(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105496423 A
(43)申请公布日 2016.04.20

(21)申请号 201510925329.3

(22)申请日 2010.09.28

(30)优先权数据
61/314,739 2010.03.17 US

(62)分案原申请数据
201080066816.4 2010.09.28

(71)申请人 伊利诺伊大学评议会
地址 美国伊利诺伊州
申请人 塔夫茨大学信托人
宾夕法尼亚大学理事会 西北大学

(72)发明人 J·A·罗杰斯 金大亨 F·奥默多
D·卡普兰 B·利特 J·维梵蒂
Y·黄 J·阿姆斯丹

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张广育 姜建成

(51)Int.Cl.
A61B 5/1473(2006.01)

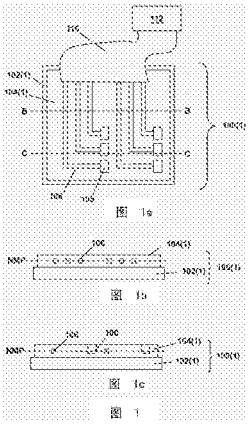
权利要求书7页 说明书38页 附图24页

(54)发明名称

基于生物可吸收基质的可植入生物医学装置

(57)摘要

本文提供了可植入生物医学装置和给予可植入生物医学装置、制造可植入生物医学装置以及在生物环境中使用可植入生物医学装置以驱动靶组织或传感与所述靶组织相关的参数的方法。



CN 105496423 A

1.一种用于在生物环境中驱动靶组织或传感与所述靶组织相关的参数的可植入生物医学装置,所述装置包括:

生物可吸收基质;

含有由所述生物可吸收基质支持的多个无机半导体组件的电子装置,其中至少一个所述无机半导体组件的至少一个物理尺度小于或等于100微米;以及

包封所述无机半导体组件的至少一部分的屏障层,

其中,与所述生物环境接触后所述生物可吸收基质至少部分地被吸收,以此在所述生物环境中建立所述可植入生物医学装置与所述靶组织之间的保形接触。

2.一种用于在生物环境中驱动靶组织或传感与所述靶组织相关的参数的可植入生物医学装置,所述装置包括:

生物可吸收基质;

在所述生物可吸收基质上提供的生物相容层;

含有由所述生物相容层支持的多个无机半导体组件的电子装置,其中至少一个所述无机半导体组件的至少一个物理尺度小于或等于100微米;以及

包封所述无机半导体组件的至少一部分的屏障层,

其中,与所述生物环境接触后所述生物可吸收基质至少部分地被吸收,以此在所述生物环境中建立所述可植入生物医学装置与所述靶组织之间的保形接触。

3.权利要求1-2任一项的装置,其中所述生物环境是体内生物环境。

4.权利要求1-3任一项的装置,其中所述生物环境中的所述靶组织包括心脏组织、脑组织、肌肉组织、上皮组织、神经组织或脉管组织。

5.权利要求1-4任一项的装置,其中与所述生物环境接触后所述生物可吸收基质被完全吸收。

6.权利要求1-4任一项的装置,其中与所述生物环境接触后所述生物可吸收基质没有被完全吸收。

7.权利要求1-6任一项的装置,其中对所述生物可吸收基质的吸收建立所述电子装置与所述靶组织之间的物理接触。

8.权利要求1-7任一项的装置,其中对所述生物可吸收基质的吸收建立所述电子装置与所述靶组织之间的保形接触。

9.权利要求1-8任一项的装置,其中对所述生物可吸收基质的吸收建立所述电子装置与所述靶组织之间的电接触。

10.权利要求1-9任一项的装置,其中所述生物可吸收基质包括生物聚合物、合成聚合物、蛋白质、多糖、丝或其任意组合。

11.权利要求1-10任一项的装置,其中所述生物可吸收基质包括聚癸二酸甘油酯(PGS)、聚二恶烷酮、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚乳酸(PLA)、胶原、壳聚糖、丝蛋白或其任意组合。

12.权利要求1-10任一项的装置,其中所述生物可吸收基质包括蚕丝蛋白、改性蚕丝蛋白、蜘蛛丝、昆虫丝、重组丝或其任意组合。

13.权利要求1-12任一项的装置,其中所述生物可吸收基质的厚度小于或等于10000μm。

14.权利要求1-12任一项的装置，其中所述生物可吸收基质的厚度选自100nm到10000μm。

15.权利要求1-14任一项的装置，其中所述生物可吸收基质的杨氏模量选自0.5MPa到10GPa。

16.权利要求1-15任一项的装置，其中所述生物可吸收基质的净弯曲刚度小于或等于1×10^{9}GPaμm^{4}。

17.权利要求1-15任一项的装置，其中所述生物可吸收基质的净弯曲刚度选自0.1×10^{4}GPaμm^{4}到1×10^{9}GPaμm^{4}。

18.权利要求1-17任一项的装置，其中所述生物可吸收基质的结晶度小于55％。

19.权利要求1-17任一项的装置，其中所述生物可吸收基质的结晶度选自0到55％。

20.权利要求1-19任一项的装置，其中所述生物可吸收基质具有用于与所述靶组织接触的平坦接触表面。

21.权利要求1-19任一项的装置，其中所述生物可吸收基质具有用于与所述靶组织接触的纳米结构化的接触表面或微米结构化的接触表面。

22.权利要求21的装置，其中所述生物可吸收基质具有多个凸起部分，其中所述可植入生物医学装置与所述靶组织接触后所述凸起部分刺入所述靶组织。

23.权利要求22的装置，其中所述凸起部分从所述生物可吸收基质表面延伸的长度选自10nm到1000nm。

24.权利要求1-23任一项的装置，其中所述电子装置的多个无机半导体组件的至少一部分结合于所述屏障层或所述生物相容层。

25.权利要求1-24任一项的装置，其中所述可植入生物医学装置具有中性机械平面并且所述多个无机半导体组件的至少一部分被置于紧邻所述中性机械平面的位置。

26.权利要求25的装置，其中对所述屏障层的厚度和所述生物可吸收基质的厚度进行选择以使所述多个半导体电路组件的至少一部分被置于紧邻所述中性机械平面的位置。

27.权利要求1-26任一项的装置，其中至少一个所述无机半导体组件是柔性的半导体结构或可拉伸的半导体结构。

28.权利要求1-27任一项的装置，其中至少一个所述无机半导体组件是纳米带、纳米膜、纳米丝、晶体管通道、二极管、p-n结、光电二极管、发光二极管、激光器或其组合。

29.权利要求1-28任一项的装置，其中所述电子装置的至少一个所述无机半导体组件的厚度小于或等于10微米。

30.权利要求1-28任一项的装置，其中所述电子装置的至少一个所述无机半导体组件的厚度选自50nm到10微米。

31.权利要求1-30任一项的装置，其中所述电子装置的至少一个所述无机半导体组件的侧物理尺度小于或等于10000微米。

32.权利要求1-30任一项的装置，其中所述电子装置的至少一个所述无机半导体组件的侧物理尺度选自500nm到10000微米。

33.权利要求1-32任一项的装置，其中所述电子装置的至少一个所述无机半导体组件的杨氏模量选自0.5MPa到10GPa。

34.权利要求1-33任一项的装置，其中所述电子装置的至少一个所述无机半导体组件

的净弯曲刚度小于或等于1×10^{8}GPaμm^{4}。

35.权利要求1-34任一项的装置，其中至少一个所述无机半导体组件包含单晶无机半导体材料。

36.权利要求1-34任一项的装置，其中至少一个所述无机半导体组件包含选自单晶硅、非结晶硅和多晶硅的材料。

37.权利要求1-36任一项的装置，其中至少一个所述无机半导体组件是生物可吸收材料或生物惰性材料。

38.权利要求1-37任一项的装置，其中所述电子装置包含多个岛结构和桥结构。

39.权利要求38的装置，其中所述岛结构包含所述电子装置的一个或多个半导体电路组件。

40.权利要求38的装置，其中所述桥结构包含一个或多个柔性的电互连物。

41.权利要求1-40任一项的装置，其中所述电子装置还包含一个或多个选自电极、电介质层、化学的或生物的传感元件、pH传感器、光传感器、光源、温度传感器和电容传感器的另外的装置组件。

42.权利要求41的装置，其中至少一个所述另外的装置组件包含生物惰性材料或生物可吸收材料。

43.权利要求42的装置，其中所述惰性材料选自钛、金、银、铂及其任意组合。

44.权利要求42的装置，其中所述生物可吸收材料选自铁、镁及其任意组合。

45.权利要求1-44任一项的装置，其中所述多个无机半导体组件的至少一部分包含放大器电路、倍增电路、电流限制电路、集成电路、晶体管或晶体管阵列中的一个或多个。

46.权利要求45的装置，其中所述倍增电路被配置以对在所述生物可吸收基质上空间排列的多个电极中的每一个逐个进行寻址。

47.权利要求1-46任一项的装置，其中所述屏障层包封所述电子装置的所有无机半导体组件。

48.权利要求1-47任一项的装置，其中所述屏障层完全包封所述电子装置。

49.权利要求1-48任一项的装置，其中所述屏障层包含选自聚合物、有机聚合物、SU-8、绝缘体、聚酰亚胺、电介质、无机电介质、Si_3N_4及其任意组合的材料。

50.权利要求1-49任一项的装置，其中所述屏障层包含电绝缘体。

51.权利要求1-50任一项的装置，其中所述屏障层将所述电子装置的净泄漏电流限制到10μA/μm^{2}或更低。

52.权利要求1-51任一项的装置，其中所述屏障层包含生物可吸收材料或生物惰性材料。

53.权利要求1-52任一项的装置，其中所述屏障层的厚度小于或等于100μm。

54.权利要求1-52任一项的装置，其中所述屏障层的厚度选自1μm到100μm。

55.权利要求1-54任一项的装置，其中所述屏障层具有用于与所述靶组织接触的平坦接触表面。

56.权利要求1-54任一项的装置，其中所述屏障层具有用于与所述靶组织接触的纳米结构化接触表面或微米结构化接触表面。

57.权利要求56的装置，其中所述屏障层具有多个凸起部分，其中所述可植入生物医学

装置与所述靶组织接触后所述凸起部分刺入所述靶组织。

58.权利要求57的装置，其中所述凸起部分从所述屏障层表面延伸的长度选自10nm到1000nm。

59.权利要求1-58任一项的装置，其中所述生物可吸收基质、所述电子装置和所述屏障层为所述可植入生物医学装置提供的净弯曲刚度小于$1\times10^{9}GPa\mu m^{4}$。

60.权利要求2-59任一项的装置，其中所述生物可吸收基质、所述生物相容层、所述电子装置和所述屏障层为所述可植入生物医学装置提供的净弯曲刚度小于$1\times10^{9}GPa\mu m^{4}$。

61.权利要求1-60任一项的装置，其中所述屏障层具有网状结构。

62.权利要求1-61任一项的装置，其中所述生物可吸收基质、所述电子装置和所述屏障层各自独立地包含生物可吸收材料。

63.权利要求2的装置，其中所述生物相容层包含选自聚合物、有机聚合物、SU-8、绝缘体、聚酰亚胺、电介质、无机电介质、Si_3N_4及其任意组合的材料。

64.权利要求2的装置，其中所述生物相容层包含电绝缘体。

65.权利要求2的装置，其中所述生物相容层包含生物可吸收材料或生物惰性材料。

66.权利要求2的装置，其中所述生物相容层的厚度选自1μm到25μm。

67.一种用于给予可植入生物医学装置的方法，所述方法包括：

提供所述可植入生物医学装置，所述装置包括：

生物可吸收基质；

含有由所述生物可吸收基质支持的多个无机半导体组件的电子装置，其中至少一个所述无机半导体组件的至少一个物理尺度小于或等于100微米；以及

包封所述无机半导体组件的至少一部分的屏障层；

在生物环境中使所述可植入生物医学装置与靶组织接触；以及

在所述生物环境中所述生物可吸收基质至少部分地被吸收，以此在所述生物环境中建立所述可植入生物医学装置与所述靶组织之间的保形接触。

68.权利要求67的方法，其中所述生物环境是体内生物环境。

69.权利要求67-68任一项的方法，其中所述生物环境中的所述靶组织包括心脏组织、脑组织、肌肉组织、神经组织、上皮组织或脉管组织。

70.权利要求67-69任一项的方法，其中所述生物可吸收基质在与所述生物环境接触后被完全吸收。

71.权利要求67-69任一项的方法，其中所述生物可吸收基质在与所述生物环境接触后没有被完全吸收。

72.权利要求67-71任一项的方法，其中对所述生物可吸收基质的吸收建立所述电子装置和所述靶组织之间的物理接触、保形接触或电接触。

73.权利要求67-72任一项的方法，其中所述生物可吸收基质的结晶度小于或等于55％。

74.权利要求67-72任一项的方法，其中所述生物可吸收基质的结晶度选自0到55％。

75.权利要求67-74任一项的方法，其中所述生物可吸收基质被吸收后所述可植入生物医学装置的杨氏模量减少至少50％。

76.权利要求67-75任一项的方法，其中所述生物可吸收基质被吸收后所述可植入生物

医学装置的净弯曲刚度减少至少50％。

77.一种在生物环境中驱动靶组织或传感与所述靶组织相关的参数的方法，所述方法包括：

提供可植入生物医学装置，所述装置包括：

生物可吸收基质；

含有由所述生物可吸收基质支持的多个无机半导体组件的电子装置，其中至少一个所述无机半导体组件的至少一个物理尺度小于或等于100微米；以及

包封所述无机半导体组件的至少一部分的屏障层；

在生物环境中使所述可植入生物医学装置与所述靶组织接触；

在所述生物环境中所述生物可吸收基质至少部分地被吸收，以此在所述生物环境中建立所述可植入生物医学装置与所述靶组织之间的保形接触；以及

驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织或传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数。

78.权利要求77的方法，其中所述生物环境是体内生物环境。

79.权利要求77-78任一项的方法，其中所述生物环境中的所述靶组织包括心脏组织、脑组织、肌肉组织、神经组织、上皮组织或脉管组织。

80.权利要求78-79任一项的方法，其中对所述生物可吸收基质的吸收建立所述电子装置和所述靶组织之间的物理接触、保形接触或电接触。

81.权利要求77-80任一项的方法，其中传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数的所述步骤包括测量所述靶组织表面的电压。

82.权利要求77-80任一项的方法，其中驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织的所述步骤包括在所述靶组织表面产生电压。

83.权利要求82的方法，其中在所述靶组织表面产生的电压足以电物理地驱动所述靶组织。

84.权利要求77-80任一项的方法，其中传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数的所述步骤包括测量所述靶组织表面的电磁辐射。

85.权利要求77-80任一项的方法，其中驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织的所述步骤包括在所述靶组织表面产生电磁辐射。

86.权利要求85的方法，其中在所述靶组织表面产生的所述电磁辐射具有足以光学地驱动所述靶组织的能量。

87.权利要求77-80任一项的方法，其中传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数的所述步骤包括测量所述靶组织表面的电流。

88.权利要求77-80任一项的方法，其中驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织的所述步骤包括在所述靶组织表面产生电流。

89.权利要求88的方法，其中在所述靶组织表面产生的电流足以电物理地驱动所述靶组织。

90.一种用于在生物环境中驱动靶组织或传感与所述靶组织相关的参数的可植入生物医学装置，所述装置包括：

含有多个可独立寻址的金属电极的电极阵列，其中每个金属电极的至少一个物理尺度

小于或等于100微米；

具有网状结构的屏障层，其中所述屏障层至少部分地支持所述电极阵列；以及

支持所述电极阵列、所述屏障层或其二者的生物可吸收基质；

其中与所述生物环境接触后，所述生物可吸收基质至少部分地被吸收，以此在所述生物环境中建立所述电极阵列和所述靶组织之间的保形接触。

91.权利要求90的装置，其中所述电极阵列的所述电极相互在物理上分离。

92.权利要求90的装置，其中所述屏障层与所述电极阵列的所述电极的至少一部分物理接触。

93.权利要求90的装置，其中所述生物可吸收基质与所述电极阵列的至少一部分物理接触或者与所述屏障层的至少一部分物理接触。

94.权利要求90的装置，其中所述阵列的每一个电极与至少一个电子互连物电接触。

95.权利要求90的装置，其中所述生物可吸收基质包括聚癸二酸甘油酯(PGS)、聚二恶烷酮、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚乳酸(PLA)、胶原、壳聚糖、丝蛋白或其任意组合。

96.权利要求90的装置，其中所述生物可吸收基质包括蚕丝蛋白、蜘蛛丝、昆虫丝、重组丝或其任意组合。

97.权利要求90的装置，其中所述生物可吸收基质的厚度小于或等于10000μm。

98.权利要求90的装置，其中所述生物可吸收基质的厚度选自100nm到10000μm。

99.权利要求90的装置，其中对所述生物可吸收基质的吸收建立所述电极阵列和所述靶组织之间的物理接触、保形接触或电接触。

100.权利要求90的装置，其中所述网状结构是多孔的网状结构或者触角网状结构。

101.权利要求90的装置，其中所述电极阵列含有10到1000个电极。

102.权利要求90的装置，其中每个所述金属电极的厚度小于或等于10微米。

103.权利要求90的装置，其中每个所述金属电极的厚度选自100nm到10微米。

104.权利要求90的装置，其中每个所述金属电极的侧尺度小于或等于10000微米。

105.权利要求90的装置，其中每个所述金属电极的侧尺度选自1微米到10000微米。

106.权利要求90的装置，其中所述网状结构中邻近金属电极彼此分开的间距大于或等于10微米。

107.权利要求90的装置，其中所述网状结构中邻近金属电极彼此分开的间距选自10微米到10毫米。

108.权利要求90-107任一项的装置，其中所述金属电极包括生物惰性金属或生物相容性金属。

109.权利要求108的装置，其中所述生物惰性金属选自钛、金、银、铂及其任意组合。

110.权利要求108的装置，其中所述生物可吸收金属选自铁、镁及其任意组合。

111.权利要求90-110任一项的装置，其中所述屏障层或生物可吸收基质完全包封所述电极阵列。

112.权利要求90-111任一项的装置，其中所述屏障层包括选自聚合物、有机聚合物、SU-8、绝缘体、聚酰亚胺、电介质、无机电介质、Si_3N_4及其任意组合的材料。

113.权利要求90-112任一项的装置，其中所述屏障层的厚度小于或等于100μm。

114.权利要求90-112任一项的装置，其中所述屏障层的厚度选自1μm到100μm。

115.一种在生物环境中驱动靶组织或传感与所述靶组织相关的参数的方法，所述方法包括：

提供可植入生物医学装置，所述装置包括：

含有多个可独立寻址的金属电极的电极阵列，其中每个金属电极的至少一个物理尺度小于或等于100微米；

具有网状结构的屏障层，其中所述屏障层至少部分地支持所述电极阵列；以及

支持所述电极阵列、所述屏障层或其二者的生物可吸收基质；

在生物环境中使所述可植入生物医学装置与所述靶组织接触；其中与所述生物环境接触后所述生物可吸收基质至少部分地被吸收，以此在所述生物环境中建立所述电极阵列与所述靶组织之间的保形接触；以及

驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织或传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数。

116.权利要求115的方法，其中所述生物环境是体内生物环境。

117.权利要求115-116任一项的方法，其中所述生物环境中的所述靶组织包括心脏组织、脑组织、肌肉组织、神经组织、上皮组织或脉管组织。

118.权利要求115-117任一项的方法，其中对所述生物可吸收基质的吸收建立所述电子装置和所述靶组织之间的物理接触、保形接触或电接触。

119.权利要求115-118任一项的方法，其中传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数的所述步骤包括测量所述靶组织表面的电压。

120.权利要求115-118任一项的方法，其中驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织的所述步骤包括在所述靶组织表面产生电压。

121.权利要求120的方法，其中在所述靶组织表面产生的电压足以电物理地驱动所述靶组织。

122.权利要求115-118任一项的方法，其中传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数的所述步骤包括测量所述靶组织表面的电磁辐射。

123.权利要求115-118任一项的方法，其中驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织的所述步骤包括在所述靶组织表面产生电磁辐射。

124.权利要求123的方法，其中在所述靶组织表面产生的能量足以光学地驱动所述靶组织。

125.权利要求115-118任一项的方法，其中传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数的所述步骤包括测量所述靶组织表面的电流。

126.权利要求115-118任一项的方法，其中驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织的所述步骤包括在所述靶组织表面产生电流。

127.权利要求126的方法，其中在所述靶组织表面产生的电流足以电物理地驱动所述靶组织。

基于生物可吸收基质的可植入生物医学装置

[0001] 本申请是2010年9月28日提交的申请号为PCT/US2010/050468、发明名称为“基于生物可吸收基质的可植入生物医学装置”的国际申请的分案申请，所述国际申请于2012年11月16日进入中国国家阶段，其申请号为201080066816.4。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2010年3月17日提交的美国临时专利申请No.61/314,739的优先权，所述美国临时专利申请藉此以引用方式全文纳入本文。

[0004] 联邦政府资助的研究或开发的声明

[0005] 本发明根据美国能源部资助号No.DE-FG02-07ER46471和DE-FG02-91ER45439以及与美国陆军研究实验室合约号No.W911NF-07-1-0618，在美国政府支持下完成。美国政府享有本发明的一定权利。

背景技术

[0006] 本发明属于生物医学装置领域，主要涉及用于传感与靶组织相关的参数和/或用于驱动靶组织的可植入装置。本发明提供了用于制造、植入和使用所述可植入生物医学装置的方法。

[0007] 可植入生物医学装置在一些重要的临床应用中具有潜力，所述临床应用例如治疗和/或监测神经功能障碍(例如癫痫和帕金森氏症)、心脏障碍(例如心律失常)、脉管障碍、肌肉和/或神经障碍(例如用于控制假肢的脑-计算机接口)。但是，有效应用可植入装置部分地依赖于提供常规的集成电路和医学装置的坚硬、平坦的表面与生物系统的柔软、曲线的组织之间的相容性的设计策略。克服这种物理的不匹配是重要的，因为形状的不同通常会导致在生物/非生物界面处低精度偶联并限制与一些常规的可植入装置接触组织的长期健康。

[0008] 通过将常规的以基于硅的电子部件替换为非晶硅、有机半导体或有机-无机杂合半导体，改善装置-组织偶联的尝试在某些情况下损失了电子性能，所述非晶硅、有机半导体或有机-无机杂合半导体的电子特征例如场效应迁移率、开/关比等显著劣于相应的基于单晶硅的装置。虽然所述非晶硅和有机材料可能在电子方面显著劣于单晶硅，但是它们具有对生物医学应用有益的某些特征例如柔性、在化学方面生物相容性、以及在某些情况下的生物可降解性。

[0009] 最近，许多专利和出版物公开了可植入、生物可降解的装置。例如国际专利申请公开文本WO 2008/085904公开了生物可降解的电子装置，其可以包括生物可降解的半导体材料和生物可降解的基质。国际专利申请公开文本WO 2008/108838公开了用于递送流体和/或生物材料至组织的生物可降解装置。国际专利申请公开文本WO2008/127402公开了含有植入的生物材料的生物可降解传感器。国际专利申请公开文本WO 2008/103464公开了具有纳米结构化表面的医学装置，其任选地用生物可降解聚合物包被。类似地，国际专利申请公开文本WO 99/45860公开了具有生物相容性并且任选具有突起的可吸收基质，所述突起依赖于它们的间距可以促进或者阻碍细胞粘附。

[0010] 其他专利和出版物已经公开了可植入电子装置。例如，美国专利No.5,403,700公开了具有聚酰亚胺基质支持模式的金属导体的装置。美国专利No.7,190,051公开了用绝缘体上硅技术焊接的气密封装的可植入电子装置。国际专利申请公开文本WO 2009/111641和WO 2009/114689公开了可拉伸且柔性的电子装置和传感器阵列。

发明内容

[0011] 本发明提供了用于生物医学应用的可植入系统的装置和方法，所述生物医学应用包括在一些生物环境中对组织进行体内传感和/或驱动。例如，在一些实施方案中，本发明的可植入装置与高性能的单晶无机电子材料和/或具有生物可吸收基质的薄电极阵列结合，所述生物可吸收基质与靶生物组织接触后能够至少部分被吸收。在一些实施方案中，加入纳米结构化的单晶无机电子材料和/或薄电极阵列提供了与一些生物环境的生物相容性，并且提供了对建立所述装置和靶生物组织之间保形接触(conformal contact)有用的机械性能(例如弯曲刚度、杨氏模量、曲率半径等)与装置属性(例如柔性、拉伸性等)。在一些实施方案中，加入具有可控制的和/或可选择的吸收速率的生物可吸收基质提供了将所述可植入装置与目标生物组织有效布置和接合的生物相容器件。例如，在一些实施方案中，至少部分吸收所述可吸收基质建立了提供所述装置和靶生物组织之间物理接触、电子接触、热接触和/或光通信的界面。例如，在一些实施方案中，本发明的装置纳入高度生物相容的丝基质，当与多种类型的靶组织接触时提供有用且可控的吸收速率。

[0012] 本发明能够提供多用途的组织传感和驱动平台，支持一组适合于多种生物医学应用的可植入生物医学系统、材料和方法，所述生物医学应用包括传感、电化学驱动、药物递送和疾病治疗。纳米结构化的单晶无机电子材料或薄电极阵列与生物可吸收基质的结合提供了能够抑制或完全避免植入中不希望的炎症和/或免疫应答的可植入系统。将纳米结构化的单晶硅或薄电极阵列与可吸收的丝基质以及任选具有网状结构的屏障层结合的实施方案可以提供与多种组织类型相容的可植入系统，所述组织类型例如心脏组织、脑组织、肌肉组织、神经组织、上皮组织或脉管组织。另外，将纳米结构化的单晶无机电子材料或薄电极阵列与生物可吸收基质结合可以提供支持广泛范围的先进装置功能性的可植入系统，所述先进装置功能性包括光学的、电子的、电化学的以及化学的传感和/或驱动。

[0013] 本文提供了可植入生物医学装置和制造及使用可植入生物医学装置的方法。例如，本发明的装置可用于体内传感与靶组织和/或生物环境有关的参数，例如化学组成(例如pH，离子强度，生物标志物、蛋白质、碳水化合物等的存在或浓度)、电化学参数(例如电流或电压)、温度和/或光学参数(例如吸收、散射等)。例如，本发明的装置可用于在生物环境中体内驱动靶组织，例如电化学驱动、药物递送、光学驱动等。还公开了制造可植入生物医学装置的方法和在生物环境中将可植入生物医学装置给予至靶组织上的方法。当将所述可植入生物医学装置给予至靶组织上时，所述可植入生物医学装置的生物可吸收基质至少部分被吸收进入所述生物环境的周围组织，以此发生构象变化以建立所述可植入生物医学装置和所述靶组织之间的保形接触和/或电接触和/或光学接触。

[0014] 该方面的可植入装置含有生物可吸收基质；并且含有由所述生物可吸收基质直接或间接地支持的电极阵列的多个无机半导体组件或电极的电子装置，其中至少一个所述无机半导体组件具有至少一个小于或等于100微米的物理尺度以及具有网状结构的薄(例如

厚度小于或等于100微米)屏障层,所述网状结构包封(encapsulate)无机半导体组件的至少一部分或电极阵列的电极,任选完全包封所述无机半导体组件或电极阵列的电极。任选地,所述可植入装置还包括一个或多个另外的基质层例如一个或多个另外的屏障层或生物相容层,其介于所述生物可吸收基质和所述无机半导体组件之间以进一步提供至少一些所述无机半导体组件的包封和/或选择性电子隔离和/或化学隔离。

[0015] 例如,在一个实施方案中,提供了用于在生物环境中驱动靶组织或传感与所述靶组织相关的参数的可植入生物医学装置,所述装置包括:(1)生物可吸收基质;(2)含有多个由所述生物可吸收基质支持的无机半导体组件的电子装置,其中至少一个所述无机半导体组件具有至少一个小于或等于100微米的物理尺度;以及(3)包封所述无机半导体组件的至少一部分的屏障层,其中与所述生物环境接触后所述生物可吸收基质至少部分地被吸收,以此建立所述生物环境中所述可植入生物医学装置和所述靶组织之间的保形接触。所述可植入装置的一方面还包括位于所述可吸收基质之上,例如介于所述生物可吸收基质和所述电子装置或其组件的至少一部分之间,的生物相容层。在一个实施方案中,所述屏障层和/或生物相容层具有支持所述装置的至少一部分无机半导体组件和/或与其物理接触的网状结构。在一些实施方案中,所述电子装置是由所述生物可吸收基质支持并与其物理接触的。在一些实施方案中,所述电子装置被所述生物相容层和/或所述屏障层包封并与其物理接触。在一个实施方案中,所有的所述无机半导体组件具有至少一个小于或等于100微米的物理尺度。

[0016] 例如,在一些实施方案中,所述屏障层以及任选的所述生物相容层,起到包封所述电子装置的一部分或全部的作用,以此阻止电流渗漏到所处的生物环境和/或所述装置的短路。在一个实施方案中,所述屏障层和/或生物相容层包封所述装置的至少50%的无机半导体组件,任选所述装置的至少90%的无机半导体组件,任选所述装置的全部无机半导体组件。任选地,所述可植入装置还包括一个或多个与至少一部分所述半导体组件电接触的电极,例如含有生物相容的或生物可吸收的金属的电极和/或至少部分且任选全部被所述屏障层、生物可吸收基质和/或所述生物相容层包封的电极。

