

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580047897.2

[51] Int. Cl.

A61B 5/04 (2006.01)

A61N 1/30 (2006.01)

[43] 公开日 2008年3月5日

[11] 公开号 CN 101137323A

[22] 申请日 2005.12.9

[21] 申请号 200580047897.2

[30] 优先权

[32] 2004.12.9 [33] US [31] 60/634,783

[86] 国际申请 PCT/US2005/044287 2005.12.9

[87] 国际公布 WO2006/063063 英 2006.6.15

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.8

[71] 申请人 弹性医疗系统有限责任公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·F·卡里 M·帕兰贾普

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 段晓玲 韦欣华

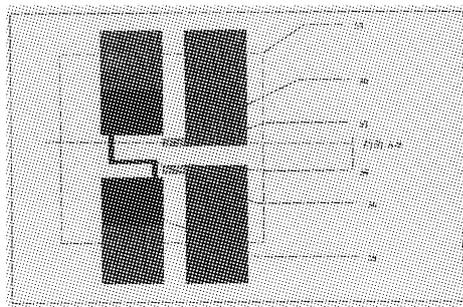
权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 22 页  
按照条约第 19 条的修改 9 页

## [54] 发明名称

用于连续实时痕量生物分子采样、分析和递送的装置和方法

## [57] 摘要

一种用于经皮采样的系统和方法，其中至少一对采样电极被用于提供可以在受试者角质层中形成毛细开口的电压脉冲。也给出了使用经皮采样系统的方法，即，通过在受试者角质层上施加一系列电压脉冲在角质层中形成毛细开口，并将至少一个采样电极的至少一部分和来自毛细开口的间质流体接触。



1. 用于经皮采样的系统，包括：

(a) 经皮平台，包括柔性衬底，在柔性衬底上至少一对采样电极通过电阻性元件连接；和

(b) 酶锚定层，覆盖采样电极的至少之一的至少一部分，

其中所述至少一对采样电极用于提供能够在受试者角质层中形成毛细开口的电压脉冲。

2. 用于经皮采样的方法，包括：

(a) 将经皮平台和酶锚定层施加到有需求的受试者上，所述经皮平台包括柔性衬底，在柔性衬底上至少一对采样电极通过电阻性元件连接，所述酶锚定层覆盖所述采样电极的至少之一的至少一部分；

(b) 通过在受试者角质层上经由所述至少一对采样电极施加一系列电压脉冲在角质层中形成毛细开口；和

(c) 使所述采样电极的至少之一的至少一部分和来自毛细开口的间质流体接触。

## 用于连续实时痕量生物分子采样、分析和递送的装置和方法

发明人: John Frederick, Currie

相关申请交叉引用

本申请和 2004 年 12 月 9 日由 John Currie 提交的、名称为“Systems and Methods for Monitoring Health and Delivering Drugs Transdermally”的美国临时专利申请 no.60/634783 相关并要求其优先权, 在此将其通过引用结合进来。

### 技术领域

本发明涉及便携式生物医学和生物分子监测领域。具体而言, 本发明涉及用于侵入最少的、连续的、实时痕量生物分子采样、分析和递送的方法、装置和系统。

### 背景技术

非侵入式的经皮采样体液很久以来就是医学研究的目标。

现有技术为实现本目标所做出的努力在例如 2005 年 5 月 3 日授权给 Currie 等的美国专利 6887202, “Systems and Methods for Monitoring Health and Delivering Drugs Transdermally” 中进行了描述, 在此通过引用将其结合进来。

目前在经皮采样方面的努力通常特征在于在表皮最外层产生较大的孔, 所述最外层也即角质层, 是非常有效的皮肤表面并且主要由没有核的死细胞构成。这些孔通常通过热或者激光烧蚀或者用细针刺穿来形成, 到达了下面的有活力的表皮。然后, 来自有活力表皮的间质流体或者来自脉管系统末端的流体通常从皮肤下面或者吸取或者挤出到经皮器械中, 在此采用具有显微加工的通道和光导的系统对其进行光谱分析。

所述系统具有明显的缺陷, 包括孔的大小通常是数十微米量级, 足以导致局部刺激。这通常导致炎症, 意味着所述通道通常不能在长于数小时至数天的时间里保持敞开。

而且，复杂系统的显微加工通常要求采用柔性较差的硅衬底，这使得难以实现紧密的表面接触，导致在经皮探测器和通过角质层的孔之间发生横向移动。由于经皮孔的尺寸通常是直径为数十微米，所以即使小量的横向移动也会导致这些器械不起作用。

为了实现侵入最小的、连续实时痕量经皮采样、分析和递送，需要克服这些困难的系统和方法。

### 发明内容

本发明涉及使得经皮采样可以具有最小的侵入性并可用来连续实时从有活力的表皮痕量采样间质流体的系统和方法。

在本发明的优选实施方案中，经皮平台（trans-dermal platform）具有柔性衬底，在所述衬底上采样电极对通过电阻元件连接起来。导电酶锚定层（enzyme anchor layer）覆盖着至少一个采样电极的一部分，保护层可以覆盖整个经皮平台，除了采样电极附近。

在制备过程中，用对靶向生物分子进行改性的锚定酶电化学活化所述导电层。例如，如果葡萄糖是靶向生物分子，那么酶可以但不限于葡萄糖氧化酶。

在多种分析性用途之一中，经皮平台优选粘附性地保持和受试者皮肤的接触。然后，通过施加一系列大约为 2V、持续短于 1 秒的电压脉冲，以使受试者的角质层断裂。所需的确切顺序和电压必须根据具体受试者、待断裂组织的位置和本性来进行调整。采样电极之间的热量和电压降并不去除角质层的死细胞，而是切断它们之间的连接，从而形成毛细开口，所述毛细开口用于将间质流体从有活力的表皮通过毛细作用吸到采样电极上，并使得流体传送足以达到和角质层下方的有活力组织中间质流体的平衡并维持动态平衡。

吸到导电酶锚定层附近的间质流体中的任何靶向生物分子都和锚定酶发生相互作用。这种相互作用可以通过例如计时电流测定法利用在采样电极之间施加的电压来检测。

下面将参考附图描述本系统的这些和其它优点。

### 附图说明

图 1 是生物分子采样和递送平台的示意图。

图 2 示意性示出了采样、分析和递送器械的功能性部件。

图 3 示意性示出了采样、分析和递送单元的优选几何形状的部分顶视图。

图 4A 示意性示出了采样和分析单元的优选几何形状的顶视图。

图 4B 示意性示出了递送单元的优选几何形状的顶视图。

图 5 示出了沿着图 3 的实施方案的 A-B 的剖面图。

图 6 示意性示出了在图 3 中所示设计的变体的剖面图。

图 7 示出了和图 6 中相同的剖面图，其中在衬底的薄膜中具有裂口 42。

图 8 示出了图 6 的剖面图，其中腔室填充有用于在采样位点递送的材料。

图 9 示出了图 6 的剖面图，其中分析电极 32 和 36 的有效表面积增加。

图 10 示出了图 6 的剖面图，其中分析电极的有效表面积增加。

图 11 示出了和组织比如皮肤接触的图 6 的单元，所述皮肤经简化示意性示出了鳞状的角质层和有活力的表皮组织。

图 12 示意性示出了在阻挡组织断裂后的图 11 的单元。

图 13 示出了和组织接触的图 8 的单元。

图 14 示意性示出了在阻挡组织断裂后的图 11 的单元。

图 15 示出了用于采样流体的单元。

图 16 示出了图 15 的单元，其已经打开以允许流体进入分析电极所在的腔室。

图 17 示出了用于采样固体或粉末的单元。

图 18 示出了图 17 的单元，其已经打开以允许容纳的流体润湿和溶解干样品，从而在分析电极处可以具有浓度。

图 20 是方框图，示出了控制器和无线通讯的一些部件。

### 具体实施方式

本发明涉及用于选择性最小侵入式采样生物流体、选择性电化学测量在样品中存在的多种生物分子、并且根据需要释放存储的生物化学品的系统和方法。

在优选实施方案中，系统包括顺应性的、灭菌的、一次性采样、

分析和递送器械、控制器械、和通讯器械。

在其中间质流体中存在的生物分子将经皮采样的优选操作模式中，采样器械被置于和皮肤紧密接触，并通过压力或粘合剂保持就位。在一对或者多对多个可选电极上施加精确确定的、受控的电脉冲系列，以产生使角质层的死皮肤细胞断裂但不损害角质层紧下方的、有活力的表皮中的活细胞的热量和局部电场，从而使间质流体向上流动、润湿采样器械上的该点的表面、并维持和下面组织的流体保持浓度平衡多个小时，直到角质层重新形成为止。将一对或者多对电化电极置于精确位置，并按照多种方式之一制备，以选择性测量一种或多种生物化学分析物和/或物理化学性质比如 pH 或者溶解的气体。测量在本质上是连续的，并可靠地跟踪这些浓度的任何时间变化，直到角质层修复为止。在每个点处电极的准备可以包括在开始所需的测量之前进行封装以保护反应性表面。在测量点处的分开的、多个封装中，可以储存处于气相的、干粉或者水溶液形式的生物化学品，并通过受控扩散通过封装壁材料或者通过封装壁的部分的顺序受控断裂被释放，从而使得所需浓度的化学品溶解在间质流体中并通过局部断裂的角质层到达身体。作为分析化学工具，化学品可以经选择以和局部间质流体反应并改变其组成，反应产物可以通过多个电极测量。或者，封装的化学样品可以是校准标样。独立地，可以采用所选的或者新选的测量电极来连续跟踪个体对给药的化学品的响应，因此可以对效力进行量化并使之与所述个体和在最低剂量时被安全地检测出并防止的负面反应相适应。控制器械实时地计算出执行采样、电化学分析以及连续记载结果、释放化学品所需的电信号系列。通讯器械使得外部器械可以询问控制器械，以执行各种操作，包括鉴别系统、创建询问者的身份、发送存储的信息、允许重新构造控制程序。重新构造可以包括在采样器表面上打开多个采样点，以同时检测相同的多个不同分析物，或者选择来提高、减少或者终止化学品的释放，或者根据检测出的测量浓度的稳定性或快速变化来改变采样频率，或者调整用于断裂角质层的脉冲细节。一旦监测电化学传感点的可行星期数已经全部达到，或者封装被全部打开，那么一次性采样、分析和递送器械可以被抛弃，将另一个相同或不同的构造重新插入到系统中。

一些和在该操作模式中所述的情况相似的情况包括：

a) 监测制备和存储的用于外科植入的器官和组织的生命力和功能性

b) 监测处于危险中的个体、受试者或种群的整个化学小组

c) 监测病危护理、休克、外伤和恢复呼吸

d) 监测慢性重大疾病

e) 为早期疾病检测进行监测

f) 监测对治疗性处理的响应

g) 基因治疗：将该器械上的单个采样位点的大小按比例设置成 10 微米或更小的尺寸，可以通过局部断裂细胞膜分析单个细胞的细胞内流体，并可以将治疗剂注入到所述细胞中然后将其从采样器表面释放。

在第二种操作模式中，可以已经从食物水、空气、全血、尿液、唾液、化学反应或者培养物的样品中收集了生物流体。可以将少量生物流体或者固定地或者通过连续流过表面施加到采样器械的表面上。控制器经构造以打开一个或多个传感位点和开始监测特定的浓度。例如，可以在关注点处立刻分析抽取的血液，或者可以连续监测空气和水样品是否为化学上的、生物学上的无污染纯度。当用尽时，或者当鉴别出具有新污染物威胁时，可以替换采样器，从而可以实现灵活的、可重新构造的监测。

一些和本操作模式中所述的情况相似的情况包括：

a) 监测细胞培养物的生命力和新陈代谢

b) 监测沉淀物、蒸馏物、过滤的粉末。

### 系统部件

在优选实施方案中，系统由三个功能器械组成。参见下面图 1 中给出的照片的印有字母的特征，我们发现 A) 具有多个电化学传感器单元的柔性、一次性的显微流体电化学芯片，C) 和 D) 包括柔性电缆和连接器以及无线控制和消息装置的控制器械，以及第三是通讯器械或者接口远程无线计算机。

采样器械可以是具有多层聚合物金属叠层结构的柔性片状芯片 (patch-like chip)，可以采用作为结构层的 SU-8、Teflon-AF 释放层、聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)、聚吡咯 (PPy) 和葡萄糖氧化酶 (GOD)

制备。为了简便，我们将描述特定版本的器械，其中为了清楚，没有描述封装和保护性膜断裂特征，而且其中我们选择将用于断裂角质层的电极和传感及参比电化学电极结合起来。采样、分析和化学递送器械的制备方法采用 SU8 作为主要的结构材料，由 5 个步骤组成。该方法是早前为聚合物材料 PDMS 研发的技术的子集。第一步是在玻璃衬底上沉积 Teflon 释放层，其使得多层多个聚合物器械可以很容易地在制备后从玻璃上去除。SU8 薄层通过旋涂形成，用作器械其它部分的基础层 ( $10\ \mu$ )，提供和 Teflon 的粘附。制备方法的第三步由旋涂厚的 ( $150\ \mu$ ) SU8 层构成。该厚层提供对器械的结构支撑。在厚 SU8 ( $150\ \mu$ ) 层上溅射沉积和图案化铬/金电极/加热器金属化层 ( $0.5\ \mu$ )。然后，旋涂上  $10\ \mu$  PMMA 用于作为选择性沉积 Ppy 和酶的保护层。为了防止电极垫被 PMMA 覆盖，在 PMMA 旋涂之前在电极垫上施加透明胶带并在 PMMA 烘烤工艺之前去除。PMMA 层被进一步选择性等离子体蚀刻，蚀刻方式使得仅仅一个电极暴露，另一个电极被覆盖。采用正性光刻胶和湿化学蚀刻使金属图案化。在溅射沉积之前，采用等离子体表面处理来改善 SU8 和金属层之前的粘合。下一步骤是采用刀片将器械从玻璃衬底上释放。释放层是通过旋涂用全氟化溶剂稀释的无定形含氟聚合物的溶液来形成的。

葡萄糖氧化酶 (GOD)，也即当前的酶原型，被用稳压器和电解溶液于  $0.8\text{V}$  通过 2 分钟的电化学吸附到聚吡咯 (PPy) 层上，其中所述电解溶液由 PPy 和 KCl 各  $0.1\text{M}$  组成。随后，在电解溶液中加入  $0.1\text{M}$  铁氰化物和  $8001$  单位/ml 的 GOD (在  $10\text{ml}$  磷酸盐缓冲溶液中的  $18\ \mu\text{l}$  GOD 和  $48\ \mu\text{l}$   $\text{K}_3\text{FeCN}_6$ )，用于沉积 GOD。然后，在采样、分析和化学递送器械单元 (图 3) 的暴露的电极之一上选择性沉积 Ppy+GOD。记录下计时电流测定的剂量响应，结果表明传感器在  $0-10\text{mM}$  葡萄糖之间保持很好的线性，灵敏度为  $2.9\text{mA/mM}$ 。对我们的乳酸盐传感器芯片而言，采用了相同的方法，除了用乳酸盐氧化酶替代 GOD 以外。

