

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 415**

21 Número de solicitud: 201331181

51 Int. Cl.:

B81B 3/00 (2006.01)

A61B 5/103 (2006.01)

G01B 5/30 (2006.01)

G01B 7/16 (2006.01)

G01B 11/16 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

31.07.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.03.2015

Fecha de la concesión:

01.12.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

09.12.2015

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2014/070609

73 Titular/es:

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (70.0%)

SERRANO, 117

28006 MADRID (Madrid) ES y

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (30.0%)

72 Inventor/es:

MUÑOZ BERBEL, Francesc Xavier;

LLOBERA ADÁN, Andreu;

PLAZA PLAZA, José Antonio y

RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Rosalía

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

57 Resumen:

Dispositivo o microbrida útil para la determinación y monitorización de la sección de una estructura.

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.

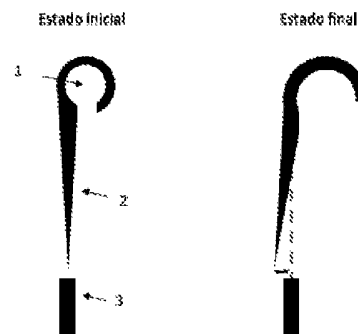


Fig. 2

ES 2 530 415 B1

DESCRIPCIÓN

Dispositivo o microbrida útil para la determinación y monitorización de la sección de una estructura.

5

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.

10

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.

20

25

30

35

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
5 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
10 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
15 de diámetro arterial es la miografía de microvasos (Mulvany and Aalkjaer, *Physiol Rev* 1990. Christensen et al., *Br J Pharmacol* 2007). 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
20 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
25 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
30 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.

35

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 (Günther, 2010 Lab on Chip). 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 (De Bono, 1992 Lancet. Celermajer, 1992 Lancet. Hansen, 1993 Clinical Physiology. Wikstrand, 1994 J Internal Medicine. Weissman, 1994 J Ultrasound in Medicine) aunque posteriormente se han especializado en la determinación de la presencia de trombos o la formación de placas arterioescleróticas (Moehring, 1994 IEEE Transaction in Biomedical Engineering). Esta técnica ha ido evolucionando y se ha mejorado mucho en los últimos años, incrementando la resolución de las imágenes obtenidas (Sorensen, 1995 Br Heart Journal. Poulin, 1996 Stroke. Brands PJ, 1999 Eur J Ultrasound. O'Leary, 1999 New England J Med. Selzer, 2001 Atherosclerosis. Hunink, 1993 Am J Roentgenology. Hoeks, APG, 1997 Ultrasound in Medicine and Biology. Kolkman, 2004 Physics in Medicine and biology), permitiendo obtener imágenes de microvasos (Hu, 2010 J Biomedical Optics) e incluso imágenes 3D (Jen, 2011 Proceedings BMEI). No obstante, aunque bastante resolutive 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 resolutive 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 (Budoff, 1999 Am J Cardiology. Tan RT, 1998 Chest. Yucel, 1999

Circulation, Gerger, 2002 Mayo Clinic Proceedings. Oyre, 1998 J Am Coll Cardiol). 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.

5 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. Yazdantar, 10 2003 Archives of Ophtalmology) 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.

15 Los sistemas de imagen intracoronaria, como la microscopia intravital (Pries AR, 2005 Am J Phys Heart Circ Phys. 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 20 (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 25 gran resolución temporal los cambios de presión en la pared arterial (Cong, 2006 Proc. 28th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. In Med and Biol. Soc. Cong, 2009, IEEE Jour. Sol-St. Circ.). 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 30 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

35 **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,
- 5 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).

10 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.

15 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.

20 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).

25 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.

30 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

35 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.

- 5 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).
- 10
- 15 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.

20

25 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.

30

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

35

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,
- 5 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.

5 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.

10

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.

15 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
20 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,
25 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
30 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
35 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.

5 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.

10 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
15 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.

20 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).

25 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,
30 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
35 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 (Principles of Optics: Electromagnetic Theory of Propagation, Interference and
5 Diffraction of Light, Born and Wolf, 2002), un elemento de transducción eléctrico (Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications, Bard and Faulkner, 2001) o un elemento de transducción magnético (Introduction to magnetism and magnetic materials, Jiles, 2000).

10 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.

15 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
20 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,
- 25 - 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.

30 **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
35 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

5 **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

15 **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

25 **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).

30 **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.

35 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.

5

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) (O'Rourke, M.F., et al, 10 2002 American Journal of Hypertension), 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 15 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.

20

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 25 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.

30

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 35 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 (Rodríguez-Rodríguez, R., et al, 2009 British Journal of Pharmacology). 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.

5 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).

15 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 aumentando, la punta de la micropalanca y la fibra óptica se desalineaban disminuyendo la intensidad de luz recogida proporcionalmente al diámetro arterial.

25 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 miografía 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.