[0017] 例如,在一个实施方案中,提供了在生物环境中用于驱动靶组织或传感与所述靶组织相关的参数的可植入生物医学装置,所述装置包括:含有多个可独立寻址的金属电极的电极阵列,其中每个金属电极具有至少一个小于或等于100微米的物理尺度;具有网状结构的屏障层,其中所述屏障层至少部分地支持所述电极阵列;以及支持所述电极阵列、所述屏障层或者支持所述电极阵列和所述屏障层两者的生物可吸收基质;其中与所述生物环境接触后所述生物可吸收基质至少部分地被吸收,以此建立所述生物环境中所述电极阵列和所述靶组织之间的保形接触。在一个实施方案中,所述电极阵列的至少一部分的且任选全部的电极是相互物理分离的。在一个实施方案中,所述屏障层与所述电极阵列的至少一部分物理接触,并且任选与所述阵列的每个电极物理接触。在一个实施方案中,所述生物可吸收基质与所述电极阵列的至少一部分物理接触和/或与所述屏障层的至少一部分物理接触。在一个实施方案中,所述阵列的每个电极均与至少一个电子互连物电接触,任选被配置用于接收和/或传递电子信号至/自所述阵列的可独立寻址的电极。

[0018] 该方面的装置一般用于体内生物医学应用,包括传感、驱动、成像,和/或递送治疗剂至局部生物环境。例如,在一个实施方案中,本发明的装置用于在生物环境中对靶组织进

行电生理测量，或者用于在生物环境中电驱动靶组织，其中所述生物环境可以是体内生物环境，其中所述靶组织可以选自但不限于心脏组织、脑组织、肌肉组织、神经组织、上皮组织和脉管组织。

[0019] 所述生物可吸收基质的吸收可用于在给定的生物环境中布置或者定位、操作和/或接合所述电子装置(例如其表面、部分和/或组件)。例如，在一些实施方案中，通过包括吸收可吸收基质的过程使所述电子装置与靶组织保形接触，例如其中所述吸收过程使所述电子装置与所述靶组织接触(例如物理接触、电接触、热接触等)，任选其中所述吸收过程可引起对于所述电子装置的保形改变和/或形态改变，所述改变帮助所述装置与所述靶组织接合。在一些实施方案中，借助包括完全吸收所述生物可吸收基质的过程，所述装置在生物环境被布置，或者被定位、被操控和/或与生物环境接合，从而例如提供与靶组织的物理接触、电接触或光通信接触的电子装置。因此，在该方面的一些实施方案中，所述可吸收层在布置过程中用作牺牲层，以促进所述电子装置与所述靶组织接合。或者，在其他实施方案中，通过包括部分但不完全吸收所述生物可吸收基质的过程，所述装置在生物环境被布置，或者被定位、被操控和/或与生物环境接合，从而例如提供与靶组织物理接触、电接触或光通信接触的电子装置。因此，在该方面的一些实施方案中，所述可吸收层在布置过程中用作部分牺牲层，但是在使用过程中仍作为所述装置的结构组件和/或功能组件。在本发明的装置和方法中，吸收所述生物可吸收基质提供了在所述电子装置和所述靶组织之间建立保形接触，任选物理接触、保形接触、热接触和/或电接触，的最小侵害和/或生物相容性方法。例如，在一些实施方案中，部分或者完全吸收所述生物可吸收基质提供了选择性调节和/或操纵所述电子装置的物理尺度、构象、形态和/或形状以促进建立与靶组织的保形接触的方法。在一些实施方案中，部分或全部吸收所述生物可吸收基质提供了选择性调节所述可植入装置的化学组成从而以生物相容的方式例如以抑制不希望的免疫应答和/或炎症的方式建立与靶组织的保形接触的方法。

[0020] 在本发明中纳入可吸收材料还可以以促进本发明的可植入装置及其组件的移除、生物降解和/或清除的方式实施。在一个实施方案中，本发明的装置具有组成、几何形状和/或物理尺度，以致当至少部分的所述生物可吸收基质被吸收时所述装置可分解成能够被受试者有效加工和清除的片段。例如，在一个实施方案中，配置所述装置以使得当所述生物可吸收基质被部分吸收时所述装置分解成具有侧尺寸和厚度尺寸小于100微米，任选小于10微米，任选小于1微米，的片段，以利于受试者加工和清除所述装置。或者，本发明包括在至少部分吸收所述生物可吸收基质后，任选在全部吸收后，具有保持基本完整(例如至少70％完整或者任选至少90％完整)的电子装置组件的可植入装置。本发明该方面的实施方案可用于生物医学应用，其中将所述装置设计为可通过手术步骤移除。例如，在一方面，在至少部分吸收所述生物可吸收基质后，所述电子装置组件显示出这样的物理尺度和/或机械性能(例如刚度、硬度、杨氏模量等)，即使得所述装置可以在植入后被在物理上移除(例如通过外科手术)。

[0021] 多种材料可用于本发明装置的生物可吸收基质，包括在与生物环境接触后被有效加工和/或改型而不形成生物学活性、毒性和/或有害的副产物的材料。可用于生物可吸收基质的材料包括例如生物聚合物(例如蛋白质、肽、碳水化合物、多核苷酸等)、合成聚合物、蛋白质、多糖、丝、聚癸二酸甘油酯(PGS)、聚二恶烷酮、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚

乳酸(PLA)、胶原、壳聚糖、丝蛋白及其组合。可用于生物可吸收基质的丝材料包括例如蚕丝蛋白、改性蚕丝蛋白、蜘蛛丝、昆虫丝、重组丝及其任意组合。本文所用的改性蚕丝蛋白是指通过化学改性蚕丝蛋白得到的聚合组合物。

[0022] 所述生物可吸收基质的物理尺度和物理特征对于支持一系列装置功能性和与不同组织类型的相容性是重要的参数。在一些实施方案中，所述生物可吸收基质具有小于或等于10,000μm的厚度，任选在一些实施方案中具有小于或等于1000μm的厚度，任选在一些实施方案中具有小于或等于100μm的厚度，任选在一些实施方案中具有小于或等于10μm的厚度，任选在一些实施方案中具有小于或等于1μm的厚度。使用薄生物可吸收基质(例如其厚度小于或等于100μm，任选小于或等于10μm，任选小于或等于1μm)可用于提供能够建立与多种组织类型的保形接触的柔性(或另外可变形)的可植入装置，所述组织类型包括具有复杂的、高度凸起的表面的组织。在一些实施方案中，所述生物可吸收基质具有选自100nm到10000μm，任选对于一些用途选自1μm到1000μm，任选对于一些实施方案选自1μm到10μm，的厚度。在一些实施方案中，对所述生物可吸收基质的组成和物理特征(例如杨氏模量、净弯曲刚度、韧度等)进行选择，以提供对于所述电子装置组件足够的结构支持，同时还提供在布置后达到高度保形接触的能力。在一些实施方案中，所述生物可吸收基质是一个低模量层。或者，本发明包括具有是高模量层的生物可吸收基质的装置。例如，在一些实施方案中，所述生物可吸收基质具有的杨氏模量小于或等于10Gpa，优选对于一些用途其小于或等于100Mpa，并且任选对于一些用途其小于或等于10Mpa。例如，在一些实施方案中，所述生物可吸收基质的杨氏模量选自0.5Mpa到10Gpa，任选对于一些用途选自0.5MPa到100Mpa，任选对于一些用途选自0.5MPa到10Mpa。例如，在一些实施方案中，所述生物可吸收基质具有的净弯曲刚度小于或等于1×10^{9}GPa μm^4，任选对于一些用途小于或等于1×10^{7}GPa μm^4，任选对于一些用途小于或等于1×10^{6}GPa μm^4。例如，在一些实施方案中，所述生物可吸收基质的净弯曲刚度选自0.1×10^{4}GPa μm^{4}到1×10^{9}GPa μm^4，任选对于一些用途介于0.1×10^{4}GPa μm^{4}和5×10^{5}GPa μm^{4}之间。

[0023] 在一些实施方案中，当被提供与生物环境中的靶组织接触时，所述装置包括具有可控的和/或可选择的体内吸收速率的生物可吸收基质。本发明包括具有生物可吸收基质的可植入装置，所述生物可吸收基质呈现出基于预期的生物应用、装置功能性、组织类型等而选择的吸收速率范围。例如，在一些实施方案中，所述生物可吸收基质呈现出大的体内吸收速率以在给予后提供快速且完全的吸收，例如以促进所述装置与靶组织接合和/或促进用于在具体组织环境中布置所述装置的构型和/或形态改变。例如，在其他实施方案中，所述生物可吸收基质呈现出小的体内吸收速率以在给予后提供慢且不完全的吸收，例如以提供包封所述装置的电子组件和/或以提供用于布置或移除所述装置的结构特征。

[0024] 在一些生物环境例如体内生物环境中，所述生物可吸收基质的降解经酶促降解发生，例如经蛋白酶介导的降解发生。此外，在一些实施方案中，降解从暴露于存在降解酶的生物环境中的生物可降解基质的表面发生，例如与组织和/或生物流体的界面处。相应地，可以对所述生物可降解基质的一些参数进行选择以有效控制所述吸收速率。在一个实施方案中，对所述生物可降解基质的化学组成、物理状态和/或厚度进行选择以控制所述吸收速率。例如，在一个实施方案中，所述生物可降解基质含有呈现对所选择的生物环境有用的吸收速率的生物聚合物，例如呈现有用的吸收速率的丝生物聚合物。本发明包括含有无定形

材料、结晶材料、部分无定形的材料、以及部分结晶材料的生物可吸收基质。在一个实施方案中，本发明的可植入装置包括至少部分结晶材料，其中对所述生物可吸收基质的结晶度范围进行选择以为选择的生物环境和装置应用提供有用的和/或预先选择的吸收速率。在一些实施方案中，当被提供与所述靶组织接触时，所述生物可吸收基质的结晶度越大则所述吸收速率越慢。例如，本发明包括具有结晶度小于或等于55％，任选结晶度小于或等于30％、任选结晶度小于或等于20％、任选结晶度小于或等于5％的生物可吸收基质的可植入装置。例如，本发明包括具有结晶度选自0到55％的，任选对于一些实施方案结晶度选自1-30％，任选对于一些实施方案结晶度选自5-20％的生物可吸收基质的可植入装置。本文所用的0％结晶度是指完全无定形材料，给出的结晶度是指以晶态状态提供的材料的量相对于总的材料量的比值。例如，在一些实施方案中，对于具有丝生物可吸收基质的材料，结晶度是指所述生物可吸收的丝基质中β折叠的含量。

[0025] 对于一些应用，生物可吸收基质是生物相容性材料，其在与靶组织接触后被加工和/或改型但不形成生物学活性、毒性和/或有害的副产物。

[0026] 所述生物可吸收基质的几何形状和/或形态是另外的对于建立本发明的可植入装置的功能性能力重要的特性。在一个实施方案中，所述生物可吸收基质是具有接近一致厚度(例如厚度在该层的平均厚度的10％以内)的连续层。或者，本发明包括具有生物可吸收基质的装置，所述基质包括不连续层和/或具有不一致厚度谱的层。本发明包括具有另外的生物可吸收基质和/或层的可植入装置，用于例如部分或完全包封和/或电隔离电子装置组件(例如半导体、电极、电介质等)。

[0027] 在一些实施方案中，所述生物可吸收基质和/或屏障层和/或第二电介质层具有平坦的或不平坦的(例如弯曲的、凹面的、凸面的等)接触表面，用于在物理上接触靶组织的所述表面。这些实施方案可用于例如提供靶组织表面的传感和/或驱动。在其他实施方案中，所述生物可吸收基质和/或屏障层和/或第二电介质层具有用于在物理上接触所述靶组织的纳米结构化的或微米结构化的接触表面。对于一些应用，纳米结构化的或微米结构化的接触表面含有多个与靶组织表面物理接触和/或刺入所述靶组织表面的凸起部分。在一些实施方案中，所述凸起部分从所述生物可吸收基质和/或屏障层和/或第二电介质层延伸10nm到1000nm的长度，对于一些应用优选延伸10nm到500nm。有用的凸起部分包括但不限于倒钩、刺突、柱、突起及其任意组合。在一些实施方案中，具有纳米结构化的生物可吸收层的装置可用于在靶组织表面以下和/或在所述靶组织中提供传感和/或驱动。

[0028] 在一些实施方案中，所述电子装置的至少部分的，任选全部的，多个无机半导体组件结合到所述生物可吸收基质、屏障层和/或所述生物相容层。所述电子装置与所述生物可吸收基质、屏障层和/或所述生物相容层之间的结合可以通过层和材料之间直接形成共价键合和非共价键合(例如范德华力、氢键合、伦敦色散力等)来实现。或者，结合可以通过在所述电子装置和所述生物可吸收基质、屏障层和/或所述生物相容层之间纳入胶粘层来实现。可用于结合的胶粘层包括聚合物、弹性体(例如PDMS)、预聚物、薄金属层、丝层等。

[0029] 所述可植入生物医学装置具有中性机械平面(neutral mechanical plane)，在一些实施方案中所述电极阵列的至少部分的，任选全部的，多个半导体组件或电极被放置于紧邻(例如在10微米之内，任选在1微米之内)所述中性机械平面的位置。可以选择所述屏障层的厚度和生物可吸收基质的厚度，以使所述电极阵列的至少部分的多个半导体组件或电

极位于紧邻所述中性机械平面的位置。所述电极阵列的半导体组件或电极位于紧邻所述中性机械平面的实施方案可用于所述装置在布置后构象发生显著改变的应用中，例如当以非平面的(例如曲面的、弧面的、凸面的、凹面的等)构象和/或拉伸构象提供时增强所述装置的结构完整性。

[0030] 可用的无机半导体组件包括但不限于柔性半导体结构、可拉伸的半导体结构和/或能够进行形变以与靶组织表面的半导体结构保形。例如，在一个实施方案中，所述无机半导体组件含有微米结构化的材料或纳米结构化的材料例如纳米带、纳米膜或纳米线。本文所用的术语“微米结构化的”是指具有至少一个选自1微米到1000微米的物理尺度的结构，术语“纳米结构化的”是指具有至少一个选自10纳米到1000纳米的物理尺度的结构。在一个实施方案中，所述无机半导体元件含有半导体装置例如晶体管、晶体管沟道、二极管、p-n结、光电二极管、发光二极管、激光器、电极、集成电子装置或其组合和/或阵列。

[0031] 所述电子装置及其组件以及所述可植入装置的物理尺度和形状对于所述可植入生物医学装置和所述靶组织之间建立充分的保形接触以及对于最小化对所述装置的免疫应答例如最小化与靶组织接触后的炎症是重要参数。使用薄无机半导体组件(例如厚度小于或等于100微米，任选小于或等于10微米，任选小于或等于1微米)可用于提供能够与多种组织类型(包括具有复杂的、高度起伏的表面的组织的)建立保形接触的柔性的(或者还可变形的)可植入装置。在一些实施方案中，所述电子装置的至少一些，任选全部的，无机半导体组件的厚度小于或等于100微米，在一些应用中其厚度小于或等于10微米，在一些应用中其厚度小于或等于1微米，在一些应用中其厚度小于或等于500纳米，在一些应用中其厚度小于或等于100纳米。在一些实施方案中，所述电子装置的至少一些，任选全部的，无机半导体组件的厚度选自50nm到100μm，任选在一些应用中其选自50nm到10μm，任选在一些应用中其选自100nm到1000nm。在一些实施方案中，所述电子装置的至少一些，任选全部的，无机半导体组件的侧物理尺度(例如长度、宽度、直径等)小于或等于10000μm，在一些应用中其侧物理尺度小于或等于1000μm，在一些应用中其侧物理尺度小于或等于100μm，在一些应用中其侧物理尺度小于或等于1μm。在一些实施方案中，所述电子装置的至少一些，任选全部的，无机半导体组件的侧物理尺度选自100nm到10000μm，任选在一些应用中其选自500nm到1000μm，任选在一些应用中其选自500nm到100μm，任选在一些应用中其选自500nm到10μm。

[0032] 如同所述可植入生物医学装置的其他组件，所述无机半导体组件的物理特征(例如杨氏模量、净弯曲刚度、韧度等)可允许所述可植入生物医学装置与靶组织达到高程度的保形接触。例如，在一些实施方案中，所述电子装置的至少部分的，任选全部的，无机半导体组件的杨氏模量小于或等于10GPa，任选在一些应用中其小于或等于100MPa，任选在一些应用中其小于或等于10MPa。例如，在一些实施方案中，所述电子装置的至少部分的，任选全部的，无机半导体组件的杨氏模量选自0.5MPa到10GPa范围，任选在一些应用中其选自0.5MPa到100MPa范围，任选在一些应用中其选自0.5MPa到10MPa范围。在一些实施方案中，所述电子装置的至少部分的，任选全部的，无机半导体组件的净弯曲刚度小于或等于1×10^{8}GPa μm^4，任选在一些应用中其小于或等于5×10^{5}GPa μm^4，任选在一些应用中其小于或等于1×10^{5}GPa μm^4。在一些实施方案中，所述电子装置的至少部分的，任选全部的，无机半导体组件的净弯曲刚度选自0.1×10^{4}GPa μm^{4}到1×10^{8}GPa μm^4，任选在一些应用中其介于0.1×10GPa μm^{4}和5×10^{5}GPa μm^{4}之间。

[0033] 在一些实施方案中，通过以基于印刷的方法或基于塑型的方法将所述电子装置或其组件装配在所述生物可吸收基质上，例如通过转印、干接触转印、基于溶液的印刷、软平板印刷、复制模塑、印刷光刻等。因此，在这些实施方案的一些中，所述电子装置或其组件含有可印刷的半导体材料和/或装置。在一些实施方案中，经基于印刷的技术集成所述电子装置和生物可吸收基质组件是有益的，因为其可独立地加工半导体装置/材料和加工用于所述生物可吸收基质。例如，所述基于印刷的装配方法使得可经与一些生物可吸收基质不相容的技术加工半导体装置/材料。例如，在一些实施方案中，首先经高温处理、物理和化学沉积处理、蚀刻和/或水处理(例如显影等)加工所述半导体装置/材料，然后经基于印刷的技术将其装配到所述生物可吸收基质上。该方法的一个优点在于其避免了以负面影响所述生物可吸收基质的化学和/或物理特征的方式，例如通过负面影响所述生物可吸收基质的生物相容性、毒性和/或吸收特征(例如吸收速率等)，在所述生物可吸收基质上加工所述半导体装置/材料。例如，在一些实施方案中，该方法可有效地装配所述电子装置，而不使所述生物可吸收基质暴露于水处理，例如使所述生物可吸收基质暴露于蚀刻剂、剥离剂(stripper)或显影剂的处理。

[0034] 可用于所述无机半导体组件的材料包括高质量的半导体材料例如单晶半导体材料包括纯的和有杂质的单晶半导体材料。将单晶半导体材料集成到可植入生物医学装置对于提供呈现非常好的电子特征的可植入装置是尤其有益的。在一个实施方案中，所述半导体组件包括选自Si、Ge、Se、金刚石、富洛伦尼斯、SiC、SiGe、SiO、SiO_2、SiN、AlSb、AlAs、AlIn、AlN、AlP、AlS、BN、BP、BAs、As_2S_3、GaSb、GaAs、GaN、GaP、GaSe、InSb、InAs、InN、InP、CsSe、CdS、CdSe、CdTe、Cd_3P_2、Cd_3As_2、Cd_3Sb_2、ZnO、ZnSe、ZnS、ZnTe、Zn_3P_2、Zn_3As_2、Zn_3Sb_2、$ZnSiP_2$、CuCl、PbS、PbSe、PbTe、FeO、FeS_2、NiO、EuO、EuS、PtSi、TlBr、$CrBr_3$、SnS、SnTe、PbI_2、MoS_2、GaSe、CuO、Cu_2O、HgS、HgSe、HgTe、HgI_2、MgS、MgSe、MgTe、CaS、CaSe、SrS、SrTe、BaS、BaSe、BaTe、SnO_2、TiO、TiO_2、Bi_2S_3、Bi_2O_3、Bi_2Te_3、BiI_3、UO_2、UO_3、$AgGaS_2$、PbMnTe、$BaTiO_3$、$SrTiO_3$、$LiNbO_3$、La_2CuO_4、$La_{0.7}Ca_{0.3}MnO_3$、CdZnTe、CdMnTe、$CuInSe_2$、铜铟镓硒化物(CIGS)、HgCdTe、HgZnTe、HgZnSe、PbSnTe、Tl_2SnTe_5、Tl_2GeTe_5、AlGaAs、AlGaN、AlGaP、AlInAs、AlInSb、AlInP、AlInAsP、AlGaAsN、GaAsP、GaAsN、GaMnAs、GaAsSbN、GaInAs、GaInP、AlGaAsSb、AlGaAsP、AlGaInP、GaInAsP、InGaAs、InGaP、InGaN、InAsSb、InGaSb、InMnAs、InGaAsP、InGaAsN、InAlAsN、GaInNAsSb、GaInAsSbP及其任意组合的材料。在一些实施方案中，所述无机半导体组件包括选自Si、SiC、SiGe、SiO、SiO_2、SiN及其任意组合的材料。在一些实施方案中，所述无机半导体组件含有单晶硅、多孔硅和/或多晶硅。在一些实施方案中，所述无机半导体组件含有单晶无机半导体材料。在一些实施方案中，所述无机半导体组件是生物可吸收材料或生物惰性材料。可用于生物可吸收的无机半导体组件的材料包括但不限于多孔硅、多晶硅及其任意组合。

[0035] 在一些实施方案中，该方面的电子装置包括一个或多个互联的岛结构和桥结构。例如，岛结构可包含所述电子装置的一个或多个半导体环路组件。桥结构可包含一个或多个柔性的和/或可拉伸的电子互连，所述互连提供元件之间例如不同的岛结构之间的电子通讯。以此方式，本发明的电子装置可以包含具有多个电互连的无机半导体组件的可拉伸的电子装置，所述组件含有提供电互连一个或多个岛结构以及一个或多个柔性的和/或可拉伸的桥结构，例如可拉伸的电子互连物。

[0036] 在一些实施方案中，所述电子装置可以包括一个或多个另外的装置组件，所述组件选自电极、电介质层、化学的或生物的传感元件、pH传感器、光学传感器、光源、温度传感器和电容传感器。所述另外的装置组件可以包含生物惰性材料或生物可吸收材料。可用的生物惰性材料包括但不限于钛、金、银、铂及其任意组合。可用的生物可吸收材料包括但不限于铁、镁及其任意组合。

[0037] 在一些实施方案中，所述多个无机半导体组件的至少一部分含有放大器电路、倍增电路、电流限制电路、集成电路、晶体管或晶体管阵列中的一个或多个。可用的倍增电路包括为这样的倍增电路，即该倍增电路被配置以对在所述生物可吸收基质之上空间排列的多个电极中的每一个逐个进行寻址。

[0038] 所述电极的物理尺度、组成以及几何形状是本发明的可植入电极阵列和电子装置的重要参数。在一个实施方案中，所述电极阵列的电极是金属片例如薄(例如厚度<100微米)金属片。使用薄电极(例如厚度小于或等于100微米，任选小于或等于10微米，任选小于或等于1微米)可用于提供柔性的(或还可变形的)可植入装置，所述装置能够与多种组织类型(包括具有复杂的、高度起伏表面的组织)建立保形接触。在一个实施方案中，至少部分的，任选全部的，所述电极含有生物相容的金属例如钛、金、银、铂及其任意组合。在一个实施方案中，至少部分的，任选全部的，所述电极含有生物可吸收金属例如铁、镁及其任意组合。在一个实施方案中，所述阵列含有至少10个电极，任选含有10到10000个电极，在一些实施方案中任选含有10到1000个电极，在一些实施方案中任选含有20到100个电极。在一个实施方案中，每一个所述电极的厚度小于或等于10微米，任选每个电极的厚度小于或等于1微米，任选每个电极的厚度小于或等于500纳米。在一个实施方案中，每个所述电极的厚度在100纳米到10微米范围内，任选其厚度在100纳米到1微米范围内，任选其厚度在100纳米到500纳米范围内。在一个实施方案中，每个所述电极的侧尺度小于或等于10000微米，任选其侧尺度小于或等于1000微米，任选其侧尺度小于或等于100微米，任选其侧尺度小于或等于10微米。在一个实施方案中，所述电极阵列的电极与相邻电极的距离大于或等于10微米，任选其距离大于100微米。在一个实施方案中，相邻的电极彼此分离的距离选自10微米到10毫米，任选10微米到1000微米，任选10到100微米。

[0039] 在一个实施方案中，所述装置的至少一部分的，任选全部的，电极和/或无机半导体组件是由具有网状结构的屏障层支持的。在本发明中，使用具有网状结构的屏障层对于提供可有效操作和给予所述可植入装置的支持层，同时提供用于建立与所述靶组织的保形接触的机械性能(例如柔性、可变形性、可弯曲性等)是有益的。例如，在一个实施方案中，网状结构是指占据所述装置足印区域(foot print area)的部分但非全部例如占据所述装置与所述靶组织接合区域的部分但非全部的层或其他结构组件。例如，在一个实施方案中，所述装置的足印区域是与建立与靶组织接合部位的所述装置的边界相对应的区域，所述屏障层的网状结构占据所述底部覆盖区域的部分但非全部。在一些实施方案中，网状结构占所述装置的足印区域和/或组织界面区域的75％或更少，任选占所述覆盖区域和/或组织界面区域的50％或更少，任选占所述装置的覆盖区域和/或组织界面区域的25％或更少。例如，在一个实施方案中，所述屏障层具有为晶格结构、多孔结构或触角结构的网状结构。例如，在一个实施方案中，所述屏障层具有至少部分支持所述无机半导体组件或电极或者任选与所述无机半导体组件或电极物理接触的结构区域的网状结构，其中所述屏障层的结构区域

彼此之间被不存在所述屏障层的空隙分隔。因此，在这些实施方案中，存在所述空隙区域提供了占据较所述装置足印小的网状结构化的屏障层。例如，在一个实施方案中，所述具有网状结构的屏障层是不连续的层，而不是连续的层例如连续的膜或片状物。

[0040] 所述屏障层的组成和物理尺度也是对于提供可用于建立与靶组织的保形接触的可植入装置有用的参数。使用薄屏障层(例如厚度小于或等于100微米，任选小于或等于10微米，任选小于或等于1微米)可用于提供柔性的(或还可变形的)可植入装置，所述装置能够建立与多种组织类型(包括具有复杂的、高度起伏的表面的组织)的保形接触。在一个实施方案中，所述屏障层含有聚合材料，例如弹性体、热凝物、热塑性材料或聚合物复合材料。例如，在一个实施方案中，所述屏障层是聚酰亚胺。本发明包括含有其他材料例如SU-8、绝缘体、聚酰亚胺、电介质、无机电介质、Si_3N_4的屏障层。在一个实施方案中，所述屏障层的厚度小于或等于10000μm，任选其厚度小于或等于1000μm，任选其厚度小于或等于100μm，任选其厚度小于或等于10μm。在一个实施方案中，所述屏障层的厚度选自500nm到1000μm，任选其厚度选自500nm到100μm，任选其厚度选自500nm到10μm范围。在一些实施方案中，所述屏障层是低模量层。或者，本发明包括具有高模量屏障层的装置。

[0041] 本文使用的“空间排列在所述生物可吸收基质之上”是指元件(例如装置组件)分布在生物可吸收基质的表面区域上，使得每个元件处于不同的位置。元件间距可以相同或者不同。在一些实施方案中，所述元件以相等的元件间距空间排列在规则的阵列结构例如2D阵列中。在一些实施方案中，所述元件在空间上排列成一条线(例如1D阵列)。可用的空间排列包括元件的规则分布和不规则分布。

[0042] 在一些实施方案中，所述屏障层和/或生物可吸收基质包封所述电子装置的全部无机半导体组件和/或电极。在其他一些实施方案中，所述屏障层和/或生物可吸收基质完全包封所述电子装置本身。例如，在一些实施方案中，所述屏障层、生物相容层、第一电介质层、第二电介质层和/或生物可吸收基质的厚度小于或等于10000μm，任选在一些实施方案中其厚度小于或等于1000μm，任选在一些实施方案中其厚度小于或等于100μm，任选在一些实施方案中其厚度小于或等于10μm。例如，在一些实施方案中，所述屏障层、生物相容层、第一电介质层、第二电介质层和/或生物可吸收基质的厚度选自1μm到10000μm，任选在一些应用中其厚度选自1μm到1000μm，任选在一些应用中其厚度选自1μm到100μm。在一些实施方案中，当所述电子装置配置到体内生物环境后，所述屏障层和/或生物可吸收基质将来自所述电子装置的净泄漏电流限制到10μA/$μm^2$或者更低。

[0043] 可用于所述屏障层和/或生物相容层和/或第一电介质层和/或第二电介质层的材料包括例如聚合物、有机聚合物、SU-8、绝缘体、聚酰亚胺、电介质、无机电介质、Si_3N_4及其任意组合。在一个具体的实施方案中，所述屏障层和/或生物相容层含有电绝缘体。在一些实施方案中，所述屏障层和/或生物相容层含有生物可吸收材料或生物惰性材料。

