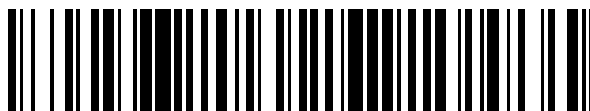


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 008**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/483** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2009 PCT/NZ2009/000250**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2010 WO10056136**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2009 E 09826347 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2356438**

54 Título: **Aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico**

30 Prioridad:

**12.11.2008 US 114042 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.06.2018**

73 Titular/es:

**KERR SCIENTIFIC INSTRUMENTS LIMITED  
(100.0%)  
Unit 7 10 Acheron Drive Riccarton  
Christchurch 8041, NZ**

72 Inventor/es:

**LOVEGROVE, DAVID;  
KERR, DOUGLAS, STEVEN;  
HAUGHEY, DAVID, JAMES;  
RONAYNE, MICHAEL PAUL y  
BEST, DARRYL JOHN**

74 Agente/Representante:

**GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio**

**ES 2 673 008 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico

- 5 La presente invención se refiere a un equipo para ensayar la actividad eléctrica a partir de tejido biológico y, en particular, pero no exclusivamente, a un sistema portátil que se desmonta fácilmente.

### Antecedentes de la invención

- 10 La presente invención se refiere a equipos de laboratorio, comúnmente denominados "cámaras de registro de tejido" o "cámaras de corte de cerebro" que permiten al usuario registrar y evaluar los efectos de fármacos y toxinas en tejidos vivos excitables eléctricamente.

- 15 Aparatos de este tipo se usan a menudo para analizar los efectos de fármacos y/o neurotoxinas en el tejido cerebral de ratas. Sin embargo, las técnicas de registro se han adaptado recientemente para incluir tejido cardíaco. Otros tejidos excitables de interés potencial son el músculo esquelético y la retina.

- 20 En un ejemplo de un sistema de registro de tejido de la técnica anterior, se dirigen fluidos a una cámara a través de un tubo de acero inoxidable de pequeño diámetro que se proyecta al interior de una cámara de registro de tejido, también conocida como baño de corte. Los fluidos contienen oxígeno, sales y nutrientes esenciales para el tejido, así como las toxinas o los fármacos que son el objeto del estudio.

- 25 El corte de tejido en cuestión se mantiene en posición entre dos redes. Los fluidos superfunden el tejido y luego fluyen a un depósito o foso o que dirige los fluidos de nuevo a través de un canal separado y a un puerto de succión. Los fluidos se extraen del puerto de succión mediante una aguja desechable de pequeño calibre montada en un poste ajustable que permite al usuario regular el nivel del fluido en el puerto de succión y, por lo tanto, en la cámara de registro. Finalmente, los fluidos se retiran del sistema de registro de tejido a través de una sección de tubo flexible que se extiende entre la aguja y una fuente de vacío.

- 30 Un estímulo eléctrico se aplica al corte de tejido a través de un electrodo conectado a un micromanipulador. La señal producida por la muestra de tejido se registra mediante un segundo electrodo contenido en un segundo micromanipulador. Se proporciona un amplificador en la base del micromanipulador para amplificar la señal antes de que sea registrada mediante un sistema de registro de datos.

- 35 El aparato de la técnica anterior descrito anteriormente tiene una serie de desventajas inherentes.

- 40 La conexión a tierra eléctrica y la comunicación del "potencial de baño" de la cámara de registro al amplificador se logra mediante un pequeño pasador accionado por resorte que se presiona en el lado inferior de la cámara de registro para hacer contacto con un tubo de entrada de fluido de acero inoxidable. El pasador también hace contacto con la superficie superior de un anillo de conexión a tierra anular presionado en la plataforma de la cámara de registro. La superficie superior del anillo de conexión a tierra también está en contacto con un pasador accionado por resorte que está en contacto directo con un amplificador alojado en la base del micromanipulador.

- 45 Este sistema de conexión a tierra funciona razonablemente bien en términos de ruido de conexión a tierra que entra en el sistema a través del tubo de entrada, pero puede fracasar en eliminar adecuadamente el ruido de conexión a tierra que entra en el sistema a través de la línea de vacío y el puerto de succión. Además, los pasadores accionados por resorte pueden ser físicamente débiles y propensos a fallos después de varios años de uso.

- 50 Los electrodos de registro y estimulación se colocan sobre el corte de tejido utilizando micromanipuladores modulares acoplables que están diseñados para sujetar guías de electrodos tubulares de acero ajustables. Las guías sujetan electrodos fijos. Los enchufes de los electrodos están permanentemente fijados en tapas de extremo de plástico y el usuario conecta entonces manualmente los electrodos para su uso a diario.

- 55 Las guías de sonda de acero tubular son agarradas en los "brazos" de los micromanipuladores y pueden deslizarse hacia arriba o hacia abajo según sea necesario para permitir que el brazo del micromanipulador bascule hacia un lado para colocar cortes nuevos en el baño. Sin embargo, los propios electrodos extremadamente delicados están en peligro de dañarse, y las guías de las sondas no se pueden retirar para su almacenamiento sin antes retirar los electrodos individuales.

- 60 La muestra de tejido se mantiene en posición en el baño entre dos anillos de red. Los dos anillos encajan entre sí, uno dentro del otro, y se conocen como la red superior y la red inferior. Juntos sirven para aprisionar y estabilizar los cortes de tejido para un registro libre de vibraciones.

- 65 Las redes son relativamente frágiles. Si las redes se rasgan durante el uso, lo cual es razonablemente común, entonces el usuario tiene que lijar y reemplazar manualmente el material de la red. Con el uso repetido, los anillos de red tendieron a perder su ajuste original, volviéndose demasiado apretados y requiriendo lijado o afilado, o

demasiado holgados, requiriendo la fabricación de espaciadores o cuñas para evitar el deslizamiento. Debido a que a menudo encajan de manera muy ajustada en el baño y entre sí, y porque son pequeños y difíciles de agarrar, se requiere una herramienta especial para retirar los anillos de red.

5 El documento US 2005/131463 A1 (Federov) describe un aparato para registrar la actividad eléctrica de tejido cerebral. El aparato se usa para ensayar o seleccionar el efecto que los compuestos fisiológicamente activos tienen en el tejido cerebral. El aparato proporciona electrodos fijos rígidos y un posicionamiento fijo del corte de tejido, lo que aumenta la estabilidad del sistema y mejora la estabilidad de las señales registradas.

10 Rowe (Laura Rowe et al.: "Active 3-D microsc scaffold system with fluid perfusion for culturing in vitro neuronal networks", Lab On A Chip, vol. 7, n.º 4, 1 de enero de 2007, página 475, describe un sistema de micro-andamiaje activo con funcionalidad de administración de perfusión/nutrientes fluidos para cultivar redes neuronales in vitro. El micro-andamio forma una rejilla tridimensional que favorece la ramificación, el crecimiento y la mayor formación de redes de neuronas de hipocampo, proporcionando un entorno espacial que se aproxima más al entorno in vivo del cerebro.

15 El documento WO 01/71312 A2 (Abbott) describe un método y un aparato para ejecutar una pluralidad de ensayos simultáneamente para obtener datos relacionados con las propiedades electrofisiológicas de receptores y canales en membranas biológicas. El método y el aparato descritos permiten una mayor tasa de rendimiento para experimentos y ensayos, al recopilar datos en secuencia de cada sujeto de prueba, mientras que los sujetos de prueba restantes se recuperan para la siguiente aplicación de un material de prueba.

20 El documento WO 01/33207 A1 (Cantor) describe una matriz microscópica de sensores de múltiples sitios. El aparato comprende al menos un electrodo potenciométrico y al menos un conjunto amperométrico de electrodos, todos ubicados en el mismo dispositivo de registro. El aparato proporciona una técnica para monitorizar múltiples reacciones biológicas, analíticas y moleculares de múltiples etapas, permitiendo el análisis metabólico celular completo y/o el ensayo de diagnóstico de ADN.

