(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
5 de febrero de 2015 (05.02.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2015/015032 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
B81B 3/00 (2006.01) *G01B 7/16* (2006.01)
A61B 5/103 (2006.01) *G01B 11/16* (2006.01)
G01B 5/30 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2014/070609

(22) Fecha de presentación internacional:
25 de julio de 2014 (25.07.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201331181 31 de julio de 2013 (31.07.2013) ES

(71) Solicitantes: **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD DE SEVILLA** [ES/ES]; Of. de Trans. de Resultados de Invest., Pabellón de Brasil, Paseo de las Delicias, s/nº, E-41013 Sevilla (ES).

(72) Inventores: **MUÑOZ BERBEL, Francesc Xavier**; Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM), Campus Universidad Autónoma de Barcelona (Bellaterra), E-08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES). **LLOBERA ADÁN, Andreu**; Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM), Campus Universidad Autónoma de Barcelona (Bellaterra), E-08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES). **PLAZA PLAZA, José Antonio**; Instituto de Microelectrónica de Barcelona (IMB-CNM), Campus Universidad Autónoma de Barcelona (Bellaterra), E-08193 Cerdanyola del Vallès (Barcelona) (ES). **RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Rosalía**; Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, C/ Profesor García González, 2, E-41012 Sevilla (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Darío, 4, E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: DEVICE OR MICROBRIDLE USEFUL FOR DETERMINING AND MONITORING THE CROSS-SECTION OF A STRUCTURE

(54) Título : DISPOSITIVO O MICROBRIDA ÚTIL PARA LA DETERMINACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA SECCIÓN DE UNA ESTRUCTURA

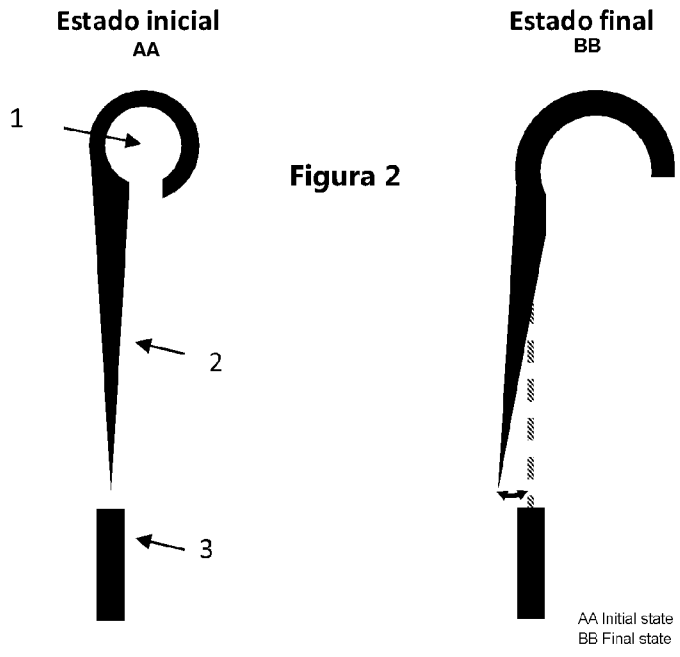


Figura 2

(57) Abstract: The present invention relates to a device or microbridle for monitoring variations in the size or perimeter of structures having greatly varied composition, hardness, size (as small as the micrometer scale) and nature (plant branches, arteries or construction structures). Said devices can monitor changes in the perimeter of said structures over long periods of time and with millisecond (ms) frequency, with great accuracy and time resolution. The key elements of the device are an anchoring area, a microcantilever and a transducer element as a sensor element, preferably an optical transducer.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un dispositivo o microbrida para monitorizar la variación del tamaño o perímetro de estructuras de geometría, composición, dureza, tamaño (hasta micras como límite inferior) y naturaleza muy variada (ramas de plantas, arterias o estructuras de construcción). Estos dispositivos pueden monitorizar cambios de perímetro de dichas estructuras durante largos periodos de tiempo y con una frecuencia de milisegundos (ms), con gran precisión y resolución temporal. Los elementos claves del dispositivo son una zona de anclaje, una micropalanca y un elemento transductor como elemento sensor, preferentemente un transductor óptico.

WO 2015/015032 A1

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

DISPOSITIVO O MICROBRIDA ÚTIL PARA LA DETERMINACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA SECCIÓN DE UNA ESTRUCTURA

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se refiere a un dispositivo para monitorizar la variación del tamaño o sección de estructuras de geometría, composición, dureza, tamaño y naturaleza muy variada. Los dispositivos podrían monitorizar cambios de perímetro de dichas estructuras durante largos periodos de tiempo, con gran precisión y resolución temporal. Además, estos dispositivos también podrían emplearse en medidas puntuales para determinar con gran precisión el perímetro de estructuras de interés.

ESTADO DE LA TÉCNICA

El seguimiento del cambio de perímetro se ha utilizado como parámetro de control/calidad de estructuras en muchos ámbitos. Por ejemplo, en agricultura, la determinación del perímetro de árboles y plantas se utiliza para determinar su edad así como para evaluar su grado de desarrollo con el tiempo bajo diferentes condiciones ambientales. En el caso de los frutos, el perímetro también se usa para determinar su grado de madurez. En el ámbito industrial, el perímetro de determinadas estructuras como tuberías u otros elementos que pueden sufrir cambios (procesos de dilatación o contracción) como respuesta a procesos térmicos, de hidratación/deshidratación, cambios de presión interna o externa o como respuesta a algún tipo de estimulación (eléctrica, fotónica, magnética, etc.) es regularmente monitorizado. También en el ámbito clínico y preclínico hay interés en evaluar los cambios de perímetro de determinadas estructuras como huesos, músculos, venas, arterias u órganos, para evaluar su crecimiento o desarrollo, sus propiedades mecánicas o fisiológicas, así como para estudiar la respuesta de algunas de estas estructuras a estímulos físico-químicos.