[0044] 在一个实施方案中，所述可植入生物医学装置和/或电极阵列的物理特征(例如杨氏模量、净弯曲刚度、韧度等)为所述装置提供了硬度以能够自身支持，同时还能够实现与靶组织的高度的保形接触。在一个实施方案中，所述生物可吸收基质、所述电子装置具有多个无机半导体元件，并且由所述屏障层提供的所述可植入生物医学装置的净弯曲刚度小于1×10^9GPa $μm^4$，或者净弯曲刚度选自0.1×10^4GPa $μm^4$到1×10^8GPa $μm^4$，任选选自1×10^5GPa $μm^4$到1×10^8GPa $μm^4$。在一些实施方案中，所述生物可吸收基质、所述电子装置及所

述屏障层各自均独立地包含生物可吸收基质。在一个实施方案中，由所述生物可吸收基质、所述生物相容层、所述含有多个电极的电极阵列以及所述屏障层提供的所述可植入生物医学装置的净弯曲刚度小于1×10^{9}GPa μm^{4}，或者净弯曲刚度选自0.1×10^{4}GPa μm^{4}到1×10^{9}GPa μm^{4}，任选选自0.1×10^{4}GPa μm^{4}到1×10^{6}GPa μm^{4}。

[0045] 在一个实施方案中，所述电子装置和屏障层具有网状结构，其是通过如下方式形成的：除去紧邻电子装置组件(例如无机半导体元件、电极等)的一个或多个支持层或包封层的至少一部分以提供具有一个或多个孔或触角结构的多孔结构，其中所述半导体组件在近端在物理上连接但在远端在物理上分离。

[0046] 在一个实施方案中，所述可植入装置和/或其组件就可见光和/或红外线电磁辐射而言是至少部分光学透明的。例如，在一个实施方案中，所述电子装置、生物可吸收基质、电极阵列和/或屏障层组件呈现出所述电磁波谱的可见光区的透光率等于或大于70％，在一些应用中等于或大于90％。至少部分光学透明的可植入装置可用于在给予、使用和/或除去过程中使所述装置显像或成像。此外，至少部分光学透明的本发明的装置可用于偶联电磁辐射进入和/或离开所述装置。例如，本发明包括具有LED或激光阵列组件的可植入装置，用于照明靶组织或光学传感，其中所述装置能够使光从所述电子装置组件传播通过所述装置的其他组件例如所述生物可吸收基质。

[0047] 在另一方面，提供了用于给予和使用可植入生物医学装置的方法。该方面的方法包括如下步骤：提供含有生物可吸收基质、电子装置、屏障层的可植入生物医学装置，所述电子装置包括多个由所述生物可吸收基质支持的无机半导体组件，其中至少一个所述无机半导体组件具有至少一个小于或等于100微米的物理尺度，所述屏障层包封所述无机半导体组件的至少一部分；在生物环境中使所述可植入生物医学装置与受试者的靶组织接触并在生物环境中至少部分吸收所述生物可吸收基质，以此建立所述可植入生物医学装置与所述靶组织在生物环境中的保形接触。

[0048] 该方面的方法可用于将可植入生物医学装置给予至生物环境中的靶组织上，其中所述生物环境是体内生物环境，其中所述靶组织可选自但不限于心脏组织、脑组织、肌肉组织、神经组织、上皮组织以及脉管组织。

[0049] 在一些实施方案中，当所述生物可吸收基质的全部或部分被吸收后，所述可植入生物医学装置的杨氏模量降低至少20％，任选至少50％，任选至少70％。在一些实施方案中，当所述生物可吸收基质的全部或部分被吸收后，所述可植入生物医学装置的净弯曲刚度降低至少20％，任选至少50％，任选至少70％。

[0050] 在另一方面，本发明提供了驱动靶组织或传感与受试者的靶组织相关的参数的方法。该方面的方法包括以下步骤：提供含有生物可吸收基质、电子装置、屏障层的可植入生物医学装置，所述电子装置包括多个由所述生物可吸收基质支持的无机半导体组件，其中至少一个所述无机半导体组件具有至少一个小于或等于100微米的物理尺度，所述屏障层包封所述无机半导体组件的至少一部分；在生物环境中使所述可植入生物医学装置与所述靶组织接触；在生物环境中至少部分吸收所述生物可吸收基质，以此建立所述可植入生物医学装置与所述靶组织在生物环境中的保形接触；驱动所述靶组织或传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织的相关参数。

[0051] 在另一方面，本发明提供了用于在生物环境中驱动靶组织或传感与受试者的靶组

织相关的参数的方法，所述方法包括：(1)提供可植入生物医学装置，所述装置包括：含有多个可独立寻址的金属电极的电极阵列，其中每个金属电极的至少一个物理尺度小于或等于100微米；具有网状结构的屏障层，其中所述屏障层至少部分地支持所述电极阵列；支持所述电极阵列、所述屏障层或其二者的生物可吸收基质；使所述可植入生物医学装置与所述靶组织在生物环境中接触；其中所述生物可吸收基质在所述生物环境接触后至少部分被吸收，以此建立所述电极阵列和所述靶组织在生物环境中的保形接触；驱动与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织或传感与所述可植入生物医学装置保形接触的靶组织相关的参数。

[0052] 在一个实施方案中，该方面的方法还包括测量所述靶组织表面的电压和/或在所述靶组织表面产生电压。在一些实施方案中，在所述靶组织表面产生的电压足以电物理地驱动所述靶组织。在一个实施方案中，该方面的方法还包括测量所述靶组织表面的电磁辐射和/或在所述靶组织表面产生电磁辐射。在一些实施方案中，在所述靶组织表面产生的电磁辐射具有足以光学地驱动所述靶组织的功率。在一个实施方案中，该方面的方法还包括测量所述靶组织表面的电流和/或在所述靶组织表面产生电流。在一些实施方案中，在所述靶组织表面产生的电流具有足以电物理地驱动所述靶组织的值。

[0053] 在另一方面，本发明提供了制造可植入生物医学装置的方法，例如使用基于印刷的技术例如转印。在一个实施方案中，本发明的方法包括如下步骤：(1)提供具有接受表面的生物可吸收基质；(2)通过转印将电极阵列的多个无机半导体组件或电极装配到所述生物可吸收基质的接受表面上。在一个实施方案中，通过转印将所述电极阵列的多个无机半导体组件或电极装配到所述生物可吸收基质的接受表面上的步骤使用干接触转印例如使用弹性体压印器或复合物压印器进行。在一个实施方案中，所述方法还包括提供包封位于所述生物可吸收基质的接受表面上的电极阵列的至少一部分的，任选全部的，无机半导体组件或电极的屏障层，例如具有网状结构的屏障层。在这些方面中，所述屏障层可以完全地或部分地包封所述电极阵列的无机半导体组件或电极。在该方面的方法中，所述电极阵列的无机半导体组件或电极的厚度小于或等于100微米，任选小于或等于10微米，任选小于或等于1微米。在一个实施方案中，所述包封所述电极阵列的至少一部分的，任选全部的，无机半导体组件或电极的步骤是在通过转印将所述电极阵列的多个无机半导体组件或电极装配到所述生物可吸收基质的接受表面的步骤之前进行的。在一个实施方案中，所述方法还包括在所述生物可吸收基质的接受表面上提供胶粘层，然后是通过转印将所述电极阵列的多个无机半导体组件或电极装配到所述生物可吸收基质的接受表面上的步骤。

[0054] 在一个实施方案中，本发明提供了一种制造可植入电子装置的方法，所述方法包括如下步骤：(1)提供具有接受表面的生物可吸收基质；(2)提供具有牺牲层的操作基质；(3)在所述基质的牺牲层上产生电极阵列的多个半导体元件或电极；(4)提供位于所述电极阵列的多个半导体元件或电极上的屏障层；(5)除去所述操作基质上的牺牲层，以此释放所述电极阵列的多个半导体元件或电极；(6)通过转印将电极阵列的多个无机半导体组件或电极装配到所述生物可吸收基质的接受表面上。在这些方面中所述屏障层可以完全地或部分地包封所述电极阵列的无机半导体组件或电极。在一个实施方案中，通过转印将电极阵列的多个无机半导体组件或电极装配到所述生物可吸收基质的接受表面上的步骤使用干接触转印例如使用弹性体压印器或复合物压印器进行。在一个实施方案中，所述方法还包

括从所述屏障层的选定区域除去材料以产生网状结构，例如通过湿蚀刻法或干蚀刻法(例如活性氧蚀刻)。在该方面的一个方法中，所述电极阵列的无机半导体组件或电极的厚度小于或等于100微米，任选小于或等于10微米，任选小于或等于1微米。在一个实施方案中，所述方法还包括所述生物可吸收基质的接受表面上提供胶粘层，然后是通过转印将电极阵列的多个无机半导体组件或电极装配到所述生物可吸收基质的接受表面上的步骤。

[0055] 一些转印方法可用于本发明，其包括使用适合的转移装置的转印方法。在一个实施方案中，所述通过转印将所述电极阵列的多个无机半导体组件或电极装配到所述生物可吸收基质的接受表面上的步骤包括如下步骤：(1)使所述电极阵列的半导体组件或电极的一个或多个接触表面与适合的转移装置的转移表面接触，以此产生具有所述电极阵列的无机半导体组件或电极排列在转移表面上的适合转移装置；(2)使具有所述电极阵列的无机半导体组件或电极的适合转移装置的转移表面与所述生物可吸收基质的接受表面以一种方式接触，以建立所述适合转移装置的转移表面与所述生物可吸收基质的接受表面之间的保形接触；(3)使所述适合转移装置与所述电极阵列的半导体组件或电极分离，以此将所述电极阵列的半导体组件或电极转移至所述生物可吸收基质的接受表面。在一个实施方案中，所述电极阵列的半导体组件或电极至少部分被屏障层包封，并且所述适合转移装置的转移表面与在所述电极阵列的半导体组件或电极的接触表面上提供的屏障层接触。在一个实施方案中，所述适合转移装置是压印器，例如弹性体压印器或复合弹性体压印器。

[0056] 本发明提供了一种制造可植入装置的方法，该方法包括如下步骤：(1)提供具有牺牲层的基质；将第一电介质层涂布在所述牺牲层的基质上；(2)在所述第一电介质层上提供至少一个无机半导体组件；(3)用第二电介质层覆盖所述至少一个无机半导体组件的一部分，以此产生具有暴露远端的覆盖无机半导体组件；(4)提供与所述无机半导体组件的暴露远端物理接触的电极；(5)除去所述第一电介质层、第二电介质层或其二者的至少一部分，以此产生网状结构；(6)除去所述基质上的牺牲层以留下网状结构；(7)将所述网状结构转移至生物可吸收基质的接受表面。在一个实施方案中，所述除去第一电介质层和第二电介质层的至少一部分以产生网状结构的步骤包括蚀刻，例如例如氧反应离子蚀刻。在一个实施方案中，所述在第一电介质层上提供至少一个无机半导体组件的步骤通过转印例如通过干接触转印进行。在一个实施方案中，所述将网状结构转移至生物可吸收基质的接受表面的步骤通过转印例如通过干接触转印进行。在一些实施方案中，上述可植入生物医学装置是依据该方面的方法制成的。在一个实施方案中，所述无机半导体组件的尺度小于或等于100微米，任选对于一些实施方案小于或等于10微米，任选对于一些实施方案小于或等于1微米。

[0057] 在另一方面，提供了制造可植入生物医学装置的方法。该方面的方法包括如下步骤：(1)提供基质上的牺牲层；(2)将第一聚合物层涂布在所述基质上的牺牲层上；(3)在所述第一聚合物层上提供电极阵列，其中所述电极阵列含有多个电极；(4)除去所述第一聚合物层的至少一部分，以此产生网状结构；(5)除去所述基质上的牺牲层；(6)将所述网状结构和电极阵列转移至生物可吸收基质的接受表面。在一个实施方案中，所述移除第一聚合物的至少一部分的步骤包括溶解或蚀刻例如氧反应离子蚀刻。在一个实施方案中，在所述第一聚合物层上提供电极阵列的步骤通过转印例如通过干接触转印进行。在一个实施方案中，所述将网状结构和电极阵列转移至生物可吸收基质的接受表面的步骤通过转印例如通

过干接触转印进行。

[0058] 在一些实施方案中，上述的可植入生物医学装置是依据该方面的方法制成的。

[0059] 可用于所述基质上的牺牲层的材料包括但不限于聚合物、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚酰亚胺、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚乙烯醇(PVA)、聚苯并咪唑、四氟乙烯、SU-8、聚对二甲苯、聚酯、聚二甲基硅氧烷(PDMS)及其任意组合。

[0060] 上述可植入生物医学装置可用于本发明的方法。

[0061] 在一些实施方案中，所述电子装置的几何形状可用于提供拉伸性、柔性、适应性和/或压缩性。在一个实施方案中，所述装置可以采用装配成结构形状的无机半导体材料，所述结构形状在几何学上可以与大的机械变形相适应而不对材料本身施加显著的应变。例如，桥连接的刚性装置岛可以是波状的、有带扣的、蜿蜒的或曲折的，如美国专利申请No.11/851,182(美国公开No.2008/0157235)、美国专利申请No.12/405,475(美国公开No.2010/059863)和美国专利申请No.12/398,811(美国公开No.2010/0002402)中进一步所述，其各自以引用方式纳入本文。

[0062] 在一个方面中，本文公开的装置含有一个或多个可拉伸的组件，例如美国专利申请No.11/851,182和/或美国专利申请No.12/405,475和/或美国专利申请No.12/398,811中所公开的，可通过本文所公开的一种或多种方法制造。美国专利申请No.11/851,182、美国专利申请No.12/405,475和美国专利申请No.12/398,811在此以引用方式纳入本文。

[0063] 不希望囿于任何具体理论的，本文中可能会有涉及本文公开的装置和方法相关的基本原理的观点或理解的讨论。可以理解的是，无论任何机理解释或假设最终的正确性如何，本发明的实施方案仍然是具有操作性的和有用的。

附图说明

[0064] 图1a、1b和1c提供了依据一个示例性实施方案的可植入生物医学装置的顶平面图和横截面图。

[0065] 图2提供了图1的可植入生物医学装置的顶透视图。

[0066] 图3提供了依据一个示例性实施方案的具有岛和桥的可植入生物医学装置的顶平面图。

[0067] 图4提供了依据一个示例性实施方案的具有生物相容层的可植入生物医学装置的侧平面图。

[0068] 图5a和5b提供了依据多个实施方案的制造具有网状结构的可植入生物医学装置的方法流原理图。

[0069] 图6提供了示出制造具有网状结构的可植入生物医学装置的示例性步骤的流程框图。

[0070] 图7提供了示出植入生物医学装置并任选使用所述植入的生物医学装置驱动靶组织和/或传感与所述靶组织相关的参数的示例性步骤的流程框图。

[0071] 图8a和8b分别提供了显示平坦接触表面和纳米结构化的或微米结构化的接触表面的可植入生物医学装置的侧平面图。

[0072] 图9a、9b、9c和9d提供了具有单晶硅电子装置的可植入生物医学装置的示意图及图像。(a)薄片载体上的超薄装置、(b)升至PDMS压印器表面上的装置和(c)转印到铸塑到硅

晶片上的丝膜上过程的示意图(左)以及相应的高分辨率图像(右)和显微图像(插图)。(d)转印到游离丝膜(左)并溶解(右)的示意图。

[0073] 图10a和10b提供了显示图9的可植入生物医学装置的弯曲和电子特征的图像和数据。(a)平(左)和弯曲(中和右)构型中柔性丝基质上的超薄装置。(b)溶解前(实线)和溶解后(虚线)的转移曲线(左)和IV曲线(右),其中I_d、V_g和V_d分别代表漏电流、栅电压和漏电压。右图中每条IV曲线的电压代表栅偏压。

[0074] 图11a、11b和11c示出了体外生物可吸收基质溶解的图像。在不同的时间段,丝上的硅电子装置系统的水溶解图像(左)及放大图(右):(a)开始时,(b)3分钟后。(c)所述丝完全溶解后在滤纸上复原的装置图像(左)及放大图(右)。

[0075] 图12提供了植入小鼠模型中的生物医学装置的照片。动物毒性测试的步骤和结果:植入前(左)、植入后不久(中)和植入后两周(右)。

[0076] 图13a、13b和13c提供了与制造丝支持的可植入生物医学装置的步骤对应的示意图和图像。与制造保形的丝支持PI电极阵列的步骤对应的示意图和图像。a.将丝蛋白溶液铸塑到临时PDMS基质上并干燥;室温干燥12小时后形成5-15μm厚的丝膜。b.制造所述电极阵列、将其转印到丝上并将其与ACF缆线连接的步骤。c.临床使用可溶性丝支持的超薄网状物几何结构中的代表性装置的示意图。

[0077] 图14a、14b和14c提供了使用厚聚酰亚胺膜的可植入生物医学装置制造过程的图像。使用厚PI膜(Kapton,Dupont,USA)的电极阵列制造过程。a.将PI膜贴到涂有PDMS的玻璃上。b.电极阵列制造。c.ACF连接。

[0078] 图15a和15b提供了各向异性传导性膜缆线与电路板连接后分别位于丝和聚酰亚胺上的可植入生物医学装置的图像。ACF和电路板连接后电极阵列的图像。a.具有薄(<10μm)基质的电极阵列。b.具有厚(>10μm)基质的电极阵列。

[0079] 图16a、16b、16c示出了丝基质溶解的时间依赖的变化。所述丝基质溶解的时间依赖的变化。a.通过浸入温水中溶解所述丝。b.7μm和2.5μm电极阵列在支持性丝膜上的总弯曲刚度与支持性丝膜厚度的函数,插图显示7μm和2.5μm电极阵列之间弯曲刚度的比率。c.溶解过程中时间依赖的丝膜体积变化(左图)和对于两种不同阵列厚度用70%乙醇处理5秒后计算的丝弯曲刚度(右图)。乙醇处理5秒使所述溶解时间从数秒增加到约1小时。图16d示出了在丝背衬基质上厚度为7μm和2.5μm的神经传感器的弯曲刚度。

[0080] 图17示出了7μm和2.5μm可植入生物医学装置的时间依赖的弯曲刚度变化。

[0081] 图18a、18b、18c和18d示出了模拟的脑模型上的不同厚度的神经可植入生物医学装置的照片。模拟的脑模型上的不同厚度的神经电极阵列用于显示柔性。a.改善保形接触的厚度和结构的趋势的示意图。b.显示所述电极阵列的厚度如何促进脑模型上的保形接触的系列图片。c.这些图片的放大图。d.可溶性丝基质上的具有网状物设计的电极阵列的图像。箭头代表在丝溶解后帮助稳定Au互连物的网状物中的支柱。插图显示所述丝基质一旦溶解所述脑模型上能够达到高度的保形接触。

[0082] 图19示出了网状电极阵列的设计参数。

[0083] 图20a和20b提供了在丝基质溶解后分别在玻璃圆柱体和人脑模型上的网状可植入生物医学装置的图像。

[0084] 图21a、21b、21c、21d和21e提供了可植入生物医学装置的机器建模特征、理论预测

特征和测量特征的图像和曲线图。机器建模、理论预测和测量的特征。a.包裹在半径为R的圆柱体周围的薄膜。上图和中图分别显示未包裹的和包裹的状态。下图比较了所述机器模型和实验。b.包裹在两个重叠的圆柱体周围的薄膜。上图和中图分别显示未包裹的和包裹的状态。下图显示所述机器模型和实验之间的比较。c.包裹到玻璃半球体上的电极阵列的图像(左上图为76μm片状物、右上图为2.5μm片状物、下图为2.5μm网状物)。d.片状物(左图)和网状物(右图)设计的机器模型。e.对于片状物和网状物设计,临界粘附能量(左图),以及膜和球形表面之间的正常(剥离)应力(右图)。

[0085] 图22a、22b、22c和22d提供了在不同直径(直径是a:3.5cm、b:1.3cm;c:0.4cm和d:0.1cm)的玻璃圆筒上进行的包裹实验的图像。

[0086] 图23a和23b提供了在重叠的圆柱体上进行的包裹实验的图像(a.倾斜角度视图、b.侧视图)。

[0087] 图24a和24b分别提供了临界粘附能量和正常(剥离)应力的模拟结果。a.对于片状物和网状物设计的临界粘附能量、b.对于片状物和网状物设计的膜和球形表面之间的正常(剥离)应力。

[0088] 图25a、25b、25c和25d提供了从动物验证实验得到的照片和数据。动物验证实验的照片和数据。75μm(a)、2.5μm(b)和2.5μm网状(c)电极阵列在猫脑上的电极阵列图像(左)和每个电极的平均诱发反应,其中颜色显示每个电极的诱发反应和所有反应的平均值之间交互相关的程度(右)。d.显示睡眠梭状波的来自2.5μm网状电极阵列的单电极的代表性电压数据。

[0089] 图26a和26b提供了可植入生物医学装置的示意图。分析模型的示意图及其建模结果。a.神经传感器的横截面,其中示出了几何参数;b.丝背衬基质上的所述神经传感器的横截面。

[0090] 图27显示了线路板的设计。

具体实施方式

[0091] 一般来说,本文所用的术语和短语具有其所属领域公认的含义,其可以通过参考标准文本、期刊文献及本领域公知的文本查到。提供下述定义用于明晰其在本发明文本中的具体应用。

[0092] “功能层”是指为所述装置提供某些功能的层。例如所述功能层可以包含半导体组件。或者,所述功能层可以包括多个层,例如由支持层分隔的多个半导体层。所述功能层可以包含多个模式化的元件,例如电极或岛之间的互连物。所述功能层可以是异质的或者可以具有不同质的一种或多种特征。“不同质的特征”是指可以在空间上不同,以此影响在多层的装置中所述中性机械平面的位置的物理参数。

[0093] “结构层”是指通过例如支持和/或包封装置组件提供结构性功能的层。

[0094] “半导体”是指在非常低的温度下是绝缘体但在温度约300Kelvin时具有可检测到的电导率的任何材料。本文中,术语半导体的应用倾向于与该术语在微电子学和电子装置领域的应用一致。可用的半导体包括含有元素半导体例如硅、锗和金刚石以及化合物半导体例如IV族半导体化合物例如SiC和SiGe,III-V族半导体例如AlSb、AlAs、AlN、AlP、BN、BP、BAs、GaSb、GaAs、GaN、GaP、InSb、InAs、InN和InP,III-V族三元半导体合金例如$Al_xGa_{1-x}As$,

II-VI族半导体例如CsSe、CdS、CdTe、ZnO、ZnSe、ZnS和ZnTe，I-VII族半导体例如CuCl，IV-VI族半导体例如PbS、PbTe、和SnS，层状半导体例如PbI_2、MoS_2和GaSe，氧化物半导体例如CuO和Cu_2O。术语半导体包括本征半导体和非本征半导体，所述非本征半导体中掺入一种或多种选择的材料以提供可用于特定用途或装置的有益的电子特征，其包括掺入p-型材料的半导体和掺入n-型材料的半导体。术语半导体包括含有半导体和/或掺杂剂的复合材料。可用于一些实施方案的具体的半导体材料包括但不限于Si、Ge、Se、金刚石、富洛伦尼斯、SiC、SiGe、SiO、SiO_2、SiN、AlSb、AlAs、AlIn、AlN、AlP、AlS、BN、BP、BAs、As_2S_3、GaSb、GaAs、GaN、GaP、GaSe、InSb、InAs、InN、InP、CsSe、CdS、CdSe、CdTe、Cd_3P_2、Cd_3As_2、Cd_3Sb_2、ZnO、ZnSe、ZnS、ZnTe、Zn_3P_2、Zn_3As_2、Zn_3Sb_2、$ZnSiP_2$、CuCl、PbS、PbSe、PbTe、FeO、FeS_2、NiO、EuO、EuS、PtSi、TlBr、$CrBr_3$、SnS、SnTe、PbI_2、MoS_2、GaSe、CuO、Cu_2O、HgS、HgSe、HgTe、HgI_2、MgS、MgSe、MgTe、CaS、CaSe、SrS、SrTe、BaS、BaSe、BaTe、SnO_2、TiO、TiO_2、Bi_2S_3、Bi_2O_3、Bi_2Te_3、BiI_3、UO_2、UO_3、$AgGaS_2$、PbMnTe、$BaTiO_3$、$SrTiO_3$、$LiNbO_3$、La_2CuO_4、$La_{0.7}Ca_{0.3}MnO_3$、CdZnTe、CdMnTe、$CuInSe_2$、铜铟镓硒化物(CIGS)、HgCdTe、HgZnTe、HgZnSe、PbSnTe、Tl_2SnTe_5、Tl_2GeTe_5、AlGaAs、AlGaN、AlGaP、AlInAs、AlInSb、AlInP、AlInAsP、AlGaAsN、GaAsP、GaAsN、GaMnAs、GaAsSbN、GaInAs、GaInP、AlGaAsSb、AlGaAsP、AlGaInP、GaInAsP、InGaAs、InGaP、InGaN、InAsSb、InGaSb、InMnAs、InGaAsP、InGaAsN、InAlAsN、GaInNAsSb、GaInAsSbP及其任意组合。多孔硅半导体可用于本文所述的多个方面。半导体材料的杂质是所述半导体材料之外的原子、元素、离子和/或分子，或者提供到所述半导体材料的任意掺杂剂。杂质是出现在半导体材料中可能对半导体材料的电子特征具有副作用的不需要的材料，其包括但不限于氧、碳和金属包括重金属。重金属杂质包括但不限于元素周期表中介于铜和铅之间的元素、钙、钠及其所有的离子、化合物和/或络合物。

[0095] “半导体组件”广义上是指任何半导体材料、组合物或结构，其包括高质量的单晶半导体和多晶半导体、通过高温处理焊接的半导体材料、掺有杂质的半导体材料、无机半导体以及复合半导体材料。

[0096] “组件”广义上是指装置的独立的部分。“互连物”是组件的一个实例，其是指能够与另一个组件或在组件之间建立电接触的一个电子传导结构。具体而言，互连物可以在分离的组件之间建立电接触。依据所需要的装置、操作和应用，互连物可由适合的材料制成。适合的传导材料包括半导体。

[0097] 其他组件包括但不限于薄膜晶体管(TFT)、晶体管、电极、集成电路、电路元件、控制元件、微处理器、换能器、岛、桥及其组合。例如，组件可以连接到本领域公知的一个或多个接触垫例如通过金属蒸发、引线接合以及应用固体或导电胶。

[0098] “中性机械平面”(NMP)是指装置的以横向b和纵向l存在的假想的平面。所述NMP对弯曲应力的敏感性小于处于沿所述装置垂直的h轴的更末端位置的和/或位于所述装置更易弯曲的层中的所述装置的其他平面。因此，所述NMP的位置是通过所述装置的厚度和形成所述装置的层的材料确定的。

[0099] “一致的”是指两个或多个目标、平面或表面的相对位置，所述表面例如存在于层中或与其相邻的表面例如中性机械平面，所述层例如功能层、基质层或其他层。在一个实施方案中，中性机械平面是相对于对应变(strain)最敏感的层或所述层中的材料定位的。

[0100] “紧邻的”是指两个或多个目标、平面或表面的相对位置，例如与层的位置紧密地

相邻的中性机械平面，所述层例如仍然提供需要的一致性但对所述应变敏感材料的物理特征没有不利影响的功能层、基质层或其他层。“应变敏感的”是指材料在相对低水平的应变下出现断裂或损伤。一般来说，将具有高应变敏感性并因此易于成为第一个易碎层的层置于所述功能层中，例如含有相对易碎的半导体或其他应变敏感的装置元件的功能层。不需要将与层紧邻的中性机械平面束缚在所述层之中，但是可将其紧邻或足够靠近放置以当所述装置与组织表面保形时提供降低所述应变敏感装置元件上的应变的功能性益处。

[0101] “电子装置”一般是指集成多个组件并包括大面积的电子装置、印刷线路板、集成电路、组件阵列、生物的和/或化学的传感器以及物理传感器(例如温度等)的装置。

[0102] “传感”是指检测物理和/或化学特征的存在、不存在、量、大小或强度。可用于传感的电子装置组件包括但不限于电极元件、化学或生物传感元件、pH传感器、温度传感器以及电容传感器。

[0103] “驱动”是指刺激、控制或者影响外部结构、材料或流体例如生物组织。可用于驱动的电子装置组件包括但不限于电极元件、电磁辐射元件、发光二极管、激光器以及加热元件。

[0104] “岛”是指含有多个半导体组件的电子装置中相对刚性的组件。“桥”是指将两个或多个岛或者一个岛与另一个组件互连的结构。具体的桥结构包括半导体互连物。

[0105] “包封”是指将一个结构定位(orientation)，以使其至少部分，在一些情况下完全，被一个或多个其他的结构包围。“部分被包封”是指将一个结构定位，以使其部分被一个或多个其他的结构包围。“完全被包封”是指将一个结构定位，以使其完全被一个或多个其他的结构包围。本发明包括具有部分或完全被包封的无机半导体组件和/或电极的可植入装置。

[0106] “屏障层”是指使两个或多个其他组件在空间上分离或者将组件与所述装置外部的结构、材料或流体在空间上分离的组件。在一个实施方案中，屏障层包封一个或多个组件，在一些实施方案中，屏障层使一个或多个组件与水性溶液、生物组织或其二者分离。

