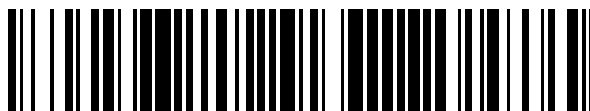


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 717**

51 Int. Cl.:

**G01N 13/04** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61B 5/145** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2008 PCT/NO2008/000295**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2009 WO09025563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2008 E 08793907 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2185910**

54 Título: **Aparato y método para medir la presión osmótica aumentada en una cavidad de referencia**

30 Prioridad:

**20.08.2007 NO 20074244**

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

**15.11.2018**

73 Titular/es:

**LIFECARE AS (100.0%)  
Solheimsgaten 16 A  
5058 Bergen, NO**

72 Inventor/es:

**JOHANNESSEN, ERIK**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 689 717 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 y método para medir la presión osmótica aumentada en una cavidad de referencia

- 5 La presente invención se refiere a un aparato y a un método para medir la presión osmótica aumentada en una cavidad de referencia delimitada en un lado por una membrana semipermeable, y especialmente a un aparato y a un método para proporcionar detección en vivo de gradientes de presión osmótica inducida en la membrana semipermeable, en el que la cavidad de referencia y la membrana están encapsuladas en un dispositivo miniaturizado que comprende transductores en contacto operativo con la membrana semipermeable, proporcionando una señal de medición emitida desde el dispositivo relacionada con la tensión mecánica inducida en la membrana semipermeable o estructuras de soporte de la membrana semipermeable debido a cambios de la presión osmótica en la cámara de referencia, de acuerdo con la reivindicación independiente 1 adjunta, y variantes de acuerdo con las reivindicaciones dependientes 2 a 33.
- 10
- 15 Existen muchas soluciones propuestas en la técnica anterior para el problema de la medición de cambios de presión osmótica. Por ejemplo, la patente US 4.538.616 de Robert Rogoff divulga un sensor de glucosa osmótico implantado en miniatura (de algunos milímetros de diámetro y longitud) hecho de materiales no corrosivos (plástico, plástico de silicona, plata o acero inoxidable). El dispositivo está equipado con una sola membrana semipermeable de acetato de celulosa, y se implanta directamente en el torrente sanguíneo de una persona. La membrana semipermeable encierra una única cámara llena con una solución osmótica estándar (280-300 mOsm/L), y en la cual la cámara está encerrada en el extremo opuesto por un diafragma impermeable flexible (placa delgada de silicona o metal) equipado con una conexión eléctrica. Cuando la concentración de glucosa está por debajo de un nivel aceptable, la presión osmótica de la sangre está por debajo de la presión osmótica de la solución osmótica estándar dentro de la cámara, lo que provoca que fluya fluido a la cámara y aumente el volumen de la cámara. Esto hace que el diafragma se abulte hacia fuera, cerrando un circuito eléctrico fuera del diafragma, que activa un dispositivo de infusión que bombea glucosa al torrente sanguíneo. Por otro lado, cuando la concentración de glucosa en sangre aumenta (por encima de un nivel aceptable), se crea una presión negativa dentro de la cámara, lo que produce un abombamiento del diafragma en la dirección opuesta, que cierra un segundo circuito eléctrico que activa el bombeo de insulina en el torrente sanguíneo.
- 20
- 25
- 30 La patente US 4.822.336 de John DiTraglia divulga un dispositivo de doble cámara implantable miniaturizado encerrado por dos membranas semipermeables idénticas permeables a glucosas, pero impermeables a moléculas más grandes y células del cuerpo. Ambas cámaras están equipadas con transductores de presión (o transductores de CO<sub>2</sub> opcionales) y están llenas de suspensiones isotónicas con una fuerza osmótica similar a la del líquido peritoneal desde el que el dispositivo mide indirectamente la glucosa en sangre. Una de las cámaras está equipada con una suspensión de células de levadura que producen CO<sub>2</sub> a una velocidad que varía en función de la concentración de glucosa en la sangre, y que se traduce en cambios de presión por el CO<sub>2</sub> generado correspondiente. La segunda cámara actúa como un dispositivo de control que sustrae cualquier señal inducida por la presión (como el movimiento) que pueda afectar a ambas cámaras. El dispositivo está además equipado con un calentador regulado por termostato que mantiene una temperatura entre 37 y 41 °C para optimizar las capacidades de producción de CO<sub>2</sub> de la levadura y, por lo tanto, mejorar la sensibilidad y el tiempo de respuesta del sensor.
- 35
- 40
- 45 La patente US 5.337.747 de Frederic Neftel, divulga un microsensado fabricado que comprende dos dispositivos de medición separados situados en paralelo. Ambos hacen uso de membranas semipermeables donde un dispositivo mide la presión osmótica de todas las partículas que son más grandes, incluida la glucosa, mientras que el segundo mide la actividad osmótica de todas las partículas más grandes que la glucosa. La medición de la presión diferencial entre estas dos asigna la contribución de la glucosa en solitario. Cada dispositivo incorpora membranas semipermeables que están integradas con una estructura de soporte de silicio que mantiene la estabilidad de la membrana. La membrana/estructura de soporte cubre una cámara de medición interna (30 µm de profundidad) que comprende macromoléculas que mantienen una presión osmótica de referencia constante. La cámara de medición está conectada a un transductor de presión de silicio y la membrana del transductor de presión (20 µm de espesor) separa la cámara de medición de una segunda cámara (20 µm de profundidad de cavidad hermética de presión constante) ubicada en la cara interna de la membrana que pertenece al transductor de presión. La superficie del transductor de presión, el depósito y la membrana se oxidan y se unen en una estructura de triple capa mediante un proceso denominado "unión en caliente" a 1000 °C. La membrana semipermeable está cubierta por una capa de ácido perfluorosulfónico (tal como Nafion) que es biocompatible y, por lo tanto, adecuada como agente antiincrustante para implantación a largo plazo.
- 50
- 55
- 60 La patente US 6.224.550 de Olav Ellingsen se refiere a un único sensor osmótico diseñado como un dispositivo cilíndrico que reside en el cuerpo y que se comunica de forma inalámbrica con un receptor de radio externo montado fuera del cuerpo. Por lo tanto, el dispositivo mide el valor absoluto osmótico de la glucosa a través de un único sensor. El dispositivo consiste en una membrana semipermeable (fibra hueca, en forma de lámina, corrugada) encerrada en un cilindro de titanio perforado con láser que protege la membrana de macromoléculas o formaciones de proteínas (recubrimiento antibioincrustante) además de ofrecer soporte estructural. El cilindro contiene una solución de calibración osmótica que mantiene el equilibrio con la presión osmótica del cuerpo. Un canal conduce desde el sistema de cilindro de membrana a la carcasa del sensor, en la cual la presión osmótica en la solución de
- 65

calibración ejerce fuerza sobre un pistón miniaturizado cargado por resorte. La cabeza del pistón actúa como una cara de un condensador variable en el que la segunda cara está montada en el lado opuesto del cilindro que contiene el pistón. Por lo tanto, la capacitancia cambia con los movimientos del pistón. El sistema de condensador de pistón está conectado a un inductor (antena) para formar un circuito oscilante LC sintonizado. La frecuencia de la señal transmitida dependerá de la presión osmótica en el dispositivo en función de la glucosa o el lactato.

