

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-530683

(P2023-530683A)

(43)公表日 令和5年7月19日(2023.7.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 M	4 C 1 1 7
	A 6 1 B 5/00 N	

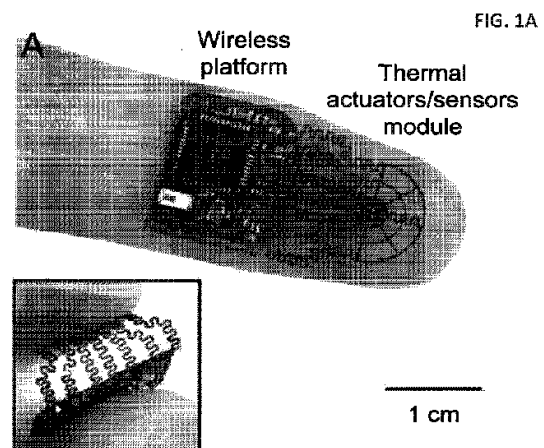
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全68頁)

(21)出願番号	特願2022-576512(P2022-576512)	(71)出願人	513181894
(86)(22)出願日	令和3年6月10日(2021.6.10)		ノースウェスタン ユニヴァーシティ
(85)翻訳文提出日	令和5年2月10日(2023.2.10)		NORTHWESTERN UNIVE
(86)国際出願番号	PCT/US2021/036765		RSITY
(87)国際公開番号	WO2021/252732		アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 2 0 8
(87)国際公開日	令和3年12月16日(2021.12.16)		エヴァンストン クラーク ストリート
(31)優先権主張番号	63/037,092		6 3 3
(32)優先日	令和2年6月10日(2020.6.10)	(74)代理人	100108453
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 村山 靖彦
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100110364
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 実広 信哉
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100133400
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 阿部 達彦
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	ジョン・エー・ロジャーズ
	最終頁に続く		アメリカ合衆国・イリノイ・6 0 0 9 1
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 任意の環境下での皮膚病の監視および診断のための水分量センサーとその応用

(57)【要約】

本発明は水分量センサーに関係し、これは皮膚の熱特性に関連付けられているデータを検出するために生体の皮膚の注目する標的領域上に動作可能に配設されたセンシングモジュールと、センシングモジュールと外部デバイスとの間のワイヤレスデータ伝送のためにセンシングモジュールに結合されているワイヤレスプラットフォームとを備える。センシングモジュールは、その注目する標的領域を動作可能に加熱するためのサーマルアクチュエーターと、皮膚の熱特性を決定するためにその過渡温度変化を同時に検出するためのセンシング回路とを備える。



10

20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水分量センサーであって、

生体の皮膚の注目する標的領域上に動作可能に配設された、前記皮膚の熱特性に関連付けられているデータを検出するためのセンシングモジュールと、

前記センシングモジュールと外部デバイスとの間のワイヤレスデータ伝送のために前記センシングモジュールに結合されているワイヤレスプラットフォームとを備える、水分量センサー。

【請求項 2】

前記センシングモジュールは、

前記皮膚の注目する前記標的領域上に、注目する前記標的領域を加熱するように、動作可能に配設されたサーマルアクチュエーターと、

その過渡温度変化 (ΔT) を同時に検出し、前記皮膚の前記熱特性を決定するためのセンシング回路とを備える、請求項 1 に記載の水分量センサー。

【請求項 3】

前記サーマルアクチュエーターおよび前記センシング回路は、蛇行トレースによって相互接続され、ロバスタな機械的および熱的結合を有する前記皮膚への柔らかい密接接触を円滑にする可撓性構造を形成する、請求項 2 に記載の水分量センサー。

【請求項 4】

前記サーマルアクチュエーターは、少なくとも 1 つの抵抗器を備える、請求項 2 に記載の水分量センサー。

【請求項 5】

前記サーマルアクチュエーターは、互いに直列に結合された、表面実装薄膜抵抗器、厚膜抵抗器、スルーホール抵抗器、および超薄膜金属抵抗器のうちの 2 つまたはそれ以上を備える、請求項 4 に記載の水分量センサー。

【請求項 6】

前記センシング回路は、負温度係数サーミスタ、正温度係数サーミスタ、抵抗温度検出器 (RTD)、および熱電対のうちの 1 つまたは複数を用意する、請求項 2 に記載の水分量センサー。

【請求項 7】

前記センシング回路は、第 1 のホイートストンブリッジ回路内に配置構成された負温度係数サーミスタ (NTC) の第 1 の対を用意する、請求項 2 に記載の水分量センサー。

【請求項 8】

NTC の前記第 1 の対は、前記サーマルアクチュエーターとは異なる層上に配設され、NTC の前記第 1 の対は、前記サーマルアクチュエーターの上に直接的に載るか、または NTC の前記第 1 の対は、前記サーマルアクチュエーターと同じ層上に配設され、各第 1 の NTC は、前記サーマルアクチュエーターから第 1 の距離を有する、請求項 7 に記載の水分量センサー。

【請求項 9】

前記センシング回路は、周囲温度の変化を補償する働きをする第 2 のホイートストンブリッジ回路内に配置構成されている NTC の第 2 の対をさらに備える、請求項 8 に記載の水分量センサー。

【請求項 10】

NTC の前記第 2 の対は、NTC の前記第 1 の対と同じ層上に配設され、各第 2 の NTC は、NTC の前記第 1 の対から空間的に離れており、前記サーマルアクチュエーターから第 2 の距離を有する、請求項 9 に記載の水分量センサー。

【請求項 11】

前記第 1 および第 2 の距離は、前記皮膚内への深さ感度の設計要件によって決定され、10 数 μm から数 mm の範囲である、請求項 10 に記載の水分量センサー。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

前記ワイヤレスプラットフォームは、W i - F i、B L E、およびN F C通信プロトコルのうちの少なくとも1つを含む、請求項1に記載の水分量センサー。

【請求項13】

前記ワイヤレスプラットフォームは、B l u e t o o t h l o w e n e r g y s y s t e m o n c h i p (B L E S o C)を備える、請求項12に記載の水分量センサー。

【請求項14】

前記B L E S o Cは、

周期的電流を供給して前記サーマルアクチュエーターを起動するための前記サーマルアクチュエーターに電氣的に結合されている汎用入力／出力(G P I O)と、

ブリッジ電圧の差を増幅するために前記センシング回路に電氣的に結合されている差動増幅器(A M P)と、

前記A M Pの出力電圧をデジタル化するために前記A M Pに電氣的に結合されているアナログ／デジタルコンバータ(A D C)と、

前記皮膚の水分補給状態を決定する処理のために前記A D Cの出力信号を前記外部デバイスにワイヤレス方式で伝送し、データを前記外部デバイスから受信してG P I Oピンを有効化し前記周期的電流を前記サーマルアクチュエーターに供給するように構成されているB L E無線機とを備える、請求項13に記載の水分量センサー。

【請求項15】

前記外部デバイス上のカスタムアプリケーションを通して制御されるデジタルオン／オフスイッチは、B L E接続およびG P I Oピンの有効化を可能にして前記周期的電流を前記サーマルアクチュエーターに供給するように適合される、請求項14に記載の水分量センサー。

【請求項16】

前記B L E S o Cは、前記G P I Oピンを有効化し前記周期的電流を前記サーマルアクチュエーターに供給するように構成されているマイクロコントローラ(μ C)をさらに備える、請求項14に記載の水分量センサー。

【請求項17】

前記センシング回路および前記ワイヤレスプラットフォームに電力を供給するための電力モジュールをさらに備える、請求項14に記載の水分量センサー。

【請求項18】

前記電力モジュールは、電池を備える、請求項17に記載の水分量センサー。

【請求項19】

前記電池は、ワイヤレス充電で動作可能に再充電可能な充電式電池である、請求項18に記載の水分量センサー。

【請求項20】

前記電力モジュールは、前記充電式電池をワイヤレス方式で充電するためのワイヤレス充電モジュールをさらに備える、請求項19に記載の水分量センサー。

【請求項21】

前記電力モジュールは、電池の誤作動を回避するための短絡保護コンポーネントまたは回路を含む故障防止要素をさらに備える、請求項18に記載の水分量センサー。

【請求項22】

皮膚側の前記サーマルアクチュエーター、空気側の前記N T C、および前記B L E S o Cを相互接続する回路トレースを有するフレキシブルプリント回路基板(f P C B)の形態の可撓性基板をさらに備える、請求項1～21のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項23】

前記可撓性基板は、ポリイミド(P I)、またはポリエチレンテレフタレート(P E T)を含む可撓性材料から形成される、請求項22に記載の水分量センサー。

【請求項24】

前記サーマルアクチュエーター、前記ワイヤレスプラットフォーム、前記電池、および前記 f P C B を囲む封入エンクロージャをさらに備える、請求項 22 に記載の水分量センサー。

【請求項 25】

前記封入エンクロージャは、環境から前記水分量センサーを熱的、化学的、および機械的に隔離するための頂層と、前記 f P C B の前記皮膚側の前記サーマルアクチュエーターと前記皮膚との間に直接的な界面を設けるための底層とを備える、請求項 24 に記載の水分量センサー。

【請求項 26】

前記頂層は、クリティカルなセンシングコンポーネントを熱的に、機械的に、および化学的に絶縁するための小さな空隙を含むシェル状頂部封入層である、請求項 25 に記載の水分量センサー。

【請求項 27】

前記頂層は、シリコンまたはシリコンゲル、低／高密度ポリエチレン（L D P E ／H D P E）、ポリスチレン、T e f l o n（登録商標）、および様々な他の可撓性ポリマーを含む可撓性材料から形成される、請求項 26 に記載の水分量センサー。

【請求項 28】

前記底層は、前記水分量センサーを前記皮膚に付着させるための可撓性粘着剤を含む、請求項 25 に記載の水分量センサー。

【請求項 29】

前記底層は、前記水分量センサーの機械的堅牢性を高めるために前記可撓性粘着剤層に埋め込まれたガラス繊維／補強材の極薄織物をさらに含む、請求項 28 に記載の水分量センサー。

【請求項 30】

前記補強材は、可撓性であり、前記底層に引き裂き抵抗を付けるために様々なメッシュ密度および厚さを有する、請求項 29 に記載の水分量センサー。

【請求項 31】

前記可撓性粘着剤層は、シリコンもしくはシリコンゲル、または両面皮膚安全粘着剤から形成され、シリコンおよびシリコンゲルの比は前記粘着剤の機械的完全性および粘着性を同時最適化するように調整される、請求項 28 に記載の水分量センサー。

【請求項 32】

前記外部デバイスは、スマートフォン、タブレット、コンピュータ、またはデータ読み取り／処理能力を有する任意の電子デバイスである、請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 33】

前記皮膚の前記熱特性は、前記皮膚の水分含有量に関係する前記皮膚の熱伝導率および熱拡散率を含み、前記水分含有量は皮膚深度の関数である、請求項 2 に記載の水分量センサー。

【請求項 34】

前記水分含有量は、測定された温度変化 ΔT 対時間 t から決定される、請求項 33 に記載の水分量センサー。

【請求項 35】

前記水分含有量および皮膚表面温度は、前記皮膚の正常状態または疾病状態を決定するために使用される、請求項 33 に記載の水分量センサー。

【請求項 36】

前記水分含有量および皮膚表面温度は、皮膚病の治療、または皮膚保湿剤、ローション、および／もしくはクリームを含む他の健康およびウェルネス製品の有効性の定量的メトリックとして働く、請求項 33 に記載の水分量センサー。

【請求項 37】

臨床現場および／または家庭環境において前記皮膚の状態を監視するために使用可能で

10

20

30

40

50

ある、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 3 8】

治療を実施する、効果を監視する、必要に応じて治療プロトコルを調節する、および／または特定の病変部位に関する定量的な個人化された測定に基づきフレアを潜在的に予測するために使用可能である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 3 9】

従来の監視技術では器官の健康の継続的評価を提供できない様々な疾病について内部器官の水分含有量を監視するために使用可能である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 4 0】

臓器移植への応用のために臓器搬送中の臓器を監視するために使用可能である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 4 1】

深さの関数として任意の材料の熱伝導率、熱拡散率、熱容量、および他の熱特性を測定する用途に使用可能である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 4 2】

ヒドロゲル、植物（灌漑および農業用途）、食品保存（乾燥食品、穀物、果物、肉）、および／またはコンクリート（産業用途）を含む、任意の材料表面の水分含有量を深さの関数として測定するための用途に使用可能である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 4 3】

食品／飲料、医薬品／工業用化学品の組成を監視するために使用可能である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 4 4】

前記皮膚への刺激または前記水分量センサーへの損傷なしに再使用可能であり、取り外し可能である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 4 5】

前記水分量センサーへの損傷または前記水分量センサー粘着剤の効能の損失なしに、異なる使用者間での再使用を可能にするアルコールベースのクリーニングワイプと親和性がある、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 4 6】

アルコール、オートクレーブ蒸気滅菌、および気相滅菌を使用して滅菌可能である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の水分量センサー。

【請求項 4 7】

水分量センサーを製作する方法であって、

前記水分量センサーの電子機器を相互接続するフレキシブルプリント回路基板（f P C B）を形成するステップと、

センシングモジュール、ワイヤレスプラットフォーム、および前記 f P C B を囲む封入エンクロージャを形成するステップであって、前記封入エンクロージャは、頂層と底層とを備える、ステップとを含む方法。

【請求項 4 8】

前記 f P C B は、ポリイミド（P I）、ポリエチレンテレフタレート（P E T）、またはこれらのいずれか 1 つと F R - 4 を含む硬質 P C B 材料とを組み合わせたものを含む可撓性材料から形成される、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記底層は、第 1 の可撓性層、第 2 の可撓性層、および前記第 1 の可撓性層と前記第 2 の可撓性層との間に埋め込まれたガラス繊維／補強材の布の層構造を含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記第 1 の可撓性層および前記第 2 の可撓性層の各々は、シリコーンもしくはシリコー

10

20

30

40

50

ンゲル、または両面皮膚安全粘着剤から形成され、前記シリコーンおよびシリコーンゲルの比は前記粘着剤の機械的完全性および粘着性を同時最適化するように調整される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記補強材は、可撓性であり、前記底層に引き裂き抵抗を付けるために様々なメッシュ密度および厚さを有する、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 52】

前記底層は、シリコーン接着材料、エポキシ、接着剤、または市販粘着剤の使用を通して前記 f-P C B に接着する、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 53】

前記頂部シェル層は、シリコーンまたはシリコーンゲル、低／高密度ポリエチレン（LDPE／HDPE）、ポリスチレン、Teflon（登録商標）、および様々な他の可撓性ポリマーから形成される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 54】

前記電子機器は、
皮膚の熱特性に関連付けられているデータを検出するためのセンシングモジュールと、
前記センシングモジュールと外部デバイスとの間のワイヤレスデータ伝送のために前記センシングモジュールに結合されているワイヤレスプラットフォームとを備える、請求項 47～53 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

前記センシングモジュールは、
前記皮膚の注目する標的領域を加熱するためのサーマルアクチュエーターと、
その過渡温度変化（ ΔT ）を同時に検出し、前記皮膚の熱特性を決定するためのセンシング回路とを備える、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 56】

前記ワイヤレスプラットフォームは、Wi-Fi、BLE、および NFC 通信プロトコルのうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 54 に記載の方法。

【請求項 57】

前記ワイヤレスプラットフォームは、Bluetooth low energy system on chip（BLE SoC）を備える、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

皮膚の状態を監視し、および／または診断する方法であって、
前記皮膚の注目する標的領域上に水分量センサーを取り付けるステップであって、前記水分量センサーは、サーマルアクチュエーターと、センシング回路と、外部デバイスとの双方向データ通信を行うためのワイヤレスプラットフォームとを備える、ステップと、
前記サーマルアクチュエーターによって前記皮膚の注目する前記標的領域を加熱し、前記センシング回路によって前記皮膚の熱特性に関連付けられているデータを同時に検出し、前記検出されたデータを、前記ワイヤレスプラットフォームによって、前記外部デバイスにワイヤレス方式で伝送して、その過渡温度変化（ Δt ）を決定するステップと、
前記温度変化（ ΔT ）から前記皮膚の注目する前記標的領域の水分含有量を取得するステップと、

前記取得された水分含有量に基づき注目する前記標的領域のところの前記皮膚の状態を決定するステップとを含む方法。

【請求項 59】

前記水分含有量は、表皮の水分含有量 ϕ_E と真皮の水分含有量 ϕ_D とを含む、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記水分含有量を取得する前記ステップは、前記温度変化 ΔT から ϕ_E および ϕ_D を別々に決定するステップを含む、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

10

20

30

40

50

前記ワイヤレスプラットフォームは、近距離無線通信（NFC）、Wifi／インターネット、Bluetooth／Bluetooth low energy（BLE）、またはGSM／セルラー通信を含むワイヤレス通信プロトコルを通してデータを伝送する、請求項58に記載の方法。

【請求項62】

前記皮膚の注目する前記標的領域の前記加熱は、前記サーマルアクチュエーターに周期的電流を供給することによって形成される、請求項58に記載の方法。

【請求項63】

前記周期的電流の有効化は、前記外部デバイス上のカスタムアプリケーションを通してデジタルオン／オフスイッチによって制御される、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

注目する前記標的領域における前記皮膚の前記状態を決定する前記ステップは、前記取得された水分含有量を注目する前記標的領域における標準水分含有量と比較して、前記皮膚の正常状態または疾病状態を決定するステップを含む、請求項58に記載の方法。

【請求項65】

注目する前記標的領域における前記皮膚の前記状態を決定する前記ステップは、注目する前記標的領域の皮膚病を、その前記取得された水分含有量に基づき診断するステップを含む、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

注目する前記標的領域における前記皮膚の前記状態を決定する前記ステップは、前記皮膚病の治療の有効性を評価するステップを含む、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

前記皮膚の注目する前記標的領域の水分含有量を取得する前記ステップ、および前記皮膚の状態を決定する前記ステップは、前記外部デバイスにおいて実行される、請求項65に記載の方法。

【請求項68】

前記外部デバイスに、注目する前記標的領域における前記皮膚の前記状態を表示するステップをさらに含む、請求項58に記載の方法。

【請求項69】

注目する前記標的領域における前記皮膚の前記状態を専門家および／またはサービス提供者に転送するステップをさらに含む、請求項58に記載の方法。

【請求項70】

前記外部デバイスは、スマートフォン、タブレット、コンピュータ、またはデータ読み取り／処理能力を有する任意の電子デバイスである、請求項58～69のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

治療を実施するステップ、効果を監視するステップ、必要に応じて治療プロトコルを調節するステップ、および／または特定の病変部位に関する定量的な個人化された測定に基づきフレアを潜在的に予測するステップのうちの1つまたは複数をさらに含む、請求項58～70のいずれか一項に記載の方法。

【請求項72】

1つまたは複数の最適化された測定条件の下で実行され、前記最適化された測定条件は、

前記水分量センサーの存在に起因する前記皮膚からの水蒸気放出の自然プロセスの閉塞の効果を最小限度に抑えるために、前記測定が迅速に実行されること、

前記皮膚への摂動を最小限度に抑えるために、前記測定中に非常に軽いまたはゼロの加圧が使用されること、

粘着剤が、前記センサーそれ自体に隣接する前記水分量センサーデバイスの領域にわたってのみ存在し、剥いているときに前記測定部位の前記皮膚の剥離を回避し再現性を改善するようにパターン化されること、

10

20

30

40

50

前記水分量センサーの温度が前記皮膚の温度と同等であること、および皮膚それ自体が前記測定前に周囲環境に順応できることである、請求項 58 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照により全体が本明細書に組み込まれている、2020年6月10日に提出した米国仮特許出願第63／037,092号の優先権および利益を主張するものである。

10

【0002】

本出願は、参照により全体が本明細書に組み込まれている、それ自体2018年3月30日に提出した米国仮特許出願第62／650,826号、2019年1月11日に提出した米国仮特許出願第62／791,390号、および2018年7月11日に提出した米国仮特許出願第62／696,685号の優先権およびその利益を主張する、2019年3月29日に提出したPCT特許出願第PCT／US2019／025031号の国内移行手続きの出願である、2020年9月29日に提出した米国特許出願第17／043,161号の一部継続出願でもある。

【0003】

本発明は、一般的に、バイオセンサーに関するものであり、より具体的には、健常な皮膚および／または病気の皮膚内の水分量レベルの迅速なマルチセンサー測定のためのワイヤレス水分量センサーに関するものである。

20

【背景技術】

【0004】

本明細書で与えられている背景の説明は、本発明の文脈を一般的に提示することを目的としている。本発明の背景技術の項において説明されている主題は、本発明の背景技術の項において従来技術について言及した結果として単に従来技術であると仮定されるべきではない。同様に、本発明の背景技術の項で言及されている、または本発明の背景技術の項の主題に関連付けられている問題は、従来技術においてすでに認識されていると仮定されるべきではない。

30

【0005】

人体の最大の器官である皮膚は、複雑な多層機能構造であり、保護、感覚、体温調節、および免疫学的機能の不可欠な集合を支えている。皮膚の主要な機能は、周囲の環境に対する保護用の界面としての働きである。皮膚の3つの主要な層である、角質層（SC）、表皮、および真皮は、外因性刺激に対する動的な物理的バリアとして、また、恒常性を維持するための能動的界面として働く。保護機能の障害が生じると、健康への様々な悪影響が引き起こされ得るが、それは皮膚バリアが損なわれると、感染症、不感水分損失、組織壊死、および死亡が生じ得るからである。バリア機能の欠陥は、一般に湿疹として知られている、アトピー性皮膚炎（AD）の根本的な要因でもある。ADは、最も一般的な炎症性皮膚疾患であり、世界中で小児の20%、成人の3%が罹患している。乾燥肌、または皮膚乾燥（XC）は、バリア障害に関連する別の一般的な皮膚疾患であり、高齢者の85%が罹患している。新生児における皮膚バリア機能障害は、その後数年以内のADの発症を予測することもできる。これらおよび他の種類の劣化は、外来化学物質および有害金属の体内吸収を増大し、深刻な健康後遺症をもたらすこともあり得る。

40

【0006】

皮膚バリア機能の定量的評価は、臨床的意思決定の導く必須情報を提供することができる。現在の方法は、皮膚表面の水蒸気圧の測定を介した経表皮水分蒸散量（TEWL）の決定、または皮膚それ自体の高周波電気的特性をその水分含有量の代理マーカーとして評価することを伴う。既存のTEWL測定器および皮膚静電容量法は、精度が周囲温度のわずかな変化、皮膚界面の角度および圧力の微妙な変動、ならびに検査プロトコルの使用者

50

に関係するわずかな違いの影響を受け得る高価なデバイスでないと利用可能でない。そのような制限があるため、これらの方法は高度に制御された臨床研究および調査研究での使用に限定される。代替として、最近の研究では、過渡平面ソース (transient plane source) (TPS) 法が皮膚の熱輸送特性の非侵襲的測定に適合され得ること、簡単なモデルで皮膚の熱特性とその水分量レベルとを定量的に結び付けることが実証されている。皮膚の水分補給状態の正確な定量的測定は、皮膚健康ならびに皮膚の構造および機能、それとともに体温調節および基礎的生理の他の特徴の本質的プロセスへの追加の関連性に対する重要な洞察をもたらすことができる。皮膚水分含有量を決定するための既存のツールは、再現性のある方式で使用するのが困難な、かさばり、堅く、高価な機器を用いて行われる代理電氣的評価を利用している。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、前述の欠陥および不適切さに対処するために、これまで解決されていなかったニーズが当技術分野に存在する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

一態様では、本発明は、水分量センサーに関するものであり、これは皮膚の熱特性に関連付けられているデータを検出するために生体の皮膚の注目する標的領域上に動作可能に配設されたセンシングモジュールと、センシングモジュールと外部デバイスとの間のワイヤレスデータ伝送のためにセンシングモジュールに結合されているワイヤレスプラットフォームとを備える。

20

【0009】

一実施形態において、センシングモジュールは、注目する標的領域を加熱するために皮膚の注目する標的領域上に動作可能に配設されたサーマルアクチュエーターと、皮膚の熱特性を決定するためにその過渡温度変化 (ΔT) を同時に検出するためのセンシング回路とを備える。

【0010】

一実施形態では、サーマルアクチュエーターおよびセンシング回路は、蛇行トレースによって相互接続され、ロバストな機械的および熱的結合を有する皮膚への柔らかい密接接触を円滑にする可撓性構造を形成する。

30

【0011】

一実施形態では、サーマルアクチュエーターは、少なくとも1つの抵抗器を含む。

【0012】

一実施形態では、サーマルアクチュエーターは、互いに直列に結合された、表面実装薄膜抵抗器、厚膜抵抗器、スルーホール抵抗器、および超薄膜金属抵抗器のうちの2つまたはそれ以上を備える。

【0013】

一実施形態において、センシング回路は、負温度係数サーミスタ、正温度係数サーミスタ、抵抗温度検出器 (RTD)、および熱電対のうちの1つまたは複数を備える。

40

【0014】

一実施形態において、センシング回路は、第1のホイートストンブリッジ回路内に配置構成された負温度係数サーミスタ (NTC) の第1の対を備える。

【0015】

一実施形態において、NTCの第1の対は、サーマルアクチュエーターとは異なる層上に配設され、NTCの第1の対は、サーマルアクチュエーターの上に直接的に載る。別の実施形態において、NTCの第1の対は、サーマルアクチュエーターと同じ層上に配設され、各第1のNTCは、サーマルアクチュエーターから第1の距離を有する。

【0016】

一実施形態において、センシング回路は、周囲温度の変化を補償する働きをする第2の

50

ホイートストンブリッジ回路内に配置構成されているNTCの第2の対をさらに備える。

【0017】

一実施形態において、NTCの第2の対は、NTCの第1の対と同じ層上に配設され、各第2のNTCは、NTCの第1の対から空間的に離れており、サーマルアクチュエーターから第2の距離を有している。

【0018】

一実施形態において、第1および第2の距離は、皮膚内への深さ感度の設計要件によって決定され、10数 μm から数mmの範囲である。

【0019】

一実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、Wi-Fi、BLE、およびNFC通信プロトコルのうちの少なくとも1つを含む。

【0020】

一実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、Bluetooth low energy system on a chip (BLE SoC) を備える。

