



19



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 399**

21 Número de solicitud: 200930430

51 Int. Cl.:

A61M 5/00 (2006.01)

A61B 5/05 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **09.07.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **03.02.2010**

71 Solicitante/s: **IKERLAN S. COOP.
Paseo José María Arizmendiarieta, 2
20500 Mondragón, Guipúzcoa, ES
Consejo Superior de Investigaciones Científicas**

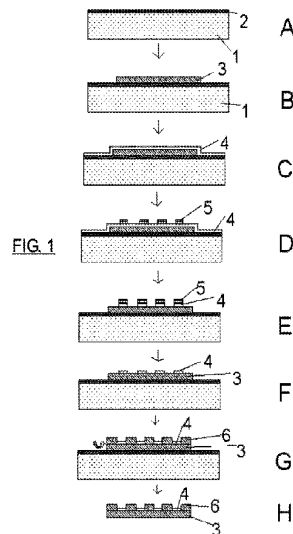
72 Inventor/es: **Fernández Ledesma, José Luis;
Berganzo Ruiz, Javier;
Tijero Serna, María;
Altuna Letamendi, Ane;
Menéndez de la Prida, Liset;
Villa Sanz, Rosa y
Guímera Brunet, Antoni**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

54 Título: **Microagujas de SU-8 para la monitorización y la estimulación neuronal.**

57 Resumen:

Microaguja de SU-8 para la monitorización y estimulación neuronal de espesor inferior a 100 micrómetros y largura desde 50 micras hasta los 10 centímetros, cuyo procedimiento de fabricación permite extraer la microaguja del sustrato sin utilizar medios mecánicos gracias al recubrimiento inicial de un sustrato rígido con una capa de aluminio, como capa sacrificial, y el ataque químico final de la capa de Aluminio para la extracción química de la microaguja obtenida en etapas intermedias conocidas de fabricación por fotolitografía.



ES 2 332 399 A1

DESCRIPCIÓN

Microagujas de SU-8 para la monitorización y la estimulación neuronal.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al diseño y fabricación de microagujas de SU-8 de espesor por debajo de 100 micrometros y una longitud que puede variar desde las 50 micras hasta 10 centímetros, para su uso en la monitorización y/o estimulación neuronal en dispositivos de interfase cerebro-máquina.

10

Antecedentes de la invención

En la actualidad se trabaja con diferentes métodos de obtención de microagujas para su uso en biomedicina, siendo de gran relevancia los materiales que las componen y su procedimiento de fabricación, lo que determina la dureza y fragilidad de las mismas y su uso en una u otra aplicación.

15

En el caso de la monitorización de órganos tales como el hígado o los riñones, se requieren agujas con la suficiente rigidez como para ser capaces de introducirse atravesando las duras capas externas. Por ello, hasta la fecha, se ha trabajado en obtener agujas de espesores del orden de varias décimas de milímetro utilizando tanto materiales rígidos como el silicio, como más flexibles como diferentes polímeros. Desafortunadamente, la aplicación neurológica de estos dispositivos resulta limitada. La manipulación y estimulación neuronal mediante microagujas es un procedimiento muy delicado y arriesgado, que no demanda alta rigidez dada la baja resistencia mecánica que ofrece el tejido neuronal. Sin embargo, esta aplicación requiere de materiales muy finos para minimizar el daño durante su inserción; flexibles, para evitar roturas durante su uso y a la vez suficientemente rígidas como para asegurar una adecuada inserción en el tejido neuronal. Hasta la fecha no se conoce ninguna microaguja capaz de cumplir todos estos requerimientos.

20

En la actualidad, la tecnología de fabricación de microagujas para aplicación neurológica utiliza casi exclusivamente el silicio como sustrato. Este material admite diferentes procesos de fabricación que garantizan la producción de dispositivos de bajo espesor. Esta facultad del silicio ha vetado tradicionalmente la utilización de otros materiales más biocompatibles y flexibles. Así, no se conoce actualmente ningún proceso de fabricación que permita utilizar polímeros para diseñar microagujas de bajo espesor, garantizando el monopolio del silicio en el campo. Con todo, las microagujas de silicio se muestran poco adecuadas para su utilización en implantes crónicos asociados a dispositivos de interfase cerebro-máquina y resultan extraordinariamente frágiles y con gran riesgo de rotura dentro del propio cerebro una vez implantadas.