El transductor de presión que se describe en la patente US 6.224.550 requiere grandes flujos relativos de líquido a través de la membrana semipermeable, puesto que el mecanismo accionador se basa en cambios volumétricos causados por presión osmótica, en contraste con las mediciones directas de presión isovolumétrica. Este diseño requiere grandes áreas de membrana que pueden proporcionar largos tiempos de respuesta inherentes. También hay un problema relacionado con las fuerzas de fricción entre el pistón móvil/estacionario y el cilindro. El diseño no es compatible con las técnicas de microfabricación estándar que se utilizan preferiblemente para fabricar pequeñas unidades implantables.

La patente US 6.268.161 de Han et al. presenta un dispositivo que es similar al recipiente descrito en la patente US 4.538.616 pero donde el dispositivo sensor se basa en un hidrogel sensible al pH que ocupa la cámara encerrada con una membrana semipermeable en un extremo y un diafragma sensible a la presión en otro extremo. El hidrogel altera su presión osmótica en respuesta a un cambio de pH por producto y, por lo tanto, se expande/contrae en respuesta a la presencia del subproducto. Esto, a su vez, ejerce una fuerza sobre un diafragma sensible a la presión, que altera la capacitancia de una manera similar a la descrita en la patente US 5.337.747. El cambio en la capacitancia se mide como una función de la concentración de glucosa metabolizada por una enzima (glucosa oxidasa) incrustada en el hidrogel.

Todos los dispositivos de la técnica anterior anteriormente identificados comprenden un transductor de presión separado incrustado en el diseño, y que se mantiene separado a una distancia de la membrana osmótica. La calidad de las mediciones proporcionadas por estos dispositivos y métodos supone que la membrana osmótica es completamente dura y rígida, y por lo tanto dirigiría todos los cambios de presión/volumen en la dirección del transductor de presión localizado, por ejemplo, en el lado opuesto de la membrana en una cavidad limitada por la membrana, cuando la cavidad está influenciada por el proceso osmótico. Sin embargo, una membrana completamente dura o rígida es difícil de fabricar. Como saben los expertos en la técnica, una membrana semipermeable utilizada en aparatos de medición osmótica está provista de pequeños orificios que permiten que las moléculas por debajo de un cierto tamaño pasen por la membrana. Por lo tanto, la rigidez de la membrana es difícil de mantener durante los cambios de presión en un lado de la membrana. Siempre habrá un grado de flexibilidad en la membrana. El aumento de presión en un lado de la membrana siempre inducirá una tensión mecánica en la membrana, y, además, cualquier estructura de soporte en contacto con la membrana puede verse influenciada por los cambios de presión en un lado de la membrana semipermeable. La tensión inducida en los elementos estructurales de la propia membrana y/o elementos de soporte de la membrana puede, por ejemplo, hacer que la membrana semipermeable se abombe hacia fuera en una dirección alejada de la cavidad, que limita la membrana semipermeable, o la tensión puede proporcionar un desplazamiento de un elemento de soporte con relación a otro elemento de soporte que está en contacto operable con la membrana.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, es posible medir, usando el aparato de acuerdo con la reivindicación 1, los efectos inducidos por la tensión en los elementos estructurales en la propia membrana o en elementos de soporte en contacto con la membrana semipermeable, proporcionando una medición acorde con los cambios de presión osmótica en una cavidad de referencia limitada por la membrana. Esto permite omitir el diseño de la técnica anterior, que comprende un transductor de presión separado, y en su lugar integrar los elementos de detección de presión en, por ejemplo, la estructura de soporte de la membrana osmótica o la propia membrana, entonces cualquier cambio de volumen dentro de la cavidad de referencia limitada por la membrana semipermeable debido a cambios de presión en la cavidad de referencia afirmaría su efecto sobre la membrana y/o la estructura de soporte. Este aspecto de la presente invención proporcionará un dispositivo sensible, en el que un pequeño cambio de volumen que se produce dentro de la cavidad de referencia provoca que la cavidad de referencia se vuelva de naturaleza más isovolumétrica, y así afirme una fuerza mayor en respuesta a un cambio de presión en la membrana y/o la estructura de soporte. Ejemplos de realizaciones del sensor según la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas, proporcionarán un tiempo de respuesta rápido para una arquitectura de membrana osmótica dada, ya que un cambio de volumen menor dentro de la cavidad de referencia, acorde con los cambios de presión osmótica, reduce la cantidad de disolvente requerido para difundir en la cavidad.

Además, según otro ejemplo de realización de la presente divulgación, una membrana está dispuesta para reducir la barrera de difusión encontrada por poros/canales estrechos para proporcionar un sensor más rápido. Además, también se proporciona un método para llenar y sellar la cavidad de referencia encerrada después de que se han montado los componentes del sensor osmótico.

De acuerdo con un ejemplo de realización de la presente invención, la estructura de la membrana está dispuesta de tal manera que una membrana puede incorporar al menos un dispositivo transductor situado en el área del borde de la membrana, o dentro del área ocupada por la membrana. Otro ejemplo de realización de la presente invención es disponer la membrana como parte de una matriz que consiste en varias membranas, constituyendo cada una al

menos un dispositivo transductor ubicado en el área del borde de la membrana, o dentro del área ocupada por la membrana, para distribuir el dispositivo transductor y para acomodar la estructura de membrana más delgada posible con el área de superficie máxima.

5 De acuerdo con un ejemplo de realización de la presente invención, los elementos transductores piezo-resistivos están incrustados en estructuras de soporte, o un bastidor de soporte de la membrana semipermeable. Los elementos piezo-resistivos pueden estar dispuestos en un puente de Wheatstone, o como al menos un elemento piezo-resistivo individual separado. De acuerdo con otro ejemplo de realización de la presente invención, un dispositivo conmutador micromecánico está dispuesto a lo largo de los bordes de la membrana semipermeable, en el que un polo del elemento conmutador está dispuesto en la propia membrana semipermeable, y está dispuesto otro multipolo sobre una superficie del bastidor de soporte de la membrana semipermeable, de manera que cuando la membrana semipermeable se mueve debido a la presión osmótica aumentada, se cierran más y más polos de la disposición multipolar, indicando así una medida del cambio de presión osmótica real dentro de la cavidad de referencia. Según otro ejemplo de realización de la presente invención, elementos capacitivos que contienen capas alternas conductoras y aislantes están dispuestos a lo largo del borde de la membrana semipermeable, de tal manera que los efectos inducidos por la tensión cambian la capacitancia de los elementos de detección y, por lo tanto, indican una medida del cambio de presión osmótica real dentro de la cavidad de referencia. De acuerdo con otro ejemplo de realización de la presente invención, se incorpora una fuente de luz en o cerca de la membrana, en el que los efectos inducidos por la tensión cambiarán la intensidad de la luz que llega a un detector, incorporando una obstrucción, tal como, por ejemplo, micropilares en la membrana, y que a su vez se moverían hacia la trayectoria de la luz como resultado de la presión osmótica aumentada dentro de la cavidad de referencia. Otro ejemplo más de realización de la presente invención es dirigir la luz sobre la membrana y medir cualquier cambio en la dirección de la luz reflejada o refractada en respuesta a cualquier efecto inducido por la tensión que cambia el gradiente de curvatura de la membrana.

