



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112018014522-0 B1

(22) Data do Depósito: 17/01/2017

(45) Data de Concessão: 09/05/2023

(54) Título: DETECÇÃO DIELÉTRICA PARA CARACTERIZAÇÃO DE AMOSTRA

(51) Int.Cl.: G01N 27/22; A61B 5/05; A61B 5/145; G01N 27/02; G01N 27/06.

(30) Prioridade Unionista: 15/01/2016 US 62/279,467.

(73) Titular(es): CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY.

(72) Inventor(es): MICHAEL SUSTER; PEDRAM MOHSENI; DEBNATH MAJI; EVI STAVROU; UMUT GURKAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2017013797 de 17/01/2017

(87) Publicação PCT: WO 2017/124104 de 20/07/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/07/2018

(57) Resumo: Trata-se, em um exemplo, de um aparelho de monitoramento de fluido que compreende um microssensor dielétrico que compreende uma estrutura de detecção capacitiva integrada em um canal microfluídico. O canal microfluídico compreende uma entrada de fluido para receber um volume de amostra de uma amostra sob teste (SUT). Um transmissor fornece um sinal de radiofrequência (RF) de entrada para uma entrada de RF do microssensor. Um receptor recebe um sinal de RF de saída do microssensor. Um dispositivo de computação computa valores de permissividade dielétrica da SUT que variam durante um intervalo de tempo com base no sinal de RF de saída. O dispositivo de computação pode determinar pelo menos um parâmetro de permissividade com base nos valores de permissividade dielétrica computados durante pelo menos uma porção do intervalo de tempo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: **"DETECÇÃO
DIELÉTRICA PARA CARACTERIZAÇÃO DE AMOSTRA"**

Referência Cruzada a Pedido Relacionado

[1] Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório nº U.S. 62/279467, depositado em 15 de janeiro de 2016 e intitulado SENSOR, APPARATUS, SYSTEMS AND METHODS OF MAKING SAME, que é incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

Campo da Técnica

[2] Esta divulgação refere-se à detecção dielétrica para determinar propriedades de uma amostra.

Antecedentes

[3] A medição quantitativa da permissividade dielétrica complexa de um material versus frequência (por exemplo, espectroscopia dielétrica, também conhecida como DS) pode ser uma forte técnica de monitoramento com uma ampla faixa de aplicações. Por exemplo, a DS pode ser utilizada para a análise química de óleo na indústria petrolífera, análise de substâncias para fins de segurança ou defesa, monitoramento de umidade no solo na agricultura, monitoramento de fermentação durante a produção de bebidas alcoólicas, monitoramento de qualidade/segurança de alimentos e desenvolvimento de fármacos na indústria farmacêutica. DS também pode ser usada como uma ferramenta analítica no campo biomédico como um método livre de

marcação, não destrutivo e em tempo real para estudar a interação de campos de RF/micro-onda com amostras biológicas/bioquímicas com preparação de amostra mínima. Características moleculares principais de biomateriais tais como sangue humano, fluido espinhal, tecido de mama e pele foram estudados com o uso de DS para aplicações em detecção de doença e diagnóstico clínico. Sistemas típicos de DS tendem a ser grandes e caros, tornando-os proibitivamente caros em determinadas circunstâncias.

Sumário

[4] Esta divulgação se refere a um sistema de sensor, a métodos de produção de um sensor e a métodos de uso de um sensor.

[5] Como um exemplo, um aparelho de monitoramento de fluido compreende um microsensor dielétrico que compreende uma estrutura de detecção capacitiva integrada a um canal microfluídico. O canal microfluídico compreende uma entrada de fluido para receber um volume de amostra de uma amostra sob teste (SUT). Um transmissor fornece um sinal de frequência de rádio (RF) de entrada a uma entrada de RF do microsensor. Um receptor recebe um sinal de RF de saída do microsensor. Um dispositivo de computação computa os valores de permissividade dielétrica da SUT que podem variar por um intervalo de tempo com base no sinal de RF de saída. O dispositivo de computação pode determinar pelo menos um

parâmetro de permissividade com base nos valores de permissividade dielétrica computados por pelo menos uma fração do intervalo de tempo.

[6] Como outro exemplo, um sistema compreende uma interface de sensor que compreende uma saída configurada para se conectar eletricamente a uma entrada de um aparelho de detecção e uma entrada configurada para se conectar eletricamente a uma saída do aparelho de detecção. A interface de sensor compreende um transmissor para fornecer um sinal de frequência de rádio (RF) de entrada à saída e um receptor para receber um sinal de RF de saída da entrada que fornece uma medida de permissividade dielétrica de uma amostra sob teste (SUT) no aparelho de detecção. Um dispositivo de computação computa os valores de permissividade dielétrica da SUT que podem variar por um intervalo de tempo com base no sinal de RF de saída. O dispositivo de computação pode determinar pelo menos um parâmetro de permissividade com base nos valores de permissividade dielétrica computados por pelo menos uma fração do intervalo de tempo.

[7] Como outro exemplo, um método compreende fornecer um sinal de frequência de rádio (RF) de entrada a um microssensor dielétrico. O método também compreende receber um sinal de RF de saída do microssensor dielétrico em resposta ao sinal de RF de entrada. O sinal de saída de RF

representa uma medida de impedância de uma amostra sob teste (SUT) disposta no microssensor dielétrico. O método também compreende calcular valores de permissividade dielétrica da SUT que variam por um intervalo de tempo de medição com base no sinal de RF de saída. O método também compreende analisar os valores de permissividade dielétrica da SUT por pelo menos uma fração do intervalo de tempo de medição para determinar pelo menos um parâmetro de permissividade para a SUT.

Breve Descrição dos Desenhos

[8] A Figura 1 retrata um exemplo de um aparelho de monitoramento de amostra.

[9] A Figura 2 retrata uma elevação superior de um exemplo por microssensor dielétrico.

[10] A Figura 3 retrata um exemplo do microssensor dielétrico da Figura 2 tomado ao longo das linhas de 3-3.

[11] A Figura 4 é uma vista de montagem do sensor exemplificador da Figura 2.

[12] A Figura 5 retrata um exemplo de outro microssensor dielétrico.

[13] A Figura 6 retrata um exemplo de permissividade normalizada como uma função de tempo que demonstra exemplos de parâmetros de permissividade.

[14] A Figura 7 é uma plotagem de permissividade dielétrica como uma função de tempo para a pluralidade de diferentes amostras.

[15] A Figura 8 retrata um exemplo de permissividade dielétrica para uma pluralidade de amostras que exibem diferentes propriedades de coagulação.

[16] A Figura 9 retrata outro exemplo de permissividade dielétrica como uma função de tempo que mostra uma comparação entre amostras sanguíneas.

[17] A Figura 10 retrata um exemplo de permissividade dielétrica como uma função de tempo que demonstra diferentes propriedades de função de plaqueta para uma pluralidade de amostras.

[18] As Figuras 11A e 11B demonstram exemplos de parâmetros de permissividade correlacionados em relação à tromboelastrometria rotacional.

[19] A Figura 12 retrata um exemplo de um aparelho de monitoramento de amostra portátil.

[20] A Figura 13 é um fluxograma que retrata um exemplo de um método de permissividade dielétrica para determinar as propriedades de uma amostra sob teste.

Descrição Detalhada

[21] Esta divulgação refere-se à detecção dielétrica para determinar propriedades de uma amostra. Por exemplo, um microssensor dielétrico, eletrônicos de interface associada e dispositivo de computação podem ser integrados em um aparelho portátil (por exemplo, uma unidade de portabilidade manual ou de mesa). O microssensor pode ser colocado dentro

de um canal microfluídico para medir características de impedância de uma amostra sob teste (SUT) (por exemplo, um líquido (por exemplo, solução) ou um gás) no canal. A impedância medida pode ser usada para computar valores de permissividade dielétrica correspondentes para a SUT ao longo do tempo durante um intervalo de medição. Os valores de permissividade dielétrica baseados em tempo são analisados para determinar parâmetros de permissividade que se correlacionam a uma ou mais propriedades da SUT. Exemplos de parâmetros de permissividade para uma dada SUT compreendem um tempo de permissividade dielétrica de pico, uma diferença entre valores de pico e de platô de permissividade, taxa de mudança (por exemplo, inclinação) em valores de permissividade associados a uma fração de um intervalo de tempo, assim como outras caracterizações funcionais dos valores de permissividade dielétrica. Em alguns exemplos, um microsensor dielétrico descartável pode ser conectado de modo removível, de modo que o mesmo aparelho de monitoramento possa ser reutilizado para tirar medições para inúmeras SUTs diferentes.

[22] Como um exemplo em que sangue é usado como a SUT, os valores de permissividade dielétrica podem ser analisados para fornecer uma indicação de uma propriedade de anticoagulação da SUT sanguínea. Adicional ou alternativamente, os valores de permissividade dielétrica

podem ser analisados para fornecer uma indicação da função de plaqueta para a SUT sanguínea. Essas e outras propriedades podem ser desse modo avaliadas para determinar uma eficácia de um agente terapêutico, tais como um ou mais agentes farmacêuticos. Como um exemplo, em que o agente terapêutico é um anticoagulante (por exemplo, um anticoagulante oral de alvo específico, tais como um inibidor de fator Xa ou inibidor de trombador direto), os sensores, aparelhos de monitoramento, sistemas e métodos revelados no presente documento podem ser empregados para determinar a eficácia de uma dosagem atual e facilitar a titulação para alcançar os resultados terapêuticos desejados. Como resultado, a abordagem revelada no presente documento permite medições de DS rápidas, de alto rendimento e baixo custo que permitem diagnóstico rápido e abrangente de plaqueta e defeitos de coagulação, que podem ser utilizados no ponto de cuidado.

[23] A Figura 1 retrata um exemplo de um sistema 10 para determinar propriedades de uma amostra sob teste (SUT) com base em permissividade dielétrica medições da amostra. O sistema 10 pode compreender um aparelho de detecção 12 e um sistema de interface de sensor 14. O sistema de interface de sensor 14 pode acionar um sensor dielétrico 16 com um sinal de entrada de RF (RFIN). Por exemplo, o sensor dielétrico 16 é um microssensor de espectroscopia dielétrica (DS) que compreende conjunto de circuitos (por exemplo, uma

disposição de eletrodos) que residem em um canal de fluido 18 para medir a impedância do microssensor. O sensor dielétrico 16 é configurado para ter uma permissividade dielétrica que corresponde a sua impedância medida e que depende da SUT que é colocada no canal de fluido 18. Por exemplo, uma SUT fluida pode ser fornecida (por exemplo, a partir de uma fonte de fluido, tal como uma micropipeta) ao canal de fluido 18 por meio de uma ou mais portas de fluido 20. Em alguns exemplos, a SUT fluida pode ser substancialmente parada dentro do canal 18 ou, em outros exemplos, a mesma pode fluir através do canal durante as medições. O canal de fluido 18 pode ser um canal microfluídico que tem um volume que é menos do que cerca de 10 μL , por exemplo.

[24] Como um exemplo, o sensor dielétrico 16 pode compreender eletrodos distribuídos no canal 18 em uma relação de oposição e separada as para fornecer uma área de detecção capacitiva entre superfícies opostas dos eletrodos separados. Por exemplo, um eletrodo flutuante pode ser fixado em relação a uma dada superfície do canal de fluido em uma relação de oposição separada de um par de eletrodos de detecção fixados em relação a outra superfície do canal. O par de eletrodos de detecção pode ser desse modo substancialmente coplanar ao longo de uma dada superfície do canal de fluido 18 que se opõe e é paralela à superfície do

eletrodo flutuante. Um dos eletrodos de detecção pode ser configurado para receber o sinal de entrada de RF (RFIN) como um sinal de excitação do sistema de interface de sensor 14 e os outros eletrodos de detecção podem fornecer um sinal de saída de RF (RFOUT) correspondente ao sistema de interface de sensor.

[25] O sistema de interface de sensor 14 compreende um transmissor 22 e um receptor 24 (por exemplo, pode ser integrado a um transceptor). O transmissor 22 pode ser configurado para fornecer o sinal de entrada de RF em uma frequência de excitação desejada. A frequência de excitação, por exemplo, pode estar na faixa de micro-onda. Por exemplo, o transmissor 22 pode fornecer o sinal de entrada de RF que se estende através de uma faixa de frequências, tais como de cerca de 1 KHz a cerca de 100 GHz (por exemplo, de cerca de 1 KHz a cerca de 100 MHz). A faixa de frequência pode ser uma faixa contínua através da qual a excitação é estendida. Em outros exemplos, o transmissor 22 pode fornecer RFI em uma pluralidade de diferentes frequências de excitação distintas, que podem ser definidas de acordo com a SUT e exigências de aplicação. Como exemplo, para monitorar SUTs sanguíneas, o transmissor 22 pode fornecer RFIN para compreender pelo menos frequências em cerca de 1 MHz e também em cerca de 100 MHz. A frequência (ou frequências) de excitação pode ser definida em resposta a um sinal de entrada

de programa (por exemplo, por meio de interface de usuário 54 do aparelho ou enviada de um sistema remoto 56), tal como para ajustar a frequência de acordo com exigências de aplicação para maximizar a sensibilidade do sensor. A faixa de frequência para o sinal de excitação pode ser contínua por toda a faixa ou ser fornecida em duas ou mais bandas de frequência distintas, que podem ser programáveis ao usuário (por exemplo, em resposta a uma entrada de usuário).

[26] O receptor 24 é configurado para fornecer um sinal de saída (OUT) representa as características de transmissão de sensor medidas com base no sinal de saída de RF do sensor dielétrico 16 implantado no aparelho de detecção 12. O sinal de saída pode ser um sinal análogo ou ser convertido a um sinal digital (por exemplo, por meio de um conversor de sinal análogo para digital). O receptor 24 pode compreender conjunto de circuitos configurado para processar o sinal de saída de RF, tal como amplificando-se (por exemplo, ganho variável) e filtrar o sinal de saída de RF para certificar componentes de sinal complexo de RF_{OUT} , cuja filtração pode ser configurada de acordo com a frequência ou faixa de frequência do sinal de excitação RF_{IN} . O sinal de saída de RF pode ser um sinal complexo correspondente às medições de transmissão de tensão através do sensor dielétrico 16, que varia como uma função da impedância complexa ou admissão, conforme observado em um nó de saída da mesma (por exemplo,

demonstrado em RF_{OUT} em várias figuras no presente documento). Ou seja, RF_{OUT} pode ter uma relação predeterminada em relação a uma mudança na permissividade dielétrica causada pela SUT dentro do canal 18.