25 FROST WHITE W ET AL: "A perfusion chamber for the study of CNS physiology and pharmacology in vitro", BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 152, n.º 3, 8 de septiembre de 1978 (1978-09-08), páginas 591-596, ISSN: 0006-8993, DOI: 10.1016/0006-8993(78)91115-0 divulga un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico, comprendiendo el aparato un cuerpo provisto de un pozo, comprendiendo además dicho aparato medios de estimulación para estimular una muestra de tejido biológico que está ubicada, en uso, en el pozo, y medios de detección para detectar actividad eléctrica en la muestra de tejido biológico, comprendiendo además el aparato unos medios de entrada de fluido en comunicación de fluido con el pozo y unos medios de salida de fluido en comunicación de fluido con el pozo, comprendiendo los medios de entrada de fluido un conducto eléctricamente conductor.

### Objeto de la invención

40 Es un objeto de la invención proporcionar un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico que superará o mejorará los problemas con tal aparato en la actualidad, o al menos uno que proporcionará al público una elección útil.

45 Es un objeto alternativo de la divulgación proporcionar unos medios de montaje para un electrodo que superará o mejorará los problemas con tal aparato en la actualidad, o al menos uno que proporcionará al público una elección útil.

50 Es un objeto alternativo adicional de la divulgación proporcionar un conjunto de red adaptado para sujetar una muestra de tejido biológico en posición en un aparato para ensayar la actividad eléctrica de la muestra, o al menos uno que proporcionará al público una elección útil.

Otros objetos de la presente divulgación pueden ser evidentes a partir de la siguiente descripción, que se da únicamente a modo de ejemplo.

### Sumario de la invención

55 La presente invención se refiere a un aparato como se define en las reivindicaciones. En la medida en que otros aparatos se divulgan en el presente documento, se incluyen meramente con fines de referencia.

60 Según la presente invención, se proporciona un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico, comprendiendo el aparato un cuerpo provisto de un pozo, comprendiendo además el aparato medios de estimulación para estimular una muestra de tejido biológico que está ubicada, en uso, en el pozo, y medios de detección para detectar actividad eléctrica en la muestra de tejido biológico, estando provisto el cuerpo de unos medios de entrada de fluido en comunicación de fluido con el pozo y unos medios de salida de fluido en comunicación de fluido con el pozo, comprendiendo los medios de entrada de fluido un conducto eléctricamente

- conductor, caracterizado porque los medios de salida de fluido comprenden un paso de salida proporcionado en el cuerpo y el conducto eléctricamente conductor de los medios de entrada de fluido se extiende a través de una porción del paso de salida y está en contacto de fluido con un fluido que fluye, en uso, a través del paso de salida.
- 5 En una realización, los medios de salida de fluido comprenden un puerto de salida abierto hacia arriba en comunicación de fluido con el pozo, y medios de regulación de nivel de fluido ajustables adaptados para extraer fluido, en uso, desde el puerto de salida abierto hacia arriba a un nivel requerido, comprendiendo los medios de salida una abertura de salida que está sustancialmente fijada en posición con respecto al cuerpo.
- 10 Preferiblemente, la abertura de salida se proporciona en el cuerpo del aparato.
- Preferiblemente, los medios de regulación de nivel de fluido comprenden un elemento alargado con medios de entrada de succión proporcionados en o adyacentes a un primer extremo, y un segundo extremo distal del elemento alargado adaptado para acoplar de forma estanca y deslizando una abertura de montaje en el cuerpo, en el que el nivel de los medios de entrada de succión con relación al puerto abierto hacia arriba se puede ajustar deslizando el elemento alargado hacia arriba o hacia abajo en la abertura de montaje.
- 15 Preferiblemente, los medios de regulación de fluido están provistos de un conducto entre los medios de entrada y el extremo distal del elemento alargado.
- 20 Preferiblemente, la abertura de montaje está en comunicación de fluido con la abertura de salida.
- Preferiblemente, los medios de entrada de succión comprenden medios para montar una aguja desechable. Preferiblemente, el conducto eléctricamente conductor tiene una resistividad eléctrica de menos de  $1 \times 10^{-6} \Omega\text{m}$  a temperatura ambiente.
- 25 Preferiblemente, el conducto eléctricamente conductor tiene una conductividad térmica de al menos  $10 \text{ W/m K}$  a temperatura ambiente.
- 30 Preferiblemente, los medios de salida comprenden un paso adaptado para recibir un elemento de calentamiento, de manera que el elemento de calentamiento está en contacto térmico con el fluido que fluye a través del conducto de salida aguas arriba del conducto eléctricamente conductor, para así transferir calor al fluido en los medios de entrada a través del conducto eléctricamente conductor.
- 35 Según un aspecto de la presente divulgación no reivindicado por la presente invención, se proporciona un método para calentar un fluido que entra en un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico, comprendiendo el aparato unos medios de entrada de fluido que comprenden un conducto de entrada térmicamente conductor y unos medios de salida de fluido que tienen una porción en contacto de fluido con el conducto de entrada térmicamente conductor, comprendiendo el método calentar un fluido que fluye a través de los medios de salida aguas arriba del conducto de entrada térmicamente conductor y transferir calor desde el fluido en los medios de salida al fluido en el conducto de entrada a través del conducto de entrada térmicamente conductor.
- 40 La presente invención proporciona un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico como se define en las reivindicaciones. En una realización, el aparato comprende además un elemento eléctricamente conductor en contacto eléctrico con un fluido contenido, en uso, en al menos uno del pozo, de los medios de entrada y salida, en el que al menos uno de los medios de estimulación y medios de detección está conectado con el cuerpo mediante unos medios de agarre que comprenden un elemento de agarre eléctricamente conductor que se acopla al elemento eléctricamente conductor, y el elemento de agarre eléctricamente conductor es eléctricamente conectable a un sistema de registro de datos que, en uso, está adaptado para registrar la actividad eléctrica de la muestra de tejido biológico.
- 45 Preferiblemente, el elemento eléctricamente conductor está en contacto eléctrico con un fluido contenido, en uso, tanto en los medios de entrada como en los medios de salida.
- 50 Preferiblemente, el elemento eléctricamente conductor comprende un anillo anular.
- 55 Preferiblemente, el anillo anular está integrado en el cuerpo.
- 60 Preferiblemente, el elemento de sujeción eléctricamente conductor ejerce una fuerza sobre una superficie interior del anillo anular en una dirección radialmente hacia fuera.
- 65 Según un aspecto de la presente divulgación no reivindicado por la presente invención, se proporciona unos medios de montaje para un electrodo, comprendiendo los medios de montaje una base y unos medios de acoplamiento de electrodo conectados a la base, comprendiendo los medios de acoplamiento de electrodo una funda provista de medios de agarre de electrodo liberables en un primer extremo para sujetar el electrodo de manera liberable, en el que la funda está configurada y

dimensionada para permitir que el electrodo se retraiga dentro de la funda a una posición almacenada.

Preferiblemente, la funda es un tubo hueco.

5 Preferiblemente, los medios de agarre liberables comprenden un mandril.

Preferiblemente, el mandril es un mandril de pinza.

Preferiblemente, el mandril de pinza es integral con la funda.

10 Preferiblemente, la funda está provista de medios de agarre de cable liberables en el extremo distal de los medios de agarre de electrodo liberables.

15 Según un aspecto de la presente divulgación no reivindicado por la presente invención, se proporciona un conjunto de red adaptado para sujetar una muestra de tejido biológico en posición en un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de la muestra, comprendiendo el conjunto de red unos primeros medios de red que tienen un primer marco sustancialmente anular y un material de red que se extiende a lo largo de un extremo del primer marco cilíndrico, siendo los primeros medios de red acoplables de forma anidable con unos segundos medios de red que tienen un segundo marco sustancialmente anular y un material de red que se extiende a lo largo de un extremo del segundo marco anular, en el que los primeros medios de red comprenden una pluralidad de formaciones de lengüeta que se extienden radialmente hacia fuera desde un extremo distal del primer marco al material de red.

Preferiblemente, una superficie interior del primer marco anular es sustancialmente troncocónica.

25 Preferiblemente, los primeros medios de red comprenden una pluralidad de formaciones de lengüeta separadas de manera sustancialmente uniforme alrededor del primer marco.

Preferiblemente, los segundos medios de red comprenden al menos una formación de lengüeta que se extiende radialmente hacia fuera desde el segundo marco en un extremo distal al material de red.

