

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 552**

21 Número de solicitud: 201331895

51 Int. Cl.:

A61B 5/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

20.12.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

21.07.2015

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2014/070940

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (80.0%)**

C/ Serrano, 142

28006 MADRID ES;

INSTITUT D'INVESTIGACIONS BIOMÈDIQUES

AUGUST PI I SUNYER (IDIBAPS) (10.0%) y

**INSTITUCIÓ CATALANA DE RECERCA I ESTUDIS
AVANÇATS (10.0%)**

72 Inventor/es:

VILLA, Rosa ;

PRATS ALFONSO, Elisabet ;

GABRIEL BUGUÑA, Gemma ;

GODIGNON, Philippe y

SANCHEZ VIVES, Maria Victoria

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

54 Título: **MICRO-SONDA NEURONAL Y PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE LA MISMA**

57 Resumen:

Procedimiento de fabricación de al menos una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable, que comprende las etapas de: proporcionar una capa de un sustrato rígido; proporcionar una capa de un polímero soluble sobre dicha capa de sustrato rígido; proporcionar una capa de un primer polímero; grabar en dicha capa de primer polímero al menos una abertura; proporcionar una capa de un material conductor bidimensional sobre dicha capa de primer polímero; grabar en dicha capa de material conductor bidimensional al menos un microelectrodo provisto de al menos un área de contacto; proporcionar un ensamblaje de acabado sobre dicho ensamblaje de microelectrodo; y disolver dicho polímero soluble en una solución. La micro-sonda resultante queda intercalada entre dos capas de material polimérico, una de las cuales comprende una abertura para acceder a dicho área de contacto.

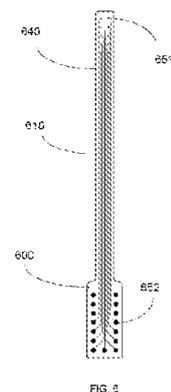


FIG. 1

ES 2 541 552 A1

DESCRIPCIÓN

MICRO-SONDA NEURONAL Y PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE LA MISMA

La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de al menos una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable en el cerebro, y también se refiere a una tal micro-sonda.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Las tecnologías de micro-sondas neuronales ya han tenido un efecto positivo significativo en nuestra comprensión del cerebro para desvelar el funcionamiento de las redes de neuronas biológicas. Las micro-sondas neuronales proporcionan una conexión eléctrica entre el tejido neuronal biológico y dispositivos físicos y correspondientes sistemas electrónicos de control.

Las micro-sondas neuronales se pueden implantar en diferentes áreas del cerebro para registrar señales procedentes de partes específicas del cerebro y/o para estimular dichas partes. Las micro-sondas neuronales se utilizan actualmente en muchos ámbitos clínicos para el diagnóstico de enfermedades del cerebro, tales como convulsiones, epilepsia, migraña, enfermedad de Alzheimer y demencia. Estos dispositivos también ayudan a pacientes afectados de parálisis, ya que pueden manejar ordenadores o robots a partir de la actividad neuronal del paciente.

Una micro-sonda neuronal puede estar montada en un soporte para facilitar su manejo y conexión y para tener un mejor control de la instrumentación.

La investigación en este campo ha puesto de manifiesto muchos retos relacionados con la utilización de micro-sondas neuronales, entre los cuales cabe destacar: la necesidad de reducir las dimensiones (tamaño) de la micro-sonda neuronal para permitirle alcanzar determinadas neuronas de la manera más precisa posible; la necesidad de estimular y registrar señales neuronales de forma simultánea y de insertar un gran número de áreas de contacto cuidadosamente distribuidas en volúmenes pequeños; la necesidad de que la micro-sonda tenga una huella lo más pequeña posible para que sea suave y flexible, a fin de no dañar los tejidos neuronales. Además, el uso de materiales metálicos para la formación, al menos en parte, de los microelectrodos de las micro-sondas neuronales impiden la utilización de estas micro-sondas en los sistemas de resonancia magnética. Estos mismos

materiales metálicos también presentan el inconveniente de tener unas ratios señal/ruido demasiado bajas. También juega un papel importante la biocompatibilidad de las micro-sondas neuronales de cara a minimizar el rechazo al cuerpo extraño en la determinación de la funcionalidad a largo plazo de micro-sondas neuronales tras su implantación.

5

Asimismo, los grupos de investigación que investigan tecnologías de micro-sondas neuronales se enfrentan a retos de otro tipo, entre los que se incluye el tener que utilizar procedimientos de fabricación no convencionales y no estándar que comportan un bajo rendimiento y un coste elevado.

10

Por otra parte, en los últimos años se ha sido testigo de grandes avances en la investigación sobre el grafeno, que es un material conductor bidimensional y es el primer material conocido dotado de una distribución cristalina bidimensional. Puede adoptar la forma de una lámina de carbono de un átomo de grosor que combina de modo único las siguientes propiedades: grosor mínimo, resistencia mecánica, dureza, rigidez, elasticidad, conductividad electrónica y térmica excepcionalmente altas y biocompatibilidad.

15

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

20

Es un objetivo de la presente invención resolver o mitigar los problemas mencionados, relacionados con la biocompatibilidad, compatibilidad con resonancia magnética, y bajo ratio señal/ruido propios de las micro-sondas conocidas.

25

En un primer aspecto, un procedimiento de fabricación de al menos una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable, comprende las etapas de:

- proporcionar un ensamblaje temporal, comprendiendo proporcionar una capa de un sustrato rígido y proporcionar una capa de un polímero soluble sobre dicha capa de sustrato rígido;

30

- proporcionar al menos un ensamblaje de microelectrodo sobre dicho ensamblaje temporal, comprendiendo proporcionar una capa de un primer polímero y grabar en dicha capa de primer polímero al menos una abertura, y proporcionar una capa de un material conductor bidimensional sobre dicha capa de primer polímero y grabar en dicha capa de material conductor bidimensional al menos un microelectrodo provisto de al menos un área de contacto;

- proporcionar un ensamblaje de acabado sobre dicho ensamblaje de microelectrodo; y
- disolver dicho polímero soluble en una solución.

El sustrato rígido puede ser una oblea de silicio, carburo de silicio o vidrio. Estos materiales se utilizan comúnmente en ensamblajes electrónicos por su buena resistencia, bajo coste y amplia disponibilidad. El sustrato rígido proporciona la superficie sólida necesaria sin la cual no sería posible añadir de manera uniforme las capas ultra finas de polímeros flexibles y de material conductor bidimensional. La superficie sólida es también necesaria para el grabado de alta definición de las aberturas en el polímero y el grabado de alta definición de los microelectrodos en el material conductor bidimensional.

Una realización preferida de material conductor bidimensional es el grafeno. El grafeno tiene una estructura atómica de dos dimensiones y sólo tiene un grosor de un átomo. La capa de material conductor bidimensional puede ser obtenida por medio de deposición de vapor o por síntesis sobre carburo de silicio. Asimismo, películas poli-cristalinas uniformes de grafeno de gran superficie pueden producirse por deposición de vapor sobre hojas o películas de cobre. El proceso de transferencia puede requerir la adición de una capa protectora de poli-metil-metacrilato (PMMA) que no afectaría al procedimiento de fabricación de una micro-sonda neuronal flexible descrito aquí. Por otra parte, se ha demostrado que las capas de grafeno pueden ser producidas bien sobre la cara de silicio bien sobre la cara de carbono de una oblea de carburo de silicio por sublimación de átomos de silicio, dejando así una superficie grafitada que puede ser transferida para su uso.

En algunas realizaciones, el material conductor bidimensional puede ser un metal, por ejemplo oro, titanio, aluminio, cromo o cobre.

Proporcionar el ensamblaje de una capa de microelectrodo puede comprender proporcionar una capa de microelectrodos ultra finos grabados en el material conductor bidimensional y una capa de polímero aislante ultra fino con aberturas específicamente asignadas para proporcionar acceso a los áreas de contacto de microelectrodo y para delinear el perímetro exterior de la micro-sonda.

Los microelectrodos y las aberturas pueden ser grabados utilizando polímeros foto resistentes positivos o negativos grabados por fotolitografía. Alternativamente, los

microelectrodos y las aberturas pueden ser grabados por grabado iónico reactivo, en cuyo caso el polímero no necesita ser un polímero foto resistente.

5 La adición de un segundo ensamblaje de microelectrodo en la parte superior del primer ensamblaje de microelectrodo proporciona dos capas distintas de microelectrodos. Si es necesario, estas capas de microelectrodos pueden ser conectadas internamente entre sí en uno o más puntos a base de grabar aberturas en la capa de polímero aislante presente entre ellas.

10 El ensamblaje de acabado sirve para añadir una gama de características a la micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable, incluyendo la provisión de acceso a áreas de contacto de microelectrodo desde una o más caras exteriores de la micro-sonda, y la provisión de uno o más microcanales fluidicos para la administración de fármacos.

15 Al final del proceso de fabricación, el polímero soluble se disuelve en una solución con el fin de desechar el sustrato rígido y para retener la micro-sonda.

20 En una realización preferida, el procedimiento comprende la fabricación conjunta y simultánea de al menos dos de dichas micro-sondas neuronales flexibles biocompatibles e implantables.

25 El mismo procedimiento puede ser utilizado para fabricar múltiples micro-sondas neuronales encima del mismo sustrato rígido, las cuales pueden formar matrices individuales de múltiples micro-sondas o pueden formar múltiples micro-sondas individuales independientes.

En una realización del procedimiento, proporcionar un ensamblaje de acabado comprende proporcionar una capa de un segundo polímero sobre dicho al menos un ensamblaje de microelectrodo.

30 El ensamblaje de acabado puede ser simplemente una capa final de polímero sin grabar. En esta realización, la micro-sonda resultante sólo presentará acceso a áreas de contacto de microelectrodos provistos en una o más capas desde únicamente una cara exterior de la micro-sonda.

