(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 979 226**

(51) Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/378 (2006.01)
A61N 1/372 (2006.01)
A61N 1/05 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2017 PCT/US2017/041257**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.01.2018 WO18009905**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2017 E 17791765 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024 EP 3481287**

(54) Título: **Implantes que utilizan retrodispersión ultrasónica para detectar condiciones fisiológicas**

(30) Prioridad:

07.07.2016 US 201662359672 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2024

(73) Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607-5200, US

(72) Inventor/es:

MAHARBIZ, MICHEL M.;
CARMENA, JOSE M.;
ANWAR, MEKHAIL;
OZILGEN, BURAK A.;
SEO, DONGJIN y
FAVA, FEDERICA

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Implantes que utilizan retrodispersión ultrasónica para detectar condiciones fisiológicas

Campo técnico

La presente invención se refiere a dispositivos implantables para detectar e informar condiciones fisiológicas en un sujeto usando retrodispersión ultrasónica.

Antecedentes

Un sistema de "polvo neuronal" previamente conocido incluye pequeños dispositivos implantables (denominados "polvo neuronal" o "motas"), un transceptor de ultrasonidos implantable que se comunica con cada una de las motas usando transmisiones de ultrasonido y transmisiones de retrodispersión reflejadas por las motas, y un transceptor externo que se comunica de manera inalámbrica con el transceptor de ultrasonidos implantable. Véase Seo *et al.*, Neural dust: an ultrasonic, low power solution for chronic brain-machine interfaces, arXiv: 1307.2196v1 (8 de julio de 2013); Seo *et al.*, Model validation of untethered, ultrasonic neuronal dust motes for cortical recording, Revista de métodos de neurociencia, vol. 224, págs. 114-122, disponible en línea el 7 de agosto de 2014; y Bertrand *et al.*, Beamforming approaches for untethered, ultrasonic neural dust motes for cortical recording: a simulation study, IEEE EMBC (agosto de 2014). El sistema de polvo neuronal descrito en estos artículos se usa para el registro cortical (es decir, el registro de señales eléctricas cerebrales). En esa aplicación, como se muestra en los artículos, las motas se implantan en el tejido cerebral (corteza), el transceptor de ultrasonido (es decir, un "interrogador") se implanta debajo de la duramadre, en la corteza, y el transceptor externo se coloca contra la cabeza del paciente cerca de donde se implanta el transceptor de ultrasonidos subdural. Este sistema de polvo neuronal se ilustra en la figura 1.

La monitorización cuidadosa de determinadas condiciones fisiológicas de un sujeto puede permitir una mejor comprensión del pronóstico de salud y enfermedad. Por ejemplo, la monitorización del azúcar en sangre se utiliza para monitorizar la salud de un paciente diabético y los niveles de oxigenación de la sangre son útiles para monitorizar el síndrome compartimental, cáncer o trasplantes de órganos. Sin embargo, la monitorización continua del tejido profundo de ciertas condiciones fisiológicas no es práctica utilizando tecnología conocida. Lo que se necesita es un dispositivo implantable para detectar condiciones fisiológicas.

El documento US2014/336474 divulga el preámbulo de la reivindicación independiente 1.

Breve sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Esquema de la tecnología

En el presente documento se describen dispositivos implantables para detectar condiciones fisiológicas (tales como pH, niveles de analito, presión, tensión o temperatura) en un sujeto, y reportar las condiciones fisiológicas detectadas usando retrodispersión ultrasónica. Se describen además sistemas que incluyen uno o más dispositivos implantables y un interrogador. También se describen métodos para detectar condiciones fisiológicas e informar de las condiciones fisiológicas detectadas utilizando retrodispersión ultrasónica.

En un aspecto, se proporciona un dispositivo implantable, que comprende un sensor configurado para detectar una cantidad de un analito, pH, una temperatura, tensión o presión; y un transductor ultrasónico con una longitud de aproximadamente 5 mm o menos en la dimensión más larga, configurado para recibir corriente modulada según la cantidad de analito, el pH, la temperatura, la tensión, o la presión detectada por el sensor, y emitir una retrodispersión ultrasónica basada en la corriente recibida.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el transductor ultrasónico está configurado para recibir ondas ultrasónicas que alimentan el dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el transductor ultrasónico está configurado para recibir ondas ultrasónicas de un interrogador que comprende uno o más transductores ultrasónicos. En algunas realizaciones, el transductor ultrasónico es un transductor piezoeléctrico masivo, un transductor ultrasónico micromecanizado piezoeléctrico (PMUT), o un transductor ultrasónico micromecanizado capacitivo (CMUT).

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el dispositivo implantable tiene aproximadamente 5 mm o menos de longitud en la dimensión más larga. En algunas realizaciones, el volumen del dispositivo implantable es de aproximadamente 5 mm^3 o menos.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable se implanta en un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un animal o una planta.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el sensor detecta la cantidad de analito o pH. En algunas

realizaciones, el sensor detecta pH u oxígeno.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el sensor es un sensor óptico. En algunas realizaciones, el sensor óptico comprende una fuente de luz y un detector óptico. En algunas realizaciones, el sensor óptico detecta la presión arterial o el pulso. En algunas realizaciones, el sensor óptico comprende una matriz que comprende un fluoróforo, y en donde la intensidad de la fluorescencia o la vida útil de la fluorescencia del fluoróforo depende de la cantidad del analito. En algunas realizaciones, el sensor óptico está configurado para realizar espectroscopia de infrarrojo cercano. En algunas realizaciones, el sensor detecta glucosa.

En algunas realizaciones, el sensor es un sensor químico potenciométrico o un sensor químico amperométrico. En algunas realizaciones, el sensor detecta oxígeno, pH o glucosa.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el sensor es un sensor de temperatura. En algunas realizaciones, el sensor de temperatura es un termistor, un termopar o un circuito proporcional a la temperatura absoluta (PTAT). En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el dispositivo implantable comprende un transductor ultrasónico piezoeléctrico masivo y un termistor.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el sensor es un sensor de presión. En algunas realizaciones, el sensor de presión es un sensor de sistema microelectromecánico (MEMS). En algunas realizaciones, el dispositivo implantable está configurado para medir la presión arterial o el pulso.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el sensor es un sensor de tensión.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el dispositivo implantable comprende además un circuito integrado. En algunas realizaciones, el circuito integrado comprende uno o más de un circuito de potencia, un controlador configurado para proporcionar corriente al sensor, un terminal de entrada configurado para recibir una señal del sensor, o un circuito digital. En algunas realizaciones, el circuito integrado comprende el circuito digital, y en donde el circuito digital está configurado para operar un circuito de modulación. En algunas realizaciones, el circuito digital está configurado para transmitir una señal digitalizada al circuito de modulación, en donde la señal digitalizada se basa en la cantidad detectada del analito, la temperatura, tensión o la presión.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el dispositivo implantado está al menos parcialmente encapsulado por un material biocompatible.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el dispositivo implantable comprende además un reflector no receptivo.

En algunas realizaciones del dispositivo implantable, el dispositivo implantable comprende dos o más sensores.

Además se proporciona en el presente documento un sistema que comprende uno o más dispositivos implantables y un interrogador que comprende uno o más transductores ultrasónicos configurados para transmitir ondas ultrasónicas al uno o más dispositivos implantables o recibir retrodispersión ultrasónica desde el uno o más dispositivos implantables. En algunas realizaciones, el interrogador comprende una o más matrices de transductores ultrasónicos, en el que cada matriz de transductores comprende dos o más transductores ultrasónicos. En algunas realizaciones, el sistema comprende una pluralidad de dispositivos implantables. En algunas realizaciones, el interrogador está configurado para dirigir el haz de ondas ultrasónicas transmitidas para enfocar alternativamente las ondas ultrasónicas transmitidas en una primera parte de la pluralidad de dispositivos implantables o enfocar las ondas ultrasónicas transmitidas en una segunda parte de la pluralidad de dispositivos implantables. En algunas realizaciones, el interrogador está configurado para recibir simultáneamente retrodispersión ultrasónica de al menos dos dispositivos implantables. En algunas realizaciones, el interrogador está configurado para transmitir ondas ultrasónicas a la pluralidad de dispositivos implantables o recibir retrodispersión ultrasónica de la pluralidad de dispositivos implantables usando multiplexación por división de tiempo, multiplexación espacial o multiplexación de frecuencia. En algunas realizaciones, el interrogador está configurado para que un sujeto lo pueda llevar puesto.

En un aspecto, se proporciona un método para detectar una cantidad de un analito, un pH, una temperatura, tensión, o una presión, que comprende recibir ondas ultrasónicas que alimentan uno o más dispositivos implantables que comprenden un transductor ultrasónico con una longitud de aproximadamente 5 mm o menos en la dimensión más larga; convertir la energía de las ondas ultrasónicas en una corriente eléctrica; transmitir la corriente eléctrica a un sensor configurado para medir la cantidad del analito, el pH, la temperatura, tensión, o la presión; modular la corriente eléctrica en función de la cantidad medida del analito, pH, temperatura, tensión o presión; transducir la corriente eléctrica modulada en una retrodispersión ultrasónica que codifica la cantidad medida del analito, pH, temperatura, tensión o presión; y emitir la retrodispersión ultrasónica a un interrogador que comprende uno o más transductores configurados para recibir la retrodispersión ultrasónica.

En un aspecto, se proporciona un método para detectar una cantidad de un analito, un pH, una temperatura, tensión, o una presión, que comprende recibir ondas ultrasónicas que alimentan uno o más dispositivos implantables que

comprenden un transductor ultrasónico con una longitud de aproximadamente 5 mm o menos en la dimensión más larga; convertir la energía de las ondas ultrasónicas en una corriente eléctrica; medir la cantidad del analito, el pH, la temperatura, la tensión o la presión mediante un sensor; modular la corriente eléctrica en función de la cantidad medida del analito, pH, temperatura, la tensión o presión; transducir la corriente eléctrica modulada en una retrodispersión ultrasónica que codifica la cantidad medida del analito, pH, temperatura, tensión o presión; y emitir la retrodispersión ultrasónica a un interrogador que comprende uno o más transductores configurados para recibir la retrodispersión ultrasónica.

En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el método comprende además recibir la retrodispersión ultrasónica utilizando el interrogador. En algunas realizaciones, el método comprende además transmitir las ondas ultrasónicas utilizando el interrogador configurado para transmitir las ondas ultrasónicas. En algunas realizaciones, las ondas ultrasónicas se transmiten en dos o más pulsos.

En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el método comprende además analizar la retrodispersión ultrasónica para determinar la cantidad medida del analito, pH, temperatura, tensión o presión.

En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el uno o más dispositivos implantables están implantados, dentro o cerca de un vaso sanguíneo, un órgano implantado, un tumor o un sitio de infección.

En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el método comprende además emitir luz y detectar la intensidad de la fluorescencia o la vida útil de la fluorescencia, en donde la intensidad de la fluorescencia o la vida útil de la fluorescencia depende de la cantidad de analito o del pH. En algunas realizaciones, el método comprende determinar un cambio de fase entre la luz emitida oscilante y la fluorescencia detectada, donde el cambio de fase depende de la cantidad del analito o del pH. En algunas realizaciones, el método comprende determinar una vida útil fluorescente para la fluorescencia detectada resultante de la luz emitida pulsada u oscilante.

En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el método comprende además determinar una localización del uno o más dispositivos implantables con respecto al interrogador.

En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el método comprende además detectar el movimiento del uno o más dispositivos implantables.

En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el método comprende además implantar el dispositivo implantable en un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un animal o una planta. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, la retrodispersión ultrasónica codifica una señal digitalizada.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una representación esquemática de un sistema de polvo neuronal, que incluye un transceptor externo, un interrogador subdural y una mota de polvo neuronal, como se describe en Seo *et al.*, Neural dust: an ultrasonic, low power solution for chronic brain-machine interfaces, arXiv: 1307.2196v1 (8 de julio de 2013).
La figura 2A es un diagrama de bloques de un interrogador a modo de ejemplo para un sistema descrito en el presente documento. El interrogador ilustrado incluye una matriz de transductores ultrasónicos que comprende una pluralidad de transductores ultrasónicos. Cada uno de los transductores ultrasónicos de la matriz se opera por un canal, que incluye un conmutador para configurar alternativamente el transductor para recibir o transmitir ondas ultrasónicas. La figura 2B es una representación esquemática de otro interrogador a modo de ejemplo para un sistema descrito en el presente documento. El interrogador ilustrado incluye dos matrices de transductores ultrasónicos, incluyendo cada matriz de transductores ultrasónicos una pluralidad de transductores ultrasónicos. El interrogador también incluye un circuito integrado (que puede incluir un circuito digital, que puede incluir un procesador). El circuito integrado está conectado a una interfaz de usuario (que puede incluir una pantalla, un teclado, unos botones, etc.), un medio de almacenamiento (es decir, una memoria no transitoria), una entrada/salida (que puede ser inalámbrica, tal como un Bluetooth) y una fuente de alimentación (tal como una batería).
La figura 3A muestra un diagrama de bloques de un interrogador a modo de ejemplo que puede llevar un sujeto. El interrogador incluye un sistema de comunicación inalámbrica (una radio Bluetooth, en la ilustración), que puede usarse para comunicarse con un sistema informático. La figura 3B muestra una vista despiezada de un interrogador portátil. El interrogador incluye una batería, un sistema de comunicación inalámbrica y una matriz de transductores. La figura 3C muestra el interrogador portátil mostrado en la figura 3B completamente ensamblado con un arnés para fijarlo a un sujeto. La figura 3D ilustra el interrogador portátil fijado a un sujeto, es decir, un roedor (aunque podría ser cualquier tipo de animal, tal como un ser humano, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra, pollo, mono, rata o ratón). El interrogador incluye una matriz de transductores, que se fija al cuerpo del sujeto mediante un adhesivo. La figura 3E ilustra una sección transversal de la matriz de transductores del interrogador mostrado en las figuras 3A-D.

La figura 4 proporciona una representación esquemática que muestra la comunicación entre un transductor de un interrogador y un dispositivo implantable que tiene un transductor ultrasónico miniaturizado. El interrogador transmite ondas ultrasónicas al dispositivo implantable, y el transductor ultrasónico miniaturizado emite una retrodispersión ultrasónica modulada por el sensor. A continuación, el interrogador recibe la retrodispersión.

La figura 5A muestra una serie de ciclos de pulsos de ondas ultrasónicas emitidos por un interrogador. Tras recibir un disparo del interrogador (por ejemplo, una FPGA), la placa de transceptor del interrogador genera una serie de pulsos de transmisión. Al final del ciclo de transmisión, el conmutador en el ASIC desconecta el módulo de transmisión y conecta el módulo de recepción. Los ciclos tienen una frecuencia de cada 100 microsegundos. La figura 5B muestra una vista ampliada de la secuencia de pulsos de transmisión (es decir, un ciclo) mostrada en la figura 5A, teniendo el ciclo seis pulsos de ondas ultrasónicas a 1,85 MHz, repitiéndose los pulsos cada 540 nanosegundos. La figura 5C muestra la retrodispersión ultrasónica emitida por un dispositivo implantable. La retrodispersión ultrasónica llega al transductor del interrogador aproximadamente 2 $t_{Rayleigh}$. La figura 5D muestra una vista ampliada de la retrodispersión ultrasónica, que puede analizarse. El análisis de la retrodispersión ultrasónica puede incluir el filtrado, rectificación e integración de las ondas de retrodispersión ultrasónicas. La figura 5E muestra una vista ampliada de las ondas de retrodispersión ultrasónicas filtradas. La onda de retrodispersión incluye regiones receptivas, que responden a los cambios de impedancia del transductor ultrasónico miniaturizado, y regiones no receptivas que no responden a los cambios de impedancia del transductor ultrasónico miniaturizado.

La figura 6A ilustra una representación esquemática de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado y un sensor. La figura 6B ilustra una representación esquemática de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado, un circuito integrado y un sensor.

La figura 7A ilustra una representación esquemática de un dispositivo implantable a modo de ejemplo que incluye un transductor ultrasónico miniaturizado y un ASIC en una placa de circuito impreso (PCB). La figura 7B ilustra una representación esquemática de otro dispositivo implantable a modo de ejemplo que incluye un transductor ultrasónico miniaturizado y un ASIC en una placa de circuito impreso (PCB).

La figura 8A ilustra una realización de un ASIC conectado a un transductor ultrasónico miniaturizado para un dispositivo implantable. La figura 8B ilustra otra realización de un circuito integrado conectado a un transductor ultrasónico miniaturizado para un dispositivo implantable.

La figura 9A ilustra la comunicación de retrodispersión del sensor del dispositivo implantable a un transceptor externo basada en la modulación de intensidad de la luz en el tejido desde un emisor óptico. El sensor en el dispositivo implantable puede ser un sensor mejorado con filtro óptico. La figura 9B ilustra pulsaciones alternas de luz monocromática usando una matriz de elementos que emiten luz de diferentes longitudes de onda (derecha) para la implementación de espectrofotometría de longitudes de onda múltiples NIR usando un sensor óptico. La figura 9C ilustra un dispositivo implantable que tiene un sensor óptico, que incluye una fuente de luz y un detector óptico. El sensor incluye un emisor óptico integrado.

La figura 10A ilustra un pulso de luz emitido por una fuente de luz y el decaimiento fluorescente resultante detectado por un detector óptico después de que la luz excita un fluoróforo en una matriz en un sensor óptico. La figura 10B ilustra el cambio de fase entre una luz oscilante emitida por una fuente de luz y la vida útil fluorescente resultante detectada por un detector óptico después de que la luz excita un fluoróforo en una matriz en un sensor óptico. La figura 10C ilustra una representación esquemática de un sensor óptico de ejemplo para detectar el cambio de fase mostrado en la figura 10B.

La figura 11A ilustra una representación esquemática de una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado, un circuito integrado y un sensor óptico. La figura 11B ilustra otra representación esquemática de una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado, un circuito integrado y un sensor óptico.

La figura 12A ilustra una representación esquemática de una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado y un sensor de temperatura. La figura 12B ilustra una representación esquemática de una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado, un circuito integrado y un sensor de temperatura.

La figura 13A ilustra una representación esquemática de una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado y un sensor de presión. La figura 13B ilustra una representación esquemática de una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado, un circuito integrado y un sensor de presión.

La figura 14 ilustra un método para fabricar un dispositivo implantable descrito en el presente documento.

La figura 15 es un diagrama de flujo de un método para encapsular un dispositivo implantable con carburo de silicio amorfo.

La figura 16A muestra diferentes geometrías de vías usadas para conectar componentes del dispositivo implantable. La figura 16B muestra una configuración de trazas serpentinas para interconexiones deformables.

La figura 17 muestra la relación entre el tiempo y la temperatura para curar epoxi de plata, un material a modo de ejemplo para fijar uniones por hilo durante la fabricación del dispositivo implantable.

La figura 18 ilustra una representación esquemática para encapsular un dispositivo implantable en carburo de silicio.

La figura 19 muestra una representación esquemática de un prototipo de ensamblaje y una PCB.

Las figuras 20A-E muestran las etapas de procesamiento para garantizar que la dimensión deseada del transductor ultrasónico miniaturizado (PZT) se ensamble en la PCB. En la figura 20A, se distribuye pasta de soldadura epoxi sobre la placa. En la figura 20B, un material piezoeléctrico se fija a la PCB. En la figura 20C, el material piezoeléctrico se corta en dados para formar un transductor ultrasónico piezoeléctrico masivo del tamaño deseado.

En la figura 20D, el transductor ultrasónico se une por hilo a la PCB. En la figura 20E, la PCB y el transductor ultrasónico se encapsulan en PDMS.

La figura 21 muestra una representación esquemática para medir la impedancia eléctrica con un analizador de redes vectoriales (VNA),

la figura 22A muestra que la eficiencia de transferencia de potencia medida en diversos tamaños de transductores ultrasónicos piezoeléctricos masivos coincide con el comportamiento simulado. La figura 22B muestra que la espectroscopia de impedancia medida de un cristal de PZT coincide con una simulación. La figura 22C muestra que la respuesta de frecuencia de la potencia captada del transductor ultrasónico miniaturizado es de aproximadamente 6,1 MHz.

La figura 23 es una representación esquemática de un transductor ultrasónico a modo de ejemplo que puede usarse como parte de un interrogador.

La figura 24 es una representación esquemática de una configuración para la caracterización acústica con un transductor ultrasónico calibrado para la verificación de la entrega de potencia. El receptor de ondas ultrasónicas está separado del transmisor de ondas ultrasónicas.

La figura 25A muestra la potencia de salida de un transductor de 5 MHz a medida que el hidrófono se aleja de la superficie del transductor. La figura 25B muestra que el pico reducido se desplaza hacia la izquierda en relación con el pico de agua.

La figura 26A muestra la sección transversal XZ de la salida de transductor, ilustrando una distancia de Rayleigh y una clara transición de la propagación de campo cercano a campo lejano. La figura 26B muestra la sección transversal del haz XY que muestra un ancho de banda de 6 dB del haz a 2,2 mm.

La figura 27A muestra un patrón de haz bidimensional enfocado de una matriz de transductores en el plano XY. El haz medido se aproxima al haz simulado en las dos dimensiones X e Y. La figura 27B muestra el tiempo de retardo aplicado a cada elemento de transductor en la matriz de transductores ultrasónicos. La figura 27C muestra un patrón de haz transversal bidimensional XZ simulado.

La figura 28A muestra la dirección de haz de un haz de ondas ultrasónicas transmitido desde una matriz de transductores. Debajo de cada patrón de haz está el retardo de cada transductor en la matriz para obtener el patrón de haz medido, como se muestra en la figura 28B. La figura 28C muestra el patrón de haz unidimensional en el eje X para cada patrón de haz mostrado en la figura 28A. El patrón de haz medido se aproxima mucho al patrón de haz simulado.

La figura 29 muestra un escalado simulado de la eficiencia de enlace del transductor ultrasónico miniaturizado y la potencia recibida a 5 mm en el tejido.

La figura 30A muestra la presión pico normalizada reducida en función de la distancia desde la superficie de un transductor de ejemplo que tiene un enfoque reducido de aproximadamente 8,9 mm a 1,85 MHz. La figura 30B muestra los patrones de haz transversal XY y la gráfica de tensión unidimensional correspondiente en y = 0 en campo cercano, distancia de Rayleigh y campo lejano. Los patrones muestran el haz enfocado a la distancia de Rayleigh. La figura 30C muestra que la presión de salida del transductor era una función lineal de la tensión de entrada (hasta 32 V pico a pico).

La figura 31A (duplicado de la figura 5E mostrada en un contexto diferente) muestra un ejemplo de forma de onda de retrodispersión que muestra diferentes regiones de retrodispersión. La forma de onda de retrodispersión se encuentra flanqueada (en el tiempo) por regiones que corresponden a reflexiones que surgen de regiones no receptivas; estas corresponden a formas de onda reflejadas de otros componentes del dispositivo implantable. La medición de las regiones no receptivas (que no codifican datos biológicos) se puede utilizar como referencia. Como resultado de tomar esta medición diferencial, puede restarse cualquier movimiento de toda la estructura con respecto al transductor externo durante el experimento. La figura 31B es una curva de calibración obtenida de la configuración personalizada del tanque de agua, que muestran el ruido de fondo de 0,18 mV_{rms}. La figura 31C muestra el efecto del ruido de fondo en función de la desalineación lateral que sigue la caída de potencia del patrón de haz. La figura 31D muestra una gráfica unidimensional de la tensión fuera de eje del transductor y la caída de potencia en y = 0 a una distancia de Rayleigh. La figura 31E muestra una gráfica de la caída en el ruido de fondo eficaz en función de la desalineación angular. La desalineación angular da como resultado un patrón de haz sesgado: elipsoidal en lugar de circular. Esto aumenta el radio del punto focal (esparciendo energía sobre un área más grande); la distorsión del punto focal relaja la restricción de la desalineación.

La figura 32A muestra la retrodispersión ultrasónica de un dispositivo implantable, con el dispositivo implantable implantado en un gel de acoplamiento de ultrasonidos usado para imitar el tejido. La retrodispersión incluye un paso de transmisión y un anillo descendente centrado en 26 microsegundos, y la retrodispersión del transductor ultrasónico miniaturizado centrada en aproximadamente 47 microsegundos. La figura 32B muestra un primer plano de la región de retrodispersión del transductor ultrasónico miniaturizado (la región receptiva), que muestra una modulación de amplitud como resultado de una señal de entrada al dispositivo implantable.

La figura 33 muestra datos digitales correspondientes a caracteres ASCII "*hello world*" listos de manera inalámbrica desde el dispositivo implantable a través de una modulación de retrodispersión de amplitud de pulso con codificación unipolar.

La figura 34A muestra una ilustración de un dispositivo implantable con un transductor piezoeléctrico masivo ultrasónico miniaturizado y un termistor. Se fija un reflector no receptivo al dispositivo implantable para reflejar las ondas de retrodispersión no receptivas. La figura 34B muestra dos dispositivos implantables, cada uno con un transductor piezoeléctrico masivo ultrasónico miniaturizado y un termistor. El dispositivo superior tiene un volumen aproximado de 0,118 $mm.^3$, y el dispositivo inferior tiene un volumen aproximado de 1,45 mm^3.

La figura 35 muestra una representación en sección transversal de un diseño experimental para la caracterización

de retrodispersión de dispositivos implantables individuales con sensores de temperatura. Se pegó una lámina de PET de 0,127 mm (0,5 mil) de espesor a la pieza superior del tanque de agua, que sirve para contener el agua dentro del tanque mientras aísla térmicamente el dispositivo implantable.

La figura 36 muestra la retrodispersión ultrasónica desde un dispositivo implantable con un transductor piezoeléctrico masivo ultrasónico miniaturizado, un termistor y un reflector no receptivo a altas y bajas temperaturas. El dispositivo implantable fue interrogado a 3,35 MHz. La región [1] corresponde a la contribución del reflector no receptivo, mientras que la región [2] corresponde a la contribución del transductor térmicamente modulado sobre el dispositivo implantable. Los cambios dependientes de la temperatura pueden verse como un aumento en la amplitud de la señal (y, así, en el área bajo la curva para señales rectificadas) en la región [2]. La región [1] no presenta tales cambios.

La figura 37 muestra el área normalizada media bajo la curva para la retrodispersión ultrasónica de un único dispositivo implantable con un termistor en función de la temperatura de 34,5 °C a 44,5 °C. La temperatura se incrementó a intervalos de 0,5 °C y diez áreas de formas de onda de retrodispersión recopiladas se normalizaron a aquellas a 44,5 °C. Las barras de error representan la desviación típica de las diez mediciones a cada temperatura.

Descripción detallada de la invención

El dispositivo implantable descrito en el presente documento incluye un transductor ultrasónico miniaturizado (tal como un transductor piezoeléctrico miniaturizado) y un sensor fisiológico. El transductor ultrasónico miniaturizado recibe energía ultrasónica de un interrogador (que puede ser externo o implantado), que alimenta el dispositivo implantable. El interrogador incluye un transmisor y un receptor (que pueden estar integrados en un transceptor combinado), y el transmisor y el receptor pueden estar en el mismo componente o en componentes diferentes. El sensor fisiológico detecta una condición fisiológica (tal como presión, temperatura, tensión, presión, o una cantidad de uno o más analitos), y genera una señal eléctrica analógica o digital. La energía mecánica de las ondas ultrasónicas transmitidas por el interrogador hace vibrar el transductor ultrasónico miniaturizado en el dispositivo implantable, que genera una corriente eléctrica. La corriente que fluye a través del transductor ultrasónico miniaturizado es modulada por los circuitos eléctricos del dispositivo implantable en función de la condición fisiológica detectada. El transductor ultrasónico miniaturizado emite una retrodispersión ultrasónica que comunica información indicativa de la condición fisiológica detectada, que se detecta por los componentes de receptor del interrogador.

Una ventaja significativa del dispositivo implantable es la capacidad de detectar una o más condiciones fisiológicas en el tejido profundo mientras se alimenta de forma inalámbrica, y de transmitir esas condiciones fisiológicas de forma inalámbrica a un interrogador, que puede ser externo o retransmitir la información a un componente externo. Por lo tanto, los dispositivos implantables pueden permanecer en un sujeto durante un período de tiempo prolongado sin necesidad de cargar una batería o recuperar la información almacenada en el dispositivo. Estas ventajas, a su vez, permiten que el dispositivo sea más pequeño y menos costoso de fabricar. En otra ventaja, el uso de ultrasonido permite que el tiempo relativo para la comunicación de datos se relacione con la distancia, lo que puede ayudar a determinar la localización o el movimiento del dispositivo implantable en tiempo real.

La transferencia de potencia electromagnética (EM) no es práctica para alimentar pequeños dispositivos implantables debido a la atenuación de potencia a través del tejido y las aberturas relativamente grandes (por ejemplo, antenas o bobinas) necesarias para capturar dicha energía. Véase, por ejemplo, Seo *et al.*, Neural dust: an ultrasonic, low power solution for chronic brain-machine interfaces, artículo arXiv (julio de 2013). El uso de EM para suministrar potencia suficiente a un dispositivo implantado requeriría una profundidad reducida del implante o requeriría un calentamiento excesivo del tejido para pasar las ondas EM a través del tejido y alcanzar el dispositivo implantable. Al contrario de la EM, la transferencia de potencia ultrasónica proporciona una atenuación de potencia baja en el tejido debido a la absorción relativamente baja de energía ultrasónica por el tejido y la longitud de onda más corta de las ondas ultrasónicas (en comparación con las ondas electromagnéticas).

Los transductores ultrasónicos han encontrado aplicación en diversas disciplinas que incluyen la formación de imágenes, el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), ensayos no destructivos de materiales, comunicación y entrega de potencia a través de paredes de acero, comunicaciones subacuáticas, entrega de potencia transcutánea y captación de energía. Véanse, por ejemplo, Ishida *et al.*, Insole Pedometer with Piezoelectric Energy Harvester and 2 V Organic Circuits, IEEE J. Solid-State Circuits, vol. 48, n.° 1, págs. 255-264 (2013); Wong *et al.*, Advantages of Capacitive Micromachined Ultrasonics Transducers (CMUTs) for High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), IEEE Ultrasonics Symposium, págs. 1313-1316 (2007); Ozeri *et al.*, Ultrasonic Transcutaneous Energy Transfer for Powering Implanted Devices, Ultrasonics, vol. 50, n.° 6, págs. 556-566 (2010); y Richards *et al.*, Efficiency of Energy Conversion for Devices Containing a Piezoelectric Component, J. Micromech. Microeng., vol. 14, págs. 717-721 (2004). A diferencia del electromagnetismo, el uso de ultrasonidos como modalidad de transmisión de energía nunca entró en una aplicación generalizada para los consumidores y, a menudo, se pasó por alto debido a que la eficiencia del electromagnetismo para distancias cortas y grandes aberturas es superior. Sin embargo, a la escala de los dispositivos implantables expuestos en el presente documento y en un tejido, la baja velocidad acústica permite la operación a frecuencias drásticamente más bajas, y la pérdida acústica en el tejido es, en general, sustancialmente menor que la atenuación del electromagnetismo en el tejido.

La velocidad acústica relativamente baja de los ultrasonidos da como resultado una longitud de onda sustancialmente reducida en comparación con la EM. Por lo tanto, para la misma distancia de transmisión, es mucho más probable que los sistemas ultrasónicos operen en el campo lejano y, por lo tanto, obtengan una mayor cobertura espacial que un transmisor EM. Además, la pérdida acústica en el tejido es fundamentalmente menor que la atenuación del electromagnetismo en el tejido debido a que la transmisión acústica se basa en la compresión y enrarecimiento del tejido en lugar de los campos eléctricos/magnéticos variables en el tiempo que generan corrientes de desplazamiento en la superficie del tejido.

Se ha descubierto que se pueden utilizar ondas ultrasónicas para alimentar y comunicar con dispositivos implantables miniaturizados que contienen un transductor ultrasónico miniaturizado (tal como un piezoeléctrico masivo, un PMUT o un CMUT) y un sensor.

Los dispositivos implantables descritos en el presente documento pueden implantarse o usarse en un sujeto (p. ej., un animal o una planta). En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. Los sujetos a modo de ejemplo incluyen un roedor (tal como un ratón, rata o conejillo de indias), gato, perro, pollo, cerdo, vaca, caballo, oveja, conejo, etc. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Los dispositivos implantables también pueden implantarse en plantas, tal como plantas agrícolas, para medir las condiciones fisiológicas.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una", y "el", "la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) variaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

El término "miniaturizado" hace referencia a cualquier material o componente de aproximadamente 5 milímetros o menos (tal como aproximadamente 4 mm o menos, aproximadamente 3 mm o menos, aproximadamente 2 mm o menos, aproximadamente 1 mm o menos, o aproximadamente 0,5 mm o menos) de longitud en la dimensión más larga. En determinadas realizaciones, un material o componente "miniaturizado" tiene la dimensión más larga de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 5 mm (tal como de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm, o de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm) de longitud. "Miniaturizado" también puede hacer referencia a cualquier material o componente con un volumen de aproximadamente 5 mm^3 o menos (tal como aproximadamente 4 mm^3 o menos, 3 mm^3 o menos, 2 mm^3 o menos, o 1 mm^3 o menos). En determinadas realizaciones, un material o componente "miniaturizado" tiene un volumen de aproximadamente 0,5 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3, de aproximadamente 1 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3, de aproximadamente 2 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3, de aproximadamente 3 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3, o de aproximadamente 4 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3.

Un "transductor piezoeléctrico" es un tipo de transceptor ultrasónico que comprende material piezoeléctrico. El material piezoeléctrico puede ser un cristal, una cerámica, un polímero, o cualquier otro material piezoeléctrico natural o sintético.

Una onda ultrasónica "no receptiva" es una onda ultrasónica con una reflectividad independiente de una señal detectada. Un "reflector no receptivo" es un componente de un dispositivo implantable que refleja ondas ultrasónicas de tal manera que la forma de onda reflejada es independiente de la señal detectada.

Se entiende que los aspectos y variaciones de la invención descrita en el presente documento incluyen "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y variaciones.

Cuando se proporcione un intervalo de valores, debe entenderse que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese intervalo, y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido, está englobado dentro del alcance de la presente divulgación. Cuando el intervalo indicado incluya unos límites superior o inferior, los intervalos que excluyen cualquiera de los límites incluidos también se incluyen en la presente divulgación.

Debe entenderse que una, algunas o todas las propiedades de las diversas realizaciones descritas en el presente documento pueden combinarse para formar otras realizaciones de la presente invención. Los títulos de sección usados en el presente documento son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como una limitación de la materia objeto descrita.

Las características y preferencias descritas anteriormente en relación con las "realizaciones" son preferencias distintas y no se limitan únicamente a esa realización específica; pueden combinarse libremente con características de otras realizaciones, cuando sea técnicamente factible, y pueden formar combinaciones preferidas de características.

La descripción se presenta para permitir que los expertos en la materia realicen y usen la invención y se proporciona en el contexto de una solicitud de patente y sus requisitos.

Interrogador

El interrogador puede comunicarse de manera inalámbrica con uno o más dispositivos implantables usando ondas ultrasónicas, que se usan para alimentar y/u operar el dispositivo implantable. El interrogador puede recibir además la retrodispersión ultrasónica de un dispositivo implantable, que codifica información indicativa de la condición fisiológica detectada. El interrogador incluye uno o más transductores ultrasónicos, que pueden operar como un transmisor ultrasónico y/o un receptor ultrasónico (o como un transceptor, que puede configurarse para transmitir o recibir alternativamente las ondas ultrasónicas). El uno o más transductores pueden disponerse como una matriz de transductores, y el interrogador puede incluir opcionalmente una o más matrices de transductores. En algunas realizaciones, la función de transmisión de ultrasonido está separada de la función de recepción de ultrasonido en dispositivos separados. Es decir, de manera opcional, el interrogador comprende un primer dispositivo que transmite ondas ultrasónicas al dispositivo implantable, y un segundo dispositivo que recibe la retrodispersión ultrasónica del dispositivo implantable. En algunas realizaciones, los transductores de la matriz pueden tener un espaciamiento regular, un espaciamiento irregular, o colocarse de manera dispersa. En algunas realizaciones, la matriz es flexible. En algunas realizaciones, la matriz es plana y, en algunas realizaciones, la matriz no es plana.