30 Preferiblemente, los segundos medios de red comprenden una pluralidad de formaciones de lengüeta separadas, de manera sustancialmente uniforme alrededor del segundo marco, en el que los segundos medios de red están provistos de un número diferente de formaciones de lengüeta con respecto a los primeros medios de red.

35 De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación no reivindicado por la presente invención, se proporciona un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico sustancialmente como se describe aquí con referencia a los dibujos adjuntos.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente divulgación no reivindicada por la presente invención, se proporciona un conjunto de red sustancialmente como se describe aquí con referencia a las figuras 6 y 7.

45 Los aspectos de la invención, que deberían considerarse en todos sus aspectos novedosos, serán evidentes a partir de la siguiente descripción dada a modo de ejemplo de posibles realizaciones de la invención. En la medida en que la siguiente descripción se refiere a una materia objeto que está fuera del ámbito de las reivindicaciones, se incluye meramente a modo de referencia.

### Breve descripción de los dibujos

50 Figura 1: Es una vista en perspectiva del aparato de la presente invención.

Figura 2: Es una vista lateral ampliada en sección transversal a través del centro del aparato de la figura 1, con los medios de estimulación y detección retirados para mayor claridad.

55 Figura 2A: Es la sección transversal de la figura 2, con el conjunto de red retirado para mayor claridad.

Figura 3: Muestra una vista frontal del conjunto de pozo del aparato de la figura 1 en sección transversal parcial a través de los medios de regulación de nivel de fluido ajustable, y con una aguja acoplada con los medios de regulación de nivel de fluido.

60 Figura 4: Muestra una vista en perspectiva del conjunto de pozo y los medios de regulación del nivel de fluido del aparato de la figura 1, con una aguja acoplada con los medios de regulación de nivel de fluido.

Figura 5: Muestra una vista lateral de los medios de estimulación del aparato de la figura 1.

65 Figura 6: Muestra una vista en perspectiva en despiece de un conjunto de red del aparato de la figura 1.

Figura 7: Muestra una sección transversal en despiece del conjunto de red de la figura 6.

Figura 8: Muestra una vista lateral de los medios de estimulación con unos medios de montaje de electrodo alternativos.

5

**Mejores modos para realizar la invención**

10 Con referencia en primer lugar a las figuras 1, 2 y 2A, el aparato 100 de la presente invención comprende un cuerpo 1 que tiene un conjunto de cámara 2 que está conectado o es integral con una base 3. La base 3 tiene preferiblemente sustancialmente forma de disco. Un pozo 4 se forma dentro del conjunto de cámara 2, como se ve mejor en la figura 2A.

15 El pozo 4 comprende una formación de cuna 5 para sujetar un conjunto de red 6 dentro del cual se sujeta la muestra de tejido (no mostrada). La formación de cuna 5 está preferiblemente provista de un rebaje 7 sustancialmente cilíndrico. Las paredes interiores 7A del rebaje 7 preferiblemente se estrechan ligeramente hacia dentro.

Unos medios estimuladores 8, para estimular la muestra de tejido, y unos medios de detección 9, para detectar la actividad eléctrica en la muestra de tejido, están montados en el cuerpo 1.

20 Unos medios de entrada de fluido 10 se proporcionan a través del cuerpo 1 para permitir que fluya un fluido de perfusión al interior del pozo 4. Los medios de entrada 10 comprenden un conducto 11 provisto de una abertura de entrada 12 fuera del pozo 4 y una salida 13 debajo de la cuna. La salida 13 está formada en una porción difusora 14 que se expande hacia fuera en la dirección del flujo de fluido. La porción difusora 14 termina directamente debajo de la cuna 5 y dirige el fluido uniformemente a través del conjunto de red 6 y sobre la muestra de tejido.

25 El conducto de entrada 11 comprende una porción formada a partir de un material eléctricamente conductor, tal como un tubo de acero inoxidable 11A. El tubo 11A es preferiblemente eléctricamente conductor y térmicamente conductor, como se describe adicionalmente a continuación. El material eléctricamente conductor tiene preferiblemente una resistividad eléctrica de menos de  $1 \times 10^{-6} \Omega m$  y una conductividad térmica de al menos 10 W/mK.

35 En uso, el fluido de perfusión fluye desde una fuente (no mostrada) a través del conducto de entrada 11. El fluido fluye desde la salida 13 del conducto de entrada, a través del conjunto de red 6 y sobre la muestra de tejido, y hacia una porción de foso interior 15 del pozo 4.

40 Unos medios de salida 16 comprenden un puerto 17 abierto hacia arriba proporcionado en el cuerpo 1. El puerto 17 está en comunicación de fluido con el pozo 4, por ejemplo, mediante un paso de salida 18 proporcionado en el cuerpo 1 entre el puerto 17 abierto hacia arriba y el pozo 4. El tubo de acero inoxidable 11A se extiende a través de una porción del conducto de salida 18, de modo que el tubo de acero inoxidable 11A está en contacto de fluido con el fluido que fluye a través del paso de salida 18.

45 Debido a que el tubo 11A es eléctricamente conductor, conduce cualquier carga eléctrica tanto desde la corriente de fluido que fluye al interior el aparato 100 a través de los medios de entrada 10, como desde la corriente de fluido que sale del aparato a través de los medios de salida 16.

50 El tubo 11A está en contacto eléctrico con unos medios de conexión a tierra comunes. En una realización preferida, los medios de conexión a tierra comunes son un elemento anular eléctricamente conductor 19 que está conectado eléctricamente al tubo de acero 11A por medio de un tornillo de conexión a tierra 20. El tornillo de conexión a tierra 20 se extiende preferiblemente adentro del paso de salida 18 para estar en contacto con el fluido, tanto en el conducto de salida 18 como en el conducto de entrada 11A.

55 Con referencia a continuación a las figuras 2 a 4, y en particular a la figura 3, se proporcionan unos medios de regulación de nivel de fluido ajustables 21 para regular el nivel del fluido en el pozo 4. Los medios de regulación de fluido 21 comprenden un elemento alargado 22 conectado a unos medios de entrada de succión 23. En una realización preferida, los medios de entrada de succión 23 comprenden un accesorio 24 adaptado para acoplar de forma liberable un tubo desechable, por ejemplo, una aguja 25.

60 Los medios de regulación de fluido 21 pueden estar adaptados para mantener la aguja desechable 25 sustancialmente paralela al eje longitudinal L-L del elemento alargado 22.

65 El elemento alargado 22 está montado en una abertura de montaje 26 en el cuerpo 1 del aparato. En una realización preferida, tanto el elemento alargado 22 como la abertura de montaje 26 son sustancialmente circulares en sección transversal. El elemento alargado 22 está provisto preferiblemente de juntas tóricas 27 para sellar contra la abertura de montaje 26.

La abertura de montaje 26 está en comunicación de fluido con una abertura de salida 28 proporcionada en el cuerpo

1.

En uso, una aguja 25 está montada en el accesorio 24. La posición vertical de los medios de regulación de fluido 21 con relación al cuerpo 1 se ajusta deslizando el elemento alargado 22 hacia arriba o hacia abajo en la abertura de montaje 26 según se requiera. La posición se ajusta hasta que la punta 29 de la aguja 25 esté al nivel requerido del fluido en el pozo 4.

Los medios de regulación del nivel de fluido 21 se sujetan preferiblemente en posición mediante la fricción entre las juntas tóricas 27 y la abertura de montaje 26, pero pueden usarse medios de bloqueo adecuados (no mostrados) adicional o alternativamente.

Cuando se aplica un vacío a la abertura de salida 28, el fluido es extraído del puerto abierto 17 hacia arriba mediante la aguja 25. La velocidad a la que se puede retirar el fluido del pozo 4 mediante el vacío excede la velocidad a la que se suministra el fluido a través de los medios de entrada 10. De esta forma, el nivel de fluido en el pozo 4 se mantiene al nivel de la punta 29 de la aguja 25.

Con referencia de nuevo a la figura 2, el conjunto de cámara 2 también está provisto de una porción de foso exterior 15A. La porción de foso exterior 15A se puede usar para acumular el fluido de perfusión cuando una fuente de vacío no está disponible. El fluido puede transferirse desde el foso interior 15 al foso exterior 15A mediante el uso de un material de mecha adecuado (no mostrado). La porción de foso exterior 15A puede estar provista de una abertura de drenaje (no mostrada) para permitir que drene.