En otra realización del procedimiento, proporcionar un ensamblaje de acabado además comprende grabar al menos una abertura en la capa de segundo polímero.

5 En esta realización, grabar aberturas en el polímero puede proporcionar el acceso necesario a los áreas de contacto de microelectrodo desde una segunda cara exterior de la micro-sonda. Alternativamente, estas aberturas también pueden delinear el perímetro externo de la micro-sonda o, en caso de adición de un microcanal para fluidos, estas aberturas pueden ser utilizadas para crear uno o más de dichos microcanales fluidicos en la micro-sonda.

10 En otra realización del procedimiento, proporcionar un ensamblaje de acabado además comprende:

- proporcionar por separado otra capa de dicho sustrato rígido;
- proporcionar otra capa de dicho polímero soluble sobre dicha otra capa de sustrato rígido;
- proporcionar una capa de un tercer polímero sobre dicha otra capa de polímero soluble;
- 15 - unir dicha capa de tercer polímero a la capa de segundo polímero; y
- disolver el polímero soluble de dicha otra capa de polímero soluble en una solución para desechar el sustrato rígido.

20 Un microcanal fluidico para la administración neuronal de fármacos provisto de al menos una salida sobre una superficie de la micro-sonda puede ser incluido en la misma a base de proporcionar uno o más ensamblajes de microelectrodo y de grabar aberturas para formar el canal fluidico en las capas de los ensamblajes de microelectrodo.

25 Para proporcionar una tapa para el microcanal fluidico, se proporciona por separado una capa de sustrato rígido, la cual es recubierta con una capa de polímero soluble. El sustrato rígido proporciona la plataforma sólida necesaria para proporcionar una capa uniforme de un tercer polímero sobre la capa de polímero soluble. Se puede entonces dar la vuelta a este ensamblaje independiente y se le puede unir a la capa superior de segundo polímero del ensamblaje de microelectrodo para cubrir y cerrar el o los microcanales para fluidos.

30 A continuación, los materiales solubles tanto del primero como del segundo ensamblaje temporal se pueden disolver en la solución con el fin de desechar las dos capas de sustrato rígido.

En una realización del procedimiento, proporcionar una capa de un tercer polímero además comprende grabar al menos una abertura en la misma. Grabar el tercer polímero puede servir para formar un microcanal, delinear los accesos a áreas de contacto y salidas de microcanal y también el perímetro de la micro-sonda neuronal.

5

En algunas realizaciones, el primer polímero, el segundo polímero y el tercer polímero puede ser del mismo material polimérico.

10 En algunas realizaciones, el polímero soluble puede ser ácido poli-acrílico (PAA) y la solución disolvente del mismo puede ser agua. La ventaja de usar estos materiales es la relativa seguridad y facilidad con la que el sustrato rígido presente en el primero y segundo ensamblaje temporal puede ser desechado sin dañar la micro-sonda neuronal.

15 Otros ejemplos de polímeros solubles en agua incluye el ácido poliacrílico, el dextrano, el ácido polimetacrílico, la poliacrilamida, la polietilenimina, el alcohol polivinílico y el óxido de polietileno.

Otro tipo de solución disolvente puede ser acetona.

20 El procedimiento permite utilizar una amplia gama de polímeros para las diferentes capas aunque también permite que todas las capas de polímero sean del mismo material. Los polímeros pueden ser polímeros foto-resistentes positivos o negativos, en cuyo caso el grabado puede ser efectuado por fotolitografía.

25 En una realización, uno o más de los polímeros puede ser SU-8 que es una fotoresina negativa. Otro polímero puede ser el polímero termoplástico COP, que es un copolímero epoxi de metacrilato de glicidilo y acrilato de etilo. Otros ejemplos de polímeros incluyen, entre otros: PET (tereftalato de polietileno), PEN (naftalato de polietileno), PMMA (metacrilato de poli-metilo), PC (policarbonato), PE (polietileno), o PS (poliestireno) .

30

En algunas realizaciones, uno de los polímeros puede ser Poliimida (PI), que puede ser tipo fotosensible y de tipo no fotosensible. En otras realizaciones, los polímeros pueden no ser polímeros fotosensibles, como por ejemplo parileno C, y pueden ser grabados por medio de iones reactivos (RIE).

En un segundo aspecto, una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable comprende al menos una capa de un material conductor bidimensional intercalada entre dos capas de material polimérico, comprendiendo dicha capa de material conductor bidimensional al menos un microelectrodo provisto de al menos un área de contacto, de manera que al menos una de dichas dos capas de material polimérico comprende al menos una abertura para acceder a dicho área de contacto de microelectrodo desde al menos una cara exterior de la micro-sonda.

La micro-sonda neuronal comprende dos materiales clave, el material conductor bidimensional, preferentemente de grafeno, y la capa aislante, preferentemente de polímero SU-8. Ambos materiales se pueden proporcionar en capas ultrafinas. Son fuertes, flexibles, compatibles para su uso en sistemas de resonancia magnética, biocompatibles, y tienen un ratio elevado de señal/ruido.

La micro-sonda neuronal puede comprender una o más capas de microelectrodos, cada una con uno o más áreas de contacto de contacto sobre una o más superficies de la micro-sonda. Por lo tanto, la micro-sonda neuronal biocompatible flexible e implantable puede ser empleada en una amplia gama de aplicaciones bio-neuronales, incluyendo la implantación in-vivo a corto o largo plazo, para la estimulación y la detección simultáneas y precisas de señales neuronales entre dos o más microelectrodos, o la detección precisa multi-neuronal situadas sobre uno o más lados de la misma micro-sonda neuronal.

La micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable es también compatible con sistemas de resonancia magnética, ya que puede ser utilizada dentro de los mismos por tener electrodos no metálicos. La micro-sonda puede ser clasificada como "condicional a resonancia magnética", que se define como un dispositivo o implante que puede contener componentes magnéticos, conductores o reactivos a radio frecuencias, que son seguros para funcionar en la proximidad del sistema de resonancia magnética. En consecuencia, dichas micro-sondas neuronales se pueden conectar a la instrumentación y la electrónica de control utilizando conectores de "fuerza de inserción cero" (ZIF) para circuitos integrados y cables compatibles con resonancia magnética.

En una realización de la micro-sonda neuronal biocompatible flexible e implantable, la capa de material conductor bidimensional comprende al menos dos microelectrodos. Un mínimo de dos microelectrodos es necesario para estimular las neuronas. Una micro-sonda neuronal con al menos dos microelectrodos puede estimular y detectar las señales neuronales y ofrecer mediciones más precisas y control ajustado.

En una realización, la micro-sonda comprende al menos dos capas del material conductor bidimensional, cada una de las cuales a su vez comprende al menos un microelectrodo. La capacidad para empacar múltiples microelectrodos dentro de un área de superficie o volumen pequeños ofrece mediciones más precisas porque, de otro modo, es difícil identificar específicamente la ubicación de neuronas específicas. La micro-sonda puede comprender dos o más capas de microelectrodos con múltiples electrodos por capa.

En otra realización de la micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable, cada capa de material polimérico comprenden al menos una abertura para acceder al área de contacto de microelectrodo desde al menos dos caras exteriores de la micro-sonda. De este modo, la micro-sonda se puede utilizar para estimular las neuronas y detectar las señales neuronales sobre dos o más caras de la misma micro-sonda, con el fin de aumentar el número de puntos de medición dentro de una pequeña zona con mayor precisión y exactitud en la investigación, medición y control neuronales.

En una realización preferida de la micro-sonda, el material conductor bidimensional es grafeno. Como se ha explicado, el grafeno es una capa con un grosor de un solo átomo de carbono que combina un grosor mínimo con una alta resistencia mecánica, elevadas conductividades térmicas y eléctricas, y una flexibilidad tal que se puede enrollar alrededor de tejidos delicados. También es biocompatible y no provoca reacciones biológicas adversas cuando se implanta en tejido vivo humano o animal. El grafeno también es compatible con resonancia magnética, ya que no causa reacciones de interferencia o adversas cuando se emplea en un dispositivo de captación de imágenes por resonancia magnética. Esto es particularmente útil para su uso con pacientes con micro-sondas neuronales implantadas a largo plazo. Por otra parte, los microelectrodos de grafeno tienen una elevada relación señal/ruido ya que casi no generan ningún ruido intrínseco, lo cual les permite detectar las débiles señales de comunicación celular que generalmente están por debajo de unos pocos cientos de micro-voltios.

En otra realización preferida de la micro-sonda, el material polimérico es SU-8. El SU-8 es un polímero muy viscoso que se puede extender con un espesor que varía desde menos de 1 micrómetro hasta más de 300 micrómetros, y aun así ser procesado con fotolitografía estándar mediante la cual puede ser grabado en alta resolución. También es biocompatible y compatible con sistemas de resonancia magnética.

En otra realización, la micro-sonda comprende al menos un microcanal para la aplicación de fármacos neuronales, permitiendo así realizar simultáneamente estimulación neuronal, registro de señales y administración de fármacos al cerebro.

Otros objetos adicionales, ventajas y características de realizaciones de la invención se harán evidentes para un experto en la materia de lo expuesto en la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención.

15

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

A continuación se describirán, a título de ejemplo no limitativo, algunas realizaciones de la invención, haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

20

La figura 1 representa una primera realización de un procedimiento de fabricación de una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable;

la figura 2 representa una segunda realización del procedimiento de fabricación;

la figura 3 representa una tercera realización del procedimiento de fabricación;

25 la figura 4 representa un primera diagrama de flujo en relación con el procedimiento de fabricación;

la figura 5 representa un segundo diagrama de flujo en relación con el procedimiento de fabricación;

la figura 6 representa una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable;

30 la figura 7 representa dos micro-sondas;

la figura 8 representa una serie de veintiséis micro-sondas; y

La figura 9 representa una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable con un microcanal fluidoico.