En la figura 2A se muestra un interrogador a modo de ejemplo. El interrogador ilustrado muestra una matriz de transductores con una pluralidad de transductores ultrasónicos. En algunas realizaciones, la matriz de transductores incluye 1 o más, 2 o más, 3 o más, 5 o más, 7 o más, 10 o más, 15 o más, 20 o más, 25 o más, 50 o más, 100 o más, 250 o más, 500 o más, 1000 o más, 2500 o más, 5000 o más, o 10.000 o más transductores. En algunas realizaciones, la matriz de transductores incluye 100.000 o menos, 50.000 o menos, 25.000 o menos, 10.000 o menos, 5000 o menos, 2500 o menos, 1000 o menos, 500 o menos, 200 o menos, 150 o menos, 100 o menos, 90 o menos, 80 o menos, 70 o menos, 60 o menos, 50 o menos, 40 o menos, 30 o menos, 25 o menos, 20 o menos, 15 o menos, 10 o menos, 7 o menos o 5 o menos transductores. La matriz de transductores puede ser, por ejemplo, un chip que comprende 50 o más píxeles de transductor ultrasónico. El interrogador mostrado en la figura 2A ilustra una única matriz de transductores; sin embargo, el interrogador puede incluir 1 o más, 2 o más, o 3 o más matrices separadas. En algunas realizaciones, el interrogador incluye 10 o menos matrices de transductores (tales como 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 matrices de transductores). Las matrices separadas, por ejemplo, pueden colocarse en diferentes puntos de un sujeto y pueden comunicarse con el mismo o con diferentes dispositivos implantables. En algunas realizaciones, las matrices se localizan en lados opuestos de un dispositivo implantable. El interrogador puede incluir un ASIC, que incluye un canal para cada transductor en la matriz de transductores. En algunas realizaciones, el canal incluye un conmutador (indicado en la figura 2A por "T/Rx"). El conmutador puede configurar alternativamente el transductor conectado al canal para transmitir ondas ultrasónicas o recibir ondas ultrasónicas. El conmutador puede aislar el circuito de recepción de ultrasonidos del circuito de transmisión de ultrasonidos de tensión más alta. En algunas realizaciones, el transductor conectado al canal está configurado solo para recibir o solo para transmitir ondas ultrasónicas, y el conmutador se omite opcionalmente del canal. El canal puede incluir un control de retardo, que opera para controlar las ondas ultrasónicas transmitidas. El control de retardo puede controlar, por ejemplo, el cambio de fase, tiempo de retardo, frecuencia de pulso y/o forma de onda (incluidas amplitud y longitud de onda). El control de retardo puede conectarse a un desfasador de nivel, que cambia los pulsos de entrada del control de retardo a una tensión más alta usada por el transductor para transmitir las ondas ultrasónicas. En algunas realizaciones, los datos que representan la forma de onda y la frecuencia de cada canal pueden almacenarse en una "tabla de ondas". Esto permite que la forma de onda de transmisión en cada canal sea diferente. A continuación, el control de retardo y los desfasadores de nivel pueden usarse para "retransmitir" estos datos a las señales de transmisión reales a la matriz de transductores. En algunas realizaciones, la forma de onda de transmisión para cada canal puede producirse directamente mediante una salida en serie de alta velocidad de un microcontrolador u otro sistema digital y enviarse al elemento de transductor a través de un desfasador de nivel o un amplificador de alta tensión. En algunas realizaciones, el ASIC incluye una bomba de carga (ilustrada en la figura 2A) para convertir una primera tensión suministrada al ASIC en una segunda tensión más alta, que se aplica al canal. Los canales pueden controlarse por un controlador, tal como un controlador digital, que opera el control de retardo. En el circuito de recepción de ultrasonidos, las ondas ultrasónicas recibidas se convierten en corriente mediante los transductores (configurados en un modo de recepción), que se transmite a un circuito de captura de datos. En algunas realizaciones, un amplificador, un convertidor de analógico a digital (ADC), un amplificador de ganancia variable o un amplificador de ganancia variable controlado por ganancia de tiempo que compensa la pérdida de tejido y/o un filtro paso banda se incluyen en el circuito de recepción. El ASIC puede extraer potencia de una fuente de alimentación, tal como una batería (que se prefiere para una realización portátil del interrogador). En la realización ilustrada en la figura 2A, se proporciona un suministro de 1,8 V al ASIC, que aumenta con la bomba de carga a 32 V, aunque puede usarse cualquier tensión adecuada. En algunas realizaciones, el interrogador incluye un procesador yo una memoria legible por ordenador no transitoria. En algunas realizaciones, el canal descrito anteriormente no incluye un conmutador T/Rx sino que contiene un Tx (transmisión) y un Rx (recepción) independientes con un Rx (circuito receptor) de alta tensión en forma de un amplificador de bajo ruido con buena recuperación de saturación. En algunas realizaciones, el circuito T/Rx incluye un circulador. En algunas realizaciones, la matriz de transductores contiene más elementos de transductor que los canales de procesamiento en la circuitería de transmisión/recepción del interrogador, con un multiplexor que elige diferentes conjuntos de elementos de transmisión para cada pulso. Por ejemplo, 64 canales de transmisión/recepción

se conectan a través de un multiplexor 3:1 a 192 elementos de transductor físicos, con solo 64 elementos de transductor activos en un pulso determinado.

La figura 2B ilustra otra realización del interrogador. Como se muestra en la figura 2B, el interrogador incluye uno o más transductores 202. Cada transductor 202 está conectado a un conmutador de transmisor/receptor 204, que puede configurar alternativamente el transductor para transmitir o recibir ondas ultrasónicas. El conmutador de transmisor/receptor está conectado a un procesador 206 (tal como una unidad central de procesamiento (CPU), un procesador dedicado personalizado ASIC, una matriz de puertas programables en campo (FPGA), una unidad de microcontrolador (MCU) o una unidad de procesamiento gráfico (GPU)). En algunas realizaciones, el interrogador incluye además un convertidor de analógico a digital (ADC) o un convertidor de digital a analógico (DAC). El interrogador también puede incluir una interfaz de usuario (tal como una pantalla, uno o más botones para controlar el interrogador, etc.), una memoria, una fuente de alimentación (tal como una batería) y/o un puerto de entrada/salida (que puede ser cableado o inalámbrico).

En algunas realizaciones, el interrogador es implantable. Puede preferirse un interrogador implantado cuando los dispositivos implantables se implantan en una región bloqueada por una barrera que no transmite fácilmente ondas ultrasónicas. Por ejemplo, el interrogador puede implantarse subcranealmente, ya sea de manera subdural o supradural. Un interrogador subcraneal puede comunicarse con dispositivos implantables que se implantan en el cerebro. Dado que el cráneo impide las ondas ultrasónicas, el interrogador subcraneal implantado permite la comunicación con los dispositivos implantables implantados en el cerebro. En otro ejemplo, puede implantarse un interrogador implantable como parte de, detrás o dentro de otro dispositivo implantado, tal como una placa ósea. El interrogador implantado puede comunicarse con un dispositivo externo, por ejemplo, mediante señales EM o RF.

En algunas realizaciones, el interrogador es externo (es decir, no implantado). A modo de ejemplo, el interrogador externo puede ser un dispositivo portátil, que puede fijarse al cuerpo mediante una correa o adhesivo. En otro ejemplo, el interrogador externo puede ser un lápiz lector, que puede sujetarse por un usuario (tal como un profesional sanitario). En algunas realizaciones, el interrogador puede sujetarse al cuerpo a través de sutura, tensión superficial simple, un dispositivo de fijación a base de tela, tal como una envoltura de tela, una manga, una banda elástica, o mediante fijación subcutánea. El transductor o la matriz de transductores del interrogador puede colocarse por separado del resto del transductor. Por ejemplo, la matriz de transductores puede fijarse a la piel de un sujeto en una primera localización (tal como proximal a uno o más dispositivos implantados), y el resto del interrogador puede localizarse en una segunda localización, con un cable que une el transductor o la matriz de transductores al resto del interrogador. Las figuras 3A-E muestran un ejemplo de un interrogador externo portátil. La figura 3A muestra un diagrama de bloques del interrogador, que incluye una matriz de transductores que comprende una pluralidad de transductores, un ASIC que comprende un canal para cada transductor en la matriz de transductores, una batería (batería de polímero de litio (LiPo), en el ejemplo ilustrado) y un sistema de comunicación inalámbrica (tal como un sistema Bluetooth). La figura 3B ilustra una vista despiezada de un interrogador portátil, incluyendo una placa de circuito impreso (PCB) 302, que incluye el ASIC, un sistema de comunicación inalámbrica 304, una batería 306, una matriz de transductores ultrasónicos 308 y un cable 310 que une la matriz de transductores ultrasónicos 308 al ASIC. La figura 3C muestra el interrogador portátil 312 mostrado en la figura 3B con un arnés 314, que puede usarse para fijar el interrogador a un sujeto. La figura 3D muestra el interrogador ensamblado 316 fijado a un sujeto, con la matriz de transductores 308 fijada en una primera localización, y el resto del interrogador fijado a una segunda localización. La figura 3E muestra una representación esquemática en sección transversal de una matriz de transductores ultrasónicos 308 a modo de ejemplo, que incluye una placa de circuito 318, unas vías 320 que fijan cada transductor 322 a la placa de circuito 318, una película de poliéster metalizado 324 y una capa de refuerzo absorbente 326. La película de poliéster metalizado 324 puede proporcionar un terreno común y una adaptación acústica para los transductores, mientras que la capa de refuerzo absorbente 326 (tal como poliuretano relleno de polvo de tungsteno) puede reducir el zumbido de los transductores individuales.

El diseño específico de la matriz de transductores depende de la profundidad de penetración deseada, tamaño de abertura y tamaño de los transductores individuales dentro de la matriz. La distancia de Rayleigh, R, de la matriz de transductores se calcula como:

$$R = \frac{D^2 - \lambda^2}{4\lambda} \approx \frac{D^2}{4\lambda}, D^2 \gg \lambda^2$$

donde D es el tamaño de la abertura y λ es la longitud de onda del ultrasonido en el medio de propagación (es decir, el tejido). Como se entiende en la técnica, la distancia de Rayleigh es la distancia a la que el haz irradiado por la matriz se forma completamente. Es decir, el campo de presión converge a un enfoque natural a la distancia de Rayleigh con el fin de maximizar la potencia recibida. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el dispositivo implantable está aproximadamente a la misma distancia de la matriz de transductores que la distancia de Rayleigh.

Los transductores individuales en una matriz de transductores pueden modularse para controlar la distancia de Rayleigh y la posición del haz de ondas ultrasónicas emitidas por la matriz de transductores a través de un proceso de formación de haz o dirección de haz. Pueden usarse técnicas tales como la formación de haz de varianza mínima

linealmente restringida (LCMV) para comunicar una pluralidad de dispositivos implantables con un transceptor ultrasónico externo. Véase, por ejemplo, Bertrand *et al.*, Beamforming Approaches for Untethered, Ultrasonic Neural Dust Motes for Cortical Recording: a Simulation Study, IEEE EMBC (agosto de 2014). En algunas realizaciones, la dirección de haz se realiza ajustando la potencia o la fase de las ondas ultrasónicas emitidas por los transductores en una matriz.

En algunas realizaciones, el interrogador incluye una o más instrucciones para dirigir el haz de ondas ultrasónicas usando uno o más transductores, instrucciones para determinar la localización relativa de uno o más dispositivos implantables, instrucciones para monitorizar el movimiento relativo de uno o más dispositivos implantables, instrucciones para registrar el movimiento relativo de uno o más dispositivos implantables, e instrucciones para realizar una deconvolución de la retrodispersión de una pluralidad de dispositivos implantables.

Comunicación entre un dispositivo implantable y un interrogador

El dispositivo implantable y el interrogador se comunican de manera inalámbrica entre sí usando ondas ultrasónicas. El dispositivo implantable recibe ondas ultrasónicas del interrogador a través de un transductor ultrasónico miniaturizado en el dispositivo implantable. Las vibraciones del transductor ultrasónico miniaturizado en el dispositivo implantable generan una tensión a través de los terminales eléctricos del transductor y una corriente fluye a través del dispositivo, incluyendo el sensor y/o, si está presente, el ASIC. Dependiendo de la condición fisiológica detectada por el sensor, la información relativa a la condición fisiológica puede alterar la corriente, que a su vez modula la retrodispersión del transductor ultrasónico miniaturizado. El sistema de sensor (que incluye opcionalmente un ASIC) presenta impedancia eléctrica a los terminales eléctricos del transductor. Si esta impedancia cambia, la impedancia mecánica del transductor (visto desde fuera del dispositivo) cambia, lo que resulta en cambios en la retrodispersión. Por lo tanto, el sistema sensor modula la impedancia eléctrica presentada al transductor para efectuar la comunicación de retrodispersión. La retrodispersión se recibe entonces por un transceptor ultrasónico externo (que puede ser el mismo o diferente del transceptor ultrasónico externo que ha transmitido las ondas ultrasónicas iniciales). Así, la información del sensor puede codificarse mediante cambios de amplitud, frecuencia o fase de las ondas ultrasónicas retrodispersadas.

La figura 4 ilustra un interrogador en comunicación con un dispositivo implantable. El transceptor ultrasónico externo emite ondas ultrasónicas ("ondas portadoras"), que pueden atravesar el tejido. Las ondas portadoras provocan vibraciones mecánicas en el transductor ultrasónico miniaturizado (por ejemplo, un transductor piezoeléctrico masivo miniaturizado, un PMUT o un CMUT). Se genera una tensión a través del transductor ultrasónico miniaturizado, que transmite una corriente que fluye a través de un sensor en el dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable incluye un ASIC, y la corriente fluye desde el transductor ultrasónico miniaturizado, a través del ASIC, al detector de radiación, regresa al ASIC y regresa al transductor ultrasónico miniaturizado. La corriente que fluye a través del transductor ultrasónico miniaturizado hace que el transductor en el dispositivo implantable emita ondas de retrodispersión ultrasónicas. La corriente que fluye a través del transductor ultrasónico miniaturizado cambia la amplitud, frecuencia y/o fase de la onda ultrasónica de retrodispersión emitida o reflejada desde el transductor ultrasónico. Dado que la condición fisiológica afecta a la corriente que regresa al ASIC y/o al transductor ultrasónico miniaturizado, las ondas de retrodispersión codifican información relacionada con la condición fisiológica. Las ondas de retrodispersión pueden ser detectadas por el interrogador y pueden descifrarse para determinar la condición fisiológica o un cambio en la condición fisiológica.

La comunicación entre el interrogador y el dispositivo implantable puede usar un método de pulso-eco para transmitir y recibir ondas ultrasónicas. En el método de pulso-eco, el interrogador transmite una serie de pulsos de interrogación a una frecuencia predeterminada y, a continuación, recibe ecos de retrodispersión del dispositivo implantado. En algunas realizaciones, los pulsos son de aproximadamente 200 nanosegundos (ns) a aproximadamente 1000 ns de longitud (tal como de aproximadamente 300 ns a aproximadamente 800 ns de longitud, de aproximadamente 400 ns a aproximadamente 600 ns de longitud, o de aproximadamente 540 ns de longitud). En algunas realizaciones, los pulsos tienen una longitud de aproximadamente 100 ns o más (tal como aproximadamente 150 ns o más, 200 ns o más, 300 ns o más, 400 ns o más, 500 ns o más, 540 ns o más, 600 ns o más, 700 ns o más, 800 ns o más, 900 ns o más, 1000 ns o más, 1200 ns o más, o 1500 ns o más de longitud). En algunas realizaciones, los pulsos tienen una longitud de aproximadamente 2000 ns o menos (tal como aproximadamente 1500 ns o menos, 1200 ns o menos, 1000 ns o menos, 900 ns o menos, 800 ns o menos, 700 ns o menos, 600 ns o menos, 500 ns o menos, 400 ns o menos, 300 ns o menos, 200 ns o menos, o 150 ns o menos de longitud). En algunas realizaciones, los pulsos están separados por un tiempo de permanencia. En algunas realizaciones, el tiempo de permanencia es de aproximadamente 100 ns o más de longitud (tal como aproximadamente 150 ns o más, 200 ns o más, 300 ns o más, 400 ns o más, 500 ns o más, 540 ns o más, 600 ns o más, 700 ns o más, 800 ns o más, 900 ns o más, 1000 ns o más, 1200 ns o más, o 1500 ns o más de longitud). En algunas realizaciones, el tiempo de permanencia es de aproximadamente 2000 ns o menos de longitud (tal como aproximadamente 1500 ns o menos, 1200 ns o menos, 1000 ns o menos, 900 ns o menos, 800 ns o menos, 700 ns o menos, 600 ns o menos, 500 ns o menos, 400 ns o menos, 300 ns o menos, 200 ns o menos, o 150 ns o menos de longitud). En algunas realizaciones, los pulsos son cuadrados, rectangulares, triangulares, de dientes de sierra o sinusoidales. En algunas realizaciones, la salida de pulsos puede ser de dos niveles (GND y POS), tres niveles (GND, NEG, POS), 5 niveles o cualquier otro nivel múltiple (por ejemplo, si usa DAC de 24 bits). En algunas realizaciones, los pulsos se transmiten continuamente por el interrogador durante la operación. En algunas

realizaciones, cuando los pulsos se transmiten continuamente por el interrogador, una parte de los transductores del interrogador se configuran para recibir ondas ultrasónicas y una parte de los transductores del interrogador se configuran para transmitir ondas ultrasónicas. Los transductores configurados para recibir ondas ultrasónicas y los transductores configurados para transmitir ondas ultrasónicas pueden estar en la misma matriz de transductores o en diferentes matrices de transductores del interrogador. En algunas realizaciones, un transductor en el interrogador puede configurarse para transmitir o recibir alternativamente las ondas ultrasónicas. Por ejemplo, un transductor puede alternar entre transmitir uno o más pulsos y un período de pausa. El transductor está configurado para transmitir las ondas ultrasónicas cuando transmite el uno o más pulsos y, a continuación, puede cambiar a un modo de recepción durante el período de pausa. En algunas realizaciones, el uno o más pulsos en el ciclo incluye de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 pulsos (tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, o aproximadamente 6) pulsos de ondas ultrasónicas en cualquier ciclo dado. En algunas realizaciones, el uno o más pulsos en el ciclo incluye aproximadamente 1 o más, 2 o más, 4 o más, 6 o más, 8 o más, o 10 o más pulsos de ondas ultrasónicas en cualquier ciclo dado. En algunas realizaciones, el uno o más pulsos en el ciclo incluye aproximadamente 20 o menos, aproximadamente 15 o menos, aproximadamente 10 o menos, aproximadamente 8 o menos, o aproximadamente 6 o menos pulsos en el ciclo. El ciclo de pulsos puede repetirse regularmente, por ejemplo, cada aproximadamente 50 microsegundos (µs) a aproximadamente 300 µs (tal como aproximadamente cada 75 µs a aproximadamente 200 µs, o cada aproximadamente 100 µs) durante la operación. En algunas realizaciones, el ciclo se repite cada 50 µs o más, cada 100 µs o más, cada 150 µs o más, cada 200 µs o más, cada 250 µs o más, o cada 300 µs o más. En algunas realizaciones, el ciclo se repite cada 300 µs o antes, cada 250 µs o antes, cada 200 µs o antes, cada 150 µs o antes, o cada 100 µs o antes. La frecuencia de ciclo puede configurarse, por ejemplo, basándose en la distancia entre el interrogador y el dispositivo implantable y/o la velocidad a la que el transductor puede alternar entre los modos de transmisión y recepción.

La figura 5 ilustra una comunicación ultrasónica de pulso-eco cíclica entre el interrogador y el dispositivo implantable. La figura 5A muestra una serie de ciclos de pulsos con una frecuencia de cada 100 microsegundos. Durante la transmisión de los pulsos, los transductores de la matriz están configurados para transmitir las ondas ultrasónicas. Una vez que se han transmitido los pulsos, los transductores están configurados para recibir ondas ultrasónicas retrodispersadas. La figura 5B muestra una vista ampliada de un ciclo, que muestra seis pulsos de ondas ultrasónicas, con una frecuencia de cada 540 nanosegundos. Las ondas ultrasónicas retrodispersadas detectadas por el interrogador se muestran en la figura 5C, con una vista ampliada de un solo pulso mostrado en la figura 5D. Como se muestra en la figura 5D, puede analizarse la retrodispersión ultrasónica recibida del dispositivo implantable, que puede incluir el filtrado (por ejemplo, para eliminar la desintegración de la onda) de las ondas retrodispersadas, rectificando las ondas retrodispersadas e integrando las ondas para determinar los datos codificados por las ondas. En algunas realizaciones, las ondas de retrodispersión se analizan usando un algoritmo de aprendizaje automático. La figura 5E muestra una versión ampliada de las ondas retrodispersadas filtradas. La onda de retrodispersión mostrada en la figura 5E incluye cuatro regiones distintas correspondientes a las reflexiones que surgen de los límites mecánicos: (1) reflexión desde el material biocompatible que encapsula el dispositivo implantable; (2) reflexión desde la superficie superior del transductor ultrasónico miniaturizado; (3) reflexión desde el límite entre la placa de circuito impreso y el transductor ultrasónico miniaturizado; y (4) reflexión desde la parte trasera de la placa de circuito impreso. La amplitud de las ondas de retrodispersión reflejadas desde la superficie del transductor miniaturizado cambia en función de los cambios en la impedancia de la corriente que vuelve al transductor ultrasónico miniaturizado, y puede denominarse "retrodispersión receptiva" ya que esta región de la retrodispersión codifica la información relacionada con la condición fisiológica detectada. Las otras regiones de la retrodispersión ultrasónica pueden denominarse "retrodispersión no receptiva", y son útiles para determinar la posición del dispositivo implantable, el movimiento del dispositivo implantable, y/o los cambios de temperatura próximos al dispositivo implantable, como se explica a continuación. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende además un reflector no receptivo. En algunas realizaciones, el reflector no receptivo es un cubo. En algunas realizaciones, el reflector no receptivo comprende silicio. En algunas realizaciones, el reflector no receptivo es una superficie de material rígido. El reflector no receptivo está fijado al dispositivo implantable pero aislado eléctricamente y puede reflejar ondas ultrasónicas que no responden a cambios en la impedancia del sensor o el ASIC, por ejemplo, debido a una condición fisiológica detectada por el sensor.

La frecuencia de las ondas ultrasónicas transmitidas por el transductor puede establecerse dependiendo de la frecuencia de excitación o frecuencia de resonancia del transductor ultrasónico miniaturizado en el dispositivo implantable. En algunas realizaciones, los transductores ultrasónicos miniaturizados son dispositivos de banda ancha. En algunas realizaciones, los transductores ultrasónicos miniaturizados son de banda estrecha. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la frecuencia de los pulsos está dentro de aproximadamente el 20 % o menos, dentro de aproximadamente el 15 % o menos, dentro de aproximadamente el 10 % o menos, dentro de aproximadamente el 5 % o menos de la frecuencia de resonancia del transductor ultrasónico miniaturizado. En algunas realizaciones, los pulsos se establecen en una frecuencia cercana a la frecuencia de resonancia del transductor ultrasónico miniaturizado. En algunas realizaciones, la frecuencia de las ondas ultrasónicas está entre aproximadamente 100 kHz y aproximadamente 100 MHz (tal como entre aproximadamente 100 kHz y aproximadamente 200 kHz, entre aproximadamente 200 kHz y aproximadamente 500 kHz, entre aproximadamente 500 kHz y aproximadamente 1 MHz, entre aproximadamente 1 MHz y aproximadamente 5 MHz, entre aproximadamente 5 MHz y aproximadamente 10 MHz, entre aproximadamente 10 MHz y aproximadamente 25 MHz, entre aproximadamente 25 MHz y aproximadamente 50 MHz, o entre aproximadamente 50 MHz y aproximadamente 100 MHz). En algunas realizaciones, la frecuencia de las ondas ultrasónicas es de aproximadamente 100 kHz o más, aproximadamente 200

kHz o más, aproximadamente 500 kHz o más, aproximadamente 1 MHz o más, aproximadamente 5 MHz o más, aproximadamente 10 MHz o más, aproximadamente 25 MHz o más, o aproximadamente 50 MHz o más. En algunas realizaciones, la frecuencia de las ondas ultrasónicas es de aproximadamente 100 MHz o menos, aproximadamente 50 MHz o menos, aproximadamente 25 MHz o menos, aproximadamente 10 MHz o menos, aproximadamente 5 MHz o menos, aproximadamente 1 MHz o menos, aproximadamente 500 kHz o menos, o aproximadamente 200 kHz o menos. Una frecuencia más alta permite un transductor ultrasónico miniaturizado más pequeño en el dispositivo implantable. Sin embargo, una frecuencia más alta también limita la profundidad de comunicación entre el transductor ultrasónico y el dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable y el transductor ultrasónico están separados entre aproximadamente 0,1 cm y aproximadamente 15 cm (tal como entre aproximadamente 0,5 cm y aproximadamente 10 cm, o entre aproximadamente 1 cm y aproximadamente 5 cm). En algunas realizaciones, el dispositivo implantable y el transductor ultrasónico están separados aproximadamente 0,1 cm o más, aproximadamente 0,2 cm o más, aproximadamente 0,5 cm o más, aproximadamente 1 cm o más, aproximadamente 2,5 cm o más, aproximadamente 5 cm o más, aproximadamente 10 cm o más, o aproximadamente 15 cm o más. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable y el transductor ultrasónico están separados aproximadamente 20 cm o menos, aproximadamente 15 cm o menos, aproximadamente 10 cm o menos, aproximadamente 5 cm o menos, aproximadamente 2,5 cm o menos, aproximadamente 1 cm o menos, o aproximadamente 0,5 cm o menos.

En algunas realizaciones, el ultrasonido retrodispersado se digitaliza por el dispositivo implantable. Por ejemplo, el dispositivo implantable puede incluir un osciloscopio o un convertidor de analógico a digital (ADC) y/o una memoria, que puede codificar digitalmente información en fluctuaciones de corriente (o impedancia). Las fluctuaciones de corriente digitalizadas, que reflejan los datos detectados por el sensor, se reciben por el transductor ultrasónico, que, a continuación, transmite ondas acústicas digitalizadas. Los datos digitalizados pueden comprimir los datos analógicos, por ejemplo, usando la descomposición de valores singulares (SVD) y la compresión basada en mínimos cuadrados. En algunas realizaciones, la compresión se realiza mediante un correlacionador o un algoritmo de detección de patrones. La señal de retrodispersión puede pasar por una serie de transformaciones no lineales, tales como una integración de rectificación de filtro paso banda Butterworth de 4° orden de las regiones de retrodispersión para generar un punto de datos de reconstrucción en una sola instancia de tiempo. Tales transformaciones pueden realizarse en hardware (es decir, codificadas) o en software.

En algunas realizaciones, un interrogador se comunica con una pluralidad de dispositivos implantables. Esto puede realizarse, por ejemplo, usando una teoría del sistema de múltiple entrada-múltiple salida (MIMO). Por ejemplo, una comunicación entre el interrogador y la pluralidad de dispositivos implantables usando multiplexación por división de tiempo, multiplexación espacial o multiplexación de frecuencia. En algunas realizaciones, dos o más (tales como 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más, 12 o más, aproximadamente 15 o más, aproximadamente 20 o más, aproximadamente 25 o más, aproximadamente 50 o más, o aproximadamente 100 o más) dispositivos implantables se comunican con el interrogador. En algunas realizaciones, aproximadamente 200 o menos dispositivos implantables (tales como aproximadamente 150 o menos, aproximadamente 100 o menos, aproximadamente 50 o menos, aproximadamente 25 o menos, aproximadamente 20 o menos, aproximadamente 15 o menos, aproximadamente 12 o menos, o aproximadamente 10 o menos dispositivos implantables) están en comunicación con el interrogador. El interrogador puede recibir una retrodispersión combinada de la pluralidad de dispositivos implantables, que puede realizar una deconvolución, extrayendo de este modo información de cada dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el interrogador enfoca las ondas ultrasónicas transmitidas desde una matriz de transductores a un dispositivo implantable específico a través de la dirección de haz. El interrogador enfoca las ondas ultrasónicas transmitidas a un primer dispositivo implantable, recibe la retrodispersión del primer dispositivo implantable, enfoca las ondas ultrasónicas transmitidas a un segundo dispositivo implantable, y recibe la retrodispersión del segundo dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el interrogador transmite ondas ultrasónicas a una pluralidad de dispositivos implantables y, a continuación, recibe ondas ultrasónicas de la pluralidad de dispositivos implantables.

En algunas realizaciones, el interrogador se usa para determinar la localización o la velocidad del dispositivo implantable. La velocidad puede determinarse, por ejemplo, determinando la posición o el movimiento de un dispositivo durante un período de tiempo. La localización del dispositivo implantable puede ser una localización relativa, tal como la localización relativa a los transductores del interrogador. Una pluralidad de transductores, que pueden disponerse en la misma matriz de transductores o dos o más matrices de transductores diferentes, puede captar las ondas de retrodispersión ultrasónicas de un dispositivo implantable. Basándose en las diferencias entre la forma de onda de retrodispersión que surge del mismo dispositivo implantable y la localización conocida de cada transductor, puede determinarse la posición del dispositivo implantable. Esto puede hacerse, por ejemplo, mediante triangulación o mediante agrupación y máxima probabilidad. Las diferencias en la retrodispersión pueden basarse en ondas de retrodispersión receptivas, ondas de retrodispersión no receptivas, o una combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, el interrogador se usa para rastrear el movimiento del dispositivo implantable. El movimiento del dispositivo implantable que puede rastrearse por el interrogador incluye un movimiento lateral y angular. Tal movimiento puede surgir, por ejemplo, debido al desplazamiento de uno o más órganos tales como el hígado, el estómago, el intestino delgado o grueso, los riñones, el páncreas, la vesícula biliar, la vejiga, los ovarios, útero o bazo (que puede ser el resultado, por ejemplo, de la respiración o el movimiento del sujeto), o variaciones en el flujo sanguíneo (debidas, por ejemplo, a un pulso). Por lo tanto, en algunas realizaciones, el dispositivo implantable es útil para seguir el movimiento de un órgano o la frecuencia del pulso. El movimiento del dispositivo implantable puede

rastrearse, por ejemplo, monitorizando los cambios en las ondas de retrodispersión no receptivas. En algunas realizaciones, el movimiento del dispositivo implantable se determina comparando la localización relativa del dispositivo implantable en un primer momento con la localización relativa del dispositivo implantable en un segundo momento. Por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, la localización de un dispositivo implantable puede determinarse usando una pluralidad de transductores en el interrogado (que pueden estar en una sola matriz o en dos o más matrices). Puede determinarse una primera localización del dispositivo implantable en un primer momento, y puede determinarse una segunda localización del dispositivo implantable en un segundo momento, y puede determinarse un vector de movimiento basándose en la primera localización en el primer momento y la segunda localización en el segundo momento.

Dispositivo implantable

El dispositivo implantable incluye un transductor ultrasónico miniaturizado (tal como un transductor piezoeléctrico miniaturizado, un transductor ultrasónico micromecanizado capacitivo (CMUT), o un transductor ultrasónico micromecanizado piezoeléctrico (PMUT)) y un sensor fisiológico (tal como un sensor de temperatura, un sensor de oxígeno, un sensor de pH, un sensor de tensión, un sensor de presión o un sensor de glucosa). En algunas realizaciones, se incluye un circuito integrado de aplicación específica (ASIC) en el dispositivo implantable, que puede comunicarse entre el sensor fisiológico y el transductor ultrasónico miniaturizado. El interrogador transmite ondas ultrasónicas, que pueden alimentar y comunicarse con el dispositivo implantable a través del transductor ultrasónico miniaturizado en el dispositivo implantable. La impedancia cambiada afecta a la corriente que fluye dentro del transductor ultrasónico miniaturizado, lo que afecta a la retrodispersión ultrasónica. Por lo tanto, un cambio en la condición fisiológica afecta a la retrodispersión ultrasónica, que puede detectarse por el interrogador. La figura 6A ilustra una representación esquemática del dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado 602 y un sensor fisiológico 604. La figura 6B ilustra una representación esquemática del dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado 606, un ASIC 608 y un sensor fisiológico 610.

Los dispositivos implantables están miniaturizados, lo que permite una implantación cómoda y duradera, a la vez que limita la inflamación del tejido que a menudo se asocia con los dispositivos implantables. En algunas realizaciones, la dimensión más larga del dispositivo es de aproximadamente 5 mm o menos, aproximadamente 4 mm o menos, aproximadamente 3 mm o menos, aproximadamente 2 mm o menos, aproximadamente 1 mm o menos, aproximadamente 0,5 mm o menos, aproximadamente 0,3 mm o menos, aproximadamente 0,1 mm o menos de longitud. En algunas realizaciones, la dimensión más larga del dispositivo es de aproximadamente 0,05 mm o más, aproximadamente 0,1 mm o más, aproximadamente 0,3 mm o más, aproximadamente 0,5 mm o más, aproximadamente 1 mm o más, aproximadamente 2 mm o más, o aproximadamente 3 mm o más en la dimensión más larga del dispositivo. En algunas realizaciones, la dimensión más larga del dispositivo es de aproximadamente 0,04 mm a aproximadamente 5 mm de longitud, aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 4 mm de longitud, aproximadamente 0,07 mm a aproximadamente 3 mm de longitud, aproximadamente 0,08 mm a aproximadamente 3 mm de longitud, o aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm de longitud.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable tiene un volumen de aproximadamente 5 mm^3 o menos (tal como aproximadamente 4 mm^3 o menos, 3 mm^3 o menos, 2 mm^3 o menos, o 1 mm^3 o menos). En determinadas realizaciones, el dispositivo implantable tiene un volumen de aproximadamente 0,5 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3, de aproximadamente 1 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3, de aproximadamente 2 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3, de aproximadamente 3 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3, o de aproximadamente 4 mm^3 a aproximadamente 5 mm^3. El pequeño tamaño del dispositivo implantable permite la implantación del dispositivo usando una aguja de biopsia.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable se implanta en un sujeto. El sujeto puede ser, por ejemplo, un animal, tal como un mamífero. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra, pollo, mono, rata o ratón. En algunas realizaciones, el sujeto es una planta. Los dispositivos implantables implantados en plantas pueden resultar útiles, por ejemplo, para monitorizar las condiciones de las plantas agrícolas.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable o una parte del dispositivo implantable (tal como el transductor ultrasónico miniaturizado, el ASIC, o todo o una parte del sensor) está encapsulado por un material biocompatible (tal como un polímero biocompatible), por ejemplo, un copolímero de N-vinil-2-pirrolidinona (NVP) y metacrilato de n-butilo (BMA), polidimetilsiloxano (PDMS), parileno, poliimida, nitruro de silicio, dióxido de silicio, alúmina, niobio, hidroxiapatita o carburo de silicio. El carburo de silicio puede ser carburo de silicio amorfo o carburo de silicio cristalino. El material biocompatible es preferentemente impermeable al agua para evitar daños o interferencias en la circuitería electrónica dentro del dispositivo. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable o la parte del dispositivo implantable está encapsulado por una cerámica (por ejemplo, alúmina o titania) o un metal (por ejemplo, acero o titanio).

En algunas realizaciones, el transductor ultrasónico miniaturizado y, si está presente, el ASIC, están dispuestos en una placa de circuito impreso (PCB). Opcionalmente, el sensor puede disponerse en la PCB o puede conectarse de otro modo al ASIC. Las figuras 7A y 7B ilustran configuraciones a modo de ejemplo del dispositivo implantable que incluye una PCB. La figura 7A muestra el transductor piezoeléctrico 702 y un ASIC 704 dispuestos en un primer lado 706 de la PCB 708. Un primer electrodo 710 y un segundo electrodo 712 están dispuestos en un segundo lado 714

de la PCB 708. El primer electrodo 710 y el segundo electrodo 712 pueden ser, por ejemplo, componentes del sensor. La figura 7B muestra el transductor piezoeléctrico 714 en un primer lado 716 de la PCB 718, y el ASIC 720 en el segundo lado 722 de la PCB 718. Un primer electrodo 724 se dispone en el primer lado 716 de la PCB, y un segundo electrodo 726 se dispone en el segundo lado 722 de la PCB 718. El primer electrodo 724 y el segundo electrodo 726 pueden ser, por ejemplo, componentes del sensor.

El transductor ultrasónico miniaturizado del dispositivo implantable puede ser un transductor ultrasónico micromecanizado, tal como un transductor ultrasónico micromecanizado capacitivo (CMUT) o un transductor ultrasónico micromecanizado piezoeléctrico (PMUT), o puede ser un transductor piezoeléctrico masivo. Los transductores piezoeléctricos masivos pueden ser de cualquier material natural o sintético, tal como un cristal, cerámica o polímero. Los materiales de transductores piezoeléctricos masivos a modo de ejemplo incluyen titanato de bario ($BaTiO_3$), titanato de circonato de plomo (PZT), óxido de zinc (ZO), nitruro de aluminio (AlN), cuarzo, berlinita ($AlPO_4$), topacio, langasita ($La_3Ga_5SiO_{14}$), ortofosfato de galio ($GaPO_4$), niobato de litio ($LiNbO_3$), tantalita de litio ($LiTaO_3$), niobato de potasio ($KNbO_3$), tungstato de sodio (Na_2WO_3), ferrita de bismuto ($BiFeO_3$), (di)fluoruro de polivinilideno (PVDF) y niobato de plomo y magnesio-titanato de plomo (PMN-PT).

En algunas realizaciones, el transductor piezoeléctrico masivo miniaturizado es aproximadamente cúbico (es decir, una relación de aspecto de aproximadamente 1:1:1 (longitud: anchura: altura). En algunas realizaciones, el transductor piezoeléctrico tiene forma de placa, con una relación de aspecto de aproximadamente 5:5:1 o más en el aspecto de longitud o anchura, tal como aproximadamente 7:5:1 o más, o aproximadamente 10:10:1 o más. En algunas realizaciones, el transductor piezoeléctrico masivo miniaturizado es largo y estrecho, con una relación de aspecto de aproximadamente 3:1:1 o más, y donde la dimensión más larga está alineada con la dirección de propagación de la onda de ultrasonido portadora. En algunas realizaciones, una dimensión del transductor piezoeléctrico masivo es igual a la mitad de la longitud de onda (λ) correspondiente a la frecuencia de excitación o frecuencia de resonancia del transductor. En la frecuencia de resonancia, la onda de ultrasonido que incide en la cara del transductor sufrirá un cambio de fase de 180° para alcanzar la fase opuesta, provocando el mayor desplazamiento entre las dos caras. En algunas realizaciones, la altura del transductor piezoeléctrico es de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 1000 µm (tal como de aproximadamente 40 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 250 µm, de aproximadamente 250 µm a aproximadamente 500 µm, o de aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1000 µm). En algunas realizaciones, la altura del transductor piezoeléctrico es de aproximadamente 5 mm o menos (tal como aproximadamente 4 mm o menos, aproximadamente 3 mm o menos, aproximadamente 2 mm o menos, aproximadamente 1 mm o menos, aproximadamente 500 µm o menos, aproximadamente 400 µm o menos, 250 µm o menos, aproximadamente 100 µm o menos, o aproximadamente 40 µm o menos). En algunas realizaciones, la altura del transductor piezoeléctrico es de aproximadamente 20 µm o más (tal como aproximadamente 40 µm o más, aproximadamente 100 µm o más, aproximadamente 250 µm o más, aproximadamente 400 µm o más, aproximadamente 500 µm o más, aproximadamente 1 mm o más, aproximadamente 2 mm o más, aproximadamente 3 mm o más, o aproximadamente 4 mm o más) de longitud.

En algunas realizaciones, el transductor ultrasónico tiene una longitud de aproximadamente 5 mm o menos, tal como aproximadamente 4 mm o menos, aproximadamente 3 mm o menos, aproximadamente 2 mm o menos, aproximadamente 1 mm o menos, aproximadamente 500 µm o menos, aproximadamente 400 µm o menos, 250 µm o menos, aproximadamente 100 µm o menos, o aproximadamente 40 µm o menos) en la dimensión más larga. En algunas realizaciones, el transductor ultrasónico tiene una longitud de aproximadamente 20 µm o más (tal como aproximadamente 40 µm o más, aproximadamente 100 µm o más, aproximadamente 250 µm o más, aproximadamente 400 µm o más, aproximadamente 500 µm o más, aproximadamente 1 mm o más, aproximadamente 2 mm o más, aproximadamente 3 mm o más, o aproximadamente 4 mm o más) en la dimensión más larga.