[0107] 可以将屏障层以及任选基质上的牺牲层蚀刻以产生“网状结构”，其中将所述屏障层的至少一部分以及任选所述基质上的牺牲层除去。例如，将距离无机半导体组件或附加组件约10纳米或更多的所述屏障层的一部分除去。除去所述屏障层的至少一部分以及任选所述基质上的牺牲层可以产生(i)所述屏障层内的一个或多个孔和/或(ii)在近端被屏障层物理连接并在远端物理分离的电子组件。在一个实施方案中，网状结构可以被置于到邻接的生物可吸收基质上，其在布置到生物环境的过程中为所述装置提供结构支持。

[0108] “邻接的”是指材料或层以连续的顺序完全接触或连接。在一个实施方案中，没有将可植入生物医学装置的邻接层蚀刻以除去最初提供的材料或层的可观部分(例如10％或更多)。

[0109] “有源电路”和“有源电路系统”是指为实施具体的功能配置的一个或多个组件。可用的有源电路包括但不限于放大器电路、倍增电路、限流电路、集成电路、晶体管和晶体管阵列。

[0110] “基质”是指具有能够支持一个或多个组件或电子装置的表面例如接受表面的材料、层或其他结构。“结合”到所述基质的组件是指与所述基质物理接触并且相对于其所结合的所述基质表面基本上不能移动的组件。相反，未结合的组件或组件的部分是相对于所

述基质基本上能够移动的。

[0111] “生物可吸收的”是指易于被天然存在于生物环境中的试剂分解成为更低分子量的化学成分的材料。在体内应用中，所述化学成分可以被吸收进入人或动物组织。“基本完全地”被吸收的生物可吸收材料可被高度吸收(例如95％被吸收、98％被吸收、99％被吸收、99.9％被吸收或99.99％被吸收)，但没有被完全(即100％)吸收。

[0112] “生物相容的”是指材料被放置到体内生物环境中后不会引发免疫排斥或有害效应。例如，将生物相容的基质植入人或动物后，指示免疫应答的生物标志物相对于基线值的变化小于10％、小于20％、小于25％、小于40％或小于50％。

[0113] “生物惰性”是指材料被放置到体内生物环境中后不会引发人或动物的免疫应答。例如，将生物惰性材料植入人或动物后，指示免疫应答的生物标志物基本上保持恒定(基线值±5％)。

[0114] “纳米结构化的接触表面”和“微米结构化的接触表面”分别是指具有纳米尺寸的和微米尺寸的凸起部分的装置表面，其用于接触和刺入靶组织并提高所述可植入生物医学装置和所述靶组织之间的粘合。所述凸起部分从所述装置表面的实质地邻接的平面延伸长度x。对于结构化的接触表面的定量描述符包括表面粗糙度参数例如R_{max}、R_a以及均一化的粗糙度(R_a/R_{max})，其全部可以通过原子力显微镜(AFM)测定。R_{max}是最高峰到最低谷之间的最大高度。R_a是中心线平均粗糙度，其是粗糙度曲线的中心线到所述粗糙度曲线的偏差的绝对值的平均值。对于本公开的目的，如果所述表面的R_a值是100nm或更小，所述基质或屏障层的表面是“基本上光滑的”。对于本公开的目的，如果所述表面的R_a值大于100nm，则认为所述表面是“结构化的表面”。结构化的表面可以包含倒刺、刺突、突起及其任意组合中的至少一个特征。

[0115] “电介质”是指非传导的或者绝缘的材料。在一个实施方案中，无机电介质包括基本上不含碳的电介质材料。无机电介质材料具体的实例包括但不限于氮化硅、二氧化硅以及聚合物。

[0116] “聚合物”是指由共价化学键连接的重复结构单位组成的大分子或者一个或多个单体的聚合产物，其通常以大分子量为特性。术语聚合物包括同聚物或者主要由单个重复单体亚基组成的聚合物。术语聚合物还包括共聚物或者主要有两个或多个单体亚基组成的聚合物例如无规共聚物、块状共聚物、交替共聚物、嵌段共聚物、接枝共聚物、锥形共聚物以及其他共聚物。可用的聚合物包括有机聚合物或无机聚合物，其可以是非结晶的、半不定形的、结晶的或者部分结晶的状态。在一些应用中，具有连接的单体链的交联的聚合物是尤其有用的。所述方法、装置和组件中可用的聚合物包括但不限于塑料、弹性体、热塑性弹性体、弹性塑料、热塑性塑料以及丙烯酸酯。示例性聚合物包括但不限于缩醛聚合物、生物可降解聚合物、纤维素聚合物、氟聚合物、尼龙、聚丙烯腈聚合物、聚酰胺-酰亚胺聚合物、聚酰亚胺、聚芳酯、聚苯并咪唑、聚丁烯、聚碳酸酯、聚酯、聚醚酰亚胺、聚乙烯、聚乙烯共聚物、以及改性聚乙烯、聚酮、聚(甲基异丁烯酸)、聚甲基戊烯、聚苯醚以及聚苯硫醚、聚酞酰胺、聚丙烯、聚氨酯、苯乙烯树脂、砜基树脂、乙烯基树脂、橡胶(包括天然橡胶、苯乙烯-丁二烯、聚丁二烯、氯丁橡胶、乙烯-丙烯、丁基合成橡胶、腈、硅酮)、丙烯酸树脂、尼龙、聚碳酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚烯烃或其任意组合。

[0117] “弹性体压印器”和“弹性体转移装置”可以互换使用，是指具有能够接受和转移材

料的表面的弹性体材料。示例性弹性体转移装置包括压印器、模具和掩模。所述转移装置会影响和/或促进从供体材料到受体材料的材料转移。

[0118] “弹性体”是指可以被拉伸或变形并且能够恢复到原始形状而不会实质上永久变形的聚合材料。弹性体通常会承受大量的弹性形变。可用的弹性体包括含有聚合物、共聚物、复合材料或者聚合物和共聚物的混合物的弹性体。弹性体层是指含有至少一种弹性体的层。弹性体层还可以包括掺杂剂和其他非弹性材料。可用的弹性体包括但不限于热塑性弹性体、苯乙烯材料、烯族材料、聚烯烃、聚氨酯热塑性弹性体、聚酰胺、合成橡胶、PDMS、聚丁二烯、聚异丁烯、聚(苯乙烯-丁二烯-苯乙烯)、聚氨酯、聚氯丁烯和硅酮。在一些实施方案中,弹性体压印器含有弹性体。示例性弹性体包括但不限于含硅的聚合物例如聚硅氧烷包括聚(二甲基硅氧烷)(即PDMS和h-PDMS)、聚(甲基硅氧烷)、部分烷基化的聚(甲基硅氧烷)、聚(烷基甲基硅氧烷)和聚(苯基甲基硅氧烷)、硅改性弹性体、热塑性弹性体、苯乙烯材料、烯族材料、聚烯烃、聚氨酯热塑性弹性体、聚酰胺、合成橡胶、聚异丁烯、聚(苯乙烯-丁二烯-苯乙烯)、聚氨酯、聚氯丁烯和硅酮。在一个实施方案中,聚合物是弹性体。

[0119] “适合的”是指装置、材料或基质具有足够低的弯曲刚度,以允许所述装置、材料或基质形成任何需要的外形例如能够与具有凸起部分的表面保形接触的外形。在具体的实施方案中,需要的外形是生物环境中的组织的外形。

[0120] “保形接触”是指在装置和接受表面之间建立的接触,所述接受表面可以是例如生物环境中的靶组织。在一个方面,保形接触包括可植入装置的一个或多个表面(例如接触表面)对组织表面的整体形状的宏观适应。在另一方面,保形接触包括能够形成基本不含空隙的紧密接触的可植入装置的一个或多个表面(例如接触表面)对组织表面的微观适应。在一个实施方案中,保形接触包括所述可植入装置的接触表面对组织的接受表面的适应,以形成紧密接触例如所述可植入装置的接触表面中没有与所述接受表面物理接触的表面积小于20%,任选没有与所述接触表面物理接触的所述可植入装置的接触表面小于10%,任选没有与所述接触表面物理接触的所述可植入装置的接触表面小于5%。

[0121] “杨氏模量”是材料、装置或层的机械性能,其是指给定物质的应力与应变的比率。杨氏模量可以如下公式表示:

[0122] $$E=\frac{(\text{stress})}{(\text{strain})}=\left(\frac{L_0}{\Delta L}\right)\left(\frac{F}{A}\right), \qquad (\text{I})$$

[0123] 其中E是杨氏模量,L_0是平衡长度,ΔL是施加应力下的长度变化量,F是施加的力,A是施加所述力的面积。杨氏模量也可以通过如下等式用Lame常数表示:

[0124] $$E=\frac{\mu(3\lambda+2\mu)}{\lambda+\mu}, \qquad (\text{II})$$

[0125] 其中λ和μ是Lame常数。高杨氏模量(或“高模量”)和低杨氏模量(或“低模量”)是给定材料、层或装置的杨氏模量大小的相对描述符。在一些实施方案中,高杨氏模量大于低杨氏模量,在一些应用中优选为约10倍,在另一些应用中更优选为约100倍,在一些应用中甚至更优选为约1000倍。在一个实施方案中,低模量层的杨氏模量小于100Mpa,任选小于

10Mpa，任选该杨氏模量选自0.1Mpa到50MPa。在一个实施方案中，高模量层的杨氏模量大于100Mpa，任选大于10Gpa，任选该杨氏模量选自1Gpa到100GPa。

[0126] “不均匀杨氏模量”是指材料具有的杨氏模量在空间上变化(例如随表面位置变化)。具有不均匀杨氏模量的材料任选可以以所述整个材料的总杨氏模量或平均杨氏模量描述。

[0127] “低模量”是指材料的杨氏模量小于或等于10Mpa，小于或等于5Mpa，或者小于或等于1Mpa。

[0128] “弯曲刚度”是材料、装置或层的机械性能，用于描述所述材料、装置或层对施加的弯矩的抗性。一般来说，将弯曲刚度定义为所述材料、装置或层的模量与惯性面积矩的乘积。具有不均匀弯曲刚度的材料任选可以用所述材料的整个层的总弯曲刚度或平均弯曲刚度描述。

[0129] 本文所述的是用于在生物环境中传感靶组织相关的参数和/或驱动靶组织的可植入生物医学装置，以及用于制造和使用所述可植入生物医学装置的方法。这些装置能够整合到生物组织的软的、弯曲的表面，并且可用于实时地且以高空间精度地检测和/或治疗医学病症。所述公开的装置和方法还包括特别适合在体内检测和/或驱动组织的装置和方法。所述方法依赖于可溶的、生物相容的且生物可吸收的基质，其中溶解和毛细管力可驱动包裹过程。纯的接地电极系统可用于证明这些系统的优点和潜在方面，但是同样的方法也与全部有源电子装置和光电子装置相兼容。

[0130] 下面参考附图对可植入生物医学装置及制造和使用所述装置的方法进行描述。为清楚起见，图中多个项可能没有标记，所述图可能不是按比例画的。多个图中同样的编号代表同样的项，用括号标出编号的项例如可植入生物医学装置100(1)-100(7)代表同一类中的个体，其也可能广义地标记成不用括号，例如可植入生物医学装置100。

[0131] 图1a示出了具有多个电子互连物106和电极108——其构成电子装置的一部分——的可植入生物医学装置100(1)的顶平面图，其被置于由生物可吸收基质102(1)支持的屏障层104(1)上或者被包封于其中。将异性导电膜(ACF)缆线110连接到可植入生物医学装置100(1)使得可以与电路板112通信，电路板112可用于与已知软件、存储装置、用户界面以及电源(未示出)连接以分析从装置100(1)获得的数据和/或以递送电磁辐射至装置100(1)。图1b示出了通过由线B-B确定的平面截取的可植入生物医学装置100(1)的横截面。互连物106被包封在屏障层104(1)中，并且与所述装置的中性机械平面(NMP)重合。图1c示出了通过由线C-C确定的平面截取的可植入生物医学装置100(1)的横截面。互连物106仍然位于屏障层104(1)中，但是电极108显示为暴露于环境中。在其他实施方案中(未示出)，包括电极108在内的整个电子装置都可以被包封在屏障层中。

[0132] 图2提供了具有包括垂直尺度或高度h、横向尺度或宽度b以及纵向尺度或长度L的物理尺度的可植入生物医学装置100(1)的顶透视图。可植入生物医学装置100(1)可以具有任何规则或不规则的形状，但是通常是正方形或矩形的形式。

[0133] 图3示出了具有形成电子装置的一部分的岛302和桥304的可植入生物医学装置100(2)的顶平面图。岛302和桥304至少部分被屏障层104(2)包封，并且由生物可吸收基质102(2)支持。例如，岛302可以是由桥304连接的刚性半导体组件，其可以具有起伏的、蜿蜒的或曲折的构型以使其具有高度的柔性、可弯曲性、适应性或可压性。桥304可以被完全置

于所述岛的平面内，或者桥304的至少一部分可以垂直地延伸超出所述岛的平面，使得在每个桥304的至少一部分的下方存在空隙。

[0134] 图4示出了除具有生物可吸收基质102(3)、屏障层104(3)和电子装置组件404例如互连物、电极、岛和桥等之外还具有生物相容层402的可植入生物医学装置100(3)的侧平面图。

[0135] 图5a和5b提供了具有网状结构的可植入生物医学装置100(4)和100(5)的示意图。图5a示出了具有触角网状结构的电子装置，其中半导体组件502至少部分被屏障层和/或生物相容层508包封。层508与半导体组件502的近端504在物理上连接，但是与半导体组件502的远端506在物理上分离。在一些实施方案中，每个半导体组件502在其远端506与各个其他半导体组件分离。在其他实施方案中，两个或多个半导体组件502的组可以与相邻的半导体组件502的其他组在物理上分离。生物可吸收基质102(4)为所述网状电子装置提供支持。

[0136] 图5b示出了具有多孔的网状结构的电子装置，其中岛302和桥304形式的半导体组件至少部分被屏障层和/或生物相容层510包封。层510中含有孔512，层510的孔512中的材料已经例如通过反应离子蚀刻法被除去。生物可吸收基质102(5)为所述网状电子装置提供支持。多孔的网状结构不限于含有岛和桥的电子装置。可以从本文所述的任何电子装置中除去屏障层和/或生物相容层的材料以形成孔。例如，蚀刻除去半导体组件502之间的材料但是留下连接的近端504和远端506的可植入生物医学装置100(4)(图5a)会形成多孔的网状结构。

[0137] 图6提供了流程框图600，示出制造具有网状结构的可植入生物医学装置100例如100(4)和100(5)的示例性步骤。在步骤604中，在基质上提供了牺牲层。在步骤606中将第一电介质层涂布到所述基质上的牺牲层，并且在步骤608中将至少一个无机半导体组件放置或者装配到所述第一电介质层上。在步骤610中，将所述至少一个无机半导体组件的一部分用第二电介质层覆盖，以产生具有暴露的远端的被覆盖的无机半导体组件。在步骤612中，将电极放置到与所述无机半导体组件的暴露远末端在物理上接触的位置。然后，在步骤614中将所述第一电介质层和第二电介质层除去以产生网状结构。在步骤616中，将所述基质上的牺牲层除去(例如溶解掉或蚀刻掉)，以留下基本上不含基质的网状结构。在步骤618中将所述基本上不含基质的网状结构转移到生物可吸收基质，例如使用转印如干接触转印。

[0138] 图7提供了流程框图700，示出将生物医学装置100植入并任选使用所述植入的生物医学装置驱动靶组织和/或传感与所述靶组织相关的参数的示例性步骤。在步骤704中，提供可植入生物医学装置100。然后，在步骤706中使所述可植入生物医学装置与生物环境中的靶组织接触，并且在步骤708中所述可植入生物医学装置中的生物可吸收基质至少部分被吸收，以建立所述可植入生物医学装置和所述靶组织之间的保形接触。在任选的步骤710中，所述靶组织被驱动。在任选的步骤712中，可以在所述靶组织的表面产生电压、电磁辐射或电流。在另一个任选的步骤714中，可以传感与所述靶组织相关的参数。在任选的步骤716中，可以测量所述靶组织表面的电压、电磁辐射或电流。用于驱动所述靶组织的步骤710和712以及用于传感与所述靶组织相关的参数的步骤714和716不是互斥的。例如，在一个实施方案中，可植入生物医学装置的半导体组件的一部分可以驱动所述靶组织，而另一部分传感与所述靶组织相关的参数。在另一个实施方案中，可植入生物医学装置的全部的半导体组件可以交替地传感和驱动，例如根据反馈回路。

[0139] 图8a和8b示出了分别具有平坦接触表面802和纳米结构化的或微米结构化的接触表面804的可植入生物医学装置100(6)和100(7)的侧平面图。如图8所示，屏障层104与所述靶组织接合。但是，在可选择的实施方案中，生物可吸收基质102可以与所述靶组织接合，并且生物可吸收基质102可以是平坦的或者结构化的。结构化的接触表面804具有纳米尺寸的或微米尺寸的凸起部分806例如倒刺808、刺突810和突起812，其可以从可植入生物医学装置100(7)的表面延伸长度x。

[0140] 在一些实施方案中，可植入生物医学装置有利地利用丝作为生物可吸收基质。薄膜形式的丝是生物相容的、FDA批准的、光学透明的、机械鲁棒的(高机械模量和韧度)以及柔性的。它还与水加工相容，其保留了敏感的电子功能并且能够进行化学和生物学功能化。存在多种氨基酸侧链促进了用于将丝功能化的耦合化学作用。丝还是水溶性的，其可设计控制的蛋白水解生物降解(产生非炎性的氨基酸)速率范围从数分钟，到数小时，至数年。

[0141] 其他一些显示具有与丝相似的特征或类似于丝的性质的天然聚合物包括但不限于壳聚糖、胶原、明胶、琼脂糖、甲壳质、聚羟基脂肪酸酯、普鲁兰(pullan)、淀粉(直链淀粉、支链淀粉)、纤维素、透明质酸或其任意组合。

[0142] 丝可以从多种天然来源获得，例如从家蚕(Bombyx mori)或金丝蜘蛛(Nephila clavipes)获得。本发明的实施方案所用的丝溶液可以从例如含有溶解的蚕丝(例如来自家蚕)、溶解的蜘蛛丝(例如来自金丝蜘蛛)的溶液或者含有重组丝(例如来自细菌、酵母、哺乳动物细胞、转基因动物或者转基因植物)的溶液中获得。

[0143] 在一个实施方案中，所述生物可吸收基质的丝可以是丝蛋白，其由反向平行的β折叠组成并具有主要由重复氨基酸序列$(Gly-Ser-Gly-Ala-Gly-Ala)_n$组成的初级结构。已知丝蛋白以三种结构排列，称为丝I、II和III。丝I是丝蛋白的天然的、非结晶的形式，如同从家蚕丝腺中释放出的丝的结构。丝II是指纺成的丝中的晶态排列的丝蛋白分子，其强度更大。丝III主要在丝蛋白溶液的界面(即空气-水界面、水-油界面)处形成。在本公开的可植入生物医学装置中，可以使用丝I、II和/或III。

[0144] 依据已发表的方法，丝基质通常由来自家蚕茧的材料制备。见Sofia,S.,McCarthy,M.B.,Gronowicz,G.& Kaplan,D.L.Functionalized silk-based biomaterials for bone formation.J.Biomed.Mater.Res.54,139-148(2001);Perry,H.,Gopinath,A.,Kaplan,D.L.,Negro,L.D.& Omenetto,F.G.Nano-and micropatterning of optically transparent,mechanically robust,biocompatible silk fibroin films.Adv.Mater.20,3070-3072(2008);以及WO 2008/108838。简言之，将所述茧在0.02M的碳酸钠水溶液中煮沸60分钟，除去丝胶蛋白，丝胶蛋白是一种在所述茧中结合丝蛋白细丝、但是能够诱导不希望的免疫应答的水溶性糖蛋白。在60℃用溴化锂水溶液溶解所述丝蛋白纤维，随后通过透析除去溴化锂。离心然后微滤除去微粒以产生含有最少量污染物的8-10％丝蛋白溶液。

[0145] 使用替代的方法，可以用有机溶剂制备丝溶液，如WO 2008/108838所述，其在此以引用方式全文纳入本文。在丝材料的制备中使用有机溶剂可以改变丝材料的生物相容性和物理特征。例如，将丝膜浸入有机溶剂例如甲醇中可以引起水合的或溶胀的结构脱水，导致结晶并因此丧失在水中的溶解性。此外，使用有机溶剂可以使所述丝材料更少地被降解。

[0146] 如上所述，与水性溶剂相比，所述丝溶液中存在有机溶剂可以产生具有更多结晶

结构而不是无定形结构的丝基质。例如，这种现象可以用于控制所述丝的生物吸收速率。因此，依据所希望的吸收速率，可以使用任何适合的水溶液：有机溶液的比例制备所述丝溶液，例如100％的水、约80％的水、约60％的水、约50％的水、约40％的水、约20％的水、约10％的水。

[0147] 另外的技术可以用于控制所述丝基质的生物吸收速率。例如，通过改变基质材料、基质厚度、交联、链间氢键合的程度或范德华力和/或分子排列(例如通过单轴或双轴拉伸、纺成纤维和/或编织)可以改变吸收速率。在一个实施方案中，在装置植入时可能需要快速吸收所述生物可吸收基质。可例如通过用水或盐水洗涤所植入的装置来加快生物吸收。

[0148] 其他生物可吸收聚合物包括但不限于生物聚合物、合成聚合物、蛋白质、多糖、聚癸二酸甘油酯(PGS)、聚二恶烷酮、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚乳酸(PLA)、胶原、壳聚糖或其任意组合，这些可以单独用作生物可吸收基质或者可以加入到所述丝溶液中以产生复合丝基质。在一个实施方案中，基质含有约50体积％到约99.99体积％的丝蛋白溶液以及约0.01体积％到约50体积％的其他聚合物。

[0149] 在一些方面中，本文所述的可植入生物医学装置可以用于药物递送。在一个实施方案中，一种或多种治疗剂以液体、凝胶、分散的固体或其他任意适合的物理形式可被包封在所述基质材料中，以在所述基质被吸收后被给予患者。为形成这些治疗上增强的基质材料，可以在形成所述基质之前将所述丝或其他生物可吸收聚合物溶液与一种或多种治疗剂以及任选的可药用载体混合。可以使用不溶解所述生物可吸收材料的任何药物载体。

[0150] 在一些实施方案中，本发明的可植入生物医学装置被用于给予、递送和/或活化提供给受试者的治疗剂。在该方面的一个实施方案中，所述生物可吸收基质是给予到生物环境和/或与靶组织接触后释放治疗剂的多功能组件。例如，本发明包括具有包埋的治疗剂的生物可吸收基质，所述治疗剂例如药物(例如小分子治疗药物)、纳米微粒和/或生物分子例如蛋白质、肽、寡核苷酸(例如DNA或RNA)等。本发明的这一方面可用于一系列治疗应用，包括控释治疗剂和/或靶向给予治疗剂到选择的组织类型。在这些实施方案中，所述治疗剂的释放可以通过由吸收与靶组织接触的生物可吸收基质所介导的过程而发生。本发明包括可植入装置和系统，其中所述电子装置组件经热方式介导治疗剂从所述生物可吸收基质的释放，所述热方式例如通过局部加热所述可植入装置的组件例如所述生物可吸收基质。本发明包括可植入装置和系统，其中所述电子装置组件经如下过程介导治疗剂从所述生物可吸收基质释放，所述过程即由产生和控制局部电场驱动的过程例如用于释放蛋白质或肽的电泳过程。本发明包括可植入装置和系统，其中所述电子装置组件经由吸收电磁辐射驱动的过程介导治疗剂从所述生物可吸收基质的释放和/或活化。在一个实施方案中，所述可植入装置包括能够在从所述生物可吸收基质释放的过程中和/或释放以后以光学方式激活治疗剂的电子装置组件例如激光或LED阵列。本发明的该方面可用于治疗应用，包括光疗。

[0151] 可与本文所述的装置结合使用的治疗剂包括但不限于小分子；蛋白质；肽；核苷酸；核酸；碳水化合物；单糖；细胞；基因；抗血栓药；抗代谢药物；抗凝血剂；抗有丝分裂物质；纤溶剂；抗炎甾体；单克隆抗体；维生素；镇静剂；类固醇；催眠剂；抗感染药例如抗生素和抗病毒剂；化学治疗剂(即抗癌剂)；前列腺素；放射性药物；抗排斥反应药；镇痛药；抗炎药；激素例如类固醇；生长因子(抑制因子和促进因子)例如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子和血管内皮生长因子；抗

血管生成蛋白质例如内皮他丁(endostatin)、多糖、糖蛋白、脂蛋白及其任意组合。

[0152] 例如，当接受来自植入到治疗位点的生物医学装置的电磁辐射后，通过体内生物环境循环的治疗药物可以被激活。具体地，可以使用电磁波谱的紫外线和可见光区内的能量。

[0153] 通过下述非限制性实施例可以进一步理解本发明。

[0154] 实施例1 丝上的硅电子装置作为至生物可吸收的可植入装置的路径

[0155] 许多已经存在的和设想中的可植入生物医学装置的类型需要高性能电子装置/传感器。避免生物相容性中一些长期挑战的方法包括随着时间的推移其系统的一些部分或全部在体内被吸收的构造体。该实施例描述将单个的晶体硅电子装置集成到水溶的且生物相容的丝基质上的策略，其中所述硅是纳米膜的形式。对于电、弯曲、水溶解和动物毒性的研究表明，该方法可以为将来的生物医学装置和临床应用提供许多可能性。

[0156] 先进的可植入生物医学装置在临床应用中具有很大的潜力。允许插入到体内以建立与多种器官的弯曲表面的保形接触的系统必须是柔性的和生物相容的。所述保形特征和柔性特征可以通过最近报道的有机的、无机的和基于纳米材料的电子装置实现。另一方面，由于对许多有机和无机材料的生物学反应的复杂性，达到生物相容性可能具有挑战。能够在很大程度上避免该长期问题的理想解决方案包括用可溶的和可生物降解的材料构建所述电子装置，这样随着时间的推移所述装置只是会消失或被吸收。或者，可以将所述装置的很大一部分设计为被吸收，从而只留下足够小量的材料以使至于其诱导的生物应答是可忽略的。该方法的优势在于其不需要开发整套生物可降解电子材料，但是仍然能够生产以适于所述应用的速率消耗整体材料部分的完整系统。该实施例描述了基于硅纳米膜的硅电子装置与丝蛋白的生物可降解薄膜基质的结合，用于产生大部分可在体内被吸收的柔性系统和装置。使用硅提供了高性能、良好的可靠性、以及操作鲁棒性。因为鲁棒的机械性能、调节溶解的能力和/或从数小时到数年的生物降解速率、形成非炎性氨基酸降解产物以及可选择在环境条件下制备所述材料以保持敏感的电子功能，所以丝与其他生物可降解聚合物例如聚乙醇酸、聚(L-乳酸)以及胶原相比具有吸引力。

[0157] 图9示出了构建过程示意图。硅单晶纳米膜(厚度约260nm p-型，SOITEC，France)用于构建聚酰亚胺(PI)超薄片上的晶体管。简言之，将掺杂硅纳米膜转印到被铸塑到硅晶片(即用于加工的载体晶片)上的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA，约100nm，A2 PMMA，MicroChem，USA)的薄牺牲层上的PI(PI，约1.2μm，Sigma Aldrich，USA)膜上。在转印后，一系列制造过程(包括光刻、反应离子蚀刻、等离子体增强的氧化物化学气相沉积以及金属的电子束蒸发)形成由金属线连接的硅金属氧化物场效应晶体管。接着，旋涂一层PI(约1.2μm)以包封所述有源装置并将其置于中性机械平面附近。干法蚀刻所述聚合物层以完成分离装置阵列在PMMA上的装配，如图9(a)所示。接着，用丙酮溶解所述PMMA以从所述载体晶片释放所述装置。将这些装置置于聚二甲基硅氧烷(PDMS，Sylgard 184，Dow Corning，USA)转移压印器的表面上，如图9(b)所示。通过转印将所述装置递送至硅基质上的旋转铸塑丝膜(图9(c))或游离丝膜(图9(d))。为达到高效率的转移，以2000rpm到3000rpm的旋转速率旋涂30s将约7％的水性丝溶液旋涂到所述装置的背面，同时在所述PDMS压印器上。所述丝层作为转移的粘合剂，所述转移包括首先在热板(约110℃)上建立与所述丝基质的保形接触，然后缓慢收回所述压印器。如图9(d)中示意图所示，该过程产生了其中所述基质是水溶的且可吸收、但

所述装置是不水溶的且不可吸收的系统。重要的一点是所述装置可以在非常小的空间(是否互连依赖于所述应用)、用非常小总量的材料构建,以此提供最小化其对生物的影响的可能性。另外,可以将加工所述丝的模式设计为产生如此例中的快速溶解速率或者经数年降解。

[0158] 图10(a)示出了具有转印的硅装置的游离丝膜。图10(a)的中图和右图表明了所述系统的机械柔性。在这些水平的弯曲(曲率半径R约5mm)下,没有发现机械失败或粘附失败。据估计,所述弯曲在所述丝膜顶表面上诱导的应变(约25μm,弯曲半径约5mm)为约0.25%。电学测量典型的n通道装置显示出预期的性质(图10(b)中的实线)。这里,通道的长度和宽度分别是13μm和100μm,栅氧化层厚度是50nm。从图10(b)的左图的转移曲线计算的电子迁移率、阈值电压和开/关比分别是约500cm^2/V s、约0.2V和>10^4。图10(b)的右图示出了在不同栅偏压下电流-电压特性。所述栅泄露电流小于10纳安。而且,在将所述丝基质溶于水继而将所述装置过滤到滤纸上后表征所述nMOS晶体管(图10(b)中的虚线)。即使在溶解后,所述晶体管发挥功能时特征只有适度改变。从所述转移曲线估计的电子迁移率、阈值电压和开/关比分别是约440cm^2/V s、约0.5V和>10^4。

[0159] 该溶解过程依赖于丝在水中分解、留下作为接下来被蛋白水解活性降解的产物的蛋白质的能力。所得丝蛋白是美国食品和药品管理局(FDA)批准的能够产生可用于细胞代谢功能的非炎性氨基酸降解产物的生物相容材料。此外,基于加工模式,可以调节所述丝基质的机械性能以匹配所需的韧度水平。为阐明该过程,室温条件下将典型的装置浸入盛满水的平皿后,在多个时间点收集图像。如图11(a)和11(b)所示,观测到约25μm厚的丝基质在3分钟内完全溶解。图11(c)示出了恢复到滤纸片上的装置。由于大多数该类型的可植入装置由所述基质组成并且因为使用标准微电子技术甚至可进一步减小所述有源装置的尺寸,溶解后只留下非常少的或者可忽略的不可吸收材料的剩余物。

[0160] 将相似类型的装置植入到动物中以确定所述炎性反应。与以前的描述相似,此处所述装置由掺杂硅、二氧化硅和用PI包封的金属层构成。由于已知PI和金是生物相容的,所以主要关注的是硅和二氧化硅。近期关于多孔的硅纳米粒子和二氧化硅的报道表明用于晶体管的Si/SiO_2组件具有生物相容性的可能性。为直接检测该问题,将样本皮下植入到小鼠(图12左图和中图)并在两周后回收。结果显示,在该时间窗中所述膜部分溶解,并且在植入点周围没有发生任何炎症。所述小鼠未显示出任何形成脓肿或者液体聚集的迹象,并且可以观察到所述丝载体到所述皮下层中的初始聚集。如图12右图所示,所述植入物的尺寸估计比原始植入装置小约15%-20%,并且可观察到几个晶体管结构的分离。虽然还需要其他研究,但是这些初始的体内测试显示出这种形式的生物可降解电子装置的一些前景。

[0161] 总之,已经开发了非传统的材料加工和装置制造方法,用于大部分被吸收但不是全部被吸收的一类可植入生物医学装置。所述系统将FDA批准的生物材料基质、丝和硅纳米材料的电子装置进行组合。初步的体内毒性和炎性评估显示对活体动物没有有害影响。这种类型的技术可以开启用于将高性能柔性电子装置插入可植入生物医学装置的多种可能的应用。此外,由于丝是已知最坚韧的纤维形式的天然生物聚合物,该基质提供了可依据其开发多种此类可植入装置的合适基础基质,其中组件的体内寿命可以被调节为从短期到长期,从数小时到数年。

[0162] 参考文献

[0163] K.D.Wise,A.M.Sodagar,Y.Yao,M.N.Gulari,G.E.Perlin,and K.Najafi,Proc.IEEE 96,1184(2008).