### 控制电子设备

同样为了简便，我们讨论的是在简化的系统中原型实现控制功能。

我们对采样、分析和化学递送器械的设计进行了修改，以使它们

和零插入力 (ZIF) 连接器相容。将芯片厚度调整为  $150\ \mu\text{m} \pm 10\ \mu\text{m}$  以最优化插入再现性, 连接器垫的引出线被拉出来以符合 300-节距的交错排列的连接器位置。最重要的是形成“底部”芯片接触以使平整的连接器和芯片表面可以压到受试者的身体上的能力。也就是说, 在连接器主体没有阻碍和皮肤呈现良好的平整接触的高度台阶。连接器的主体在表面可安装型双同轴包装中, 高度为 1.8mm, 配有 ZIF 滑块结构, 以在一旦正确插入时将芯片锁定就位。我们已经发现, 这使得我们可以在一分钟内可再现性地改变采样、分析和化学递送器械传感器芯片, 却足够牢固以接受多次插入和抵抗由于动物在试验研究中的正常移动而会使芯片从插座中脱落的力。这部分被制成具有不同的宽度, 以和 17-91 个引线接触相一致。我们在研究工作中采用了针对 31 和 61 个引线的宽度。在图 1、7D、8G 和 8H 中显示的连接是钎焊到线缆上的 61 个引线的版本。我们也采用了图 1C 所示的柔性多导体 kapton 带。在图 1F 所示的集成器械中, 该连接器刚性连接到控制电子设备包装的主体上。连接器既可以是带式包装, 也可以是卷到卷式包装, 从而实现经济的自动组装和制备。

电子设备由两部分组成。第一是计算机接口的无线数据收集系统, 其能够寻址多达 64 个远程传感器结点, 以负责标识每个结点以及查询每个结点的存储缓冲器中的内容。第二部分是传感器结点。它由 5 个功能部分组成: RF 通讯 (具有唯一的标识)、微处理器控制器、多路转换器、模拟线路源和 A/D 转换器、和多个传感器输入。Holeman 所作的修改主要涉及对微处理器进行编程和使模拟线路、多路转换器以及输入线和我们的器械相适应。这种电工程化的详细内容在其它地方给出。重要的是通讯范围是大约 300m, 以使得可以在指挥中心和组群的成员之间进行通讯。每个战士可以被单独监测葡萄糖和乳酸盐浓度。如果战士健康, 那么可以测量和存储个体在休息时的基准值。当战士使自己活动起来时, 可以监测血糖和乳酸盐水平。可以发现极端活动处于低血糖和升高的乳酸盐水平中。这种生理状态影响着战士执行战斗或者随后的高活动情况的能力。如果战士遭受事故, 那么监测器可以被激活以进行准连续测量, 如同下面的研究所给出的那样, 并且所述微系统充当病危护理和伤员拣别分类仪器。

通过在传感电极上采用纳米材料进行痕量检测。

使阻挡组织断裂和通常采用方法比如烧蚀和切除的现有技术不同。烧蚀是指去除例如在哺乳动物皮肤的角质层叠层中的一些靶向细胞。阻挡细胞通常不是活细胞，有时和其成活形状相比是鳞片状的和扁平的，紧密地、顺应性地堆叠起来，通过构成细胞壁的生物分子之间的化学键互相粘附在一起。断裂方法是指通过其使得堆叠的阻挡细胞之间的键被逐渐断开的方法，从而可以在细胞之间形成狭窄的毛细开口。细胞自身大多数保持完整。在一个点处，随着毛细尺寸增加，具有通过其可以将间质流体吸到表面的导通途径。我们的观察是流动的速率和本质和例如基础新陈代谢血压无关，没有内压头将 ISF 向外挤出。可以通过对采样器械上的采样点以及在表面中（如果是采样器械）图案化形成的毛细结构或者微小盒子中进行特定的亲水表面处理，来增强 ISF 流动。

我们的用于可靠断裂阻挡组织的独特技术，要求在单独寻址的采样电极上施加特定系列和组合的电脉冲。尤其对于人类前臂皮肤而言，我们在采样电极之间采用了一个或多个导电薄膜电阻器。对于多个电阻器而言，电阻值经选择以从高电阻（例如，200 $\Omega$ ）到中电阻到低电阻（50 $\Omega$ ）级联。每个电阻器的大小和待与其相邻细胞分离的阻挡细胞的大小相当。对于 50 微米角质层细胞而言，这意味着电极之间的间距小于 100 微米。将 0-2V 的电压台阶以短于 1 秒的短脉冲施加到电极上，通常每个脉冲有 0.2V 的增量。我们注意到，通过制备，从连接器引出的导电迹线被掩埋了，除了在其想要出现中断的端部以外。这首先施加了高达 4MV/m 的适度电场。然后，到 2.2V 时，最小的电阻元件温度极其简单地到达 140 $^{\circ}\text{C}$ ，电阻器打开。打开由电阻器的精确制备材料、尺寸和顺序以及下面的采样器械材料（通常是低熔融温度的聚合物膜，比如聚乙烯或者聚甲基丙烯酸酯）确定。通过材料变形，导电迹线断裂。热分布测量结果表明，在横跨 50 微米厚的角质层两侧，温度下降到低于 80 $^{\circ}\text{C}$ 。如果仅仅有一个电阻器，则电极进入断路，但是在电极之间仍然可以以脉冲形式施加电场。对于多个电阻器而言，可以继续施加电压台阶，直到所有电阻器断裂形成断路为止。电极现在被独自置于一边，以可以在传感电极和参比电极之间进行电化学测量。

值得一提的是一种实现方式是为了电化学测量而采用断裂电极本

身。如果可能，那么这种特定实现方式的优点在于紧凑经济的制备、较高的封装密度、简化连接和控制电路。

为了理解本发明的发明型概念，考虑附图将是有益的，在附图中，相同的附图标记尽可能表示相同的要素。

图 1 示意性示出了生物分子采样和递送平台 10。平台 10 包括三个相互合作的器械，即采样、分析和递送芯片 12、控制电子设备 14、和使得数据可以发送到远程记录器或控制器的无线接口 16。

图 2 示意性示出了采样、分析和递送芯片 12 的功能部件。采样、分析和递送芯片 12 包括采样分析和递送单元区域 18、针对控制器插座的电接触垫 20、和将芯片 12 和接触垫 20 连接的导电路径 22。芯片 12 位于区域 24 中，区域 24 被置于和待分析的组织或样品接触。芯片 12 任选地包括电芯片标识区域 26。

图 3 是采样、分析和递送单元 12 的优选几何形状的部分示意性顶视图，所述单元 12 可以是采样、分析和递送器械 10 上的许多单元中的一个。在这种几何形状中，采样器械和分析器械都暴露在顺应性器械的表面上。掩埋的、含有用于递送的材料封装 28 用轮廓线表示。

导电途径 30 被薄绝缘层覆盖，形成选择性工作电极 32 和参比电极 34 的一部分。

暴露的电阻性元件部分 36 将第二导电途径的导电途径 38 的暴露部分连接在一起。

图 4A 是采样和分析单元的优选几何形状的示意性顶视图。在这种布局中，选择性工作电极 32 和参比电极 34 通过第二导电途径的导电途径 38 的暴露部分连接起来，使得可以由相同电极实现角质层的断裂和计时电流测量或者其它电分析测量。

图 4B 是递送单元的优选几何形状的示意性顶视图。在这种布局中，含有用于递送的材料掩埋的封装 28 位于导电途径的一对暴露的部分 38 下面，所述一对暴露的部分 38 通过导电途径的暴露的电阻性元件部分连接。以此方式，角质层的断裂可用于在掩埋的封装 28 中提供材料递送。

图 4C 示出了在采样、分析和递送器械上的许多采样、分析和递送单元中的一个的一种具体几何形状的一部分的顶视示意图。在该几

何形状中，采样和分析器械暴露在顺应性器械的表面上，电极位于导电途径的暴露部分处，导致导电途径更少，并要求控制功能性增强。

图 5 示出了沿着图 3 的实施方案的 A-B 的剖面。

该剖面图显示出，电阻性元件 36 紧邻分析电极，所述分析电极可以是位于柔性衬底 40 的一部分上的选择性工作电极 32。

图 6 是图 3 中所述的设计的变体的示意性剖面图，其中分析电极 32 和 34 被封装在衬底 40 中的腔室中，并位于采样点处衬底材料的薄膜上。腔室 28 可以填充有待递送到采样位点的材料，或者可以是空的。

图 7 示出了和图 6 相同的剖面，其中在衬底薄膜中具有裂口 42。裂口 42 是由电阻性元件的动作造成的，导致电极暴露到样品材料中，使得可以将任何封装的递送材料递送到采样位点。

图 8 示出了图 6 的剖面，其中腔室 28 填充有用于在采样位点递送的材料 44。这些工作电极 32 和 36 可以经构造以选择递送材料 44 的浓度，从而测量有多少材料离开了腔室并已经递送到采样位点。

图 9 示出了图 6 的剖面，其中分析电极 32 和 36 的有效表面积增加，导致电信号相应增加，信噪比下降。所述面积增加可以通过覆盖腔室室壁上的额外的面积来实现，也可以通过采用保护的海绵状多孔电极材料来实现。

图 10 示出了图 6 的横截面，其中分析电极 32 和 34 的有效表面积增加，导致电信号相应增加，信噪比下降。所述面积增加可以通过用必需的选择性化学品制备的保护性致密纳米材料 46 覆盖工作电极 32 的表面来实现。

图 11 示出了和组织比如皮肤接触的图 6 的单元，其中皮肤被简化示意性表示成鳞状的角质层 48 和下方的有活力的表皮组织 50，间质流体位于所述表皮组织中。

图 12 示意性示出了在断裂了区域 52 中的阻挡组织以后的图 11 的单元。建立了渗透流体途径，使得间质流体 54 可以通过毛细作用力从有活力的表皮组织 50 流到并润湿采样位点。润湿电极的间质流体 54 可以通过选择性电极 32 和 34 分析。

图 13 示出了和组织比如皮肤接触的图 8 的单元，其中皮肤被简化示意性表示成鳞状的角质层 48 和下方的有活力的表皮组织 50，间

质流体位于所述表皮组织中。

图 14 示意性示出了在断裂了阻挡组织以后的图 11 的单元。建立了渗透流体途径，使得间质流体 54 可以通过毛细作用力流到并润湿采样位点。递送材料 44 混合或者溶解在间质流体中，并由于所形成的高浓度梯度而反向通过断裂的角质层 48 扩散到有活力的组织 50 中，并从该处扩散到身体其余位点。

图 15 示出了用于采样流体的单元。图 6 的单元和待分析的停滞的或者流动的流体 56 接触。

图 16 示出了图 15 的单元，其处于打开状态以允许流体进入腔室 28，分析电极 32 和 34 位于腔室中。

图 17 示出了用以采样固体或粉末的单元。在图 8 的单元上，已经施加或者收集有待分析的干样品 58。

图 18 示出了图 17 的单元，其处于打开状态以允许容纳的流体可以润湿和溶解干样品 58，从而在分析电极处可以存在一定浓度。

图 19 示出了采用行列寻址对单元元件进行无序寻址。寻址方法包括列地址导电途径 60、行地址导电途径 62 和单独寻址的采样、分析和递送单元 64。

采用这种方法来代替平行寻址，在平行寻址中，每个单元都有自己的连接到控制器的导电途径，如图 2 所示。例如，组织在 32 行 × 32 列的矩阵中的 1024 个单元，可以由连接到控制器的 64 位连接器来顺序寻址，其中 32 个连接用于行寻址，32 个连接用于列寻址。为了进行同时采样和分析，控制器必须在采样分析和递送单元之间连续转换。

图 20 是方框图，给出了控制器和无线通讯的一些部件。

在系统中，测试的材料、流体或者组织与可以任意处理的、可分离的以及可以制造构造的采样、分析和递送器械发生相互作用。

控制器器械部件包括连接器器械、多路转换器、电化学稳压稳流器、断裂电流传感驱动电路、用于测量、逻辑、自适应排序、数据存储、动态重构和提供接口驱动器的控制器、微处理器、和用于调节电压和电池充放电的电源管理。

无线和功率器械部件包括接收天线、无线通讯模块、RF 功率管理和电池功率存储。

尽管本发明已经用针对结构特征和/或方法动作的语言进行了描述，但是应该理解，所附权利要求中限定的发明无需限制到所描述的特定特征或者动作。相反，所述特定特征和动作是作为实施要保护的发明的示例性形式公开的。