El transductor ultrasónico miniaturizado está conectado a dos electrodos; el primer electrodo está fijado a una primera cara del transductor y el segundo electrodo está fijado a una segunda cara del transductor, siendo la primera cara y la segunda cara lados opuestos del transductor a lo largo de una dimensión. En algunas realizaciones, los electrodos están compuestos de plata, oro, platino, negro de platino, poli(3,4-etilendioxitiofeno (PEDOT), un polímero conductor (tal como PDMS o poliimida conductora) o níquel. En algunas realizaciones, el transductor se opera en modo de corte, siendo el eje entre las caras metalizadas (es decir, los electrodos) del transductor ortogonal al movimiento del transductor.

El transductor ultrasónico miniaturizado está conectado a un sensor y, en algunas realizaciones, un ASIC. El ASIC, si está presente, puede integrarse con el sensor o proporcionarse por separado del sensor.

El ASIC utilizado en el dispositivo implantable depende, en parte, en el sensor que está fijado. En algunas realizaciones, el ASIC está completamente integrado con el sensor y, en algunas realizaciones, el sensor se proporciona como un componente separado, pero fijado, del dispositivo implantable. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable incluye dos o más sensores, y se pueden usar uno o más ASIC con los dos o más sensores. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se utiliza un solo ASIC con dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más sensores.

En algunas realizaciones, el ASIC incluye un circuito de potencia, que está configurado para alimentar los

componentes del dispositivo implantado. El circuito de potencia puede incluir, por ejemplo, un rectificador, una bomba de carga y/o un condensador de almacenamiento de energía. En algunas realizaciones, el condensador de almacenamiento de energía se incluye como un componente independiente. Las ondas ultrasónicas que provocan un diferencial de tensión en el transductor ultrasónico miniaturizado proporcionan potencia para el dispositivo implantable, que puede gestionarse por el circuito de potencia.

En algunas realizaciones, el ASIC comprende uno o más circuitos analógicos que utilizan la energía eléctrica proporcionada por el transductor para alimentar uno o más amplificadores analógicos, aumentando la profundidad de modulación de la señal modulada sobre la impedancia de retrodispersión. En algunas realizaciones, el ASIC incluye uno o más circuitos digitales, que pueden incluir una memoria y uno o más bloques o sistemas de circuitos para operar el dispositivo implantable; estos sistemas pueden incluir, por ejemplo, un microcontrolador integrado, una implementación de máquina de estado finito o circuitos digitales capaces de ejecutar programas almacenados en el implante o proporcionados a través de la comunicación ultrasónica entre el interrogador y el implante. En algunas realizaciones, el circuito digital incluye un convertidor de analógico a digital (ADC), que puede convertir la señal analógica del sensor en una señal digital. En algunas realizaciones, el circuito digital incluye un convertidor de digital a analógico (DAC), que convierte una señal digital en una señal analógica antes de dirigir la señal a un modulador.

El circuito digital puede operar un circuito de modulación (que también puede denominarse "circuito de retrodispersión"), que se conecta al transductor ultrasónico miniaturizado. El circuito de modulación incluye un conmutador, tal como un conmutador de encendido/apagado o un transistor de efecto de campo (FET). Un FET a modo de ejemplo que puede usarse con algunas realizaciones del dispositivo implantable es un transistor de efecto de campo semiconductor de óxido metálico (MOSFET). El circuito de modulación puede alterar la impedancia presentada al transductor ultrasónico miniaturizado, y la variación en la corriente que pasa a través del transductor codifica las señales transmitidas por el circuito digital. El circuito digital también puede operar uno o más amplificadores, que amplifican la corriente dirigida al conmutador. En realizaciones en las que se omite el circuito digital, la impedancia en el circuito de modulación puede ser controlada directamente por el sensor.

En algunas realizaciones, el ASIC incluye un circuito controlador, que proporciona corriente a uno o más sensores. El circuito controlador puede ser operado por el circuito digital si está presente. En algunas realizaciones, uno o más amplificadores están dispuestos entre el circuito controlador y el circuito digital. En algunas realizaciones, el ASIC incluye un circuito de terminal de entrada (tal como un terminal de entrada de CMOS), que puede recibir una señal del sensor. La señal recibida por el circuito de terminal de entrada se puede transmitir al circuito digital.

La figura 8A incluye una realización de un transductor ultrasónico miniaturizado (identificado como el "piezo") conectado a un ASIC. El ASIC incluye un circuito de potencia, un circuito de modulación (o "circuito de retrodispersión") y un controlador (el "circuito de estimulación"). El circuito de potencia incluye un condensador de almacenamiento de energía ("tapa").

La figura 8B ilustra otro ejemplo de un ASIC 802 conectado al transductor ultrasónico miniaturizado 804. En la realización ilustrada, el transductor ultrasónico miniaturizado 804 está conectado a un circuito de potencia 806. El circuito de potencia 806 proporciona potencia a los otros componentes del ASIC, incluyendo el circuito de modulación 808, el circuito digital 810, el controlador 812 y el terminal de entrada 814. El circuito digital 810 opera el controlador 812, que se puede conectar a un sensor (no mostrado). El circuito de terminal de entrada 814 recibe la señal del sensor y transmite la señal al circuito digital 810. El circuito digital 810 puede entonces controlar el circuito de modulación 808, que controla la impedancia de la corriente que regresa al transductor ultrasónico miniaturizado 804.

Sensores

El dispositivo implantable incluye uno o más sensores. Los sensores están configurados para detectar una condición fisiológica, tal como temperatura, concentración de oxígeno, pH, un analito (tal como glucosa), tensión o presión. La variación en la condición fisiológica modula la impedancia, que a su vez modula la corriente que fluye por el transductor ultrasónico miniaturizado en el dispositivo implantable. Como se ha explicado anteriormente, esto produce una retrodispersión ultrasónica detectada por el interrogador; los cambios en las ondas de retrodispersión ultrasónica reflejan información sobre la condición fisiológica. En algunas realizaciones, el sistema está configurado para detectar cambios en el sistema fisiológico. En algunas realizaciones, el sistema está configurado para detectar un valor o un valor aproximado de la condición fisiológica, por ejemplo, calibrando la retrodispersión ultrasónica a valores conocidos.

El dispositivo implantable puede comprender uno o más (tal como 2, 3, 4, 5 o más) sensores, que pueden detectar la misma condición fisiológica o diferentes condiciones fisiológicas. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable comprende 10, 9, 8, 7, 6 o 5 o menos sensores). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo implantable comprende un primer sensor configurado para detectar temperatura y un segundo sensor configurado para detectar oxígeno. Los cambios en ambas condiciones fisiológicas se pueden codificar en las ondas ultrasónicas de retrodispersión, que se pueden descifrar por un sistema informático externo.

En algunas realizaciones, el sensor incluye un detector óptico. Una fuente de luz (tal como un diodo emisor de luz o un láser emisor de superficie de cavidad vertical (VCSEL)) emite una luz, que se detecta por el detector óptico. La

cantidad de luz detectada por el detector óptico es indicativa de la condición fisiológica detectada. Un terminal de entrada (como un terminal de entrada CMOS) puede recibir una señal del detector, lo que puede alterar la impedancia presentada al transductor ultrasónico. En algunas realizaciones, un circuito digital recibe la señal del circuito de terminal de entrada y opera un circuito de modulación, que modula la impedancia presentada al transductor ultrasónico. La retrodispersión ultrasónica transmitida desde el transductor ultrasónico miniaturizado al interrogador codifica así información de la condición fisiológica detectada.

La fuente de luz puede disponerse fuera del tejido, implantarse dentro del tejido, o como parte del propio dispositivo implantable (que puede ser controlado por un controlador en el ASIC). En algunas realizaciones, la fuente de luz emite luz en el rango infrarrojo cercano (p. ej., una longitud de onda de aproximadamente 780 nm a aproximadamente 2500 nm). En algunas realizaciones, se incluyen una pluralidad de fuentes de luz, que pueden emitir luz en diferentes longitudes de onda. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable se usa para espectroscopia de infrarrojo cercano, que se puede utilizar para detectar ciertos analitos en sangre o tejido intersticial, tales como glucosa. En algunas realizaciones, la fuente de luz emite luz fuera del rango infrarrojo (tal como a una longitud de onda inferior a aproximadamente 780 nm o superior a aproximadamente 2500 nm). Dado que existe un límite de distancia al transmitir luz a través del tejido (generalmente menos de aproximadamente 2 cm), generalmente es preferible incluir la fuente de luz en el dispositivo implantable cuando se utiliza el dispositivo implantable a profundidades superiores a aproximadamente 2 cm. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable se implanta a una profundidad de aproximadamente 2 cm o más (tal como aproximadamente 3 cm o más, aproximadamente 4 cm o más, o aproximadamente 5 cm o más).

La figura 9A ilustra un dispositivo implantable 902 implantado en tejido que detecta luz y emite ondas ultrasónicas de retrodispersión. El dispositivo implantable 902 recibe además ondas ultrasónicas desde un transductor ultrasónico externo (no mostrado). El dispositivo implantable recibe luz de una fuente de luz externa 904. Los cambios en la cantidad de luz detectada por el dispositivo implantable debido a cambios en una condición fisiológica modulan la retrodispersión ultrasónica. La figura 9A ilustra un sistema que comprende un dispositivo implantable que comprende un detector óptico implantado en tejido en comunicación óptica con una fuente de luz externa. En la forma más simple, el dispositivo implantable puede incrustarse en el tejido con un emisor óptico externo (luz visible, NIR, cerca del ultravioleta o de otro tipo) para la detección óptica. El emisor óptico externo puede acoplarse con un transceptor externo o puede ser un componente separado. La realización ilustrada en la figura 9A demuestra la utilización de un filtro óptico para garantizar la detección de la intensidad de una sola longitud de onda o de múltiples longitudes de onda seleccionadas. Este emisor óptico puede ser una fuente de luz monocromática o una fuente de luz de banda ancha. Además, el emisor óptico se puede implantar en el cuerpo. El emisor puede estar a bordo o implantado de forma independiente. La transmisión de potencia, la elevación de la temperatura local y el tamaño del implante deberían tenerse en cuenta al implantar el emisor óptico en el paciente.

En algunas realizaciones, la fuente de luz emite luz de banda ancha. En algunas realizaciones, la fuente de luz emite luz de banda estrecha. Por ejemplo, la fuente de luz puede incluir un filtro óptico y puede emitir luz de banda estrecha en una o más longitudes de onda predeterminadas. En algunas realizaciones, la fuente de luz emite luz de banda estrecha en una o más, dos o más, tres o más, o cuatro o más longitudes de onda diferentes. En algunas realizaciones, la fuente de luz emite luz de banda estrecha en una pluralidad de longitudes de onda diferentes, en donde se utiliza al menos una longitud de onda de luz de banda estrecha para la corrección de errores. Se ha demostrado que pulsando alternativamente luz monocromática de tres longitudes de onda en la región espectral NIR y utilizando luz NIR de una cuarta longitud de onda para corregir errores, los niveles de oxigenación del tejido se pueden monitorizar debido al comportamiento de absorción de la hemoglobina, mioglobina y citocromo aa3. Esto se muestra en la figura 9B. En la figura 9B, un dispositivo implantable 906 se implanta en el tejido y recibe luz de banda estrecha de cuatro fuentes de luz diferentes (fuente de luz 908, fuente de luz 910, fuente de luz 912 y fuente de luz 914), en donde cada fuente de luz emite una longitud de onda de luz de banda estrecha diferente. Como se ilustra, la fuente de luz 908, fuente de luz 910, fuente de luz 912 y fuente de luz 914 están situadas externas al tejido. El dispositivo implantable 906 recibe además ondas ultrasónicas desde un transductor ultrasónico externo (no mostrado). Los cambios en la cantidad de luz detectada por el dispositivo implantable debido a cambios en una condición fisiológica modulan la retrodispersión ultrasónica.

Las mediciones de analitos también se pueden realizar mediante medios distintos de la espectroscopia NIR. Un ejemplo de ello es el uso de optodos para la detección química. Se debe considerar y tener en cuenta la dispersión cuando se utiliza luz fuera de la región espectral NIR.

La figura 9C ilustra un dispositivo implantable 916 que comprende la fuente de luz 918. El dispositivo implantable incluye además un detector de luz (no mostrado), que puede recibir luz desde la fuente de luz 918. El dispositivo implantable 906 recibe además ondas ultrasónicas desde un transductor ultrasónico externo (no mostrado), que puede alimentar el dispositivo implantable 916, incluyendo la fuente de luz 918. Los cambios en la cantidad de luz detectada por el dispositivo implantable debido a cambios en una condición fisiológica modulan la retrodispersión ultrasónica.

Los dispositivos implantables con sensores ópticos pueden resultar útiles para diversos fines. Por ejemplo, el dispositivo implantable se puede utilizar para monitorizar los niveles de oxígeno (incluidos los niveles de oxígeno en sangre o los niveles de oxígeno en el fluido intersticial) en un sujeto, monitorización de la oxigenación tumoral,

formación de imágenes cerebrales funcionales, mediciones de analitos en sangre, ingeniería de tejidos (tal como para monitorizar anoxia e hipoxia) y mediciones de pH. En algunas realizaciones, el sensor óptico se utiliza para determinar la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

En algunas realizaciones, el sensor del dispositivo implantable es un sensor de oxígeno o un sensor de pH. Un dispositivo implantable que comprende un sensor de oxígeno o un sensor de pH puede ser útil para monitorizar la concentración de oxígeno fisiológico (tal como oxígeno en sangre u oxígeno en fluido intersticial) o el pH fisiológico (tal como pH en sangre o pH de fluido intersticial). La concentración de oxígeno o el pH se pueden localizar en las proximidades del dispositivo implantable o, si se utiliza una red de dispositivos, la concentración de oxígeno o el pH medidos pueden realizarse mediante una medición fisiológica sistémica. Esto puede ser útil, por ejemplo, en la monitorización de la hipoxia o la acidemia. El dispositivo implantable puede incluir un transductor ultrasónico miniaturizado (tal como un transductor piezoeléctrico masivo, un PMUT o un CMUT), un ASIC (que puede incluir un controlador y un terminal de entrada) y un sensor de oxígeno o pH.

En algunas realizaciones, un sensor de oxígeno comprende un electrodo de Clark. Un electrodo de Clark mide el oxígeno en una superficie catalítica (tal como una superficie de platino) rodeada por una membrana y puede miniaturizarse para incluirse en un dispositivo implantable. El electrodo de Clark se puede conectar al ASIC en el dispositivo implantable, y la variación en la cantidad de oxígeno detectada por el dispositivo implantable (que puede ser oxígeno en sangre u oxígeno en fluido intersticial) puede modular la retrodispersión ultrasónica.

En algunas realizaciones, el sensor de oxígeno incluye una fuente de luz (tal como un diodo emisor de luz o un láser emisor de superficie de cavidad vertical (VCSEL)) y un detector óptico (tal como un fototransistor o una célula fotovoltaica, o una matriz de fototransistores o células fotovoltaicas). Una matriz que incluye un fluoróforo sensible al oxígeno o un fluoróforo sensible al pH está dispuesta sobre la fuente de luz y el detector de luz, o en una posición que une la fuente de luz y el detector de luz, y la cantidad de luz detectada por la fuente de luz depende de la cantidad de oxígeno o el pH del fluido circundante. Estos dispositivos pueden denominarse optrodos. La matriz puede incluir, por ejemplo, un fluoróforo sensible al oxígeno (tal como un fluoróforo de rutenio) o un fluoróforo sensible al pH en un polímero, y el aumento de oxígeno o el aumento o disminución del pH (dependiendo de la elección del fluoróforo) pueden provocar un decaimiento más rápido de la fluorescencia y una disminución de la intensidad. Este cambio de intensidad y vida útil del decaimiento de la fluorescencia dependiente del oxígeno o del pH puede ser detectado por el detector óptico. En algunas realizaciones, la matriz es un hidrogel o polímero de polidimetilsiloxano (PDMS) que contiene un fluoróforo de rutenio. En algunas realizaciones, el fluoróforo de rutenio está unido a partículas de sílice o superficies de sílice contenidas dentro de la matriz (estas pueden prepararse mediante procesos sol-gel, por ejemplo). La matriz protege el fluoróforo de los componentes del fluido extracelular e inhibe la adhesión de proteínas, células y otros desechos celulares que podrían afectar a la difusión de oxígeno hacia la matriz. Además, la encapsulación del rutenio metálico en la matriz reduce la toxicidad potencial del rutenio. La fuente de luz y/o el detector óptico pueden incluir opcionalmente un filtro para limitar la luz emitida o detectada a un ancho de banda estrecho. El ASIC puede hacer que la fuente de luz emita una señal de luz pulsada o sinusoidal, lo que hace que la fuente de luz emita la luz. La luz emitida por la fuente de luz hace que el fluoróforo de la matriz emita fluorescencia. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la fuente de luz emite una luz azul o una luz ultravioleta, y el fluoróforo puede emitir una luz naranja o roja. La intensidad de la fluorescencia y/o la vida útil (decaimiento) de la fluorescencia es función de la concentración de oxígeno o pH de la matriz, lo que se ve influenciado por el fluido circundante (p. ej., sangre o líquido intersticial). Del decaimiento de la fluorescencia, se puede determinar una constante de decaimiento de la vida útil de la fluorescencia, que puede reflejar la cantidad de oxígeno o el pH.

El uso de un pulso de luz emitido desde la fuente de luz permite observar el decaimiento de la fluorescencia o la vida útil de la fluorescencia, que depende del pH o de la concentración de oxígeno. Esto se muestra en la figura 10A. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el decaimiento de la fluorescencia (la vida útil de la fluorescencia) después de un pulso de luz de la fuente de luz se utiliza para medir la concentración de oxígeno o el pH que rodea al sensor.

El uso de una fuente de luz oscilante permite compensar la emisión de fluorescencia de la fuente de luz debido al decaimiento de la fluorescencia (vida útil de la fluorescencia). El cambio de fase entre la onda de la fuente de luz y la detección de fluorescencia depende de la concentración de oxígeno o del pH. Esto se muestra en la figura 10B. El cambio de fase ϕ se puede determinar de la siguiente manera:

$$\tan\varphi = (2\pi f) \times \tau$$

donde f es la frecuencia de oscilación de la luz emitida desde la fuente de luz, y τ es la vida útil del decaimiento de la fluorescencia (que depende de la concentración de oxígeno o pH). Por lo tanto, en algunas realizaciones se usa una fuente de luz oscilante y el cambio de fase de la fuente de luz con respecto a la fluorescencia se usa para determinar la concentración de pH u oxígeno que rodea el sensor. En la figura 10C se muestra un detector óptico de ejemplo que puede usarse para medir un cambio de fase. La fuente de luz 1002 incluye un oscilador 1004 y emite luz hacia una matriz 1006. La matriz 1006 incluye un fluoróforo sensible al oxígeno o sensible al pH, que se detecta por el detector óptico 1008. El detector óptico 1008 incluye un fotodiodo (o una matriz de fotodiodos) 1010, que transmite corriente a un módulo de conversión de corriente a tensión (tal como un amplificador de transimpedancia (TIA) o un búfer de

tensión) 1012. El detector óptico 1008 puede incluir además un amplificador 1014. Se incluye un detector de fase 1016, que puede determinar la diferencia de fase entre la luz oscilante emitida por la fuente de luz 1002 y la luz detectada por el detector óptico 1008. Se puede incluir un filtro óptico opcional (tal como un filtro de paso largo) 1018 entre la matriz 1006 y el detector óptico 1008. En algunas realizaciones, se puede pulsar una fuente de luz y se puede medir la vida útil de la fluorescencia tomando muestras de la fluorescencia al apagar la fuente de luz (es decir, desde el borde descendente del pulso).

El detector óptico detecta la luz emitida por el fluoróforo, que se lee por el ASIC. En algunas realizaciones, el ASIC modula la corriente al transductor ultrasónico miniaturizado en función de la señal sin procesar (o alguna porción de la señal sin procesar) del detector óptico, y el transductor ultrasónico miniaturizado puede emitir ondas ultrasónicas de retrodispersión que reflejan la señal detectada. En algunas realizaciones, el ASIC modula la impedancia presentada a los transductores como una representación digital de la señal sin procesar o comprimida. En algunas realizaciones, el propio ASIC calcula la concentración de oxígeno o pH y envía una señal al transductor ultrasónico miniaturizado que codifica la señal. En algunas realizaciones, el transceptor ultrasónico externo pulsa ondas ultrasónicas, lo que provoca pulsos de corriente a través del dispositivo implantable (y, a su vez, pulsos de luz). Entre los pulsos de corriente, el transductor ultrasónico miniaturizado emite el eco de retrodispersión ultrasónica.

La figura 11A ilustra una realización de un dispositivo implantable con un sensor de oxígeno o sensor de pH. El dispositivo implantable incluye un transductor ultrasónico miniaturizado 1102, un ASIC 1104 y un sensor de pH u oxígeno 1106. El sensor 1106 incluye una fuente de luz (tal como un diodo emisor de luz) 1108, una matriz 1110 sensible al pH o sensible al oxígeno, y un detector óptico 1112 (tal como un fotovoltaico, un fototransistor o cualquier otro detector óptico adecuado conocido en la técnica). La matriz 1110 incluye un fluoróforo sensible al oxígeno (para un sensor de oxígeno) o un fluoróforo sensible al pH (para un sensor de pH). De manera opcional, un filtro 1114 está dispuesto entre la fuente de luz 1108 y la matriz 1110. El filtro se puede configurar para permitir que se transmita una luz de banda estrecha a la matriz 1110. En algunas realizaciones, además de o en lugar del filtro 1114, un filtro 1116 está dispuesto entre la matriz 1110 y el detector óptico 1112. El filtro 1116 se puede configurar para permitir que una luz de banda estrecha entre en el detector óptico 1112. La fuente de luz 1108 es alimentada por un controlador 1118, y el detector óptico 1112 transmite una señal recibida por un terminal de entrada (tal como un terminal de entrada CMOS) 1120. El terminal de entrada 1120 y el controlador 1118 están conectados a un circuito digital 1122, que controla un circuito de modulación 1124 (el circuito digital puede incluir circuitos de conversión apropiados para medir y muestrear adecuadamente la señal del detector). El circuito de modulación controla la impedancia presentada al transductor ultrasónico miniaturizado 1102, que emite ondas de retrodispersión a un interrogador. El ASIC 1104 también puede incluir un circuito de potencia 1126, que proporciona potencia a los componentes del ASIC; el circuito de potencia obtiene potencia del transductor. En la realización mostrada en la figura 11A, la fuente de luz 1108 y el detector óptico 1112 están dirigidos en la misma dirección. La figura 11B ilustra una configuración alternativa del dispositivo implantable con un sensor de oxígeno o un sensor de pH, con la fuente de luz 1108 y el detector óptico 1112 dirigidos uno hacia el otro.

En algunas realizaciones, el sensor óptico se utiliza para determinar la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Por ejemplo, el sensor óptico puede incluir una membrana. La luz de la fuente de luz se enfoca en la membrana y la membrana refleja la luz, que se detecta por el detector óptico. La membrana se deforma por la presión y las deformaciones provocan variaciones en la luz reflejada.

En algunas realizaciones, un dispositivo implantable con un sensor de temperatura incluye un transductor ultrasónico miniaturizado (tal como un transductor piezoeléctrico masivo, un PMUT o un CMUT) y un sensor de temperatura (tal como un circuito de temperatura proporcional a absoluta (PTAT), un termopar o un termistor). En algunas realizaciones, el termistor es un termistor de coeficiente de temperatura negativo (NTC). En algunas realizaciones, el termistor es un termistor de coeficiente de temperatura positivo (NTC). En algunas realizaciones, el dispositivo implantable comprende además un ASIC (que incluye opcionalmente un terminal de entrada, tal como un terminal de entrada CMOS o un controlador), que puede estar integrado con o distinguible del sensor de temperatura. En algunas realizaciones, el ASIC incluye un circuito digital, un circuito de modulación o un circuito de potencia; el circuito de potencia obtiene potencia del transductor. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable no incluye un ASIC. La impedancia presentada al transductor por el sensor de temperatura depende de la temperatura medida, que modula la corriente que fluye a través del transductor ultrasónico. A medida que la corriente que fluye a través del transductor ultrasónico produce cambios en la retrodispersión ultrasónica detectada por el transceptor externo, la temperatura se puede medir usando el dispositivo implantable que comprende el sensor de temperatura. Se puede utilizar el dispositivo implantable que comprende un sensor de temperatura, por ejemplo, para monitorizar la temperatura de un órgano (tal como el hígado, el estómago, el intestino delgado o grueso, los riñones, el páncreas, la vesícula biliar, la vejiga, los ovarios, útero, bazo, etc.) en un sujeto, por ejemplo durante la ablación (p. ej., ablación por radiofrecuencia, ablación por termoterapia por microondas o ablación por crioterapia) de tejido, como por ejemplo un cáncer. En algunas realizaciones, el órgano es un órgano trasplantado. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable que comprende un sensor de temperatura se usa para monitorizar la temperatura de un sitio de infección. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable con un sensor de temperatura es capaz de resolver una temperatura dentro de aproximadamente 2 °C o menos (tal como dentro de aproximadamente 1 °C o menos, o dentro de aproximadamente 0,5 °C o menos).

La figura 12A ilustra una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado 1202 (tal como un transductor piezoeléctrico masivo, un PMUT, o un CMUT) y un sensor de temperatura 1204 (tal como un circuito PTAT o un termistor). Las ondas ultrasónicas transmitidas por un interrogador hacen vibrar el transductor ultrasónico miniaturizado 1202, que genera una corriente que pasa a través del sensor de temperatura 1204. El sensor de temperatura 1204 genera una resistencia dependiendo de la temperatura del sensor 1204, que modula la corriente que fluye a través del transductor ultrasónico miniaturizado 1202. La retrodispersión ultrasónica transmitida por el transductor ultrasónico miniaturizado 1202 al interrogador depende de la impedancia del sensor y del cambio resultante en la corriente del transductor. Por lo tanto, la retrodispersión ultrasónica depende de la temperatura del sensor de temperatura 1204, que se puede utilizar para determinar la temperatura del tejido circundante.

La figura 12B ilustra una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado 1206 (tal como un transductor piezoeléctrico masivo, un PMUT o un CMUT), un sensor de temperatura 1208 (tal como un circuito PTAT o un termistor), y un ASIC 1210. El ASIC 1210 puede incluir un circuito digital 1212, que puede operar y recibir señales desde el sensor de temperatura 1208. El circuito digital 1212 también puede convertir una señal analógica del sensor de temperatura 1208 en una señal digital. El circuito digital 1212 opera un circuito de modulación 1214 (tal como un conmutador, por ejemplo un FET), que se conecta al transductor ultrasónico miniaturizado 1206. El circuito digital 1212 puede transmitir una señal al circuito de modulación 1214, una señal digital o una señal analógica, y el circuito de modulación 1214 altera la impedancia de la corriente que fluye hacia el transductor ultrasónico miniaturizado 1206. En algunas realizaciones, el circuito digital 1212 calcula la temperatura detectada por el sensor de temperatura 1208, que se codifica en la señal transmitida al circuito de modulación 1214. En algunas realizaciones, el circuito digital 1212 transmite la señal sin procesar desde el sensor de temperatura 1208 al circuito de modulación 1214. El transductor ultrasónico miniaturizado 1206 emite una onda ultrasónica de retrodispersión, que codifica la información de temperatura. El ASIC 1210 también puede incluir un circuito de potencia 1216, que puede proporcionar potencia a los componentes del ASIC; el circuito de potencia obtiene potencia del transductor. De manera opcional, el ASIC puede incluir un controlador y/o un terminal de entrada (tal como un terminal de entrada CMOS), que se puede utilizar para controlar y recopilar señales del sensor de temperatura 1208.

En algunas realizaciones, el sensor es un sensor de presión. Se puede utilizar un dispositivo implantable que comprende un sensor de presión, por ejemplo, para controlar la presión arterial, frecuencia cardíaca, inflamación del tejido, constricción vascular, síndrome compartimental, monitorización del tracto gastrointestinal (GI), recuperación de heridas, presión intraocular o presión craneal. El dispositivo implantable puede incluir un transductor ultrasónico miniaturizado (tal como un transductor piezoeléctrico masivo, un PMUT o un CMUT) y un sensor de presión. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable comprende además un ASIC (que incluye opcionalmente un terminal de entrada, tal como un terminal de entrada CMOS o un controlador), que puede estar integrado con o distinguible del sensor de presión. En algunas realizaciones, el ASIC incluye un circuito digital, un circuito de modulación o un circuito de potencia. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable no incluye un ASIC. El sensor de presión puede ser, por ejemplo, un sistema microelectromecánico (MEMS), que puede modular la corriente (que puede pasar a través del ASIC, si está presente) en respuesta a la presión aplicada.

La figura 13A ilustra una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado 1302 (tal como un transductor piezoeléctrico masivo, un PMUT, o un CMUT) y un sensor de presión 1304 (tal como un MEMS). Las ondas ultrasónicas transmitidas por un interrogador hacen vibrar el transductor ultrasónico miniaturizado 1302, que genera una corriente que pasa a través del sensor de presión 1304. El sensor de presión 1304 presenta una impedancia 1304 dependiente de la presión, que modula la corriente que regresa al transductor ultrasónico miniaturizado 1302. La retrodispersión ultrasónica transmitida por el transductor ultrasónico miniaturizado 1302 al interrogador depende de la corriente de retorno. Por lo tanto, la retrodispersión ultrasónica depende de la presión detectada por el sensor de presión 1304, que se puede utilizar para determinar la presión del tejido circundante.

La figura 13B ilustra una realización de un dispositivo implantable con un transductor ultrasónico miniaturizado 1306 (tal como un transductor piezoeléctrico masivo, un PMUT o un CMUT), un sensor de presión 1308 (tal como un MEMS), y un ASIC 1310. El ASIC 1310 puede incluir un circuito digital 1312, que puede operar y recibir señales desde el sensor de presión 1308. El circuito digital 1312 también puede convertir una señal analógica del sensor de presión 1308 en una señal digital. El circuito digital 1312 opera un circuito de modulación 1314 (tal como un conmutador, por ejemplo un FET), que se conecta al transductor ultrasónico miniaturizado 1306. El circuito digital 1312 puede transmitir una señal al circuito de modulación 1314, una señal digital o una señal analógica, y el circuito de modulación 1314 altera la impedancia presentada al transductor ultrasónico miniaturizado 1306. En algunas realizaciones, el circuito digital 1312 calcula la presión detectada por el sensor de presión 1308, que se codifica en la señal transmitida al circuito de modulación 1314. En algunas realizaciones, el circuito digital 1312 transmite la señal sin procesar desde el sensor de presión 1208 al circuito de modulación 1314. El transductor ultrasónico miniaturizado 1306 emite una onda ultrasónica de retrodispersión, que codifica la información de presión. El ASIC 1310 también puede incluir un circuito de potencia 1316, que puede proporcionar potencia a los componentes del ASIC; el circuito de potencia obtiene potencia del transductor. De manera opcional, el ASIC puede incluir un controlador y/o un terminal de entrada (tal como un terminal de entrada CMOS), que se puede utilizar para controlar y recopilar señales del sensor de presión 1308.

En algunas realizaciones, el sensor es un sensor de glucosa. La diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas en las que los niveles de azúcar en sangre están elevados durante largos períodos de tiempo, dando como resultado

deshidratación, daño cardiovascular, daño a los nervios y más. Actualmente no existe cura para la diabetes, y quienes padecen la enfermedad deben controlar constantemente sus niveles de glucosa en sangre, ya que una regulación cuidadosa de las condiciones de glucosa puede controlar las complicaciones de la diabetes. La monitorización de glucosa convencional la realizan los pacientes que utilizan una lanceta para extraer sangre y pasar la muestra de sangre a través de un monitor de glucosa. Esto es desagradable para los pacientes y la compra de lancetas y tiras reactivas puede resultar bastante costosa, ya que los pacientes diabéticos deben controlar sus niveles de glucosa de seis a siete veces al día. Los métodos alternativos de monitorización de glucosa intentan abordar el problema de la inserción repetida de agujas mediante la creación de monitores continuos de glucosa, pero estos son más caros y aún requieren la inserción de una aguja, o son no invasivos pero menos precisos. Aquí, los dispositivos implantables descritos pueden desempeñar un papel en la monitorización continua de la glucosa; un dispositivo implantado crónicamente en el que la retrodispersión está modulada por la oxidación de la glucosa podría permitir la monitorización continua de la glucosa simplemente colocando un interrogador con gel conductor sobre el cuerpo.

La monitorización electroquímica de la glucosa se ha implementado desde hace mucho tiempo con mediciones amperométricas que utilizan electrodos recubiertos con enzimas tal como la glucosa oxidasa para garantizar la especificidad. Desafortunadamente, estos dispositivos tienden a tener una vida útil corta. Los monitores continuos de glucosa subcutáneos adquiridos comercialmente a menudo solo tienen una vida útil de 3 a 7 días debido a la inestabilidad de la capa enzimática a la temperatura corporal. Para contrarrestar esto, se han desarrollado sondas no enzimáticas, tal como sensores químicos potenciométricos. Desafortunadamente, una de las principales causas de fallo de estos dispositivos es simplemente la introducción de cuerpos extraños en el tejido subcutáneo. La cuestión de la respuesta al cuerpo extraño es similar al desafío que enfrenta la implantación crónica de una interfaz neuronal. Los dispositivos implantables descritos en el presente documento, tal como dispositivos implantables recubiertos de SiC, proporcionan una solución poderosa.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable comprende un transductor ultrasónico miniaturizado (tal como un transductor piezoeléctrico masivo, un PMUT o un CMUT), un ASIC y un sensor de glucosa. El sensor de glucosa puede detectar glucosa en sangre o fluido intersticial, y la corriente que fluye desde el sensor puede depender de la concentración de glucosa detectada por el sensor. Las ondas ultrasónicas de retrodispersión emitidas por el transductor ultrasónico miniaturizado pueden codificar información sobre la concentración de glucosa. Por ejemplo, el sensor de glucosa puede tener un primer electrodo y un segundo electrodo, y se puede generar un diferencial de tensión en función de la cantidad de glucosa en el sensor. En algunas realizaciones, el primer electrodo está funcionalizado por glucosa oxidasa. En algunas realizaciones, el sensor incluye una membrana permeable a la glucosa que separa los electrodos del tejido circundante. En algunas realizaciones, el ASIC incluye un terminal de entrada (tal como un terminal de entrada CMOS) o un controlador. En algunas realizaciones, el ASIC incluye un circuito digital, un circuito de modulación o un circuito de potencia. El ASIC puede operar el sensor de glucosa para recibir una señal que depende de la concentración de glucosa en el sensor. Por ejemplo, la voltamperometría cíclica se puede utilizar para generar una tensión dependiente de la concentración de glucosa, lo cual se refleja en una señal recibida por el ASIC. En algunas realizaciones, el circuito digital opera el sensor de glucosa. La señal del sensor de glucosa se envía a un circuito de modulación (tal como un conmutador, por ejemplo un FET), que modula la impedancia presentada al transductor ultrasónico miniaturizado. En algunas realizaciones, el circuito digital controla el circuito de modulación. En algunas realizaciones, el circuito digital puede transmitir una señal sin procesar al circuito de modulación. En algunas realizaciones, el circuito digital determina la concentración de glucosa a partir de la señal sin procesar recibida del sensor de glucosa y envía una señal al circuito de modulación que codifica la concentración de glucosa determinada.

En algunas realizaciones, el sensor es un sensor de tensión (o medidor de tensión). El sensor de tensión mide cuánto se estira un material (tal como un tejido u órgano) en proporción a una longitud de referencia. Un sensor de tensión puede incluir, por ejemplo, un conductor o semiconductor de película delgada que cambia la resistencia a medida que se estira.

Fabricación de un dispositivo implantable

Los dispositivos implantables pueden fabricarse fijando un transductor ultrasónico miniaturizado (tal como un CMUT, un PMUT, o un transductor piezoeléctrico masivo) a un primer electrodo en una primera cara del transductor piezoeléctrico, y un segundo electrodo a una segunda cara del transductor piezoeléctrico, estando la primera cara y la segunda cara en lados opuestos del transductor piezoeléctrico. El primer electrodo y el segundo electrodo pueden fijarse a un circuito integrado específico de la aplicación (ASIC), que puede disponerse en una placa de circuito impreso (PCB). La fijación de los componentes a la PCB puede incluir unión por hilo, soldadura blanda, unión flip-chip o unión por protuberancias de oro. El ASIC puede incluir uno o más sensores.

Ciertos materiales piezoeléctricos pueden obtenerse comercialmente, tales como láminas de PZT metalizadas de diferentes espesores (por ejemplo, PSI-5A4E, Piezo Systems, Woburn, Massachusetts, o PZT 841, APC Internationals, Mackeyville, Pensilvania). En algunas realizaciones, una lámina de material piezoeléctrico se corta en dados en el tamaño deseado, y el material piezoeléctrico cortado en dados se fija a los electrodos. En algunas realizaciones, los electrodos se fijan a la lámina de material piezoeléctrico y la lámina de material piezoeléctrico se corta en dados al tamaño deseado con los electrodos fijados al material piezoeléctrico. El material piezoeléctrico puede

cortarse en dados usando una sierra para cortar en dados con una hoja de cerámica para cortar láminas del material piezoeléctrico en un transductor piezoeléctrico individualizado. En algunas realizaciones, se usa una cortadora láser para cortar en dados o singularizar el material piezoeléctrico. En algunas realizaciones, el grabado con patrón se usa para cortar en dados o singularizar el material piezoeléctrico.

Los electrodos pueden fijarse en la parte superior e inferior de las caras de los transductores piezoeléctricos, definiéndose la distancia entre los electrodos como la altura del transductor piezoeléctrico. Los electrodos a modo de ejemplo pueden estar compuestos de uno o más de plata, oro, platino, negro de platino, poli(3,4-etilendioxitiofeno (PEDOT), un polímero conductor (tal como PDMS o poliimida conductora) o níquel. En algunas realizaciones, el electrodo se fija al transductor piezoeléctrico mediante galvanoplastia o depositando al vacío el material de electrodo sobre la cara del transductor piezoeléctrico. En algunas realizaciones, los electrodos se sueldan al transductor piezoeléctrico usando una soldadura y un fundente adecuados. En algunas realizaciones, los electrodos se fijan al transductor piezoeléctrico usando un epoxi (tal como un epoxi de plata) o soldadura a baja temperatura (tal como mediante el uso de una pasta de soldadura).