30

Las agujas de polímeros fabricadas hasta la fecha para su aplicación en órganos tales como el hígado o el riñón, se obtienen por fotolitografía de una fotoresina negativa depositada sobre un sustrato rígido. Sin embargo, este procedimiento no resulta viable si se pretende fabricar microagujas de espesores inferiores a 100 micras, pues conlleva la extracción mecánica de la microaguja ya fabricada con el consiguiente riesgo de rotura. En esta solicitud desarrollamos un nuevo método de fabricación de microagujas de espesores inferiores a 100 micras utilizando como sustrato el polímero SU-8, una fotoresina muy utilizada en aplicaciones de sistemas microelectromecánicos.

35

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a microagujas de espesor por debajo de 100 micras, fabricadas utilizando SU-8 como material estructural, para su uso en monitorización y/o estimulación del tejido neuronal. El método de fabricación permite extraer la microaguja del sustrato a través de medios químicos evitando así la utilización de procedimientos mecánicos y reduciendo el riesgo de rotura. Este procedimiento emplea una capa sacrificial de aluminio para el recubrimiento inicial de un sustrato rígido, sobre la cuál se deposita SU-8 como resina negativa. Después de una serie de etapas intermedias ya conocidas en la fabricación de patrones de micro-electrodos por litografía, se procede al ataque químico de la capa sacrificial para la extracción de la microaguja del espesor deseado. Esto permite además la fabricación de agujas que una largura que puede llegar hasta los 10 centímetros.

45

Las agujas de SU-8 así fabricadas presentan numerosas ventajas sobre la única tecnología actualmente disponible que utiliza silicio como sustrato. No sólo poseen un mejor comportamiento mecánico y mayor biocompatibilidad, solucionando parte de los problemas asociados al silicio sin detrimento de sus prestaciones, sino que conllevan implícitamente la posibilidad de introducir mejoras tecnológicas adicionales en la interfase con el tejido nervioso. Debido al procedimiento descrito, los electrodos adheridos a las microagujas de SU-8 están interiorizados dentro del polímero unas pocas micras de profundidad bajo la superficie de la punta, facilitando así la deposición posterior de materiales que optimizan el registro y la estimulación eléctrica. Estudios recientes han probado las ventajas de la deposición de nanotubos de carbono sobre los micro-electrodos para mejorar no solo su capacidad eléctrica, sino también la interacción con el tejido neuronal (Keefer EW, Botterman BR, Romero MI, Rossi AF, Gross GW. Carbon nanotube coating improves neuronal recordings, Nature Nanotechnol. 2008 Jul;3(7):434-9). Mientras en el caso de las microagujas de silicio sería necesario el diseño de procedimientos adicionales para facilitar el recubrimiento de los electrodos, el presente procedimiento de fabricación de microagujas de SU-8 genera dispositivos listos para ser tratados con los métodos actuales de deposición.

55

60

65

Breve descripción de los dibujos

A continuación se pasa a describir de manera muy breve una serie de dibujos que ayudan a comprender mejor la invención y que se relacionan expresamente con una realización de dicha invención que se presenta como un ejemplo no limitativo de ésta.

La Figura 1 muestra un esquema del procedimiento de fabricación de las microagujas de la invención. En dicha figura se representan una serie de referencias numéricas que corresponden con los siguientes elementos:

- 10 1.- Substrato rígido
- 2.- Capa de aluminio
- 15 3.- Fotoresina negativa de SU-8
- 4.- Capa Cr/Au
- 5.- Fotoresina positiva
- 20 6.- Capa de pasivación.

Descripción de una realización preferida de la invención

25 La presente invención se refiere a microagujas de SU8 de espesor por debajo de las 100 micras y largura desde las 50 micras hasta los 10 centímetros, para su uso en biomedicina en procedimientos neurológicos como la monitorización y estimulación neuronal.

