件；以及

(ii) 第一和第二电极，其中，所述第一和第二电极：(a) 至少部分地存在于所述固体支持件的相同表面上；或者 (B) 存在于彼此结合的不同固体支持件上。

37. 根据权利要求36所述的可摄入事件标记器，其中，所述第一和第二电极存在于所述固体支持件的相同表面上。

38. 根据权利要求37所述的可摄入事件标记器，其中，所述可摄入事件标记器包括在所述固体支持件的上表面上位于阳极侧面的两个阴极。

39. 根据权利要求38所述的可摄入事件标记器，其中，所述可摄入事件标记器包括：阴极，其完全存在于所述固体支持件的上表面上；以及阳极，其部分地存在于所述固体支持件的所述上表面上且部分地存在于所述固体支持件的另一表面上。

40. 根据权利要求38所述的可摄入事件标记器，其中，所述标识器包括布置在所述固体支持件的上表面上的共有阴极上面的两个或更多个阳极。

41. 根据权利要求38所述的可摄入事件标记器，其中，所述标识器包括布置在所述固体支持件的上表面上的共有阴极下面的两个或更多个阳极。

42. 根据权利要求38所述的可摄入事件标记器，其中，所述标识器包括由阴极和阳极限定的室，其中，所述阳极包括一个或多个开口。

43. 根据权利要求37所述的可摄入事件标记器，其中，所述第一和第二电极存在于彼此结合的不同的固体支持件上。

44. 一种信号接收器，其被配置为接收由医药组合物的标识器产生的信号，并且所述信号接收器的尺寸被设计为以基本不影响活体受检者的移动的方式与所述活体受检者稳定地相关联。

45. 根据权利要求44所述的信号接收器，其中，所述信号接收器还包括发电元件。

46. 根据权利要求44所述的信号接收器，其中，所述信号接收器还包括数据存储元件。

47. 根据权利要求44所述的信号接收器，其中，所述信号接收器还包括生理传感器。

48. 根据权利要求47所述的信号接收器，其中，所述生理传感器被配置为提供从包括下述数据的组中选择的数据：呼吸、心率、温度和血压。

49. 根据权利要求44所述的信号接收器，其中，所述信号接收器包括至少一个电极。

50. 根据权利要求49所述的信号接收器，其中，所述信号接收器包括两个电极。

51. 根据权利要求50所述的信号接收器，其中，所述信号接收器包括至少三个电极。

52. 根据权利要求44所述的信号接收器，其中，所述信号接收器包括：

- (i) 被配置为接收信号的第一和第二电极；
- (ii) 信号解调器；
- (iii) 信号发射器；
- (iv) 数据存储元件；以及

(v) 电源。

53. 根据权利要求52所述的信号接收器，其中，所述信号接收器包括包含从包括以下元件的组中选择的至少一个元件的集成电路：(i) 配置为接收信号的第一和第二电极；(ii) 信号解调器；(iii) 信号发射器；以及(iv) 数据存储元件。

54. 根据权利要求53所述的信号接收器，其中，所述信号接收器还包括时钟元件。

55. 根据权利要求54所述的信号接收器，其中，所述信号接收器还包括前置放大器。

56. 根据权利要求55所述的信号接收器，其中，所述信号接收器还包括微处理器。

57. 根据权利要求53所述的信号接收器，其中，所述第一和第二电极被配置为接收信号和感测生物标记。

58. 根据权利要求57所述的信号接收器，其中，所述生物标记从包括以下生物标记的组中选择：心电图、心率、呼吸率和液体状态。

59. 根据权利要求53所述的信号接收器，其中，所述信号接收器还包括不同于所述第一和第二电极的生理传感器。

60. 根据权利要求59所述的信号接收器，其中，所述不同于所述第一和第二电极的生理传感器从包括以下传感器的组中选择：温度传感器、压力传感器和分析物检测器、运动传感器或应变计。

61. 一种方法，包括：

(A) 向受检者施予可摄入事件标记器，所述可摄入事件标记器一旦与目标生理部位接触就发射信号且所述可摄入事件标记器不包括活性剂；以及

(b) 利用信号接收器检测从所述标识器发射的信号。

62. 根据权利要求61所述的方法，其中，所述方法还包括使用所述信号接收器来感测所述受检者的至少一个生物标记。

63. 根据权利要求62所述的方法，其中，所述方法还包括从所述信号接收器发射数据到外部数据接收器。

64. 根据权利要求61所述的方法，其中，所述方法还包括植入接收器，以用于检测在所述受检者的一位置处的所述标识器所产生的信号。

65. 根据权利要求61所述的方法，其中，所述方法还包括将所述接收

器与所述受检者的局部位置相关联。

66. 根据权利要求65所述的方法，其中，所述方法是治疗受检者病情的方法。

67. 根据权利要求66所述的方法，其中，所述病情是心血管病情。

68. 根据权利要求67所述的方法，其中，所述方法还包括估计所述受检者对于所述剂的响应。

69. 根据权利要求68所述的方法，其中，所述估计还包括生成基于来自多个生物标记的数据的生理指数。

70. 根据权利要求69所述的方法，其中，所述方法还包括基于所述估计而调整用于所述受检者的治疗方案。

71. 一种套件，包括：

可摄入事件标记器，其一旦与目标生理部位接触就发射信号且所述可摄入事件标记器不包括活性剂；以及
信号接收器。

72. 根据权利要求71所述的套件，其中，所述套件包括两个或更多个可摄入事件标记器。

73. 根据权利要求72所述的套件，其中，所述两个或更多个可摄入事件标记器是可区分的。

可摄入事件标记器系统

相关申请的交叉引用

根据 35 U.S.C. §119 (e), 本申请要求下述申请的优先权: 于 2007 年 2 月 1 日提交的序列号为 No.60/877,780 的美国临时专利申请; 于 2007 年 2 月 14 日提交的序列号为 No.60/889,871 的美国临时专利申请; 于 2007 年 2 月 14 日提交的序列号为 No.60/889,868 的美国临时专利申请; 于 2007 年 6 月 1 日提交的序列号为 No.60/941,144 的美国临时专利申请; 于 2007 年 7 月 11 日提交的序列号为 No.60/949,198 的美国临时专利申请; 于 2007 年 7 月 11 日提交的序列号为 No.60/949,223 的美国临时专利申请; 于 2007 年 7 月 11 日提交的序列号为 No.60/949,208 的美国临时专利申请; 以及于 2007 年 8 月 18 日提交的序列号为 No.60/956,694 的美国临时专利申请; 所有这些申请的公开都被结合于此作为参考。

背景技术

在医疗和非医疗应用中有很多其中人们期望标注个人事件的实例, 所述个人事件也就是给定个体特有的事件。其中人们可能期望标注给定个体特有的事件的医疗应用的实例包括但不限于关注的一个或多个生理参数的发作 (onset), 包括疾病症状、药物治疗的施予等。其中人们期望标注给定个体特有的事件的非医疗应用的实例包括但不限于: 某类食物的摄入 (例如对于控制膳食的个体)、锻炼方案 (regimen) 的开始等。

因为有很多其中人们期望标注个人事件的实例, 已经开发了多种不同的方法和技术来使得这些标注成为可能。例如, 已经开发了记录簿和技术, 其中个体, 例如患者和/或他们的医疗保健提供者, 能够例如通过手动写或数据录入来记录事件的时间和日期。

然而, 依然还需要对于个人事件监视的改进。例如, 在事件发生时进行手动记录可能是耗时的且易于出错。

发明内容

本发明提供对于关注的个人事件的快速且简单的标注, 所述关注的

个人事件也就是给定个体特有的事件。事件可以在关注的生理参数的发作的范围中广泛地变化,例如疾病症状、给定活动的开始、治疗药剂的施予等。根据本发明的个人事件的标注或标记在多种不同应用中找到应用,所述多种不同应用包括医疗和非医疗应用。

通过包括可摄入事件标记器(也就是 IEM)和个人信号接收器的发明的系统,使得本发明成为可能。IEM 的实施例包括标识器,其可以或可以不存在于生理可接受载体中。标识器的特征在于,一旦与诸如消化道内目标部位之类的身体的目标内部生理部位(例如特定的目标环境,包括目标化学环境、目标物理环境等)接触,其就被激活。个人信号接收器被配置为与例如身体内或上的生理位置相关联,以及被配置为接收来自 IEM 的信号。在使用期间,IEM 广播被个人信号接收器接收的信号。需要时,信号接收器执行一个或多个后续的操作,例如将信号中继到第三外部设备、记录信号、利用附加的数据点来处理所记录的信号等。

附图说明

图 1 提供根据本发明实施例的标识器的图示。

图 2 提供本发明多个实施例的电路的某些实现的细节。

图 3 图示根据本发明一个实施例的 IEM IC 的示例性设备配置。

图 4 表示图示根据本发明一个实施例的 IEM IC 的设计的示例性原理图。

图 5 图示根据本发明一个实施例的“0010”的位组合(bit pattern)的示例性传输序列。每个位用 16 个时钟周期表示。

图 6 表示根据本发明一个实施例的序列“10101”的 20 kHz 传输的示例性波形。

图 7 表示根据本发明一个实施例的序列“10101”的 10 kHz 传输的示例性波形。

图 8 表示图示根据本发明一个实施例的 IEM IC 的操作的示例性状态图。

图 9 图示一个示例性 IEM 芯片配置,其中两个分立的电极分别被用于电池组和信号传输。

图 10 图示根据本发明一个实施例的使得电路闩锁效应最小化的示例性芯片配置。

图 11 图示使得 IEM 中的闩锁效应最小化的示例性布局。

图 12 提供根据本发明实施例的 IEM 的分解视图。

图 13 图示根据本发明实施例的信号接收器。

图 14 图示根据本发明第二实施例的信号接收器。

图 15 图示根据本发明另一实施例的具有多传感器引线 (MSL) 的信号接收器。

图 16 提供根据本发明实施例的包括接收器部件的可植入起搏器的视图。

图 17A 和 17B 提供了关于根据本发明实施例的外部接收器的实施例的多个方面的附加信息。

图 18 提供根据本发明实施例的接收器/分药器 (pill dispenser) 设备的视图。

图 19 提供本发明的腕带接收器实施例的视图。

图 20 示出根据本发明实施例的系统的图示。

图 21 提供根据本发明实施例的包括接收器的“体内”网络的视图。

图 22 示出根据本发明的实施例的本发明的系统如何与外部元件交互以及如何使用。

图 23 示出随着时间的药剂血清水平的图示, 其示出其中患者每隔一定时间间隔摄入药剂剂量的理想情况。

图 24 示出随着时间的药剂血清水平的图示, 其示出其中患者以不均匀的时间间隔摄入药剂剂量的情况。

图 25-27 提供本发明的不同实施例的多个方面的视图。

图 28 提供根据本发明一个实施例的串联电池组的顶视图。

图 29 提供根据本发明另一实施例的串联电池组的顶视图。

图 30 示出具有两个阴极和一个阳极的可植入片上电池组的平面或插指型 (interdigitated) 结构的一个实施例。

图 31 示出可植入片上电池组的大板 (large plate) 结构的一个实施例。

图 32 示出可植入片上电池组的 3-d 结构的一个实施例, 其中三个阳极跨接在阴极上。

图 33 是可植入片上电池组的 3-d 结构的实施例的另一视图。

图 34 是可植入片上电池组的另一实施例。

图 35 是可植入片上电池组的另一实施例。

图 36 是使用晶片结合作为制造方法的可植入片上电池组的另一实施例。

具体实施方式

本发明提供对于关注的个人事件的快速和简单的标注，所述关注的个人事件也就是给定个体所特有的事件。该事件可以广泛地变化，诸如疾病症状、给定动作的开始等。根据本发明的个人事件的标注或标记在多种不同的应用（包括医疗和非医疗应用）中找到应用。

通过本发明的一种系统使得本发明变得可能，本发明的该系统包括可摄入事件标记器（也就是 IEM）以及配置为接收从 IEM 发射的信号的个人信号接收器。IEM 的实施例包括标识器，其可以存在或可以不存在于生理可接受载体中。标识器的特征在于，一旦接触内部目标部位其就被激活，所述内部目标部位诸如消化道内目标部位。个人信号接收器被配置为与例如身体内或身体上的生理位置相关联，以及被配置为接收来自 IEM 的信号。

在对于本发明的更详细的进一步描述中，系统的物理部件（例如 IEMS、个人信号接收器和可选外部装置）的实施例被首先详细地说明。接着，描述使用本发明的系统的大体方法。在该描述之后，提供对于其中系统和方法找到用途的多种应用的说明。在下面还详细说明了包括系统的部件例如 IEM、接收器等的一套。

可摄入事件标记器组合物（composition）

本发明的实施例包括具有与其稳定相关联的标识器的可摄入事件标记器组合物。IEM 组合物的标识器是一旦标识器与目标生理视觉（sight）接触就生成（也就是发射）可检测信号的组合物。本组合物的标识器可以根据组合物的具体实施例和意图应用而改变，只要它们一旦与目标生理位置例如胃接触就被激活（也就是开启）。由此，标识器可以是当它接触目标身体（也就是生理）部位时发射信号的标识器。标识器可以是能够在例如一旦与目标部位接触就激活之后提供可检测信号的任何组件或装置。在某些实施例中，一旦组合物与如上概述的生理目标部位实现接触，标识器就发射信号。

根据实施例，目标生理部位或位置可以变化，其中，关注的代表性

目标生理部位包括但不限于：胃肠道中的位置，诸如口腔、食道、胃、小肠、大肠等。在某些实施例中，标识器被配置为一旦与目标部位中的液体接触就被激活，而不管目标部位的具体组成物如何。

根据具体应用的需要，从标识器获得的信号可以是普通（generic）信号，例如仅仅标识组合物接触了目标部位的信号，或者可以是独特信号，例如以某方式独特地标识成批的一组或多个不同标记器中的特定可摄入事件标记器接触了目标生理部位的信号。由此，标识器可以是这样的一种标识器：当与一批单位剂量（例如一批药片）一起使用时，所述标识器发射不能与由该批的任何其他单位剂量成员的标识器发射的信号区别开的信号。在另外的其他实施例中，标识器发射独特地标识该特定标识器的信号。因此，在某些实施例中，标识器发射将一类标识器与其他类型的标识器区别开的独特信号。在某些实施例中，标识器发射将该标识器与其他标识器区别开的独特信号。在某些实施例中，标识器发射独特的信号，也就是说，该信号能够与由曾经产生的任何其他标识器发射的信号区别开，其中，这样的信号可以被视为普遍独特的信号（例如，类似于与任何其他个体的任何其他指纹相区别并因此在普遍水平上独特地标识个体的人类指纹）。在一个实施例中，该信号可以直接地传输关于给定事件的信息，或者提供标识码，所述标识码可以用于从数据库中检索关于该事件的信息，所述数据库也就是将组合物与标识码相链接的数据库。

标识器可以生成多种不同类型的信号，包括但是不局限于：RF 信号、磁信号、传导（近场）信号、声信号等。在某些实施例中关注的是在 2006 年 4 月 28 日提交的序列号为 No.PCT/US2006/16370 的待决 PCT 申请中描述的特定信号，在该申请中的多种类型的信号的公开被特别结合于此作为参考。标识器的传输时间可以变化，其中在某些实施例中，传输时间可以在从大约 0.1 μs 到大约 48 小时或者更长的范围内，例如在从大约 0.1 μs 到大约 24 小时或者更长的范围内，例如在从大约 0.1 μs 到大约 4 小时或者更长的范围内，例如在从大约 1s 到大约 4 小时的范围内，包括从大约 1 分钟到大约 10 分钟。根据给定的实施例，标识器可以一次传输信号或两次或多次传输信号，以便信号可以被视为冗余信号。

在某些实施例中，标识器的尺寸被设计成能够例如自身或通过与组

合物的生理可接受载体组件组合可被口摄入,以便产生能够被容易地施予需要其的受检者(subject)的组合物。由此,在某些实施例,标识器元件的尺寸被设计成具有:在从大约0.05到大约2mm或更多的范围内的宽度,例如从大约0.05mm到大约1mm,例如从大约0.1mm到大约0.2mm;在从大约0.05到大约2mm或更多的范围内的长度,例如从大约0.05mm到大约1mm,例如从大约0.1mm到大约0.2mm;以及在从大约0.05到大约2mm或更多的范围内的高度,例如从大约0.1mm到大约1mm,例如从大约0.05mm到大约0.3mm,包括从大约0.1mm到大约0.2mm。在某些实施例,标识器是 1 mm^3 或更小,诸如 0.1 mm^3 或更小,包括 0.2 mm^3 或更小。标识器元件可以采用多种不同的配置,诸如但是不局限于:芯片配置、圆柱形配置、球形配置、盘形配置等,其中,具体配置可以基于意图的应用、制造方法等来选择。

在某些实施例,标识器可以是能够在制造后可编程的标识器。例如,由标识器生成的信号可以在生产标识器之后确定,其中,标识器可以是现场可编程的、大规模可编程的(mass programmable)、熔丝烧断可编程的以及甚至可再编程的。关注的是这样的实施例,其中,首先产生未被编码的标识器,并且随后的结合到组合物接着被编码以发射用于该组合物的标识信号。可以采用任何便利的编程技术。在某些实施例,采用的编程技术是RFID技术。可以在受检者标识器中采用的关注的RFID智能标签技术包括但不限于:在美国专利No.7,035,877、No.7,035,818、No.7,032,822、No.7,031,946以及公开的专利申请No.20050131281等中描述的RFID智能标签技术,所有这些文献的公开结合于此作为参考。利用RFID或其他智能标签技术,甚至在标识器已经被结合到组合物中之后,制造商/供应商也可以将独特的ID码与给定的标识器相关联。在某些实施例,使用之前在组合物的处理中所涉及的每个个体或实体可以将信息引入到标识器中,例如以关于由标识器发射的信号进行编程的形式,例如如在美国专利No.7,031,946中所述,该专利的公开被结合于此作为参考。

某些实施例的标识器包括存储器元件,其中,存储器元件就其容量来说可以变化。在某些实施例,存储器元件具有在从大约1比特到1吉比特或更多的范围内的容量,诸如1比特到1兆比特,包括从大约1比特到大约128比特。采用的具体容量可以根据应用而变化,例如根据

信号是普通信号还是编码信号，以及其中，信号可以标注有或可以不标注有一些额外信息，例如与标识器相关联的活性剂（active agent）的名称等。

本发明的实施例的标识器部件具有：（a）激活部件；以及（b）信号发生部件，其中，所述信号发生部件通过所述激活部件来激活以产生例如如上所述的标识信号。

激活部件是在所述部件与关注的目标生理部位诸如胃接触之后通过发射或经由询问激活标识器的信号发生元件以提供信号的部件。如在共同待决的序列号为 No.PCT/US2006/016370 的 PCT 申请中所公开的，标识器的激活可以利用多种不同方法来实现，其中这样的方法包括但不限于：电池组完成（battery completion）、电池组连接等。此待决申请中公开的不同的激活方法可以容易地被适配为提供本文所述的激活，并且由此在这里通过参考完全结合于此。

基于电池组完成格式的激活元件的实施例采用当完成时包括阴极、阳极以及电解质的电池组，其中，所述电解质至少部分地利用目标生理部位处存在的液体（在胃是目标生理部位的情况下，则为胃中存在的胃液）来组成。例如，当胃液激活的 IEM 被咽下时，它行进通过食道并前进进入胃。在 IEM 上设置的阴极和阳极不构成完整的电池组。然而，当阴极和阳极被暴露给胃液时，胃液用作电池组的电解质部件，并完成了电池组。因此，当 IEM 接触目标部位时，提供激活标识器的电源。然后，发射数据信号。

在某些实施例中，所采用的电池组是包括构成该电池组的两个电极（例如阳极和阴极）的两种不同电化学材料的电池组。当电极材料被暴露且与诸如胃酸或其他类型的液体的体液实现接触时，作为在两种电极材料中发生的相应的氧化和还原反应的结果，在两个电极之间产生电位差（也就是电压）。在电解质中的两种不同材料处于不同的电位。例如，铜和锌在置入电池（cell）中时具有不同的电位。类似地，金和镁具有不同的电位。

关注的材料和配对包括但不限于下表中公开的那些。

电极材料		
	阳极	阴极
金属	镁、锌、钠 (†)、锂(†)、 铁及其合金	
盐		铜盐：碘化物、氯化物、溴化物、硫酸盐、甲酸盐（其他可能的阴离子） 3价铁（ Fe^{3+} ）盐：例如正磷酸盐、焦磷酸盐（其他可能的阴离子） 铂、金或其他催化表面上的氧气或氢气（††）
层间化合物	具有Li、K、 Ca、Na、Mg 的石墨	钒氧化物 锰氧化物

† 保护阳极：某些高能阳极材料（诸如Li、Na和其他碱金属）当存在水或氧气时在它们的纯态下是不稳定的。但是，这些材料如果被稳定则可以在水环境中使用。该稳定的一个示例是由Polyplus公司（Berkeley,CA）开发的所谓的“保护锂阳极”，其中，聚合物膜被淀积在锂金属的表面上以保护其免被快速氧化，以及允许它在水环境或空气中的使用（Polyplus公司具有关于此的待决知识产权）。

††溶解的氧气也能够用作阴极。在这种情况下，体液中的溶解的氧气会在适合的催化表面诸如Pt或金处被还原为 OH^- 。其他催化剂也是可以的。关注的还有在氢气还原反应中的溶解的氢气。

在某些实施例，两种金属之一或两者可以被掺杂非金属，例如以用于增强电池组的电压输出。在某些实施例中可以用作掺杂剂的非金属包括但不限于：硫、碘等。

在某些实施例，电极材料是作为阴极的碘化亚铜（CuI）或氯化亚铜以及作为阳极的镁（Mg）金属或镁合金。本发明的实施例使用对于人体无害的电极材料。

在这些实施例中的一些中，电池组电源可以被视为是在诸如胃液、血液或其他体液的离子溶液和一些组织中利用电化学反应的电源。图 1 提供根据本发明实施例的标识器的图示。第一和第二电极材料（32 和 33）在离子溶液 39（例如胃液）中。该配置产生被施加到电路 40 的低电压（V-）和高电压（V+）。该电路 40 的两个输出是 E0 41 和 E1 42，它们是信号传输电极。在可选实施例中，信号发生元件 30 包括单个电极。在可选实施例中，可以提供用于通信的线圈。在某些实施例中，提供这样的结构，例如膜片（membrane），其大于限定用于电流行进的路径的芯片。

电极 32 和 33 能够由适于标识器 30 将于其中运行的环境的任何两种材料制成。活性材料是具有不同电化学电位的任何材料对。例如，在离子溶液 39 由胃酸构成的一些实施例中，电极 32 和 33 可以由贵金属（例如金、银、铂、钯等）制成，以便它们不被过早地侵蚀。或者，电极能够由铝或任何其他导电材料制成，所述导电材料在适用离子溶液中的存活时间足够长以便允许标识器 30 执行它的意图功能。适合的材料不限于金属，以及在某些实施例中成对的材料从金属和非金属中选择，例如由金属（例如 Mg）和盐（例如 CuI）构成的对。关于活性电极材料，任何成对的具有适当不同的电化学电位（电压）以及低层间电阻的物质 - 金属、盐或层间化合物 - 都是合适的。

在某些实施例中，IEM 的特征在于包括串联电池组结构，其中，这些串联电池组结构可以被配置为即使不是消除也会基本减少在串联的不同电池组结构的电极元件之间的短路。因为本发明的电池组是串联电池组，所以电池组包括两个或更多独立的电池组结构或单元，其中，可以存在于本发明的给定的串联电池组中的电池组结构的数量根据电池组的给定应用所需可以是两个或更多、三个或更多、四个或更多、五个或更多等。每个独立的电池组结构包括至少一个阳极和至少一个阴极，其中所述阳极和阴极存在于固体支持件的表面上，其中用于每个阳极和阴极的支持件可以是相同的或不同的。

串联电池组的方面包括即使不是消除也会基本减少在给定串联的两个或更多电池组之间的短路的配置。提供这种短路消除而不管被串联的两个或更多电池组占据的小区域，例如其中电池组单元存在于固体支持件的表面上。本串联电池组的实施例包括这样的配置：在该配置中，

在串联电池组的两个不同的电池组结构的电极之间的电阻比给定电池组结构中的电极之间的电阻高得多。在某些实施例中，在两个不同的电池组结构的电极之间的离子电阻相较于单个电池组结构中的电极（也就是阳极和阴极）的比率为大约 1.5 倍或更多，诸如大约 5 倍或更多，包括大约 10 倍或更多。

根据具体的串联电池组配置，使用多种不同的方法，即便不消除也能够减少电池组之间的短路。能够采用的某些方法在下面进行更详细的说明，其中，根据所关注的具体电池组配置，可以相组合地或可以不相组合地使用下述的方法。

在某些实施例中，串联地提供两个或更多的电池组结构，其中，每个电池组结构包括室，该室内布置有阳极和阴极，例如布置在相同的内壁或不同的内壁上。该室具有可以改变的容积，以及在某些实施例中，该室的容积在从大约 10^{-12} 到大约 10^{-5} L 的范围内，例如从大约 10^{-11} 到大约 10^{-7} L，以及包括从大约 10^{-10} 到大约 10^{-8} L。在某些实施例中，该室可以包括一定量的干燥后的导电介质，例如如在序列号为 No. PCT/US07/82563 的 PCT 申请中所述，该申请的公开通过引用结合于此。

在某些实施例中，给定的室包括至少一个液体进端口和至少一个液体出端口，以便：当电池组所存在于的组合物达到关注的目标部位时，诸如胃液的液体能够进入所述室，以及一旦液体进入则气体能够排出所述室。虽然液体进和出端口的尺寸可以改变，在一些实施例中，所述端口具有在从大约 0.01μ 到大约 2mm 的范围内的直径，诸如从大约 $5\mu\text{m}$ 到大约 $500\mu\text{m}$ 。

给定室的端口被相对于其他室的端口布置，以提供液体向室内的高效进入以及气体从该室的高效排出，并且所述端口还被布置为使得串联电池组的两个或更多不同室之间基本上没有（即使有）什么短路。由此，考虑到电池组结构自身以及它与串联电池组的其他电池组结构的物理关系，来选择端口的位置。可以选择液体端口的任何配置，只要该配置提供了所期望的电阻比率（例如如上所述）即可。

图 28 提供了根据本发明一个实施例的串联电池组的顶视图。在图 28 中，串联电池组 150 由存在于固体支持件 153 的表面 152 上的两个不同的电池组结构 151A 和 151B 构成。电池组结构 151A 包括阴极 154A 和阳极 155A，而结构 151B 则包括阴极 154B 和阳极 155B。如所示，每