#### 工业实用性

在治疗性护理和药物递送领域，一直很关注侵入性最小并可用于从有活力的表皮连续实时痕量采样间质流体的经皮采样。

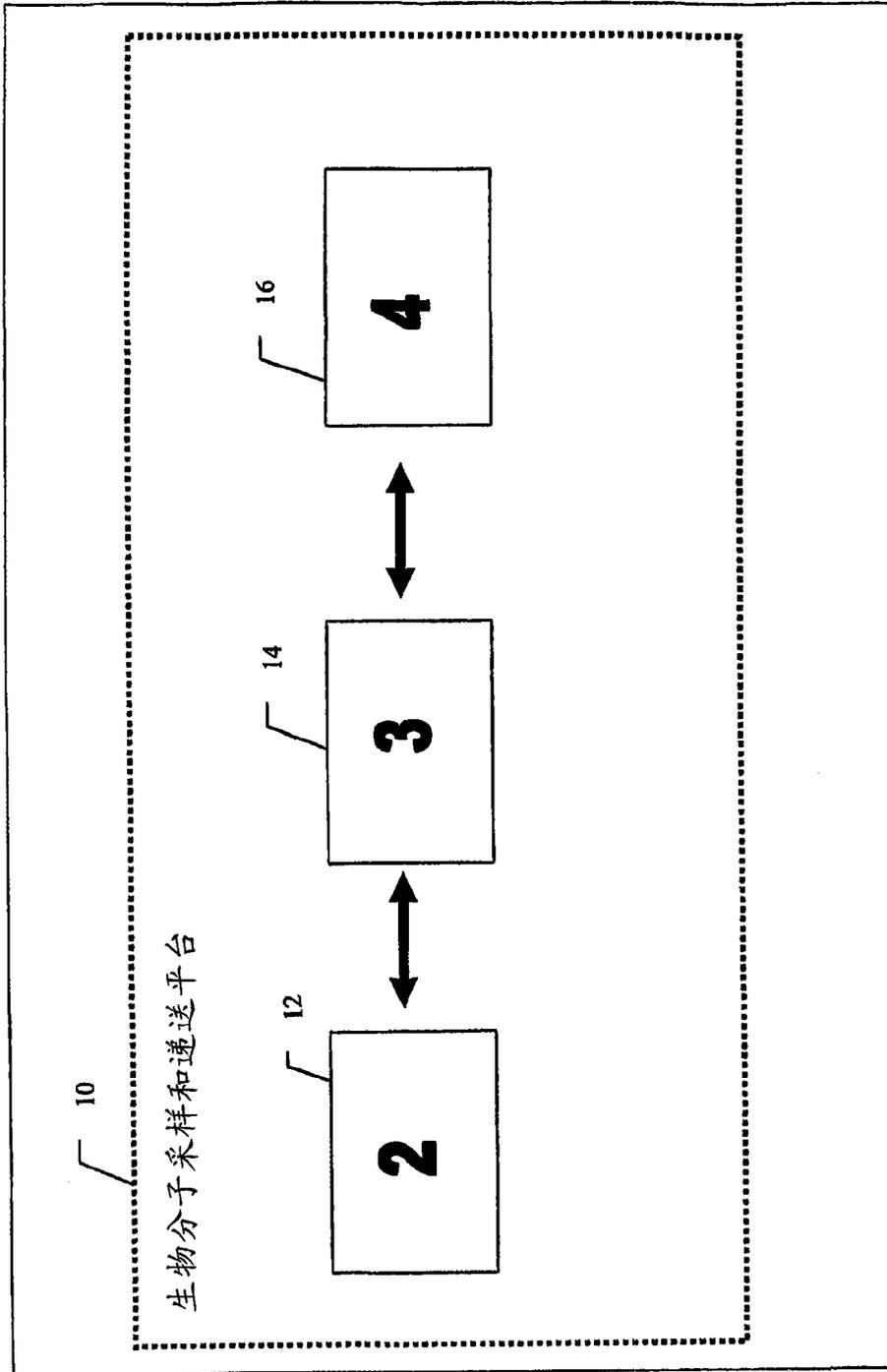


图 1

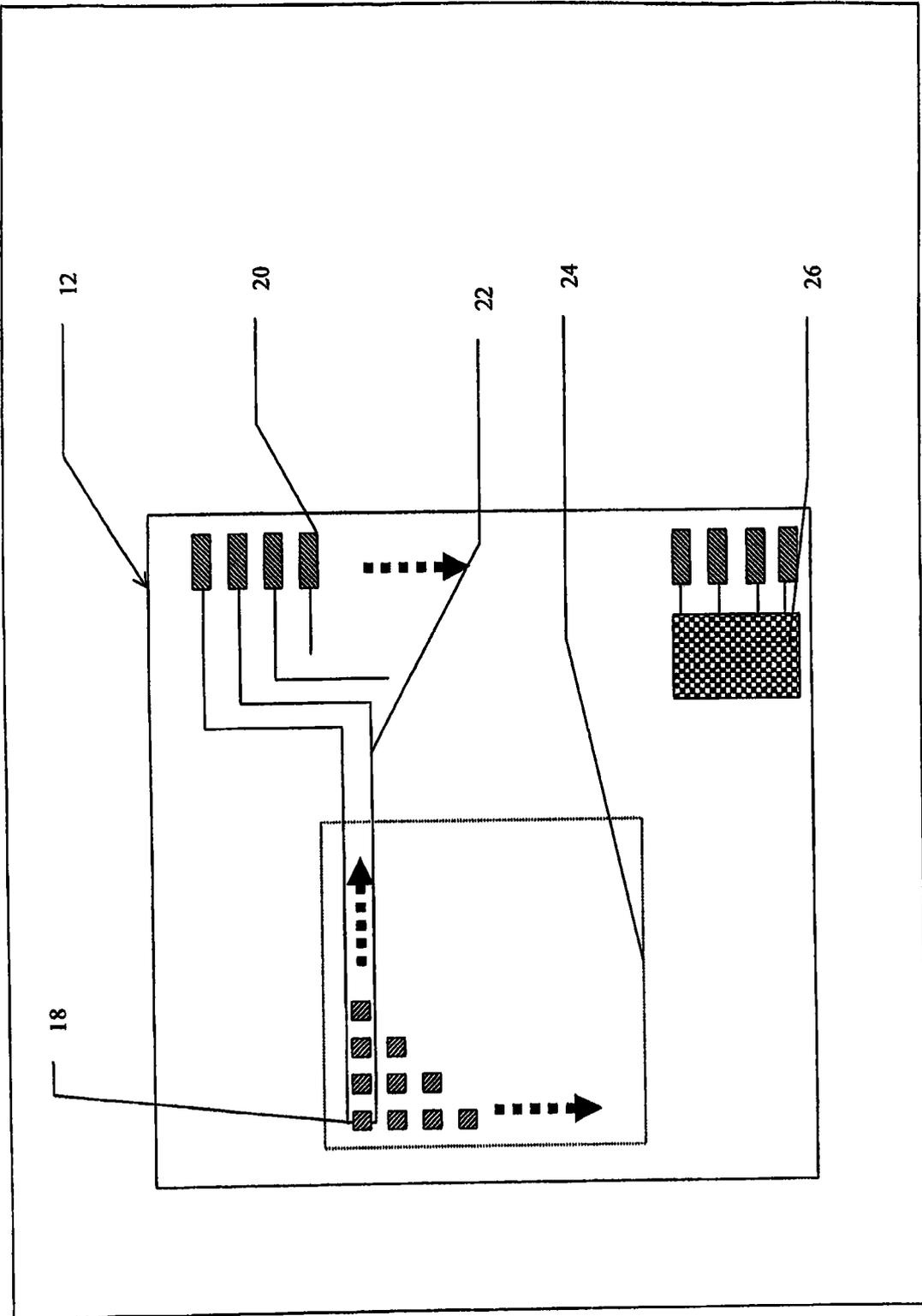


图 2



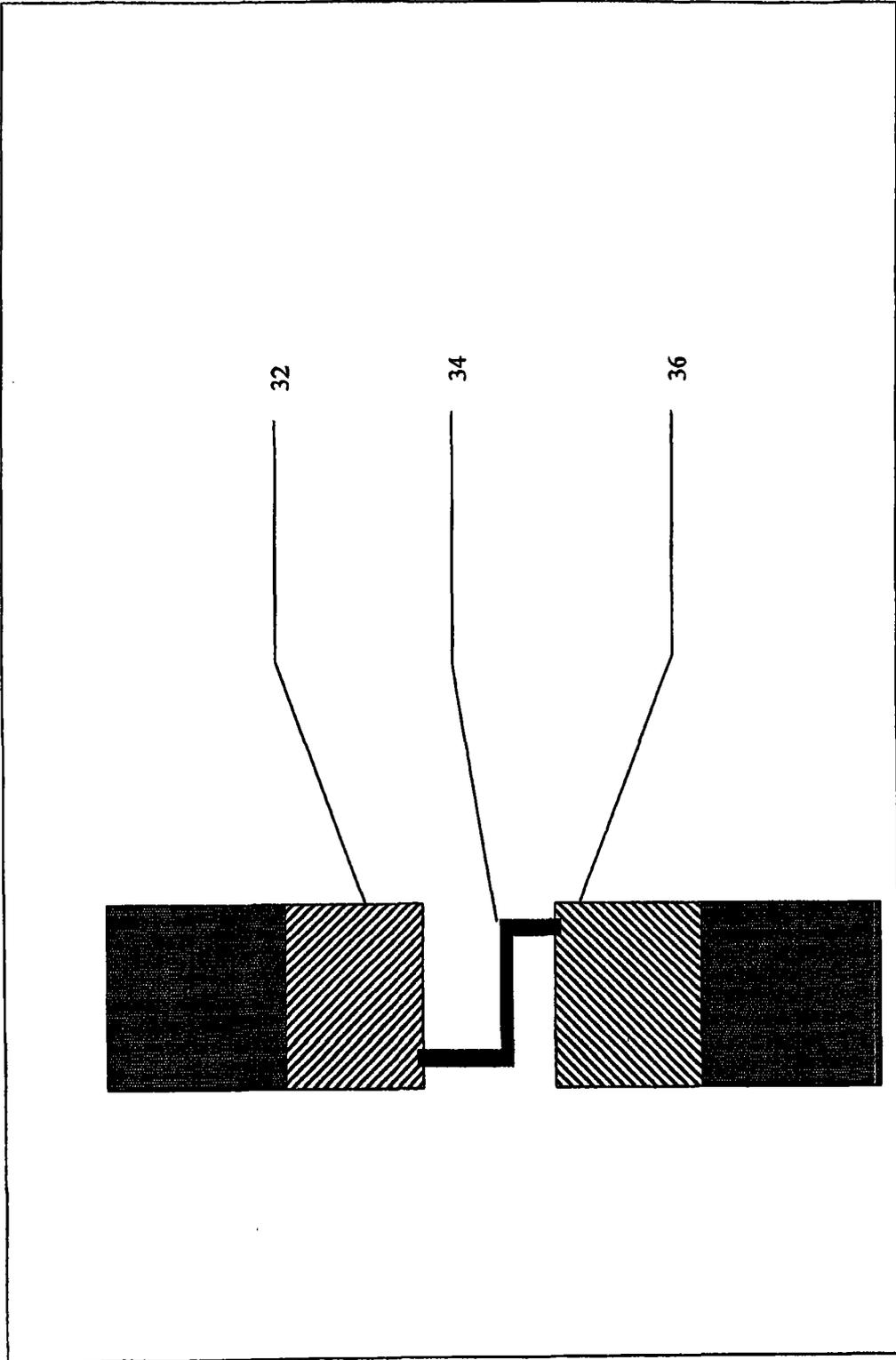


图 4A