35 **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.

- 5 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 (Matchkov V., 2012, Am J Physiol Heart Circ Physiol). 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
10 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)
15 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
20 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.

- 25 La microbrida se fabricó mediante procesos de fotolitografía blanda tal y como se indicó 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
30 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.

- 35 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.

ES 2 530 415 B1

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.

REIVINDICACIONES

- 1.- Dispositivo o microbrida útil para medir variaciones de tamaño o perímetro de una
5 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).
- 10
- 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.
- 15
- 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:
20 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.
- 25
- 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).
- 30
- 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.
- 35

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.

5 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:

- 10
- 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.

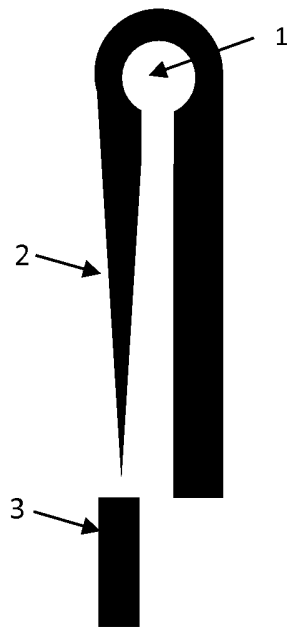


Fig. 1

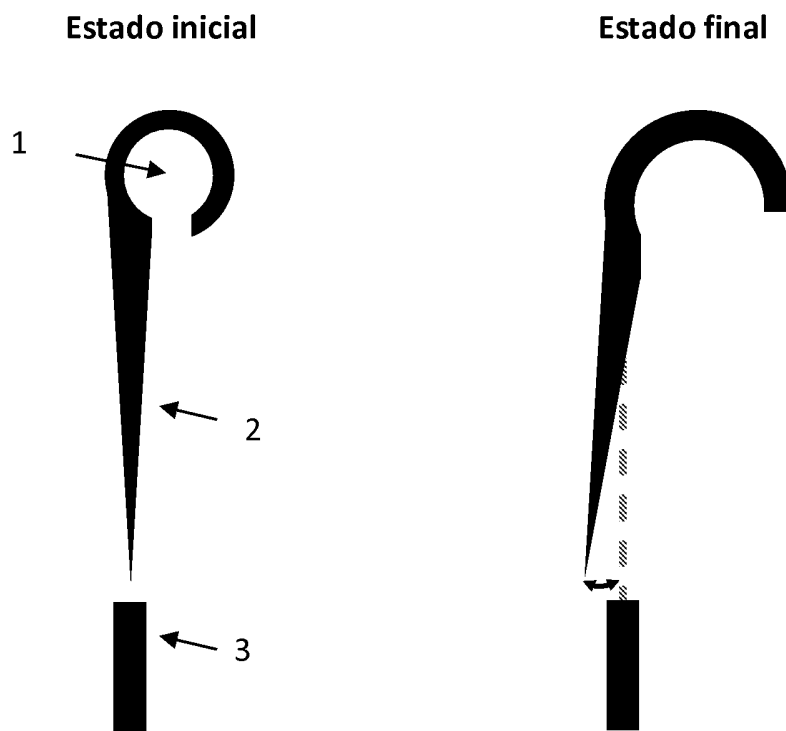


Fig. 2

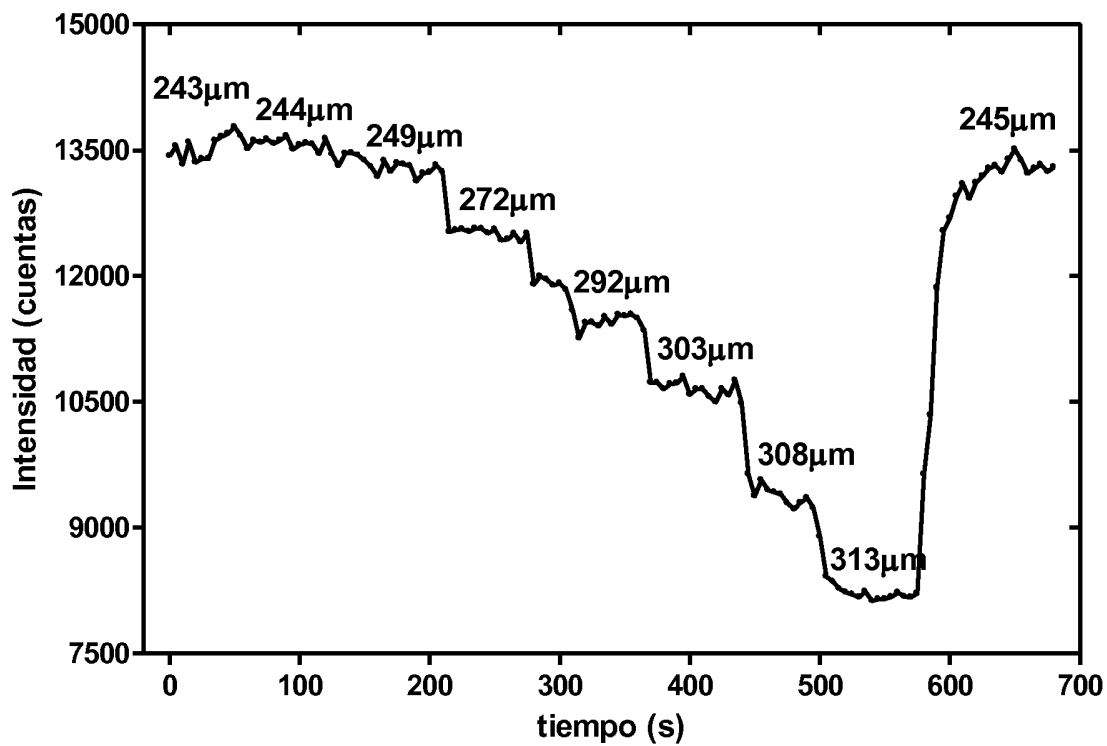


Fig. 3

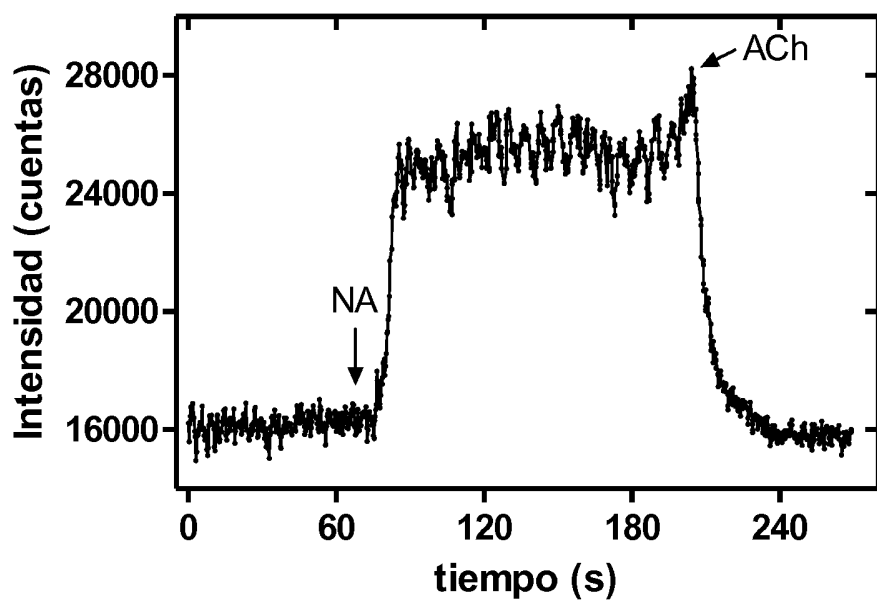


Fig. 4

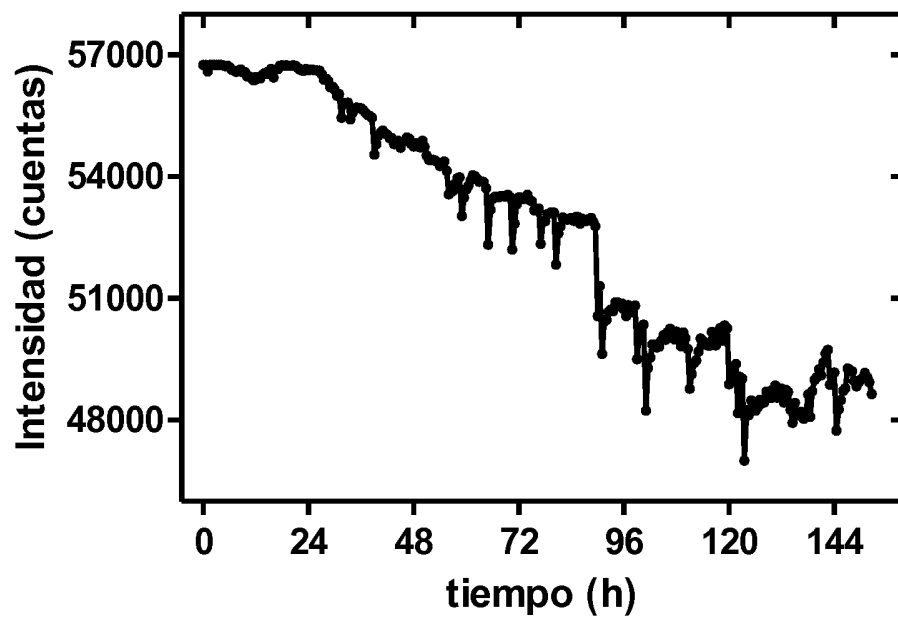


Fig. 5