Con referencia a continuación a las figuras 1 y 5, los medios de estimulación y detección 8, 9 comprenden preferiblemente un electrodo 30 acoplado con unos medios de montaje, generalmente referenciados por la flecha 200. El medio de montaje comprende un mecanismo micromanipulador 31.

Los medios de montaje 200 comprenden medios de agarre 32 adaptados para acoplarse al cuerpo 1. El cuerpo 1 está conformado de modo que los medios de agarre 32 proporcionados en la base 33 de los medios de montaje 200 puedan acoplarse con una superficie interior 34 (mejor vista en la figura 2) del elemento anular eléctricamente conductor 19, y con una superficie exterior 35 de la base 3. Los medios de agarre 32 comprenden un elemento de agarre eléctricamente conductor 36 que se acopla con la superficie interior 34 del elemento anular eléctricamente conductor 19. El elemento de agarre eléctricamente conductor 36 está conectado a un terminal adecuado para permitir la conexión eléctrica al sistema de registro de datos.

En una realización preferida, el elemento anular eléctricamente conductor 19 es coaxial con la base en forma de disco 3. El elemento de agarre eléctricamente conductor 36 de los medios de agarre 32 es una pestaña, y la parte exterior de los medios de agarre 32 es un tornillo 37 que se puede apretar sobre la superficie exterior 35 de la base 3. En una realización preferida, el tornillo 37 tiene una cabeza puntiaguda 38, y la superficie exterior 35 de la base está provista de una ranura circunferencial 39 en la que se asienta la cabeza puntiaguda. De esta forma, los medios de estimulación y detección 8, 9 pueden moverse a cualquier posición radial en la base 3, mientras se mantiene el contacto con la conexión a tierra 19 común. La calidad del contacto entre el elemento de agarre conductor 36 y la conexión a tierra 19 aumenta a medida que aumenta la fuerza de agarre o de sujeción.

Como se muestra en la figura 2, el conjunto de red 6 se asienta ajustadamente dentro de la formación de cuna 5. Se puede proporcionar una junta tórica (no mostrada) para crear un sello entre el exterior del conjunto de red 6 y la pared troncocónica 7A de la formación de cuna 5.

Con referencia a continuación a las figuras 6 y 7, el conjunto de red 6 comprende unos primeros medios de red 40 que pueden encajar dentro de unos segundos medios de red 41.

Los primeros medios de red 40 comprenden un marco sustancialmente anular 42 con una superficie interior sustancialmente troncocónica 43 y una superficie exterior sustancialmente cilíndrica 44. Se proporciona una pestaña 45 alrededor de la circunferencia superior de la primera red, estando la pestaña 45 provista de una pluralidad de formaciones de lengüeta 46 que sobresalen radialmente hacia fuera. Una junta tórica 47 se acopla con una ranura 48 adecuada en la superficie exterior 44 de la primera red, y proporciona una fuerza de fricción adecuada entre la primera y la segunda redes 40, 41 cuando se acoplan. Se proporciona un material de red 49 adecuado en el extremo opuesto del marco desde la pestaña 45.

Los segundos medios de red 41 están provistos de un marco sustancialmente anular 50 que tiene superficies interior y exterior 51, 52 sustancialmente cilíndricas, y también están provistos de una pestaña 53 que tiene formaciones de lengüeta 54 que sobresalen radialmente hacia fuera. En una realización preferida, las formaciones de lengüeta de ambas redes 40, 41 están separadas uniformemente. Se prefiere que la primera red 40 tenga un número diferente de lengüetas 46 del número de lengüetas 54 en la segunda red 41, para evitar que las lengüetas 46, 54 se alineen, lo que haría la separación de las redes 40, 41 más difícil. La segunda red 41 también está provista de un material de red 55 apropiado en el extremo opuesto del marco a la pestaña 53. Los expertos en la técnica conocerán los tipos de material de red adecuado para la primera y la segunda red.

En algunas realizaciones, puede proporcionarse una segunda junta tórica (no mostrada) alrededor del exterior de los segundos medios de red 41, para sujetar las paredes interiores de la formación de cuna 5.

5 Los expertos en la técnica apreciarán que la forma troncocónica de la superficie interior 43 de la primera red 40 reduce o elimina sustancialmente el área "muerta" de la primera red 40, es decir, el área que es inaccesible por los medios de estimulación y registro 8, 9.

Las redes 40, 41 se fabrican preferiblemente mediante un proceso de moldeado por inyección.

10 Con referencia a continuación a la figura 8, se muestran unos medios de estimulación 8 con unos medios de montaje de electrodo alternativos, generalmente referenciados como 201, que se muestran en la figura 5.

15 En la realización mostrada en la figura 8, los medios de montaje de electrodo 201 comprenden unos medios de micromanipulador 31 y unos medios de agarre 32 que son los mismos que los proporcionados en la realización mostrada en la figura 5. Sin embargo, los medios de montaje de electrodo 201 están provistos de unos medios de acoplamiento de electrodo 56 que comprenden una funda 57. La funda 57 se forma preferiblemente a partir de un tubo hueco, típicamente hecho de acero o similar.

20 Un primer extremo de la funda 57 está provisto de un mandril 58. El mandril 58 es preferiblemente del tipo de mandril de pinza, aunque pueden ser adecuados otros mandriles. La pinza es preferiblemente integral con la funda 57.

El mandril 58 está adaptado para sujetar de manera liberable el electrodo 30 en una posición "en uso", como se muestra en la figura 8.

25 La funda 57 está conformada y dimensionada para permitir que el electrodo 30 se retraiga dentro de la funda 57 cuando no se usa. De esta forma, el electrodo 30 puede protegerse cuando el aparato 100 no está en uso y/o cuando los medios de montaje de electrodo 201 se están acoplando o desacoplando del aparato 100.

30 El extremo distal de la funda 57 también está provisto preferiblemente de un segundo mandril 59 que puede acoplarse con el cable 60 que transporta la señal hacia o desde el electrodo 30. El segundo mandril 60 es preferiblemente también del tipo de mandril de pinza. Los medios de montaje de electrodo 201 también se pueden usar con los medios de detección.

35 Los expertos en la técnica apreciarán que la presente invención proporciona un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico que es relativamente simple y portátil, pero que puede ser más fiable que un aparato comparable de la técnica anterior.

40 A menos que el contexto claramente requiera lo contrario, a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones, las palabras "comprende", "que comprende", y similares, deben interpretarse en un sentido inclusivo en oposición a un sentido exclusivo o exhaustivo, es decir, en el sentido de "incluyendo, pero no limitado a".



