

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480022586.6

[51] Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

G01L 9/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 4 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100475129C

[22] 申请日 2004.6.9

[21] 申请号 200480022586.6

[30] 优先权

[32] 2003.6.10 [33] NO [31] 20032608

[86] 国际申请 PCT/NO2004/000166 2004.6.9

[87] 国际公布 WO2004/107972 英 2004.12.16

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.6

[73] 专利权人 生命护理公司

地址 挪威卑尔根

[72] 发明人 O·埃林森 B·E·库尔森

H·克里斯蒂安森

[56] 参考文献

US4773269A 1988.9.27

US5337747A 1994.8.16

US6546268B1 2003.4.8

US4718430A 1988.1.12

US5388449A 1995.2.14

审查员 费金娥

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨 凯 梁 永

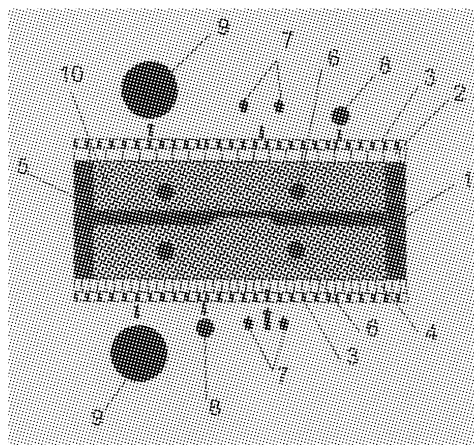
权利要求书 1 页 说明书 10 页 附图 6 页

[54] 发明名称

在体内测量渗透变化的传感器

[57] 摘要

本发明公开了用于通过测量溶剂的扩散率在较长时间内测量患者体内血液变化的方法、系统和装置。在一块硅晶片或硅梁上配置了一种差动压力传感器，其中包括通过半渗透膜与两个室中的液体联系的电容器，所述半渗透膜通过随时间跟踪变化来测量所述血液中的两种成分。



1. 一种用于测量体液状况的传感器，包含：植入到体内的传感器单元，该单元与体外的接收机单元进行无线电通信，其中，被植入体内的所述传感器单元包含至少一个差动压力传感器，在每个差动压力传感器的每一侧配置一个室，其中，各室的一端由所述压力传感器的一侧限制，其另一端由各自朝向周围环境的半渗透膜限制。

2. 如权利要求 1 所述的传感器，其中，所述压力传感器配置了埋置在硅晶片或硅梁中的压电电阻器单元。

3. 如权利要求 2 所述的传感器，其中，所述压电电阻器单元连接成惠斯通电桥。

4. 如权利要求 1 所述的传感器，其中，室深度定义为所述压力传感器和所述半渗透膜之间的距离，该深度设置得使所述室中一种溶剂的浓度梯度较小。

5. 如权利要求 1 所述的传感器，其中，将所述传感器单元中的所述膜设置得具有足够的刚性，以防止所述膜在渗透压变化时发生位移。

6. 如权利要求 1 所述的传感器，其中，通过对硅晶片或玻璃片进行各向异性蚀刻来形成所述膜。

在体内测量渗透变化的传感器

背景

本发明涉及一种能被皮下移植的侵入式传感器，更具体地说，涉及一种包含至少一个差动压力传感器的侵入式传感器。所述差动压力传感器测量两个液体体积之间的压差，如所附的独立权利要求所定义的，所述两个液体体积在其一端由所述至少一个差动压力传感器限制，在其另一端由渗透膜限制。

基于硅微观力学的差动压力传感器的设计和生产方法已被公知。挪威公司 SensorNor 已经开发出一种用于埋置式压电电阻器的技术。除提供优异的长期稳定性，该技术还允许膜的两侧均与水接触。使用阳极结合法或熔融结合法，可以得到气密的空腔结构。

硅的多孔蚀刻(阳极氧化)也是一种众所周知的技术。通过电化学蚀刻处于含氢氟酸(HF)溶液中的硅晶片来形成多孔硅(PS)。一般，以 HF 含量达到 50% 的溶液形式出售 HF。从而，仅使用了被去离子的和超高纯度的水稀释的 HF 进行了形成多孔硅的首次尝试。由于洁净硅表面的憎水特性，无水乙醇通常被加入到所述水溶液中，以增加 PS 表面的可湿性。迄今为止这项技术主要被用于形成可见的光致发光(PL)。