[0164] Y.Sun and J.A.Rogers,Adv.Mater.(Weinheim,Ger.)19,1897(2007).

[0165] Q.Cao and J.A.Rogers,Adv.Mater.(Weinheim,Ger.)21,29(2009).

[0166] S.R.Forrest,Nature(London)428,911(2004).

[0167] Y.Wang,D.D.Rudymb,A.Walsh,L.Abrahamsen,H.-J.Kim,H.S.Kim,C.Kirker-Head,and D.L.Kaplan,Biomaterials 29,3415(2008).

[0168] C.Vepari and D.L.Kaplan,Prog.Polym.Sci.32,991(2007).

[0169] D.-H.Kim,W.M.Choi,J.-H.Ahn,H.-S.Kim,J.Song,Y.Y.Huang,Z.Liu,C.Lu,C.G.Koh,and J.A.Rogers,Appl.Phys.Lett.93,044102(2008).

[0170] D.-H.Kim,J.Song,W.M.Choi,H.-S.Kim,R.-H.Kim,Z.Liu,Y.Y.Huange,K.-C.Hwang,Y.-W.Zhang,and J.A.Rogers,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.105,18675(2008).

[0171] R.L.Horan,K.Antle,A.L.Collette,Y.Wang,J.Huang,J.E.Moreau,V.Volloch,D.L.Kaplan,and G.H.Altman,Biomaterials 26,3385(2005).

[0172] H.-J.Jin,J.Park,U.-J.Kim,R.Valluzzi,P.Cebe,and D.L.Kaplan,Biomacromolecules 5,711(2004).

[0173] H.J.Jin,J.Park,V.Karageorgiou,U.J.Kim,R.Valluzzi,R.Cebe,and D.L.Kaplan,Adv.Funct.Mater.15,1241(2005).

[0174] J.D.Yeager,D.J.Phillips,D.M.Rector,and D.F.Bahr,J.Neurosci.Methods 173,279(2008).

[0175] J.-H.Park,L.Gu,G.V.Maltzahn,E.Ruoslahti,S.N.Bhatia,and M.J.Sailor,Nature Mater.8,331(2009).

[0176] 实施例2:用于超薄的、保形的生物集成电子装置的可溶丝蛋白膜

[0177] 能够与所述生物组织的软的、弯曲的表面紧密的、无损伤性集成的电子装置为诊断和治疗疾病以及为改进脑-机接口提供了重要的机会。该实施例描述了依赖于由丝蛋白生物可吸收基质支持的超薄电子装置的生物接合系统类型的材料策略。将所述装置安装到组织上,然后使所述丝溶解和吸收,可起始在生物/非生物界面处由毛细管力驱动的自发的保形包裹过程。所述电子装置的特异性网状物设计和超薄形式可确保对所述组织的最小应力以及高度保形的覆盖,即使对于复杂的弯曲表面也是如此。对于所述材料和基本机理的实验和理论的结合研究揭示了关键的机制。在体内,对于猫科动物模型的神经作图实验表明了该类技术的一种使用模式。这些概念提供了这样的可植入或外科装置的能力,即该装置在基于晶片的技术的装置或已知形式的柔性电子装置之外。

[0178] 用于生物集成的电子装置的策略必须克服与半导体晶片的硬的、平坦的表面与生物系统的软的、弯曲的组织之间的不匹配相关的挑战。这些机械性质和形式的不同几乎总会导致所述生物/非生物界面的低精度偶联,并限制长期的组织健康。在设计用于脑-计算机接口(BCI)的系统中所述困难是最显著的,并且所述解决方案也许是最重要的。由连接用于基于晶片的常规电子装置的平坦平台的尖针(典型地为具有宽度约80μm、长度约1.5mm且高度约400μm的底座的针的10×10阵列)组成的刺入性微电极阵列对于BCI研究是宝贵的,但是其会损伤所述组织并且不能提供长期的电界面稳定性。以能够最小化损伤并提供很大

稳定性改善的非刺入性的表面电极系统可以达到相当的BCI性能。标准的临床硬膜下电极阵列可用于BCI，但是其宽间距(约1cm)的、大接触电极(直径约0.35cm)在空间上对脑表面上的电信号采样不足。减小所述测量点的间隔和尺寸能够通过提供对高时空频率的信号的接入而提高BCI性能。但是，这种设计需要对高度卷曲的脑表面的极好保形覆盖，以确保所述脑表面和所述电极之间的直接偶联。

[0179] 减少所述基质的厚度会降低所述弯曲刚度，以此提高保形接触。遗憾的是，设计用于研究的临床阵列、甚至最薄的装置所具有的厚度(分别是700μm和>10μm)大于所需要的厚度。在常规设计中，超薄的几何形状(即<10μm；越薄越好)是不现实的，因为在制造或植入过程中所述膜不足以支持自身以被有效操作。另一个缺点是即使是非常薄的柔性系统也只能包裹具有零高斯曲率(即可展开的表面例如圆柱体和圆锥体)的形状。组织例如脑的复杂表面不引入折叠或对折是不可能的。该实施例通过组合使用高度开放的超薄电子装置(低至<3μm)和装配在牺牲的、生物可吸收的丝蛋白基质上的网状物几何结构给出了对这两个问题的解决方案。

[0180] 丝对于该应用是一种有吸引力的生物聚合物，因为其是光学透明的、机械鲁棒的且柔性的薄膜形式；与水处理相容；能够进行化学和生物学功能化；并且其是生物相容的、生物可吸收的并且可以以可设计的溶解速率溶于水。此外，还证明了丝膜用作晶体管和多种类型的光电子装置的平台的能力。为本文所述的目的制备丝基质的方法起始于来自家蚕茧的材料，然后依据公开的步骤进行。简言之，将所述茧在0.02M的碳酸钠水溶液中煮沸60分钟，以除去丝胶蛋白，丝胶蛋白是一种在所述茧中结合丝蛋白的细丝、但是能够诱导不希望的免疫应答的水溶性糖蛋白。在60℃用溴化锂水溶液溶解所述丝蛋白纤维，随后通过透析除去溴化锂。离心然后微滤除去微粒以产生含有最少量污染的8-10％丝蛋白溶液。将少量所述溶液涂在平的聚二甲基硅氧烷(PDMS)片上，然后在空气中结晶(约12h)，随后将所得的均匀膜(厚度为20-50μm)(图13a)从所述PDMS上取下，用于与分开制造的电子装置集成。

[0181] 对于下述的系统，聚酰亚胺(PI)用作设计用于被动神经记录的电极阵列的支持物。控制装置由其他类似的布局构成，但是其是使用标准光刻步骤直接应用于厚度为25μm和75μm的市售PI膜(Kapton，DuPont)上形成的(图14)。结合到所述阵列的一个末端的电极垫的各向异性导电膜(ACF)提供到所述外部数据获取系统的电连接(图15)。由于有或无网状物布局的超薄PI膜的极度的柔性和机械脆性，因而不能对其进行有效操作以进行加工、互连或植入到脑上。对于这些情况，将所述制造方法开发的PI层旋转铸塑到涂有聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)牺牲膜的硅晶片上(图13b的左图)。制造所述电极后，对所述网状结构装置进一步蚀刻以除去不需要的PI部分。通过用丙酮溶解所述PMMA层、将所述整套装置转印到丝膜上并使其与ACF连接、产生易于操作的生物可吸收神经记录系统来完成所述加工。参见图13b中的示意图和图像。在所有情况下，所述电极阵列均由30个(6×5格局)测量电极(Au，150nm)构成，其中每个测量电极尺度均为500μm×500μm并且间距2mm。到每个电极的互连导线被薄的(约1.2μm)PI涂层保护以阻止其与所述组织接触。所述制造步骤的细节见方法部分。通过将所述电极阵列置于脑上然后用生理盐水冲洗以溶解所述丝以此诱导所述装置自发的、保形的包裹来植入所述电极阵列，如图13c中的网状物设计示意图所示。

[0182] 图16a中的连续图像示出了插入温水(约35℃)的代表性实例(7μm厚的PI膜，连接到厚度约25μm的丝基质上的ACF)的溶解过程。随着所述丝基质的消失，由于其对厚度的立

体依赖性，总的弯曲刚度EI迅速减小。图16b和图16d示出了PI厚度为2.5μm和7μm时的计算结果。为突出降低厚度的益处，插图示出了两种情况下的EI比。虽然可以通过调节所述丝蛋白的二级结构而设计控制所述溶解速率，但是EI的这些变化可被设计为在数秒到数年的时间内发生，取决于需求。作为实例，图16c示出了用乙醇稍微处理的丝膜的溶解速率(左图)，以及在采用更彻底的乙醇处理的装置中计算的EI时间依赖性(右图)。详细条件见下文。通过将处理时间延长到数天或数周，所述溶解时间可以延长更多；相应的EI时间依赖性见图17。

[0183] 为检查这些系统与相关表面保形的能力，根据图13c所示的基本步骤使用人脑模型进行了实验。图18提供了用生理盐水清洗后多种情况下的图像，其包括不含丝的较厚对照装置。清楚地，所述保形覆盖范围随着厚度的降低而增加，所述网状物设计提供了进一步的改进，如图18d、19和20所示。为揭示基本的机制，对抓取所述脑的曲率的某些基本特征的界限清楚的表面进行了系统和定量研究。第一组实验在分离的且重叠的圆柱体表面上包裹所述装置。图21a示出了装置的最简单的情况，其中弯曲刚度为EI、厚度为h、宽度为b，长度为2L，包裹在半径为R的圆柱体上。如下所示，就材料特征和几何形状而言，可以对图13中多层结构写出EI的解析式。未包裹的状态(图21a的上图)对应于零能量。包裹状态(图21a的中图)的能量由两部分构成：薄膜的弯曲能量$U_b=EIL/R^2$和所述薄膜与所述圆柱体之间的粘附能量$U_a=-2\gamma bL$，其中γ是每单位面积的粘附能量。对于能量有利的包裹状态，$U_b+U_a\leq 0$，其得出：

[0184]
$$\gamma \geq \gamma_c = \frac{EI}{2R^2 b}. \tag{1}$$

[0185] 图21a的下图通过一系列实验(图22)比较了上述关系。数据与每单位面积的粘附能量γ相一致，数量级为10mJ/m^2，其与报道的湿界面的值相当。减少厚度提供了显著的益处，例如当h<约15μm时对于R为约1cm只用毛细管粘附力包裹圆柱体是可能的。

[0186] 重叠的圆柱体对代表所述脑的脑回的简单模型。图21b示出了半径为R、中心间距为2d并且在角位$\theta_0\sin^{-1}[d/(R+r_0)]$由半径为$r_0$的平滑弧连接的圆柱体。至于单圆柱体，未包裹状态(图21b的上图)的能量定为0。所述包裹的构型包括膜的弯曲能量和所述界面的粘附能量，其依据(细节见下文)：

[0187]
$$U_2 = \frac{EI}{R}\left[\frac{R\theta\sin\theta}{d-R\sin\theta} - \left(\frac{\gamma}{\gamma_c}-1\right)\left(\frac{L}{R}+\theta-\frac{d\theta}{R\sin\theta}\right)\right]. \tag{2}$$

[0188] 其中γ_c在式(1)中给出，θ是所述薄膜与一个圆柱体的接触角，其是通过最小化U_2以得出下式确定：

[0189]
$$\frac{R\sin\theta}{d-R\sin\theta} + \frac{dR\theta\cos\theta}{(d-R\sin\theta)^2} - \left(\frac{\gamma}{\gamma_c}-1\right)\left(1-\frac{d}{R\sin\theta}+\frac{d\theta\cos\theta}{R\sin^2\theta}\right)=0. \tag{3}$$

[0190] 式3的解采用$\theta=\theta(d/R,\gamma/\gamma_c)$的形式。对于$\gamma_c<\gamma_c$，所述能量在θ=0时具有最小值，并且所述膜不包裹在所述圆柱体周围。对于$\gamma_c\leq\gamma<\gamma'_c$，部分包裹产生接触角θ(即角

度介于0和θ＜θ0之间的接触）。其中γ'c在θ＝θ0时由式（3）得出：$\gamma_c' = \gamma_c\left\{1+(1+\lambda)R^2/\left[(1-\lambda)r_0^2\right]\right\}$和$\lambda = r_0 d\Big/\left\{(R+r_0)\sqrt{(R+r_0)^2-d^2}\sin^{-1}\left[d/(R+r_0)\right]\right\}$。

对于γ≥γ'c，包裹是完全的（角度介于0和θ0之间的保形接触）。通过将式(3)与图23的实验进行比较，得出的每单位面积的粘附能量为γ＝10mJ/m^2。结果见图21b的下图，其中所述参数大致对应于所述脑模型的特征：R＝6.14mm、d＝5.93mm，r0＝1.72mm。（实验图像见图23）。保形接触的临界厚度是h0＝4.9μm，即比约4.9μm薄的装置可达到该表面上的保形接触。所述实验结果与该计算相一致。

[0191] 圆柱表面如图21a和21b所示的那些是可展开的；但是脑是不可展开的。作为不可展开表面的模型，对半球形基质的情况进行了检查。图21c示出了具有厚度为7μm和2.5μm的片状物设计以及厚度为2.5μm的开放网状布局的电极阵列的结果，各自均位于曲率半径为6.3mm的玻璃半球上。仅以水毛细作用力作为所述粘附力，所述网状电极阵列达到很好的保形接触。所述片状物即使对于最薄的（即2.5μm）情况也显示出相对差的接触，具有大的皱褶。图21d的左图示出了包裹到半径为R的球体上的半径为r+w的环形膜的情况。中间绿色部分代表半径为r、拉伸刚度为$(Eh)_{PI}$且等双轴弯曲刚度为$(EI)_{PI}$的PI板。黄色的环对应于PI和Au的多层结构，其宽度为w、拉伸刚度为$(Eh)_{composite}$、等双轴弯曲刚度为$(EI)_{composite}$。对于包裹在所述球体周围的膜，所需要的单位面积最小粘附能量解析为：

[0192]

$$\gamma_c^{sheet} = \frac{(EI)_{PI}}{R^2} + \frac{(Eh)_{PI}}{r^2}\int_0^r\left(1-\frac{R}{x}\sin\frac{x}{R}\right)^2 x\,dx + \frac{2w(EI)_{composite}}{rR^2} + \frac{w(Eh)_{composite}}{r}\left(1-\frac{R}{r}\sin\frac{r}{R}\right)^2 \quad (4)$$

[0193] 仅由相应多层PI和Au的环状带构成的网状物设计模型见图21d的右图。在该情况下，每单位面积的最小粘附能量是：

[0194]

$$\gamma_c^{mesh} = \frac{(EI)_{composite}}{R^2} + \frac{w^2(Eh)_{composite}}{24r^2}\left(1-\sqrt{1-\frac{r^2}{R^2}}\right)^2 \quad (5)$$

[0195] 如果w<<r，式(4)中的γ_c^{sheet}总是大于式(5)中的γ_c^{mesh}，即$\gamma_c^{sheet}>\gamma_c^{mesh}$。推论是，所述开放的网状结构比相应的片状物需要的粘附能量低得多，以此导致保形覆盖的能力有很大提高，如图21e的左图所示。图24a示出了厚度最高达80μm的膜的临界粘附能量。当厚度为2.5μm且w/r＝4时，所述片状物的γ_c^{sheet}＝29.1mJ/m^2，其是所述网状物的γ_c^{mesh}＝2.4mJ/m^{2}的12倍。另外，所述网状物设计包括小于具有相似厚度的片状物的膜应变，其粗略的因数为w/r。对于所述实验的网状物系统，该比例为约1/4。结果是，对于0.1％的代表性临界起皱应变，接近2/3的片状物会起皱。在相同条件下，整个网状物产生完全的保形接触。最后，所述网状物的正常（剥离）界面应力只有所述片状物的界面应力的1/4（图21e的右图和图24b），这导致粘度增加以及施加到所述基质的力减少。细节见下文。

[0196] 对猫科动物模型的体内神经监测实验证明了这些优选机械方式的实际应用。所述测试包括安置于立体定向装置的麻醉的猫，使其眼睛聚焦于对向28×22度空间的显示器。

起始的开颅术和硬脑膜切开术暴露2×3cm的皮层区。所述电极阵列覆盖视皮层的大部分，如图25a、b和c的左图所示。视觉刺激包括以2Hz呈现1秒的全视野光栅漂移(drifting grating)，空间频率为0.5周/度。所述漂移在8个不同的位置上以两个不同的方向呈现(16种特异刺激)。

[0197] 使用三种类型的电极阵列进行比较：76μm和2.5μm厚的片状物和2.5μm厚的网状物。后两者包括可溶的丝支持物。图25a、b和c的左图像显示，随着厚度的降低(即图25a和b中分别为76μm和2.5μm)和所述网状物的引入(即图25c)，保形接触逐渐增加。图25a、b和c的右图证明降低所述电极厚度和所述网状结构对于脑活性的生理测量的有效性。具体地，这些图显示了在每个电极处测量的平均诱发反应，各自在对应于左图中图像的空间位置进行作图。每条曲线的背景颜色显示该电极上的诱发反应与整个阵列的所有反应的平均值之间的零延迟交互相关。图25c底部的颜色条提供了图25a、b和c中所用的全部颜色的数值比例尺。该测量可作为所述电极性能的定量度量，因为可预期刺激的均一性质能够在整个视皮质中诱发类似的反应。在每种情况下，记录30个电极通道中的28个，并评估诱发的电位反应，以从绿到红的着色显示。两个用灰色显示的通道作为局部参照。与所述平均反应有高和低相关性的通道分别记为绿色和红色。76μm(图25a)电极阵列呈现最少的具有良好反应的通道，因为许多电极接触不良。2.5μm阵列(图25b)显示出较好的保形接触，因此更多的通道具有良好的反应。2.5μm网状电极(图25c)显示出最好的性能，几乎全部的通道接触良好，并且具有高度相关的反应。图25d显示了来自2.5μm网状电极之一的代表性单通道数据。观测到具有很好的信号振幅和信噪比的睡眠梭状波。所选择的观测组与此前所述的系统机制研究相一致。

[0198] 总之，该实施例介绍了一类能够紧密集成到生物组织的软的、弯曲的表面的保形电子装置。所述方法依赖于可溶的、生物相容的且生物可吸收的基质，其中溶解和毛细管力可以以无损伤方式驱动包裹过程。虽然使用纯的接地电极系统来证明这些系统的优点和潜在方面，但是相同的方法也与全部有源电子装置和光电子装置相容。结果是，这些概念有可能会通过提供现有种类的可植入装置所不具有的能力而产生对于人类健康的重要技术。

[0199] 方法 厚电极阵列(>25μM)的制造。

[0200] 将厚度为25μm和75μm的市售PI膜(Kapton,Dupont,USA)附着到由涂有PDMS的玻片组成的临时载体基质。用丙酮、异丙醇(IPA)和去离子(DI)水清洗表面后，通过电子束蒸发形成均一的金属(Cr/Au,50/1450 A)涂层。光刻和摹制蚀刻(patterned etching)产生互连物线的阵列。通过仅留所述线的末端暴露的反应离子蚀刻对薄PI层(厚度约1.2μm)进行旋转铸塑和摹制。另外的沉积和摹制在这些位置形成正方形金属电极垫。使用另一节所述的步骤从涂有PDMS的玻片上剥离并结合到ACF缆线，以完成所述制造。图14提供了该过程的示意图和图像。

[0201] 薄电极阵列(<10μM)的制造。此例中的制造使用了涂有薄(约1.2μm)聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA,A2,MicroChem,USA)旋转铸塑层的载体硅晶片。所述装置基质由旋转铸塑到所述PMMA上的PI膜(Sigma Aldrich,USA)组成。用与所述制造厚装置的步骤类似的步骤形成金属电极和PI涂层。在制造后，通过溶解所述PMMA牺牲层释放所述超薄装置。用PDMS压印器进行转印将所述装置递送至干的丝膜基质，所述基质涂有约9％的丝溶液作为粘合剂。最后步骤包括结合ACF缆线。

[0202] 网状电极阵列(<10μM)的制造。所述制造顺序的第一和最后部分与前一节列出的步骤一致。仅有的不同是加入以下步骤来除去所述聚合物层的一些区域(即PI和其下面的PMMA):通过勾勒所述网状结构的掩模(在图26中设计)进行氧反应离子蚀刻。详细尺寸如下:厚度约2.5μm、接触电极尺寸500μm×500μm、网状物宽度约250μm(更详细内容见图19)。此蚀刻在所述电极垫形成后立刻进行。

[0203] ACF连接。首先将所述电极阵列上的接触垫与所述ACF缆线对齐。用金属夹施加压力,使用插在所述ACF和所述金属夹之间的PDMS片状物在接触垫区域上均匀地展开。然后,将被夹住的样本和ACF放入预热至约150℃的炉中约15min。该过程形成所述电极阵列与所述具有低电阻的ACF之间的强机械结合。

[0204] 采集系统。经各向异性传导膜(ACF)和常规的电极接合板将所述电极阵列连接到Neuralynx DigitalLynx数据采集系统。所述板见图27。图15示出了所连接的电极阵列、ACF带和电路板。

[0205] 动物实验。动物实验依据实验设计进行。通过腹腔注射硫喷妥钠(25mg/kg)进行麻醉。随后,在股静脉套管插入术过程中给予吸入的异氟烷。套管插入术后,通过输注硫喷妥钠(8-12mg/hr)以及间隔推注硫喷妥钠保持麻醉。通过使用EEG("睡眠梭状波"和慢波振荡的存在情况)、CO_2监测器(约4%)以及血压和心率监测器(约180-200bpm)持续监测麻醉水平。

[0206] 补充信息。丝溶解测试。通过改变丝膜的二级结构,可以设计所述膜溶解于水耗费的时长。在一些实施方案中,需要所述膜在数分钟或者数小时内溶解。使所述膜在数分钟内溶解不需要进行处理。通过暴露于70%乙醇中约5秒产生一些β折叠结构将所述溶解时间增加到约1小时。为确定溶解速率,制造51平方英寸的膜并将其暴露于乙醇5秒,然后将其放入室温水浴中,在水浴中一段时间后测量其干重。见图16c。

[0207] 所述薄膜的弯曲刚度。所述薄膜的横截面几何形状显示于图26a。有n个由PI(尺寸b×h、杨氏模量E_{PI}=2.5GPa、泊松比率v_{PI}=0.34)包围的金块(尺寸b_m×h_m、杨氏模量E_{Au}=78GPa、泊松比率v_{Au}=0.44)。所述薄膜的中性轴和底之间的距离是:

[0208]
$$y_0 = \frac{\frac{h}{2}\,\frac{1+\frac{2h'+h_m}{h}\left(\frac{E_{Au}}{E_{PI}}-1\right)\frac{nb_m h_m}{bh}}{1+\left(\frac{E_{Au}}{E_{PI}}-1\right)\frac{nb_m h_m}{bh}}}, \qquad (S1)$$

[0209] 其中h′是金块的底和薄膜之间的距离。所述薄膜的弯曲刚度是:

[0210]
$$EI = E_{PI}bh\left(\frac{1}{3}h^2 - hy_0 + y_0^2\right) + \left(E_{Au}-E_{PI}\right)nb_m h_m\left[\frac{1}{3}h_m^2 + h_m\left(h'-y_0\right) + \left(h'-y_0\right)^2\right]. \qquad (S2)$$

[0211] 丝背衬基质上的薄膜的弯曲刚度。丝背衬基质上的薄膜的横截面几何形状显示于

图26b。所述丝背衬基质的厚度为H、其杨氏模量E_{silk}=2.8GPa。所述薄膜的中性轴和底之间的距离是：

[0212]

$$y_0=\frac{\frac{h}{2}\frac{1+\frac{2h'+h_m}{h}\left(\frac{E_{Au}}{E_{PI}}-1\right)\frac{nb_mh_m}{bh}-\frac{E_{silk}H^2}{E_{PI}h^2}}{1+\left(\frac{E_{Au}}{E_{PI}}-1\right)\frac{nb_mh_m}{bh}+\frac{E_{silk}H}{E_{PI}h}}}{} \quad (S3)$$

[0213] 所述薄膜的弯曲刚度是

[0214]

$$EI=E_{PI}bh\left(\frac{1}{3}h^2-hy_0+y_0^2\right)+E_{silk}bH\left(\frac{1}{3}H^2+Hy_0+y_0^2\right)$$
$$+\left(E_{Au}-E_{PI}\right)nb_mh_m\left[\frac{1}{3}h_m^2+h_m\left(h'-y_0\right)+\left(h'-y_0\right)^2\right] \quad (S4)$$

[0215] 包裹在两个重叠的圆柱体周围的薄膜。所述束理论得出：所述薄膜的未包裹部分(图21b的中图所示的连接弧之上)是半径为r的环(的一部分)，半径r由下式给出：

[0216] $$r=\frac{d}{\sin\theta}-R \quad (S5)$$

[0217] 所述薄膜中的弯曲能量由下式得出

[0218]

$$U_b=EI\frac{1}{r^2}r\theta+EI\frac{1}{R^2}(L-r\theta)=EI\frac{\theta\sin\theta}{d-R\sin\theta}+\frac{EI}{R^2}\left(L+R\theta-\frac{d\theta}{\sin\theta}\right) \quad (S6)$$

[0219] 所述粘附能量是

[0220] $$U_a=-2\gamma b\left(L+R\theta-\frac{d\theta}{\sin\theta}\right) \quad (S7)$$

[0221] 所述包裹状态的总能量是上述弯曲能量和粘附能量的和，

[0222]

$$U_2=\frac{EI}{R}\left[\frac{R\theta\sin\theta}{d-R\sin\theta}-\left(\frac{\gamma}{\gamma_c}-1\right)\left(\frac{L}{R}+\theta-\frac{d\theta}{R\sin\theta}\right)\right] \quad (S8)$$

