



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103237492 A

(43) 申请公布日 2013. 08. 07

(21) 申请号 201080070042. 2

A61K 49/00(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 17

A61K 50/00(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 9/00(2006. 01)

2013. 05. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/049298 2010. 09. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02012/036697 EN 2012. 03. 22

(71) 申请人 昌和生物医学科技(扬州)有限公司

地址 225003 江苏省扬州市广陵新城信息大道 1 号 9 号楼三层

(72) 发明人 俞昌 俞和

(74) 专利代理机构 北京航忱知识产权代理事务所(普通合伙) 11377

代理人 张华

(51) Int. Cl.

A61B 5/04(2006. 01)

A61B 19/00(2006. 01)

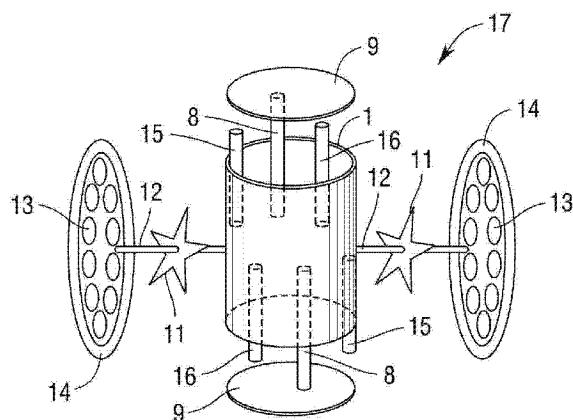
权利要求书5页 说明书11页 附图5页

(54) 发明名称

应用于生物医学中的微型器件及其用法

(57) 摘要

本发明公开了用于生物应用的微型器件及其使用方法，每个微型器件包括一个外膜和一种特性且微型器件的尺寸范围从大约 1 埃到大约 5 毫米。



1. 一种应用于生物系统中的微型器件,包括一个外膜以及下列性质中的一种:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微生物化学、微生物化学力学、微电生物化学力学、微电化学力学、微电生物化学力学、微电力学、微电磁力学、微声力学、微热力学、微热电学、微热电力学和微超导力学特性,其中微型器件的尺寸范围从约1埃至约5毫米。

2. 如权利要求1的微型器件,其特征在于,所述的微型器件包括下列特性中的两种:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微电力学、微电磁力学、微声力学、微热力学、微热化学力学、微热电学、微热电力学和微超导力学特性。

3. 如权利要求1中的微型器件,进一步包括下列性质中的一种:表面电荷、电势、化学势、几何匹配、电磁、离子梯度、热梯度、表面张力、机械力、电化学势和物理力相关的吸引力。

4. 如根据权利要求1所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件能够区分癌细胞和正常细胞。

5. 如权利要求1所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件能够检测器官和细胞结构的微观性质、在微观水平对器官及细胞结构进行诊断、在微观水平向器官和细胞结构输送特定的化学剂、在微观水平向器官和细胞结构输送特定的药物,以及在微观水平对选定的器官和细胞结构进行操作。

6. 如权利要求5所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件能够以非侵入的方式实现功能。

7. 如权利要求5所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件能够以实时的方式实现功能。

8. 如权利要求5所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件能够检测下列特性中的一种:表面电荷、静息电位、电化学势、电势、表面的润湿性、接触角、粘度、温度、密度、摩擦、硬度、表面张力、微量化学浓度、疏水性水平、亲水性水平、pH值、液体流速、压力、光学特性、吸收、吸附以及这些特性的组合。

9. 如权利要求1所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件进一步包括全球定位系统(GPS)、信号传输器、信号接收器、微型发动机、微型螺旋桨、一个射频通信芯片、逻辑电路和存储电路。

10. 如权利要求1所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件进一步包括下列功能的一种:化学剂输送功能、控制化学剂输送功能、机械动作、控制机械动作、选择性吸收、选择性吸附、微观层面检测、定时机电动作、控制机电动作、控制电化学机械动作、控制电生物行为、控制电化学生物行动、控制电化学生物行为、控制电化学生物力学行为以及根据检测到的信号或外部指令触发动作。

11. 如权利要求1所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件具有预编程触发功能,选择性触发选自下列的动作:化学剂输送、机械动作、电荷注入、光发射、施加电压以及对有机结构冷却或加热。

12. 如权利要求11所述的微型器件,其特征在于,所述的触发功能通过引入选自下列的参数获得:电荷、静息电位、电势、电化学势、表面电流、体电流、表面润湿性、粘附性、疏水性、亲水性、流动性质、电场、磁场、声场、温度、光的波长和/或光强、摩擦力和系数、硬度、

压力和器件检测到的外部信号。

13. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件,可选择地,在特定的 pH 值下降解,降解时间的范围从 30 秒到 3 天。

14. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件包括下列材料中的一种:聚合物、有机材料和与有机系统相对兼容的无机材料。

15. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件的尺寸范围从 1 埃到 100 毫米。

16. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件的尺寸范围从 1 埃到 100 微米。

17. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件包括一种材料,其中多个子部件集成于一个至少具有一种功能的单元。

18. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件进一步包括下列材料中的一种:聚合物、有机材料、生物材料、生物化学材料、无机导体材料、无机半导体材料、无机绝缘体材料和陶瓷。

19. 如权利要求 18 所述的微型器件,其特征在于,所述的生物材料选自于下列材料的一种:人工生物材料、天然生物材料、培养的生物材料以及天然生物材料和人工生物材料的组合。

20. 如权利要求 17 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件的尺寸范围从 0.01 微米到 5 毫米。

21. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件是一个集成微型器件并包括下列功能中的一种:传感、检测、测量、计算、分析、诊断、逻辑处理(决策)、传输、操作或手术功能。

22. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件进一步包括下列硬件的一种:电压比较器、四点探针、运算器、逻辑电路、存储单元、微型切割器、微型锤、微型屏蔽器、微型染料、微型钉、微型刀、微型针、微型持线夹、微型镊子、微型光吸收器、微型镜、微型屏蔽器、微型轮、微型过滤器、微型斩波器、微型粉碎机、微型泵、微型吸收器、微型信号检测器、微型钻、微型吸取器、微型测试仪、微型容器、微型拉动器、信号传送器、信号发生器、摩擦传感器、电荷传感器、温度传感器、硬度检测器、声波发生器、光波发生器、热力学器件、热化学力学器件、热电力学器件、热发生器、微型致冷器、微型信号传送器、微型信号接收器和电荷发生器。

23. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件由下列方法的一种制造:集成电路制造方法、半导体器件制造方法、机械制造方法、化学处理方法、合成方法、电化学处理方法、生物处理方法、生化处理方法、机械制造方法和激光加工方法。

24. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件进一步包括清洁器、过滤器、粉碎器、注射器或一个泵。

25. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件进一步包括清洁器、过滤器、粉碎器或注射器。

26. 如权利要求 1 所述的微型器件,其特征在于,所述的微型器件进一步包括带有抛光垫的抛光单元。

27. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件的尺寸范围从 10 微米到 2 毫米。

28. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件的尺寸范围从 100 微米到 1.5 毫米。

29. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件是一个微型检测器, 用于持续对生物活体系统进行扫描和分析, 从而能够进行疾病的早期检测和预防。

30. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件进一步包括传感器、微型采样器、用于采集样品的微阵列、数据分析单元和信号发射器。

31. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件的尺寸范围从 1 微米到 100 微米。

32. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件的尺寸范围从 10 微米到 5 毫米。

33. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件的尺寸范围从 2 埃到 500 微米。

34. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件用于动脉清洗。

35. 如权利要求 1 所述的微型器件, 其特征在于, 所述的微型器件可用于体内的癌症的早期检测和预防。

36. 一种使用微型器件清洗生物材料的方法, 包括将微型器件和生物材料接触的步骤, 其中微型器件包括一个外膜以及下列性质中的一种: 微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微生物化学、微生物化学力学、微电生物化学力学、微电化学力学、微电生物化学力学、微电力学、微电磁力学、微声力学、微热力学、微热化学力学、微热电学、微热力学和微超导力学特性; 其中微型器件的尺寸范围从约 1 埃至约 5 毫米。

37. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 所述的生物材料是哺乳动物的静脉或动脉。

38. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 所述的方法还包括以下步骤: 向生物材料的一般区域输送微型器件; 可选择地, 测量局部温度、局部压力、局部摩擦力、局部表面电荷、局部静息电位、局部电势、局部表面特性、局部成分或局部流体流速; 可选择性地, 触发清洗功能; 进行清洗; 可选择地, 通过微收集器收集清洗过程产生的碎片并输运出去; 可选择地, 由一个微型过滤器收集碎片并将碎片输运出去。

39. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 所述的方法还包括以下步骤: 将微型器件输送至静脉; 可选择地, 检测和分析所收集的数据, 例如局部压力; 可选择地, 当到达静脉靶向位置时触发清洗功能; 在靶向位置清洗静脉壁的血小板和沉积物; 可选择地, 向待清洗的堵塞物注入所需的化学剂以软化正在清洗的血小板, 以避免形成大的碎片并最大限度地减少可能对静脉造成的损害; 可选择地, 在清洁完成后溶解微型器件或通过血液过滤系统将其过滤掉; 可选择地, 在清洁完成后溶解微型器件或通过血液过滤系统将其过滤掉; 可选择地, 在清洁过程之中和完成之后, 通过血液过滤步骤完成微型器件和碎片的过滤; 可选择地, 通过微型器件进行清洗后的处理。

40. 如权利要求 36 所述的方法, 其特征在于, 所述的清洗是通过机械抛光、机械摩擦、化学机械抛光、化学溶解、化学钝化、化学处理、生物处理、化学溶解抛光、激光烧蚀或它们

的组合来实现。

41. 一种用于向体内特定位置输运多个剂量药物的方法,包括向靶向位置输送微型器件;向靶向位置输运第一药物;第一次输送之后经过特定的时间间隔向目标位置输运第二药物,这里微型器件包括一个外膜以及以下特性的一种:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微生物化学、微生物化学力学、微电生物化学力学、微电化学力学、微电生物化学力学、微电力学、微电磁力学、微声力学、微热力学、微热化学力学、微热电学、微热电力学和微超导力学特性;其中微型器件的尺寸范围从约1埃至约5毫米。

42. 如权利要求41所述的方法,其特征在于,所述的输送的每一剂药物都是不同的。

43. 如权利要求41所述的方法,其特征在于,所述的药物是不同的化学剂,输送的第一药物增强对第二药物的选择附着性。

44. 一种将微型器件用于医疗方面的方法,其特征在于,所述的微型器件包括一个外膜以及以下特性的一种:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微生物化学、微生物化学力学、微电生物化学力学、微电化学力学、微电生物化学力学、微电力学、微电磁力学、微声力学、和微超导力学特性;其中微型器件的尺寸范围从约1埃至约5毫米;所述医疗应用选自下列:在特定区域对细胞结构或微器官进行药物输送、切割、去除、抛光、输运、连接、诊断、感测、选择性保护、针对性地去除、检测以及辅助医疗功能。

45. 如权利要求44所述的方法,其特征在于,所述的方法用于癌症治疗且包括以下步骤:选择性地将具有药物输送功能的微型器件附着于癌细胞;在微型器件内触发注射功能;和向癌细胞注射药物。

46. 如权利要求44所述的方法,其特征在于,所述的方法包括以下步骤:将具有高光学反射功能的微型器件选择性附着于健康细胞;采用激光处理破坏不健康细胞;由于不健康细胞暴露于激光下而被去除。

47. 如权利要求44所述的方法,其特征在于,所述的微型器件包括以下性质的一个:信号感测单元、存储单元、逻辑处理单元、信号发射器和微型手术器械;微型器件具有诊断、检测、测量功能;所述的方法包括以下步骤:将微型器件输送至目标检测位置;在目标位置实施检测;存储单元记录数据;利用逻辑处理功能选择性地触发操作;可选择地,利用微型器件进行手术操作;微型器件回收;以及数据分析。

48. 如权利要求44所述的方法,其特征在于,所述的微型器件能够在靶向位置进行诊断、感测和测量;所述的微型器件包括信号感测单元、存储单元、信号发射单元、用于确定位置和进行微手术的逻辑单元;所述的方法包括以下步骤:向靶向位置输送微型器件实现诊断、感测和测量功能;由存储单元记录数据;由微型器件对数据进行分析;微型器件根据数据分析结果和预编程的逻辑决策来决定微型器件的操作过程和类型;以及在目标位置进行微操作。

49. 如权利要求44所述的方法,其特征在于,所述的微型器件包括电性质测量单元,并且能够在靶向部位检测癌细胞;所述的方法包括以下步骤:向靶向位置输送微型器件;检测靶向位置的一种或几种特性,所述特性选自表面电荷、电荷密度、静息电位、电势、电化学势、表面电流、体电流和电流密度。

50. 如权利要求49所述的方法,其特征在于,所述的微型器件还包括一个电压比较器。

51. 如权利要求50所述的方法,其特征在于,所述的电压比较器电压检测灵敏度优于

1mV。

52. 如权利要求 44 所述的方法,其特征在于,所述的微型器件在靶向位置用于癌细胞检测的步骤包括:向靶向位置输送微型器件;在靶向位置检测一个或多个下列参数:表面电荷、静息电位、电化学势、电势、表面电流、体电流、表面润湿性、接触角度、粘附性、温度、密度、摩擦、硬度、压缩性、剪切模量、声学性能、表面张力、微量化学浓度、pH 值、液体流速、压力、光学特性、吸收、吸附及上述组合。

53. 如一种应用于生物系统外的微型器件,包括一个外膜和下列性质中的一种:微力学,微化学,微化学力学,微光学,微声学,微生物学,微电力学,微电磁力学,微声力学和微超导力学性能;其中,所述的微型器件的尺寸范围从约 1 埃到约 5 毫米。

应用于生物医学中的微型器件及其用法

背景技术

[0001] 尽管在过去的一、二十年间，医药和生物领域取得了显著进步，特别是在基因组学。现代医学的常规方法，包括如癌症等疾病的预防、诊断和治疗基本未变，仍然主要集中在宏观的方法上。例如，目前疾病的诊断使用到宏观数据与信息，如体温、血压、扫描影像、测量的体内化学成分水平等。即使是新出现的能够广泛诊断多种疾病的 DNA 检测技术，也未建立一个实时、可靠、准确、快速、成本有效的方法。许多高发病率和高死亡率的疾病，包括癌症和心脏病，很难早期准确诊断。此外，大部分现有的诊断技术具有侵入性。

[0002] 关于疾病的治疗，情况更糟。到目前为止，许多手术仍然具有高度侵入性、高成本、高并发症风险，并需要很长的恢复时间。某些治疗甚至破坏健康的细胞或组织。这样的例子之一是使用放射方法治疗癌症，杀死的不仅是癌细胞，还有正常、健康细胞。另一个例子是血液相关疾病的治疗常常是侵入性的、高风险（如心脏外科手术）、非常昂贵的且在许多情况下，手术后的病人无法恢复到正常、积极的生活方式。

[0003] 就另一方面的预防来讲，除了一般准则的健康饮食和定期运动，许多疾病的起因，如癌症，仍不清楚。这种有关病因知识的缺乏，直接导致预防性药物开发的缺失。

[0004] 上述现代医学在预防、诊断和治疗方面的问题，很大程度上在于缺乏在微观层面上（细胞生物学水平）对病理的理解、缺乏有效的药物输送与高效的反应机制、缺乏非侵入性的微观水平的监测及预防机制与方法，以及缺乏非侵入性的高效靶向疾病治疗方法与技术。

[0005] 近年来，出现了将纳米技术应用于生物方面的一些工作，主要用于体外。这些体外的工作促进了该领域中的发展。Pantel 等人讨论了使用微机电 (MEMS) 传感器在体外检测血液和骨髓中癌细胞的工作，参考 Klaus Pantel et al., Nature Reviews, 2008, 8, 329。

[0006] Wozniak 和 Chen 使用激光光镊与微针测量样品细胞产生的力，参考 M. A. Wozniak et al., Nature Reviews, 2009, 10, 34。Kubena 等人在美国专利 No. 6,922,118 中讨论了用微机电系统 (MEMS) 检测生物制剂，Weissman 等人在美国专利 No. 6,330,885 中讨论了用微机电 (MEMS) 传感器检测生物物质的添加生长。

[0007] 由于上述种种局限性，在基本层面上，现代医学面临的许多问题仍然未解决，包括体外微观水平的靶向治疗和癌症预防，对正常组织和器官损伤最小的早期诊断和非侵入性的治疗。然而，到目前为止，大多数的出版物一直局限于用于体外检测的单独例子，使用结构相对简单、尺寸大但往往功能有限的系统。还没有出现关于高度集成、多功能微型器件（小于等于 5 毫米）在先进生物医学领域，特别是体内和微观水平应用的报导。

发明内容

[0008] 本发明涉及新型的微型器件及其用法，用来实现微观水平上的疾病预防、诊断或治疗。其使用了通过微观水平的功能性整合而达到的范围广泛的新型功能，还使用了先进的微型器件的制造工艺如集成电路制造技术。其他适合的制造工艺包括但不限于力学、化学、化学力学、电化学力学、电生物化学力学、生物化学、生物化学力学、光学、光电、光机电、