EXPOSICION DETALLADA DE MODOS DE REALIZACION

La figura 1 ilustra una primera realización de un procedimiento de fabricación de una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable, y provista de una capa de microelectrodo y al menos dos aberturas para tener acceso a las áreas de contacto del microelectrodo desde una cara exterior de la micro-sonda.

En la figura 1(a) se representa una capa de un sustrato rígido 100, por ejemplo una oblea de vidrio o silicio. En la figura 1(b) se representa una capa de un polímero soluble 110, por ejemplo de ácido poli-acrílico (PAA), provista sobre la capa de sustrato rígido 100. El conjunto formado por la capa de sustrato rígido y la capa de polímero soluble se denominará ensamblaje temporal 180.

En la figura 1(c) se representa una capa de un primer polímero 130, por ejemplo SU-8, provista sobre el ensamblaje temporal 180. En la figura 1(d) la capa de primer polímero 130 ha sido grabada por fotolitografía (140) para formar dos aberturas 151 y 152.

En la figura 1(e) se representa una capa de un material conductor bidimensional 160, como por ejemplo grafeno, provista sobre la capa de primer polímero 130. El conjunto formado por la capa de primer polímero y la capa de material conductor bidimensional se denominará ensamblaje de microelectrodo 190. En la figura 1(f) la capa de material conductor bidimensional 160 ha sido grabada por fotolitografía (140) para formar uno o más microelectrodos. La figura 1(g) ilustra un microelectrodo grabado por fotolitografía en la capa de material conductor bidimensional 160.

En la figura 1(h) se representa una capa de un segundo polímero 170, por ejemplo SU-8, provista sobre el ensamblaje de microelectrodo 190. En esta realización, la capa de segundo polímero 170 también se denomina ensamblaje de acabado 195. La figura 1(h) también ilustra la inmersión de al menos el ensamblaje temporal 180 en una solución 120, por ejemplo agua, para disolver la capa de polímero soluble 110 a fin de desechar el sustrato rígido 100.

La figura 1(i) representa una vista en sección transversal de una micro-sonda flexible, biocompatible e implantable y provista de un microelectrodo 160 y al menos dos aberturas

151 y 152 para acceder a los áreas de contacto del microelectrodo desde una cara exterior de la micro-sonda.

La Figura 2 ilustra una segunda realización del procedimiento de fabricación de una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable, y provista de dos ensamblajes de microelectrodos y cuatro aberturas para acceder a las áreas de contacto de cada microelectrodo desde dos caras exteriores de la micro-sonda.

En la figura 2(a) se representa una capa de un sustrato rígido 200, por ejemplo una oblea de vidrio o silicio. En la figura 2(b) se representa una capa de un polímero soluble 210, por ejemplo ácido poli-acrílico (PAA), provista sobre la capa de sustrato rígido 200. El conjunto formado por la capa de sustrato rígido y la capa de polímero soluble se denominará ensamblaje temporal 280.

En la figura 2(c) se representa una capa de un primer polímero 230, por ejemplo SU-8, provista sobre el ensamblaje temporal 280. En la figura 2(d) la capa de primer polímero 230 ha sido grabada por fotolitografía (240) para formar dos aberturas 251 y 252.

En la figura 2(e) se representa una primera capa de un material conductor bidimensional 260, por ejemplo grafeno, provista sobre la capa de primer polímero 230. El conjunto formado por la capa de primer polímero y la primera capa de material conductor bidimensional se denominará primer ensamblaje de microelectrodo 290. En la figura 2(f) la capa de material conductor bidimensional 260 ha sido grabada por fotolitografía (240) para formar uno o más microelectrodos. La Fig. 2(g) ilustra un microelectrodo grabado en la primera capa de material conductor bidimensional 260.

En la figura 2(h) se representa una segunda capa 231 del mismo primer polímero provista sobre el ensamblaje de microelectrodo 290.

En la figura 2(i) se representa una segunda capa de un material conductor bidimensional 261, por ejemplo grafeno, provista sobre la segunda capa 231. El conjunto de esta segunda capa y la segunda capa de material conductor bidimensional se denominará segundo ensamblaje de microelectrodo 291. En la figura 2(j) la segunda capa de material conductor bidimensional 261 ha sido grabada por fotolitografía (240) para formar una o más

microelectrodos. La figura 2(j) ilustra un microelectrodo grabado en la segunda capa de material conductor bidimensional 261.

En la figura 2(k) se representa una capa de un segundo polímero 270, provista sobre el
5 segundo ensamblaje de microelectrodo 291. En esta realización, la capa de segundo polímero 270 también se denomina ensamblaje de acabado 295. La capa de segundo polímero 270 ha sido grabada por fotolitografía (240). La figura 2(l) ilustra dos aberturas 253 y 254 grabadas en tercer polímero 270.

10 La figura 2(m) ilustra la inmersión de al menos el ensamblaje temporal 280 en una solución 220, por ejemplo agua, para disolver la capa de polímero soluble 210 a fin de desechar el sustrato rígido 200.

La figura 2(n) representa una vista en sección transversal de una micro-sonda flexible,
15 biocompatible e implantable y provista de dos ensamblajes de microelectrodo 290 y 291 y cuatro aberturas 251, 252, 253, 254 para acceder a las áreas de contacto de cada microelectrodo desde dos caras exteriores de la micro-sonda.

La Figura 3 ilustra una tercera realización del procedimiento de fabricación de una micro-
20 sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable y provista de una capa de microelectrodo y al menos dos aberturas para acceder a las áreas de contacto del microelectrodo desde una cara exterior de la micro-sonda. La micro-sonda también comprende un canal fluídico con al menos dos salidas sobre dicha superficie de la micro-sonda.

25

En la figura 3(a) se representa una capa de un sustrato rígido 300, por ejemplo una oblea de vidrio o silicio. En la figura 3(b) se representa una capa de un polímero soluble 310, por ejemplo ácido poli-acrílico (PAA) provista sobre la capa de sustrato rígido 300. El conjunto formado por la capa de sustrato rígido y la capa de polímero soluble se denominará
30 ensamblaje temporal 380.

En la figura 3(c) se representa una capa de un primer polímero 330, por ejemplo SU-8, provista sobre el ensamblaje temporal 380. En la figura 3(d) la capa de primer polímero 330 ha sido grabada por fotolitografía (340) para formar cuatro aberturas 356, 357, 358 y 359.

En la figura 3(e) se representa una capa de un material conductor bidimensional 360, por ejemplo grafeno, provista sobre la capa de primer polímero 330. El conjunto formado por la capa de primer polímero y la capa de material conductor bidimensional se denominará
5 ensamblaje de microelectrodo 390. En la figura 3(f) la capa de material conductor bidimensional 360 ha sido grabada por fotolitografía (340) para formar uno o más microelectrodos.

En la figura 3(g) se representa una capa de un segundo polímero 370, por ejemplo SU-8,
10 provista sobre el ensamblaje de microelectrodo 390. La capa de segundo polímero 370 ha sido grabada por fotolitografía (340) para formar unas aberturas 355, 358 y 359 grabadas en el segundo polímero 370 que representan el canal de fluido y las dos salidas, respectivamente.

15 En la figura 3(h) se representa por separado una capa de un sustrato rígido 305, por ejemplo una oblea de silicio, carburo de silicio o vidrio. En la figura 3(i) se representa una capa de un polímero soluble 315, ácido poliacrílico (PAA), provista sobre esta capa de sustrato rígido 305. El conjunto formado por la capa de sustrato rígido y la capa de polímero soluble se denominará ensamblaje temporal 385.

20 En la figura 3(j) se representa una capa de un tercer polímero 375, por ejemplo SU-8, provista sobre dicho ensamblaje temporal 385.

En la figura 3(k) se ilustra la unión de la capa de tercer polímero 375 con el segundo
25 polímero provisto sobre el ensamblaje de microelectrodo 390. En esta realización, la capa de segundo polímero 370, la capa de tercer polímero 375 y el ensamblaje temporal 385 forman conjuntamente un ensamblaje de acabado 395.

La figura 3(k) también ilustra la inmersión de los dos ensamblajes temporales 380 y 385 en
30 una solución 320, por ejemplo agua, para disolver las capas de polímero soluble 310 y 315 a fin de desechar los sustratos rígidos 300 y 305.

La figura 3(l) representa una vista en sección transversal de una micro-sonda flexible, biocompatible e implantable y provista de una capa de microelectrodo 360 y al menos dos

aberturas 356 y 357 para acceder a las áreas de contacto del microelectrodo desde una cara exterior de la micro-sonda. La micro-sonda también comprende un canal fluido 355 con al menos dos salidas 358 y 359 sobre una superficie de la micro-sonda.

- 5 La Figura 4 ilustra un primera diagrama de flujo en relación con una forma de realización del procedimiento de fabricación de una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable.

10 En la Fig. 4 se inicia el procedimiento en el punto de partida 400. En la etapa 410 se proporciona una capa de sustrato rígido, por ejemplo una oblea de vidrio o silicio. En la etapa 420 se proporciona una capa de polímero soluble, por ejemplo ácido poli-acrílico (PAA), sobre la capa de sustrato rígido. El conjunto de la capa de sustrato rígido y la capa de polímero soluble se denomina ensamblaje temporal.

15 En la etapa 430 se proporciona una capa de un primer polímero, por ejemplo SU-8, sobre el ensamblaje temporal. Esta capa de primer polímero puede ser grabada mediante fotolitografía o por medio de iones reactivos (RIE) para formar una o más aberturas. Dichas aberturas pueden proporcionar acceso de contacto entre el exterior de la micro-sonda y las áreas de contacto de microelectrodo. Otra abertura puede definir parcialmente un canal de fluido o una entrada o salida asociada al canal de fluido. No obstante, otra abertura puede también delinear el perímetro exterior de la micro-sonda flexible.