[27] O transmissor 22 e receptor 24 podem ser implantados em um chip de circuito integrado (por exemplo, sistema em chip) ou os mesmos poderiam ser implantados como componentes separados configurados para realizar as funções reveladas no presente documento. Embora o transmissor 22 e receptor 24 sejam demonstrados na Figura 1 como corresidentes no sistema de interface 14 (por exemplo, em um chip de IC único), em outros exemplos, o transmissor e receptor poderiam ser implantados como circuitos separados independentes.

[28] No exemplo da Figura 1, o sistema de sensor 10 também compreende um dispositivo de computação 26. O dispositivo de computação 26 pode compreender um processador (por exemplo, tendo um ou mais núcleos de processador) 32 e memória 34. A memória 34 pode armazenar instruções e dados, e o processador 32 pode acessar a memória para executar as instruções com base nos dados armazenados para realizar funções e métodos revelados no presente documento.

[29] Por exemplo, a memória 34 armazena funções de controle 36, que quando executados pelo processador 28, controlam a operação do sistema de interface de sensor 14. Por exemplo, o controle de DS 32 pode controlar seletivamente

a faixa de frequências (por exemplo, bandas de frequência) de um sinal de saída de RF aplicado pelo transmissor 22 a cada respectivo sensor de DS 16. O controle 36 também compreende instruções executáveis por processador 32 para realizar funções de medição 38 com base na saída do receptor.

[30] Como um exemplo, a função de medição 36 é configurada para medir a impedância complexa com base na amplitude e fase fornecida no sinal de saída RF_{OUT} . Por exemplo, a função de medição 38 coopera com o sistema de interface de sensor 14 para operar como um analisador de impedância. Desse modo, a função de medição 38 mede a impedância complexa, correspondendo à capacitância do sensor dielétrico 16 com base na SUT disposta dentro do canal de fluido 18 em resposta à entrada sinal de excitação RF_{IN} . Conforme mencionado, o transmissor 22 pode fornecer RF_{IN} como um sinal de excitação em uma ou mais frequências distintas ou se estender através de uma ou mais bandas de frequência predefinidas. A função de medição 38 armazena desse modo valores de medição de impedância (por exemplo, capacitância) e estampas temporais associadas (por exemplo, um índice de tempo) como dados de impedância baseados em tempo na memória 34 com base no sinal de saída de RF do sensor 16. Informações adicionais (por exemplo, metadados) também podem ser armazenados nos dados de impedância, tais como para especificar a frequência de sinal de entrada, temperatura

e/ou outros parâmetros associados à SUT.

[31] A título de exemplo adicional, durante a primeira fração de uma fase de teste, o controle 36 pode controlar o transmissor 22 para fornecer o sinal 6 de saída de RF dentro de uma primeira faixa de frequências (por exemplo, uma faixa de baixa frequência). Durante uma ou mais fases subsequentes ou outras fases diferentes do processo de detecção, o controle 36 pode controlar o transmissor 22 para fornecer o sinal de entrada de RF para uma ou mais diferentes faixas de frequências para excitar o sensor e a SUT associada disposta no canal de fluido 18. Por exemplo, diferentes frequências podem ser usadas para extrair diferentes propriedades da SUT. O receptor 24 desse modo, pode receber e fornecer sinais de saída correspondentes associados a cada fase do processo de detecção. O controle 36 também pode controlar o receptor 24 para fornecer os dados de saída de RF como uma tensão de saída de CC no modo I e outra tensão de saída de CC no modo Q. Embora as funções de controle e medição 36 e 38 tenham sido descritas como parte do dispositivo de computação 26, em outros exemplos, as funções de medição e controle poderiam ser distribuídas entre o sistema de interface de sensor 14 e o dispositivo de computação ou ser implantadas separadamente a partir do dispositivo de computação (por exemplo, como parte da interface de sensor ou como um sistema de controle separado).

[32] O dispositivo de computação 26 pode compreender adicionalmente métodos e/ou funções de processamento de dados 36, 44 e 46 para computar a permissividade com base nos dados de saída fornecidos pela função de medição 38 para um dado intervalo de medição. Desse modo, o dispositivo de computação 26 pode processar adicionalmente os sinais de entrada recebidos de um sensor de dados (ou de múltiplos sensores) e fornecer dados de saída que compreendem as medições de impedância assim como dados de permissividade e outras informações derivadas das medições à permissividade complexa representativa, sendo que dados brutos às medições de sinal de saída de RF assim como outras informações derivadas dos mesmos.

[33] Como exemplo adicional, o dispositivo de computação 26 compreende uma função de calibragem 40 programada para determinar uma permissividade de calibragem para um sensor de dados 16. Por exemplo, a função de controle 36 pode controlar o transmissor para fornecer RF_{IN} que está em ou compreende uma frequência de excitação (ou banda de frequência) predeterminada na qual duas ou mais substancialmente SUTs diferentes são conhecidas por ter pouca ou nenhuma diferença de permissividade. Desse modo, diferentes tipos de amostras podem utilizar diferentes frequências de excitação para calibragem assim como para teste dependendo das amostras. Para o exemplo de uma SUT

sanguínea, a frequência de entrada de calibragem pode ser cerca de 100 MHz. Desse modo, a impedância medida (por exemplo, capacitância) corresponde à capacitância de água, e a permissividade resultante derivada (por exemplo, por calculador de permissividade 44) de RF_{OUT} em resposta a RF_{IN} na frequência de calibragem fornece uma medida de permissividade de água para o sensor 16. Ou seja, a calibragem capacitância e permissividade representam a capacitância e permissividade do sensor 16 com uma SUT no canal 18 com um valor de permissividade conhecido (por exemplo água tem uma permissividade conhecida de aproximadamente 80 a 100 MHz). Essa medição de calibragem de impedância (por exemplo, por função de medição 38) e determinação da permissividade de calibragem (por exemplo, por calculador de permissividade 44) podem ser implantadas como parte do processo de detecção normal enquanto uma SUT está dentro do canal de fluido 18, tal como descrito acima, visto que a excitação é fornecida em uma frequência de calibragem apropriada.

[34] A título de exemplo adicional, se o aparelho de sensor 12 for usado para medir a permissividade de sangue, a 100 MHz, a permissividade de sangue é próxima à da água (por exemplo, $\epsilon_{r,blood}(@100 \text{ MHz}) \cong \epsilon_{r,water}(@100 \text{ MHz}) \cong 80$). Essa relação e frequência de calibragem, desse modo, podem ser usadas para substâncias à base de água diferentes de sangue.

Em particular, essa relação pode ser usada para implantar um procedimento de calibragem simplificado para sangue que pode ser implantado enquanto a SUT sanguínea permanece no aparelho de detecção. Outras relações e diferentes frequências de calibragem podem ser determinadas e usadas para outros tipos de SUTs em um procedimento similar.

[35] No exemplo para determinar a permissividade de sangue em 1 MHz, o procedimento a seguir pode ser usado. Depois que o aparelho de detecção é fixado ao sistema 10, sangue pode ser inserido no sensor (por exemplo, com o uso de uma micropipeta). A admitância para sangue (isto é, $Y_{s,blood}$) é medido através de múltiplas frequências (por exemplo, extensão de 1 kHz a 100 MHz, ou em 1 MHz e 100 MHz), conforme revelado no presente documento.

[36] A capacitância nominal para o sensor na ausência de uma SUT (isto é, capacitância de lacuna de ar ou C_0) é calculado, tal como a seguir:

$$C_0 = \frac{Y_{s,blood}(@100MHz)}{j \times \omega \times \epsilon_{r,blood}(@100MHz)},$$

[37] Em que $\epsilon_{r,blood}(@100MHz)$ for tomado como $\epsilon_{r,blood}(@100MHz) \cong \epsilon_{r,water}(@100MHz) \cong 80$.

[38] O calculador de permissividade 44 então computa a permissividade de sangue na frequência de interesse (isto é, $\epsilon_{r,blood}(@1\text{ MHz})$ tal como a seguir:

$$\epsilon_{r,blood} (@1MHz) = \frac{Y_{s,blood} (@1MHz)}{j \times \omega \times C_0}$$

[39] em que C_0 foi calculado acima com base na admitância medida de sangue na frequência de calibragem (por exemplo, 100 MHz).

[40] Alternativamente, a medição de calibragem pode ser realizada como um processo separado para cada SUT, tais como antes de qualquer SUT ser colocada no canal de fluido 18. A função de calibragem 42 armazena o valor de permissividade de calibragem (por exemplo, correspondendo à permissividade de lacuna de ar ou capacitância) na memória 34. Em alguns tipos de detecção, tal como para T_{PEAK} , a função de calibragem 40 pode ser omitida visto que o tempo de pico para um dado tipo de material não é afetado calibrando-se ou não calibrando-se a permissividade do sensor.

[41] O calculador de permissividade 44 é também executado pelo processador 32 para determinar a permissividade dielétrica da SUT. Isso pode compreender determinar a permissividade de calibragem conforme mencionado acima, assim como, de modo mais geral, durante a detecção. O calculador de permissividade 44 determina desse modo a permissividade dielétrica para o sensor dielétrico 16 e a SUT por um intervalo de tempo de medição correspondente. Esse intervalo pode variar do tempo no qual o controle 40 ativa a interface de sensor 14 para fornecer o sinal de

entrada de RF até um tempo subsequente no qual o controle 42 desativa a interface de sensor 14 quando a detecção é concluída. O intervalo de medição pode ser um tempo fixado ou o mesmo pode ser controlado e terminado com base no monitoramento da capacitância medida ou permissividade determinada.

[42] Como exemplo, o calculador de permissividade 44 pode determinar uma permissividade relativa da SUT com base em uma impedância medida em uma ou mais frequências de medição (por exemplo, uma ou mais bandas de frequência) e com base na permissividade de calibragem (por exemplo, determinada pela função de calibragem 42). Por exemplo, o calculador de permissividade 44 pode computar a permissividade em um dado índice de tempo e frequência de entrada dividindo-se o valor de impedância medida (por exemplo, capacitância) pelo valor de capacitância de calibragem (por exemplo, capacitância de lacuna de ar) para fornecer um valor de permissividade relativo para a SUT no dado índice de tempo. Adicionalmente, em alguns exemplos, os valores de permissividade pelo intervalo de medição podem ser normalizados em relação à permissividade no primeiro ponto de medição, permissividade de pico ou outro valor. O valor de permissividade relativo normalizado pode ser computado para cada um dentre a pluralidade de pontos de dados de medição através de uma faixa de índices de tempo

que definem o intervalo de tempo de medição. Cada valor de permissividade pode ser armazenado como dados de permissividade na memória 34 para processamento e análise adicional. Conforme mencionado, em algumas medições (por exemplo, tempo para pico), calibragem pode ser omitida e o calculador de permissividade 44 pode determinar uma permissividade da SUT na ausência da permissividade de calibragem e, em alguns casos, sem normalização.

[43] O processador 32 também pode executar um analisador de permissividade 46 que é programado para determinar um ou mais parâmetros de permissividade com base nos valores de permissividade dielétrica computados pelo calculador de permissividade 44. O analisador de permissividade 46 pode determinar parâmetros para uma ou mais diferentes frações do intervalo de tempo de medição, compreendendo até o intervalo inteiro. Como um exemplo, o analisador de permissividade 46 analisa os valores de permissividade dielétrica armazenados por uma fração do intervalo de tempo de medição para determinar um tempo tomado para alcançar um valor pico de permissividade dielétrica (TPEAK). Por exemplo, o analisador de permissividade 46 emprega uma função de detector de pico para certificar que o valor de permissividade de pico, e o intervalo de tempo (por exemplo, um tempo transcorrido) para alcançar a permissividade dielétrica de pico possam ser, desse modo,

armazenados na memória como T_{PEAK} para a SUT. Esse valor de tempo T_{PEAK} pode ser o índice de tempo associado ao quando que a medição de impedância associada foi realizada ou o mesmo pode ser determinado como a diferença entre o tempo de início e o tempo quando a medição ocorreu para fornecer T_{PEAK} . Pelo exemplo em que a SUT é uma SUT sanguínea, o valor de T_{PEAK} pode fornecer desse modo uma indicação de uma propriedade de anticoagulação da amostra sanguínea. O valor de T_{PEAK} pode ser armazenado na memória 34.

[44] Como outro exemplo, o analisador de permissividade 46 pode ser programado para analisar os valores de permissividade dielétrica armazenados para determinar uma diferença entre a valor pico de permissividade dielétrica (T_{PEAK}) e um valor platô de permissividade. O valor platô de permissividade pode representar um valor de permissividade que permanece substancialmente constante ao longo do tempo, tal como em uma fração de extremidade de cauda do intervalo de tempo de medição. Conforme usado no presente documento, o termo substancialmente constante é destinado a se referir a uma taxa suficientemente pequena de mudança de um dado valor ao longo do tempo (por exemplo, cerca de + 5% ou menos). O analisador de permissividade 46 pode determinar o valor platô de permissividade, por exemplo, determinando-se que o tempo derivado dos valores de permissividade permanece menor do que um valor predeterminado ou é zero por um período

de tempo. A diferença entre valores de pico e de platô de permissividade pode ser usada para fornecer uma indicação de propriedades adicionais associadas à SUT. Pelo exemplo de uma SUT sanguínea, a diferença entre valores de pico e de platô de permissividade podem fornecer uma indicação de função de plaqueta.

[45] Em ainda outro exemplo, o analisador de permissividade 46 pode avaliar os valores de permissividade dielétrica para a SUT por uma fração de um intervalo de tempo para determinar a taxa de mudança de valores de permissividade, tais como correspondendo a uma inclinação de uma fração de um curvado que representa os valores de permissividade dielétrica. Por exemplo, o analisador de permissividade 46 pode determinar uma inclinação de borda elevada entre o começo do intervalo de medição e o valor dielétrico de pico. O analisador de permissividade 46 também pode computar uma inclinação de borda em queda tal como entre o valor de T_{PEAK} e o valor platô de permissividade dielétrica. Análise adicional pode ser realizada em relação à fração de cauda entre os valores dielétricos de pico e os valores dielétricos de platô para fornecer uma indicação de outras propriedades associadas à SUT.