REIVINDICACIONES

- 5 1. Un aparato para ensayar la actividad eléctrica a partir de una muestra de tejido biológico, comprendiendo el aparato (100) un cuerpo (1) provisto de un pozo (4), comprendiendo además el aparato (1) medios de estimulación (8) para estimular una muestra de tejido biológico que está ubicada, en uso, en el pozo (4), y medios de detección (9) para detectar actividad eléctrica en la muestra de tejido biológico, comprendiendo además el aparato (100) unos medios de entrada de fluido (10) en comunicación de fluido con el pozo (4) y unos medios de salida de fluido (16) en comunicación de fluido con el pozo (4), comprendiendo los medios de entrada de fluido (10) un conducto eléctricamente conductor (11), **caracterizado porque** los medios de salida de fluido (16) comprenden un paso de salida (18) proporcionado en el cuerpo (1) y el conducto eléctricamente conductor (11) de los medios de entrada de fluido (10) se extiende a través de una porción del paso de salida (18) y está en contacto de fluido con un fluido que fluye, en uso, a través del paso de salida (18).
- 15 2. El aparato de la reivindicación 1, **caracterizado porque** el cuerpo (1) está provisto de un elemento eléctricamente conductor (19) que se puede conectar eléctricamente al conducto eléctricamente conductor (11).
- 20 3. El aparato de la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el conducto eléctricamente conductor (11) tiene una resistividad eléctrica de menos de  $1 \times 10^{-6} \Omega\text{m}$  a temperatura ambiente.
- 25 4. El aparato de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el conducto eléctricamente conductor (11) tiene una conductividad térmica de al menos  $10 \text{ W/m K}$  a temperatura ambiente.
- 30 5. El aparato de la reivindicación 4, **caracterizado porque** los medios de salida de fluido (16) comprenden un paso adaptado para recibir un elemento de calentamiento de modo que el elemento de calentamiento está en contacto térmico con el flujo de fluido, en uso, a través del paso de salida (18) aguas arriba del conducto eléctricamente conductor (11), para transferir de ese modo calor al fluido en los medios de entrada (10) a través del conducto eléctricamente conductor (11).
- 35 6. El aparato de la reivindicación 1, **caracterizado porque** el aparato (100) comprende además un elemento eléctricamente conductor (19) en contacto eléctrico con el fluido contenido, en uso, en al menos uno del pozo (4), los medios de entrada de fluido (10) y los medios de salida de fluido (16), en el que al menos uno de los medios de estimulación (8) y medios de detección (9) se acopla con el cuerpo (1) mediante unos medios de agarre (32) que comprenden un elemento de agarre eléctricamente conductor (36) que se acopla al elemento eléctricamente conductor (19), y el elemento de agarre eléctricamente conductor (36) es eléctricamente conectable a un sistema de registro de datos que, en uso, está adaptado para registrar la actividad eléctrica de la muestra de tejido biológico.
- 40 7. El aparato de la reivindicación 6, **caracterizado porque** el elemento eléctricamente conductor (19) comprende un anillo anular.
- 45 8. El aparato de la reivindicación 7, **caracterizado porque** el anillo anular está integrado en el cuerpo (1).
- 50 9. El aparato de la reivindicación 7 u 8, **caracterizado porque** el elemento de agarre eléctricamente conductor (36) ejerce una fuerza sobre una superficie interior del anillo anular en una dirección radialmente hacia fuera.
10. El aparato de la reivindicación 1, **caracterizado porque** los medios de salida de fluido (16) comprenden un puerto de salida (17) abierto hacia arriba en comunicación de fluido con el pozo (4) y una abertura de salida (28) que está fija en posición respecto al cuerpo (1), y el aparato (100) comprende además unos medios de regulación del nivel de fluido ajustables (21) adaptados para extraer fluido, en uso, desde el puerto de salida (17) abierto hacia arriba a un nivel requerido.