20

En la etapa 440 se puede proporcionar una capa de un material conductor bidimensional, por ejemplo grafeno, sobre la capa de primer polímero. El conjunto de la capa de primer polímero y la capa de material conductor bidimensional se denomina ensamblaje de microelectrodo. La capa de material conductor bidimensional puede ser grabada mediante fotolitografía o por medio de iones reactivos (RIE) para formar uno o más microelectrodos en la propia capa de material conductor bidimensional. En la etapa 450 el procedimiento permite, si es necesario, la adición de un ensamblaje adicional de microelectrodo a base de repetir las etapas 430 y 440. Proporcionar un ensamblaje adicional de microelectrodo resulta en una segunda capa de uno o más microelectrodos. Además, si es necesario se puede proporcionar acceso de contacto entre dos microelectrodos sobre dos capas diferentes a base de grabar aberturas en el primer polímero si se repite la etapa 430. Al llegar a la etapa

25

30

450, aun se puede añadir otro ensamblaje de microelectrodo para formar una micro-sonda con tres capas de uno o más microelectrodos.

5 Siguiendo adelante, las etapas 460 y 480 se dirigen a proporcionar un ensamblaje de acabado.

10 En la etapa 460 se añade una capa de un segundo polímero a la capa más superior del ensamblaje de microelectrodo. Si es necesario se pueden grabar unas aberturas en la capa de segundo polímero mediante fotolitografía o por medio de iones reactivos. Dichas aberturas pueden proporcionar acceso de contacto entre una cara exterior de la micro-sonda y las áreas de contacto de microelectrodos. Otra abertura puede definir parcialmente un microcanal de fluido o una entrada o salida asociada a dicho microcanal de fluido. No obstante, otra abertura puede delinear también el perímetro exterior de la micro-sonda flexible.

15 En la etapa 470, en algunas realizaciones puede ser un requisito disponer de un microcanal de fluido y entonces el procedimiento sigue en la etapa 480. En otras realizaciones puede no haber necesidad de un canal de fluido, en cuyo caso el procedimiento puede saltar directamente a la etapa 490.

20 En la etapa 480, el ensamblaje se une a un ensamblaje de cubierta obtenido en la salida del diagrama de flujo de la figura 5. El ensamblado de cubierta proporciona una cubierta para el microcanal fluídico

25 En la etapa 490, el o los sustratos rígidos se desechan disolviendo el polímero soluble, por ejemplo ácido poliacrílico, en una solución, por ejemplo agua.

En la etapa 495 finaliza el procedimiento.

30 La figura 5 ilustra un segundo diagrama de flujo en relación con el procedimiento de fabricación de una micro-sonda neuronal flexible, biocompatible e implantable.

En la etapa 500 se inicia el procedimiento para proporcionar el mencionado ensamblaje de cubierta. En la etapa 510 se proporciona una capa separada de sustrato rígido, por ejemplo

una oblea de vidrio o silicio. En la etapa 520 se proporciona una capa separada de polímero soluble, por ejemplo ácido poli-acrílico (PAA), sobre la capa separada de sustrato rígido.

En la etapa 530 se proporciona una capa de un primer polímero, por ejemplo SU- 8, sobre el
5 ensamblaje temporal. Esta capa de primer polímero puede ser grabada mediante
fotolitografía o por medio de iones reactivos (RIE) para formar una o más aberturas. Dichas
aberturas pueden proporcionar acceso de contacto entre el exterior de la micro-sonda y las
áreas de contacto de microelectrodos. Otra abertura puede definir parcialmente un canal de
fluido o una entrada o salida asociada a dicho canal de fluido. No obstante, otra abertura
10 puede delinear también el perímetro exterior de la micro-sonda flexible.

En la etapa 540 finaliza el procedimiento.

La Figura 6 ilustra una sola micro-sonda 600 neuronal flexible, biocompatible e implantable
15 que comprende 10 microelectrodos 610 en una capa. Los microelectrodos y sus áreas de
contacto de contacto 651 y 652 están grabados en el material conductor bidimensional. El
perímetro exterior 640 de la micro-sonda se delinea a base de grabar el polímero.

La Figura 7 ilustra dos micro-sondas 700 y 710 neuronales flexibles, biocompatibles e
20 implantables, que comprenden cada una 4 microelectrodos 720 en una capa. Los
microelectrodos y sus áreas de contacto de contacto 751 y 752 están grabados en el
material conductor bidimensional. Las micro-sondas se sitúan encima de un ensamblaje
temporal 730 que comprende un sustrato rígido, como una oblea de silicio. El perímetro
exterior 740 de la micro-sonda se delinea a base de grabar el polímero.

25

La Figura 8 ilustra una matriz de veintiséis micro-sondas 800 y 801, neuronales flexibles
biocompatibles e implantables, dispuestas sobre un ensamblaje temporal 830 que
comprende un sustrato rígido, como una oblea de silicio.

30 Las figuras 9 (a) y (b) representan una micro-sonda 910 neuronal flexible, biocompatible e
implantable, provista de un microcanal fluídico 960. La figura 9 (a) ilustra una sección
transversal de una micro-sonda neuronal 910 provista del microcanal fluídico 960 y de una
entrada 930 y unas salidas 940 y 950 para el fluido. La Figura 9 (b) ilustra la misma micro-
sonda 910 visto desde fuera con las salidas de fluido 940 y 950 visibles.

Aunque en la presente memoria sólo se han representado y descrito realizaciones particulares de la invención, el experto en la materia sabrá introducir modificaciones y sustituir unas características técnicas por otras equivalentes, dependiendo de los requisitos de cada caso, sin separarse del ámbito de protección definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de al menos una micro-sonda (600, 700, 710, 800, 801, 910) neuronal flexible, biocompatible e implantable, caracterizado por comprender las etapas de:
- 5 - proporcionar un ensamblaje temporal (180, 280, 380, 385, 730, 830), comprendiendo proporcionar una capa de un sustrato rígido (100, 200, 300, 305) y proporcionar una capa de un polímero soluble (110, 210, 310, 315) sobre dicha capa de sustrato rígido;
- proporcionar al menos un ensamblaje de microelectrodo (190, 290, 291, 390) sobre dicho ensamblaje temporal, comprendiendo proporcionar una capa de un primer polímero (130, 230, 231, 330) y grabar en dicha capa de primer polímero al menos una abertura (151, 152),
- 10 y proporcionar una capa de un material conductor bidimensional (160, 260, 261, 360) sobre dicha capa de primer polímero y grabar en dicha capa de material conductor bidimensional al menos un microelectrodo (610, 720) provisto de al menos un área de contacto (651, 652, 751, 752);
- 15 - proporcionar un ensamblaje de acabado (195, 295, 395) sobre dicho ensamblaje de microelectrodo; y
- disolver dicho polímero soluble en una solución (120, 220, 320).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que proporcionar un ensamblaje de
- 20 acabado (195, 295, 395) comprende proporcionar una capa de un segundo polímero (170, 270, 370) sobre dicho ensamblaje de microelectrodo (190, 290, 291, 390).
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que proporcionar un ensamblaje de
- 25 acabado (195, 295, 395) además comprende grabar al menos una abertura (251, 252, 253, 254) en la capa de segundo polímero (170, 270, 370).
4. Procedimiento según la reivindicación 2 ó 3, en el que proporcionar un ensamblaje de
- 30 acabado (195, 295, 395) además comprende:
- proporcionar por separado otra capa de dicho sustrato rígido (100, 200, 300, 305);
- proporcionar otra capa de dicho polímero soluble (110, 210, 310, 315) sobre dicha otra capa de sustrato rígido;
- proporcionar una capa de un tercer polímero (375) sobre dicha otra capa de polímero soluble;
- unir dicha capa de tercer polímero a la capa de segundo polímero (170, 270, 370); y

- disolver el polímero soluble de dicha otra capa de polímero soluble en una solución (120, 220, 320).

5 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que proporcionar dicha capa de tercer polímero (375) además comprende grabar al menos una abertura en la misma (355, 356, 357, 358, 359).

10 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que al menos una de dichas aberturas (151, 152, 251, 252, 253, 254, 355, 356, 357, 358, 359) forma un microcanal (960).

15 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el primer polímero (130, 230, 231, 330), el segundo polímero (170, 270, 370) y el tercer polímero (375) están hechos del mismo material polimérico.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero soluble (110, 210, 310, 315) es ácido poli-acrílico y la solución (120, 220, 320) es agua.

20 9. Micro-sonda (600, 700, 710, 800, 801, 910) neuronal flexible, biocompatible e implantable, caracterizada por el hecho de comprender una capa de un material conductor bidimensional (160, 260, 261, 360) intercalada entre dos capas de material polimérico (130, 230, 231, 330, 170, 270, 370, 375), comprendiendo dicha capa de material conductor bidimensional al menos un microelectrodo (610, 720) provisto de al menos un área de contacto (651, 652, 751, 752), de manera que al menos una de dichas dos capas de material polimérico
25 comprende al menos una abertura (151, 152, 251, 252, 253, 254, 355, 356, 357, 358, 359) para acceder a dicho área de contacto de microelectrodo.

30 10. Micro-sonda (600, 700, 710, 800, 801, 910) según la reivindicación 9, en la que dicha capa de material conductor bidimensional (160, 260, 261, 360) comprende al menos dos microelectrodos (610, 720).

11. Micro-sonda (600, 700, 710, 800, 801) según la reivindicación 9 ó 10, que comprende al menos dos capas de dicho material conductor bidimensional (160, 260, 261, 360), cada una de las cuales a su vez comprende al menos un microelectrodo (610, 720).

12. Micro-sonda (600, 700, 710, 800, 801) según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que cada capa de material polimérico comprende al menos una abertura (151, 152, 251, 252, 253, 254, 355, 356, 357, 358, 359) para acceder al área de contacto (651, 652, 751, 752) de microelectrodo (610, 720) desde al menos dos caras exteriores de la micro-sonda.