[46] Em alguns exemplos, um gerador de saída 48 pode utilizar o valor de T_{PEAK} de parâmetro de permissividade computado para apresentar informações associadas em um visor

correspondente 50 do aparelho 10. O gerador de saída pode fornecer a saída como compreendendo uma apresentação no visor 50, tal como uma representação gráfica e/ou textual de um ou mais parâmetros de permissividade. Uma saída de áudio também pode ser fornecida com base no um ou mais parâmetros de permissividade. Por exemplo, o gerador de saída 48 pode exibir valor de tempo para pico, T_{PEAK} , e/ou uma saída gráfica de uma curva que representa os valores de permissividade pelo intervalo de medição ou uma fração do mesmo. Como outro exemplo, o gerador de saída 48 pode fornecer uma indicação da diferença entre valores de pico e de platô de permissividade ao visor 50, tal como pode ser calculada a diferença de permissividade ou uma versão escalonada da mesma. O gerador de saída 48 pode ser adicionalmente programada para fornecer uma indicação de inclinação da curva de permissividade ao visor 50 associada a outras propriedades correspondentes da SUT determinadas pelo analisador de permissividade 46.

[47] Em alguns casos, o visor 50 também pode apresentar resultados comparativos, que, determinados pelo analisador de permissividade 46 com base na comparação dos resultados atuais relativos a um padrão conhecido ou a um ou mais resultados anteriores para o mesmo paciente ou uma população de pacientes. Para uso como um paciente ou aparelho de ponto de cuidado, por exemplo, um conjunto de instruções também

pode ser gerado e fornecido como uma saída ao visor 50. Se o valor de T_{PEAK} estiver fora dos parâmetros esperados, por exemplo, o gerador de saída 48 também pode enviar um alerta ao visor 50 para informar o usuário para buscar assistência médica e/ou ajustar uma medicação prescrita. Adicional ou alternativamente, se a diferença entre valor de permissividade em T_{PEAK} e a permissividade de platô estiver fora dos parâmetros esperados, o gerador de saída 48 pode fornecer um alerta ao visor. Resultados correspondentes, compreendendo dados brutos e/ou outras informações de permissividade computada e resultados de análise, podem ser adicionalmente fornecidos ao visor 50.

[48] Conforme mencionado, o aparelho compreende uma interface de usuário 54 para interagir com o sistema 10. A interface de usuário 54 pode compreender uma interface de tela sensível ao toque, um teclado numérico, um teclado, um mouse, interface de voz e/ou uma combinação dos mesmos. Como um exemplo, um usuário pode usar a interface de usuário 54 para reconhecer informações que são apresentadas no visor tais como antes, durante e depois de um intervalo de medição para uma dada SUT. Adicional ou alternativamente, um usuário pode empregar a interface de usuário 54 às informações de entrada acerca do usuário (por exemplo, informações de saúde e/ou demográficas) e/ou condições ambientais. A interface de usuário 54 pode ser utilizada para programar/configurar o

aparelho 10 para uma ou mais partes de um processo de detecção tal como revelado no presente documento. Por exemplo, a interface de usuário 54 pode ser utilizada para definir uma faixa de uma ou mais frequências, compreendendo uma ou mais bandas de frequência, para utilizar para o sinal de excitação durante teste da SUT. Por exemplo, em resposta às instruções inseridas por meio da interface de usuário 54, o dispositivo de computação 26 pode empregar controle 40 para instruir o transmissor 22 para operar apropriadamente. As instruções podem ser armazenadas na memória 34 ou outra memória (por exemplo, um registro de programa) do transmissor 22 para controlar a frequência do sinal de excitação e duração da mesma que é aplicada durante um processo de teste. Adicional ou alternativamente, a interface de usuário 54 também pode ser utilizada para controlar as informações que são apresentadas no visor 38 assim como para realizar outras funções pós-processamento (por exemplo, funções de relatório, registrar respostas de usuário às perguntas, etc.) e análise de dados.

[49] Em alguns exemplos, o dispositivo de computação 26 emprega a interface de comunicações 52 para se comunicar com o sistema remoto 56 por meio de um enlace de comunicações 58. O enlace de comunicação 58 pode ser implantado para compreender uma ou mais conexões físicas (por exemplo, uma conexão eletricamente condutora ou fibra óptica), um ou mais

enlaces sem fio (por exemplo, implantados de acordo com um padrão 802.11x ou outra comunicação sem fio de curto alcance) ou uma infraestrutura de rede que compreende um ou mais enlaces de comunicações físicas e/ou sem fio.

[50] O sistema remoto 56 pode compreender um servidor, um dispositivo de computação de propósito geral (por exemplo, computador tipo notebook, computador tipo laptop, computador tipo, estação de trabalho, telefone inteligente ou similares) e/ou o mesmo pode ser um sistema de propósito especial configurado para interagir com um ou mais dos aparelhos 10 por meio do enlace 58. Por exemplo o dispositivo de computação 26 emprega a interface de comunicações 52 para enviar ao sistema remoto 56 informações relacionadas à permissividade com base em resultados de medição para uma dada SUT. Como outro exemplo, o sistema remoto 56 pode enviar instruções de programa ao aparelho para configurar e/ou atualizar suas instruções de programa operacional. Em um exemplo em que o sistema remoto compreende um sistema de back office de um prestador de serviços de saúde, o dispositivo de computação 26 pode enviar uma cópia dos dados de medição e/ou os resultados determinados pelo analisador de permissividade 46 com o uso de comunicações seguras através do enlace 58 (por exemplo, comunicações em conformidade com HIPPA). Em tal exemplo, o sistema remoto 56 pode se comunicar com uma pluralidade de aparelhos.

[51] Conforme mencionado, tais comunicações podem compreender um alerta emitido em resposta ao analisador 46 determinando que uma ou mais propriedades de SUT estão fora dos parâmetros esperados. Em outros exemplos, o sistema remoto pode realizar tal análise e retornar um alerta ao aparelho por meio do enlace. Em resposta, o alerta pode ser apresentado no visor ao usuário (por exemplo, um paciente ou prestador de cuidados). Independentemente de onde o alerta se origina (por exemplo, gerado pelo aparelho ou sistema remoto 56) tal alerta pode disparar uma notificação correspondente a ser enviada para alertar a um ou mais indivíduos (por exemplo, profissionais de cuidado com a saúde). A notificação correspondente pode ser entregue a cada tal destinatário por meio de um protocolo de comunicações, tal como correio eletrônico, mensagem de texto SMS, dispositivo do tipo pager, chamada telefônica ou similares.

[52] As Figuras 2, 3 e 4 demonstram um exemplo de um microssensor dielétrico 60 tridimensional (por exemplo, correspondente ao aparelho de detecção 12). O microssensor 60 pode ser eletricamente acoplado a um sistema de interface de sensor (por exemplo, interface 14), tal como por meio de contatos elétricos. Outros tipos de conexões (por exemplo, eletricamente condutoras ou sem fio) também poderiam ser utilizadas para fornecer para comunicação bidirecional em

relação ao aparelho de detecção de DS 60.

[53] No exemplo das Figuras 2, 3 e 4, o sistema de interface (por exemplo, transmissor 22) fornece um sinal de entrada de RF a uma entrada 78 do microssensor 60. O microssensor 60 compreende o conjunto de circuitos que têm uma admitância complexa (por exemplo, capacitância) que varia conforme uma função de permissividade dielétrica de uma SUT dentro de um canal de fluido 70, tal como revelado no presente documento. O microssensor 60 compreende uma saída 80 que fornece um sinal de saída de RF ao sistema de interface (por exemplo, interface 14) por meio de uma conexão de saída (por exemplo, um pino ou outro tipo de conexão elétrica), cujo sinal de saída de RF varia conforme uma função de tempo com base na frequência de entrada e a permissividade dielétrica da SUT.

[54] No exemplo das Figuras 2, 3 e 4, o microssensor 60 compreende um canal de fluido 70 ao qual um volume de uma SUT (por exemplo, líquido ou gás) pode ser introduzido por meio de portas 72 (por exemplo, orifícios de entrada e saída). Para fins de clareza, a discussão a seguir presume que a SUT é um fluido, tal como sangue. Evidentemente, outros tipos de SUTs poderiam ser usados em outros exemplos.

[55] O microssensor 60 compreende um sensor capacitivo 74 que é disposto dentro do canal de fluido 70. Por exemplo, o sensor capacitivo 74 compreende um eletrodo flutuante 76

separado dos eletrodos de sensor 78 e 80 e em oposição aos mesmos dentro do canal de fluido 70 para fornecer uma área de captação volumétrica (por exemplo, correspondente à área de sobreposição entre o eletrodo flutuante e eletrodos de sensor associados). A capacitância do sensor 74 é baseada em permissividade de material (ou a ausência) entre eletrodos 76, 78 e 80. Os eletrodos de sensor 78 e 80 no sensor capacitivo 74 podem ser eletricamente isolados entre si. O sinal de entrada de RF é acoplado ao eletrodo de sensor de entrada 76 para excitação do sensor capacitivo 74 e o outro eletrodo de sensor 80 é acoplado para fornecer RF_{OUT}

[56] Conforme demonstrado na vista de corte transversal da Figura 3, o sensor 74 compreende eletrodos de sensor planos que são separados de um eletrodo flutuante através de um canal microfluídico 70 para formar uma área de detecção capacitiva com capacitância de lacuna de ar nominal, C_0 , que é definida pela área de eletrodo sobreprojetante e pela altura de canal microfluídico. Por exemplo, na frequência de excitação, ω , a admitância de área de detecção capacitiva é $y_s = \omega C_0 \varepsilon''_r + j\omega C_0 \varepsilon'_r$, quando o canal é carregado com uma SUT que tem uma permissividade dielétrica complexa de $\varepsilon_r = \varepsilon'_r - j\varepsilon''_r$. No exemplo das Figuras 2 a 4, a estrutura de detecção é eletricamente conectada ao nó de saída, para fornecer um sinal de saída RF_{OUT} tal como $V_{OUT} \propto V_{RF} \omega C_0 (\Delta \varepsilon''_r + j\Delta \varepsilon'_r)$ quando o sensor é acionado pelo sinal RF de entrada/sinal de micro-

onda (V_{RF}) e o canal de fluido 70 é carregado com uma SUT que tem $\Delta\epsilon_r$

[57] Conforme também demonstrado na vista de corte transversal da Figura 3 (e na vista de montagem da Figura 4), o microssensor 60 pode ser fabricado em múltiplas partes que são fixadas entre si para fornecer uma estrutura de sensor resultante. Conforme mostrado na Figura 4, por exemplo, o microssensor 60 compreende uma parte de topo 84 e uma parte de fundo 86 que é separada da parte de topo por uma camada de canal intermediária 88. A parte de fundo 86 compreende um eletrodo flutuante 76 fabricado em uma superfície da camada de substrato. Eletrodos 78 e 80 são dispostos em uma superfície correspondente de sua camada de substrato. Nesse exemplo, os eletrodos de detecção 78 e 80 se estendem, cada um, a partir de bordas laterais opostas do substrato além de um eixo geométrico longitudinal central do microssensor 60 para terminar em respectivas extremidades próximas a uma fração central do substrato. A parte intermediária 88 tem uma espessura que determina um volume do canal 70 formado na mesma. A parte de topo 84 pode compreender as portas de entrada/saída 72 para fornecer comunicação fluida para acessar o volume definido pelo canal 70. Por exemplo, o canal 70 na parte 88 e portas associadas 72 pode ser fabricado por microusinagem (por exemplo, microusinagem a laser) ou por outros tipos de usinagem ou

técnicas de gravação. Em alguns exemplos, a superfície do canal 70 pode ser adicionalmente revestido com um polímero ou outro material (por exemplo, filme eletricamente isolante, tal como poli(etileno glicol)) para ajudar a proteger contra a adsorção de proteína nas superfícies que entram em contato com soluções de proteína. O polímero pode ser aplicado por meio de fisissorção ou quimissorções, por exemplo.

[58] Como exemplo adicional, a Figura 4 ilustra um exemplo da fabricação e montagem de sensor que pode ser empregado para produzir o aparelho de detecção 60 da Figura 2 e o sensor 100 da Figura 5. Para fins de clareza, a discussão da Figura 4 usa as mesmas referências numéricas que nas Figuras 2 e 3.

[59] Como exemplo, as camadas de substrato para as partes de topo e de fundo 84 e 86 podem ser fabricadas com o uso de poli(metil metacrilato) (PMMA). A canal camada de substrato intermediária 88 pode ser formada de uma camada de filme fino de material de adesivo dupla-face (DSA) que tem uma espessura que é muito menos do que as camadas de substrato 84 e 86 que contêm eletrodo. Como exemplo, cada uma das camadas 84 e 86 pode ter cerca de 1,5 mm de espessura, enquanto a camada 88 tem cerca de 250 nm de espessura. Outras espessuras relativas podem ser utilizadas de acordo com as exigências de aplicação.

[60] Cada um dentre o eletrodo flutuante 76 e eletrodos de sensor 78 e 80 pode ser formado por deposição de material eletricamente condutor depositado em uma localização desejada (por exemplo, alinhado com os eletrodos de detecção e dentro do canal 70) nas respectivas superfícies opostas de camadas de substrato 86 e 88. Por exemplo, o eletrodo flutuante 106 pode ser um material eletricamente condutor (por exemplo, ouro, cobre ou alumínio) depositado na superfície de topo interna da tampa por deposição por pulverização com o uso de uma máscara de sombra e processo de arranque. Como exemplo, a camada de Cr/Au 100-A/1,000-A é evaporada na superfície de canal do substrato para formar respectivos eletrodos de sensor 78 e 80. De modo similar, o eletrodo flutuante 76 pode ser depositado na superfície da camada 86 evaporando-se uma camada de Au de 1.000-A e padronização com arranque.