【0021】

一実施形態において、BLE SoCは、サーマルアクチュエーターを起動するための周期電流を提供するためにサーマルアクチュエーターに電氣的に結合されている汎用入力／出力 (GPIO) と、ブリッジ電圧の差を増幅するためにセンシング回路に電氣的に結合されている差動アンプ (AMP) と、AMPの出力電圧をデジタル化するためにAMPに電氣的に結合されているアナログ／デジタルコンバータ (ADC) と、皮膚の水分補給状態を決定する処理のためにADCの出力信号を外部デバイスにワイヤレス伝送し、データを外部デバイスから受信してGPIOピンを有効化し周期的電流をサーマルアクチュエーターに供給するように構成されているBLE無線機とを備える。

【0022】

一実施形態において、外部デバイス上のカスタムアプリケーションを通して制御されるデジタルオン／オフスイッチは、BLE接続およびGPIOピンのアクティブ化を有効にして、周期的な電流をサーマルアクチュエーターに供給するように適合される。

【0023】

一実施形態において、BLE SoCは、GPIOピンをアクティブにし周期的電流をサーマルアクチュエーターに供給するように構成されているマイクロコントローラ (μC) をさらに備える。

【0024】

一実施形態において、水分量センサーは、センシング回路およびワイヤレスプラットフォームに電力を供給するための電力モジュールをさらに備える。

【0025】

一実施形態において、電力モジュールは、電池を備える。

【0026】

一実施形態において、電池は、ワイヤレス充電で動作可能に再充電可能な充電式電池である。

【0027】

一実施形態において、電力モジュールは、充電式電池をワイヤレスで充電するためのワイヤレス充電モジュールをさらに備える。

【0028】

一実施形態において、電力モジュールは、電池の誤作動を回避するための短絡保護コンポーネントまたは回路を含む故障防止要素をさらに備える。

【0029】

一実施形態において、水分量センサーは、皮膚側のサーマルアクチュエーター、空気側のNTC、およびBLE SoCを相互接続する回路トレースを有するフレキシブルプリント回路基板 (fPCB) の形態の可撓性基板をさらに備える。

【0030】

10

20

30

40

50

一実施形態において、可撓性基板は、ポリイミド（P I）および／またはポリエチレンテレフタレート（P E T）を含む可撓性材料から形成される。

【0031】

一実施形態において、可撓性基板は、可撓性銅張ポリイミド（C u／P I／C u）シートである。

【0032】

一実施形態において、水分量センサーは、サーマルアクチュエーター、ワイヤレスプラットフォーム、電池、および f P C B を囲む封入エンクロージャをさらに備える。

【0033】

一実施形態において、封入エンクロージャは、環境から水分量センサーを熱的、化学的、および機械的に隔離するための頂層と、f P C B の皮膚側のサーマルアクチュエーターと皮膚との間に直接的な界面を設けるための底層とを備える。

【0034】

一実施形態において、頂層は、クリティカルなセンシングコンポーネントを熱的に、機械的に、および化学的に絶縁するための小さな空隙を含むシェル状頂部封入層である。

【0035】

一実施形態において、頂層は、シリコンまたはシリコンゲル、低／高密度ポリエチレン（L D P E／H D P E）、ポリスチレン、T e f l o n（登録商標）、および様々な他の可撓性ポリマーを含む可撓性材料から形成される。

【0036】

一実施形態において、底層は、水分量センサーを皮膚に付着させるための可撓性粘着剤を含む。

【0037】

一実施形態において、底層は、水分量センサーの機械的堅牢性を高めるために可撓性粘着剤層に埋め込まれたガラス繊維／補強材の極薄織物をさらに含む。

【0038】

一実施形態において、補強材は、可撓性であり、底層に引き裂き抵抗を付けるために様々なメッシュ密度および厚さを有する。

【0039】

一実施形態において、可撓性粘着剤層は、シリコンもしくはシリコンゲル、または両面皮膚安全粘着剤から形成され、シリコンおよびシリコンゲルの比は粘着剤の機械的完全性および粘着性を同時最適化するように調整される。

【0040】

一実施形態において、外部デバイスは、スマートフォン、タブレット、コンピュータ、またはデータ読み取り／処理能力を有する任意の電子デバイスである。

【0041】

一実施形態において、皮膚の熱特性は、皮膚の水分含有量に関する皮膚の熱伝導率および熱拡散率を含み、水分含有量は、皮膚深度の関数である。

【0042】

一実施形態において、水分含有量は、測定された温度変化 ΔT 対時間 t から決定される。

【0043】

一実施形態において、水分含有量および皮膚表面温度は、皮膚の正常状態または疾病状態を決定するために使用される。

【0044】

一実施形態において、水分含有量および皮膚表面温度は、皮膚病の治療、または皮膚保湿剤、ローション、および／もしくはクリームを含む他の健康およびウェルネス製品の有効性の定量的メトリックとして働く。

【0045】

一実施形態において、水分量センサーは、臨床現場および／または家庭環境において皮

10

20

30

40

50

膚状態を監視するために使用可能である。

【0046】

一実施形態において、水分量センサーは、治療を実施する、効果を監視する、必要に応じて治療プロトコルを修正する、および／または特定の病変部位に関する定量的な個人化された測定に基づきフレアを潜在的に予測するために使用可能である。

【0047】

一実施形態において、水分量センサーは、従来の監視技術では器官の健康の継続的評価を提供できない様々な疾病について内部器官の水分含有量を監視するために使用可能である。

【0048】

一実施形態において、水分量センサーは、臓器移植への応用のために臓器搬送中の臓器を監視するために使用可能である。

【0049】

一実施形態において、水分量センサーは、深さの関数として任意の材料の熱伝導率、熱拡散率、熱容量、および他の熱特性を測定する用途に使用可能である。

【0050】

一実施形態において、水分量センサーは、ヒドロゲル、植物（灌漑および農業用途）、食品保存（乾燥食品、穀物、果物、肉）、および／またはコンクリート（産業用途）を含む、任意の材料表面の水分含有量を深さの関数として測定するための用途に使用可能である。

【0051】

一実施形態において、水分量センサーは、食品／飲料、医薬品／工業用化学品の組成を監視するために使用可能である。

【0052】

一実施形態において、水分量センサーは、皮膚への刺激または水分量センサーへの損傷なしに再使用可能であり、取り外し可能である。

【0053】

一実施形態において、水分量センサーは、水分量センサーへの損傷または水分量センサー粘着剤の効能の損失なしに、異なる使用者間での再使用を可能にするアルコールベースのクリーニングワイプと親和性がある。

【0054】

一実施形態において、水分量センサーは、アルコール、オートクレーブ蒸気滅菌、および気相滅菌を使用して滅菌可能である。

【0055】

別の態様では、本発明は、水分量センサーを製作する方法に関係する。一実施形態において、方法は、水分量センサーの電子機器を相互接続するフレキシブルプリント回路基板（fPCB）を形成することと、センシングモジュール、ワイヤレスプラットフォーム、およびfPCBを囲む封入エンクロージャを形成することを含み、封入エンクロージャは、頂層と底層とを備える。

【0056】

一実施形態において、fPCBは、ポリイミド（PI）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、またはこれらのいずれか1つとFR-4を含む硬質PCB材料とを組み合わせたものを含む可撓性材料から形成される。

【0057】

一実施形態において、底層は、第1の可撓性層、第2の可撓性層、および第1の可撓性層と第2の可撓性層との間に埋め込まれたガラス繊維／補強材の布の層構造を含む。

【0058】

一実施形態において、第1の可撓性層および第2の可撓性層の各々は、シリコンもしくはシリコンゲル、または両面皮膚安全粘着剤から形成され、シリコンおよびシリコンゲルの比は粘着剤の機械的完全性および粘着性を同時最適化するように調整される。

10

20

30

40

50

【0059】

一実施形態において、補強材は、可撓性であり、底層に引き裂き抵抗を付けるために様々なメッシュ密度および厚さを有する。

【0060】

一実施形態において、底層は、シリコン接着材料、エポキシ、接着剤、または市販接着剤の使用を通してf-P-C-Bに接着する。

【0061】

一実施形態において、頂部シェル層は、シリコンまたはシリコンゲル、低／高密度ポリエチレン(LDPE／HDPE)、ポリスチレン、Teflon(登録商標)、および様々な他の可撓性ポリマーから形成される。

10

【0062】

一実施形態において、電子機器は、皮膚の熱特性に関連付けられているデータを検出するためのセンシングモジュールと、センシングモジュールと外部デバイスとの間のワイヤレスデータ伝送のためにセンシングモジュールに結合されているワイヤレスプラットフォームとを備える。

【0063】

一実施形態において、センシングモジュールは、皮膚の注目する標的領域を加熱するためのサーマルアクチュエーターと、皮膚の熱特性を決定するためにその過渡温度変化(ΔT)を同時に検出するためのセンシング回路とを備える。

【0064】

一実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、Wi-Fi、BLE、およびNFC通信プロトコルのうちの少なくとも1つを含む。

20

【0065】

一実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、Bluetooth low energy system on a chip(BLE SoC)を備える。

【0066】

さらに別の態様では、本発明は、皮膚の状態を監視し、および／または診断する方法に係る。一実施形態において、方法は、皮膚の注目する標的領域上に水分量センサーを取り付けることであって、水分量センサーは、サーマルアクチュエーターと、センシング回路と、外部デバイスとの両方向データ通信を行うためのワイヤレスプラットフォームとを備える、水分量センサーを取り付けることと、サーマルアクチュエーターによって皮膚の注目する標的領域を加熱し、センシング回路によって皮膚の熱特性に関連付けられているデータを同時に検出し、検出されたデータを、ワイヤレスプラットフォームによって、外部デバイスにワイヤレス方式で伝送して、その過渡温度変化(Δt)を決定することと、温度変化(ΔT)から皮膚の注目する標的領域の水分含有量を取得することと、取得された水分含有量に基づき注目する標的領域のところの皮膚の状態を決定することを含む。

30

【0067】

一実施形態において、水分含有量は、表皮の水分含有量 ϕ_E と真皮の水分含有量 ϕ_D とを含む。

40

【0068】

一実施形態において、水分含有量を取得するステップは、温度変化 ΔT から ϕ_E および ϕ_D を別々に決定することを含む。

【0069】

一実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、近距離無線通信(NFC)、Wi-Fi／インターネット、Bluetooth／Bluetooth low energy(BLE)、またはGSM／セルラー通信を含むワイヤレス通信プロトコルを通してデータを伝送する。

【0070】

一実施形態において、皮膚の注目する標的領域を前記加熱することは、サーマルアクチ

50

ューターに周期的電流を供給することによって形成される。

【0071】

一実施形態において、周期的電流の有効化は、外部デバイス上のカスタムアプリケーションを通してデジタルオン／オフスイッチによって制御される。

【0072】

一実施形態において、注目する標的領域における皮膚の状態を前記決定することは、取得された水分含有量を注目する標的領域における標準水分含有量と比較して、皮膚の正常状態または疾病状態を決定することを含む。

【0073】

一実施形態において、注目する標的領域における皮膚の状態を前記決定することは、その取得された水分含有量に基づき注目する標的領域の皮膚病を診断することを含む。

【0074】

一実施形態において、注目する標的領域における皮膚の状態を前記決定することは、皮膚病の治療の有効性を評価することを含む。

【0075】

一実施形態において、皮膚の注目する標的領域の水分含有量を前記取得すること、および皮膚の状態を前記決定することは、外部デバイスにおいて実行される。

【0076】

一実施形態において、方法は、外部デバイスに、注目する標的領域の皮膚の状態を表示することをさらに含む。

【0077】

一実施形態において、方法は、注目する標的領域における皮膚の状態を専門家および／またはサービス提供者に転送することをさらに含む。

【0078】

一実施形態において、方法は、治療を実施するステップ、効果を監視するステップ、必要に応じて治療プロトコルを修正するステップ、および／または特定の病変部位に関する定量的な個人化された測定に基づきフレアを潜在的に予測するステップのうちの1つまたは複数をさらに含む。

【0079】

一実施形態において、この方法は、1つまたは複数の最適化された測定条件の下で実行され、これらの条件は（1）水分量センサーの存在に起因する皮膚からの水蒸気放出の自然プロセスの閉塞の効果を最小限度に抑えるために、測定が迅速に行われること、（2）皮膚への摂動を最小限度に抑えるために、測定中に非常に軽いまたはゼロの加圧が使用されること、（3）粘着剤が、センサーそれ自体に隣接する水分量センサーデバイスの領域にわたってのみ存在し、剥いているときに測定部位の皮膚の剥離を回避し再現性を改善するようにパターン化されること、（4）水分量センサーの温度が皮膚の温度と同等であること、および（5）皮膚それ自体が測定前に周囲環境に順応できることである。

【0080】

本発明のこれらおよび他の態様は、次の図面と併せて取った好ましい実施形態の次の説明から明らかになるであろうが、そこに記載されている変更形態および修正形態は本発明の新規性のある概念の精神および範囲から逸脱することなく影響を及ぼされ得る。

【0081】

添付図面は、本発明の1つまたは複数の実施形態を例示しており、書面による説明と併せて、本発明の原理を説明するのに役立つ。可能な限り、図面全体を通して一実施形態の同じまたは類似の要素を指すために同じ参照番号が使用される。

【図面の簡単な説明】

【0082】

【図1A】本発明の実施形態による、皮膚の熱輸送特性の自動的なワイヤレスセンシングのための、柔らかい皮膚インターフェースプラットフォーム（skin-interface platform）を示す、人差し指の先端部に載る、Bluetooth L

10

20

30

40

50

ow Energy (BLE) 通信機能を提供するための電子機器と一体化された薄い可撓性サーマルアクチュエーター／センサー (TAS) モジュールの写真を示す、差込図が親指と人差し指の間に曲げられたデバイスの画像を特徴付けている図である。

【図 1 B】本発明の実施形態による、皮膚の熱輸送特性の自動的なワイヤレスセンシングのための、柔らかい皮膚インターフェースプラットフォームを示す、設計の回路図およびブロック図であり、TAS モジュールはサーマルアクチュエーター (ジュールヒーター、 $R_H \times 2$) と各ブリッジに知られている抵抗器 (R) が付いている 2 つのサーミスタ (NTC_+ 、 NTC_-) を備えるホイートストンブリッジ回路とを含み、ユーザインターフェース上のデジタルオン／オフスイッチで汎用入力／出力 (GPIO) ピンを有効化し、抵抗加熱器に所定の周期的電流 (1 分の周期で 10 秒間 6.8 mA および 50 秒間 0 mA) を供給し、BLE システムオンチップ (SoC) 内の差動増幅器 (AMP) はブリッジ電圧 (V_+ 、 V_-) の差を増幅し、後続のアナログ／デジタルコンバータ (ADC) は BLE 無線通信でスマートフォンに伝送するために AMP 出力電圧をサンプリングする、図である。

10

【図 1 C】本発明の実施形態による、皮膚の熱輸送特性の自動的なワイヤレスセンシングのための、柔らかい皮膚インターフェースプラットフォームを示す、構成層とコンポーネント、すなわちシリコン封入層、電池、ならびにサーマルアクチュエーター (皮膚側)、NTC (空気側)、および BLE SoC を相互接続する回路トレースを含む可撓性銅張ポリイミド (Cu/Pi/Cu) シートの分解図を示し、差込図は TAS モジュールの周りの断熱材として頂部シリコン封入層によって画成されるエアポケット構造を強調する、図である。

20

【図 1 D】本発明の実施形態による、皮膚の熱輸送特性の自動的なワイヤレスセンシングのための、柔らかい皮膚インターフェースプラットフォームを示す、母指球に接着された封入デバイスの写真を示す、図である。

【図 1 E】本発明の実施形態による、皮膚の熱輸送特性の自動的なワイヤレスセンシングのための、柔らかい皮膚インターフェースプラットフォームを示す、TAS モジュールの概略層状図である。

【図 1 F】本発明の実施形態による、皮膚の熱輸送特性の自動的なワイヤレスセンシングのための、柔らかい皮膚インターフェースプラットフォームを示す、TAS モジュールの模式頂面図である。

30

【図 2 A】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (FEA) を示す、2 対のサーミスタ、すなわち、 NTC_1 (NTC_{1+} 、 NTC_{1-} 、サーマルアクチュエーターの頂部に載る) と NTC_2 (NTC_{2+} 、 NTC_{2-} 、アクチュエーターから同じ距離 d のところに載る) を有するサーマルアクチュエーター ($R_H \times 2$) の概略図である。

【図 2 B】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (FEA) を示す、両面 (左) および片面 (右) センサー設計の FEA モデルの概略図である。

【図 2 C】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (FEA) を示す、熱作動 (加熱電力、 $Q = 20.4 \text{ mW}$) を開始してから短い時間 ($t = 1.0$ 秒、頂部) および長い時間 ($t = 10$ 秒、底部) における、50 体積%の水を有する皮膚の温度分布に対する FEA の結果を示す図である。

40

【図 2 D】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (FEA) を示す、 $\Delta T_{12} = \Delta T_1 - \Delta T_2$ である、短い時間 ($t = 1.0$ 秒、図 2 D) における ΔT_{12} と表皮 (Φ_E) および真皮 (Φ_D) の水分量レベルとの関係を示す図である。

【図 2 E】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (FEA) を示す、 $\Delta T_{12} = \Delta T_1 - \Delta T_2$ である、長い時間 ($t = 10$ 秒、図 2 E) における ΔT_{12} と表皮 (Φ_E) および真皮 (Φ_D) の水分量レベルとの関係を示す図である。

50

【図 2 F】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (F E A) を示す、P D M S S 1 8 4 (赤) および S 1 7 0 (青) の厚い層、ならびに S 1 7 0 の頂部に異なる厚さ (7 0 μ m、黒、1 0 0 μ m、緑、2 0 0 μ m、黄) の S 1 8 4 の薄い層を含むサンプルに対する長い時間 (図 2 F、 $t = 1$ から 1 0 秒) における ΔT_{12} のワイヤレス測定結果を示す図である。

【図 2 G】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (F E A) を示す、P D M S S 1 8 4 (赤) および S 1 7 0 (青) の厚い層、ならびに S 1 7 0 の頂部に異なる厚さ (7 0 μ m、黒、1 0 0 μ m、緑、2 0 0 μ m、黄) の S 1 8 4 の薄い層を含むサンプルに対する短い時間 (図 2 G、 $t = 0.5$ から 1 秒) における ΔT_{12} のワイヤレス測定結果を示す図である。

【図 2 H】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (F E A) を示す、上記の P D M S 構造に対する F E A と実験との比較 ($SD < 3.5\%$) を示す図である。

【図 2 I】デバイスの最適化およびデータ分析のための基礎としてのシステム全体を通しての熱輸送の有限要素解析 (F E A) を示す、測定期間全体 ($t = 0$ から 1 0 秒) を通じて皮膚 (前腕) について測定された ΔT_{12} ($SD < 4.5\%$) の F E A 曲線当てはめならびに結果として得られた Φ_D および Φ_E を示す図である。

【図 3 - 1】図 3 A は、様々な実用的な条件下での実験研究を示す、オープンおよび冷蔵庫 (それぞれ赤色および青色背景) 内の様々な周囲温度 (T_A)、ならびに室温 (RT) における T_1 (青色) および T_2 (赤色) のワイヤレス測定値を示す図である。図 3 B は、様々な実用的な条件下での実験研究を示す、 T_A の関数としての ΔT_1 (青)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (黒) の測定値を示す図である。図 3 C は、様々な実用的な条件下での実験研究を示す、 T_1 (青)、 T_2 (赤)、およびホットプレートをオン/オフ (それぞれ加熱/冷却) する基板温度 (T_S 、緑の破線) のワイヤレス測定値を、異なるレベルのエアフローとともに、時間の関数として示す図であって、頂部封入の表面温度は、デバイスの加熱/センシング要素の直上に対応し (T_D 、紫)、周囲温度 (T_A 、黒) は、市販の温度計を使用して決定された、図である。図 3 D は、様々な実用的な条件下での実験研究を示す、 T_A の関数として (図 3 D) の ΔT_1 (青)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (黒) の測定値を示す図であって、空気圧流量弁は、デバイスの上の空気の流れを制御する、図である。図 3 E は、様々な実用的な条件下での実験研究を示す、時間の関数として (図 3 E) の ΔT_1 (青)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (黒) の測定値を示す図であって、空気圧流量弁は、デバイスの上の空気の流れを制御する、図である。図 3 F は、様々な実用的な条件下での実験研究を示す、時間の関数としての T_1 (青)、 T_2 (赤)、および差 ($T_1 - T_2$ 、黒) のワイヤレス測定値を示す図である。

【図 3 - 2】図 3 G は、様々な実用的な条件下での実験研究を示す、水中の時間の関数としての ΔT_1 (青)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (黒) のワイヤレス測定値を示す図である。図 3 H は、様々な実用的な条件下での実験研究を示す、B L E デバイス (Φ_{BLE})、および組織水分含有量 ($\Phi_{CML, 1}$) および皮膚表面水分量レベル ($\Phi_{CML, 2}$) を測定するための市販デバイスを使用して身体配置の同じセットで 3 人の使用者によって測定された皮膚水分量レベル (Φ) を示す図であって、5 つの異なる身体配置、前額部 (図 3 F)、右腕 (A_R)、左腕 (A_L)、右脚 (L_R)、および左脚 (L_L) を示す、図である。

【図 4】図 4 A は、皮膚の表面付近の層、および異なる知られているレベルの水分量を有するブタ皮膚のサンプルに関する実験的研究を示す、皮膚から S C の固定された領域を均一に除去するための単純な無痛手段としての前腕上の剥離ディスク ($D - S q u a m e$ 、 $C u D e r m$) の光学的画像を示す図である。図 4 B は、皮膚の表面付近の層、および異なる知られているレベルの水分量を有するブタ皮膚のサンプルに関する実験的研究を示す、粘着剤ディスク剥離のサイクル数の関数として市販のデバイス ($M o i s t u r e M e t e r S C$ 、 $D e l f i n T e c h n o l o g i e s$) を使用して測定された Φ_{BLE} (黒) および $\Phi_{CML, 1}$ (青)、ならびに S C 水分量レベル ($\Phi_{CML, 3}$ 、赤) の測定

10

20

30

40

50

値を示す図である。図 4 C は、皮膚の表面付近の層、および異なる知られているレベルの水分量を有するブタ皮膚のサンプルに関する実験的研究を示す、短い ($t = 1$ 秒、黒) および長い ($t = 10$ 秒、赤) 加熱時間における ΔT_{12} の測定値を剥離のサイクル数の関数として示す図であって、縦棒は、3 回繰り返された測定に関連付けられている広がりを示す、図である。図 4 D は、皮膚の表面付近の層、および異なる知られているレベルの水分量を有するブタ皮膚のサンプルに関する実験的研究を示す、SC 水分量レベルを測定するための市販のデバイス (Moisture Meter SC、Delfin Technologies) の隣にある、ブタ皮膚のサンプル上に装着されたデバイスの光学的画像を示す図である。図 4 E は、皮膚の表面付近の層、および異なる知られているレベルの水分量を有するブタ皮膚のサンプルに関する実験的研究を示す、サンプルを食品脱水機 (33°C) 内に置くことによって制御される異なる知られている水分量レベルを有するブタ皮膚のサンプルの測定された ϕ を示す図である。図 4 F は、皮膚の表面付近の層、および異なる知られているレベルの水分量を有するブタ皮膚のサンプルに関する実験的研究を示す、グラム単位の水分損失の関数としてブタ皮膚のサンプルに対する短い ($t = 1$ 秒) および長い ($t = 10$ 秒) 加熱時間における ΔT_{12} (正方形) の測定値および直線当てはめ (実線) を示す図であって、 ΔT_{12} の変化は、水分損失との正の相関、すなわち ΔT_{12} (10 秒) $= 6.9 + 0.3 \times \text{水分損失}$ ($R^2 = 0.97$) および ΔT_{12} (1 秒) $= 5.6 + 0.1 \times \text{水分損失}$ ($R^2 = 0.85$) を示す、図である。

【図 5 - 1】図 5 A は、皮膚水分量レベルの身体上測定結果を示す、健康な女性ボランティアの前額部に装着されたデバイスの写真を示す、図である。図 5 B は、皮膚水分量レベルの身体上測定結果を示す、健康な女性ボランティアの前腕に装着されたデバイスの写真を示す、図である。図 5 C は、皮膚水分量レベルの身体上測定結果を示す、健康な女性ボランティアの下肢に装着されたデバイスの写真を示す、図である。

【図 5 - 2】図 5 D は、皮膚水分量レベルの身体上測定結果を示す、3 人の女性 (被験者 1、2、9、年齢範囲: 25 から 27) および 7 人の男性 (被験者 3 から 8、 10 、年齢範囲: 17 から 37) の健康なボランティアから取得された NTC_1 および NTC_2 からの AT のワイヤレス測定値、ならびに差 (それぞれ ΔT_1 、 ΔT_2 、 ΔT_{12}) を示す図であって、身体上の装着位置、前額部 (F)、右腕 (A_R)、左腕 (A_L)、右脚 (L_R)、および左脚 (L_L) を示す、図である。図 5 E は、皮膚水分量レベルの身体上測定結果を示す、 ΔT_{12} の値からの皮膚水分量レベル (ϕ)、すなわち ϕ_{BLE} 、および市販の医療デバイスからの皮膚水分量レベル (ϕ)、すなわち $\phi_{CML,1}$ を示す図であって、データは ϕ_{BLE} と $\phi_{CML,1}$ との間の強い相関、すなわち $\phi_{CML,1} = \phi_{BLE} \times 0.80 - 0.20$ を示す、図である。

【図 6 - 1】図 6 A は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す、重度の AD を有する若年成人患者 (被験者 1、図 6 A) の手の甲 (アトピー性湿疹) および前腕 (対照) への装着位置を示す図であって、この研究は保湿剤の塗布前および塗布から 15 分後にワイヤレスおよび市販デバイスを使用する各配置での 3 回の繰り返し測定を伴い、差込図は保湿剤の塗布直後の手の甲および前腕の光学的画像 (図 6 A)、ならびに炎症 (左、図 6 A) 皮膚上のデバイスの光学的画像を示す、図である。図 6 B は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す、炎症性 AD を有する高齢患者 (被験者 2、図 6 B) の胸 (左から右へ炎症、病変部位近傍、および臨床的に影響を受けない皮膚) への装着位置を示す図であって、この研究は保湿剤の塗布前および塗布から 15 分後にワイヤレスおよび市販デバイスを使用する各配置での 3 回の繰り返し測定を伴い、差込図は病変部位近傍 (右、図 6 B) 皮膚上のデバイスの光学的画像を示す、図である。図 6 C は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す、被験者 1 (図 6 C) からの保湿剤の塗布前および塗布後 (B & A) の ΔT_{12} のワイヤレス測定値を示す図である。図 6 D は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す、被験者 2 (図 6 D) からの保湿剤の塗布前および塗布後 (B & A) の ΔT_{12} のワイヤレス測定値を示す図である。図 6 E は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す

