

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/004047 A1

(43) Fecha de publicación internacional
13 de enero de 2011 (13.01.2011)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61M 5/00 (2006.01) *A61B 5/05* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2010/070472

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de julio de 2010 (08.07.2010)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200930430 9 de julio de 2009 (09.07.2009) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): **IKERLAN, S.COOP.** [ES/ES]; Paseo José María Arizmendiarieta, 2, E-20500 Mondragon (Guipuzcoa) (ES). **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **GABRIEL, Gemma** [ES/ES]; C/ Coll nº 1- bajos 1, E-08027 BARCELONA, BARCELONA (ES). **GUIMERA, Anton** [ES/ES]; Plaça Segadors nº5 -3º-4a, E-08720 Villafranca Del Penedes (Barcelona) (ES). **MENENDEZ DE LA PRIDA,, Liset** [ES/ES]; c/ Santa Isabel, 19, 4D, E-28012 Madrid (ES). **FERNANDEZ LEDESMA, Luis José** [ES/ES]; Blas de Otero, 21, 4D, E-01010 Vitoria (Alava) (ES). **TIJERO SERNA, María** [ES/ES]; c/ Belorrieta, nº 17 -1ªA, E-20550 Aretxabaleta (Guipuzcua) (ES). **ALTUNA LETAMENDI, Ane**

[ES/ES]; Jokin Zalegi Plaza 2, 5 Izq., E-20500 Arrasate (Guipuzcoa) (ES). **VILLA, Rosa** [ES/ES]; Av. Mistral nº 6 Atico 1, E-08015 Barcelona (ES). **BERGANZO RUIZ, Javier** [ES/ES]; Senda Valentin de Forondo, 28-2B, E-01010 Vitoria (Alava) (ES).

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

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

Publicada:

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



WO 2011/004047 A1

(54) Title: SU-8 MICRONEEDLES FOR MONITORING AND STIMULATING NEURONS

(54) Título : MICROAGUJAS DE SU-8 PARA LA MONITORIZACIÓN Y LA ESTIMULACIÓN NEURONAL

(57) Abstract: The invention relates to an SU-8 microneedle for monitoring and stimulating neurons, having a thickness of less than 100 micrometres and a length of 50 micrometres to 10 centimetres, wherein the manufacturing method enables the microneedle to be removed from the substrate without using mechanical means due to the initial coating of a rigid substrate with a layer of aluminium as a sacrificial layer and the final chemical etching of the aluminium layer for chemically removing the microneedle obtained in known intermediate photolithographic manufacturing steps.

(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.

MICROAGUJAS DE SU-8 PARA LA MONITORIZACIÓN Y LA ESTIMULACIÓN NEURONAL

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.

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.

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.

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.

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.

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 microelectrodos 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.

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.

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:

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

Descripción de una realización preferida de la invención

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 1.8 μ m 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.