化学热力学、热力学、热化学力学以及集成电路和半导体制造技术和工艺。

[0009] 在其中的一类应用中,微型器件包括多个部件,每个部件的尺寸都小至亚生物细胞至典型生物细胞尺寸(或从一微米至几百微米)。功能丰富的多个部件可以整合至一个独立的微型器件上以实现包括微观水平上的疾病诊断、治疗、清洁等功能。

[0010] 根据不同的预期功能,本发明中的微型器件的尺寸范围从1埃到5毫米,微型器件的功能包括传感、探测、测量、诊断、检测、分析、药物释放、选择性吸收、选择性吸附,执行预防流程和手术干预或是以上的组合。

[0011] 一方面,本发明提供的微型器件用于医疗应用或用于活体生物系统。

[0012] 在一些实施例中,每个器件包括了一个外膜,并具有选自下列特性的一种:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微生物化学、微生物化学力学、微电生物化学力学、微电化学力学、微电生物化学力学、微电力学、微电磁力学、微声力学和微超导力学特性。微型器件的尺寸范围大致为1埃至5毫米。例如,具有一个力学特性的微型器件又可称为力学器件,通常意味着该微型器件能够根据此力学特性实现一个预期的功能。在一些实施例中,微型器件包括选自以下特性中的两种:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微电力学、微电磁力学、微声力学和微超导力学特性。在一些其他实施例中,微型器件可以进而包括选自如下的特性:带电表面、化学势、几何匹配、电磁和电化学势吸引。一种或多种附加的性能可以使微型器件吸附至靶向生物器官或细胞结构的表面。

[0013] 在一些实施例中,微型器件具有区分癌细胞与正常细胞的能力。器件通过测量细胞的微观特性以实现上述功能,微观特性包括但不限于生物化学、物理学、电学、电磁学、生物化学、力学、声学、热学和光学特性。

[0014] 在一些实施例中,微型器件能够测量器官或细胞结构(例如具有探测探针)的微观特性、在微观水平上诊断器官与细胞结构、输送所需化学物质至所需器官和细胞结构(例如具有输送能力的微型注射器或微型容器)、输送所需药物至器官和细胞结构,并操作所选器官或细胞结构。微型器件能够以非侵入的方式或实时的实现所需功能。

[0015] 在一些实施例中,微型器件能够测量选自以下特性中的至少一种:表面电荷、静电势、电化学势、电势、表面湿润度、接触角度、粘度、温度、密度、摩擦、硬度、表面张力、微量化学物质浓度、疏水性、亲水性、pH值、液体流量、压力、光学特性、吸收、吸附或其组合。

[0016] 本发明中的微型器件可以包括全球定位系统、信号传送器、信号接收器、微型马达、微型推进器或射频通信芯片。如此,微型器件能够实现局部定位、局部鉴定及局部信息通信和位置定位。

[0017] 在另一些实施例中,微型器件可进而包括选自以下的功能:化学物输送功能、受控化学物输送功能、机械行为、受控力学行为、选择性吸收、选择性吸附、微观水平的探测、定时力学行为、受控力学行为、受控电化学力学行为、受控电化学行为、受控电化学生物学行为、受控电化学生物学力学行为、基于上述信号的触发行为和基于外部指令的触发行为。这些功能可以是微型器件或其子单元处理后的结果。

[0018] 在另一些实施例中,微型器件可以对以下的触发功能作预编程,包括化学物输送、机械动作、电荷注入、光发射、施加电压以及对有机结构冷却或加热。这些功能可以编入器件上的芯片,该芯片具有存储与逻辑功能,可以在例如传感信号或响应信号达到了预设值

时,触发预设的动作或动作组合启动。在一些实例中,触发的功能可以通过使用以下包括电荷、静息电位、电势、电化学势、表面电流、体电流、表面湿润度、粘附特性、疏水性、亲水性、流动性质、电场、磁场、声场、温度、光波长和 / 或强度、摩擦力和摩擦系数、硬度、压力和器件探测到的外部信号等参数来实现。

[0019] 在一些实施例中,微型器件可具有在一定 pH 值范围内(例如从 6 到 8 或从 6.8 到 7.4)溶解的能力,溶解时间在 30 秒到 3 天之间。这意味着微型器件能够在该 pH 值范围内在上述溶解时间内完成溶解。

[0020] 在一些实施例中,微型器件包括了选自如下的材料:聚合物、有机材料和与有机材料相对兼容的无机材料。“相对兼容”指的是通常与哺乳动物机体具有一定的生物兼容性,不会引起感染、紊乱、不适和其他负面影响(如免疫原性的效果)。微型器件可以使用生物材料或生物材料与其他材料的结合来制造,或涂一层生物材料作为中间界面或表面涂层。生物材料包括天然材料,合成材料,或天然材料(包括自体、异体或异种)和合成材料的复合材料。这些材料的例子包括但不限于硅、二氧化硅、多晶硅、氮化硅、氮氧化硅、碳氧化物、碳氮化物、用于集成电路器件封装的聚合物材料(这些材料因为其自身惰性而具有生物兼容性)、脂、肽、羟基磷灰石(HA)、磷酸钙、碳酸钙、磷酸镁、磷酸铵镁、硅酸盐,和鹦鹉螺壳。

[0021] 在一些实施例中,微型器件的尺寸范围从约 1 埃至约 100 毫米(例如,对细胞结构、DNA 或细菌相关的应用,对人类细胞测试和分析),从约 1 埃至约 100 微米(例如用于选择性接触的应用),从约 0.01 微米至约 5 毫米,从约 10 微米至约 2 毫米或从约 100 微米至约 1.5 毫米。

[0022] 在一些实施例中,微型器件包括集成多个同一种材料的子器件至一个单元并实现一种或多种功能。合适的材料的例子包括但不限于有机聚合物、有机材料、生物材料、生物化学材料、无机导体、无机半导体、无机绝缘体和陶瓷。合适的生物材料的例子包括但不限于人工生物材料、天然生物材料、培养的生物材料和天然生物材料与人工生物材料的组合。

[0023] 在一些实施例中,微型器件是集成的微型器件,包括至少选自以下的一种功能,包括传感、探测、测量、计算、分析、诊断、逻辑处理(判断决策)、传送和操作或手术功能。

[0024] 在另一些实施例中,微型器件进而包括了选自如下的硬件,包括电压比较器、四点探针、运算器、逻辑电路、存储器单元、微型切割器、微型锤、微型屏蔽器、微型染料、微型钉、微型刀、微型针、微型线夹、微型镊、微型光吸收器、微型镜、微型屏蔽器、微型轮、微型过滤器、微型斩波器、微型粉碎机、微型泵、微型吸收器、微型信号探测器、微型钻头、微型吸收器、微型测试仪、微型容器、微型吸取器、信号发射器、信号发生器,摩擦传感器、电荷传感器、温度传感器、硬度检测器、声波发生器、光波发生器、热发生机、微型制冷器和电荷发生器。这些术语在本领域中是众所周知的,其一般的定义适用于本发明。例如,过滤器可以是微型器件(或微型子器件),可以通过各组分的大小将其分离;清洁器是一个可以清洗、抛光、研磨、洗刷所需表面的微型器件;泵是可以将所需物质从一处运输至另一处的微型器件;粉碎器是可以通过刀片与锋利边缘将大块物质切成小块的微型器件。在一些另外的实施例中,微型器件包括清洗器、过滤器、粉碎器、注射器和泵;清洗器、过滤器、粉碎器和注射器;带抛光板的抛光单元;或传感器、用于样品采集的微型尖头、一个用于测试收集样品的微阵列、数据分析单元和信号传送器。

[0025] 在另一些实施例中,微型器件可以用于连续扫描和分析活体系统、进行早期疾病

监测和预防的微型测试器。

[0026] 或者,微型器件可在生物系统的体外应用,微型器件包括一个外膜和一个或多个选自以下的性质:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微电力学、微磁力学、微声力学和微超导力学特性;并且尺寸范围从约1埃到大约5毫米。

[0027] 微型器件可用于医疗应用,如动脉清洗和体内早期癌症的检测和预防。

[0028] 因此,本发明还提供了将本发明的微型器件用于清洁生物材料的方法。每一种方法包括将微型器件与生物材料接触的步骤,该微型器件包括一个外膜并具有至少一种选自以下的性质:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微生物化学、微生物化学力学、微电生物化学力学、微电化学力学、微电生物力学化学、微电力学、微电磁力学、微声力学和微超导力学特性。微型器件的尺寸范围从约1埃到约5毫米。被清洁的生物材料的实例包括但不限于哺乳动物中静脉或动脉。清洁是可以通过如以下方法实现:机械抛光、机械摩擦、化学机械抛光、化学溶解、化学钝化、化学处理、生物处理、用化学溶解液抛光、激光烧蚀或以上的组合。