Actualmente, la mayoría de estos cambios se evalúan cualitativamente por inspección visual (especialmente en estructuras de gran tamaño) o cuantitativamente mediante simples sistemas de medición como cintas métricas o sistemas de obtención de imagen (cámaras CCD). Obviamente, las cintas métricas no son sistemas muy precisos y no permiten un seguimiento a tiempo real, por lo que solo se podrían usar en estructuras de gran tamaño que evolucionaran muy lentamente. Por otro lado, los sistemas de obtención de imagen presentan grandes limitaciones: (i) requieren de enfoque, (ii) suelen ser caros, (iii) solo informan de un plano focal XY que es fijo, obviando todo lo que ocurren en el resto del perímetro, (iv) requieren contraste entre la muestra y el medio y (v) se pueden ver afectados por factores ambientales como cambios de luz, humedad, etc. Esto los hace poco recomendables especialmente para medidas de larga duración (días o semanas), con muestras con poco contraste con el medio adyacente y en las que el perímetro no cambie homogéneamente en todas direcciones.

Un caso en el que la medida de perímetro es realmente importante es en la determinación del diámetro arterial, especialmente en las arterias de pequeño calibre (arterias de resistencia), que desempeñan un papel clave en el control del flujo sanguíneo y de la presión arterial. En este caso se requieren instrumentos capaces de monitorizar de forma cuantitativa y con gran precisión los cambios producidos en el diámetro arterial con el tiempo. La importancia de la medida ha impulsado al desarrollo de varias técnicas tanto *in vitro* como *in vivo*. Hasta la fecha, el método más usado para el estudio de las variaciones de diámetro arterial es la miografía de microvasos (Bridges, L.E. J. Vis. Exp 2011). Con los miógrafos de microvasos, los cambios de diámetro en arterias aisladas son evaluados mediante sistemas no invasivos de imagen (cámaras CCD acopladas a sistemas de microscopía) y programas de tratamiento de imágenes especialmente diseñados para ello. Los mismos sistemas de imagen se han usado en instrumentación para medidas *in vivo* con animales anestesiados (Siegl et al., Circ Res 2005). No obstante, estos dispositivos presentan muchas limitaciones, algunas generales, como las anteriormente comentadas para los sistemas de obtención de imágenes, y otras más

específicas de la medida de diámetro arterial. De entre todas las limitaciones de estos sistemas, las más restrictivas en este caso son (i) la limitación de medida en un plano focal fijo, (ii) el poco contraste entre la muestra y el medio adyacente y (iii) la necesidad de tener los vasos aislados desprovistos de tejido conjuntivo y de la grasa adyacente. En el primer caso, teniendo en cuenta la profundidad del campo del objetivo utilizado, el plano focal fijado inicialmente podría no coincidir con el diámetro arterial después de determinados procesos de dilatación/ contracción, menospreciando los cambios de calibre del vaso y obteniendo lecturas erróneas. Por otro lado, las arterias presentan poco contraste respecto al medio adyacente lo que dificulta tanto fijar el plano focal inicial como el monitoreo del diámetro arterial con el tiempo. Finalmente, los vasos están comúnmente recubiertos por tejido conjuntivo y de grasa adyacente que podrían inducir a error en la medida y disminuir la precisión en la determinación del diámetro arterial.

Son pocas las mejoras que se han desarrollado frente a los sistemas de miografía convencional. Dichas mejoras se han centrado en reducir el coste del dispositivo y limitar la manipulación de los vasos. No obstante, la determinación de los cambios de diámetro arterial sigue estando acoplada a sistemas de obtención de imágenes, por lo que no supera las limitaciones anteriormente descritas de estos sistemas.

Aparte de los sistemas de miografía, existen otras técnicas que, aunque no directamente desarrolladas para monitorizar el diámetro arterial, también se han usado o podrían usarse para ello. Estas técnicas se podrían dividir en (1) sistemas basados en ultrasonidos, (2) sistemas basados en rayos X, (3) sistemas basados en resonancia magnética nuclear, (4) sistemas ópticos, (5) sistemas de imagen intracoronaria y (6) sistemas basados en sensores de presión. Los sistemas de ultrasonidos (o sonografía) son sistemas no invasivos que utilizan las ondas sonoras reflejadas por los tejidos para obtener imágenes de estos, lo que los hacen ideales para medidas *in vivo*. Se han usado mucho para obtener imágenes de arterias, principalmente para determinar el diámetro del vaso o sus propiedades elásticas aunque posteriormente se han

especializado en la determinación de la presencia de trombos o la formación de placas arterioescleróticas. Esta técnica ha ido evolucionando y se ha mejorado mucho en los últimos años, incrementando la resolución de las imágenes obtenidas. No obstante, aunque bastante resolutiva y no invasiva, esta técnica aun tiene grandes dificultades para monitorizar cambios de diámetro en arterias pequeñas e internas, limitando la medida a vasos superficiales y de gran tamaño. Asimismo, difícilmente podría usarse para monitorizar cambios durante largos periodos de tiempo y requiere equipos muy grandes y caros.

Los sistemas basados en rayos X o resonancia magnética también son sistemas no invasivos que utilizan estas técnicas para obtener imágenes resolutivas de las arterias. En ambos casos, aparte de las limitaciones de coste, tamaño y dificultad para monitorizar cambios de diámetro arterial durante largos periodos, se une el hecho que las arterias de por si no tienen suficiente contraste como para ser observadas directamente y se requiere un medio de contraste. Por tanto, estas técnicas no proporcionan información del lumen arterial sino del líquido que fluye por dentro de los vasos, lo que las hace tremendamente útiles para evaluar la formación de trombos o estudiar obstrucciones de vasos pero no para monitorizar el diámetro arterial. Además, los rayos X conllevan un riesgo para la salud añadido que hace su aplicación más restrictiva.

Por otro lado, los sistemas ópticos, principalmente basados en sistemas interferométricos como la tomografía de coherencia óptica (Barlis, 2010 European Heart Journal) permiten obtener imágenes (incluso 3D) de forma no invasiva y con buena resolución (decenas de micras). Su mayor limitación (aparte de coste y tamaño) reside en el hecho que solo pueden analizar arterias muy externas (menos de 3 mm de la superficie) y de tamaño bastante grande para tener precisión.