En una realización a modo de ejemplo, se aplica pasta de soldadura a una pastilla en una placa de circuito impreso (PCB), ya sea antes o después de que el ASIC se fije a la PCB. El tamaño de la pastilla en la placa de circuito puede depender del tamaño deseado del transductor piezoeléctrico. Únicamente a modo de ejemplo, si el tamaño deseado del transductor piezoeléctrico es de aproximadamente 100 µm × 100 µm × 100 µm, la pastilla puede ser de aproximadamente 100 µm × 100 µm. La pastilla funciona como el primer electrodo del dispositivo implantable. Un material piezoeléctrico (que puede ser más grande que la pastilla) se coloca sobre la pastilla y se sujeta a la pastilla mediante la pasta de soldadura aplicada, dando como resultado un conjunto de PCB piezoeléctrico. El conjunto de PCB piezoeléctrico se calienta para curar la pasta de soldadura, uniendo de este modo el transductor piezoeléctrico a la PCB. Si el material piezoeléctrico es más grande que la pastilla, el material piezoeléctrico se corta al tamaño deseado, por ejemplo, usando una sierra para cortar obleas o una cortadora láser. Las partes no unidas del material piezoeléctrico (por ejemplo, las partes del material piezoeléctrico que no han cubierto la pastilla) se eliminan. Un segundo electrodo se fija al transductor piezoeléctrico y la PCB, por ejemplo, formando una unión por hilo entre la parte superior del transductor piezoeléctrico y la PCB, que completa el circuito. La unión por hilo se realiza usando un hilo fabricado de cualquier material conductor, tal como aluminio, cobre, plata u oro.

El circuito integrado y el transductor ultrasónico miniaturizado pueden fijarse en el mismo lado de la PCB o en lados opuestos de la PCB. En algunas realizaciones, la PCB es una PCB flexible, el circuito integrado y el transductor ultrasónico se fijan en el mismo lado de la PCB, y la PCB se pliega, dando como resultado un dispositivo implantable en el que el circuito integrado y el transductor ultrasónico están en lados opuestos de la PCB.

De manera opcional, el dispositivo o una parte del dispositivo está encapsulado en un material biocompatible (tal como un polímero biocompatible), por ejemplo, un copolímero de N-vinil-2-pirrolidinona (NVP) y metacrilato de n-butilo (BMA), polidimetilsiloxano (PDMS, por ejemplo, Sylgard 184, Dow Corning, Midland, Michigan), parileno, poliimida, nitruro de silicio, dióxido de silicio, alúmina, niobio, hidroxiapatita o carburo de silicio. El carburo de silicio puede ser carburo de silicio amorfo o carburo de silicio cristalino. En algunas realizaciones, el material biocompatible (tal como el carburo de silicio amorfo) se aplica al dispositivo mediante deposición química en fase vapor mejorada con plasma (PECVD) o pulverización catódica. La PECVD puede usar precursores tales como SiH_4 y CH_4 para generar el carburo de silicio. En algunas realizaciones, el dispositivo implantable o parte del dispositivo implantable está revestido de una cerámica (por ejemplo, alúmina o titania) o un metal (por ejemplo, acero o titanio) adecuado para implantación médica.

La figura 14 ilustra un método a modo de ejemplo para producir el dispositivo implantable descrito en el presente documento. En la etapa 1402, un ASIC se fija a la PCB. Puede aplicarse una soldadura (tal como un epoxi de plata) a la PCB (por ejemplo, en una primera pastilla dispuesta en la PCB), y el ASIC puede colocarse en la soldadura. La soldadura puede curarse, por ejemplo, calentando la PCB con el ASIC. En algunas realizaciones, la PCB con el ASIC se calienta entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 200 °C, tal como entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 170 °C, o aproximadamente 150 °C. En algunas realizaciones, la PCB con el ASIC se calienta entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 600 minutos, tal como entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 300 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 100 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 60 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 30 minutos, o aproximadamente 15 minutos. De manera opcional, el ASIC se recubre con una soldadura adicional. En la etapa 1404, un transductor piezoeléctrico (el "piezo" en la figura 14) se fija a la PCB. Puede aplicarse una soldadura (tal como un epoxi de plata) a la PCB (por ejemplo, en una segunda pastilla dispuesta en la PCB), y puede colocarse un material piezoeléctrico en la soldadura. El material piezoeléctrico puede ser un transductor piezoeléctrico completamente formado (es decir, "cortado en dados"), o puede ser una lámina de material piezoeléctrico que se corta para formar el transductor piezoeléctrico una vez fijada a la PCB. La soldadura puede curarse, por ejemplo, calentando la PCB con el material piezoeléctrico. En algunas realizaciones, la PCB con el material piezoeléctrico se calienta entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 200 °C, tal como entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 170 °C, o aproximadamente 150 °C. En algunas realizaciones, la PCB con el material piezoeléctrico se calienta entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 600 minutos, tal como entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 300 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 100 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 60 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente

30 minutos, o aproximadamente 15 minutos. El material piezoeléctrico puede cortarse usando una sierra o una cortadora láser a las dimensiones deseadas. En algunas realizaciones, el material piezoeléctrico es un sol-gel (como un sol-gel PZT) y el material de transductor puede conformarse con un grabado profundo de iones reactivos (DRIE). Aunque la figura 14 ilustra la fijación del ASIC a la PCB en la etapa 1402 antes de la fijación del material piezoeléctrico a la PCB en la etapa 1404, los expertos en la materia apreciarán que el ASIC y el material piezoeléctrico pueden fijarse en cualquier orden. En la etapa 1406, el ASIC y el transductor piezoeléctrico se unen por hilo a la PCB. Aunque el método ilustrado en la figura 14 muestra el ASIC y el transductor piezoeléctrico en la PCB después de que el ASIC y el transductor piezoeléctrico se hayan fijado a la PCB, los expertos en la materia apreciarán que el ASIC puede unirse por hilo a la PCB después de que el ASIC se haya fijado a la PCB, y puede unirse por hilo antes o después de la fijación del transductor piezoeléctrico. De manera similar, el transductor piezoeléctrico puede unirse por hilo a la PCB antes o después de la fijación o unión por hilo del ASIC a la PCB. En la etapa 1408, un sensor se fija a la PCB. El sensor puede ser cualquier sensor descrito en el presente documento. Puede aplicarse una soldadura (tal como un epoxi de plata) a la PCB (por ejemplo, en una tercera pastilla dispuesta en la PCB), y el sensor puede colocarse en la soldadura. La soldadura puede curarse, por ejemplo, calentando la PCB con el sensor. En algunas realizaciones, la PCB con el sensor se calienta entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 200 °C, tal como entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 170 °C, o aproximadamente 150 °C. En algunas realizaciones, la PCB con el sensor se calienta entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 600 minutos, tal como entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 300 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 100 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 60 minutos, entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 30 minutos, o aproximadamente 15 minutos. Aunque la figura 14 ilustra el sensor que se conecta a la PCB después de que el transductor piezoeléctrico y el ASIC se conectan a la PCB, una persona experta en la técnica entendería que el sensor se puede conectar a la PCB antes o después de que el ASIC y el transductor piezoeléctrico se conecten a la PCB. Dependiendo del tipo de sensor, el sensor puede estar unido por hilo a la PCB, lo que puede ocurrir después de conectar el sensor a la PCB, y antes o después de unir por hilo el transductor piezoeléctrico y/o ASIC a la PCB. En la etapa 1410, al menos una parte del dispositivo se recubre con un material biocompatible. Preferentemente, al menos el transductor piezoeléctrico y el ASIC se recubren con el material biocompatible. En algunas realizaciones, el sensor, o al menos una parte del sensor, no se recubre con el material biocompatible. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sensor comprende un par de electrodos que no se recubren con el material biocompatible, lo que permite a los electrodos detectar cambios en una condición fisiológica. En algunas realizaciones, el material biocompatible se cura, por ejemplo, por exposición a la luz ultravioleta o por calentamiento.

En algunas realizaciones, el dispositivo implantable está encapsulado en una película de carburo de silicio amorfo (a-SiC). La figura 15 ilustra un método para fabricar un dispositivo implantable encapsulado en una película de a-SiC. En la etapa 1502, se aplica una capa de poliimida a una superficie lisa. En la etapa 1504, se aplica una capa de a-SiC a la capa de poliimida. Esto puede hacerse, por ejemplo, usando la deposición química en fase vapor mejorada con plasma (PECVD), usando SiH_4 y CH_4 como precursores. En la etapa 1506, uno o más puertos se graban en la capa de a-SiC. En algunas realizaciones, los puertos también se graban en la capa de poliimida. Los puertos proporcionan acceso a partes del dispositivo implantable que no están encapsuladas por la a-SiC, tal como las partes de un sensor o un electrodo que entrarán en contacto con el tejido, sangre o fluido intersticial después del implante. En algunas realizaciones, el grabado comprende el grabado con iones reactivos. En la etapa 1508, el dispositivo implantable se fija a la capa de a-SiC. El dispositivo implantable puede preensamblarse antes de fijarse a la capa de a-SiC, o puede construirse sobre la a-SiC. En algunas realizaciones, una placa de circuito impreso (PCB), un transductor ultrasónico miniaturizado y un sensor se fijan a la capa de a-SiC. El transductor ultrasónico miniaturizado y el sensor no necesitan entrar en contacto directo con la capa de a-SiC, ya que pueden fijarse a la PCB. La fijación de un transductor ultrasónico miniaturizado o un sensor a la PCB puede producirse antes o después de la fijación de la PCB a la capa de a-SiC. En algunas realizaciones, la fijación del transductor ultrasónico miniaturizado o el sensor a la PCB comprende unir por hilo el transductor ultrasónico miniaturizado o el sensor a la PCB. En algunas realizaciones, el sensor incluye una parte que interactúa con los puertos grabados en la capa de a-SiC. En algunas realizaciones, un ASIC se fija a la PCB, lo que puede producirse antes o después de la fijación de la PCB a la capa de a-SiC. En la etapa 1510, una parte expuesta del dispositivo implantable se recubre con una capa de a-SiC. En algunas realizaciones, la parte expuesta del dispositivo implantable se recubre con una capa de a-SiC usando PECVD. En la etapa 1512, se estampa el dispositivo implantable encapsulado, liberando de este modo el dispositivo implantable de la capa de SiC.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Fabricación de un dispositivo implantable

En forma abreviada, las etapas de ensamblaje del dispositivo implantable son las siguientes:

1. Fijar ASIC a PCB.
2. Unir por hilo puertos ASIC a PCB.
3. Fijar elemento piezoeléctrico a PCB.
4. Unir por hilo puertos de elemento piezoeléctrico a PCB.
5. Encapsular dispositivo completo excepto electrodos de registro.

El ASIC mide 450 µm por 500 µm por 500 µm y se fabrica mediante el proceso de 65 nm de la Taiwan Semiconductor Manufacturing Company. Cada chip contiene dos transistores con 5 puertos cada uno: fuente, drenaje, puerta, centro y masa. Cada FET usa la misma masa, por lo que puede unirse a cualquier pastilla masiva, pero los transistores difieren en que el transistor recubierto en la fila superior no contiene una red de polarización de resistencia, mientras que el transistor recubierto en la fila inferior sí la contiene. El chip contiene además pastillas más pequeñas para galvanoplastia. El mismo proceso puede aplicarse a unos ASIC con una circuitería más compleja y, por lo tanto, más pastillas. Estas pastillas no se usaron en este ejemplo. Se registraron tres versiones del FET:

Dado 1: FET de canal largo con tensión umbral: 500 mV
Dado 2: FET de canal corto con tensión umbral a 500 mV
Dado 3: FET nativo con tensión umbral a 0 mV

La confirmación de las características eléctricas de estos FET se midió usando una placa de caracterización CMOS especialmente diseñada que contenía un conjunto de pastillas como *objetivos* de unión por hilo y un segundo conjunto de pastillas a las que se soldaron los hilos. Un medidor de fuente (medidor de fuente 2400, Keithley Instruments, Cleveland, OH) se usó para suministrar V_{DS} al FET y medir I_{DS}. Una fuente de alimentación ajustable (E3631A, Agilent, Santa Clara, California) se usó para modular V_{GS} y se obtuvieron las características I-V de los FET. Se midieron consistentemente curvas I-V inusuales para dados tipo 2, y tras medir la impedancia, se descubrió que el canal corto de los dados 2 provocaría un cortocircuito en el FET.

El elemento piezoeléctrico es titanato de plomo-circonio (PZT). Se adquirió como un disco de APC International y se cortó en dados de 750 µm x 750 µm x 750 µm usando una sierra de oblea (DAD3240, Disco, Santa Clara, California) con una hoja de cerámica (PN CX-010-'270-080-H). Se eligió este tamaño de mota ya que maximizaba la eficiencia de transferencia de potencia. Para más detalles, véase Seo *et al.*, Neural dust: an ultrasonic, low power solution for chronic brain-machine interfaces, arXiv: 1307.2196v1 (8 de julio de 2013).

El sustrato del dispositivo implantable integra el ASIC con el elemento piezoeléctrico y los electrodos de registro. La primera versión del dispositivo implantable usó unas PCB de diseño personalizado adquiridas en The Boardworks (Oakland, California) como sustrato. Las PCB estaban fabricadas de FR-4 y tenían aproximadamente 0,762 mm (30 milésimas de pulgada) de espesor. Las dimensiones de la placa eran de 3 mm x 1 mm. Este diseño fue el primer intento de una plataforma de comunicación y detección integrada, por lo que se eligió un tamaño y espaciamiento de pastilla que facilitara el ensamblaje a costa de un tamaño mayor. Para conservar el estado auténtico de la PCB, cada cara de la PCB incluye pastillas para el elemento piezoeléctrico o el ASIC y sus respectivas conexiones a la PCB. Adicionalmente, se colocaron dos pastillas de registro en la cara ASIC de la placa. Todos los electrodos expuestos se recubrieron con ENIG por The Boardworks. La pastilla sobre la que se asentaba el ASIC era de 500 µm por 500 µm, elegida para adaptarse al tamaño del dado. El tamaño de la pastilla objetivo de unión por hilo se eligió para que fuera de 200 µm por 200 µm y se separó aproximadamente a 200 µm del borde del dado con el fin de dar suficiente espacio para la unión por hilo (como se expone a continuación). El tamaño y el espaciado de los electrodos variaron y se optimizaron empíricamente.

En la segunda iteración del dispositivo implantable, se abordaron tres preocupaciones principales: 1 tamaño, 2) facilidad de unión por hilo, 3) implantación/comunicación. En primer lugar, para disminuir el espesor de placa, el sustrato FR-4 se reemplazó por una PCB flexible de poliimida de aproximadamente 50,8 µm (2 milésimas de pulgada) de espesor (AltaFlex, Santa Clara, California), así como disminuyendo el ASIC (Grinding and Dicing Services Inc., San José, California) hasta 100 µm. Para facilitar la unión, las muestras para ensayo de ASIC y PZT se movieron al mismo lado, con solo los electrodos de registro en la parte trasera del sustrato. Aunque colocar las muestras para ensayo de ASIC y PZT en el mismo lado de la placa impone un límite sobre cuánto puede reducirse el tamaño del sustrato, el espaciamiento entre los electrodos restringió la longitud de la placa de al menos 2 mm. Para impulsar los esfuerzos de minimización, las pastillas de unión ASIC se redujeron a 100 µm por 100 µm, pero el espaciamiento de 200 µm entre las pastillas de unión y el propio ASIC tuvo que mantenerse para proporcionar espacio para la unión por hilo. Las pastillas de fijación para la muestra para ensayo de PZT también se encogieron y se colocaron más cerca del borde de la placa, con la justificación de que la muestra para ensayo de PZT no tenía que quedar totalmente asentada en la placa, sino que podía colgar de la misma. Adicionalmente, también se modificó la localización de las pastillas en relación con el ASIC para facilitar la unión. En el diseño original, el diseño de pastilla de unión que rodea al ASIC requería que se cruzaran dos uniones por hilo. Esto no es imposible, pero es muy difícil evitar cortocircuitar las pastillas. Por lo tanto, el diseño de pastilla se cambió de manera que las uniones fueran trayectorias relativamente rectas. Por último, durante los experimentos con animales, se descubrió que la alineación del dispositivo implantable era bastante difícil. Para combatir esto, se añadieron cuatro cables de prueba de 2,54 cm (1 pulgada) que se extendían fuera de la placa, dos de los cuales conectados directamente a la fuente y el drenaje del dispositivo para captar potencia pudieron medirse y usarse como una métrica de alineación. Los otros dos cables se conectaron a la puerta y los puertos centrales con el fin de obtener una señal de verdad-terreno. Con el fin de evitar confusiones sobre qué cable pertenecía a qué puerto, las vías recibieron geometrías únicas. Véase la figura 16A.

Existía cierto temor de que los cables de prueba pudieran romperse fácilmente o desplazar fácilmente la mota si se aplicaba fuerza sobre los mismos. Por lo tanto, se diseñó una versión con trazas serpentinas. Las trazas serpentinas

(figura 16B) se han usado a menudo para permitir interconexiones deformables, ya que su estructura les permite salir en "acordeón". Conceptualmente, el diseño de trazas serpentinas puede ser a través de una serie de voladizos en serie a través de haces de conexión.

Junto con los diseños presentados, también se diseñó y ensambló una versión miniaturizada del dispositivo implantable usando ambos lados del sustrato. En este diseño, la placa mide aproximadamente 1,5 mm por 0,6 mm por 1 mm. Debido a la miniaturización de la placa, se fijó una "cola" de hilo de plata de 0,127 mm (5 milésimas de pulgada) al dispositivo para el registro. Esta versión no se probó *en vivo.*

Las muestras para ensayo de ASIC y PZT se unieron al sustrato de PCB usando adhesivos. Hay tres problemas principales al elegir un adhesivo: 1) el adhesivo necesita fijar el ASIC y el PZT con la suficiente fuerza para que la potencia ultrasónica de la unión por hilo no sacuda los componentes, 2) debido a las escalas submilimétricas y los pasos de los componentes/pastillas de sustrato, la aplicación del adhesivo se realizó de una manera relativamente precisa, y 3) el adhesivo debe ser conductor de electricidad.

El ASIC y el PZT cortado en dados se fijaron originalmente al sustrato de PCB usando una pasta de soldadura de curado a baja temperatura. La pasta de soldadura consiste en una soldadura de metal en polvo suspendida como esferas en flujo. Cuando se aplica calor, las bolas de soldadura comienzan a derretirse y fusionarse. Sin embargo, se descubrió que el curado de la pasta de soldadura a menudo daba como resultado trasladar o hacer rotar la muestra para ensayo o mota de PZT durante el reflujo. Esto presentó problemas para la alineación de PZT y la captación de potencia, así como problemas para la unión por hilo debido a que las pastillas de unión ya no se colocaban adecuadamente desde el chip. Sin embargo, se descubrió que un epoxi de plata de dos partes, que consiste simplemente en partículas de plata suspendidas en epoxi, fue capaz de curar sin recolocar el chip o la muestra para ensayo de PZT. Por lo tanto, el ASIC y el PZT cortado en dados se pegaron sobre la PCB usando un epoxi de plata conductor de dos partes (H20E, Epotek, Billerica, Massachusetts). A continuación, las PCB se fijaron a un portaobjetos de vidrio usando una cinta Kapton (Cinta de película de poliimida 5413, 3M, San Pablo, Minnesota) y se colocó en un horno de convección a 150 °C durante 15 minutos para curar el epoxi. Aunque las temperaturas más altas podían producir un curado más rápido (figura 17), se tuvo cuidado de evitar el calentamiento del PZT por encima de 160 °C, la mitad de la temperatura de Curie del PZT. Si se calienta más el PZT se corre el riesgo de despolarizar el PZT. Se descubrió que el curado a 150 °C no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento del CMOS.

Las conexiones entre la parte superior del PZT y la PCB, así como el ASIC y la PCB, se realizaron mediante uniones por hilo de 0,025 mm (1 milésima de pulgada) de Al usando una soldadora de cuña ultrasónica (740DB, West Bond, Scotts Valley, California); en este método de unión, el hilo de Al pasa a través de la cuña del cabezal de unión y la energía ultrasónica "frota" el hilo de Al contra el sustrato, generando calor por fricción. Este calor da como resultado la soldadura de los dos materiales entre sí.

La unión por hilo al ASIC fue un desafío para evitar cortocircuitos debidos al tamaño de las pastillas de CMOS y el tamaño del pie de la unión por hilo. Este problema se acentuó debido a la colocación de los objetivos de unión por hilo en la primera versión de la placa de dispositivo implantable, lo que obligó a los pies de dos uniones a colocarse a través de la anchura más pequeña de la pastilla de ASIC en lugar de la longitud. Aunque se disponía de hilo de oro más delgado para usar en la unión, la dificultad de unir oro termosónicamente con una soldadora de cuña hizo que no fuera práctico usar hilos de oro para unir con este equipo. Además, con el fin de unir por hilo de manera eficaz, es importante tener un sustrato plano y fijo; por lo tanto, este diseño original de tener ASIC y PZT en diferentes lados de la placa a menudo provocaba problemas durante el proceso de unión por hilo en la primera versión de placas implantables. Por lo tanto, las elecciones de diseño de sustrato realizadas en la segunda iteración del dispositivo implantable (moviendo ASIC y PZT al mismo lado, recolocando las pastillas para proporcionar trayectorias rectas a los objetivos de unión por hilo) mejoraron enormemente el rendimiento de la unión por hilo.

Por último, debido a que se usó una soldadora ultrasónica, se descubrió que la unión al PZT daba como resultado una acumulación de carga que dañaría el chip una vez que el PZT estuviera completamente unido al sustrato. Para evitar esto, los cables de prueba de fuente y drenaje del dispositivo se descargaron a tierra directamente antes de unir por hilo el PZT.

La etapa final del ensamblaje del dispositivo implantable es la encapsulación. Esta etapa logra dos objetivos: 1) aislamiento del PZT, pastillas de unión y ASIC de entornos acuosos y 2) protección de las uniones por hilo entre la muestra para ensayo de ASIC/PZT y la PCB. Al mismo tiempo, debe haber algún método para impedir o evitar que el encapsulante recubra los electrodos de registro. Adicionalmente, el encapsulante no debe impedir la implantación del dispositivo. Por último, aunque no es crucial, es interesante elegir un encapsulante que sea ópticamente transparente de manera que el dispositivo pueda inspeccionarse en busca de defectos físicos si se produjera algún daño durante el encapsulado.

El primer encapsulante usado fue Crystalbond (509', SPI Supplies, West Chester, Pensilvania). Crystalbond es un adhesivo que es sólido a temperatura ambiente, pero comienza a ablandarse a 71 °C y se funde en un líquido viscoso a 121 °C. Al quitar el calor del Crystalbond, vuelve a solidificarse en unos minutos, permitiendo un buen control. Para encapsular el dispositivo implantable, se rasuró una pequeña escama de Crystalbond con una navaja y se colocó

directamente sobre el dispositivo. A continuación, la placa se calentó usando una pletina calefactora, llevando en primer lugar la temperatura a aproximadamente 70 °C cuando la escama comenzó a deformarse y, a continuación, aumentando lentamente la temperatura hasta que el Crystalbond se volvió completamente líquido. Una vez que el borde de la gota de Crystalbond líquido se expandió más allá de la unión por hilo más lejana, pero no de la pastilla de registro, la pletina calefactora se apagó y la placa se movió rápidamente de la pletina a un mandril de enfriamiento donde el Crystalbond volvió a solidificarse.

Aunque el CrystalBond fue eficaz, se descubrió que el epóxido curable con UV podría ofrecer una mejor selectividad y biocompatibilidad, así como un curado rápido. En primer lugar, se probó un acrílico curable con luz (3526, Loctite, Dusseldorf; Alemania), que cura con la exposición a la luz ultravioleta. Se usó una aguja de coser como aplicador para obtener una alta precisión y el epoxi se curó con un punto láser de 405 nm durante 2 minutos. Este epoxi funcionó bien, pero no era de grado médico y, por lo tanto, no era adecuado para un implante biológico. Por lo tanto, se probó un epoxi curable UV de grado médico (OG116-31, EPO-TEK, Billercia, MA). El epoxi se curó en una cámara UV (Flash, Asiga, Anaheim Hills, California) con 92 mW/cm^2 a 365 nm durante 5 minutos. Aunque este epoxi era ligeramente menos viscoso que el epoxi Loctite, el uso de una aguja de coser de nuevo como aplicador permitió una encapsulación selectiva. Como aislante y mecanismo de protección de las uniones por hilo, el epoxi fue muy eficaz, pero se descubrió que tenía fugas durante una inmersión prolongada en agua (~ 1 hora). Se consideró un segundo epoxi de grado médico que ofreció estabilidad hasta por un año, (301-2, EPO-TEK, Billerica, Massachusetts), pero se descubrió que no era lo suficientemente viscoso y requería horneado para curar. A pesar de la inestabilidad del epoxi UV, la duración del uso fue adecuada para experimentos agudos *en vivo*.

Para mejorar la estabilidad del encapsulante, el parileno-C también se consideró como material de encapsulación. El parileno-C es un polímero biocompatible aprobado por la FDA que es química y biológicamente inerte, una buena barrera y aislante eléctrico, y extremadamente conforme cuando se deposita vapor. La deposición de vapor del parileno-C se logra vaporizando el dímero de parileno-C en polvo a temperaturas superiores a 150 °C. El dímero de parileno-C vapor se calienta, a continuación, a 690 °C con el fin de que se produzca la pirólisis, escindiendo el dímero de parileno-C en monómeros. A continuación, el monómero llena la cámara, que se mantiene a temperatura ambiente. El monómero se polimeriza casi instantáneamente una vez que entra en contacto con cualquier superficie. Para todos los dispositivos, el parileno-C se depositó usando un sistema de deposición de parileno (SCS Labcoter 2 Parylene Deposition System, Specialty Coating Systems, Indianápolis, Indiana) con los parámetros mostrados en la tabla 1. Téngase en cuenta que la tabla indica que la temperatura del indicador de cámara es de 135 °C. Esto es distinto de la temperatura de cámara real; más bien, el indicador de cámara es simplemente el indicador de vacío de la cámara de proceso. Es importante mantener la temperatura al menos a 135 °C para evitar que el parileno se deposite sobre el indicador. Para el primer lote de placas FR-4, el parileno se abordó por selectividad usando cinta Kapton para ocultar los electrodos. Sin embargo, se descubrió que debido al pequeño paso entre los electrodos de registro y los objetivos de unión por hilo de ASIC, no había suficiente área de superficie para que la cinta se fijara bien a la placa y a menudo se resbalaba, dando como resultado pastillas de electrodo recubiertas. En la segunda iteración del dispositivo implantable, se intentó un revestimiento de parileno usando una estrategia en la que se recubrió toda la placa, retirando a continuación el parileno de los electrodos con una punta de sonda. Con el fin de garantizar que se recubriera con parileno todo el dispositivo, los dispositivos implantables se dejaron suspendidos en el aire humedeciéndolos entre dos pilas de portaobjetos de vidrio.

Tabla 1: Parámetros de deposición de parileno-C

Temperatura del horno	690 °C
Temperatura del indicador de cámara	135 °C
Temperatura del vaporizador	175 °C
Presión base	14 mTorr
Presión operativa	35 mTorr
Masa del parileno-C	5 g

A continuación, se proporcionan detalles adicionales para la fabricación del dispositivo implantable.

Antes de comenzar a trabajar con las PCB, ASIC o muestras para ensayo de PZT, se prepararon dos portamuestras para las placas de polvo. Para hacerlo, simplemente se tomaron dos portaobjetos de vidrio (los portaobjetos de 3 mm × 1 mm × 1 mm funcionaban bien) y se colocó una tira de cinta de doble cara en el portaobjetos longitudinalmente. La cinta se usará para fijar las motas de polvo en su lugar de manera que puedan realizarse el resto de las etapas. En uno de los portaobjetos, también se añadió un trozo de cinta Kapton (3M) con el lado adhesivo hacia arriba encima de la cinta de doble cara. Este portaobjetos será el portaobjetos usado para el curado, ya que la alta temperatura del curado puede provocar problemas con el adhesivo de la cinta de doble cara.

A continuación, se mezcla una pequeña cantidad de pasta de plata pesando una proporción 1:1 de la parte A y la parte B en un bote de pesaje. No se necesita una gran cantidad de epoxi de plata para el proceso de ensamblaje. A continuación, se muestran aproximadamente 10 g de epoxi (5g de cada parte) que es más que suficiente para tres

placas. Téngase en cuenta que el epoxi de plata mixta tiene una vida útil de dos semanas si se coloca a 4 °C. Por lo tanto, los restos de epoxi pueden y deben refrigerarse cuando no se usen. Adicionalmente, los epóxicos más antiguos (de varios días a una semana) tienden a ser ligeramente más viscosos que el epoxi nuevo, lo que puede facilitar la aplicación.

Los sustratos vienen panelados y será necesario retirarlos. Cada placa está conectada al panel en varios puntos de fijación en los cables y vías de prueba, pudiendo estos puntos de fijación cortarse usando un microbisturí (Feather Safety Razor Co., Osaka, Japón). Una vez que se ha singularizado la PCB, usando pinzas con punta de fibra de carbono o pinzas de plástico ESD, se coloca la placa de circuito impreso singularizada sobre el portamuestras de alta temperatura.

El dado cortado/adelgazado se envía en una cinta de corte en dados, lo que puede dificultar la extracción del dado. Con el fin de reducir la adherencia entre el dado y la cinta, puede resultar útil deformar la cinta. Usando pinzas con punta de carbono o de plástico ESD, se presiona suavemente la cinta y se hacen funcionar las pinzas en un movimiento circular alrededor del dado. Para comprobar si se ha liberado el dado, se empuja suavemente el chip con la punta de las pinzas. Si el dado no se desprende fácilmente, se continúa presionando la cinta que rodea el chip. Una vez que se ha desprendido el chip, se coloca con cuidado el chip en el portamuestras de alta temperatura junto a su placa. Es recomendable llevar el portamuestras al chip en lugar de al revés de manera que el chip no esté en tránsito. Debe tenerse cuidado en esta etapa para evitar perder o dañar el dado. Nunca debe forzarse un dado de la cinta, ya que una fuerza excesiva puede hacer que un chip salga despedido de la cinta.

A continuación, se fija el dado usando epoxi de plata. Bajo un microscopio, se usa un alfiler o algo igualmente fino para aplicar una pequeña cantidad de epoxi de plata a la pastilla CMOS de la PCB. En esta etapa, es mejor errar por escasez de epoxi que por exceso de epoxi ya que siempre puede aplicarse más pasta de plata, pero eliminar la pasta de plata no es trivial. Pueden rasparse pequeñas cantidades de epoxi sin curar con la misma herramienta usada para la aplicación, solo para garantizar que se haya limpiado el epoxi de la herramienta.

Una vez que se ha colocado el epoxi en la pastilla, el ASIC puede colocarse sobre el epoxi. Debido a un error de CAD, se han reflejado algunos de los chips. Es importante tener cuidado de que los chips que se reflejan se hayan orientado de la manera correcta en la placa para garantizar que los hilos no se crucen durante la unión por hilo.

Una vez que los ASIC se hayan colocado correctamente en las placas, el epoxi de plata puede curarse colocándolo en un horno a 150 °C durante 15 minutos. Téngase en cuenta que se pueden utilizar diferentes temperaturas si es necesario. Véase la figura 17 para más detalles. Después de haber curado el epoxi de plata, se realiza una doble verificación de la adherencia presionando suavemente en cada dado. Si el dado se mueve, se necesitará un segundo revestimiento de epoxi de plata.

Para preparar la unión por hilo, se mueven los dispositivos del portamuestras de alta temperatura al portamuestras normal. Este cambio es necesario debido a que la adherencia de la cinta de doble cara es más fuerte que la de la cinta Kapton, por lo que la unión por hilo será más fácil. Un trozo de cinta de doble cara debería ser lo suficientemente bueno para fijar el portamuestras al portapiezas de la soldadora por hilo. Es mejor garantizar que el portapiezas no se haya recubierto previamente con cinta de doble cara de manera que los cables de prueba no se peguen accidentalmente a nada. En caso necesario, puede usarse cinta para sala blanca para sujetar adicionalmente el portamuestras.

Se garantiza que la soldadora por hilo esté en buenas condiciones haciendo uniones en el sustrato de prueba provisto usando una configuración predeterminada. Es importante garantizar que la soldadora por hilo esté en condiciones, ya que una cuña dañada no se unirá bien y de manera eficaz, solo dañará las pastillas ASIC. Las uniones directas (primera unión en el dado, segunda unión en el sustrato) deben hacerse en el siguiente orden: 1. Puerta. 2. Masa. 3. Centro. 4. Drenaje. 5. Fuente. Aunque no es fundamental que las uniones se hagan en este orden, este orden minimiza el número de reorientaciones de sustrato y evita daños accidentales en las uniones debido al cabezal de unión. Pueden realizarse pequeños ajustes de ángulo del portapiezas para facilitar la unión; es imperativo que esta unión sea lo más directa posible. En caso de que el pie de la segunda unión se levante del sustrato, puede ayudar cambiar el número de uniones a uno y volver a unir el pie. Si no puede lograrse una adherencia adecuada, una posible solución es conectar el pie de la unión y el sustrato usando epoxi de plata. Adicionalmente, los cortocircuitos provocados por el contacto de dos pies de unión pueden resolverse cortando con mucho cuidado el metal en puente usando un microbisturí.

Los parámetros de unión de trabajo conocidos pueden encontrarse en la tabla 2, a continuación. Estos parámetros son simplemente pautas y deben modificarse según sea necesario. La necesidad de un exceso de potencia (superior a 490) suele indicar un problema: debería verificarse la fijación del sustrato (tanto de la PCB al portaobjetos de vidrio como del CMOS a la PCB), el estado de la cuña y el estado de las pastillas. En el caso del estado de las pastillas, las pastillas dañadas debido a intentos previos de unión por hilo requieren normalmente mayor potencia; en algunos casos, los dispositivos pueden recuperarse, pero los intentos fallidos de unión con una potencia superior a 600 normalmente dan como resultado demasiado daño a las pastillas para una buena unión.

Tabla 2: Parámetros de Westbond 7400B A1 para ASIC

Unión #	Potencia	Tiempo
1 (ASIC)	420	40 ms
2 (sustrato)	420	40 ms

Después de una unión por hilo, el dispositivo debe someterse a pruebas eléctricas para garantizar una unión adecuada. Si se usa un dado de tipo 1, las características I-V deben ser aproximadamente como se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Características I-V habituales para dado tipo 1 bajo V_{ds} = 0,1 V

V_{gs}	I_{ds}
0 V	0,5 µA
0,1 V	0,74 µA
0,2 V	10,6 µA
0,3 V	51,4 µA
0,4 V	0,192 mA
0,5 V	0,39 mA
0,6 V	1,14 mA
0,7 V	1,55 mA
0,8 V	1,85 mA

Si las características I-V no parecen correctas, un método valioso para la resolución de problemas es comprobar las resistencias entre el drenaje y el centro, la fuente y el centro, y el drenaje y la fuente. Si el dado funciona correctamente, debe esperarse una resistencia de aproximadamente 90 kΩ entre el drenaje y el centro y la fuente y el centro, y de aproximadamente 180 kΩ entre el drenaje y la fuente.

Después de confirmar que el FET está conectado adecuadamente, debe fijarse la muestra para ensayo de PZT. Esto se hace de manera similar a la fijación del ASIC: se coloca una pizca de epoxi de plata con una aguja de coser en la pastilla adecuada. Es mejor poner la pizca de epoxi en el borde posterior de la pastilla (hacia el final de la placa), ya que la muestra para ensayo de PZT no se centrará en la pastilla, pero empujando hacia atrás de manera que la muestra para ensayo cuelgue de la placa. Téngase en cuenta que la polaridad de la muestra para ensayo de PZT tiene un pequeño efecto en su eficiencia. Para determinar si la muestra para ensayo está o no en la posición correcta, se comprueba si la cara inferior es más grande que la cara superior. Debido a la trayectoria de la sierra para cortar en dados, la parte inferior de la muestra para ensayo, es ligeramente más grande que la parte superior de la muestra para ensayo. Por lo tanto, los bordes de la cara inferior pueden verse desde una vista de arriba hacia abajo, colocándose a continuación la muestra para ensayo en la misma orientación que tenía cuando se cortó en dados el disco.

La unión por hilo del PZT se realiza de manera similar al ASIC (unión directa, del PZT a la PCB). Sin embargo, un cambio crucial es que las vías de drenaje y fuente deben estar conectadas a tierra. Hay un puerto de conexión a tierra junto al Westbond, al que puede accederse a través de un conector banana. Como pauta, se sabe cómo funcionan los parámetros mostrados en la Tabla 4.

Tabla 4: Parámetros de Westbond 7400B A1 para PZT

Unión #	Potencia	Tiempo
1 (PZT)	390	40 ms
2 (sustrato)	490	40 ms

Una unión exitosa puede requerir varios intentos dependiendo de lo bien que se fije la muestra para ensayo de PZT al sustrato. Cuantos más intentos se hagan, peor se vuelve la estructura mecánica del PZT (el recubrimiento de plata se dañará), por lo que es mejor intentar optimizar rápidamente el proceso. Las uniones que fallan debido al desprendimiento del pie implican, en general, una potencia insuficiente. Las uniones que fallan debido a que el hilo se rompe en el pie implican, en general, demasiada potencia.

Después de realizar una unión exitosa, siempre es bueno hacer otra prueba eléctrica para garantizar que la unión del PZT no haya dañado el ASIC.

Como etapa final, los hilos de prueba se soldaron a las vías y encapsularon el dispositivo. Los hilos de prueba son hilos de plata de 0,08 mm (3 milésimas de pulgada). Téngase en cuenta que estos hilos están aislados: el aislamiento puede quitarse colocando el hilo cerca de una llama (no en la llama) y observando cómo el plástico se derrite y

retrocede.