、組織水分量 ($\Phi_{CML, 1}$) および皮膚表面水分量 ($\Phi_{CML, 2}$) を測定するための市販のデバイスを用いて測定された皮膚水分量レベル (Φ)、および被験者 1 (図 6 E) からの ΔT_{12} (Φ_{BLE}) の値を示す図であって、 $\Phi_{CML, 1}$ の結果はキャリブレーション後の Φ_{BLE} と強い相関を示す ($\Phi_{BLE, Cal} = \Phi_{BLE} \times 0.78 - 0.08$)、図である。図 6 F は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す、組織水分量 ($\Phi_{CML, 1}$) および皮膚表面水分量 ($\Phi_{CML, 2}$) を測定するための市販のデバイスを用いて測定された皮膚水分量レベル (Φ)、および被験者 2 (図 6 F) からの ΔT_{12} (Φ_{BLE}) の値を示す図であって、 $\Phi_{CML, 1}$ の結果はキャリブレーション後の Φ_{BLE} と強い相関を示す ($\Phi_{BLE, Cal} = \Phi_{BLE} \times 0.78 - 0.08$)、図である。

10

【図 6-2】図 6 G は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す、幼児の前額部 (図 6 G) に装着されたデバイスの写真を示す、図である。図 6 H は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す、幼児の脚 (図 6 H、目に見えて乾燥した皮膚) に装着されたデバイスの写真を示す、図である。図 6 I は、アトピー性皮膚炎を有するヒト被験者の皮膚水分量のワイヤレス測定値を示す、左脚 (L_L)、右脚 (R_L)、および前額部 (F_H) における Φ_{BLE} (青)、 $\Phi_{CML, 1}$ (黒)、 $TEWL$ (赤)、および SCH (緑) の測定値を示す図であって、縦線はエラーバーを示す、図である。

【図 7】図 7 A は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、保湿剤なし (対照、図 7 A) の 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。図 7 B は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、被験者 1 (図 7 B) の前腕上に保湿剤を塗布してから 1 分後 (短い、図 7 B の 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。図 7 C は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、被験者 1 (図 7 C) の前腕上に保湿剤を塗布してから 15 分後 (長い、図 7 C) の 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。図 7 D は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、保湿剤なし (対照、図 7 D)、ならびに被験者 2 (図 7 D) の前腕上に保湿剤を塗布してからの 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。図 7 E は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、被験者 2 (図 7 E) の前腕上に保湿剤を塗布してから 1 分後 (短い、図 7 E) の 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。図 7 F は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、被験者 2 (図 7 F) の前腕上に保湿剤を塗布してから 15 分後 (長い、図 7 F) の 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。図 7 G は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、保湿剤なし (対照、図 7 G)、および被験者 3 (図 7 G) の前腕上に保湿剤を塗布してからの 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。図 7 H は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、被験者 3 (図 7 H) の前腕上に保湿剤を塗布してから 1 分後 (短い、図 7 H) の 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。図 7 I は、健康な成人に対する保湿剤の効果の研究を示す、被験者 3 (図 7 I) の前腕上に保湿剤を塗布してから 15 分後 (長い、図 7 I) の 3 つの異なる皮膚配置からの $\Phi_{CML, 1}$ および Φ_{BLE} の変化を示す図であって、測定値は時刻 = 0 において決定された各初期値に正規化される、図である。

20

30

40

【図 8】12 mA h のリチウムポリマー電池の隣にある封入されたデバイスの写真を示す

50

図である。

【図 9】 NTC_1 (ΔT_1) および NTC_2 (ΔT_2) から測定された温度変化のワイヤレス読み出し値を、1 分毎に加熱する 10 秒に対する時間の関数として示す図であって、 $\Delta T_{12} = \Delta T_1 - \Delta T_2$ である、図である。

【図 10】図 10 A は、両面 (図 10 A) センサー設計の FEA モデルの概略図である。図 10 B は、片面 (図 10 B) センサー設計の FEA モデルの概略図である。図 10 C は、ヒーターが作動してから 10 秒後の、両面 (図 10 C) 設計の皮膚水分量レベルに対する NTC_1 (ΔT_1) および NTC_2 (ΔT_2) 間の温度差 (ΔT_{12}) の感度を示す図である。図 10 D は、ヒーターが作動してから 10 秒後の、片面 (図 10 D) 設計の皮膚水分量レベルに対する NTC_1 (ΔT_1) および NTC_2 (ΔT_2) 間の温度差 (ΔT_{12}) の感度を示す図である。

10

【図 11】図 11 A は、S184 の厚い層 (図 11 A) に対する FEA と測定値との間の比較を示す図である。図 11 B は、S170 (図 11 B) に対する FEA と測定値との間の比較を示す図である。図 11 C は、S170 の上の S184 の薄い層 ($70 \mu m$ 、図 11 C) に対する FEA と測定値との間の比較を示す図である。図 11 D は、S170 の上の S184 の薄い層 ($100 \mu m$ 、図 11 D) に対する FEA と測定値との間の比較を示す図である。図 11 E は、S170 の上の S184 の薄い層 ($200 \mu m$ 、図 11 E) に対する FEA と測定値との間の比較を示す図である。

【図 12】図 12 A は、異なる値 d (図 12 A、 $Q = 20.4 mW$ 、 $t = 10.0$ 秒) を有する皮膚水分量レベル (Φ) の関数としての ΔT の計算予測値を示す図である。図 12 B は、 Q (図 12 B、 $d = 1.2 mm$ 、 $t = 10.0$ 秒) の関数としての ΔT の計算予測値を示す図である。

20

【図 13】図 13 A は、30% (図 13 A) の水分補給皮膚に対する異なるサイズのアクチュエータ (RH の幅および長さ) を有する ΔT_{12} の計算予測を示す図である。図 13 B は、95% (図 13 B) の水分補給皮膚に対する異なるサイズのアクチュエータ (RH の幅および長さ) を有する ΔT_{12} の計算予測を示す図である。

【図 14】図 14 A は、温度変化に対する設計パラメータの影響を示す、円盤状のサーマルアクチュエーター (半径、 R) および NTC の簡略化された解析モデルを示す図である。図 14 B は、温度変化に対する設計パラメータの影響を示す、 ΔT_{12} に対する解析的スケーリング則を示す図である。

30

【図 15】周囲温度を示す図であって、 ΔT_1 (青)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (黒) の測定値を時間 (分) の関数として示し、デバイスがオープンに入る瞬間と出る瞬間に ΔT_1 および ΔT_2 の値が変動していることを示す (黄色の背景)、図である。

【図 16】図 16 A は、組織水分含有量 (Moisture Meter D、上)、SC 水分量レベル (Moisture Meter SC、中上)、および皮膚表面水分量レベル (Gpskin、中下) を監視するための皮膚静電容量測定値に基づく従来のデバイス、および BLE デバイス (下) の写真を示す図である。図 16 B は、本発明の実施形態による、前腕上のデバイスの写真を示し、市販のデバイスはプローブを保持し、各測定のために皮膚に一定の圧力を加える使用者の慎重を必要とすることを示す、図である。

【図 17】身体上の装着位置、前額部 (F)、右腕 (A_R)、左腕 (A_L)、右脚 (L_R)、および左脚 (L_L) を示す、図である。

40

【図 18】被験者 1 から 3 について前額部 (F)、右腕 (A_R)、左腕 (A_L)、右脚 (L_R)、左脚 (L_L) の 5 つの異なる身体配置で BLE (Φ_{BLE}) および市販 ($\Phi_{CML, 1}$ 、 $\Phi_{CML, 2}$) のデバイスを使用して 3 人の使用者によって試験される Φ に対する SD を示す図である。

【図 19】 Φ_{BLE} と $\Phi_{CML, 1}$ (黒)、および Φ_{BLE} と $\Phi_{CML, 2}$ (赤) との間の正の相関、ならびにそれらの直線当てはめ (線) を示す図である。

【図 20】図 20 A は、 $\Phi_{BLE, Call}$ と $\Phi_{CML, 1}$ (図 20 A) との間のブランド・アルトマンプロットを示す図であって、水平線は $\Phi_{BLE, Call} - \Phi_{CML}$ の平均値 (赤)、および平均 $\pm 1.96 \cdot SD$ 値 (青) を表し、SD は標準偏差を表し、差 (Φ_C

50

$ML, 1 - \Phi_{BLE, Cal1}$ 、および $\Phi_{CML, 2} - \Phi_{BLE, Cal2}$ の平均 $\pm SD$ 値は、それぞれ、 0.00 ± 0.02 、 0.00 ± 0.04 である、図である。図 20 B は、 $\Phi_{BLE, Cal2}$ と $\Phi_{CML, 2}$ (図 20 B) との間のブランド・アルトマンプロットを示す図であって、水平線は $\Phi_{BLE, Cal} - \Phi_{CML}$ の平均値 (赤)、および平均 $\pm 1.96 \cdot SD$ 値 (青) を表し、 SD は標準偏差を表し、差 ($\Phi_{CML, 1} - \Phi_{BLE, Cal1}$ 、および $\Phi_{CML, 2} - \Phi_{BLE, Cal2}$) の平均 $\pm SD$ 値は、それぞれ、 0.00 ± 0.02 、 0.00 ± 0.04 である、図である。

【図 21】小児の手に装着された封入デバイスの写真を示す図である。

【図 22】被験者 1 から 10 について前額部 (F)、右腕 (A_R)、左腕 (A_L)、右脚 (L_R)、左脚 (L_L) の 5 つの異なる身体配置における ΔT_1 、 ΔT_2 、および ΔT_{12} に対する SD を示す図である。

10

【図 23】ワイヤレスデバイス (Φ_{BLE}) および市販デバイス ($\Phi_{CML, 1}$) からの皮膚水分量レベルと、その直線当てはめ (赤線) との間の正の相関を示す図であって、直線当てはめは $\Phi_{CML, 1} = \Phi_{BLE} \times 0.80 - 0.20$ であり、 $R^2 = 0.66$ の決定係数を有することを示す、図である。

【図 24】 $\Phi_{BLE, Cal1}$ と $\Phi_{CML, 1}$ のブランド・アルトマンプロット (差分プロット) を示す図であって、水平線は $\Phi_{BLE, Cal1} - \Phi_{CML, 1}$ の平均 (赤、 ~ 0.00)、および平均 $\pm 1.96 \cdot SD$ (青、 $\sim 0.00 \pm 1.96 \cdot 0.05$) の値を表し、 SD は標準偏差である、図である。

【図 25】図 25 A は、皮膚を剃る前 (左) および後 (右) の被験者の脚上のデバイスの写真を示す図であって、差込図はセンシング点を示す、図である。図 25 B は、センシング領域を剃る前と後の、 ΔT_1 (青)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (黒) のワイヤレス測定値を示す図である。

20

【図 26 A】健康な男性被験者の前額部に装着されたデバイスの光学的画像を示す図である。

【図 26 B】ワークアウト前、ワークアウト中、およびワークアウト後の Φ_{BLE} のワイヤレス測定値を示す図であって、縦棒は 3 回の測定にわたるエラーバーを表す、図である。

【図 27】BLE 対応スマートフォンの隣にある、被験者 1 のアトピー症の手に装着されたデバイスの光学的画像を示す図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0083】

次に、本発明の例示的な実施形態が示されている、添付図面を参照しつつ、本発明についてさらに詳しく以下で説明する。しかしながら、本発明は、多くの異なる形態で具現化されてよく、本明細書で述べられている実施形態に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本発明が綿密で完全なものとなるように、また本発明の範囲が当業者に完全に伝わるように提示されている。全体を通して類似の参照番号は、類似の要素を指す。

【0084】

本明細書で使用される用語は、一般に、本発明の文脈内で、および各用語が使用される特定の文脈内で、当技術分野における通常の意味を有する。本発明を説明するために使用されるいくつかの用語は、本発明の説明に関するさらなるガイダンスを当業者に提供するために、以下で、または本明細書の別のところで、説明される。便宜上、いくつかの用語は、たとえば、イタリック体および／または引用符を使用して、強調表示されることがある。強調表示の使用は、用語の範囲および意味に影響を及ぼさず、用語の範囲および意味は、強調表示であろうとなかろうと、同じ文脈において同じである。同じことを複数の仕方と言えることは理解されるであろう。したがって、本明細書で議論されている用語のうちの 1 つ以上について代替的な言い回しおよび同義語が使用されることがあり、用語が本明細書で詳しく説明されているかどうか特別な意味があるわけではない。いくつかの用語に対する同義語が提供される。1 つまたは複数の同義語が記載されていても、他の同義

40

50

語の使用を排除するものではない。本明細書で説明されている任意の用語の例を含む、本明細書の任意の場所での例の使用は、例示的なものにすぎず、本発明のまたは例示された用語の範囲および意味を決して制限するものではない。同様に、本発明は、本明細書で与えられた様々な実施形態に限定されない。

【0085】

当業者であれば、特に例示されているもの以外の出発材料、生物由来材料、試薬、合成法、精製法、分析手法、アッセイ方法、および生物学的方法は、過度の実験に頼らずとも本発明の実施において使用され得ることを理解するであろう。そのような材料および方法の当技術分野で知られているすべての機能的等価形態は、本発明に含まれることが意図されている。使用されている用語および表現は、制限ではなく説明の表現として使用されており、図示され、説明されている特徴またはその一部の等価形態を除外するそのような用語および表現の使用に意図があるわけではなく、様々な修正形態が請求されている発明の範囲内で可能であることは理解される。したがって、本発明は、好ましい実施形態および任意選択の特徴によって特に開示されているけれども、当業者であれば最後の手段として本明細書で開示されている概念の修正および変更を訴えることもでき、またそのような修正および変更は、付属の請求項によって定められているように本発明の範囲内にあると考えられることは理解されるべきである。

10

【0086】

本明細書において範囲、たとえば、温度範囲、時間範囲、または組成もしくは濃度範囲が与えられる場合、すべての中間範囲および部分範囲、さらには与えられた範囲に含まれるすべての個別の値は、本発明に含まれることが意図されている。本明細書の説明に含まれる部分範囲または範囲もしくは部分範囲内の個別の値は、本発明の請求項から除外され得ることは理解されるであろう。

20

【0087】

本明細書の説明およびこの後の請求項全体を通して使用されているように、「1つの」、またはあえて書かない場合（本文中「a」、「an」、および「the」）の意味は、文脈上明らかに他の意味を示していない限り、複数の指示対象を含むことは理解されるであろう。したがって、たとえば、「セル」への言及は、当業者に知られている複数のそのようなセルおよびその等価物を含む。同様に、「1つの」（英語原文中で「a」または「an」（日本語文中では使用しない場合もある）、「1つまたは複数の」、および「少なくとも1つの」という言い回しは、本明細書では交換可能に使用できる。また、「備える」、「含む」、および「有する」という言い回しは、交換可能に使用できることにも留意されたい。

30

【0088】

要素が、別の要素の「上に載る（ある）」、別の要素に「取り付けられている」、別の要素に「接続されている」、別の要素と「結合されている」、別の要素に「接触している」などと称されるときに、それは、他の要素の上に直接載る（ある）か、取り付けられているか、接続されているか、結合されているか、もしくは接触しているか、または介在する要素が存在してもよいことは理解されるであろう。対照的に、要素が、たとえば、別の要素の「上に直接載る（ある）」か、別の要素に「直接取り付けられる」か、別の要素に「直接接続される」か、別の要素と「直接結合される」か、または別の要素に「直接接触する」と称されるときに、介在する要素は存在しない。また、当業者であれば、別の特徴部「に隣接して」配設されている構造または特徴部への参照は、隣接する特徴部の上にあるか、または下にある部分を有し得ることも理解するであろう。

40

【0089】

第1の、第2の、第3の、などの語は、様々な要素、コンポーネント、領域、層、および／またはセクションを説明するために本明細書で使用され得るが、これらの要素、コンポーネント、領域、層、および／またはセクションは、これらの語によって制限されるべきでないことは理解されるであろう。これらの語は、一方の要素、コンポーネント、領域、層、またはセクションを他方の要素、コンポーネント、領域、層、またはセクションか

50

ら区別するためにのみ使用される。したがって、以下で説明されている第1の要素、コンポーネント、領域、層、またはセクションは、本発明の教示から逸脱することなく第2の要素、コンポーネント、領域、層、またはセクションと称され得る。

【0090】

さらに、「下側」または「底部」、および「上側」または「頂部」などの相対語が、図示されているように、1つの要素と他の要素との関係を説明するために、本明細書で使用され得る。相対語は、図に描かれている向きに加えて、デバイスの異なる向きを包含することを意図していることが理解されるであろう。たとえば、図の一方のデバイスがひっくり返されると、他方の要素の「下側」にあると記述されている要素は、他方の要素の「上側」に配向されることになる。したがって、例示的な語「下側」は、図の特定の向きに応じて、「下側」と「上側」の両方の向きを含むことができる。同様に、それらの図のうちの1つにおけるデバイスがひっくり返された場合、他方の要素の「下」または「真下」にあると記述された要素は、他の要素の「上」に配向されるであろう。したがって、例示的な語「下」または「真下」は、上および下の両方の配向を包含することができる。

10

【0091】

「備える」および／もしくは「備えること」、または「含む」および／もしくは「含むこと」、または「有する」および／もしくは「有すること」、または「持ち運ぶ」および／もしくは「持ち運ぶこと」、または「収容する」および／もしくは「収容すること」、または「伴う」および／もしくは「伴うこと」、「を特徴とする」、「で特徴付けられる」、および同様の言い回しは、非限定的であると理解されるべきであり、すなわち、限定はしないが含むを意味するとさらに理解されるであろう。本開示において使用されたときに、これらは、述べられた特徴、領域、整数、ステップ、動作、要素、および／またはコンポーネントの存在を指定し、1つまたは複数の他の特徴、領域、整数、ステップ、動作、要素、コンポーネント、および／またはそれらからなる群の存在もしくは追加を除外しない。

20

【0092】

断りのない限り、本明細書で 사용되는すべての用語（技術および科学用語を含む）は、本発明が属している技術分野の当業者に通常理解される意味と同じ意味を有する。一般に使用されている辞書で定義されている用語などの用語は、関連する技術および本発明の文脈においてそれらの意味と一致する意味を有するものとして解釈されるべきであり、本明細書で明示的にそう定義されない限り、理想化されたまたは過度に形式的な意味で解釈されないこともさらに理解されるであろう。

30

【0093】

本開示で使用されるように、「おおよそ」、「約」、「近似的に」、または「実質的に」は、一般に、所定の値または範囲の20パーセント以内、好ましくは10パーセント以内、より好ましくは5パーセント以内を意味するものとする。本明細書に記載されている数量は近似値であり、明示的に記載されていない場合には、「おおよそ」、「約」、「近似的に」、または「実質的に」という言い回しが推測され得ることを意味する。

【0094】

本開示で使用されているように、「A、B、およびCのうちの少なくとも1つ」というフレーズは、非排他的論理ORを使用して論理的（AまたはBまたはC）を意味すると解釈されるべきである。本明細書で 사용되는ように、「および／または」という言い回しは、関連する列挙されている項目のありとあらゆる組合せを含む。

40

【0095】

「インターフェースする」は、デバイスが組織に影響を及ぼし、組織がデバイスに影響を及ぼし得るような、デバイスと組織との位置決めを指す。たとえば、デバイスの熱アクチュエータは、結果として「熱入力」の形で組織に提供される熱負荷をもたらし得る。熱入力は、好ましくは加熱動作であるが、デバイスは、冷却動作にも適合している。したがって、「熱的にインターフェースする」は、下層組織に熱的課題の影響を及ぼし、熱的入力が終了した後の期間を含めて、経時的な温度変化などの応答を検出するデバイスの能力

50

を指す。このようにして、組織水分量、炎症、血流、UV損傷などの1つまたは複数の組織パラメータが決定され得る。

【0096】

「可撓性（を有する）」および「曲げられる」という言い回しは本明細書では同義語として使用され、材料、構造、デバイス、またはデバイスコンポーネントが材料、構造、デバイス、またはデバイスコンポーネントの破壊点を特徴付ける歪みなどの、著しい歪みを導入する変換を受けることなく湾曲したまたは曲げられた形状に変形される能力を指す。例示的な一実施形態において、可撓性材料、構造、デバイス、またはデバイスコンポーネントは、歪み感応領域において5%以上、いくつかの適用対象については、1%以上、さらに他の適用対象については、0.5%以上の歪みを導入することなく湾曲形状に変形されてよい。本明細書で使用されているように、いくつかの、ただし必ずしもすべてではないが、可撓性構造は延伸性も有する。様々な特性が、低縦弾性係数、曲げ剛性、および屈曲剛性などの材料特性、小さい平均厚さ（たとえば、100ミクロン未満、任意選択で10ミクロン未満、および任意選択で1ミクロン未満）、ならびに薄膜およびメッシュ幾何学的形状などのデバイス幾何学的形状を含む、本発明の可撓性構造（たとえば、デバイスコンポーネント）を実現する。

10

【0097】

本明細書において提供される装置はどれも、弾性または弾力性に関して記述され得る。「弾性」は、繰り返しの変形応力および応力緩和のサイクルを受ける状況を含む、実質的なクリープを受けることなく、元の変形されていない状態に戻る変形および応力緩和を受けることができる変形などの、非塑性変形の尺度を指す。クリープは、5%未満、2%未満、または1%未満の永久的な変形もしくはは元の材料特性の変化として定義されてよい。

20

【0098】

「延伸性（を有する）」は、材料、構造、デバイス、またはデバイスコンポーネントが破碎を生じることなく歪ませることができる能力を指す。例示的な一実施形態において、延伸性材料、構造、デバイス、またはデバイスコンポーネントは、破碎を生じることなく0.5%超の歪み、いくつかの適用対象については破碎を生じることなく1%超の歪み、さらに他の適用対象については破碎を生じることなく3%以上の歪みを受け得る。本明細書で使用されているように、多くの延伸性を有する構造物は可撓性も有する。いくつかの延伸性構造（たとえば、デバイスコンポーネント）は、圧縮、伸長、および／または捻れを受けて破碎を生じることなく変形できるように設計される。延伸性構造は、エラストマーなどの、延伸性材料を含む薄膜構造、伸長、圧縮、および／または捻り動作を行うことができる屈曲構造、およびアイランド／ブリッジ幾何学的形状を有する構造を含む。延伸性デバイスコンポーネントは、延伸性電氣的インターコネクトなどの、延伸性インターコネクトを有する構造を含む。

30

【0099】

「双方向通信」は、電力、コマンド、またはクエリがデバイスに送信され、デバイスに作用し、デバイスそれ自体がデバイスにワイヤレス方式で接続されている外部コントローラに情報または診断を送信できるような、デバイスとワイヤレス方式で通信する能力を指す。したがって、「外部コントローラ」は、デバイスを制御し、デバイスから情報を受信することができるオフボードコンポーネントを指す。例は、ハンドヘルドデバイス、コンピュータ、スマートフォン、および同様のものを含む。

40

【0100】

本明細書で提供されるデバイスおよび方法は、デバイスが長期間にわたって「着用」され、機能を維持することができるという点で長期使用に適している。したがって、「連続的」は、本明細書で提供されるデバイスのうちのどれかが生物組織上または生物組織内に配備され、ただちに使用できる期間を指す。デバイスが連続的に配備されている間、測定は、1分、5分、10分、または20分以上など、数分のオーダーの連続測定時間などの、断続的または周期的な測定として記述され得る。しかしながら、周期的な測定は、デバイスが着用されている期間にわたって、たとえば、朝、日中、および夕方に、12時間以

50

上、1日以上、または7日以上オーダーで、繰り返され得る。

【0101】

「熱パラメータ」または「熱輸送特性」は、時間および／または距離（速度）に関する熱関連組織特性などの温度関連組織特性の変化率を指すものとしてよい。いくつかの実施形態において、熱関連組織特性は、温度、伝導率、または湿度であってよい。熱関連組織特性は、組織の熱輸送特性を決定するために使用されてよく、「熱輸送特性」は、組織表面またはその近くの熱流量または熱分布に関連する。いくつかの実施形態において、熱輸送特性は、組織表面上の温度分布、熱伝導率、熱拡散率、および熱容量を含む。本発明の方法およびシステムにおいて評価されているような、熱輸送特性は、組織の物理的または生理学的特性と相関し得る。いくつかの実施形態において、熱輸送特性は、組織の温度と相関し得る。いくつかの実施形態において、熱輸送特性は、血流量および／または方向などの血管系の特性と相関し得る。

10

【0102】

「基板」は、基板上に、または基板内に配設されるコンポーネントのための機械的支持を提供するデバイスの一部分を指す。基板は、少なくとも1つの皮膚関連機能または目的を有し得る。たとえば、基板は、たとえば、皮膚または爪表面などの、組織との界面における形状適合性接触を確立するための物理的および機械的特性をもたらす機械的機能性を有し得る。基板は、組織パラメータの測定および／または特性評価への干渉を回避するために十分に小さい熱負荷または質量を有し得る。本発明のデバイスおよび方法のうちのいずれかの基板は、生体適合性および／または生体不活性であってよい。基板は、基板および組織の機械的、熱的、化学的、および／または電気的特性が互いの20%以内、もしくは15%以内、もしくは10%以内、もしくは5%以内となるような、被験者の皮膚もしくは爪などの下層組織への機械的、熱的、化学的、および／または電気的なマッチングを円滑にし得る。

20

【0103】

皮膚などの、組織に機械的にマッチングする可撓性基板は、たとえば、組織の表面との形状適合性接触を確立するのに有用な形状適合性インターフェースを提供する。本明細書において説明されているデバイスおよび方法は、たとえば、ポリマーおよび／またはエラストマー材料などの、可撓性および／または伸縮自在性を示す軟質材料を含む機械的機能性基板を組み込み得る。機械的にマッチングされた基板は、100 MPa以下の、および任意選択でいくつかの実施形態については、10 MPa以下の、任意選択でいくつかの実施形態については、1 MPa以下の、ヤング率を有し得る。一実施形態において、機械的にマッチングされた基板は、0.5 mm以下の、および任意選択でいくつかの実施形態については、1 cm以下の、任意選択でいくつかの実施形態については、3 mm以下の、厚さを有する。一実施形態において、機械的にマッチングされた基板は、1 nNm以下の、任意選択で0.5 nNm以下の曲げ剛性を有する。

