

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 068**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/145** (2006.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61B 5/1455** (2006.01)

**A61B 5/1459** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2020 PCT/US2020/031568**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2020 WO20227342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2020 E 20802889 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3965656**

54 Título: **Aparato implantable para detectar señales biológicas**

30 Prioridad:

**07.05.2019 US 201962844165 P**

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

**27.09.2024**

73 Titular/es:

**EFFERENT LABS, INC. (100.0%)  
700 Ellicott St.  
Buffalo, NY 14203, US**

72 Inventor/es:

**KOWARZ, MAREK y  
ROSERO, SPENCER**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 980 068 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Aparato implantable para detectar señales biológicas

### 5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Se hace referencia a, y se reivindica prioridad a partir del documento de U.S. Nº de serie 62/844,165 cedido comúnmente, presentado como una solicitud de patente provisional el 7 de mayo de 2019, titulado "IMPLANTABLE APPARATUS FOR SENSING BIOLOGIC SIGNALS" (APARATO IMPLANTABLE PARA  
10 DETECTAR SEÑALES BIOLÓGICAS) a nombre de Marek Kowarz y Spencer Rosero.

### Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a sensores implantables y, más particularmente, con un dispositivo para facilitar la medición a partir de células vivas implantadas dentro de un organismo huésped.  
15

### Antecedentes de la invención

Los dispositivos médicos implantables desempeñan un papel cada vez más importante en la monitorización y el tratamiento de trastornos relacionados con numerosas características de un organismo vivo. Implantado dentro de un organismo huésped, un dispositivo implantado puede proporcionar información que puede usarse para analizar, monitorizar y tratar diversos trastornos, incluidos los del sistema circulatorio, el sistema nervioso, el sistema musculoesquelético y el sistema gastrointestinal, por ejemplo.  
20

La utilidad y efectividad general de los elementos sensores y de monitorización convencionales está limitada por una serie de factores, que incluyen riesgos y requisitos para la colocación del sensor, infección debida a la inserción y extracción de componentes o electrodos, y otras dificultades prácticas.  
25

Parece haber una utilización prometedora de dispositivos sensores implantables que emplean células vivas. Los sensores que utilizan células tratadas implantadas dentro del organismo huésped pueden proporcionar información muy precisa sobre las condiciones del huésped, basándose en las respuestas fisiológicas asociadas con esas células. Entre las respuestas que pueden ser particularmente útiles se encuentran la fluorescencia de tipos particulares de células tratadas como respuesta a una fuente estimulante de energía luminosa en longitudes de onda adecuadas.  
30  
35

Sin embargo, los requisitos prácticos de un sistema sensor para medir la respuesta celular pueden ser desalentadores. Frente a desafíos que van desde mantener la compatibilidad continua con el entorno celular hasta ampliar el tamaño del dispositivo para su implantación, distinguir el contenido de una señal muy débil de los altos niveles de ruido, proteger la instrumentación sensible de fluidos y otros riesgos, y enfrentarse a estos desafíos con la menores perturbaciones posibles en el organismo huésped, los métodos convencionales para la adquisición y medición de señales resultan en muchos casos muy insatisfactorios.  
40

Por lo tanto, aunque el uso de sensores implantables junto con una matriz u otra disposición de células vivas presenta oportunidades significativas para medir las condiciones fisiológicas y la respuesta, quedan numerosos problemas por resolver. Es evidente que existe una necesidad de aparatos y métodos mejorados que permitan mediciones precisas a partir de células vivas utilizadas para la detección fisiológica dentro de dispositivos implantables.  
45

Los documentos US2010/202966A1, WO 2007/012669A1 y US9808187B2 divulgan un aparato implantable para mediciones fisiológicas en un organismo huésped según la técnica anterior.  
50

### Compendio de la invención

Un objeto de la presente divulgación es avanzar en la técnica de las aplicaciones de dispositivos implantables para mediciones a partir de organismos vivos.  
55

Según un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un aparato implantable para mediciones fisiológicas en un organismo huésped, comprendiendo el aparato:

a) una cámara de muestra que está configurada para implantarse dentro del organismo huésped, teniendo la cámara de muestra un puerto de medición y células vivas que se tratan para que emitan fluorescencia como respuesta a una luz que tiene una longitud de onda de excitación, y en donde la cámara de muestra está configurada para mantener comunicación de fluido entre las células vivas y el organismo huésped;  
60

b) una carcasa de sensor óptico que está configurada para implantarse dentro del organismo huésped, teniendo la carcasa de sensor óptico:  
65

(i) una ventana dispuesta para transmitir la salida de luz de excitación hacia la cámara de muestra y para recibir luz fluorescente desde la cámara de muestra;

5 (ii) un acoplamiento que acopla el puerto de medición de la cámara de muestra en una posición fija con respecto a la ventana;

10 (iii) una cámara óptica que está dividida en una subcámara de excitación y una subcámara de detección que está ópticamente separada de la subcámara de excitación, en donde ambas subcámaras están en comunicación óptica con la ventana;

15 (iv) una fuente de excitación que se puede energizar para dirigir luz que tiene la longitud de onda de excitación a lo largo de una trayectoria de excitación a través de la subcámara de excitación y hasta la ventana;

(v) un detector que está dispuesto en la subcámara de detección en una trayectoria de detección de luz fluorescente recibida desde las células vivas,

y

20 c) un aparato de procesamiento de señales que está en comunicación de señales con el detector y que se puede energizar para adquirir y procesar una señal del detector y para transmitir una señal procesada que es indicativa de energía luminosa fluorescente.

25 Estos objetos se proporcionan únicamente a modo de ejemplo ilustrativo, y dichos objetos pueden ser a modo de ejemplo de una o más realizaciones de la divulgación. Otros objetivos y ventajas deseables inherentemente logrados por la divulgación pueden ocurrir o resultar evidentes para los expertos en la técnica. La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

### 30 **Breve descripción de los dibujos**

Lo que antecede y otros objetos, características y ventajas serán evidentes a partir de la siguiente descripción particular de las realizaciones de la divulgación, tal como se ilustra en las figuras adjuntas, en las cuales los caracteres de referencia similares se refieren a las mismas partes en las distintas vistas. Los

35 componentes en los dibujos no están necesariamente a escala uno con respecto al otro.

La FIG. 1 es un gráfico que muestra los espectros de excitación y emisión de GFP mejorada (EGFP).

40 La FIG. 2A es un diagrama esquemático que muestra componentes de un aparato sensor implantable de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La FIG. 2B es un diagrama de flujo de señales que muestra componentes del aparato sensor implantable mostrado en la FIG. 2A.

45 La FIG. 3A es una vista superior que muestra una cámara óptica dividida en dos subcámaras ópticas que están óptica y espacialmente separadas entre sí por un divisor de haz.

50 La FIG. 3B es un diagrama esquemático en vista en perspectiva que muestra, en escala exagerada, la disposición conceptual general de las trayectorias ópticas dentro de una carcasa de sensor óptico y que se extienden hacia/vuelven desde la muestra.

La FIG. 3C es una vista en perspectiva que muestra una cámara de células retirada de su posición acoplada contra una carcasa de sensor óptico.

55 La FIG. 4 es un gráfico que muestra curvas características de transmisión y reflexión para un divisor de haz dicróico a modo de ejemplo.

La FIG. 5 es un gráfico que muestra los resultados de filtrar la fuente de excitación con un filtro de paso de banda adecuado.

60 La FIG. 6 es un gráfico que muestra, para una realización de la presente divulgación, las características de transmisión para filtros en un rango de longitudes de onda.

65 La FIG. 7A es un gráfico que muestra una señal típica, sin filtrar, típica de una muestra de células no fluorescentes, pulsada con luz de excitación.

La FIG. 7B es un gráfico que muestra una señal sin filtrar típica de una muestra de células que ha sido tratada para que emita fluorescencia.

5 La FIG. 7C es un gráfico que muestra el ruido amplificado del ambiente interior de 60 Hz, así como la captación amplificada de fuentes de ruido de mayor frecuencia.

La FIG. 8 es un diagrama esquemático que muestra una realización de una carcasa de sensor que emplea separación angular de las trayectorias de luz de excitación y emisión fluorescente.

10 La FIG. 9A muestra una señal de salida filtrada proporcionada al aplicar modulación sinusoidal de iluminación para una muestra de células no fluorescentes.

La FIG. 9B muestra una señal de salida filtrada proporcionada al aplicar modulación sinusoidal de iluminación para una muestra de células fluorescentes.

15

#### **Descripción detallada de la invención**

A continuación se muestra una descripción detallada de las realizaciones preferidas de la divulgación, haciendo referencia a los dibujos en los que los mismos números de referencia identifican los mismos elementos de estructura en cada una de las diversas figuras.

20

Cuando se usan, los términos "primero", "segundo", y así sucesivamente, no necesariamente denotan una relación ordinal, secuencial o de prioridad, sino que simplemente se usan para distinguir más claramente un elemento o conjunto de elementos de otro, a menos que se especifique lo contrario.

25

En el contexto de la presente divulgación, el término "acoplado" pretende indicar una asociación, conexión, relación o vinculación mecánica, entre dos o más componentes, de manera que la disposición de un componente afecta a la disposición espacial de un componente al que está acoplado. Para el acoplamiento mecánico, no es necesario que dos componentes estén en contacto directo, sino que pueden estar unidos a través de uno o más componentes intermedios. El acoplamiento puede utilizar varios mecanismos, incluidos uno o más clips, ventosas, imanes, abrazaderas, accesorios mecánicos, adherencia por fuerzas electrostáticas, adhesión, gancho y bucle o enlaces de fibra como los proporcionados por los sujetadores de la marca VELCRO(R) de Velcro Companies o tornillos u otros sujetadores, incluidos sujetadores retirables.

30

En el contexto de la presente divulgación, los términos "óptica" y "componentes ópticos" se usan generalmente para referirse a lentes y otros tipos de componentes o aberturas refractivas, difractivas o reflectantes utilizados para conformar, redirigir y reposicionar la luz.

35

En el contexto de la presente divulgación, el término "huésped" u "organismo huésped" se refiere a un ser vivo en el que se implanta el aparato implantable de la presente divulgación.

40

La expresión "en comunicación de señal" como se usa en la presente solicitud significa que dos o más dispositivos y/o componentes son capaces de comunicarse entre sí a través de señales que viajan sobre algún tipo de trayectoria de señal. La comunicación de señal puede ser cableada o inalámbrica. Las señales pueden ser señales de comunicación, potencia, datos o energía que pueden comunicar información, transmitir potencia y/o energía desde un primer dispositivo y/o componente a un segundo dispositivo y/o componente a lo largo de una trayectoria de señal entre el primer dispositivo y/o componente y segundo dispositivo y/o componente. Las trayectorias de señal pueden incluir conexiones físicas, eléctricas, magnéticas, electromagnéticas, ópticas, cableadas y/o inalámbricas entre el primer dispositivo y/o componente y el segundo dispositivo y/o componente. Las trayectorias de señal también pueden incluir dispositivos y/o componentes adicionales entre el primer dispositivo y/o componente y el segundo dispositivo y/o componente.