Después de soldar los hilos, el dispositivo puede encapsularse a continuación. El encapsulante es un epoxi curable con UV de grado médico OG116-31 y debe dispensarse usando una aguja de coser. Un método eficaz es poner una gota grande de epoxi sobre la muestra para ensayo de PZT y una gota grande sobre el ASIC. Usando una aguja limpia, se empuja la gota sobre la placa de manera que toda la parte superior de la placa quede recubierta. El epoxi debe humedecer la placa, pero no derramarse debido a su tensión superficial. Una vez que se recubre el cuerpo principal de la placa, también deben recubrirse las vías, así como las caras laterales del piezo. A continuación, la placa puede curarse en una cámara de UV durante aproximadamente 5 minutos. Se ha descubierto que los hilos de prueba ocasionalmente pueden entrar en contacto con algo en la cámara de UV y cortocircuitar el ASIC. Por lo tanto, antes de poner la placa en la cámara, es bueno envolver los hilos o colocarlos en algo de cinta con el fin de aislarlos de cualquiera de las superficies de cámara.

Después del curado, debe recubrirse la parte trasera. En particular, la muestra para ensayo de PZT expuesta que cuelga de la placa, así como la parte trasera de las vías de prueba y las dos vías en la parte trasera de la placa que conectan los electrodos a la parte superior de la placa. Esta parte puede ser un poco complicada debido al pequeño espacio entre las vías traseras y los electrodos, por lo que es mejor comenzar con una cantidad muy pequeña de epoxi y colocarlo cerca del borde de la placa, arrastrando a continuación el epoxi hacia las vías. La parte trasera de la placa debe curarse de la misma manera que la parte superior. Una vez que la placa esté completamente encapsulada, debe realizarse una prueba eléctrica final y, una vez superada, el dispositivo implantable está ahora completo.

Ejemplo 2 - Configuración para probar dispositivos implantables

Probar dispositivos implantables siempre ha sido complicado debido a la delgadez de los cables de prueba que se extienden desde la placa. La colocación y extracción de estas vías para las mediciones I-V a menudo han dado como resultado la extracción de los cables del cuerpo del dispositivo. Además, debido a los cables de prueba, es difícil realizar mediciones de prueba en tanques de agua; ya que los dispositivos electrónicos expuestos al agua podrían dar como resultado cortocircuitos. Con el fin de evitar este problema, se diseñó una PCB para que sirviera como banco de pruebas para las mediciones de dispositivos implantables. La PCB (Bay Area Circuits, Fremont, California) estaba fabricada de FR-4 y 1,52 mm (60 milésimas de pulgada) de espesor; incluye cuatro vías, distribuidas en la placa para que coincidan con el diseño de la versión de dos placas de dispositivos implantables.

Unos pines de cabezal de oro (Pin Strip Header, 3M, Austin, Tejas) se soldaron en las vías de manera que se extendieran desde la placa a ambos lados de la placa. Esto permitió colocar los dispositivos sobre el banco de pruebas e intervenir en el implantable accediendo a los pines de cabezal. A continuación, para aislar las vías, se imprimieron en 3D tapas de plástico fabricadas de tereftalato de polietileno (PETG) (Flashforge Creator X, FlashForge, Jinhua, China). Estas tapas se imprimieron con una ranura de manera que pudiera colocarse una junta tórica dentro de la ranura y crear un sello impermeable alrededor de los pines de cabezal. Las tapas se conectaron a la placa y se creó una compresión perforando orificios de 2 mm a través de la PCB y la tapa usando un micromolino (47158, Harbor Freight, Camarillo, California) y atornillando la tapa y la placa juntas. Los hilos que se extendían desde el banco de pruebas se soldaron a los pines de cabezal y, a continuación, se encapsularon los pines. Para medir la eficacia del sello, las placas se sumergieron en una solución acuosa de NaCl 6 M y se midió la resistencia entre los pines usando un Keithley 2400. Se escribió una secuencia de comandos MATLAB para registrar y representar automáticamente la resistencia a lo largo del tiempo. Una caída en la resistencia indicaría que el sello está roto. Como prueba adicional, también se colocó un trozo de papel tornasol debajo de la tapa de plástico con la intención de que, si la tapa goteaba, el papel tornasol cambiara de color. Los pines se encapsularon usando el mismo epoxi de grado médico usado para encapsular las placas de dispositivo implantable, y se depositó parileno sobre el epoxi en la parte trasera de las placas de prueba como una barrera completamente impermeable. Se midió la resistencia entre los dos pines cercanos del banco de pruebas sumergidos en una solución de agua salada en función del tiempo solo para el aislamiento de epoxi y para el aislamiento de epoxi más parileno. Sin una barrera de parileno, el epoxi comenzó a gotear, permitiendo que el agua salada cortocircuitase los pines del banco de pruebas.

Ejemplo 3 - Dispositivos implantables encapsulados en carburo de silicio

En lugar de un encapsulante de epoxi, el carburo de silicio (SiC) puede ser un material más eficaz para aislar y proteger el dispositivo implantable. El SiC está formado por la unión covalente de Si y C, que forma moléculas orientadas tetraédricamente con una longitud de unión corta y, por lo tanto, una alta fuerza de unión, lo que confiere una alta estabilidad química y mecánica. El SiC amorfo (a-SiC) ha sido bien recibido por la comunidad biomédica como material de recubrimiento, ya que puede depositarse a temperaturas mucho más bajas que las requeridas normalmente por el SiC cristalino y es un aislante eléctrico. La deposición de a-SiC se realiza, en general, a través de deposición química en fase vapor mejorada con plasma (PECVD) o pulverización catódica. La investigación en curso usando a-SiC pulverizado ha demostrado que es difícil lograr una capa de SiC sin poros. Más bien, una PECVD que usa SiH_4 y CH_4 como precursores es capaz de producir excelentes películas de SiC sin poros.

Además, el a-SiC implantado ha demostrado una excelente biocompatibilidad. Estudios anteriores han demostrado que un eje de iridio de 50 µm recubierto con a-SiC implantado en la corteza cerebral del conejo durante 20 días no

mostraba la respuesta inflamatoria crónica habitual de los macrófagos, linfocitos, monocitos reclutados en el sitio de inserción. Véase Hess *et al.*, PECVD silicon carbide as a thin film packaging material for microfabricated neuronal electrodes, Materials Research Society Symposium Proceedings, vol. 1009, doi: 10.1557/PROC-1009-U04-03 (2007).

Es interesante considerar un enfoque para los dispositivos implantables que implicaría construir los dispositivos en silicio con un encapsulante de carburo de silicio para un implante verdaderamente crónico. Un posible proceso se muestra en la figura 18. Uno de los mayores desafíos en este caso es garantizar que la PECVD de los dados de SiC no despolarice el material piezoeléctrico. Con el fin de tener películas libres de contaminación, es importante depositar a una temperatura mínima de 200 °C, pero por debajo de la temperatura de Curie del transductor piezoeléctrico.

Ejemplo 4 - Transferencia de potencia y retrodispersión de un transductor ultrasónico miniaturizado

Se realizaron una serie de experimentos con PZT debido a la relativa facilidad para obtener cristales de PZT con geometría variable. Se obtuvieron láminas de PZT metalizadas de varios espesores (PSI-5A4E, Piezo Systems, Woburn, Massachusetts y PZT 84, APC Internationals, Mackeyville, Pensilvania), con un espesor de PZT mínimo de 127 µm. El PZT se encapsuló completamente en silicio PDMS para su biocompatibilidad.

El método usado más habitualmente para cortar en dados cerámica de PZT es usar una sierra para cortar obleas en dados con una hoja de cerámica adecuada para cortar láminas de PZT en cristales de PZT individuales. La resolución mínima del corte está determinada por la entalladura de la hoja y puede ser tan pequeña como 30 µm.

Otra posible opción es usar una cortadora láser. A diferencia de la sierra para cortar en dados, el corte por láser realiza los cortes enfocando un rayo láser de alta potencia sobre un material, que derrite, vaporiza, elimina y raya la pieza. La precisión del corte por láser puede ser de hasta 10 µm y está limitada por la longitud de onda del láser. Sin embargo, para el tratamiento de muestras sensibles, tal como la cerámica de PZT, la temperatura en el lugar de los cortes puede dañar el rendimiento piezoeléctrico del material. El corte por láser de excímeros de cerámica usa láser UV para cortar con excímeros de gases nobles, pero tal cortadora láser es extremadamente cara y actualmente no hay servicios adecuados disponibles. Como resultado, se usó una sierra para cortar en dados para realizar todos los cortes.

Con el fin de conducir o extraer energía eléctrica del PZT, se realiza una conexión eléctrica a las dos pletinas superior e inferior. Los materiales habitualmente usados como electrodo para PZT son la plata o el níquel. La plata se usa, en general, para una amplia diversidad de aplicaciones no magnéticas y de CA, y la plata en forma de escamas suspendidas en una frita de vidrio normalmente se filtra sobre la cerámica y se cuece. Para aplicaciones de CC de alto campo eléctrico, es probable que la plata migre y forme un puente entre las dos pletinas. Como resultado, el níquel, que tiene buena resistencia a la corrosión y no electromigra tan fácilmente para que pueda galvanizarse o depositarse al vacío, es una alternativa.

Ambos materiales pueden soldarse con la soldadura y el fundente adecuados. Por ejemplo, la plata es soluble en estaño, pero puede usarse una soldadura cargada con plata para evitar la eliminación de la plata en el electrodo. El contenido de fósforo del niquelado puede dificultar la soldadura, pero el fundente correcto puede eliminar la oxidación superficial. Sin embargo, cuando se suelda, con el fin de evitar superar el punto de Curie y despolarizar la muestra de PZT, la temperatura de soldadura debe estar entre 240 y 300 °C. Incluso a estas temperaturas, dado que el PZT también es piroeléctrico, hay que tener cuidado de no superar 2-4 segundos el tiempo de soldadura.

Como alternativa, puede hacerse una conexión eléctrica usando epoxi de plata o soldadura a baja temperatura usando pasta de soldadura. El epoxi de plata de dos partes convencional puede proporcionar una conductividad eléctrica suficiente y puede curarse incluso a temperatura ambiente durante la noche. Sin embargo, las juntas tienden a ser frágiles y pueden romperse fácilmente durante la prueba. La unión puede reforzarse usando un epoxi no conductor como encapsulado, pero esta capa adicional presenta una carga mecánica para el PZT y puede reducir significativamente su factor de calidad. La pasta de soldadura a baja temperatura, por otro lado, sufre un cambio de fase entre la temperatura de 150 y 180 °C y puede proporcionar una gran conexión eléctrica y una fuerza de unión que es comparable a la que se logra con la soldadura flash. Por lo tanto, se usó el enfoque de soldadura a baja temperatura.

El corte en dados de obleas es capaz de cortar PZT en pequeños cristales de decenas de µm. Sin embargo, las muestras de dimensiones inferiores a 1 mm son extremadamente difíciles de manipular con pinzas y unirse. Adicionalmente, debido a la variación en la longitud del hilo usado para interactuar con las pletinas superior e inferior de los cristales de PZT (y, por lo tanto, la inductancia y capacitancia parásitas introducidas por el hilo) y la cantidad de pasta de soldadura distribuida en una serie de muestras, las mediciones del espectroscopio de impedancia fueron inconsistentes.

Por lo tanto, se fabricó una PCB FR-4 de dos capas de 0,79 mm (31 milésimas de pulgada) de espesor donde todas las interconexiones eléctricas cortocircuitan y desempolvan los parásitos de los hilos y la placa. La placa fabricada, que incluye numerosas estructuras de prueba y un módulo para caracterizar individualmente cristales de PZT de 127 µm, 200 µm y 250 µm de espesor, se muestra con dimensiones en la figura 19. Cada celda unitaria en el módulo de prueba contiene dos pastillas con dimensiones especificadas en un lado de la PCB para interactuar con los cristales

de PZT y las pastillas para componentes específicos para la comunicación de retrodispersión en el lado opuesto. El paso entre las celdas unitarias está limitado por el tamaño de los componentes específicos y es aproximadamente de 2,3 mm × 2 mm.

Con el fin de evitar manipular directamente pequeños cristales de PZT, las figuras 20A-E describen un flujo de proceso escalable para unir el PZT a la PCB. Como se muestra en la figura 20A, la pasta de soldadura se distribuye usando una bomba a presión constante y durante una cantidad de tiempo controlado en una de las pastillas del lado superior. Las pastillas son de 250 μm^2, 200 μm^2, o 127 μm^2 en función del espesor del PZT usado. La figura 20B muestra una pieza de PZT más grande que la pastilla (que puede manipularse fácilmente) colocada en la parte superior para recubrir las pastillas. La placa y el conjunto piezoeléctrico se cuecen en un horno para curar la pasta de soldadura. Por lo tanto, los cristales de PZT ahora están unidos a electrodos con protuberancias presoldados. La figura 20C muestra que una sierra para cortar obleas en dados hace un total de cuatro cortes a lo largo de los bordes de la pastilla con la pasta de soldadura usando marcadores de alineación en la placa, con áreas no unidas cayendo y dejando una matriz de pequeños cristales de PZT unidos a la PCB. La figura 20D muestra que una sola unión por hilo hace un contacto eléctrico entre la pletina superior del PZT y un electrodo en la PCB, completando el circuito. Por último, la figura 20E muestra que todo el conjunto está encapsulado en PDMS (Sylgard 184, Dow Corning, Midland, Michigan) para proteger la unión por hilo y proporcionar aislamiento.

Dado que el material piezoeléctrico es una estructura electromecánica, se caracterizaron sus propiedades eléctricas y mecánicas. A continuación, se detalla la configuración de prueba y las técnicas para realizar dichas mediciones.

Cualquier dispositivo eléctrico puede modelarse como una caja negra usando una construcción matemática denominada parámetros de red de dos puertos. Las propiedades de los circuitos se especifican mediante una matriz de números y la respuesta del dispositivo a las señales aplicadas a su entrada puede calcularse fácilmente sin resolver todas los tensiones y corrientes internas en la red. Hay varios tipos diferentes de parámetros de red de dos puertos, tales como los parámetros Z, parámetros Y, parámetros S y parámetros ABCD, etc., y la conversión entre diferentes parámetros puede obtenerse fácilmente. El aparato que permite extraer estos parámetros se denomina analizador de redes vectoriales (VNA). Un VNA incorpora acopladores direccionales para descomponer la tensión en cada puerto en ondas incidentes y reflejadas (basándose en el desajuste de impedancia) y calcular la relación entre estas ondas para calcular la dispersión o los parámetros S.

Antes de realizar mediciones usando un VNA, hay que calibrar el instrumento ya que los pares direccionales internos no son ideales. La calibración también permite mover el plano de referencia de la medición a las puntas del cable, es decir, calibrar los parásitos del cable. Hay varios estándares de calibración, pero los más usados habitualmente son los procedimientos abiertos, cortos y de calibración de carga. El esquema de medición se muestra en la figura 21. Las pinzas de cocodrilo, que se sueldan sobre los extremos del cable coaxial, se usan para interactuar con las pletinas superior/inferior. Los parásitos de las pinzas no fueron significativos por debajo de 100 MHz.

A modo de ejemplo, un VNA (E5071C ENA, Agilent Technologies, Santa Clara, California) se usó para medir las propiedades eléctricas de un cristal de PZT (250 $\mu m)^3$. Se observó que la capacitancia medida del cristal de PZT difería enormemente de la capacitancia esperada de un modelo de capacitancia de pletina paralela simple debido a las capacitancias parásitas significativas de la PCB y el dispositivo de fijación (clip y conector). Dado que los coeficientes de VNA de la etapa de calibración descrita anteriormente solo movieron el plano de medición a las puntas del cable, se usaron estructuras de calibración abiertas/cortas/de carga fabricadas en la misma placa para incluir los parásitos de la placa y el dispositivo de fijación. La respuesta de PZT medida coincidió con la respuesta esperada después de la calibración.

Usando esta técnica de calibración, la impedancia del PZT puede representarse en función de la frecuencia, como se muestra en la figura 22B. A partir de esta representación, sin embargo, es extremadamente difícil determinar si hay alguna resonancia electromecánica. Cuando se superpuso el resultado de la simulación con refuerzo de aire (sin sujeción mecánica), se notó que la espectroscopia de impedancia coincidía también con la medición en frecuencias bajas y altas, con la excepción de un pico notable a una frecuencia de resonancia de aproximadamente 6 MHz y sus armónicos. Tras sujetar y cargar un lado de PZT con la PCB (FR-4), se observó una amortiguación significativa de los picos de resonancia del refuerzo de aire. A pesar de la falta de resonancia observable en la medición, se observó un pequeño globo de aproximadamente 6 MHz, y el factor de calidad mecánica Q_{metro} pudo calcularse usando las siguientes ecuaciones,

$$Q_m = \frac{f_a^2}{2Z_r C_p (f_a^2 - f_r^2)}$$

donde f_a y f_r representan la frecuencia de antirresonancia (donde se maximiza la impedancia) y la frecuencia de resonancia (donde se minimiza la impedancia), Z_r representa una impedancia en resonancia, y C_p es la capacitancia de baja frecuencia. El factor de calidad calculado a partir de la medición es de aproximadamente 4,2 en comparación

con 5,1 en la simulación. De acuerdo con la hoja de datos, la Q descargada del PZT es -500, lo que indica que el refuerzo de FR-4 y las uniones por hilo están provocando una degradación significativa del factor de calidad. A pesar de la drástica reducción de la Q mecánica de los cristales de PZT, los experimentos mostraron que el nivel de señal retrodispersada solo disminuyó aproximadamente en ~19.

En la configuración de caracterización eléctrica, el VNA tiene un generador de señales incorporado para proporcionar la entrada necesaria para la caracterización. Con el fin de realizar la caracterización acústica del PZT, se generaron ondas acústicas y se lanzaron sobre la muestra para usarlas como entrada. Esto puede lograrse con los transductores ultrasónicos de banda ancha disponibles en el mercado.

La figura 23 muestra la composición de un transductor representativo, que consiste en un elemento activo piezoeléctrico, un refuerzo y una pletina de desgaste. El refuerzo normalmente se fabrica de un material con alta atenuación y alta densidad para controlar la vibración del transductor absorbiendo la energía que se irradia desde la cara trasera del elemento activo mientras que la pletina de desgaste se usa para proteger el elemento transductor del entorno de prueba y para servir como capa de adaptación.

Las pruebas de transferencia de potencia ultrasónica se realizaron usando la configuración casera mostrada en la figura 24. Un transductor de elemento único de 5 MHz o 10 MHz (área activa de 6,3 mm y 6,3 mm, respectivamente, ~30 mm de distancia focal, Olympus, Waltham, Massachusetts) se montó en una platina de traslación de 2 ejes controlada por ordenador (VelMex, Bloomfield, Nueva York). La salida de transductor se calibró usando un hidrófono de cápsula híbrida (HGL-0400, Onda, Sunnyvale, California). Los prototipos de ensamblaje se colocaron en un recipiente de agua de tal manera que los transductores pudieran sumergirse en el agua a una distancia de aproximadamente 3 cm directamente sobre los prototipos. Un generador de impulsos programable (33522B, Agilent Technologies Santa Clara, California) y un amplificador de radiofrecuencia (A150, ENI, Rochester, Nueva York) se usaron para accionar transductores a frecuencias específicas con trenes de pulsos sinusoidales de 10 ciclos y una frecuencia de repetición de pulsos (PRF) de 1 kHz. Las señales recibidas se amplificaron con un amplificador de radiofrecuencia (BT00500-AlphaS-CW, Tomco, Stepney, Australia), conectado a un osciloscopio (TDS3014B, Tektronix, Beaverton, Oregón) para captar señales de ultrasonido y registrarlas usando MATLAB.

La figura 25A y la figura 25B muestran una medición representativa de la potencia de salida del transductor de 5 MHz en función de la distancia entre la superficie del transductor y el hidrófono (eje z). El pico de presión en el agua se obtuvo a ~33 mm de la superficie del transductor (figura 25A), mientras que el pico reducido (con 0,3 dB/cm/MHz) fue de ~29 mm (figura 25B). La figura 26A muestra el escaneo XZ reducido de la salida de transductor, que muestra patrones tanto de haz de campo cercano como de campo lejano y una distancia de Rayleigh o un punto focal a ~29 mm, coincidiendo con el pico reducido de la figura 25B. La figura 26B muestra un escaneo transversal XY del haz en el punto focal de ~29 mm, donde el ancho de haz de 6 dB medía aproximadamente 2,2 mm.

La potencia de salida acústica integrada total del transductor a diversas frecuencias sobre el ancho de banda de 6 dB del haz se mantuvo nominalmente en un promedio temporal de pico espacial I_{SPTA} de 29,2 μW/cm^2, dando como resultado una potencia de salida total de ~1 μW en el punto focal, con una presión de rarefacción pico de 25 kPa y un índice mecánico (MI) de 0,005. Tanto el I_{SPTA} como el MI reducidos estaban muy por debajo del límite de regulación de la FDA de 720 mW/cm^2 y 1,9, respectivamente (FDA 2008).

La figura 22A muestra la eficiencia de entrega de potencia medida del prototipo completamente ensamblado con una pérdida de cable calibrada para diversos tamaños de nodo de polvo neuronal en comparación con las predicciones analíticas realizadas para esta misma configuración. Los resultados medidos coincidieron estrechamente con el comportamiento del modelo simulado en todos los tamaños de transductores, con la excepción de unas pocas dimensiones de transductor más pequeñas, probablemente debido a la sensibilidad a la posición del transductor y al ancho de haz de ultrasonido. La eficiencia medida del enlace para el cristal de PZT más pequeño (127 μm)^3 fue 2,064 x 10^{-5}, lo que resultó en 20,64 pW recibidos en el transductor nominalmente. Puede recuperarse un máximo de 0,51 μW en el transductor si la densidad de potencia de salida de transmisión se mantiene en 720 mW/cm^2. Este bajo nivel de potencia obtenido por el PZT se debe principalmente a la extrema ineficacia de los transductores de banda ancha que se usaron para los experimentos; los transductores fabricados a medida dedicados en cada dimensión del transductor con una impedancia de entrada eléctrica óptima podrían dar como resultado una mejora de más de 2 órdenes de magnitud en el nivel de potencia captada según lo previsto por el modelo de simulación.

La respuesta de frecuencia de la tensión eléctrica captada en un cristal de PZT de (250 μm)^3 se muestra en la figura 22C. La frecuencia de resonancia medida fue de 6,1 MHz, lo que coincide con el cambio en la frecuencia de resonancia prevista para un cubo debido a la relación de Poisson y el acoplamiento de modo asociado entre los modos de resonancia a lo largo de cada uno de los tres ejes del cubo. Además, el Q calculado de 4 coincidió con el Q medido eléctricamente del PZT.

El resultado experimental indica que el modelo analítico para el acoplamiento de potencia a nodos de PZT muy pequeños usando ultrasonido es preciso hasta al menos una escala de ~100 μm y probablemente inferior. Queda por ver cómo puede fabricarse un transductor antes de la pérdida de función. Téngase en cuenta que las mediciones de nodos aún más pequeños (< 127 μm) no estaban limitadas por el proceso de ensamblaje del prototipo sino por los

sustratos de PZT disponibles en el mercado. Avanzando, se usó el considerable volumen de investigaciones y técnicas que se han dedicado a los resonadores de RF micro y nanoelectromecánicos (véanse Sadek *et al.*, Wiring nanoscale biosensors with piezoelectric nanomechanical resonators, Nano Lett., vol. 10, págs. 1769-1773 (2010); Lin *et al.*, Low phase noise array-composite micromechanical wine-glass disk oscillator, IEEE Elec. Dev. Meeting, págs. 1-4 (2005)) y al transductor piezoeléctrico de película delgada (véase Trolier-McKinstry *et al.*, Thin film piezoelectrics for MEMS, J. Electroceram., vol. 12, págs. 7-17 (2004)) para facilitar transductores extremadamente pequeños (decenas de µm) y evaluar verdaderamente la teoría de escalado.

Ejemplo 5 - Formación de haz usando matriz de transductores ultrasónicos de interrogador

En este ejemplo, se presenta un sistema de formación de haz ultrasónico capaz de interrogar sensores implantables individuales a través de retrodispersión en una plataforma de registro basada en ultrasonidos distribuida. Un ASIC personalizado acciona una matriz de transductores de PZT de 7 × 2 con 3 ciclos de onda cuadrada de 32 V con un retardo de tiempo programable específico para enfocar el haz en la mota de polvo neuronal de 800 µm colocada a 50 mm de distancia. La eficiencia de conversión acústica a eléctrica medida de la mota receptora en el agua es del 0,12 % y el sistema general entrega el 26,3 % de la potencia de la fuente de alimentación de 1,8 V a la salida de accionamiento de transductor, consume 0,75 µJ en cada fase de transmisión y tiene un cambio del 0,5 % en la retrodispersión por voltio aplicado a la entrada del circuito de retrodispersión. Una mayor miniaturización tanto de la matriz de transmisión como de la mota receptora puede allanar el camino para un sistema portátil de detección y neuromodulación crónico.

En este sistema altamente distribuido y asimétrico, donde el número de dispositivos implantados supera en número a los transceptores de interrogación en un orden de magnitud, la formación de haz puede usarse para interrogar eficientemente a una multitud de dispositivos implantables. La investigación sobre algoritmos de formación de haz, compensaciones y rendimiento en la plataforma de dispositivos implantables ha demostrado que la cooperación entre diferentes interrogadores es útil para lograr una supresión de interferencias suficiente de los dispositivos implantables cercanos. Véase Bertrand *et al.*, Beamforming approaches for untethered ultrasonic neuronal dust motes for cortical recording: a simulation study, IEEE EMBC, 2014, págs. 2625-2628 (agosto de 2014). Este ejemplo demuestra una implementación de hardware de un sistema de formación de haz ultrasónico para el interrogador y el sistema de dispositivos implantables mostrado en la figura 2A. El ASIC (véase, por ejemplo, Tang *et al.*, Integrated ultrasonic system for measuring body-fat composition, 2015 IEEE International Solid-State Circuits Conference - (ISSCC) Digest of Technical Papers, San Francisco, California, 2015, págs. 1-3 (febrero de 2015); Tang *et al.*, Miniaturizing Ultrasonic System for Portable Health Care and Fitness, IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, vol. 9, n.° 6, págs. 767-776 (diciembre de 2015)), tiene 7 canales idénticos, cada uno con 6 bits de control de retardo con resolución de 5 ns para la formación de haz de transmisión, e integra desfasadores de nivel de alta tensión y un conmutador de recepción/transmisión que aísla cualquier alimentación eléctrica.

El ASIC opera con un solo suministro de 1,8 V y genera una onda cuadrada de 32 V para activar transductores piezoeléctricos usando bombas de carga integradas y desfasadores de nivel. El sistema entrega ~32,5 % de la potencia del suministro de 1,8 V a la tensión de salida de 32 V y ~81 % de 32 V a la carga de salida (cada elemento transductor es 4,6 pF). El diagrama de bloques de ASIC se muestra en la figura 2A; los detalles del circuito para permitir un consumo de energía tan bajo por medición pueden encontrarse en Tang *et al.*, Integrated ultrasonic system for measuring body-fat composition, 2015 IEEE International Solid-State Circuits Conference - (ISSCC) Digest of Technical Papers, San Francisco, California, 2015, págs. 1-3 (febrero de 2015). El ASIC se fabrica en 0,18 µm CMOS con transistores de alta tensión. El área de chip es de 2,0 mm^2 e incluye el sistema completo excepto el controlador digital, los ADC y dos condensadores de bloqueo fuera del chip.

El diseño de una matriz de transductores es una función importante de la profundidad de penetración, el tamaño de abertura y el tamaño de elemento deseados. Cuantitativamente, la distancia de Rayleigh, R, de la matriz puede calcularse de la siguiente manera:

$$R = \frac{D^2}{4\lambda}$$

donde D es el tamaño de la abertura y λ es la longitud de onda del ultrasonido en el medio de propagación. Por definición, la distancia de Rayleigh es la distancia a la que el haz irradiado por la matriz está completamente formado; dicho de otra manera, el campo de presión converge a un foco natural a la distancia de Rayleigh y, con el fin de maximizar la potencia recibida, es preferible colocar el receptor a una distancia de Rayleigh donde la dispersión del haz sea la mínima.

La frecuencia de operación se optimiza con respecto al tamaño del elemento. Un estudio preliminar en un tanque de agua ha demostrado que la máxima eficiencia energética se logra con un cristal de PZT de $(800\ \mu m)^3$, que tiene una frecuencia de resonancia de 1,6 MHz post-encapsulación, dando como resultado λ -950 µm. El paso entre cada elemento se elige para que sea un múltiplo impar de la mitad de la longitud de onda para que la formación del haz sea

eficaz. Como resultado, para esta demostración de las capacidades de formación de haz, la abertura total es ~14 mm, dando como resultado la distancia de Rayleigh de 50mm. A 50 mm, dado el tamaño de elemento de 800 µm, cada elemento está lo suficientemente lejos del campo (R = 0,17mm); por lo tanto, el patrón de haz de un elemento individual debe ser lo suficientemente omnidireccional para permitir la formación de haz.

Hay varias técnicas de formación de haz de transmisión y recepción que pueden implementarse. En este ejemplo, se elige el algoritmo de formación de haz de transmisión de retardo y suma de tiempo, de tal manera que las señales interfieran constructivamente en la dirección del objetivo. Este algoritmo es capaz de demostrar la dirección del haz y la máxima transferencia de potencia a diversos dispositivos implantables. Con el fin de adaptar la comunicación de retrodispersión a múltiples dispositivos implantables simultáneamente, podrían requerirse algoritmos más sofisticados. Estos pueden incluir formación de haz de retardo y suma, formación de haz de varianza mínima linealmente restringida, formación de haz de optimización convexa para un solo haz, formación de haz "multidifusión" con optimización convexa, formación de haz de curtosis máxima, formación de haz adaptativa robusta de respuesta sin distorsión de varianza mínima, descomposición del tensor poliádico y deconvolución de la respuesta de impulso de mota a partir de datos de dominio de tiempo de múltiples canales Rx. El tratamiento detallado de un aspecto de este problema se describe en Bertrand *et al.*, Beamforming approaches for untethered ultrasonic neuronal dust motes for cortical recording: a simulation study, IEEE EMBC, 2014, págs. 2625-2628 (agosto de 2014).

Cada uno de los 7 canales se acciona por 3 ciclos de onda cuadrada de 32 V con un retardo de tiempo programable específico de tal manera que la energía se enfoca a la distancia de observación de 50 mm. El retardo de tiempo aplicado a cada canal se calcula basándose en la diferencia en la distancia de propagación al punto de enfoque desde el centro de la matriz y la velocidad de propagación de la onda ultrasónica en el medio.

Se usó Ultrasim para caracterizar el comportamiento de propagación de la onda de ultrasonido en el agua con la matriz 1D descrita anteriormente. Los patrones de haz transversales simulados XY (figura 27A) y XZ (figura 27B) coinciden estrechamente con la medición, como se muestra, a pesar de no modelar la encapsulación PDMS.

El agua se usa como medio para medir el sistema de formación de haz, ya que presenta propiedades acústicas similares a las del tejido. Unas láminas de titanato de circonato de plomo premetalizado (PZT) (APC International, Mackeyville, Pennsylvania) se cortan en dados con una sierra de oblea en cristales de 800 µm × 800 µm × 800 µm (capacitancia paralela de 4,6 pF cada uno), que es el tamaño de cada elemento de transmisión. Cada elemento de PZT se conecta eléctricamente al canal correspondiente en el ASIC usando una lámina de cobre conductora y epoxi para el terminal inferior y una unión por hilo para el terminal superior. La matriz está encapsulada en PDMS (Sylgard 184, Dow Corning, Midland, Michigan) para proteger la unión por hilo y proporcionar aislamiento. El factor de calidad del postencapsulado de cristal de PZT es ~7. La matriz está organizada en 7 grupos de 2 × 1 elementos, con un paso de ~5/2λ ~2,3 mm. La matriz mide aproximadamente 14 mm × 3 mm. Finalmente, todo el conjunto está alojado en un tubo cilíndrico de 25 mm de diámetro y 60 mm de altura y el tubo se llena de agua.

El patrón y la salida del haz 2D de la matriz de transductores se calibran usando un hidrófono de cápsula (HGL-0400, Onda, Sunnyvale, California). El hidrófono se monta en una platina de traslación 2D controlada por ordenador (VelMex, Bloomfield, Nueva York). El hidrófono tiene un ángulo de aceptación (-6dB a 5MHz) de 30°, que es suficiente para capturar el haz dada la distancia de transmisión de 50 mm y el intervalo de escaneo (± 4 mm).

El patrón de haz transversal XY medido con la superposición de la matriz se muestra en la figura 27A. El retardo aplicado para cada transductor en la matriz (elemento) se muestra en la figura 27B. El ancho de haz de -6dB en el punto focal es de 3,2 mm ~ 3λ. La flexibilidad del ASIC permite una programación amplia y granular de los retardos. El nivel de presión pico de la matriz a 50 mm antes y después de la formación de haz es de ~6 kPa y ~20 kPa, respectivamente. El 3X en la onda de presión de salida transmitida después de la formación de haz coincide con la simulación. La simulación también verifica que la distancia de Rayleigh de la matriz es de 50 mm, como se muestra en la figura 27C.

Adicionalmente, con el fin de verificar la capacidad de interrogar a múltiples dispositivos implantables, se verificó la capacidad de dirección de haz de la matriz, como se muestra en la figura 28A (que muestra la dirección de haz en tres posiciones diferentes en el plano XY), con el retardo de tiempo para cada posición de haz mostrado debajo en la figura 28B. La dirección de haz 1D coincide estrechamente con la simulación, como se muestra en la figura 28C. Téngase en cuenta que el intervalo de dirección de haz está limitado a ± 4 mm debido a la construcción mecánica de la matriz, en lugar de la capacidad electrónica.

El hidrófono se reemplaza por un dispositivo implantable (con un transductor piezoeléctrico masivo de 800 µm × 800 µm × 800 µm) y se coloca a una distancia de transmisión de 50 mm para verificar el enlace de potencia. La tensión pico a pico de circuito abierto medida en la mota es de 65 mV, para una duración de impulso de transmisión de 2,56 µs. La potencia acústica promedio pico espacial integrada sobre el ancho de haz de -6dB en el punto focal es de 750 µW, que es el 0,005 % del límite de seguridad de la FDA. La potencia máxima que puede captarse en la mota es de 0,9 µW, dando como resultado una eficiencia de conversión acústica a eléctrica medida de 0,12 %. El resultado medido está de acuerdo con el modelo de enlace (véase Seo *et al.*, Model validation of untethered ultrasonic neuronal dust motes for cortical recording, J. Neurosci. Methods, vol. 244, págs. 114-122 (2015)). El sistema entrega el 26,3 % de la

potencia de la fuente de alimentación de 1,8 V a la salida de accionamiento de transductor (definida como eficiencia de accionamiento) y consume 0,75 µJ en cada fase de transmisión.

La capacidad de comunicación de retrodispersión ultrasónica del sistema se verifica midiendo la diferencia en el nivel de tensión de retrodispersión como entrada al circuito de retrodispersión (véase Seo *et al.*, Model validation of untethered ultrasonic neuronal dust motes for cortical recording, J. Neurosci. Methods, vol. 244, págs. 114-122 (2015)), y se ajusta con una fuente de alimentación de CC. El tiempo de transmisión y el período del sistema son 3 µs y 80 µs, dejando una ventana de -77 µs para la recepción. Se usa un elemento de 2 × 1 en el centro de la matriz para recibir la retrodispersión. La salida de los cristales de recepción se amplifica y digitaliza para su procesamiento. La sensibilidad de retrodispersión medida es de -0,5 % por voltio aplicado a la entrada del circuito de retrodispersión, que está de acuerdo con la simulación. El rendimiento general del sistema se resume en la Tabla 4.

Tabla 4: Sumario del rendimiento del sistema

Tensión de suministro	1,8 V
Tensión de salida	32 V
Número de canales	7
Frecuencia de operación	1,6 MHz
Bomba de carga + eficiencia del desfasador de nivel	26,3 %
Eficiencia acústica a eléctrica	0,12 %
Cambio de retrodispersión	0,5 %/V
Energía por fase de transmisión	0,75 µJ

Las mediciones con el sistema de formación de haz ultrasónico sugieren que la formación de haz de transmisión por sí sola puede proporcionar una relación señal a ruido (SNR) suficiente para permitir la interrogación de múltiples sensores en la plataforma de polvo neuronal. La disminución de la SNR con la miniaturización de la mota de polvo puede mitigarse en gran medida implementando la formación de haz de recepción. Además, con el fin de aumentar la velocidad de interrogación, podría explorarse un medio alternativo de multiplexación, tal como la multiplexación espacial donde se interroga a múltiples motas simultáneamente con el mismo haz de transmisión. Sin embargo, es importante considerar la compensación del diseño de sistema entre la carga de procesamiento/comunicación y el consumo de potencia. Adicionalmente, es necesaria una supresión suficiente de las interferencias de las motas de polvo cercanas para lograr la SNR requerida.

La eficiencia acústica a eléctrica al 0,12 % actualmente domina la eficiencia ($\frac{P_{captada}}{P_{\text{suministro 1,8 V}}}$) del sistema general. A pesar de la baja eficiencia del enlace eléctrico, si el ~1 % de la regulación de seguridad de la FDA (promedio pico espacial de 1,9 W/cm^2) puede emitirse, es posible captar hasta 0,92 V de tensión pico a pico y 180 µW en el transductor ultrasónico de 800 µm a 50 mm de distancia en el agua.

Además, la baja eficiencia del enlace de potencia en esta demostración se atribuye a una distancia de transmisión tan grande, según lo determinado por la abertura de la matriz y el tamaño del elemento. Para la intervención del nervio periférico, por ejemplo, la distancia de transmisión deseada es de aproximadamente 5 mm, que incluye el espesor de la piel, tejido, etc. Con el fin de estar en el campo lejano de la matriz, la abertura debe ser de ~4,4 mm. El escalado adicional de cada elemento puede reducir las dimensiones generales de la abertura de matriz y la distancia de transmisión hasta los 5 mm deseados. La simulación indica que puede lograrse una eficiencia acústica a eléctrica de hasta el 1 % en agua con un transductor ultrasónico de recepción de 100 µm.