30

【0104】

いくつかの実施形態において、機械的にマッチングされた基板は、10の係数または2の係数など、皮膚または爪の表皮層に対する同じパラメータの指定された係数の範囲内にある1つまたは複数の機械的特性および／または物理的特性によって特徴付けられる。たとえば、基板は、本発明のデバイスとの界面において、皮膚または爪表面の表皮層などの、組織の、20の係数の範囲内、または任意選択で、いくつかのアプリケーションについては、10の係数の範囲内、または任意選択で、いくつかのアプリケーションについて、2の係数の範囲内のヤング率または厚さを有し得る。機械的にマッチングされた基板は、皮膚の質量または縦弾性率以下の質量または縦弾性率を有するものとしてよい。

40

【0105】

いくつかの実施形態において、皮膚に熱的にマッチングされた基板は、デバイスの展開の結果、皮膚などの組織に熱的負荷がかからない十分に小さい、または生理学的パラメータの測定および／または特性評価に影響を及ぼさない十分に小さい熱質量を有する。いくつかの実施形態において、たとえば、皮膚に熱的にマッチングされた基板は、皮膚上に展

50

開した結果温度上昇が 2°C 以下、および任意選択で、いくつかのアプリケーションについて、 1°C 以下、および任意選択で、いくつかのアプリケーションについて、 0.5°C 以下、および任意選択で、いくつかのアプリケーションについて、 0.1°C 以下となる十分に低い熱質量を有する。いくつかの実施形態において、たとえば、皮膚に熱的にマッチングされた基板は、 1.2 倍以上の水損失の変化を回避することなど、皮膚からの水損失を著しく中断しない十分に低い熱質量を有する。したがって、デバイスは、皮膚の水分量の十分さを決定する有効性を維持しながら、発汗を実質的に誘発すること、または皮膚からの経皮的な水損失を有意に中断させることをしない。

【0106】

基板は、 100MPa 以下、または 50MPa 以下、または 10MPa 以下、または 100kPa 以下、または 80kPa 以下、または 50kPa 以下のヤング率を有するものとしてよい。さらに、いくつかの実施形態において、デバイスは、 5mm 以下、または 2mm 以下、または $100\mu\text{m}$ 以下、または $50\mu\text{m}$ 以下の厚さ、および 1nNm 以下、または 0.5nNm 以下、または 0.2nNm 以下の正味曲げ剛性を有するものとしてよい。たとえば、デバイスは、 0.1 から 1nNm 、または 0.2 から 0.8nNm 、または 0.3 から 0.7nNm 、または 0.4 から 0.6nNm の範囲から選択された正味曲げ剛性を有するものとしてよい。

【0107】

一実施形態において、「表皮組織」は、皮膚の最外層または表皮を指す。表皮は、次の非限定的な層（最外層から始まる）、すなわち、角質層、表皮透明層（掌および足の裏、すなわち手掌領域）、顆粒層、有棘層、胚芽層（基底層とも呼ばれる）に層化される。一実施形態において、表皮組織はヒト表皮組織である。

【0108】

「封入する」は、それが少なくとも部分的に、またいくつかの場合には、完全に、基板、粘着剤層、または封入層などの、1つまたは複数の他の構造物によって囲まれるような1つの構造物の配向を指す。「部分的に封入される」は、1つの構造物が1つまたは複数の他の構造物によって部分的に囲まれる、たとえば、構造物の外部表面の 30% 、または任意選択で 50% 、または任意選択で 90% が1つまたは複数の構造物によって囲まれるような1つの構造物の配向を指す。「完全に封入される」は、1つの構造物が1つまたは複数の他の構造物によって完全に囲まれるような1つの構造物の配向を指す。封入は、特に、流体または電場がデバイスに悪影響を及ぼすことになる配置で、流体または電氣的障壁であることなどの、機能的な用語で記述され得る。

【0109】

「形状適合性を有する（形状適合可能である）」は、デバイス、材料、または基板が、デバイス、材料、または基板を所望の輪郭外形、たとえば皮膚などの、形状が身体運動または通常の毎日の動きなどにより時間の経過とともに変化し得る表面を含む、曲面との形状適合性接触を可能にする輪郭外形をとらせることができる十分に低い曲げ剛性を有するデバイス、材料、または基板を指す。

【0110】

「形状適合接触」は、デバイスと受け入れ表面との間で確立される接触を指す。一態様において、形状適合性接触は、デバイスの1つまたは複数の表面（たとえば、接触表面）を表面の全体的形状に巨視的に適応させることを伴う。別の態様において、形状適合性接触は、デバイスの1つまたは複数の表面（たとえば、接触表面）を表面に微視的に適応させ、その結果実質的に空隙のない密着した接触をもたらすことを伴う。一実施形態において、形状適合性接触は、密接接触が達成されるようにデバイスの接触面を受け入れ面に適応させることを伴い、例えば、デバイスの接触面の表面積の 20% 未満が受け入れ面に物理的に接触しないか、または任意選択で、デバイスの接触面の 10% 未満が受け入れ面に物理的に接触しないか、または任意選択で、デバイスの接触面の 5% 未満が受け入れ面に物理的に接触しない。いくつかの態様のデバイスは、内部組織および外部組織との形状適合性接触を確立することができる。いくつかの態様のデバイスは、平面である、湾曲して

10

20

30

40

50

いる、起伏がある、巨視的特徴を有する、および微細特徴を有する表面、ならびにこれらの任意の組合せを含む様々な表面形態によって特徴付けられる組織表面との形状適合性接触を確立することができる。いくつかの態様のデバイスは、内臓または皮膚を含む、運動作用を受ける組織に対応する組織表面との形状適合性接触を確立することができる。

【0111】

「ヤング率」は、与えられた物質に対する応力と歪みとの比を指す材料、デバイス、または層の機械的特性である。ヤング率は、式

【0112】

【数1】

$$E = \frac{\left(\begin{array}{c} \text{応力} \\ \text{歪み} \end{array} \right) = \left(\frac{L_0}{\Delta L} \right) \left(\frac{F}{A} \right),$$

10

【0113】

で与えられるものとしてよく、

Eはヤング率であり、 L_0 は自然長であり、 ΔL は印加される応力の下での長さの変化であり、Fは印加される力であり、Aは力が印加される面積である。ヤング率は、式

20

【0114】

【数2】

$$E = \frac{\mu(3\lambda + 2\mu)}{\lambda + \mu}$$

【0115】

を介してラメ定数に関して表すこともでき、ただし、 λ および μ は、ラメ定数である。高ヤング率（または「高縦弾性係数」）および低ヤング率（または「低縦弾性係数」）は、与えられた材料、層、またはデバイスにおけるヤング率の大きさの相対的記述子である。いくつかの実施形態において、高ヤング率は、低ヤング率より大きく、好ましくはいくつかの適用対象については約10倍大きく、より好ましくは他の適用対象については約100倍大きく、なおいっそう好ましくはさらに他の適用対象については約1000倍大きい。一実施形態において、低縦弾性係数層は100MPa未満、任意選択で10MPa未満のヤング率、および任意選択で0.1MPa～50MPaの範囲から選択されたヤング率を有する。一実施形態において、高縦弾性係数層は100MPa超、任意選択で10GPa超のヤング率、および任意選択で1GPa～100GPaの範囲から選択されたヤング率を有する。一実施形態において、本発明のデバイスは、低いヤング率を有する1つまたは複数のコンポーネントを有する。一実施形態において、本発明のデバイスは、全体として低いヤング率を有する。

30

40

【0116】

「低縦弾性率」は、10MPa以下、5MPa以下、または1MPa以下のヤング率を有する材料を指す。

【0117】

任意の物理パラメータとともに「有効」という語を使用することは、平均またはバルクパラメータを反映している。これは、たとえば、デバイスが単一材料から形成されていないが、エラストマー、粘着剤、薄膜、金属、半導体、集積回路、および数桁の大きさにわたる他の材料を有することができることを反映している。有効デバイス弾性率は、それに

50

応じて、デバイスのバルク挙動が注目するアプリケーションに合わせて手直しされることを確実にするためにコンポーネントの特別な幾何学的形状および構成とともに、デバイス全体の物理的特性を反映することができる。皮膚については、デバイス全体は高い可撓性および延伸性を有するように構成することができ、いくつかの部分は材料要件により必然的に可撓性および延伸性が低くなる。爪については、デバイス全体は、それほど高い延伸性を必要としないが、それでも爪の曲面輪郭に形状適合しているべきである。

【0118】

「曲げ剛性」は、印加される曲げモーメントへの材料、デバイス、または層の抵抗を記述する材料、デバイス、または層の機械的特性である。一般的に、曲げ剛性は、材料、デバイス、または層の縦弾性係数と断面2次モーメントとの積として定義される。不均一な曲げ剛性を有する材料は、任意選択で、材料の層全体に対する「バルク」または「平均」曲げ剛性に関して記述され得る。

10

【0119】

「組織パラメータ」は、物理的特性、生理学的特性、電子的特性、光学的特性、および／または化学組成を含む組織の特性を指す。組織パラメータは、表面特性、表面下特性、または生体液などの組織に由来する材料の特性を指すものとしてよい。組織パラメータは、温度、水分補給状態、組織の化学組成、組織由来の流体の化学組成、組織由来の流体のpH、バイオマーカーの有無、組織に照射される電磁放射線の強度、組織に照射される電磁放射線の波長、組織が曝される環境汚染物質の量などのインビボ組織に対応するパラメータを指すものとしてよい。いくつかの実施形態のデバイスは、水分補給物質（たとえば、保湿剤）の低水分量状態塗布、またはUVブロック（たとえば、日焼け止め）のUV損傷状態塗布もしくはユーザに適切な行動をとるように警告する、振動信号、光学信号、または電気信号を提供する触覚フィードバックアクチュエータなどのデバイスを着用している個人への警告のための、1つまたは複数の組織パラメータに対応する応答を生成することができる。組織パラメータは、組織の健康についての有用な情報を提供し得る。たとえば、「日焼けパラメータ」である組織パラメータは、日焼け止めとしての化合物の有効性を評価するため、ユーザに警告するため、または日焼け止めの塗布を含む、治療を自動的に適用するために使用され得る。日焼けパラメータは、色などの光学的特性であってもよいし、延いては下層組織の熱伝導率に関係する水分補給特性であってもよい。

20

【0120】

本明細書において提供されるデバイスおよび方法はどれも、ユーザに対して個人化され得る。この文脈において、「個人化される」は、1つまたは複数のベースライン組織パラメータ、および刺激に対する組織の挙動に関して比較的著しい個人間のバラツキがあり得ることを認識した上で、個別ユーザに合わせて手直しされたデバイスまたは方法を記述するものである。たとえば、人によっては、より高い固有の熱伝導率、または高い安静時水分量レベルを有し得る。デバイスまたは方法は、正確に、ベースライン組織パラメータを決定するものとしてよく、その個人のベースライン組織パラメータに合わせて手直した治療の監視および対応する治療がなされる。

30

【0121】

「触覚フィードバック要素」とは、バイブレーター、光源、または電極からなる群から選択される触覚フィードバック要素であるなど、ユーザによって物理的に検出可能な刺激を発生するデバイスコンポーネントを指す。

40

【0122】

「環境パラメータ」は、組織と形状適合性接触しているデバイスなどの、デバイスの環境の特性を指す。環境パラメータは、物理的特性、電子的特性、光学的特性、および／または化学組成、たとえば、デバイスに照射される電磁放射線の強度、デバイスに照射される電磁放射線の波長、デバイスが曝される環境要素の化学組成、デバイスが曝される環境要素の化学組成、デバイスが曝される環境汚染物質の量、および／またはデバイスが曝される環境汚染物質の化学組成などを指すものとしてよい。いくつかの実施形態のデバイスは、1つまたは複数の環境パラメータに対応する応答を生成することができる。たとえば

50

、低湿度条件では、水分補給材料の塗布、高UV条件では、UVブロック材料の塗布である。

【0123】

「電力ハーベスティング」は、エネルギーが外部供給源に由来し、それによって、比較的大きく、かさばり、高価な一次または二次電池システムの必要性を回避し得るプロセスを指す。もちろん、本明細書で提供されるデバイスは、注目する用途に応じて、電池および／またはスーパーキャパシタと親和性があるものとしてよい。たとえば、比較的重いまたはかさばるシステムは、使用者にとって目障りでないか、または目立つのが最小限度に抑えられる方式で、衣類、靴、帽子、手袋、スカーフ、フェイスマスク、および同様のものに組み込まれ得る。

10

【0124】

本発明の実施形態は、添付図面を参照しつつ、以下で詳細に例示される。以下の説明は、性質上単に例示的であるにすぎず、決して、発明、その応用、または使用を制限することを意図していない。本発明の広範な教示は、さまざまな形態で実装されてよい。したがって、本発明は特定の例を含むが、本発明の真の範囲は、他の修正形態が図面、明細書、および次の請求項を調べた後に明らかになるのでそのように制限されるべきでない。明確にするために、図面中、類似の要素を識別するために同じ参照番号が使用される。方法の中の1つまたは複数のステップは、本発明の原理を改変することなく異なる順序で（または同時に）実施されてもよいことは理解されるであろう。

【0125】

20

皮膚の水分補給状態の正確な定量的測定は、皮膚健康ならびに皮膚の構造および機能、それとともに体温調節および基礎的生理の他の特徴の本質的プロセスへの追加の関連性に対する重要な洞察をもたらすことができる。皮膚水分含有量を決定するための既存のツールは、再現性のある方式で使用するのが困難な、かさばり、堅く、高価な機器を用いて行われる代理電氣的評価を利用している。最近の代替案は、皮膚の表面に優しく非侵襲的に付着するが、動作範囲が限られており（～1cm）、微妙な環境変動に対して高い感度を有する軟質のワイヤレスデバイスを使用する熱測定を利用するものである。

【0126】

したがって、本発明は、ほかにもあるがとりわけ、標準スマートフォンへのグラフィカルユーザインターフェースを用いることによる、これらの欠点を克服して長距離（～10m）Bluetooth Low Energy（BLE）システムオンチップ（SoC）によって制御される小型のマルチセンサーモジュールを介して熱輸送特性の高速、ロバスト、長距離自動化測定を可能にする一連のアイデアおよび技術を開示する。皮膚表面へのソフトな接触は、使用者の負担をほとんど0にまで軽減し、高い再現性レベルを有し、周囲の温度変化の影響を受けない、計算モデリング技術を使用して、表皮と真皮の両方の水分量レベルに定量的に接続され得る記録をもたらす。臨床デバイスに対するベンチマークを伴う、人間の皮膚と同様の層状構成のポリマー、知られている水分量レベルを有するブタ皮膚、および人間被験者の組織的研究で、測定アプローチおよび関連付けられているセンサーハードウェアの妥当性を確認している。これらの結果は、クリニックまたは家庭での使用のために、皮膚バリア機能の特徴付け、皮膚病の重症度を評価し、化粧品および薬剤の有効性を評価することにおける能力を裏付けている。

30

40

【0127】

次の例示的な実施形態、本発明をさらに例示するものであるが、本発明の範囲をいかなる形でも限定するものとして解釈されるべきでない。

【0128】

図1A～図1Eに示されているように、水分量センサーは、皮膚の熱特性に関連付けられているデータを検出するために生体の皮膚の注目する標的領域上に動作可能に配設されたセンシングモジュール、すなわち、サーマルアクチュエーター／センサー（TAS）モジュールと、センシングモジュールと外部デバイスとの間のワイヤレスデータ伝送のためにセンシングモジュールに結合されているワイヤレスプラットフォームとを備える。

50

【0129】

TASモジュールは、注目する標的領域を加熱するために皮膚の注目する標的領域上に動作可能に配設されたサーマルアクチュエーターと、皮膚の熱特性を決定するためにその過渡温度変化 (ΔT) を同時に検出するためのセンシング回路とを備える。サーマルアクチュエーターおよびセンシング回路は、蛇行トレース (図1E) によって相互接続され、ロバストな機械的および熱的結合を有する皮膚への柔らかい密接接触を円滑にする可撓性構造 (図1A、差込図) を形成する。

【0130】

いくつかの実施形態において、サーマルアクチュエーターは、少なくとも1つの抵抗器を含む。

【0131】

いくつかの実施形態において、サーマルアクチュエーターは、互いに直列に結合された、表面実装薄膜抵抗器、厚膜抵抗器、スルーホール抵抗器、および超薄膜金属抵抗器のうちの2つまたはそれ以上を備える。図1Bに示されているように、サーマルアクチュエーターは、直列に繋いだ2つの抵抗器 R_H を備える。

【0132】

いくつかの実施形態において、センシング回路は、負温度係数サーミスタ、正温度係数サーミスタ、抵抗温度検出器 (RTD)、および熱電対のうちの1つまたは複数を含む温度センサーを備える。

【0133】

いくつかの実施形態において、センシング回路は、図1Bに示されているように、第1のホイートストンブリッジ回路内に配置構成された負温度係数サーミスタの第1の対NTC1 (NTC₊、NTC₊) を備える。1つのセンシングユニット (負温度係数サーミスタの第1の対NTC1) のみからのデータ読み出しは、時間の経過とともに試験材料の温度が変化することに起因してデータの変動を引き起こす可能性があり、これは第2のセンシングユニットを利用することによって補償され得る。いくつかの実施形態において、センシング回路は、周囲温度の変化を補償する働きをする第2のホイートストンブリッジ回路内に配置構成されているNTCの第2の対 (NTC2、図1Eおよび図2A) も有し得る。

【0134】

図2B (左) に示されている一実施形態では、NTCの第1の対 (NTC1) は、サーマルアクチュエーター (加熱装置) とは異なる層上に配設される。この場合、2つのNTC1は、加熱装置の上に直接配置される。図2B (右) に示されている別の実施形態では、2つのNTC1は、加熱装置と同じ層上に配設される。この場合、各NTC1は、加熱装置から第1の距離を有する。いくつかの実施形態において、NTCの第2の対 (NTC2) は、NTCの第1の対と同じ層上に配設され、各NTC2は、NTC1から空間的に離れており (図1E)、加熱装置 (図2A、差込図) から第2の距離を有している。いくつかの実施形態において、第1および第2の距離は、皮膚内への深さ感度の設計要件によって決定され、10数 μm から数mmの範囲である。

【0135】

コンパクトな両面センサー設計 (図2B、左) は、対応する片面レイアウト (図2B、右) と比較して皮膚の水分量レベルに対する感度 (図10C~図10D) をおよそ3倍にする。

【0136】

いくつかの実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、Wi-Fi、BLE、およびNFC通信プロトコルのうちの少なくとも1つを含む。

【0137】

図1Bに示されている一実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、Bluetooth low energy system on a chip (BLE SoC) を備える。いくつかの実施形態において、BLE SoCは、サーマルアクチュエータ

10

20

30

40

50

ーを起動するための周期電流を提供するためにサーマルアクチュエーターに電氣的に結合されている汎用入力／出力（G P I O）と、ブリッジ電圧の差を増幅するためにセンシング回路に電氣的に結合されている差動アンプ（A M P）と、A M Pの出力電圧をサンプリング／デジタル化するためにA M Pに電氣的に結合されているアナログ／デジタルコンバータ（A D C）と、皮膚の水分補給状態を決定する処理のためにA D Cの出力信号を外部デバイスにワイヤレス伝送し、データを外部デバイスから受信してG P I Oピンを有効化し周期的電流をサーマルアクチュエーターに供給するように構成されているB L E無線機とを備える。

【0138】

ほかにもあるがとりわけ、本発明によるB L Eベースのデバイスは、限定はしないが、小型、自動／リモートワイヤレス更新、外部デバイス（たとえば、電話）をセンサー上に保持する必要がないこと、および異なる外部デバイスにまたがって優れた能力を含む多くの利点を提供する。

【0139】

いくつかの実施形態において、外部デバイス上のユーザインターフェース（U I）を含むカスタムソフトウェアアプリケーションを通して制御されるデジタルオン／オフスイッチは、B L E接続およびG P I Oピンのアクティブ化を有効にして、周期的な電流をサーマルアクチュエーターに供給するように適合される。

【0140】

1つの例示的な実施形態では、周期的電流は、1分のサイクルで10秒間に6.8mA、および50秒間に0mAを有する。この電流は、 ΔQ アクチュエーターの上面で熱電力 $Q = 20.4\text{ mW}$ を発生させることができ、それによって熱拡散を介して下の皮膚に熱を供給することができる。アクチュエーターからN T Cへの熱の移動は、皮膚の熱的性質に依存し、したがって皮膚水分量を測定するための基礎として働く。ホイートストンブリッジ回路は、N T Cの抵抗を、異極性（ $\Delta V_+ = -\Delta V_-$ ）を有する、温度変化に応じて変化する対応する電圧（ V_+ 、 V_- ）に変換する。

【0141】

いくつかの実施形態において、外部デバイス内のカスタムソフトウェアアプリケーションは、キャリブレーション係数に基づき電圧を対応する温度値に変換する。次いで、理論モデルは、これらのデータを皮膚の熱輸送特性に変換し、延いては適切なモデルを使用して水分補給状態などの健康関係パラメータを決定するために使用され得る。

【0142】

いくつかの実施形態において、B L E S o Cは、G P I Oピンを有効化し周期的電流をサーマルアクチュエーターに供給するように構成されているマイクロコントローラ（ μC ）も備え得る。 μC は、検出されたデータをその場で処理し、次いで処理済みデータを外部デバイスに伝送するようにも構成され得る。

【0143】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、皮膚側のサーマルアクチュエーター、空気側のN T C、およびB L E S o Cを相互接続する回路トレースを有するフレキシブルプリント回路基板（f P C B）の形態の可撓性基板をさらに備える。いくつかの実施形態において、可撓性基板は、ポリイミド（P I）および／またはポリエチレンテレフタレート（P E T）を含む可撓性材料から形成される。一例において、可撓性基板は、可撓性銅張ポリイミド（C u / P I / C u）シートである。

【0144】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、センシング回路およびワイヤレスプラットフォームに電力を供給するための電力モジュールをさらに備える。いくつかの実施形態において、電力モジュールは、電池を備える（図1C）。いくつかの実施形態において、電池は、ワイヤレス充電で動作可能に再充電可能な充電式電池である。

【0145】

いくつかの実施形態において、電力モジュールは、充電式電池をワイヤレスで充電する

10

20

30

40

50

ためのワイヤレス充電モジュールをさらに備える。

【0146】

いくつかの実施形態において、電力モジュールは、電池の誤作動を回避するための短絡保護コンポーネントまたは回路を含む故障防止要素をさらに備える。たとえば、図1Cに示されているように、電池は、封入層内に封じ込められる。

【0147】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、図1Cおよび図1Dに示されているように、サーマルアクチュエーター、ワイヤレスプラットフォーム、電池、およびf PCBを囲む封入エンクロージャをさらに備える。

【0148】

いくつかの実施形態において、封入エンクロージャは、環境から水分量センサーを熱的、化学的、および機械的に隔離するための頂層と、f PCBの皮膚側のサーマルアクチュエーターと皮膚との間に直接的な界面を設けるための底層とを備える。

【0149】

いくつかの実施形態において、頂層は、クリティカルなセンシングコンポーネントを熱的に、機械的に、および化学的に絶縁するための小さな空隙を含むシェル状頂部封入層である。

【0150】

いくつかの実施形態において、頂層は、シリコンまたはシリコンゲル、低／高密度ポリエチレン(LDPE／HDPE)、ポリスチレン、Teflon(登録商標)、および様々な他の可撓性ポリマーを含む可撓性材料から形成される。

【0151】

いくつかの実施形態において、底層は、水分量センサーを皮膚に付着させるための可撓性粘着剤を含む。

【0152】

いくつかの実施形態において、底層は、水分量センサーの機械的堅牢性を高めるために可撓性粘着剤層に埋め込まれたガラス繊維／補強材の極薄織物をさらに含む。いくつかの実施形態において、補強材は、可撓性であり、底層に引き裂き抵抗を付けるために様々なメッシュ密度および厚さを有する。

【0153】

いくつかの実施形態において、可撓性粘着剤層は、シリコンもしくはシリコンゲル、または両面皮膚安全粘着剤から形成され、シリコンおよびシリコンゲルの比は粘着剤の機械的完全性および粘着性を同時最適化するように調整される。図2Bに示されている1つの例示的な実施形態では、粘着剤層は約180 μmの厚さを有する。

【0154】

いくつかの実施形態において、メッシュ繊維／シリコン底層封入により25ミクロンから700ミクロンの極薄底層を可能にする。

【0155】

いくつかの実施形態において、外部デバイスは、スマートフォン、タブレット、コンピュータ、またはデータ読み取り／処理能力を有する、たとえば、中央演算処理装置(CPU)、またはマイクロコントローラユニット(MCU)、または外部コントローラを備える、任意の電子デバイスである。

【0156】

いくつかの実施形態において、皮膚の熱特性は、皮膚の水分含有量に関する皮膚の熱伝導率および熱拡散率を含み、水分含有量は、皮膚深度の関数である。

【0157】

いくつかの実施形態において、水分含有量は、測定された温度変化 ΔT 対時間 t から決定される。

【0158】

いくつかの実施形態において、水分含有量および皮膚表面温度は、皮膚の正常状態また

10

20

30

40

50

は疾病状態を決定するために使用される。

【0159】

いくつかの実施形態において、水分含有量および皮膚表面温度は、皮膚病の治療、または皮膚保湿剤、ローション、および／もしくはクリームを含む他の健康およびウェルネス製品の有効性の定量的メトリックとして働く。

【0160】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、臨床現場および／または家庭環境において皮膚状態を監視するために使用可能である。

【0161】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、治療を実施する、効果を監視する、必要に応じて治療プロトコルを修正する、および／または特定の病変部位に関する定量的な個人化された測定に基づきフレアを潜在的に予測するために使用可能である。

10

【0162】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、従来の監視技術では器官の健康の継続的評価を提供できない様々な疾病について内部器官の水分含有量を監視するために使用可能である。

【0163】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、臓器移植への応用のために臓器搬送中の臓器を監視するために使用可能である。

【0164】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、深さの関数として任意の材料の熱伝導率、熱拡散率、熱容量、および他の熱特性を測定する用途に使用可能である。

20

【0165】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、ヒドロゲル、植物（灌漑および農業用途）、食品保存（乾燥食品、穀物、果物、肉）、および／またはコンクリート（産業用途）を含む、任意の材料表面の水分含有量を深さの関数として測定するための用途に使用可能である。

【0166】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、食品／飲料、医薬品／工業用化学品の組成を監視するために使用可能である。

30

【0167】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、皮膚への刺激または水分量センサーへの損傷なしに再使用可能であり、取り外し可能である。

【0168】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、水分量センサーへの損傷または水分量センサー粘着剤の効能の損失なしに、異なる使用者間での再使用を可能にするアルコールベースのクリーニングワイブと親和性がある。