[61] Conforme mostrado na Figura 4, para facilitar a construção do aparelho de detecção 100, cada uma das camadas 84, 86 e 88 pode compreender uma pluralidade de orifícios de alinhamento 90. Cada uma das camadas pode ser conectada entre si e retida no lugar inserindo-se pinos de alinhamento 92 correspondentes que podem ser inseridos nos orifícios 90. Em alguns exemplos, um revestimento de filme fino de um material de barreira pode ser depositado nas superfícies das camadas 84, 86 e 88 para proteger as superfícies de metal e plástico

de contato direto com a SUT. Em outros exemplos, tais como para SUT sanguínea, nenhum revestimento pode ser usado para ajudar no aumento da sensibilidade.

[62] Em alguns exemplos, orifícios de entrada/saída microfluídicos 70 na camada 84 podem ser configurados com um diâmetro para se encaixar em uma ponta de micropipeta padrão. Como exemplo, o canal microfluídico 70 tem um volume de amostra total de menos do que cerca de 10 μL (por exemplo, cerca de 5 a 9 μL .) e um volume de menos do que cerca de 1 μL (por exemplo, cerca de 0,8 μL ou menos) na área de detecção sobre o eletrodo flutuante 76. Outros volumes para o canal e área de detecção podem ser implantados de acordo com as exigências de aplicação. O microssensor 60 pode ser montado fixando-se as camadas de substrato 84 e 86 em conjunto com o uso da camada de filme de DSA 88 interposta entre as mesmas. Conforme mencionado, os orifícios de alinhamento 90 e pinos 92 podem ser usados para alinhar o eletrodo flutuante através dos eletrodos de detecção dentro do canal microfluídico.

[63] Conforme mostrado no exemplo da Figura 4, conexões elétricas aos eletrodos de detecção 78 e 80 podem ser realizadas através de aberturas de contato 94 em bordas de lado oposto da camada de substrato 86, que podem ser eletricamente conectadas ao sistema de interface de sensor (por exemplo, ao transmissor 22 e receptor 24 da interface

14). Desse modo, conectores (por exemplo, pinos) do conjunto de circuitos associado de uma interface de conector (por exemplo, do aparelho de detecção 12) podem se estender nas aberturas 94 para entrar em contato com os respectivos eletrodos 78 e 80 quando o microssensor 60 é conectado ao aparelho de monitoramento, por exemplo.

[64] No exemplo das Figuras 2-4, o sensor 60 é demonstrado junto com seus terminais que podem ser eletricamente conectados à eletrônica de interface em uma placa de circuito impresso (PCB). Em alguns exemplos, a conexão entre o microssensor 60 e sistema de interface 14 pode ser configurada como uma conexão modular do tipo plug-and-play entre os blocos de contato de sensor e os blocos de entrada/saída de PCB (por exemplo, com o uso de pinos de contato carregados por mola para fornecer uma conexão elétrica). O método de conexão facilita medições de DS com soluções potencialmente perigosas ou contaminantes, visto que o sensor de baixo custo pode ser substituído depois que uma medição foi realizada para uma dada SUT sem contaminar o instrumento inteiro. Ou seja, em alguns exemplos, o microssensor 60 é destinado para uso único, que pode ser descartado e substituído após cada uso, enquanto o sistema de interface 14 e eletrônica associada pode ser reutilizado por repetidas vezes. Em outros exemplos, um sensor de dados pode ser repetidamente reutilizado para uma pluralidade de

medições com a mesma SUT ou SUTs diferentes.

[65] A Figura 5 demonstra outro exemplo de um microssensor dielétrico 100 (por exemplo, correspondente ao aparelho 12) que pode ser utilizado no sistema 10. O aparelho 100 compreende uma estrutura de detecção capacitiva 102 de placa paralela tridimensional. A estrutura de detecção capacitiva 102 compreende dois eletrodos de detecção 103 e 104 planos que são espaçados e são separados de um eletrodo flutuante 106 de acordo com uma altura de um canal microfluídico 108 para formar uma área de detecção capacitiva 3D disposta dentro do canal microfluídico. A estrutura de detecção capacitiva 102 é disposta dentro de um material de substrato 110. O aparelho de detecção 100 compreende portas 112 (por exemplo, orifícios de entrada e saída) através das quais um volume de fluido (por exemplo, líquido ou gás) pode ser introduzido.

[66] Uma vista em corte transversal do aparelho de detecção 100 seria a mesma que a mostrada no exemplo da Figura 3, e pode-se fazer referência de volta à Figura 3 e sua discussão para um entendimento de como diferentes frações são construídas e fixadas entre si resultando no aparelho de detecção. No exemplo da Figura 5, os eletrodos de detecção são formados de eletrodos paralelos que se estendem de uma borda lateral comum de uma camada de substrato correspondente (em vez de a partir de bordas de lado oposto como no exemplo

da Figura 2). Outras configurações podem ser usadas para o aparelho de detecção 12, tais como modalidades exemplificadoras reveladas na Publicação de Patente nº U.S.2015/0346131, que é incorporada no presente documento a título de referência.

[67] Aplicar o aparelho de detecção 100 no contexto do sistema 10, um sinal de RF de entrada (por exemplo, se estender por uma ou mais bandas de frequência) pode ser aplicado (por exemplo, pelo transmissor 22) a um eletrodo de entrada 103 para excitar o circuito de detecção. Um sinal de saída de RF resultante pode ser medido no outro eletrodo de captação 104 (por exemplo, pelo receptor 24). O sinal medido pode ser filtrado e amplificado (por exemplo, por conjunto de circuitos análogo e/ou digital do receptor 24) e processado (por exemplo, por métodos/funções executadas pelo dispositivo de computação 26) para calcular a permissividade para a SUT que reside dentro do canal 108. Conforme revelado no presente documento, o processamento de dados pode ser implantado para medir precisamente partes reais e/ou imaginárias da permissividade relativa complexa através de uma ou mais frequências ou bandas de frequência pré-determinadas.

[68] A Figura 6 retrata um gráfico exemplificador 150 de permissividade normalizada como uma função de tempo que demonstra exemplos de parâmetros de permissividade que podem

ser determinados (por exemplo, por analisador de permissividade 46) para uma dada SUT com base em valores de permissividade por um intervalo de tempo de medição. No exemplo ilustrado, os dados de medição e valores de permissividade são normalizados ao valor pico de permissividade 152 que ocorre no tempo T_{PEAK} , demonstrado em 154. No gráfico exemplificador 150, os seguintes parâmetros de permissividade são mostrados: o tempo de permissividade de pico (T_{PEAK}), em 154, a inclinação inicial (SI), em 160, a inclinação de permissividade declina após T_{PEAK} (S2), em 162, e a magnitude da permissividade muda após T_{PEAK} ($\Delta\epsilon_{r\ max}$), em 158. Em outros exemplos, outros parâmetros de permissividade poderiam ser determinados a partir de análise dos valores de permissividade (por exemplo, realizados pelo analisador de permissividade 46), tais como associados à fração de cauda dos valores de permissividade na fração de extremidade do intervalo de medição. Cada um dos parâmetros de permissividade determinados a partir dos valores de permissividade 150 podem permitir desse modo uma indicação para quantificar propriedades de uma dada SUT com base nas medições de DS. Para o exemplo de SUT sanguínea, algumas propriedades podem compreender propriedades celulares (por exemplo, função de plaqueta com base em $\Delta\epsilon_{r\ max}$ 158) e/ou propriedades moleculares (por exemplo, fator de coagulação com base em T_{PEAK}) da SUT sanguínea.

[69] A Figura 7 retrata uma plotagem 165 de permissividade dielétrica como uma função de tempo para a pluralidade de diferentes SUTs sanguíneos, demonstrados em 166. No exemplo da Figura 7, os valores de permissividade plotados de respectivos intervalos de medição demonstram que a abordagem revelada no presente documento rende resultados reproduzíveis em relação a um parâmetro de tempo para pico (T_{PEAK}), demonstrado em 168. Nesse exemplo, a plotagem é normalizada a um primeiro ponto de medição visto que a permissividade é tomada em 1 MHz.

[70] A Figura 8 retrata uma plotagem exemplificadora 170 de permissividade dielétrica para uma pluralidade de diferentes SUTs sanguíneas que exibem diferentes propriedades de coagulação. No plotagem exemplificadora 170, os valores de permissividade representam SUTs sanguíneas de pacientes com coagulopatia, com diferentes amostras exibindo diferentes tempos para alcançar um pico (T_{PEAK}). Nessa plotagem exemplificadora 170, a permissividade é normalizada a um primeiro ponto de medição visto que a permissividade é tomada em 1 MHz.

[71] As Figuras 7 e 8 mostram que o aparelho de sensor e seu uso de acordo com sistemas e métodos revelados no presente documento têm capacidade de capturar várias propriedades associadas ao processo hemostático, compreendendo ativação e adesão de plaqueta, montagem de

fator de coagulação e geração de trombina, e formação de fibrina. A título de comparação, o tempo para alcançar um pico (T_{PEAK}) nas plotagens das Figuras 7 e 8 mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre as SUTs sanguíneas normais da Figura 7 em relação às SUTs de coagulopatia da Figura 8. Acredita-se também que a abordagem revelada no presente documento exibe sensibilidade aprimorada conforme comparado aos ensaios de coagulação de triagem convencional, tais como compreendendo tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e tempo de protrombina (PT).

[72] A Figura 9 retrata um gráfico 180 que mostra outro exemplo de permissividade dielétrica como uma função de tempo que mostra uma comparação entre amostras sanguíneas. Na Figura 9, a plotagem é normalizada a um primeiro ponto de medição visto que a permissividade é tomada em 1 MHz. A plotagem exemplificadora 180 da Figura 9 demonstra que o aparelho de detecção e sistemas e métodos relacionados revelados no presente documento pode fornecer uma indicação quantitativa para a eficácia de anticoagulantes orais de alvo específico (TSOACs). Por exemplo, os valores de permissividade para as plotagens na Figura 9 mostram que pacientes em TSOACs exibem um T_{PEAK} prolongado para SUT de rivaroxabana. Barras de erro mostradas na Figura 9 indicam medições e duplicadas e são apresentados como meio + erro

padrão do meio (SEM).

[73] A Figura 10 retrata outra plotagem 190 que mostra um exemplo de permissividade dielétrica como uma função de tempo que demonstra diferentes propriedades de função de plaqueta para uma pluralidade de amostras. Por exemplo, SUTs tratadas com citochalasin D (CyD) exibiram uma diminuição na diferença entre os valores de pico e de platô de permissividade (isto é, parâmetro $\Delta\epsilon_{\max}$), demonstrados em 194, 196 e 198, que indicam uma sensibilidade à inibição de plaqueta. As barras de erro no gráfico 190 indicam medições duplicadas e são apresentadas como meio + SEM. No exemplo da Figura 10, os valores de permissividade mostrados para cada SUT tratada com CyD são normalizadas à permissividade em T_{PEAK} demonstrada em 192 para uma frequência de excitação em cerca de 1 MHz.

[74] A Figura 11A e 11B demonstram plotagens exemplificadoras 200 e 210 que mostram parâmetros de permissividade, que foram determinadas o aparelho de detecção e revelaram sistemas e métodos revelados no presente documento, correlacionados em relação aos parâmetros de tromboelastometria rotacional (ROTEM). As informações de correlação mostradas na plotagem 200 da Figura 11A foram derivadas das amostras sanguíneas totais de doadores saudáveis foram misturadas em várias concentrações de trombina e antitrombina para modular o parâmetro de tempo de

coagulabilidade (CT) de ROTEM das amostras preparadas. A antitrombina tem efeito inibitório e a trombina tem efeito de aceleração na via comum final de coagulação (isto é, geração de fibrina/reticulação), prolongamento e aceleração, respectivamente, o tempo de coagulabilidade em medições de ROTEM. Na Figura 11A, o parâmetro T_{PEAK} determinado de acordo com a abordagem revelada no presente documento mostrou correlação muito forte ao parâmetro de CT de ROTEM.

[75] Para a plotagem exemplificadora 210 na Figura 11B, embora amostras sanguíneas tenham sido misturadas com várias concentrações de CyD para atividade de plaqueta modular, que, por sua vez, afeta o parâmetro de consistência de coagulabilidade máxima, MCF, em medições de ROTEM. Na Figura 11B, o parâmetro $\Delta\varepsilon$ determinado a partir de medições de DS, de acordo com a abordagem revelada no presente documento, demonstra forte correlação ao parâmetro de MCF de ROTEM. As barras de erro nas Figuras 11A e 11B indicam medições duplicadas e são apresentadas como meio + SEM.

[76] O aparelho de detecção e sistema de monitoramento revelados no presente documento são sensíveis a uma ampla faixa de defeitos hemostáticos que aparecem de componentes de coagulabilidade celular (isto é, plaqueta) assim como molecular (isto é, fator de coagulação), e tem sensibilidade correlativa promissora quando comparada a parâmetros diagnósticos clinicamente relevantes de ROTEM.

[77] Como exemplo adicional, a Figura 12 retrata outro exemplo de um microssistema de DS 300 que pode ser implantado como um sistema de portabilidade manual integrado (por exemplo, o sistema 10), que pode utilizar sensores de plug-and-play (por exemplo, sensor 16, 60 ou 100). Os componentes do sistema de sensor 300 podem ser construídos de materiais biocompatíveis, tais como incluindo ouro, vidro e PMMA, comumente usados em dispositivos biomicrofluídicos.

[78] Na descrição a seguir da Figura 12, para fins de clareza, componentes do sistema 300 são denominados com o uso de referências numéricas similar que se referem a componentes anteriormente introduzidos em relação à Figura 1. O sistema 300 pode compreender um aparelho de detecção 12 e eletrônica de interface associada 14. No exemplo da Figura 14, o aparelho de detecção 12 compreende um sensor dielétrico 16 (por exemplo, correspondente ao sensor exemplificador 60 ou 100). Desse modo, o sensor 16 e eletrônica de interface 14 podem ser configurados para produzir uma saída complexa que depende (por exemplo, varia conforme uma função matemática) da permissividade complexa da SUT disposta em um canal de sensor microfluídico do sensor 16 em resposta a um sinal de excitação.