溶胶-凝胶技术是众所周知的生产工艺，它被用于光或电镀膜等许多不同的商业应用中，以改善耐擦伤性。

Frederic Neftel 于 1993 年 1 月 7 日提交的美国专利 5,337,747 公开了一种用于通过渗透作用来估计血液中葡萄糖含量的可移植装置。美国专利 5,337,747 号建立在使用两个压力传感器的基础之上，每个传感器测量所对应“室”中的压力。这意味着所测的信号是两个传感器测量结果之间的差值。这将大大降低测量的灵敏度和精确

度。

所述压力传感器建立在一个压力传感器的基础之上，在后者中，通过测量压力敏感膜（其数量加倍作为电极）和一个固定电极之间的电容值变化来测量该膜的挠曲。只要压力测量部位的介质是导电的（如在本例中使用了水一样），这种类型的传感器便排斥了对微差单元的使用。

还应当注意，美国专利 5,337,747 中所述的传感器单元不能按其意图工作。这是因为，超过 99% 的测得的电容值是由膜 (10) 和另一个固定的、不随室中的压力变化而变化的电极 (12) 之间的装置引起的。而小于 1% 的整体电容值将由压力敏感膜的挠曲进行调节。

美国专利 5,337,747 中称，渗透膜应当允许水、离子和乳酸透过，但不应当允许葡萄糖透过。而这应当通过设计直径处于 0.6 和 0.74nm 之间的小孔来实现。然而，这种关于膜行为的模型过于简化，它没有考虑其他对膜的传输特性有贡献的重要效应。具有这样的阻隔作用（孔直径）的膜将不能避免所述溶质的渗透效应。这是因为，电效应和位阻效应将阻止并有可能完全停止溶质的传输。这意味着不可能仅从葡萄糖得到渗透压。

由本发明的发明人之一在 2001 年 5 月提交的美国专利 6,224,550 依赖于在渗透膜的两侧保持一个相似的渗透压摩尔浓度。这是通过允许水自由地流过膜，从而改变传感器内的、经过“校准”的液体的体积（从而改变其浓度）。这种设计的缺点之一是当身体中的渗透压摩尔浓度变化时，大量的水必须被透过所述膜传输。然而，这样的膜仅能通过有限的流量，这意味着需要面积相对较大的渗透膜。此外，时间响应将取决于活塞的实际位置，因而，传感器也会是非线性的。

另一个问题是移动的活塞和壁之间的摩擦。为能够移动活塞，压力必须超过摩擦力。从测量中可以看出，即使具有较大的气缸半径，也需要一个较高的渗透压差来推动活塞，而这从精确度来看是非常

不利的。

这种传感器的一个更基本问题是，为得到“经校准的”液体，必须允许较小的电解质分子通过膜。由于不允许葡萄糖和较大的分子通过膜，因而“经校准的”液体将总是维持较高浓度的电解质（氯和钾等）。结果得到的是一种不稳定的组分，因为电解质将会被逐渐排出，最后经校准的液体将会消失。

渗透

根据本发明的传感器的原理是建立在渗透基础之上的。在其最简单的形式下，渗透是由于在半渗透膜的两侧的溶质浓度不同而引起的溶质透过该膜传输的现象。渗透是这样一种工艺，在其中，通过一种“半渗透的”膜优先阻隔特定种类的分子。溶剂（在我们的例子中为水）通过膜扩散到浓度更高的溶液中，且这个过程比与之方向相逆的过程进行得更为剧烈。所得结果是两种后果的组合。其中一个后果是在较高浓度的液体体积中建立了一个渗透（流体静力的）压力。另一个结果是由增加的溶剂体积引起的浓度差异的减小。最终，达到了一个动态平衡，在其中，由渗透压差（ Π ）引起的化学势增加等于由浓度（C）差引起的相应变化。在渗透平衡时，溶剂的化学势必须等于纯溶剂的化学势。压力变化与浓度变化之比取决于液体体积的适应性，可通过设计来加以改变（和优化）。

渗透压是依数性的一例，依数性是一种仅取决于溶质分子数目而不取决于分子性质的特性。对于相对较低的浓度，如在人体内观察到的那些浓度，渗透压等于假设溶质分子处于相同浓度的气体中时它们能施加的压力。

$$\Pi = i \frac{RT}{V}$$

式中，V是含1摩尔溶质的溶液体积，常数i是“范特霍夫因子”，它是对由于离解而造成的实体（颗粒）的相对增加量的量度。

可利用本发明来监测体内的任何化学变化。在体内观察到的溶质类型和它们的浓度提供了关于身体的生理及其状况的大量信息。通过测量如间质液 (ISF) 中的成分, 可以得到关于人体的脱水和不同疾病的大量信息。这些是其中一些疾病的例子: 糖尿病、肾功能等。也可以对由身体的活动引起的正常变化如乳酸浓度进行监测。