【0169】

いくつかの実施形態において、水分量センサーは、アルコール、オートクレーブ蒸気滅菌、および気相滅菌を使用して滅菌可能である。

40

【0170】

別の態様では、本発明は、水分量センサーを製作する方法に関係する。いくつかの実施形態において、方法は、水分量センサーの電子機器を相互接続するフレキシブルプリント回路基板（fPCB）を形成することと、センシングモジュール、ワイヤレスプラットフォーム、およびfPCBを囲む封入エンクロージャを形成することを含む。封入エンクロージャは、頂層と底層とを備える。

【0171】

いくつかの実施形態において、fPCBは、ポリイミド（PI）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、またはこれらのいずれか1つとFR-4を含む硬質PCB材料とを組み合わせたものを含む可撓性材料から形成される。

50

【0172】

いくつかの実施形態において、底層は、第1の可撓性層、第2の可撓性層、および第1の可撓性層と第2の可撓性層との間に埋め込まれたガラス繊維／補強材の布の層構造を含む。

【0173】

いくつかの実施形態において、第1の可撓性層および第2の可撓性層の各々は、シリコンもしくはシリコンゲル、または両面皮膚安全粘着剤から形成され、シリコンおよびシリコンゲルの比は粘着剤の機械的完全性および粘着性を同時最適化するように調整される。

【0174】

いくつかの実施形態において、補強材は、可撓性であり、底層に引き裂き抵抗を付けるために様々なメッシュ密度および厚さを有する。

【0175】

いくつかの実施形態において、底層は、シリコン接着材料、エポキシ、接着剤、または市販粘着剤の使用を通してf-P-C-Bに接着する。

【0176】

いくつかの実施形態において、頂部シェル層は、シリコンまたはシリコンゲル、低／高密度ポリエチレン(LDPE／HDPE)、ポリスチレン、Teflon(登録商標)、および様々な他の可撓性ポリマーから形成される。

【0177】

いくつかの実施形態において、電子機器は、皮膚の熱特性に関連付けられているデータを検出するためのセンシングモジュールと、センシングモジュールと外部デバイスとの間のワイヤレスデータ伝送のためにセンシングモジュールに結合されているワイヤレスプラットフォームとを備える。

【0178】

いくつかの実施形態において、センシングモジュールは、皮膚の注目する標的領域を加熱するためのサーマルアクチュエーターと、皮膚の熱特性を決定するためにその過渡温度変化(ΔT)を同時に検出するためのセンシング回路とを備える。

【0179】

いくつかの実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、Wi-Fi、BLE、およびNFC通信プロトコルのうちの少なくとも1つを含む。

【0180】

いくつかの実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、BLE SoCを備える。

【0181】

さらに別の態様では、本発明は、皮膚の状態を監視し、および／または診断する方法に関係する。いくつかの実施形態において、方法は、皮膚の注目する標的領域上に水分量センサーを取り付けることであって、水分量センサーは、サーマルアクチュエーターと、センシング回路と、外部デバイスとの両方向データ通信を行うためのワイヤレスプラットフォームとを備える、水分量センサーを取り付けることと、サーマルアクチュエーターによって皮膚の注目する標的領域を加熱し、センシング回路によって皮膚の熱特性に関連付けられているデータを同時に検出し、検出されたデータを、ワイヤレスプラットフォームによって、外部デバイスにワイヤレス方式で伝送して、その過渡温度変化(Δt)を決定することと、温度変化(ΔT)から皮膚の注目する標的領域の水分含有量を取得することと、取得された水分含有量に基づき注目する標的領域のところの皮膚の状態を決定することを含む。

【0182】

いくつかの実施形態において、水分含有量は、表皮の水分含有量 ϕ_E と真皮の水分含有量 ϕ_D とを含む。

【0183】

いくつかの実施形態において、水分含有量を取得するステップは、温度変化 ΔT から ϕ_E および ϕ_D を別々に決定することを含む。

【0184】

いくつかの実施形態において、ワイヤレスプラットフォームは、近距離無線通信 (NFC)、Wi-Fi/インターネット、Bluetooth/Bluetooth low energy (BLE)、または GSM/セルラー通信を含むワイヤレス通信プロトコルを通してデータを伝送する。

【0185】

いくつかの実施形態において、皮膚の注目する標的領域を前記加熱することは、サーマルアクチュエーターに周期的電流を供給することによって形成される。

【0186】

いくつかの実施形態において、周期的電流の有効化は、外部デバイス上のカスタムアプリケーションを通してデジタルオン/オフスイッチによって制御される。

【0187】

いくつかの実施形態において、注目する標的領域における皮膚の状態を前記決定することは、取得された水分含有量を注目する標的領域における標準水分含有量と比較して、皮膚の正常状態または疾病状態を決定することを含む。

【0188】

いくつかの実施形態において、注目する標的領域における皮膚の状態を前記決定することは、その取得された水分含有量に基づき注目する標的領域の皮膚病を診断することを含む。

【0189】

いくつかの実施形態において、注目する標的領域における皮膚の状態を前記決定することは、皮膚病の治療の有効性を評価することを含む。

【0190】

いくつかの実施形態において、皮膚の注目する標的領域の水分含有量を前記取得すること、および皮膚の状態を前記決定することは、外部デバイスにおいて実行される。

【0191】

いくつかの実施形態において、方法は、外部デバイスに、注目する標的領域の皮膚の状態を表示することをさらに含む。

【0192】

いくつかの実施形態において、方法は、注目する標的領域における皮膚の状態を専門家、介護人、および/またはサービス提供者に転送する、またはアラートを送信する、ことをさらに含む。たとえば、制御された医療現場の外にいるユーザに対しても、重要な生物組織パラメータが取得され得る。これらのパラメータは、リアルタイムで評価するために離れた場所から、または後で、ユーザまたは医療介護者、友人もしくは家族などの第三者によって、通信され得る。デバイスおよび方法は、ユーザに提供される警告から、水分補給化合物、日焼け止め化合物、または注目するアプリケーションに応じた他の任意の応答を適用することなどの自動化された応答に至るまで、より能動的な介入に適応し得る。

【0193】

いくつかの実施形態において、方法は、治療を実施するステップ、効果を監視するステップ、必要に応じて治療プロトコルを修正するステップ、および/または特定の病変部位に関する定量的な個人化された測定に基づきフレアを潜在的に予測するステップのうちの1つまたは複数を含む。

【0194】

いくつかの実施形態において、測定伝導は、正確で再現可能な結果を取得するように最適化される。したがって、この方法は、最適化された測定条件の1つまたは複数の下で実行されてよく、これらの条件は (1) 水分量センサーの存在に起因する皮膚からの水蒸気放出の自然プロセスの閉塞の効果を最小限度に抑えるために、測定が迅速に実行されることが、(2) 皮膚への摂動を最小限度に抑えるために、測定中に非常に軽いまたはゼロの加

10

20

30

40

50

圧が使用されること、(3)粘着剤が、センサーそれ自体に隣接する水分量センサーデバイスの領域にわたってのみ存在し、剥いているときに測定部位の皮膚の剥離を回避し再現性を改善するようにパターン化されること、(4)水分量センサーの温度が皮膚の温度と同等であること、および(5)皮膚それ自体が測定前に周囲環境に順応できることである。

【0195】

定量的方式で皮膚水分量を監視するためのワイヤレス電子機器は、臨床現場および家庭環境の両方における皮膚科に関わる健康および皮膚構造の理解に対して幅広い関連性を有する。本発明によれば、表皮と真皮の両方について皮膚水分含有量の定量的記録を得るために皮膚に優しく付着する小型長距離自動化システムは、高いレベルの再現性および周囲の影響を受けないことで、皮膚バリアを特徴付け、皮膚病の重症度を評価し、化粧品および薬の有効性を評価する際の機能をサポートする。皮膚病患者を対象とする卓上試験およびパイロット試験は、これらのデバイスの主要な特徴、ならびに皮膚の疾患の管理をガイドするための臨床研究および家庭環境における幅広い有用性の潜在的可能性を強調している。本発明のこれらおよび他の態様は、次の節でさらに説明される。本発明の範囲を限定することを意図せず、本発明の実施形態による本発明のさらなる例示的な実装形態が以下に示される。読者の便宜のために、実施例中でタイトルまたはサブタイトルが使用されることがあるが、これは決して本発明の範囲を限定するものではないことに留意されたい。さらに、本明細書では、特定の理論が提案され、開示されているが、それらが正しいか間違っているかにかかわらず、本発明が特定の理論または動作方式を顧みずに本発明に従って実施される限り、決して本発明の範囲を限定するべきではない。

【実施例】

【0196】

健康な皮膚および病気の皮膚における水分量レベルの迅速なマルチセンサー測定のためのワイヤレスソフトエレクトロニクス

この例示的な実施例において、健康な皮膚および病気の皮膚において水分量レベル測定を日常的に確実に実行するためのワイヤレスシステムが開示される。結果として得られたデータに適用される計算方法は、臨床グレードの精度レベルで、皮膚の二重層モデルを使用して水分量レベルを定義する。他の技術に関して、ワイヤレスシステムの重要な進歩は、限定はしないが、1)携帯電話のBluetoothインターフェースによる長距離ワイヤレス機能および高サンプリングレート、2)皮膚の水分量レベルに対する感度を高めたコンパクトな両面マルチセンサー設計、3)環境的、生理学的、および使用者関係の寄生素因に対する感受性を最小限度に抑えた複数の冗長測定モダリティ、ならびに4)表皮および真皮の両方の水分量レベルを決定することができ、SCに対する追加の感度を有する全波形データ分析技術を含む。数値モデリング結果および様々な実用的条件下での卓上特徴付け試験が、重要な物理的効果の意味を明確にし、最適化された設計および動作モードの選択を導く。有効性確認研究は、知られている水分量レベルを有するブタ皮膚と、臨床デバイスに対するベンチマークを有するヒト被験者を伴う。ここでも、また他の実用的なシナリオにおいても、センサーのソフトメカニカルプロパティおよびコンプライアント構造は、従来のデバイスの精度および再現性を低下させる角度または圧力関係変動源を回避するために、力を加えて保持することなく皮膚に密着結合することを可能にする。フォームファクタおよび性能におけるこれらの同じ特徴は、身体上のほぼいかなる配置でも、またいかなる年齢の被験者に対しても、日常的測定を行うことを可能にする。

【0197】

属性のこの集合的なセットは、使用者の負担をほとんど0に抑えつつ、皮膚水分量および皮膚バリア機能を迅速に正確に評価することを可能にするデバイスの基礎を形成する。スマートフォン技術を活用する単純なインターフェースは、ADまたはXCなどの病状に対するフレアに先立つ皮膚病の早期管理としての、家庭環境における頻繁な使用の潜在的可能性を示唆している。パイロット規模の臨床試験は、様々な炎症性皮膚疾患の患者への局所保湿剤の塗布に関連する皮膚水分量の改善を追跡するこれらおよび他の能力を例示し

ている。全体として、このシステムは、皮膚バリア機能の客観的な正確な測定を提供することによって患者に対するケアの質を改善する潜在的可能性を有する。

【0198】

材料と方法

電子機器の製作：プロトタイプデバイスは、図1A、図1C、および図1Dに示されているように、レーザーアブレーション（Protolaser U4、LPKF）によって加工されたフレキシブル銅張ポリイミド基板（AP8535R、Pyralux）を使用し、その結果、BLE SoC（nRF52832：Nordic Semiconductor）、抵抗器（RMC F0201FT、Stackpole Electronics）、温度センサー（NTC、NCP03XH、Murata）を含む、面実装コンポーネントを相互接続するフレキシブルプリント回路基板（fPCB）が得られた。プロトタイプfPCBの研究の成果が、最終設計のためにISO-9001準拠ベンダー（PCBWay社）に提供される設計の基礎として利用された。ハンダワイヤ（MM01019、Multicore）およびハンダペースト（SMDLTLFP10T5、Chip Quik）で、BLE SoCを、400℃で加熱することによってfPCBに、190℃の加熱によって、他の様々な表面実装部品をボンディングした。

【0199】

ソフトウェア開発環境：BLEメッシュキット基板（nRF52 DK、Nordic Semiconductor）がBLE SoCのソフトウェア開発を円滑にした。電力用のUSBケーブルでnRF52 DKに接続されたPCはオンボードのBLE SoCのプログラミングを可能にした。ソースコードエディタ（Visual Studio Code、Microsoft）は、BLE SoCのソフトウェアのオーサリング、修正、コンパイル、デプロイ、デバッグをサポートした。nRF52 DKとインターフェースされた電力プロファイラキット基板（NRF6707、Nordic Semiconductor）が組み込みアプリケーションの消費電流のリアルタイム測定を提供した。Androidの公式統合開発環境（IDE）（Android Studio、Google）は、スマートフォン上でカスタムAndroidアプリケーション（ユーザーインターフェース）を開発し、構築するためのツールを提供した。

【0200】

封入エンクロージャの設計：シリコーン（Ecoflex 00-30、Smooth-On）／シリコーンゲル（Ecoflex gel、Smooth-On）、ガラス繊維布（オプション、図1Cに明示せず）、および異なる処方のシリコーン（Silbione RTV 4420、Elkem Silicones）の3層構造（80μm／20μm／80-μm厚さ）がデバイスの底部封入層として働いた。底部粘着剤シリコーン／シリコーンゲル層は、fPCBの底側の加熱装置と皮膚の間の直接的インターフェースを提供し、これは3ステッププロセス、1）スライドガラス上にシリコーン／シリコーンゲル層を2500rpmで30秒間スピンコートし、85℃のホットプレート上で10分かけて硬化させるプロセス、2）シリコーン／シリコーンゲル層の上にガラス繊維布を優しく置くプロセス、3）次のシリコーン層を1500rpmで30秒間スピンコートし、加熱装置側を下に向けて未硬化シリコーン層上にデバイスを置き、85℃のホットプレート上で10分かけて硬化させてfPCBとシリコーン層との間の接着を達成するプロセスを使用して形成された。20分かけて85℃のホットプレート上で特注アルミニウム金型の内側のシリコーン（Silbione RTV 4420、Elkem Silicones）を硬化させてデバイスの頂部シェル（高さ～4mm）を形成した。粘着剤として少量のシリコーン（Silbione RTV 4420、Elkem Silicones）を用いて85℃のホットプレート上で20分かけて頂部シェルと底層とを一緒に硬化させてシステム全体を封止した。ダイカッターを使用して構造を切断し、製作プロセスを完了した。アルコールワイプ（Sterile Alcohol Prep Pads、Dynarex）を使用する適切な洗浄（汚染物／破片除去）で、ファンデルワールス力に起因する接着を回復する。追加の粘着剤（3M 1524、3M Tegadermな

10

20

30

40

50

ど) が、必要に応じて皮膚への付着力を改善するために使用され得る。

【0201】

粘着剤剥離測定：皮膚の同じ領域上で粘着剤ディスク (D-Squame、CuDer m、直径14mm、厚さ~100μm) の貼り付けおよび取り外しを繰り返して徐々にSCを剥離させた。5サイクルの後各ディスクの交換を行った。0、10、20、および35サイクル後の測定は、2つの市販デバイス (MoistureMeter SCおよびMoistureMeter D、Delfin Technologies) とBLEデバイスを伴った。

【0202】

ブタ皮膚水分損失測定：DPBS溶液 (Gibco Dulbeccoのリン酸緩衝生理食塩水、14190-136、Life Technologies) で室温で12時間かけてブタ皮膚片 (厚さ~25mm、200×100mm) を解凍した。市販の脱水機 (Sedona Combo Rawfood Dehydrator SD-P9150、Tribest) で、各測定について33℃で10分かけてブタ皮膚の水分量を制御した。天秤 (Ohaus Ax622 Adventurer Precision Balance、Ohaus) で決定されたブタ皮膚の測定重量により水分損失を計算することができた。

【0203】

ヒト被験者評価：目的は、BLEベースの皮膚水分量モニターが乾燥／水分補給皮膚とアトピー性皮膚炎などの皮膚病に罹患したおよび罹患していない組織との間の熱伝導率の差の有効な検出手段として妥当であることを確認することであった。このセンサーでは、電気コンポーネントが皮膚に触れることがないことで、患者にとってのリスクは低から最小である。10人より多い健康な対照成人／小児および軽度、中等度、または重度のアトピー性皮膚炎を患っている3人の患者が、皮膚科にかかり、センサーを身体の異なる配置で皮膚に付けてセンサーにより測定された。また、皮膚のTEWLを決定するためのベースライン基準は、皮膚の誘電体媒質の静電容量測定に基づく市販のデバイスを使用して取得された。

【0204】

研究について選択された身体配置は、前額部、左／右前腕、および左／右下肢を含んでいた。BLE測定の前に、プロービング深さが異なる従来のデバイスにより、各身体配置で3回分の皮膚水分量に対するベースライン基準値を提供した。次いで、BLEデバイスを使用した5分の連続測定が実行され、センサーが皮膚との熱平衡に達するまでの待ち時間を必要としなかった。BLE測定中、被験者は、活動を制約されることなく自由に動くことが許された。試験は、空調環境の下で屋内において実行された。

【0205】

ADを有する2人の患者に関する保湿剤研究。実験プロトコルは、4つのステップ、1) 罹患皮膚と非罹患皮膚に関して3回測定を実行するステップ、2) 保湿剤 (Extremely Dry Skin Rescue Lotion、Vaseline) を塗布して15分間待つステップ、3) 皮膚の表面から余剰保湿剤を拭き取るステップ、および4) 各配置で3回測定を繰り返すステップを伴う。

【0206】

3人の健康な成人に関する保湿剤研究。市販の無香料保湿剤の薄い標準化された層 (~1から2g/cm²) が各配置に塗布された。反復測定が、保湿剤塗布の1分後と15分後に実行された。

【0207】

募集された患者 (Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago、イリノイ州シカゴ) および健常／正常被験者 (Northwestern University、イリノイ州エバンストン) は、自発的であり、完全なインフォームドコンセントを提供した。この研究は、Northwestern Universityの施設内治験審査委員会 (IRB) によって承

10

20

30

40

50

認された (IRB 研究 STU00209010)。使い捨てアルコールワイプ (Sterile Alcohol Prep Pads、Dynarex) で、BLE および市販デバイスの滅菌を行った。

【0208】

結果および論考

システム構成：デバイス (図 1 A、ここでは電池なしで示されている) は、皮膚の温度および熱輸送特性の非侵襲的な測定のために設計された小型のワイヤレスプラットフォームである。電池を除いたこの例の幅、長さ、高さ、および重量は、それぞれ、14.6 mm、25.6 mm、1.2 mm、および 193.0 mg である。システムは、蛇行トレースによって相互接続され、ロバストな機械的および熱的結合を有する皮膚への柔らかい密接接触を円滑にする可撓性構造を形成するサーマルアクチュエーターおよびマルチセンサー (TAS) モジュールを備える (差込図)。図 1 B は、制御およびユーザインターフェース (UI) (典型的にはスマートフォンなどの携帯デバイス上の) へのワイヤレスデータ通信のための Bluetooth Low Energy (BLE) システムオンチップ (SoC) を強調する回路図およびブロック図である。TAS モジュールは、サーマルアクチュエーター ($221\ \Omega \times 2$ 個の抵抗によるジュール加熱、 $RH \times 2$) とホイートストンブリッジ回路とを備え、一次測定を目的として各ブリッジ上で一対の負温度係数サーミスタ (NTC_+ , NTC_-) および知られている抵抗器 (R) を有する。 NTC とブリッジ回路の別の対は、周囲温度の変化を補償する働きをする。UI を通して制御されるデジタルオン/オフスイッチは、BLE 接続と汎用入力/出力 (GPIO) ピンの有効化を可能にし、サーマルアクチュエーターに周期的電流 (1 分サイクルで 10 秒間 6.8 mA、50 秒間 0 mA) を供給する。この電流は、構造の上面で熱電力 ($Q = 20.4\text{ mW}$) を発生させ、それによって熱拡散を介して下の皮膚に熱を供給する。アクチュエータから NTC への熱の移動は、皮膚の熱的性質に依存し、したがって皮膚水分量を測定するための基礎として働く。ホイートストンブリッジ回路は、 NTC の抵抗を、異極性 ($\Delta V_+ = -\Delta V_-$) を有する、温度変化に応じて変化する対応する電圧 (V_+ 、 V_-) に変換する。この構成は、TPS 方法の従来の実装形態において使用されている方式と比較して増強された感度をサポートしている。BLE SoC の差動増幅器 (AMP) は、電圧差をさらに増幅し、同相雑音を除去して信号対雑音比 (SNR) を高める。その後のアナログデジタルコンバータ (ADC) は、電圧をサンプリングし、BLE 無線通信プロトコルを介して UI に伝送する。ソフトウェアアプリケーションが、キャリブレーション係数に基づき電圧を対応する温度値に変換する。次いで、理論モデルは、これらのデータを皮膚の熱輸送特性に変換し、延いては適切なモデルを使用して水分補給状態などの健康関係パラメータを決定するために使用され得る。

【0209】

図 1 C に例示されている概略分解図では、システムの構成層およびコンポーネント、すなわち、パッケージングおよび断熱のために生体適合性シリコン材料で形成されたシェル構造、リチウムポリマー電池 (12 mAh)、およびサーマルアクチュエーター (皮膚側)、 NTC (空気側)、および BLE SoC を相互接続する回路トレースを画成するためのレーザーアブレーション (Protolaser U4、LPKF) によって加工された可撓性銅張ポリイミド基板 (AP8535R、Pyr-Alux) を強調している。シェル (差込図) は、TAS モジュールの周りにエアポケットを形成して、デバイスの皮膚に面する側への熱の流れを最適化し、この領域を周囲から断熱する。TAS モジュールの寸法を小さくすることで (幅および長さがそれぞれ 0.9 mm および 2.6 mm)、正確な測定に必要である、皮膚との適切なアライメントおよびコンプライアンスが行いやすくなる。母指球に付着された封入デバイスの写真が図 1 D に示されている。システムが 200 Hz のサンプリングレートで温度測定を実行し、0.1 秒 (10 Hz) 毎に平均値を UI に伝送し、1 日当たり 1 分 (アクチュエータを 50 秒間オフにし、10 秒間オンする) かけて水分補給状態を測定すると仮定すると、12 mAh の電池 (図 8) は、ほぼ 10 日間の予想寿命をサポートする。

10

20

30

40

50

【0210】

この例示的な実施形態では、システムは、ワイヤレス充電能力を有していることを示していないが、そのような機能は容易に含まれ得る。たとえば、いくつかの実施形態において、システムは、ワイヤレス電池充電モジュールを通してワイヤレス方式で充電され得る、充電式電池を含み得る。

【0211】

熱輸送物理学および皮膚水分量の測定への応用：TPS測定用の標準モジュールは、サーマルアクチュエーターがオフの場合とオンの場合（それぞれ T_{off} と T_{on} ）の温度の時間依存差（ ΔT ）を捕捉するものである。最も単純な分析アプローチは、しばしば時間の経過に伴う温度変化の割合が比較的小さい準定常状態領域において、単一の時点における値 $\Delta T = T_{on} - T_{off}$ を使用する。次いでこのパラメータは、適切なモデルおよびキャリブレーション手順を使用して、有効な熱輸送特性を決定する。アクチュエーターがオンにされた直後から始まって準定常状態領域に続く全時間依存性の測定および分析は、後に説明されるように、熱輸送に関する実質的な情報をもたらし得る。すべての場合において、所与の測定サイクル内における T_{off} および T_{on} の測定と測定との間または測定中に起こり得る皮膚温度または変動する環境条件（気流、周囲温度変動）の変化は、 ΔT の値に影響を及ぼし、それによってシステムの精度および正確さを低下させ得る。いくつかの実施形態におけるTASモジュールの主要な特徴は、図2Aに示されているように、NTCの2つの対（ NTC_1 および NTC_2 ）を含むという点である。一次測定は、 NTC_1 および NTC_2 から測定された ΔT の値の差（それぞれ ΔT_1 および ΔT_2 、図9）、すなわち $\Delta T_{12} = \Delta T_1 - \Delta T_2 = (T_{on,1} - T_{off,1}) - (T_{on,2} - T_{off,2})$ を利用する。ここで、 NTC_2 はサーマルアクチュエーターから離れた配置における温度を捕捉し、制御できない温度変動の効果を排除しているが、これは後の節において様々な条件下で実証されているとおりである。

【0212】

TASモジュールの分解図（図2A）は、構成層およびコンポーネント、すなわち粘着剤（厚さ $180\mu m$ ）、サーマルアクチュエーター（直列の2つの抵抗器、 $R_H \times 2$ ）、 NTC_1 （ NTC_{1+} 、 NTC_{1-} ）、 NTC_2 （ NTC_{2+} 、 NTC_{2-} ）、エアシール付きシリコンカプセルを強調している。差込図は、組み立てられたモジュールの頂面図である。 NTC_1 および NTC_2 は、それぞれ、サーマルアクチュエーターの真上およびその中心から $1.15mm$ 離れたところにある。 R_H およびNTCの幅（ w ）および長さ（ l ）は、それぞれ、 $0.3mm$ および $0.6mm$ である。コンパクトな両面センサー設計（図2B、左）は、対応する片面レイアウト（図2B、右）と比較して皮膚の水分量レベルに対する感度（図10A～図10D）をおよそ3倍にする。図2Cは、加熱開始後の短い時間（ $t = 1.0$ 秒、頂部）および長い時間（ $t = 10$ 秒、底部）における、水の50%の体積組成を有する皮膚（ $k_{skin} = 0.35 W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1}$ および $\alpha_{skin} = 0.125 mm^2 \cdot s^{-1}$ ）に対するサーマルアクチュエーター（ $Q = 20.4 mW$ ）の作動によってもたらされる有限要素解析（以下の有限要素解析（FEA）によるマクロスケールモデリングで説明される）から取得される温度分布を示している。典型的な表皮の厚さ（ $h = 100\mu m$ ）では、短い時間（たとえば、 $t = 1.0$ 秒）では、熱輸送は実質的に表皮を通してのみ起こる。長い時間（たとえば、 $t = 10$ 秒）については、熱は表皮を通過し、真皮内に著しく移動する。皮膚を表皮（E）と真皮（D）の二重層としてモデル化すると、 ΔT_{12} の測定値から各層のおおよその平均された水分量レベルを個別に抽出することができる。マクロスケールでは、表皮（E）と真皮（D）の熱物性（熱伝導率 k 、拡散率 α ）、すなわち k_E 、 α_E 、 k_D 、および α_D から ΔT_{12} （時間 $t = 0$ から 10 秒）が導出され、定量的相関がFEAモデリングにより確立された。水分補給皮膚のマクロスケールモデル（以下の水分補給皮膚の熱特性のためのマイクロメカニクスモデルにおいて説明されている）は、 k と α との間の関係を定義し、熱輸送問題は、決定されるべき2つのパラメータのみ、すなわちそれぞれ表皮および真皮の水分量レベル ϕ_E および ϕ_D だけで解くことができる。短い時間（たとえば、 $t = 1.0$ 秒）では、図2Dに