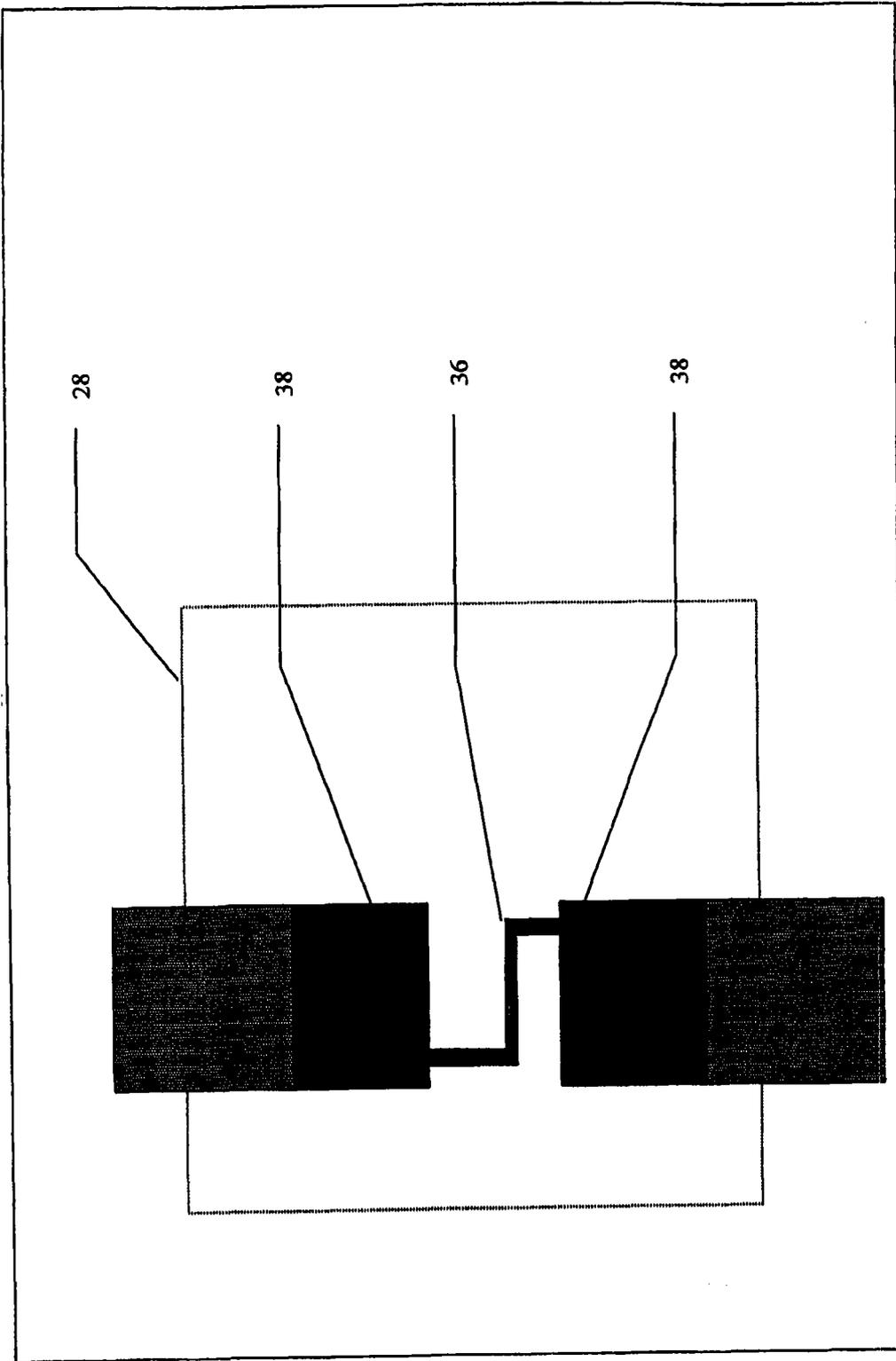


图 4B

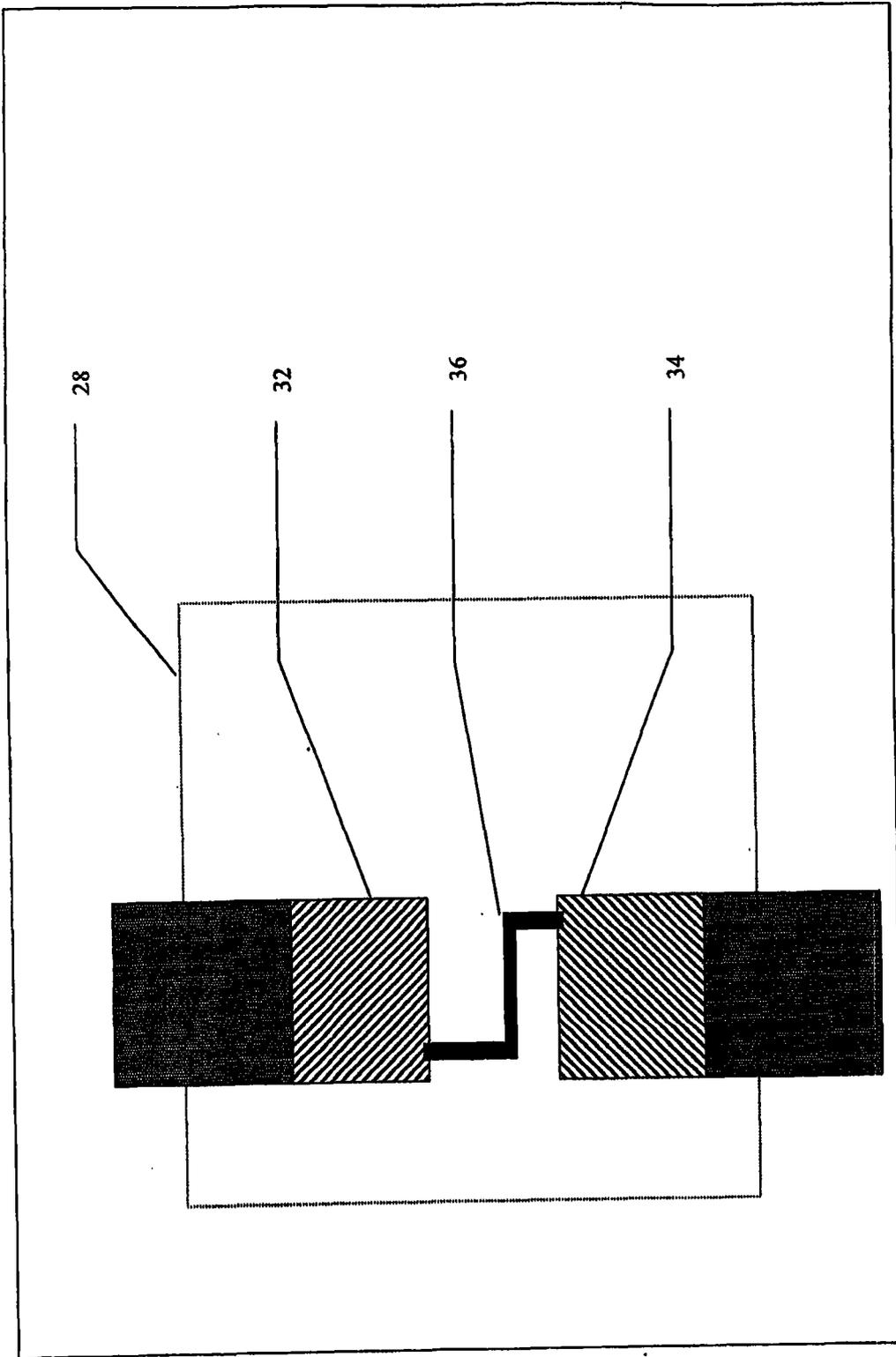


图 4C

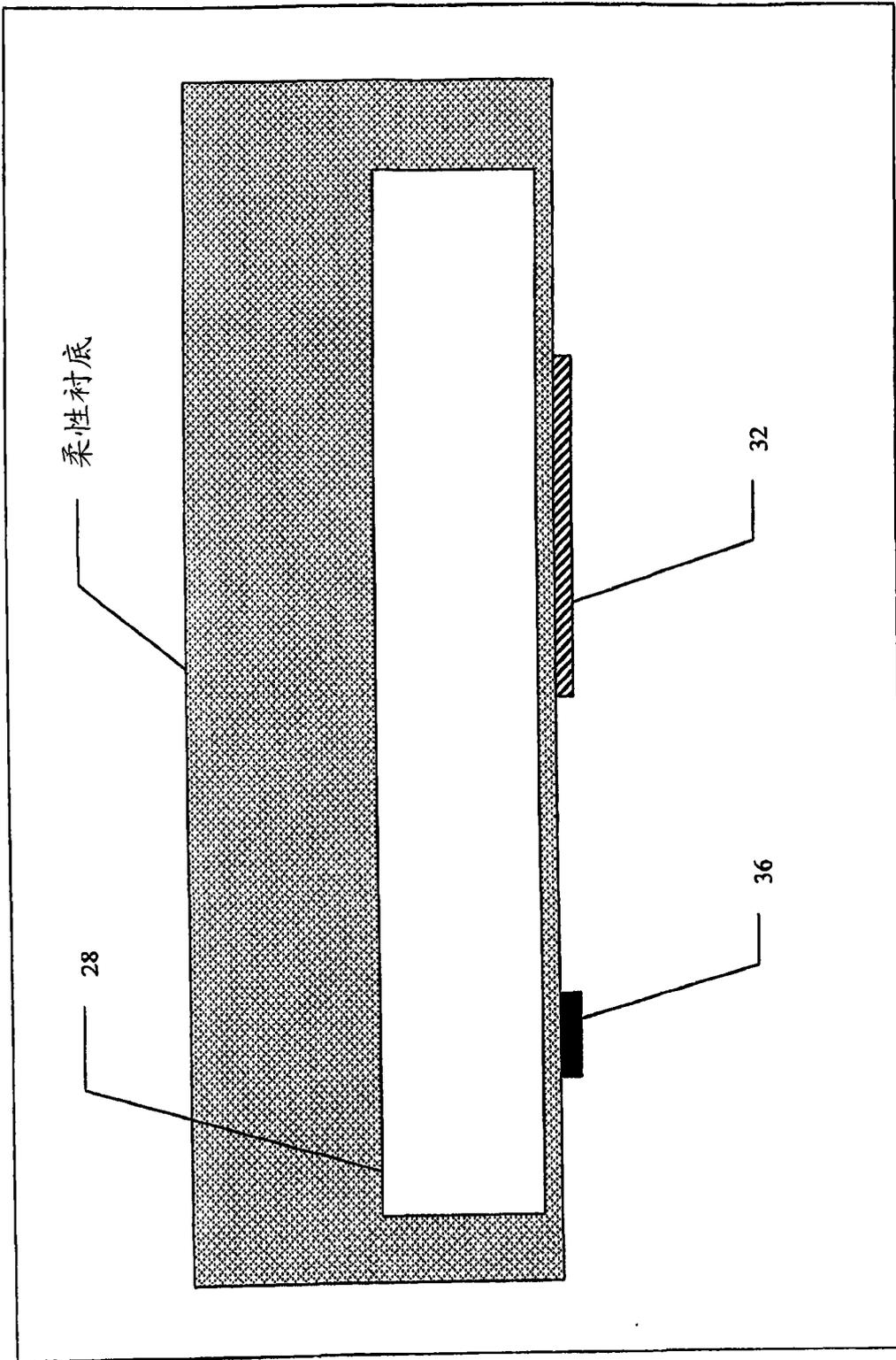


图 5

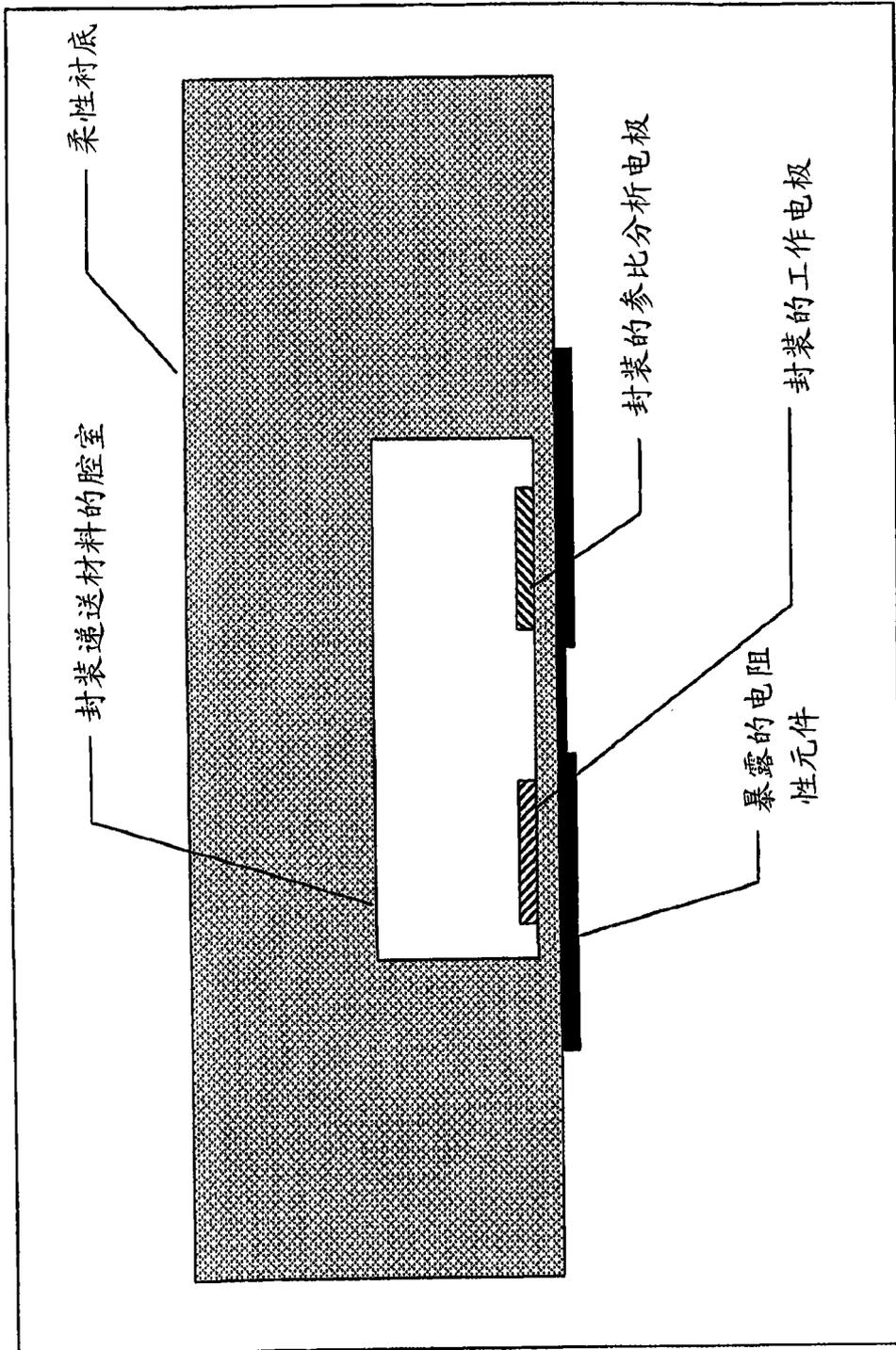
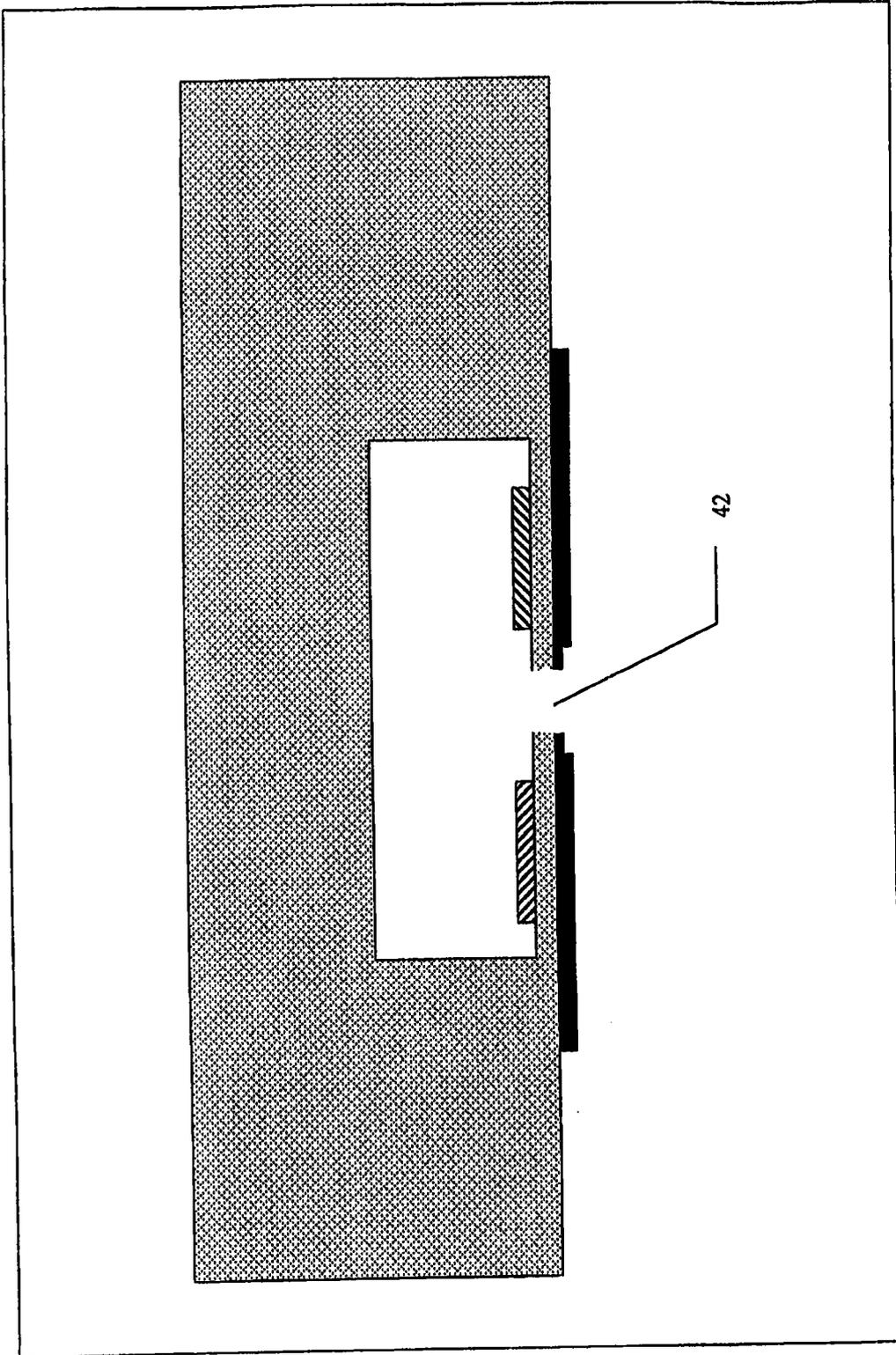