25 Según un aspecto de la presente invención, un aparato de medición comprende un dispositivo de microchip que comprende una membrana semipermeable, cavidad de referencia y elementos transductores, en el que el circuito transmite las señales del transductor a una unidad de procesamiento fuera de un cuerpo de los pacientes, en el que se ha implantado un dispositivo de microchip, en el que la unidad de procesamiento proporciona una indicación de un estado médico del paciente.

30 De acuerdo con otro ejemplo de realización de la presente invención, el dispositivo de microchip comprende la unidad de procesamiento, en el que el circuito del dispositivo de microchip transmite señales que indican un estado médico para una unidad de visualización fuera del cuerpo de un paciente, en el que el dispositivo de microchip ha sido implantado.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un método de fabricación de un dispositivo de microchip comprende etapas para el llenado de la cavidad de referencia con una solución activa osmótica.

40 Según un aspecto de la presente invención, una membrana semipermeable puede ser fabricada a partir de una hoja de ultradelgada de cristal de silicio que comprende poros con diámetros en el intervalo de 1 a 100 nm.

La figura 1 ilustra un ejemplo de un elemento de detección de transductor de acuerdo con la presente invención.

45 Las figuras 2a, 2b y 2c ilustran ejemplos de realización de un dispositivo de acuerdo con la presente invención.

La figura 3 ilustra un ejemplo de una membrana osmótica y una estructura de soporte de acuerdo con la presente invención.

50 La figura 4 ilustra algunos principios funcionales de acuerdo con ejemplos de realizaciones de la presente invención.

La figura 5 ilustra las etapas del método para llenar y sellar la cavidad de referencia interna de acuerdo con un ejemplo de realización de la presente invención.

55 Según un aspecto de la presente invención, un transductor de presión que comprende uno o más elementos de detección pueden estar situados en una estructura de soporte o bastidor de soporte para la membrana semipermeable, a la propia membrana. Preferiblemente, estos elementos de detección están situados a lo largo de los bordes o en un área que comprende los bordes de una membrana semipermeable que proporciona mediciones de los gradientes de presión de transmembra osmótica a través de la membrana semipermeable. Los elementos de detección del transductor pueden estar situados en bordes o áreas próximas a los bordes de la propia membrana semipermeable o en una estructura de soporte o bastidor de soporte de la membrana. De acuerdo con un ejemplo de realización de la presente invención, los elementos de detección proporcionan una suspensión de la membrana semipermeable por encima de un lado de una cavidad de referencia. Las figuras 2a, 2b y 2c ilustran diferentes ejemplos de realizaciones de dispositivos de acuerdo con la presente invención que comprenden transductores en contacto operable con la membrana semipermeable, de manera que los transductores están detectando cualquier

tensión inducida en la membrana debido a un cambio de presión osmótica en la cavidad de referencia limitada en un lado por la membrana. La tensión inducida puede ser detectada por los transductores, por ejemplo, cuando la presión osmótica aumentada en la cavidad de referencia hace que un elemento transductor sea comprimido o estirado por la tensión inducida, o por un movimiento mecánico de los bordes de la membrana cuando la membrana es desplazada por la tensión, por ejemplo, cuando la tensión está causando la flexión de la membrana y, por lo tanto, un desplazamiento de los bordes de la membrana con relación a la estructura de soporte o al bastidor de soporte de la membrana. Tales dispositivos, tal como los ejemplos de realizaciones ilustradas en las figuras 2a, 2b y 2c de la presente invención, pueden fabricarse como microchips miniaturizados adecuados para su inserción en un cuerpo humano que miden, por ejemplo, concentraciones de glucosa en vasos sanguíneos de un paciente. Las medidas reales realizadas se rigen por el tipo de membrana utilizada, por ejemplo, el tamaño de los poros de la membrana semipermeable, como es conocido por los expertos en la materia. Cuando se conoce el tipo de membrana, se conoce la relación entre el cambio de presión osmótica medido y un disolvente específico. Dichas mediciones en vivo pueden requerir que los transductores estén alimentados, y/o que las señales puedan transmitirse desde el dispositivo de microchip cuando se implantan en el cuerpo de un paciente, por ejemplo, y ser recibidas por una unidad de procesamiento, convirtiendo los cambios de presión osmótica medidos a información médica relacionada con el estado del paciente.

Según un aspecto de la presente invención, una batería puede ser parte del dispositivo de microchip o el dispositivo de microchip puede ser alimentado por señales de RF transmitidas al microchip desde una fuente fuera del cuerpo de un paciente implantado con el dispositivo de microchip de acuerdo con la presente invención. De acuerdo con un ejemplo de realización de la presente invención, el procesamiento de la señal se realiza en un circuito de procesamiento que es una parte integral del microchip.

Está dentro del alcance de la presente invención combinar el aparato de medición de acuerdo con la presente invención con cualquier forma de método y sistema para la alimentación de los dispositivos de microchip cuando se implantan en un cuerpo. También está dentro del alcance de la presente invención usar cualquier forma de procesamiento de señal y/o transmisión de señales de medición dentro y fuera de los dispositivos de microchip implantados cuando tales dispositivos se implantan en un cuerpo.

La figura 1 ilustra un ejemplo de un elemento de detección 2 en un área de borde 19 de la membrana 3 en una estructura de soporte 1 (o en un bastidor de soporte 4) comprendido en un aparato de acuerdo con la presente invención. Los elementos de detección 2 estarán ubicados en áreas donde la tensión inducida a partir de un gradiente de presión transmembrana osmótica infligirán la mayor tasa relativa de cambio de desplazamiento o tensión inducida (derivada de segundo orden) en la estructura de soporte 1 (o bastidor de soporte 4). Tales áreas se identifican como el área de borde 19 cerca del bastidor de soporte (de silicio) 4. En el ejemplo representado en la figura 1, los elementos de detección 2 están incrustados en la superficie de la estructura de soporte 1 de la membrana semipermeable 3 dispuesta de manera que se evita el contacto con el entorno líquido que rodea el dispositivo. La estructura de soporte 1 puede consistir en vidrio de silicio, silicio monocristalino crecido epitaxialmente, poli silicio, silicio amorfo, silicio monocristalino a granel, un material semiconductor cristalino o policristalino o amorfo, cerámicas, polímeros o una combinación de los mismos.

Los elementos de detección 2 puede consistir en cualquiera de resistencias piezo-resistivas dopadas incrustadas de tipo p o tipo n en la única estructura de soporte de silicio cristalino 1, o como material depositado en forma de polisilicio o metal. Las resistencias de silicio dopadas exhiben un factor indicador de tensión que es más de un orden de magnitud mayor que el de los metales, mientras que los metales exhiben coeficientes de temperatura más bajos, ofrecen tolerancias de temperatura más altas y son más adecuados si se requieren resistencias precisas de los elementos resistivos. Los elementos piezo-resistivos 2 incrustados en la estructura de soporte 2 de la membrana (o bastidor de soporte 4) exhibirán cambios resistivos como un efecto de tensión de compresión o tracción inducida cuando la estructura de soporte 1 de la membrana se mueve en tres dimensiones (direcciones X, Y y Z como se representa en la figura 1) en respuesta a los gradientes de presión cambiantes a través de la membrana. Por el contrario, los elementos de detección también podrían comprender una matriz de conmutadores microelectromecánicos integrados (MEMS) que se cierra a su vez cuando la membrana y la estructura de soporte se mueven una con respecto a la otra en respuesta a gradientes de presión transmembrana cambiantes. Los conmutadores MEMS actuarían como un convertidor mecánico analógico a digital, transformando un cambio de presión directamente en una corriente de bits, o alternativamente una serie de tensiones discretas o cambios de resistencia dependiendo del circuito de polarización aplicado. La resolución del sistema en este caso estaría limitada por la cantidad de conmutadores incorporados en cada elemento de detección y la cantidad de elementos de detección utilizados. Sin embargo, la nanotecnología brindará la posibilidad de mejorar la resolución de tales disposiciones de MEMS. De acuerdo con un ejemplo de realización de la presente invención, un primer polo del conmutador MEMS está dispuesto en la propia membrana, mientras que una configuración multipolar está dispuesta debajo del primer polo