[0223] 其中γ_c在式(1)中给出。

[0224] 网状物设计的机械学模型。对于图21d的左图所示的片状物设计，所述薄膜被塑造成板。中心绿色部分代表PI板，其半径为r，拉伸刚度为$(Eh)_{PI}=\overline{E}_{PI}h$、等双轴弯曲

刚度为$(EI)_{PI}=\overline{E}_{PI}(1+\nu_{PI})h^3/12$，其中$\overline{E}_{PI}=E_{PI}/(1-\nu_{PI}^2)$是PI的平面应变模量。黄色的环是PI和Au的夹层复合物，其宽度为w，拉伸刚度为$(Eh)_{composite}=\overline{E}_{PI}h+(\overline{E}_{Au}-\overline{E}_{PI})h_m$、等双轴弯曲刚度为

$$(EI)_{composite}=\overline{E}_{PI}(1+\nu_{PI})h\left(\frac{1}{3}h^2-hy_1+y_1^2\right)+\left[\overline{E}_{Au}(1+\nu_{Au})-\overline{E}_{PI}(1+\nu_{PI})\right]\left[\frac{1}{3}h_m^2+h_m(h'-y_1)+(h'-y_1)^2\right]h_m,$$

[0225] 其中$y_1=\dfrac{\dfrac{h}{2}\cdot\dfrac{1+\dfrac{(2h'+h_m)h_m}{h^2}\left[\dfrac{\overline{E}_{Au}(1+\nu_{Au})}{\overline{E}_{PI}(1+\nu_{PI})}-1\right]}{1+\left[\dfrac{\overline{E}_{Au}(1+\nu_{Au})}{\overline{E}_{PI}(1+\nu_{PI})}-1\right]\dfrac{h_m}{h}}$是所述薄膜的中性轴和底之间的距离，$\overline{E}_{Au}=E_{Au}/(1-\nu_{Au}^2)$是Au的平面应变模量。所述包裹状态的总能量由所述薄膜中的弯曲能量和膜能量以及所述薄膜与球体之间的粘附能量组成，其解析为：

[0226]

$$U_{sheet}=\frac{\pi r^2}{R^2}(EI)_{PI}+\pi(Eh)_{PI}\int_0^r\left(1-\frac{R}{x}\sin\frac{x}{R}\right)^2xdx+\frac{2\pi rw}{R^2}(EI)_{composite}+\pi rw(Eh)_{composite}\left(1-\frac{R}{r}\sin\frac{r}{R}\right)^2-\pi r^2\gamma \quad (S9)$$

[0227] 对于包裹在所述球体周围的薄膜，$U_{sheet}\le 0$，其在式(4)中给出每单位面积所需的最小粘附能量γ_c^{sheet}。最大环绕膜应变是：

[0228] $$\varepsilon_m^{sheet}=-\left(1-\frac{R}{r+w}\sin\frac{r+w}{R}\right) \quad (S10)$$

[0229] 最大界面标准(剥离)应力由下式计算

[0230]

$$\sigma_{normal}^{sheet}=\frac{\overline{E}_{PI}(1+\nu_{PI})(h-h_m)+\overline{E}_{Au}(1+\nu_{Au})h_m}{R}\left(1-\frac{R}{r+w}\sin\frac{r+w}{R}\right) \quad (S11)$$

[0231] 对于图21d的右图所示的网状物设计，所述包裹状态的总能量也由黄色复合物环中的弯曲能量和膜能量以及所述薄膜与所述球体之间的粘附能量组成，其解析为

[0232]

$$U_{mesh}=\frac{2\pi rw}{R^2}(EI)_{composite}+\pi(Eh)_{composite}\frac{w^3}{12r}\left(1-\sqrt{1-\frac{r^2}{R^2}}\right)^2-2\pi rw\gamma \quad (S12)$$

[0233] 从对于包裹在所述球体周围的薄膜$U_{sheet}\leq 0$,可从式(5)中得出每单位面积所需的最小粘附能量γ_c^{mesh}。最大环绕膜应变是:

[0234]

$$\varepsilon_m^{mesh}=-\left[1-\frac{R}{r+w}\sin\left(\frac{w}{2R}+\arcsin\frac{2r+w}{2R}\right)\right] \quad (S13)$$

[0235] 最大界面标准(剥离)应力由下式计算

[0236]

$$\sigma_{normal}^{sheet}=\frac{\overline{E}_{Pt}(1+\nu_{Pt})(h-h_m)+\overline{E}_{Au}(1+\nu_{Au})h_m}{R}\frac{w}{2r}\left(1-\sqrt{1-\frac{r^2}{R^2}}\right) \quad (S14)$$

[0237] 参考文献

[0238] Kim,S.et al.Integrated wireless neural interface based on the utah electrode array.Biomed.Microdevices 11,453-466(2009).

[0239] Ryu,S.I.& Shenoy,K.V.Human cortical prostheses:lost in translation? Neurosurg Focus 27,(1):E5(200g).

[0240] Andersen,R.A.,Musallam,S.& Pesaran,B.Selecting the signals for a brain-machine interface.Current Opinion in Neurobiology 14,720-726(2004).

[0241] Mehring C.et al.Inference of hand movements from local field potentials in monkey motor cortex.Nature Neurosci.6,1253-1254(2003).

[0242] Ball,T.et al.Towards an implantable brain-machine interface based on epicortical field potentials.Biomed.Tech.49,756-759(2004).

[0243] Wilson,J.A.,Felton,E.A.,Garell,P.C.,Schalk,G.& Williams,J.C.ECoG factors underlying multimodal control of a brain-computer interface.IEEE Trans.Neural Syst.Rehabil.Eng.14,246-250(2006).

[0244] Freeman,W.J.,Rogers,L.J.,Holmes,M.D.& Silbergeld,D.L.Spatial spectral analysis of human electrocorticograms including the alpha and gamma bands.J.Neurosci.Methods 95,111-121(2000).

[0245] Kellis,S.S.,House,P.A.,Thomson,K.E.,Brown,R.,& Greger,B.Human neocortical electrical activity recorded on nonpenetrating microwire arrays: applicability for neuroprostheses.Neurosurg.Focus 27,(1):E9(2009).

[0246] Rubehn,B.,Bosman,C.,Oostenveld,R.,Fries,P.& Stieglitz,T.A MEMSbased flexible multichannel ECoG-electrode array.J.Neural Eng.6,036003(2009).

[0247] Hollenberg,B.A.,Richards,C.D.,Richards,R.,Bahr,D.F.& Rector,D.M.A

MEMS fabricated flexible electrode array for recording surface field potentials.J.Neurosci.Methods 153,147-153(2006).

[0248] Lawrence,B.D.,Cronin-Golomb,M.,Georgakoudi,I.,Kaplan,D.L.& Omenetto,F.G.Bioactive silk protein biomaterial systems for optical devices.Biomacromolecules 9,1214-1220(2008).

[0249] Omenetto,F.G.& Kaplan,D.L.A new route for silk.Nature Photon.2,641-643(2008).

[0250] Jin,H.-J.et al.Water-stable silk films with reduced β-sheet content.Adv.Funct.Mater.15,1241-1247(2005).

[0251] Lu,Q.et al.Water-insoluble silk films with silk i structure.Acta Biomater.In Press(2009).

[0252] Jiang,C.et al.Mechanical properties of robust ultrathin silk fibroin films.Adv.Funct.Mater.17,2229-2237(2007).

[0253] Sofia,S.,McCarthy,M.B.,Gronowicz,G.& Kaplan,D.L.Functionalized silkbased biomaterials for bone formation.J.Biomed.Mater.Res.54,139-148(2001).

[0254] Perry,H.,Gopinath,A.,Kaplan,D.L.,Negro,L.D.& Omenetto,F.G.Nano-and micropatterning of optically transparent,mechanically robust,biocompatible silk fibroin films.Adv.Mater.20,3070-3072(2008).

[0255] Murphy,A.R.,John,P.S.& Kaplan,D.L.Modification of silk fibroin using diazonium coupling chemistry and the effects on hMSC proliferation and differentiation.Biomaterials 29,2829-2838(2008).

[0256] Altman,G.H.et al.Silk-based biomaterials.Biomaterials 24,401-416(2003).

[0257] Santin,M.,Motta,A.,Freddi,G.& Cannas,M.In vitro evaluation of the inflammatory potential of the silk fibroin.J.Biomed.Mater.Res.46,382-389(1999).

[0258] Kim,D.-H.et al.Silicon electronics on silk as a path to bioresorbable,implantable devices.Appl.Phys.Lett.95,133701-133703(2009).

[0259] Amsden,J.J.et al.Spectral analysis of induced color change on periodically nanopatterned silk films.Opt.Express 17,21271-21279(2009).

[0260] Parker,S.T.et al.Biocompatible silk printed optical waveguides.Adv.Mater.21,2411-2415(2009).

[0261] Soong,H.K.& Kenyon,K.R.Adverse reactions to virgin silk sutures in cataract surgery.Ophthalmology 91,479-483(1984).

[0262] Chaudhury,M.K.& Whitesides G.M.Direct measurement of interfacial interactions between semispherical lenses and flat sheets of poly(dimethylsiloxane)and their chemical derivatives.Langmuir 7,1013-1025(1991).

[0263] 关于通过参考文献纳入和变更的陈述

[0264] 本申请中所有的参考文献，例如包括已授权的专利的专利文献等、专利申请的公开文本、以及非专利文献或者其他来源的资料在此以引用方式全文纳入本文，如同以引用方式单独纳入，达到每个参考文献与本申请的公开至少部分地一致的程度(例如，将与本文部分地不一致的参考文献中除所述不一致的部分以外的内容以引用方式纳入本文)。

[0265] 下述参考文献主要涉及柔性的和/或可拉伸的半导体材料和装置，并且其中每一个在此以引用方式全文纳入本文：2010年5月12日提交的美国专利申请no.12/778,588、2005年6月2日提交并于2005年12月22日以No.WO2005/122285公开的PCT国际申请No.PCT/US05/19354、2010年3月12日提交的美国临时专利申请No.61/313,397、2007年9月6日提交并于2008年7月3日以No.2008/0157235公开的美国专利申请No.11/851,182、以及2007年9月6日提交并于2008年3月13日以No.WO2008/030960公开的PCT国际申请No.PCT/US07/77759。

[0266] 下述参考文献主要涉及生物可吸收基质和制造生物可吸收基质的方法，其中每一篇在此以引用方式全文纳入本文：2003年6月24日提交的PCT专利申请PCT/US03/19968、2004年1月7日提交的PCT专利申请PCT/US04/000255、2004年4月12日提交的PCT专利申请PCT/US04/11199、2005年6月13日提交的PCT专利申请PCT/US05/20844以及2006年7月28日提交的PCT专利申请PCT/US06/029826。

[0267] 本文所用的术语和表达用于表述的目的而非限定，并且所述术语和表达的应用不意图排除所述特征和描述或其部分的等价描述，而且公认的是多种修改可能处于本发明所要求的范围之内。因此，应该理解的是，虽然本发明是通过优选的实施方案和可任意选择的特征具体公开的，但是本领域技术人员可以借助本文所公开概念的修改和变化，并且这些修改和变化被认为作为附加权利要求包含在本发明的范围内。本文提供的具体的实施方案是本发明有用的实施方案的实例，并且对本领域技术人员来说显而易见的是可以应用本文说明书中所述装置、装置组件、方法步骤的多种变化方式实施本发明。对本领域技术人员来说显而易见的是，可用于本文所述方法的方法和装置可以包括多种可选择的组合物以及处理要素和步骤。

[0268] 当本文中公开一组取代物时，可以理解的是所述组的所有单个成员以及全部亚组包括任何所述组的成员的任何异构体、对映体、非对映体是分别公开的。当本文中应用Markush组或者其他组时，意图将所述组的所有单个成语以及所述组的全部组合和可能的亚组合都单独包括在本公开中。当本文中描述了某种化合物但没有特别指定具体的所述化合物的异构体、对映体或者非对映体例如以式或者化学名称描述时，所述描述意图包括所述化合物的异构体和对映体中的个体或任意组合。此外，除非另有说明，本公开意图包括本文所公开的化合物的所有同位素变体。例如，可以理解的是，本文公开的分子中的任何一个或多个氢可以用氘或氚代替。分子的同位素变体在所述分子的测定以及与所述分子相关的化学和生物学研究或所述分子的应用中通常用作标准。制造所述同位素变体的方法是本领域公知的。化合物的具体名称倾向于用作示例，由于本领域技术人员公知的是相同的化合物可以有不同的名称。

[0269] 必须指出的是，除非上下文中清楚地说明，本文和附加权利要求中所用的单数形式“一”、“一个”和“这个”包括复数形式。因此，例如，“一个细胞”包括多个这种细胞及本领域技术人员公知的其等价物等。另外，术语“一”(或“一个”)、“一个或多个”以及“至少一个”

在本文中可以互相替换。还需要指出的是，术语“包含”、“包括”和“含有”可以互换使用。“权利要求XX-YY的任一项的”(其中XX和YY是指权利要求编号)是意图以可选择的形式提供多个相关的权利要求，并且在一些实施方案中起可以与“权利要求XX-YY中任意一个”互换。

[0270] 除非另有定义，本文所用的所有的技术和科学术语与本发明所述领域普通技术人员的理解有相同的含义。虽然与本文所述方法和材料类似或等价的任何方法和材料在本发明的实践或测试中都可以使用，但是本文提供了优选的方法和材料。本文中任何信息均不被解释为承认本发明无权凭借优先权发明早于所述公开。

[0271] 当说明书中给定一个范围例如整数范围、温度范围、时间范围、组合范围或者浓度范围时，其意图将所有的中间范围和子集以及所有包含在该范围的单个值都包含在本公开之中。如本文所述，范围具体地包括所述范围的端值。如本文所述，范围具体地包括所述范围中所有的中间值。例如1到100具体地包括端值1和100。可以理解的是范围中的子集或单个值或者包括在本文说明书中的子集可以被排除在本文权利要求书之外。

[0272] 如本文所述，“包含”是“包括”、“含有”或者“具有…特性的”的同义词并且可与它们互换使用，并且其是包容的或者可扩充的，其不排除另外的、未提及的要素或者方法步骤。如本文所述，“由…组成”排除所要求的要素中没有提及的任何要素、步骤或成分。如本文所述，“主要由…组成”不排除不会实质上影响所要求的基本的或新的特性的材料和步骤。在本文中每种情况下，“包含”、“主要由…组成”和“由…组成”中的任一术语可以与另外两个术语中的任何一个互换。本文中举例描述的发明可以在缺少本文中没有具体公开的要素、限定的情况下适当地实践。

[0273] 本领域技术人员可以理解的是，在本发明的实践中可以使用除具体举例说明的之外的原材料、生物材料、试剂、合成方法、纯化方法、分析方法、测定方法以及生物学方法，其不需要借助非常规的实验方法。本发明倾向于包括所述任何材料和方法的所有本领域公知的功能等价物。本文所用的术语和表达用于表述的目的而非限定，并且所述术语和表达的应用不意图排除所述特征和描述或其部分的等价描述，而且公认的是多种修改可能处于本发明所要求的范围之内。因此，应该理解的是，虽然本发明是通过优选的实施方案和可任意选择的特征具体公开的，但是本领域技术人员可以借助本文所公开概念的修改和变化，并且这些修改和变化被认为作为附加权利要求包含在本发明的范围内。

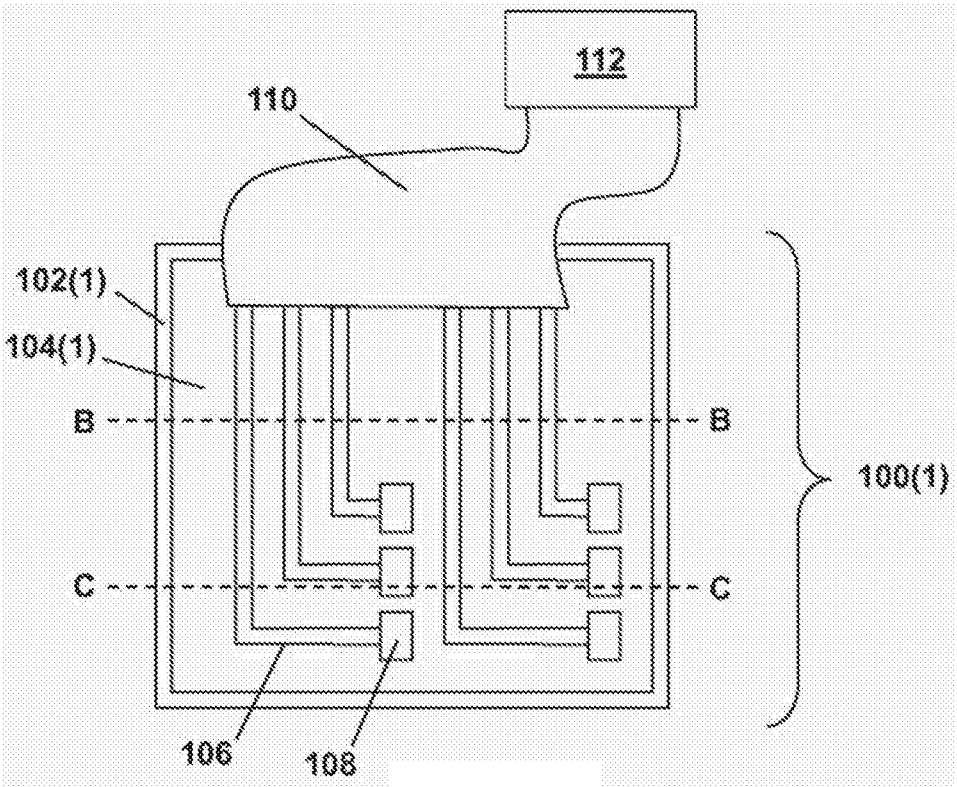


图 1a

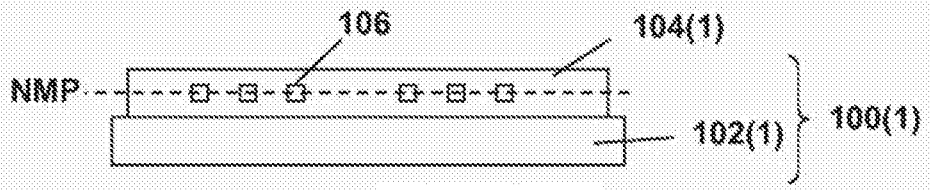


图 1b

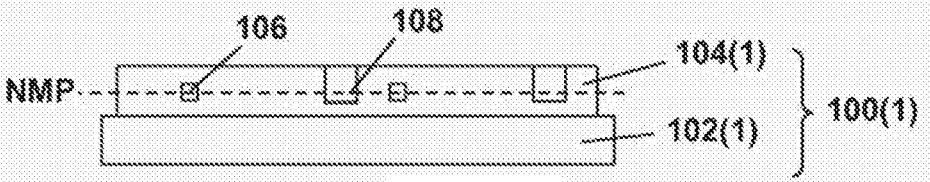


图 1c

图1

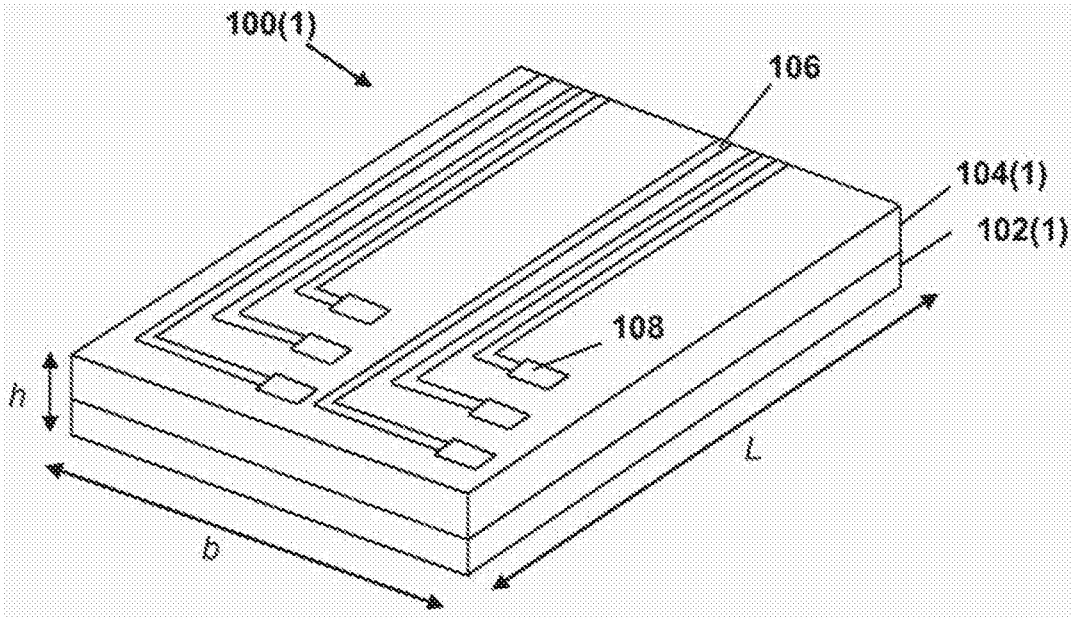

100(1)
106
104(1)
102(1)
108
h
b
L

图2

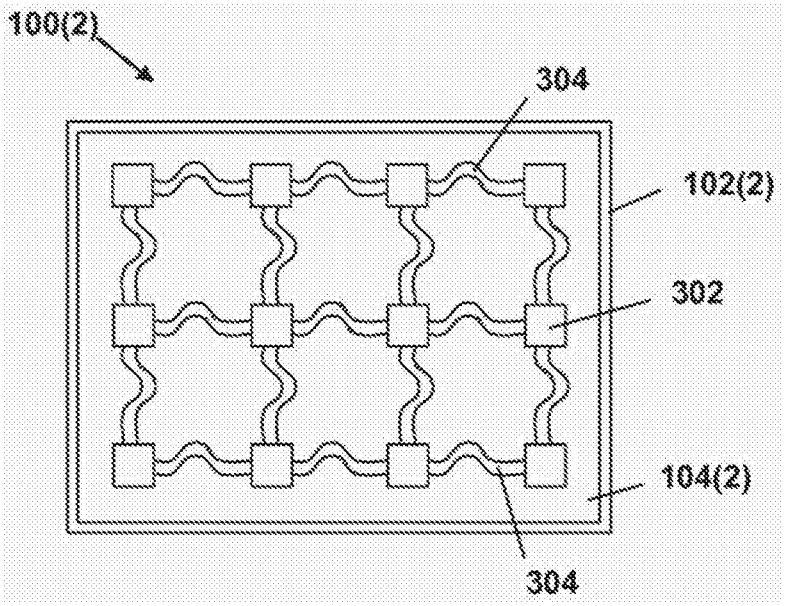

100(2)
304
102(2)
302
104(2)
304

图3

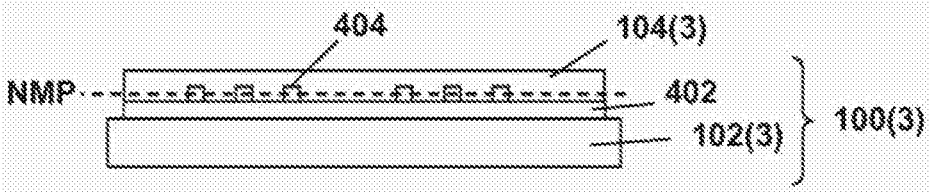

404
104(3)
NMP
402
102(3)
100(3)

图4

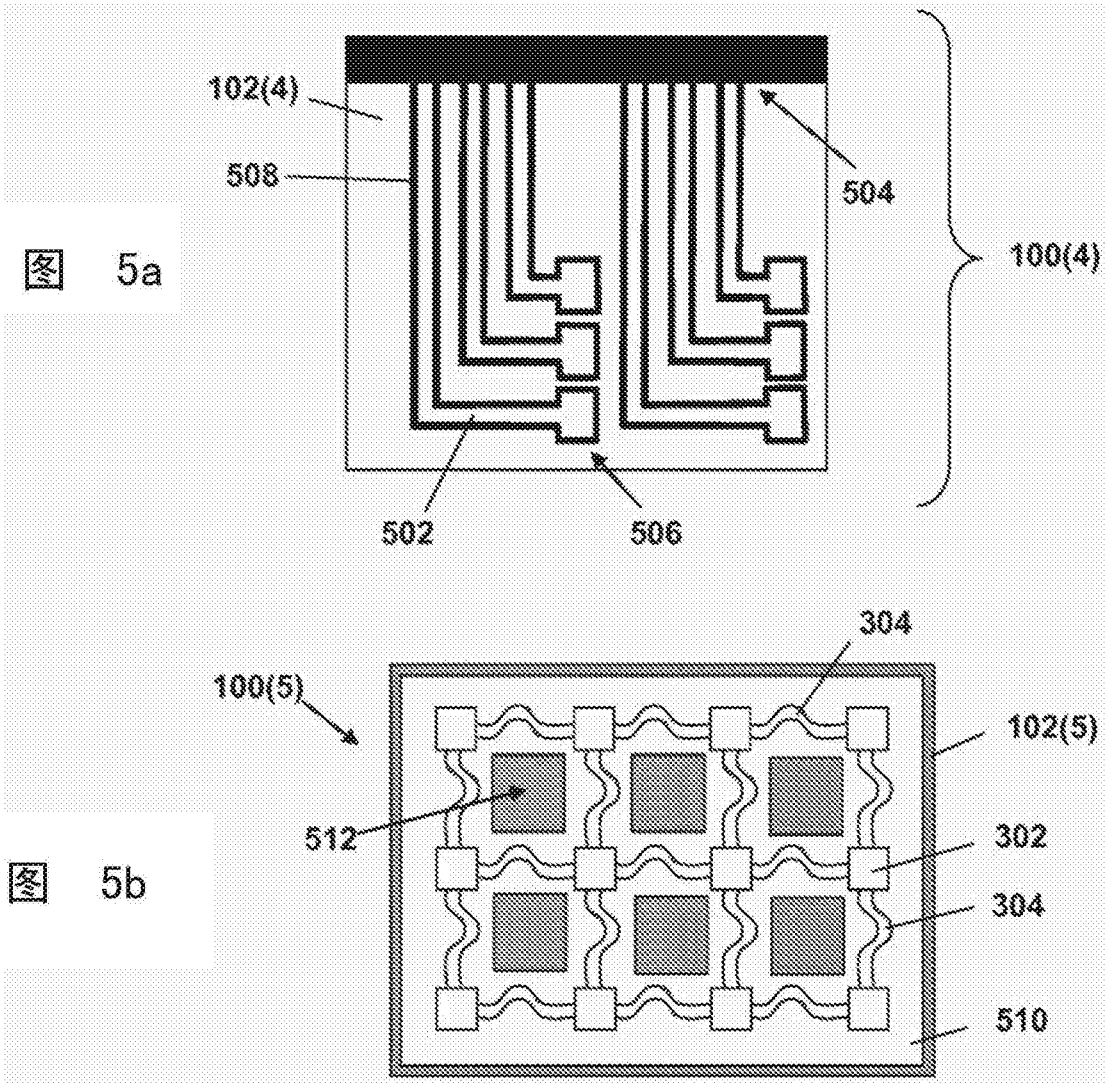


图5

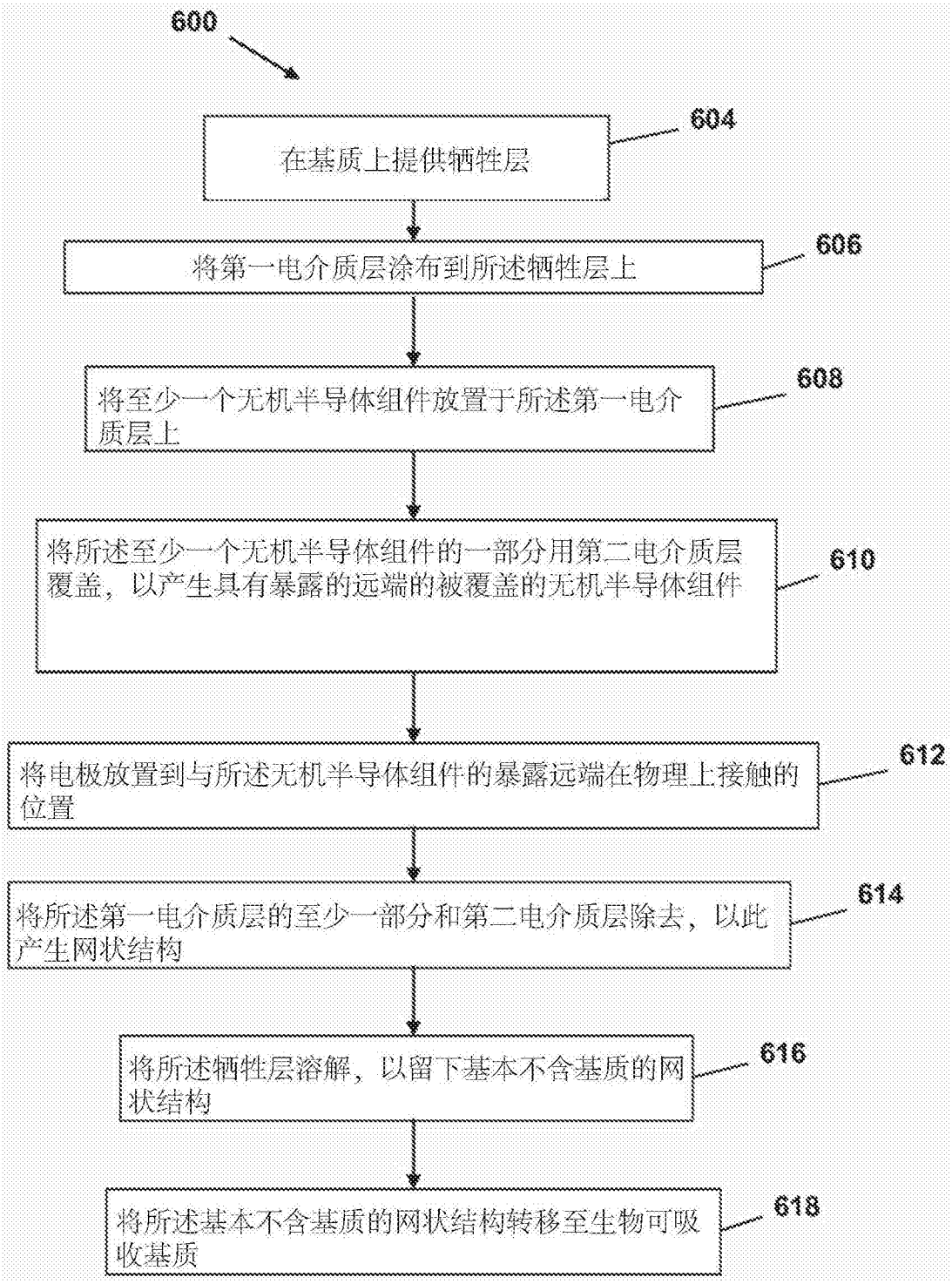

600
在基质上提供牺牲层
604
将第一电介质层涂布到所述牺牲层上
606
将至少一个无机半导体组件放置于所述第一电介质层上
608
将所述至少一个无机半导体组件的一部分用第二电介质层覆盖，以产生具有暴露的远端的被覆盖的无机半导体组件
610
将电极放置到与所述无机半导体组件的暴露远端在物理上接触的位置
612
将所述第一电介质层的至少一部分和第二电介质层除去，以此产生网状结构
614
将所述牺牲层溶解，以留下基本不含基质的网状结构
616
将所述基本不含基质的网状结构转移至生物可吸收基质
618