图 6



7

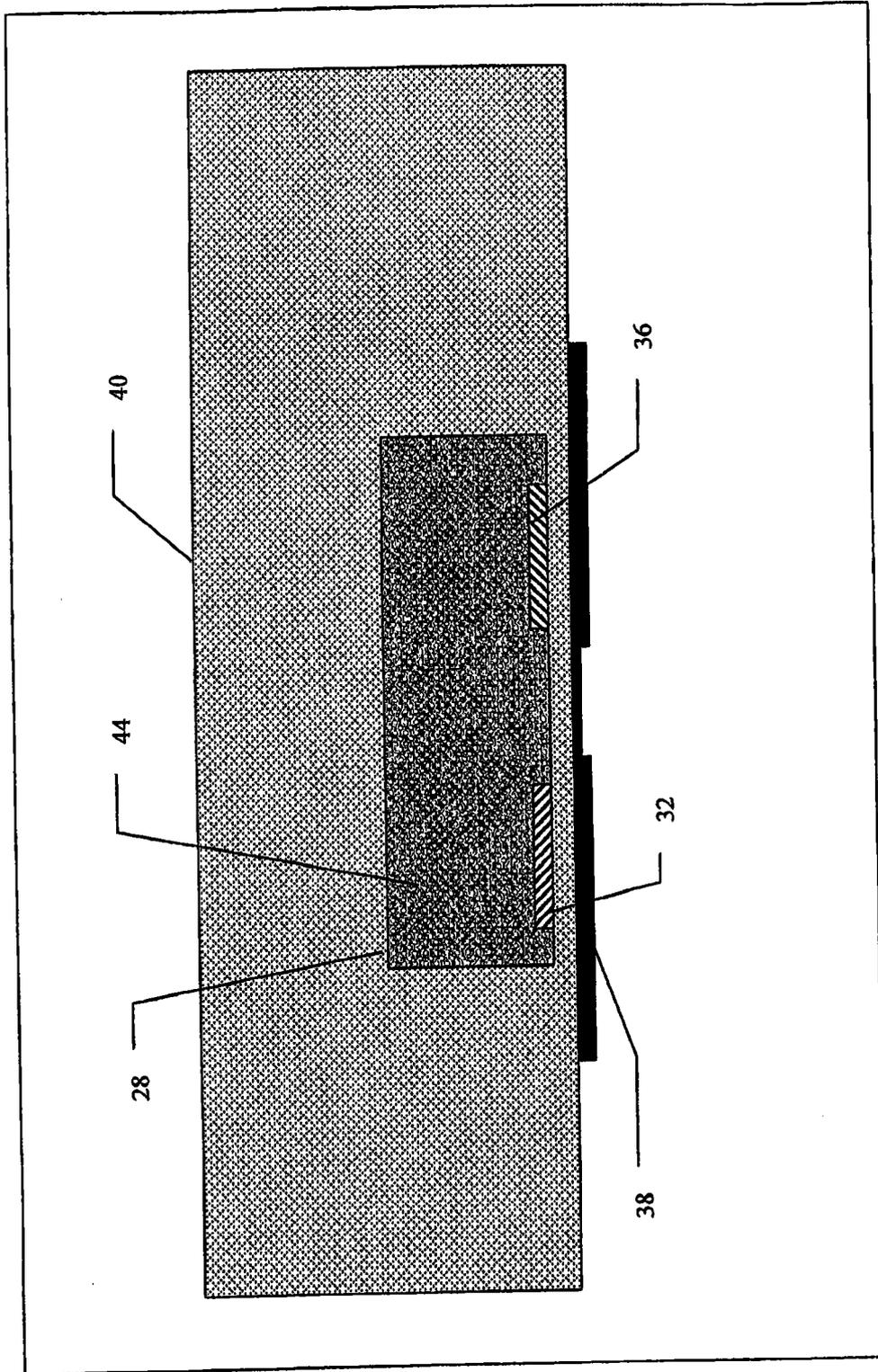


图 8

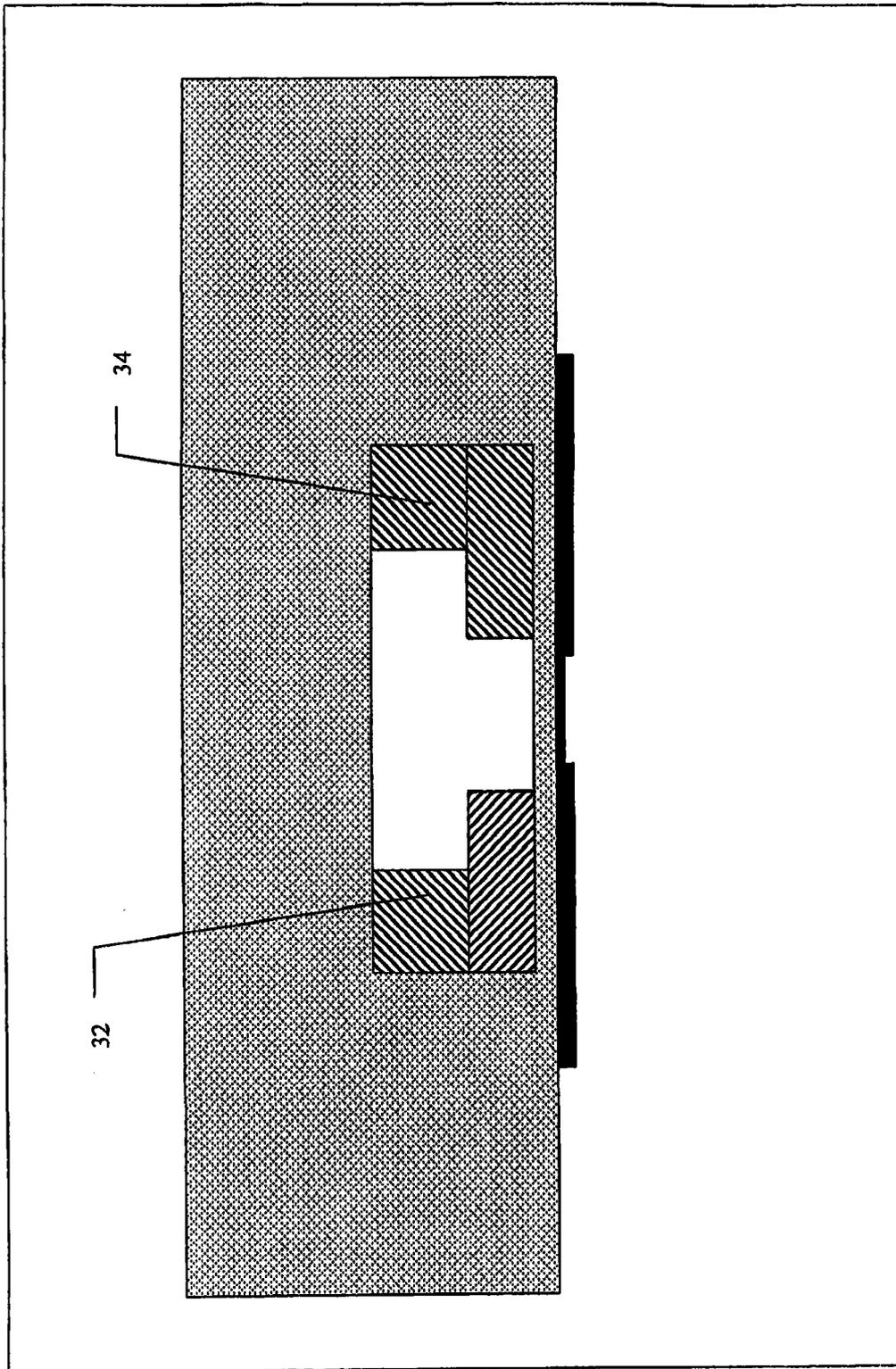


图 9

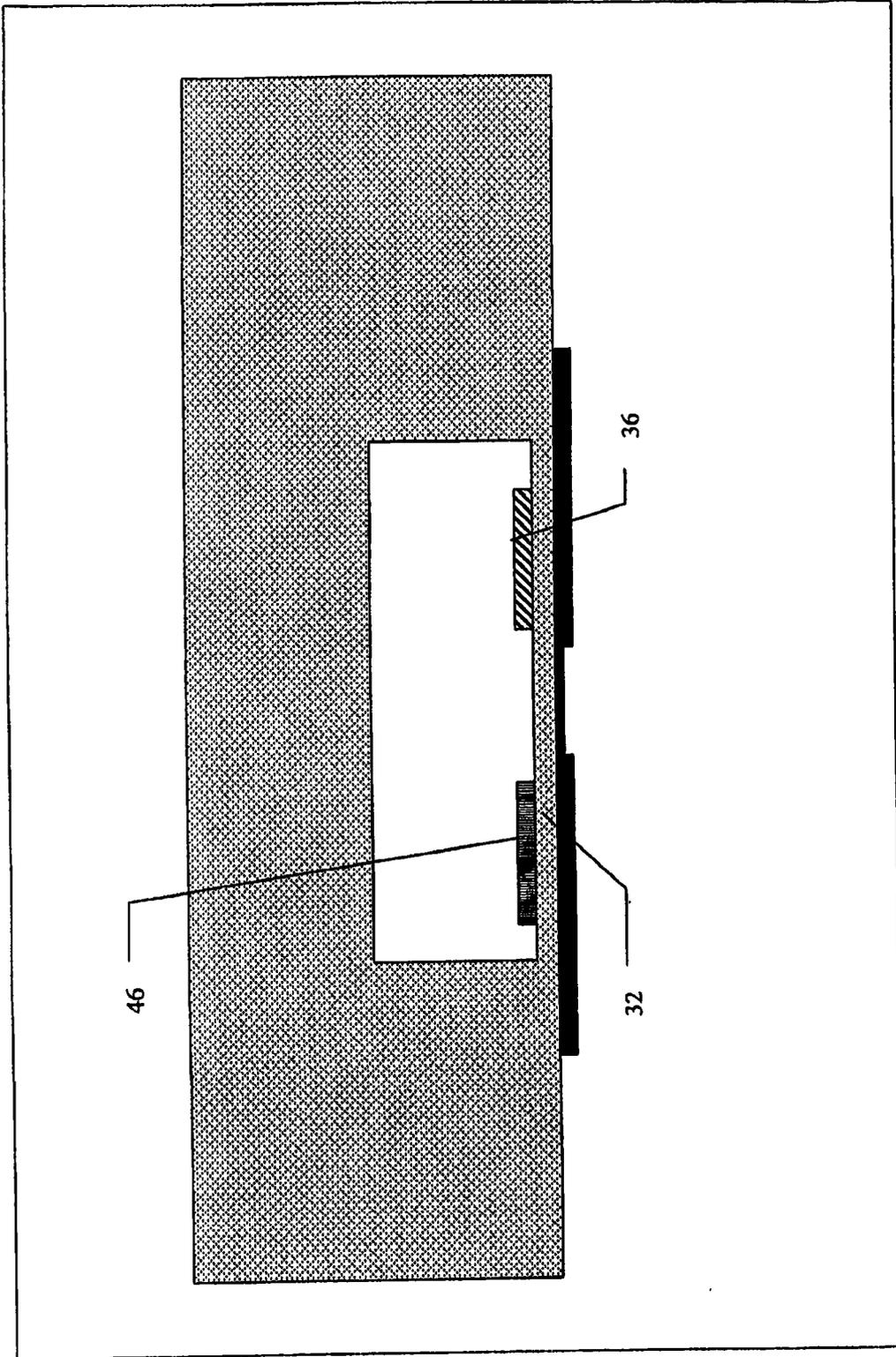


图 10

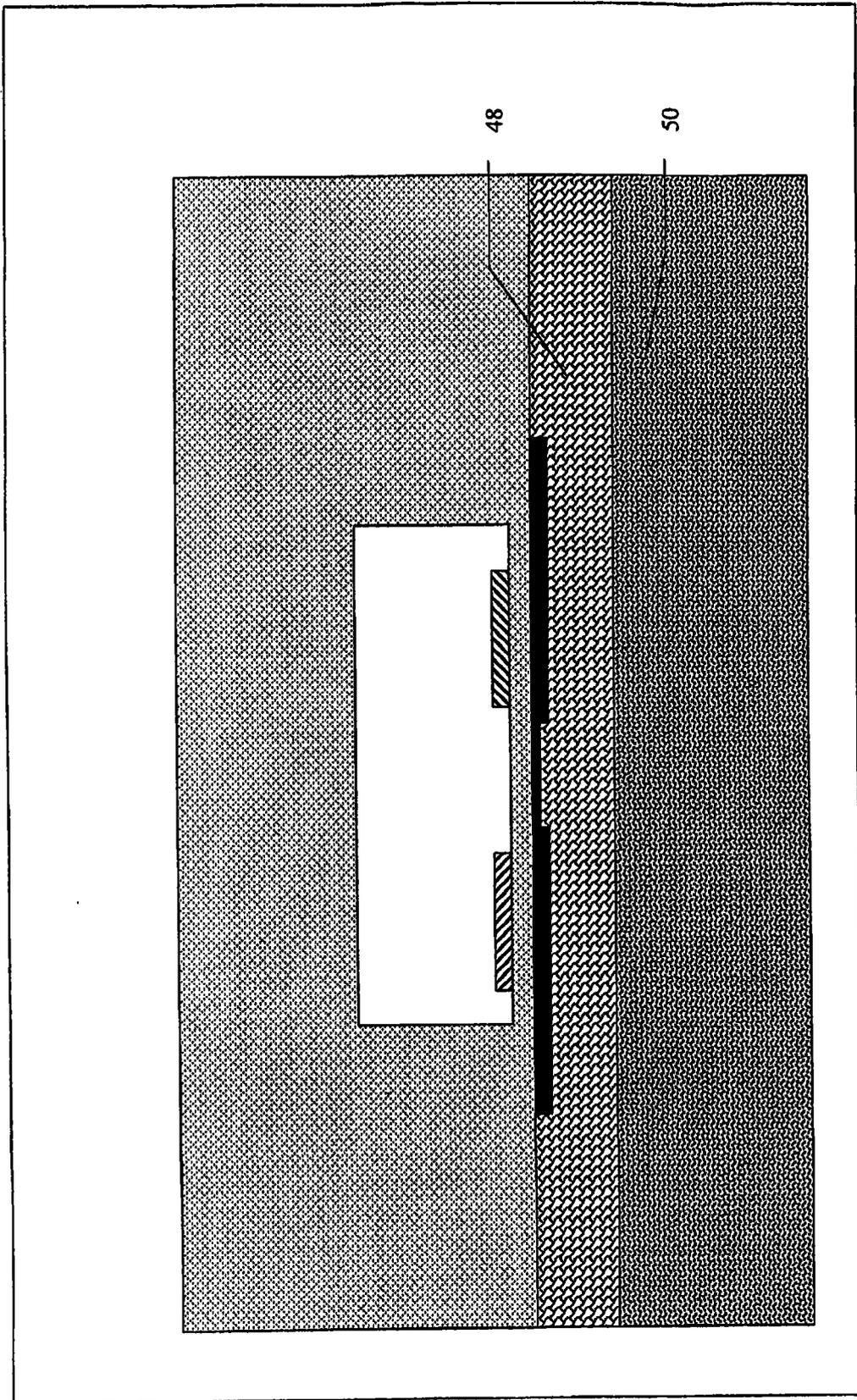


图 11