[0029] 在一些实施例中,权利要求38的方法进一步包括将微型器件运输至生物材料的一般区域的步骤;可选择地,测量局部温度、局部压力、局部摩擦力、局部表面电荷、局部静息电位、局部电位、局部表面特性、局部成分,或局部流量;可选择地,触发清洗功能;进行清洗;可选择地,通过微型收集器将清洗后的杂物收集并运走;可选择地,通过微型过滤器将清洗后的杂物收集并运走。

[0030] 在另一些实施例中,该方法进一步包括将微型装置输送至静脉的步骤;可选择地,检测和分析收集到的数据,如局部压力;可选择地,当到达靶向静脉区域时触发清理功能;清洗靶向位置的血管壁的血小板与沉积物;可选择性地,将所需化学剂注入所需清洗的阻块以软化正在清洗的部位,避免形成大块碎片以及将对血管壁造成的可能伤害最小化;可选择地,在清洁完成后溶解微型器件或通过血液过滤系统将其过滤掉;可选择地,在清洁过程之中和完成之后,通过血液过滤步骤完成微型器件和碎片的过滤;可选择地,通过微型器件进行清洗后的处理。

[0031] 本发明的另一方面提供了在向体内的靶向位置输送多剂量药物的多种方法,每种方法都包括向靶向位置输运微型器件的步骤;输送第一剂量的药物到靶向位置;距离第一次输送一定的时间间隔后,输送第二剂量的药物到靶向位置,该微型器件包括一个外膜和至少一个选自以下的特性:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微生物化学、微生物化学力学、微电生物化学力学、微电化学力学、微电生物力学化学、微电力学、微电磁力学、微声力学和微超导力学特性。微型器件的尺寸范围从约1埃到大约5毫米。

[0032] 在一些实施例中,每次剂量输送的药物不相同。在另外一些实施例中,药物具有不同的化学特性且输送了第一种药物加强了第二种药物的附着选择性。

[0033] 另外,本发明还提供了将微型器件用于医疗目的的方法。该微型器件包括了一个外膜并具有至少一个选自以下的性质:微力学、微化学、微化学力学、微光学、微声学、微生物学、微生物化学、微生物化学力学、微电生物化学力学、微电化学力学、微电生物力学化学、微电力学、微电磁力学、微声力学和微超导力学特性。微型器件的尺寸范围从约1埃到大约5毫米。所述医疗目的从以下选择:药物投放、切除、去除、抛光、运输、连接、检测、诊断、传感、选择性保护、靶向去除、测量、癌症或血液相关的疾病的治疗、在细胞结构或微器

官水平在靶向区域进行辅助医疗的功能(最大到 500 微米级别)。

[0034] 在一些实施例中,该方法用于治疗癌症并包括以下步骤:将具有药物输送功能的微型器件选择性的附着于癌细胞;触发微型器件中的注射功能;和将药物注入癌细胞。或者,该方法可包括下述步骤:将具有高光反射率的微型器件选择性地附加在健康细胞上;用激光处理破坏不健康的细胞;和去除暴露于激光治疗的不健康的细胞。

[0035] 在一些实施例中,在这些方法中使用的微型器件具有至少一个选自下列的单元:信号传感单元、存储单元、逻辑处理单元、信号传送器和显微手术;微型器件进行诊断、传感或测量功能;该方法可包括以下步骤:将微型器件输送到靶向位置;在该靶向位置执行测量;在存储单元中记录数据;可选择性地,用逻辑处理功能触发操作;可选择地,通过微型器件执行手术;取回微型器件;以及分析记录的数据。

[0036] 在另一些实施例中,微型器件可以在靶向位置诊断、传感或测量;微型器件包括信号传感单元、存储单元、信号传送器、现场决策和显微手术的逻辑单元;方法包括以下步骤:将微型器件输送至靶向位置并在该靶向位置执行诊断、传感或检测功能;通过存储单元记录数据;分析微型器件获得的数据;基于微型器件的数据分析和预编程的逻辑决策,决定微操作的过程和种类;并在靶向位置进行微操作。

[0037] 在另一些实施方案中,微型器件包括一个电学性能测试单元并能够检测靶向位置的癌细胞;该方法包括以下步骤:将微型器件输送至靶向位置;在靶向位置测量一个或多个选自以下的特性:表面电荷、电荷密度、静息电位、电势、电化学电位、表面电流、体电流和电流密度。微型器件可进而包括电压比较器,例如该电压比较器可进行灵敏度优于 1 毫伏的电压测量。

[0038] 在另一些实施例中,该方法可用于靶向位置的癌细胞检测,包括如下步骤:将微型器件输送到靶向位置并在靶向位置测量选自以下的一个或多个参数:表面电荷、静息电位、电化学电位、电势、表面电流、体电流、表面润湿性、接触角、粘附性能、温度、密度、摩擦、硬度、表面张力、微量化学物质的浓度、pH 值、液体流量、压力、光学特性、吸收、吸附特性或以上组合。

[0039] 本发明的微型器件可用本领域的一种或多种已知的方法制造,例如集成电路制造方法、半导体制造方法、机械制造方法、化学处理方法、合成方法、电化学处理方法、生物处理方法、生物化学处理方法、机械制造方法和激光加工方法。

[0040] 因此,本发明的另一方面是微型器件的用法,从而达到以非侵入性的方式获得在细胞结构水平的实时数据和信息,如使用微型电压比较器、四点探针和其它电路设计来测量细胞表面电荷。细胞表面电荷的差异是决定一个细胞的健康或不健康状态,以及如果必要时对细胞的适当治疗的重要因素。实例之一是使用该器件测量表面和/或体电学性质包括静息电位和表面电荷的差异从而区分正常细胞和癌细胞。

[0041] 本发明的另一方面是微型器件的用法,用来将药物输送至人体体内的靶向位置并区分健康与不健康细胞(如癌细胞)。这可以通过微型器件选择性吸附或吸收健康或不健康细胞(如癌细胞)来实现。例如,为了用激光手术去除一部分不健康的器官,具有高反射率的微型器件能够用来选择性吸附到健康细胞上,从而保护健康细胞不被激光处理去除和/或消融。

[0042] 本文所使用的术语“或”,是指既包括“与”和“或”。

[0043] 本文所指的“一”或“一个”加上名词的单数，也包括其名词复数的含义。

[0044] 本文所指的“微型器件”或“微器件”可具有广泛的材料、性质、形状、复杂性和集成度，或它们的适当组合。这个词通常适用的范围包括从一种单一材料的器件到包括多种材料、多个子单元、多功能的非常复杂的器件。本发明预期的复杂性范围从具有所需性质的非常小的单个粒子到包括各种多功能单元、相当复杂的集成单元。例如，一个简单的微型器件可以是一个简单的球形粒子，其直径为 100 埃，具有所需的硬度、表面电荷或有所需的有机化学物质吸附在其表面。一个更复杂的微型器件可以是 1 毫米的器件，带有集成于该器件上的传感器、简单的计算器、存储单元、逻辑单元及切割器。在前一种情况下，粒子可以通过气相方法或在胶体沉淀过程中形成，而集成了多部件的器件可以采用不同的集成电路制造工艺实现。

[0045] 本发明中的微型器件在尺寸上(如直径)的范围从大约 1 埃到 5 毫米量级。例如，本发明中 10 埃到 100 微米的微型器件可用于对小尺寸的生物分子、生物体或生物化合物如细胞结构、DNA、细菌等的靶向定位；又如本发明中另一种尺寸范围从 1 微米到 5 毫米的微型器件可用于相对较大的生物物质如部分人体器官的靶向定位。例如，本发明中简单的微型器件可以是直径小于 100 埃、具有所需表面特性(如表面电荷或化学涂层)来对靶向的细胞做出优先吸附或吸收的简单粒子。

[0046] “吸收”一词意为表面和连接至表面的材料之间的物理连接(在这种情况下，吸收至表面)。另一方面，“吸附”通常意味着两者间更强的化学键合。这些特性在本发明中非常重要，因为他们可以有效地用于微型器件与靶向目标的附着，从而(a)在微观水平测量，(b)有针对性地去除不健康的细胞和(c)保护健康细胞，如在激光手术期间。

[0047] 本发明申请中所用的“化学剂”或“化学物”一词通常指具有一定作用的化学物质(如大的或小的化合物)或一个能够与靶向输送位置的一个物质相反应的化合物。

[0048] 通过新型的微型器件、其新型组合与集成以及整合的操作流程，当今医学的许多问题可以解决。特别需要指出的是，本发明的一种微型装置可用于“清洗”生物器官，如清洗静脉血管中斑块和脂肪沉淀，以预防心脏病、中风和血液堵塞。