[79] Como exemplo, uma micropipeta (ou outro dispositivo) 302 pode ser empregada para injetar uma SUT no canal microfluídico do sensor 16. A eletrônica de interface

de sensor 14 compreende transmissor conjunto de circuitos 22 para fornecer um sinal de excitação (por exemplo, em frequência única ou faixa de frequência de uma ou mais bandas) a uma entrada de um sensor de dados que contém um volume da SUT. A saída de sensor 16 é acoplada aos respectivos módulos de RF de extremidade frontal 304 (demonstrada em FE) de um receptor (por exemplo, receptor 24). Cada módulo de RF de extremidade frontal 304 é configurado para pré-processar (por exemplo, realizar conversão descendente, filtração e amplificação) cada sinal transmitido recebido em resposta a um sinal de excitação e fornecer sinais de IF correspondentes. Os sinais de IF de um dado do módulo de RF de extremidade frontal 304 pode ser seletivamente fornecido a outro conjunto de circuitos 306 receptor para processamento adicional, tal como compreendendo conversão a uma versão digital do sinal e fornecida ao módulo de computação 26. O módulo de computação 26 pode calcular permissividade para a SUT com base no sistema sinal de saída para fornecer valores de permissividade de saída correspondentes armazenados na memória 34 como dados de permissividade. Os dados de permissividade podem compreender valores de permissividade complexos (por exemplo, permissividade real ou imaginária) computados sobre a faixa agregada de frequências de excitação, compreendendo diferentes subfaixas fornecidas ao

sensor 16. Os dados de permissividade também podem compreender medições de sinal bruto e as frequências de excitação de entrada. O módulo de computação 26 também pode analisar os dados de permissividade para determinar parâmetros de permissividade da SUT, tal como revelado no presente documento, que podem ser usados para fornecer uma indicação de propriedades da SUT. Um ou mais parâmetros de permissividade e/ou propriedades da SUT podem ser renderizados em um visor 310. O sistema 300 pode compreender uma interface de usuário (UI) 312 que fornece uma interface humano-máquina para permitir interação de usuário com o sistema 300, tal como para rever resultados, apagar o sistema ou realizar outras interações humano-máquina.

[80] O módulo de computação 26 pode fornecer adicionalmente os dados de permissividade e análise dos mesmos a um módulo de comunicação 28. O módulo de comunicação 28 pode enviar os dados de saída e os dados de medição a um sistema remoto. Por exemplo, o módulo de comunicação 28 pode transmitir os dados de saída a um sistema de back office (por exemplo, um servidor) que pode ser programado para analisar os dados e armazenar os resultados e dados brutos em um banco de dados. O sistema remoto também pode comunicar informações de comando ao sistema 300 para programar um ou mais dentre os parâmetros de sistema (por exemplo, ganho de sinal e/ou faixa de frequência) para controlar sua operação

e/ou fornecer instruções ao usuário, tal como revelado no presente documento. O sistema 300 da Figura 12 pode compreender um alojamento que contém a eletrônica de interface de sensor 14, módulo de computação 26 e módulo de comunicação 28 de modo que o mesmo possa fornecer um dispositivo portátil de portabilidade manual. O sistema 300 também pode compreender uma fonte de alimentação 314, tal como uma bateria interna e ou uma interface de potência para se conectar a um suprimento externo.

[81] Embora o sistema exemplificador da Figura 12 esteja no contexto de um dispositivo de portabilidade manual, em outros exemplos, o sistema 300 pode ser implantado como um sistema superior de bancada. Nesse exemplo, o sistema 300 pode ser configurado para medir a permissividade dielétrica de uma pluralidade de sensores dielétricos 16, sendo que cada um tem uma respectiva SUT. Cada sensor pode compreender ou compartilhar interface correspondente para fornecer respectivos dados de medição ao módulo de computação 26 para computar valores de permissividade para cada uma das respectivas SUTs. Desse modo, um laboratório ou outro fornecedor pode monitorar uma pluralidade de amostras simultaneamente.

[82] A Figura 13 é um fluxograma que retrata um exemplo de um método 400 para medir a permissividade dielétrica e determinar as propriedades de uma SUT. O método começa em

402 fixando-se um microsensor dielétrico (por exemplo, sensor 16) a um sistema de interface (por exemplo, interface 14). Por exemplo, o microsensor dielétrico compreende uma estrutura de detecção capacitiva integrada em um canal microfluídico (por exemplo, canal 18) que compreende uma entrada de fluido para receber um volume de amostra da SUT. A fixação em 402, desse modo, pode conectar um transmissor e um receptor do sistema de interface com respectivas entradas e saídas do microsensor dielétrico.

[83] Em 404, a SUT colocado dentro do canal microfluídico do microsensor dielétrico. Uma vez a SUT está dentro do microsensor dielétrico, o método prossegue para 406 e um sinal de frequência de rádio (RF) de entrada é fornecido ao microsensor dielétrico. Por exemplo, um transmissor (por exemplo, transmissor 22) do sistema de interface fornece o sinal de entrada de RF a uma entrada do microsensor. O sinal de entrada de RF pode compreender uma ou mais frequências, compreendendo uma frequência de calibragem que é usada (por exemplo, pelo calculador de permissividade 44) para determinar uma permissividade de calibragem para o microsensor dielétrico tal como correspondendo a uma permissividade dielétrica de uma lacuna de ar, conforme revelado no presente documento.

[84] Em 408, um sinal de RF de saída é recebido do microsensor dielétrico em resposta ao sinal de RF de

entrada. O sinal de saída de RF representa uma medida de impedância (por exemplo, capacitância) da SUT disposta no microssensor dielétrico. Os sinais de entrada e saída podem ser comunicados entre o microssensor dielétrico e o sistema de interface através de um intervalo de tempo de medição, por exemplo, um tempo fixado ou um tempo que depende das medições.

[85] Em 410, os valores de permissividade dielétrica da SUT são calculados por um intervalo de tempo de medição com base no sinal de RF de saída. Conforme revelado no presente documento, a permissividade pode ser computada como uma permissividade relativa e ser normalizada a um valor de permissividade selecionado (por exemplo, permissividade de pico). Por exemplo, a permissividade de calibragem também pode ser aplicada aos valores de permissividade dielétrica (por exemplo, dividindo valores de permissividade medidos pelo valor de permissividade de calibragem) para fornecer valores de permissividade dielétrica relativa para a SUT. Os valores de permissividade podem ser armazenados na memória (por exemplo, memória 34).

[86] Em 412, os valores de permissividade dielétrica da SUT são analisados por pelo menos uma fração do intervalo de tempo de medição para determinar um ou mais parâmetros de permissividade para a SUT. Por exemplo, a análise em 412 compreende determinar um tempo para alcançar um valor pico

de permissividade dielétrica. Por exemplo, onde a SUT compreender uma amostra sanguínea, a análise pode compreender determinar uma indicação de uma propriedade de anticoagulação da amostra sanguínea com base no tempo para alcançar o valor pico de permissividade dielétrica. A indicação da propriedade de anticoagulação pode representar adicionalmente um efeito terapêutico de uma terapia anticoagulação, tal como um anticoagulante oral de alvo específico.

[87] Adicional ou alternativamente, a análise em 412 pode compreender determinar uma diferença entre o valor pico de permissividade dielétrica e um valor platô de permissividade, tal como revelado no presente documento. A diferença pode ser utilizada para determinar uma indicação de função de plaqueta para a amostra sanguínea, por exemplo. Os valores de permissividade dielétrica podem ser analisados para determinar outros parâmetros que podem ser indicativos de propriedades celulares e/ou moleculares da SUT, tal como revelado no presente documento. Depois que o intervalo de tempo de medição é concluído, o método prossegue para 414 e o microssensor dielétrico pode ser removido de um sistema de interface. Outro microssensor dielétrico pode ser fixado e o método 400 repetido para analisar as propriedades de outra SUT. Em alguns exemplos, os microssensores dielétricos usados no método 400 são dispositivos descartáveis de uso

único que podem ser fixados para propriedades de detecção da SUT e, após concluir o teste, removidos e descartados de acordo com os procedimentos de descarte apropriados.

[88] Em vista do supracitado, o microssistema de DS revelado no presente documento desse modo pode fornecer um instrumento de baixa potência de baixo custo para extrair rapidamente informações principais que caracterizam as propriedades moleculares e/ou celulares de solução biológica ou outras soluções de amostra em uma ampla faixa de frequência com o uso de volumes de amostra de μL . A técnica de medição proposta no nível de sensor pode ser utilizada para alcançar alta resolução em medições de permissividade.

[89] O que foram descritos acima são exemplos. Obviamente, não é possível descrever cada combinação concebível de estruturas, componentes ou métodos, mas um indivíduo de habilidade comum na técnica reconhecerá que muitas combinações e permutações adicionais são possíveis. Consequentemente, a invenção é destinada a abranger todas as tais alterações, modificações e variações contidas no escopo deste pedido, compreendendo as reivindicações em anexo.

[90] Onde a divulgação ou reivindicações citarem "um", "uma", "um primeiro", ou "outro" elemento, ou o equivalente do mesmo, o mesmo deve ser interpretado para compreender um ou mais do que um tal elemento, nem exigindo nem excluindo dois ou mais tais elementos. Conforme usado no presente

documento, o termo "compreender" significar inclui, porém sem limitação, e o termo "incluir" significa incluir, porém sem limitação. O termo "com base em" significa baseado pelo menos em parte em.

REIVINDICAÇÕES

1. Aparelho de monitoramento de fluido (10)

caracterizado pelo fato de que compreende:

um microssensor dielétrico (16) que compreende uma estrutura de detecção capacitiva integrada em um canal microfluídico (18), sendo que o canal microfluídico (18) compreende uma entrada de fluido para receber um volume de amostra de uma amostra sob teste (SUT);

um transmissor (22) para fornecer um sinal de radiofrequência (RF) de entrada a uma entrada de RF do microssensor dielétrico (16);

um receptor (24) para receber um sinal de RF de saída do microssensor dielétrico (16); e

um dispositivo de computação (26) que computa valores de permissividade dielétrica da SUT que variam durante um intervalo de tempo com base no sinal de RF de saída, em que o dispositivo de computação é adaptado para determinar um valor pico de permissividade dielétrica para a SUT com base nos valores de permissividade dielétrica computados durante pelo menos uma porção do intervalo de tempo,

em que o dispositivo de computação (26) é adicionalmente adaptado para determinar um parâmetro de permissividade correspondente a uma diferença entre o valor pico de permissividade dielétrica e um valor platô de permissividade, onde o valor de permissividade permanece

constante ao longo do tempo.

2. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o microssensor dielétrico (16) define uma estrutura modular que é removível e substituível a partir de um alojamento do aparelho de monitoramento de fluido, sendo que o aparelho de monitoramento compreende contatos elétricos dispostos para acoplarem-se a respectivos eletrodos que correspondem à entrada de RF e à saída de RF do microssensor dielétrico.

3. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de computação (26) analisa os valores de permissividade dielétrica durante a pelo menos uma porção do intervalo de tempo para determinar o pelo menos um parâmetro de permissividade como um tempo para alcançar o valor pico de permissividade dielétrica.

4. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que a SUT compreende uma amostra sanguínea, e

em que o dispositivo de computação (26) é adicionalmente adaptado para determinar outro parâmetro de permissividade como um tempo para alcançar o valor pico de permissividade dielétrica para a amostra de sangue e para analisar o tempo para alcançar o valor pico de permissividade dielétrica para determinar uma indicação de uma propriedade de anticoagulação da amostra sanguínea.

5. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que a indicação da propriedade de anticoagulação representa uma eficácia de uma terapia de anticoagulação.

6. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato de que a terapia de anticoagulação compreende um anticoagulante oral de alvo específico.

7. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a SUT compreende uma amostra sanguínea, e

em que o dispositivo de computação (26) analisa a diferença para determinar uma indicação de função de plaqueta para a amostra sanguínea.

8. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o dispositivo de computação (26) analisa os valores de permissividade dielétrica durante a pelo menos uma porção do intervalo de tempo para determinar uma taxa de alteração em valores de permissividade, que corresponde a uma inclinação de uma porção de uma curva que representa os valores de permissividade dielétrica durante uma parte correspondente do intervalo de tempo.

9. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a SUT compreende uma amostra sanguínea, e

em que o dispositivo de computação (26) analisa o

parâmetro de permissividade para fornecer uma indicação de pelo menos uma propriedade da amostra sanguínea.

10. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a estrutura de detecção capacitiva (74) compreende:

um eletrodo de flutuação (76) disposto em uma superfície do canal microfluídico (70);

um par de eletrodos de detecção (78, 80) dispostos em outra superfície do canal microfluídico (70) opostos ao eletrodo de flutuação (76) para fornecer uma área de detecção capacitiva dentro do canal microfluídico, sendo que o sinal de RF de entrada fornecido a um dos eletrodos de detecção (78, 80) e ao sinal de RF de saída é recebido de outro dentre os eletrodos de detecção.

11. Aparelho (10), de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que compreende adicionalmente:

um alojamento que contém o transmissor (22), o receptor (24) e o dispositivo de computação (26);

uma interface de sensor (14) configurada para se conectar ao microsensor dielétrico (16) para comunicar o sinal de entrada de RF e o sinal de saída de RF; e

um visor (50) para fornecer uma representação visual com base no pelo menos um parâmetro de permissividade.

12. Sistema (10) **caracterizado** pelo fato de que compreende:

uma interface de sensor (14) que compreende uma saída configurada para se conectar eletricamente a uma entrada de um aparelho de detecção (12) e uma entrada configurada para se conectar eletricamente a uma saída do aparelho de detecção (12), sendo que a interface de sensor (14) compreende:

um transmissor (22) para fornecer um sinal de radiofrequência (RF) de entrada à saída da interface do sensor;

um receptor (24) para receber um sinal de RF de saída da entrada da interface do sensor (14) que fornece uma medição de permissividade dielétrica de uma amostra sob teste (SUT) no aparelho de detecção (12); e

um dispositivo de computação (26) adaptado para computar valores de permissividade dielétrica da SUT que variam durante um intervalo de tempo com base no sinal de RF de saída, em que o dispositivo de computação é adaptado para determinar um parâmetro de permissividade com base nos valores de permissividade dielétrica computados durante pelo menos uma porção do intervalo de tempo,

em que o dispositivo de computação é adicionalmente adaptado para determinar um parâmetro de permissividade correspondente a uma diferença entre o valor pico de permissividade dielétrica e um valor platô de permissividade dielétrica, onde o valor de permissividade permanece constante ao longo do tempo.