Las figuras 2a y 2b son ejemplos respectivos de realizaciones de la presente invención. La figura 2a representa un ejemplo de realización que comprende elementos de detección piezo-resistivos 2 dispuestos en una disposición de puente de Wheatstone. La figura 2b representa un ejemplo de realización que comprende elementos de detección 2 que comprenden conmutadores MEMS como se describió anteriormente. En ambos ejemplos de realización, la

estructura de soporte 1 podría estar hecha de silicio (cristalino único o policristalino) o de vidrio de silicio (preferiblemente  $\text{SiO}_2$  o  $\text{Si}_3\text{N}_4$ ), y estar dispuesto para soportar la membrana, caracterizado por que el soporte es dependiente de limitaciones de diseño de la membrana 3. La membrana o estructura de soporte de la membrana se puede fabricar mediante tecnología de grabado anisotrópico e isotrópico que da como resultado paredes de  $54,7^\circ$  y  $90^\circ$ , respectivamente, tal como conoce un experto en la técnica. La membrana semipermeable y la estructura de soporte se hacen parte de un bastidor de soporte 4 de silicio que se une a un sustrato base rígido 5 de silicio, vidrio, cerámica o polímero, mediante un separador rígido 6 hecho de uno de los materiales utilizados en el sustrato base 5. En algunos ejemplos de realizaciones, el sustrato base 5, el separador 6, está hecho de la misma pieza de material (véase, por ejemplo, las figuras 4 y 5, número de referencia 12). El sustrato base 5, el separador 6 y la estructura de membrana/soporte semipermeable encierran una estructura hueca que funciona como una cavidad de referencia 7. La cavidad de referencia 7 se llena con una solución activa osmótica (acuosa) con una osmolalidad más alta que los fluidos corporales circundantes. Por lo tanto, se mantiene una presión osmótica positiva dentro de la cavidad de referencia, que previene la formación de burbujas (desde una presión negativa) y asegura que la membrana semipermeable y la tensión inducida en la estructura de soporte y/o membrana se extiendan siempre en una dirección.

En el ejemplo de realización representado en la figura 2a, los elementos de detección piezo-resistivos 2 están configurados como un circuito de puente de Wheatstone, en el que un par (por ejemplo, R1 y R4) están relacionados con mediciones de componentes de tensión longitudinal (esfuerzo de compresión), mientras que el otro par (por ejemplo, R2 y R3) está relacionado con las medidas del componente de tensión transversal (tensión de tracción). Las diferencias en los coeficientes de resistencia piezoeléctrica longitudinal y transversal darán como resultado que un par aumente su resistencia, mientras que el segundo par disminuirá su resistencia en respuesta a un cambio de presión. Alternativamente, los elementos piezo-resistivos se pueden configurar como una sola resistencia variable o como dos resistencias variables, respectivamente. Proporcionando una medida adimensional, (es decir, proporcionando una medida de una expresión que comprende elementos resistivos divididos por otra expresión para los mismos elementos resistivos, como conoce un experto en la técnica, esto cancelará el ruido presente en el nominador y el denominador de la expresión para la medición adimensional), por ejemplo, ruido blanco presente en las mediciones. El puente de Wheatstone está conectado entre dos terminales V+ y V- como se representa en la figura 2a, que proporciona, por ejemplo, una tensión continua a través del puente, que permite la medición de los cambios resistivos midiendo la tensión de salida en los terminales Vo+ y Vo-, como conoce la persona experta en la técnica. En un ejemplo de realización de la presente invención, una batería internamente localizada o una potencia inducida por RF desde una fuente situada externamente alimenta el puente de Wheatstone. En otro ejemplo de realización de la presente invención, se usa una señal pulsante para alimentar el puente de Wheatstone, por ejemplo, desde la fuente de RF que alimenta el puente de Wheatstone. Las señales de medición del sensor pueden procesarse en un amplificador de bloqueo de fase (bloqueo) que cancelará adicionalmente los componentes de ruido y otras señales de RF circundantes de las señales de medición, como es conocido por una persona experta en la técnica. Las tensiones de salida Vo+ y Vo- se pueden transmitir de forma inalámbrica a una unidad de procesamiento ubicada externamente, que proporciona un procesamiento adicional de las mediciones, como es conocido por una persona experta en la técnica.

En otro ejemplo de realización, como se representa en la figura 2B, los elementos de detección 2 comprenden conmutadores MEMS dispuestos en un circuito en el que diferentes conmutadores respectivos están acoplados y cierran (o abren) el circuito con el cambio de tensión en la membrana y/o estructura de soporte como respuesta a un gradiente de presión cambiante a través de la membrana. Los conmutadores pueden disponerse, por ejemplo, como sabe un experto en la materia para formar circuitos cerrados que se parecen a la conversión de datos binarios en los que flujos de bits de altos (V+) y mínimos (V-) convierten la presión directamente en datos digitales, omitiendo el uso de circuitos del controlador del sensor y convertidores analógico a digital. En la figura 2b hay señales de salida ilustradas que indican MSB (bit más significativo) a LSB (bit menos significativo). Los conmutadores se pueden fabricar utilizando tecnologías de fabricación MEMS tradicionales en las que alternar capas eléctricamente conductoras o componentes adyacentes se conectan o desconectan a medida que la membrana se mueve hacia adelante y hacia atrás. Las futuras tecnologías de nanofabricación pueden facilitar la integración de matrices de conmutación de alta densidad en gran medida.

El dispositivo sensor según la presente invención, en su configuración básica, medirá presiones osmóticas absolutas. Solo el paso a través de la membrana semipermeable de las partículas de soluto disuelto en cuestión, por ejemplo, glucosa, será retenido por la membrana semipermeable, que no permite componentes que tienen partículas de tamaño físico más pequeñas que las partículas de soluto disuelto en cuestión para contribuir a los cambios de presión osmótica total. Sin embargo, la concentración de sodio y cloruro (principales partículas activas osmóticas) puede aumentar en circunstancias inusuales, como la deshidratación grave de un cuerpo humano. La concentración de urea también puede aumentar en circunstancias inusuales, como insuficiencia renal aguda o crónica en un cuerpo humano. Sin embargo, dado que estas partículas pertenecen a la clase de partículas que pasarían a través de la membrana semipermeable, debe excluirse la contribución osmótica de estas partículas en circunstancias inusuales. La contribución de partículas de tamaño similar a las partículas de soluto disuelto en cuestión o mayores tendrá que ser considerada, pero puede ignorarse siempre que estas partículas sean bajas en número, tengan una concentración relativa constante y no cambien de manera similar a las partículas de soluto disueltas en cuestión. La cavidad de referencia 7 se equilibrará a los cambios de presión hidrostática que se producen en el entorno