附图说明

[0049] 图 1 是用作微型注射器的微型器件在注射动作前和注射动作完成后的透视图。

[0050] 图 2 是用作微型抛光器的微型器件的透视图。

[0051] 图 3 是用作微型抛光器、微型过滤器、微型注射器、微型传感器和微型粉碎器的微型器件的透视图。

[0052] 图 4 是用作微型刀的微型器件的透视图。

[0053] 图 5 是用作微型过滤器的微型器件的透视图。

[0054] 图 6 是用作微型屏蔽器的微型器件的透视图。

[0055] 图 7 是血管中微型器件靠近血管壁斑块时的透视图。

[0056] 图 8 是血管中微型器件传感到血管壁斑块附近压力变化以触发微型器件清洗功能时的透视图。

[0057] 图 9 是血管中微型器件在清理血管壁斑块后的图。

[0058] 图 10 是一组健康细胞和一组不健康的癌细胞的近视透视图。

[0059] 图 11 是一组健康细胞和一组不健康的癌细胞以及微型器件用作电压比较器在两组细胞上的近视透视图。

[0060] 图 12 是一组健康细胞和一组不健康的癌细胞的近视透视图。

[0061] 图 13 是一组健康细胞和一组不健康的癌细胞以及只吸收或吸附于健康细胞的微型器件的近视透视图。

[0062] 图 14 是一个整合了多个子单元的微型器件的近视透视图,包括微型切割器、微型针、存储单元、分析与逻辑处理单元、微型传感器和信号传送器。

[0063] 图 15 是带有传感单元,逻辑单元和微型注射器的微型器件的透视图。

具体实施方式

[0064] 本发明提供了用于生物应用的新型微型器件,有望解决现代医学方法中的许多关键问题。这些问题包括缺乏如对于一些致命疾病的病理学理解,对一些致命疾病的预防,对各种疾病的非侵入式、微观的有效诊断,以及有效的靶向药物投放系统和诸如癌症等致命疾病的治疗。

[0065] 本发明的微型器件尺寸范围从大约 1 埃到大约 5 毫米(如从 1 埃到 100 微米;或从 100 微米到 5 毫米)。较小的微型器件(如从 1 埃到 100 微米)能够用于传感、测量和诊断等,特别是获取细胞结构水平或分子(如 DNA, RNA 或蛋白质)水平的信息和数据;而较大的器件(如从约 100 微米到约 5 毫米)除用于细胞结构水平的操作之外,还可用于人体器官或人体组织的机械或外科手术。

[0066] 在此陈述,一般术语“微型器件”可以指一个范围广泛的材料、性质、形状、复杂性和集成度或它们的组合。在本发明的复杂性考虑范围从非常小的、具有所需特性的单一粒子到集成了多个功能性子单元的复杂单元。

[0067] 例如,简单的微型器件可以是一个球形的颗粒,半径小至 100 埃并具有所需的硬度、表面电荷或表面吸附有所需的有机化学剂。更为复杂的微型器件可以是 1 毫米的器件,集成了传感器、简单运算器、存储单元、逻辑单元及切割器。在前一种情况下,颗粒可以通过如气相或胶体沉淀过程形成,而集成了多个部件的微型器件可以采用不同的集成电路制造工艺制造。

[0068] 本发明的微型器件具有广泛的设计、结构和功能,包括如电压比较器、四点探针、运算器、逻辑电路、存储单元、微型切割器、微型锤、微型屏蔽器、微型染料、微型钉、微型刀、微型针、微型线夹、微型镊、微型光吸收器、微型镜、微型轮、微型过滤器、微型斩波器、微型粉碎机、微型泵、微型吸收器、微型信号探测器、微型钻、微型吸取器、微型测试器、微型容器、信号传送器、信号发生器、摩擦传感器、电荷传感器、温度传感器、硬度检测器、声波发生器、光波发生器、热发生器、微型制冷器和电荷发生器。

[0069] 如本专利所披露,微型器件由于其性质的多样性、高复杂度以及整合度与小型化的能力,可产生范围广泛、极其强大的功能与应用。

[0070] 另外,值得注意的是,先进的制造技术如今已经可以使制造范围广泛的器件以及集成各种功能于单个微型器件变得可行和成本有效。人类细胞的特征尺寸是 10 微米。当采用最先进的集成电路制造技术,微型器件上定义的最小特征尺寸可小至 0.1 微米。因此,本发明的微型器件应用于生物领域是理想的。

[0071] 就微型器件的材料而言,通常的原则是材料与生物材料的相容性。与生物材料(如生物分子,比如DNA, RNA或蛋白质,细胞,细胞群,组织或器官)接触的时间是可变的,取决于其应用情况。本发明的微型器件或任何子单元可选用不同的材料制造。在某些情况下,材料可以受控的方式在特定的pH值下溶解,因此可选作合适的材料。其他需考虑的因素包括成本,简单,易用,实用。随着微加工技术如集成电路制造技术的重大进展,高度集成、最小特征尺寸小至0.1微米微型器件的制造可有效的降低成本和商业化。实例之一是微机电系统(MEMS)的设计和制造,目前被广泛应用于在集成电路行业。

[0072] 下面的章节包括本发明的几个应用各种类型微型器件于生物应用的全新实例。

[0073] 感测,测量和诊断

[0074] 在本发明之前,没有利用探针在生物活体内在细胞水平对微观特性进行实时检测的技术。本发明公开的新颖的微型器件能够检测器官活体的细胞特性。可预期的是这些检测信息可以被实时检索,用作一个诊断工具。

[0075] 例如,本发明的微型器件可以用于在生物活体器官内以非侵入性的方式检测癌细胞。图10展示了在人体的某个部位带有一定数量的健康(或正常)细胞“a”39和不健康(或非正常细胞)“b”40。正常细胞“a”39的电学性能如电荷和静息电位不同于非正常细胞“b”40。首先,微型器件带有一个电压比较器用于测量已知健康细胞的表面电荷(或电压)。接下来,如图11所示,对于同时包括健康细胞39和不健康细胞40的区域,带有电压比较器42的微型器件41用于扫描该区域。通过对比细胞表面电压(电荷或电势的差异),可以轻而易举地区分健康细胞39和非健康细胞40。通过集成电压比较器、逻辑处理电路以及用于向癌细胞传输或注射抗癌药物的微注射器(或微针),微型器件41能够很容易扩展有区分、测量和治疗癌细胞的功能。

[0076] 药物输运

[0077] 到目前为止,虽然许多治疗癌症的药物在实验室用老鼠试验证明是成功的,但是在人体试验上没有收到预期效果。人们认为,主要问题是关于成功和有效地将药物输送到肿瘤靶向细胞。由于这类药物通常是采用药片的形式或通过注射进入体内,在药物到达癌症病灶过程中也会存在严重的问题。即使药物可以达到目标位置,它的强度(浓度)和化学成分可能已经发生改变,使其部分或完全无效。在以这种方式增加给药量则必然会增加副作用并可能导致死亡率的增加。

[0078] 在本发明中,新的、有效的靶向药物传输系统有望解决上述问题。图15中使用了一种微型器件64,该器件包括传感单元62,逻辑单元63和微注射器61。微型器件64被设计成能够优先吸附(或吸收)于不健康细胞。可选择地,传感器62可以通过检测被扫描细胞的特定物理、化学、电学和生物性质,检测到不健康的细胞并且能够附着于不健康细胞。一旦微型器件64附着于不健康细胞,它将通过微注射器61把一种或多种抗癌药剂注入到肿瘤细胞。为了确保健康细胞不会因为误附着而被注入药物,逻辑单元63会基于传感器62探测到的被附着细胞的数据做出判断。由于这种方法是一种靶向方法,将抗癌药物直接传递到不健康细胞,预计该方法与目前治疗癌症的常规使用的标准疗法相比,其效果可以大大改善。

[0079] 清洗

[0080] 发明聚焦的另一个主要领域是一种新型的用于生物“清洗”的微型器件,特别是,

对于人类的动脉和静脉的“清洗”。图 7 展示了血管壁 30, 沿 33 方向移动的微型器件 32, 血块 36, 降低血压处 P1 34 和降低血压处 P2 35。这类应用中, 本发明涉及的微型器件 32 至少有一个清洁器附着其上。一个更完整的微型器件还至少包括一个传感器、一个清洁器、一个微型过滤器、一个微型注射器、一个粉碎器和一个泵。

[0081] 如图 8 所示, 微型器件 32 集成了传感(用于局部压力测试)和清洗功能 37, 能够用于动脉和静脉的清洗。血管壁 30 内血块 36 位于 P2 35 处, 这种情况下局部血压较高。微型器件沿着 33 方向在血管壁内向血块 36 移动。器件 32 在逐步接近血块的同时感测局部血压的升高, 进而触发清洗功能 37。