除了上面提到能改变人体内的渗透压摩尔浓度的物质以外, 在药物治疗时也可以发现一些能够在体液中提供一种渗透分布的物质。在这种情况下, 本发明可用来监测药物的量。

测量 ISF 中的葡萄糖正日益被认为是一种替代直接测量血液中的葡萄糖的方法。测量血液中的葡萄糖有几个缺点。它需要来从身体采集血液样本。尽管其设备已变得更为灵敏, 从而需要的血液比以往为少, 但在测量过程中, 人会感到疼痛, 且每天进行的测试一般被限制在少于 10 次。同样, 已经得知测量步骤也有可能引起测量值的大幅度变化。

本发明关注一些不同的参数, 如除葡萄糖之外的脱水、乳酸、氨基酸等。

在本发明的一些实施例中, 使用一个直接测量两个室之间的压力差的微差类型的传感器, 这将能把灵敏度和精确度提高几个数量级。

在本发明的一些实施例中, 使用了一种压电电阻单元, 其中, 其传感电阻器被“埋置”在硅中, 从而不与基准体积中的液体接触。该埋置式电阻器可以是惠斯通电桥的一部分。

图 1 表示本发明的一个实施例。

图 2 表示本发明的另一个实施例。

图 3 表示本发明的另一个实施例。

图 4 表示本发明的一个实施例的一种配置形式。

图 5 表示本发明的另一个实施例。

图 6A 表示本发明的一个实施例的侧视图。

图 6B 表示图 6A 所示的实施例的顶视图。

一般说明

整个传感器由两个主要部分组成。第一部分是传感设备，它被放置在人(或动物)体内。另一部分是控制单元，它接收传感器信号，将其转化为溶质的浓度，并可具有存储和显示实时数值和平均数值的功能。

传感设备由以下单元组成：

传感装置，无线电发射机(可能是无线电收发机)和能量源，该能量源可以是电池或磁感应用的天线(见图 6A 和 6B)。

传感装置

在本发明中，传感装置包括以下单元：一个或多个差动压力传感器，每个传感器均能直接测量两个在此后被称为基准体积的液体体积之间的压差。这些基准体积处于渗透传感器的内部，它们的一端由压差传感器限制，另一端由各自的渗透膜限制。

体内葡萄糖浓度的变化具有两个作用。一个作用是 ISF 的渗透压摩尔浓度的直接变化。另一个作用是液体成分的变化(不改变渗透活性物质的整体浓度)。需要对这两个作用进行测量，因为通过缓慢调节电解质浓度，将倾向于让体内维持一个稳定的渗透压摩尔浓度。

微差测量

体内化学成分的变化是以下变化的组合：A) 液体渗透压摩尔浓度的直接变化，该变化由传感器直接反映；B) 液体成分的变化(不改变渗透活性物质的整体浓度)。使用渗透技术时的主要困难是获得足够的特性(区分不同渗透成分的能力)。

图 1 表示根据本发明的一个实施例。一个硅制的传感器外壳 1 内含有一个传感器 2，该传感器 2 是压力传感器或可变电容器，它能记录由可变的水流量进入或流出膜和/或启动传感器 2 的体积变化引起的压力改变。包括阴离子和阳离子的带电膜 3 由一个穿孔的支承 4

支持。经校准的液体 5 处于多孔物质 6 中，在该物质中，渗透压摩尔浓度由分子的含量进行定义。液体通常是水，而溶质是盐或葡萄糖或其他分子。正常情况是，膜两侧的渗透压摩尔浓度相等。当带电物质 8 靠近膜时，会发生两个作用。第一个作用是，体液的渗透压摩尔浓度将增加，而这将迫使水流出传感器，从而减小了传感器中的液体体积。第二个作用是，由于电荷，改变了膜的电势。这在电路 7 中进行了说明。正常的液体条件在膜上提供了一个定义的电压，当离子浓度增加时，电压将根据负电荷或正电荷的情况发生变化，且检测到的压差和渗透压摩尔浓度变化将与液体中的离子浓度成正比，且它将指出记录的渗透压摩尔浓度是否是由葡萄糖或乳酸造成的。