45

50

Como se usa en el presente documento, el término "energizable" se refiere a un dispositivo o conjunto de componentes que realizan una función indicada al recibir energía y, opcionalmente, al recibir una señal de habilitación.

55

La frase "en comunicación óptica" como se usa en la presente solicitud significa que dos o más dispositivos y/o componentes son capaces de transmitir luz entre ellos.

60

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, como se describe en la patente de EE. UU. Nº 8,024,020 titulada "System and Method for Stimulation of Biologic Signals in a Bio-Electro-Physiologic Matrix" de Rosero, las células del organismo huésped se tratan para servir como sensores. Por ejemplo, se puede realizar una biopsia de las células de interés para un órgano o sistema del huésped, u otra fuente adecuada, nutrirlas en una matriz de soporte biocompatible y restaurarlas en una posición dentro del huésped. Alternativamente, las células vivas mantenidas dentro del huésped y usadas para detectar pueden provenir

65

de un "donante" celular diferente de la misma especie que el huésped, o incluso de una especie totalmente diferente. El término "sostenido" tiene su significado convencional, esencialmente, que se mantiene vivo. Para mantener las células sensoras, debe haber al menos cierta comunicación de fluido entre las células sensoras implantadas y el organismo huésped. Además, para sustentar las células vivas, puede ser necesario que exista alguna barrera contra los mecanismos protectores del huésped, por ejemplo, una barrera contra una respuesta inmune del huésped.

Las células vivas pueden modificarse o diseñarse genéticamente para una función específica, tal como mediante tratamiento utilizando una proteína de detección. Un ejemplo de proteína que se puede emplear para su uso dentro de células vivas es la proteína verde fluorescente (GFP), que se puede extraer de las medusas. Esta proteína puede unirse a una proteína huésped y mantenerse dentro del organismo vivo. La GFP emite luz verde con repiques: longitud de onda próxima a los 510 nanómetros (nm) cuando se excita con luz violeta con una longitud de onda próxima a los 400 nm. La intensidad de la fluorescencia de GFP varía según la cantidad relativa de GFP presente en la célula. Alternativamente, también se puede usar un tinte intracelular en lugar de GFP.

Como otro ejemplo, GFP mejorada (EGFP) tiene espectros de excitación y emisión en rangos similares, como se muestra en el gráfico de la FIG. 1. Las características espectrales a modo de ejemplo para filtros para el aparato óptico de la presente divulgación se basan en valores de EGFP. Se puede apreciar que se pueden usar diferentes conjuntos de filtros, adaptados adecuadamente a las características del agente fluorescente dentro de las células de muestra, como se describe con más detalle más adelante.

Cuando la muestra de células tratadas actúa como un dispositivo sensorial, incluso cambios leves en la condición del huésped pueden detectarse en la respuesta fisiológica.

Para la medición, la muestra de células tratadas se puede escanear activamente y utilizar para analizar la fisiología de materiales biológicos vivos.

Aunque la capacidad de detectar condiciones biológicas utilizando células tratadas genéticamente ofrece un escenario prometedor particular para obtener información valiosa relativa a una condición del huésped, existen desafíos considerables para hacer que esta detección sea práctica, que incluyen los siguientes:

(i) tamaño y factor de forma de los componentes sensores. Para poder implantarse dentro del anfitrión, los componentes sensores deben tener un diseño lo más pequeño y aerodinámico posible.

(ii) mantener las células tratadas en un estado viable. La muestra tratada debe ser sostenida por el huésped, ser capaz de recibir nutrientes y permanecer viva dentro del huésped durante todo el período de medición. La duración del período de medición puede ser variable, pudiendo incluso durar varias semanas, meses o por un plazo más largo; en general, se deben obtener múltiples mediciones de la respuesta de la muestra a lo largo del tiempo.

(iii) sensibilidad extremadamente alta al ruido. La relación entre los fotones de excitación y los fotones detectados suele estar muy por encima de 100.000 ( $1,0E+5$ ) a 1 y puede ser del orden de 1 millón ( $1,0E+6$ ) a 1 o incluso tan grande como mil millones ( $1,0E+9$ ) a 1. La señal del detector está, por tanto, muy cerca del nivel de ruido. Algún tipo de filtrado de ruido mejora significativamente la capacidad de distinguir la señal verdadera del contenido de ruido.

(iv) rango dinámico limitado. La medición de los bajos niveles de señal de las células tratadas requiere una amplificación significativa. Cualquier señal de fondo no relacionada con las células tratadas también se amplifica y puede limitar el rango dinámico del detector, incluso produciendo una saturación del detector que impide la medición de la señal.

(v) mantener una relación posicional estable entre la óptica del dispositivo sensor y la muestra tratada. En cada ciclo de medición, la detección debe adquirir datos de medición sobre la misma región de la muestra. Incluso cambios leves en la relación posicional o angular entre el sensor y la muestra pueden modificar los niveles de señal y comprometer la calidad de los datos.

(vi) protección de los componentes sensores de los fluidos corporales. La comunicación de fluido o el intercambio de fluidos se pueden mantener entre las células de sensor vivas retenidas que sirven como los elementos de medición fisiológica o "muestra" y el organismo huésped. Sin embargo, se debe evitar que los fluidos corporales oscurezcan la trayectoria óptica utilizada para la detección y que cortocircuiten los componentes electrónicos utilizados para el acondicionamiento y procesamiento de señales. Tanto la electrónica como la óptica de emisión/adquisición de señales deben estar debidamente selladas y mantenidas libres de fluidos.

(vii) comunicar datos desde el sensor implantado. El cableado para alimentación y contenido de señal es factible; sin embargo, el cableado puede resultar invasivo e incómodo para el huésped o incluso puede

inutilizar el sensor en algunos casos.

(viii) proporcionar energía al sensor y a los componentes de procesamiento. Se debe disponer algún tipo de fuente de energía.

5

Las realizaciones de la presente divulgación abordan los desafíos (i) - (viii) dados anteriormente y proporcionan una solución compacta, sensible y eficiente para la medición de señales desde dentro del metabolismo del huésped.

10

La vista esquemática de la FIG. 2A y el diagrama de flujo de señales de la FIG. 2B muestran las funciones y el funcionamiento de los componentes para una realización de la presente divulgación que tiene un aparato sensor implantable 100 configurado para monitorizar la condición fisiológica de las células tratadas 12 mantenidas en un organismo huésped 90. Una cámara de muestra de células 10 proporciona una carcasa implantable adecuada para células tratadas que sirven como células sensoras 12. Las células sensoras 12 se tratan para que emitan fluorescencia como respuesta a una señal de iluminación de una longitud de onda de excitación. La fluorescencia que se puede detectar a lo largo de una trayectoria de detección presenta cambios de intensidad como respuesta al cambio fisiológico dentro del organismo huésped 90. Un puerto óptico 14 para medir los cambios de energía de fluorescencia está formado a lo largo de una superficie de la cámara de muestra de células 10. El puerto óptico 14 puede incluir una ventana de vidrio o plástico transparente, comúnmente compartida para transportar energía luminosa tanto en trayectorias ópticas de iluminación como de detección. Se mantiene una comunicación de fluido continua entre las células sensoras 12 y el organismo huésped. Una membrana permeable opcional, mostrada en forma de línea discontinua como membrana 16 en otra superficie de la cámara 10, puede actuar como un filtro microfluídico que proporciona una barrera protectora entre las células sensoras 12 tratadas y otras células del organismo huésped, mientras que al mismo tiempo permite tanto comunicación de fluido continua como intercambio de fluidos e intercambio de gases hacia y desde el organismo huésped 90 para mantener la vida de la célula 12. Las células sensoras tratadas pueden residir en la superficie interior de la membrana 16, o en la superficie interior de la ventana transparente (opcional), o en una matriz biocompatible adecuada que está soportada en posición, tal como entre el puerto óptico 14 y la membrana 16.

30

La cámara de muestra de células 10 está configurada para acoplarse a una carcasa de sensor óptico 20. Un acoplamiento 22 fija la posición del puerto óptico 14 de la cámara de células 10 a una ventana de medición 24 de una cámara óptica 30, a lo largo de un eje óptico OA. Se puede utilizar cualquiera de diversos tipos de mecanismos como acoplamiento 22, que incluyen clips accionados por muelle; uno o más imanes; tornillos u otros sujetadores; y adhesivos biocompatibles, que incluyen cinta sensible a la presión o epoxis adecuados (curados por luz o químicamente). En algunas realizaciones, el acoplamiento entre la cámara de células 10 y la carcasa de sensor óptico 20 puede incluir una junta, una junta tórica u otro mecanismo para evitar que el fluido entre en el espacio entre el puerto óptico 14 y la ventana de medición 24.

35

40

Continuando con las FIGS. 2A y 2B, un conjunto electrónico 50 está en comunicación de señal con componentes dentro de una cámara óptica 30 en la carcasa de sensor óptico 20 y proporciona el control necesario y la lógica de acondicionamiento de señal para obtener mediciones a partir de las células del sensor 12. Según una realización de la presente divulgación, el conjunto electrónico 50 está empaquetado dentro de una carcasa de sensor óptico 20, tal como la formada en una placa de circuito que se extiende a lo largo de un plano que es paralelo a un plano definido por las trayectorias ópticas primarias para la luz fluorescente emitida y la energía luminosa detectada dentro de la cámara óptica 30. Esto permite que una única carcasa, implantada dentro del organismo huésped 90, contenga tanto la óptica como la electrónica necesarias para una realización inalámbrica.

45

50

Alternativamente, las funciones del conjunto electrónico 50 podrían ser proporcionadas por componentes externos al huésped 90. Para esta configuración alternativa, la carcasa de sensor óptico 20 se implanta y se conecta mediante cables u otro canal de comunicación a componentes electrónicos externos para control y medición de señales.

55

El diagrama de flujo de señal de la FIG. 2B muestra la progresión de señales ópticas y eléctricas a través de componentes del aparato sensor implantable 100 y hasta los componentes externos de procesamiento y almacenamiento. Un filtro óptico de excitación F1 condiciona la luz emitida desde la fuente de excitación de estado sólido 40. El filtro F1 puede tratarse para atenuar longitudes de onda de excitación no deseadas de la fuente 40, tales como longitudes de onda de la fuente de excitación que pueden estar en el rango de la señal de emisión fluorescente. El filtro dicróico 34 está configurado típicamente como un divisor de haz, cuya función es separar la excitación de las trayectorias de luz de energía fluorescente, como se describe con más detalle más adelante. La luz filtrada es dirigida a células sensoras vivas 12, que se tratan para que emitan fluorescencia cuando se estimulan mediante energía de excitación. Para las células sensoras vivas 12 que se tratan con EGFP, la luz de excitación suele estar en el rango azul; la luz de señal de muestra fluorescente, en longitudes de onda más altas, suele estar en el rango verde.