Para la transmisión en el tejido, suponiendo una pérdida de 3 dB/cm/MHz en el tejido, la figura 29 muestra el escalado tanto de la eficiencia del enlace como del nivel de potencia recibida dada la operación al 1 % del límite de seguridad de la FDA. A pesar de esta pérdida bastante conservadora, a 100 µm, la simulación indica que es posible captar hasta 0,6 V de tensión pico a pico y 75 µW. Por lo tanto, es factible la transferencia de potencia inalámbrica en el tejido usando esta plataforma. Además, este nivel de potencia es suficiente para operar circuitos de captación de energía de baja potencia y bombas de carga altamente eficientes, de manera similar al ASIC presentado en el presente documento, para generar tensiones que sean adecuadas para estimular eléctricamente las neuronas cercanas y detectar condiciones fisiológicas usando sensores.

Ejemplo 6 - Seguimiento del movimiento y deriva de temperatura de dispositivos implantables

Se fabricó un dispositivo implantable con una placa de circuito impreso flexible (PCB) de poliimida de 50 µm de espesor con un piezocristal de transductor ultrasónico (0,75 mm × 0,75 mm × 0,75 mm) y un transistor personalizado (0,5 mm × 0,45 mm) fijado a la parte superior de la placa con una pasta de plata conductora. Las conexiones eléctricas entre los componentes se realizan usando uniones por hilo de aluminio y trazas de oro conductoras. Las pastillas de registro de oro expuestas en la parte inferior de la placa (0,2 mm × 0,2 mm) están separadas 1,8 mm y hacen contacto con el

nervio o músculo para registrar señales electrofisiológicas. Las señales registradas se envían a la entrada del transistor a través de microvías. Adicionalmente, algunos implantes estaban equipados con cables compatibles flexibles de 0,35 mm de anchura, 25 mm de longitud, con puntos de prueba para la medición simultánea de la tensión a través del piezocristal y la medición directa por cable del potencial extracelular a través del par de electrodos usado por el transductor ultrasónico (a continuación, se hace referencia a este registro directo por cable del potencial extracelular según la medición de verdad-terreno, que se usa como un control para los datos reconstruidos ultrasónicamente). Todo el implante está encapsulado en un epoxi curable con UV de grado médico para proteger las uniones por hilo y proporcionar aislamiento. Un único dispositivo implantable mide aproximadamente 0,8 mm × 3 mm × 1 mm. El tamaño de los implantes está limitado únicamente por nuestro uso de la tecnología comercial de tarjeta madre posterior de poliimida, que es comercialmente accesible para cualquier persona; confiar en técnicas de ensamblaje más agresivas con patrones de polímeros internos produciría implantes no mucho más grandes que las dimensiones del piezocristal (produciendo un implante de ~ 1 mm^3).

Una placa de transceptor ultrasónico externo interactúa con el dispositivo implantable suministrando tanto potencia (modo de transmisión (TX)) como recibiendo señales reflejadas (modo de recepción (RX)). Este sistema es una placa de transceptor programable y portátil de bajo consumo que acciona un transductor ultrasónico externo disponible en el mercado (V323-SU, Olympus, Waltham, Massachusetts). La placa de transceptor mostraba un enfoque de presión reducido a ~8,9 mm (figura 30A). El patrón de haz transversal XY demostró claramente la transición de la propagación del haz de campo cercano a campo lejano, con el haz más estrecho a la distancia de Rayleigh (figura 30B). El transductor se accionó con una señal de tensión pico a pico de 5 V a 1,85 MHz. La presión pico de rarefacción reducida medida fue de 14 kPa, resultando en un índice mecánico (MI) de 0,01. El promedio pico de pulso espacial reducido (I_{SPPA}) y el promedio de tiempo pico espacial (I_{SPTA}) de 6,37 mW/cm^2 y 0,21 mW/cm^2 a 10 kHz de repetición de pulsos fueron un 0,0034 % y un 0,03 % del límite reglamentario de la FDA, respectivamente (Administración de Alimentos y Medicamentos, 2008). La placa de transceptor fue capaz de producir hasta 32 V pico a pico y la presión de salida aumentaba linealmente con la tensión de entrada (figura 30C).

Todo el sistema se sumergió y se caracterizó en un tanque de agua hecho a medida con platinas de rotación y traslación lineal de 6 grados de libertad (DOF) manuales (Thorlabs Inc., Newton, Nueva Jersey). Se usó agua destilada como medio de propagación, que muestra una impedancia acústica similar a la del tejido, a 1,5 MRayls. Para la calibración inicial del sistema, una fuente de corriente (2400-LV, Keithley, Cleveland, Ohio) se usó para imitar señales extracelulares forzando la corriente eléctrica a densidades de corriente variables a través de hilos de platino de 0,127 mm de espesor (773000, A-M Systems, Sequim, Washington) sumergidos en el tanque. La mota de polvo neuronal estaba sumergida en el camino de la corriente entre los electrodos. A medida que se aplicaba corriente entre los hilos, surgía una diferencia de potencial entre los electrodos del implante. Esta diferencia de potencial se usó para imitar señales electrofisiológicas extracelulares durante la prueba del tanque. Para interrogar a la mota de polvo neuronal, el transductor externo emitió seis pulsos de 540 ns cada 100 µs. Estos pulsos emitidos se reflejan en la mota de polvo neuronal y producen pulsos de retrodispersión de vuelta hacia el transductor externo. Los pulsos de retrodispersión reflejados se registraron por la misma placa de transceptor. La forma de onda de retrodispersión recibida muestra cuatro regiones de interés; estas son pulsos que se reflejan desde cuatro interfaces distintas (figura 31A): 1) el límite de encapsulación agua-polímero, 2) la superficie superior del cristal piezoeléctrico, 3) el límite del piezo-PCB y 4) la parte trasera de la PCB. Como se esperaba, la amplitud de retrodispersión de las señales reflejadas desde el cristal piezoeléctrico (segunda región) cambió en función de los cambios de potencial en los electrodos de registro. Los pulsos reflejados desde otras interfaces no respondieron a los cambios de potencial en los electrodos de registro. Significativamente, los pulsos de las otras regiones no receptivas se usaron como una referencia de nivel de señal, haciendo que el sistema fuera robusto frente al movimiento o los artefactos de calor inducido (puesto que los pulsos reflejados desde todas las interfaces cambian con las perturbaciones físicas o térmicas de la mota de polvo neuronal, pero solo los pulsos de la segunda región cambian en función de las señales electrofisiológicas). En un tanque de agua el sistema mostró una respuesta lineal a los cambios en el potencial del electrodo de registro y un ruido de fondo de -0,18 mVrms (figura 31B). El intervalo dinámico general del sistema está limitado por el intervalo de entrada del transistor y es superior a > 500 mV (es decir, solo hay un cambio gradual en la corriente una vez que el transistor está completamente encendido (la entrada supera su tensión umbral) o completamente apagado). El ruido de fondo aumentó con la caída de potencia medida del haz; 0,7 mm de desalineación lo rebajaron en un factor de dos (N = 5 dispositivos, figura 31C). Este aumento inducido por desalineación lateral en el ruido de fondo constituye el desafío más significativo para los registros neuronales sin un sistema de dirección de haz (es decir, sin el uso de una matriz de transductores externos que pueda mantener el haz ultrasónico enfocado en la mota de polvo implantada y, por lo tanto, en el eje). En el eje, el dispositivo implantable convirtió la energía acústica incidente en energía eléctrica a través de la resistencia de carga del piezo con una eficiencia de -25 %. La figura 31D representa la caída fuera del eje de la tensión y potencia a una distancia de Rayleigh para el transductor usado en este ejemplo. De manera similar, la figura 31E representa el cambio en el ruido de fondo eficaz en función de la desalineación angular.

Ejemplo 7 - Enlace de comunicación digital entre el dispositivo implantable y el interrogador

Un sistema que incluye un dispositivo implantable y un interrogador que tiene una matriz de transductores se valida con una configuración de sobremesa que imita un entorno in vivo. El gel de acoplamiento de ultrasonidos sirve como un fantasma tisular debido a su impedancia acústica que es similar a la de los tejidos biológicos objetivo (aproximadamente 1,5 MRayl). Se coloca un dispositivo implantable con un transductor piezoeléctrico masivo con

conexiones directas a los dos electrodos que entran en contacto con el transductor en el fantasma tisular, y la matriz de transductores del interrogador se acopla al gel. Ambos elementos se fijan a platinas controladas con precisión para una colocación correcta. La matriz de transductores se coloca a 14 mm de la mota de polvo, que corresponde a un tiempo de vuelo de ida y vuelta de 18,6 µs suponiendo una velocidad acústica de 1.540 m/s en gel de acoplamiento de ultrasonidos. La matriz de transductores se excita con seis pulsos rectangulares de 0-32 V a 1,8 MHz, y la señal de retrodispersión se digitaliza con 2000 muestras a 17 Msps y 12 bits de resolución. Para la inspección de retrodispersión en el dominio del tiempo, las formas de onda de retrodispersión completas se filtran en tiempo real en el dispositivo y se envían al cliente a través de una conexión en serie cableada. En una operación normal, el algoritmo de extracción de modulación completo se aplica a los datos de retrodispersión en el dispositivo en tiempo real, comprimiendo la señal de retrodispersión a cuatro bytes. Los datos procesados se transmiten a través del protocolo SSP de Bluetooth a un cliente remoto y se transmiten a través de la GUI en tiempo real.

La figura 32A muestra las señales de retrodispersión filtradas captadas con la configuración experimental descrita. Las señales se captan mientras los electrodos de piezocristal de motas de polvo están en las configuraciones en corto y abierto. El cambio en la impedancia debido a la actividad del conmutador da como resultado una amplitud pico de retrodispersión que es 11,5 mV mayor en la configuración de conmutador abierta, una profundidad de modulación del 6,45 %. (figura 32B). La larga duración del eco de la mota indica que el transductor suena a pesar de una capa de refuerzo amortiguadora. Aunque la respuesta del sistema de transductores con amortiguación insuficiente propaga la señal de retrodispersión en el dominio del tiempo, la demodulación tiene éxito siempre que la retrodispersión del dispositivo implantado se capture dentro del ROI.

Usando una codificación de nivel cero sin retorno modulada por ancho de pulso, se modula un sensor de retrodispersión para enviar un mensaje ASCII predeterminado de 11 caracteres ("hello world"). La modulación de la impedancia acústica del dispositivo se logra desviando el transductor piezoeléctrico a través de un conmutador controlado digitalmente donde un nivel alto corresponde a la configuración abierta y un nivel bajo corresponde a la configuración cerrada. La figura 33 muestra los valores modulados en el transductor y los correspondientes valores de modulación extraídos del interrogador. El valor absoluto y el margen de ruido de los valores de señal extraídos dependen de una diversidad de factores, tales como la distancia, orientación y tamaño de la mota; sin embargo, la forma de onda extraída sigue siendo representativa de la señal modulada en la mota de polvo, variando un factor de escalado lineal.

La transmisión inalámbrica del valor de retrodispersión extraído del dispositivo implantable modulado por "hello world" demuestra el enlace de comunicación en tiempo real del dispositivo con los dispositivos implantados. La interrogación de un sistema de retrodispersión de dos estados proporciona una demostración sólida del enlace de comunicación inalámbrica del sistema tanto con un sensor implantable como con un cliente remoto. Este enlace de comunicación inalámbrica invita al desarrollo de sistemas de neuromodulación en bucle cerrado para conectar el cerebro con dispositivos externos.

Ejemplo 7 - Sensor de temperatura

Este ejemplo demuestra un dispositivo implantable que comprende un transductor piezoeléctrico masivo con un sensor de temperatura, es decir, un termistor. El sistema utiliza un interrogador para alimentar el dispositivo implantable mediante ondas ultrasónicas y registra la retrodispersión ultrasónica del dispositivo implantable modulada según la temperatura detectada por el sensor. Este ejemplo muestra dos tamaños de sensores según los componentes disponibles con volúmenes de 1,45 mm^3 y 0,118 mm^3. El transductor piezoeléctrico masivo puede tener un tamaño tan pequeño como 700 µm en su dimensión más grande. Los sensores individuales son capaces de resolver cambios de temperatura de ± 0,5 °C, adecuados para fines de diagnóstico y seguimiento médico. Hay una deriva de menos de 0,3 °C en las lecturas de temperatura durante 14 días en condiciones fisiológicas. Este enfoque también es compatible con sensores de temperatura más sofisticados, tal como los circuitos integrados clásicos de temperatura proporcional a absoluta (PTAT), así como enfoques de retrodispersión digital.

Cada dispositivo implantable comprende un termistor de montaje en superficie cuyos electrodos están conectados eléctricamente a los dos terminales de un cubo piezoeléctrico de titanato de circonato de plomo (PZT) con bordes de 750 µm que son perpendiculares al eje de polarización. El termistor es un termistor de coeficiente de temperatura negativo (NTC) para variar la corriente que fluye a través de los dos terminales del cristal piezoeléctrico en función de la temperatura ambiente. El contacto eléctrico y la adhesión entre los pares de electrodos del termistor y el cristal piezoeléctrico se establecen mediante la aplicación de dos distintas capas continuas de epoxi de plata eléctricamente conductor EPO-TEK H20E. Se conectó alambre de plata aislado con PFA de A-M Systems con un diámetro sin recubrimiento de 0,0762 mm (3 mils) (diámetro recubierto de 1,397 mm (5,5 mils)) a cada electrodo del termistor usando epoxi de plata para medir la tensión recolectada por el cubo piezoeléctrico durante la caracterización del tanque de agua. Todo el dispositivo implantable, excluyendo los cables, luego se recubrió con una fina capa de epoxi curable por UV EPO-TEK OG116-31 para evitar la permeación de agua que podría provocar cortocircuitos.

Para evaluar la modulación de retrodispersión que se produce en la señal de retrodispersión recibida del dispositivo implantable en función de la temperatura, se fabricó un tanque de agua en miniatura con ácido poliláctico mediante un proceso de fabricación aditiva. El tanque se construyó de manera que haya una platina para sostener una mota de

sensor adyacente a un termopar que se utiliza como entrada a un controlador PID de mesa CSI32K de Omega Systems para fines de monitorización y retroalimentación de temperatura. Se fabricó un orificio para tornillo con rosca NPT en la pared del tanque para la inserción de un elemento calefactor en el tanque. Se diseñó una segunda pieza del tanque para encajar encima del primer componente con el fin de sellar el tanque y mantener el transductor a una distancia focal de la mota. La base y la parte superior del tanque se sellaron juntas usando silicona, y la parte superior del tanque se selló con un cuadrado de película de PET de 0,127 mm (0,5 mil) de espesor para aislar térmicamente el transductor del tanque de una manera acústicamente transparente, evitando así los problemas de superposición de artefactos que se observaron cuando el transductor se sumergió en el tanque a temperaturas de agua más altas.

El método más simple para eliminar los cambios en la señal que surgen del artefacto de movimiento en sistemas de retrodispersión analógicos como este es proporcionar dos interfaces en el implante que produzcan retrodispersión: una interfaz en el transductor piezoeléctrico receptivo y una segunda interfaz en alguna unión de material invariante. Los cambios de posición u orientación que afecten a todo el implante provocarán cambios conocidos en la retrodispersión de ambas interfaces (es decir, la retrodispersión receptiva y la retrodispersión no receptiva), mientras que los cambios en la cantidad medida producirán cambios solo en la señal de retrodispersión de la interfaz receptiva (es decir, la retrodispersión receptiva). La región no receptiva (es decir, la región que no varía en relación con la temperatura) de la retrodispersión recibida se determina basándose en experimentos de calibración (y cálculos de tiempo de vuelo), y los cambios en el área bajo la curva de esta región se comparan con la modulación de retrodispersión sensible en la forma de onda de salida del sensor. Adicionalmente, se pueden utilizar algoritmos de agrupamiento para detectar automáticamente una desalineación y mapear los cambios en el cambio de retrodispersión a un cambio correspondiente en el mensurando (en preparación). Para crear una región de retrodispersión no receptiva en la salida del sensor, un reflector no receptivo, es decir, un cubo de silicio, se fijó al dispositivo implantable usando epoxi curable por UV. El cubo recién agregado se aisló eléctricamente del termistor para crear una región fija de retrodispersión en la forma de onda de salida del sensor. El dispositivo implantable se muestra en la figura 34A, con tamaños relativos de los dos dispositivos implantables (con volúmenes de 1,45 mm^3 y 0,118 mm^3) mostrados en la figura 34B.

En la figura 35 se muestra la configuración experimental para caracterización de retrodispersión de dispositivos implantables individuales. Para garantizar la estandarización en el protocolo de recolección de retrodispersión y maximizar la magnitud de la respuesta esperada, los dispositivos implantables se alinearon con el haz ultrasónico producido por el transductor de elemento único disponible comercialmente (V323-SU, Olympus) según lo evaluado por la maximización de la tensión máxima recolectado por el cristal piezoeléctrico en el dispositivo implantable. Los dispositivos implantables fueron interrogados a una frecuencia de 1,8 MHz y la retrodispersión se muestreó a 1 kHz, aunque son posibles tasas de muestreo más bajas. La distancia focal del transductor es de 0,9 cm; la distancia entre el transductor y las motas se estableció de modo que las motas estuvieran en el punto de enfoque. La temperatura dentro del tanque se reguló estrictamente mediante el controlador PID de mesa y varió de 34,5 °C a 45,5 °C en incrementos de 0,5 °C. En cada valor de temperatura, se registraron diez formas de onda de retrodispersión utilizando un osciloscopio de almacenamiento digital Agilent Tech InfiniiVision DSO-X3024A. Se observó que el tiempo de vuelo de la retrodispersión ultrasónica aumenta en función de la temperatura debido al cambio de velocidad acústica en el agua. Por lo tanto, las características de forma de onda de interés se alinearon temporalmente con una forma de onda de referencia para cada conjunto de datos de retrodispersión. La forma de onda de referencia se seleccionó como la forma de onda de retrodispersión a 44,5 °C para cada ejecución. El índice de cambio máximo en la tensión de retrodispersión con respecto a la forma de onda de referencia se encontró para cada forma de onda de prueba, la señal luego se rectificó, filtró e integró sobre índices de tiempo de interés específicos donde se produce el cambio máximo en la amplitud de la retrodispersión. Se utilizaron los mismos límites de integración para cada temperatura que se probó para una mota individual, y luego las integrales obtenidas se normalizaron con respecto a la integral obtenida de la medición de referencia.

Para verificar que los efectos observados en la modulación de retrodispersión no se deben a cambios en las propiedades del transductor externo en función de la temperatura, se realizaron pruebas de retrodispersión en un tanque de agua vacío a las temperaturas de interés. En estas condiciones de prueba no se encontraron efectos significativos de la temperatura en las formas de onda de retrodispersión recibidas. También se evaluó la deriva a largo plazo de los termistores. Se montaron cinco termistores Panasonic ERT-J1VR682J en placas de circuito impreso de prototipado individuales (Chip Quik Inc., DC0603T), se soldaron a cables y cubrieron con epoxi curable por UV. Luego se colocaron los termistores en un vaso de precipitados que contenía agua desionizada; un sistema de control de temperatura de circuito cerrado que consta de un calentador de inmersión compacto de 55 W (McMaster-Carr, 4668T51), un controlador PID de mesa Omega Systems CSI32K y un termopar se utilizaron para mantener la temperatura del agua a 45,5 °C. Se midieron los valores de resistencia de cada termistor a intervalos de aproximadamente 24 horas durante 14 días y se calculó el cambio porcentual en el valor promedio para cada termistor.

Los dispositivos implantables incluyen un termistor empaquetado 0201 SMD (Panasonic ERT-JZET202J) y un piezocristal PZT que tiene una longitud de borde de 400 µm (figura 34B, superior), o un termistor 0603 y un piezocristal PZT que tiene una longitud de borde de 750 µm (figura 34B, inferior)

La figura 36 muestra un perfil de retrodispersión típico de un dispositivo implantable que comprende tanto un reflector no receptivo como un transductor piezoeléctrico masivo conectado a un termistor. La región 1 surge del reflector no

receptivo y la región 2 surge del transductor piezoeléctrico receptivo. Ambas regiones varían con el desplazamiento y la rotación, mientras que solo la región receptiva varía con los cambios de temperatura, como se muestra.

Un único dispositivo implantable con un sensor de temperatura es capaz de producir un cambio que varía de forma monótona dependiente de la temperatura en la retrodispersión para temperaturas fisiológicamente relevantes con una precisión de 0,5 °C, como se muestra en la figura 37. Durante 14 días, se encontró que la desviación máxima en los registros medios para un termistor era de 34 Ω. La ecuación de Steinhart-Hart modela la relación entre temperatura y resistencia para un termistor NTC:

$$R = R_0 \exp[-\beta(1/T_0 - 1/T)]$$

donde R es el valor de resistencia medido a temperatura T. Para los termistores 0603 usados, el parámetro de decaimiento β es 4250 K^{-1}, y se informó que R_0 era 6,8 kΩ para una temperatura inicial T_0 = 298 K. El cambio de temperatura que corresponde a un cambio en la resistencia se puede encontrar aplicando la ecuación de Steinhart-Hart dos veces y reordenando:

$$T_2 = \beta T_0 / [T_0 \ln(\Delta R/R_0 + \exp[-\beta(1/T_0 - 1/T_1)]) + \beta]$$

donde ΔR es el cambio en los valores de resistencia R_2 -R_1 a temperaturas T_2 y T_1 respectivamente. Se encontró que el cambio en la resistencia de 34 Ω corresponde a un cambio de temperatura de 0,296 K. Este cambio de temperatura está dentro del error de medición del controlador PID.

Este ejemplo demuestra el dispositivo implantable con un sensor térmico en un sistema direccionable por ultrasonidos con un transductor ultrasónico miniaturizado tan pequeño como 700 µm en su dimensión más grande utilizando componentes disponibles comercialmente. Este método no depende de modelos empíricos de intercambio de calor para la determinación de mediciones de temperatura y, como tal, podría convertirse en una herramienta útil en mediciones de temperatura de tejidos profundos. Por completitud, se verificó que los termistores, que son un estándar de adquisición de la temperatura de la piel en medicina clínica, no exhiben una deriva significativa cuando se exponen a temperaturas fisiológicas durante períodos prolongados de tiempo. Los dispositivos implantables individuales pudieron resolver los cambios de temperatura con buena precisión a 1 cm del transductor, lo cual es importante para fines de diagnóstico y seguimiento médico. Por último, se demostró que los dispositivos implantables se pueden ensamblar utilizando componentes más pequeños y fácilmente disponibles para crear un sensor completamente submilimétrico. Dada la capacidad de penetrar centímetros de profundidad en el tejido, este enfoque proporciona una forma sencilla de detectar la temperatura del tejido profundo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable, que comprende:

un sensor (604) configurado para detectar una cantidad de un analito, un pH, una temperatura, una tensión o una presión; y
un transductor ultrasónico (602) con una longitud de aproximadamente 5 mm o menos en la dimensión más larga, **caracterizado por que** el transductor ultrasónico está configurado para recibir una corriente modulada en función de la cantidad de analito, el pH, la temperatura, la tensión, o la presión detectada por el sensor, y emitir una retrodispersión ultrasónica basada en la corriente recibida.

2. El dispositivo implantable de la reivindicación 1, en donde el transductor ultrasónico está configurado para recibir ondas ultrasónicas que alimentan el dispositivo implantable.

3. El dispositivo implantable de la reivindicación 2, en donde el transductor ultrasónico está configurado para recibir ondas ultrasónicas de un interrogador que comprende uno o más transductores ultrasónicos.

4. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

el dispositivo implantable tiene aproximadamente 5 mm o menos de longitud en la dimensión más larga; o
el volumen del dispositivo implantable es de aproximadamente 5 mm^3 o menos.

5. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sensor es:

un sensor óptico, o
un sensor óptico que comprende una fuente de luz y un detector óptico, o
un sensor óptico que comprende una matriz que comprende un fluoróforo, y

en donde la intensidad de la fluorescencia o la vida útil de la fluorescencia del fluoróforo depende de la cantidad del analito, o
un sensor óptico configurado para realizar espectroscopia de infrarrojo cercano.

6. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sensor es un sensor óptico, o un sensor óptico que comprende una fuente de luz y un detector óptico, o un sensor óptico que comprende una matriz que comprende un fluoróforo, y en donde la intensidad de la fluorescencia o la vida útil de la fluorescencia del fluoróforo depende de la cantidad del analito y el sensor óptico detecta el pH u oxígeno,

o en donde el sensor es un sensor óptico configurado para realizar espectroscopia de infrarrojo cercano y el sensor detecta glucosa
o en donde el sensor es un sensor óptico, o un sensor óptico que comprende una fuente de luz y un detector óptico y el sensor óptico detecta presión arterial o pulso.

7. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sensor es un sensor químico potenciométrico o un sensor químico amperométrico.

8. El dispositivo implantable de la reivindicación 7, en donde el sensor detecta oxígeno, pH o glucosa.

9. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sensor es un sensor de temperatura, opcionalmente en donde el sensor de temperatura es un termistor, un termopar o un circuito proporcional a la temperatura absoluta (PTAT).

10. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sensor es un sensor de presión o un sensor de tensión.

11. El dispositivo implantable de la reivindicación 10, siendo el sensor un sensor de presión, en donde el dispositivo implantable está configurado para medir la presión intraocular, presión arterial o pulso.

12. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el dispositivo implantable comprende además un circuito integrado (608), opcionalmente en donde el circuito integrado (608) comprende uno o más de un circuito de potencia (806), un controlador (812) configurado para proporcionar corriente al sensor, un terminal de entrada (814) configurado para recibir una señal del sensor, o un circuito digital (810).

13. El dispositivo implantable de la reivindicación 12, en donde el circuito integrado comprende el circuito digital, y en donde el circuito digital está configurado para operar un circuito de modulación, opcionalmente en donde el circuito digital está configurado para transmitir una señal digitalizada al circuito de modulación, en donde la señal digitalizada se basa en la cantidad detectada del analito, la temperatura, la tensión o la presión.

14. Un sistema que comprende uno o más dispositivos implantables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un interrogador que comprende uno o más transductores ultrasónicos configurados para transmitir ondas ultrasónicas al uno o más dispositivos implantables o recibir retrodispersión ultrasónica del uno o más dispositivos implantables.

15. El dispositivo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en la detección de una cantidad de un analito, un pH, una temperatura, tensión, o una presión, en donde dicho uso comprende:

recibir, de un interrogador, ondas ultrasónicas que alimentan el dispositivo implantable que comprende el transductor ultrasónico con una longitud de aproximadamente 5 mm o menos en la dimensión más larga;
convertir la energía de las ondas ultrasónicas en una corriente eléctrica;
medir la cantidad del analito, el pH, la temperatura, la tensión o la presión usando el sensor;
modular la corriente eléctrica en función de la cantidad medida del analito, el pH, la temperatura, la tensión o la presión;
transducir la corriente eléctrica modulada en una retrodispersión ultrasónica que codifica la cantidad medida del analito, el pH, la temperatura, la tensión o la presión; y
emitir la retrodispersión ultrasónica al interrogador, que comprende uno o más transductores configurados para recibir la retrodispersión ultrasónica.

FIG. 1

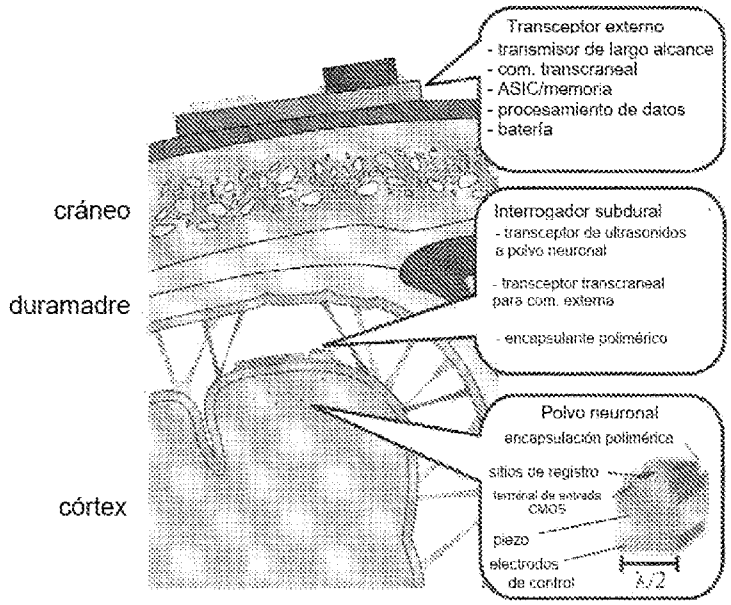

Transceptor externo
- transmisor de largo alcance
- com. transcraneal
- ASIC/memoria
- procesamiento de datos
- batería
cráneo
duramadre
córtex
Interrogador subdural
- transceptor de ultrasonidos a polvo neuronal
- transceptor transcraneal para com. externa
- encapsulante polimérico
Polvo neuronal
encapsulación polimérica
sitios de registro
terminal de entrada CMOS
piezo
electrodos de control
λ/2

FIG. 2A

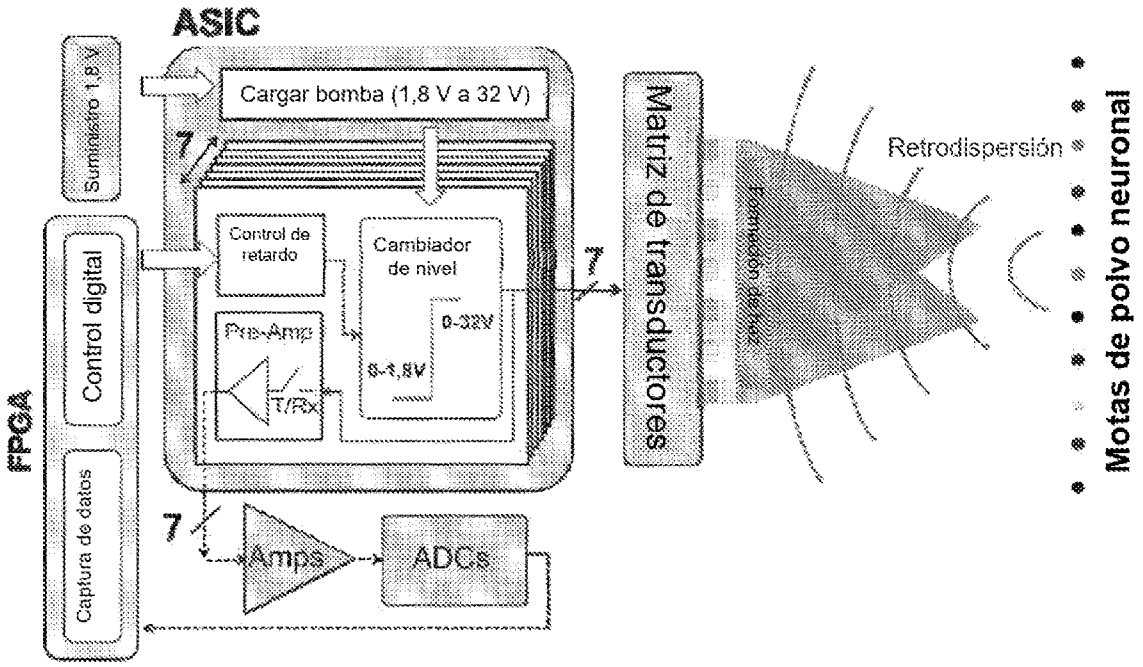

ASIC
Suministro 1,8 V
Cargar bomba (1,8 V a 32 V)
7
Control de retardo
Cambiador de nivel
Pre-Amp
T/Rx
0-32V
0-1,8V
7
Matriz de transductores
Retrodispersión
Emisión de haz
Motas de polvo neuronal
FPGA
Control digital
Captura de datos
7
Amps
ADCs

FIG. 2B

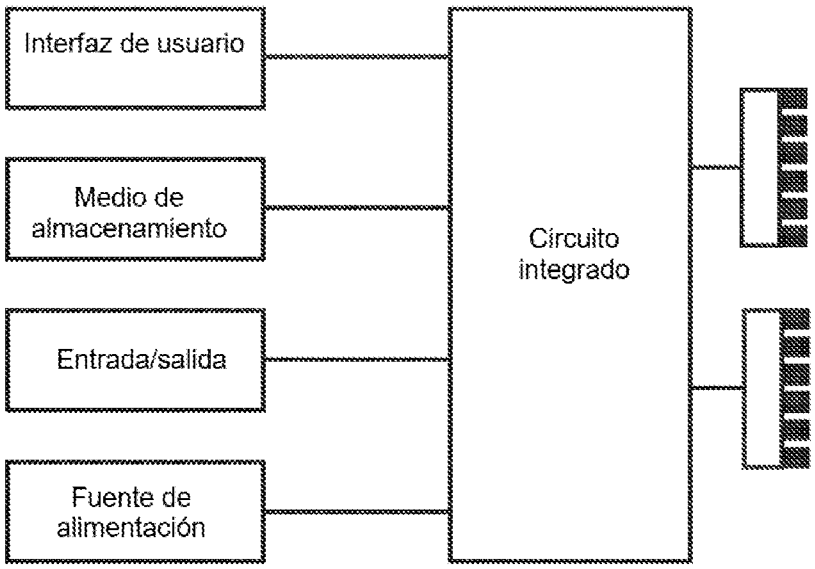

Interfaz de usuario
Medio de almacenamiento
Entrada/salida
Fuente de alimentación
Circuito integrado

FIG. 3A

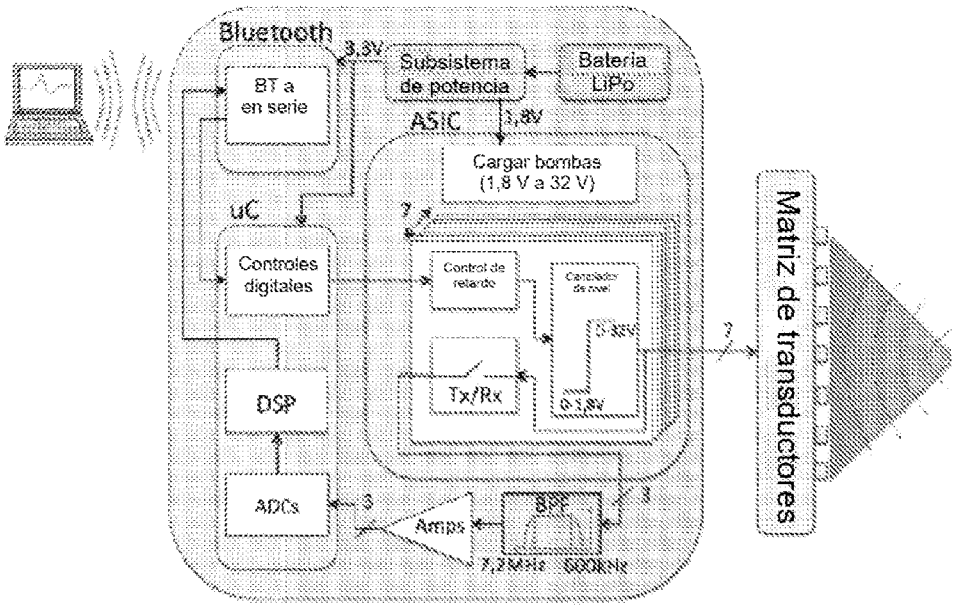

Bluetooth
3,3V
Subsistema de potencia
Batería LiPo
BT a en serie
ASIC
1,8V
Cargar bombas (1,8 V a 32 V)
uC
Controles digitales
Control de retardo
Tx/Rx
DSP
ADCs
Amps
BPF
Matriz de transductores