El procedimiento de fabricación de microagujas de SU-8 resulta crítico, ya que con los métodos de fabricación actuales el bajo espesor de estos dispositivos dificulta su producción sin que se produzcan roturas. Para ello las microagujas de la invención se fabrican mediante procedimientos conocidos de fotolitografía, con la diferencia de que en una primera etapa (A), representada en la figura 1, se deposita sobre un sustrato rígido (1) una capa de aluminio (2), sobre la que se coloca en una segunda etapa (B) una fotoresina negativa de SU8 (3). A partir de este paso continúa el procedimiento en varias etapas conocidas (C-F) para la obtención de microagujas en las que se trata la superficie de SU-8 y aluminio con una capa de Cr/Au (4) que permite configurar diferentes patrones espaciales de micro-electrodos. Posteriormente se deposita una siguiente capa de la fotoresina positiva S1818 (5) de 1.8µm de grosor que permite proteger la capa de Cr/Au (4) dando lugar a los electrodos en las zonas deseadas. Posteriormente se retira la fotoresina de S1818 (5) y se adiciona una capa de pasivación (6) en la etapa G. Finalmente se extraen las microagujas por ataque químico, lo que permite evitar las roturas que se producen cuando se utilizan los medios de extracción mecánica actualmente utilizados para agujas de mayor espesor.

Mediante el citado procedimiento se pueden obtener sin rotura microagujas de muy bajo espesor cuyas características permiten ser utilizadas en procedimientos neurológicos como la monitorización y la estimulación de pequeñas poblaciones neuronales en dispositivos de interfase cerebro-máquina.

ES 2 332 399 A1

REIVINDICACIONES

5 1. Microaguja para la monitorización y estimulación neuronal **caracterizada** por utilizar una microresina negativa de SU8 como sustrato y por poseer espesores por debajo de las 100 micras.

2. Procedimiento de fabricación de microagujas descritas en la reivindicación 1, **caracterizado** por comprender las etapas de:

- 10 • Recubrimiento con una capa de Aluminio (2) de un sustrato rígido (1)
- Depósito de una capa de fotoresina negativa (3) de SU8
- 15 • Obtención de pequeñas capas localizadas de Cr/Au (4) sobre la fotoresina negativa por tratamiento con fotoresinas positivas
- Ataque químico de la capa de Al para la extracción química de la microaguja.

20 3. Uso de microagujas obtenidas por el procedimiento descrito en la reivindicación 2, para la monitorización y estimulación neuronal en procedimientos neurológicos.