[0082] 图 9 展示了利用微型器件 32 的清洗功能 37 将血块从血管壁 30 内 38 处清洗掉后, 血管壁 30 的情形。这只是本发明公开的微型器件作为“智能”器件以非侵入性、实时方式应用于生物领域的众多例子中的一个。

[0083] 如图 3 所示, 本发明公开了一个更精密的微型器件 17, 它由清洗臂 8 和清洗器 9、传感器 15、微型过滤器 13 和 14、微型粉碎器 11 以及微注射器 16 组成。这种设计的目的在于协助清洁流程, 以确保清洗碎片减少到更小的片, 这样它将被完全去除而不会在人体的其他领域造成血块。清洁器通常具有抛光或刷洗功能, 而过滤器用于过滤清洗过程产生的碎片防止它们移动到身体的其他部分, 引起堵塞问题。注射器用于释放溶解药剂将来自微型器件清洗器的碎屑溶解; 它也可以用于输运药剂以协助“清洗”(抛光)过程。微粉碎器 11 用于粉碎清洗过程中产生的较大的碎屑。更具体地, 清洗单元可以是由聚合物材料制成的具有一定粗糙度的能够用于抛光或刷洗的抛光垫 9。为了减小机械应力避免血块破损形成大的碎屑引入了抛光工艺, 同时使用了微型注射器 16。优选的方法是, 以可控的速度将血块一层层(一层大约 10 埃厚)摩擦掉。折中的化学机械抛光是优选方法, 同时引入表面化学反应和机械磨损, 机械磨损控制在极低的速率以避免血块的破损。同时, 微型过滤器 13 和 14 用以确保没有大的碎片留在清洗部位给人体的其它部位造成损害。对于血管内有沉积倾向的病人, 利用本发明公开的方法定期清洗能够降低心脏病发作和中风的风险并降低在随后的清洗过程中的难度。

[0084] 由于主要动脉的直径通常为几毫米(约 2 毫米至 4 毫米), 这种类型的清洗用的(用于清洁主动脉的)微型器件的尺寸范围可以从约 10 微米到小于 2 毫米, 例如, 从约 100 微米至约 1.5 毫米。

[0085] 靶向治疗

[0086] 本发明中所公开的微型器件非常适合进行靶向治疗, 以除去或破坏不健康的细胞或部分器官, 同时最大限度地减少对健康细胞或器官的损害。这种方法具有高度的选择性、非侵入性并可以在微观下完成。

[0087] 图 12 展示了人身体的某个部位有一定数量的健康细胞 39 和一定数量的不健康细胞 40。图 13 中, 用于使用了光学过程的激光手术, 健康细胞 39 首先被高反射率的微型器件 43(称为微型屏蔽器)覆盖。接下来, 不健康细胞 40 如癌细胞通过光学手段被去除, 同时健康细胞 39 被微型屏蔽器 43 保护起来。通过微型器件的传感过程和 / 或特定微型器件的性质(如电荷吸引)使微型器件和健康细胞之间有表面吸附(或吸收)作用, 从而使微型器件 43 向健康细胞选择性附着成为可能。例如, 微型器件可被设计或编程成, 通过表面电荷测量和随后的逻辑决策和上述图 11 中提到的方式, 这些微型器件只吸附于健康细胞。

[0088] 本发明中关于靶向治疗的另一个实施例是一种集成了逻辑处理、传感器、注射功能的微型器件的使用。微型器件首先使用传感功能来定位它的目标。然后附着于目标。最后，微型器件向癌细胞注射抗癌药物。

[0089] 微手术

[0090] 正如本文所公开的，各种微型器件能够实行广泛的手术功能，从而完成具体的目的。能够进行外科手术的微型器件的一些例子详见图 1 至图 6。

[0091] 图 1 展示了触发前的微型器件 6 和触发后的微型器件 7。器件 6 包括外膜 1、传感单元 2、底板 3 和区域 4，其中区域 4 用于存放触发前的各种制剂。触发后的器件 7 有一个区域 5，一旦底板 3 被垂直推动以清除区域 4 中的制剂，区域 5 为一个空的区域 5。图 2 展示了微型器件 10，其包括了一个在外膜外部的延伸臂 8 上附着的抛光器 / 磨光器 9。图 4 展示了微型器件 20，带有一个外膜 1 和附件 19，其中 19 带有刀型末端 18。图 5 展示了微型器件 25 带有一个顶面 24，一个外膜 21，顶面 24 带有一系列开口 22，开口 22 通过通道 23 整个贯穿微型器件 25 至底面 26。图 6 展示了微型器件 29 带有一个体 27，其中反射部分 28 附着于个体 27 的顶部。

[0092] 应该强调的是实际手术应用中，优选集成了具有多种功能组件的多功能微型器件，它们将成为最有效、最灵活的手术工具。在本发明中所披露的那些“智能”器件的明显优势是，能够开展微创手术，具有在微观层上的高精度、高选择性，以及对健康细胞和器官的最小损害。

[0093] 作为一个实施例，集成的微型器件至少包括一个传感器、一个存储单元、一个逻辑处理单元、一个信号发射器、一个信号接收器、至少一个微型注射器、多个微型刀、多个微型针、至少一对微型镊子和至少一个微型持线钳。这种集成微型器件将能够执行一些基本的手术操作。这类集成微型器件的实例见图 14。图 14 示出了集成微型器件 43，其带有外膜 44，附着于传感臂 48 的传感单元 47，其中传感臂 48 通过通路 49 与存储单元 50 连接，存储单元 50 通过通路 51 与分析 / 逻辑单元 52 连接，逻辑单元 52 通过通路 46 与信号发射器 45 相连，逻辑单元 52 通过通路 53 与微针单元 55 连接，55 通过延伸出外膜 44 的针 54 连接外部，同时逻辑单元 52 通过通路 56 和一个微型切割器 57 相连，微型切割器 57 带有一个延伸臂 58 和一个刀刃 59。

[0094] 因此，很显然，根据本发明所公开的生物应用的微型器件，特别用于在生物活体内进行微观水平的疾病检测、治疗和预防的微型器件能够满足本发明所述的要求和优点。尽管本文已经列举了具体的实施例，但是本领域的技术人员可以在不脱离本发明精神的前提下做出修改和变化。因此，本发明并不局限于说明书。本发明涵盖本申请所公开的微型器件和用于生物领域的常见扩展器件之间的任意组合。另外，本发明还涵盖了所公开的微型器件基础上的任意集成，来用于人体内疾病检测、预防和治疗，包括手术。因此，本发明包括所有达到相同目的的安排以及在权利要求书范围内的所有修改和变化。

[0095] 注意的是，与说明书同时递交的所有论文和文献与本说明书一起公开供公众检查，并且这些论文和文献的内容在此引入作为参考。除非特殊说明，说明书中公开的所有结构（包括任何附带的权利要求、摘要和图）可以被任何达到相同目的的其他等效结构所替代。因此除非特殊说明，每个公开的结构只是一系列等效或相似的通用结构中的一个例子。