图6

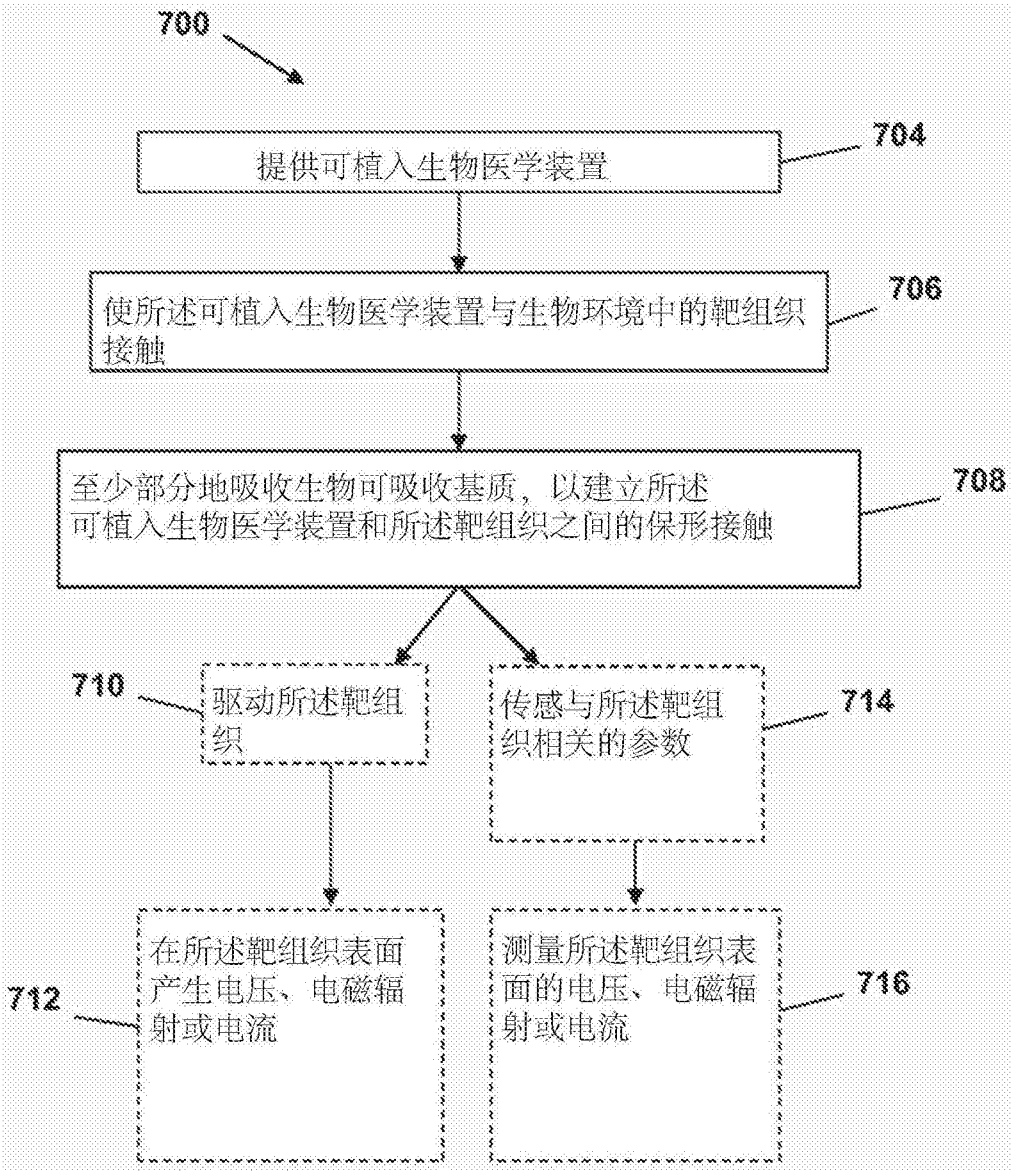

700
提供可植入生物医学装置
704
使所述可植入生物医学装置与生物环境中的靶组织接触
706
至少部分地吸收生物可吸收基质，以建立所述可植入生物医学装置和所述靶组织之间的保形接触
708
710
驱动所述靶组织
传感与所述靶组织相关的参数
714
在所述靶组织表面产生电压、电磁辐射或电流
712
测量所述靶组织表面的电压、电磁辐射或电流
716

图7

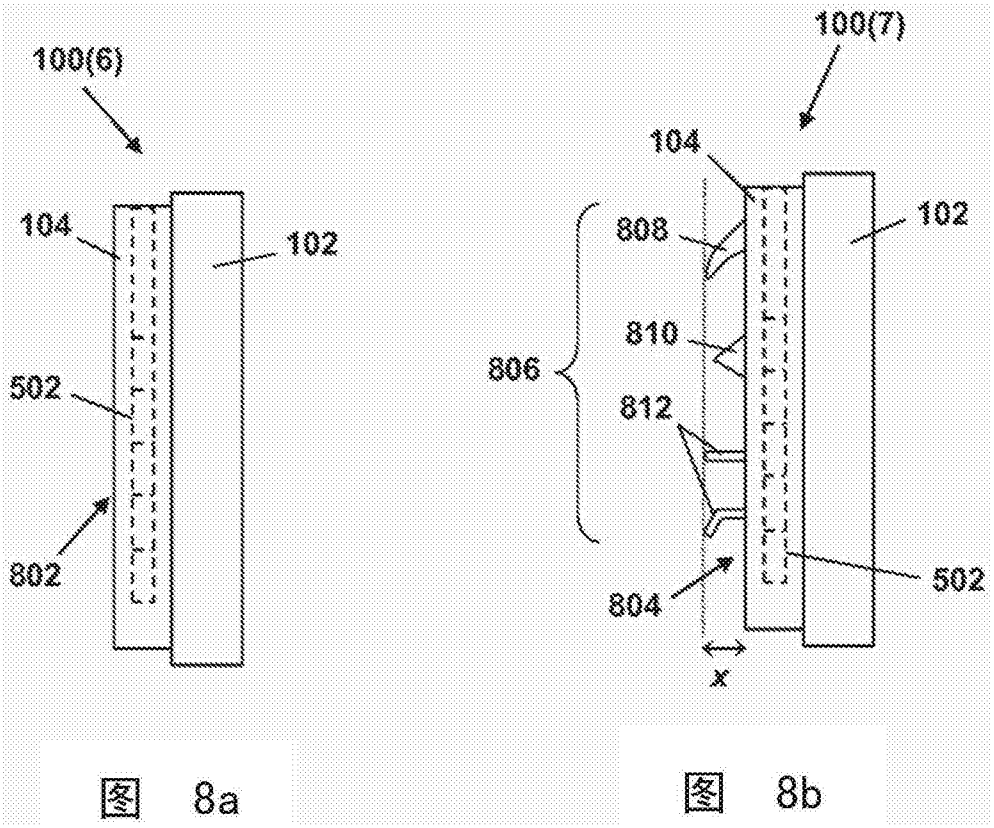

100(6)
104
102
502
802
图 8a
100(7)
104
808
102
806
810
812
804
502
x
图 8b

图8

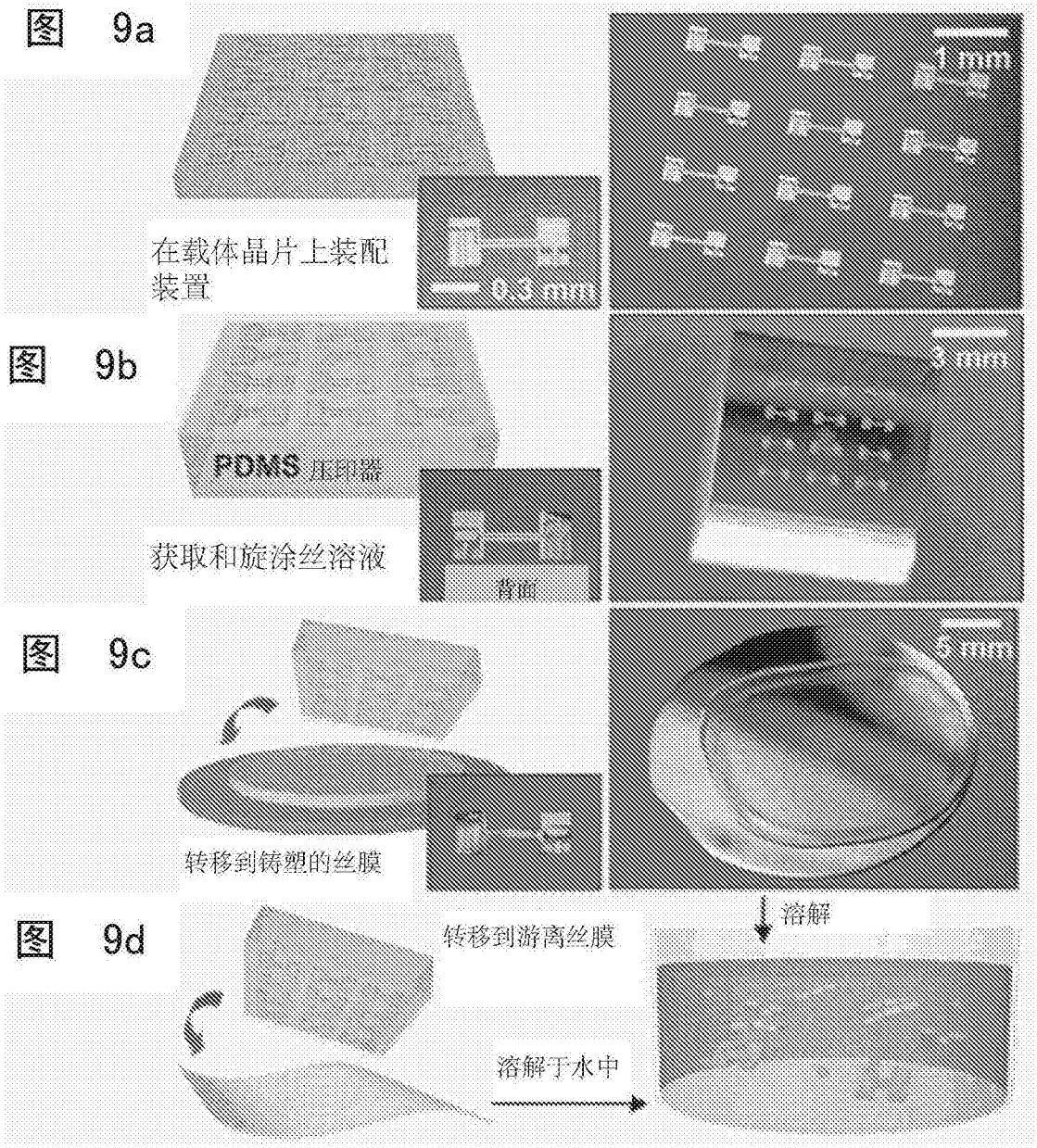

图 9a
在载体晶片上装配装置
0.3 mm
1 mm
图 9b
PDMS压印器
获取和旋涂丝溶液
背面
3 mm
图 9c
转移到铸塑的丝膜
5 mm
溶解
图 9d
转移到游离丝膜
溶解于水中

图9

图 10a

图 10b

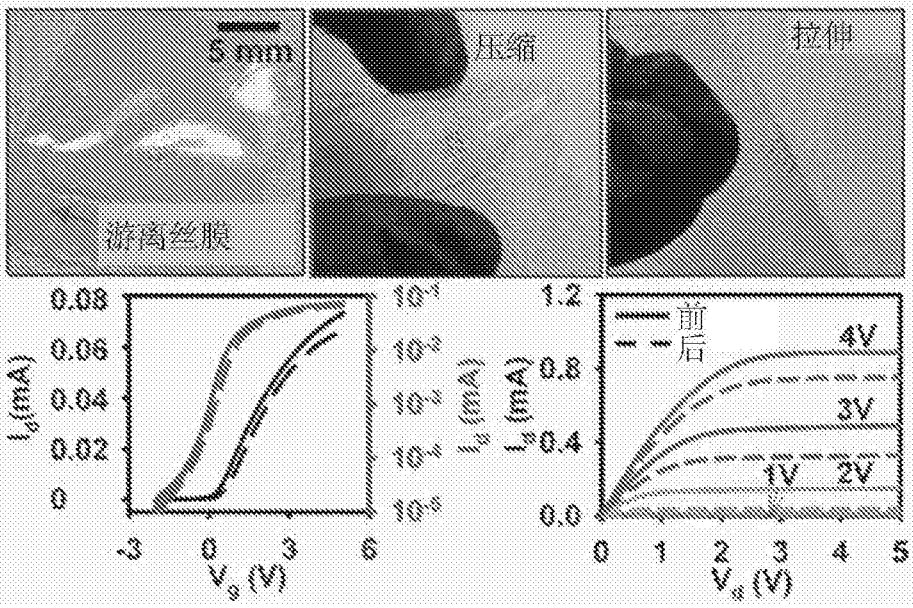


图10

图 11a

图 11b

图 11c

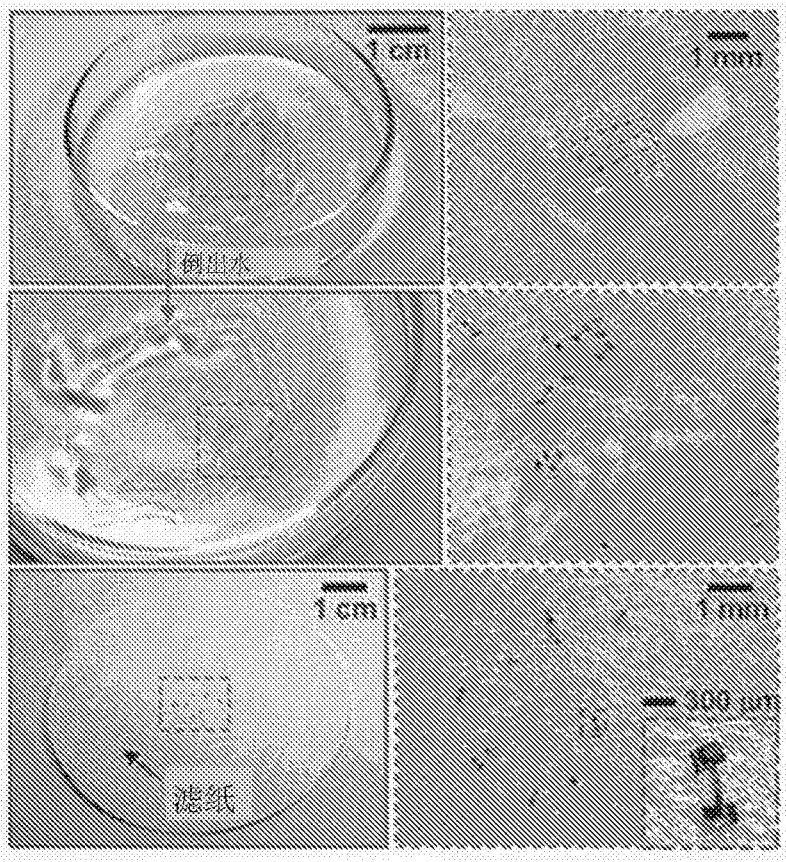


图11



图12


图 13a
丝
丝膜
在PDMS基质上铸塑丝并干燥
图 13b
在载体晶片上装配装置
(PI/PMMA/Si)
溶解PMMA，用丝溶液转移至丝基质
连接ACF，连接于脑，溶解丝基质
2 mm
丝
图 13c
脑
开颅，制备电极
丝膜
接触，灌注生理盐水溶液
ACF
将丝溶解，保形接触

图13

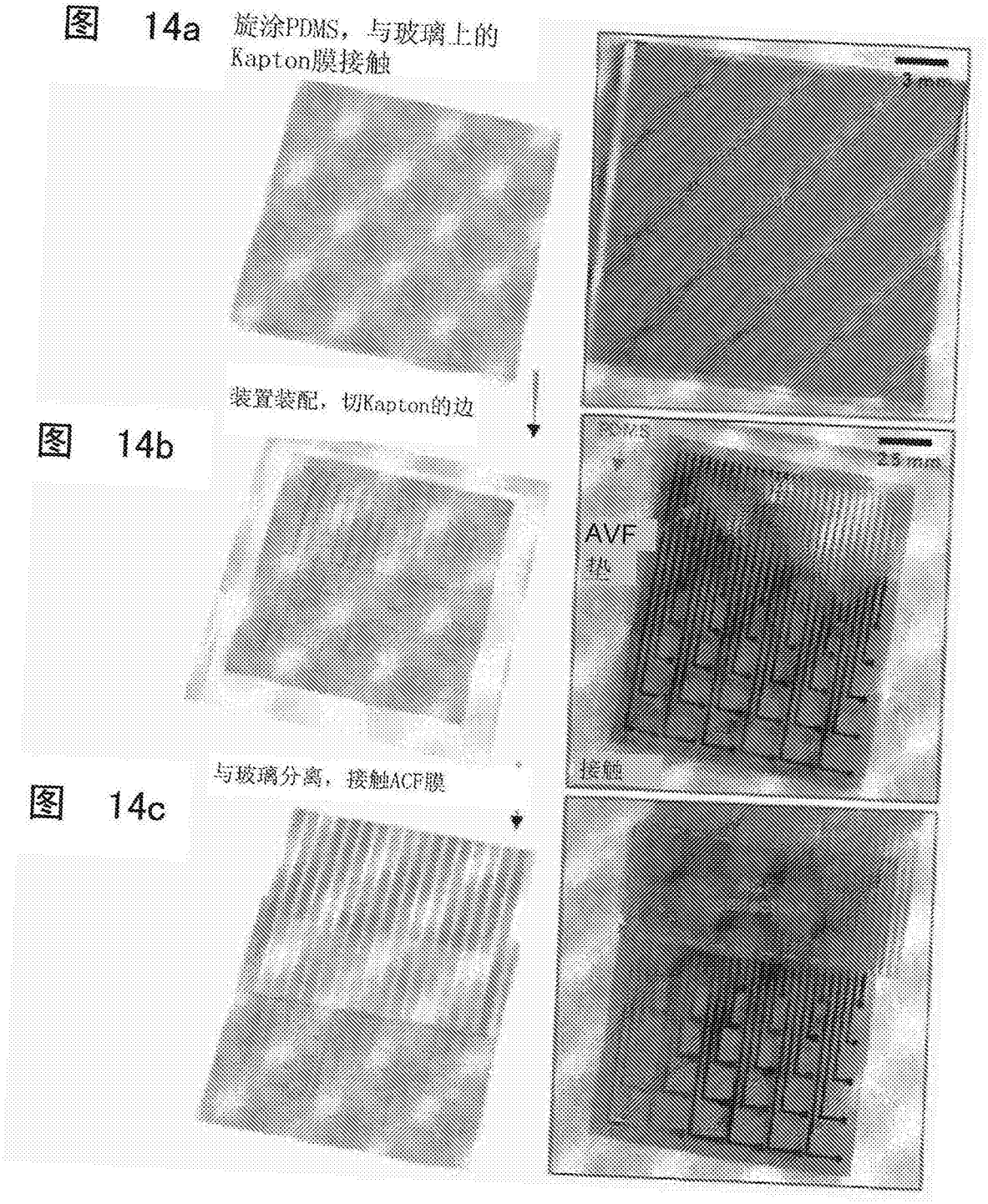
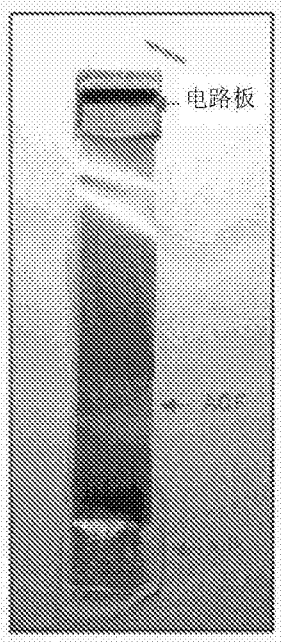

图 14a
旋涂PDMS，与玻璃上的Kapton膜接触
装置装配，切Kapton的边
图 14b
与玻璃分离，接触ACF膜
图 14c
AVF
热
接触

图14

图 15a



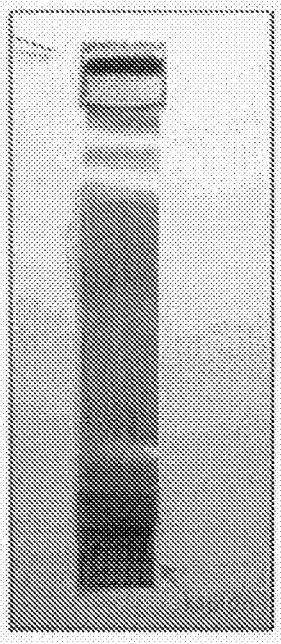


图 15b

图15

图 16a

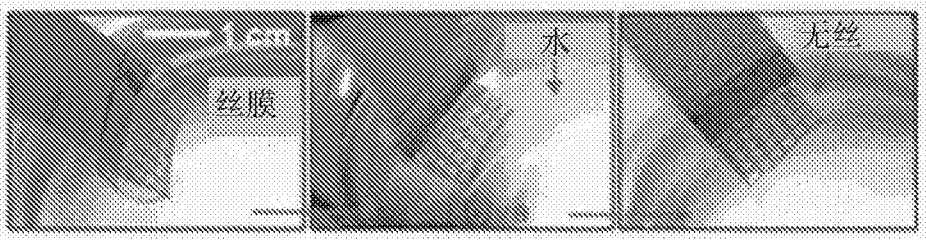


图 16b

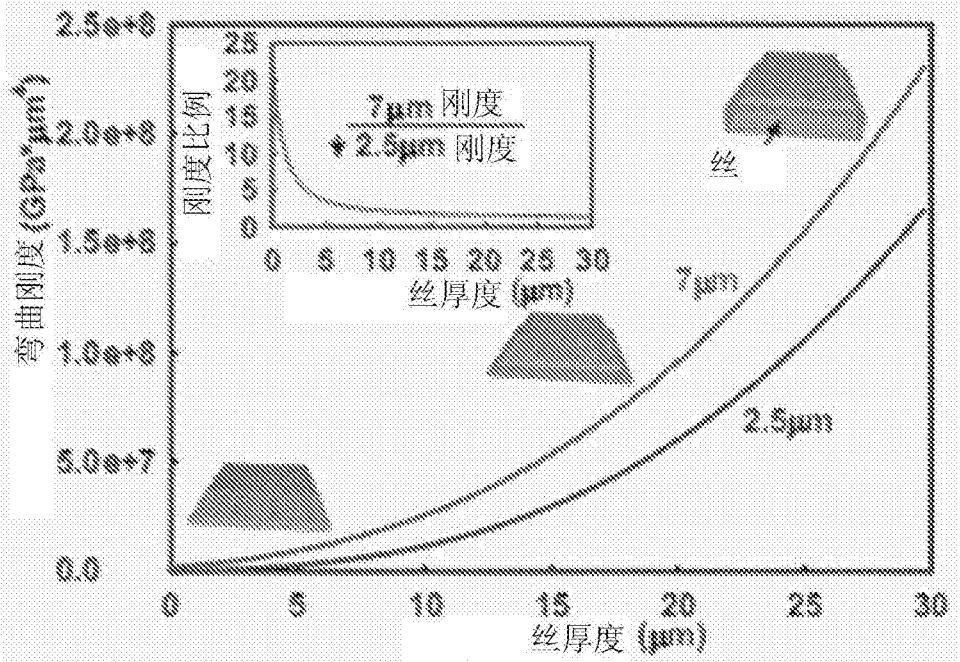


图 16c

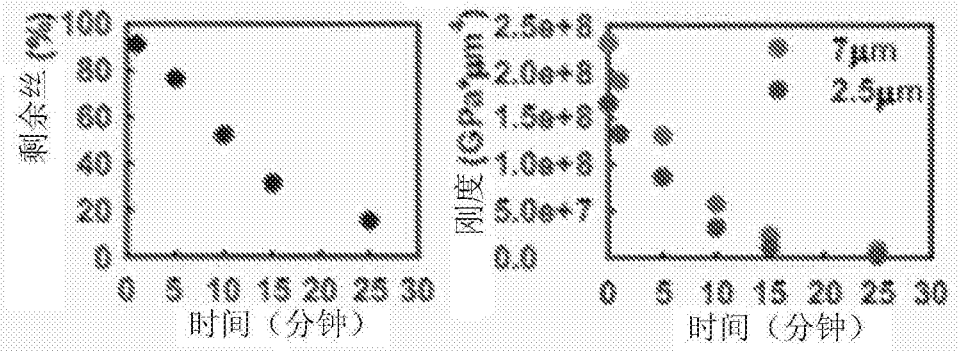


图 16d

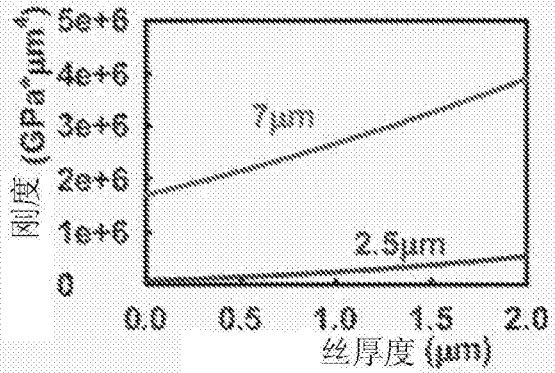


图16

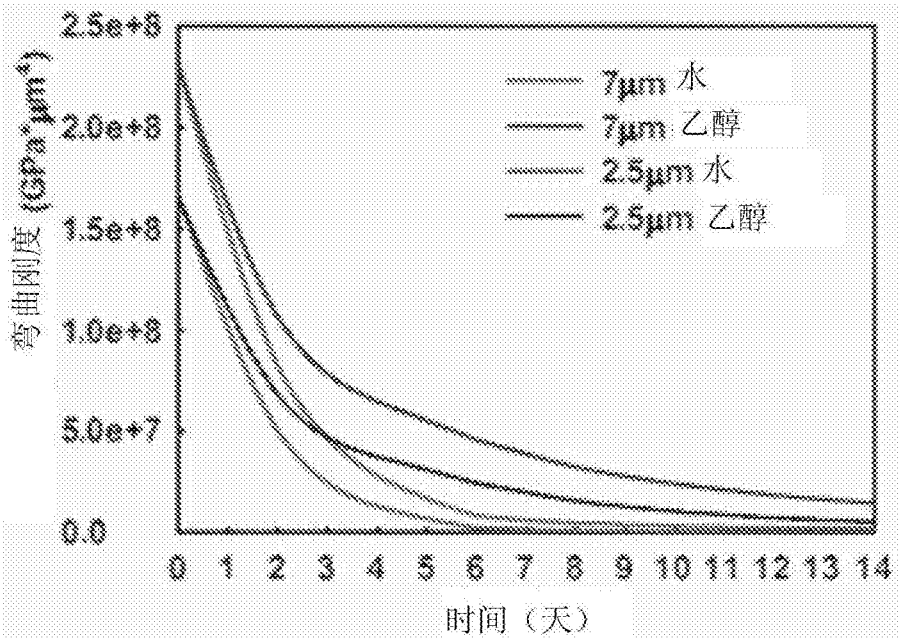

2.5e+8
2.0e+8
1.5e+8
1.0e+8
5.0e+7
0.0
弯曲刚度 (GPa*μm⁴)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
时间（天）
7μm 水
7μm 乙醇
2.5μm 水
2.5μm 乙醇