个电池组结构的阴极和阳极存在于由边界 156A 和 156B 限定的室内。在结构 151A 的壁 156A 中存在端口 157A 和 158A，其用于液体进入室以及从室排出。结构 151A 的端口 157A 和 158A 被相对于结构 151B 的端口 157B 和 158B 布置，以便即便不能完全也能基本消除结构 151A 和 151B 的电极之间的短路的可能性。在图 28 所示的配置中，端口 157A 和 158A 被布置在边界 156A 的相对壁上，而端口 157B 和 158B 被布置在边界 156B 的相对壁上。此外，相对于端口 157B 和 158B 在边界元件 156B 中的布置，端口 157A 和 158A 存在于它们的边界元件 156A 的相对壁上。

图 29 提供了根据本发明另一实施例的串联电池组的顶视图。在图 29 中，串联电池组 160 由存在于固体支持件 163 的表面 162 上的两个不同的电池组结构 161A 和 161B 构成。电池组结构 161A 包括阴极 164A 和阳极 165A，而结构 161B 包括阴极 164B 和阳极 165B。图 29 所示的结构不同于图 28 所示的结构之处在于，电池组结构彼此相邻地堆叠。如所示，每个电池组结构的阴极和阳极存在于由边界 166A 和 166B 限定的室内。在结构 161A 的壁 166A 内存在端口 167A 和 168A，其用于液体进入室以及液体从室排出。结构 161A 的端口 167A 和 168A 被相对于结构 161B 的端口 167B 和 168B 布置，以便即便不能完全消除也能基本消除结构 161A 和 161B 的电极之间的短路的可能性。

作为定位液体端口以提供期望的电阻比率的附加或代替，液体端口可以被修改以在电池组结构之间提供期望的电阻。例如，端口可以包括选择性半透膜片。可以采用任何便利的半透膜片。该半透膜片可以包括 ePTFE、Dacron®、聚安酯（polyurethane）、硅橡胶、聚(丙交酯-co-乙交酯)(poly(lactide-co-glycolide))（PLGA）、聚（己内酯）（PCL）、聚（乙二醇）（PEG）、胶原、聚丙烯、醋酸纤维素、聚（1, 1--二氟乙烯（vinylidene fluoride））（PVDF）、nafion 或其他生物兼容材料。膜片的孔尺寸可以根据具体配置而改变，其中，在某些实施例中，膜片具有一孔尺寸（大约 1000 d 或更少的截留分子量(MW cutoff)，例如大约 500 d 或更少，包括大约 250 d 或更少，诸如大约 100d 或更少，例如大约 50 d 或更少）。在某些实施例中，膜片是仅透水的膜片，以便水（即使在目标部位处有其他液体成分也很少）通过膜片从而到达标识器的干燥导电介质前体。

在某些实施例中，固体支持件 153、163 是电路支持元件。所述电路支持元件可以采取任何便利的配置，在某些实施例中其是集成电路（IC）芯片。上面布置有电极元件的表面按照需要可以是上表面、下表面或一些其他表面，例如侧表面，其中在某些实施例中上面至少部分地存在着电极元件的表面是 IC 芯片的上表面。

在某些实施例中，串联电池组具有小形状因子。电池组可以是大约 20 mm^3 或更小，例如大约 10 mm^3 或更小，诸如 1.0 mm^3 或更小，包括 0.1 mm^3 或更小，包括 0.02 mm^3 或更小。在某些实施例中，电池组元件的尺寸被设计为：具有在从大约 0.01 mm 到大约 100 mm 的范围内的宽度，例如从大约 0.1 mm 到大约 20 mm ，包括从大约 0.5 mm 到大约 2 mm ；具有在从大约 0.01 mm 到大约 100 mm 的范围内的长度，例如从大约 0.1 mm 到大约 20 mm ，包括从大约 0.5 mm 到大约 2 mm ；以及具有在从大约 0.01 mm 到大约 10 mm 的范围内的厚度，例如从大约 0.05 mm 到大约 2 mm ，包括从大约 0.1 mm 到大约 0.5 mm 。

串联电池组实施例包括那些在美国临时申请序列号 No. 60/889,871 中进一步描述的实施例，该临时申请的公开通过引用结合于此。

标识器元件的信号发生部件是一旦被激活部件激活就发射可检测信号（例如能够被接收器接收的可检测信号）的结构，例如如下更详细地描述的。某些实施例的信号发生部件可以是能够在被激活部件激活后产生可检测信号和/或调制换能广播功率的任何便利的部件或元件。关注的可检测信号包括但不限于传导信号、声信号等。如上所述，由信号发生器发射的信号可以是普通的或独特的信号，其中，关注的信号的代表性类型包括但不限于：频移编码信号、调幅信号、调频信号等。

在某些实施例中，信号发生元件包括如下面更详细地展开描述的电路，其产生或生成该信号。所选择的电路的类型可以至少部分地依据由标识器的电源提供的驱动功率。例如，在驱动功率是 1.2 V 或以上的情况下，可以采用标准 CMOS 电路。在驱动功率在从大约 0.7 V 到大约 1.2 V 的范围内的其他实施例中，可以采用次阈值（sub-threshold）电路设计。对于大约 0.7 V 或更少的驱动功率，可以采用零阈值（zero-threshold）晶体管设计。

在某些实施例中，信号发生部件包括压控振荡器（VCO），其能够响应于由激活部件进行的激活而生成数字时钟信号。VCO 能够被数字电

路控制，所述数字电路被分配地址且能够利用控制电压来控制所述VCO。该数字控制电路能够被嵌入到包括激活部件和振荡器的芯片上。使用调幅或相移键控对地址进行编码，以发射标识信号。

信号发生部件可以包括独特的发射器部件，其用于将生成的信号发射到远程接收器，其可以在患者内部或外部，如下更详细地描述的。发射器部件（当存在时）可以例如依据生成和将要发射的信号的类型采取许多不同的配置。在某些实施例中，发射器部件由一个或多个电极构成。在某些实施例中，发射器部件由例如天线形式的一条或多条电线构成。在某些实施例中，发射器部件由一个或多个线圈构成。由此，信号发射器可以包括多种不同的发射器，例如电极、天线（例如采用电线的形式）线圈等。在某些实施例中，利用一个或多个电极或利用一条或多条电线（二电极发射器是偶极子；一个电极发射器形成单极）来发射信号。在某些实施例中，发射器仅仅需要一个二极管压降的功率。在一些实施例中，发射器单元使用电偶极子或电单极天线来发射信号。在某些实施例中，标识器采用通信的传导近场模式，其中，身体自身被用作传导介质。在这样的实施例中，信号不是磁信号或高频（RF）信号。

图2示出在根据本发明的标识器中能够采用的电子电路的一个实现方式的细节。左侧的是两个电池组电极，金属1和金属2（32和33）。这些金属当与电解质接触时形成提供功率到振荡器61的电池组，在此情况下示为原理图。金属1 32向振荡器61提供低电压（地）。金属2 33向振荡器61提供高电压（ V_{high} ）。当振荡器61变得可操作时，它生成彼此相反的时钟信号62和反转时钟信号63。这两个时钟信号进入计数器64，计数器64只是计算时钟周期的数量并将计数存储到多个寄存器中。在这里所示的示例中，采用8位计数器。因此，计数器64的输出始于值“00000000”，在第一时钟周期改变为“00000001”，并继续直到“11111111”。计数器64的8位输出耦接到地址多路复用器（mux）65的输入。在一个实施例中，mux 65包含地址解释器，地址解释器能够在电路中硬布线，并生成用以控制振荡器61的控制电压。mux 65使用计数器64的输出来以串行位流再现地址，该地址进一步被馈给到信号传输驱动电路。mux 65还能够用于控制信号传输的占空比。在一个实施例中，mux 65使用由计数器64生成的时钟计数，仅仅在1/16的时间内开启信号传输。这样的低占空比节省了功率，也允许其他装置发射而不干

扰它们的信号。给定芯片的地址能够是 8 位、16 位或 32 位。

根据一个实施例，mux 65 产生控制电压，该控制电压串行地编码地址，并被用于改变振荡器 61 的输出频率。例如，当控制电压为低时，也就是说，当串行地址位处于 0 时，利用振荡器生成 1 兆 Hz 的信号。当控制电压为高时，也就是说，当地址位处于 1 时，利用振荡器生成 2 兆 Hz 的信号。或者，这能够是 10 兆 Hz 和 20 兆 Hz，或者相移键控方法，其中，装置被限制为调制相位。mux 65 的目的是控制振荡器的频率或振荡的放大信号的交流替换实施例。

mux 65 的输出被耦接到电极驱动 66，电极驱动 66 能够驱动电极来对溶液施加差动电位，驱动振荡电流通过线圈以生成磁信号，或驱动单个单极来将电荷推向溶液或从溶液拉动电荷。

以该方式，装置广播构成在 mux 65 中存储的地址的 0 和 1 的序列。该地址会被重复地广播，并会继续广播直到金属 1 或金属 2（32 和 33）被消耗并溶解到溶液中为止，此时电池组不再工作。

用于信号发生部件的其他配置当然是可以的。其他关注的配置包括但不限于在如下申请中描述的那些配置：共同待决 PCT 申请序列号 No. PCT/US2006/016370 以及 2006 年 7 月 11 日提交的临时申请序列号 No.60/807060，这些申请的公开通过引用结合于此。

在某些实施例中，激活部件包括功率存储元件。例如，可以采用占空比配置，例如其中，来自电池组的缓慢能量产生被存储在功率存储元件例如电容器中，功率存储元件然后提供被部署到信号发生部件的功率脉冲猝发（burst）。在某些实施例中，激活部件包括定时元件，定时元件调制（例如延迟）到信号发生元件的功率传输，由此，来自不同部件例如不同 IEM 的基本在相同时间施行（administer）的信号，在不同的时间产生并因此是可区分的。

在某些实施例中，可摄入事件标记器的标识器的部件或功能块存在于集成电路上，其中，集成电路包括许多个不同的功能块，也就是模块。在给定的标识器内，至少一些（例如两个或更多直到包括所有）功能块，例如电源、发射器等，可以存在于接收器中的单个集成电路中。利用单个集成电路意思是包括所有不同的功能块的单个电路结构。由此，集成电路是单片集成电路（也称为 IC、微电路、微芯片、硅芯片、计算机芯片或芯片），其是在半导体材料的衬底的表面中制造出来的小型化电子

电路（其可以包括半导体器件，以及无源部件）。本发明的某些实施例的集成电路可以是混合集成电路，其是由结合到衬底或电路板上的各个半导体器件以及无源部件构成的小型化电子电路。

本发明的实施例提供低功率、小型化的可摄入标记器，其包括集成电路（IC），所述集成电路（IC）在接触患者的体液后自动地激活它自身，基于本地生成的功率发射预定信号，以及在某段时间之后去激活它自身。在这些实施例中，如上所述，IEM使用患者的体液，诸如胃酸，来形成伏打电池。此外，IEM使用改变形成伏打电池的闭合回路的阻抗的特定电路，从而通过调制流过患者的组织和体液的电流的幅值和波形来创建外部信号。如下更详细地所述的，这样的电路配置允许电路以低电压工作且生成足够强以被与患者身体接触的接收器检测的信号。

IEM的IC能够与集成伏打电池封装在一起，集成伏打电池能够被制造在与IC电路相同的衬底上。该晶圆级的集成显著地减小了芯片，并简化了制造工艺。结果是，每个IEM的成本得以可观地降低。在一个实施例中，阳极电极和阴极电极材料被制造在衬底的每侧上，从而IC逻辑被设置在两个电极之间。在一个实施例中，逻辑电路被设置在这样的位置上，该位置被选择以使得与阳极电极或阴极电极垂直重叠的区域最小。

图3示出根据本发明一个实施例的IEM IC的示例性装置配置。在一个实施例中，IC芯片的衬底204被耦接到伏打电池的阳极（S1），其能够是涂覆在衬底204的背侧上的镁（Mg）层206。在衬底204的相对侧上是阴极（S2）材料的层202，其在该示例中为氯化铜（CuCl）。电极202和206，以及用作电解液的体液，形成伏打电池。制造在衬底204上的IEM IC电路是形成用于伏打电池的返回电路的“外部”电路。本质上，IEM IC改变该“外部”电路的阻抗，从而改变流过体液的电流总量。例如位于下面更详细地描述的个体健康接收器上的与体液接触的接收电路能够检测该电流改变并接收编码的消息。

注意，伏打电池的两个电极S1和S2还用作IC的传输电极。该配置显著降低了IC芯片的复杂度。此外，因为液体-金属界面经常表现出高阻抗，因此使用不同于伏打电池电极的分立的电极对会向电路引入附加的高阻抗，从而降低传输效率并增加功耗。因此，将伏打电池电极用于传输还提高了IC电路的功率效率。

IEM 的 IC 用作一旦通电就发射独特标识代码的可摄入发射器。该 IC 能够封装到例如如上所述的医药可接受赋形物 (vehicle) 中。当 IEM 被吞咽并进入胃中时, 集成的伏打电池或电池组使用胃酸作为电池组电解质以对主芯片供电并随后开始广播。此外, 数个药丸能够被同时摄入和传输。在操作期间, 广播例如使用 BPSK 调制的独特标识代码。该广播能够利用例如如下所述的接收器来被接收和解调, 所述接收器被植入在皮肤下方或与患者的体组织接触。接收器能够利用时间戳来解码并存储标识代码。

在一个实施例中, IEM IC 包括阻抗检测电路。该电路被配置为检测在阳极和阴极电极之间的阻抗。当电极没有浸没在电解液例如胃酸中时, 电极之间的阻抗为高, 且没有激活 IC。当电极与电解液接触且阻抗检测电路检测到阻抗的下降时, 则激活 IC。

本发明的实施例允许小药丸以异常低的电压来工作。大体说来, IC 能够以 0.8-2 V 的电源工作。在一个实施例中, IC 被配置为以大约 1.0-1.6V 的电源工作。此外, 伏打电池呈现 200-10K 欧姆的内阻。在一个实施例中, 伏打电池呈现大约 500-5K 欧姆的内阻。IC 还提供超稳载波时钟频率, 从而便利抗错(error-resistant)通信。

在一个实施例中, IC 包括三个部分的电路。第一部分是使用电池组作为电源的阻抗检测电路。第二部分是广播消息的主电路。阻抗检测电路在电池组检测到低于 10K 欧姆的阻抗之前, 能够将主电路保持在基本零功耗。当阻抗下降到大约 10K 欧姆时, 主电路被激活, 并且阻抗检测电路能够断开其与电池组的耦接。第三部分是设计用于当发生危险情况时保护患者安全的监视电路 (watchdog circuitry)。

图 4 呈现示出根据本发明一个实施例的 IEM IC 的设计的示例性原理图。大体说来, IEM 芯片具有电池组部 302 和 IC 电路 304。电池组部 302 包括伏打电池电极, 其当与电解液耦接时形成伏打电池。两个电池组电极被分别耦接到 IC 电路的高压轨 (VCC) 和地。IC 电路 304 包括传输开关晶体管 306、再充电晶体管 308、再充电保护二极管 310、再充电电容器 316、本地振荡器 314 以及控制逻辑 312。本地振荡器 314 产生一个或多个载波频率, 所述载波频率被控制逻辑 312 用来发出传输命令 (标记为“广播”) 以导通和断开传输开关晶体管 306。例如, 振荡器 316 能够产生 20 KHz 的信号, 基于此信号控制逻辑 312 能够生成二相相

移键控 (BPSK) 编码的消息。然后, 控制逻辑 312 导通和断开晶体管 306 以发射这些消息。

当导通晶体管 312 时, 在两个伏打电池电极之间提供低阻抗外部返回电路。由此, 流过患者身体的电流也得以增加。当断开晶体管 312 时, 在两个伏打电池电极之间的外部返回电路呈现高阻抗。相应地, 流过患者身体的电流显著降低。注意, 剩余电路诸如振荡器 314 和控制逻辑 312 的最大电流 (current draw) 足够低, 以使得广播期与静默期的体电流之间具有显著不同。

当导通晶体管 306 时, 两个伏打电池电极被有效短路。结果是, 由电极提供的电压显著低于晶体管 306 截止时的电压。为了确保控制逻辑 312 继续适当地工作, 再充电电容器 316 向控制逻辑 312 提供所需电压 (VCC)。注意, 当 IC 芯片在静默期中时, 也就是当晶体管 306 保持断开时, 对再充电电容器 316 进行再充电。当晶体管 306 导通时, 其导致在电池组电极之间的电压下降, 二极管 310 防止在电容器 316 中存储的电荷流回到电池组电极。在一个实施例中, 二极管 310 是肖特基二极管以确保快速开关时间。

可能在传输期期间振荡器 314 和/或控制逻辑 312 已经耗尽了在电容器 316 中存储的电荷, 导致 VCC 下降到某阈值以下。例如, 由再充电电容器 316 提供的电压可能下降到由伏打电池提供的电压以下。在这两个电压之间的差异可能不够大以导通肖特基二极管 310。在这种情况下, 控制逻辑 312 能够发出再充电信号以导通再充电开关晶体管 308, 再充电开关晶体管 308 将电池组电压耦接到电容器 316 并对电容器 316 进行再充电。

在一个实施例中, IEM IC 与接收器之间的通信是单工的。也就是说, IEM IC 仅仅发射信号而不接收任何信号。通过患者的身体组织和体液经由在 IC 电极与接收器电路之间的直接耦接来执行通信。在两个频率处, 例如, 一个为 10 kHz 另一个为 20 kHz, 执行传输。其他数量的频率以及其他频率值也是可以的。通常说来, 不同的数据分组格式能够与本发明的系统一起使用。在一个实施例中, 发射的数据分组是 40 比特长, 其中的 16 个比特被用作同步/前导模式。剩余的 24 个比特携带对 IEM 的标识器进行编码的有效载荷。在一个实施例中, 有效载荷还能够包括前向纠错 (FEC) 码, 以便传输更鲁棒 (robust)。在一个实施例中, 数

据位占用了载波时钟的 16 个周期。所述位被 BPSK 编码。其他编码方案也是可以的。在又一实施例中，16 比特的同步/前导模式包括用于同步的 12 个比特以及用作前导的 4 个比特。

表 1 示出根据本发明一个实施例的 16 IEM 芯片的示例性分组格式。

芯片 ID #	同步	前导	24 比特有效载荷	禁用广播模式
0	000000000000	1010	11001011 10001100 10111000	被禁用 984 比特
1	000000000000	1010	10100101 11001010 01011100	被禁用 984 比特
2	000000000000	1010	10010010 11101001 00101110	被禁用 984 比特
3	000000000000	1010	10001001 01111000 10010111	被禁用 984 比特
4	000000000000	1010	11000100 10111100 01001011	被禁用 984 比特
5	000000000000	1010	11100010 01011110 00100101	被禁用 984 比特
6	000000000000	1010	11110001 00101111 00010010	被禁用 984 比特
7	000000000000	1010	10111000 10011011 10001001	被禁用 984 比特
8	000000000000	1010	11011100 01001101 11000100	被禁用 984 比特
9	000000000000	1010	10010111 00010110 10001110	被禁用 984 比特
10	000000000000	1010	11001011 10000011 01000111	被禁用 984 比特
11	000000000000	1010	10100101 11000101 10100011	被禁用 984 比特
12	000000000000	1010	10010010 11100110 11010001	被禁用 984 比特
13	000000000000	1010	10001001 01110111 01101000	被禁用 984 比特
14	000000000000	1010	11000100 10110011 10110100	被禁用 984 比特
15	000000000000	1010	11100010 01010001 11011010	被禁用 984 比特

表 1

图 5 示出根据本发明一个实施例的“0010”的位组合的示例性传输序列。每个位利用 16 个时钟周期来表示。根据电池组配置，理想的是限制驱动晶体管 306 的占空比以便维持到振荡器的充足功率。在一个实施例中，驱动晶体管 306 的“导通”状态被维持基本等于或小于 25 μ s。由此，在其中时钟周期是 50 μ s 的 20 kHz 传输期间，驱动器被导通 25 μ s 并被断开 25 μ s。在 10 kHz 传输期间，驱动器被导通 25 μ s 并被断开 75 μ s。逻辑“0”传输始于数据时钟周期的上升沿，并持续 16 个时钟周期。相应地，逻辑“1”传输始于数据时钟周期的下降沿，并也持续 16 个周期。注意其他的占空比配置和编码方案也是可以的。

图 6 示出根据本发明一个实施例的序列“10101”的 20 kHz 传输的示

例性波形。注意为了说明的目的，每个逻辑位占用了3个时钟周期而非16个周期。图7示出本发明一个实施例的序列“10101”的10 kHz传输的示例性波形。注意每个逻辑位也被缩短到3个时钟周期。

在某些实施例中，IEM的操作能够被划分为以下四个时期：存储期、保持期、广播期以及掉电（power down）。在存储期期间，IC被断开并典型地消耗小于5mA。在保持期期间，IC被导通。然而，广播被禁用以让振荡器时钟信号稳定。在一个实施例中，在广播期期间，分组被传输256次。在每次传输期间，传输驱动器晶体管操作以传输分组，然后被断开一段时间。当传输器驱动器晶体管被断开时，IEM IC的剩余部分保持通电。在一个实施例中，在整个广播期期间的平均占空比保持在大约3.9%。平均占空比的其他值也是可以的。在掉电期期间，IEM IC被逐渐地（gracefully）掉电。广播被完全断开。图8表示示出根据本发明一个实施例的IC的操作的示例性状态图。在操作期间，系统首先进入存储期702，此时阻抗检测电路操作以检测在两个电池组电极之间的阻抗。同时，IC被功率门控断开（power-gated off）。在阻抗检测电路检测到例如大约10 k欧姆的低阻抗之后，电路将IEM IC从功率门控断开状态释放。对应地，系统进入保持期704。在保持期704期间，芯片的广播功能被禁用大约10秒以让时钟信号稳定。接着，系统进入广播期706。在该时期期间，在一个周期中广播数据分组两次，一次以10 kHz而一次以20 kHz进行，对10 kHz来说具有32 ms的ON（导通）以及768 ms的OFF（断开）的周期模式，而对20 kHz来说具有64 ms的ON以及1536 ms的OFF的周期模式。每个周期大约是2.4秒，并且系统在大约10分钟内完成256个周期。注意，在每个频率处，芯片的传输占空比保持在大约3.9%。在剩余的96.1%的时间期间，再充电电容器被再充电。接着，系统进入掉电状态708，此时振荡器被停止且芯片被功率门控掉电。注意，如果因为某原因，芯片在10分钟的广播期结束之前连续地保持广播，则系统重置芯片的电源并且再次启动广播过程。这种情况可能在例如胃的导电率（conductivity）突然降低得使得振荡器及其生成的时钟不能适当运行的时候发生。

表2呈现根据本发明一个实施例的IC的一组示例性操作参数。

操作条件	规格		单位
	Min (最小)	Max (最大)	
操作温度	20	45	C
存储温度	0	60	C
存储湿度	20%	90%	相对
人体导电率/pH值	0.01/4	1000/11	S·m ⁻¹ , pH

表2

表 3 呈现根据本发明实施例的一组示例性 IEM 电路的 DC 参数。

DC参数	描述	规格			单位
		Min	Typ (典型)	Max	
Vcc	用于除了阻抗检测电路之外的主芯片以及输出驱动器的电源	1.0	1.6	1.8	伏特
I(s2)	再充电期间用于芯片的直流电流	8	10	12	μA
V(s2)	电池组电压	1.0	1.6	1.8	伏特
Zon	输出驱动器的导通电阻 (Vbatt 的函数)	7	11	55	欧姆
Zoff	输出驱动器的断开电阻	75K	100K	500K	欧姆
Vbattery	当完全潮湿时的电池组电压	1.0	1.6	1.8	伏特
Rbattery	让芯片适当工作的溶液的导电率	500	1K-3K	5K	欧姆

表3

表 4 呈现根据本发明一个实施例的一组示例性 IEM 电路的 AC 参数。注意对于实际的芯片设计来说，目标值能够超出温度、电源电压以

及晶体管的阈电压范围+/-5%到+/-10%。

	描述	规格			单位
		Min	Typ	Max	
f_osc	振荡器的频率	256	320	384	kHz
f1_broadcast	低广播频率	8	10	12	kHz
f2_broadcast	高广播频率	16	20	24	kHz
T_brdcsten	在使得芯片能够在通电时 进行广播之前的保持时间	8	10	12	秒
T_brdcstoff	用于广播的时间	8	10	12	分钟
Signal Amplitude	信号幅值 =Vbat-(voltage-drop-over-R battery)=Vbattery和Rbattery 的强函数 对于慢周期，VCC减少 (droop) 那么多使得输出 驱动器的阻抗增加，其将减 少信号的幅值 输出电压是在Rbatt与 ZoutputTRX之间的分压器 的结果	V=1.6 R=500 V=1.6 R=5K V=1.2 R=500 V=1.2 R=5K	~1.57-1.45 (能够忽略 ZoutputTRX) ~1.14-1.08 (能够忽略 ZoutputTRX)		伏特

表4

关于 IEM 芯片的物理尺寸，芯片的大小能够在 0.1mm²到 10 mm²之间。因为特定的 IC 配置，本发明的实施例能够提供一 IEM 芯片，其足够小以便被包括在大多数类型的药丸中。例如，IEM IC 芯片能够具有小于 2×2 mm²的尺寸。在一个实施例中，IC 芯片能够是 1×1 mm²或更小。在一个实施例中，芯片是 1mm×1mm。芯片的衬底的下侧用作 S1 电极，而 S2 是制造在衬底的上侧上的焊盘。焊盘的尺寸能够在 2500 μm²到 0.25mm²之间。在一个实施例中，焊盘大约是 85μm×85μm。

虽然之前的描述公开了对于电池组和信号传输使用相同的电极的

芯片配置，但是在某些实施例中，分立的电极被用于功率生成和信号传输。

图9示出其中两个分立电极分别被用于电池组和信号传输的一个示例性 IEM 芯片配置。接地电极 802 被制造在衬底 800 的下侧上。在衬底 800 的上侧上是电池组电极 804 和传输电极 806。被制造在衬底 800 上的还有电路区 808。在操作期间，由电极 802 和 804 形成的电池组提供电源给区 808 内的电路。该电路驱动传输电极 806 和 802，并产生患者体内的电流改变。可能从传输电极 806 流向接地电极 802 的电流会在电路区 808 下方流动，导致电路元件中的电位的改变。该电位改变能够导致在电路区 808 中的晶体管中的不期望闭锁。

一种避免该闭锁的方法是分离传输电极区和电路区，以便在电路下方具有最小的会改变电位的横向电流。例如，衬底接触能够位于能够将流自电路区的电流转向的区域中。图 10 示出根据本发明一个实施例的使得电路闭锁最小化的示例性芯片配置。如图 10 所示，可以将衬底接触区布置在衬底的四个角处。结果是，流向衬底的电极电路被转向到四个角，离开处于中间的电路区。类似地，特定的布局设计能够被用于合并的电极的芯片配置。图 11 示出使得 IEM 芯片中的闭锁最小化的示例性布局。如图 11 所示，在衬底 1000 底上的是 Mg 电极 1002。在衬底 1000 的上侧上的是 CuCl 电极 1006。电极 1002 和 1006 既用作电池组电极又用作传输电极。在 CuCl 电极 1006 下方的是许多个传输驱动器电路区 1004，其位于布局的外围处。控制逻辑电路区 1008 位于芯片的中央处。这样，从传输驱动器流向 Mg 电极 1002 的电流被转向远离控制逻辑电路区 1008，从而避免晶体管中的任何闭锁。