13. Micro-sonda según (600,700, 710, 800, 801) cualquiera de las reivindicaciones 9 a12, en la que el material conductor bidimensional (160, 260, 261, 360) es grafeno.

10

14. Micro-sonda según (600,700, 710, 800, 801) cualquiera de las reivindicaciones 9 a13, en la que el material polimérico (130, 230, 231, 330, 170, 270, 370, 375) es SU-8.

15. Micro-sonda (600,700, 710, 800, 801) según cualquiera de las reivindicaciones 9 a14, que comprende al menos un micro-canal (960).

15

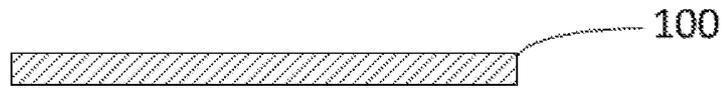


FIG. 1 (a)

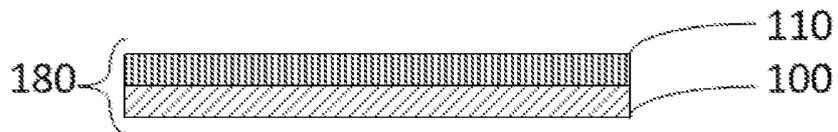


FIG. 1 (b)

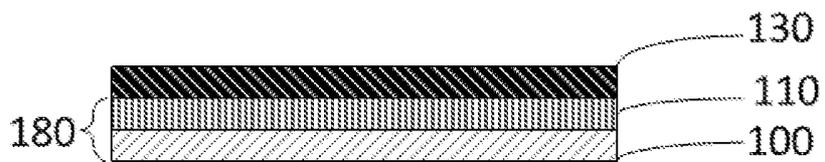


FIG. 1 (c)

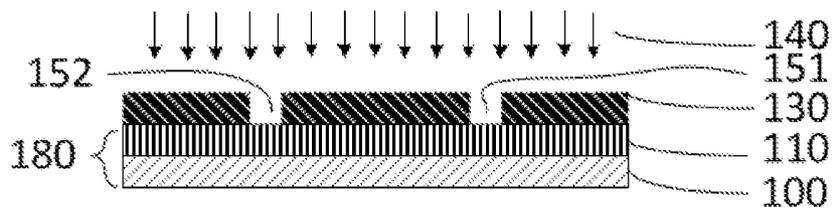


FIG. 1 (d)

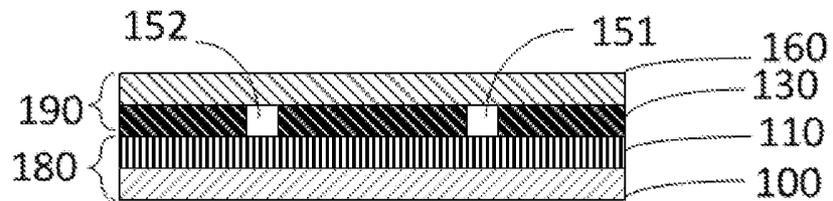


FIG. 1 (e)

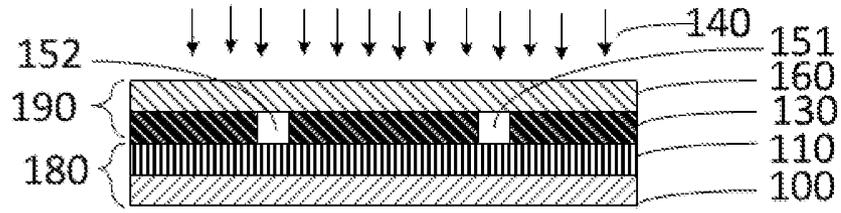


FIG. 1 (f)

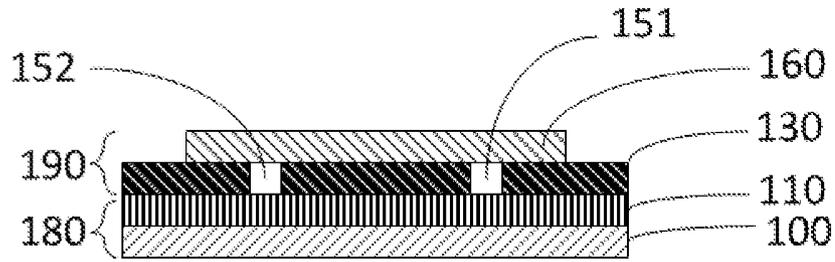


FIG. 1 (g)

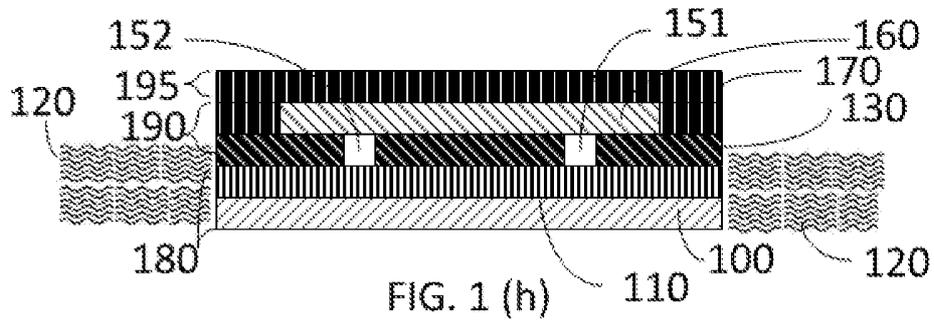


FIG. 1 (h)

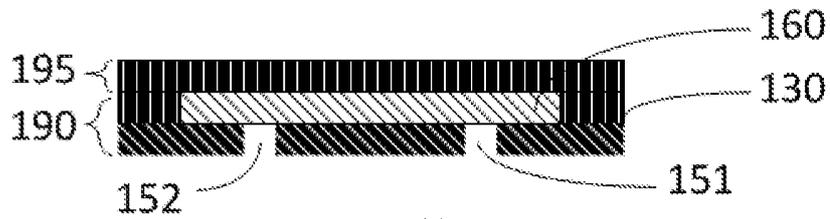


FIG. 1 (i)

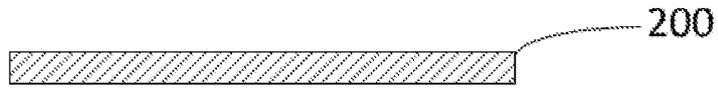


FIG. 2 (a)

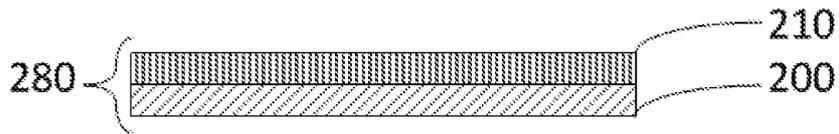


FIG. 2 (b)

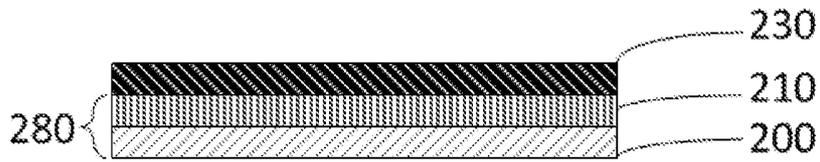


FIG. 2 (c)

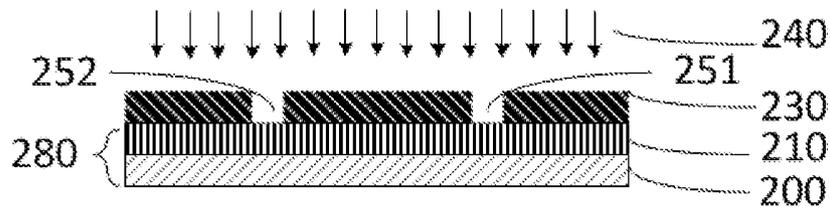


FIG. 2 (d)

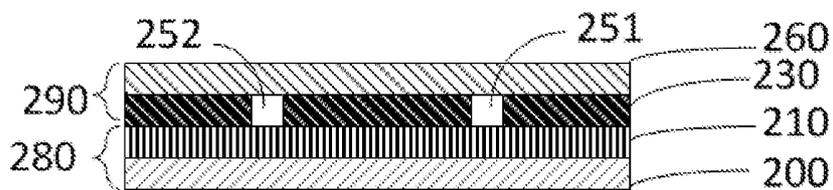


FIG. 2 (e)

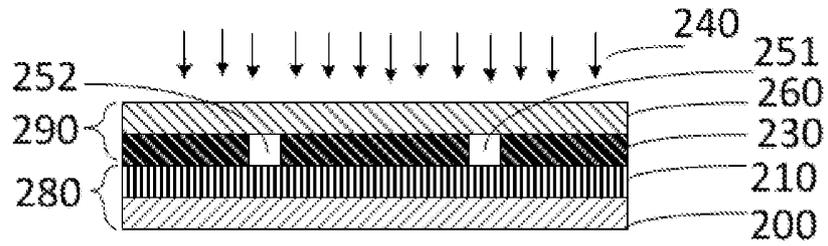


FIG. 2 (f)

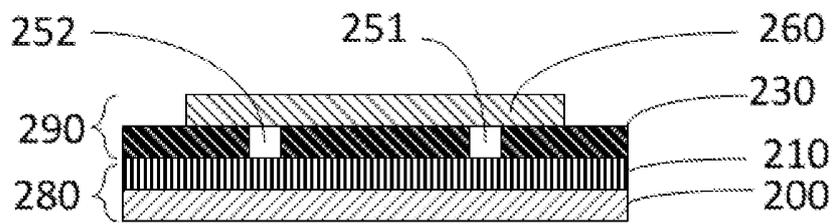


FIG. 2 (g)