图 2 表示本发明的另一个实施例，在该实施例中，在传感器外壳 1 的每一侧配置了两张膜 2 和 4。膜 2 具有阻隔作用，该作用使得基准液体 6 中的葡萄糖或乳酸 7 能进行扩散，但是它会阻隔较大的分子。膜 4 具有另一种阻隔作用，该作用允许葡萄糖分子 8 进行渗透，但减少了或不允许乳酸 7 的渗透。传感器 5 上方的腔提供了两个彼此分隔的室，这些室中填充了以惰性金属、陶瓷或塑料为优选的多孔材料，且所述多孔材料从面对基准室的那一侧支持所述的膜。在每张膜的上方配置了一块由金属、陶瓷或塑料制成的刚性穿孔板。

图 3 表示本发明的另一个实施例。该实施例具有与图 2 中示出的实施例相同的单元，但是两张膜 2 和 4 的面积是不同的。

图 4 表示本发明的一例配置形式。用钛或二氧化硅加工出了传感器外壳 1。在该外壳的每一端，配置了两个由多孔金属或陶瓷 4 制成的半球。在每个这样的部件上方配置了具有不同阻隔作用的无机膜 2 和 3。

在外壳 1 中为电子电路 5 配置了一个空腔 6，该电路将来自压力传感器 8 的信号转化成传输到接收机的数字信号。端口 7 在压力传感器和来自各膜 2 和 3 的基准液体之间提供了联系。

图 5 表示本发明的一个实施例, 其中, 传感器没有提供经校准的液体作为基准, 只是提供了两张具有不同电荷的、由硅、钛或其他生物相容材料制成的带电膜。当传感器周围的离子浓度发生变化时, 膜之间的电势会发生变化, 该电势正比于体液的离子浓度。

图 6A 和图 6B 表示一种根据本发明的电源、ASIC 电路和基准室的配置形式。

微差测量为用特性解决问题提供了思路。微差测量使得测量对渗透压有贡献的各种分子的不同扩散速度(渗透性)成为可能。通过合并来自不同膜的测量结果, 我们可以跟踪所述溶质的浓度变化。

另外一种方法是对不同的基准体积(或有效的流面积)改变位移和压力之间的关系。如下所述, 这最好通过改变渗透膜的刚度来实现。

基准液体

基准体积中的液体(此后称为基准液体)是加入了各种溶质的水。选择溶质的类型和数量, 以近似地模拟体内的情况(例如, 这种液体可以是醋酸盐林格溶液)。除了这些分子量较小的电解质和分子, 还加入了一定数量的无害、无毒、完全溶于水的大分子量(>1000 道尔顿)溶质。这是为了确保基准室内的静水压力总是高于周围液体内的压力。这样就防止了气泡的形成, 否则可能导致传感器不能工作的严重情形。

差动压力传感器

使用差动压力传感器是本发明的几个主要特征之一。这是为了:
A) 补偿静水压力的变化(由外部气压变化和肌肉紧张等引起); B) 增加传感单元的分辨率, 因为压力传感器的膜仅承受两个渗透压的压力差。由于压差较小, 因而设计了高灵敏的单元。这种增强的灵敏度对于改善传感器的特性也是非常重要的。

渗透膜

将半渗透膜设计成使得小分子(<180 道尔顿)和离子在某种程度上能通过膜。从而,基准室中的这些物质的浓度在某种程度上被调节到与人体间质液相适应。然而,传感器可不依赖于寻找理想的膜。思路是膜具有与在体内遇到的不同溶质相对应的不同性质。

当今存在几种这样的技术,通过这些技术能够定制具有不同特性的渗透膜。这样的例子有“溶胶-凝胶”技术、微穿孔、蚀刻和类似的在无机膜上提供预定的小孔尺寸的技术。或者,也可以使用有机膜。从而,可以设计具有两个或更多的对体内间质液的不同溶质作出不同响应不同薄膜的传感器。通过仅在所关注的物质尺寸范围内改变膜的小孔尺寸而将材料保持相同,电解质的扩散仅稍微被改变。通过对透过膜的流量的微差监测,可以检测出被监测溶质中的变化。

除了专门设计的小孔尺寸,膜还具有其他重要特性。这些特性包括:

- 膜与硅压力传感器之间最好不存在(或仅存在少许)热膨胀失配
- 方便与硅压力传感器接合
- 容易确定的几何特性以及可精确调整的位移

膜的机械位移精确地确定了需要透过膜扩散的、以在基准体积中得到确定的压力的水量。通过减少膜的位移,单元的响应时间被成比例地缩减。

一种制造渗透膜的方法是制造两层结构。第一层(或基板)用来提供膜的机械特性,通常可以通过对硅的显微机械加工来制造第一层。这种技术为行内所公知。通过对硅的阳极氧化可以获得充分多孔性的硅薄膜。几位作者的文献中记录有这种工艺。