Los sistemas de imagen intracoronaria, como la microscopia intravital (Raabe, 2005 J Neurosurgery), permiten obtener imágenes de gran calidad del interior arterial mediante cámaras integradas en catéteres insertados en arterias. Esta técnica es muy útil en el estudio de obstrucciones de los vasos y

podría usarse para medir el diámetro arterial interno. No obstante, es tan invasiva (requiere cirugía) y limitada (solo puede monitorizar el diámetro interno) que no parece una buena alternativa para el monitoreo del diámetro arterial *in vivo*.

Finalmente, los sistemas basados en sensores de presión son dispositivos implantables que se encuentran rodeando el vaso e integran un sensor de presión capaz de monitorizar con gran resolución temporal los cambios de presión en la pared arterial (Cong, 2009 IEEE Journal of Solid-State Circuits). No obstante, estos dispositivos no son capaces de medir directamente el diámetro arterial (y por tanto no determinan propiedades vasomotoras de las arterias) y el hecho de utilizar corriente eléctrica hace difícil su uso en el ámbito clínico ya que: (1) requiere cables, (2) podría causar daño al tejido y (3) los tejidos, proteínas, etc. pasivan los electrodos impidiendo su buen funcionamiento y repetitividad. Además, son poco resolutivos y solo se han usado con arterias de gran calibre (alrededor del mm), lo que limita tremendamente su aplicación.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Descripción Breve

Un objeto de la presente invención lo constituye un dispositivo o microbrida útil para medir variaciones de tamaño o perímetro de una estructura, en adelante dispositivo o microbrida de la invención, que comprende al menos los siguientes elementos (Figura 1):

a) un anclaje o área de sujeción (1) de la estructura de interés,

b) una micropalanca sensora (2) flexible y móvil unida al anclaje (1) y alineada centralmente en el mismo plano en reposo a,

c) un sensor óptico como elemento de transducción de la señal (3).

Un objeto particular de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el anclaje o área de sujeción (1) presenta una forma perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo: forma circular, forma oval, forma triangular, forma rectangular y forma cuadrada.

Una realización preferente de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el anclaje o área de sujeción (1) presenta una forma circular.

Una realización preferente de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el anclaje o área de sujeción (1) presenta forma circular y un tamaño de micrómetros, por ejemplo de 150, 200 ó 300 micrómetros.

Otro objeto particular de la invención lo constituye el dispositivo de la invención fabricado mediante un material polimérico, preferentemente, un polímero biocompatible y más preferentemente, el polímero polidimetilsiloxano (PDMS).

Otro objeto particular de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el elemento de transducción de la señal (3) incluye un elemento de transducción perteneciente, a título ilustrativo y no limitante de la invención, al siguiente grupo: elemento de transducción óptico, un elemento de transducción eléctrico o un elemento de transducción magnético.

Finalmente, otro objeto de la invención lo constituye el uso del dispositivo o microbrida de la invención, en adelante uso del dispositivo de la invención, para medir variaciones de tamaño o perímetro de una estructura en distintos campos de aplicación.

Descripción Detallada

El objetivo de la presente invención es resolver los inconvenientes mencionados anteriormente, desarrollando un dispositivo y método para

monitorizar, durante largos periodos de tiempo, con precisión y resolución temporal, los cambios de tamaño o perímetro de estructuras con diferentes propiedades, tal y como podrían ser (pero no restringidas a) diferente geometría, composición, dureza, tamaño y naturaleza.

La invención se basa en que los inventores han demostrado que se puede trasladar de forma estrecha modificaciones de tamaño (micras) en la zona de anclaje a la estructura de interés de un dispositivo o microbrida de medida a un elemento sensor del mismo que permite la cuantificación mediante una propiedad física como podría ser (pero no restringida a la intensidad de luz). Aparte del coste (la microbrida puede fabricarse en materiales poliméricos de bajo coste, este dispositivo optomecánico presenta múltiples ventajas con respecto a los anteriormente comentados. En primer lugar, permite monitorizar cambios de perímetro en estructuras con gran precisión (del orden de micras o inferior) y resolución temporal (del orden de microsegundo) (ver ejemplos).

Presenta gran durabilidad y robustez a cambios en las condiciones ambientales, convirtiéndose en una herramienta ideal para seguimientos en el aire libre o durante periodos de tiempo muy largos (días) (ver Ejemplo 3).

Estos dispositivos no presentan ningún tipo de limitación en relación con el contraste entre la estructura y el medio en el que se encuentra y no se ven influenciados por las características físicas de la estructura a analizar. En este sentido, pueden seguir cambios de perímetro de estructuras de geometría, tamaño, composición y naturaleza muy variada sin presentar problemas ni limitaciones.

La microbrida no requiere de enfoque y proporciona información de todo el perímetro de la estructura de interés, siendo mucho más fiable que cualquier sistema de imagen que exclusivamente se centra en un plano focal XY fijo.

El dispositivo de la invención es poco invasivo ya que, aunque toca directamente la superficie de la estructura a analizar, puede estar fabricado con materiales de bajo módulo de Young y no modifica su comportamiento

mecánico ni sus condiciones fisiológicas (según el caso), en el caso que éste punto sea de especial interés para su aplicación.

Finalmente, estos dispositivos no presentan ninguna limitación en cuanto a su miniaturización y pueden ser implementados en sistemas de pequeño tamaño.

Así, un objeto de la presente invención lo constituye un dispositivo o microbrida útil para medir variaciones de tamaño o perímetro de una estructura, en adelante dispositivo o microbrida de la invención, que comprende al menos los siguientes elementos (Figura 1):

a) un anclaje o área de sujeción (1) de la estructura de interés,

b) una micropalanca sensora (2) flexible y móvil unida al anclaje (1) y alineada centralmente en el mismo plano en reposo a,

c) un sensor óptico como elemento de transducción de la señal (3).