图 12 提供根据本发明的 IEM 的特定实施例的分解图。在图 12 中，IEM 1200 包括例如具有 $300\mu\text{m}$ 的厚度的二氧化硅衬底 1201。在下表面上存在例如具有 $8\mu\text{m}$ 的厚度的镁的电极层 1202。在 Mg 电极层 1202 与衬底 1201 的下表面之间布置有例如具有 $1000\text{\AA}$ 的厚度的钛层 1203。在衬底 1201 的上表面上布置有例如具有 $6\mu\text{m}$ 的厚度的电极层 (CuCl) 1204。在上电极层 1204 与衬底 1201 之间布置有例如具有 $1000\text{\AA}$ 的钛层 1205，以及例如具有 $5\mu\text{m}$ 的厚度的金层 1206。

虽然以上的信号发生和发射方案 (protocol) 从例如在接触目标部位和/或环境之后基本上同时地发生激活和传输的方面进行了描述，但是

在某些实施例中，IEM 的激活和信号的传输能够是分立的事件，也就是可以在由一些时期分开的不同时间发生。例如，IEM 可以包括在摄入之前提供激活的导电介质。在某些实施例中，IEM 被封装在液体、电解质海绵或其他导电介质中，以便它能够在摄入之前在外部被激活。在这些实施例中，接收器被配置为仅仅当信号从关注的目标区被发射出时才检测发射信号。例如，系统可以被配置为使得传输仅仅当与身体组织接触时才发生，从而确保适当的事件标记。例如，激活能够通过操纵 IEM 而发生。可以采用随着操纵或接触而破裂的压敏膜片，其中，该破裂导致电解质材料能够连接电池组元件。或者，胃中的胶囊的降解也能够释放存储的电解质并激活 IEM。将 IEM 封装在海绵（由在 IEM 附近保持水的导电材料组成）中，允许当存在少量液体时发生激活。该配置抵消了当缺乏导电液体时的不良传输性能。

注意其他布局设计也是可以的。此外，绝缘体上硅（SOI）制造技术能够被用来将逻辑控制电路区与导电衬底绝缘，以便传输电流无法干扰控制电路。

在某些实施例中，标识器组合物当施于受检者后则被分裂。由此，在某些实施例中，该组合物在经由例如摄入、注射等传输到身体之后被物理地分裂，例如被溶解、降解、腐蚀等。这些实施例的组合物与配置为被摄入并经受通过胃肠道的传输后即便非完全也基本上完整的装置区别开来。

在某些实施例中，标识器不包括成像系统，例如相机或其他可视化或成像元件，或其部件，例如 CCD 元件、照明元件等。在某些实施例中，标识器不包括除检测与目标生理部位的接触的激活器之外的例如用于感测生理参数的感测元件。在某些实施例中，标识器不包括推进元件。在某些实施例中，标识器不包括取样元件，诸如液体取得元件（fluid retrieval element）。在某些实施例中，标识器不包括可致动的激活剂传输元件，诸如将激活剂保持在组合物中直到接收到导致传输元件释放该激活剂的信号的元件。

标识器可以使用任何便利的处理技术来制造。在某些实施例中，采用平面处理方案来制造具有表面电极的电源，其中，所述表面电极包括至少部分地在电路支持元件的相同表面上的至少阳极和阴极。在某些实施例中，在晶片结合方案中采用平面处理方案以产生电池组源。可以采

用包括表面微加工和块 (bulk) 微加工技术的平面处理方案 (诸如微机电系统 (MEMS) 制造技术)。在制造该结构的某些实施例中可以采用的淀积技术包括但不限于: 电沉积 (例如电镀)、阴极电弧淀积、等离子喷涂、溅射、电子束蒸发、物理气相淀积、化学气相淀积、等离子增强化学气相淀积等。材料移除技术包括但不限于: 反应离子蚀刻、各向异性化学蚀刻、各向同性化学蚀刻、例如经由化学机械抛光的平面化、激光磨削、电子放电加工 (EDM) 等。关注的还有光刻方案。在某些实施例中关注的是使用平面处理方案, 其中, 使用以顺序方式向衬底应用的多种不同的材料移除和淀积方案, 自最初平面衬底的一个或多个表面构建和/或移除结构。关注的说明性制造方法在共同待决 PCT 申请序列号 No.PCT/US2006/016370 中进行了更详细的描述, 该申请的公开通过引用结合于此。

在某些制造方案中, 使用牺牲层。例如, 在某些三维实施例中, 诸如在下面更详细地描述的那些三维实施例中, 其中, 需要间隙或间隔, 可以在制造期间采用牺牲层, 其中在使用电池组之前整体地或部分地移除这些牺牲层。关注的牺牲层材料包括但不限于光致抗蚀剂, 其能够被硬烤 (hard bake) 以使得它们稳定处理。一旦完成上电极的淀积, 能够使用任何便利的方案, 例如利用丙酮, 来移除光致抗蚀牺牲层。其他能够被用作牺牲层的材料包括但不限于: 氮化硅、二氧化硅、苯并环丁烯 (benzocyclobutene) 或钨。移除牺牲层的其他方法包括但不限于气相移除、干蚀刻移除和过氧化氢。

如上所述, 在某些实施例中, 采用例如 MEMS 的平面处理制造方案来制造电池组, 所述电池组包括至少部分地存在于电路支持元件的相同表面上的阳极和阴极。“至少部分地存在于电路支持元件的相同表面上”意味着, 阴极的至少一部分以及阳极的至少一部分存在于电路支持元件的相同表面上, 其中, 两个电极可能完全存在于电路支持元件的表面上, 一个电极可能整个存在于表面上而另一电极仅仅部分地存在于表面上, 例如, 其中该另一电极包括存在于与上面布置有第一电极的表面不同的表面上的部分, 以及其中, 两个电极部分地存在于相同的表面上以及然后部分地存在于不同的表面上。可植入的片上电池组能够以多种方式来淀积在芯片上。电路支持元件可以采取任何便利的配置, 以及在某些实施例中其是集成电路 (IC) 芯片。上面布置有电极元件的表面按

照需要可以是上表面、下表面或一些其他表面例如侧表面，其中在某些实施例中，上面至少部分地存在有电极元件的表面是 IC 芯片的上表面。

使用 MEMS 制造技术，本发明的实施例的电池组能够被制造为具有非常小的尺寸，例如如前所述。电池组的电极能够以多种厚度淀积，例如在从大约 0.001 到大约 1000 μm 的范围内，诸如从大约 0.5 到大约 10 μm 。其中在电极之间存在间隙，所述间隙具有在从大约 0.001 到大约 1000 μm 的范围内的宽度，诸如从大约 1 到大约 10 μm 。

在一个实施例中，在芯片的表面上淀积两个阴极，而阳极分开这两个阴极。在电极与电路芯片之间中淀积介电层，而电路接触穿透该芯片表面。该配置允许多个电池组被串联设置，其在电池组通过与目标部位接触而被激活后提供要施加到电路芯片的更大的电压。图 30 示出平面交指状电池组布局。在包含电路接触 7 的电路芯片 5 上淀积介电材料 9。阳极 3 将第一阴极 1 与第二阴极 2 分开。采用该配置的实施例包括其中电池组为串联的实施例（例如如上所述），其一旦与目标生理部位接触就提供电路可以使用的更高的电压。在某些实施例中，该配置还提供低电池组阻抗，因为电极那么接近地布置在一起。该实施例的特征在于，阴极和阳极元件都完全地存在于芯片的相同表面上。

在另一实施例中，阳极和阴极元件中的至少一个部分地存在于与另一电极相同的表面上，但是还部分地存在于芯片的另一表面例如侧、底面等上。例如，阳极可以存在于电路芯片的表面的一侧的小部分上，并卷绕该侧以覆盖电路芯片的底部。阴极存在于电路芯片的上表面的剩余部分上，并且在阴极与阳极之间提供小间隙。在一个方面，大阴极板覆盖电路芯片的大部分上表面，而阳极则覆盖电路芯片的下表面并卷绕该侧到上表面。两个电极（例如板）能够通过芯片的上表面上的介电层，经由电路接触连接到电路芯片。图 31 示出了覆盖电路芯片 5 的介电材料 9。在介电材料 9 的大部分上表面上方淀积阴极 1。在电路芯片 5 的上表面的剩余部分以及侧面和下表面上方淀积阳极 3，在上部的阴极 1 和阳极 3 之间保留分隔。在某些实施例中，分隔在从大约 0.001 到大约 1000 μm 的范围内，诸如从大约 0.1 到大约 100 μm ，例如大约 2.0 μm 。在某些实施例中，在制造期间可以翻转电路芯片 5，以便在芯片 5 的下表面上淀积阳极 3。用于阳极 3 和阴极 1 两者的电路接触 7 被设置在电路芯片 5 的上表面上，向下行进通过电介质 9。该配置提供了很大的电极

区域，因为它使用了电路芯片 5 的上和下面两者以及侧面之一。

在另一实施例中，阴极被布置在电路芯片的上表面上，例如呈现为被淀积在了电路芯片的上表面上的电介质上方的层。在制造期间，然后在阴极层上淀积牺牲层。然后在牺牲层上淀积阳极层。然后，能够移除牺牲层且留下提供用于目标部位液体的区域的间隙以接触阳极和阴极，所述目标部位液体例如电解质胃液。使用该实施例，能够在阳极上淀积另一牺牲层之后，一个在另一个上面地层叠另外电极层。这么做时，可植入的芯片上电池组能够被串联设置，例如，其中垂直串联配置是期望的。图 32 示出布置在电路芯片 5 上的介电层 9。阴极 1 被淀积在介电层 9 上且通到电路接触 7。在阴极 1 上淀积牺牲层（未示出）以提供用于待淀积的阳极 3 的基底。一旦淀积了牺牲层之后，它的表面能够被蚀刻以提供更粗糙的表面。因此，当将阳极 3 淀积到牺牲层上之后，阳极 3 的底部将符合粗糙表面。牺牲层也能够使用阴极电弧来淀积，其会以粗糙和多孔方式来淀积牺牲层。能够以多个尺寸淀积多个阳极 3，以便向芯片电路 5 提供多个电压。一旦淀积了阳极 3，能够移除牺牲层以创建间隙，其中，在某些实施例中，间隙在从大约 0.001 到大约 1000 μm 的范围内，诸如从大约 0.1 到大约 100 μm ，以及包括从 1 到大约 10 μm 。在某些实施例中，选择在阳极 3 与阴极 1 之间的间隙以提供具有期望阻抗和不同电流的电池组。阳极 3 的区域也能够被制造以按照需要向电路芯片 5 提供不同的电压。因此，阳极 3 能够被制造为使用最小的芯片空间为相同的芯片提供多个电压及多个阻抗和电流。

在另一实施例中，在芯片的表面上的电介质上方淀积阴极层，以及在阴极的不同区域上方淀积多个阳极。在制造期间淀积牺牲层以将阳极与阴极分开，以及通过移除牺牲层以产生在共有的阴极与布置在阴极上方的两个或多个阳极之间的间隙。如由图 33 可见，阳极 3 可以被锚固到电路芯片 5 的外部区域。在点 4 处可以布置用于阳极 3 的电路接触。图 33 与图 32 的不同之处在于，在阴极 1 上淀积仅仅两个阳极 3。这两个阳极 3 也是不同尺寸的，因此提供不同的表面区域。阳极 3 能够被制造为满足应用的需求。如果需要多个电压，则能够由不同的材料来制造阳极 3。如果需要多个电流，则能够以多个尺寸来淀积阳极 3。如果需要多个阻抗，则能够以在阳极 3 与阴极 1 之间的不同尺寸的间隙来淀积阳极 3。

在另一实施例中，两个阳极板存在于电路芯片的表面上，其中在该表面的中间淀积有阴极电路接触。然后，以使得阴极挂在阳极上的方式将所述阴极附着到电路接触，从而形成在阴极与阳极之间的间隙。图 34 示出使用电路芯片 5 上方的空间的可植入片上电容器的另一实施例。在电路芯片 5 的表面上形成绝缘层 171。在芯片的中央处形成用于阴极 1 的电路接触，而阳极 3 形成在任一侧上，保留该电路接触与阳极 3 之间的间隙。在制造期间，然后，在阳极 3 上淀积牺牲层，以形成用于阴极 1 的基底。一旦淀积了阴极 1，就移除牺牲层从而提供让液体进入的空间。

在另一实施例中，阴极存在于电路芯片的表面上，其中以足以提供在阴极上方且至少部分围绕该阴极的开放腔的方式布置阳极。提供允许电解液流入腔中的开口，其产生在阳极与阴极之间的电流路径。可以按照需要，例如为了确保没有空气陷入腔内，而提供多个开口。在图 35 中，阳极 3 围绕阴极 1，从而创建了腔 173，电解液将进入该腔 173 中。绝缘层 11 将阴极 1 与电路芯片 5 分开。当与目标部位接触之后，电解液将通过开口 175 进入腔 173。开口 175 可以设置在腔 173 的相对角中，以确保没有空气陷入腔中。在某些实例中可能需要图 35 的配置。例如当胃中可能没有存在充裕量的电解液时，可植入片上电池组能够被制造为包含在电极周围与其接触的液体，例如如图 35 所示。通过这么做，电池组将确保具有连续反应，但是，如果它是开放的，则液体可以进入和排出反应区域并导致电池组停止。

当给定电池组单元包括例如如图 35 所示的腔时，按照需要可以采用用于调节流入和流出该腔的液体的表面涂层。在某些实施例中，腔的一部分表面，例如腔的内表面，可以被修改以提供期望的液体流动特性。例如，液体端口和腔的一个或多个表面的表面能可以被修改以提供进入腔的增强的液体流。例如，可以增加腔的一个或多个表面的表面能，以便该表面变得更亲水。可以采用多种不同的表面能修改方案，其中，所选择的具体方案可以依据阻挡层（barrier）的具体组成物和期望的表面能特性。例如，如果期望增加给定表面的表面能，则该表面可以经受等离子体处理，与表面能修改接触，诸如在例如 US 专利 No.5948227 和 6042710 中描述的表面修改聚合物溶液，这些专利的每个均为了所有目的而完全结合于此。在某些实施例中，可以采用亲水物质来吸引电解液

并将其保留在腔中，例如如 PCT 申请序列号 No.PCT/US07/82563 中所述，其公开通过引用结合于此。

在某些实施例中，电池组的一个或多个表面，例如腔的内表面，被修改以调节气泡形成和在表面上的布置。例如，电池组的激活可以导致气泡产生，例如氢气气泡产生。可以采用表面修改，以便例如在激活期间在活性阴极上产生的气泡被从阴极牵引到另一位置，例如远离阴极、位于腔外等的位置。

上述实施例是本发明的平面处理方案产生的电池组的示例，其中至少一个阳极和至少一个阴极存在于电路支持元件的相同表面上。以上描述不意图限制，因为可以产生具有以上共有特征的其他实施例。

在本发明的另一实施例中，在晶片结合方案中采用平面处理方案，以产生电池组源。在这些实施例的某些中，能够在电路芯片上淀积电介质。然后能够在电介质上淀积阴极层。能够在分立的支持晶片上淀积阳极。然后，可以将阳极在一个点处结合到电路芯片的底部，在该点处，支持晶片能够被蚀刻掉以允许阳极表面实现与电解液的接触。如此，能够用于制造可植入片上电池组的另一制造技术是晶片结合。可植入片上电池组能够使用两个晶片制造，诸如在图 36 的实施例中。电路芯片 5 为阴极 1 提供基底，所述阴极 1 淀积在电介质 9 上面。这构成了第一晶片组件 179。第二晶片组件 178 由支持晶片 177 和阳极 3 构成。阳极 3 淀积在支持晶片 177 的表面上。然后，阳极 3 被结合到电路芯片 5，并且块支持晶片 177 被蚀刻掉从而暴露阳极 3 的区域。被蚀刻掉的支持晶片 177 的量取决于阳极 3 所需的区域。该制造方法能够用于可植入片上电池组，因为如果期望更多的电路，则它能够被布置在支持晶片 177 中。

上面讨论的所有实施例和图能够被改变以把阴极换成（switch）阳极，反之亦然，从而提供本发明的其他另外的公开的配置。关注的另外的平面处理制造的实施例包括在美国临时申请序列号 No.60889868 中描述的那些实施例，该申请的公开通过引用结合于此。

可选生理可接受载体部件

除了上述的标识器部件之外，可摄入事件标记器可以存在于（也就是组合到）生理可接受载体部件中，该生理可接受载体部件例如是协助标识器的摄入和/或保护标识器直到它达到关注的目标部位的组合物或赋形物。“生理可接受载体部件”用来表示可以是可摄入固体或流体

(例如液体)的组合物。

常见的载体和赋形剂 (excipient), 诸如玉米淀粉或明胶、乳糖、右旋糖、蔗糖、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、磷酸二钙、氯化钠以及褐藻酸, 是关注的。在本发明的制剂 (formulation) 中经常使用的崩解剂 (disintegrator) 包括交联甲羧纤维素、微晶纤维素、玉米淀粉、淀粉羟基乙酸钠和褐藻酸。

液体组合物可以包括在适合的 (多个) 液体载体中的化合物或医药可接受盐的悬浮液或溶液, 所述适合的 (多个) 液体载体例如乙醇, 丙三醇, 山梨糖醇, 诸如聚乙二醇、油的非水溶剂或水, 所述悬浮液或溶液具有助悬剂、防腐剂、表面活性剂、润湿剂、调味剂或着色剂。或者, 能够由可复原 (reconstitutable) 的粉末制备液体制剂。例如, 包含活性化合物、助悬剂、蔗糖和增甜剂的粉末能够利用水来复原, 以形成悬浮液; 以及能够由包含活性成份、蔗糖和增甜剂的粉末制备糖浆。

采用药片或药丸形式的组合物能够使用常规用于制备固体组合物的任何适合的 (多种) 医药载体来制备。该载体的示例包括硬脂酸镁、淀粉、乳糖、蔗糖、微晶纤维素和例如聚乙烯吡咯酮 (polyvinylpyrrolidone) 的粘合剂 (binder)。药片还能够被设有彩色膜涂层或被包括作为 (多个) 载体的一部分的颜色。此外, 活性化合物能够以受控释放剂的形式被配置为包括亲水或憎水基质的药片。

“受控释放”、“持续释放”以及类似的术语被用于表示当活性剂在一段时间内以可确认和控制的速率从传输赋形物释放而非一旦施予或注入就立即扩散时所发生的活性剂递送模式。受控或持续释放可延伸几个小时、几天或几个月, 以及可以作为许多因子的函数而改变。对于本发明的医药组合物, 释放速率将取决于所选择的赋形剂的类型以及在组合物中的赋形剂的浓度。释放速率的另一决定因素是在聚原酸酯 (polyorthoester) 的单元之间和之中的链合 (linkage) 的水解速率。而水解速率又可以用聚原酸酯的组合物和聚原酸酯中的可水解键的数量来控制。确定从本医药组合物释放活性剂的速率的其他因子包括微粒尺寸、介质 (medium) 的酸度 (基质内部或外部的) 以及基质中的活性剂的物理与化学特性。

采用胶囊形式的组合物能够使用常规封装工艺来制备, 例如通过将活性化合物和赋形剂结合到硬明胶胶囊中来制备。或者, 能够制备活性

化合物和高分子量聚乙二醇的半固态基质，并将其填充到硬明胶胶囊中；或者，能够制备活性化合物在聚乙二醇中的溶液或例如液体石蜡或分馏椰子油的食用油中的悬浮液，并将其填充到软明胶胶囊中。

能够被包括的药片粘合剂是阿拉伯胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯酮(聚烯吡酮)、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose)、蔗糖、淀粉和乙基纤维素。能够使用的润滑剂包括硬脂酸镁或其他金属硬脂酸盐、硬脂酸、硅酮流体、滑石、蜡、油以及硅胶。

还能够使用诸如薄荷、冬青油、樱桃香精等的调味剂。另外，可能期望添加着色剂以使得剂型在外观上更美观或帮助标识产品。

适于用于本发明的制剂中的其他成分能够在 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 第17版(1985)中找到。

可选活性剂

在某些实施例中，可摄入事件标记器不包括医药活性剂。由此，标识器以及任何载体或构成可摄入事件标记器的其他部件不包括活性剂。

在其他的实施例中，可摄入事件标记器包括活性剂。“活性剂/载体成分”表示一种组合物，其可以是固体或流体(例如液体)，其具有存在于医药可接受载体中的一定量例如剂量的活性剂。活性剂/载体成分可以被称为“剂量配方(dosage formulation)”。

“活性剂”包括一旦与活生物体(例如诸如人类的哺乳动物)接触就产生生理结果(例如有益或有用结果)的任何化合物或化合物的混合物。活性剂不同于诸如赋形物、载体、稀释剂、润滑剂、粘合剂以及其他按配方制作的助剂(formulating aids)的成分以及封装或另外的保护成分。活性剂可以是任何分子，以及结合部或其片段，其能够调节在活体受检者中的生物过程。在某些实施例中，活性剂可以是用于疾病的诊断、治疗或防止的物质或用作药物的成分的物质。在某些实施例中，活性剂可以是化学物质，诸如麻醉药或迷幻剂，其影响中枢神经系统并导致行为的改变。

活性剂(也就是药物)能够与活体受检者中的目标相互作用。目标可以是许多不同类型的自然存在的结构，其中，关注的目标包括细胞内和细胞外的目标。所述目标可以是蛋白质、磷脂、核酸等，其中蛋白质尤其关注。关注的特定蛋白质的目标包括但不限于例如激酶、磷酸酶、

还原酶、环氧合酶、蛋白酶等的酶，包括在蛋白质-蛋白质相互作用中所牵涉的功能域（domain）（诸如 SH2、SH3、PTB 和 PDZ 功能域）的目标，例如肌动蛋白、微管蛋白等的结构蛋白质，膜片受体，例如 IgE 的免疫球蛋白，诸如整合素（integrin）等的细胞粘附受体，离子通道，跨膜泵、转录因子（transcription factor）、信令蛋白质等。

活性剂（也就是药物）可以包括与目标在结构上相互作用所需的一个或多个官能团，例如憎水、亲水、静电或甚至共价相互作用所需的团，这取决于具体药物及其意图的目标。当目标是蛋白质时，药物基（moiety）可以包括与蛋白质在结构上相互作用所需的官能团，并且可以至少包括氨基酸、酰胺、巯基、羰基、羟基或羧基团，诸如这些官能化学团的至少两个，所述与蛋白质在结构上相互作用诸如氢键结合、憎水-憎水相互作用、静电相互作用等。

关注的药物可以包括环状碳（cyclical carbon）或杂环结构和/或用上述官能团的一个或多个替换的芳香族或多环芳香族结构。做为药物基关注的还有在生物分子中找到的结构，包括肽、糖类、脂肪酸、类固醇、嘌呤、嘧啶及它们的衍生物、结构类似物或组合。这些化合物可以被筛选以鉴别出关注的那些，其中本领域中已知多种不同的筛选方案。

活性剂可以得自可以从广泛多种源，包括合成或自然化合物的库，获得的自然存在或合成的化合物。例如，许多手段可用于广泛多种的有机化合物和生物分子的随机和定向合成（包括随机化寡核苷酸和寡肽的制备）。或者，可以获得或容易地产生自然化合物的库，所述自然化合物采用细菌、真菌、植物及动物提取物（extract）的形式。另外，自然或合成产生的库和化合物通过传统的化学、物理和生化方法被容易地修改，并且可用于产生组合库。已知的药剂可以经受定向或随机的化学修改，诸如酰化、烷化、酯化、胺化（amidification）等以产生结构类似物。

由此，可以从自然存在或合成的分子的库（包括通过组合方法产生的化合物的库，也就是化合物多样性组合库）获得活性剂。当从这些库获得时，采用的药物基将具有在对于活性的适当筛选测定中已经论证了的一些期望的活性。组合库以及用于产生和筛选这些库的方法在本领域中是已知的且在下面专利文件中进行了描述：5741713；5734018；5731423；5721099；5708153；5698673；5688997；5688696；5684711；

5641862; 5639603; 5593853; 5574656; 5571698; 5565324; 5549974; 5545568; 5541061; 5525735; 5463564; 5440016; 5438119; 5223409, 这些专利文件的公开通过引用结合于此。

关注的活性剂的广泛类别包括但不限于: 心血管剂; 疼痛缓解剂, 例如止痛剂、麻醉剂、抗炎剂等; 神经作用剂; 化学治疗(抗肿瘤)剂; 等。

个人信号接收器

如上所述, 除了 IEM 之外, 本发明的系统还包括信号接收器, 所述信号接收器被配置为接收来自 IEM 的标识器的信号, 也就是接收在摄入 IEM 之后当 IEM 与目标生理部位接触之后由 IEM 发出的信号。信号接收器可以取决于由信号发生元件生成的信号的特性而显著地改变, 例如如下所述。由此, 信号接收器可以被配置为接收多种不同类型的信号, 包括但不限于: RF 信号、磁信号、传导(近场)信号、声信号等, 如上所指出的。

在某些实施例中, 接收器被配置为自另一部件(例如 IEM 的标识器)传导地接收信号, 以便两个部件使用患者身体作为通信介质。由此, 在 IEM 的标识器与接收器之间传输的信号行进通过身体, 并需要身体作为传导介质。标识器发射的信号可以以通过身体组织传导的交流(a.c.)电压信号的形式, 传输通过受检者身体的皮肤和其他身体组织, 或自受检者身体的皮肤和其他身体组织被接收。结果是, 这些实施例无需任何另外的电缆或硬电线连接, 或甚至无需用于将来自自主传感器单元的传感器数据传输到中央发射和接收单元以及系统的其他部件的无线链路连接, 因为传感器数据经由受检者的皮肤和其他身体组织直接地交换。该通信方案具有如下优点: 接收器可以适应性地布置在受检者身体上的任何期望位置处, 从而接收器自动地连接到所需的电导体, 用于实现信号传输, 也就是信号传输通过由受检者的皮肤和其他身体组织提供的电导体来执行。在接收器包括感测元件(见下文)的情况下, 可以使多个接收器/传感器元件遍布身体分布, 并能够经由该身体传导介质方案而彼此通信。所述基于身体的数据传输另外具有所需发射功率极小的优点。这避免了对其他装置的电操作产生干扰, 以及还帮助防止敏感医疗数据的不期望的拦截或窃听以及监视。对于实现长期监控的目标来说, 尤其在具有有限电源的应用中, 所得到的非常低的功耗也是有利的。

信号接收器被配置为接收来自 IEM 的标识元件的信号。由此，信号接收器被配置为使得它能够认出从 IEM 的标识器发射的信号。在某些实施例中，信号检测部件是一旦检测到从标识器发射的信号就被激活的部件。在某些实施例中，信号接收器能够（也就是被配置为）同时地检测多个医药信息使能组合物（enabled composition），所述多个例如 2 个或更多、5 个或更多、10 个或更多等。