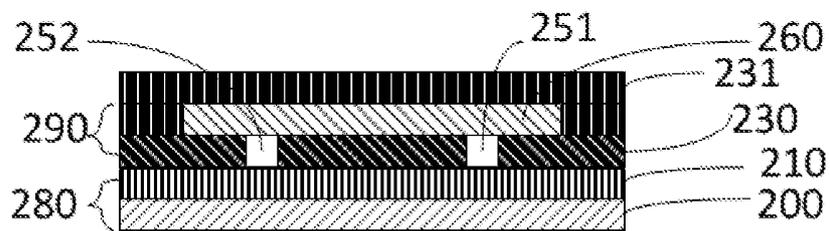


FIG. 2 (h)

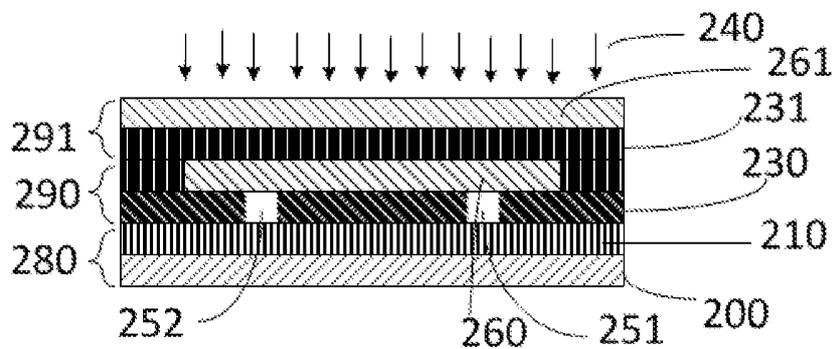


FIG. 2 (i)

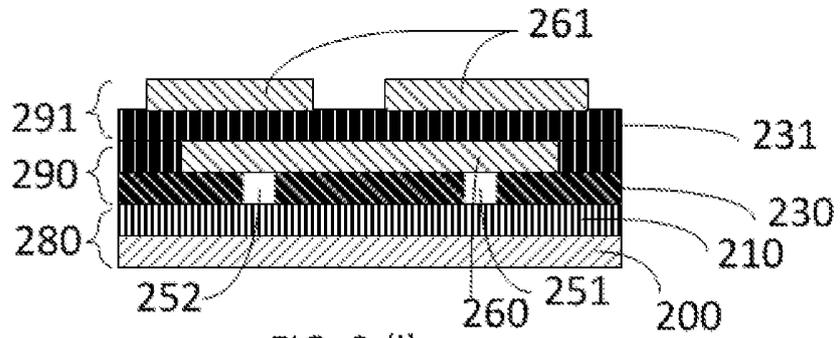


FIG. 2 (j)

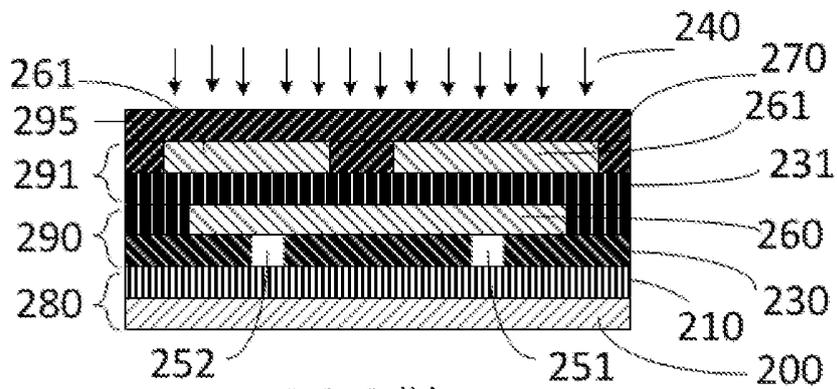


FIG. 2 (k)

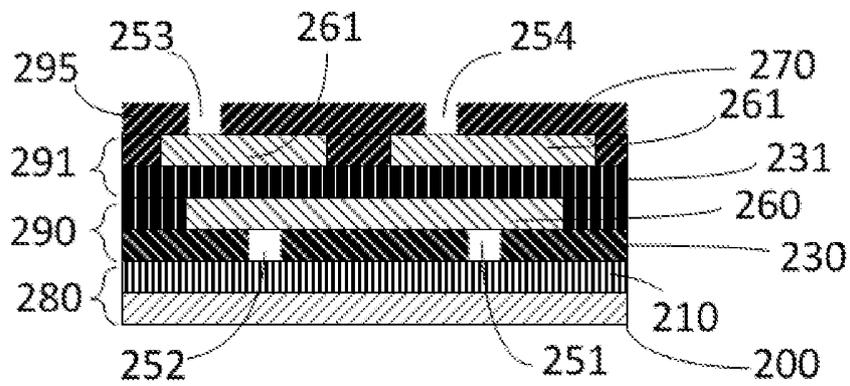


FIG. 2 (l)

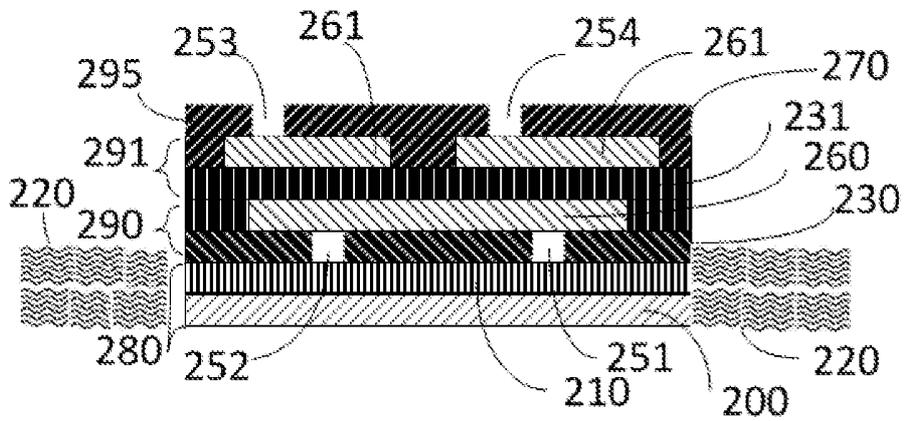


FIG. 2 (m)

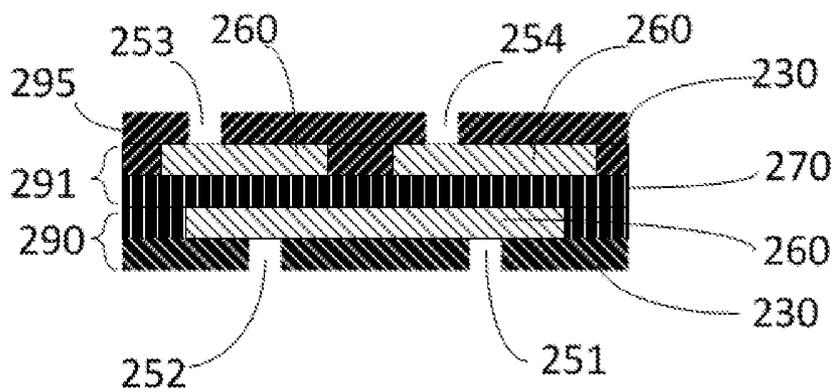


FIG. 2 (n)

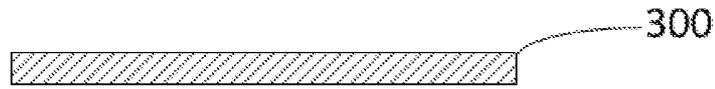


FIG. 3 (a)

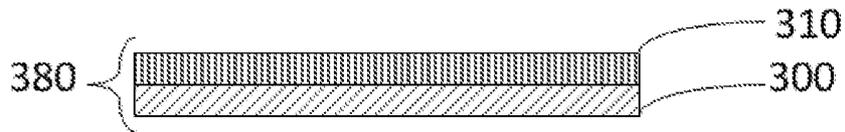


FIG. 3 (b)

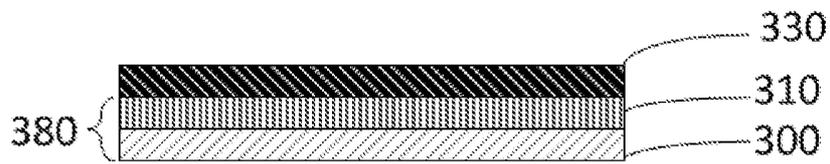


FIG. 3 (c)

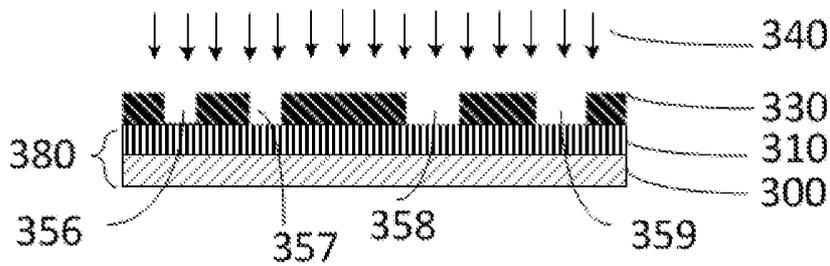


FIG. 3 (d)

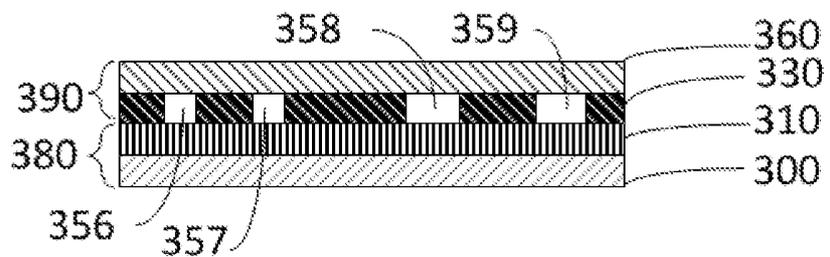


FIG. 3 (e)