Tal como se usa en la presente invención el término "estructura de interés" se refiere a estructuras que sufren variaciones en su diámetro o perímetro por condiciones de su entorno (por ejemplo temperatura o presión) o por su propio crecimiento natural. Así, en el sector de la agricultura, una estructura de interés lo representan los troncos o ramas de árboles y plantas o los propios frutos, donde se utiliza la determinación de su perímetro para determinar su edad, grado de desarrollo o grado de madurez con el tiempo bajo diferentes condiciones ambientales. En el ámbito industrial, una estructura de interés lo representa por ejemplo determinadas estructuras como tuberías, columnas u otros elementos que pueden sufrir cambios (procesos de dilatación o contracción) como respuesta a procesos térmicos, de hidratación/deshidratación, cambios de presión interna o externa o como respuesta a algún tipo de estimulación (eléctrica, fotónica, magnética, etc.).

También es útil dicho dispositivo en el ámbito biomédico, ya sea experimental, clínico y preclínico, para la medida de una estructura de interés como los huesos, músculos, venas, arterias u órganos, ya sea para evaluar su

crecimiento o desarrollo, como sus propiedades fisiológicas (mecánicas, funcionales, estructurales, etc.), así como para estudiar la respuesta de algunas de estas estructuras a estímulos físico-químicos. Incluso puede servir para analizar daños de dichas estructuras o situaciones patológicas, por ejemplo en el caso de arterias con placas arterioescleróticas o de sujetos hipertensos, y su respuesta a estímulos fisiológicos o farmacéuticos.

El área de sujeción o anclaje (1) corresponde a la zona donde la estructura de interés es fijada de forma estable pero sin alterar sus propiedades mecánicas. Esta zona puede variar en cuanto a tamaño y geometría para garantizar una óptima sujeción de la estructura de interés.

Un objeto particular de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el anclaje o área de sujeción (1) presenta una forma perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo: forma circular, forma oval, forma triangular, forma rectangular y forma cuadrada.

Una realización preferente de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el anclaje o área de sujeción (1) presenta una forma circular.

Un objeto particular de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el anclaje o área de sujeción (1) presenta un tamaño perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo: centímetros, milímetros y micrómetros.

Una realización preferente de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el anclaje o área de sujeción (1) presenta forma circular y un tamaño de micrómetros, por ejemplo de 150, 200 ó 300 micrómetros.

La micropalanca flexible y móvil (2) está directamente unida al anclaje y actúa como elemento sensor cuando se desplaza en respuesta a un cambio de perímetro de la estructura de interés (Figura 2, Estado Final). Su tamaño, masa, densidad, módulo de Young y geometría dependerán de la sensibilidad

requerida en la medida de perímetro del elemento en cuestión y puede ser la micropalanca fabricada por un experto a partir de lo indicado en la presente invención.

A título ilustrativo las proporciones ideales se deben optimizar para cada diseño y del uso concreto que se le quiera dar y de las condiciones del entorno, por ejemplo, cuando existan medidas en el medio ambiente habrá que tener en cuenta las condiciones climáticas, temperatura o viento, que puedan modificar la dilatación del material o el movimiento del dispositivo. Los parámetros que influirán con la sensibilidad de la medida son el tamaño, teniendo en cuenta principalmente la longitud de la micropalanca y la anchura, que determina la masa final de la palanca y además, en función del seno del ángulo de la micropalanca respecto a la zona transducción de la señal, así como la distancia de la micropalanca a la zona de transducción de la señal. En general, un incremento de longitud aumenta la sensibilidad del sensor. En la realización particular de los ejemplos realizados para la presente invención el ratio de longitud/anchura de la micropalanca fue superior a 10.

El material es el que se escoge en cada caso según las aplicaciones concretas. A nivel de diseño, aumentar la longitud o disminuir la anchura aumentaría la sensibilidad de la micropalanca. Concretamente en las bridas fabricadas en los ejemplos la longitud y la anchura de la micropalanca presentan una relación de 10/1.

Además, se pueden integrar los tres elementos del dispositivo en una única pieza, aunque al menos es imprescindible que los elementos 1 y 2 estén unidos para el buen funcionamiento de la brida.

Con el objeto que el dispositivo se adapte a variaciones finas de tamaño de la estructura de interés el material con el que se fabrique debe ser flexible para que permita su alteración y movilidad, por ejemplo, a título ilustrativo y sin que limite la invención, un material polimérico, y de forma preferente, el material consiste en el polidimetilsiloxano (PDMS). Este material PDMS presenta una alta biodisponibilidad, una alta transmitancia en el rango UV/VIS y

un bajo módulo de Young, muy parecido al del tejido biológico, que permite la adecuada sujeción de dicho tejido biológico en el área de anclaje pero manteniendo intacta su funcionalidad.

Un profesional experto en materiales es capaz de seleccionar otros materiales flexibles con distintas funcionalidades en función de la estructura de interés de tal forma que se adapte a sus condiciones específicas de variación de tamaño.

Otro objeto particular de la invención lo constituye el dispositivo de la invención fabricado mediante un material polimérico, preferentemente, un polímero biocompatible de alta durabilidad y más preferentemente, el polímero polidimetilsiloxano (PDMS).

Finalmente, en el área de transducción de la señal (3), los desplazamientos producidos en la micropalanca como consecuencia de cambios de perímetro de la estructura de anclaje producirán un cambio en la magnitud de la señal obtenida, que dependerá del método de transducción utilizado (ya sea óptico, eléctrico o de otra índole). Por lo tanto, el cambio en la magnitud de la señal de transducción será proporcional al perímetro de la estructura, permitiendo así una monitorización cuantitativa, precisa y a tiempo real del perímetro de la estructura de interés. Concretamente, en el ejemplo de fabricación de la invención como elemento de transducción se utilizaron fibras ópticas acopladas a una fuente de luz y a un espectrómetro. Con este sensor óptico se detectaron los cambios de intensidad de luz debidos al desalineamiento producido entre la fibra óptica de recogida y la punta de la micropalanca o cantiléver.