信号接收器可以包括多种不同类型的信号接收器元件，其中，接收器元件的特性必须依据由信号发生元件产生的信号的特性而改变。在某些实施例中，信号接收器可以包括一个或多个电极（例如 2 个或更多的电极，3 个或更多的电极，包括多个，例如 2 对或更多对、3 对或更多对、4 对或更多对的电极等），用于检测由信号发生元件发射的信号。在某些实施例中，接收器装置将配置有以一定距离散布的两个电极，所述距离例如是允许电极检测差动电压的距离。该距离可以改变，并且在某些实施例中为在从大约 0.1 到大约 5cm 的范围内，例如从大约 0.5 到大约 2.5cm，例如大约 1cm。在某些实施例中，第一电极与导电的身体元件例如血接触，而第二电极则与相对于所述导电身体元件电绝缘的身体元件接触，例如脂肪组织（脂肪）。在可选实施例中，采用使用单个电极的接收器。在某些实施例中，信号检测部件可以包括一个或多个线圈，用于检测由信号发生元件发射的信号。在某些实施例中，信号检测部件包括声检测元件，用于检测由信号发生元件发射的信号。在某些实施例中，提供多对电极（例如如上所述），例如用于增加对信号的检测概率。

关注的信号接收器包括外部和可植入信号接收器两者。在外部的实施例中，信号接收器是活体外的，活体外表示接收器在使用期间存在于身体外部。在接收器被植入的情况下，信号接收器是活体内的。至少在信号接收器接收自 IEM 发射的信号的时间期间，信号接收器被配置为在例如活体内或活体外与身体稳定地相关联。

广泛说来，本发明的接收器相对于它们被配置为应用于的患者可以是移动的或固定的。信号接收器的移动实施例包括尺寸被设计为以基本上不影响活体受检者的移动的方式与活体受检者稳定地相关联的实施例。由此，信号接收器的实施例具有的大小使得：当应用于诸如人受检者的受检者时，不导致受检者经历任何移动能力上的差异。在这些实施

例中，接收器的大小被设计成使得它的尺寸不阻碍受检者的物理移动能力。

在某些实施例中，信号接收器能够被配置为具有非常小的尺寸。当信号接收器具有小尺寸时，在某些实施例中，信号接收器占用大约 5cm^3 或更少的空间的容积，诸如大约 3cm^3 或更少，包括大约 1cm^3 或更少。在某些实施例中，信号接收器的期望的功能利用一个可再充电电池组而实现。

除了接收来自可摄入事件标记器的标识器的信号，信号接收器还可以进一步包括一个或多个不同的生理参数感测能力。生理参数感测能力表示感测生理参数或生物标记的能力，所述生理参数或生物标记诸如但不限于：心率、呼吸率、温度、压力、诸如血液中的分析物检测的液体的化学成分（chemical composition）、液体状态、血液流动速率、加速计运动数据、IEGM（心腔内电图）数据等。在信号接收器具有生理参数或生物标记感测能力的情况下，信号接收器可以感测的不同参数或生物标记的数量可以改变，例如 1 个或更多，2 个或更多，3 个或更多，4 个或更多，5 个或更多，10 个或更多等。术语“生物标记”是指与特定疾病状态的存在和严重度相关联的解剖、生理、生化或分子参数。可以利用包括物理检查、实验室测定以及医学成像的多种方法来检测和测量生物标记。依据具体的实施例，信号接收器可以使用信号接收元件（例如使用用于信号接收和感测应用的接收器的电极）来实现这些感测功能中的一个或多个，或者信号接收器可以包括不同于信号接收元件的一个或多个不同的感测元件。可以存在于（或至少耦接到）信号接收器上的不同的感测元件的数量可以改变，并且可以是 1 个或更多，2 个或更多，3 个或更多，4 个或更多，5 个或更多，10 个或更多等。

在某些实施例中，信号接收器包括一组 2 个或更多个电极，其提供信号接收和感测的双功能。例如，除了接收信号之外，电极还能够起到额外的感测功能。在某些实施例中，电极被用于产生心电图数据。根据该数据，能够完成很多类型的处理，例如检测各种心脏事件，诸如心动过速、纤维性颤动、心率等。获得的心电图数据能够用于滴定药剂，或用于当检测到心率或心律的重要改变或显著异常时发出警告。在某些实施例中，该数据还能帮助监测没有心脏起搏器的患者的心率（例如监测患有神经性食欲症的患者的患者的心率），或者作为通常可能需要霍尔德

(Holter)监视器或心脏事件监视器、用于连续 24 小时监测心脏的电行为的便携式装置或其他装置的病人的备选方案。延长的记录期能用于观察在较短时期中难以辨别的突发性心律不齐。

利用信号接收器的两个电极可以实现的另一感测能力采用测量在电极之间的阻抗。测量的阻抗将具有一些分量,所述分量由胸阻抗来确定,所述经胸(trans-thoracic)阻抗与呼吸相关。以这种方式,能够采用阻抗数据来获得受检者的呼吸率。电极还可以用作受检者的液体状态的传感器。长期以来,尤其对于使用利尿剂的心衰患者来说,液体状态是非常重要的参量。获得的液体状态能够用于滴定药剂。获得的液体状态还能够用于警告,因为恰在人们进医院之前,他们的肺开始填充有液体,其能够利用该系统来检测。除了测量液体状态之外,阻抗测量还能够用于检测体脂。在某些实施例中,可以监测皮肤电响应(参见例如地址为 <http://butler.cc.tut.fi/~malmivuo/bem/bembook/27/27.htm> 的网站中找到的讨论)。

如上所述,在信号接收器中可以包括不同于电极的一个或多个另外的生理传感器。例如,在信号接收器中可以包括例如热敏电阻的温度传感器。或者,可以采用例如由铂制成的电阻性温度装置(RTD)来获得精确的温度测量。关注的另一实施例是可植入生育监视器,其能够由监测受检者随着时间的诸如体核(core body)温度的温度来实现,以及如果需要,则能够与另外的感测的生理参数相结合。另外的生理传感器可以包括LED和结合到脉搏血氧仪的光电二极管,其可以用于测量血充氧(oxygenation),其也会给出关于脉压的信息。还能够使用磁化率传感器来测量贫血。例如参见公开的美国专利申请 No.20010029329。

此外,信号接收器的实施例包括压力传感器,例如,其中,信号接收器被邻近动脉植入以得到动脉血压的测量结果。例如,体内的压力通过在信号接收器的表面上放置压敏膜片来获得。例如,使得信号接收器侧的膜片在动脉或静脉附近,以便当动脉脉动时它推动压力传感器。利用适当的校准,获得绝对压力读数。或者,采用具有支架套(outrigger cuff)配置的传感器,例如其中,传感器套在(cuff around)血管(例如动脉)上。在某些实施例中存在应变计以测量压力变形,所述应变计然后被附接到信号接收器。在另一实施例中,应变计用于检测宫缩。这些实施例在多种不同的应用中找到用途,例如监测高危妊娠。

信号接收器还可以包括分析物检测传感器。例如，特定的化学传感器可以整合到信号接收器中，以检测多种剂的存在，所述多种剂诸如葡萄糖、BNP（B型利钠肽，其与心脏疾病有关）等。在某些实施例中，采用选择性多孔阻抗电池（cell），其中，氧改变电池的PH值，然后测量该改变的传导率（conductivity）。在信号接收器包括分析物检测感测元件的情况下，该感测元件能够以多种不同方式在信号接收器中进行配置。例如，可以提供包括对于期望检测的剂为可渗透的选择性渗透膜片的传感器，其中，在它后面具有隔离的电池，并且所述剂通过该膜片并改变电池的特性（通常是电特性），其然后被测量。在某些实施例中，采用信号接收器侧的小贮器（reservoir）（膜片跨在该小贮液器两端），并且测量在它后面的电子电路。关注的还有化学场效应管传感器，其基于导致导电率的改变的分析物到传感器的结合。在某些实施例中，采用这样的材料，该材料的电特性（或其他特性）在诸如蛋白质分析物的材料与之结合时被改变。

关注的传感器还包括但不局限于本申请的至少一些发明人的以下申请中描述的那些传感器：公开为 20040193021、标题为“Method and system for monitoring and treating hemodynamic parameters”的美国专利申请 No.10/734490；公开为 20060058588、标题为“Methods and apparatus for tissue activation and monitoring”的美国专利申请 No.11/219305；标题为“Implantable Addressable Segmented Electrodes”的国际申请 No.PCT/US2005/046815；标题为“Implantable Accelerometer-Based Cardiac Wall Position Detector”的美国专利申请 No. 11/324,196；标题为“Method and Apparatus for Enhancing Cardiac Pacing”的美国专利申请 No. 10/764,429；标题为“Methods and Systems for Measuring Cardiac Parameters”的美国专利申请 No. 10/764,127；标题为“Method and System for Remote Hemodynamic Monitoring”的美国专利申请 No. 10/764,125；标题为“Implantable Hermetically Sealed Structures”的国际申请 No. PCT/US2005/046815；标题为“Fiberoptic Tissue Motion Sensor”的美国申请 No. 11/368,259；标题为“Implantable Pressure Sensors”的国际申请 No. PCT/US2004/041430；标题为“Implantable Doppler Tomography System”并要求美国临时专利申请 No. 60/617,618 的优先权的美国专利申请 No. 11/249,152；以及标题为“Cardiac Motion Characterization by Strain

Gauge”的国际申请序列号 No. PCT/USUS05/39535。这些申请通过引用整体结合于此。

在某些实施例中关注的是可以视为自主传感器单元的信号接收器。在这些实施例中的某些中，传感器单元包括传感器以及一对适于布置在受检者的皮肤或身体表面上的发射/接收电极。接收器可以进一步包括：中央发射和接收单元，其适于布置在受检者的身体上；以及便携式数据记录单元。自主传感器单元适于从受检者的身体获取传感器数据，也就是医疗和/或物理数据，诸如脉率、血氧含量、血糖含量、其他血液成分数据、血压数据、心电图数据、脑电图数据、呼吸率数据、出汗数据、体温数据、行为、运动、电极阻抗等中的一个或多个。此外，该部件包括用于从内部装置(例如 IEM 的标识器)接收信号的能力。每个自主传感器单元的发射/接收电极适于发射获取的传感器信号进入受检者的身体，以便这些传感器数据被经由受检者的皮肤和/或其他身体组织发射到中央发射和接收单元。其他信号(诸如监测信号和轮询信号(polling signal))能够被从中央发射和接收单元通过受检者的身体组织发射到传感器单元，其中，利用相应传感器单元的发射/接收电极拾取这些信号。

根据本发明的基本系统包括传感器单元、身体收发器以及数据记录器或数据记录装置(logger)，其允许数据被记录在电子存储卡中或磁性数据载体等上，或允许数据被通过适当的接口而下载到诸如个人计算机或机载计算机系统的计算机中，用于执行进一步的处理或评估。从身体收发器到数据记录装置或数据记录器的数据传输，利用遥测技术例如利用无线电链路来执行，从而传输范围限于几米，例如小于 10 米。便携式数据记录装置自身能够被例如佩戴于受检者的衣服口袋中或带子上。

整合到本发明系统中的传感器主要是用于测量受检者的医疗或物理情况的传感器，例如测量诸如受检者的体温、EKG、脉搏、血氧饱和度和/或皮肤导电率的参数。但是，也能够将另外的所谓环境传感器结合到本发明的系统中，例如适于测量诸如氧气含量的主导(prevaling)环境空气质量、周围环境温度和/或利用全球定位系统(GPS)的传感器的相应位置等的传感器。由此，经由受检者的皮肤或其他身体组织发射或交换的传感器数据不局限于关于受检者的医疗或物理情况的数据，而是能够还提供关于受检者的环境的信息。所有这些不同类型的数据利用身

体收发器接收、处理和转发。或者，关注的多种数据流可以在例如网络的远程位置处被融合(fuse)或关联/处理。

在某些实施例中，信号接收器（也就是信号检测部件）是可植入部件。可植入表示信号接收器被设计也就是被配置为用于例如在半永久或永久基础上植入到受检者中。在这些实施例中，信号接收器在使用期间位于活体内。可植入表示接收器被配置为当存在于生理环境中时维持功能达2天或更多天（诸如大约1周或更长，大约4周或更长，大约6个月或更长，大约1年或更长，例如大约5年或更长），所述生理环境包括身体内找到的高盐、高湿度环境。在某些实施例中，可植入电路被配置为当被植入在生理部位时维持功能达一段时期，所述一段时期在从大约1年到大约80年或更长的范围内，诸如从大约5年到大约70年或更长，以及包括在从大约10年到大约50年或更长的范围内的时期。

对于可植入的实施例，信号接收器可以具有任何便利的形状，包括但不限于胶囊形、圆盘形等。信号接收器可以被配置为布置在许多不同的位置处，例如腹部、腰背部（small of the back）、肩部（例如其中布置有可植入起搏器）等。

本发明的可植入接收器通常包括电源。在某些实施例中，接收器的电源是可再充电电池组。电源可具有2周的自然寿命，并且再充电自动断开在患者的床中的线圈（recharge automatically off of coils in the patient's bed）以便它进行稳定的再充电。在某些实施例中，信号接收器可以是在使用期间利用RF信号供电的信号接收器。

在某些可植入的实施例中，信号接收器是独立装置，因为它不被物理连接到任何其他类型的可植入装置。在其他的实施例中，可植入的信号接收器可以被物理地耦接到第二可植入装置，例如用作一个或多个生理传感器的平台的装置，其中，所述装置可以是诸如心血管引线（lead）的引线，其中在这些实施例中的某些中，所述心血管引线包括一个或多个不同的生理传感器，例如其中，所述引线是多传感器引线（MSL）。关注的可植入装置还包括但不限于可植入起搏器（例如ICD）、神经刺激器装置、可植入环路记录器等。

本发明的方面包括具有至少接收器元件和发电元件的接收器，所述接收器元件采用一个或多个电极（例如两个隔开的电极）的形式，所述发电元件例如电池组，其中，所述电池组可以是可再充电的等，如上所

述。在某些实施例中，发电元件被转换为从外部位置无线地接收功率。

在信号接收器中可以存在的另外的元件包括但不限于：信号解调器，例如用于解码从可摄入事件标记器发射的信号；信号发射器，例如用于将来自信号接收器的信号发送到外部位置；数据存储元件，例如用于存储关于所接收的信号的数据、生理参数数据、医疗记录数据等；时钟元件，例如用于将特定时间与诸如信号的接收的事件相关联；前置放大器；微处理器，例如用于协调信号接收器的一个或多个不同功能。

信号接收器的可植入版本的方面将具有生物兼容的外壳、两个或更多感测电极、电源，所述电源能够是原电池（primary cell）或可再充电电池组，或利用感应地广播到线圈（broadcast inductively to a coil）来供电的电源。信号接收器还可以具有电路，所述电路包括：解调器，用于解码发射的信号；一些存储器，用于记录事件；时钟；以及发射到身体外部的路径。在某些实施例中，可以省略时钟和发射功能。发射器能够是 RF 链路或传导链路，用于将来自本地数据存储器的信息转移到外部数据存储装置。

解调器部件（当存在时）可以是任何便利的解调器，其被配置为解调从医药信息使能医药组合物的标识器发射的信号。在某些实施例中，解调器处于活体内传输解码器中，其甚至在存在显著噪声的情况下允许使用功耗很低的小规格芯片来对低电平信号进行准确的信号解码。在一个实施例中，所述活体内传输解码器被设计为解码使用二相相移键控（BPSK）调制的信号。然后能够使用 Costas 环来解调信号。通过向 Costas 环输出应用符号恢复技术来恢复二进制码。在一些实施例中，活体内传输解码器能够包括自动增益控制（AGC）块。AGC 块能够确定到来信号的最强频率成分和信号功率。信号的最强频率能够用于在算法的其他部分中调节滤波器和压控振荡器。这能够帮助接收器主动地适应到来信号的频率的改变以及到来信号的频率的漂移。通过测量信号功率，AGC 块然后能够计算和应用用于将信号功率以预定值归一化所需的增益。能够进一步通过读取在 Costas 环处的信号功率来调节该增益。在一个实施例中，活体内传输解码器能够主动地调节到来信号的采样率以适应诸如存在噪声量的情况。例如，如果信噪比（SNR）足够，采样率能够维持在较低值。如果在解码过程期间 SNR 下降到设置的阈值以下，则能够增大采样率。以这种方式，采样率能够保持尽可能低而不危及恢复信号的

准确度。通过主动地将采样率调节得尽可能低，该算法节省了功率。该活体内传输解码器的另外方面在标题为“In-Vivo Transmission Decoder”的待决美国临时申请序列号 No.60/866,581 中提供，其公开通过引用结合于此。

在某些实施例中，本接收器的部件或功能块存在于集成电路上，其中，集成电路包括许多个不同的功能块，也就是模块。在给定接收器中，功能块中的至少一些（例如两个或更多直至所有）可以存在于接收器中的单个集成电路中。单个集成电路表示包括所有不同功能块的单个电路结构。由此，集成电路是单片集成电路（也称为 IC、微电路、微芯片、硅芯片、计算机芯片或芯片），其是制造在半导体材料的薄衬底的表面中的小型化电子电路（其可以包括半导体器件，以及无源部件）。本发明的某些实施例的集成电路可以是混合集成电路，其是由结合到衬底或电路板上的独立半导体器件以及无源部件构成的小型化电子电路。

图 13 提供根据本发明实施例的功能块图的示意性图示。在图 13 中，接收器 10 包括第一和第二电极 e_0 和 e_1 （分别是 11 和 12），它们被分开距离 X 并用作用接收由医药信息使能医药组合物的标识器生成的信号的天线。距离 X 可以改变，并且在某些实施例中在从大约 0.5 到大约 5cm 的范围内，诸如从大约 0.5 到大约 1.5cm，例如大约 1cm。放大器 13 检测电极两端的差动信号。检测的信号然后进入解调器 14。还示出存储器 15，其用于存储解调的数据。对该存储器进行写入的时钟 16 对事件标记时间戳（time-stamp）。发射电路（Tx）（16）将来数据从存储器转移出到外部接收器（未示出）。还有对所有微电子元件供电的电源 17。在所示的实施例中，存在的还有微处理器 18，其在所有这些块之间协调功能。最终，围绕周边缠绕的线圈 19 提供 RF 传输输出。如上总结的，在图 13 的实施例中所示的所有不同的功能块能够位于相同的集成电路上。

在图 14 中示出可选择的实施例。接收器 20 的主部分包括前面列出的所有功能（未示出）以及 e_0 （21）。还示出位于电线 23 的端部处的 e_1 。该配置提供 e_0 与 e_1 之间的足够的距离，以用作有效的接收器且还最小化接收器 20 的整体尺寸。

如上所述，在某些实施例中，信号接收器被物理地耦接到医疗载体，例如引线，其上具有一个或多个不同的生理传感器。在该实施例中，引

线可以具有一个或更多个（例如两个或更多个，三个或更多个，四个或更多个，5个或更多个，大约10个或更多个，大约15个或更多个等）的不同的生理传感器，其中传感器可以是关注的任何传感器，包括上面提到的那些。图15提供特定配置用于监测和治疗心脏状况的信号接收器的表示。在图15中，接收器50包括主接收器部件51和心血管引线52，其中，引线52包括许多个不同的传感器，并且由此可以被称为多传感器引线或MSL。还在引线52上示出传导血流传感器53、被布置为测量进入心脏的血液的温度的温度传感器54、被布置为测量冠状窦温度的温度传感器55、被布置为测量相关心脏组织的运动的感测电极56和刺激电极57。感测和刺激电极可以是环形电极或分段电极。分段电极结构表示包括两个或更多（例如三个或更多，包括四个或更多）的完全不同的电极元件的电极结构。分段电极结构的实施例在以下的专利文件中公开：2006年9月1日提交的标题为“Methods and Apparatus for Tissue Activation and Monitoring”的申请序列号PCT/US2005/031559；2005年12月22日提交的标题为“Implantable Addressable Segmented Electrodes”的申请PCT/US2005/46811，这些申请的多种分段电极结构的公开通过引用结合于此。可以沿着心脏起搏引线布置一个或多个这样的电极组件。

在图15所示的实施例中，MSL从接收器下行进入心脏，并且能够被应用于测量关注的心脏参数，例如血液温度、心率、血压、包括同步数据的运动数据、IEGM数据以及医药治疗顺应性（compliance）。获得的数据被存储在接收器中。该配置的实施例可以用作早期心衰诊断工具。该配置可以在受检者严重心衰之前置入所述受检者中，目的是密切监测它们并防止它们进一步恶化。最后（ultimately），当需要刺激疗法时，接收器可以用可植入起搏器替代，可植入起搏器然后可以采用刺激电极来向患者提供适当的起搏治疗。

信号接收器能够是包括其他功能的可植入装置的部件。例如，信号接收器能够是诸如起搏器等的可植入起搏器58的部件。图16提供根据本发明实施例的包括接收器部件59的可植入起搏器58的视图，其中，接收器部件包括接收电路59A和接收电极59B。还示出外部接口天线60和起搏电子元件61。

当信号接收器在外部时，它们可以以任何便利方式来配置。外部配置可以按照所需包括上面关于可植入实施例所述的任何元件。由此，外

部接收器可以包括如图 13 所示以及如上所述的电路。由此，如上所述的元件，诸如信号接收器、发射器、存储器、处理器、解调器等，可以按照需要存在于本发明的外部接收器中。例如，在图 17A 和 17B 中提供本发明的外部接收器中可以存在的电路的功能图示。图 17A 提供根据本发明的接收器 70 的功能块图示，其中，接收器包括外部接口块 71，其中，外部接口块可以包括无线通信元件（例如天线）、串行端口、导电接口等。还存在信号接收电路块 72。还存在接收电极功能块 73。图 17B 提供在根据本发明的实施例的接收器中找到的电路 74 的视图。电路 74 包括外接口 75、存储器 76、数字信号处理器（DSP）77 以及实时时钟（RTC）78。还示出模数转换器（ADC）79、前置放大器 80、可选基准（共模消除电路）81 和电极 82。

在某些实施例中，信号接收器被配置为与期望的皮肤位置相关联。由此，在某些实施例中，外部信号接收器被配置为与受检者的局部（topical）皮肤位置接触。关注的配置包括但不限于贴片（patch）、腕带（wrist band）、腰带（belt）、固定带（harness）、被配置为与衣物物品相关联的装置或其他身体相关联的装置，所述衣物物品例如鞋、项链等，所述其他身体相关联的装置例如助听器、眼镜等。例如，佩戴在外部且设有适合的接收元件（例如下面更详细地描述的电极或电极对）的手表或腰带能够用作根据本发明一个实施例的信号接收器。

在某些外部实施例中，接收器可以被配置为仅仅临时地，也就是暂时地（例如在可摄入事件标记器实际正被摄入的同时），与患者接触或相关联。例如，接收器可以被配置为具有两个指状电极或手柄的外部装置。在摄入 IEM 之后，患者触摸电极或完全抓住手柄，以产生与接收器的传导电路。在信号从 IEM 发射之后，例如当 IEM 接触胃时，利用接收器来拾取由 IEM 的标识器发射的信号。这时，接收器可以向患者提供指示，例如以听觉或视觉信号的方式提供指示，指示已经接收到来自 IEM 的信号。如上所述，在某些外部的实施例中，接收器被配置为仅仅临时地，也就是暂时地（例如在药丸、可摄入标记器等实际正被摄入的同时），与患者接触或相关联。例如，接收器可以被配置为外部装置，诸如图 18 中所示的分药箱 83。分药箱 83 包括两个指状电极 84A 和 84B。在某些实施例中，这些电极采用手柄或其他便利患者接触的形式。在使用期间，患者最初通过打开盖 86 来激活装置和接收器。为了警告患者

到了用药的时间，箱可以被配置为提供信号或警报。当从箱（其中剂量存在于隔间 87 中）移除了剂量之后，可以例如在指示器灯 85 处提供第一信号，例如红光。然后，患者摄入包括 IEM 的药片，并用右指触摸右指状电极 84B，且用左指触摸左状指电极 84A，以完成与接收器的传导电路。在信号从与药丸相关联的 IEM 发射之后，例如当药丸在胃中溶解时，利用接收器拾取由药丸的标识器发射的信号。这时，接收器可以例如以听觉或视觉信号（诸如绿光）的形式向患者提供指示，指示已经接收到来自药丸的信号。患者能够释放接收器直到下次患者计划服用药丸为止。箱 83 包括检测电路、存储器以及发射功能 88，例如如上所述。该实施例具有在广泛多种不同的情形中的应用，例如用于长期治疗疗程的肺结核患者。

图 19 提供本发明的腕带接收器实施例的视图。如所示，接收器采用腕带 90 的形式，其包括顶接触 91 和底接触 92，其中，底接触用于接触患者的腕。顶接触用于让患者在使用期间用右指接触。在该装置的使用期间，在摄入 IEM 之后，则患者用右指接触在接收器 93 上的接触 91，接收器 93 还经由接触 92 与左腕接触，从而完成电路。在检测到 IEM 生成的信号之后，患者能够从接收器移除手指。

该系统能够用于监测患者对于治疗疗程的顺应性，例如，其中 IEM 的摄入与治疗活性剂的施予相关联（如下更详细描述）。然后，患者能够释放接收器直到下次患者计算服用活性剂为止。该实施例具有在广泛多种不同的环境中的应用，例如用于长期治疗疗程的肺结核患者，其中，该系统的实施例在下面进一步更详细地说明。

在某些实施例中，外部信号接收器包括小型化电子元件，其与电极集成以形成急救绷带型贴片。该贴片包括在应用时接触皮肤的电极。急救绷带型贴片可以被配置为布置在受检者的期望的目标皮肤部位上，例如胸、背、躯干的侧部等上。在这些实施例中，接收器电路可以被配置为接收来自受检者内装置例如来自标识器 IEM 的信号。可以容易地适用于本系统中的急救绷带型接收器包括但不限于在美国专利 No.6315719 等中描述的那些，其公开通过引用结合于此。

对于外部信号接收器来说，实施例包括具有与皮肤相对的电极、解调器、存储器和电源的结构。通信可以是无线的，或经由一个或多个传导介质（例如电线、光纤等）来执行。在某些实施例中，相同的电极用

于接收和发射信号。一个示例是腕表形式，其与身体传导地接触，其中，为了将来自植入物的数据移动到腕表，将自衬垫（pad）发出电流，而那些电流将由腕表接收。存在可以采用的许多 RF 技术用于自身体的向外传输，诸如采用线圈的感应方案。或者，能够采用电场，其中将使用绝缘电极而非传导地接触的电极。

当信号接收器包括外部部件时，该部件可以具有用于提供例如音频和/或视觉反馈的输出装置；示例包括可听警报、LED、显示屏等。外部部件还可以包括接口端口，能够经由该接口端口将该部件连接到计算机，以用于读出存储于其中的数据。