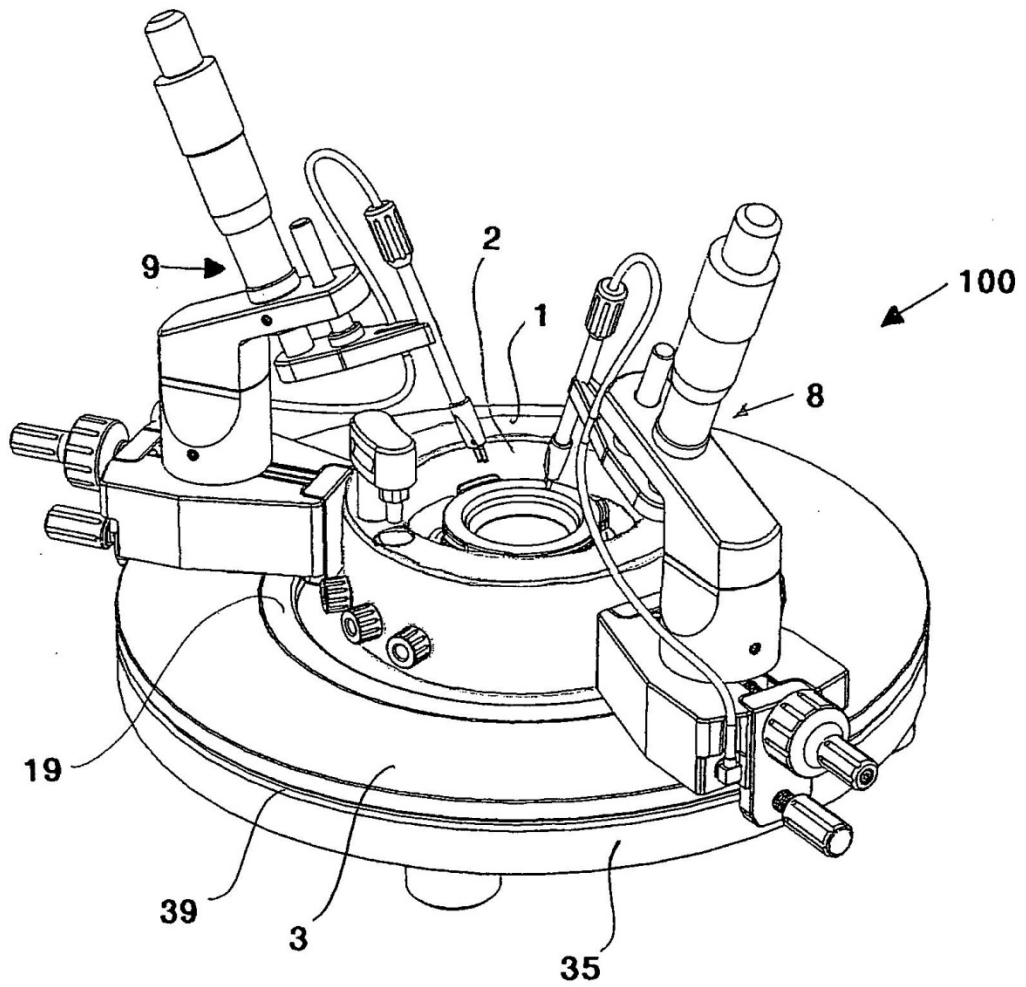


FIGURA 1

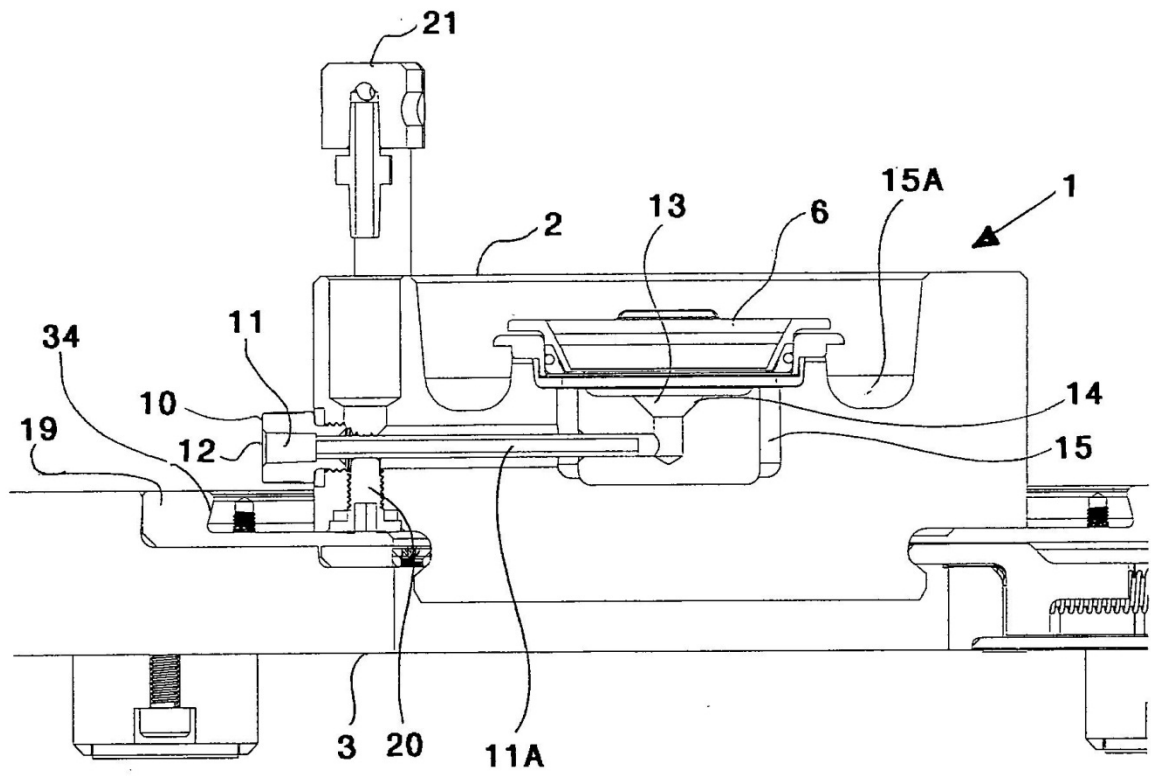


FIGURA 2

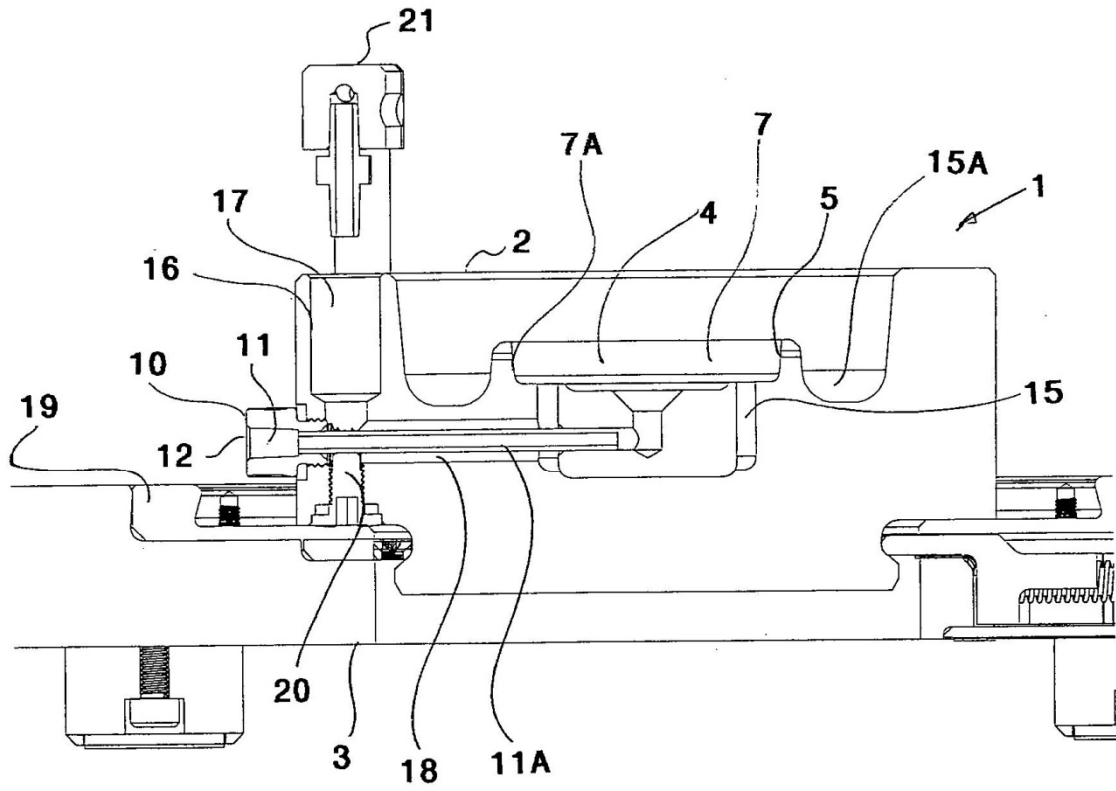


FIGURA 2A