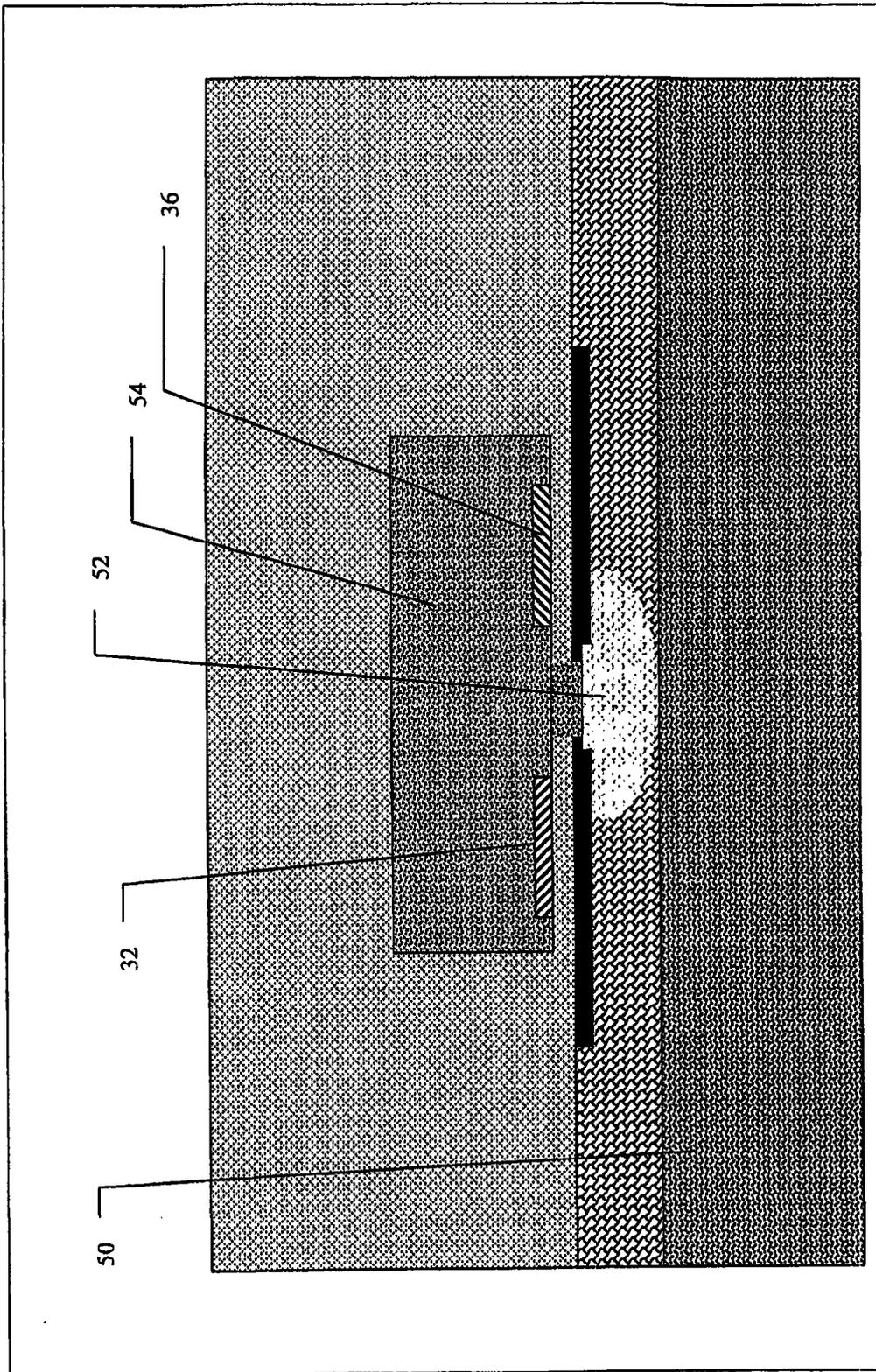


图 12

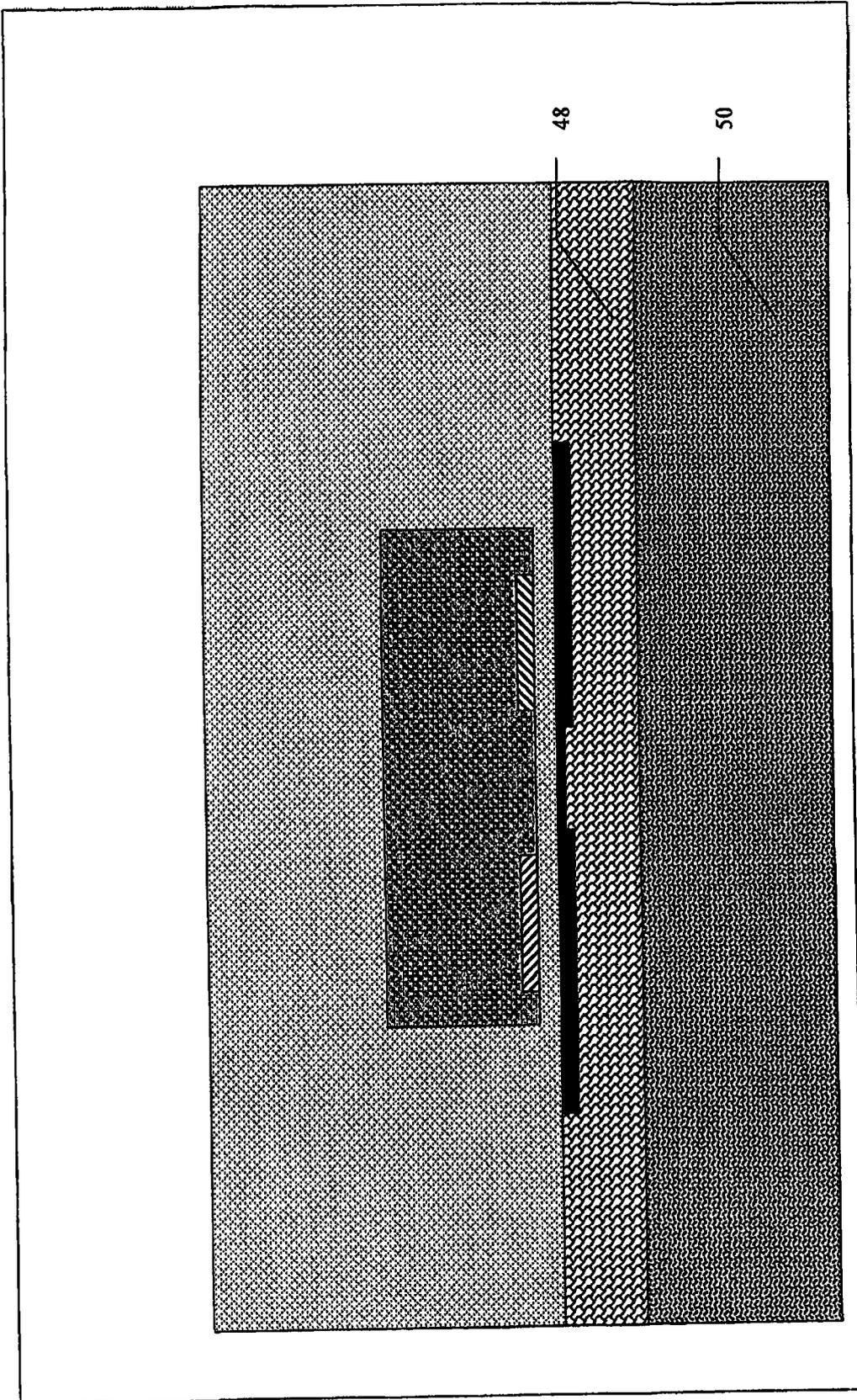


图 13

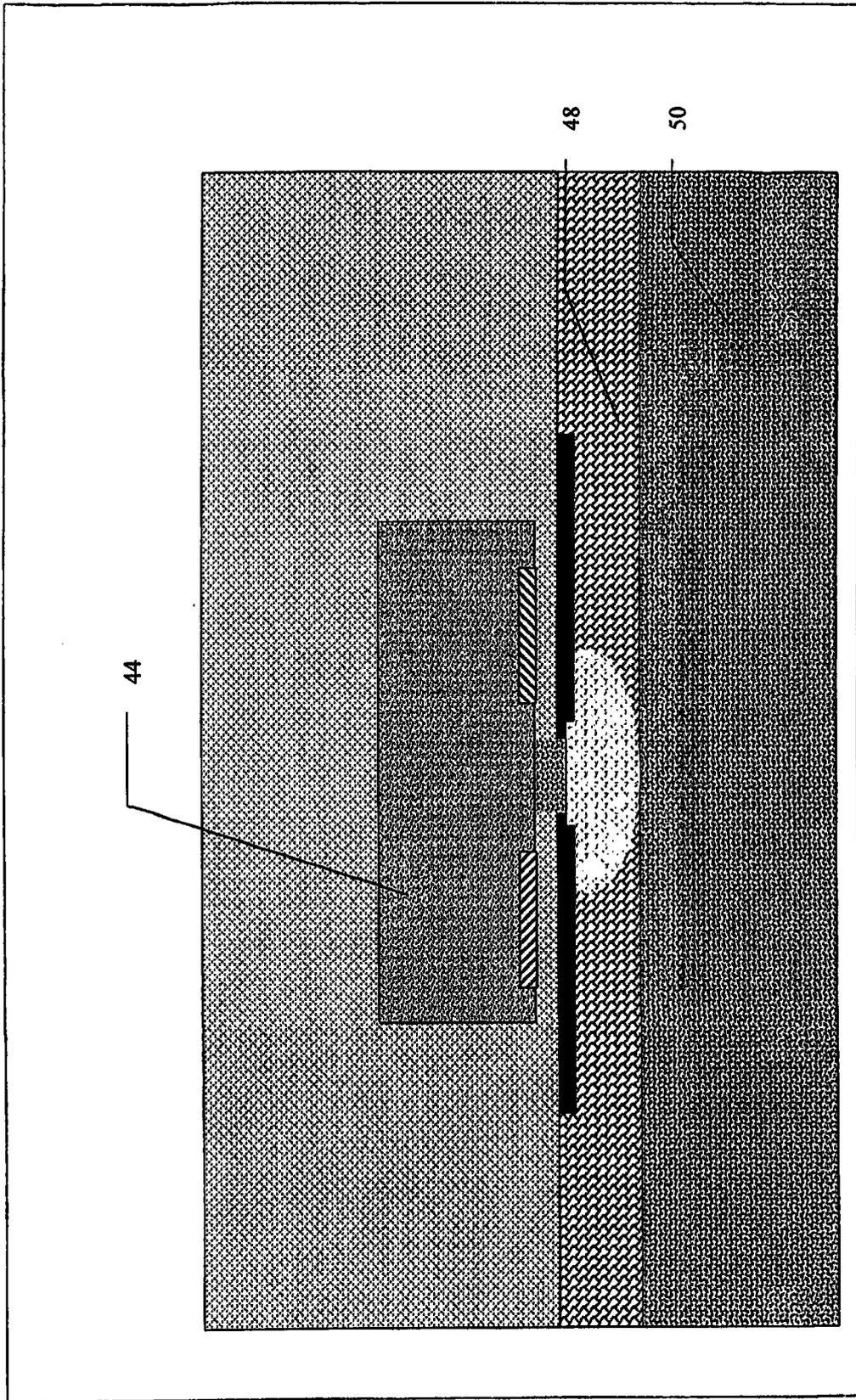


图 14

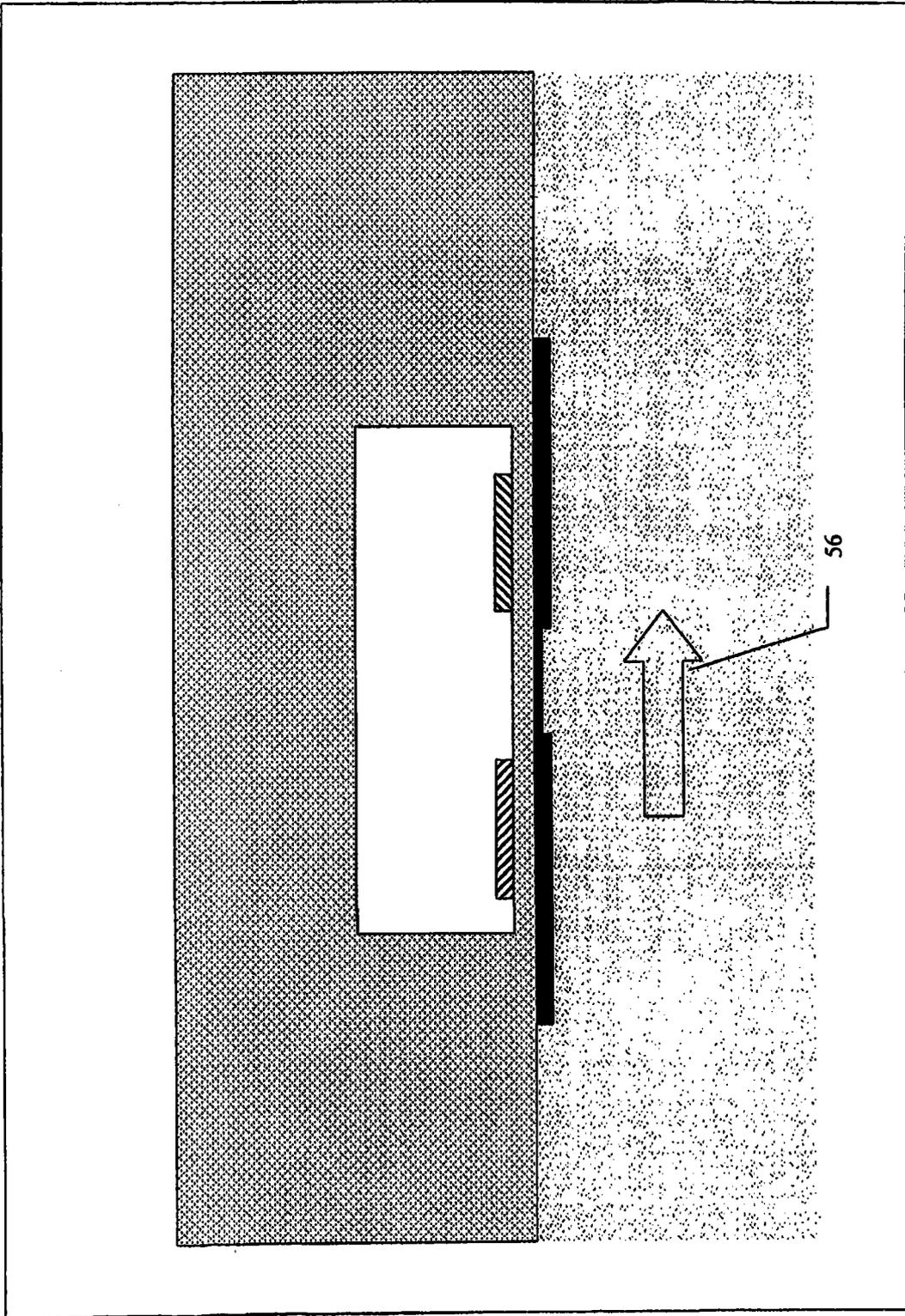


图 15

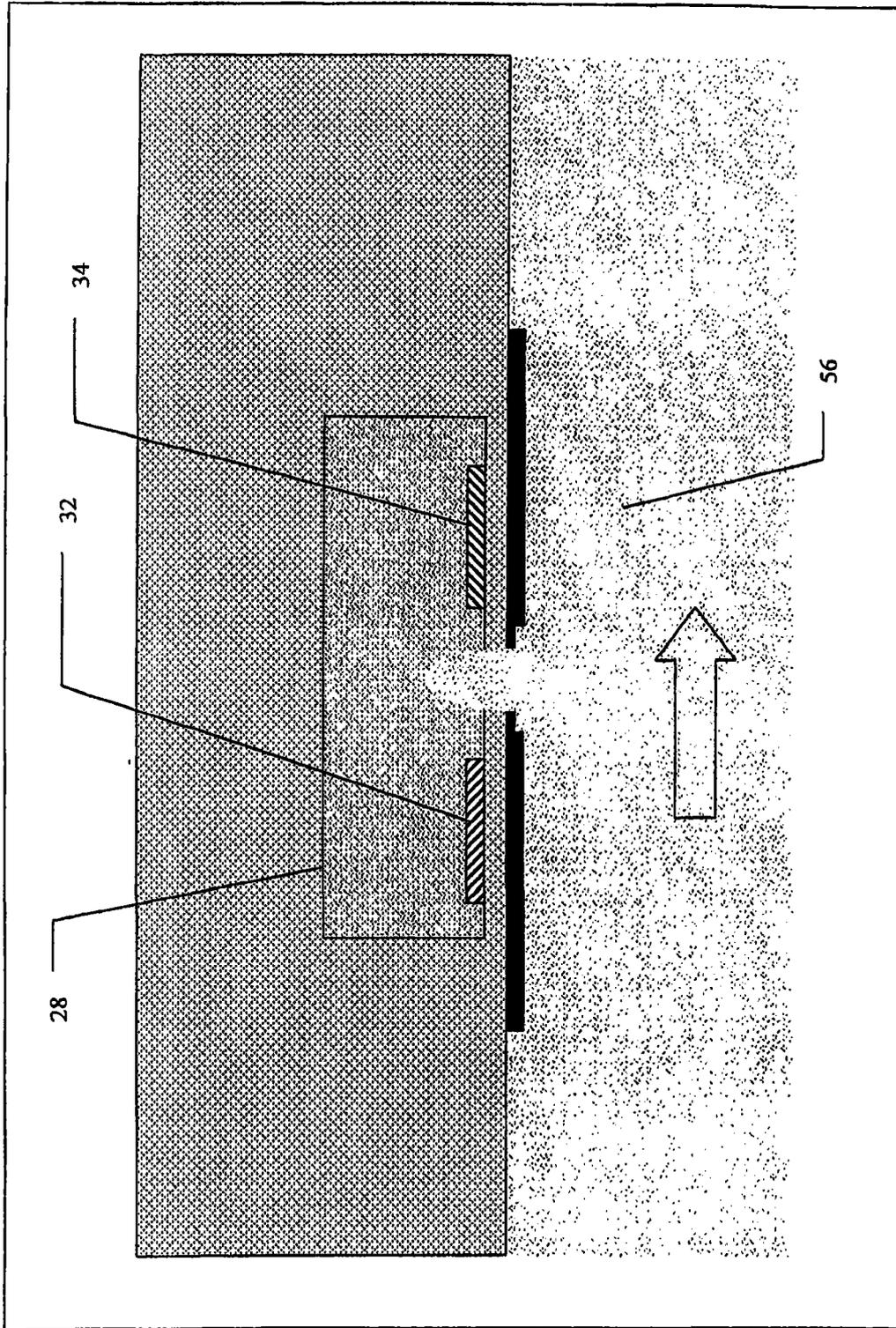