13. Método (400) **caracterizado** pelo fato de que compreende:

fornecer (406) um sinal de radiofrequência (RF) de entrada a um microssensor dielétrico;

receber (408) um sinal de RF de saída do microssensor dielétrico em resposta ao sinal de RF de entrada, sendo que o sinal de saída de RF representa uma medição de impedância de uma amostra sob teste (SUT) disposta no microssensor dielétrico;

calcular (410) valores de permissividade dielétrica da SUT que variam durante um intervalo de tempo de medição com base no sinal de RF de saída; e

analisar (412) os valores de permissividade dielétrica da SUT durante pelo menos uma porção do intervalo de tempo de medição para determinar pelo menos um parâmetro de permissividade para a SUT, em que analisar os valores de permissividade dielétrica compreende adicionalmente determinar um parâmetro de permissividade baseado em uma diferença entre um valor pico de permissividade dielétrica e um valor platô de permissividade dielétrica, onde o valor de permissividade permanece constante ao longo do tempo.

14. Método (400), de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a SUT compreende uma amostra sanguínea e em que analisar os valores de permissividade dielétrica compreende adicionalmente:

determinar um tempo para alcançar o valor pico de permissividade dielétrica; e

determinar uma indicação de uma propriedade de anticoagulação da amostra sanguínea com base no tempo para alcançar o valor pico de permissividade dielétrica, e/ou

em que analisar (412) os valores de permissividade dielétrica compreende adicionalmente analisar a diferença entre o valor pico de permissividade dielétrica e o valor platô de permissividade dielétrica para determinar uma indicação da função de plaqueta para a amostra de sangue.

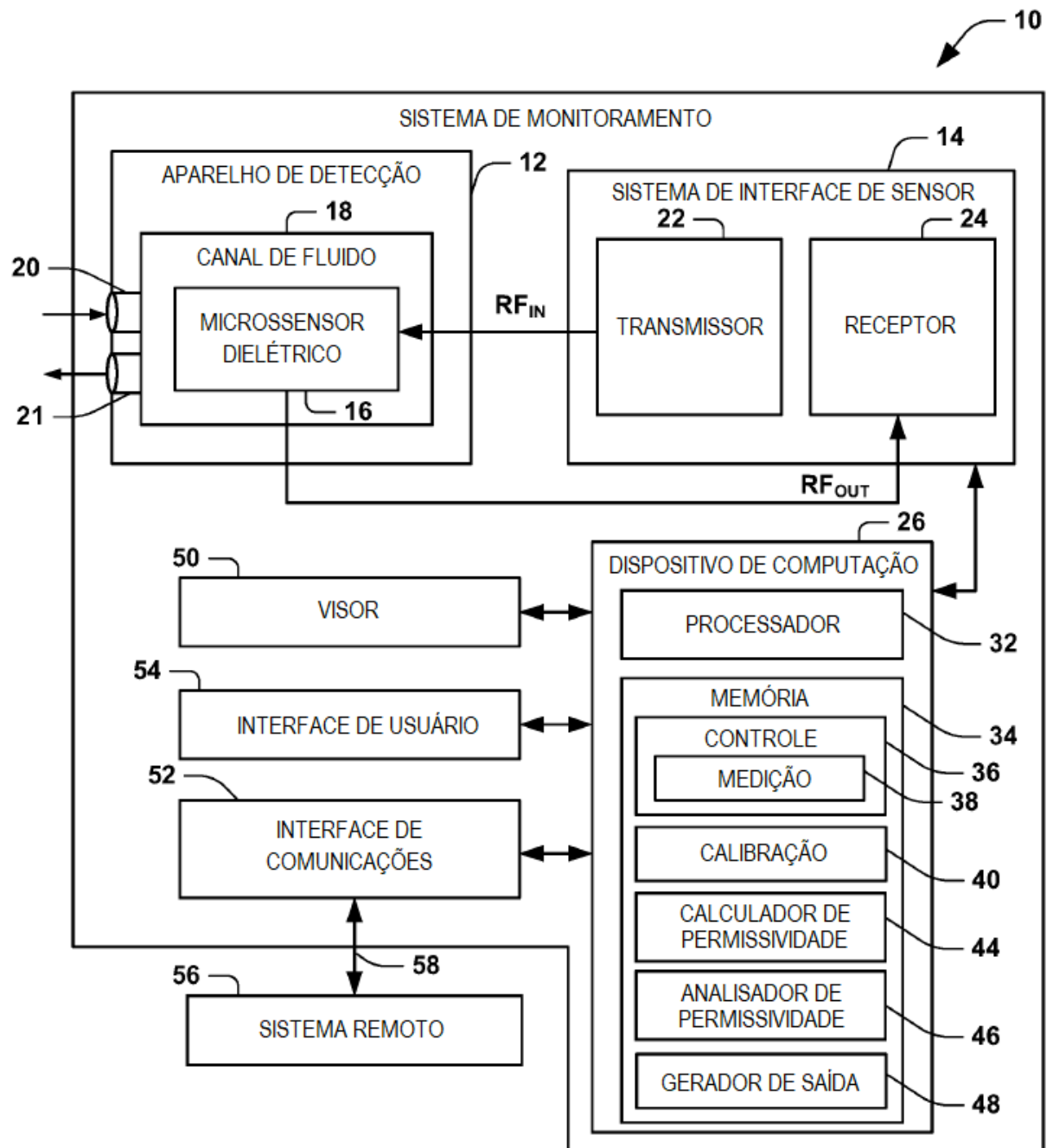


FIG. 1

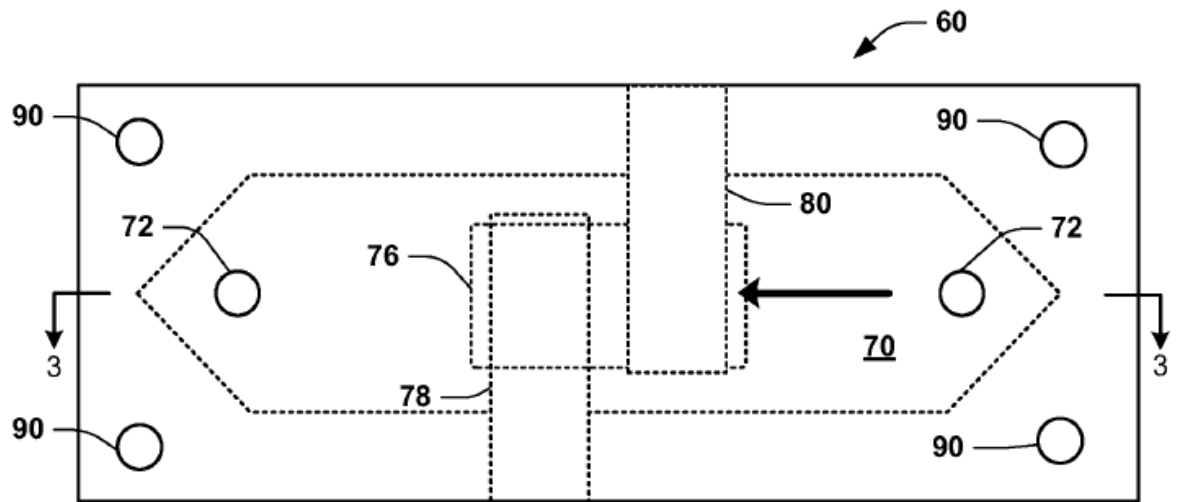


FIG. 2

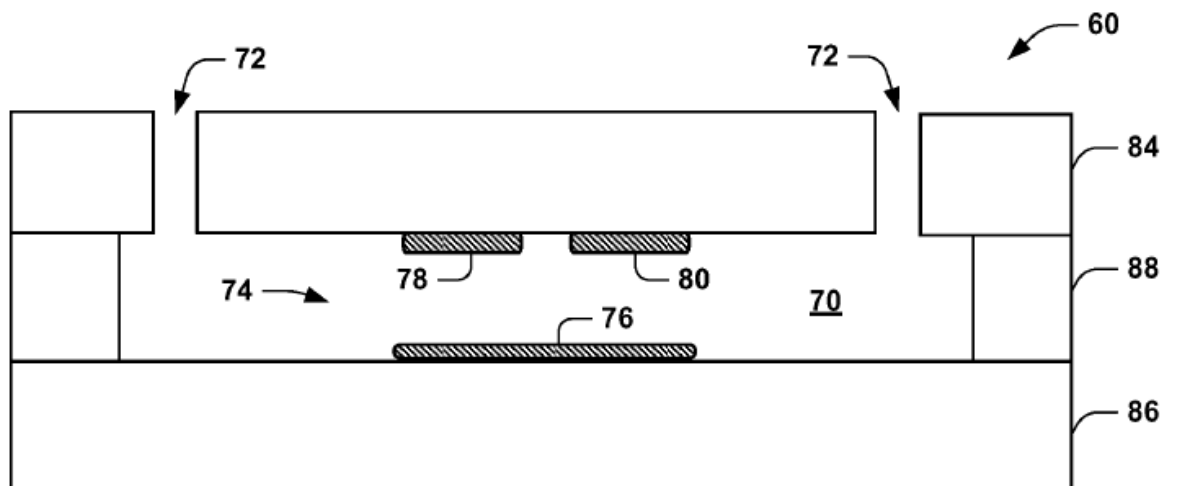
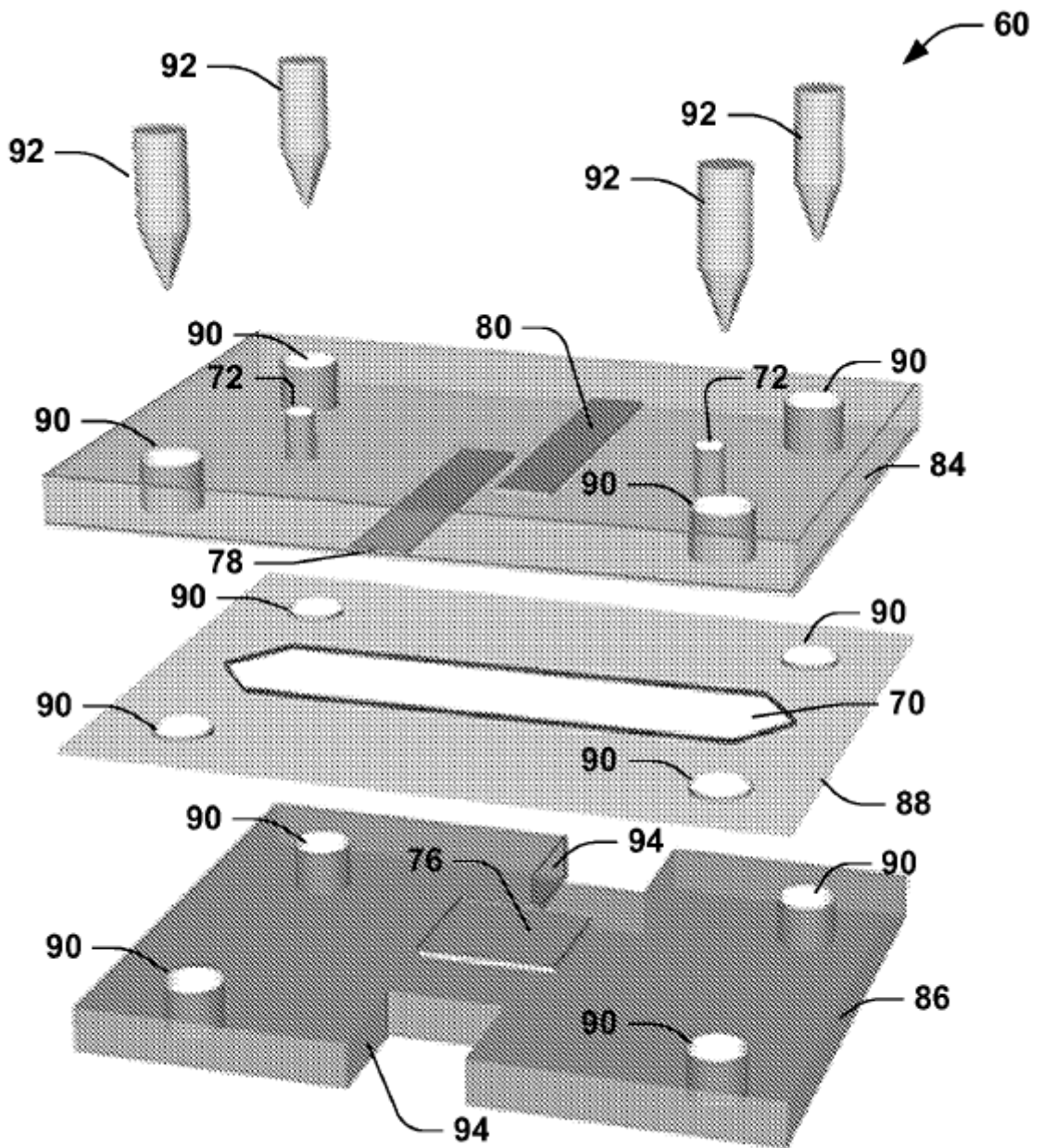