Otro objeto particular de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el elemento de transducción de la señal (3) incluye un elemento de transducción perteneciente, a título ilustrativo y no limitante de la invención, al siguiente grupo: elemento de transducción óptico, un elemento de transducción eléctrico o un elemento de transducción magnético.

Otra realización particular de la invención lo constituye el dispositivo de la invención donde el elemento de transducción de la señal (3) incluye un elemento de transducción óptico para la medida de uno de los siguientes parámetros, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención: la intensidad de la luz, absorbancia y reflectancia.

Finalmente, otro objeto de la invención lo constituye el uso del dispositivo o microbrida de la invención, en adelante uso del dispositivo de la invención, para medir variaciones de tamaño o perímetro de una estructura en distintos campos de aplicación.

Otro objeto particular de la invención lo constituye el uso del dispositivo de la invención donde el campo de aplicación pertenece, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la invención, al siguiente grupo:

- agricultura, para la medida del crecimiento de troncos o ramas de árboles y plantas o los propios frutos,
- construcción, para la medida de tuberías, columnas o vigas,
- biomédico, para la medida de huesos, músculos, venas, arterias u órganos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Para mayor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan varias figuras.

Figura 1.- Esquema general del dispositivo de la invención. Anclaje o área de sujeción (1), la micropalanca sensora (2) y el elemento de transducción de la señal (3).

Figura 2.- Esquema de desplazamiento del sensor del dispositivo de la invención ante un cambio del diámetro de la estructura analizada. Se observa como el aumento del diámetro arterial del segmento fijado en el área de anclaje ((1) del Estado Final) produce un incremento del diámetro del

anclaje del dispositivo de la invención con el consiguiente desplazamiento de la micropalanca sensora móvil (2) que puede ser registrado como un cambio en la intensidad de la luz en el elemento de transducción óptico de señal (3).

Figura 3.- Medidas de cambio de diámetro de un segmento arterial aislado de rata con el dispositivo de la invención. Se muestran los cambios registrados en el elemento de transducción (intensidad de luz, eje vertical, en cuentas) con el tiempo (en segundos) debido al desplazamiento de la micropalanca sensora móvil en respuesta al cambio de diámetro de un segmento de arteria mesentérica aislada de rata. Los cambios de diámetro se produjeron por el aumento de la presión intraluminal del vaso mediante el sistema de miografía de presión. Los valores de diámetro incluidos en la figura corresponden a los valores obtenidos mediante el videomicroscopio acoplado al sistema de miografía. Las medidas de intensidad de la luz se registraban cada 5 segundos.

Figura 4.- Monitorización a tiempo real del cambio de diámetro de una arteria mesentérica de rata *in vivo* en animal anestesiado, en respuesta a fármacos vasoactivos, mediante el dispositivo de la invención. Se muestra los cambios registrados en el elemento de transducción (intensidad de luz, eje vertical, en cuentas) debido al desplazamiento de la micropalanca sensora móvil del dispositivo de la invención en respuesta al cambio de diámetro de una arteria mesentérica de rata *in vivo* a lo largo del tiempo ((s) segundos). Se indica la presencia de noradrenalina (NA) o de acetilcolina (ACh). Las medidas en este caso se realizaron cada 250 milisegundos.

Figura 5.- Monitorización a tiempo real del cambio de diámetro de un tallo de floración de *Arabidopsis thaliana* durante su crecimiento mediante el dispositivo de la invención. Se muestran los cambios registrados en el elemento de transducción (intensidad de luz, eje vertical, en cuentas) debido al desplazamiento de la micropalanca sensora móvil del dispositivo de la invención en respuesta al cambio de diámetro del tallo de floración analizado en respuesta al crecimiento de *Arabidopsis thaliana* a lo largo del tiempo (horas).

EJEMPLO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

Ejemplo 1.- Fabricación del dispositivo de la invención y su uso en la medida de variaciones de diámetro de arterias aisladas de rata mediante un miógrafo de presión convencional.

En la Figura 1 se esquematiza la geometría de las microbridas empleadas en este ejemplo, incluyendo el área de anclaje circular (1), donde el segmento arterial se fija de forma estable sin modificar sus propiedades mecánicas o fisiológicas, la micropalanca sensora (2), un elemento móvil unido al anterior, capaz de cambiar de posición en función del diámetro arterial, y el elemento de transducción de la señal (3) donde el desplazamiento de la micropalanca se transforma en un cambio en la intensidad de la luz recogida mediante un transductor óptico.

Como material constituyente de la microbrida se escogió el polidimetilsiloxano (PDMS) por presentar una alta transmitancia en el rango UV/VIS, biocompatibilidad, estabilidad físico-química y un bajo módulo de Young (300-800 kPa) (Fuard, D., et al, 2008 Microelectronic Engineering), muy parecido al del tejido biológico (100-700 kPa), que permitía la adecuada sujeción del segmento arterial en el área de anclaje pero manteniendo intacta su funcionalidad.

La microbrida se fabricó mediante técnicas de microfabricación, concretamente mediante fotolitografía blanda, usando un máster de SU-8 como molde y haciendo réplicas con el anteriormente comentando PDMS (Whitesides, E., et al, 2001 Annual Review of Biomedical Engineering). Más concretamente, se fabricaron 3 microbridas con las siguientes medidas:

- Tamaño del área de anclaje circular (1): 150, 200 y 300 µm de diámetro,
- Tamaño de la micropalanca en 3D (2): 286 µm de anchura, 230 µm de altura, 3.620 µm de longitud.

En este caso la relación longitud/anchura de la micropalanca es de algo más de 10/1.

Estas bridas anteriores se fabricaron con una fibra óptica como elemento de transducción acoplada a una fuente de luz y a un espectrómetro. Con dicho elemento transductor se detectaron los cambios de intensidad de luz debidos al desalineamiento producido entre la fibra óptica de recogida y la punta de la micropalanca o cantiléver. Igualmente, con dicha fibra óptica además de los cambios de intensidad de la luz, se podrían medir también cambios de absorbancia, reflectancia, etc.