60

65

Los componentes posteriores en la secuencia de flujo de señal condicionan y transmiten la señal de medición obtenida de la fluorescencia celular. La señal de luz fluorescente procedente de las células de sensor de muestra 12 incide sobre el divisor de haz del filtro dicróico 34, que está acondicionado para transmitir la luz fluorescente de bajo nivel, dirigida a través del filtro de emisión F2, que está acondicionado para atenuar y eliminar la luz parásita o dispersada fuera de la banda de longitud de onda de la señal de emisión fluorescente. El filtro de emisión F2 es particularmente útil para bloquear cualquier luz de excitación residual. La señal fluorescente filtrada se convierte de fotones a electrones mediante un fotodiodo 42 u otro detector óptico adecuado que genera una corriente de señal. Un amplificador de transimpedancia 52 amplifica y convierte la señal de corriente en una señal de voltaje. Un filtro analógico 54 elimina el ruido de la señal de voltaje y proporciona la señal a un convertidor A/D 56 para su digitalización. Los datos digitales que se generan se almacenan en algún tipo de circuito de memoria 62 y pueden filtrarse mediante un filtro digital 58. El transmisor 70, que se muestra como transmisor inalámbrico en la FIG. 2B, transmite los datos digitales fuera del organismo huésped a un receptor inalámbrico 120. Los datos recibidos se almacenan en una memoria intermedia o se registran en una memoria 122 y, opcionalmente, se procesan a través de un filtro digital 124 y se analizan para proporcionar un archivo de datos para su posterior procesamiento.

El proceso descrito con respecto a la FIG. 2B puede ser continuo si se suministra energía continuamente a los componentes del aparato sensor 100. Si se desea, la secuencia de señales mostrada en la FIG. 2B se puede ejecutar de forma variable en el tiempo, por ejemplo, periódicamente o según demanda, tal como como respuesta a instrucciones transmitidas por cable o de forma inalámbrica desde fuera del organismo huésped. Este enfoque de variación en el tiempo puede proporcionar varias ventajas, como conservar la energía de la batería, limitar el fotoblanqueo de las células del sensor en vivo y mejorar la calidad de la señal (es decir, mejorar la relación señal-ruido).

#### 25 Carcasa de sensor óptico 20

La carcasa de sensor óptico 20 está sellada para proteger los componentes ópticos del contacto con el fluido corporal circundante. Como se muestra más claramente en la FIG. 3A, la cámara óptica 30 está dividida en dos subcámaras ópticas 26 y 28 que están óptica y espacialmente separadas entre sí para eliminar la luz de excitación dispersa o para reducir la luz de excitación dispersa, de modo que su efecto sobre la señal detectada sea insignificante. Esta separación puede ser proporcionada por un divisor de haz dicróico 34, por ejemplo. La subcámara óptica 26 alberga una fuente de excitación 40 que se puede energizar para generar iluminación con energía luminosa de una longitud de onda de excitación para la fluorescencia de la célula sensora 12 tratada. La fuente de excitación 40 puede ser un diodo emisor de luz (LED) u otra fuente de luz de estado sólido, tal como un láser.

La subcámara óptica 28 aloja un detector óptico 42. El detector óptico 42 puede ser un fotodiodo u otro tipo de sensor de luz de un único o de múltiples elementos. Debido a la baja intensidad de la señal de fluorescencia, el detector óptico 42 tiene preferiblemente poco ruido y baja corriente de oscuridad. En una realización alternativa (no mostrada), el detector óptico 42 es un sensor de imagen CCD o CMOS. En otra realización más, el detector óptico 42 es un fotodiodo a escala de chip.

La FIG. 3B es una vista en perspectiva que muestra, con una distancia exagerada y una vista parcialmente despiezada, la disposición de las trayectorias ópticas dentro de la carcasa 20 del sensor óptico y que se extienden hacia y desde la cámara de células 10. Las trayectorias ópticas dentro de una parte de la cámara óptica 30 son compartidas, extendiéndose ambas trayectorias ópticas P1 y P2 entre una superficie del divisor de haz 34 y la muestra, con las células sensoras 12 visibles a través de la ventana 24 y el puerto óptico 14, y con trayectorias ópticas separadas proporcionadas dentro de la cámara óptica 30. La trayectoria P1 se extiende por separado de la trayectoria P2 en esa sección entre la misma superficie del divisor de haz 34 y la fuente de excitación 40. La trayectoria de detección P2 está separada de la trayectoria P1 entre la superficie opuesta del divisor de haz 34 y el detector 42. Las FIGS. 3A y 3B muestran una trayectoria de luz de excitación P1 a lo largo de una línea continua y gruesa, con una trayectoria de luz de señal o trayectoria de detección P2 marcada como una trayectoria de línea discontinua que se extiende hacia el detector 42 en la subcámara óptica 28. La óptica del sistema define un eje óptico doblado OA que se extiende entre las células sensoras 12 de la muestra y el detector 42.

La FIG. 3C muestra el acoplamiento/desacoplamiento de la cámara de células 10 de la ventana 24 en la carcasa de sensor 20. La FIG. 3C también proporciona una idea de escala para una realización del aparato sensor implantable combinado 100. Idealmente, para la implantación dentro de un organismo huésped, la carcasa de sensor 20 puede hacerse lo más pequeña posible con contornos redondeados para minimizar cualquier lesión o malestar físico para el huésped.

El divisor de haz 34 puede ser un divisor de haz dicróico, configurado para transmitir luz verde y reflejar longitudes de onda de luz azul. El gráfico de la FIG. 4 muestra curvas características para transmisión y reflexión para un componente divisor de haz dicróico a modo de ejemplo usado como divisor de haz 34. Hay una alta reflectancia para la iluminación de longitud de onda azul procedente de la fuente de excitación 40

(nominalmente 420-495 nm) y una alta transmisión para longitudes de onda verdes fluorescentes de las células sensoras 12 (nominalmente 495-570 nm).

5 Las superficies reflectantes 36 y 38 mostradas en las FIGS. 3A y 3B se pueden usar para redirigir la trayectoria de la luz dentro de la cámara óptica 30. Para este fin se pueden utilizar prismas en ángulo recto, espejos u otras superficies reflectantes. En la orientación de componente y de trayectoria óptica mostrada en la figura 3A, las trayectorias de luz para iluminación de excitación y luz de señal fluorescente emitida hacia y desde el divisor de haz 34 se encuentran dentro del mismo plano "primario", paralelo a la superficie de la hoja. La superficie reflectante 38 puede ser un prisma giratorio para dirigir la luz dentro o fuera del plano primario. La ventana 24 dirige la luz hacia dentro o fuera de la página, como se indica en la FIG. 3A por los puntos sólidos y huecos superpuestos dentro de la ventana 24.

15 Se pueden disponer varios componentes ópticos adicionales a lo largo de las trayectorias ópticas P1 y P2 para mejorar la eficiencia y el rendimiento del sistema óptico. Uno o más filtros de paso de banda F1 dentro de la subcámara de excitación 26 pueden ayudar a atenuar las longitudes de onda de excitación fuera del rango previsto para la excitación. Particularmente importante es que los filtros de paso de banda F1 deben bloquear cualquier longitud de onda de la fuente de excitación que se extienda dentro del rango de la señal de emisión fluorescente. La FIG. 5 muestra los resultados de filtrar la fuente de excitación con un filtro de paso de banda adecuado F1.

20 Dentro de la subcámara de detección 28, uno o más filtros de paso de banda F2 ayudan a bloquear la luz parásita o dispersada fuera de la banda de longitud de onda de la señal de emisión fluorescente. El gráfico de la FIG. 6 muestra, para una realización de la presente divulgación, las características de transmisión para filtros F1 y F2 en un rango de longitudes de onda. El gráfico de la FIG. 6 se puede comparar con los espectros de excitación de entrada y de emisión de salida para la proteína fluorescente verde mejorada (EGFP), que se muestran en la FIG. 1.

Además, se pueden proporcionar una o más lentes L1 a lo largo de la trayectoria óptica apropiada para mejorar el enfoque de la luz y otras características.

30 Diversas características y componentes de la cámara óptica 30 sirven para combinar y aislar selectivamente las trayectorias ópticas para la energía luminosa de excitación y la señal de detección detectada. Como se señaló anteriormente, la diferencia relativa en el nivel de energía se relaciona con la diferencia considerable en la relación entre los fotones de iluminación de excitación y los fotones de señal, una relación en el rango de aproximadamente 1 millón a 1 ( $1,0E+6:1$ ) para señales fluorescentes relativamente fuertes mil millones a 1 ( $1.0E+8:1$ ) para las débiles.

Las consideraciones de diseño particulares para los componentes de la carcasa de sensor óptico incluyen lo siguiente:

40 (i) Reducir la luz dispersa. Debido a que la energía luminosa fluorescente detectada de bajo nivel es difícil de discernir de la luz de excitación de alto nivel, las realizaciones de la presente divulgación intentan eliminar la luz de excitación dispersada de la trayectoria de detección de luz. Se han descrito varios filtros; se pueden añadir filtros adicionales para atenuar aún más la luz de longitudes de onda no deseadas. Las medidas para reducir o eliminar la luz dispersa incluyen el tratamiento de superficies dentro de las subcámaras 26 y 28, tales como el uso de pintura o revestimientos absorbentes de luz u otros tratamientos conocidos para producir superficies negras no reflectantes. Particularmente útil es el tratamiento de las superficies en la subcámara 28 de modo que cualquier luz de excitación que incida involuntariamente en las superficies dentro de la subcámara 28 sea absorbida y no redirigida hacia el detector 42.

50 (ii) Aislar las subcámaras ópticas entre sí. Esta consideración de aislamiento óptico es corolario de la reducción de la luz dispersada de (i) dada anteriormente. Particularmente útil es la separación de la luz de señal fluorescente de la luz de excitación, junto con la eliminación de la luz de excitación de la subcámara de detección 28. El aislamiento óptico de la subcámara de detección 28 de la subcámara de excitación 26 también puede proporcionarse mediante el divisor de haz 34, que se muestra en la FIG. 3A extendiéndose completamente a través de la abertura entre las dos subcámaras 26, 28. El divisor de haz 34 y su estructura de soporte asociada ayudan a eliminar la fuga de luz y, por lo tanto, dividen la cámara óptica 30 en dos subcámaras ópticamente separadas y ópticamente aisladas. La separación angular de subcámaras es otra opción, que se describe a continuación con respecto a la FIG. 8.

60 (iii) hay espacio limitado disponible para dar forma a la luz y ópticas de captación.