25

30

35

40

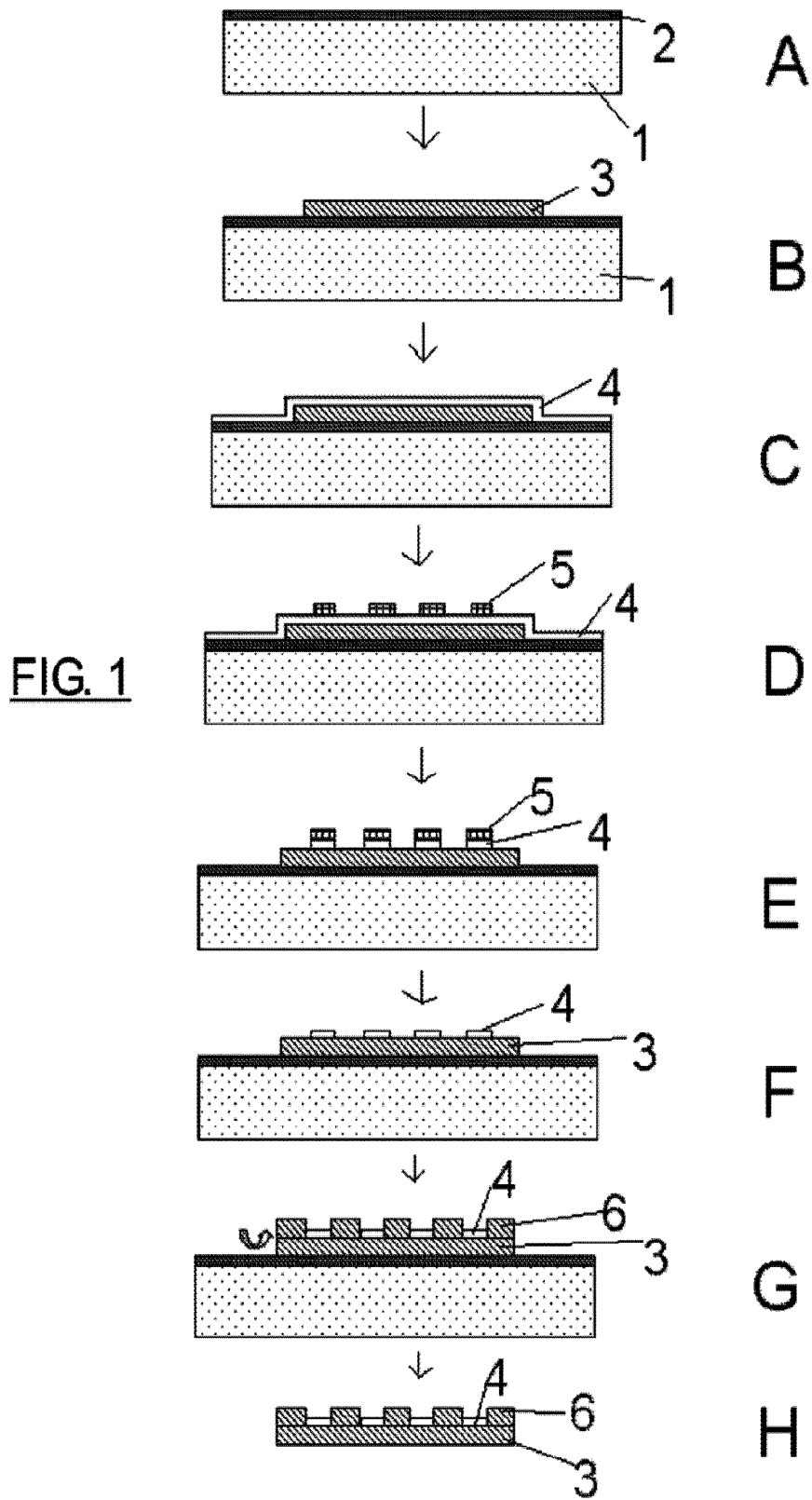
45

50

55

60

65





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 332 399

② Nº de solicitud: 200930430

③ Fecha de presentación de la solicitud: 09.07.2009

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61M 5/00** (2006.01)
A61B 5/05 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FERNANDEZ, L.J, et al., SU-8 based microneedle for drug delivery in nanomedicine applications with integrated electrodes, The 11th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, microTAS 2007 Conference, [en línea], octubre 2007 [recuperado el 09.12.2009]. Recuperado de Internet: <URL: http://www.microliquid.com/images/uliquid/microtas-uneedles530.png >	1,3
X	FERNANDEZ, L.J, et al., SU-8 based microneedle for drug delivery in nanomedicine applications with integrated electrodes, Trans-Pyrenees meeting on Micro and Nanosystems 2007. Book of abstracts, [en línea], noviembre 2007 [recuperado el 09.12.2009]. Recuperado de Internet: <URL: http://ibernam.net/files/nano07/abstracts.pdf >	1,3
A	LU, H. et al., SU8-based micro neural probe for enhanced chronic in-vivo recording of spike signals from regenerated axons, IEEE SENSORS 2006, [en línea], octubre 2006 [recuperado el 14.12.2009]. Recuperado de Internet: <URL: http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=4178557&tag=1 ><DOI:10.1109/ICSENS.2007.355719>	1-3
A	LOPERA ARISTIZABAL, M.M., et al., Fabricación de microagujas en fotorresina SU-8 mediante litografía para aplicaciones biomédicas, Revista Ingeniería Biomédica, 2007, Vol. 2, págs. 69-73.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

15.12.2009

Examinador

M. García Poza

Página

1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61M, A61B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, NPL, XPESP, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.12.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2	SÍ
	Reivindicaciones 1,3	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2	SÍ
	Reivindicaciones 1,3	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	FERNANDEZ, 11th International Conference.	2007
D02	FERNANDEZ, Trans-pyrenees meeting.	2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es una microaguja para monitorización y estimulación neuronal en fotorresina SU-8, su procedimiento de fabricación y el uso de la misma.

Los documentos D01 y D02 divulgan una microaguja para monitorización y estimulación neuronal en fotorresina SU-8, de espesor menor de 100 micras. Por lo tanto, a la vista del estado de la técnica, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1 y 3 carece de novedad y de actividad inventiva (Arts. 6.1 y 8.1 LP).

Referente al objeto de la invención recogido en la reivindicación 2, en el estado de la técnica no existe un procedimiento de fabricación de microagujas para la monitorización y estimulación neuronal que comprenda las etapas de: recubrir un sustrato rígido con una capa de aluminio, depositar una capa de fotorresina SU8, obtener pequeñas capas localizadas de Cr/Au y atacar químicamente la capa de aluminio para la extracción química de la microaguja. Por lo tanto, el objeto de la invención recogido en la reivindicación 2 es nuevo y tiene actividad inventiva (Arts. 6.1 y 8.1 LP).