在硅衬底的上部以薄膜的形式加入了膜的“活性”部分(该处确定渗透特性)。这一部分可为无机材料,并用如“溶胶-凝胶”技术之类的技术制成。

为改善时间响应,对水的渗透性必须足够高。这个目标可通过在

膜支持结构中使扩散长度最小化并使孔密度最大化来实现。

然而,所述传感器也可容易调整成适合于采用不同类型的市售的商品膜。

基准体积

要取得高的精确度,基准体积的设计至关重要。一个重要的因素是使得由透过膜的水(或溶质)的输送引起的基准体积中的浓度梯度最小化。而这是通过确保基准室的深度(在半渗透膜的法线方向)小于扩散率与所要的单元的响应时间之积的平方根来实现的。

基准室是在一种材料中形成的,具有使得面临静水压力变化时室体积位移最小的外部结构。这对于最小化透过膜输送的水流量是很重要的,后者将增加响应时间。

基准体积设计成使得没有气泡被封闭在凹入的腔内。而这是通过选用特定几何形状和选择材料(避免憎水材料)来实现的。

基准体积的填充

基准体积中填充了一种合适的溶质。一种方法是,在传感器晶片和膜晶片同时被浸入实际溶液中时,将它们连接起来。另一种方法是,通过一个独立的填充孔对基准体积进行填充,该孔在填充完毕后被密封。这两种填充过程是在较低的大气压(由水蒸汽压力给定)下进行的,以使得基准室中的空气量最小化。

当使用一个独立的填充孔时,该填充孔的直径应足够大,以避免表面张力引起压力的问题。该填充孔在液面下被塞住,且系统被适当设计,使得在堵塞填充孔时其体积变化最小,来避免较高的压力峰值。

如果渗透膜对低分子溶质(离子)具有足够的渗透性,则可以通过渗透膜实现溶质(和较低分子量的物质)的填充。后一种方法要求在膜被连合到压力传感器之前较大分子量的材料已被沉积到室中。移

植完成后,也可在体内进行“溶质”的实际填充。而这可以通过在接合之前将溶质溅射到渗透单元的两个构成部分的一个或两个上而不是溅射到接合表面上(通过掩模罩溅射或剥离)来实现。

当通过膜进行溶质的填充时,基准体积中的蒸汽压力必须相对于外部液体(溶剂)减小,以利于对室的填充。这是通过在基准体积中加入一种溶质(具有较大分子量的材料)引起的蒸汽压力抑制效应来实现的。

其他材料

本发明使得采用硅材料的微电子装置成为可能,凭借该微电子装置,可以将传感器做得非常小,并可以给予其多种不同的几何形状。从而,通过精心手术可以将该传感器植入体内。但是,也可以用传统的加工技术来生产该传感器,其不同之处仅在于几何形状和尺寸将有所不同。

电信号读出

将来自压力传感器的电气信号进行转化,以使其适于无线传输到一个外部的接收机单元。其编码方式(协议)和频率经过选择,以提供数据的完整性、安全性和较低的功耗。这样的“无线电”传输系统现在确实已经部分地存在,同时也仍然处于开发中。能量可以用电池以内部的方式向装置提供,或者也可以用诸如磁感应的方法来向装置供能。