图17

图 18a

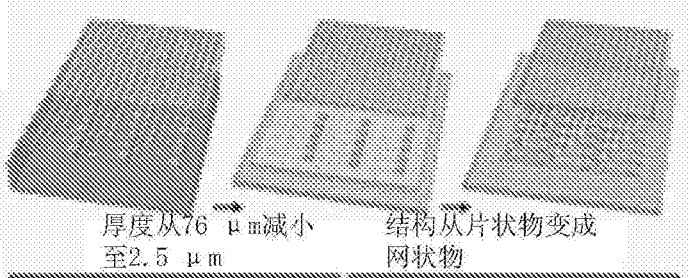


图 18b

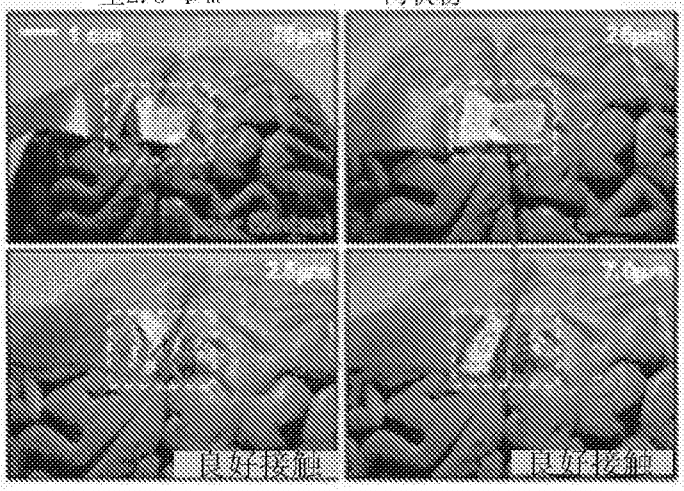


图 18c

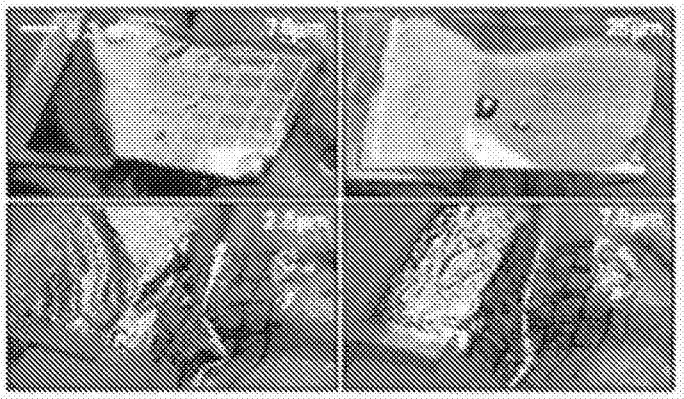


图 18d

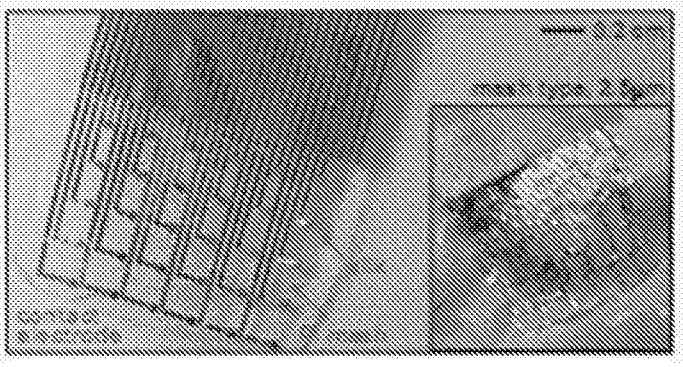


图18

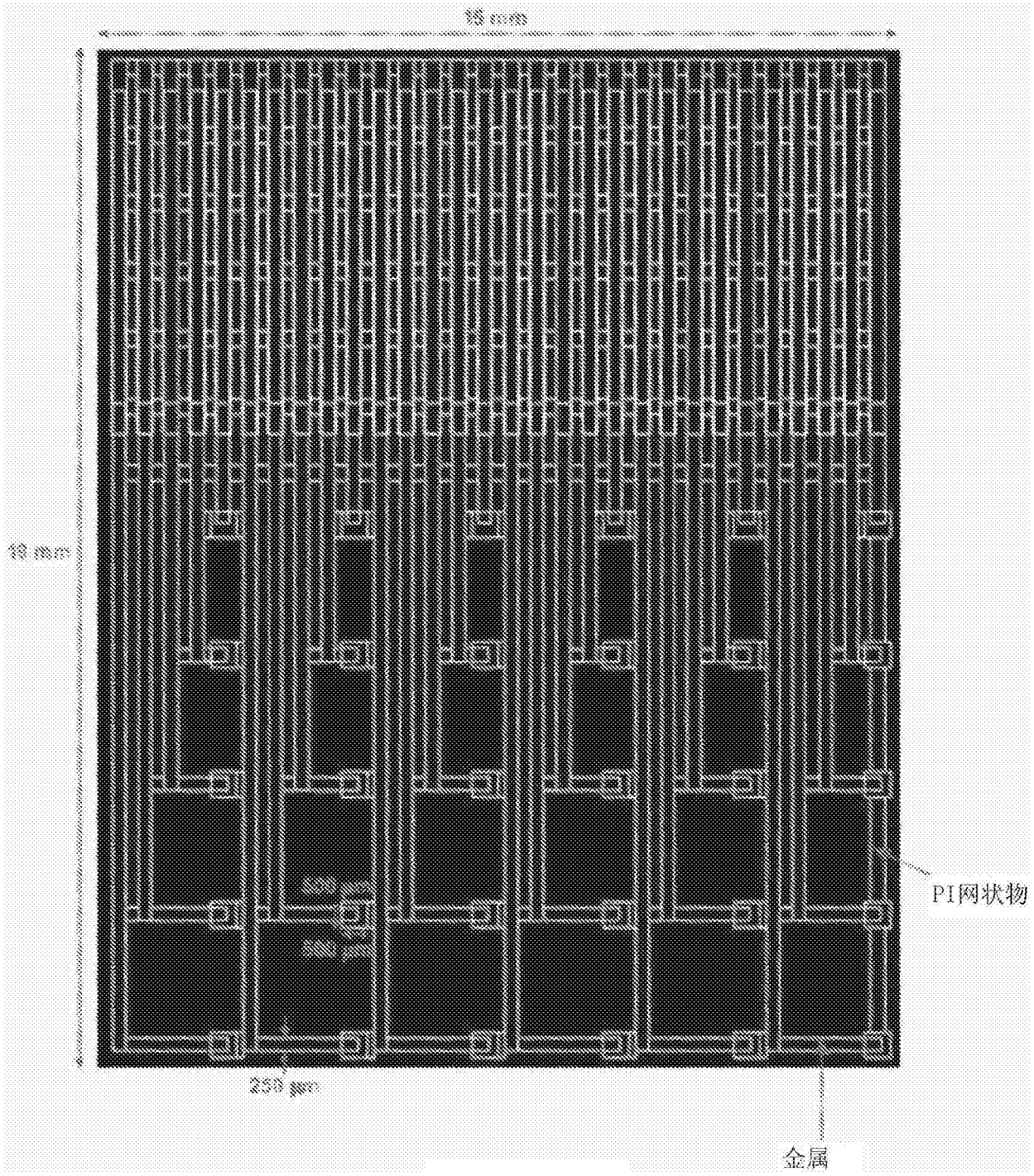


图19

图 20a

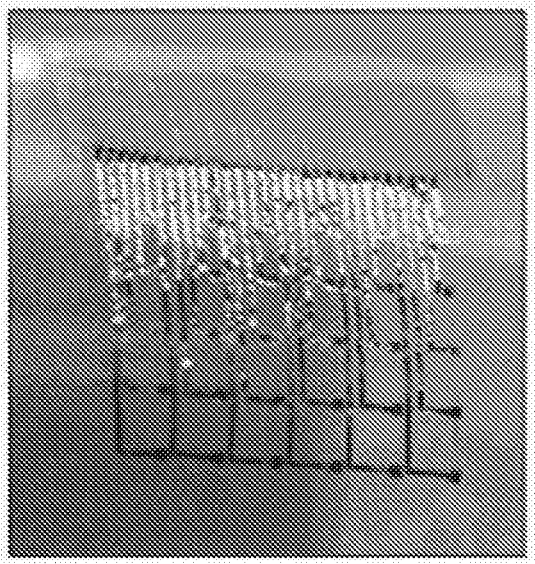


图 20b

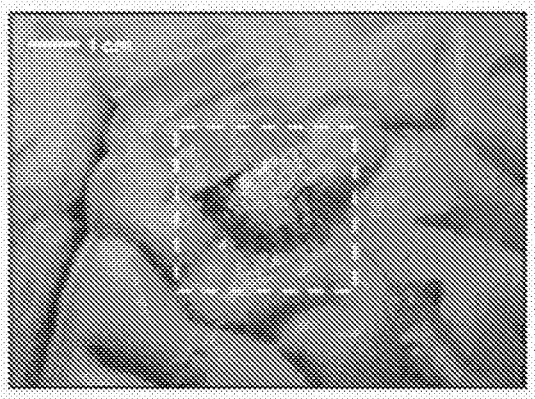


图20

图 21a

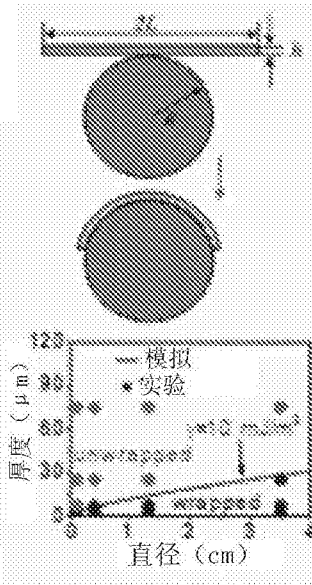


图 21b

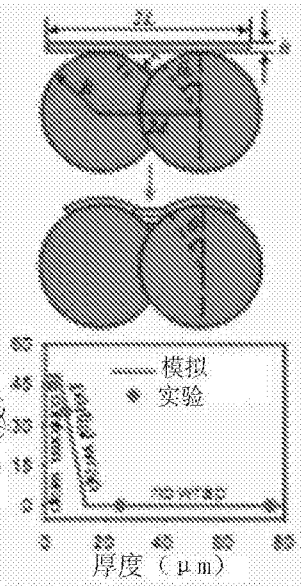


图 21c

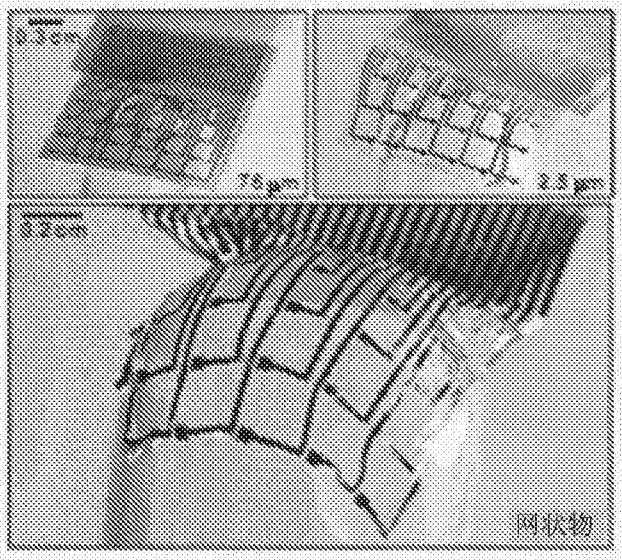


图 21d

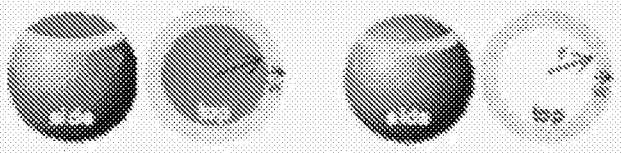


图 21e

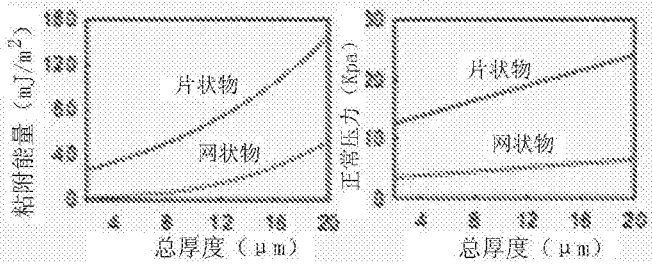


图21

图 22a

图 22b

图 22c

图 22d

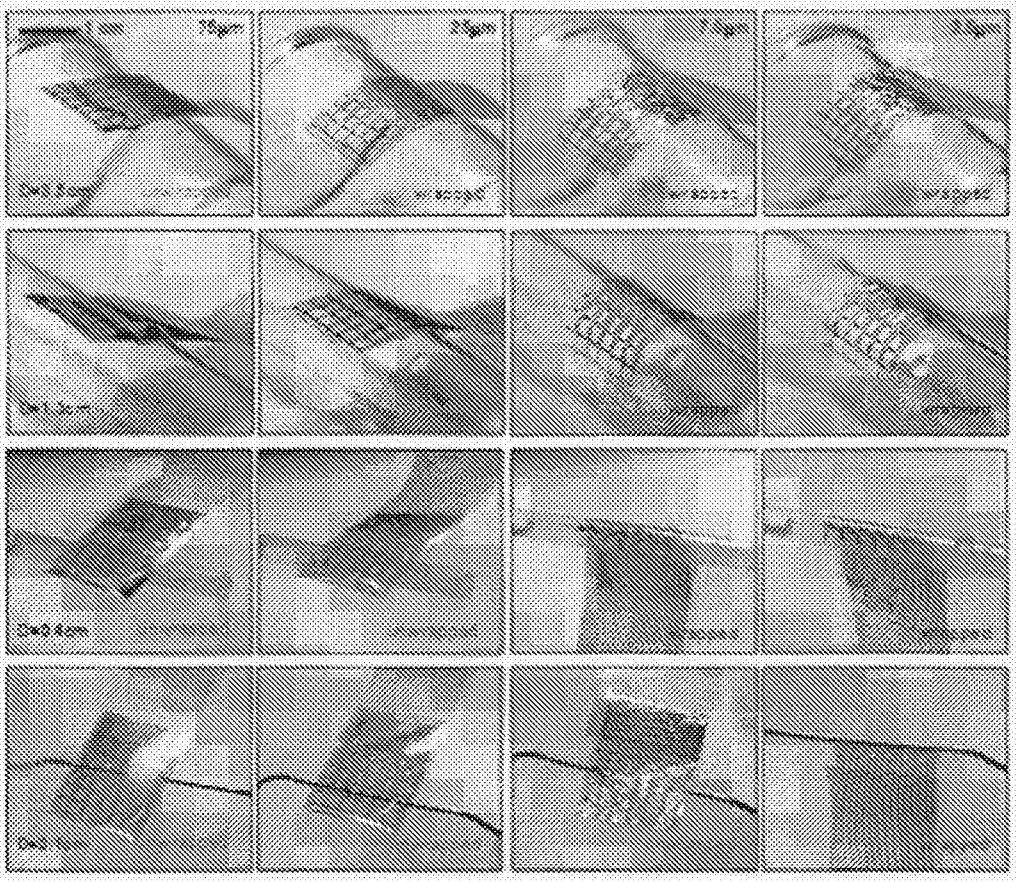


图22

图 23a

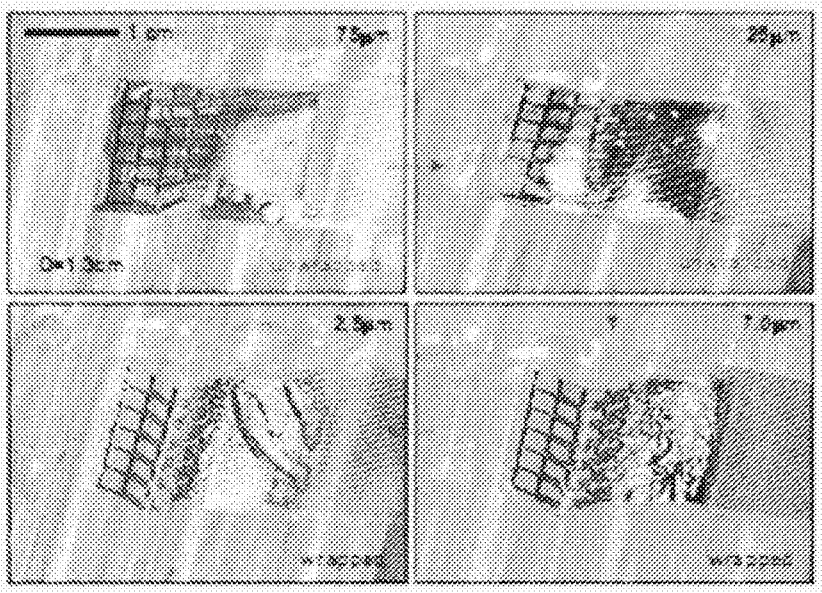


图 23b

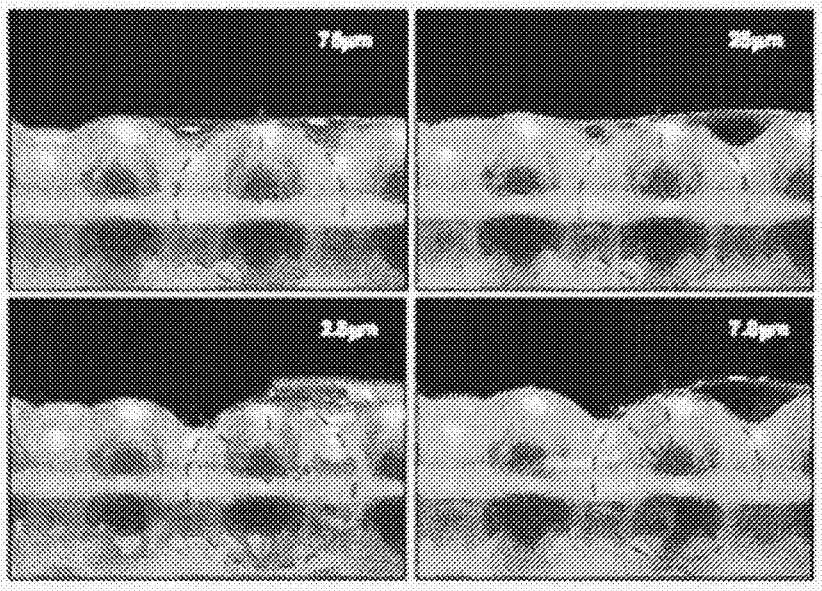


图23

图 24a

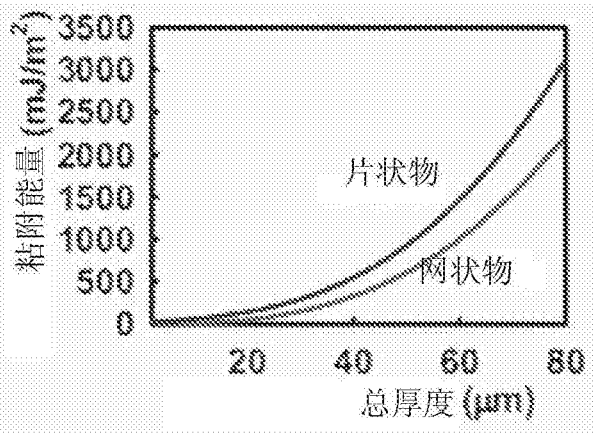


图 24b

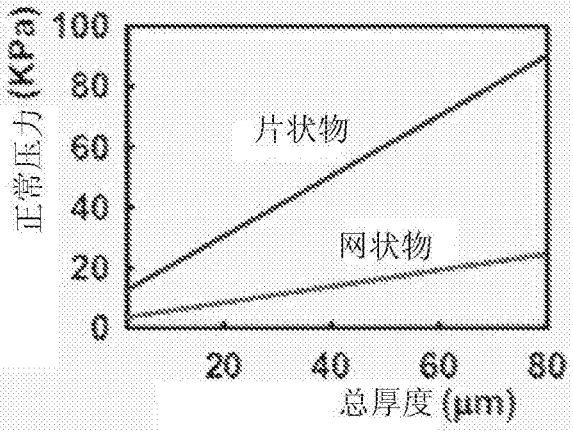


图24

图 25a

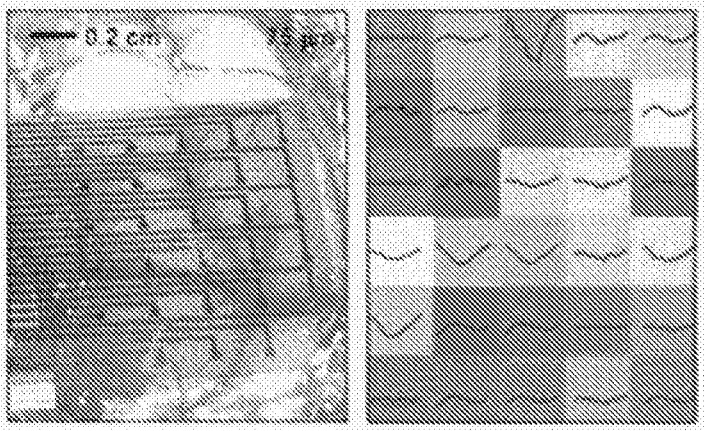


图 25b

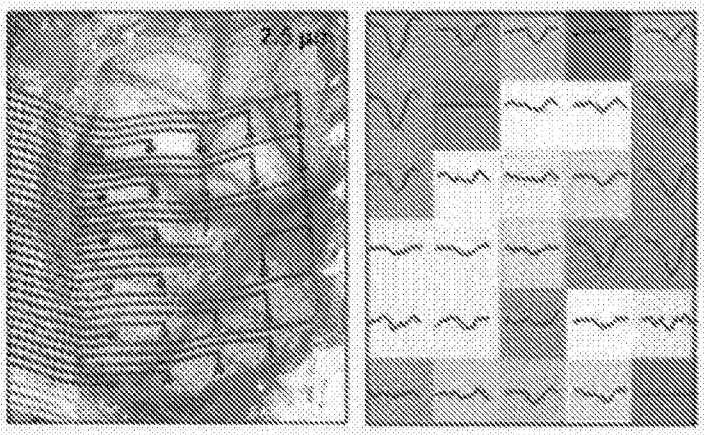


图 25c

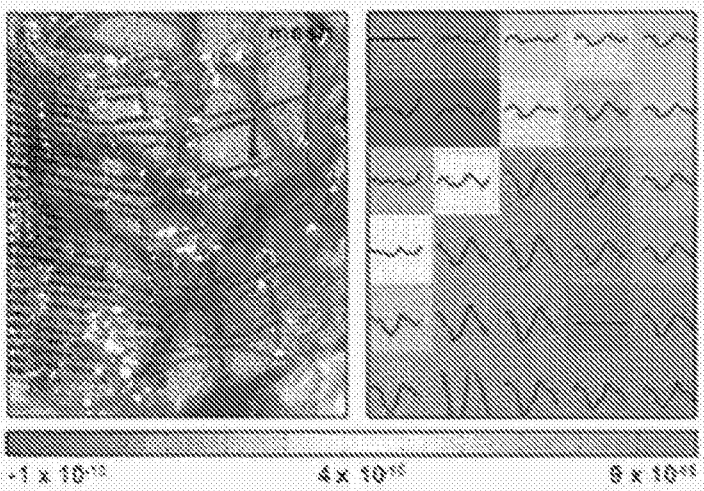


图 25d

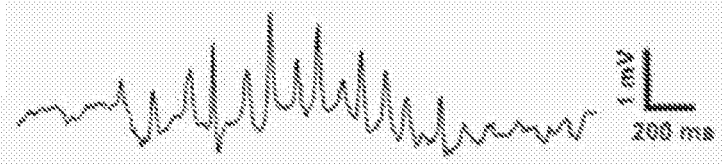


图25

图 26a

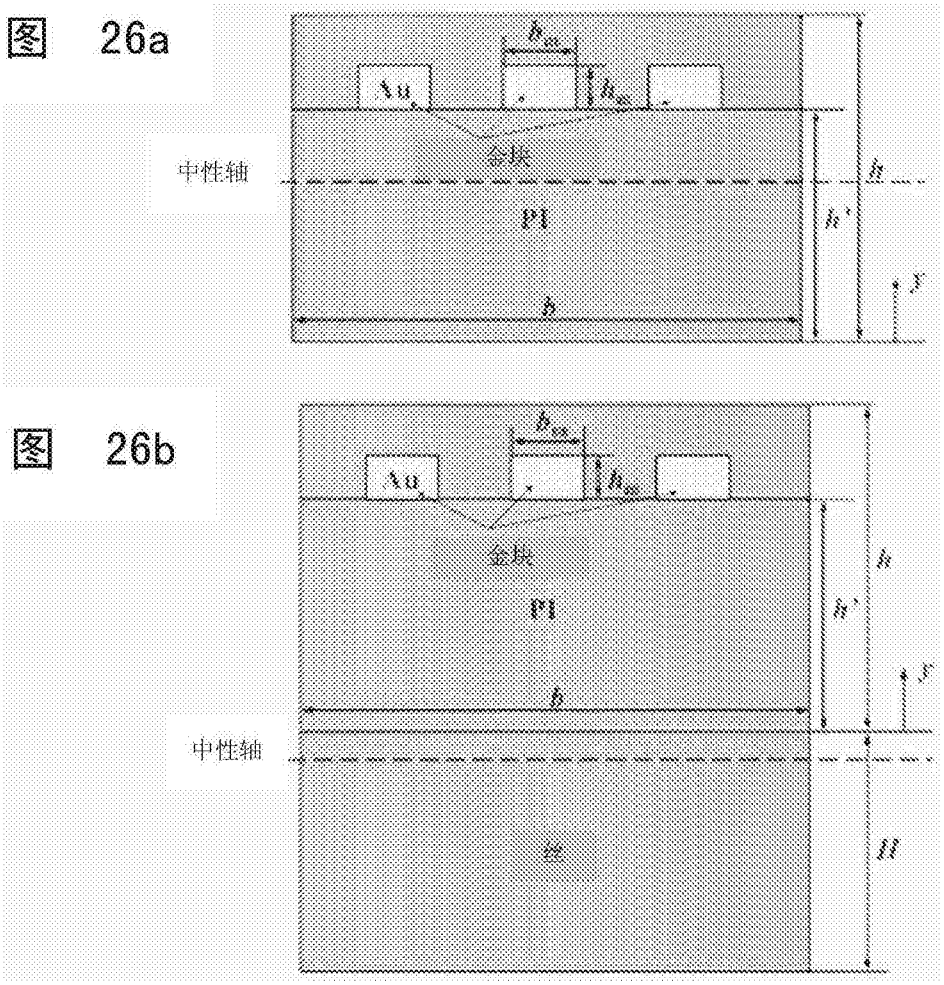


图26

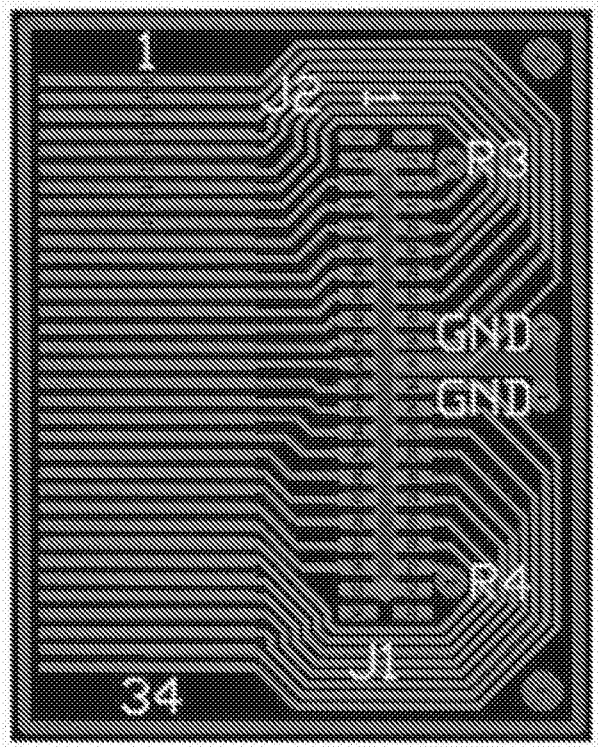


图27

Abstract

Provided herein are implantable biomedical devices and methods of administering implantable biomedical devices, making implantable biomedical devices, and using implantable biomedical devices to actuate a target tissue or sense a parameter associated with the target tissue in a biological environment.