示されているように、 ΔT_{12} は、 ϕ_D よりも ϕ_E に対してより敏感である。逆に、長い時間（たとえば、 $t = 10$ 秒）では、図2Eに示されているように、 ΔT_{12} は ϕ_E よりも ϕ_D に対してより敏感である。これらの2つの時間領域での分析、または測定期間全体を通しての分析は、 ϕ_D および ϕ_E の両方をもたらす。

【0213】

脱水状態（S184）および水分補給状態（S170）皮膚に類似する熱輸送特性を有するポリ（ジメチルシロキサン）（PDMS）の配合物で構築された試験構造は、重要な効果を例示している。図2F～図2Gは、S184（赤）およびS170（青）の厚い層、ならびにS170の上のS184（ $70\mu\text{m}$ 、黒、 $100\mu\text{m}$ 、緑、 $200\mu\text{m}$ 、黄）の薄い層を含むサンプルに対する、それぞれ、長い時間（図2F、 $t = 1$ から10秒）および短い時間（図2G、 $t = 0.5$ から1秒）における ΔT_{12} のワイヤレス測定結果を示している。長い時間（たとえば、 $t = 10$ 秒）では、熱は頂層（厚さ $\sim 100\mu\text{m}$ ）を通過し、底部の基板に実質的に浸透する。このプロセスは、S184/S170構造およびS170構造に対する ΔT_{12} の類似の値をもたらす。他方、短い時間（たとえば、 $t = 0.5$ から ~ 1 秒、図2G）では、デバイスから発生した熱は、頂層（厚さ $\sim 100\mu\text{m}$ ）に閉じ込められたままであり、S184/S170構造からの ΔT_{12} は、S184のものに類似している。図11A～図11Eは、上で説明されているサンプルに対するFEA結果および実験データを強調している。FEA結果は、図2Hに示されているように、SDが3.5%未満で実験値（Exp.）とよく一致している。これらの効果は、異なる時間間隔にまたがるデータの分析が、表皮および真皮の水分量の別個の測定を可能にする動作モードを裏付ける。図2Iは、測定期間全体（ $t = 0$ から ~ 10 秒）を通して前腕から得られた ΔT_{12} についての結果を表す。 ϕ_D および ϕ_E の抽出された値は、異なる皮膚深度における予想水分含有量と一致する。さらに短縮された時間間隔に適用された類似の考察は、SCおよび表皮の別個の測定を可能にする。特に断らない限り、以下で説明される研究は、簡単にするために、単層皮膚モデルによる10秒での単一の測定値（すなわち、10秒での ΔT_{12} ）を使用する。水分量の報告された値は、 ϕ （脱水皮膚については $\phi = 0$ 、水については $\phi = 1$ ）と称され、 ϕ_D と ϕ_E の加重平均に対応する。また、測定特性は、以下の簡易解析モデルで詳しく説明されているように、サーマルアクチュエーターおよびセンサーコンポーネントのレイアウトおよびサイズに依存する。

【0214】

有限要素法（FEA）によるマクロスケールモデリング：マクロスケールでは、FEAは、ソフトウェアABAQUSを使用する過渡熱伝導解析に基づき ΔT_{12} と表皮および真皮の熱伝導率および熱拡散率（ k_E 、 α_E 、 k_D 、および α_D ）の間の関係を確認する。FEAモデルの概略図が図10Aに与えられている。デバイスの最も細かい特徴サイズ（ $18\mu\text{m}$ 、銅の厚さ）よりもかなり小さいメッシュサイズの精緻なメッシュ（ ~ 100 万要素）および各増分で最大温度変化を 0.5°C 未満に制限する精緻化された時間増分は、シミュレーションの収束および精度を保証する。材料パラメータの文献値は、 $k_{\text{copper}} = 377\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$ 、 $\alpha_{\text{copper}} = 109\text{mm}^2/\text{s}$ 、 $k_{\text{PI}} = 0.55\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$ 、 $\alpha_{\text{PI}} = 0.32\text{mm}^2/\text{s}$ 、 $k_{\text{Ecoflex}} = 0.21\text{W}/(\text{m}\cdot\text{K})$ 、 $\alpha_{\text{Ecoflex}} = 0.11\text{mm}^2/\text{s}$ である。ポリイミド（PI）の熱伝導率は、知られている熱特性を有する材料（S170、 $k_{\text{S170}} = 0.40\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ 、 $\alpha_{\text{S170}} = 0.14\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ ）の測定結果から $k_{\text{PI}} = 0.55\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ として決定される。妥当性確認のために、知られている熱特性を有する異なる材料（S184）（ $k_{\text{S184}} = 0.20\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ 、 $\alpha_{\text{S184}} = 0.11\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$ ）と厚いS170上に薄いS184（厚さ $70\sim 200\mu\text{m}$ ）の二重層材料が試験され、FEA結果は追加の当てはめなしで実験と良く一致している（図11A～図11E）。

【0215】

水分補給皮膚の熱特性のマクロメカニクスモデル：マクロメカニクスモデルは、水分補給皮膚の熱特性と水分量レベル0（体積水分含有率）との間の関係を確認する。水分補給皮膚は、乾燥皮膚（熱伝導率 $k_{\text{dry}} = 0.2\text{W}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ 、熱拡散率 α_{dry}

$= 0.15 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) と水 ($k_W = 0.6 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ 、 $\alpha_W = 0.14 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) の複合体としてモデル化され、これは水分補給皮膚の熱伝導率 k_{skin} および熱拡散率 α_{skin} を、それぞれ、式

【0216】

【数3】

$$\frac{k_{\text{skin}}}{k_{\text{dry}}} = \frac{(p+2)+2(p-1)\Phi}{(p+2)-(p-1)\Phi}, \quad p = \frac{k_W}{k_{\text{dry}}},$$

10

$$\frac{\alpha_{\text{skin}}}{\alpha_{\text{dry}}} = \frac{\alpha_W k_{\text{skin}}}{(1-\Phi)\alpha_W k_{\text{dry}} + \Phi\alpha_{\text{dry}} k_W},$$

【0217】

として与える。

【0218】

20

皮膚に対する表皮層と真皮層の二重層モデルでは、上記のマイクロメカニクスモデルは、各層に適用され、下付文字「 skin 」を表皮と真皮のそれぞれについて「 E 」および「 D 」に置き換えている。

【0219】

簡略化された解析モデル： $\text{NTC}_1 - \text{NTC}_2$ 間の間隔とそれらの温度差との間の関係に対する簡略化されたモデルが有用である。図12A～図12Bにおけるデータは、 NTC_1 と NTC_2 との間の異なる距離 (d) を有する cb の関数としての ΔT ($Q = 20.4 \text{ mW}$ 、 $t = 10$ 秒)、および Q の関数として ΔT ($t = 10$ 秒、 $d = 1.2 \text{ mm}$ 、 $\Phi = 0.3$) に対する FEA 結果に対応する。 d および Q が増大し、 Φ が減少すると、 ΔT_{12} の値は増大する。 ΔT_{12} に対するアクチュエータサイズ (RH の幅と長さ) の効果は、図13A～図13Bに示されている。図14Aに示されているように、円盤状の加熱装置 (半径 R および加熱電力 Q) および2つの極小センサーは、皮膚の特性 (熱伝導率 k_{skin} および熱拡散率 α_{skin}) を有する半無限で均質な基板上に載っている。加熱装置およびセンサーの厚さは無視できるくらい小さい。 NTC_1 の位置は、加熱装置の真上 (極座標系で $r = 0$) にあり、 NTC_2 は NTC_1 から距離 d のところにある。 NTC_1 および NTC_2 の温度変化は、それぞれ、

30

【0220】

【数4】

$$\Delta T_1 = \frac{Q}{\pi R k_{\text{skin}}} \int_0^{+\infty} \left[J_1(x) \operatorname{erfc} \left(-x \sqrt{\frac{t \alpha_{\text{skin}}}{R^2}} \right) \right] \frac{dx}{x},$$

40

$$\Delta T_2 = \frac{Q}{\pi R k_{\text{skin}}} \int_0^{+\infty} \left[J_0 \left(\frac{xd}{R} \right) J_1(x) \operatorname{erfc} \left(-x \sqrt{\frac{t \alpha_{\text{skin}}}{R^2}} \right) \right] \frac{dx}{x},$$

50

【0221】

であり、 $J_0(x)$ および $J_1(x)$ は、それぞれ、0 次および 1 次の第 1 種の Bessel 関数であり、 $\operatorname{erfc}(x)$ は相補誤差関数である。したがって、2 つのセンサー間の温度差は、無次元形式

【0222】

【数 5】

$$\frac{(\Delta T_1 - \Delta T_2) R k_{\text{skin}}}{Q} = \frac{1}{\pi} f\left(\frac{t \alpha_{\text{skin}}}{R^2}, \frac{d}{R}\right)$$

10

【0223】

で表すことができる。

【0224】

関数 f は、図 14B にプロットされている。測定感度は、 $t \alpha_{\text{skin}} / R^2$ または d / R とともに増大する。

【0225】

実験研究：前述の NTC の 2 つの対 (NTC₁ および NTC₂) により測定されるような、 ΔT_{12} の使用は、皮膚温度の変化または環境条件 (気流、周囲温度など) の変動に対する感度を最小にする。効果の実証は、周囲温度 (T_A 、図 3A ~ 図 3B) および基板温度 (T_S 、図 3C ~ 図 3D) をそれぞれ変化させるための基盤としてオープンもしくは冷蔵庫内、またはホットプレート上での S184 のサンプルの測定を伴う。空気圧弁は、0 から 13.6 m/s の速度で、デバイスの上の空気の流れを制御する (図 3C および 3E)。図 3A は、市販の温度計 (GM1361、BENETECH) で測定された、変化する周囲温度 T_A (黒) の条件の下で、 T_1 (青) および T_2 (赤) のワイヤレス測定を時間の関数として示している。 T_A の値は、オープン (赤背景) 内で 15 分間 23.3 から 36.6 °C まで上昇し、次いで、室温環境 (RT、白背景) およびその後冷蔵庫 (青背景) 内で追加の 9 分間に 36.6 から 8.0 °C まで減少する。 T_A の関数としての ΔT_1 (黒)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (青) のワイヤレス測定値が図 3B に示されている。8.0 から 36.6 °C の T_A にまたがる ΔT_{12} に対する SD は 0.03 °C であり、 ΔT_1 および ΔT_2 (それぞれ 0.27 および 0.29 °C) に関連付けられているもののおおよそ 10 倍小さい。 ΔT_1 および ΔT_2 の値は、それぞれデバイスがオープンを出入りする瞬間の T_A の急激な増大および減少に伴って変動する (図 15)。図 3C は、生理学的に関連する範囲 (24.2 から 41.0 °C、図 3D) にわたって変化する温度 T_S (緑) を有し、0 から -13.6 m/s (図 3E) の気流速度を有するサンプル上の T_1 (青) および T_2 (赤) のワイヤレス測定を時間の関数として示している。 T_S (緑破線) は、サーマルアクチュエーターが 1 分サイクル毎に 50 秒間オフである間に NTC₁ から測定された基本温度である。90 分間の測定については、 T_S は、「heating」とラベル付けされたセッションにおいて 25.5 から 41.0 °C に上昇し、「cooling」とラベル付けされたセッションにおいて 41.0 から 24.2 °C に低下する。デバイスのアクチュエータより上にあるシェル構造の表面温度 (T_D 、紫) は、それに応じて変化し (23.9 °C から 35.5 °C、次いで 21.8 °C に戻る)、 T_A (黒) は -22.2 ± 0.3 °C として一定である。頂部からの空気流速度を変化させると (青背景)、それぞれ加熱プロセスおよび冷却プロセスの中間および終りに向けて温度の急激な変化を引き起こす。 T_S の関数としての ΔT_1 (青)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (黒) (図 3D)、ならびに空気流速度が 0 から ~ 13.6 m/s の場合の時間の関数としての測定値 (図 3E) は、それぞれ図 3D ~ 図 3E に示されている。 T_S および空気流速度を変化させた場合、 ΔT_{12} は 0.03 °C の SD を示し、 ΔT_1 および ΔT_2 (それぞれ 0.17 および 0.17 °C) に関連付けられているものよりもおおよそ 6 倍小さく、Table 1 (

20

30

40

50

表 1) に示されているように SNR 、 $SNR (dB) = 20 \times \log_{10} (\Delta T_{12, mean} / \Delta T_{12, SD}) > 50 dB$ である。これらの結果は、信号が典型的には雑音の > 300 倍であることを示している。図 3 F および 図 3 G は、冷却水 (33.1 から 27.3 °C の T_S) にデバイスを浸けた場合の、それぞれ、 T_1 (青)、 T_2 (赤)、および差 ($T_1 - T_2$ 、黒)、ならびに ΔT_1 (黒)、 ΔT_2 (赤)、および ΔT_{12} (青) の結果を示している。生体適合性シリコンパッケージングは、30 分間の測定における ΔT_1 、 ΔT_2 、および ΔT_{12} の SD がそれぞれ 0.07 、 0.04 、 0.03 °C となるように水の浸透に対してロバストな保護を提供する。デバイスの気密封止は、回路コンポーネントへの周辺環境の湿度の効果を排除する。

【0226】

【表 1】

Table 1: 自然空気対流と頂部からの $0 \sim 13.6 m/s$ の速度の強制空気流に対する試験基板 (T_S) の異なる温度による信号対雑音比 (SNR)

時間(分)	0-10	10-30	30-35	35-45	45-81	85-91
	T_S の急激な変化		空気流			空気流
ΔT_1 の SNR (dB)	33	43	33	44	44	41
ΔT_2 の SNR (dB)	22	32	20	32	34	30
SNR (dB) ΔT_{12}	58	59	66	61	54	66

【0227】

これらのデバイスは、前述のように ΔT_{12} の測定を介して Φ を決定するために、圧力をかけずに皮膚に優しくラミネートすることができる。BLE インターフェースは、訓練または専門スキルをほとんど必要としないユーザープロトコルを用いた、スマートフォンとのワイヤレス長距離通信をサポートしている (図 3 H)。基本試験は、本発明の実施形態によるデバイス (Φ_{BLE})、および皮膚誘電特性の測定を介した組織水分含有量 ($\Phi_{CML, 1}$ 、Moisture Meter D、Delfin Technologies) および皮膚表面水分量 ($\Phi_{CML, 2}$ 、Gpskin、gpower) を測定するための市販 (CML) デバイスを使用する 3 人の異なる健常被験者と異なる 3 人の異なる使用者による所与の身体配置における Φ の測定を伴う (図 16 A ~ 図 16 B)。前者の測定深度は 500 から $2,500 \mu m$ であり、後者の測定深度は 10 から $20 \mu m$ である。市販のデバイスは、測定のたびにプローブを手に持ち、手動で皮膚に何らかの固定された圧力を数秒間かけるように使用者の注意を必要とする。図 3 H は、前額部 (F)、右腕 (A_R)、左腕 (A_L)、右脚 (L_R)、および左脚 (L_L) の 5 つの異なる身体配置 (図 17) における Φ に対する結果を示している。同じ身体配置における Φ_{BLE} 、 $\Phi_{CML, 1}$ 、および $\Phi_{CML, 2}$ に関連付けられている使用者のバラツキは、それぞれ 0.00 、 0.02 、および 0.03 の SD の平均値をもたらす。 $\Phi_{CML, 1}$ および $\Phi_{CML, 2}$ の SD は、それぞれ、被験者 2 および 1 の前額部上で最大 (それぞれ 0.04 および 0.09) であり、 Φ_{BLE} に関連付けられているものはこれらの 5 つの身体配置にまたがって一定 (~ 0.00) であり、各々異なる曲率および剛性を有する (図 18)。データは、 Φ_{BLE} の結果が Φ の最大の反復可能値をもたらすことを示している。 Φ_{BLE} の結果は、 $\Phi_{CML, 1}$ および $\Phi_{CML, 2}$ の両方からの結果と相関している (図 19)。直線当てはめは、 $\Phi_{CML, 1} = \Phi_{BLE} \times 0.76 - 0.08$ ($R^2 = 0.76$)、および $\Phi_{CML, 2} = \Phi_{BLE} \times 0.85 + 0.04$ ($R^2 = 0.51$) を示している。図 20 A ~ 図 20 B に示されているブランド・アルトマンプロット (差分プロット) は、市販デバイスからの測定値 ($\Phi_{CML, 1}$ および $\Phi_{CML, 2}$) に対するキャリブレーション済みの Φ ($\Phi_{BLE, Cal1} = \Phi_{BLE} \times 0.76 - 0.08$ 、 $\Phi_{BLE, Cal2} = \Phi_{BLE} \times 0.85$

+ 0.04) の読み取り値の間の一致を示している。これらの結果は、たぶん Φ_{BLE} および $\Phi_{CML, 1}$ に対する比較可能なセンシング深度に起因して、キャリブレーションのある Φ_{BLE} は $\Phi_{CML, 2}$ に比べて $\Phi_{CML, 1}$ とのより高い相関をもたらすことを示している。

【0228】

測定は、SCを含む、皮膚の表面付近の層の存在および特性に対して敏感である。実証として、図4Bは、 Φ_{BLE} および $\Phi_{CML, 1}$ (MoistureMeter D、Delfin Technologies) の測定値、ならびにSCを除去するための単純で痛みのない手段として粘着ディスク (D-Squame、CuDerm、図4A) を貼り付けて取り外すサイクルの数の関数として市販デバイス (MoistureMeter SC、Delfin Technologies、測定深さ40 μm) を使用して決定されたSC水分量レベル ($\Phi_{CML, 3}$) を示している。サイクルの数を増やすために、 Φ_{BLE} は、SCに対する測定の感度の証拠として、体系的な方式で増大する。データは、 Φ_{BLE} およびSCの水分量レベル ($\Phi_{CML, 3}$) の値と剥離サイクルの数との間に強い相関があることを示しているが、組織水分含有量 ($\Phi_{CML, 1}$) はほとんど不変である。図4Cのような、剥離サイクルの関数としての短い時間 ($t = 1$ 秒) および長い時間 ($t = 10$ 秒) における ΔT_{12} の値は、35回の連続するテープ剥離後に、それぞれ、3.6% および 2.8% 減少する。これらの結果は、短い時間での測定が皮膚の表面近くの層の特性により敏感であることを示しており、熱輸送物理学の以前の議論と一致している。

【0229】

異なる、知られている水分量レベルを有するブタ皮膚のサンプル (図4D) の研究は、図4Eに示されている。食品脱水機 (33 $^{\circ}\text{C}$) にサンプルを置いた直後の Φ の値に対して正規化された Φ の変化は、サンプルの水分損失の独立した測定値と強い相関を示す (詳細については方法の項を参照)。水分損失の関数としての短い時間 ($t = 1$ 秒) および長い時間 ($t = 10$ 秒) における ΔT_{12} の測定値は、図4Fに示されている。 ΔT_{12} の変化は、予想通り、水分損失との正の相関、すなわち $\Delta T_{12} (10 \text{ 秒}) = 6.9 + 0.3 \times \text{水分損失}$ ($R^2 = 0.97$) および $\Delta T_{12} (1 \text{ 秒}) = 5.6 + 0.1 \times \text{水分損失}$ ($R^2 = 0.85$) を示す。

【0230】

ヒト被験者評価：これらの小型化された可撓性ラットフォームは、解剖学の大きく湾曲した、または非常に敏感な領域にまたがることを含む、大人および子供 (たとえば、小児被験者の手、図21) に対して同様に、人体のほぼいかなる部分にも使用され得る。図5A~図5Cは、人間被験者の前額部 (図5A)、前腕 (図5B)、およびふくらはぎ (図5C) に装着されたデバイスの写真を示している。図5Aの差込図は、傾いた側面図を特徴としている。10人の健康なボランティアの皮膚の水分量レベルの研究は、前額部 (F)、右腕 (A_R)、左腕 (A_L)、右脚 (L_R)、および左脚 (L_L) の5つの異なる身体配置 (図17) での評価を伴う。図5Dは、3人の女性 (被験者1、2、および9、年齢範囲、25から27) ならびに7人の男性 (被験者3から8、10、年齢範囲、17から37) の健康なボランティア (Table 2 (表2) 参照) からの3分間の測定期間における ΔT_1 、 ΔT_2 、および ΔT_{12} を示している。これらの結果は、すべての被験者にわたって前額部が最高の水分量レベル (ΔT_1 、 ΔT_2 、および ΔT_{12} の最低値) を有することを示している。すべての被験者に対する各配置における ΔT_1 、 ΔT_2 、および ΔT_{12} に対するSDの値は、それぞれ、 ~ 0.06 、 0.08 、および 0.01°C 未満である (図22)。このデータは、 ΔT_{12} が Φ の最も一貫した値をもたらすことを示し、これは前の節で説明されている知見と一致する。 ΔT_{12} の値からの Φ と、従来のハンドヘルド医療デバイス (MoistureMeter D、Delfin Technologies、図16A) を用いて決定された Φ との比較は、図5Eに示されている。前のように、ここで導入されたデバイスを使用して決定された Φ (Φ_{BLE}) は、市販のデバイスからのもの ($\Phi_{CML, 1}$ 、図23) と強く相関している。キャリブレーション係数を用いた Φ の測定値 ($\Phi_{BLE, Cal1} = \Phi_{BLE} \times 0.80 - 0.20$) は、 $e =$

$|\Phi_{BLE, Cal1} - \Phi_{CML, 1}| / \Phi_{CML, 1} = 0.09$ の平均誤差 (e) で $\Phi_{CML, 1}$ に対応している (図 24)。

【0231】

追加の実験は、 ΔT_1 、 ΔT_2 、および ΔT_{12} の測定に対する有毛部皮膚の効果を明らかにしている (図 25A～図 25B)。皮膚を剃る前と後の 5 分間の測定における ΔT_1 、 ΔT_2 、および ΔT_{12} の平均 $\pm$ SD 値は、それぞれ、 8.76 ± 0.03 、 1.78 ± 0.03 、および 6.98 ± 0.01 °C (前)、ならびに 8.78 ± 0.03 、 1.80 ± 0.03 、および 6.98 ± 0.01 °C (後) である。ワークアウト前 (発汗なし)、ワークアウト中 (発汗)、およびワークアウト後 (汗を拭き取る) の皮膚水分量レベルに対する発汗の効果が図 26B に示されている。汗は、皮膚水分量レベル (Φ_{BLE}) を 0.92 から 0.96 (拭き取りなし) / 0.94 (拭き取り) まで増加させ、これは前の研究と一致している。

【0232】

【表 2】

Table 2: 10 人の健康な正常被験者の情報

被験者番号	年齢	性別	民族	フィッツパトリックスキンタイプ
1	25	F	白人	I
2	26	F	アジア人	II
3	27	M	アジア人	II
4	29	M	アジア人	II
5	36	M	白人	I
6	16	M	白人	I
7	17	M	白人/アジア人	I
8	24	M	白人	I
9	27	F	アジア人	II
10	33	M	アジア人	II

【0233】

病的皮膚および健康皮膚の水分補給状態の評価：水分は表皮層の深部から出て、徐々に上方に拡散して SC の細胞を潤し、最終的に排尿によって日常的に失われる量に匹敵する量の蒸発を介して皮膚から離れる。皮膚の正常な機能が損なわれると、乾燥、感染、および機械的ストレスからのバリア機能の喪失に起因して、この TEWL が増加する。次の研究では、疾病に罹患している皮膚および臨床的に罹患していない皮膚の水分補給状態の変化を調べている。妥当性確認試験は、AD の患者 2 名 (被験者 1 および 2、Table 3 (表 3)～Table 5 (表 5))、目に見えて乾燥した皮膚を有する幼児 (図 6A～図 6I)、および健康皮膚を有する若年成人 3 名 (図 7A～図 7I) を伴う。図 6A～図 6B は、被験者 1 (図 6A) の手の甲 (アトピー性湿疹)、および前腕 (対照)、ならびに被験者 2 の胸部 (左から右へ炎症皮膚、病変部近傍皮膚、および非病変皮膚、図 6B) における装着配置を示している。図 6A～図 6B の差込図は、保湿剤を塗布した後の被験者 1 の前腕の写真、ならびに被験者 2 の胸部の炎症皮膚 (左) および病変部近傍皮膚 (右) に装着されたプラットフォームをそれぞれ特徴付ける。

【0234】

10

20

30

40

50

【表 3】

Table 3:保湿剤研究に参加した患者の情報

被験者番号	年齢	性別	民族	病期
1	22	女性	アフリカ系アメリカ人	AD
2	69	男性	ラテン系アメリカ人	AD

【0235】

10

【表 4】

Table 4:重度 AD を有する若年成人患者(被験者 1)の Φ 測定値

		BLE		MoistureMeterD		Gpskin			
		$\Phi_{BLE,Cal}$		Φ_{CML1}		Φ_{CML2}		TEWL	SCH
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
AD	前	0.17	0.00	0.24	0.03	0.50	0.00	17	0
	後	0.32	0.00	0.36	0.01	0.91	0.01	33	41
対照	前	0.38	0.00	0.36	0.01	0.55	0.02	6	5
	後	0.46	0.00	0.44	0.01	0.96	0.02	21	46

20

【0236】

【表 5】

Table 5: 炎症性 AD を有する高齢者患者(被験者 2)の Φ 測定値

		BLE		MoisinreMeterD		Gpskin			
		$\Phi_{BLE,Cal}$		Φ_{CML1}		Φ_{CML2}		TEWL	SCH
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD		
炎症	前	0.29	0.00	0.31	0.03	0.55	0.02	22	5
	後	0.46	0.00	0.44	0.01	1.00	0.00	19	53
病変部位 近傍	前	0.45	0.01	0.43	0.01	0.85	0.03	6	35
	後	0.47	0.00	0.49	0.01	0.98	0.01	4	48
対照	前	0.49	0.00	0.44	0.01	0.79	0.05	5	29
	後	0.49	0.00	0.51	0.01	0.95	0.02	2	45

30

40

【0237】

図 27 の光学画像は、測定値を収集し／表示し／記憶するためのスマートフォンの隣の、被験者 1 のアトピー性皮膚炎上のプラットフォームを示している。被験者 1 および 2 からの ΔT_{12} に対する結果は、それぞれ図 6 C～図 6 D に示されている。健常皮膚（対照