externo debido a agua/disolvente se difunden en la cavidad de referencia 7 hasta que no haya gradientes de presión transmembrana inducidos hidrostáticos. El tiempo utilizado para alcanzar el equilibrio se registrará por la constante de tiempo del sensor. Por lo tanto, los rápidos cambios de presión hidrostática en el cuerpo pueden causar errores, por ejemplo, cuando una persona se pone de pie para caminar/correr después de un período de descanso, cuando se produce un cambio de volumen del tejido corporal en el que reside el sensor al flexionar los músculos o durante tensión física o emocional, etc. Otras circunstancias son cuando rápidos cambios de presión atmosférica o hidrostática causan un efecto en la presión hidrostática dentro del cuerpo de una persona, por ejemplo, cuando una persona es un pasajero en un avión que está cambiando de altitud rápidamente, como durante el despegue y el aterrizaje, cuando una persona está practicando paracaidismo o salto de base, cuando una persona está buceando. Si los cambios de presión externos son más lentos que la constante de tiempo del sensor no habrá errores debido a cambios de presión hidrostática en el cuerpo de la persona. Por ejemplo, cuando se camina a una velocidad constante, se realizan vuelos a una altitud constante, se pasa de baja presión a alta en el patrón climático y se bucea a una profundidad estable/constante.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los problemas de medición relacionados con la constante de tiempo del dispositivo de microchip pueden ser mitigados proporcionando mediciones diferenciales en lugar de mediciones absolutas mediante el uso de dos cámaras de referencia, 7 y 10, de acuerdo con la presente invención en una disposición como se representa, por ejemplo, en la figura 3. Un primer transductor de presión está integrado en la estructura de soporte de una membrana semipermeable que mide tanto gradientes de presión transmembrana inducidos por osmótica como inducidos hidrostáticos rápidos 8 en la cámara de referencia 7, mientras que el segundo transductor está integrado en la estructura de soporte de una membrana sólida, midiendo solo la presión hidrostática absoluta 9 en la cavidad de referencia 10. La cavidad de referencia 10 se sella al vacío o bajo una presión constante y mantiene el vacío o la presión constante a lo largo de la vida útil del dispositivo. En esta realización, la presión hidrostática rápida puede eliminarse de las mediciones conocidas por los expertos en la técnica.

La figura 4 ilustra los principios funcionales de una cavidad de referencia 7 de acuerdo con la presente invención. La cavidad de referencia 7 está limitada por todos los lados, pero una de un material rígido 12 que mantiene la expansión cero en estas direcciones independientemente de cualquier cambio de presión que se genere dentro de la cavidad de referencia 7. El último lado de la cavidad de referencia 7 está encerrado por la membrana 3. Esto asegura que los únicos cambios de volumen vistos en la cavidad de referencia 7 en respuesta a las diferencias de presión generadas se moverán en la dirección de la membrana 3. Por lo tanto, solo la membrana 3 estará sujeta a cualquier diferencia de presión entre la cavidad de referencia 7 y el exterior del dispositivo y, por lo tanto, podrá realizar mediciones de gradientes de presión transmembrana correspondientes.

Según un aspecto de la presente invención, una cavidad de referencia delimitada en un lado por la membrana debe ser llenada con una solución activa osmótica adecuada y sellarse después del montaje del dispositivo de microchip de acuerdo con la presente invención. La figura 5 ilustra el método de llenado y sellado de una cavidad de referencia interna 7. La cavidad de referencia 7 está limitada por el chip 4 del transductor de presión que comprende la membrana semipermeable, la estructura de soporte y los elementos de detección, y el material 12 del sustrato de base rígido. Dos canales de acceso 13 están dispuestos en el sustrato base 12, que permite el acceso externo a la cavidad de referencia 7. Uno de los dos canales se usa para llenar la cavidad de referencia 7 con una solución activa osmótica (acuosa) con una osmolalidad más alta que la de los fluidos corporales circundantes con la ayuda de un capilar de vidrio y un microinyector, como es conocido por una persona experta en la técnica. El segundo canal actúa como un alivio de expansión por el cual el aire atrapado puede escapar cuando el fluido inyectado expulsa el aire de la cavidad. Una vez que la cavidad de referencia se ha llenado completamente con la solución osmótica, se retira el capilar y se fija un primer tornillo (por ejemplo, espárrago en espiral) 14 sellando el segundo canal con una junta 15 en miniatura unida al tornillo 14. El mismo procedimiento se repite luego con un segundo tornillo 14 y una junta 15 que sella el primer canal 13. Por el contrario, la fijación del segundo tornillo proporcionaría normalmente un aumento del volumen absoluto de la cavidad de referencia 7 empujando la solución osmótica presente en el canal 13 hacia el interior de la cavidad 7 a medida que se gira el tornillo. Esto podría causar que la presión dentro de la cavidad exceda la tolerancia de presión de la membrana y, por lo tanto, dañe la membrana. Para evitar que esto suceda, un ejemplo de realización del dispositivo de acuerdo con la presente invención comprende orificios en las roscas de los tornillos 14, denominados canales de alivio de presión 16, que permiten el flujo de fluido osmótico a medida que se aprieta el tornillo. El canal de alivio de presión 16 puede estar hecho como un canal de acceso cuadrado en el material de sustrato base 12 en el que las roscas están hechas para ajustarse al tornillo. Las esquinas del canal de acceso cuadrado 16 actúan entonces como los canales de alivio de presión 16. Alternativamente, si las roscas se hacen directamente en el material base 12 sin un canal de acceso cuadrado, se podría taladrar un único canal de alivio de presión 17 situado en la circunferencia de las roscas junto con el orificio de alineación de las roscas antes de realizar las roscas. Alternativamente, si las roscas de los tornillos se moldean, los canales de alivio de presión 18 se podrían hacer uniendo un pequeño cable a las roscas antes del moldeo. El cable podría ser retirado con o después de que el tornillo haya sido retirado. El canal de alivio de presión está sellado con la ayuda de la junta 15 en miniatura como se describe anteriormente. Alternativamente, se podría usar un solo tornillo y un canal de alivio de presión si el capilar que llena la cavidad de referencia puede insertarse lo suficiente dentro de la cavidad para expulsar el exceso de aire a través del canal de acceso único en el que se utiliza el capilar. Alternativamente, podría implementarse una estructura de perno miniaturizado que penetre en ambos

canales de acceso y equipada con una tuerca externa, evitando así la necesidad de canales de alivio de presión empujando el exceso de fluido cuando el perno se inserta a través de los dos canales de acceso 13 antes del sellado.

- 5 Cuando el llenado y el sellado de la cavidad de referencia es completa, el dispositivo puede ser almacenado en una solución isotónica para prevenir las pérdidas por evaporación de fluido de referencia a través de la membrana semipermeable antes de su uso.