上述的信号接收器主要从被配置为接收来自可摄入事件标记器（IEM）的信号的方面进行描述。但是，本发明的信号接收器可以被配置为接收来自下述组合物的信号的信号接收器：医药信息使能医药组合物（例如如 PCT 申请序列号 No.US2006/016370 中所述）；可摄入事件标记器（例如如临时申请序列号 No.60/949,223 中所述）；或者智能肠胃外装置（例如如 PCT/US2007/15547 中所述），这些专利文件的公开通过引用或类似装置而结合于此。

系统操作

在本发明的 IEM 系统的方法中，当个体想要标记或标注关注的个人事件时，该个体摄入一个或多个本发明的可摄入事件标记器。该标记器可以由受检者使用任何能够产生期望结果的便利方式而摄入，其中，施予路径至少部分地取决于组合物的具体形式，例如如上所述，以及牵涉例如通过吞咽组合物来摄入可摄入事件标记器。多种不同类型的个体可以实践该方法。通常，这样的个体是“哺乳动物”或“哺乳类的”，其中，这些术语被广泛用于描述哺乳动物纲中的生物体，包括食肉目（例如狗和猫）、啮齿目（例如大鼠、豚鼠和小鼠）以及灵长目（例如人类、黑猩猩和猴）。在代表性的实施例中，受检者将是人。

依据具体的应用，方法可以包括摄入事件标记器自身或连同另一物质成分（composition of matter），其中在后者的实施例中，标识器可以与其他物质成分一同摄入，或者与其他物质成分组合然后被摄入。如果被一同摄入，标识器与其他物质成分可以依次或同时地摄入。给定方法可以包括依据给定应用的一个信号标识器或者两个或更多的标识器（它们可以是相同或不同的）的摄入。在某些实施例中，可以采用多个标识

器来标记事件，例如用于不管事件是什么都指示该事件的程度。能够采用不同的标记器来指示不同类型的事件。

一旦可摄入事件标记器达到目标生理部位，则 IEM 的标识器发射可检测信号，例如如上所述。信号接收器可以以多种方式处理接收的数据（例如具有从可摄入事件标记器发射的信号的形式）。在一些实施例中，信号接收器仅仅例如立即或在一段时间之后将数据转发到外部装置（例如使用传统的 RF 通信），在这样的情况下，数据被存储于接收器的存储元件中。因此，在某些实施例中，信号接收器存储所接收的数据，用于后续转发到外部装置或用于后续数据的处理（例如检测随着时间的某参数的改变）。例如，植入的收集器可以包括传统的 RF 电路（例如在 405 MHz 的医疗装置频带中工作），医师能够例如使用数据取得装置（例如本领域中已知的 wand）来与其进行通信。在其他实施例中，信号接收器处理所接收的数据，以确定是否要采取一些行为，诸如操作在它的控制下的效应器，从而激活可视或可听警报，发射控制信号到位于身体内其他地方的效应器，等。信号接收器可以使用所接收的数据执行这些和/或其他操作的任何组合。

在某些实施例中，记录在接收器的数据存储元件上的数据包括施予患者的每个组合物的时间、日期和标识器（例如全球唯一序列号）的即便不是全部也是至少之一，其中，标识器可以是组合物或其编码版本的普通名称。记录在接收器的数据存储元件上的数据还可以包括接收器与之相关联的受检者的医疗记录信息，例如标识信息，诸如但不限于名称、年龄、治疗记录等。在某些实施例中，关注的包括血液动力测量结果。在某些实施例中，关注的包括心脏组织特性。在某些实施例中，关注的包括压力、容积测量结果、温度、行为、呼吸率、pH 值等。

在某些实施例中，信号接收器是传感器、接收器和内部和外部的可选其他装置的身体相关联的系统或网络的部分，其提供利用处理器最终收集和处理的多种不同类型的信息，所述处理器诸如外部处理器，其然后能够提供关于患者的情境数据作为输出。例如，该传感器可以是能够提供输出到数据的外部收集器的装置的体内网络的构件，所述输出包括关于药丸摄入的数据、一个或多个生理感测参数、可植入装置操作等。数据的外部收集器（例如具有医疗保健服务器的形式）然后将该接收器

提供的数据与关于患者的另外的相关数据进行组合，并且可以处理该不同的数据以提供高度特定及情境患者特定数据，所述另外的相关数据例如体重、天气、医疗记录数据等。

在某些实施例中，信号接收器被配置为提供所接收的信号的数据到所述受检者的外部的的位置。例如，信号接收器可以被配置为提供数据到外部数据接收器，例如其可以采用监视器（诸如床旁监视器）、计算机（例如 PC 或 MAC）、个人数字助手（PDA）、电话、消息传输装置、智能电话等的形式。在一个实施例中，如果信号接收器未能检测到指示已经摄入了药丸的信号，则信号接收器能够发射服用药丸的提醒给受检者的 PDA 或智能电话，该 PDA 或智能电话然后能够通过智能电话上接收电话呼叫（例如记录的消息）等向用户提供提示服用药物，所述提示例如为 PDA 上的显示或警报。信号接收器可以被配置为转发所接收的信号的数据到所述受检者的外部的的位置。或者，由此信号接收器可以被配置为由外部询问装置询问以提供所接收的信号的数据到外部位置。

由此，在有些实施例中，系统包括不同于接收器（其在某些实施例中可以被植入或局部施加）的外部装置，其中，该外部装置提供许多功能。该设备能够包括提供反馈和适当的临床调节给患者的能力。该装置能够采用许多形式中的任一种。例如，该装置能够被配置为座落于患者旁边的床上，例如床侧监视器。其他形式包括但不限于 PDA、智能电话、家用计算机等。该装置能够从医药摄入报告和从生理感测装置两者，读出在本专利申请的其他部分中更详细地描述的信息，诸如由起搏器装置或用于检测药丸的专用植入物在内部产生的信息。外部设备的目的是从患者得到数据并将其输入外部装置。该外部装置的一个特征是它能够以能够通过传输介质传输的形式提供药物性和生理信息到远程位置的能力，所述传输介质诸如电话线，而所述远程位置诸如临床医师或中央监测机构（agency）。

图 20 提供根据本发明实施例的系统的示意图。在图 20 中，系统 100 包括可摄入事件标记器 104 和个人身体状况接收器 102。在图 w0 所示的系统中，IEM 104 是药丸，其配备有采用嵌入的基于可消化微芯片的数据发射器的形式的标识器。当被摄入时，该数据发射器在短时期内被激活，并发送独特信号到数据接收器 102。在多药物治疗的情况下，患者摄入的每个药丸将具有不同的用于检测的电子信号，所述不同的用于

检测的电子信号例如由不同的 IEM 提供, 所述 IEM 被作为药物剂量的部分或与药物剂量一起服用。微芯片由硅基材料和长期被用作维生素的其他化合物构成, 所述硅基材料容易地通过消化道。

图 w0 的系统中还示出接收器 102, 其是尺寸被设定的、可佩戴(例如作为贴片)或皮下可植入的接收器, 其包含检测器以用于记录 IEM 的摄入, 还包括生理传感器以用于监测呼吸、心率、温度、血压和/或其他关键生物标记。在某些实施例中, 接收器是现有医疗植入物的部分, 所述现有医疗植入物诸如泵装置、可植入心脏去纤颤器、神经学装置等(例如参见图 16)。在某些实施例中, 接收器 102 存储其他重要和相关的医疗保健数据, 诸如患者的医疗记录。

在图 20 中未显示外部记录器。但是, 如前所总结的, 系统可以包括一个或多个外部元件。能够在诸如黑莓的手持 PDA 或膝上型或台式计算机上安装软件, 使得能够进行来自接收器的可靠无线数据传输以及去往医师和护理人员用户控制信息的分发。这些系统允许由患者收集的关于实际时间和药物剂量水平的数据与生理参数整合, 并以支持更好的个体执行(individual performance)以及护理人员临床决定和疾病管理的方式呈现给患者和医师。

图 21 示出本发明的系统的实施例, 其包括 IEM 和接收器, 以及另外的生理参数传感器和非生理参数的数据源。在图 21 中, 患者 110 摄入带有医药活性剂的 IEM 111。IEM 111 在与胃液接触后发射信号, 该信号被接收器 112 接收。接收器 112 还从神经刺激器 113、压力传感器 114、O₂ 传感器 115 和患者鞋中的计步器 116 获取数据。这些多种数据流由接收器发送到外部服务器。外部服务器 117 处理这些 IEM 标注的数据流以及另外的信息 118, 诸如患者的医疗记录、天气数据、血压数据以及体重数据, 以获取情境化数据。以下表格示出本发明的系统中可以采用的不同的传感器类型, 以及从其获得的数据的类型。从这些实施例的系统的这些不同部件获取的数据可以按照需要在网络层处被融合(fuse), 以例如供医疗保健专家后续使用。

接收器传感器				植入传感器		联网传感器		
皮肤	电极	温度	加速计	压力	多传感器引	走动时	血糖	浴室
电极	阻抗	传感器	活动评估	传感器	线	的血压	监视器	秤
EKG	呼吸	体温	身体运动	血压	同步性	高血压	糖尿病	液体
心率	液体	能流	震颤特性	心脏性能	接触性			状态
皮电响应	状态			动脉瘤检	射血分数			
				测	LV容积			体重
				dP/dt	心脏运动			增加

如上所述，在关注的某些实施例中，接收器元件包括半导体支持部件。多种不同的方案中的任何一种可用于制造接收器结构及其部件。例如，可以采用模制、淀积和材料移除（例如平面处理技术，诸如微机电系统（MEMS）制造技术，包括表面微加工和块微加工技术）。在制造结构的某些实施例中可以采用的淀积技术包括但不限于：电镀、阴极电弧淀积、等离子体喷涂、溅射、电子束蒸发、物理气相淀积、化学气相淀积、等离子体增强化学气相淀积等。材料移除技术包括但不限于：反应离子蚀刻、各向异性化学蚀刻、各向同性化学蚀刻、例如经由化学机械抛光的平面化、激光磨削、放电加工（EDM）等。关注的还有光刻方案。在某些实施例中关注的是使用平面处理方案，其中，通过使用以顺序方式向衬底施加多种不同的材料移除和淀积方案，自最初平面衬底的一个或多个表面构建和/或移除结构。关注的示例性制造方法在共同待决 PCT 申请序列号 No.PCT/US2006/016370 中进行了更详细的描述，该申请的公开通过引用结合于此。

在某些实施例中，可以采用成品（off-the-shelf）部件来制造接收器。例如，可以例如以裸芯片形式采用用于输入放大器的成品仪器放大器。可以使用 FPGA 或 ASIC 中的定制逻辑，其操纵解调器、存储器、微处理器功能以及所有接口功能。发射器可以是在混合通信带中的例如由 Zarlink 制造的成品芯片，其被批准用于医疗植入物。时钟可以是独立时钟，或者装置可以具有带有内置时钟的微处理器。

用途

本可摄入事件标记器、系统和使用方法可以用于多种不同的应用中，所述应用可以是医疗性质和非医疗性质的。现在在下面更详细地说明不同的说明性应用。

如上所述，某些应用包括使用可摄入标识器自身来标记关注的个人事件，例如生理参数的发作（诸如关注的（多个）症状）、行为的发作等。例如，在某些实施例，事件标记器被用于标记关注的症状的发作。在该示例中，当个体变得意识到关注的症状，例如开始觉得脸红、恶心、兴奋等时，例如，该个体可以摄入 IEM 来标记关注的症状的发生。例如，患者可能开始感觉不适，并且响应于该不适感觉而摄入事件标记器。在摄入之后，标记器发射信号给接收器，其然后能够记录信号的接收以用于进一步的使用，例如用于与生理信号组合等。在某些实施例中，所接收的信号用于由可植入记录器等为例如利用接收器上的传感器从患者获得的任何生理数据提供情境。

关注的另一症状是疼痛。在这些实施例中，可摄入事件标记器可以用作疼痛标记器。例如，在患者正被监测疼痛的情况下，如果患者没有感觉到疼痛，则患者可以摄入第一类标记器。如果患者感觉疼痛，则患者可以摄入第二类标记器。不同类型的标记器可以被区分开，例如需要时被颜色编码以协助它们的标识以及被患者正确使用。例如，当患者没有感觉疼痛时要摄入的标记可以用蓝色编码，而当患者有疼痛时要摄入的标记可以用黄色编码。代替具有不同类型的标记器，可以采用这样的方案：采用摄入的标记器的量以及由此例如从单个标记器或两个或多个标记器获得的信号来表示诸如疼痛的关注的症状的等级。所以，如果个体具有强烈疼痛，则个体同时服用四片镇痛（positive pain）药丸，而响应于轻微疼痛则个体可以服用仅仅一个标记器。

在这些实施例中，如利用事件标记器的摄入和由接收器对信号的检测而标记的关注的症状的发作可以用作相关点，在所述相关点处，例如通过使用可植入生理监视器来开始记录一个或多个关注的生理参数。在这些示例中，从标记器发射的信号由接收器接收，其然后使得生理参数记录器（诸如由 Medtronic 公司的 Reveal®Plus 插入式心电循环记录器（insertable loop recorder）（ILR））开始记录数据并保存数据，以例如用于后续使用。例如，可植入生理参数记录器可以仅仅具有用于记录的有限可能时间量（诸如 42 分钟）。在该情况下，数据可能被自动重写，

除非其以某种方式被标志或标记以进行保护。在本方法中，当患者感知到时，可以摄入 IEM 以标记关注的症状的发作，并且接收器在接收到信号之后可以与记录器一同作用来保护大概在该信号的时间左右（之后或甚至之前一些时间）所获得的数据被保护和不被重写。系统可以进一步被配置为不仅仅响应于事件标记器的摄入而工作，还响应于生理感测参数例如 pH 值而工作。由此，所述方法在标志诊断信息流及保护它免被重写的方面作为事件记录器找到用途，从而医师可以在稍后的日期查看所述诊断信息流。

在某些实施例中，事件标记器为在稍后的时间解释给定组的生理数据提供情境。例如，如果正采用活动传感器（activity sensor）且一同施予事件标记器连同特定药物，则能够标注由该药物带来的活动上的任何改变。如果在人员服用事件标记器和药物之后观察到活动的下降，则该下降指示药物可能例如通过使得他们感觉困乏或实际上导致他们入睡来导致人员减少他们的活动。该数据可以用于调节药物剂量，或用作决定切换到备选药剂的基础。

在某些实施例中，事件标记器用于构建多个事件的数据库。该数据库可以用于找到多个标记的事件之间的共性。可以采用用于找到多个标记的事件之间的共性的简单或复杂方案。例如，可以对多个事件求平均。可以采用诸如脉冲响应理论的备选技术，其中该技术提供关于什么恰好是联系到特定事件的一组多个传感器流中的共有特征的信息。

本发明的 IEM 系统使得能够使用主观症状，例如“我感觉有趣”，来对生理上实际正在进行的情形所获得的客观测量结果给予情境和背景。从而，如果每当感觉异常时他们就服用事件标记器，则其能够参考客观的传感器数据的数据库，并找到数据库中的共有特征。这种方法可以用于发现主观感觉的根本原因。例如，该方法可以用于确定每当人员感觉好笑时他们在血压上具有一些改变，并且确定主观症状与客观的生理数据之间的联系能够用于他们的诊断。由此，可通用化（generalizable）事件标记器给来自任何其他源的分立数据带来情境。由此，使用口服药剂事件标记器为任何其他相关联的健康状况监测信息或健康状况事件提供情境。

在某些实施例中，事件标记器能够是警告标记器，以便标记器的摄入导致警报信号被从患者发送，例如指示患者需要医疗救援。例如，当

患者感觉到关注的症状的发作时，所述症状诸如胸痛、呼吸急促等，患者可以摄入事件标记器。从事件标记器发射的信号可以由接收器接收到，其然后可以导致产生警报并将警报分发给医疗专家。

在某些实施例中，事件标记器用于发起或开始治疗行为，例如激活（activate）可植入起搏器以递送电治疗，激活植入的药物递送装置以施予药物剂量，激活生理传感器以开始获取数据等。例如，在患者具有用于治疗偏头痛的神经刺激器时，一旦感知到先兆的发作，患者就能够摄入 IEM。发射的信号然后将激活神经刺激器进入刺激模式，从而使植入物递送治疗。或者，如果具有植入的药物递送装置，例如递送肿胀剂（oncotic agent）的装置，则 IEM 的摄入能够使植入装置递送活性剂。

在某些实施例中，事件标记器用于递送信息到患者体内的植入的医疗装置。例如，可摄入事件标记器可以发送信号，该信号包括用于植入的医疗装置的升级数据，诸如用于例如起搏器的可植入起搏器的固件升级数据。在该示例中，信号可以包括从 IEM 传导地广播到医疗装置的升级码，其中在接收到信号和码之后，医疗装置的固件得以升级。

事件标记器它们自身可以用于的其他应用是标记或标注非医疗个人事件的开始，诸如上下班时间（commute time）、锻炼方案的开始、睡眠时间、抽烟（例如人们能够记录他抽了多少）等。

如上所指出的，本发明的实施例的特征在于，事件标记器与另一物质成分例如医药成分、食物等一同摄入。例如，事件标记器可以用于跟踪摄入药剂，其中人们一同施予标记器以及关注的药物。其中药物和标记器的一同施予所关注的应用包括但不限于：临床研究、例如血压药物的药物滴定等。如果需要，当主要在药房按方配药（fill）时，IEM 能够作为恰恰另一药丸而提供。

代替一同摄入事件标记器以及例如药物、食物等的另一组合物，例如可以由终端用户将标记器和另一组合物混合到一起。例如，采用胶囊形式的 IEM 能够由终端用户打开，并填充以医药组合物。所得到的混合的胶囊和活性剂然后可以由终端用户摄入。代替终端用户，药剂师或提供的护理人员可以执行混合步骤。

在其他的实施例中，在其他组合物的制造源处，例如医药组合物的制造商或生产商处，已经将标记器与其他组合物混合。该组合物的示例包括那些在 PCT 申请序列号 No.PCT/US2006/016370 中描述的构件，该

申请的公开通过引用结合于此。

在某些实施例中，本发明的 IEM 用于允许在个体基础上查看关于个体服用药物的给定结果相对它们对于与期望效果相互关联的指示器的影响。例如，在对给定患者开出多个药剂的方案并且存在多个被监测作为患者如何对开出的治疗方案响应的指示器的不同的生理参数的情况下，由给定标记器标记的给定药物能够依据它对于一个或多个关注的生理参数的影响而被评估。根据该评估，能够由此进行调节。以这种方式，可以基于个体响应将自动化应用于适应性（tailor）治疗。例如，在患者经受肿胀治疗（oncotic therapy）的情况下，事件标记器能够用于向获得的生理参数数据提供实时情境。得到的标注后的实时数据能够用于做出关于是否继续治疗或改变到新的治疗的判断。

在某些实施例中，将（如由 IEM 标记的）给药事件与传感器数据相关联，以得出给定药物例如依据药物动力学和/或药效模型如何起作用的曲线图。传感器与给药事件的 IEM 标记一起使用，以获得药物动力学模型。一旦具有药物动力学模型，能够使用给药事件来驱动该模型并预测血清药物水平和响应。如由多个传感器所确定的，可以发现此时该患者状况不那么好。当患者被感测到不那么好时，可以回顾药物动力学模型，并表明（say）血中该药物的水平正降低。然后，该数据用于做出增加给药频率或增加给定的给药事件的剂量的决定。事件标记器提供开发模型然后应用它的方法。

在 IEM 与药剂例如作为两个分开的组合物或单个组合物（如前所述）一同施予时，本发明的系统（诸如图 12 所示的系统）使得能够进行如下的动态反馈和治疗环（loop）：跟踪药剂定时和水平，测量对于治疗的响应，以及基于个体患者的生理学和分子曲线图推荐改变的给药。例如，症状性心衰患者每日服用多种药物，主要目的在于降低心脏负荷及提高患者生活质量。治疗的主要依靠（mainstay）包括血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂、 β 阻断剂和利尿剂。为了让医药治疗有效，必需要患者坚持他们的处方方案，在适当的时间服用所需的剂量。在临床文献中进行的多种研究显示，多于 50% 的 II 类和 III 类心衰患者没有接收准则（guideline）推荐的治疗，以及在那些适当滴定的 II 类和 III 类心衰患者中，仅仅 40-60% 坚持该方案。利用本系统，能够监测心衰患者以让患者坚持治疗，并且能够将坚持表现链接到关键生理测量结

果,以便利医师的治疗优化。在图 22 中,系统 120 包括医药组合物 121,其包括 IEM。在系统 120 中还存在接收器 122(在图中标记为“Raisin”),其配置为检测从医药组合物 121 的标识器发射的信号。植入的接收器 122 还包括生理感测能力。植入的接收器 122 被配置为发射数据到外部 PDA 123,外部 PDA 123 接着将该数据发射到服务器 124。服务器 124 可以按照需要来配置,例如用于提供患者定向许可(patient directed permission)。例如,服务器可以被配置为允许家庭护理员例如经由接口(诸如网络接口)参与患者的治疗方案,并提供支持返回到患者(如箭头 126 所示),所述接口(诸如网络接口)允许家庭护理员监测由服务器生成的警报和倾向。服务器还可以被配置为例如以患者警告、患者激励(incentive)等的形式直接提供响应到患者(如箭头 127 所示)。服务器 124 还可以与保健专家(例如 RN、医师)128 相互作用,其能够使用数据处理算法来获得例如健康指数总结、警报、跨患者基准(cross-patient benchmark)等,以及提供获悉的临床通信和支持返回到患者(如箭头 129 所示)。

在某些实施例中,本发明的系统可以用于获得包括传感器数据和施予数据的信息的聚合。例如,能够将心率、呼吸率、多轴加速度数据、关于液体状态的一些事情以及关于温度的一些事情结合到一起,并得出就受检者的总体活动作出通知的指数,其能够用于生成生理指数,诸如活动指数。例如,当温度上升时,心率上去一点,并且呼吸率加速,其可以用作个人正在活动的指示。通过对这进行校准,能够确定在该时刻个人燃烧的卡路里量。在另一示例中,特定脉搏节律组或多轴加速度数据能够指示个人正沿一组台阶向上走,以及由此人们能够推断他们正在使用多少能量。在另一实施例中,体脂测量(例如根据阻抗数据)能够与由测量的生物标记的组合而生成的活动指数组合,以生成生理指数,所述生理指数用于管理体重减轻或心血管保健计划。该信息能够与心脏性能指示器结合,以得到整体健康的良好写照,其能够与医药治疗施予数据结合。在另一实施例中,可能发现例如特定药物与体温的略微增加或心电图的改变相关联。能够为药物代谢建立药效模型,并使用来自接收器的信息来将自由参数基本符合在该模型中,以给出对于受检者血清中实际存在的水平的更准确的估计。该信息能够反馈给给药方案。在另一实施例中,能够结合来自测量宫缩(例如利用应变计)及还监测胎儿

心率的传感器的信息，所述传感器用作高危妊娠监视器。

在某些实施例中，使用本发明的系统收集的受检者特定信息可以被发射到一位置，在该位置处，它被与来自一个或多个另外个体的数据相结合，以提供数据集，所述数据集是从2个或更多（例如5个或更多，10个或更多，25个或更多，50个或更多，100个或更多，1000个或更多等）的个体收集的数据的综合（composite）。然后能够根据不同标准对综合数据进行例如分类的处理，并且使其对于一个或多个不同类型的组来说变得可用，所述一个或多个不同类型的组例如患者组、保健医师组等，其中，数据的处理可以是诸如将任何给定组的访问限定为该组能够访问的数据类型。例如，能够从100个不同的经受相同病情且服用相同药剂的个体收集数据。数据能够被处理并用于开发容易遵循（easy to follow）的显示，所述显示有关患者对于药物剂量方案的顺应性和总体健康。该组的患者成员能够访问该信息，并查看他们的顺应性与组中其他患者成员匹配如何，以及他们是否享受了其他成员正在经历的益处。在另一实施例中，医生还能够被授权访问综合数据的处理，以查看他们的患者怎么与其他医生的患者匹配，以及获得关于实际患者如何对于给定的治疗方案响应的有用信息。另外的功能能够提供给被给予对综合数据访问的组，其中，所述功能可以包括但不限于标注数据的能力、聊天功能、安全性特权等。

本发明的药物动力学模型考虑到药物给药方案响应于体内改变的血清水平而实时地被调节。药物动力学模型能够预测或测量体内给定药剂的血清水平。该数据然后能够用于计算何时患者应该服用下个药剂剂量。此时能够触发警报以警告患者服用剂量。如果血清水平保持高，能够触发警报以警告患者不以初始规定的时间间隔服用下个剂量。药物动力学模型能够与诸如前述的包括IEM的药剂摄入监测系统协同使用。来自此系统的数据以及人口数据、测量数据和患者输入的数据能够被整合到模型中。使用来自多个源的数据，能够开发出非常强大和准确的工具。

在一些实施例中，由接收器收集的数据能够被药物动力学模型直接用来确定何时施予药剂、药剂是什么以及以什么量施予。该信息能够用于计算患者体内药剂的血清水平的估计。基于所计算的血清水平，药物动力学模型能够发送警报给患者以表明血清水平太高且接近或超出中毒水平，或者表明血清水平太低以及他们应该服用另一剂量。药物动力

学模型能够在植入的接收器自身或外部系统上运行，所述外部系统从所述植入的接收器接收数据。

药物动力学模型的简单形式能够假设每个患者是相同的，以及使用平均的人口数据来对血清水平建模。更复杂及更准确的模型能够通过输入关于患者的其他信息来获得。该信息能够由诸如医师的用户输入，或由接收器从相关联的传感器收集。能够用于调节模型的信息包括正服用的其他药剂、患者经受的疾病、患者的器官功能、酶水平、新陈代谢、体重和年龄等因子。诸如如果患者感觉血糖过低或具有疼痛或眩晕，则信息还能够由患者自身输入。这能够用作验证模型的预测的进一步证据。

还能够基于生理参数（诸如体温和心率）来估计血清水平。例如，如果患者服用影响心率的 β 阻断剂，则会有置入模型的反馈。如果心率上升，且没有对此的其他生理原因（诸如增加的活动），则模型能够认为它是因为 β 阻断剂耗损而上升。

在其他实施例中，实际血清水平能够利用植入的接收器来直接测量，并用于模型中。很多血清水平传感器具有有限数量的阱（well），其能够用于测量。在这种情况下，在早期能够采取数个测量，以得出初始模型参数。此后，能够周期性地来测量血清水平并与模型估计进行比较。能够每隔一定间隔，或在特定情况下（诸如高度不确定性的时间），或与诸如摄入药丸的另一事件相关的时间来测量血清水平。模型能够使用最佳估计技术来调节，以让模型适应数据。本领域中公知模型符合技术。在一个实施例中，诸如在 Robert F. Stengel (Dover Publications, 1994) 的“Optimal Control and Estimation”中讨论的技术能够用于将模型符合到测量数据，所述文献通过引用结合于此。