FIG. 3B

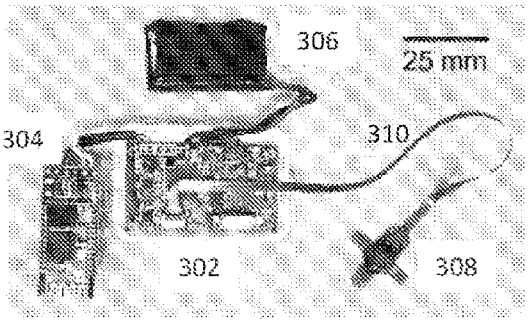


FIG. 3C

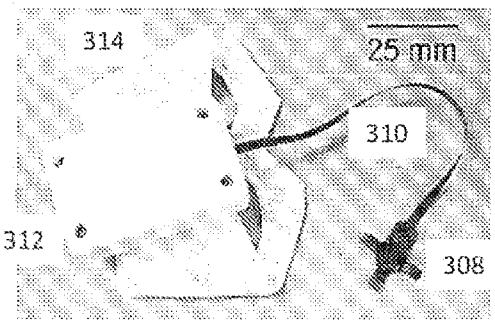


FIG. 3D

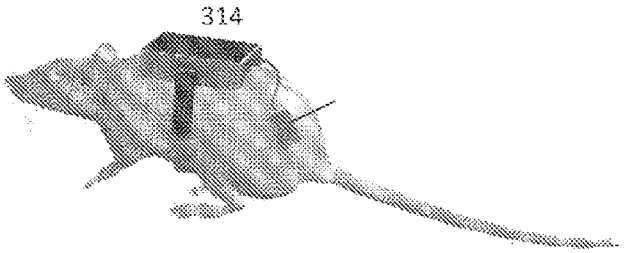


FIG. 3E

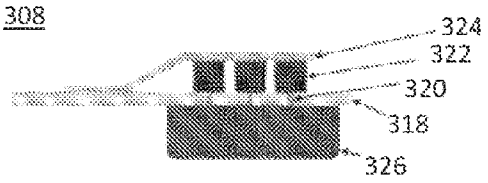


FIG. 4

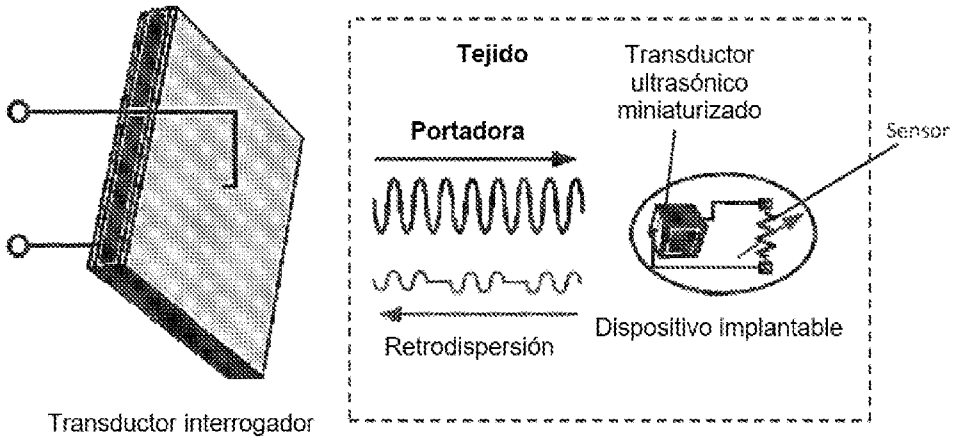


FIG. 5

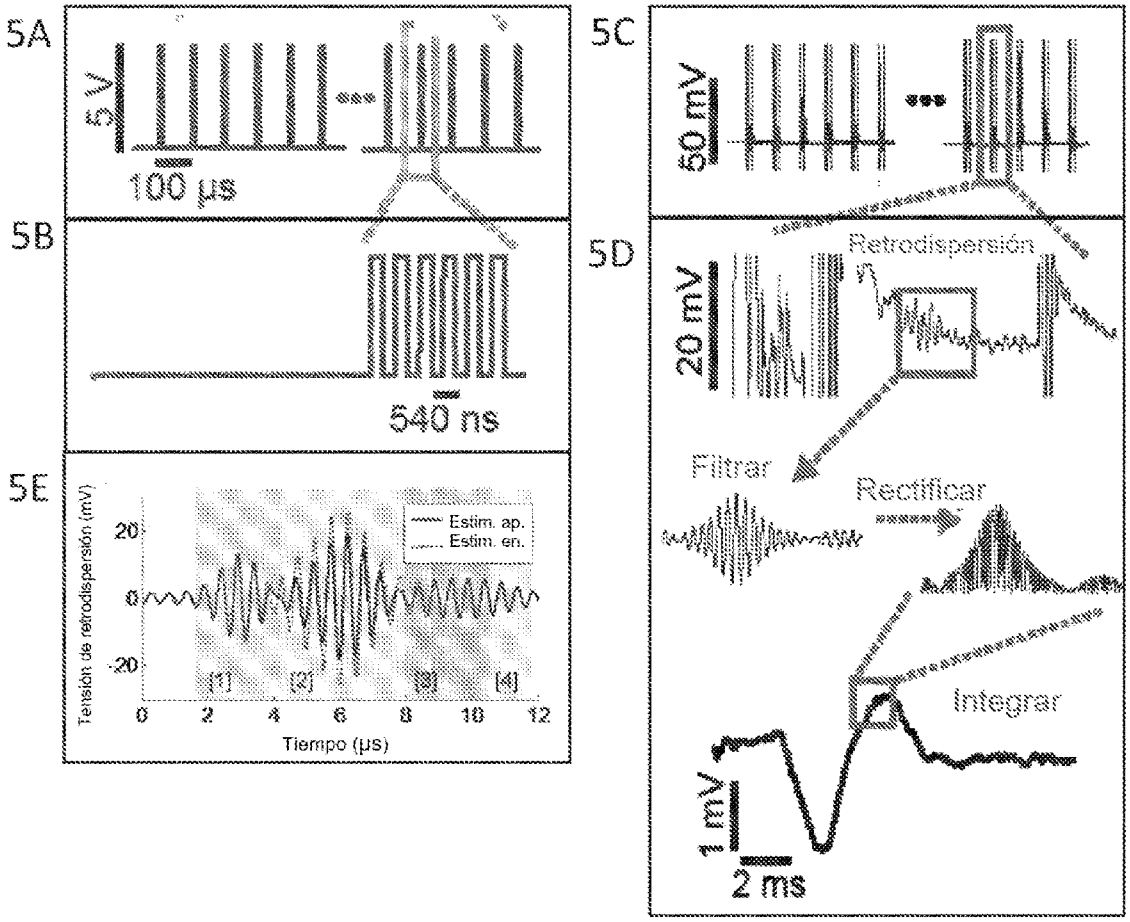


FIG. 6A

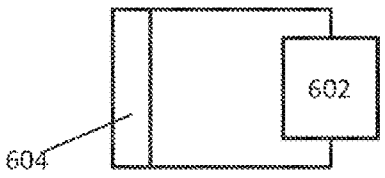


FIG. 6B

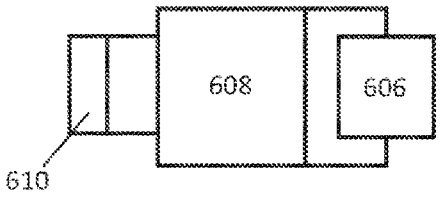


FIG. 7A

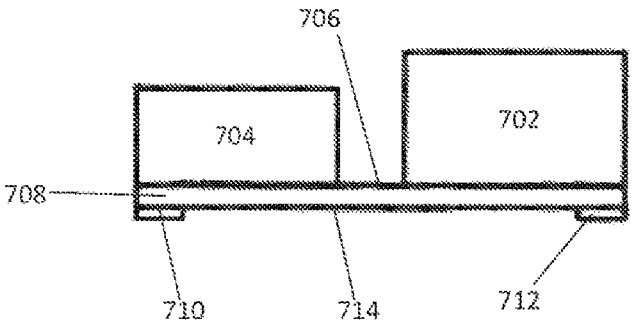


FIG. 7B

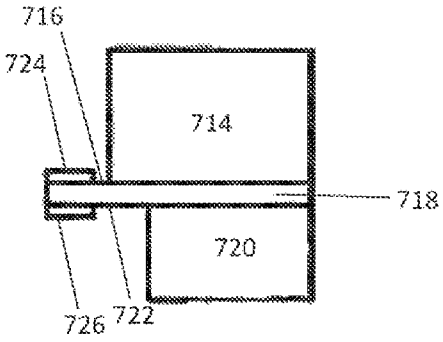


FIG. 8A

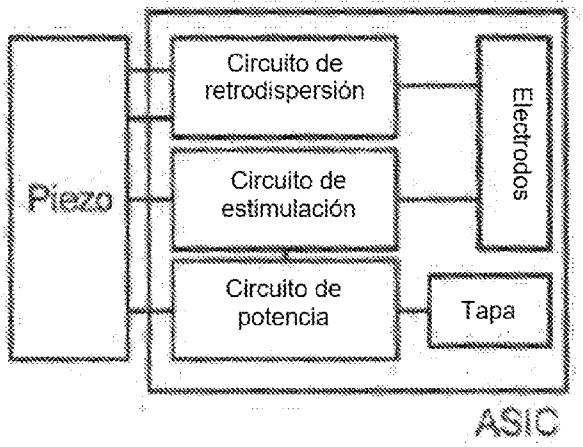


FIG. 8B

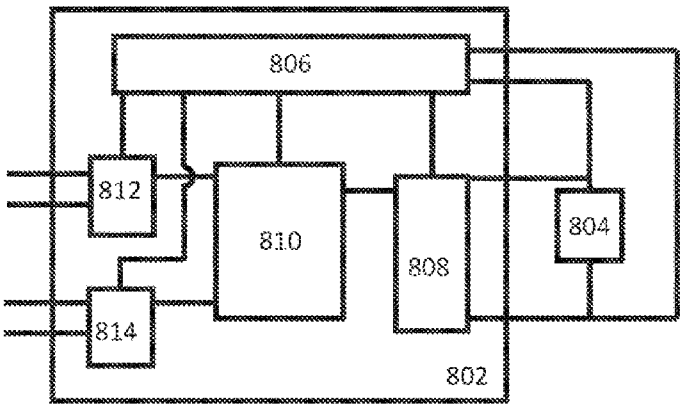


FIG. 9A

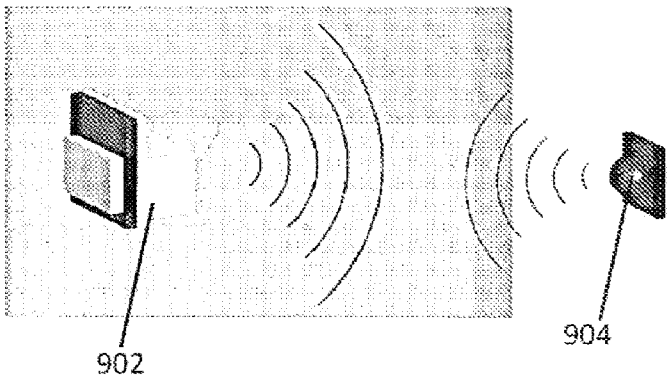


FIG. 9B

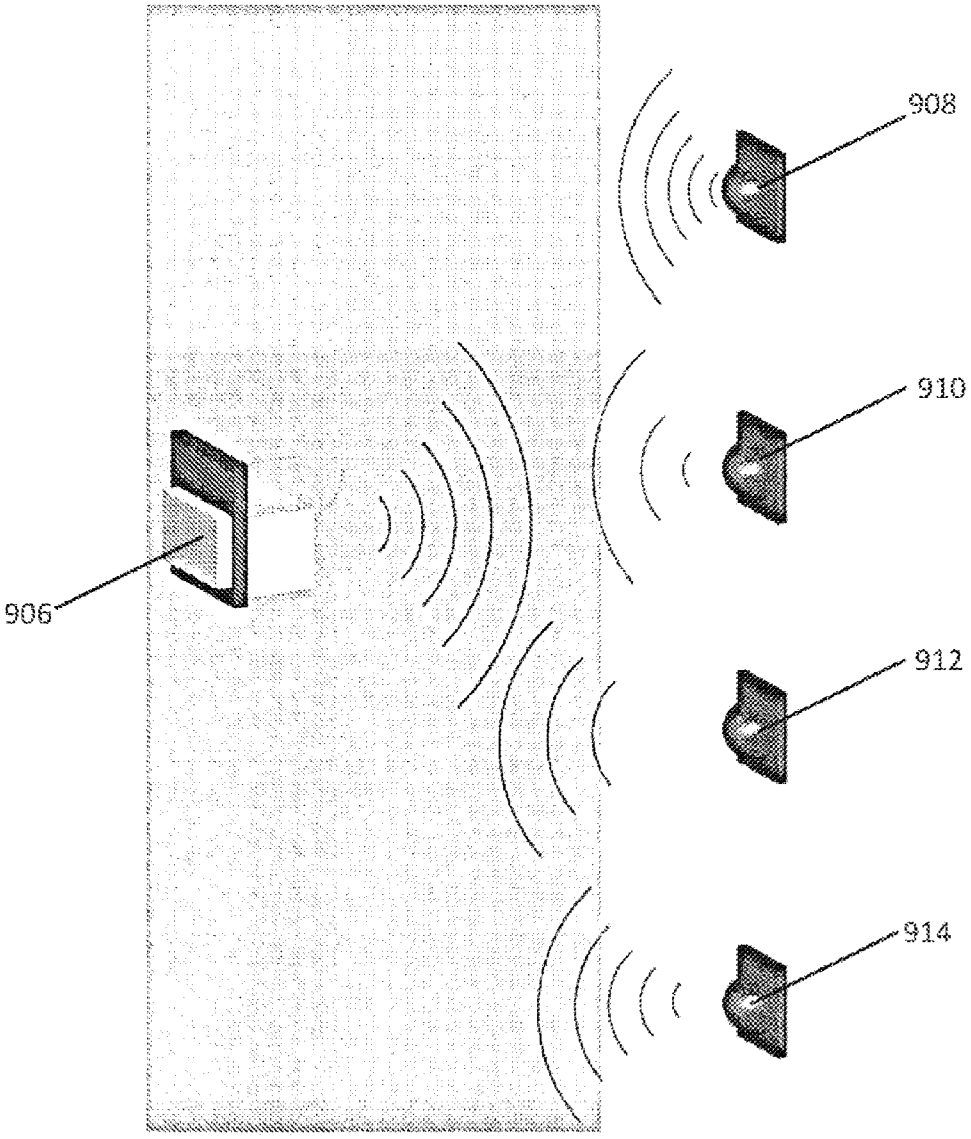


FIG. 9C

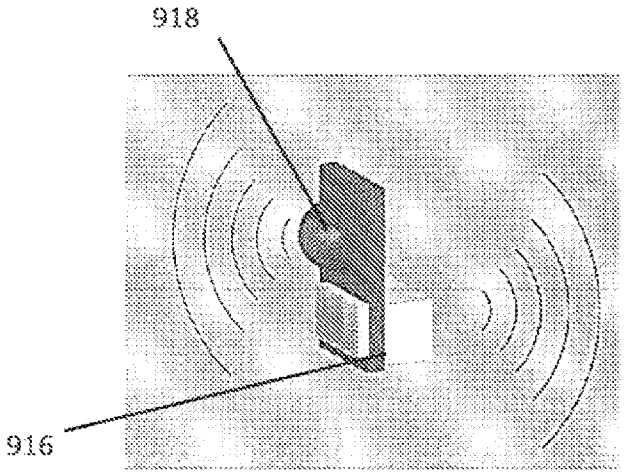


FIG. 10A

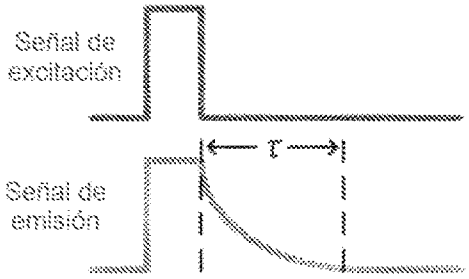


FIG. 10B

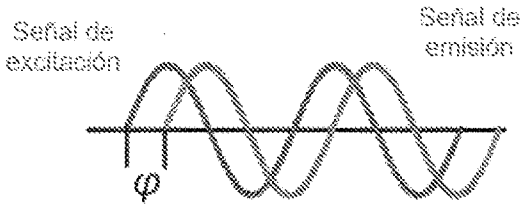


FIG. 10C

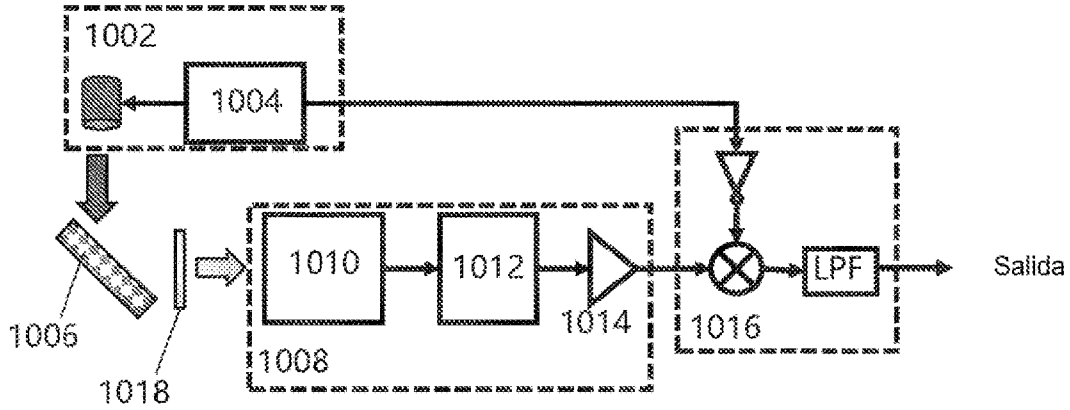


FIG. 11A

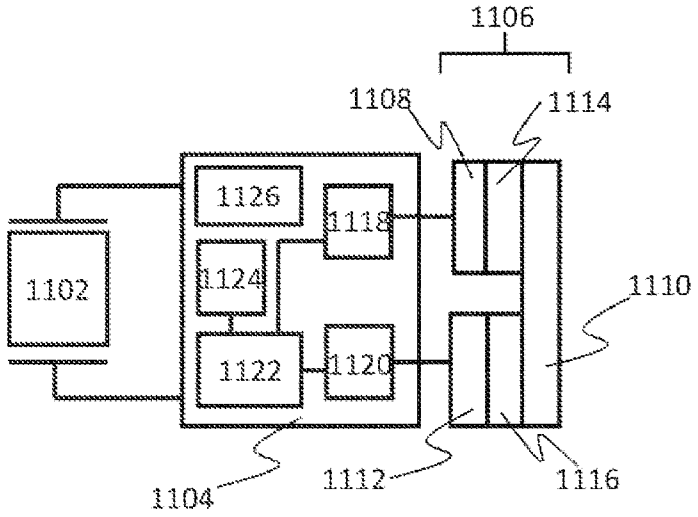


FIG. 11B

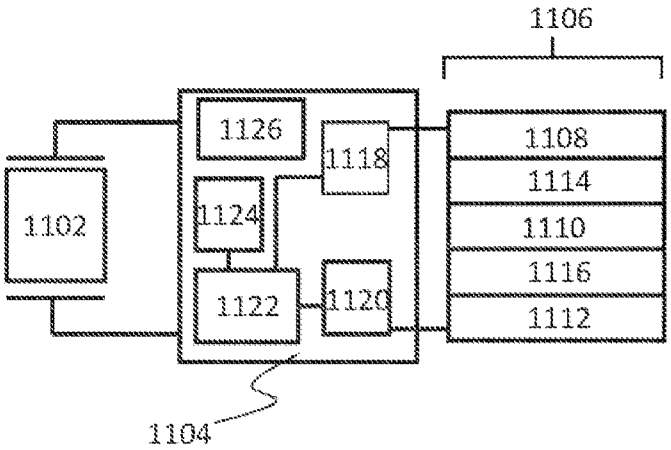


FIG. 12A

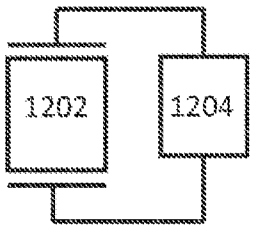


FIG. 12B

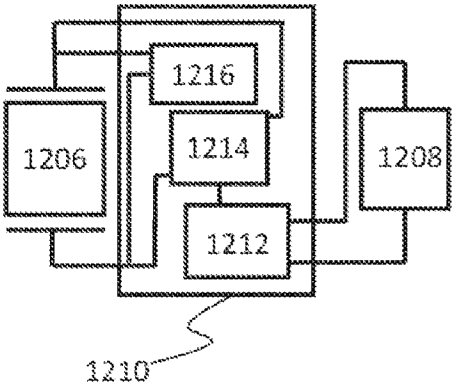


FIG. 13A

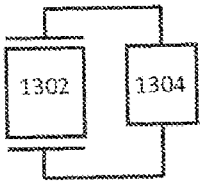


FIG. 13B

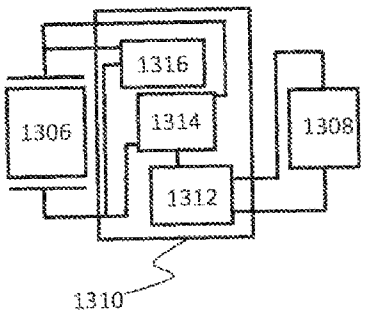


FIG. 14

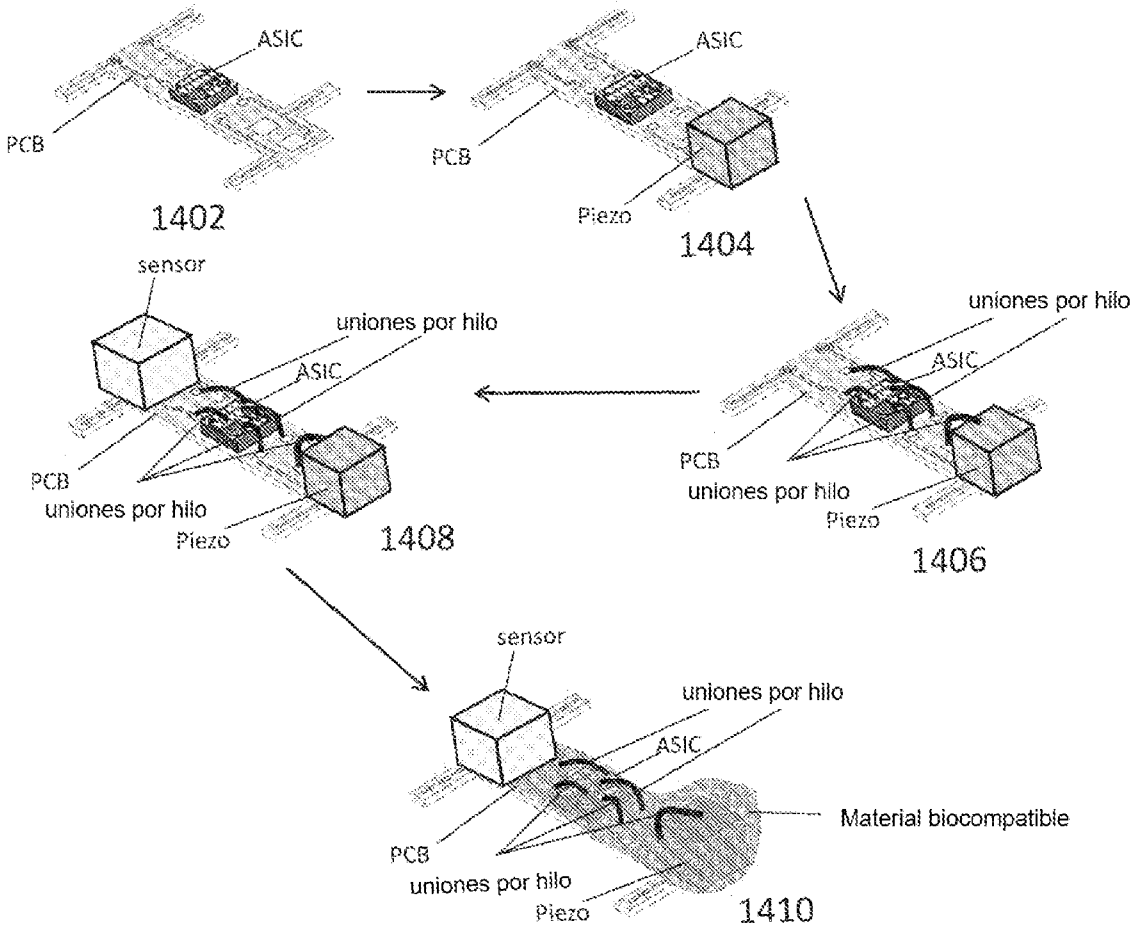


FIG. 15

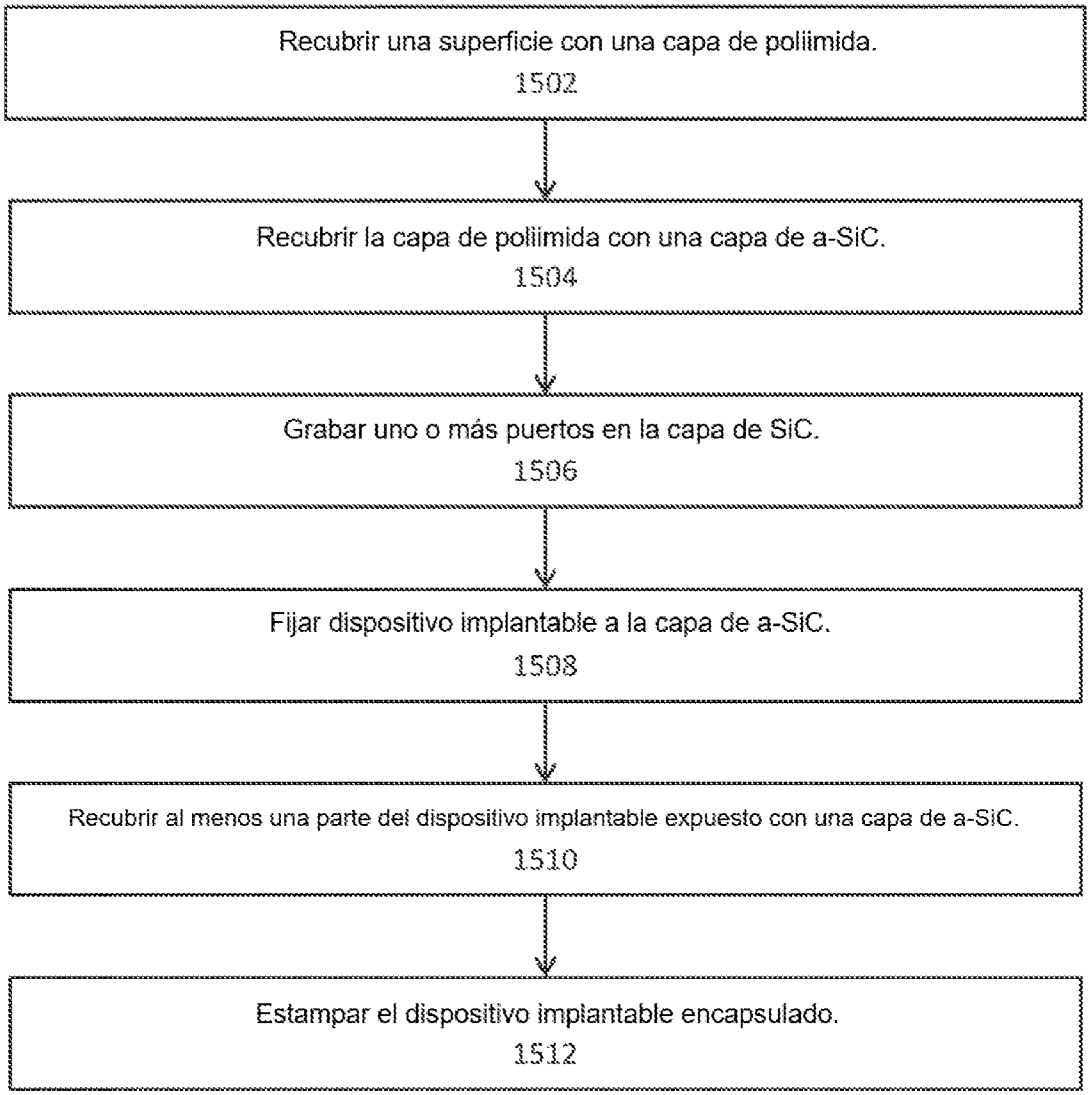
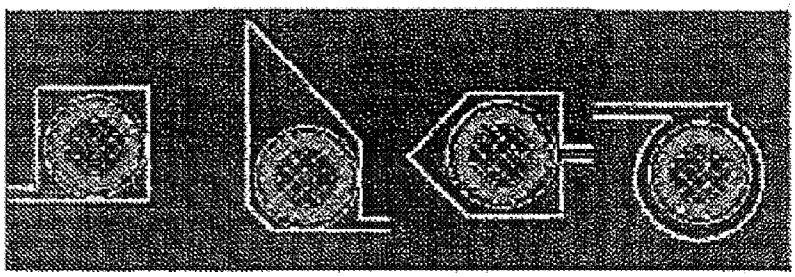

Recubrir una superficie con una capa de poliimida.
1502
Recubrir la capa de poliimida con una capa de a-SiC.
1504
Grabar uno o más puertos en la capa de SiC.
1506
Fijar dispositivo implantable a la capa de a-SiC.
1508
Recubrir al menos una parte del dispositivo implantable expuesto con una capa de a-SiC.
1510
Estampar el dispositivo implantable encapsulado.
1512

FIG. 16A



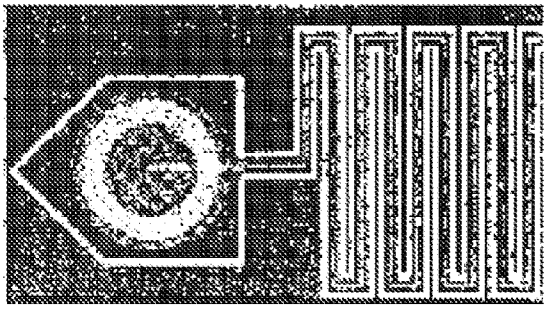


FIG. 16B

FIG. 17

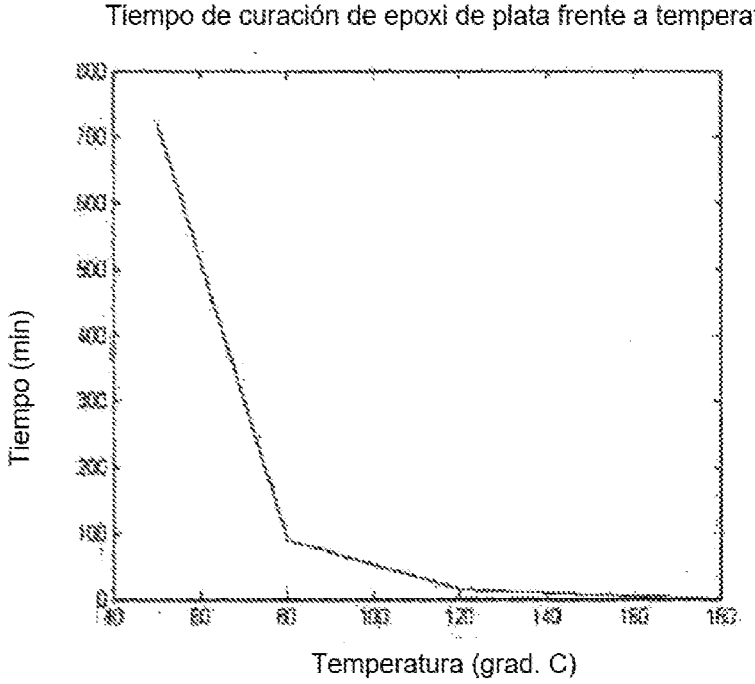
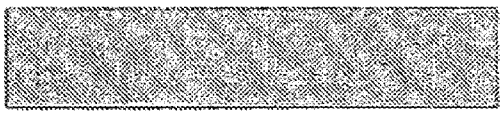


FIG. 18

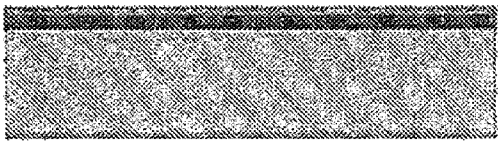
1. Inicio con 5C5



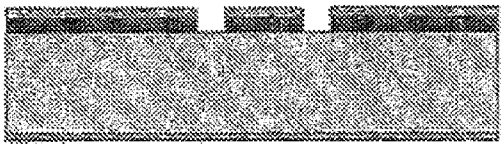
2. Girar capa PI



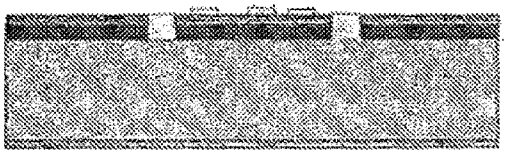
3. PECVD a-SiC



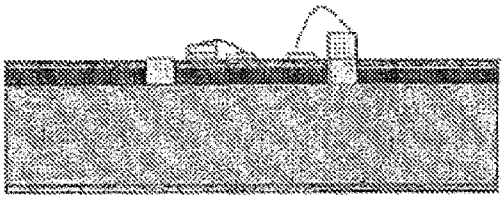
4. Aberturas RIE para electrodos



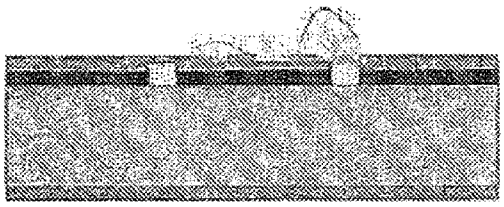
5. Evaporar rutenio y chapar oro sobre sitios de electrodo



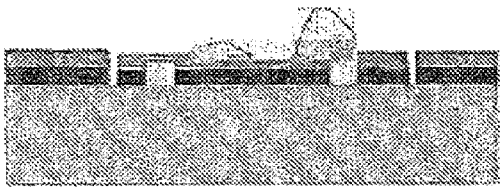
6. Fijar dado/piezo y unir por hilo



7. Encapsulación PECVD a-SiC



8. RIE estampa lado superior, retirar película de lado posterior



9. Disolver oblea (TMAH)



FIG. 19

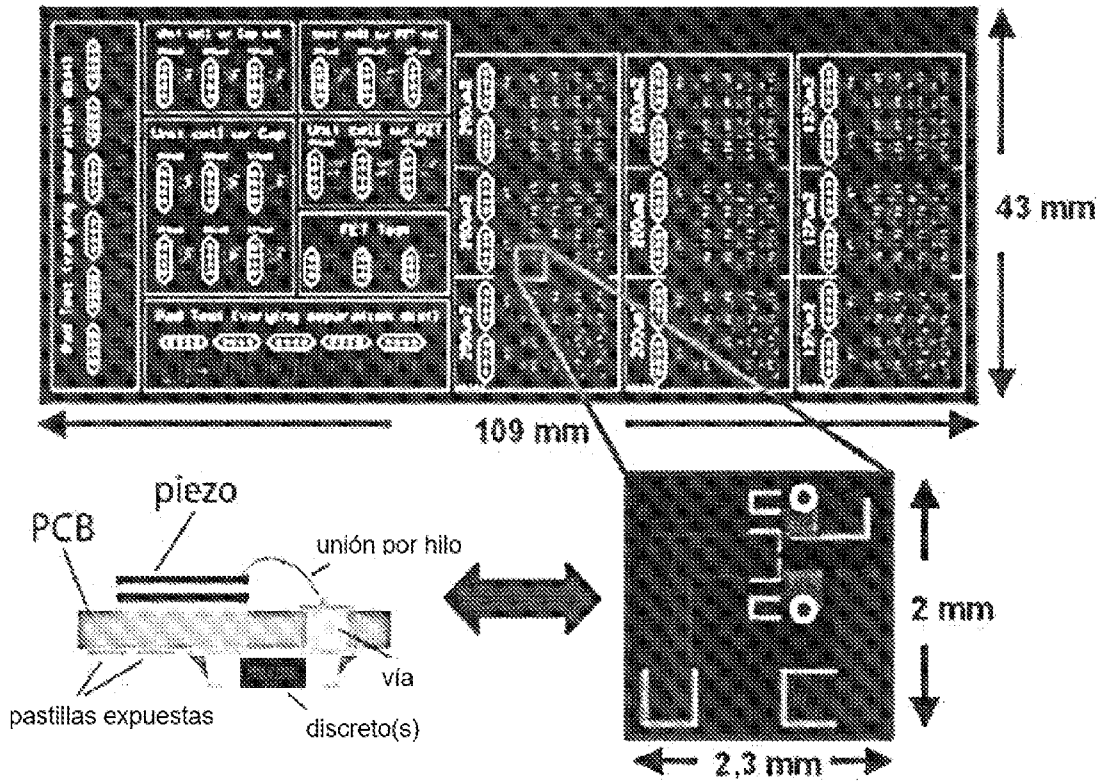

43 mm
109 mm
piezo
PCB
unión por hilo
vía
pastillas expuestas
discreto(s)
2 mm
2,3 mm

FIG. 20

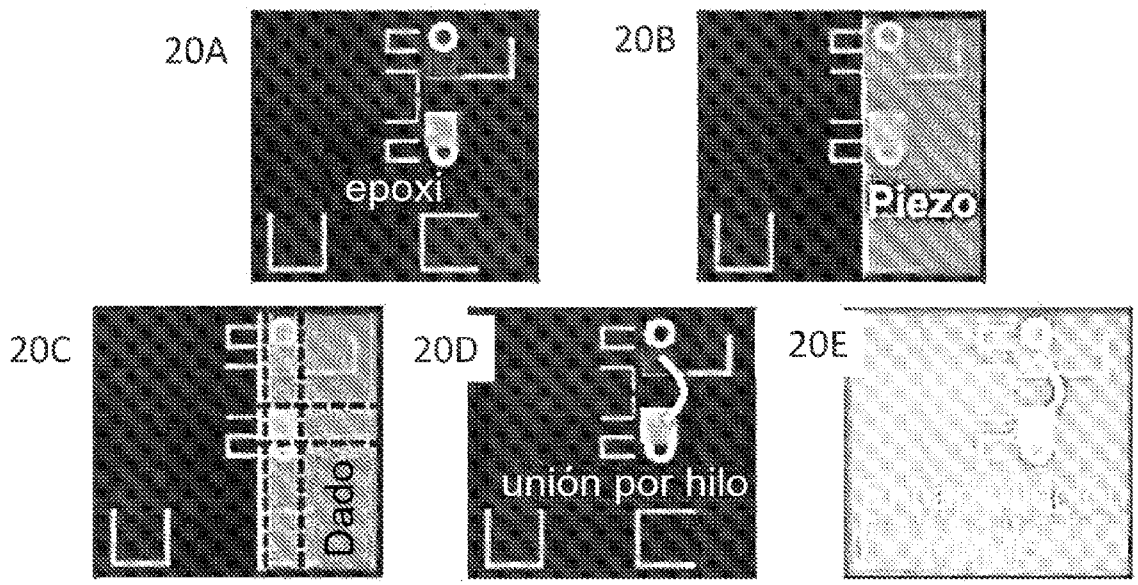

20A
epoxi
20B
Piezo
20C
Dado
20D
unión por hilo
20E

FIG. 21

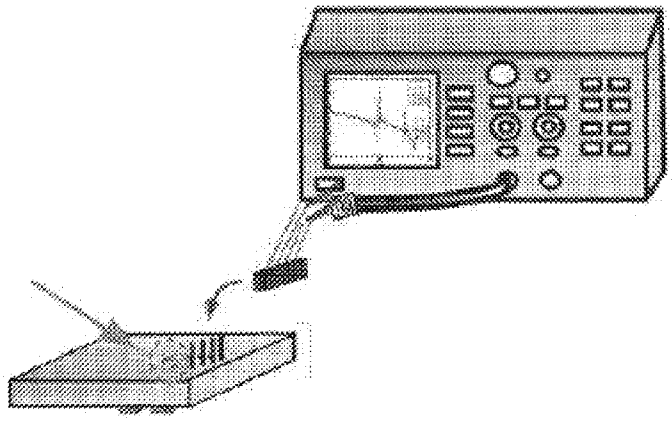


FIG. 22

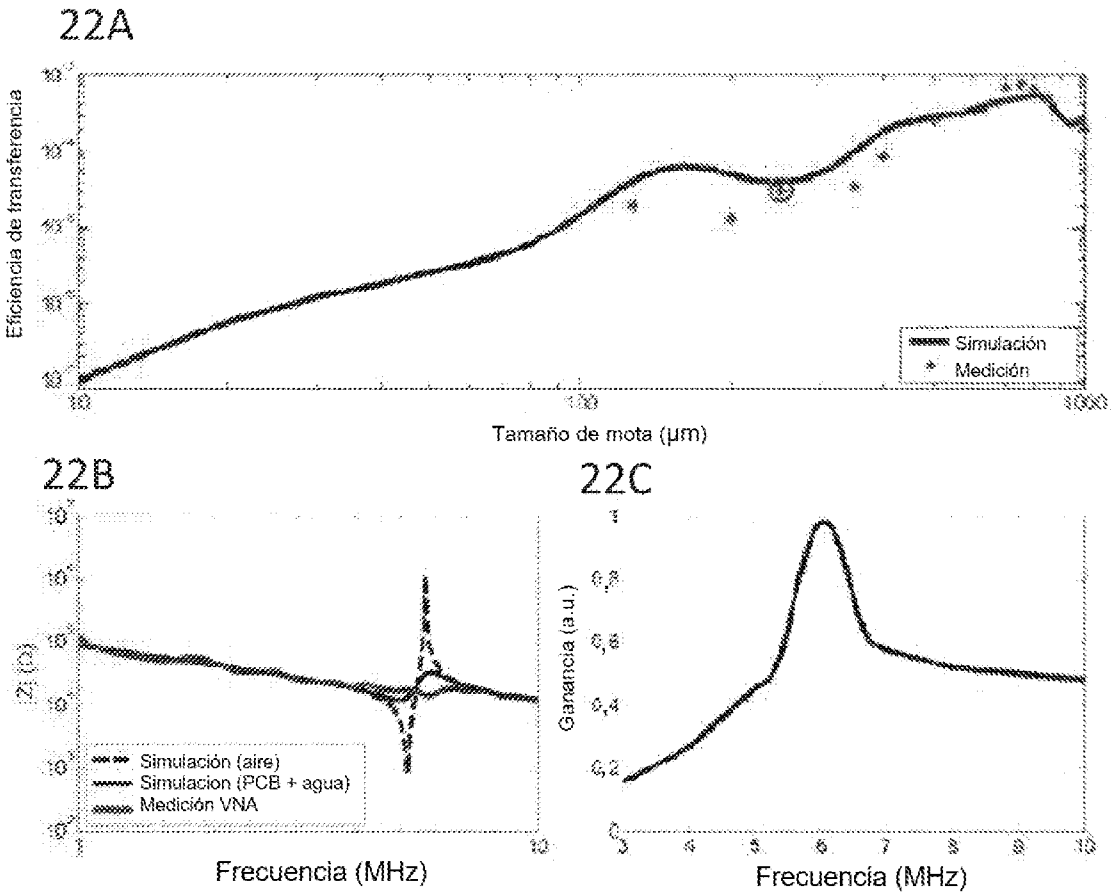

22A
Eficiencia de transferencia
Simulación
Medición
Tamaño de mota (µm)
22B
Z (Ω)
Simulación (aire)
Simulacion (PCB + agua)
Medición VNA
Frecuencia (MHz)
22C
Ganancia (a.u.)
Frecuencia (MHz)