#### Conjunto electrónico 50

65 Continuando con las FIGS. 2A y 2B, el conjunto electrónico 50 incluye un amplificador de transimpedancia 52 para convertir la corriente del detector en voltaje y aumentar la intensidad de la señal relativamente débil del detector 42. Un filtro electrónico opcional 54 ayuda a reducir significativamente el contenido de ruido, que

puede ser aumentado inadvertidamente por el amplificador 52. Después, un convertidor analógico a digital (A/D) 56 convierte la señal detectada amplificada en un valor digital. Un filtro digital opcional 58 puede proporcionar un filtrado adicional de la señal digital. Una memoria integrada 62 almacena datos medidos para su transmisión. Un procesador lógico de control 60 proporciona control de la fuente de excitación 40 en la cámara óptica 30 y controla la secuencia de adquisición de datos para obtener datos de señal del detector 42.

Para un aparato sensor inalámbrico 100, un transmisor 70 está en comunicación de señal con el procesador 60 y es energizable para transmitir datos medidos que han sido procesados por el conjunto electrónico 50. Los datos transmitidos pueden ser recibidos por un procesador externo (no mostrado) tal como un ordenador que puede, por ejemplo, almacenar, procesar y mostrar los datos medidos. La transmisión puede utilizar un protocolo inalámbrico de radiofrecuencia (RF) estándar, como el protocolo Bluetooth (basado en el estándar IEEE 802.15.1), accesible a una amplia gama de dispositivos de comunicación portátiles, así como a una variedad de sistemas de instrumentación y de escritorio. Alternativamente, se pueden utilizar otros mecanismos inalámbricos, incluido el ultrasonido.

En el extremo de recepción, se describió anteriormente con referencia a la FIG. 2B, que el receptor inalámbrico 120 adquiere la señal transmitida y dirige el contenido digital a la memoria 122. Estos datos de señal se pueden procesar a través del filtro digital opcional 124 para proporcionar el archivo de datos final.

#### 20 Valores de ejemplo ilustrativos

A modo de ejemplo, y sin limitación, algunos valores típicos para la medición usando el aparato sensor implantable 100 que muestran la escala de los valores de medición bajo consideración son los siguientes:

25 Longitud de onda máxima de excitación: 465 nm

Excitación FWHM: 22 nm

30 Corriente de LED (típica): 30 mA

Potencia de salida (típica) desde la ventana: 4,4 mW

35 Fotones de excitación por segundo desde la ventana (calculados):  $1,03E+16$

Longitud de onda central de la banda de emisión para fluorescencia: 531 nm

Ancho de banda de emisión de fluorescencia: 46 nm

40 Ganancia de transimpedancia:  $1,00E+08$  (V/A)

Sensibilidad del detector: 0,28 (A/W)

45 Señal sin fondo (típica): 110 mV

Potencia óptica de señal (calculada): 3,93 nW

Fotones de señal fluorescente por segundo (calculados):  $1,05E+10$

50 Este ejemplo es para células sensoras que tienen proteína fluorescente verde mejorada (EGFP) y que han sido estimuladas bioquímicamente para que emitan fluorescencia. En este ejemplo, hay una diferencia muy grande (proporción de 1.000.000 a 1) entre los fotones de excitación y los fotones de señal fluorescentes medidos, incluso cuando las células generan fluorescencia intensamente.

55 Debido al bajo nivel de fotones de señal fluorescente, es ventajoso reducir cualquier luz ambiental residual, como por ejemplo la luz de una lámpara o ventana cercana, que penetra en el anfitrión. Esto se puede lograr orientando la carcasa de sensor óptico y la cámara de muestra de modo que la carcasa también sirva como un escudo de luz para bloquear la luz ambiental de la cámara de muestra y de las trayectorias de iluminación y de la luz de muestra. En esta configuración, la carcasa está dispuesta hacia la piel del huésped con la cámara de muestra debajo.

60 En la práctica, las mediciones normalmente se adquieren a intervalos. Por ejemplo, las mediciones se pueden adquirir cada 20 minutos. Sin embargo, las mediciones pueden obtenerse continuamente o tomarse de acuerdo con una orden. Para realizaciones en las que el sensor está completamente implantado, es 65 inalámbrico y funciona con batería, el intervalo de medición debe tener en cuenta la duración finita de la batería. Para tales realizaciones inalámbricas, los datos del sensor transmitidos también consumen energía

de la batería; Este requisito adicional debe tenerse en cuenta en la administración de potencia de medición.

#### Potencia del sensor

5 Según una realización de la presente divulgación, se puede proporcionar energía de batería para el funcionamiento. Se pueden utilizar baterías como las de iones de litio o de polímero de litio (LiPo). Se puede emplear energía de radiofrecuencia en donde una antena o bobina en el sensor captura una señal de RF proporcionada por un transmisor externo y la energía de RF capturada se convierte en energía adecuada para los circuitos del sensor inalámbrico. La carga por inducción magnética o la carga por resonancia magnética funcionan con principios similares para proporcionar energía inalámbrica. Se puede utilizar una fuente de cargador similar a la utilizada en la carga inalámbrica de teléfonos móviles convencionales para efectuar la transferencia de energía inalámbrica y cargar la batería recargable u otros componentes. Para la adquisición y entrega de energía, se puede unir o implantar dentro del organismo huésped un parche flexible u otra superficie o componente de recepción de carga.

10 Para el caso en el que parte o la mayor parte del conjunto electrónico es externo al anfitrión y está conectado por cable a la carcasa de sensor óptico implantado, la alimentación de CC se puede proporcionar mediante una conexión por cable.

#### Filtrado de señales electrónicas

20 Un problema inherente a la implantación dentro de un anfitrión en vivo es un alto nivel de señal y ruido de fondo. La FIG. 7A muestra una señal a modo de ejemplo sin filtrar típica de una muestra de células no fluorescentes, pulsada con luz de excitación durante aproximadamente un segundo. En comparación, la FIG. 7B muestra una señal sin filtrar típica de una muestra de células que ha sido tratada para que emita fluorescencia. La FIG. 7C es un pequeño intervalo (0,13 segundos) de la FIG. 7A que muestra el ruido amplificado del ambiente interior de 60 Hz, así como la captación amplificada de fuentes de ruido ambiental de mayor frecuencia. Como sugieren las FIG. 7A - 7C, la señal de fondo y el ruido pueden tener un impacto significativo en la capacidad de obtener mediciones sensibles en el entorno de implantación.

30 Se pueden implementar una variedad de enfoques para mejorar la precisión de la medición en presencia de la señal de fondo y de ruido. Por ejemplo, se puede utilizar una combinación de filtrado de paso bajo y promediado para medir la señal en las FIGS. 7A y 7B con una precisión de unas pocas décimas de milivoltio.

35 Variar la intensidad de la iluminación con el tiempo también puede ayudar a reducir los niveles de ruido en la señal de salida resultante. Por ejemplo, se pueden realizar varias mediciones breves de fluorescencia y promediar los resultados para mejorar la relación señal-ruido. Los métodos alternativos pueden incluir la modulación de la fuente de iluminación a una frecuencia fija, como 1 kHz, y el uso de un filtro electrónico de paso de banda para medir la amplitud de la señal fluorescente de frecuencia fija que se emite.

40 Las FIGS. 9A y 9B muestran los resultados de aplicar modulación sinusoidal a la iluminación procedente de la fuente de excitación 40 y usar filtrado de paso de banda. Para el ejemplo mostrado, la fuente 40 es un LED accionado por una corriente que se modula para obtener la salida de luz variable en el tiempo deseada. La FIG. 9A muestra la señal de salida para células no fluorescentes. La FIG. 9B muestra una salida típica para células fluorescentes que usan modulación de fuente.

#### Estrategias para la separación óptica

50 Como se señaló anteriormente, la separación óptica en la carcasa de sensor 20 entre la luz de excitación de entrada y la luz fluorescente emitida de salida ayuda a eliminar o al menos minimizar los efectos de dispersión y reflexión de luz de excitación hacia el detector óptico 42. Enfoques adicionales pueden complementar o reemplazar la función del divisor de haz dicróico 34 para proporcionar la separación óptica deseada.

55 Según una realización alternativa, el divisor de haz dicróico 34 de las FIGS. 3A y 3B se reemplaza por un divisor de haz de polarización (PBS), dispuesto en la misma posición. El divisor de haz de polarización refleja luz que tiene polarización lineal a lo largo de un eje y transmite luz que tiene polarización lineal a lo largo del eje perpendicular. En esta realización, la fuente de excitación 40 proporciona luz de excitación polarizada linealmente a lo largo de la trayectoria de luz de excitación P1. La fuente de excitación 40 puede ser, por ejemplo, un LED con un polarizador lineal o un láser que emite luz polarizada linealmente. La luz de excitación polarizada linealmente es reflejada por el divisor del haz de polarización hacia la cámara de células 10 y excita las células sensoras. La energía de la luz fluorescente de las células del sensor no está polarizada y contiene luz con ambos ejes de polarización. A lo largo de la trayectoria de luz de señal fluorescente P2, el divisor del haz de polarización transmite luz fluorescente que es polarizada perpendicularmente a la polarización de la luz de excitación. La luz fluorescente polarizada perpendicularmente se mide entonces mediante el detector óptico 42. El divisor del haz de polarización

redirige, lejos del detector óptico 42, tanto la luz de excitación reflejada por la cámara de células 10 como la parte de luz fluorescente que está polarizada paralelamente a la luz de excitación.

5 El divisor de haz de polarización se puede utilizar junto con los filtros F1 y F2, así como con el divisor de haz dicróico 34. También se puede colocar un polarizador lineal adicional delante del detector óptico 42 para bloquear aún más la luz de excitación mal dirigida.

10 Como se señaló anteriormente, la separación angular de las trayectorias de luz es otra posible alternativa. Haciendo referencia al diagrama esquemático de la FIG. 8, se muestra una realización de la carcasa de sensor 20 que emplea separación angular de las trayectorias de luz de excitación y emisión fluorescente. En esta realización, las reflexiones de la luz de excitación procedentes de la cámara de células o de otros componentes se desplazan desde el detector óptico 42 como resultado de la separación angular. La emisión fluorescente que emerge desde la cámara de células 10, que no tiene una orientación angular preferencial, se mide directamente mediante el detector óptico 42.

15 Se describe un aparato implantable para mediciones fisiológicas en un organismo huésped, comprendiendo el aparato a) una cámara de muestra que está configurada para implantarse dentro del organismo huésped, teniendo la cámara un puerto de medición y células vivas tratadas para que emitan fluorescencia como respuesta a una luz que tiene una longitud de onda de excitación; una carcasa de sensor óptico que está  
20 configurada para implantarse dentro del organismo huésped, teniendo la carcasa de sensor óptico: (i) una ventana dispuesta para transmitir la salida de luz de excitación y recibir luz fluorescente de las células vivas en la cámara de muestra; (ii) un acoplamiento que acopla el puerto de medición de la cámara de muestra en una posición fija con respecto a la ventana; (iii) una cámara óptica que está dividida en una subcámara de excitación y una subcámara de detección que está ópticamente separada de la subcámara de excitación, en donde ambas subcámaras están en comunicación óptica con la ventana; (iv) una fuente de excitación que se  
25 puede energizar para dirigir luz que tiene la longitud de onda de excitación a lo largo de una trayectoria de excitación a través de la subcámara de excitación y hasta la ventana; (v) un detector que está dispuesto en la subcámara de detección en una trayectoria de sensor de luz fluorescente procedente de las células vivas; y  
30 c) un aparato de procesamiento de señales que está en comunicación de señales con el detector y que se puede energizar para adquirir y procesar una señal del detector y transmitir una señal que es indicativa de la luz fluorescente.