图 16

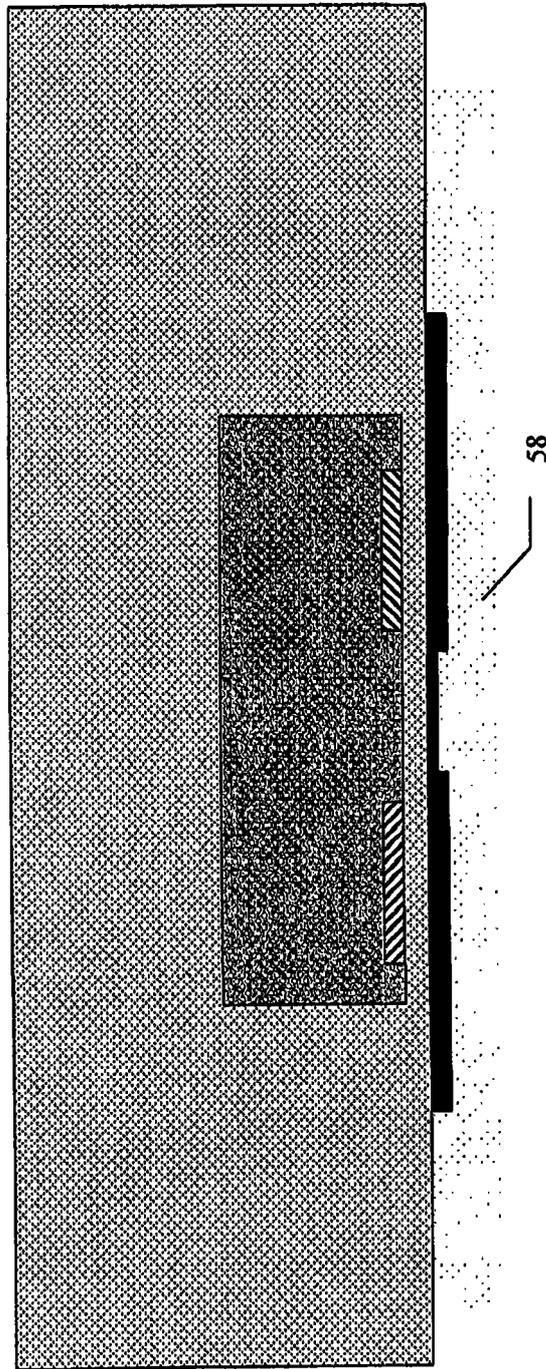


图 17

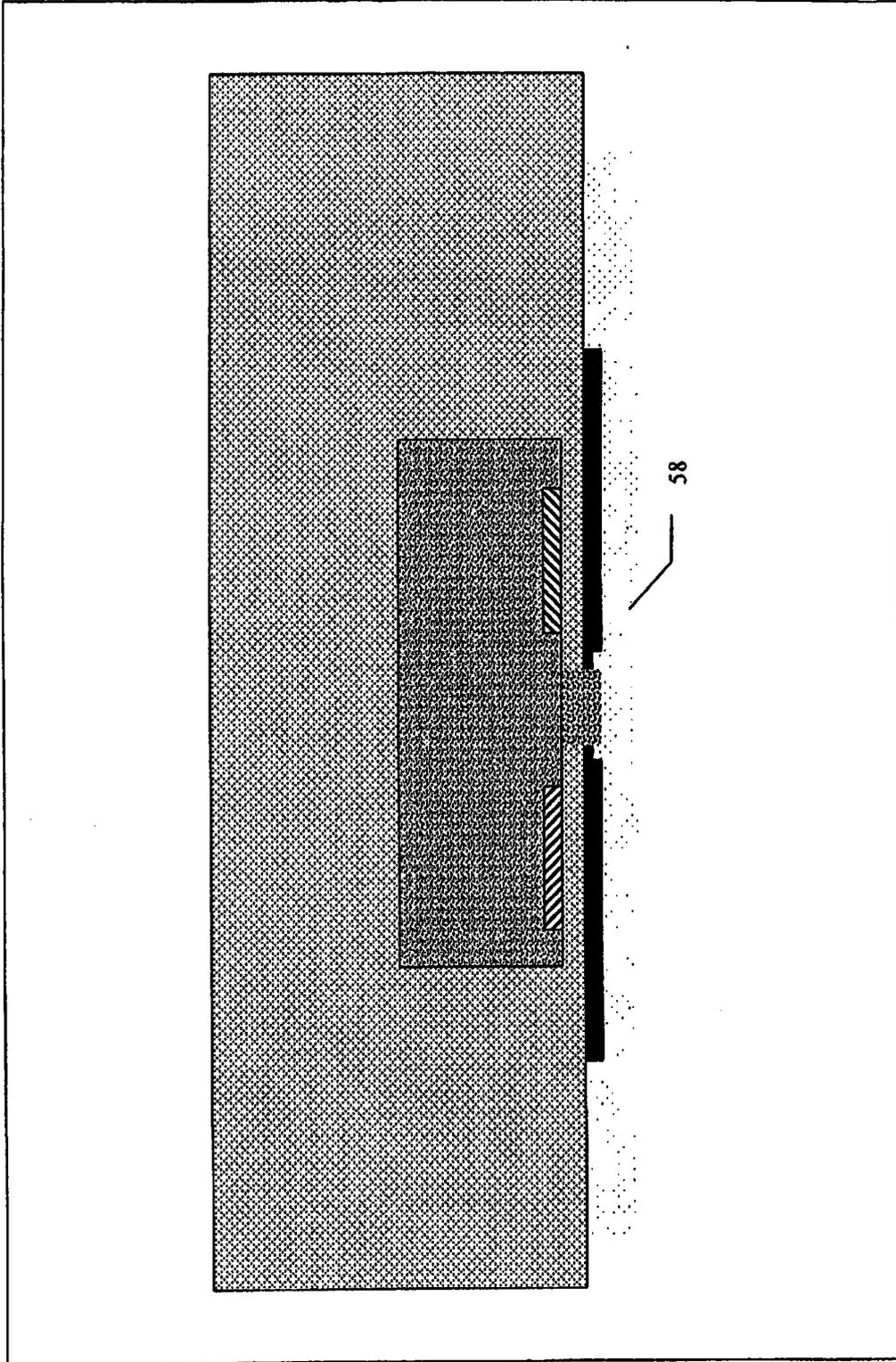


图 18

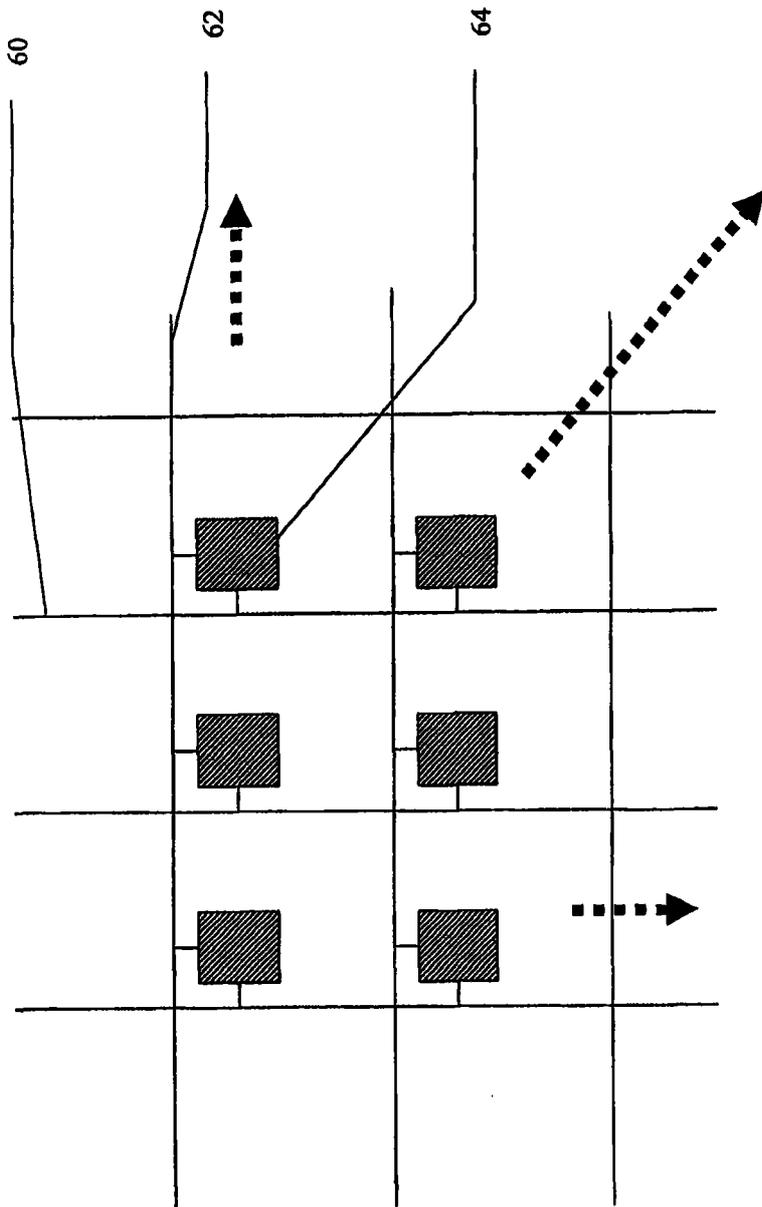


图 19

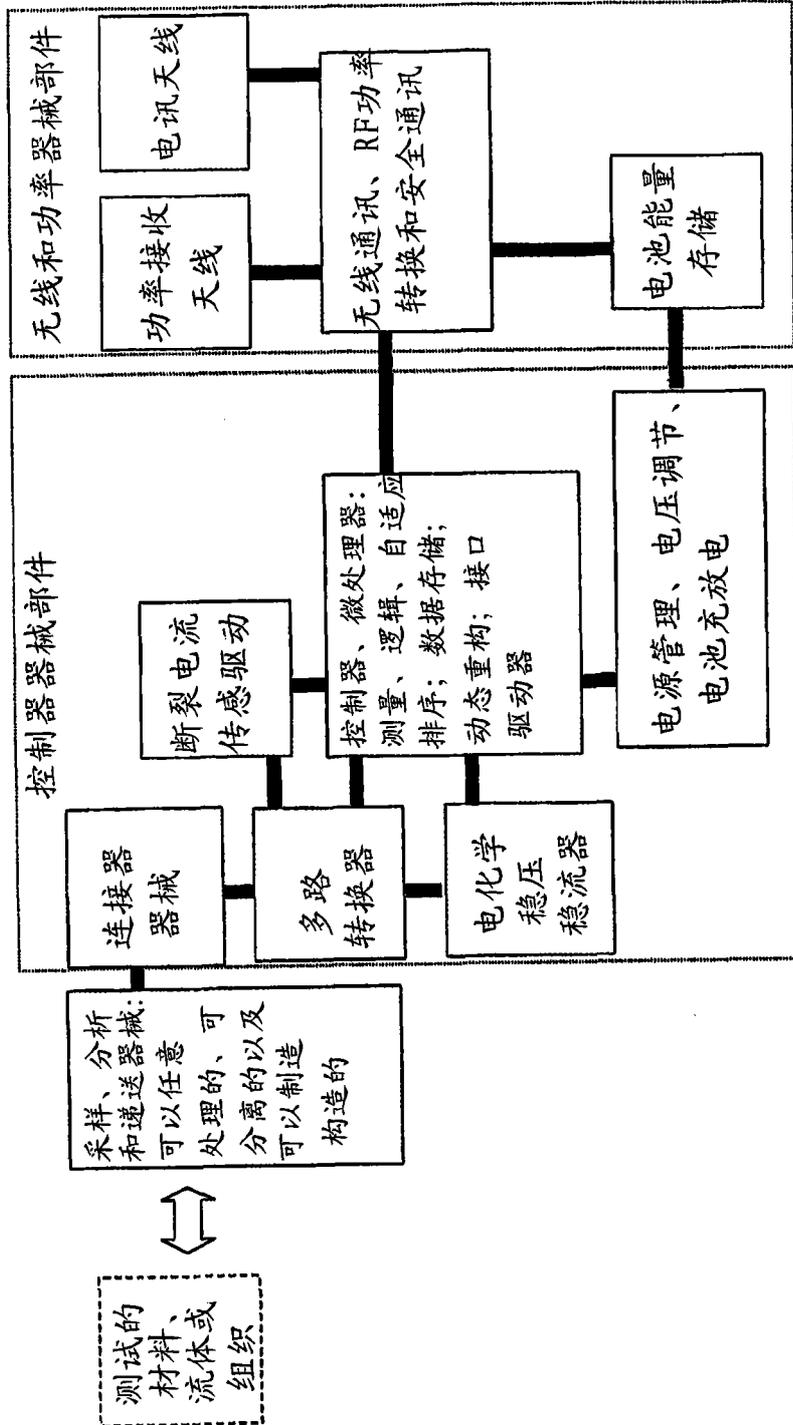


图 20

1. 用于经皮采样的器械, 包括:

经皮平台, 包括柔性衬底, 在柔性衬底上支撑有至少一对采样电极; 和

锚定层, 覆盖所述采样电极至少之一的至少一部分,

其中所述至少一对采样电极用于提供一系列热和/或电压脉冲, 所述脉冲能够通过在不损害角质层细胞的同时分离所述细胞而在受试者角质层中形成毛细开口, 以由此使得间质流体可以通过所述毛细开口并与所述采样电极之一的至少一部分接触。

2. 权利要求 1 的器械, 其中所述锚定层包含酶。

3. 权利要求 2 的器械, 其中所述酶选自葡萄糖氧化酶和乳酸盐氧化酶。

4. 权利要求 1 的器械, 其中所述采样电极对通过电阻性元件连接。

5. 权利要求 1 的器械, 其中所述电阻性元件的电阻为大约 50 欧姆 - 大约 200 欧姆。

6. 权利要求 1 的器械, 其中所述电压脉冲是大约 2V 或以下, 持续少于大约 1 秒。

7. 经皮采样的方法, 包括:

将经皮平台和锚定层施加到有需要的受试者上, 其中所述经皮平台包括柔性衬底, 在柔性衬底上支撑有至少一对采样电极, 其中所述锚定层覆盖所述采样电极至少之一的至少一部分;

通过经由所述至少一对采样电极施加一系列热和/或电压脉冲到受试者角质层上来分离角质层细胞同时不损害所述细胞, 而在受试者角质层中形成毛细开口; 和

将所述采样电极的至少之一的至少一部分和来自毛细开口的间质流体接触。

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述锚定层包含酶。

9. 权利要求 8 的方法, 其中所述酶选自葡萄糖氧化酶和乳酸盐氧化酶。

10. 权利要求 7 的方法, 其中所述经皮平台进一步包括连接所述采样电极对的电阻性元件。

11. 权利要求 10 的方法, 其中所述电阻性元件的电阻为大约 50 欧姆 - 大约 200 欧姆。

12. 权利要求 7 的方法, 其中所述电压脉冲是大约 2V 或以下, 持续少于大约 1 秒。

13. 用于监测样品中生物学条件的方法, 所述方法包括:  
将所述样品和采样、分析和/或递送器械的柔性衬底接触;  
产生热和/或局部电场以断裂样品的阻挡细胞且同时不损害所述细胞, 以及在细胞之间形成至少一个毛细开口;  
将所述采样、分析和/或递送器械的传感器暴露到已经通过所述毛细开口的物质, 所述物质包含靶向生物分子;  
为所述传感器提供电信号;  
测量传感器响应所述电信号的电性质; 和  
将测得的电性质和所述生物学条件建立相互关系。

14. 权利要求 13 的方法, 进一步包括:  
响应所述生成的信号将材料从所述采样、分析和/或递送器械的腔室中递送到所述物质。

15. 权利要求 14 的方法, 进一步包括:  
针对所述材料的效力分析所述物质。

16. 权利要求 13 的方法, 进一步包括:  
确定所测量的生物学条件是正常还是不正常; 和  
当测量的生物学条件不正常时生成信号。

17. 权利要求 16 的方法, 其中所述确定测量的生物学条件是正常还是不正常包括将测量的生物学条件和正常的健康基准条件比较。

18. 权利要求 13 的方法, 其中所述靶向生物分子选自葡萄糖和乳酸盐。

19. 权利要求 13 的方法, 其中所述电性质是电流。

20. 权利要求 13 的方法, 其中所述生成所述热和/或所述局部电场包括施加一系列电压脉冲, 所述脉冲为大约 2V 或以下持续小于大约 1 秒。

21. 用于侵入最小的、连续实时痕量生物分子监测的方法, 所述方法包括:  
将柔性衬底连接到样品上;

通过形成至少一个毛细开口并且不损害所述毛细开口周围的细胞, 而从所述样品中采样含有生物化学品的物质;

用电极对分析所述物质, 所述电极对设置在柔性衬底上;

用控制器控制所述采样和所述分析; 和

在所述控制器和远程器械之间信息通讯。

22. 权利要求 21 的方法, 其中所述形成毛细开口用所述电极对完成。

23. 权利要求 21 的方法, 其中所述形成毛细开口用另外的电极对完成。

24. 权利要求 21 的方法, 其中所述毛细开口在阻挡组织中形成。

25. 权利要求 21 的方法, 其中所述毛细开口在角质层中形成。

26. 权利要求 21 的方法, 其中所述柔性支撑衬底包括腔室, 所述采样包括通过毛细作用将所述物质通过毛细开口吸到所述腔室中。

27. 权利要求 26 的方法, 其中所述电极至少一部分设置在所述腔室中。

28. 权利要求 21 的方法, 进一步包括递送材料到所述物质。

29. 权利要求 28 的方法, 其中所述材料是与所述物质成反应性的化学品。

30. 权利要求 21 的方法, 其中所述柔性衬底包括腔室, 所述方法进一步包括将所述材料存储在所述腔室中直到所述递送。

31. 权利要求 21 的方法, 其中所述通讯包括与所述远程器械进行无线通讯。

32. 权利要求 21 的方法, 其中所述信息包括从所述控制器到所述远程器械的所述分析的结果。

33. 权利要求 21 的方法, 其中所述信息包括从所述远程器械到所述控制器的指令。

34. 权利要求 21 的方法, 其中所述控制在监测时是可以重新构造的。

35. 用于侵入最小的、连续实时痕量生物分子采样、分析和/或递送的系统, 所述系统包括:

柔性支撑衬底;

由所述柔性支撑衬底支撑的、并排列在多列和多行中的多个单

元, 所述多个单元中的每一个经构造以采样、分析和/或递送生物化学产品;

控制器, 经构造以控制所述多个单元的每一个和与所述生物化学产品相关的物质的相互作用, 所述控制器经由多个列地址导电途径、多个行地址导电途径和多个零插入力连接器连接到所述多个单元上; 和通讯器械, 经构造以和所述控制器及外部器械通讯,

其中所述控制器可以由所述外部器械重新构造, 以使在所述系统处于运行中时所述多个单元的每一个的相互作用可以改变。

36. 权利要求 35 的系统, 其中所述单元的每一个包括由柔性支撑衬底支撑的电极对。

37. 权利要求 36 的系统, 其中所述电极对的至少一些经构造以断裂阻挡细胞同时不损害所述细胞, 并在所述细胞之间形成至少一个毛细开口。

38. 权利要求 37 的系统, 其中电阻性元件设置在所述电极之间并经构造以断裂柔性衬底的一部分, 从而使得可以访问所述单元。

39. 权利要求 35 的系统, 其中至少一些单元每个都包括传感器, 所述传感器包括工作电极和参比电极, 所述工作电极被电活化并经构造以和所述物质反应, 其中, 当在电极之间施加电压并且至少所述工作电极被暴露到所述物质时, 生成和所述物质的性质相应的电性质, 和其中, 所述控制器经构造以控制发向电极的电信号序列, 和接收生成的所述电性质。

40. 权利要求 39 的系统, 其中所述电性质是在电极之间生成的电流。

41. 权利要求 39 的系统, 其中所述物质的所述性质是所述物质中生物化学分析物的含量。

42. 权利要求 39 的系统, 其中所述物质的所述性质是物理化学性质。

43. 权利要求 35 的系统, 其中所述柔性支撑衬底经构造以粘附到样品上。

44. 权利要求 43 的系统, 其中所述柔性支撑衬底包含聚合物。

45. 权利要求 43 的系统, 其中所述柔性支撑衬底经构造以粘附到角质层, 所述物质是位于角质层下面的间隙流体。

46. 权利要求 43 的系统, 其中所述柔性支撑衬底经构造以粘附到阻挡组织。

47. 权利要求 35 的系统, 其中所述多个单元的至少一些包括位于所述柔性支撑衬底中的腔室。

48. 权利要求 47 的系统, 其中所述腔室经构造以容纳所述物质的样品。

49. 权利要求 47 的系统, 其中所述腔室经构造以存储化学品。

50. 权利要求 49 的系统, 其中所述化学品与所述物质反应。

51. 权利要求 35 的系统, 其中所述控制器经构造以控制施加到所述多个单元的每一个上的控制电压。

52. 权利要求 51 的系统, 其中所述控制器经构造以将所述电压一次施加到所述多个单元的一个上。

53. 权利要求 51 的系统, 其中所述控制器经构造以将所述电压一次施加到所述多个单元的多于一个上。

54. 权利要求 35 的系统, 进一步包括电源, 其中所述控制器经构造以管理所述电源。

55. 权利要求 54 的系统, 其中所述电源是电池。

56. 权利要求 35 的系统, 其中所述通讯器包括至少一个经构造以和所述外部器械无线通讯的无线通讯模块。

57. 权利要求 35 的系统, 其中所述外部器械是计算机。

58. 用于分析物质性质的系统, 所述系统包括:

柔性支撑衬底;

由所述柔性支撑衬底支撑的多个传感器, 每个传感器包括

由所述柔性支撑衬底支撑的电极对, 所述电极对包括工作电极和参比电极, 所示工作电极被电化学活化并经构造以和所述物质反应,

其中, 当横跨电极施加电压并且至少工作电极暴露到所述物质时, 生成和所述物质的所述性质相应的电性质; 和

控制器, 用于控制发送到电极的一系列电信号, 和接收生成的电性质, 所述控制器可以被外部器械重新构造, 从而在控制器正在控制时所述多个传感器的每一个的相互作用可以改变。

59. 权利要求 58 的系统, 进一步包括用于与所述控制器和所述

外部器械通讯的通讯器。

60. 权利要求 59 的系统, 其中所述通讯器包括至少一个经构造以和所述外部器械无线通讯的无线通讯模块。

61. 权利要求 58 的系统, 其中所述外部器械是计算机。

62. 权利要求 58 的系统, 其中所述电性质是在电极之间生成的电流。

63. 权利要求 58 的系统, 其中所述物质的性质是在所述物质中生物化学分析物的含量。

64. 权利要求 63 的系统, 其中所述生物化学分析物是葡萄糖。

65. 权利要求 63 的系统, 其中所述生物化学分析物是乳酸盐。

66. 权利要求 58 的系统, 其中所述物质的所述性质是物理化学性质。

67. 权利要求 66 的系统, 其中所述物理化学性质是所述物质的 pH。

68. 权利要求 66 的系统, 其中所述物理化学性质是在所述物质中溶解的气体的含量。

69. 权利要求 58 的系统, 其中所述柔性支撑衬底经构造以粘附到样品的阻挡细胞上, 所述物质位于所述阻挡细胞的和所述支撑衬底相对的一侧上。

70. 权利要求 69 的系统, 其中每个传感器进一步包括设置在电极之间的电阻性元件, 其中所述电极和所述电阻性元件经构造以使和各个传感器接触的阻挡细胞断裂, 并使得位于阻挡细胞相对一侧上的物质可以和至少所述工作电极接触。

71. 权利要求 69 的系统, 其中所述阻挡细胞是角质层的一部分, 所述物质是位于角质层下面的间质流体。

72. 权利要求 69 的系统, 其中所述阻挡细胞是阻挡组织的一部分。

73. 权利要求 69 的系统, 其中每个传感器进一步包括位于所述柔性支撑衬底中的腔室, 其中电极的至少一部分位于所述腔室中, 其中所述腔室经构造以被电阻性元件打开, 使得所述腔室可以和位于所述阻挡细胞的相对侧上的所述物质连通。

74. 权利要求 73 的系统, 其中所述腔室经构造以容纳所述物质

的样品。

75. 权利要求 58 的系统, 其中每个传感器进一步包括位于所述柔性支撑衬底中的腔室, 其中所述腔室经构造以存储化学品。

76. 权利要求 75 的系统, 其中所述化学品和所述物质呈反应性。

77. 权利要求 75 的系统, 其中所述化学品是校准标样。

78. 权利要求 58 的系统, 其中所述控制器经构造以控制施加到所述多个传感器的每一个上的电压。

79. 权利要求 78 的系统, 其中所述控制器经构造以施加电压一次到所述多个传感器的一个上。

80. 权利要求 78 的系统, 其中所述控制器经构造以施加电压一次到所述多个传感器的多于一个上。

81. 权利要求 58 的系统, 进一步包括电源, 其中所述控制器经构造以管理所述电源。

82. 权利要求 81 的系统, 其中所述电源是电池。

83. 权利要求 58 的系统, 其中所述多个传感器以包含多列和多行的网格形式排列在支撑衬底上, 其中所述系统进一步包括多个列地址导电途径和多个行地址导电途径, 以将所述多个传感器连接到所述控制器。

84. 权利要求 58 的系统, 进一步包括多个经构造将所述多个传感器连接到所述控制器的零插入力连接器。

85. 用于采样包含生物化学品的物质的采样器械, 所述采样器械包括:

柔性支撑衬底; 和

由所述柔性支撑衬底支撑的电极对, 所述电极对经构造以形成热和/或局部电场, 用于断裂阻挡细胞但不损害细胞和在细胞之间形成至少一个毛细开口, 从而使得所述物质可以流过所述毛细开口到达所述柔性支撑衬底。

86. 权利要求 85 的采样器械, 进一步包括位于柔性支撑衬底中的腔室, 其中所述腔室经构造以容纳所述物质的样品。

87. 权利要求 86 的采样器械, 其中所述电极对的至少一部分暴露在所述腔室中。

88. 权利要求 85 的采样器械, 进一步包括设置在电极之间的电

阻性元件, 所述电阻性元件经构造以使阻挡细胞断裂。

89. 权利要求 85 的采样器械, 其中所述阻挡细胞是阻挡组织的一部分。

90. 权利要求 85 的采样器械, 其中所述阻挡细胞是角质层的一部分。

91. 权利要求 85 的采样器械, 其中所述柔性支撑衬底包含聚合物。

92. 权利要求 91 的采样器械, 其中所述聚合物选自聚甲基丙烯酸甲酯、聚吡咯和 SU8。

93. 权利要求 85 的采样器械, 其中所述柔性支撑衬底包含多层聚合物金属叠层结构。

94. 权利要求 85 的采样器械, 进一步包括经构造以将所述电极对连接到控制器的零插入力连接器。

95. 权利要求 94 的采样器械, 其中所述控制器经构造以控制电源施加到电极上的电压。

96. 权利要求 95 的采样器械, 其中所述电源包括电池。

97. 用于制备用于连续实时痕量生物分子监测的器械的方法, 所述方法包括:

提供柔性聚合物支撑衬底;

在所示支撑衬底上沉积电极对; 和

用经构造以改性靶向生物分子的锚定层电化学活化至少一个电极。

98. 权利要求 97 的方法, 进一步包括

在支撑衬底上沉积多个电极对; 和

用经构造以改性靶向生物分子的锚定层来选择性电化学活化所述多个电极对的每一个中的至少一个电极。

99. 权利要求 98 的方法, 其中所有所述锚定层相同。

100. 权利要求 98 的方法, 其中所有所述锚定层不同。

101. 权利要求 97 的方法, 其中所述锚定层包含酶。

102. 权利要求 101 的方法, 其中所述酶是葡萄糖氧化酶。

103. 权利要求 101 的方法, 其中所述酶是乳酸盐氧化酶。

104. 权利要求 97 的方法, 进一步包括在所述活化之后封装所述

电极。