10 La solución activa osmótica (acuosa) con una osmolalidad más alta que los fluidos corporales circundantes se indica el fluido de referencia. Se mantiene una presión osmótica positiva dentro de la cavidad de referencia, que evita la formación de burbujas y garantiza que la membrana semipermeable y la tensión inducida en la estructura de soporte siempre se extiendan en una sola dirección. El fluido de referencia consiste en un disolvente acuoso con una composición similar al fluido corporal, y en el cual la mayoría de las partículas disueltas pueden difundirse a través de la membrana y así equilibrar el fluido de referencia con los fluidos corporales circundantes. Además, el fluido  
15 contiene macropartículas adicionales que son impermeables a la membrana semipermeable y que aumentan la osmolalidad de la solución de referencia por encima de los fluidos corporales. Estas macropartículas estarán presentes a una concentración constante y, por lo tanto, mantendrán una presión osmótica de referencia positiva que es independiente del movimiento de los componentes activos osmóticos más pequeños a través de la membrana. Sin embargo, la presión osmótica de referencia seguirá el movimiento de la línea de base en la presión  
20 causada por el movimiento de componentes disueltos más pequeños y, por lo tanto, es importante asegurarse de que el sensor neutralice el efecto de estos componentes disueltos más pequeños. Según un aspecto de la presente invención, una membrana semipermeable puede ser fabricada a partir de una hoja de ultradelgada de cristal de silicio que comprende poros con diámetros en el intervalo de 1 a 100 nm.

25 El sensor debe estar hecho de materiales biocompatibles y no tóxicos. Sin embargo, los materiales biocompatibles inherentes pueden inducir un cierto grado de trombosis (coagulación sanguínea). Los materiales no trombogénicos se definen como aquellos que no mejoran la unión a proteínas o activan plaquetas o glóbulos blancos. Por lo tanto, el acero inoxidable (tornillos), el vidrio, la cerámica (material base) y las superficies de vidrio (silicio) (membrana) pueden requerir un recubrimiento no trombogénico. En la actualidad, solo el plástico de silicona en términos de  
30 polietilenglicol/óxido (PEG/PEO) y polivinilpirrolidona (PVP) puede volverse hemocompatible. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, es posible el uso de materiales biocompatibles tales como poliuretano, polianhídridos y poliacetatos además de titanio como la carcasa del sensor.

35 Una membrana semipermeable según la presente invención se puede fabricar en una sola unidad monolítica. La difusión en poros pequeños se desviará de la primera ley de Fick, reduciendo así el coeficiente de difusión a través de la membrana en comparación con la de los medios libres. La información sobre la velocidad de transferencia se utilizará en las restricciones de diseño para estimar el tamaño de poro, la porosidad mínima, el área de superficie y el volumen de la cámara de referencia necesarios para cumplir el tiempo de respuesta deseado y los gradientes de presión transmembrana requeridos. La fabricación de un dispositivo de microchip específico se basaría en una o  
40 más de las siguientes evaluaciones:

a) Estimación de la resistencia física con respecto al material, área de superficie, espesor y porosidad. Cálculos con respecto a la estructura de soporte y las dimensiones y geometría de los elementos de membrana que se centran en el análisis de esfuerzos con respecto a la presión osmótica transmembrana que cambia en un rango  
45 dinámico específico. Un objetivo es identificar la membrana óptima o la estructura de soporte que se puede realizar con respecto a la tecnología de área, material y proceso.

b) Elección de la tecnología de proceso relacionada con micromecanizado de silicio, CMOS o nanotecnología.

50 c) Definición de la membrana o estructura de soporte. Integración de elementos de detección en la membrana o vigas de la estructura de soporte. Esto podría lograrse modificando el material mediante implantación iónica o mediante deposición de metal o polisilicio definiendo regiones conductoras locales que exhiben un comportamiento piezo-resistivo. Alternativamente, la integración de los conmutadores MEMS para la conversión de datos digitales.  
55

d) Deposición de la capa de encapsulación para aislamiento eléctrico y protección química. La capa de encapsulación podría comprender una parte de la membrana semipermeable.

60 e) Definición de poros en la membrana mediante técnicas litográficas estándar (fotolitografía o litografía con haces de electrones), grabado con iones reactivos, epitaxia de haces moleculares y/o nanotecnología basada en la autoorganización molecular, tal como litografía con copolímero de bloques.

f) Liberación de la membrana y la estructura de soporte con la ayuda de un proceso de grabado químico húmedo, procesos de grabado electroquímico o procesos de grabado químico seco tal como grabado iónico reactivo profundo.  
65

g) Hacer los poros hidrófilos por modificación química.



h) Encapsulación en un polímero biocompatible.

5 Un ejemplo de realización de la presente invención es un dispositivo de microchip en el que una matriz genérica de  
membranas está diseñada a partir de una única oblea de silicio cristalino a granel y que debe resistir un gradiente de  
presión de transmembra de 1 bar. Cada membrana consiste en vidrio de silicio y mide aproximadamente 5 por 5  
10  $\mu\text{m}$  de extensión y tiene 50 nm de espesor, estando dispuesta en una matriz rectangular de 80 por 80 membranas,  
cada una separada por vigas de soporte rectangulares, que tienen aproximadamente 7  $\mu\text{m}$  de ancho y 20  $\mu\text{m}$  de  
espesor. La matriz completa consiste en 6400 membranas y cubre un área de aproximadamente 1 por 1 mm. Cada  
15 membrana está hecha porosa por poros de tamaño nanométrico que varían de 1 a 100 nm de diámetro y dispuestos  
de modo que ocupan un área de 4/10 del área superficial de la membrana. Dado que cada membrana tiene una  
porosidad de, por ejemplo, un 40 %, entonces la porosidad efectiva de la matriz se determina en aproximadamente  
un 6,5 %. Una realización podría estar sujeta a cambios estructurales debido a evaluaciones realizadas en  
iteraciones posteriores, tales como geometría de matriz, tamaño de membrana, espesor de membrana, espesor de  
la estructura de soporte, anchura de la estructura de soporte, porosidad y composición de material, etc.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el dispositivo de microchip puede ser fabricado como un  
dispositivo desechable. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los dispositivos de microchip de  
20 acuerdo con la presente invención se envían en recipientes que comprenden una solución isotónica.