35 El puerto de medición puede incluir una ventana transparente. La carcasa de sensor óptico puede estar sellada para evitar la entrada de fluido e implantarse dentro del organismo huésped. La cámara óptica puede dividirse mediante un divisor de haz. El aparato de procesamiento de señales puede estar dentro de la carcasa de sensor óptico. El aparato de procesamiento de señales se puede energizar para transmitir una señal inalámbrica. El acoplamiento puede ser, por ejemplo, un acoplamiento magnético, un sujetador, un clip, una cinta adhesiva o un adhesivo. La fuente de excitación puede ser un diodo emisor de luz. El detector puede ser un fotodiodo. La subcámara del sensor puede tener una o más superficies tratadas para absorber la luz dispersa. Puede haber uno o más filtros ópticos a lo largo de uno o ambos del recorrido del sensor y del  
40 recorrido de excitación. El aparato de procesamiento de señales puede configurarse además para recibir una o más señales de instrucción codificadas. El aparato puede tener una batería.

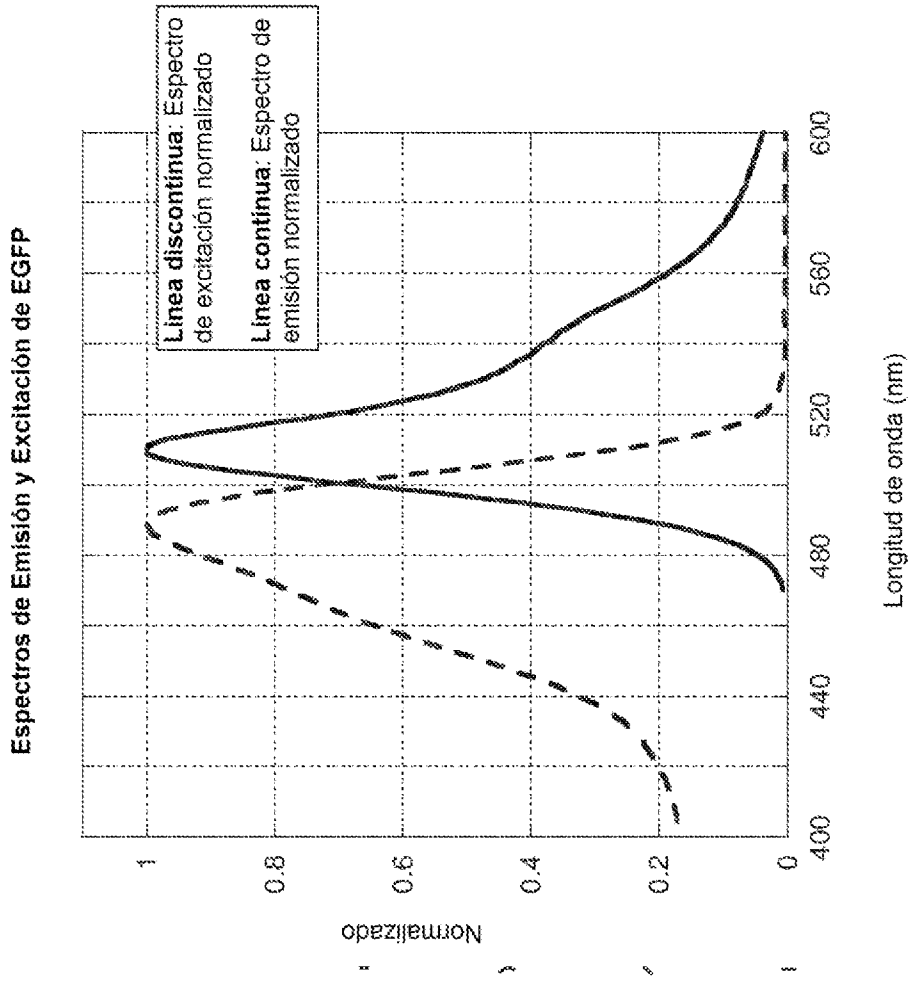
45 Un aparato implantable para informar una medición fisiológica desde dentro de un organismo huésped puede incluir una carcasa de sensor óptico que está configurada para implantarse dentro del organismo huésped y que tiene una ventana y es energizable para generar una luz de excitación que tiene una longitud de onda de excitación, en donde la carcasa de sensor óptico está configurada además para medir una luz emitida a partir de una muestra, teniendo la luz emitida una longitud de onda fluorescente que es diferente de la longitud de  
50 onda de excitación, en donde la relación de fotones de luz de excitación respecto a los fotones de luz emitidos detectados excede 100.000 a 1, y en donde la carcasa de sensor óptico está configurada además para transmitir una señal inalámbrica indicativa de la luz emitida medida. Una cámara de muestra puede estar configurada para implantarse dentro del organismo huésped, teniendo la cámara un puerto de medición y células vivas, en donde las células vivas están tratadas para que emitan fluorescencia como respuesta a la luz que tiene la longitud de onda de excitación. Un acoplamiento puede acoplar el puerto de medición de la  
55 cámara de muestra en una posición fija con respecto a la ventana de la carcasa de sensor óptico.

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato implantable (100) para mediciones fisiológicas en un organismo huésped, comprendiendo el aparato:
- 5
- a) una cámara de muestra (10) que está configurada para implantarse dentro del organismo huésped (90), teniendo la cámara de muestra (10) un puerto de medición (14) y células vivas (12) que están tratadas para que emitan fluorescencia como respuesta a una luz que tiene una longitud de onda de excitación, y en donde la cámara de muestra está configurada para mantener comunicación de fluido entre las células vivas (12) y el organismo huésped (90);
- 10
- b) una carcasa de sensor óptico (20) que está configurada para implantarse dentro del organismo huésped y configurada para bloquear desde la cámara de muestra (10) la luz ambiental que penetra en el organismo huésped, teniendo la carcasa de sensor óptico (20):
- 15
- (i) una ventana (24) dispuesta para transmitir la salida de luz de excitación hacia la cámara de muestra y para recibir luz fluorescente desde la cámara de muestra;
- (ii) un acoplamiento que acopla el puerto de medición (14) de la cámara de muestra en una posición fija con respecto a la ventana (24);
- 20
- (iii) una cámara óptica que está dividida por un divisor de haz (34) en una subcámara de excitación (26) y una subcámara de detección (28) que está ópticamente separada de la subcámara de excitación (26), en donde ambas subcámaras están en comunicación óptica con la ventana (24);
- 25
- (iv) una fuente de excitación (40) que se puede energizar para dirigir luz que tiene la longitud de onda de excitación a lo largo de una trayectoria de excitación (P1) a través de la subcámara de excitación (26) y hasta la ventana (24);
- 30
- (v) un detector (42) que está dispuesto en la subcámara de detección (28) en una trayectoria de detección (P2) de luz fluorescente recibida desde las células vivas (12), y
- (vi) una superficie reflectante (38) dispuesta entre el divisor de haz (34) y la cámara de muestra (10) que dirige la luz dentro y fuera de un plano primario, de manera que la trayectoria de excitación (P1) y la trayectoria de detección (P2) definen un eje óptico doblado que se extiende entre las células vivas (12) de la muestra y el detector (42);
- 35
- y
- 40
- c) un aparato de procesamiento de señales que está en comunicación de señal con el detector (42) y que se puede energizar para adquirir y procesar una señal de detector y para transmitir una señal procesada que es indicativa de energía luminosa fluorescente.
2. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que la cámara de muestra comprende además una membrana permeable (16) para mantener continuamente una comunicación de fluido.
- 45
3. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que el puerto de medición (14) incluye una ventana transparente (24).
- 50
4. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que la carcasa de sensor óptico (20) está sellada para evitar la entrada de fluido y está implantada dentro del organismo huésped.
5. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que el aparato de procesamiento de señales está dentro de la carcasa de sensor óptico (20).
- 55
6. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que el aparato de procesamiento de señales se puede energizar para transmitir una señal inalámbrica.
7. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que el acoplamiento se toma del grupo formado por un acoplamiento magnético, un sujetador, un clip, una cinta adhesiva y un adhesivo.
- 60
8. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que la fuente de excitación (40) es un diodo emisor de luz.
- 65
9. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que el detector (42) es un fotodiodo.

10. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que la subcámara de detección (28) tiene una o más superficies tratadas para absorber la luz dispersa.
- 5 11. El aparato (100) de la reivindicación 1, que comprende además uno o más filtros ópticos (F1, F2) a lo largo de una o ambas de la trayectoria de detección (P2) y de la trayectoria de excitación (P1).
12. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que el aparato de procesamiento de señales está configurado además para recibir una o más señales de instrucción codificadas.
- 10 13. El aparato (100) de la reivindicación 1, que comprende además una batería, en donde opcionalmente la batería es recargable mediante transferencia de energía inalámbrica.
14. Un método para adquirir una medición fisiológica desde dentro de un organismo huésped, comprendiendo el método:
- 15 a) mantener comunicación de fluido entre el organismo huésped y las células vivas (12) que son mantenidas dentro de una cámara de muestra que se implanta dentro del organismo huésped, en donde las células vivas (12) se tratan para que emitan fluorescencia como respuesta a la energía luminosa de excitación;
- 20 b) dentro del organismo huésped, dirigir una luz de excitación, que tiene una longitud de onda de excitación y una intensidad de iluminación, a lo largo de una trayectoria de luz que comprende una superficie reflectante (38) que dirige la luz fuera de un plano primario, de modo que la trayectoria de luz (P1, P2) define un eje óptico doblado que se extiende dentro de la cámara de muestra;
- 25 c) recoger una energía luminosa fluorescente que emerge de la cámara de muestra;
- d) separar la energía de la luz fluorescente de una energía luminosa de excitación residual a lo largo de la trayectoria de la luz, con un divisor de haz (34), y detectar la luz fluorescente en un detector (42) que está configurado para generar una señal de salida de detector según la energía luminosa fluorescente detectada;
- 30 e) amplificar y digitalizar la señal de salida de detector para generar datos digitales;
- f) transmitir los datos digitales procedentes del interior del organismo huésped a un receptor que es exterior respecto del organismo huésped;
- 35 y
- g) almacenar los datos digitales transmitidos en una memoria que está en comunicación de señales con el receptor y es exterior respecto del organismo huésped; y
- 40 h) en un intervalo de tiempo, repetir los pasos (a)-(g), a la vez que se modifica la intensidad de iluminación y/o la longitud de onda de excitación, procedente de la fuente de excitación (40).