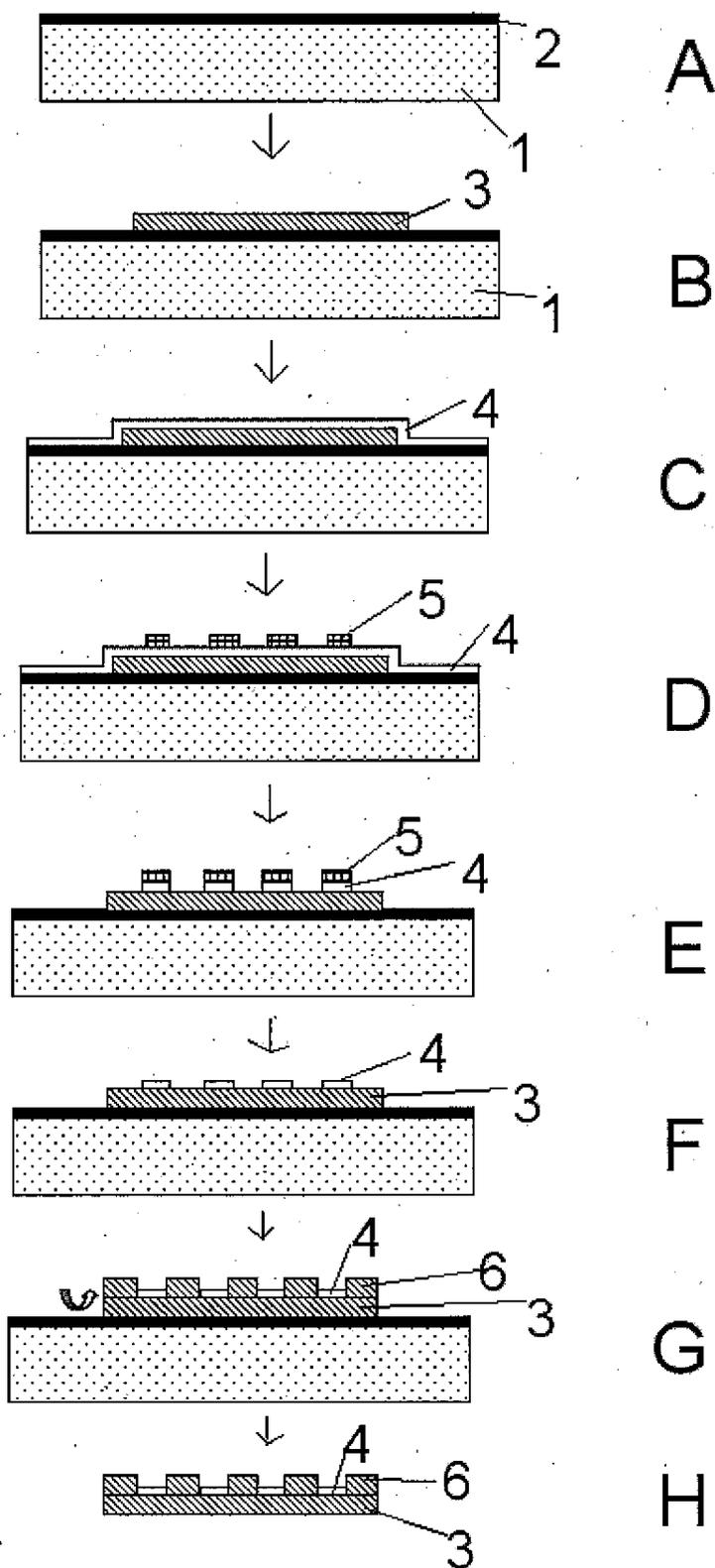
Mediante el citado procedimiento se pueden obtener sin rotura microagujas de muy bajo espesor cuyas características permiten ser utilizadas en procedimientos neurológicos como la monitorización y la estimulación de pequeñas poblaciones neuronales en dispositivos de interfase cerebro-máquina.

REIVINDICACIONES

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:
 - Recubrimiento con una capa de Aluminio (2) de un sustrato rígido (1)
 - Depósito de una capa de fotoresina negativa (3) de SU8
 - 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
3. Uso de microagujas obtenidas por el procedimiento descrito en la reivindicación 2, para la monitorización y estimulación neuronal en procedimientos neurológicos.

1/1

FIG. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2010/070472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M, A61B

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

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

INVENES, EPODOC, NPL, XPESP, CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	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, [online], October 2007 [retrieved on 09-12-2009]. Retrieved from Internet: <URL: http://www.microliquid.com/images/uliquid/microtas-uneedles530.png >	1-3
A	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, [online], November 2007 [retrieved on 09-12-2009]. Retrieved from Internet: <URL: http://ibernam.net/files/nano07/abstracts.pdf >	1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search

29.September.2010 (29.09.2010)

Date of mailing of the international search report

(08/10/2010)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

M. García Poza

Telephone No. +34 91 349 55 68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2010/070472

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
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, [online], October 2006 [retrieved on 14-12-2009]. Retrieved from 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

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M 5/00 (2006.01)

A61B 5/05 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ ES 2010/070472

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

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

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61M, A61B

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

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

INVENES, EPODOC, NPL, XPESP, CAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	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
A	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

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>“A” documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“L” documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>“O” documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>“P” documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>“T” documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>“X” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“Y” documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>“&” documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

29.Septiembre.2010 (29.09.2010)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

08-OCTUBRE-2010 (08/10/2010)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

M. García Poza

N° de teléfono +34 91 349 55 68

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 2010/070472

C (continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
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

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61M 5/00 (2006.01)

A61B 5/05 (2006.01)