通过从个体患者收集一些初始数据，能够调节药物动力学模型以符合个体。在医院看病期间，患者经常接收例行检验，这收集广泛范围的数据。在此时间期间，能够测量血清水平。在患者配有记录药剂的消耗的系统的情况下，系统将知道药剂何时被服用，以及能够使用该信息结合测量的血清水平来符合模型。或者，能够由保健管理人员输入关于时间、类型以及施予药剂量的信息。在患者不另外接受检验测试的情况下，医师能够决定是否应该专门为了收集将药物动力学模型符合到的数据的目的而执行检验测试。

当首次将药剂引入患者时，它不会是稳定状态，并且体内测量的反

应未必指示身体在适应药剂之后如何反应。这能够计入模型中。并且，来自植入单元的稍后测量能够帮助将模型调节到稳定状态。

一旦模型被符合到个体患者，它能够在患者中的植入装置上运行。植入装置能够与外部装置无线地通信，以中继模型数据以及测量数据，诸如患者的实际药剂给药计划。植入物还能够发送警报给外部装置以发送消息给患者，诸如服用另一药剂剂量。在一些情况下，诸如如果患者服用了太多药剂，则药物动力学模型能够发送警报给患者以告知他们去看医生。并且，药物动力学模型如果检测到医疗问题则能够直接联系医生或医院。

在其他实施例中，从包括患者的人口子集所收集的数据能够用于给出初始模型。例如，能够通过查看人口数据来开发模型，该模型更接近地类似于经受肾脏衰竭的患者体内的药物相互作用。该模型然后能够用作具有肾脏衰竭的任何患者的开始点，然后针对输入的任何其他数据进行调节。

服用的其他药剂能够大大影响体内处理各个药物的方式。当与医药信息系统结合时，接收器将知道何时服用多种药剂，以及能够相应地调节模型。

通过药物动力学模型而变得可能的动态给药方案能够是用于给患者开药方的非常有价值的工具。在胰岛素的情况下，体内的胰岛素水平依赖于胰岛素的代谢和形成（formulation）等因素。药物动力学模型能够在确定胰岛素的血清水平时计入这些因素。并且，能够直接测量血糖并将其结合到模型中。使用该信息，药物动力学模型能够在它确定应该施予另一注射（shot）胰岛素时警告患者。

药物动力学模型还能够在确定剂量的建议定时时结合患者的睡眠习惯。因为患者在睡觉时不能施予药物剂量，药物动力学模型能够跟踪患者睡眠的通常时间，并使用该信息以确定何时应该服用剂量以将血清水平保持在最佳范围内。

在一些情况下，其中可以在特定剂量中服用不同量的药物，其能够结合到模型中。例如，能够告知患者根据当前血清水平和其他因素服用一片或两片药丸。

图 23 示出理想情况，其中，在时间 2 时服用药物剂量，并且血清水平 4 上升然后衰减。在时间 3、5、7 和 9 时服用另一剂量。血清水平

4 始终在治疗范围 8 内。服用剂量的时间均匀分开，并且衰减总以相同速率发生。该曲线图示出开出的给药方案所基于的理想情况。

图 24 示出假设曲线图，其示出更现实的情况，其中，以非均匀的间隔服用药剂剂量。在时间 10、12、14、16 和 17 时服用剂量。治疗范围 18 由中毒限制 20 和下限限制 22 进行约束。由于非均匀的给药时间，该曲线图中的血清浓度上升超出中毒限制 20，还下降到下限限制 22 以下。将使用药物动力学模型避免图 24 中的情况。在点 14 处，系统能够发送警告给患者以告知他们此时不要服用剂量。系统能够告知患者他们应该服用剂量的下个时间。在植入物的情况下，警告能够被无线地发送到能够显示消息给患者的外部单元，诸如个人数字助手（PDA）、计算机、手表、蜂窝电话或其他装置。应该服用下个剂量的时间可以随着获得新的测量结果而改变，并且能够相应地改变显示的消息。系统将假设患者不依从向他们显示的消息。当药物动力学模型与检测药剂的摄入的系统结合使用时，系统将记录何时服用药剂。或者，当估计或测量的血清水平上升时，系统能够确定服用了剂量。系统能够被配置为继续提醒患者服用剂量，直到它确定服用了剂量。或者，患者能够输入他们已经服用了剂量的数据到系统。

药物动力学模型能够与更鲁棒的模型结合使用，诸如在 2007 年 3 月 7 日提交的、标题为“ET Constrained Heart Model”的美国临时申请序列号 No.60/893,545 中所讨论的那样，该申请通过引用全部结合于此。当足够的数据结合到模型中时，模型能够变得对个体患者是预测性的。这允许医师在模型上而非患者他们自身上面实验不同的治疗选项。例如，医师能够研究不同的药剂方案对于患者将具有的效果，并根据该结果来选择最佳治疗。利用植入接收器收集的数据，以及来自健康记录的数据，以及由医疗人员和患者他们自身输入的数据，全部能够被直接结合到模型中。

在药物动力学模型的实施例中，能够调节数个自由参数，直到模型的结果符合患者的测量结果为止。当模型的结果符合患者的测量结果时，则能够得出模型对该特定患者是预测性的结论，并且使得治疗基于这些预测。

能够对照模型检查新收集或输入的数据，并且能够将模型符合到新数据，从而跟上患者的改变，使得模型更准确。如果进入的数据大大偏

离模型所预测的，则这可能是患者正发生另外的事情的征兆，并且能够发送警报来警告偏差。这在在患者的改变发展为更显著的症状之前就标识出该患者的改变方面能够是非常有力的。

图 25 提供系统的实施例的使用的图示，以提供根据纵向血压测量结果对于剂量响应的估计。在图 26 中，明显的是，假定知道（例如由本发明的 IEM 系统提供的）药丸摄入时间的纵向血压迹线，能够使用药物动力学的广义线性模型确定个体剂量响应。在图 26 中示出可以采用的剂量响应的广义线性模型的示例。图 27 提供在本发明的系统中可以找到用途的不同生理感测结节性（sensing nodality）（标记为“Raisin”的元件是根据本发明的个人健康接收器）的图示。

食物应用的示例包括以下。在某些病情中，诸如糖尿病中，患者吃什么、什么时候吃可能是重要的。在该示例中，使本发明的事件标记器适合于（keyed）或链接到患者食用的食物的类型。例如，能够具有用于不同食物物品的一组事件标记器，并且能够连同食物物品一同施予它们。根据结果数据，能够完成关于个体的完整个体代谢特征。知道患者消耗多少卡路里。通过获得活动和心率以及环境温度与体温数据的关系，能够计算消耗多少卡路里。结果是，能够向患者提供引导诸如吃什么食物以及何时吃。没有疾病的患者也可以以这种方式跟踪食物摄入。例如，遵守严格训练食谱的运动员可以采用 IEM 来更好地监视食物摄入及食物摄入对关注的一个或多个生理参数的效果。

如上面的讨论中所述，本发明的 IEM 系统在治疗和非治疗应用中找到用途。在治疗应用中，IEM 可以与或可以不与医药活性剂混合。在 IEM 与活性剂混合的那些实施例中，得到的混合的组合物能够视为医药信息使能医药组合物。

在该医药信息实施例中，包括 IEM 和活性剂的组合物的有效量被施予需要存在于组合物中的活性剂的受检者，其中“有效量”表示足够产生期望结果的剂量，所述期望结果例如是病情或与之关联的症状的改善、期望的生理改变的获得等。施予的量还可以视为治疗有效量。“治疗有效量”表示当施予受检者来治疗疾病时足以实现对该疾病的治疗的量。

可以使用能够产生期望结果的任何便利方式对受检者施予组合物，其中，施予路径至少部分地取决于组合物的具体形态，例如如上所述。如上所述，组合物能够形成为多种用于治疗施予的组成，包括但不限于

于固体、半固体或液体，诸如药片、胶囊、粉末、颗粒、药膏、溶液、栓剂和注射剂。由此，能够以多种方式实现组合物的施予，包括但不限于：口服、口腔含化（buccal）、直肠的、肠胃外的、腹膜内的、皮内的、经皮的、气管内的（intracheal）等的施予。以药物剂量的形式，给定组合物能够单独或与其他医药活性化合物结合地被施予，例如其还可以是具有与之稳定关联的信号发生元件的组合物。

本方法在多种不同情况下包括病情的治疗中找到用途。利用该组合物能治疗的特定病情随着在该组合物中能够存在的活性剂的类型而变化。由此，病情包括但不限于心血管疾病、诸如肿瘤性疾病的细胞增殖性疾病、自身免疫性疾病、激素异常疾病、传染病、疼痛治疗（pain management）等。

治疗表示与折磨受检者的病情关联的症状的至少变好，其中，变好在广泛意义上用于表示参数大小的至少减小，所述参数例如为与治疗的病情关联的症状。由此，治疗还包括这样的情况，其中病情或至少与其关联的症状被完全抑制，例如被防止发生或停止例如终止，以便受检者不再经受病情，或不再经受至少表征病情的症状。因此，疾病的“治疗”包括防止疾病在可能易患疾病但尚未经历或呈现疾病症状的动物中发生（预防治疗）、抑制疾病（减缓或阻止它的发展）、提供疾病的症状或副作用的缓和（包括姑息治疗）以及减轻疾病（导致疾病的消退）。为了本发明的目的，“疾病”包括疼痛。

在某些实施例中，如上所述，本方法是在例如延伸的时期内管理病情的方法，所述延伸的时期诸如1周或更长、1个月或更长、6个月或更长、1年或更长、2年或更长、5年或更长等。本方法可以与一个或多个另外的疾病管理方案结合使用，所述一个或多个另外的疾病管理方案例如为心血管疾病管理中基于电刺激的方案，诸如起搏方案、心脏再同步方案等；生活方式，诸如多种不同病情的食谱和/或锻炼方案等。

在某些实施例中，所述方法包括基于从组合物获得的数据调整治疗方案。例如，可以获得数据，其包括关于患者对于开出治疗方案的顺应性的信息。该数据，具有或不具有例如使用诸如前述的传感器装置的一个或多个传感器获得的另外的生理数据，可以例如按照需要与适当的判断工具一起使用，从而做出应该维持还是以某种方式修改给定的治疗方案的决定，所述某种方式例如通过修改药剂方案和/或植入行为方案。由

此，本发明的方法包括其中基于从（多个）组合物获得的信号来修改治疗方案的方法。

在某些实施例中，还提供确定本发明的组合物的历史的方法，其中，该组合物包括活性剂、标识器元件和医药可接受载体。在某些实施例中，其中标识器响应于询问而发射信号，例如利用 wand 或其他适合的询问器件来询问标识器，以获得信号。然后，采用获得的信号来确定关于组合物的历史信息，例如源、监管链等。

在某些实施例中，采用由多个不同的 IEM 构成的系统，所述多个不同的 IEM 例如为 2 个或更多个不同的 IEM，3 个或更多不同的 IEM，4 个或更多不同的 IEM 等，包括 5 个或更多、7 个或更多、10 个或更多不同的 IEM。不同的 IEM 还可以被配置为提供可区分的信号，例如其中，信号可以根据信号自身的特性、信号发送的定时等进行区分。例如，在该组中的每个 IEM 可以发射不同编码的信号。或者，每个 IEM 可以配置为在不同生理目标部位处发射信号，例如，其中每个 IEM 被配置为在不同目标生理部位处被激活，例如第一 IEM 在口中激活，第二 IEM 则在食道中激活，第三 IEM 则在小肠内激活，而第四 IEM 则在大肠内激活。多个不同的可区分的 IEM 的该组在多种不同应用中找到用途。例如，当具有上述 4 IEM 组时，能够在诊断应用中使用该组来确定消化系统的功能，例如通过消化道的活动力（motility）、胃排空等。例如，通过标注何时每个 IEM 发射它的各自信号，可以生成信号时间图，由此可以获得关于消化道功能的信息。

本发明向临床医生在他们的医疗设备中提供重要的新工具：实际递送到体内的医药剂的自动检测和标识。该新信息装置和系统的应用是多重的（multi-fold）。应用包括但不限于：（1）监测患者对于开出的治疗方案的顺应性；（2）基于患者顺应性调节治疗方案；（3）监测患者在临床试验中的顺应性；（4）监测受控物质的使用；等。这些不同的示例性应用的每一个在下面在共同待决 PCT 申请序列号 No. PCT/US2006/016370 中进行了更详细的描述，该申请的公开通过引用结合于此。

本系统找到用途的另外应用包括在美国专利 No.6804558 中描述的那些应用，该专利的公开通过引用结合于此。例如，本系统可以用于医疗信息通信系统，其允许：监测在患者体内植入的可植入医疗装置

(IMD) 的表现; 监测患者的健康状况; 和/或通过 IEM 远程地向患者递送治疗。本发明的信号接收器, 例如采用诸如急救绷带的外部形态或植入形态, 与 IMD 通信并能够与位于患者体外的通信模块、移动电话和/或个人数字助手 (PDA) 双向通信。系统可以包括 IMD、信号接收器连同通信模块和/或移动电话和/或 PDA、远程计算机系统以及能够双向通信的通信系统, 其中, 所述通信模块、移动电话和/或 PDA 能够接收来自 IMD 的信息或经由信号接收器中继信息到 IMD, 所述信号接收器在患者内部或外部, 如上所述。

本发明的接收器可以找到用途的另外应用包括但不限于: 生育力监测、体脂监测、饱胀感监测、饱胀感控制、总血容积监测、胆固醇监测、抽烟检测等。

计算机可读介质&编程

在某些实施例中, 系统进一步包括用于存储数据的元件, 也就是数据存储元件, 其中, 该元件存在于诸如床侧监视器、PDA、智能电话等的外部装置上。典型说来, 数据存储元件是计算机可读介质。这里使用的术语“计算机可读介质”表示参与提供指令和/或数据给计算机以供执行和/或处理的任何存储或传输介质。存储介质的示例包括软盘、磁带、CD-ROM、硬盘驱动器、ROM 或集成电路、磁光盘或诸如 PCMCIA 卡的计算机可读卡等, 而不管这些装置在计算机内部还是外部。包含信息的文件可以被“存储”在计算机可读介质上, 其中“存储”表示记录信息以便它能够由计算机在以后日期访问和取得。关于计算机可读介质, “永久存储器”表示永久的存储器。永久存储器不因终止对计算机或处理器的供电而擦除。计算机硬驱动器 ROM (也就是不用作虚拟存储器的 ROM)、CD-ROM、软盘和 DVD 是永久存储器的所有示例。随机存取存储器 (RAM) 是非永久存储器的示例。在永久存储器中的文件可以是可编辑和可再写的。

本发明还提供计算机可执行指令 (也就是编程), 用于执行上述方法, 例如用于对 IEM、接收器和系统的其他部件编程。计算机可执行指令存在于计算机可读介质上。因此, 本发明提供计算机可读介质, 所述计算机可读介质包含用于检测和处理由例如如上所述的本发明的组合物生成的信号的编程。

由此, 在某些实施例中, 系统包括以下的一种或多种: 数据存储元

件、数据处理元件、数据显示元件、数据传输元件、通知机构和用户接口。这些另外的元件可以整合到接收器中和/或存在于外部装置上，所述外部装置例如配置用于处理数据和做出决定、转发数据到远程位置的装置，其提供这些行为等。

上述系统从医药组合物上的标识器与接收器之间的通信方面进行了描述。然而，该系统不局限于此。在更广义上说，系统由两个或更多个不同的模块组成，所述两个或更多个不同的模块例如使用上述的发射器/接收器功能，例如使用上述的单极发射器（例如天线），来彼此通信。由此，上述标识器元件可以整合到多个不同装置的任何一个中，例如用于提供在体内的两个自供电装置之间的通信系统，其中，所述自供电装置可以是传感器、数据接收器和存储元件、效应器等。在示例性系统中，这些装置中之一可以是传感器，而其他可以是用于与外部世界通信的通信集线器。本发明的实施例可以采用许多形式。能够有很多传感器、很多发送器和一个接收器。它们能够是收发器，以便这些全部能够根据已知通信协议依次发送和接收。在某些实施例中，在两个或更多个独立装置之间的通信装置是例如如上所述的单极系统。在这些系统中，这些发送器的每一个可以配置为使用将电荷拉进和拉出身体的单极来依次发送高频信号到体内，所述单极是大电容器和电导体。接收器，单极接收器以该频率检测进出身体的电荷并对诸如调幅信号或调频信号的加密信号进行解码。本发明的该实施例具有广泛的用途。例如，能够在身体的多个部位上放置和植入多个传感器，其测量位置或加速度。无需电线连接到中央集线器，它们能够通过通信介质传输该信息。

套件

还提供用于实施本方法的套件。套件可以包括本发明的 IEM 系统的部件，例如一个或多个 IEM（包括多组可区分 IEM）、一个或多个接收器、第三外部装置等，如上所述。此外，套件可以包括一个或多个剂量组合物，例如医药信息使能剂量组合物或要与 IEM 一同施予的组合物。在套件中提供的一个或多个药剂的剂量的量可以足够用于单次应用或多次应用。因此，在所述套件的某些实施例中，在套件中存在单个剂量的量的药剂，而在某些其他实施例中，可能在套件中存在多个剂量的量的药剂。在那些具有多个剂量的量的药剂的实施例中，这些药剂可以包装在例如单个管、瓶、小瓶等的单个容器中，或一个或多个剂量的量可

以被独立包装以便某些套件可以具有多于一个的药剂容器。

还可以在所述套件中提供用于向受检者递送一个或多个药剂的适当的装置。如上所述，在套件中提供的具体递送装置利用所采用的具体药剂来指定，例如：剂的具体形式，诸如该药剂是以固体、半固体、液体还是气体形式形成到制剂中，诸如药片、胶囊、粉末、颗粒、药膏、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂和烟雾剂等；以及施予剂的具体模式，例如是口服、口腔含化、直肠的、肠胃外的、腹膜内的、皮内的、经皮的、气管内的。由此，某些系统可以包括栓剂涂药器、注射器、I.V.袋和管（tubing）、电极等。

在某些实施例中，套件还可以包括例如如上所述的外部监视装置，其能够提供与例如医生办公室、中央设备等的通信，其获得并处理关于组合物的使用所获得的数据。

在某些实施例中，套件可以包括智能肠胃外递送系统，其提供对胃肠外有益剂（beneficial agent）或通过其他的方法进入体内的有益剂的特定标识和检测，所述通过其他方法例如通过使用注射器、吸入器或施予药物的其他装置，诸如在于2007年7月6日提交的、标题为“Smart Parenteral Administration System”的共同待决申请序列号No.PCT/US2007/015547中描述的那些装置，所述申请的公开通过引用结合于此。

本套件还可以包括用于如何使用套件的部件来实施本方法的指令。指令可以记录在适当的记录介质或衬底上。例如，指令可以印刷在诸如纸张或塑料等的衬底上。由此，指令可以以套件的容器或其部件（也就是与包装或子包装相关联）的标签等的形式作为包装说明书存在于套件中。在其他实施例中，指令存在作为存在于适当的计算机可读存储介质上的电子存储数据文件，所述适当的计算机可读存储介质诸如CD-ROM、磁盘等。在其他的实施例中，实际指令不存在于套件中，而是提供用于例如经由因特网从远程源获得指令的装置。该实施例的一个示例是包括网络地址的套件，其中，能够从该网络地址查看指令和/或下载指令。就像指令一样，用于获得指令的该装置记录在适当的衬底上。

本套件的一些或所有部件可以以适当包装形式进行包装以保持无菌。在本套件的很多实施例中，套件的部件被包装在套件外壳元件中以制造单个且容易操纵的单元，其中，所述套件外壳元件，例如盒或类似

结构，可以或可以不是密封容器，例如用于进一步保持套件的一些或所有部件的无菌。

要理解本发明不局限于所述的特定实施例，因为这些特定实施例可以改变。还要理解这里使用的术语仅仅为了说明特定实施例的目的，而不意图限制，因为本发明的范围将仅仅由所附权利要求书来限定。

在提供值的范围的情况下，理解为，在该范围的上限和下限以及所述范围中的任何其他所述或插入值之间的每个插入值（到下限的单位的十分之一，除非上下文清楚另外指明）包含在本发明中。这些更小范围的上限和下限可以独立包括在更小范围内，以及也包含在本发明中，以在所述范围中任何特别排除的界限为条件。在所述范围包括界限的一个或两者的情况下，排除了那些所包括的界限的一个或两者的范围也包括于本发明中。

除非另外定义，这里使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域普通技术人员公知相同的意义。虽然类似或等效于这里所述的那些方法和材料的任何方法和材料也能够用于本发明的实践或测试，但现在描述了代表性的例示方法和材料。

在本说明书中引用的所有公开和专利通过引用结合于此，就像每个独立的公开或专利被特别且独立地指出通过引用结合于此，且通过引用结合于此以公开和描述与引用公开相关的方法和/或材料。任何公开的引用针对它在提交日之前的公开，而不应解释为承认由于先前发明本发明不能先于该公开而被授权。进一步地，提供的公开的日期可能不同于实际公开日期，其可能需要被独立地确认。

注意，如这里和所附权利要求书中使用的，单数形式“一”和“该”包括复数个涉及的对象，除非上下文另外清楚指明。还要注意，权利要求书可能拟定为排除任何可选要素。由此，此陈述意图用作结合请求保护的要素的叙述使用诸如“单独”、“仅仅”等的排他术语、或者使用“否定式”限制的先行基础。

如本领域技术人员在阅读本公开后将明确的，这里描述和例示的各个实施例的每一个具有分立的部件和特征，所述分立的部件和特征可以容易地与其他数个实施例的任何一个的特征分离或组合，而不偏离本发明的范围或精神。能够以所述的事件次序或以逻辑上可能的任何其他次序来执行任何所述的方法。

虽然前述发明已经为了理解清楚的目的通过图示和示例描述了一些细节，但是对本领域普通技术人员来说显而易见的是，在本发明的指导下，可以对其做出某些改变和修改而不偏离所附权利要求书的精神或范围。

因此，前文仅仅说明了本发明的原理。将知道，本领域技术人员将能够想出多种布置，其虽然没有在这里明确描述或示出，却体现了本发明的原理且包括在本发明的精神和范围内。此外，这里所述的所有示例和附条件的语言主要意图协助阅读者理解本发明的原理以及由发明人贡献的概念以促进技术，并且解释为不局限于所述特定的示例和条件。此外，这里陈述本发明的原理、方面和实施例及其特定示例的所有陈述，意图包括其结构性和功能性等效物。另外，意图这些等效物包括当前已知的等效物和未来开发的等效物，也就是不管结构如何但执行相同功能的开发的任何元件。因此，本发明的范围不意图限制于所示和这里描述的示例性实施例。而是，本发明的范围和精神由所附的权利要求书来体现。