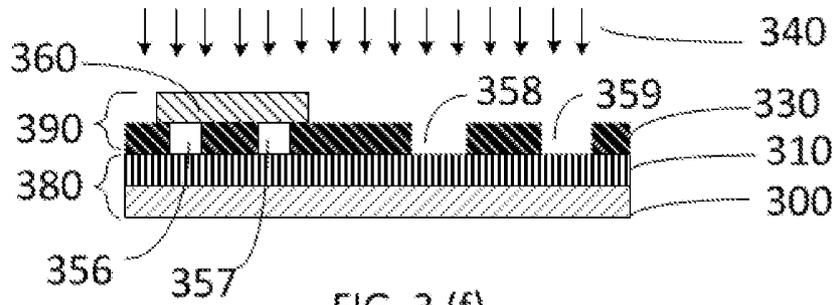


FIG. 3 (f)

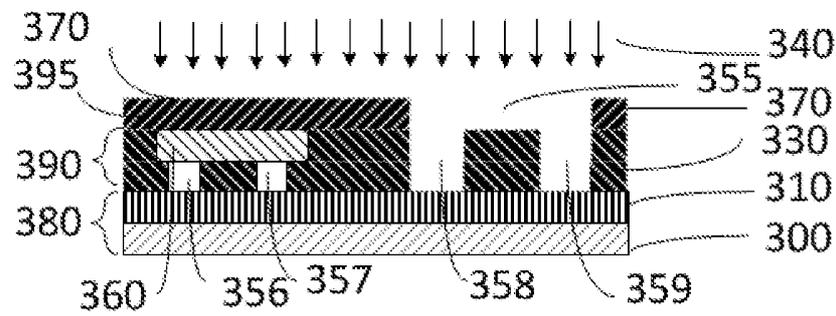


FIG. 3 (g)

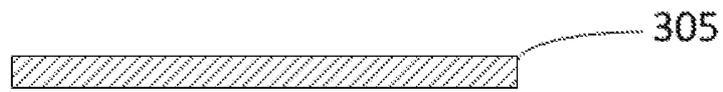


FIG. 3 (h)

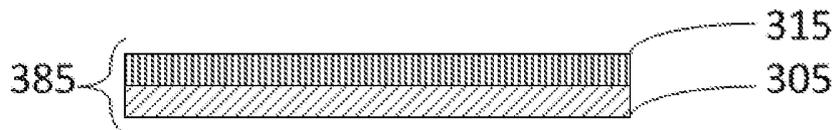


FIG. 3 (i)

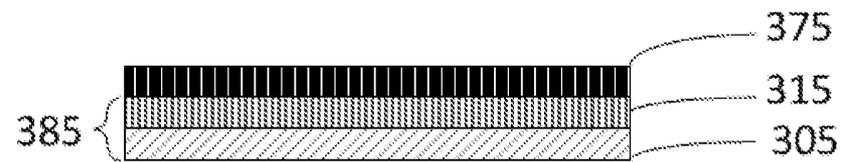


FIG. 3 (j)

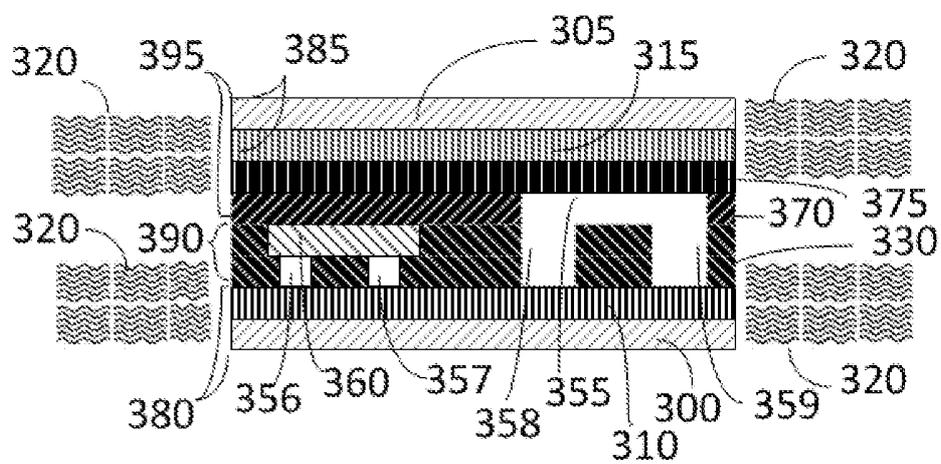


FIG. 3 (k)

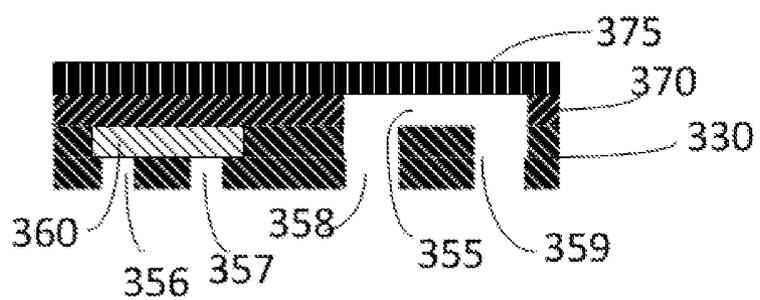


FIG. 3 (l)