FIG. 3

**FIG. 4**

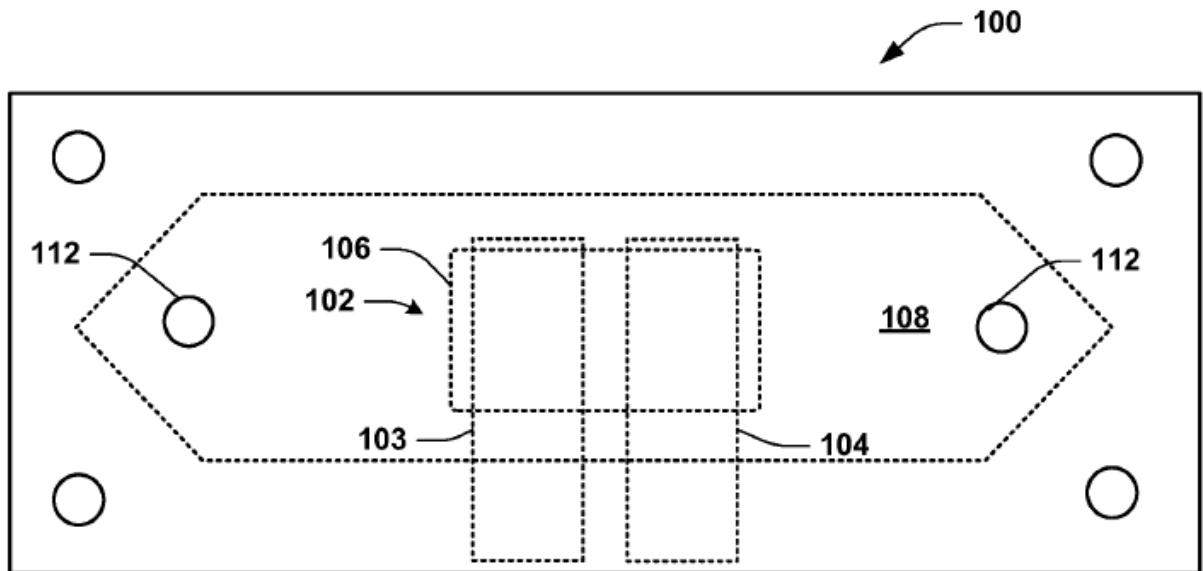


FIG. 5

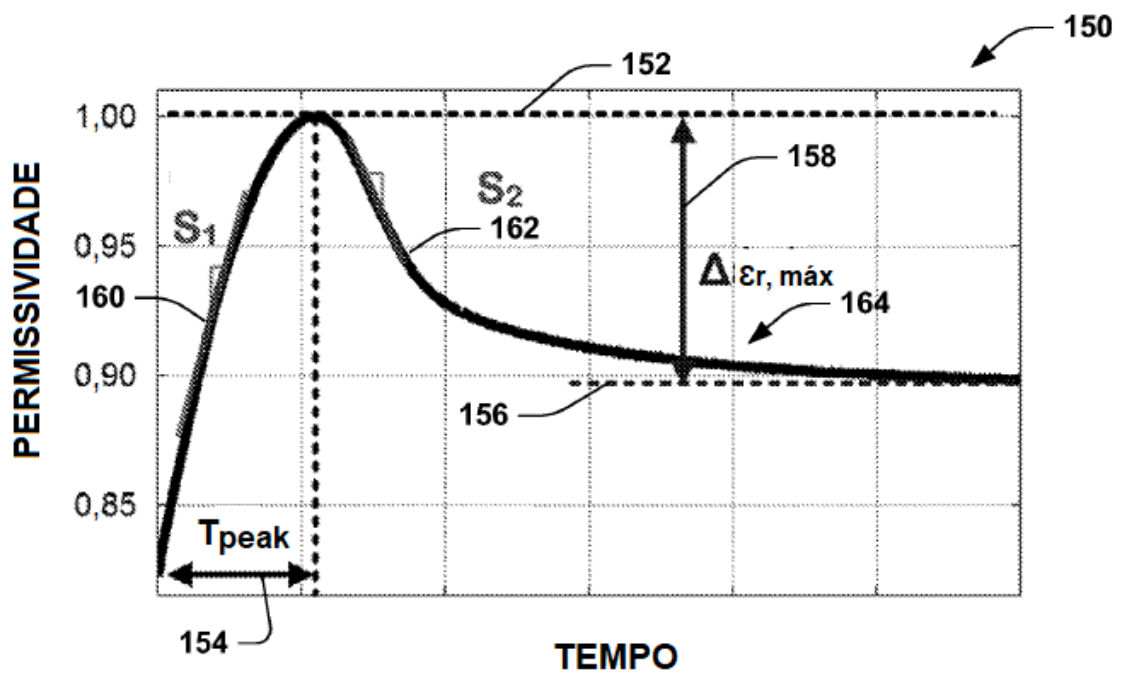


FIG. 6

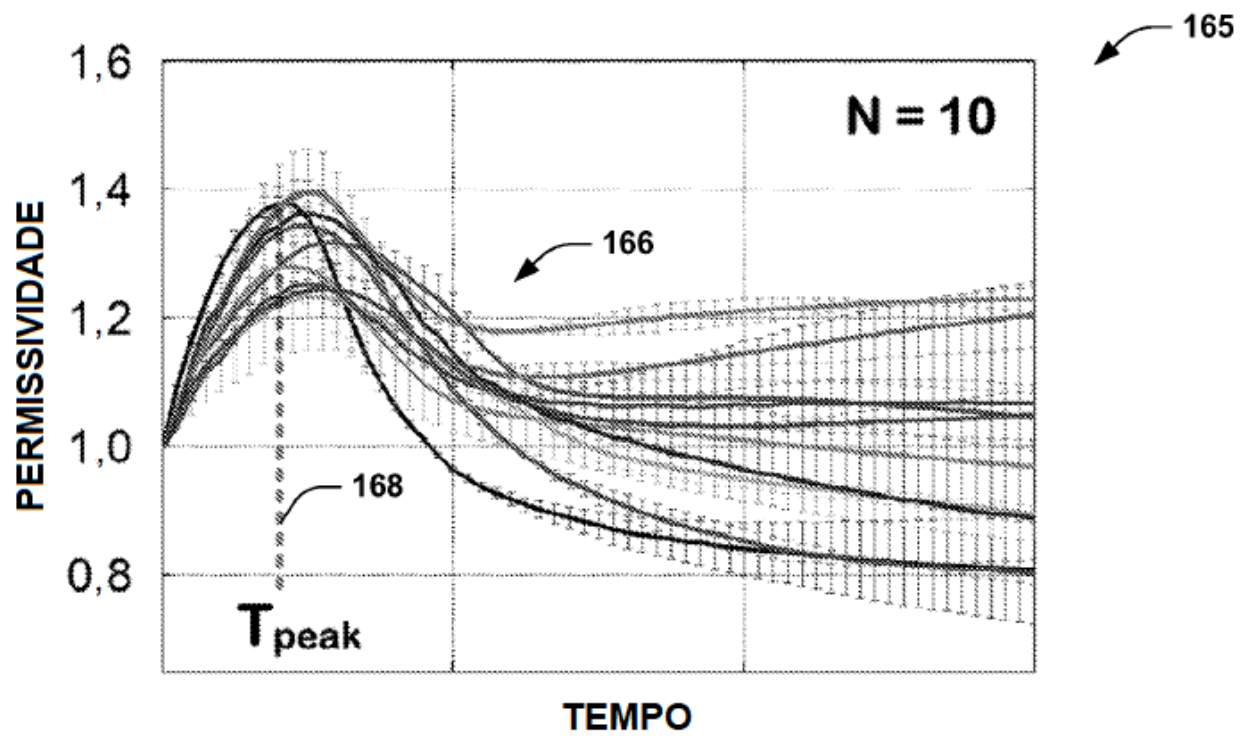


FIG. 7

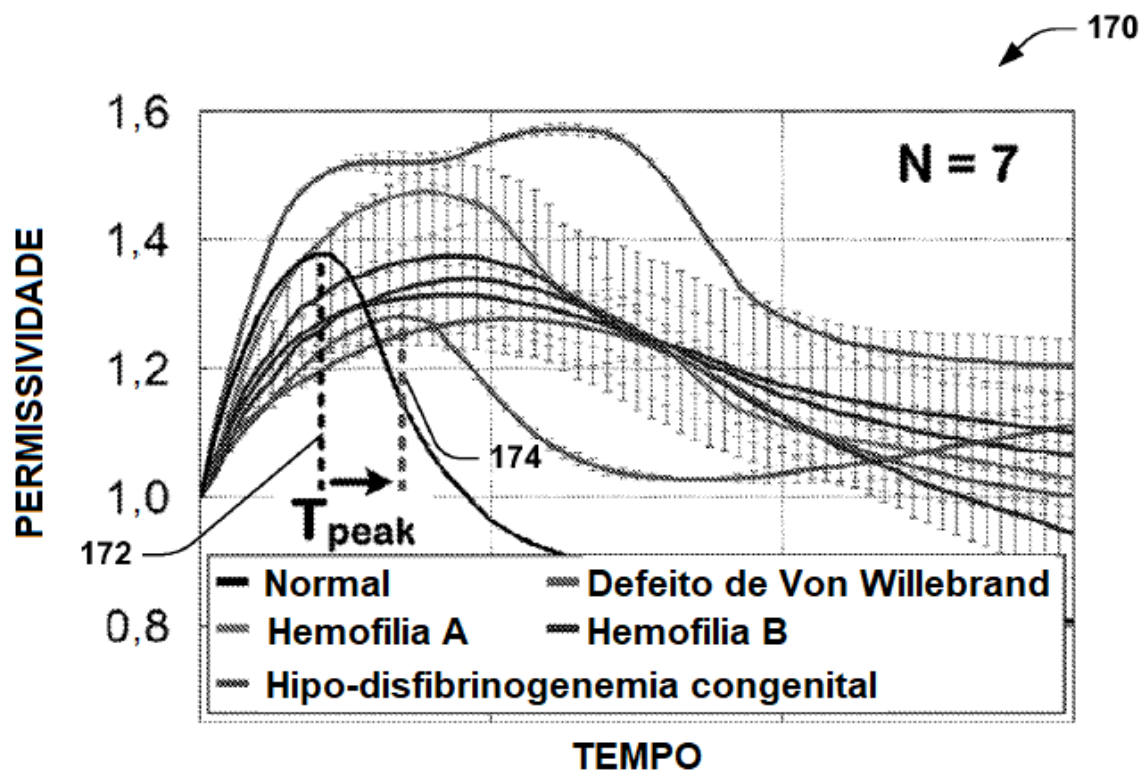


FIG. 8

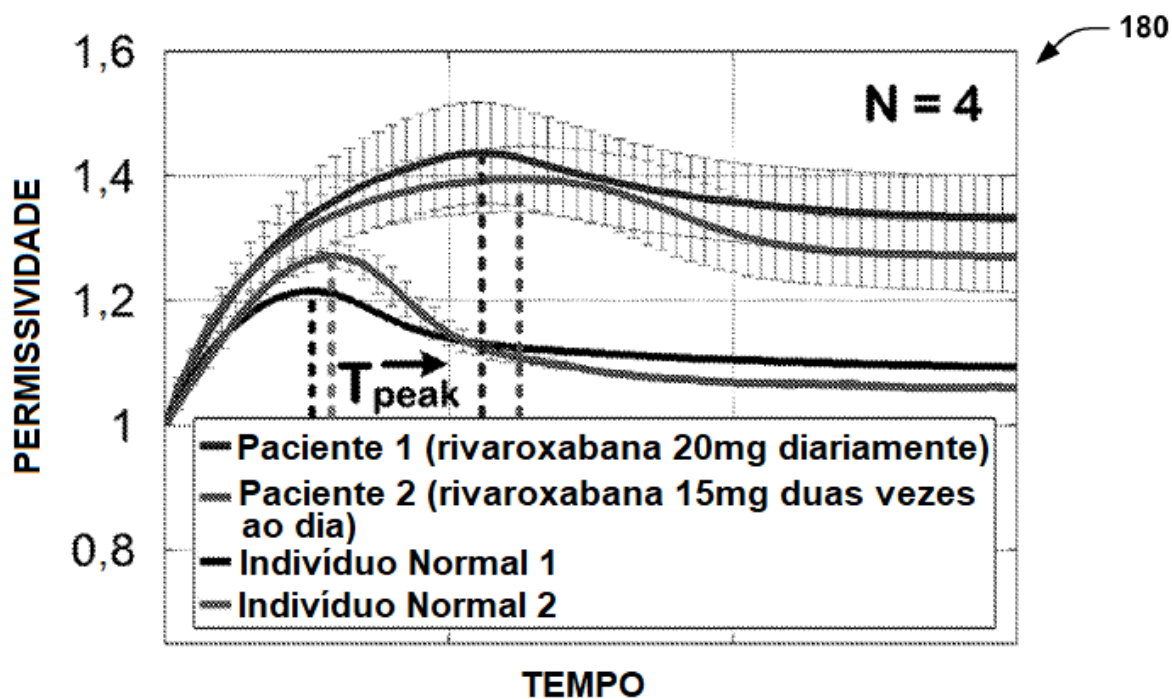