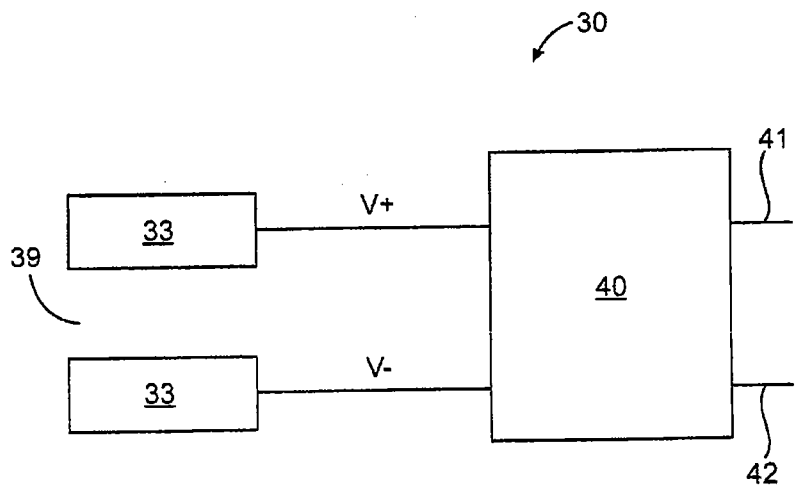


图 1

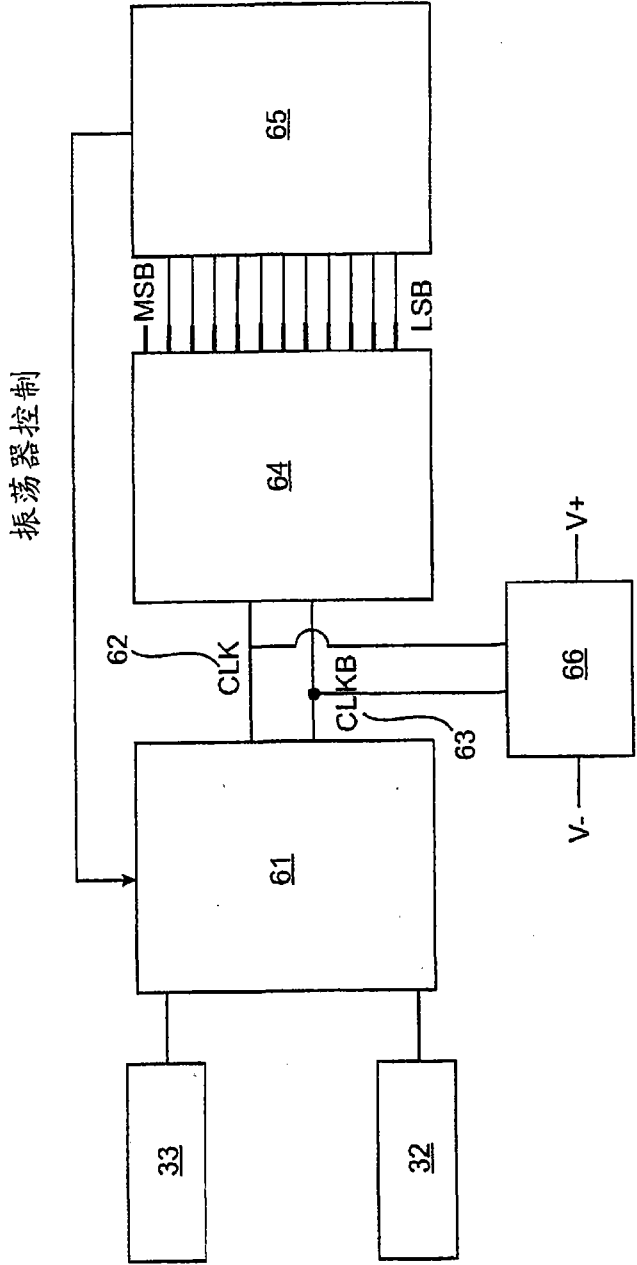


图 2

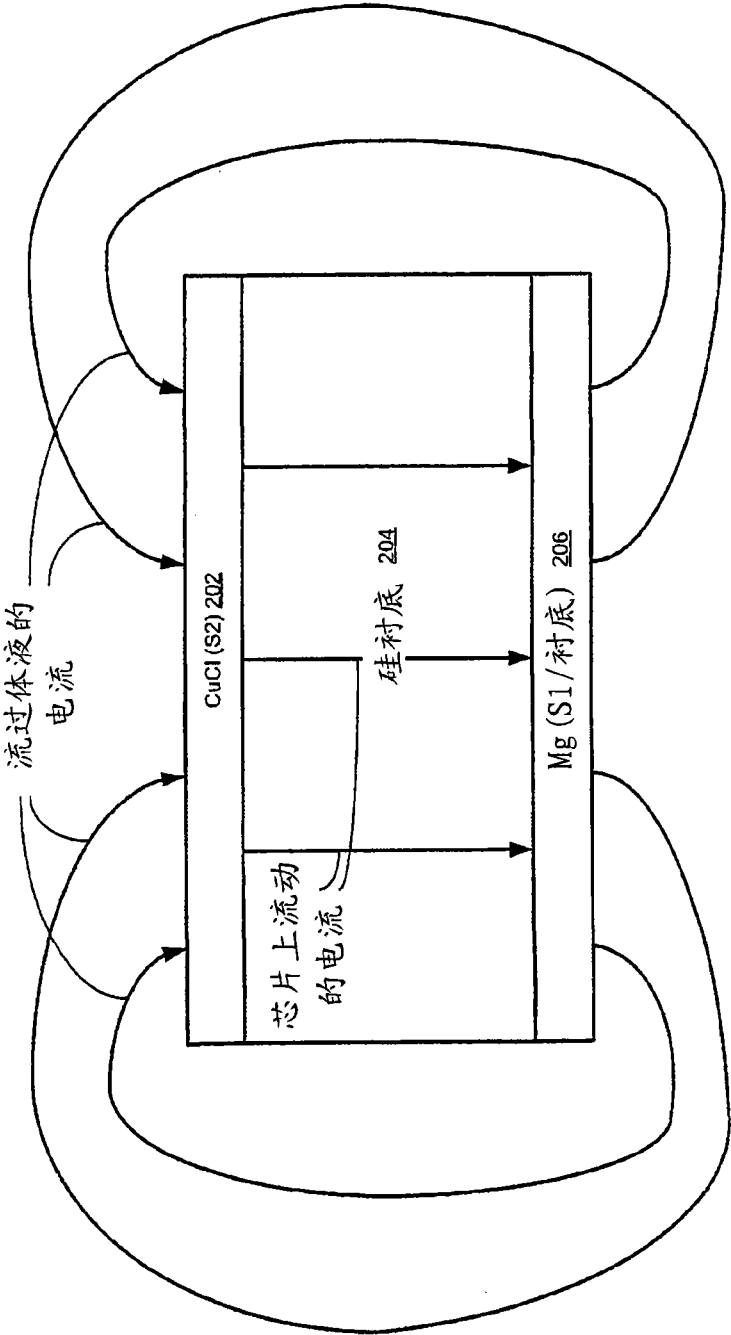


图 3

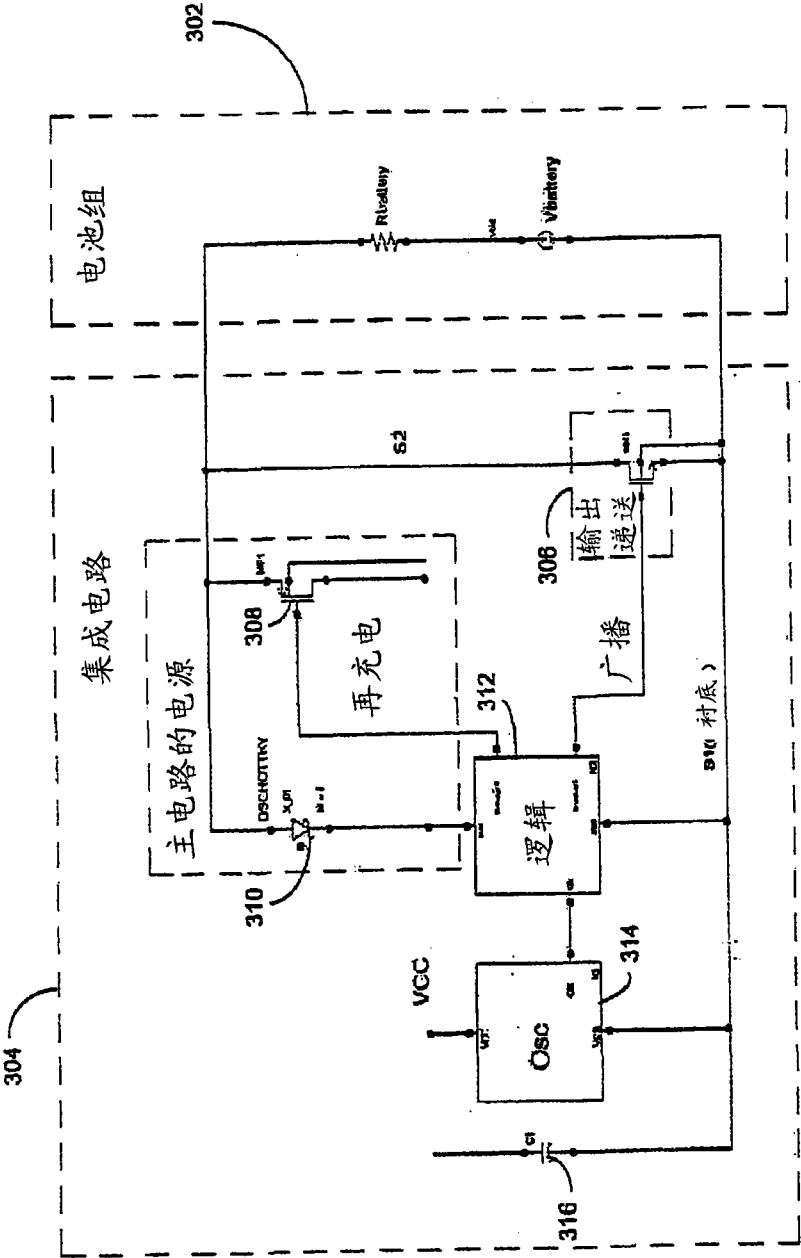
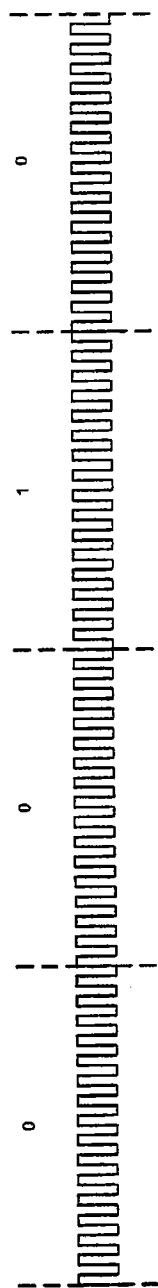
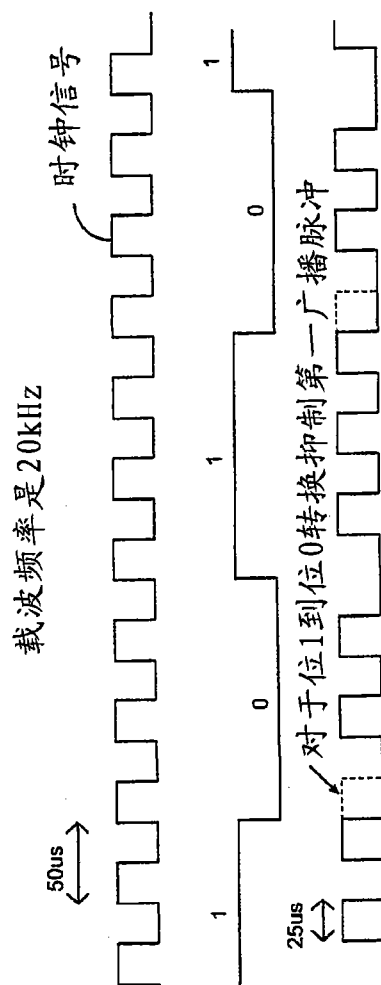


图 4



5



6

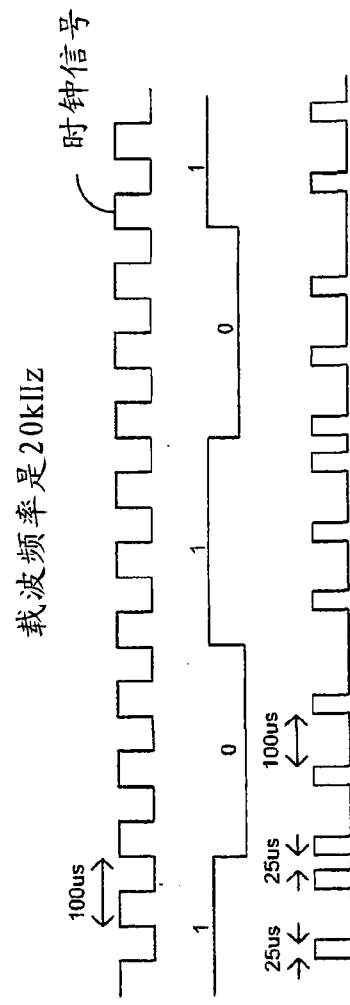
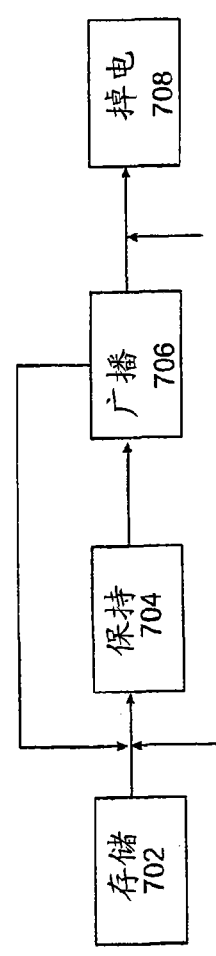


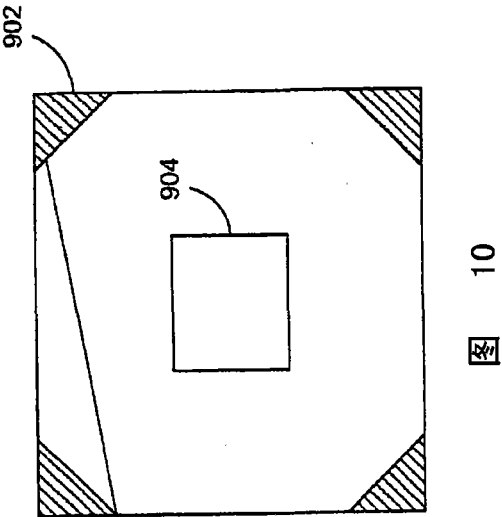
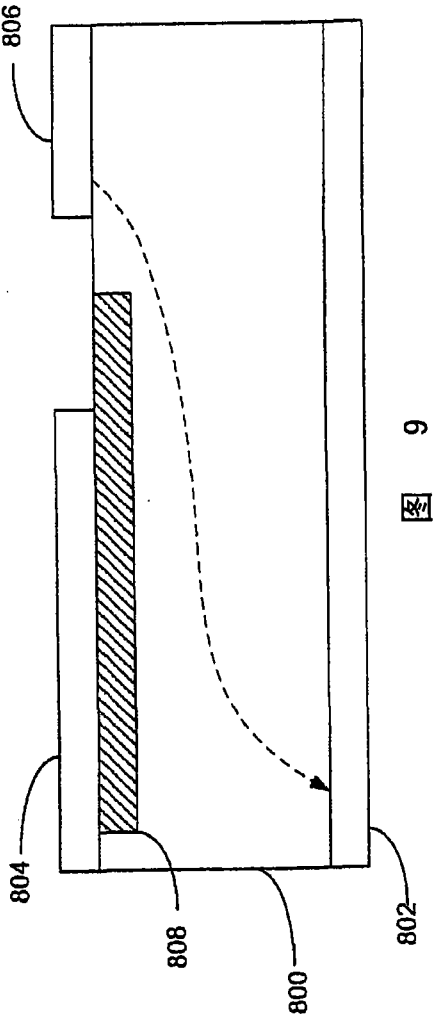
图 7