50

）と比較して、病変皮膚（図 6 C の湿疹、図 6 D の炎症）は、保湿剤を塗布する前および塗布してから 15 分後（B & A）にそれぞれ ΔT_{12} の高い値および ΔT_{12} の減少を示している（詳細は、方法の項を参照されたい）。図 6 E ~ 図 6 F は、被験者 1 および 2 について、それぞれ、 ΔT_{12} （ Φ_{BLE} 、赤）および Moisture Meter D（ $\Phi_{CML, 1}$ 、空色）および Gpskin（ $\Phi_{CML, 2}$ 、薄緑）からの Φ の値を示している。病変部近傍皮膚および非病変皮膚と比較して、アトピー性湿疹および炎症は、 Φ_{BLE} の低い値（前）および保湿剤塗布後に Φ_{BLE} の増大を示している。組織水分量（ $\Phi_{CML, 1}$ の値）は、 Φ_{BLE} のキャリブレーション値（ $\Phi_{BLE, Cal} = \Phi_{BLE} \times 0.76 - 0.08$ 、ピンク色）と相関し、平均誤差（e）は $e = |\Phi_{BLE, Cal} - \Phi_{CML, 1}| / \Phi_{CML, 1} = 0.09$ である。 $\Phi_{CML, 1}$ の値は、病変部、瘤、および凝固まった領域で最大の SD をもたらし（アトピー性湿疹および炎症性皮膚で 0.03、その他で 0.01）、SD の平均値は 0.01 であり、 $\Phi_{BLE, Cal}$ （0.00）に関連する値より大きい。皮膚を保湿することで、皮膚表面水分量レベル（ $\Phi_{CML, 2}$ の値）をほぼ 1 にまで有意に高める（アトピー性湿疹で 0.91、炎症性皮膚で 1.00）。図 6 G ~ 図 6 H は、幼児（男性、2 歳）の前額部（図 6 G）および脚（皮膚科医によって目に見えるほどに乾燥していると決定された皮膚、図 6 H）に装着されたデバイスの光学画像を示している。左脚（LL）、右脚（RL）、および前額部（FH）における Φ_{BLE} （青）、 $\Phi_{CML, 1}$ （黒）、TEWL（赤）、および SC 水分量（SCH、緑）の測定値が図 6 I に示されている。Gpskin デバイスを使用して測定された TEWL および SCH、ならびに Φ_{BLE} の値は、脚に比べて水分量レベルがより高いと予想される前額部でより高い。

10

20

【0238】

3 人の健康な成人（目に見える乾燥肌の被験者 1、皮膚科医によって決定された目に見えない乾燥肌の被験者 2 および 3）に対する妥当性確認試験は、保湿剤を塗布した後（～4 時間）の b の変動を観察することに重点を置いている。実験プロトコルは、5 つのステップ、1）前腕を石鹸で洗うステップ、2）前腕の 3 の異なる配置（「control」、「short」、および「long」）で測定を実行するステップ、3）short および long の領域に保湿剤（Extremely Dry Skin Rescue Lotion、Vaseline）を塗布し、short で 1 分、long で 15 分待つ、ステップ、4）皮膚の表面から余剰保湿剤を拭き取るステップ、および 5）各配置で測定を繰り返すステップを伴う。control 領域での各初期値に対して正規化された Φ_{BLE} および $\Phi_{CML, 1}$ の変化が図 7 A ~ 図 7 I に示されている。これらの結果は、 Φ_{BLE} と $\Phi_{CML, 1}$ との間には強い相関があることを示している。被験者 1 の control 領域（図 7 A）における Φ_{BLE} の初期値と比較して、short 領域（図 7 B）および long 領域（図 7 C）における Φ_{BLE} の値は、0 分では、それぞれ 5 % および 1 % 低く、保湿剤の塗布直後では 20 % および 23 % 高い。80 分では、long 領域の Φ_{BLE} は control 領域の Φ_{BLE} より 20 % 高い値に近づく。被験者 2 の control 領域（図 7 D）における Φ_{BLE} の初期値と比較して、short 領域（図 7 E）および long 領域（図 7 F）における Φ_{BLE} の値は、保湿剤の塗布後に 20 % および 23 % 高く、～4 時間後に 10 % および 11 % 高い値に近づく。被験者 3 の control 領域（図 7 G）における Φ_{BLE} の初期値と比較して、short 領域（図 7 H）および long 領域（図 7 I）における Φ_{BLE} の値は、保湿剤の塗布後に 5 % および 4 % 高く、～3 時間後に 0 % および 1 % 高い値に近づく。保湿剤塗布後の Φ_{BLE} の増大は時間とともに減少する。

30

40

【0239】

最適化された測定条件：測定条件の最適化は、正確／精密で再現性のある結果を得る上で非常に重要である。たとえば、最良の結果は、（1）測定が迅速に実行され、デバイスの存在に起因して皮膚から水蒸気が放出される自然な過程の閉鎖の効果を最小限度に抑える、（2）測定中に非常に軽い圧力またはゼロの圧力が使用され、皮膚への摂動を最小限度に抑える、（3）粘着剤が、センサーそれ自体に隣接するデバイスの領域にのみにまた

50

がって存在するようにパターン化され、剥離時に測定部位の皮膚の剥離を回避し、再現性を改善する、(4) デバイスの温度が皮膚の温度と同程度である、(5) 皮膚それ自体が、測定の前に周囲環境に順応することを許される、ときに得られる。

【0240】

結論

本開示で開示されている小型ソフトワイヤレスプラットフォームは、既存の臨床または研究グレードのデバイスに比べて優れた正確さおよび精度で、広範囲の皮膚状態、身体配置、および被験者背景にまたがって健常な皮膚および病気の皮膚の水分含有量を非侵襲的に迅速に監視することを可能にする。

【0241】

最適化された両面TASモジュールと、複数の冗長測定モダリティとの組合せで、臨床現場および家庭環境の両方での実用に関連する様々な条件の下で、再現性が高く、ロバストであり、使用者に依存しない測定をサポートする。電話とのBLE SoCインターフェースは、最小限度の訓練または専門スキルで操作するのに適した、迅速なデータ取得を可能にする。これらのシステムを使用して捕捉されたデータの、熱輸送の二重層モデルへの全波形当てはめにより、表皮と真皮の両方の水分量レベルが求められる。皮膚ファントムと部分的な水分補給状態のブタ皮膚の評価により、これらの測定および分析アプローチの妥当性を確認する。健康な被験者と病気の被験者によるパイロットスケール臨床研究(n=19)は、臨床的関連のある様々な能力を例示している。これらの結果から、個人化された、局所的な皮膚水分補給戦略をサポートすることができる多用途皮膚インターフェースデバイスの基礎が明確にされ、それによりADおよびXCなどの、皮膚疾患状態の診断、ADの発症のリスクが高い新生児のための重症度分類ツール、ならびに局所用薬剤およびパーソナルケア製品(たとえば、局所的保湿剤)の効果の客観的評価の基礎としての潜在的な用途が考えられる。追加の潜在的な用途は、体温調節プロセスを監視すること、および熱に関係する障害を管理することを含む。

【0242】

本発明の例示的な実施形態の前述の説明は、例示および説明を目的としてのみ提示されており、網羅的であること、または本発明を開示されている正確な形態に制限することを意図されていない。上記の教示に照らして、多数の修正形態および変更形態が可能である。

【0243】

実施形態は、技術の原理およびその実用的用途を説明するために選択され説明されており、それにより当業者が企図された特定の用途に適しているような様々な修正形態とともに本発明および様々な実施形態を利用することを可能にする。代替的实施形態は、その精神および範囲から逸脱することなく本発明に関連する技術分野の当業者に明らかになるであろう。したがって、本発明の範囲は、前述の説明およびそこに記述されている例示的な実施形態よりもむしろ添付の請求項によって定められる。

【0244】

特許、特許出願、および様々な非特許文献刊行物を含み得る、いくつかの参考文献は、本発明の説明において引用され、説明される。このような参考文献の引用および／または議論は、本発明の説明を単に明確にするだけのために提供されるものであり、そのような参考文献は本明細書において説明されている発明の「従来技術」であることを認めるものではない。本明細書において引用され、議論されるすべての参考文献は、その全体が参照により、また各参考文献が参照により個別に組み込まれている場合と同じ程度に参照により本明細書に組み込まれている。

【0245】

参考文献のリスト

[1]. J. Bologna, J. Jorizza, J. Schaffner, *Dermatology* (Saunders, 2012年)。

[2]. J. du Plessis et al., *International*

10

20

30

40

50

guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings : Part 2. Transepidermal water loss and skin hydration. *Skin Res. Technol.* 19, 265278 (2013年)。

[3]. L. DeSanti, Pathophysiology and current management of burn injury. *Adv. Skin Wound Care* 18, 323334 (2005年)。

[4]. S. Nutten, Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab.* 66 (suppl. 1), 816 (2015年)。 10

[5]. S. Mekic et al., Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: A cross-sectional study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 81, 963969.e2 (2019年)。

[6]. M. Kelleher et al., Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J. Allergy Clin. Immunol.* 135, 930935.e1 (2015年)。 20

[7]. K. Horimukai et al., Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol. Int.* 65, 103108 (2016年)。

[8]. S. Kezic, J. B. Nielsen, Absorption of chemicals through compromised skin. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 82, 677688 (2009年)。 30

[9]. F. L. Filon et al., In vitro absorption of metal powders through intact and damaged human skin. *Toxicol. Vitro* 23, 574579 (2009年)。

[10]. R. Darlenski, S. Sassning, N. Tسانkov, J. W. Fluhr, Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72, 295303 (2009年)。 40

[11]. B. Raynor, E. Ashbrenner, M. Garofalo, J. Cohen, F. Akin, The practical dynamics of transepidermal water loss (TEWL): Pharmacokinetic modeling and the limitations of closed-chamber evaporimetry. *Skin Res. Tech.* 10, 3 (2004年)。

[12]. J. C. Cohen et al., Comparison of closed chamber and open chamber evaporimetry. *Skin Res. Technol.* 15, 5154 (2009年)。 50

- [13]. B. Gabard, P. Treffel, "Transepidermal water loss" in *Measuring the Skin*, P. Agache, P. Humbert, Eds. (Springer, Berlin, Germany, 2004), pp. 553564.
- [14]. V. Rogiers; EEMCO Group, EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 14, 117128 (2001年)。
- [15]. J. Pinnagoda, R. A. Tupker, T. Agner, J. Serup, Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the standardization group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermat.* 22, 164178 (1990年)。
- [16]. S. Krishnan et al., Multimodal epidermal devices for hydration monitoring. *Microsyst. Nanoeng.*, 3 (2017年)。
- [17]. S. R. Madhvapathy et al., Epidermal thermal depth sensors: Epidermal electronic systems for measuring the thermal properties of human skin at depths of up to several millimeters. *Adv. Funct. Mater.* 28, 1870242 (2018年)。
- [18]. M. Qassem, V. Kyriacou, Review of modern techniques for the assessment of skin hydration. *Cosmetics* 6, 19 (2019年)。
- [19]. S. E. Gustafsson, Transient plane source techniques for thermal conductivity and thermal diffusivity measurements of solid materials. *Rev. Sci. Instrum.* 62, 797804 (1991年)。
- [20]. T. Okabe et al., First-in-human clinical study of novel technique to diagnose malignant melanoma via thermal conductivity measurements. *Sci. Rep.* 9, 3853 (2019年)。
- [21]. M. Guzman-alonso, T. M. Cortazar, Water content at different skin depths and the influence of moisturizing formulations. *Househ. Pers. Care Today* 11, 3540 (2016年)。
- [22]. M. L. Clausen, H. C. Slotved, K. A. Krogfelt, T. Agner, Tape stripping technique for stratum corneum protein analysis. *Sci. Rep.* 6, 19918 (2016年)。
- [23]. L. Lunnemann et al., Noninvasive monitoring of plant-based formulations on skin barrier properties in infants with dry skin and risk for atopic dermatitis.

- Int. J. Womens Dermatol. 4, 95101 (2018年)。
- [24]. T. Shiohara, Y. Sato, Y. Komatsu, Y. Ushigome, Y. Mizukawa, Sweat as an efficient natural moisturizer. Curr. Probl. Dermatol. 51, 3041 (2016)。
- [25]. T. Shiohara, Y. Mizukawa, Y. Shimo da-Komatsu, Y. Aoyama, Sweat is a most efficient natural moisturizer providing protective immunity at points of allergen entry. Allergol. Int. 67, 442447 (2018年)。
- [26]. N. I. Dmitrieva, M. B. Burg, Increased insensible water loss contributes to aging related dehydration. PLoS One 6, e20691 (2011年)。
- [27]. S. Purnamawati, N. Indrastuti, R. Danarti, T. Saefudin, The role of moisturizers in addressing various kinds of dermatitis: A review. Clin. Med. Res. 15, 7587 (2017年)。
- [28]. K. E. Crawford et al., Advanced approaches for quantitative characterization of thermal transport properties in soft materials using thin, conformable resistive sensors. Extreme Mech. Lett. 22, 27-35 (2018年)。
- [29]. Madhvapathy, S. R. et al. Reliable, Low-Cost, Fully Integrated Hydration Sensors for Monitoring and Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases in Any Environment. Under review。
- [30]. Madhvapathy, S. R. et al. Epidermal Thermal Depth Sensors: Epidermal Electronic Systems for Measuring the Thermal Properties of Human Skin at Depths of up to Several Millimeters. Adv. Funct. Mater. 28, 1870242 (2018年)。
- [31]. S. Krishnan et al., Multimodal epidermal devices for hydration monitoring. Microsystems & Nanoengineering 3, 17014 (2017年)。
- [32]. E. Behrens, Thermal Conductivities of Composite Materials. J. Compos. Mater. 2, 2-17 (1968年)。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

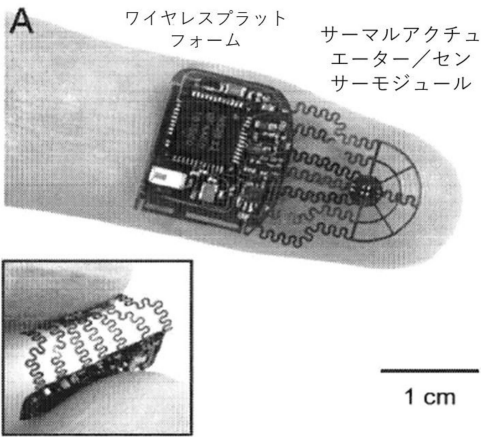


FIG. 1A

【図 1 B】

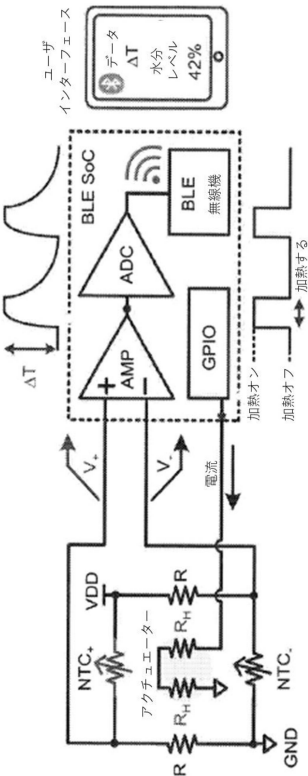


FIG. 1B

【図 1 C】

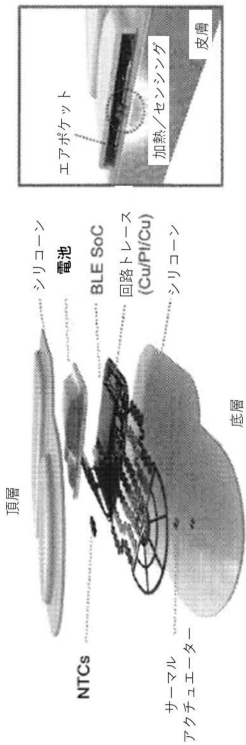


FIG. 1C

【図 1 D】

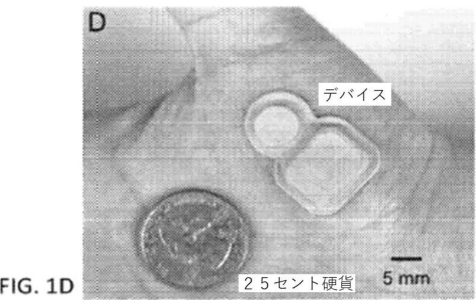


FIG. 1D

10

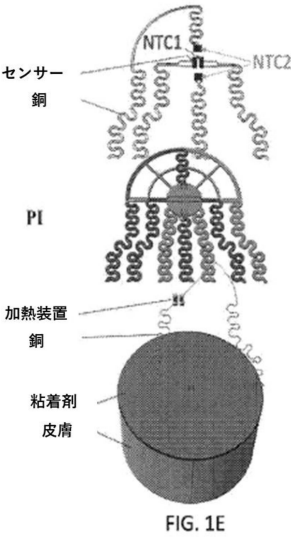
20

30

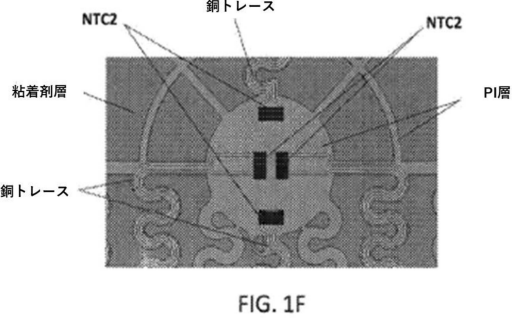
40

50

【図 1 E】

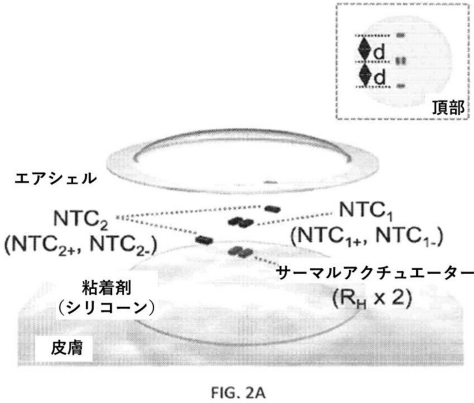


【図 1 F】

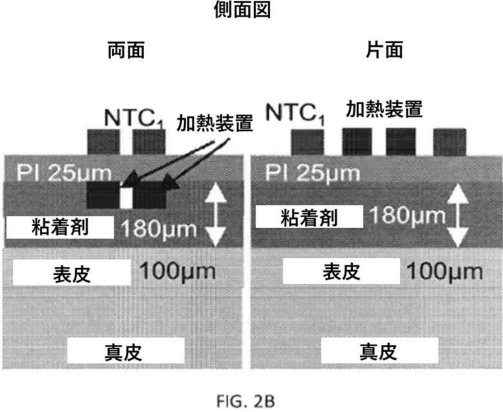


10

【図 2 A】



【図 2 B】



20

30

40

50

【図 2 C】

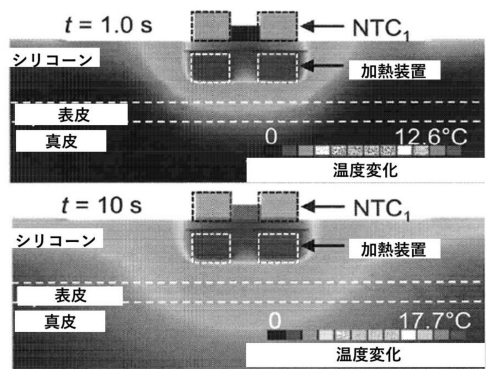


FIG. 2C

【図 2 D】

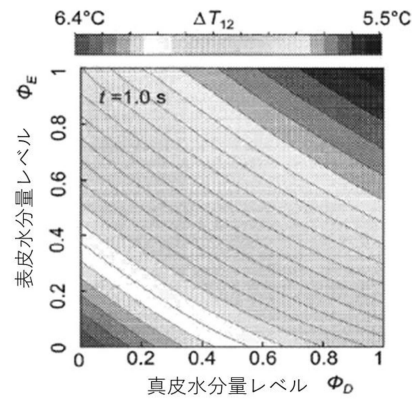


FIG. 2D

【図 2 E】

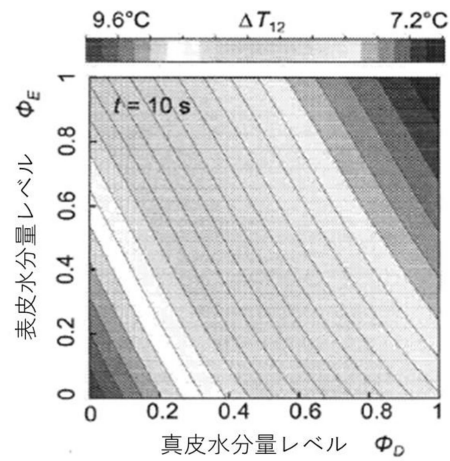


FIG. 2E

【図 2 F】

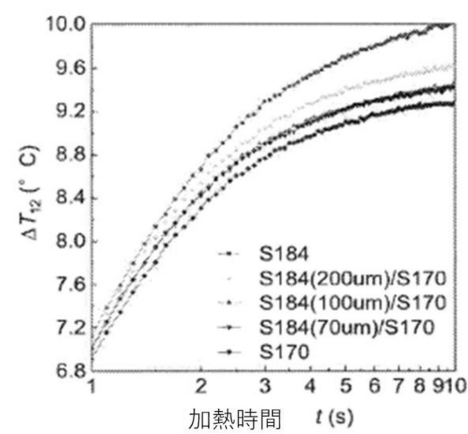


FIG. 2F

10

20

30

40

50

【図 2 G】

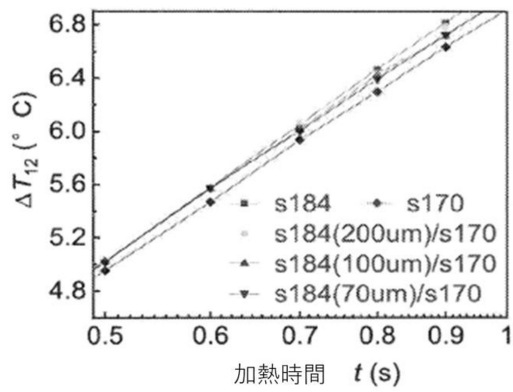


FIG. 2G

【図 2 H】

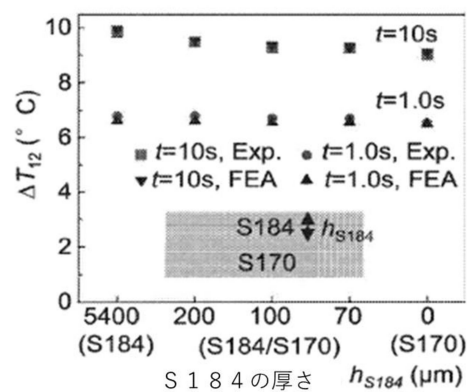


FIG. 2H

【図 2 I】

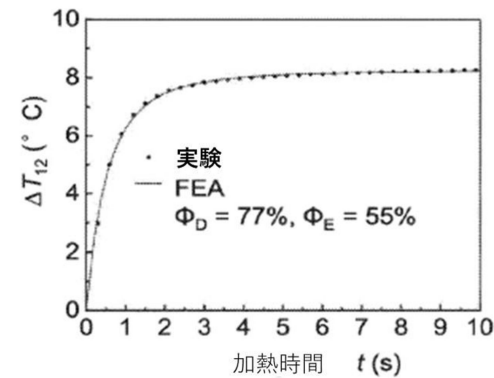
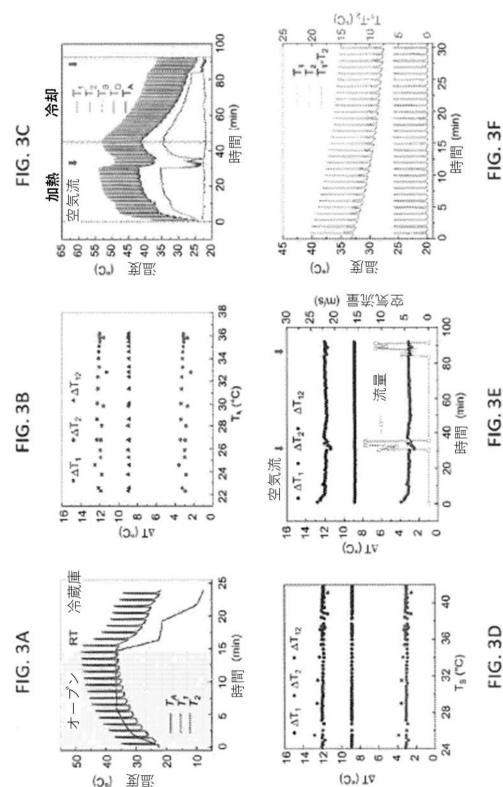