**FIG. 1**

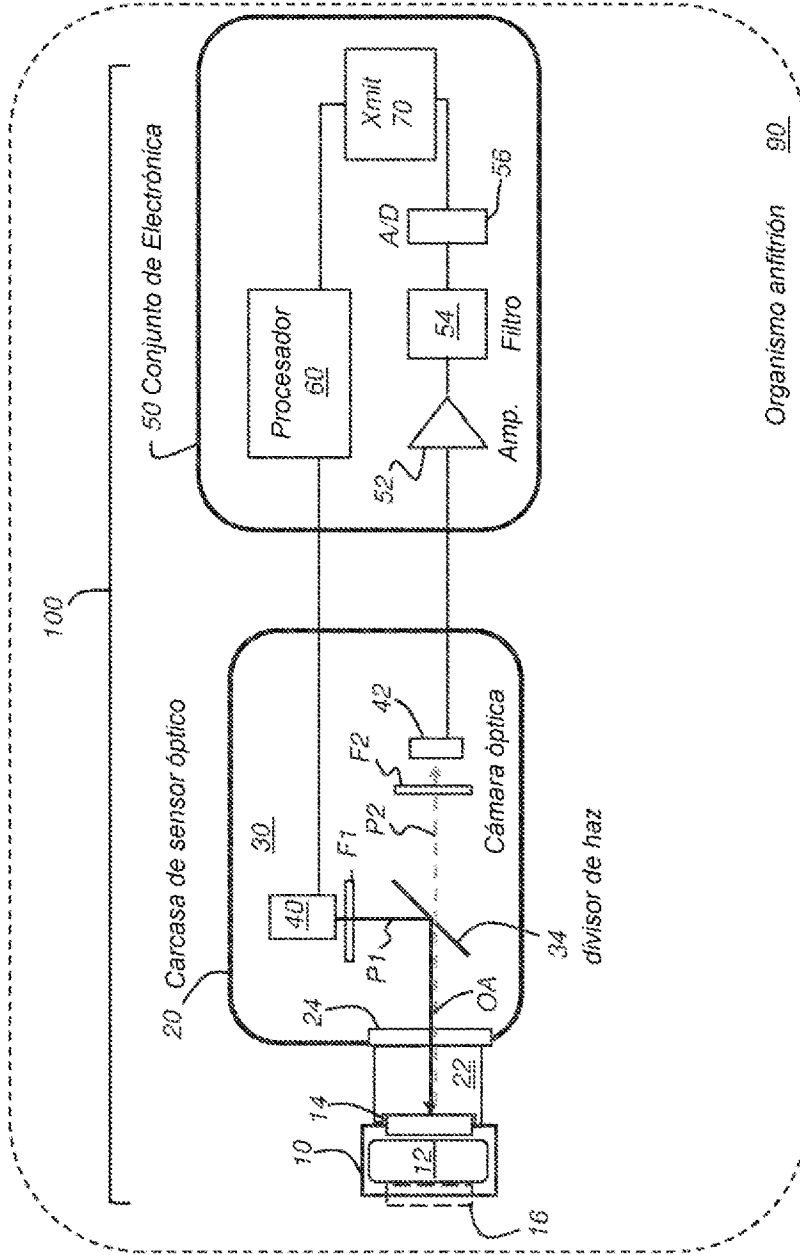


FIG. 2A

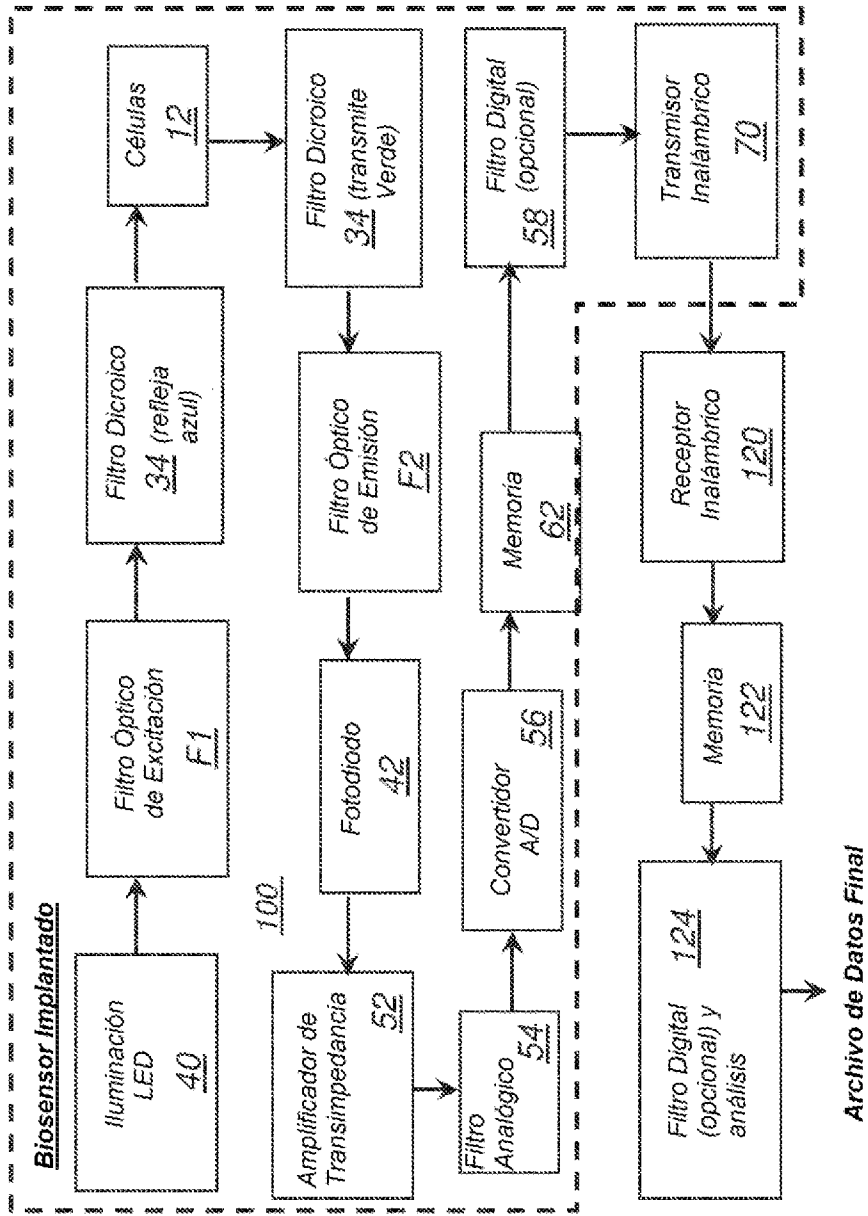


FIG. 2B

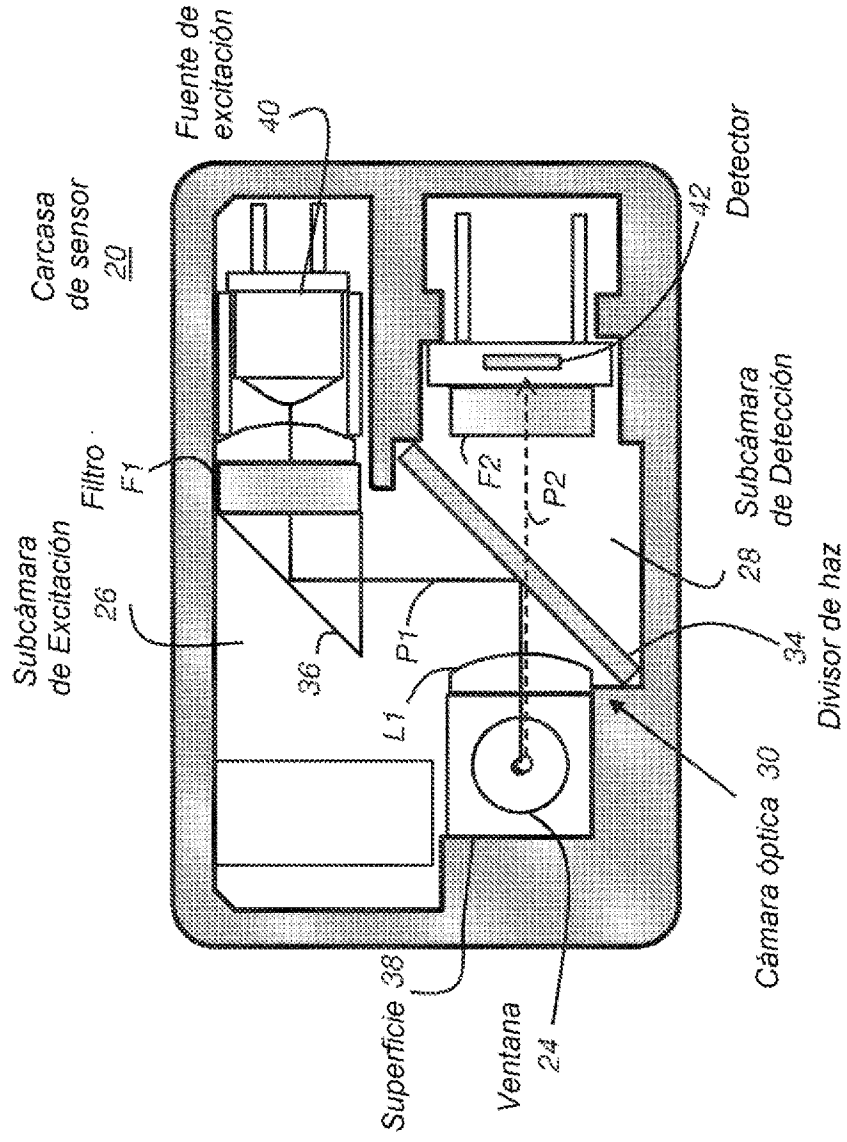
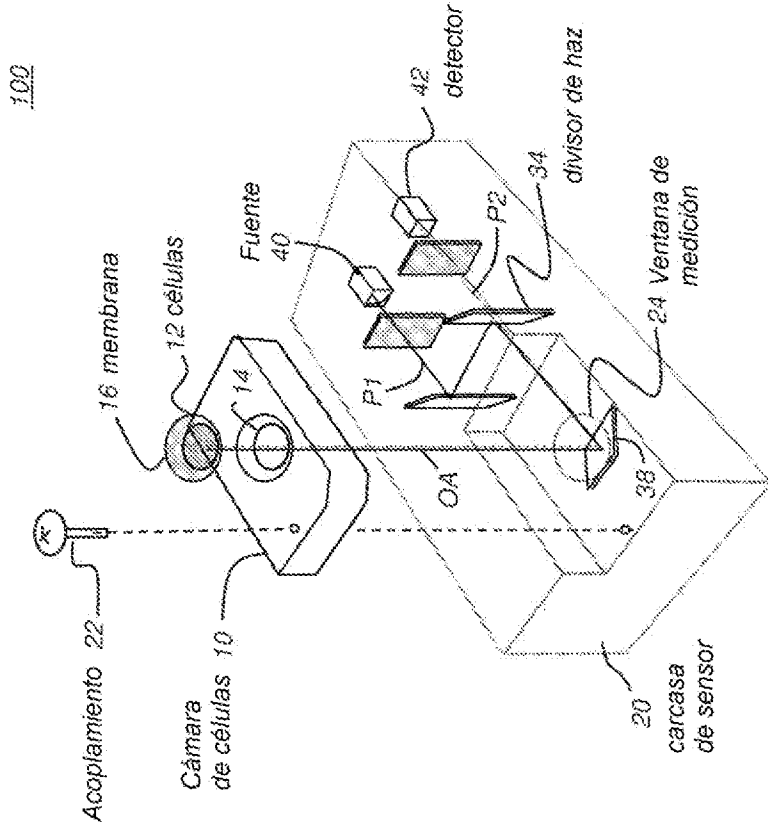