La validación experimental del dispositivo y método descritos anteriormente se realizó mediante la monitorización a tiempo real del cambio de diámetro o perímetro de segmentos arteriales aislados de rata como consecuencia de cambios de presión intraluminal. El diámetro de la arteria se midió mediante microscopia, calibrándose con una regla el objetivo de interés previamente a empezar el experimento. Por otro lado, estos valores se usaban para calibrar los valores de intensidad de la brida en las condiciones de medida.

Más concretamente, para la validación experimental del dispositivo de la invención, un segmento de arteria mesentérica aislada de rata dispuesto en un miógrafo de presión convencional se fijó de forma estable en el área de anclaje de la microbrida de PDMS. El sistema de miografía de presión permitía mantener el segmento arterial en condiciones muy próximas a las fisiológicas y estudiar sus propiedades mecánicas variando su presión intraluminal. La variación de presión intraluminal producía cambios en el diámetro de la arteria que pudieron ser monitorizados con la microbrida.

En la Figura 2 se muestra de forma esquemática como un aumento del diámetro arterial del segmento fijado en el área de anclaje (1) produce un desplazamiento de la micropalanca (2) que puede ser registrado como un cambio en la intensidad de la luz en el elemento de transducción de señal (3).

El elemento de transducción de la señal en nuestro caso contenía 2 fibras ópticas, una acoplada a una fuente de luz halógena y otra conectada a un espectrómetro comercial de Oceanoptics (el 2000). La fibra se acoplaba a la

microbrida y la luz cruzaba la brida rebotando en los espejos de aire hasta llegar a la punta de la micropalanca sensora. La punta de la micropalanca focalizaba la luz a la segunda fibra óptica que la conducía al espectrómetro que nos decía la cantidad de luz que llegaba (la intensidad, en cuentas). A medida que el diámetro iba aumentado, la punta de la micropalanca y la fibra óptica se desalineaban disminuyendo la intensidad de luz recogida proporcionalmente al diámetro arterial.

En la Figura 3 se muestra la variación de la intensidad de luz registrada debido a cambios en el diámetro arterial (producidos experimentalmente con el sistema de migrafía de presión por variaciones en el valor de presión intraluminal). Como se puede ver, existe una relación lineal entre el diámetro arterial y la intensidad de luz recogida (a mayor diámetro menor intensidad de luz) pudiéndose determinar variaciones del diámetro de la arteria desde su diámetro de partida (243 micras) y los incrementos inducidos (313 micras). Por tanto, el diámetro arterial puede ser monitorizado a tiempo real (milisegundos) y con precisión (del orden de micras o menos) mediante las microbridas presentadas y con el método descrito.

Ejemplo 2.- Monitorización a tiempo real del cambio de diámetro de una arteria mesentérica de rata *in vivo*, en respuesta a fármacos vasoactivos, mediante el dispositivo de la invención.

Se utilizaron las microbridas de PDMS esquematizadas en la Figura 1, con un área de anclaje de la arteria de 200 µm de diámetro. La microbrida se fabricó mediante procesos de fotolitografía blanda tal y como se indicó en el ejemplo anterior.

En este ejemplo, una vez que la rata estaba anestesiada, una de sus arterias mesentéricas de segundo orden fue fijada de forma estable en el área de anclaje de la microbrida. En la Figura 4 se muestra cómo la contracción de la arteria en respuesta a noradrenalina (NA) y la dilatación inducida por acetilcolina (ACh) se pueden registrar a tiempo real como cambios en la

intensidad de luz recogida en el elemento de transducción por el desplazamiento de la micropalanca, con un incremento o caída de la intensidad de luz medida, respectivamente.

Por tanto, el diámetro arterial en respuesta a fármacos vasoactivos en el animal puede ser monitorizado a tiempo real (milisegundos) y con precisión (del orden de micras o menos) mediante las microbridas presentadas y con el método descrito.

Ejemplo 3.- Monitorización a tiempo real del cambio de diámetro de un tallo de floración de *Arabidopsis thaliana* durante su crecimiento.

Para ello se utilizaron microbridas como las esquematizadas en la Figura 1 con un área de anclaje (1) de 300 µm de diámetro. Como en el caso anterior, se escogió PDMS como material constituyente por presentar alta transmitancia en el rango UV/VIS y un módulo de Young muy inferior al de las plantas de interés, que garantizaba la sujeción del tallo sin alterar el crecimiento de la planta.

La microbrida se fabricó mediante procesos de fotolitografía blanda tal y como se indico en el ejemplo anterior.

En este ejemplo, un tallo de floración de *Arabidopsis thaliana* se fijó de forma estable en el área de anclaje de la microbrida de PDMS (la brida, al ser de diámetro inferior al tallo de la planta, queda fijada de forma estable en ella.). Tal y como se ha indicado en el ejemplo anterior e ilustrado en la Figura 2, el crecimiento de la planta producía un incremento en el diámetro del tallo de floración que desplazaba la micropalanca modificando la intensidad de luz recogida en el elemento de transducción de señal.

En la Figura 5 se muestra la variación de la intensidad de luz registrada debido a cambios de diámetro del tallo de floración analizado como consecuencia del crecimiento de la planta. Tal y como se indica en la figura, existe una relación lineal entre el crecimiento de la planta y la intensidad de luz

recogida. Por tanto, el diámetro de un tallo y en consecuencia el crecimiento de una planta puede ser monitorizado a tiempo real (horas) y con precisión (del orden de micras o menos) mediante las microbridas presentadas y con el método descrito.

5

REIVINDICACIONES

1.- Dispositivo o microbrida útil para medir variaciones de tamaño o perímetro de una estructura caracterizado por que comprende al menos los siguientes elementos:

a) un anclaje o área de sujeción (1) de la estructura de interés,

b) una micropalanca sensora (2) flexible y móvil unida al anclaje (1) y alineada centralmente en el mismo plano en reposo a,

c) un sensor óptico como elemento de transducción de la señal (3).

2.- Dispositivo según la reivindicación 1 caracterizado por que el anclaje o área de sujeción (1) presenta una forma perteneciente al siguiente grupo: forma circular, forma oval, forma triangular, forma rectangular y forma cuadrada.