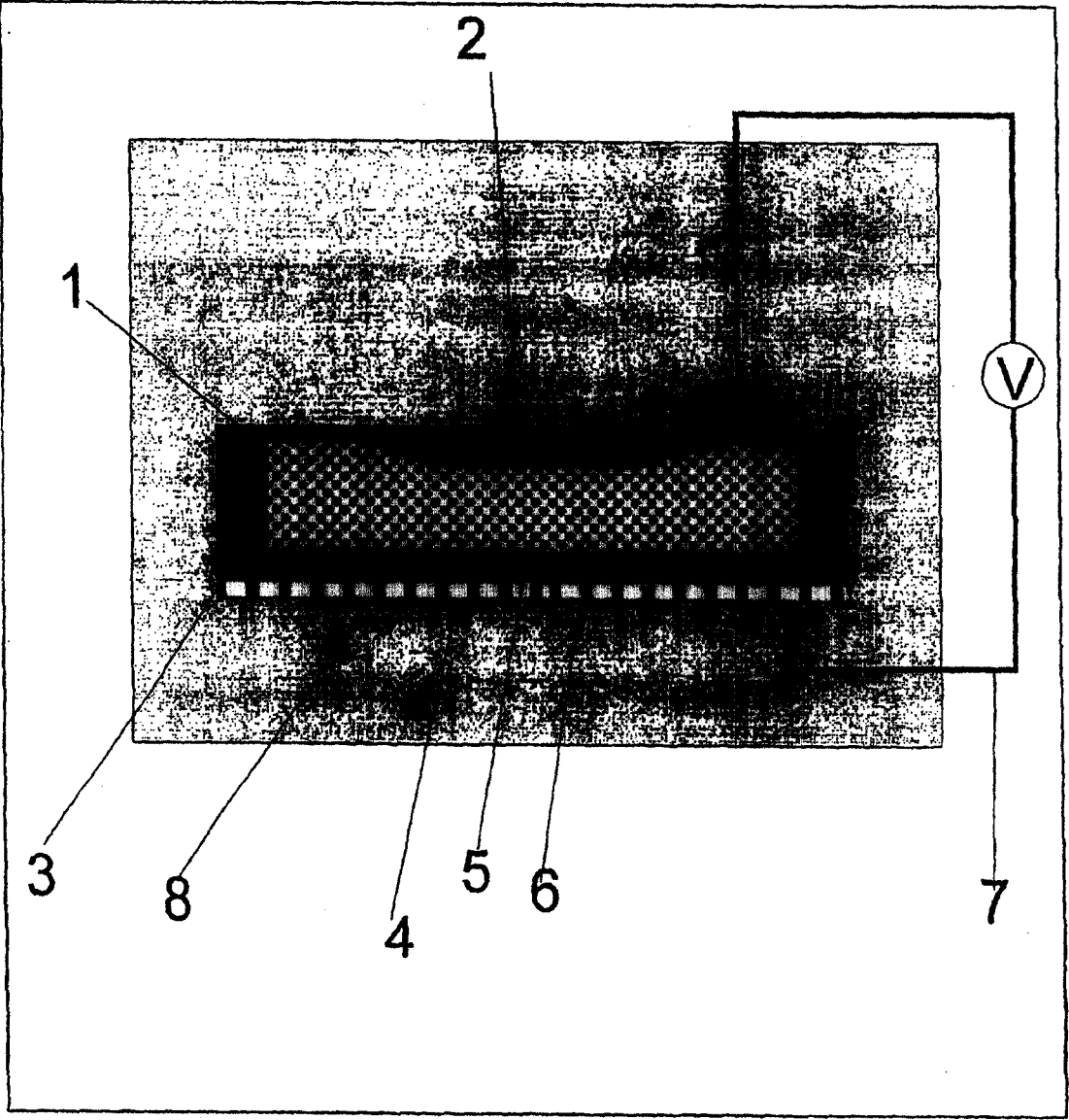


图 1

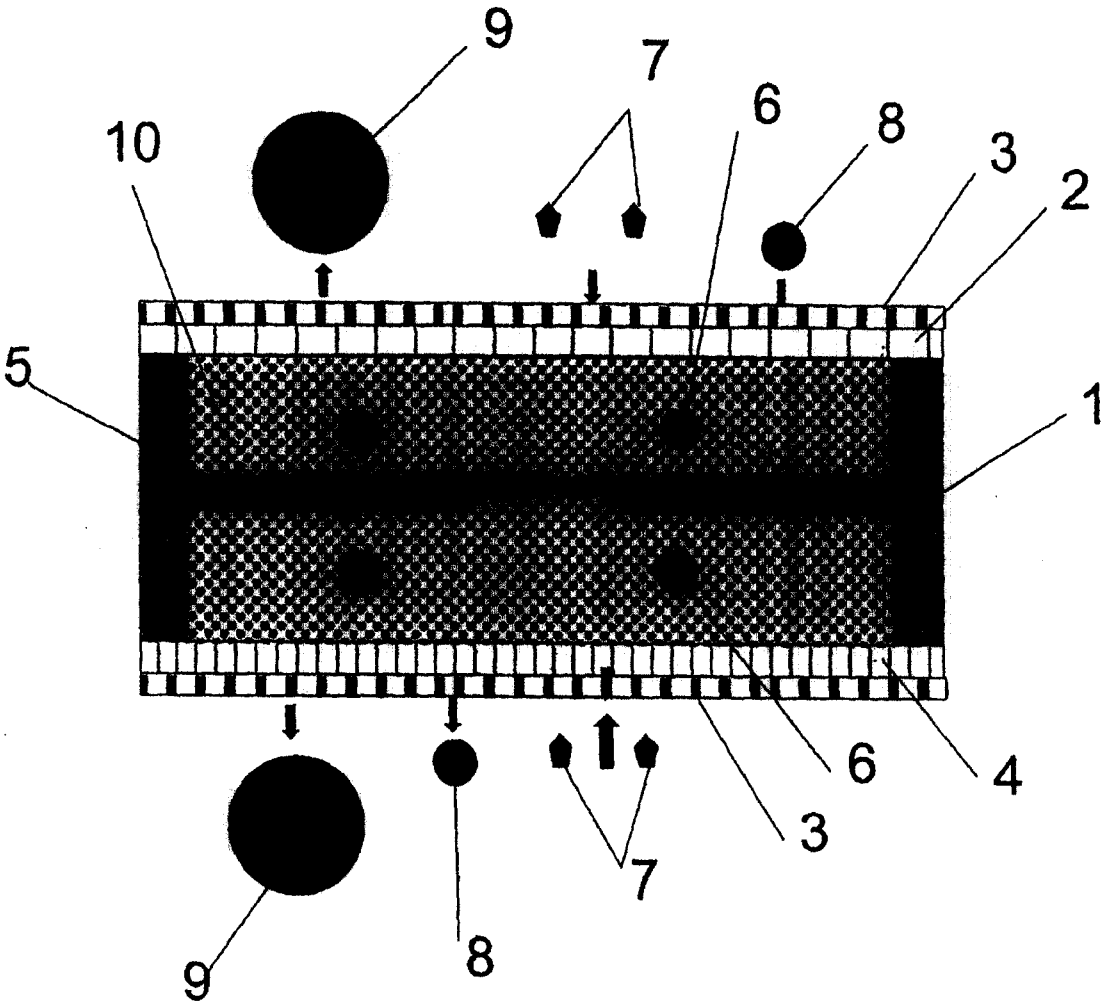