FIG. 9

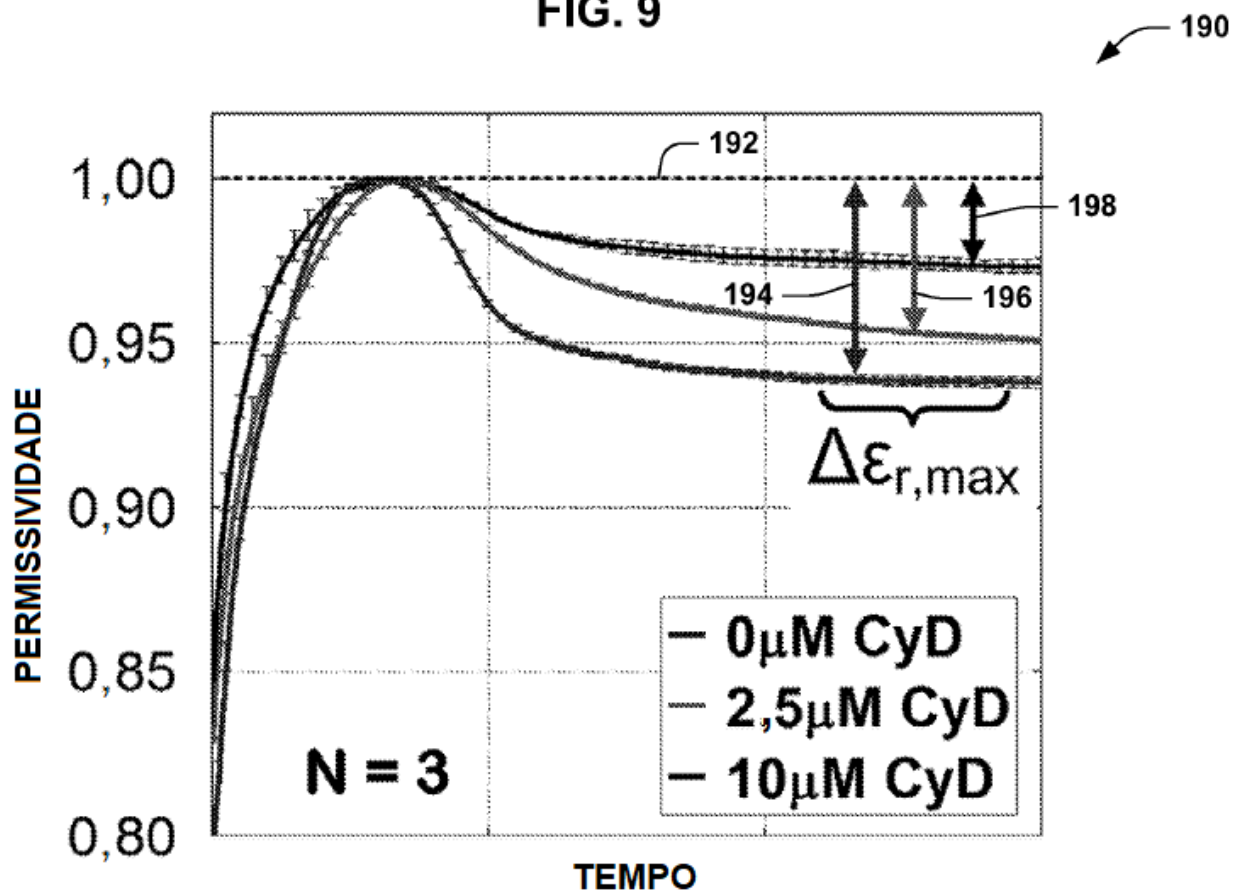
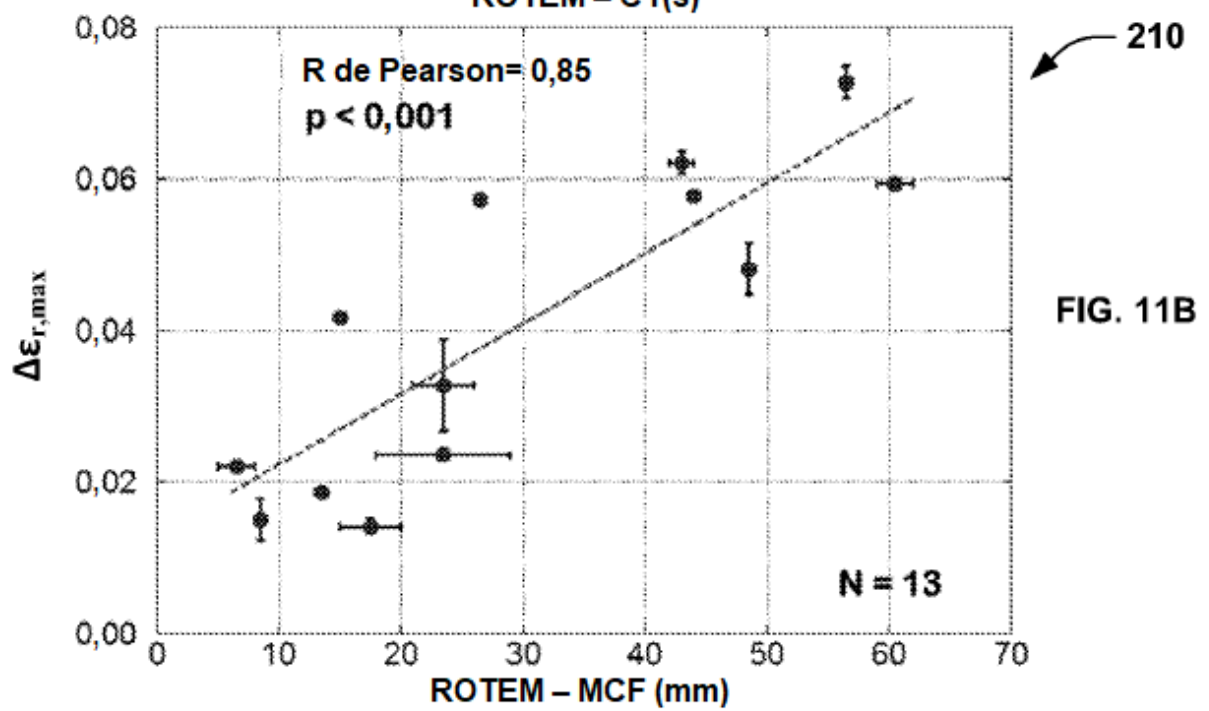
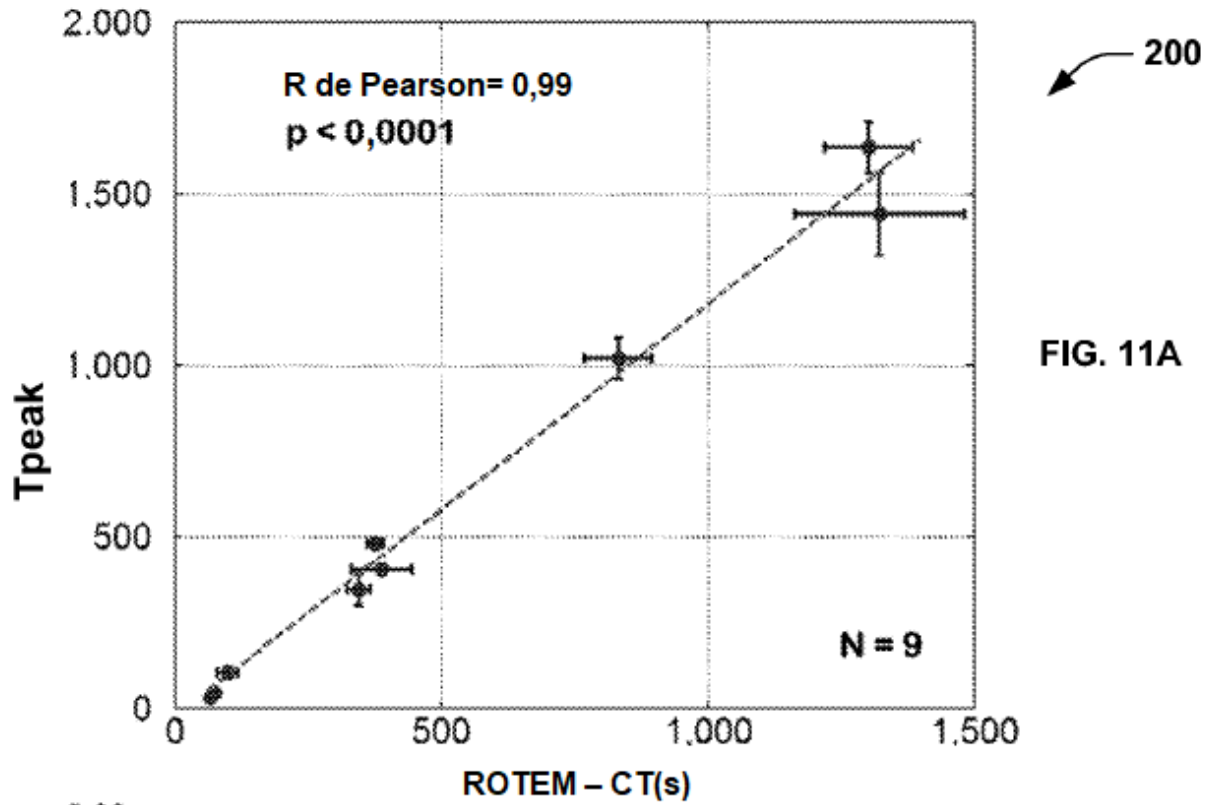


FIG. 10



FIGURAS 11A E 11B

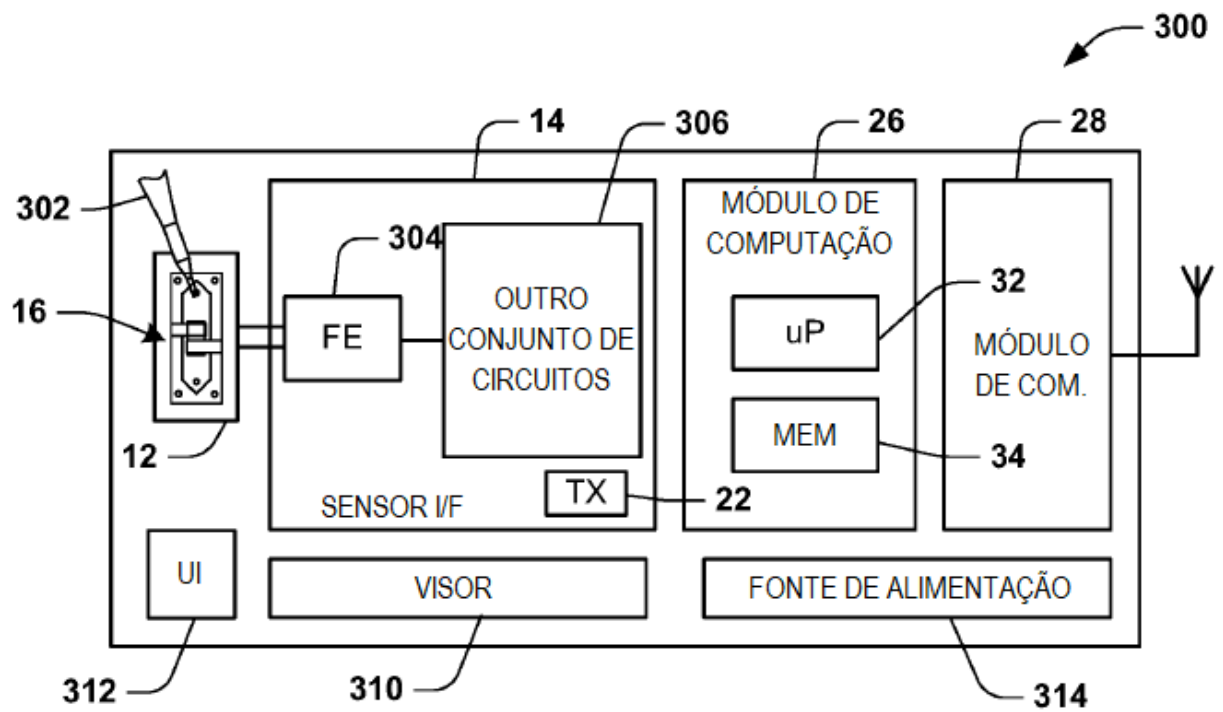
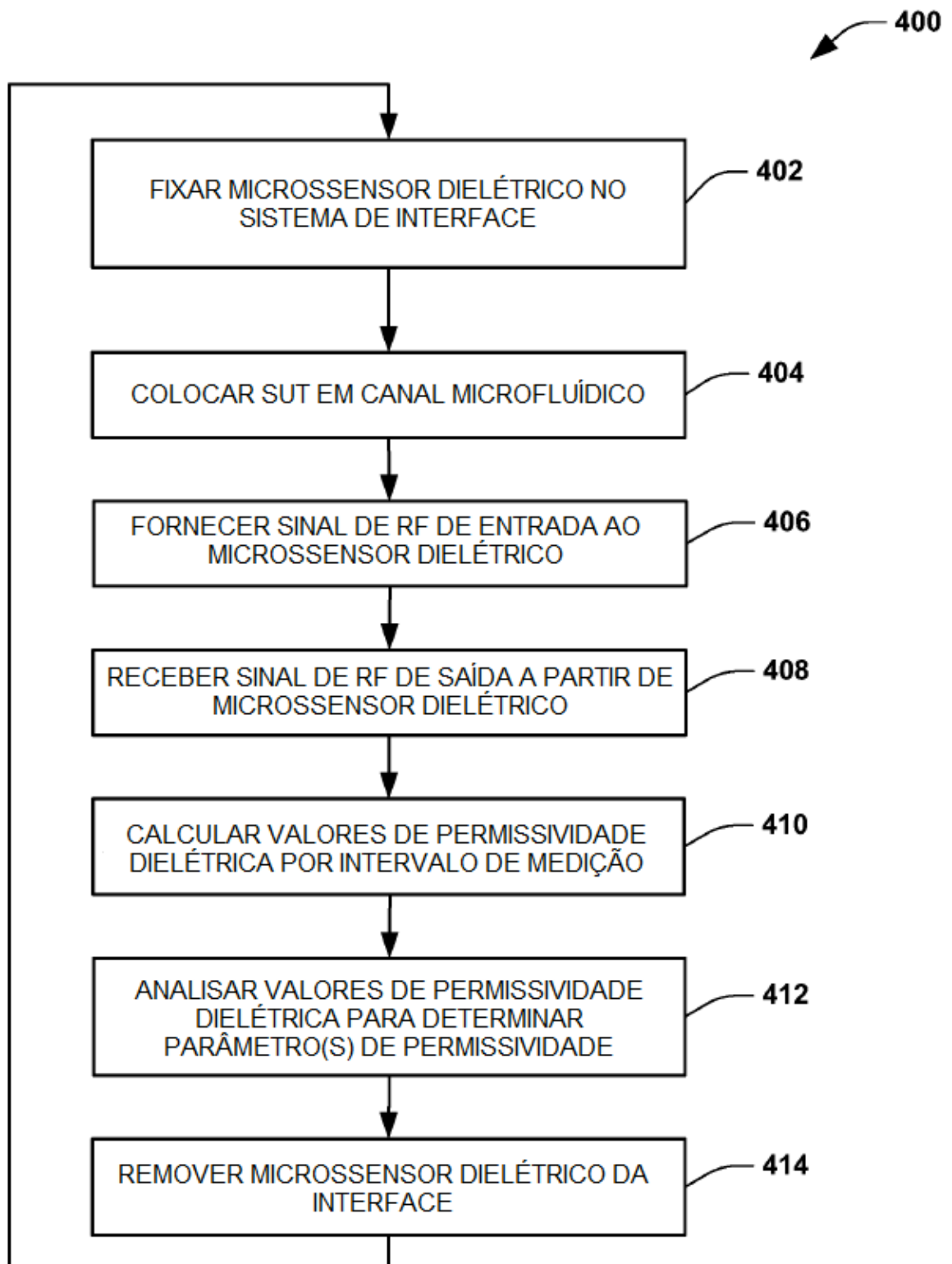


FIG. 12

**FIG. 13**