3.- Dispositivo según la reivindicación 1 caracterizado por que el anclaje o área de sujeción (1) presenta una forma circular.

4.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3 caracterizado por que el anclaje o área de sujeción (1) presenta un tamaño perteneciente al siguiente grupo: centímetros, milímetros y micrómetros.

5.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4 caracterizado por que el anclaje o área de sujeción (1) presenta forma circular y un tamaño de micrómetros.

6.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 5 caracterizado por que el dispositivo de la invención está fabricado mediante un material polimérico.

7.- Dispositivo según la reivindicación 6 caracterizado por que el polímero es un polímero biocompatible y más preferentemente, es el polímero polidimetilsiloxano (PDMS).

8.- Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 7 caracterizado por que el elemento de transducción de la señal (3) incluye un elemento de transducción perteneciente al siguiente grupo: elemento de transducción óptico, un elemento de transducción eléctrico o un elemento de transducción magnético.

9.- Dispositivo según la reivindicación 8 caracterizado por que el elemento de transducción de la señal (3) es un elemento de transducción óptico para la medida de uno de los siguientes parámetros: la intensidad de la luz, absorbancia o reflectancia.

10.- Uso del dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 9 para medir variaciones de tamaño o perímetro de una estructura en distintos campos de aplicación.

11.- Uso del dispositivo según la reivindicación 10 caracterizado por que el campo de aplicación pertenece al siguiente grupo:

- agricultura, para la medida del crecimiento de troncos o ramas de árboles y plantas o los propios frutos,
- sector de la construcción, para la medida de tuberías, columnas o vigas,
- sector biomédico, para la medida de huesos, músculos, venas, arterias u órganos.