**REIVINDICACIONES**

1. Aparato configurado para medir la presión osmótica aumentada en una cavidad de referencia (7) llena de una solución activa osmótica, comprendiendo el aparato la cavidad de referencia (7) limitada en un lado por una membrana semipermeable (3) unida y acoplada a al menos un dispositivo transductor operable con la misma, en donde el al menos un dispositivo transductor es capaz de detectar cualquier abombamiento mecánico inducido en la membrana semipermeable (3) debido a la presión osmótica aumentada en la cavidad de referencia (7) y se proporciona una salida de medición de detección acorde con la cantidad de presión osmótica aumentada, en donde al menos un elemento de detección (2) del dispositivo o dispositivos transductores está incrustado en un área de borde (19) de la membrana semipermeable (3) en una superficie de una estructura de soporte (1) o un bastidor de soporte (4) de la membrana semipermeable dispuesta de modo que se evite el contacto con el entorno líquido que rodea el dispositivo, y de tal manera que la tensión inducida desde el gradiente de presión osmótica de transmembrana infligirá la mayor tasa relativa de cambio de desplazamiento o de tensión inducida en una estructura de soporte (1) o un bastidor de soporte (4) de la membrana semipermeable, en donde el elemento de detección (2) está dispuesto para detectar la tensión mecánica inducida en las estructuras de soporte o el bastidor de soporte de la membrana semipermeable, en donde la tensión mecánica inducida en las estructuras de soporte o el bastidor de soporte se transfiere mecánicamente desde la membrana semipermeable cuando hay un aumento en la presión osmótica en la cavidad de referencia.
2. Aparato según la reivindicación 1, en el que el al menos un dispositivo transductor comprende elementos piezo-resistivos.
3. Aparato según la reivindicación 2, en el que los elementos piezo-resistivos están dispuestos como un puente de Wheatstone.
4. Aparato según la reivindicación 3, en el que los elementos piezo-resistivos están dispuestos como elementos de detección independientes.
5. Aparato según la reivindicación 1, en el que el al menos un elemento transductor comprende al menos un elemento piezo-resistivo.
6. Aparato según la reivindicación 1, en el que el al menos un elemento transductor está dispuesto como conmutadores microelectromecánicos (MEMS).
7. Aparato según la reivindicación 1, en el que el al menos un elemento transductor está dispuesto como elementos capacitivos variables.
8. Aparato según la reivindicación 1, en el que el aparato es alimentado por una batería incorporada o por señales de radiofrecuencia (RF) desde una fuente de RF fuera del aparato.
9. Aparato según la reivindicación 1, en el que la salida de medición de detección acorde con la cantidad de presión osmótica aumentada se procesa mediante una unidad situada fuera del aparato.
10. Aparato según la reivindicación 9, en el que la unidad de procesamiento convierte las señales de medición en una indicación de un estado médico de un paciente al que se ha implantado el aparato.
11. Aparato según la reivindicación 1, en el que la salida de medición de detección acorde con la cantidad de presión osmótica aumentada se transmite como una señal de medición adimensional.
12. Aparato según la reivindicación 1, en el que el al menos un dispositivo transductor comprende elementos piezo-resistivos incrustados como resistencias de tipo p o n dopadas en una única estructura de soporte cristalino de silicio, o depositadas como polisilicio o metal en la estructura de soporte.
13. Aparato según la reivindicación 1, en el que la solución activa osmótica en la cavidad de referencia tiene una osmolalidad más alta que los fluidos con los que se pretende usar el aparato para mediciones.
14. Aparato según la reivindicación 1, en donde el aparato comprende dos cavidades de referencia respectivas, en donde una de las cavidades se usa con una membrana sólida que mide solo gradientes rápidos de presión transmembrana inducidos hidrostáticamente, y a la señal de salida de medición de detección se le resta la contribución hidrostática rápida medida.
15. Aparato según la reivindicación 1, en el que la cavidad de referencia está dispuesta con un primer canal para insertar un microinyector que inserta una solución osmótica activa en la cavidad de referencia, y un segundo canal que actúa como un alivio de expansión cuando llena la cavidad de referencia, y en donde los canales se sellan con tornillos después de completar el llenado, en donde uno de los tornillos está dispuesto con canales de alivio de presión.

## ES 2 689 717 T3

16. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el aparato está integrado como un dispositivo de microchip.
- 5 17. Aparato según la reivindicación 1, en el que la estructura de soporte de la membrana semipermeable está fabricada a partir de uno de los materiales de la lista que comprende vidrio de silicio, polisilicio, silicio amorfo, silicio cultivado epitaxial, silicio monocristalino a granel, semiconductor cristalino o amorfo o policristalino, cerámicas y polímeros.
- 10 18. Aparato según la reivindicación 1, en el que la membrana semipermeable está dispuesta como parte de una serie de varias membranas, constituyendo cada una al menos un dispositivo transductor operable con las mismas.