[0096] 权利要求中没有明确指出实现某个具体功能的“途径”“方法”“步骤”不应解释为

U. S. C. § 112 第 35 款第 6 段中指定的“方法”或“步骤”。

[0097] 上面提到的所有出版物及其全部内容通过引用并入本文。

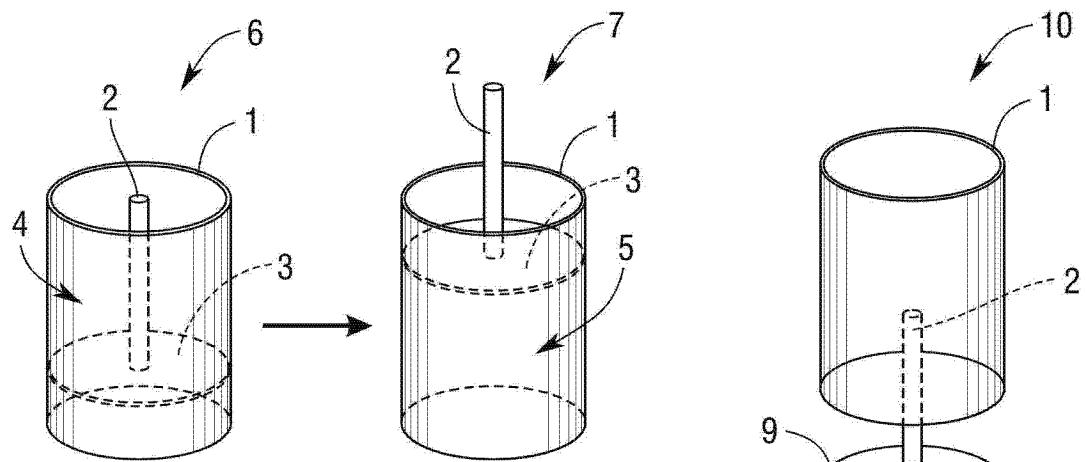


图 1

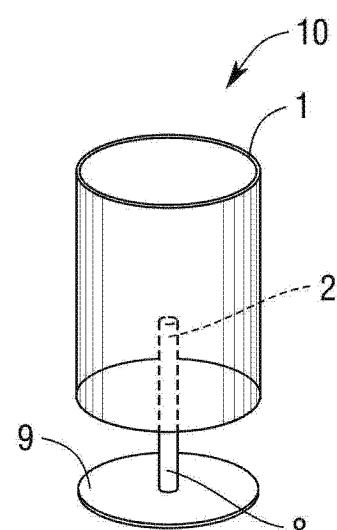


图 2

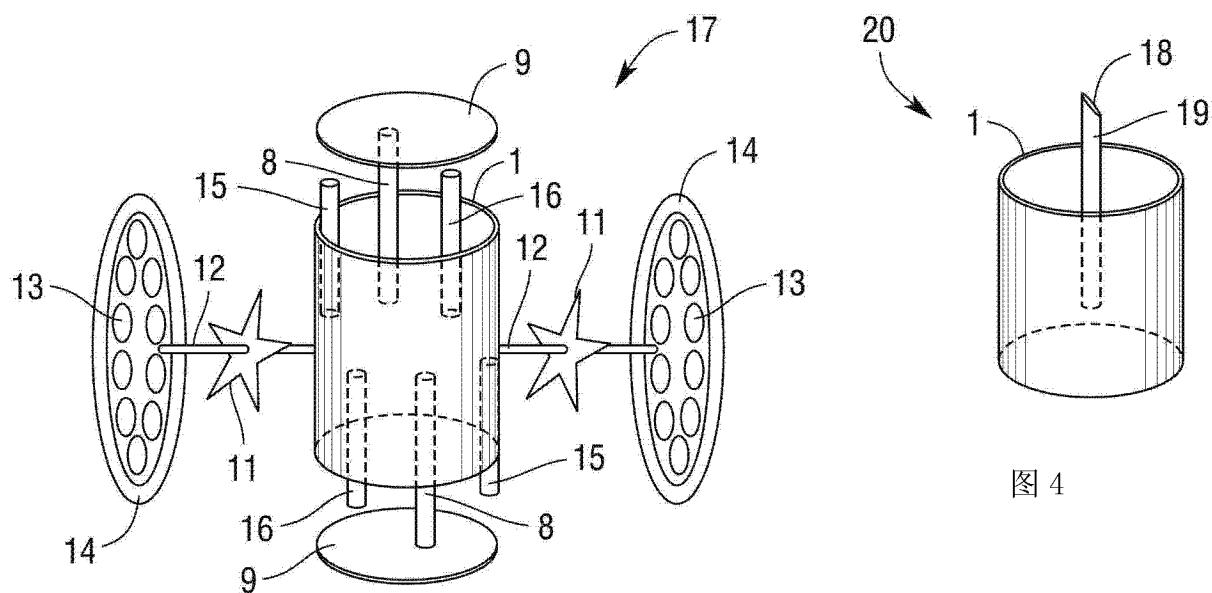


图 4

图 3

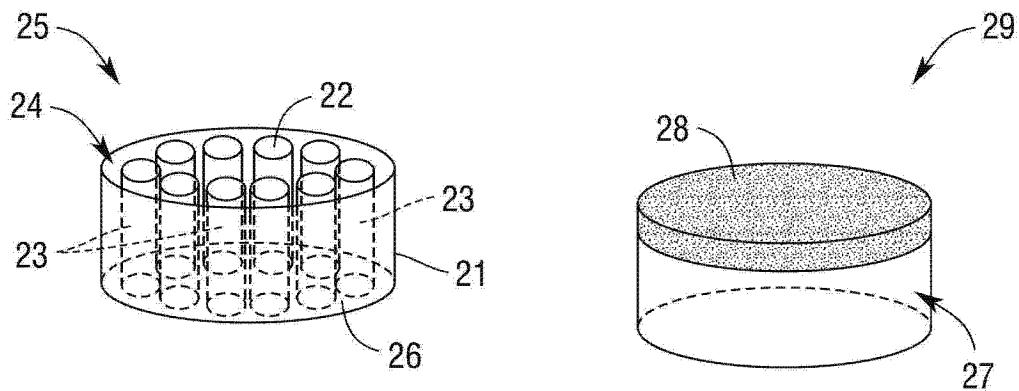


图 5

图 6

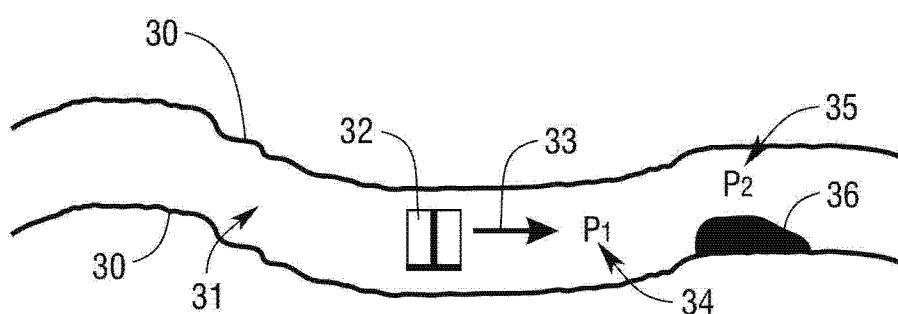


图 7