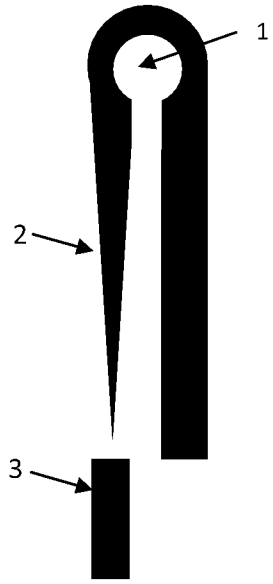


Figura 1

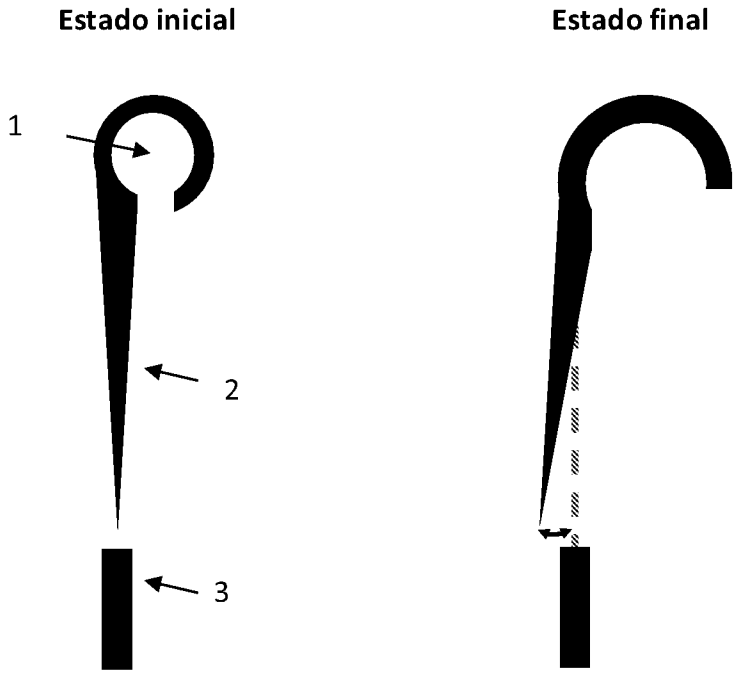


Figura 2

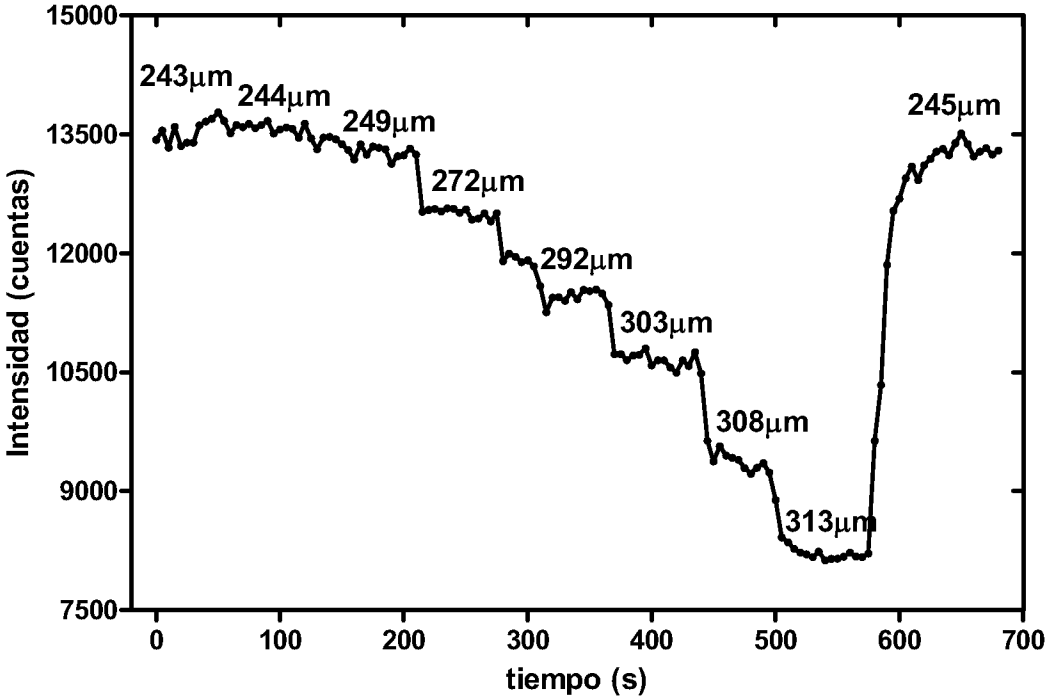


Figura 3

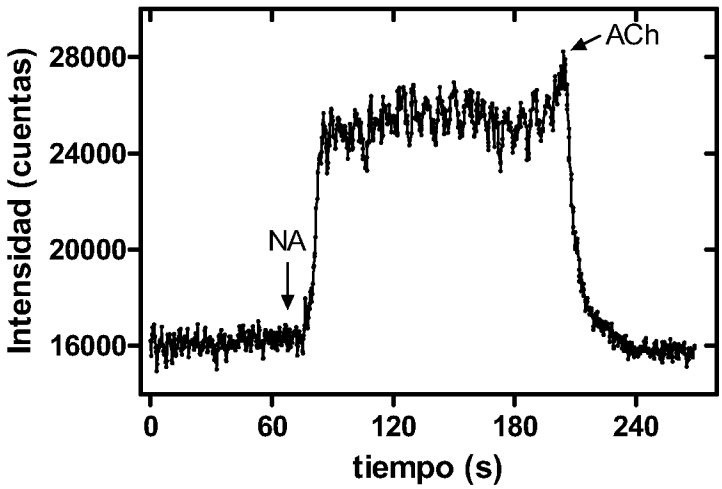


Figura 4

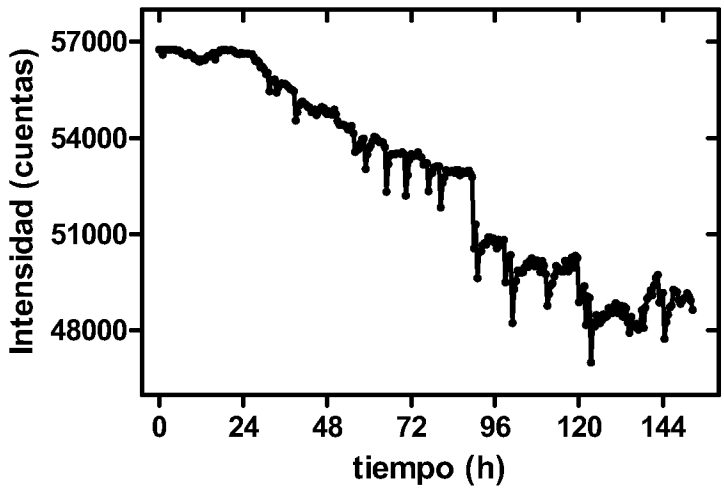

Intensidad (cuentas)
57000
54000
51000
48000
0
24
48
72
96
120
144
tiempo (h)

Figura 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2014/070609

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B81B, A61B, G01B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, TXTE, XPAIP, XPESP, XPESP2, XPI3E, XPIEE, BIOSIS, COMPENDEX,EMBASE, INSPEC, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MINETA, T. et al. Pulsation sensor integrated with microvascular holding actuator for thrombosis monitoring. Sensors and Actuators, A. Vol. 143, No. 1, 02/05/2008, Pages 14 - 19, ISSN 0924-4247 (print), <DOI:10.1016/j.sna.2007.07.011>	1 - 11
A	LLOBERA, A. et al. Poly(Dimethylsiloxane) waveguide cantilevers for optomechanical sensing. IEEE Photonics Technology Letters, Vol. 21, No. 2, 15/01/2009, pages 79 - 81, ISSN 1041-1135 (print), <DOI:10.1109/LPT.2008.2008659>	1, 6 - 9
A	ZINOVIEV, K. et al. A novel optical waveguide microcantilever sensor for the detection of nanomechanical forces. Journal of Lightwave Technology, Vol. 24, No. 5, May 2006, Pages 2132 - 2138, ISSN 0733-8724 (print), <DOI:10.1109/JLT.2006.872315>	1, 8, 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08/10/2014	**(10/10/2014)**
Name and mailing address of the ISA/ OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Facsimile No.: +34 91 349 53 04	Authorized officer A. Figuera González Telephone No. +34 91 3495516

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2014/070609

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B81B3/00 (2006.01)
A61B5/103 (2006.01)
G01B5/30 (2006.01)
G01B7/16 (2006.01)
G01B11/16 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2014/070609

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
B81B, A61B, G01B

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPODOC, INVENES, WPI, TXTE, XPAIP, XPESP, XPESP2, XPI3E, XPIEE, BIOSIS, COMPENDEX,EMBASE, INSPEC, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	MINETA, T. et al. Pulsation sensor integrated with microvascular holding actuator for thrombosis monitoring. Sensors and Actuators, A. Vol. 143, No. 1, 02/05/2008, Páginas 14 - 19, ISSN 0924-4247 (print), <DOI:10.1016/j.sna.2007.07.011>	1 - 11
A	LLOBERA, A. et al. Poly(Dimethylsiloxane) waveguide Cantilevers for optomechanical sensing. IEEE Photonics Technology Letters, Vol. 21, No. 2, 15/01/2009, páginas 79 - 81, ISSN 1041-1135 (print), <DOI:10.1109/LPT.2008.2008659>	1, 6 - 9
A	ZINOVIEV, K. et al. A novel optical waveguide microcantilever sensor for the detection of nanomechanical forces. Journal of Lightwave Technology, Vol. 24, No. 5, Mayo 2006, Páginas 2132 - 2138, ISSN 0733-8724 (print), <DOI:10.1109/JLT.2006.872315>	1, 8, 9

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
08/10/2014	**10 de octubre de 2014 (10/10/2014)**
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) Nº de fax: +34 91 349 53 04	Funcionario autorizado A. Figuera González Nº de teléfono +34 91 3495516

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2014/070609

CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN

B81B3/00 (2006.01)
A61B5/103 (2006.01)
G01B5/30 (2006.01)
G01B7/16 (2006.01)
G01B11/16 (2006.01)