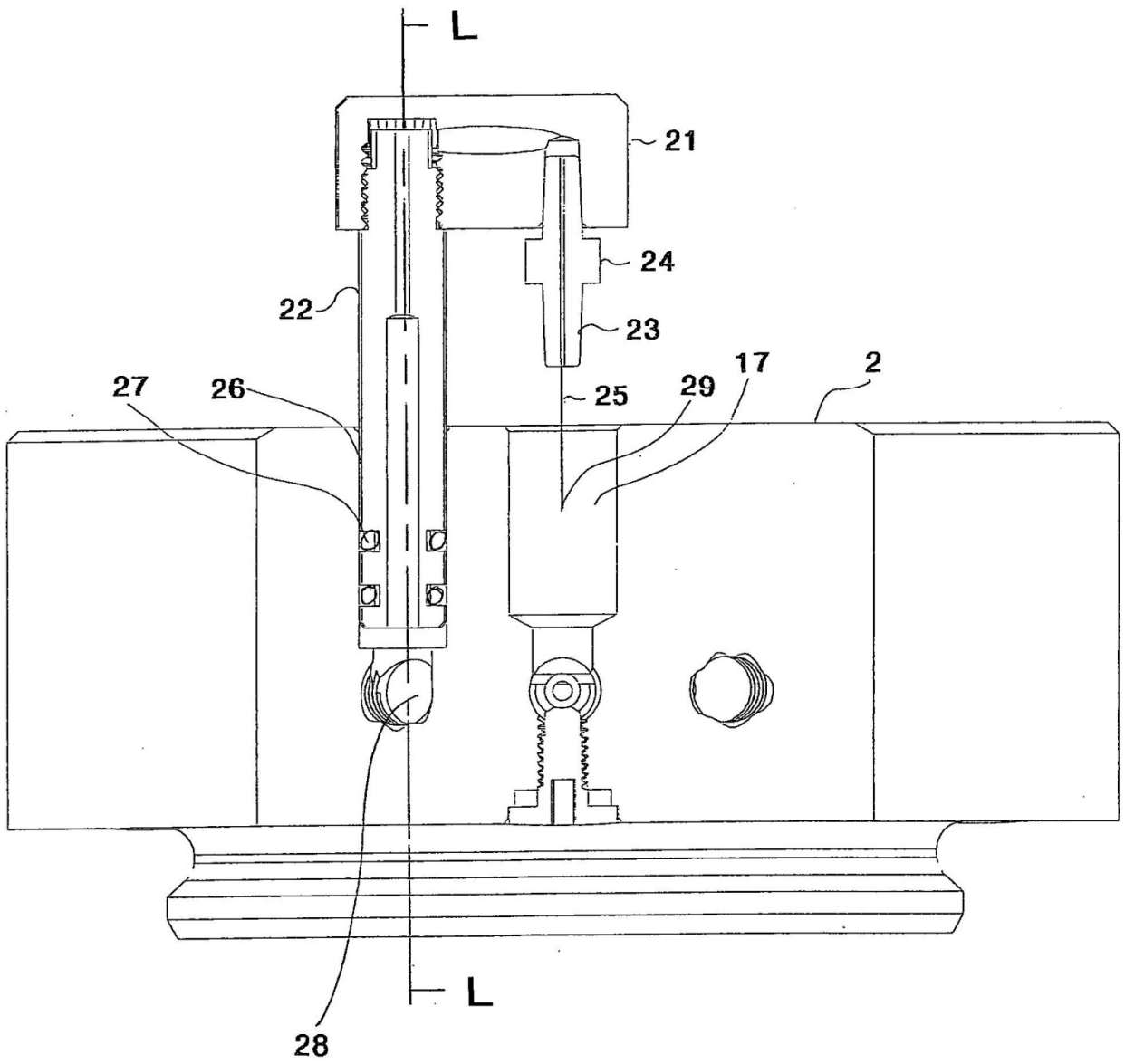


FIGURA 3

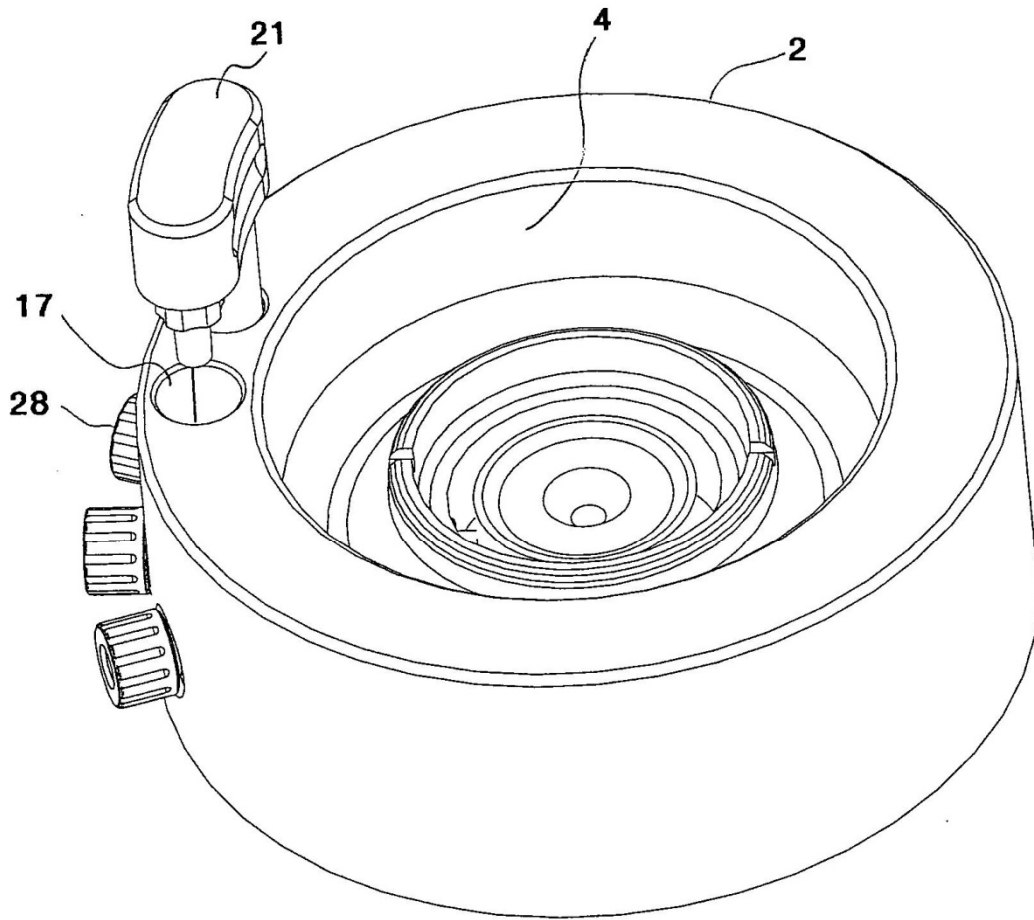


FIGURA 4

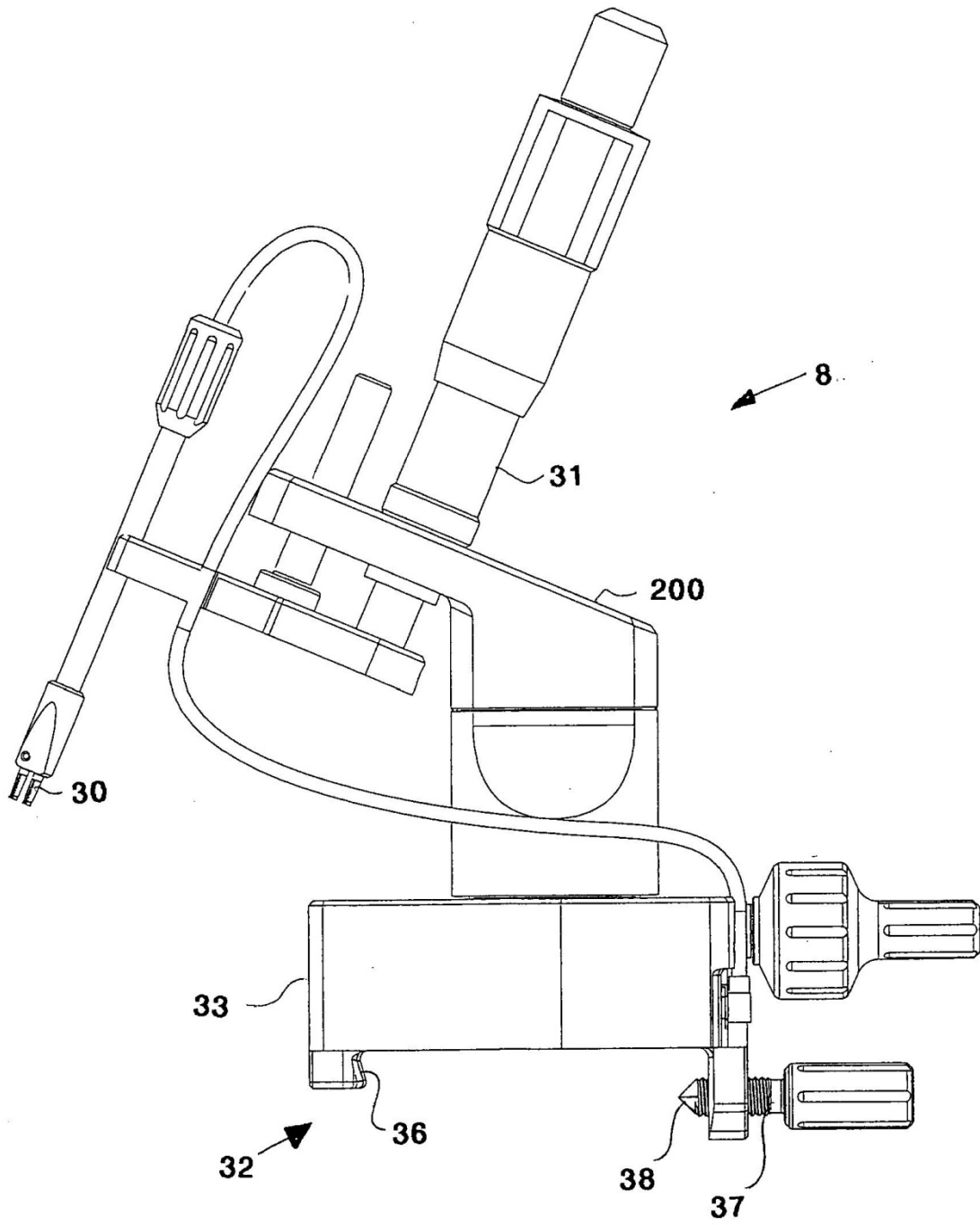


FIGURA 5