图 2

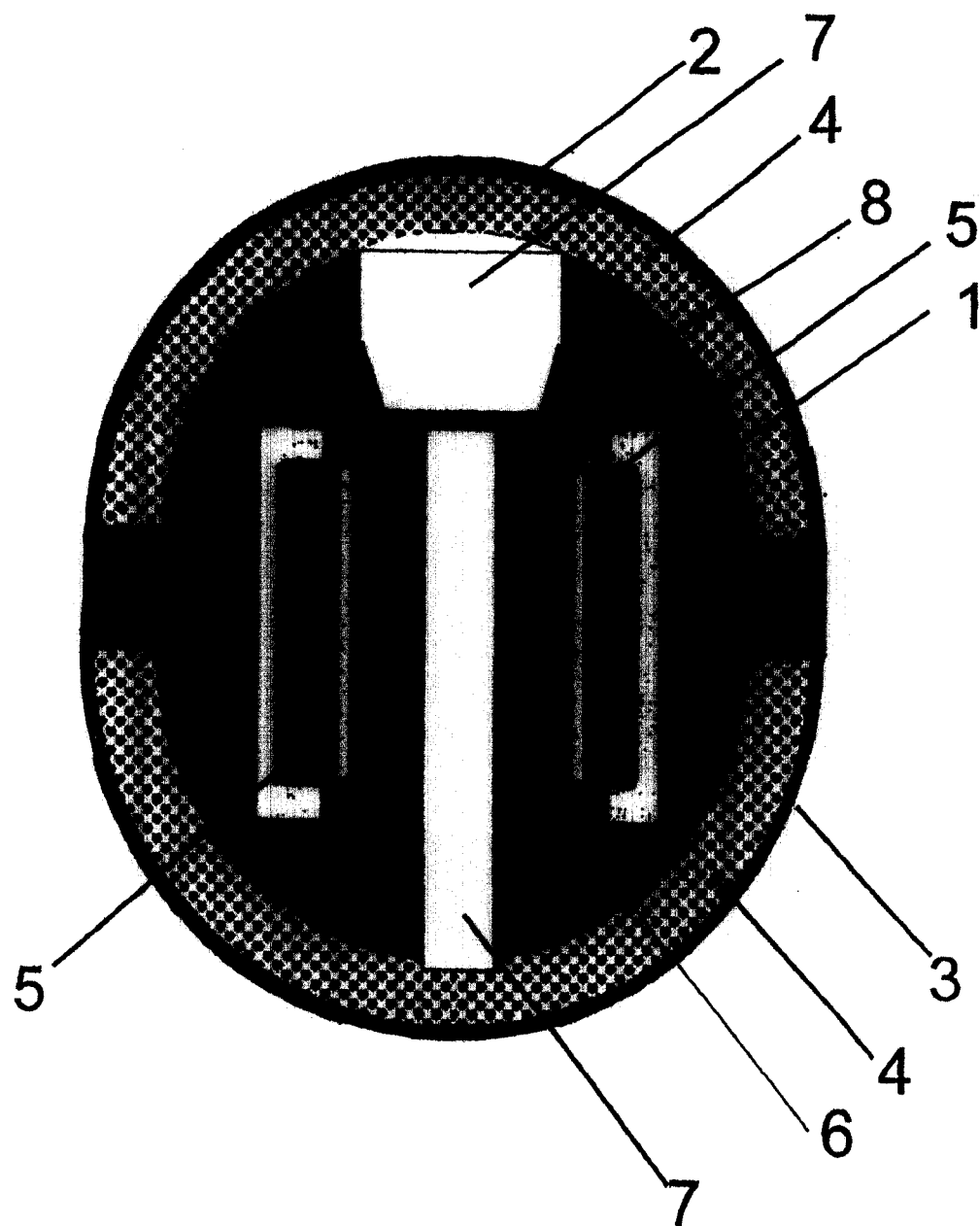


图 4

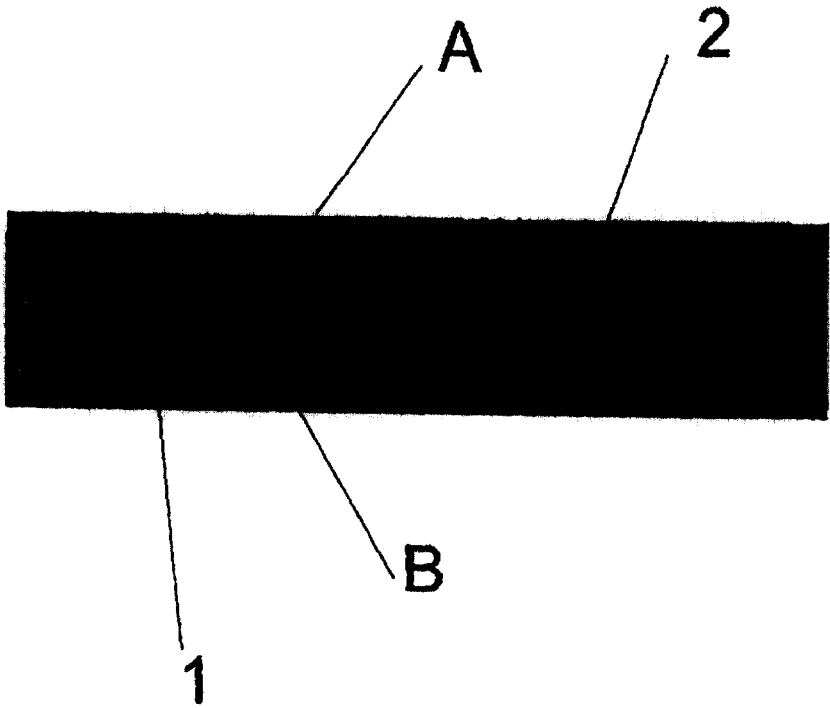


图 5

图 6A

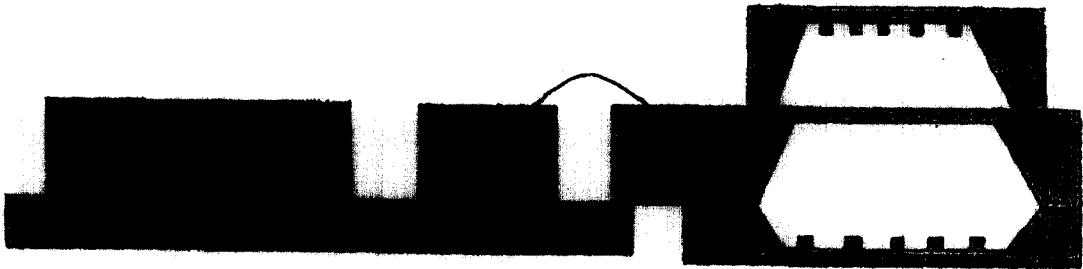


图 6B