FIG. 2I

【図 3 - 1】



10

20

30

40

50

【図 3 - 2】

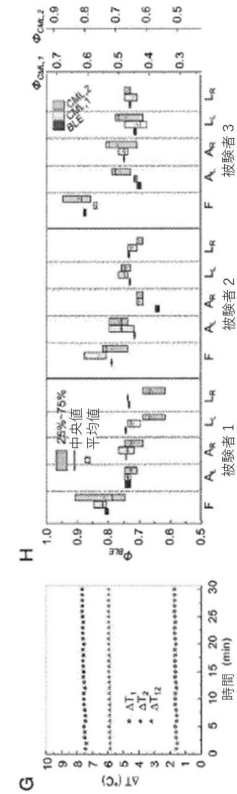


FIG. 3H

FIG. 3G

【図 5 - 1】

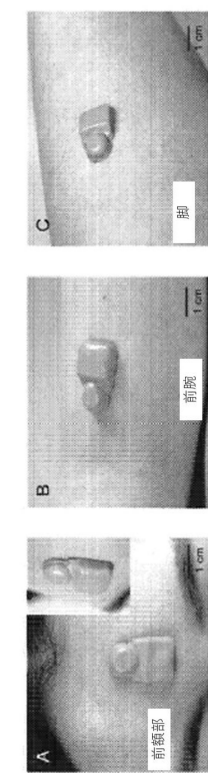


FIG. 5C

FIG. 5B

FIG. 5A

【図 4】

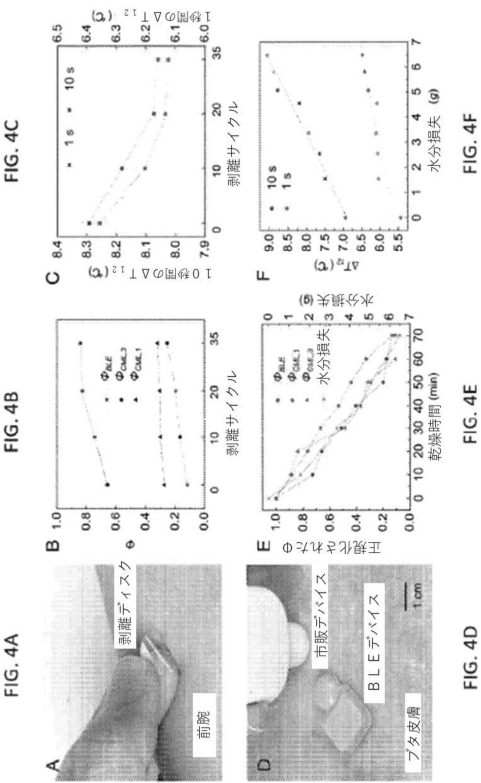


FIG. 4C

FIG. 4B

FIG. 4A

FIG. 4F

FIG. 4E

FIG. 4D

【図 5 - 2】

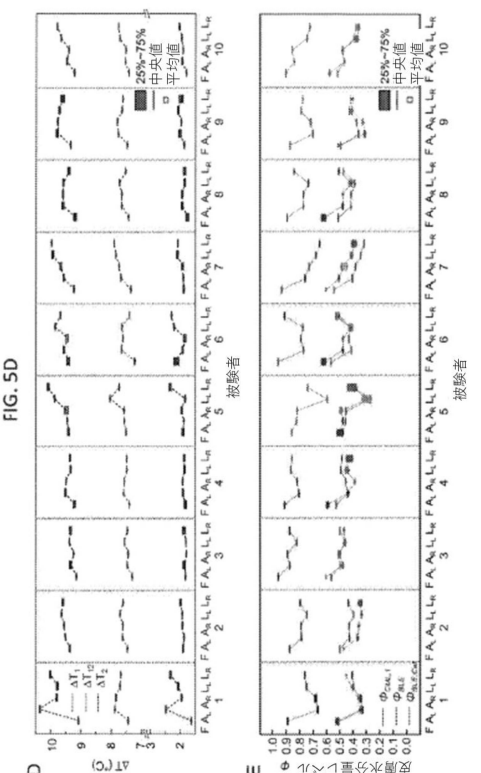
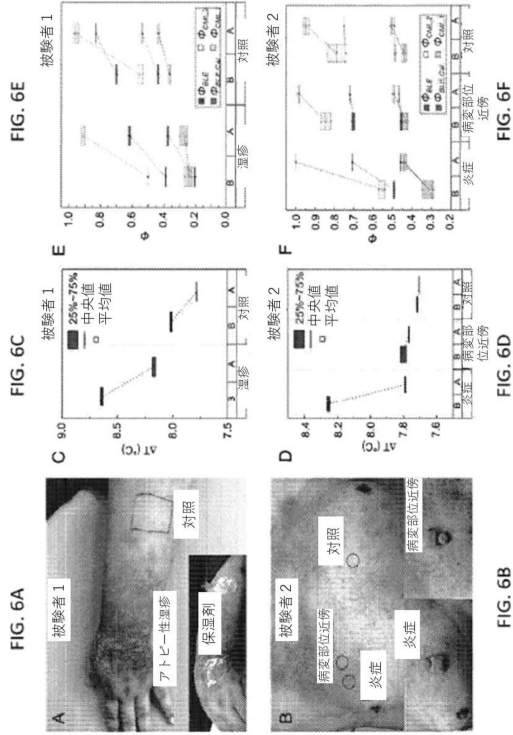


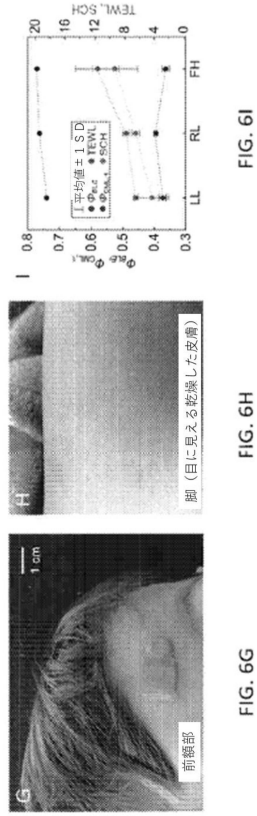
FIG. 5D

FIG. 5E

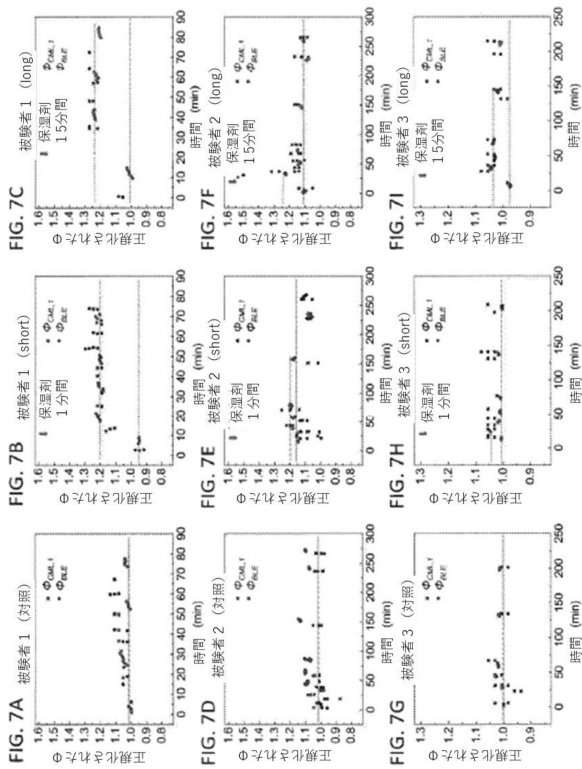
【図 6 - 1】



【図 6 - 2】



【図 7】



【図 8】

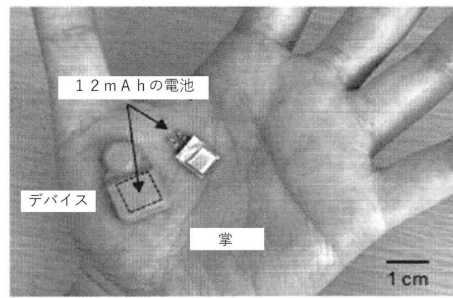


FIG. 8

10

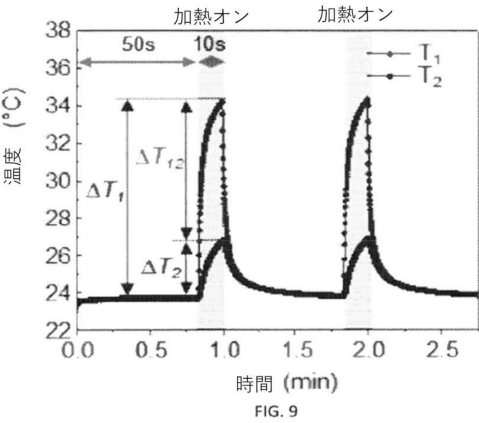
20

30

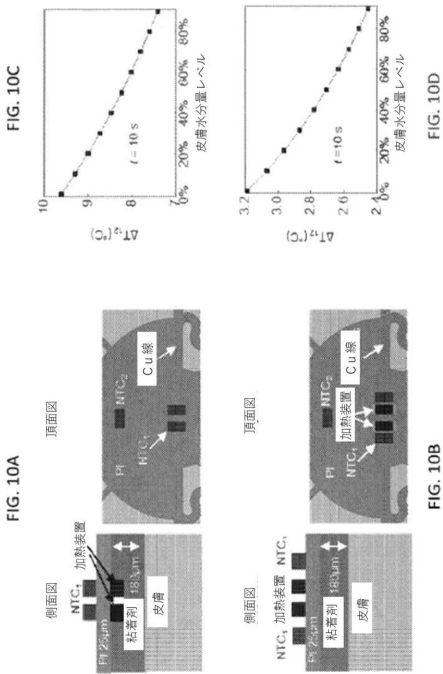
40

50

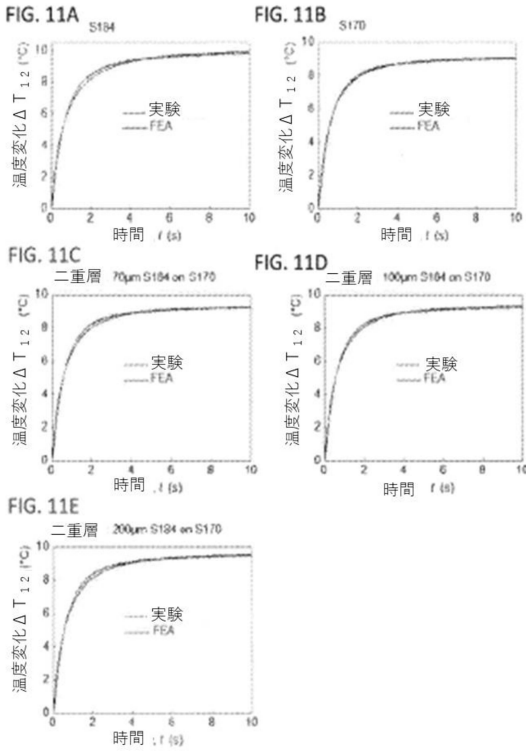
【図 9】



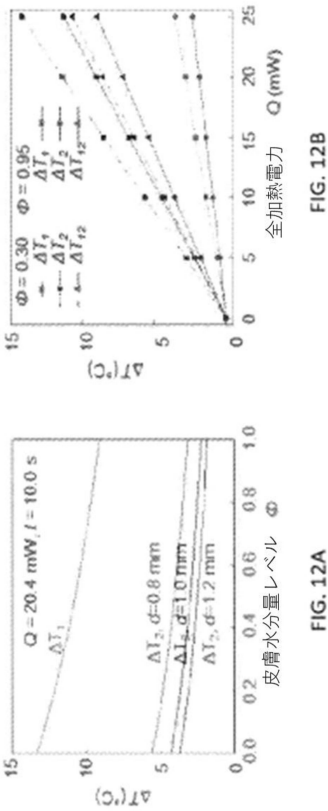
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

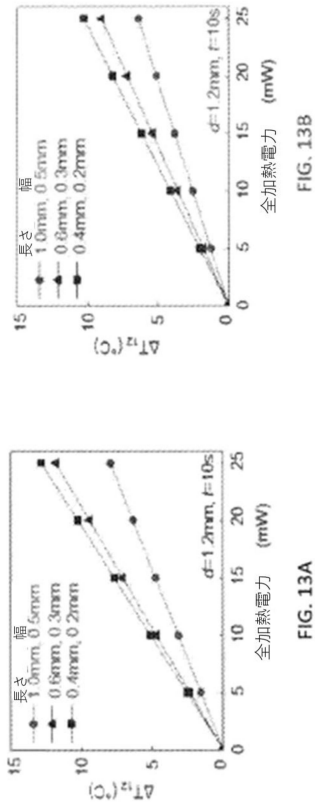
20

30

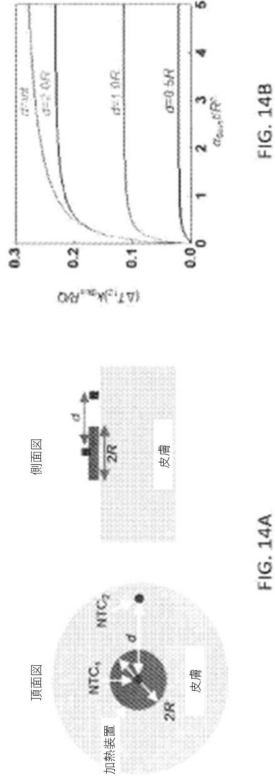
40

50

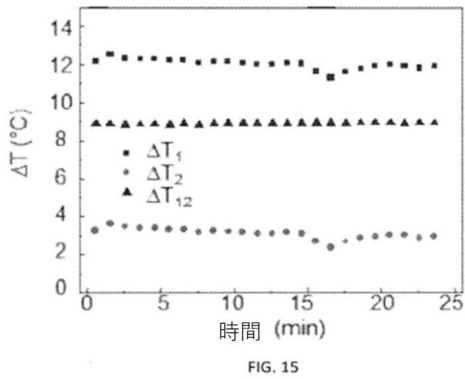
【図 13】



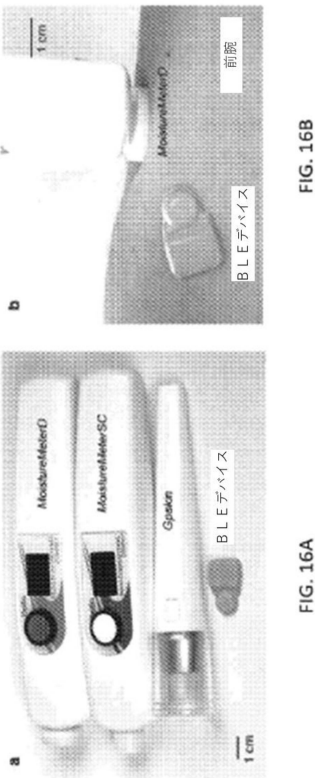
【図 14】



【図 15】



【図 16】



10

20

30

40

50

【図 17】

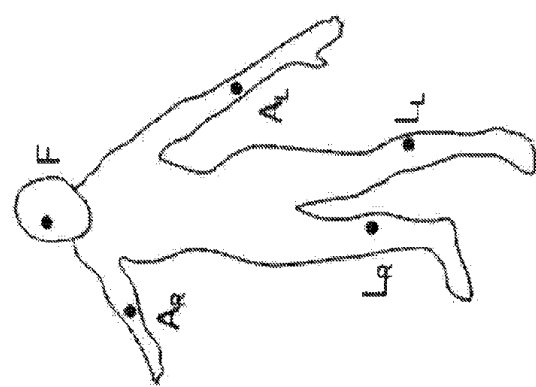


FIG. 17

【図 18】

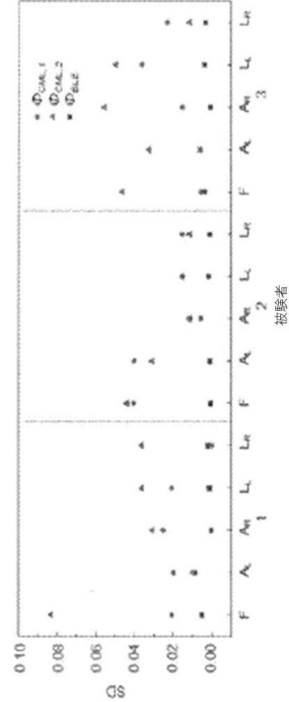


FIG. 18

【図 19】

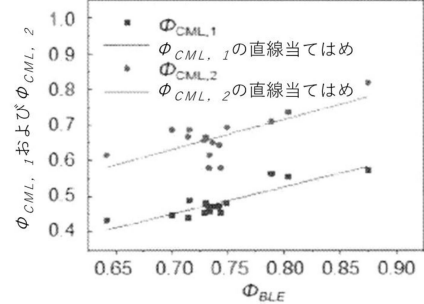


FIG. 19

【図 20】

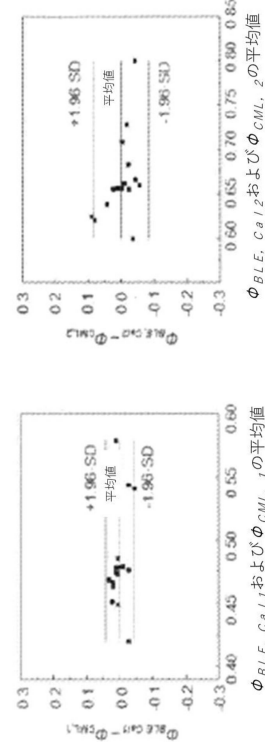


FIG. 20B

FIG. 20A

10

20

30

40

50

【図 2 1】

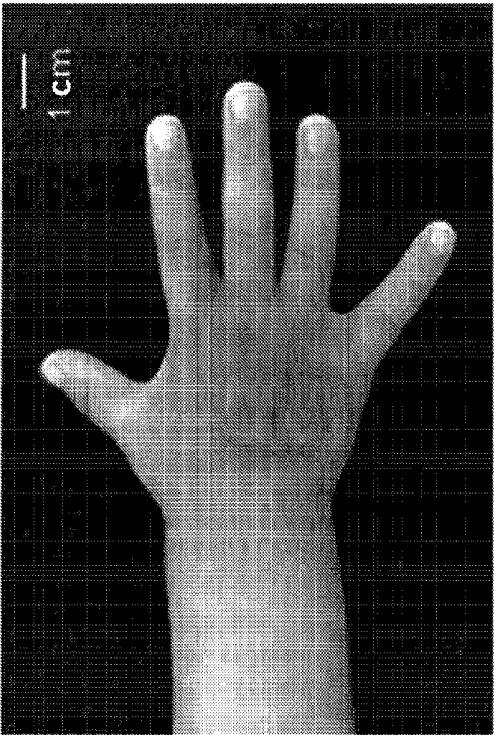


FIG. 21

【図 2 2】

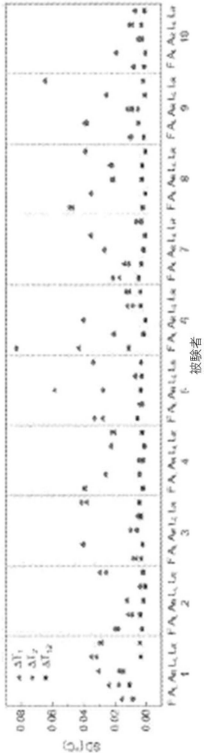


FIG. 22

【図 2 3】

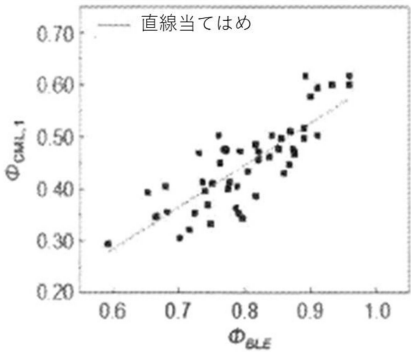


FIG. 23

【図 2 4】

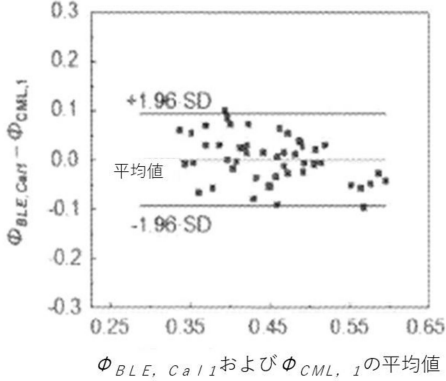


FIG. 24

10

20

30

40

50

【図 2 5】

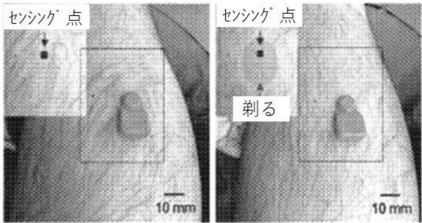


FIG. 25A

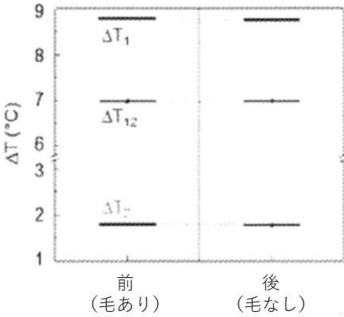


FIG. 25B

【図 2 6 A】

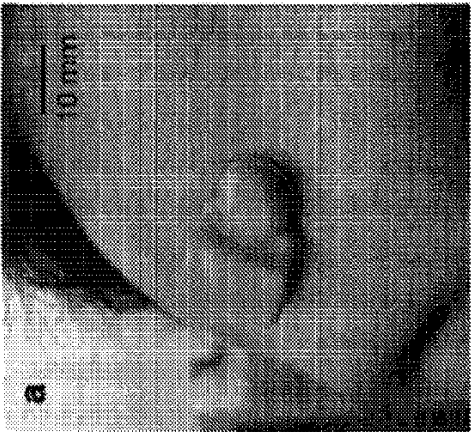


FIG. 26A

【図 2 6 B】

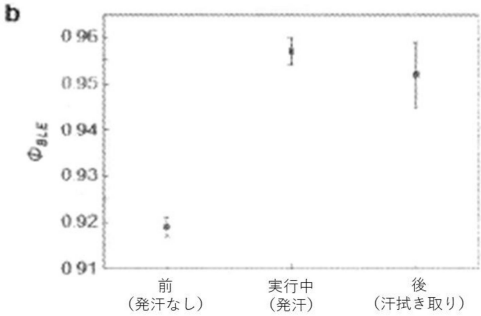


FIG. 26B

【図 2 7】



FIG. 27

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/036765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B 5/00(2006.01)i; A61B 5/145(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 5/00(2006.01); A61B 5/01(2006.01); A61B 5/02(2006.01); A61B 5/03(2006.01); A61B 5/08(2006.01); G01D 11/30(2006.01); G01F 1/684(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: hydration sensor, skin, thermal, actuator, wireless, data, encapsulation		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018-0014734 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 18 January 2018 (2018-01-18) paragraphs [0113],[0379]; claims 1,2,4,5,13,20,33,48,86	1-5,12,22,24,25, 33-35,47,49,51,52, 54-56,58-67,69,72
Y		6-11,13-21,23,26-31, 36,48,50,53,57,68,70
Y	WO 2019-191693 A1 (NORTHWESTERN UNIVERSITY) 03 October 2019 (2019-10-03) paragraphs [0132],[0157],[0208],[0246]; claims 4-117; figure 32	6-11,13-21,23,26-31, 36,48,50,53,57,68,70
A	US 2016-0120468 A1 (KONINKLIJKE PHILIPS N.V.) 05 May 2016 (2016-05-05) whole document	1-31,33-36,47-70,72
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 September 2021		Date of mailing of the international search report 30 September 2021
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer PARK, Hye Lyun Telephone No. +82-42-481-3463

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/036765

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 9612140 B2 (MAZZEO et al.) 04 April 2017 (2017-04-04) whole document	1-31,33-36,47-70,72
A	US 2013-0109998 A1 (SWOBODA et al.) 02 May 2013 (2013-05-02) whole document	1-31,33-36,47-70,72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/036765

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: **32,37-46,71**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2021/036765

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2018-0014734	A1	18 January 2018	CA	2957932	A1	18 February 2016
				CA	2958168	A1	18 February 2016
				CN	106793954	A	31 May 2017
				CN	106793954	B	25 May 2021
				CN	106999060	A	01 August 2017
				EP	3179899	A2	21 June 2017
				EP	3179902	A1	21 June 2017
				EP	3179902	B1	14 October 2020
				JP	2017-529895	A	12 October 2017
				JP	2017-532079	A	02 November 2017
				JP	6744019	B2	19 August 2020
				KR	10-2017-0041291	A	14 April 2017
				KR	10-2017-0041872	A	17 April 2017
				US	10736551	B2	11 August 2020
				US	11064946	B2	20 July 2021
				US	2017-0224257	A1	10 August 2017
				US	2017-0231571	A1	17 August 2017
				US	2021-0000390	A1	07 January 2021
				WO	2016-025430	A1	18 February 2016
				WO	2016-025438	A1	18 February 2016
				WO	2016-025438	A9	18 February 2016
				WO	2016-025468	A2	18 February 2016
				WO	2016-025468	A3	16 June 2016
WO	2019-191693	A1	03 October 2019	AU	2019-245429	A1	15 October 2020
				CA	3094712	A1	03 October 2019
				CN	111970962	A	20 November 2020
				EP	3773168	A1	17 February 2021
				JP	2021-519200	A	10 August 2021
				JP	2021-519641	A	12 August 2021
				US	2021-0022609	A1	28 January 2021
				US	2021-0022686	A1	28 January 2021
				WO	2019-191703	A1	03 October 2019
US	2016-0120468	A1	05 May 2016	CN	107106051	A	29 August 2017
				CN	107106051	B	23 June 2020
				EP	3212060	A1	06 September 2017
				US	10231667	B2	19 March 2019
				WO	2016-066841	A1	06 May 2016
US	9612140	B2	04 April 2017	BR	PI0911797	A2	06 October 2015
				BR	PI0911797	B1	15 September 2020
				CN	102006820	A	06 April 2011
				CN	102006820	B	27 November 2013
				CY	1115737	T1	25 January 2017
				DK	2276395	T3	17 November 2014
				EP	2276395	A2	26 January 2011
				EP	2276395	B1	13 August 2014
				ES	2523493	T3	26 November 2014
				HR	P20141079	T1	30 January 2015
				IT	PI20080032	A1	19 October 2009
				JP	2011-519588	A	14 July 2011
				JP	5637517	B2	10 December 2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2021/036765

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)	
						KR 10-1589232 B1	27 January 2016	
						KR 10-2010-0139024 A	31 December 2010	
						PL 2276395 T3	31 March 2015	
						PT 2276395 E	11 November 2014	
						SI 2276395 T1	30 January 2015	
						SI EP2276395 T1	30 January 2015	
						US 2011-0021930 A1	27 January 2011	
						WO 2009-127954 A2	22 October 2009	
						WO 2009-127954 A3	25 March 2010	
US	2013-0109998	A1	02 May 2013			EP 2575934 A2	10 April 2013	
						JP 2013-529963 A	25 July 2013	
						JP 5738986 B2	24 June 2015	
						US 2015-0045717 A1	12 February 2015	
						US 8894584 B2	25 November 2014	
						WO 2011-150323 A2	01 December 2011	
						WO 2011-150323 A3	18 May 2012	

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B L U E T O O T H

・ウィルメット・グリーンウッド・アヴェニュー・1 2 3 6

(72)発明者 アンソニー・アール・バンクス

アメリカ合衆国・イリノイ・6 0 2 0 8・エバンストン・クラーク・ストリート・6 3 3

(72)発明者 キョンハ・クウォン

アメリカ合衆国・イリノイ・6 0 2 0 8・エバンストン・キャンパス・ドライブ・2 1 4 5・エー
3 9 0

(72)発明者 ジャンーカイ・チャン

アメリカ合衆国・イリノイ・6 0 6 1 1・シカゴ・イースト・スーペリア・ストリート・3 0 3・
イレヴンス・フロア

F ターム (参考) 4C117 XB01 XB17 XC12 XC30 XD05 XD11 XD31 XE06 XE20 XE23
XH02