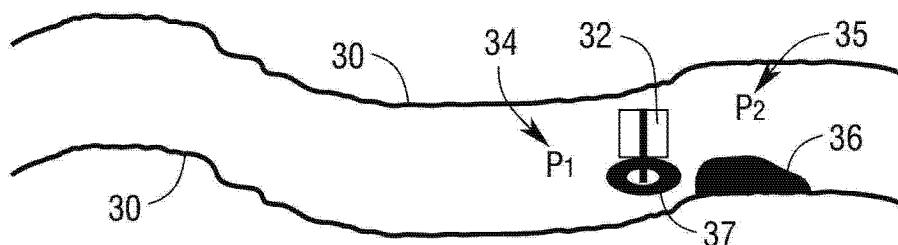


图 8

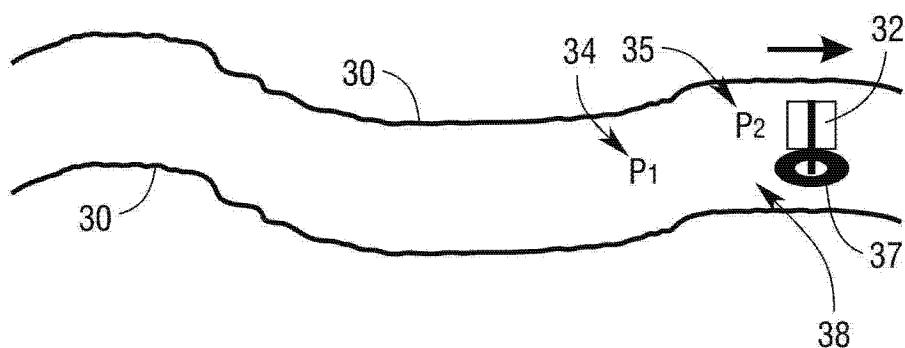


图 9

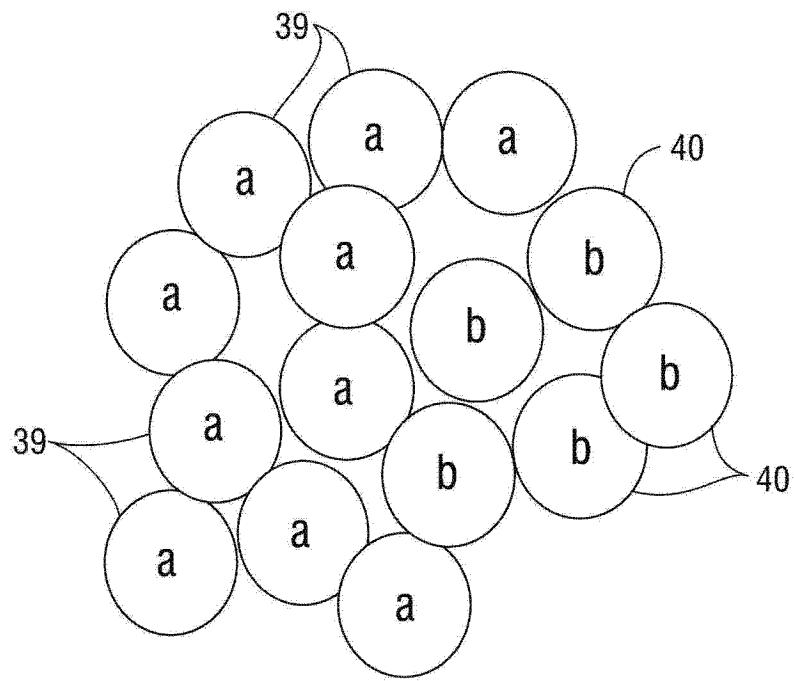


图 10

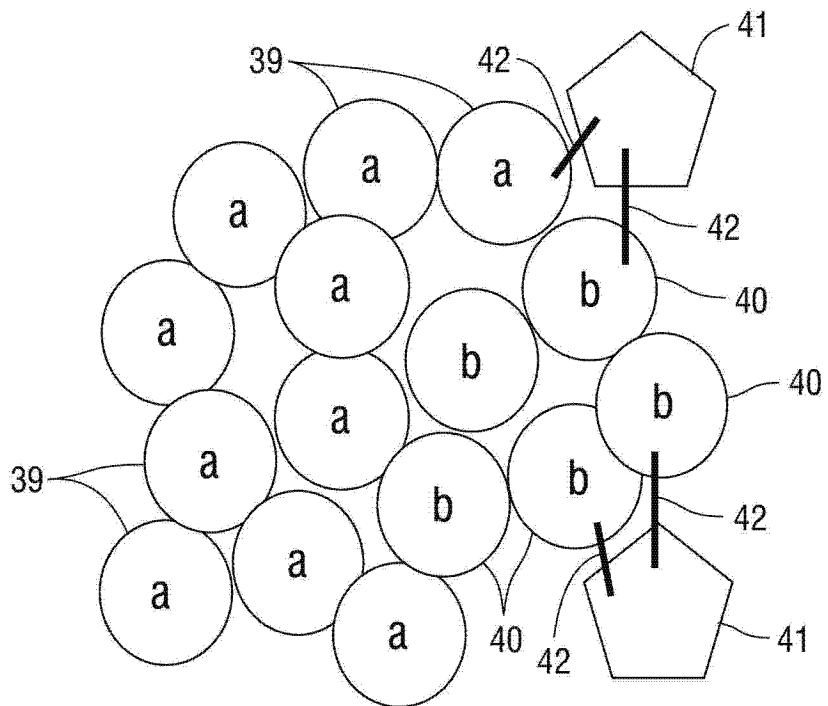


图 11

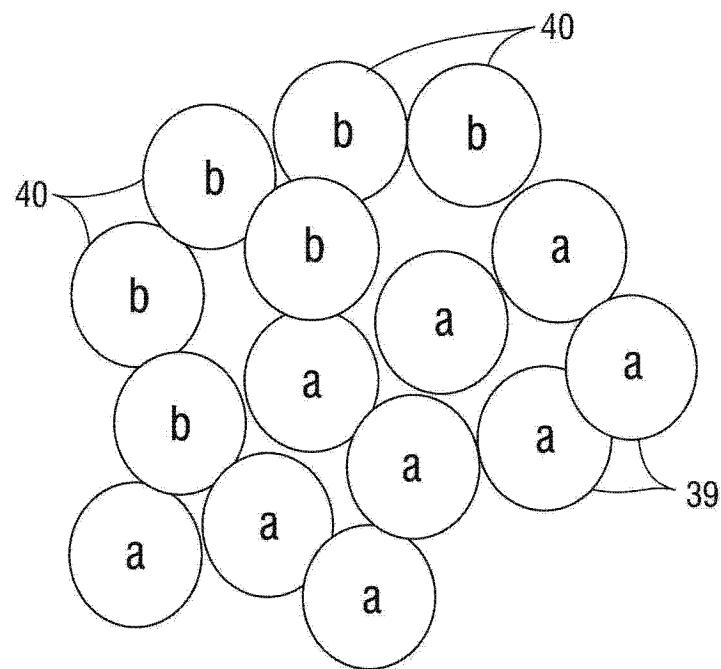


图 12

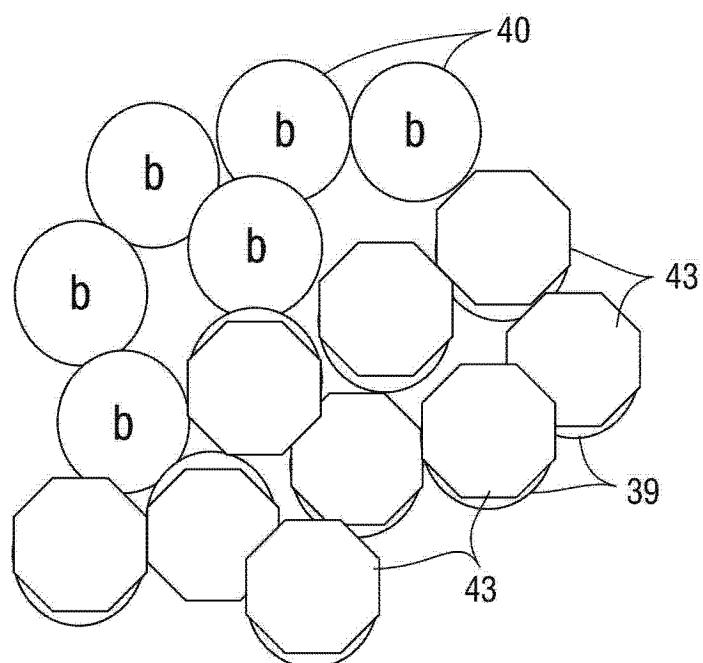


图 13

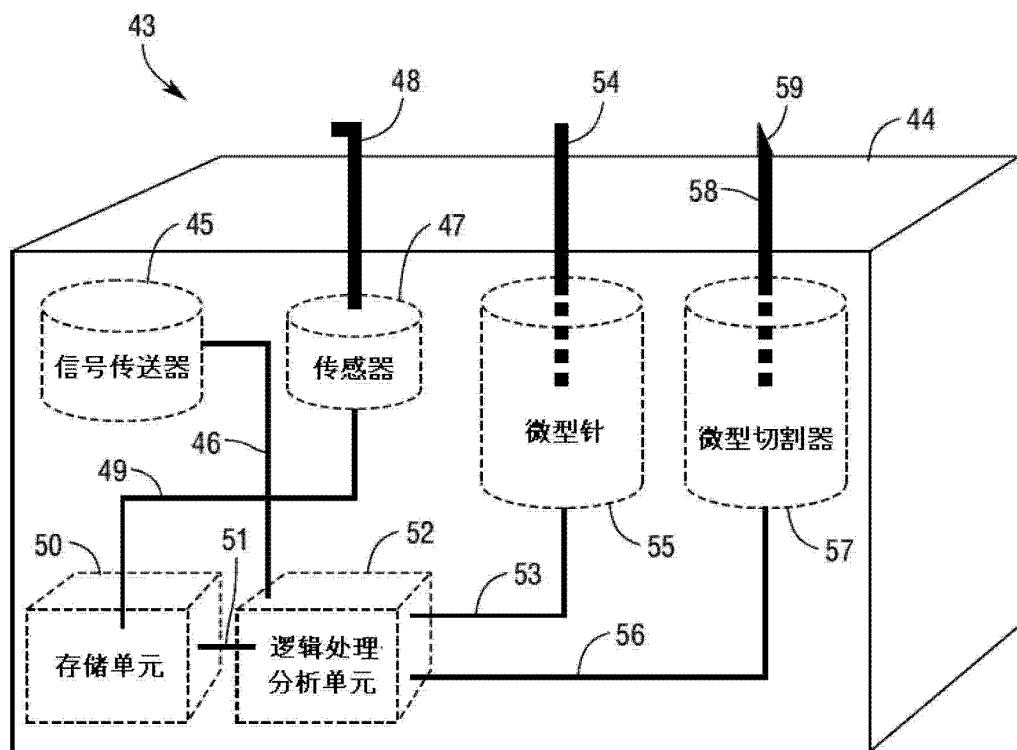


图 14

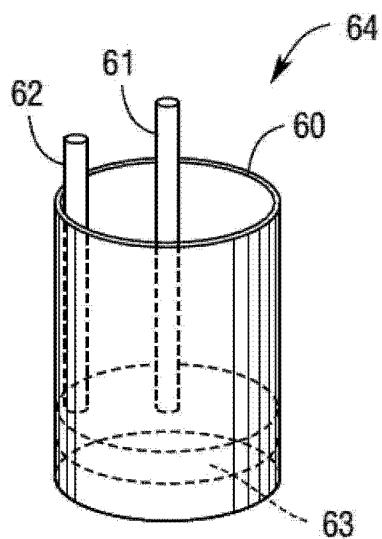


图 15