FIG. 3A



**FIG. 3B**

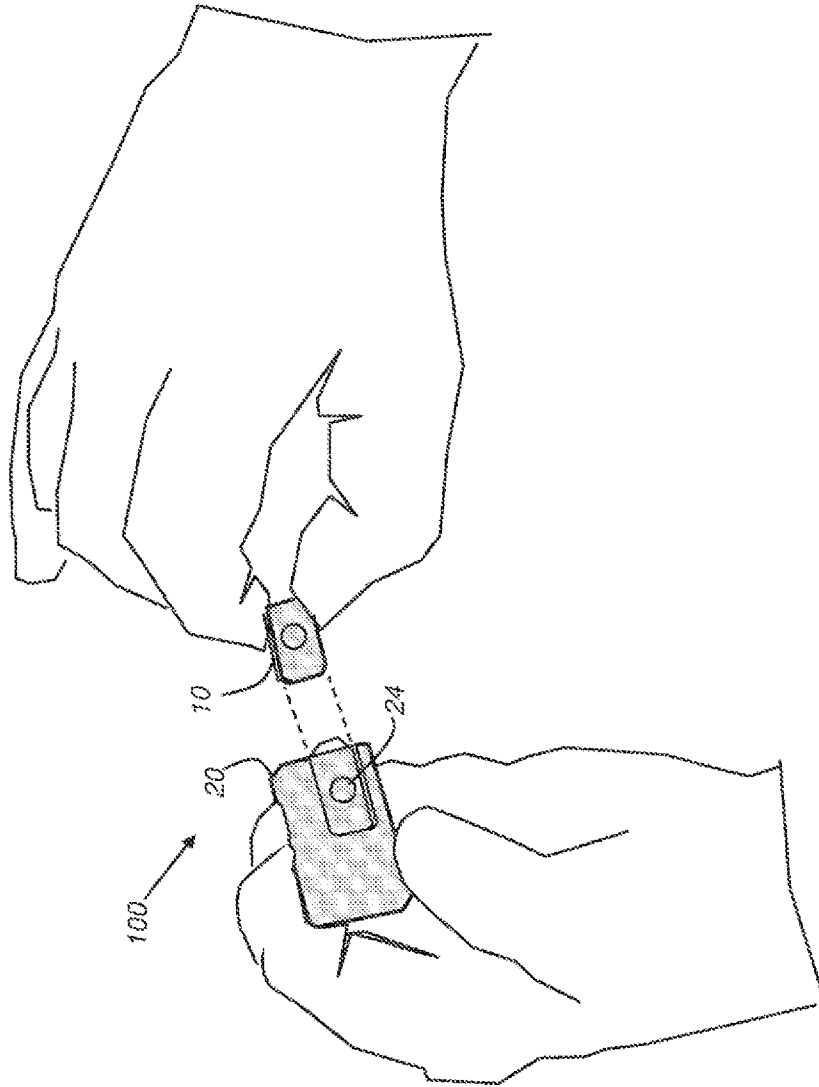


FIG. 3C

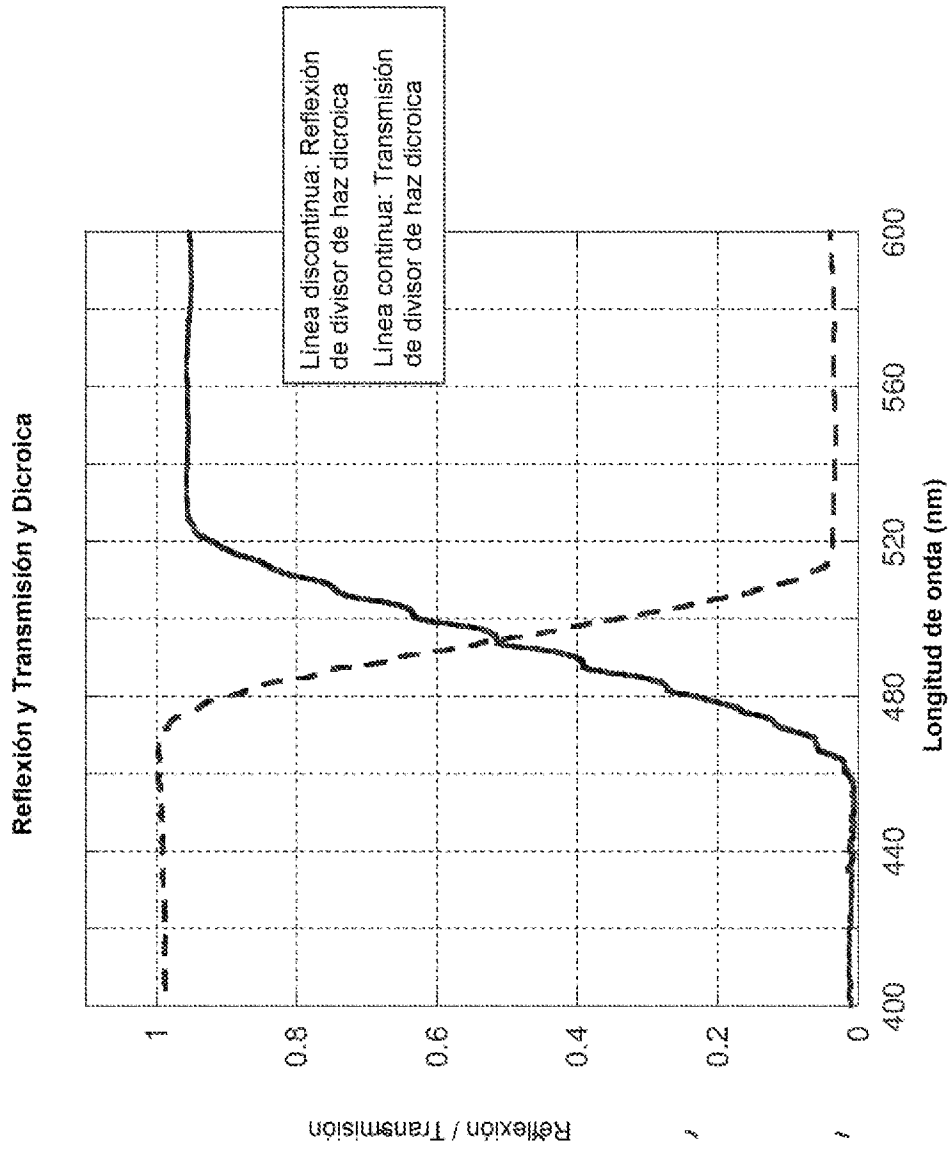


FIG. 4

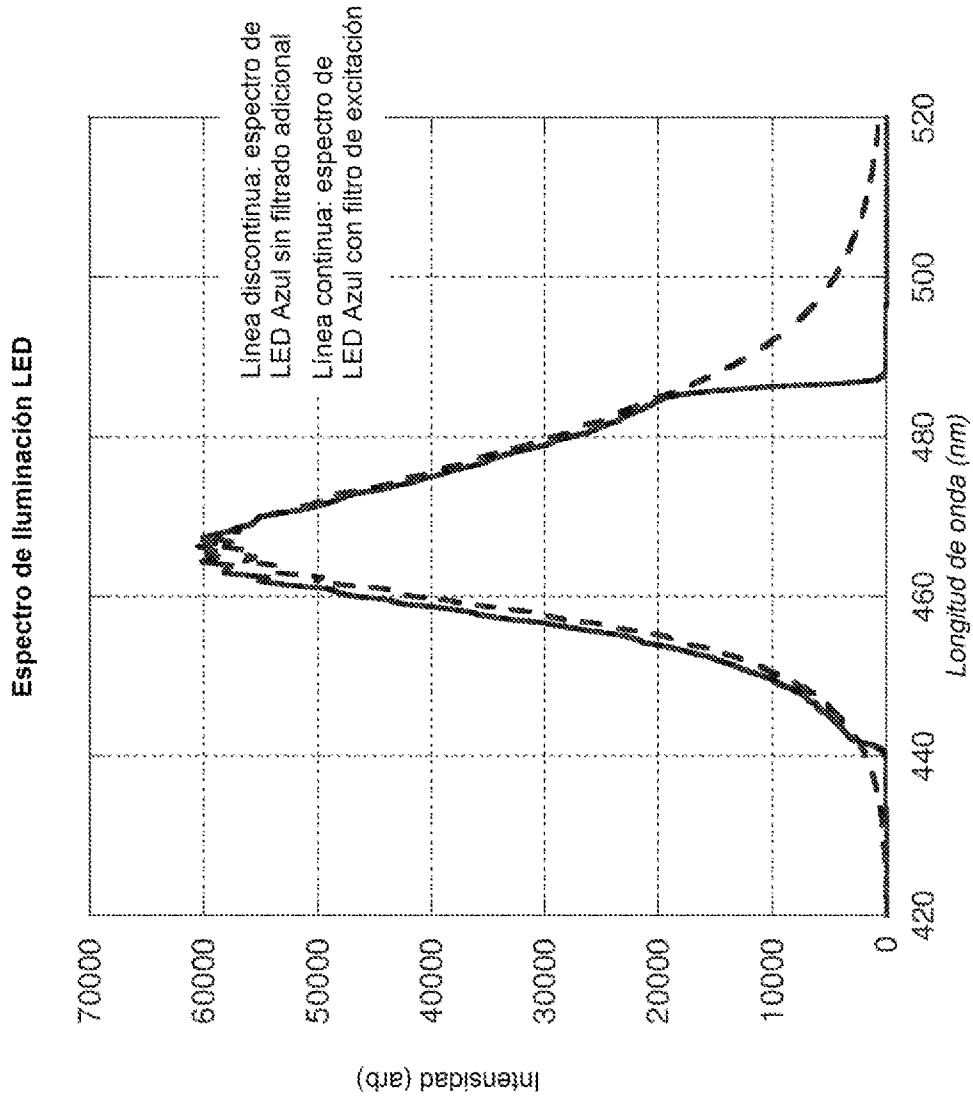


FIG. 5

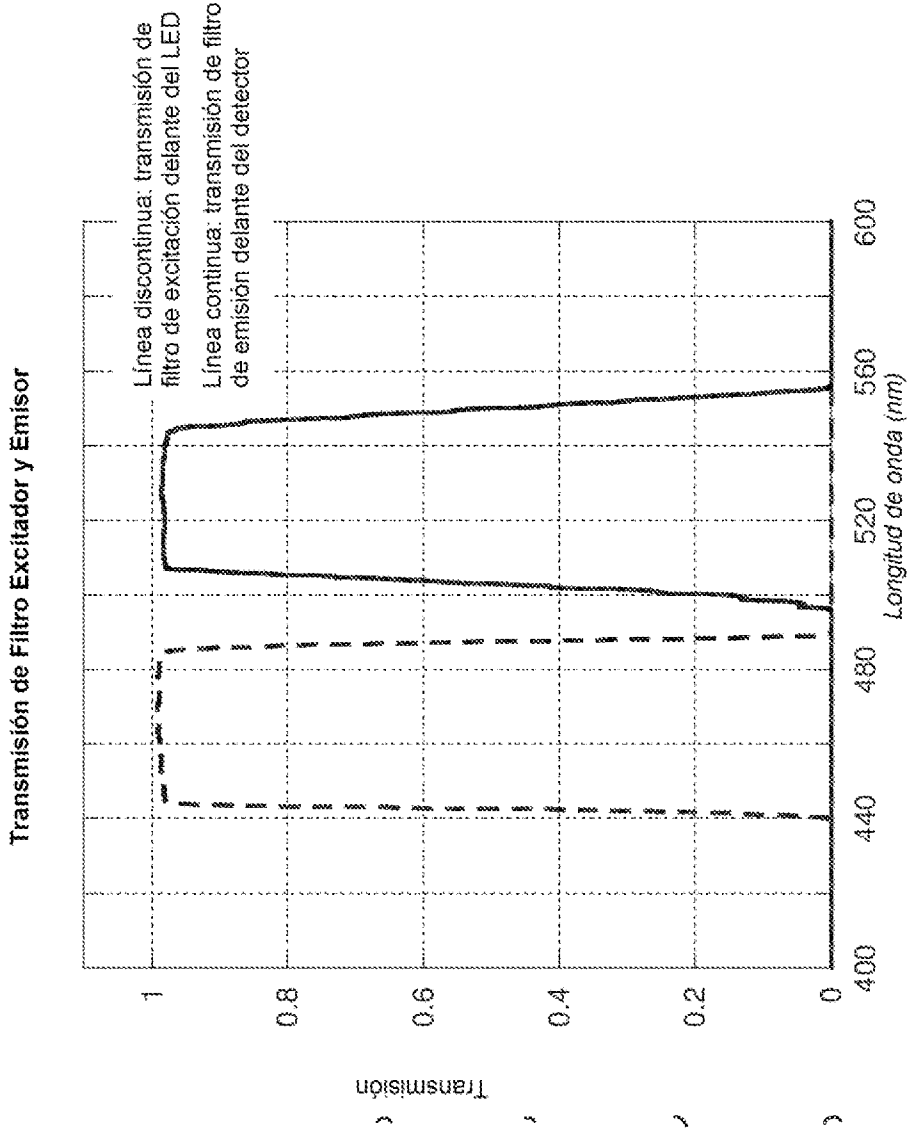