如果IC不能在10分钟期满之前停止连续的广播，
则重置电源，并重启广播过程



阻抗检测检测低阻抗 (~10k欧姆) 在广播10分钟之后
并且从功率门控释放芯片

图 8



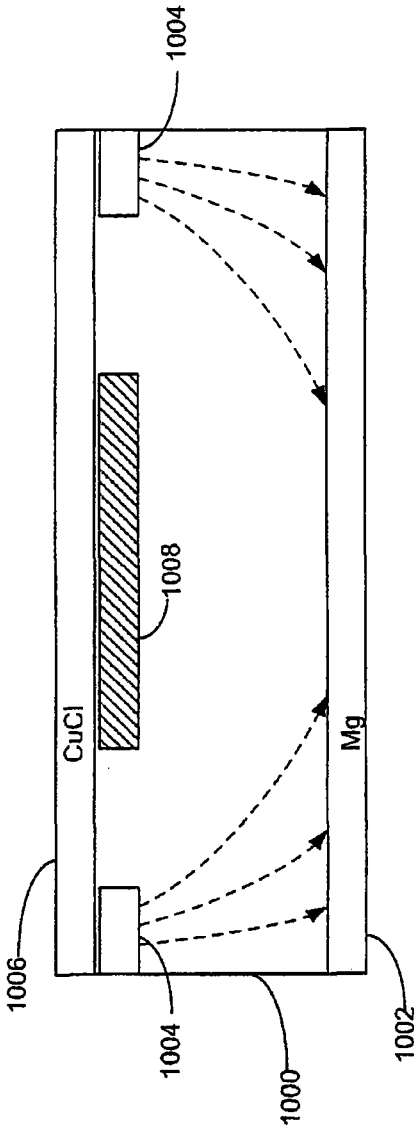


图 11

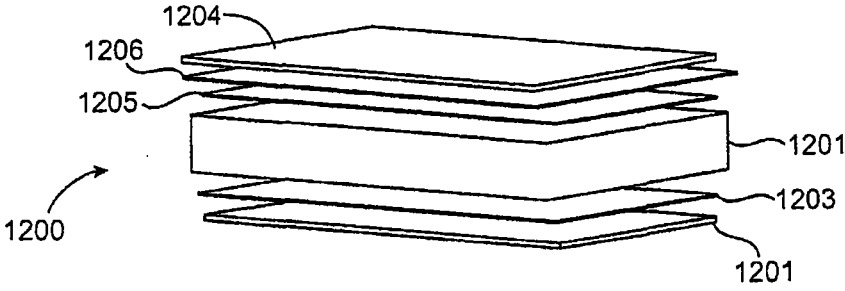


图 12

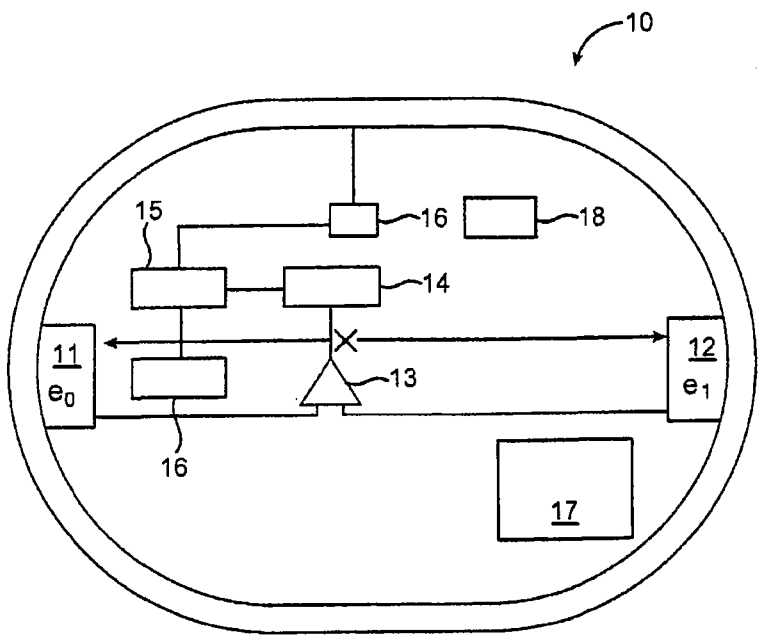


图 13

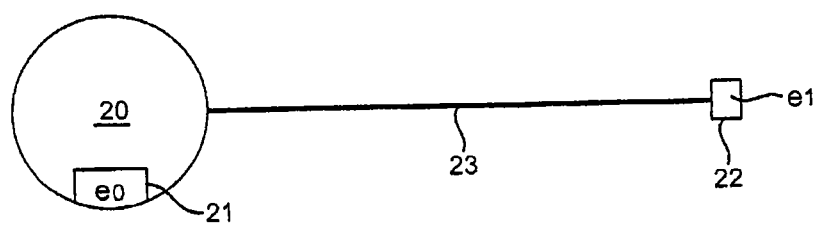


图 14

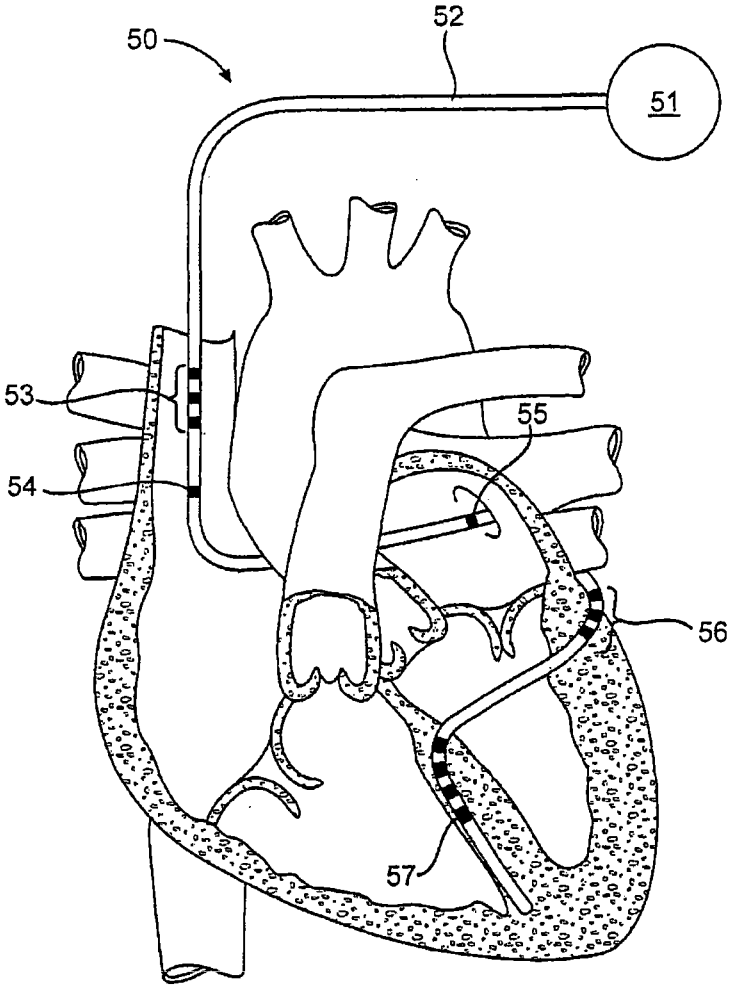


图 15

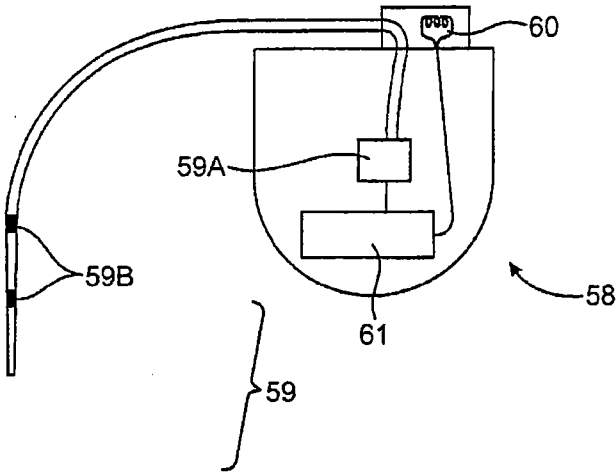


图 16

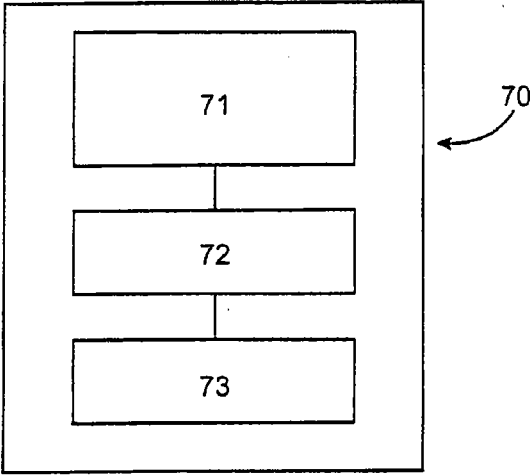


图 17A

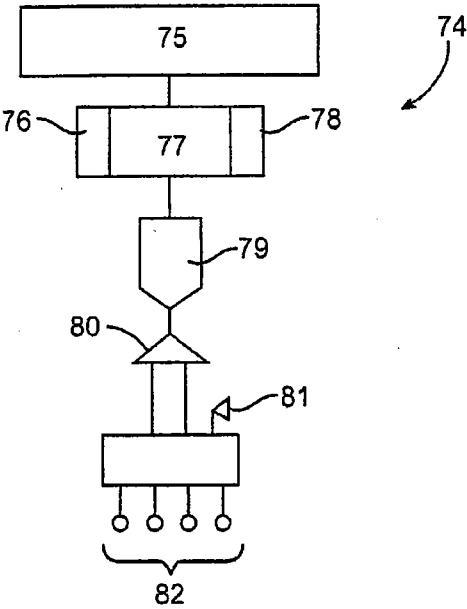


图 17B

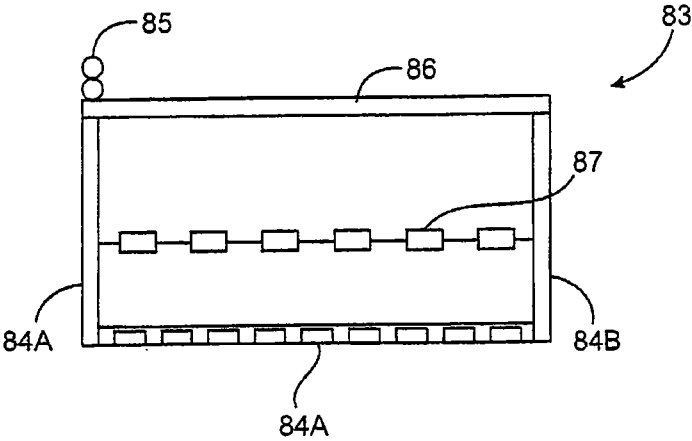


图 18

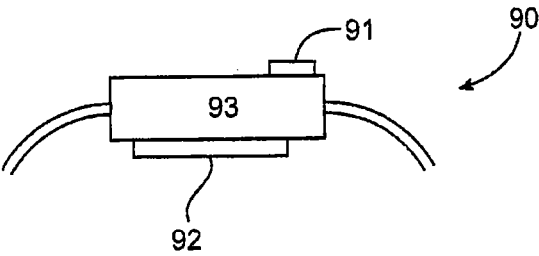


图 19

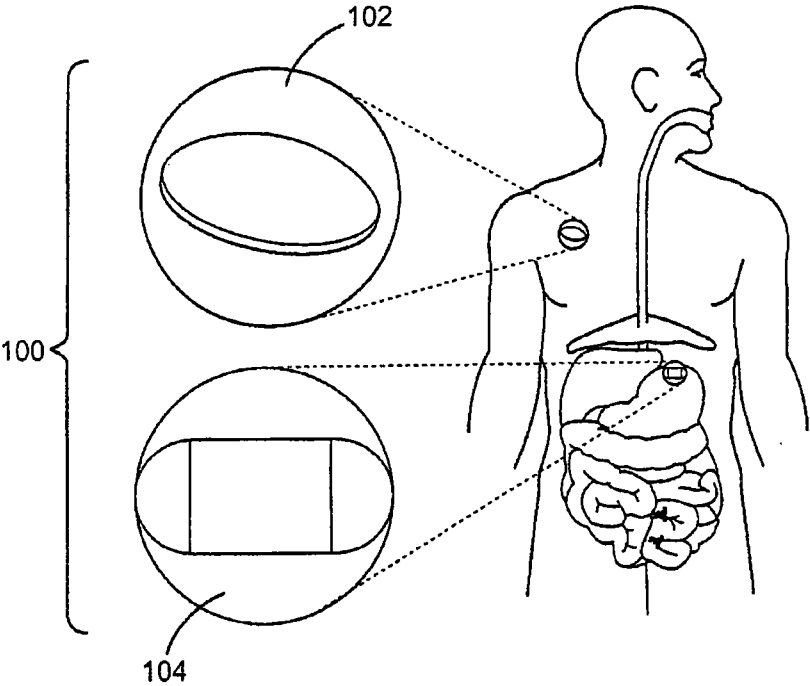


图 20

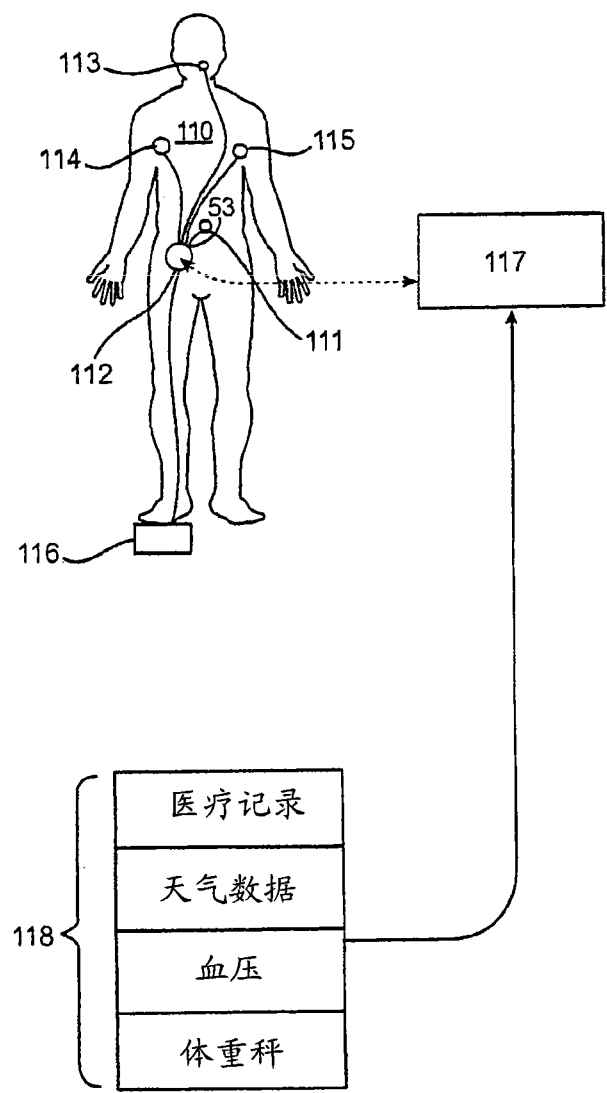


图 21

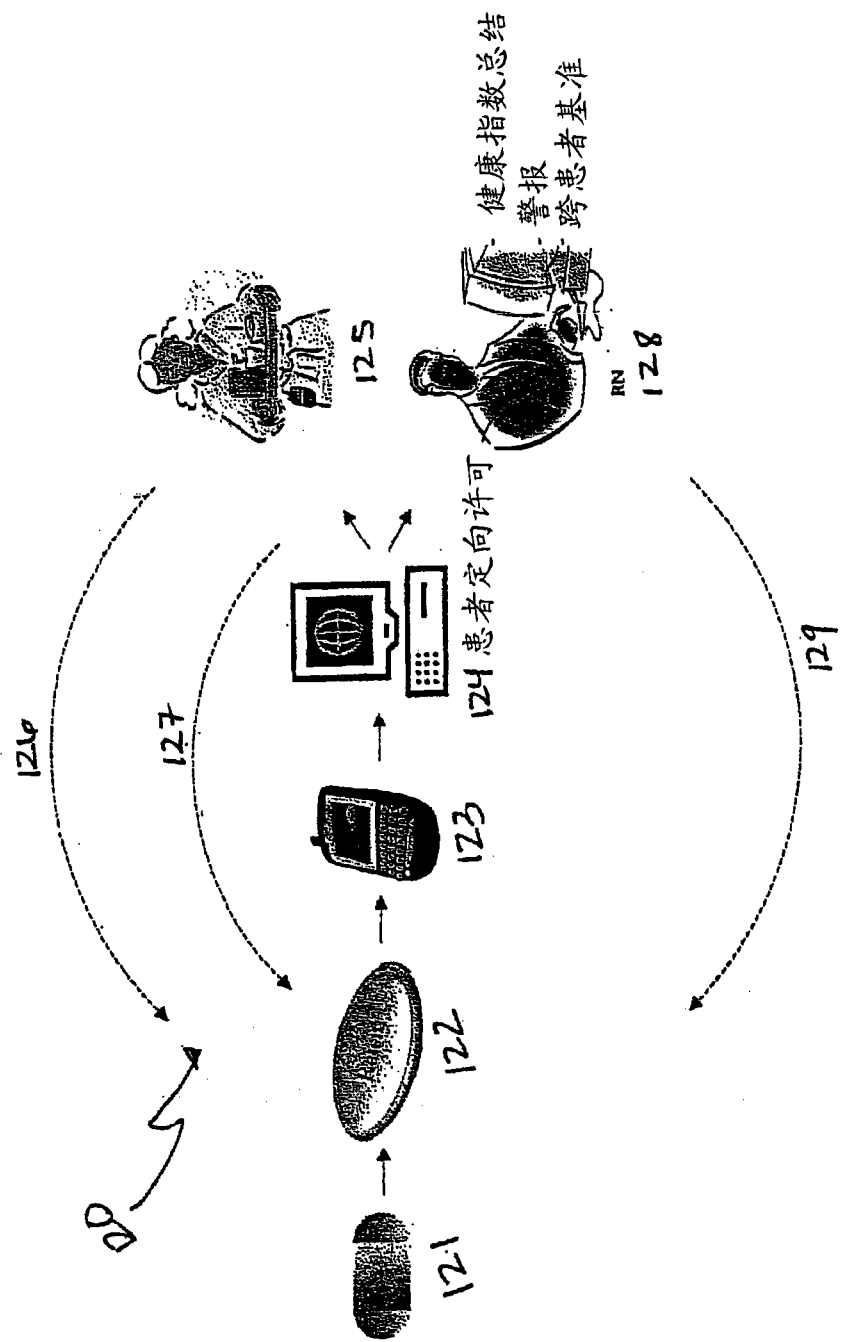


图 22

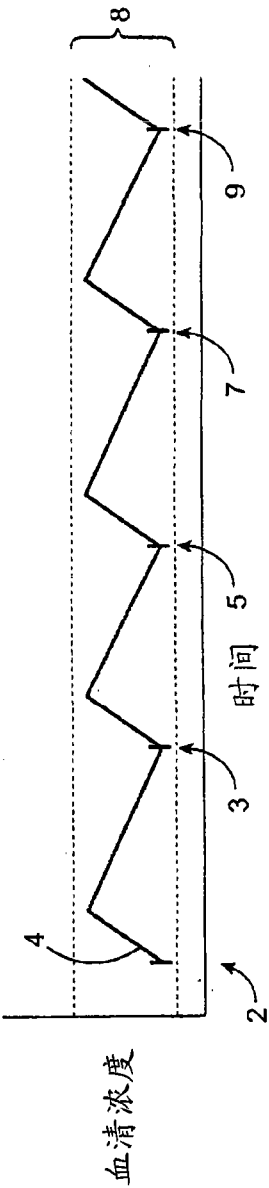


图 23

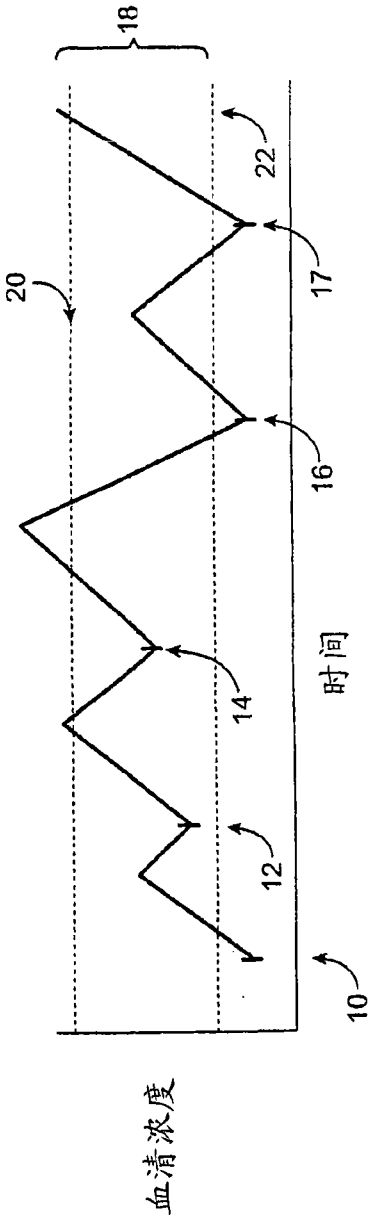


图 24

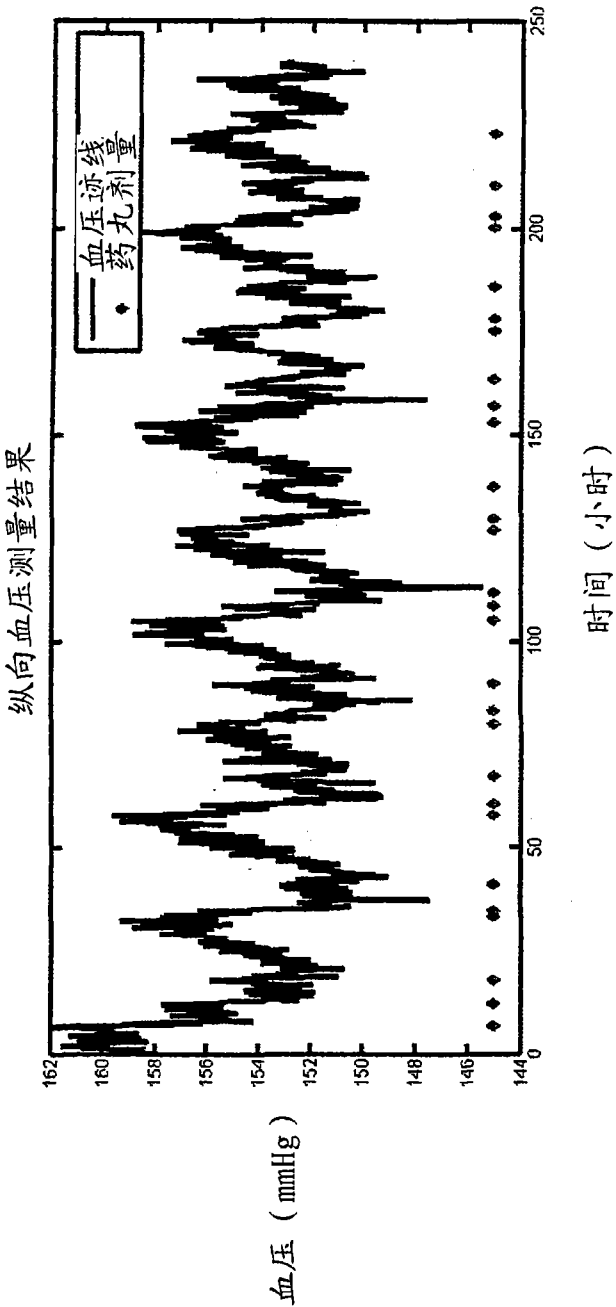


图 25

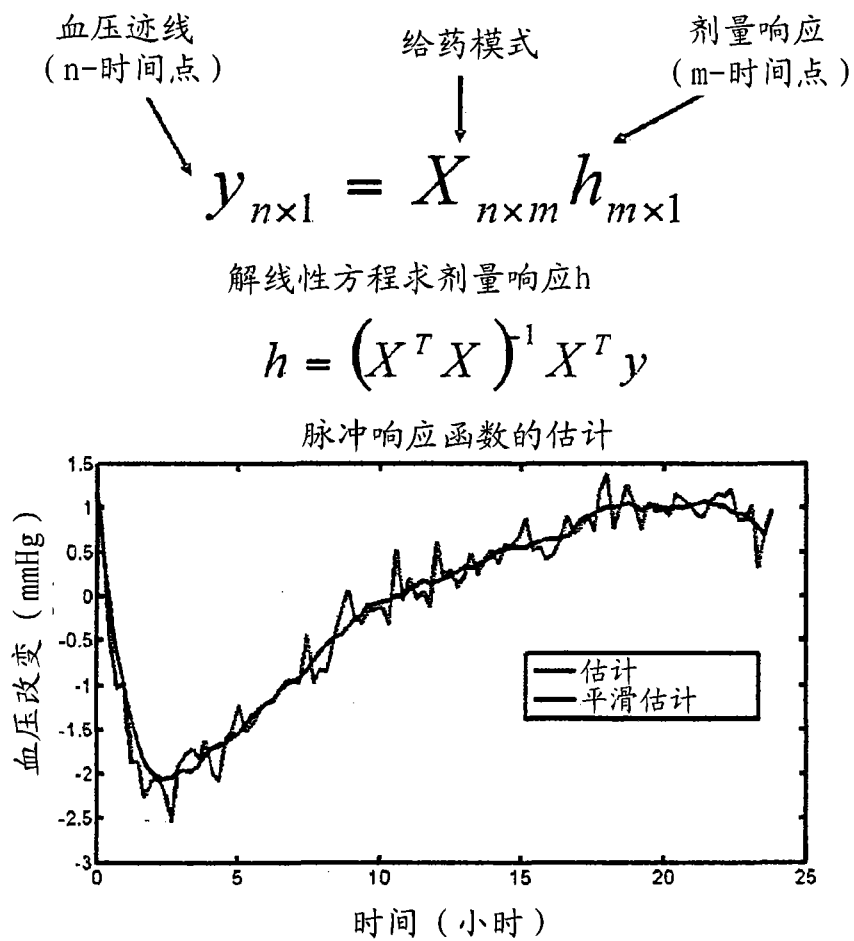


图 26

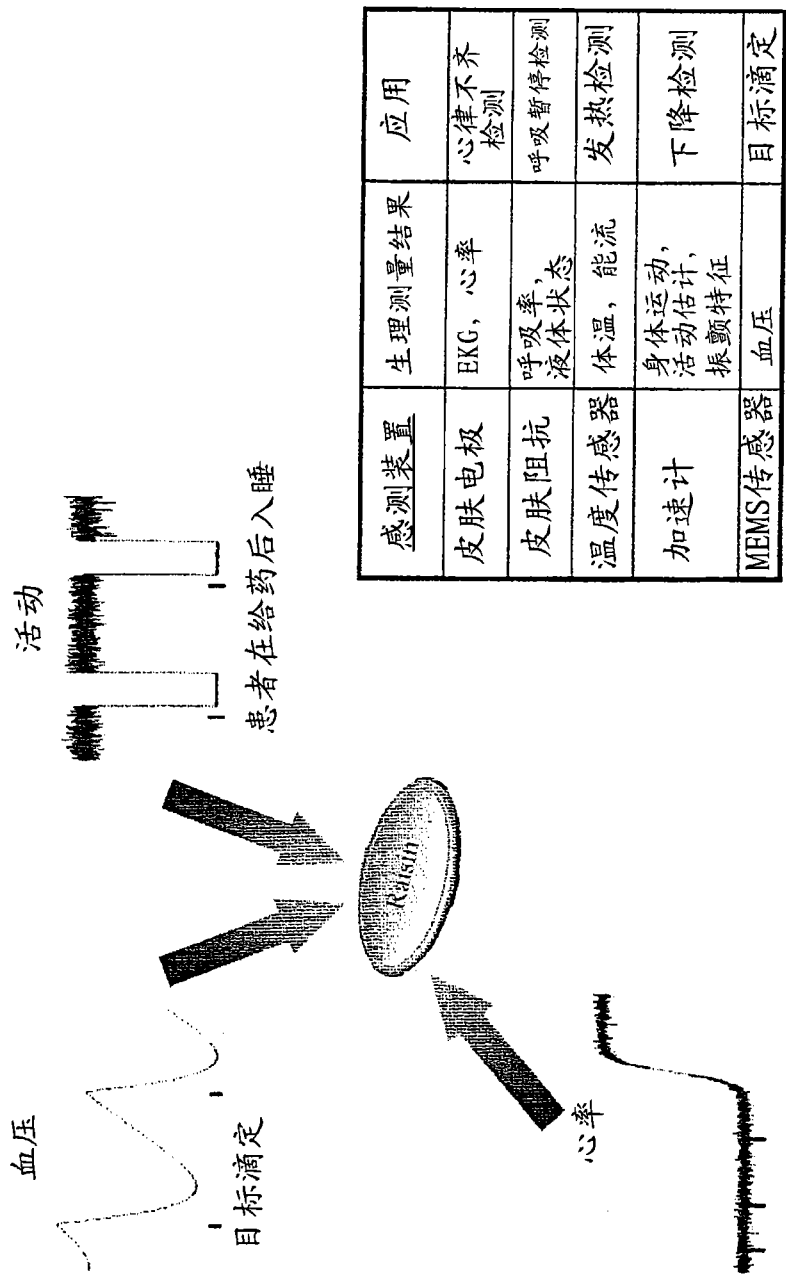


图 27

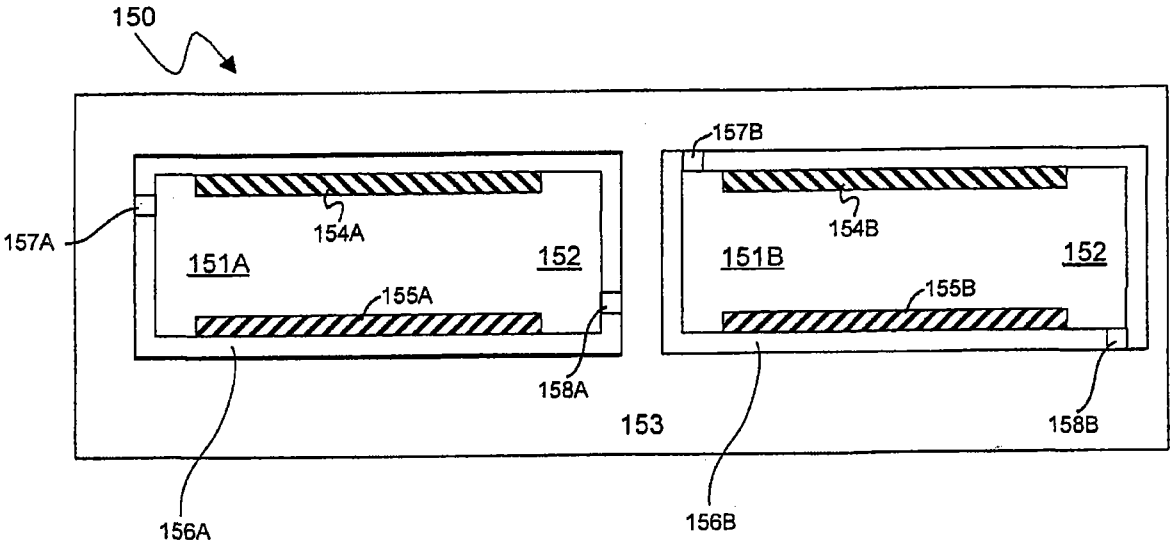


图 28

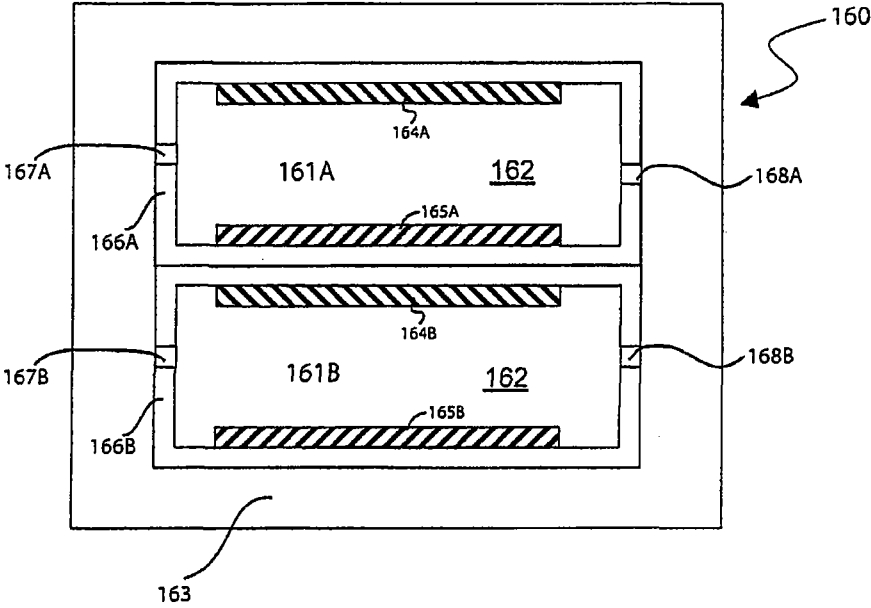


图 29

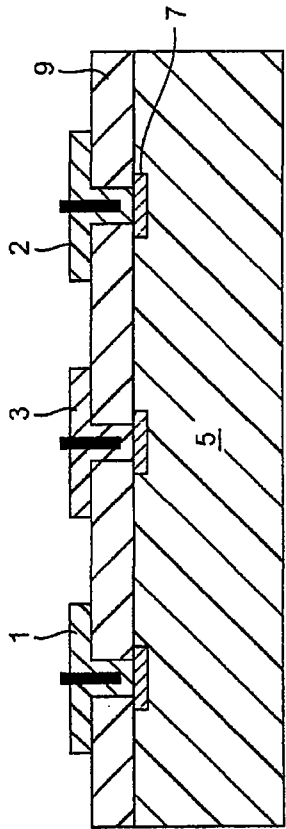


图 30

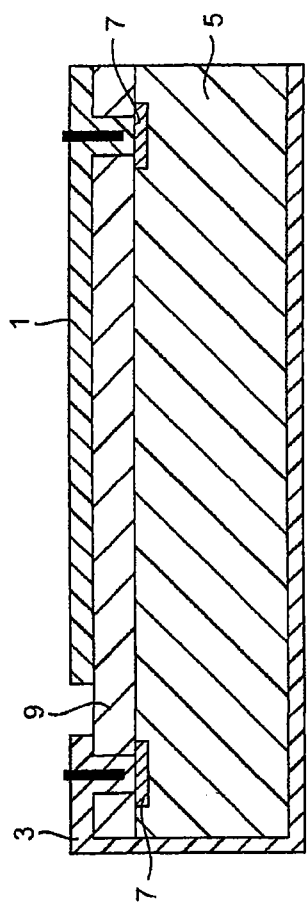


图 31

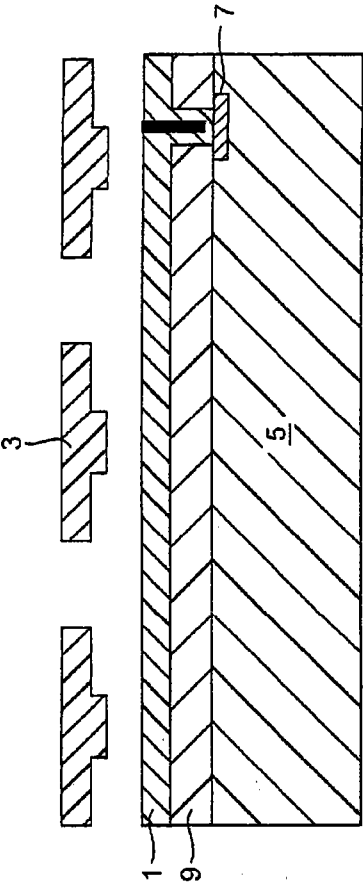


图 32

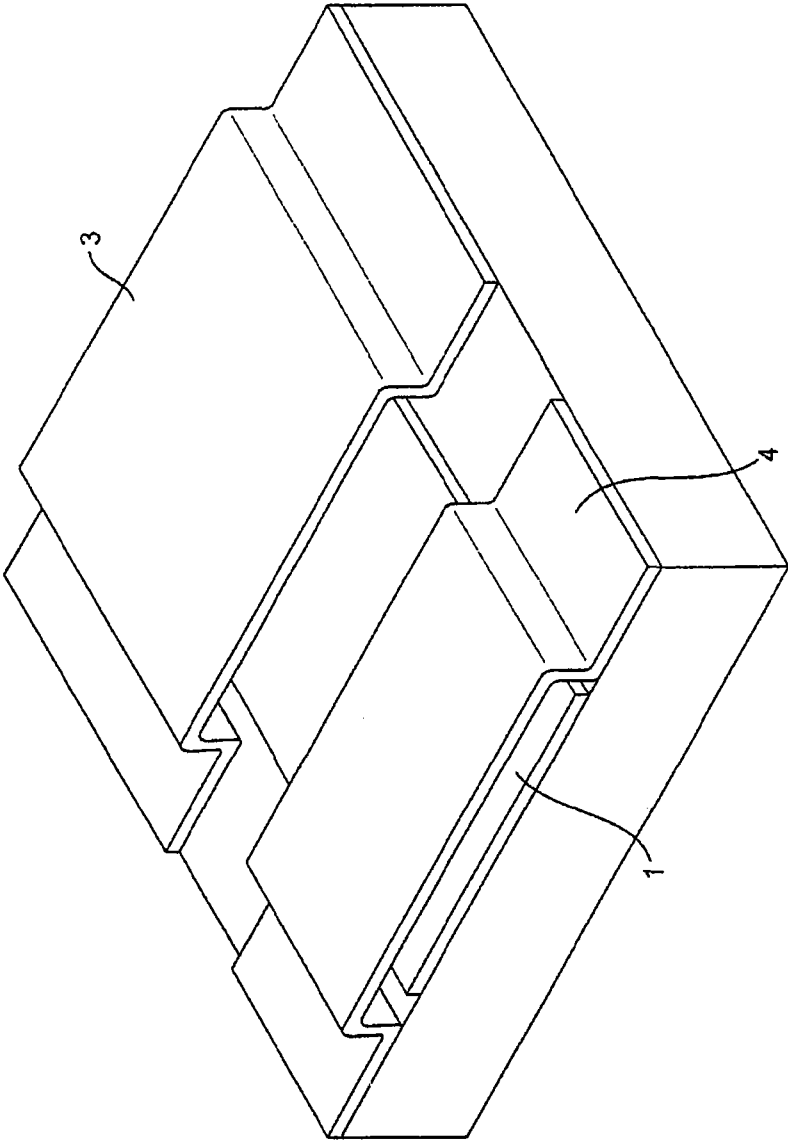


图 33

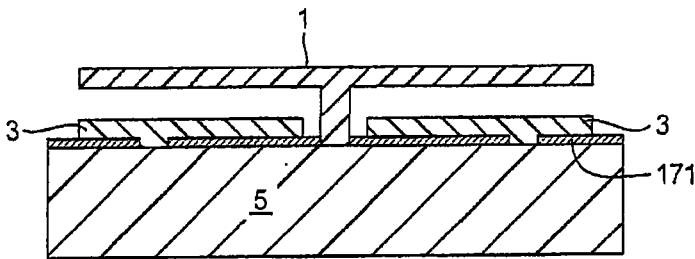


图 34

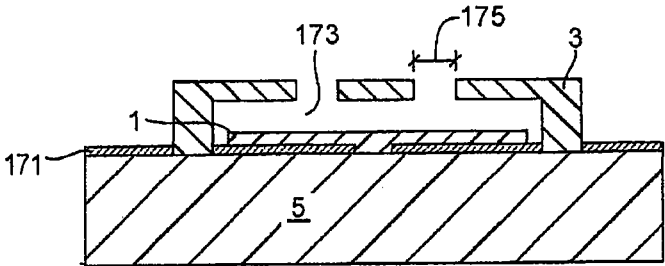


图 35

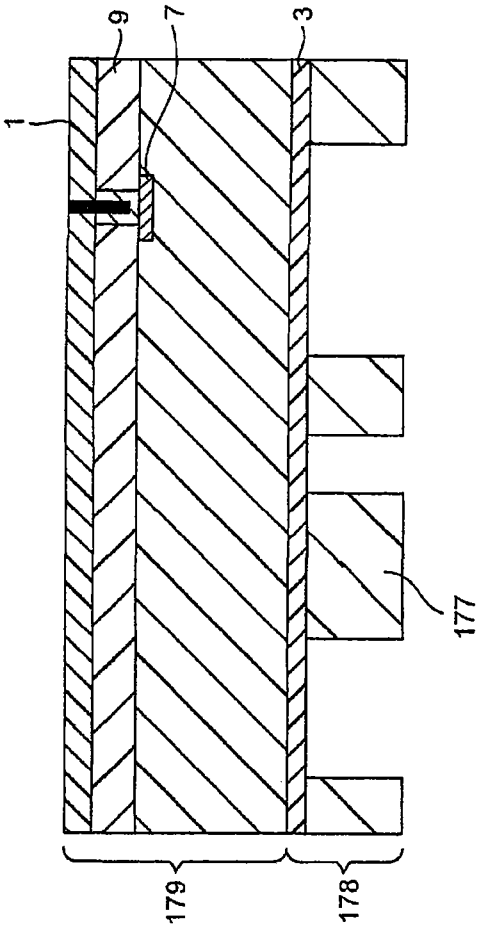


图 36