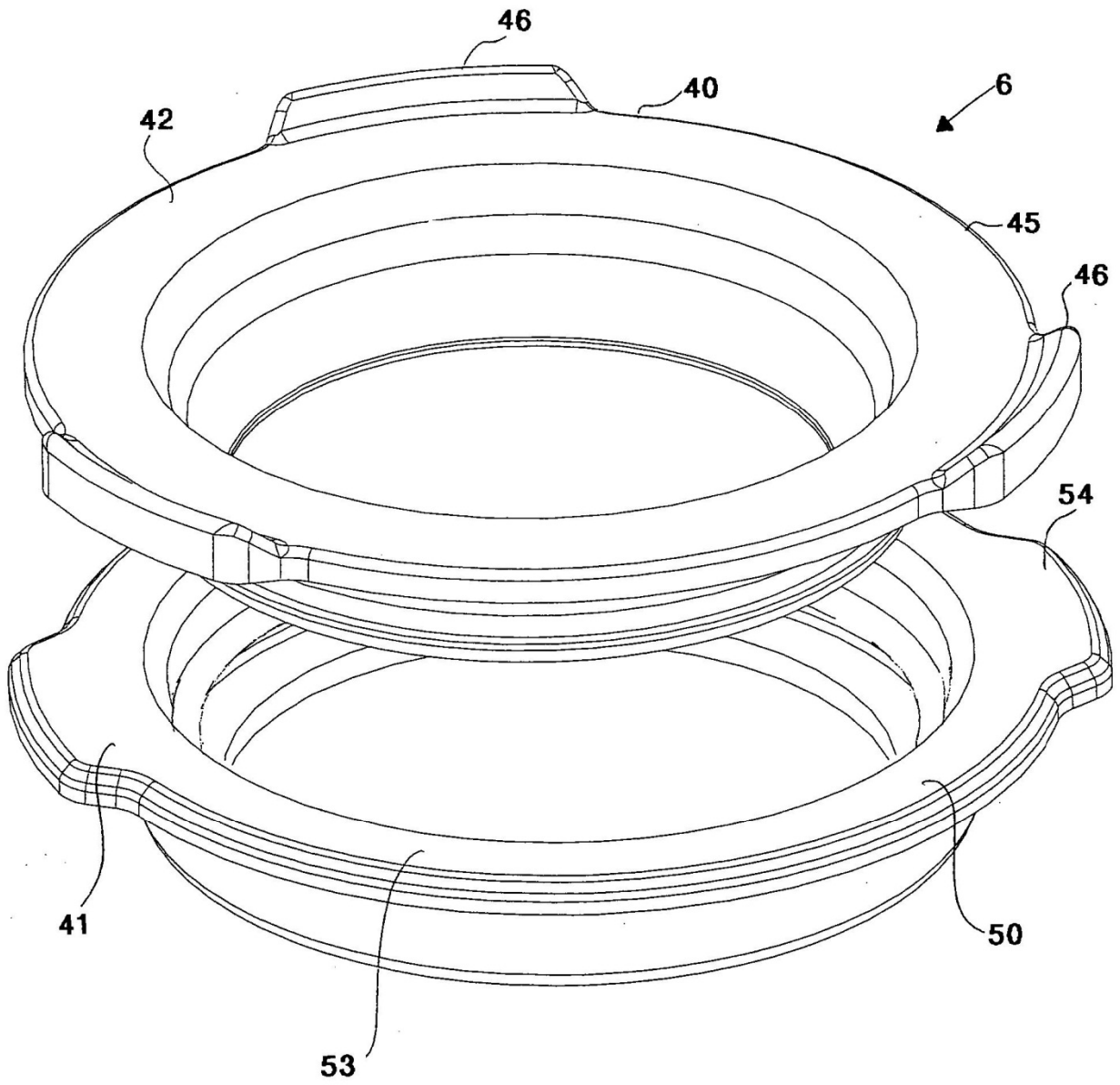


FIGURA 6



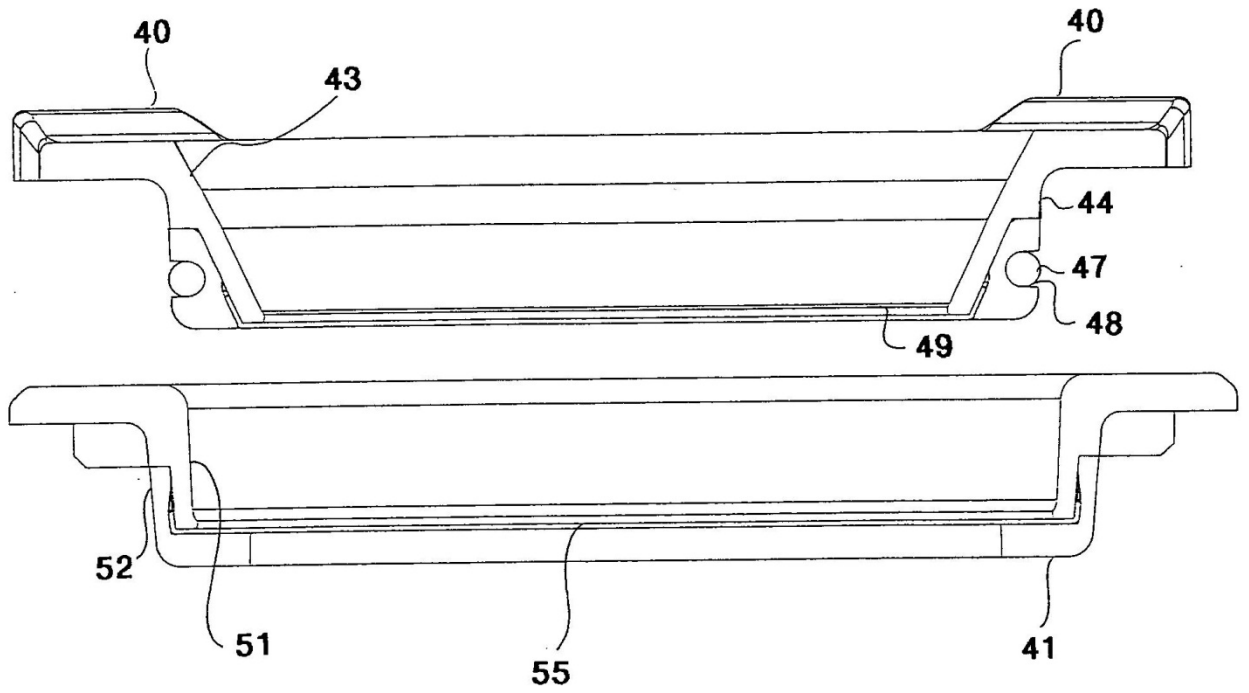


FIGURA 7

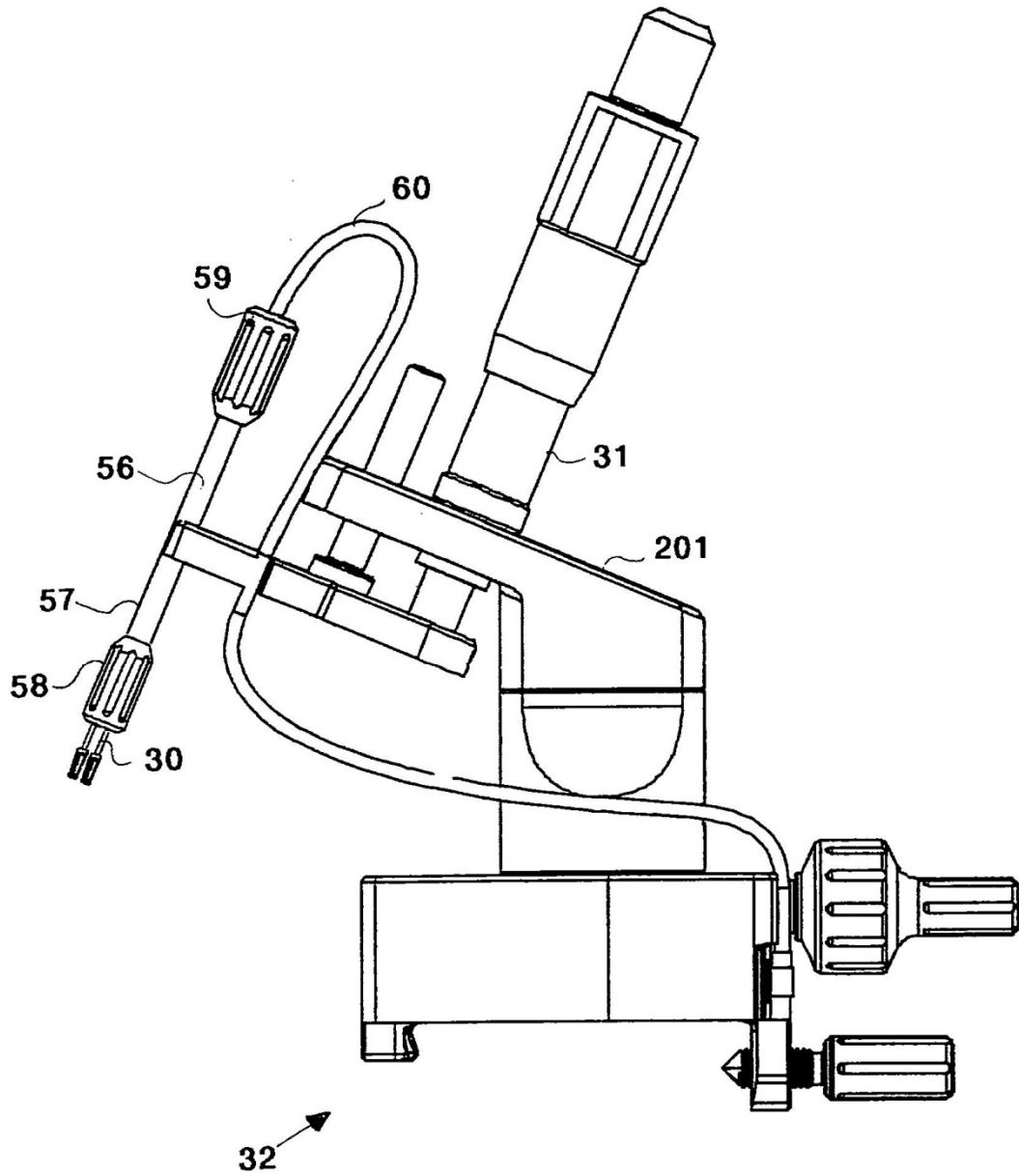


FIGURA 8