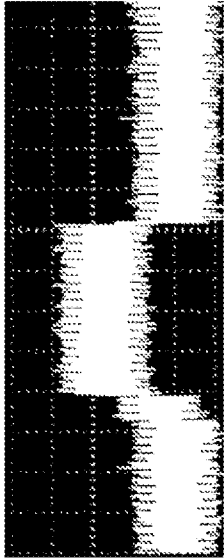


FIG. 6



**FIG. 7A**



**FIG. 7B**



**FIG. 7C**

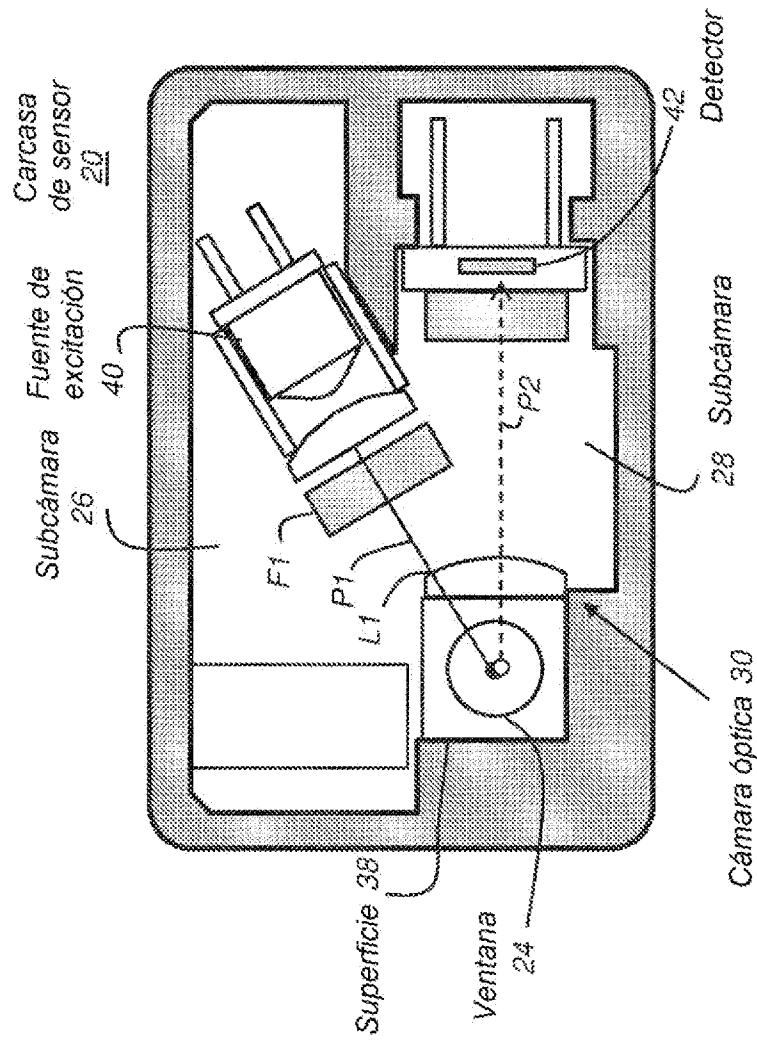
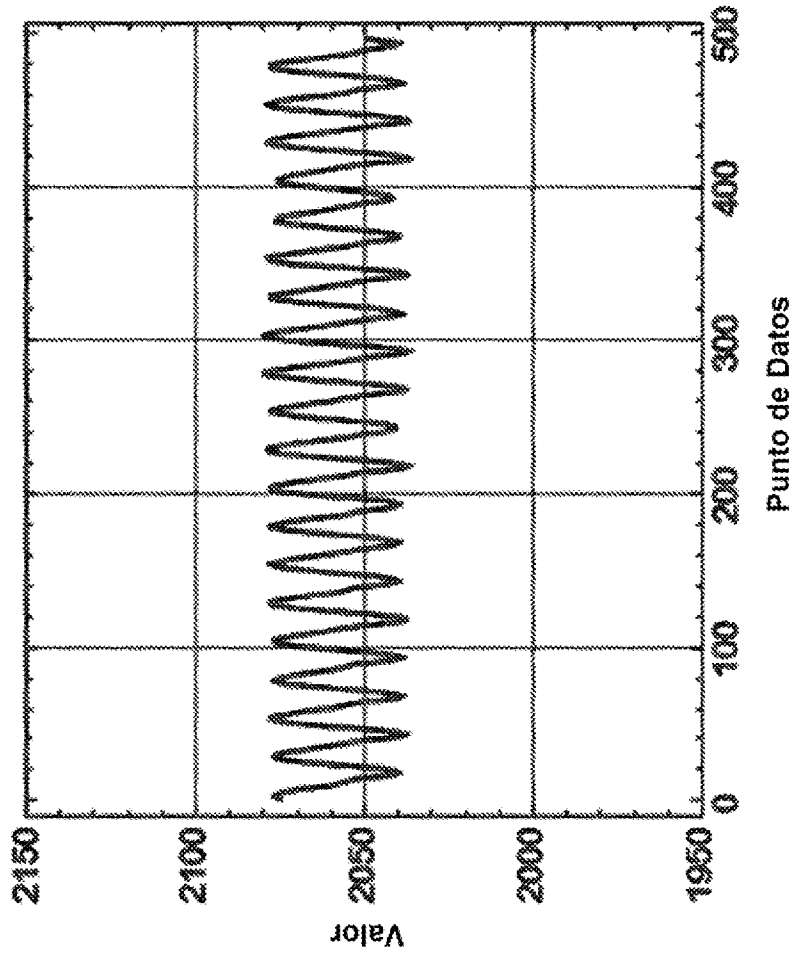
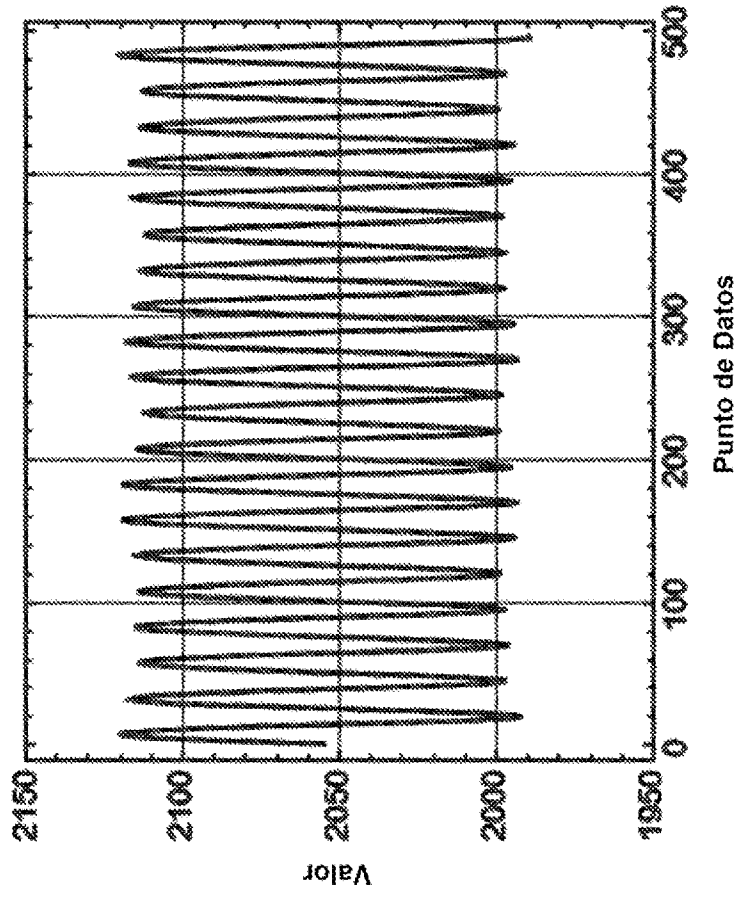


FIG. 8



**FIG. 9A**



**FIG. 9B**