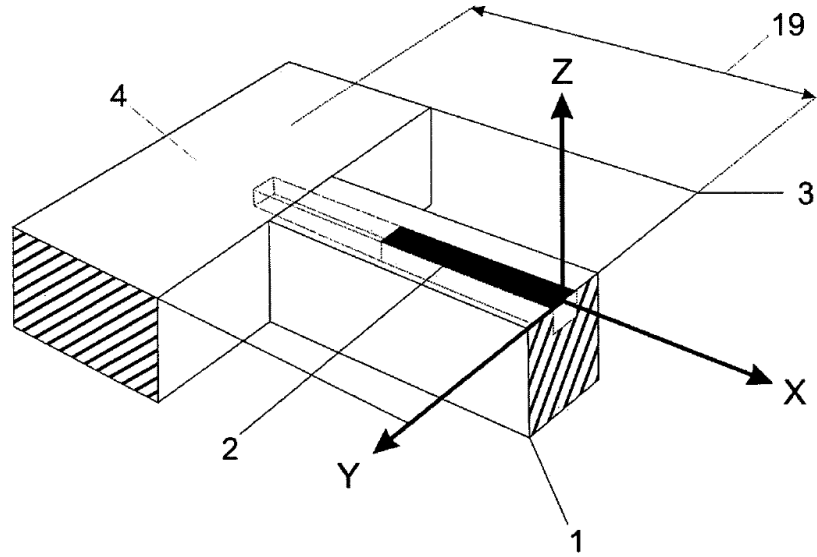


Fig. 1

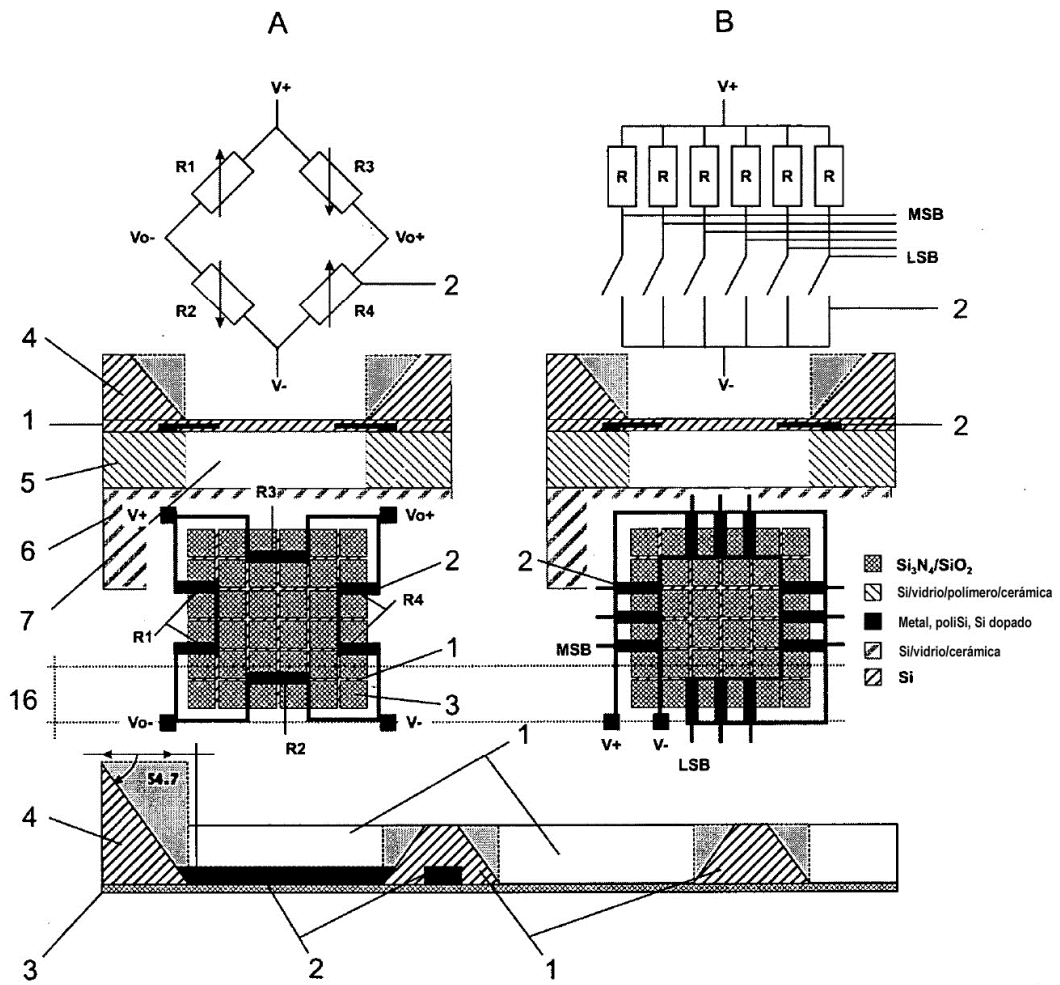


Fig. 2

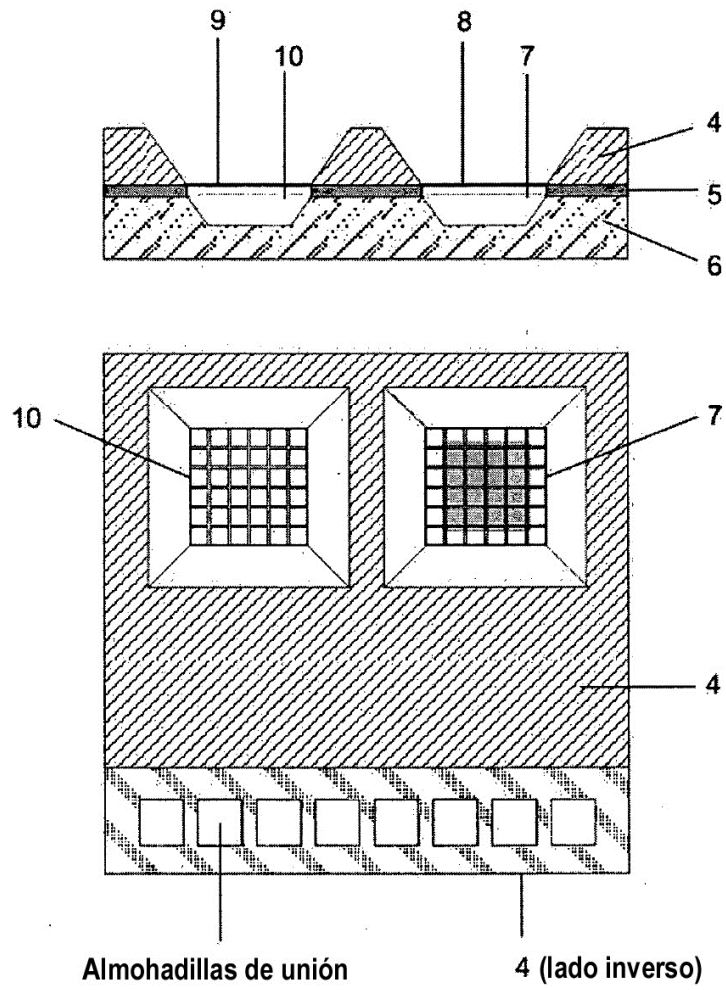


Fig. 3

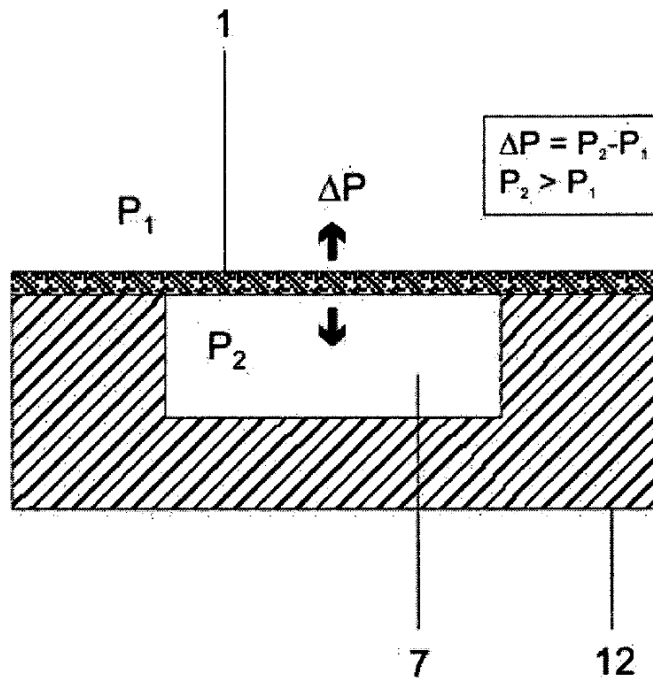


Fig. 4

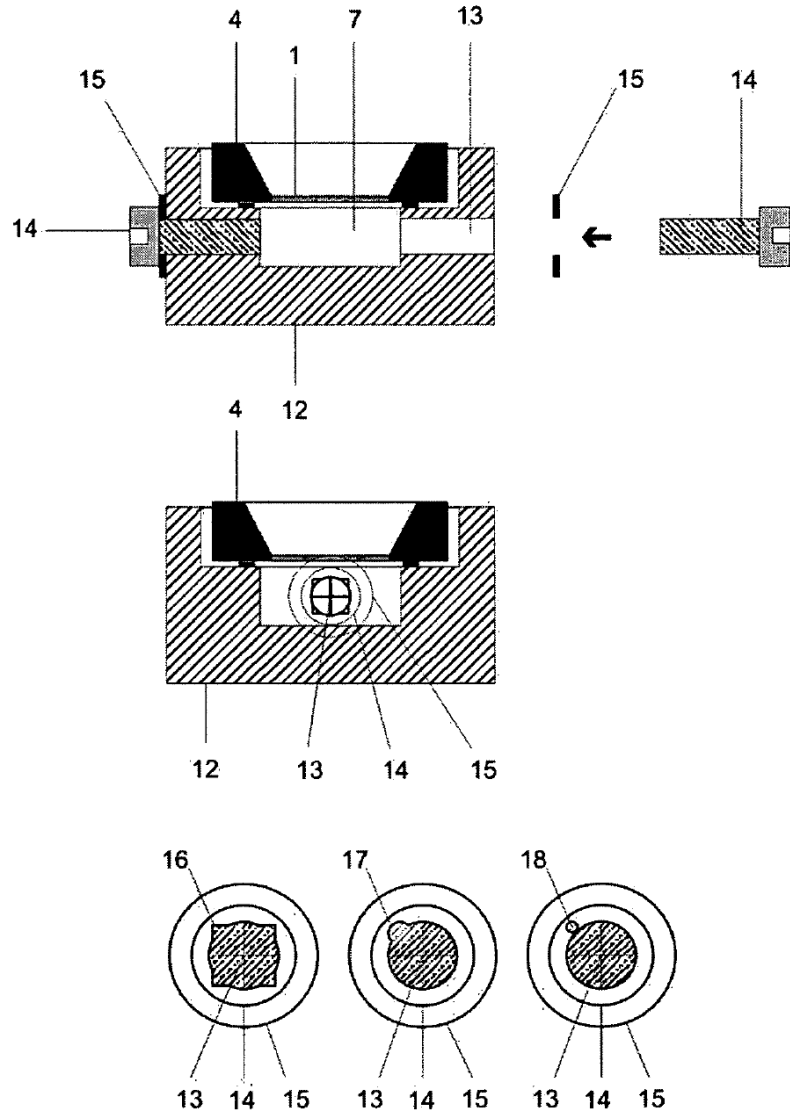


Fig. 5