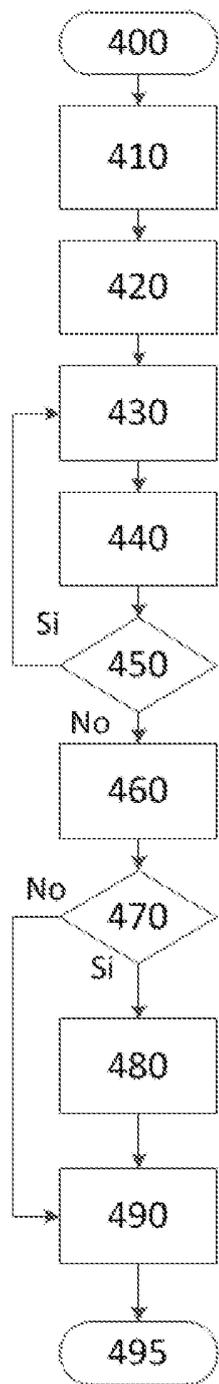


FIG. 4

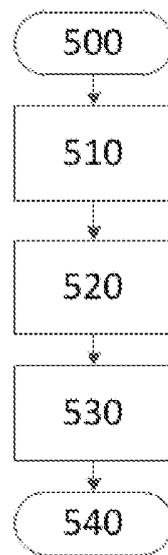


Fig. 5

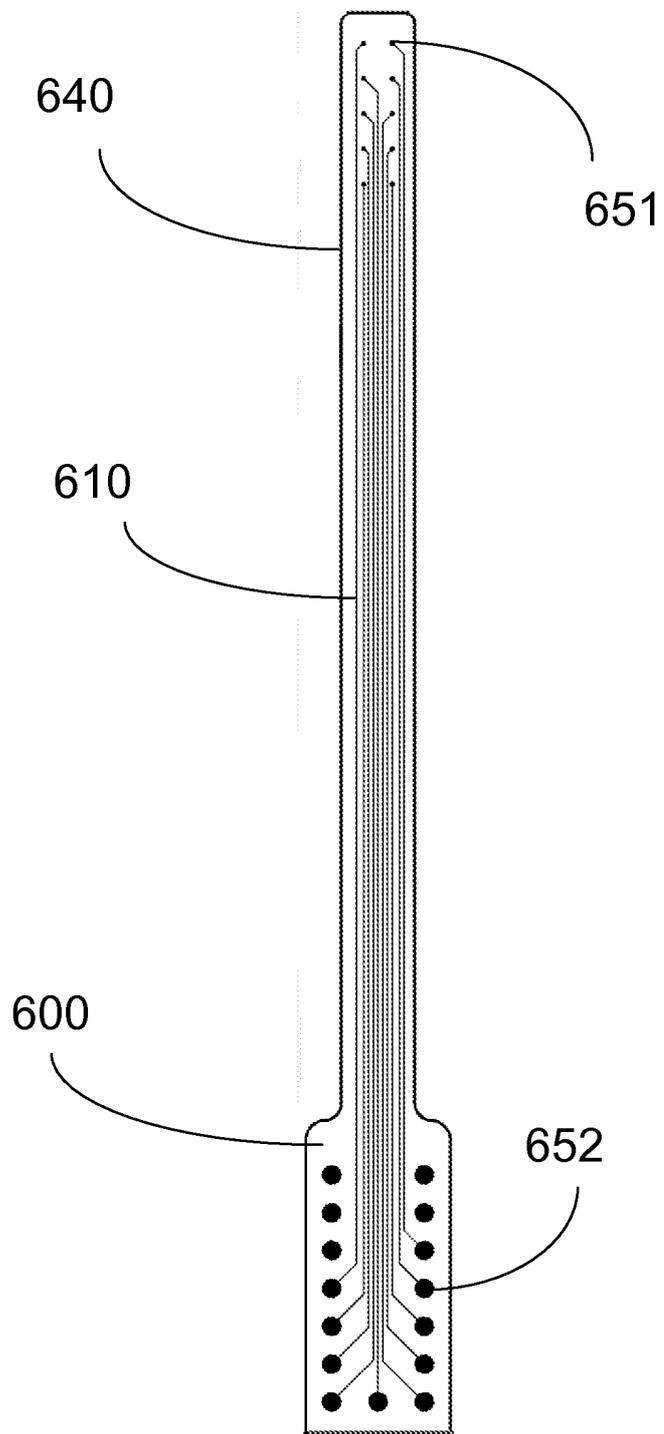
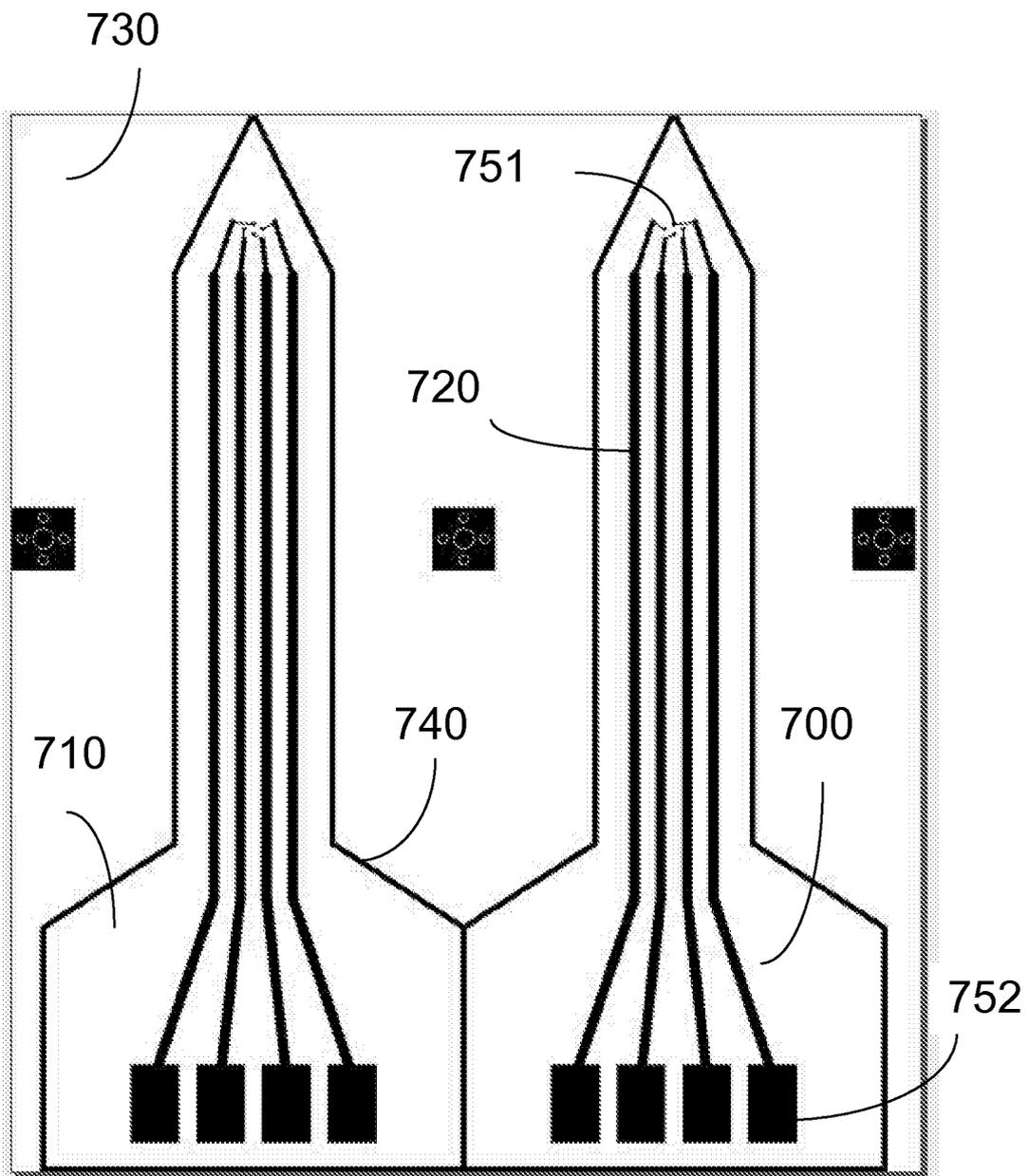


FIG. 6



5

FIG. 7

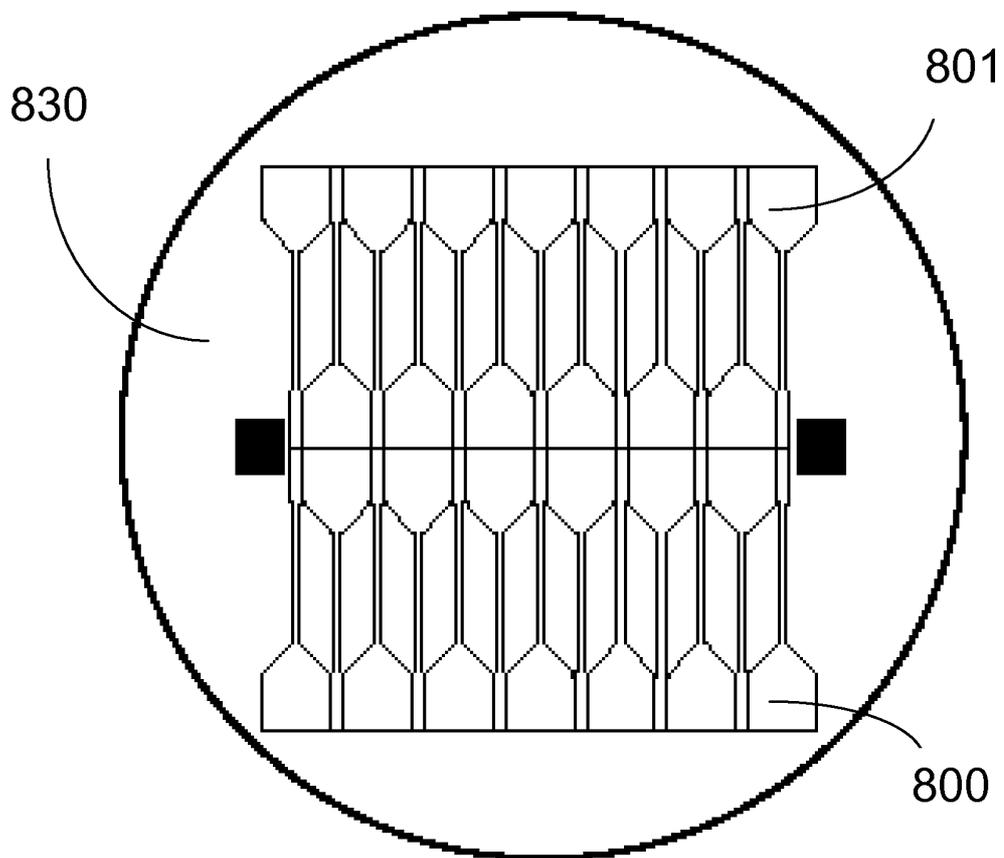


FIG. 8

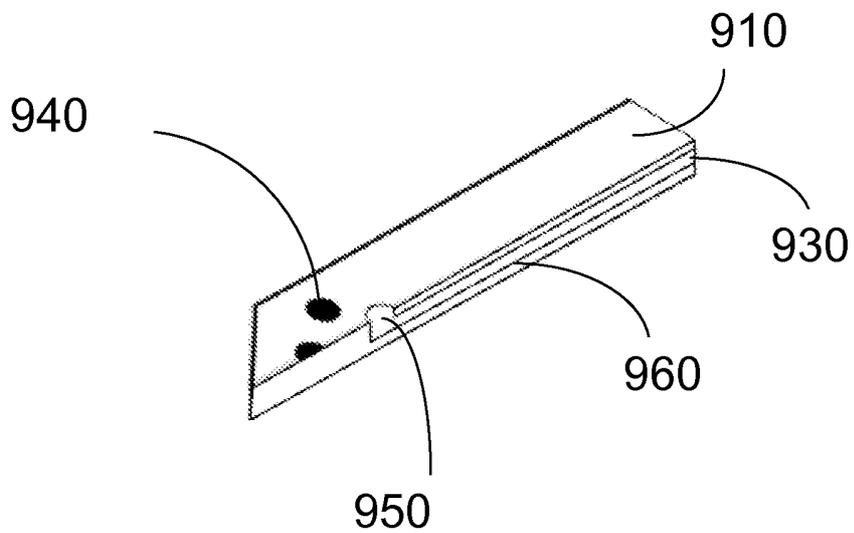


FIG. 9 (a)

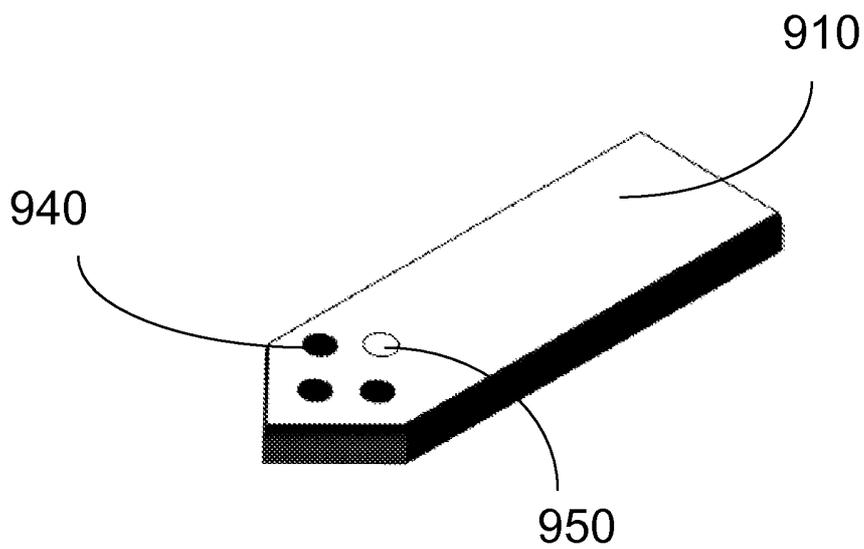


FIG. 9 (b)