FIG. 23

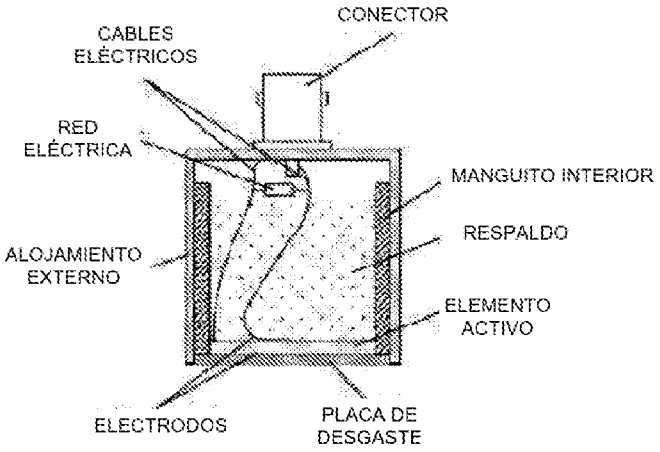

CONECTOR
CABLES ELÉCTRICOS
RED ELÉCTRICA
MANGUITO INTERIOR
RESPALDO
ALOJAMIENTO EXTERNO
ELEMENTO ACTIVO
ELECTRODOS
PLACA DE DESGASTE

FIG. 24

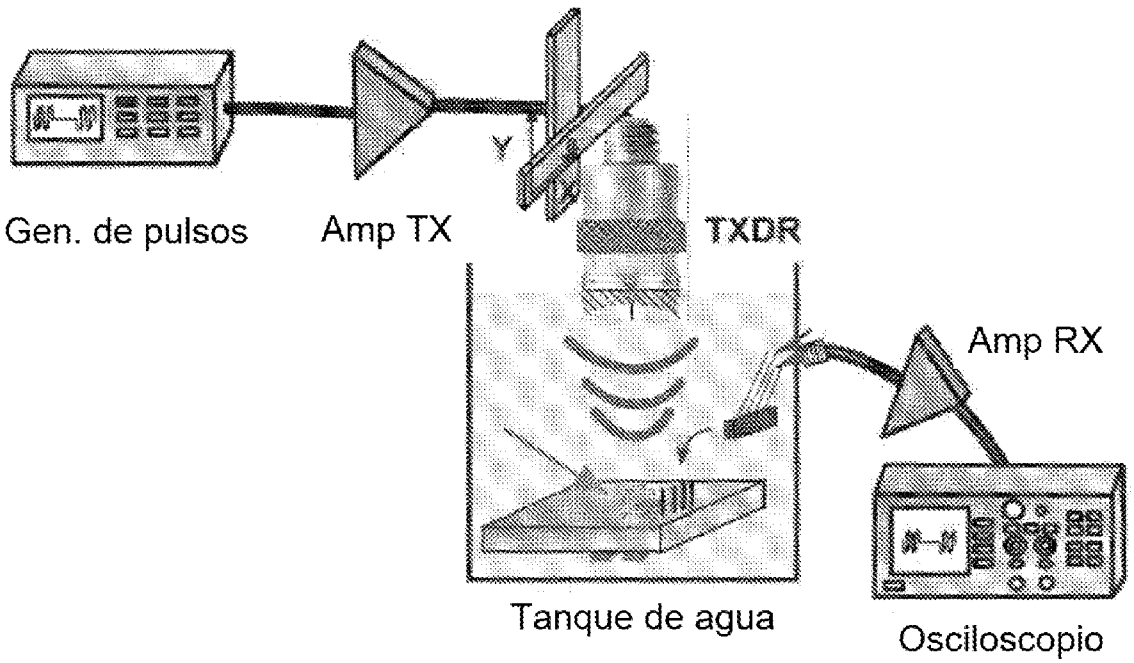

Gen. de pulsos
Amp TX
TXDR
Amp RX
Tanque de agua
Osciloscopio

FIG. 25A

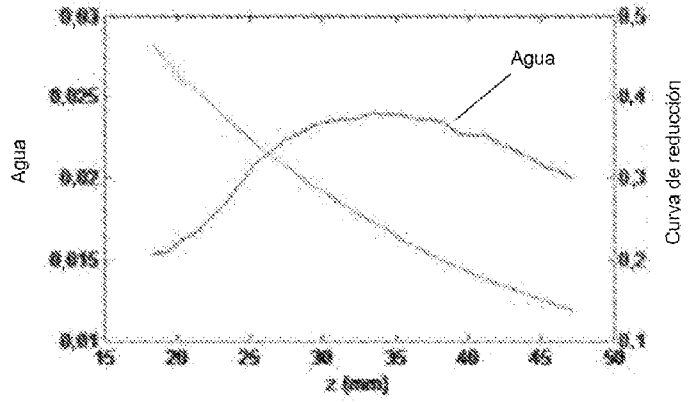
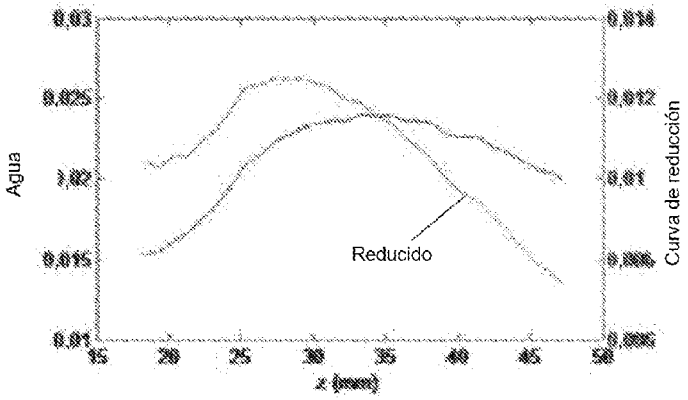


FIG. 25B



58

FIG. 26A

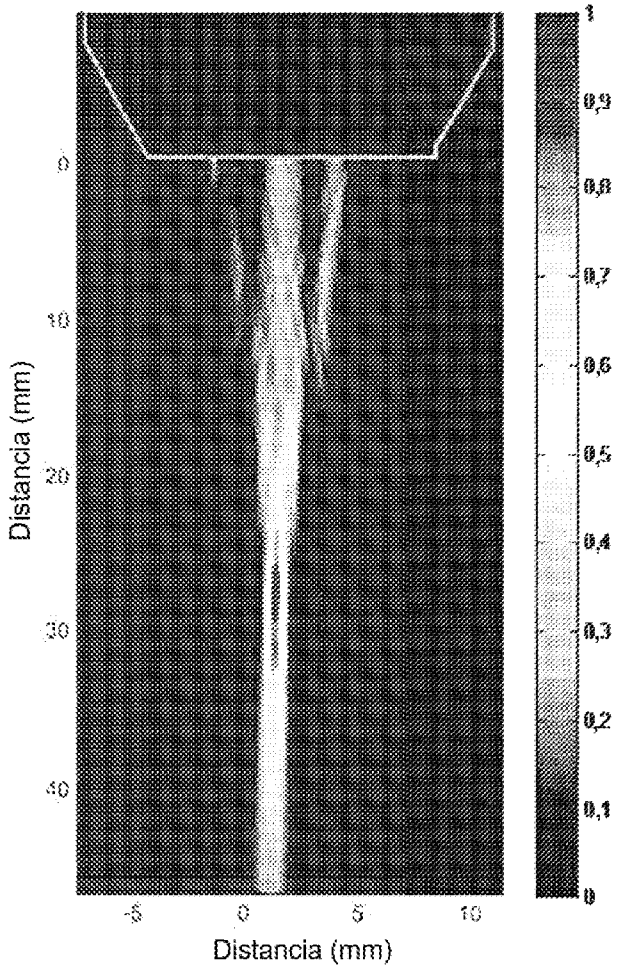


FIG. 26B

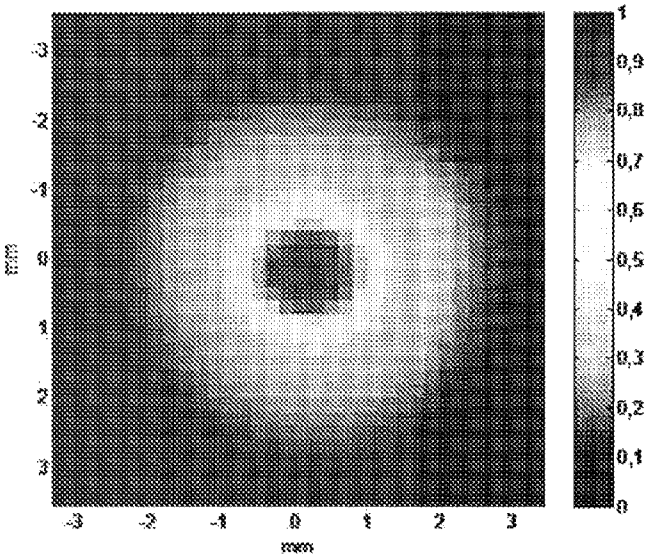


FIG. 27A

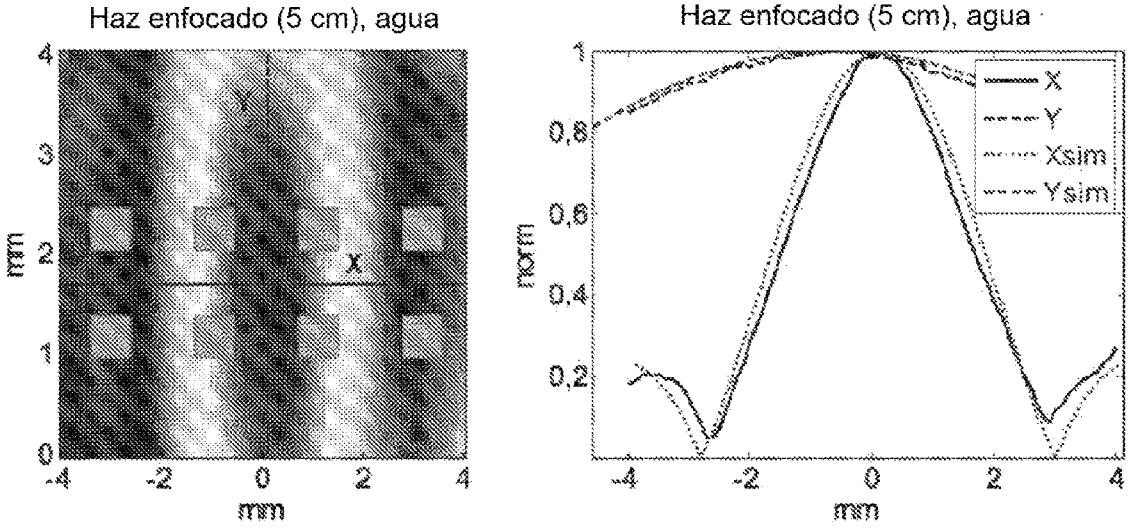


FIG. 27B

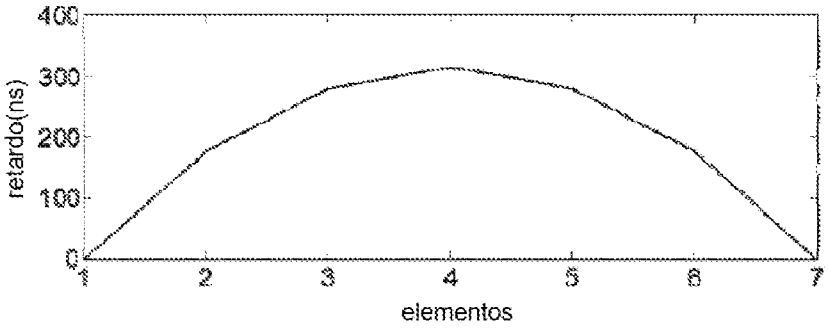


FIG. 27C

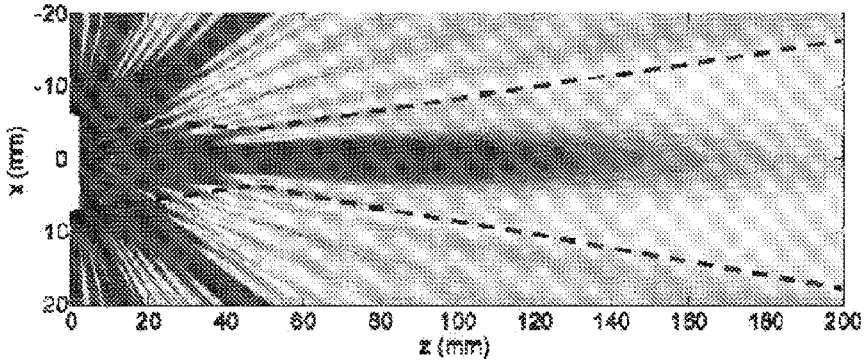


FIG. 28A

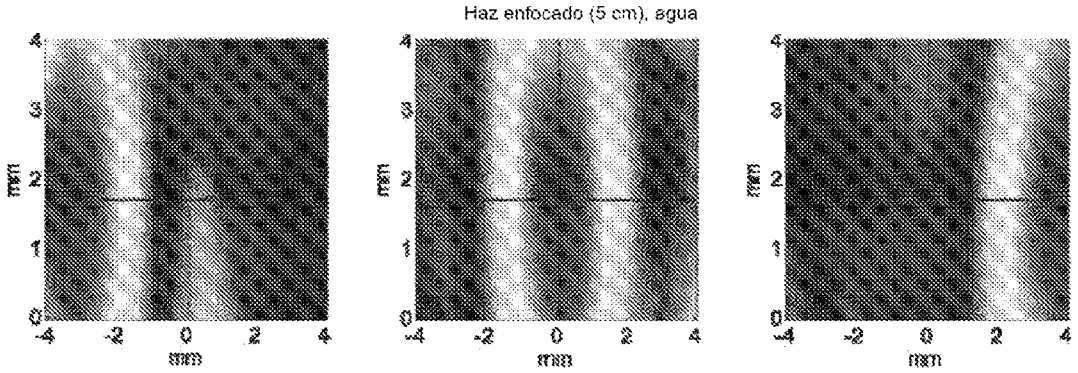


FIG. 28B

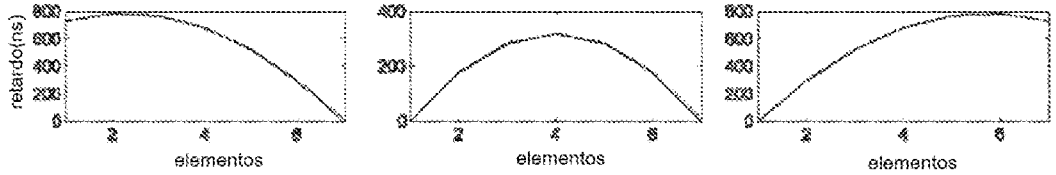


FIG. 28C

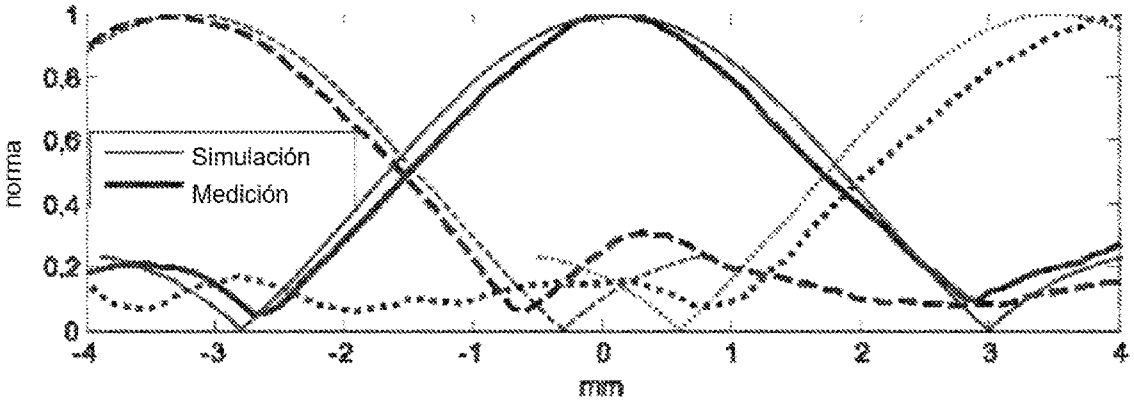


FIG. 29

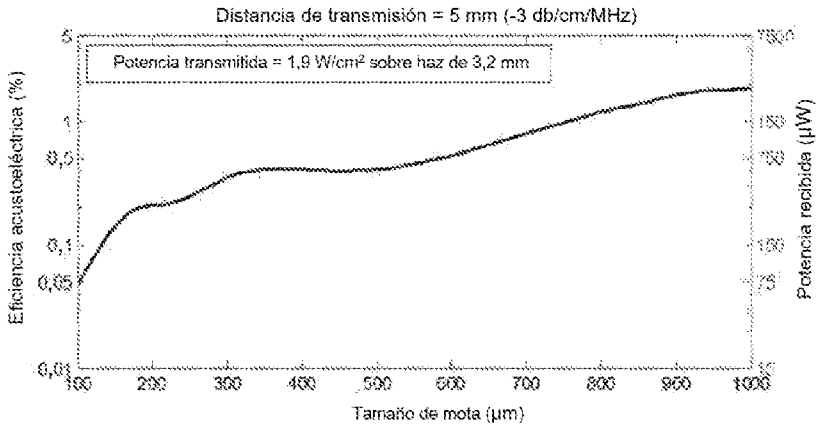


FIG. 30A

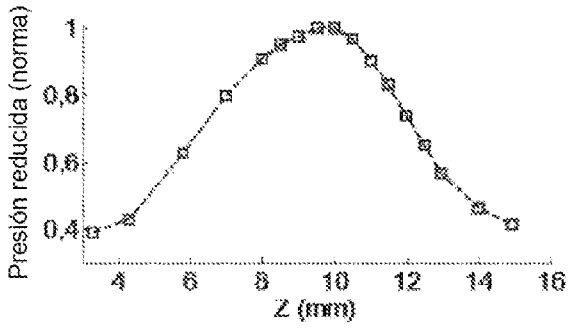


FIG. 30B

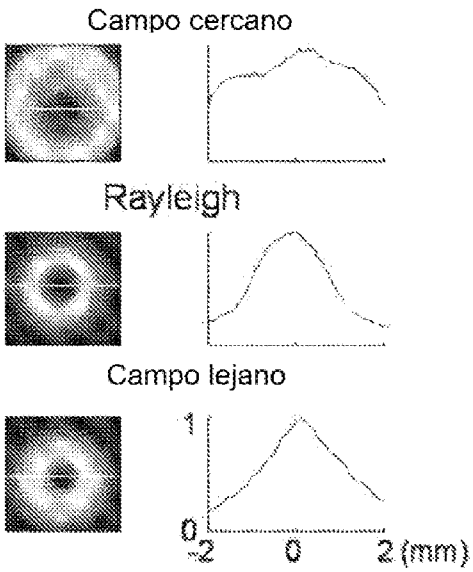


FIG. 30C

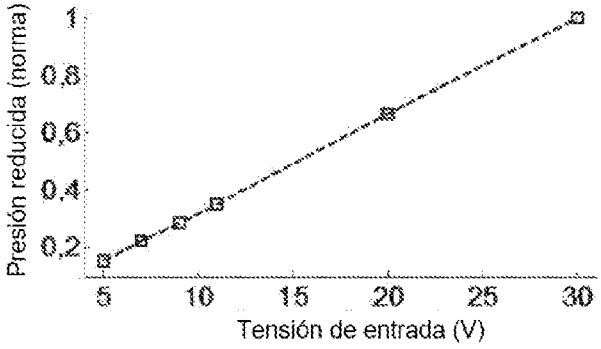


FIG. 31A

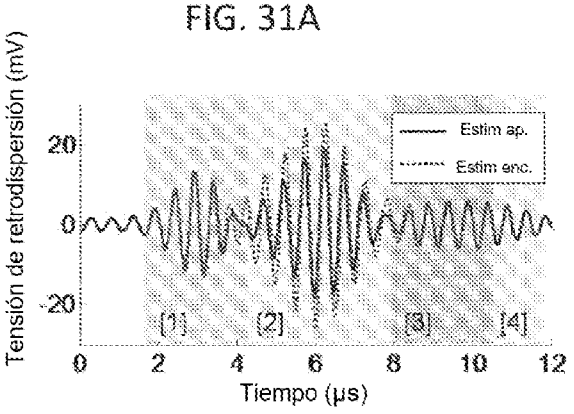


FIG. 31B

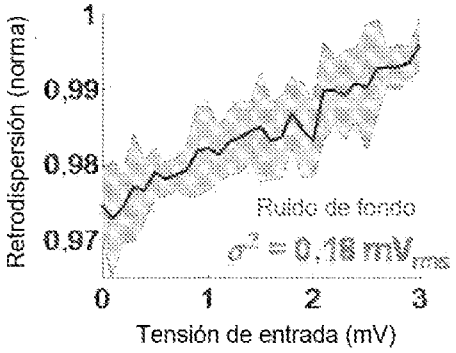


FIG. 31C

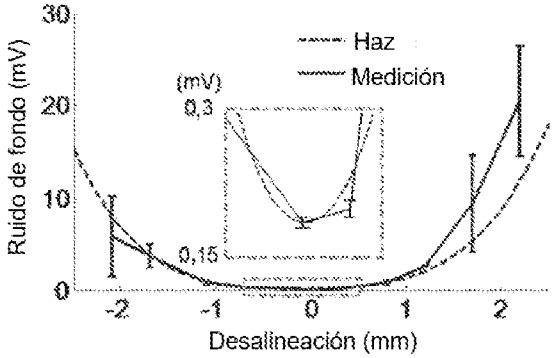


FIG. 31D

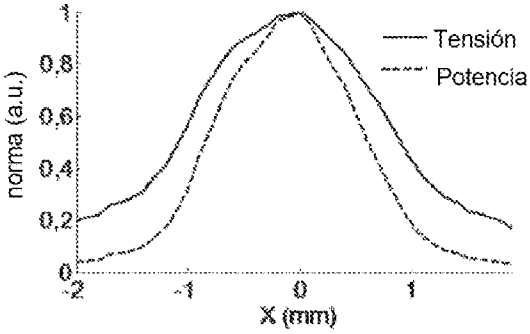


FIG. 31E

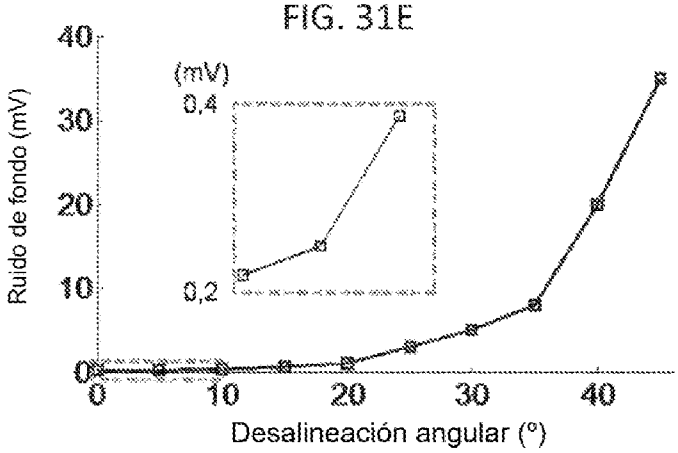


FIG. 32A

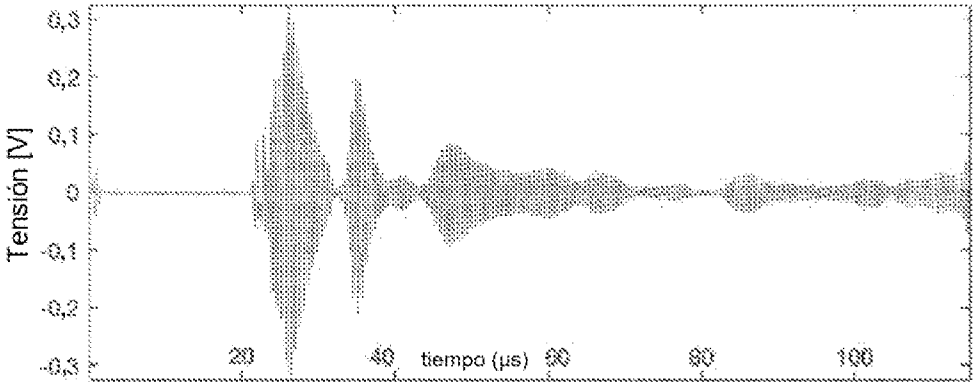


FIG. 32B

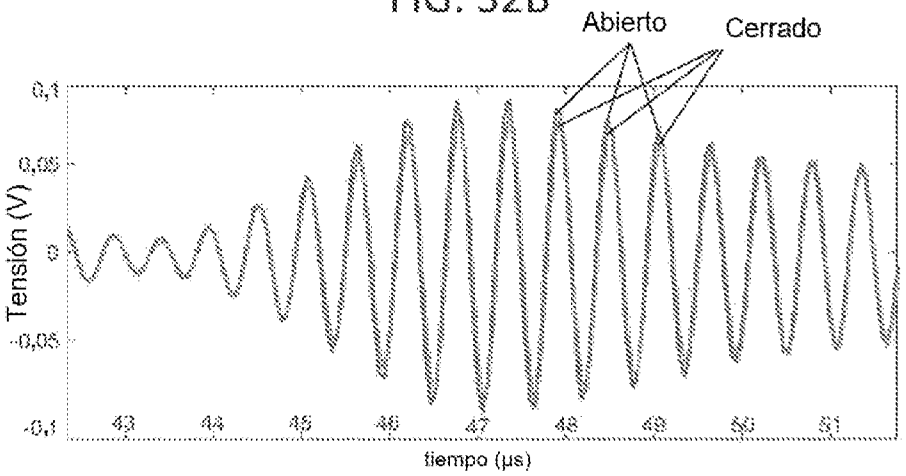


FIG. 33

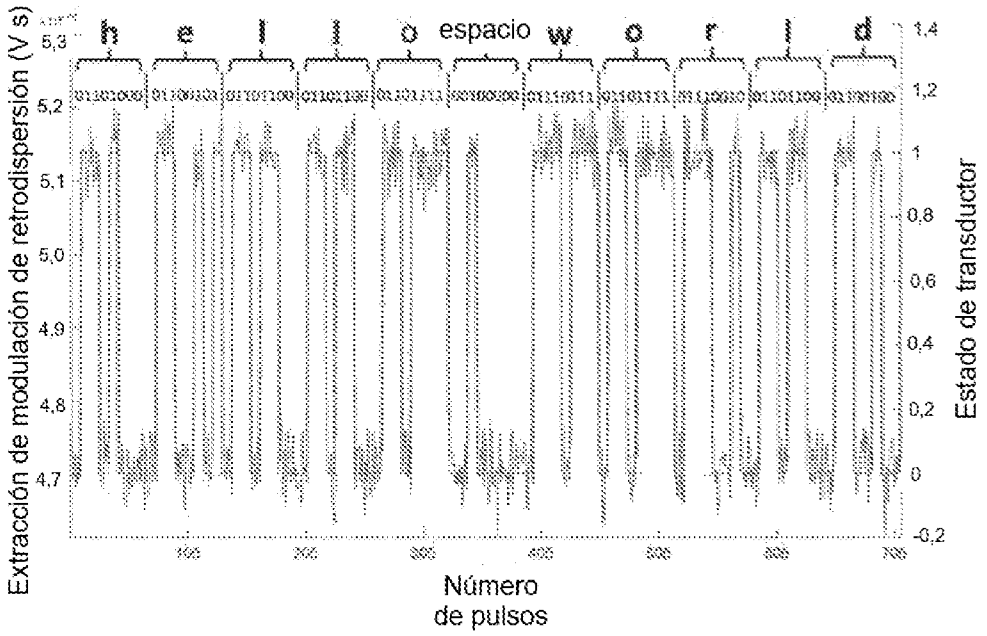


FIG. 34A

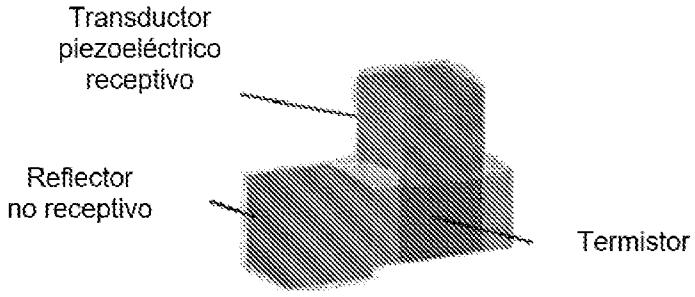


FIG. 34B

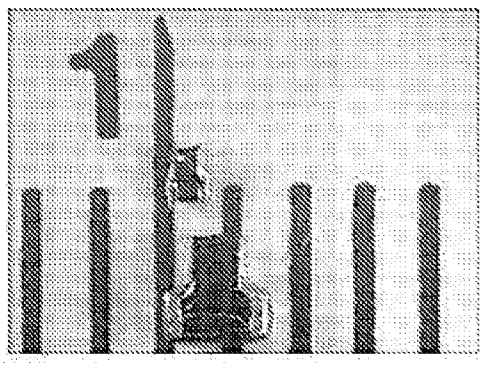


FIG. 35

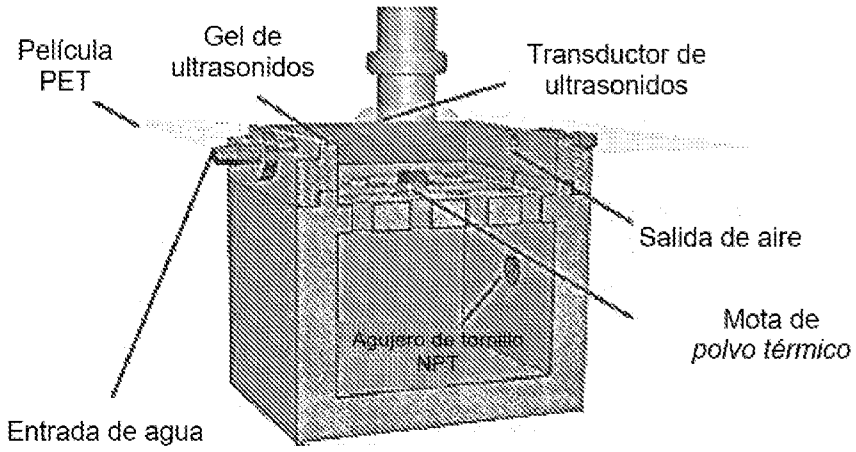


FIG. 36

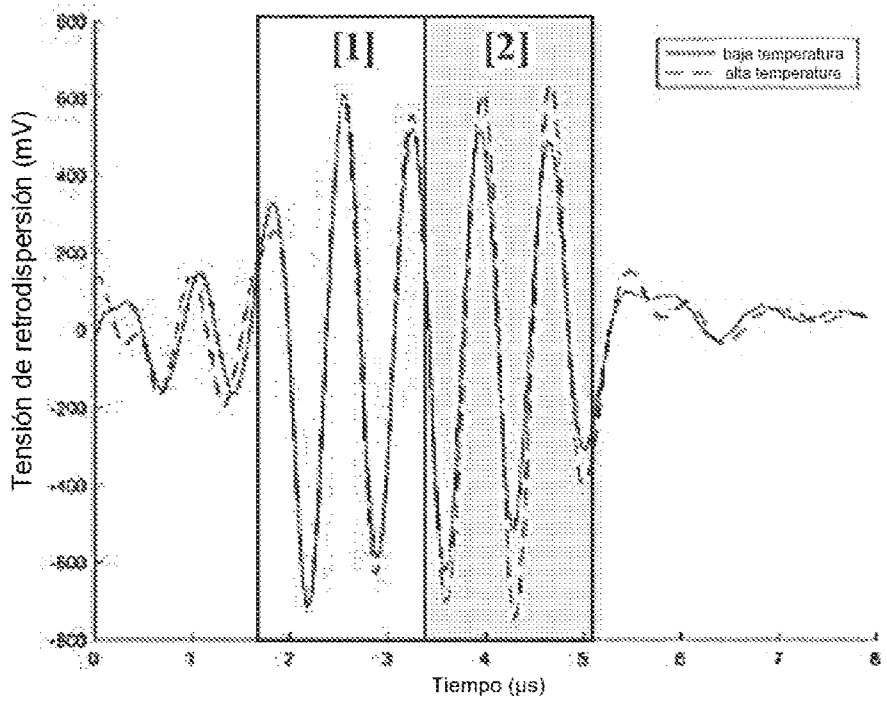
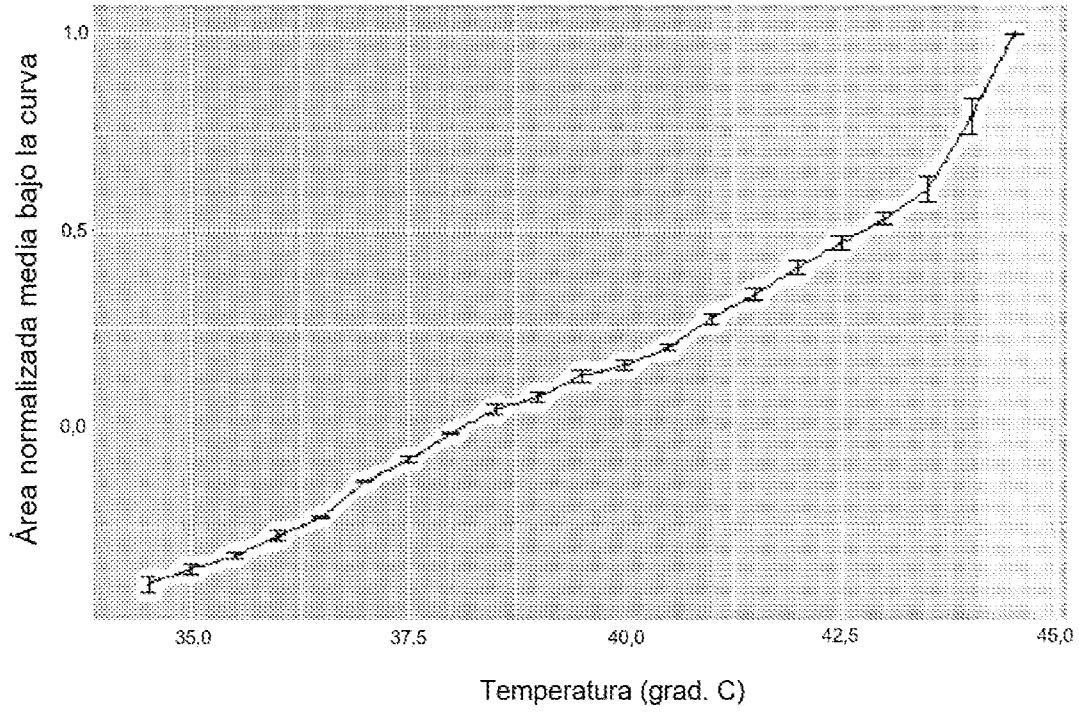

[1]
[2]
baja temperatura
alta temperatura
Tensión de retrodispersión (mV)
Tiempo (µs)

FIG. 37


1,0
0,5
0,0
Área normalizada media bajo la curva
35,0
37,5
40,0
42,5
45,0
Temperatura (grad. C)