

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
1 de Marzo de 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 01/14866 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>:  
G01N 27/327, 24/414

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES00/00328

(22) Fecha de presentación internacional:  
22 de Agosto de 2000 (22.08.2000)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P 9901923 23 de Agosto de 1999 (23.08.1999) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS** [ES/ES]; Calle Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSITY OF AMSTERDAM**

[NL/NL]; Academic Medical Center, Meibergdreef 9, NL-1105 Amsterdam (NL). **D+T MICROELECTRONICA, A.I.E.** [ES/ES]; CNM, Campus UAB - Bellaterra, E-08193 Cerdanyola del Vallés (ES). **HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON** [ES/ES]; Servicio de Cardiología, Passeig Vall D'Hebro, Barcelona (ES). **NORTHERN IRELAND BIO ENGINEERING CENTER** [GB/GB]; University of Ulster, Jordanstown Co. Ant. (GB). **SCUOLA SUPERIORE SANTA ANNA** [IT/IT]; Mitech Lab., Via Carducci, 40, I-Pisa (IT).

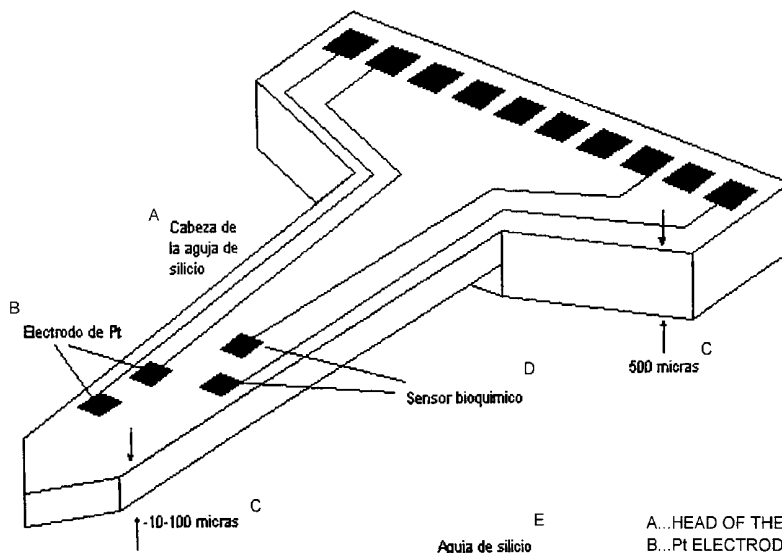
(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **AGUILLO LLOBET, Jordi** [ES/ES]; Centro Nacional de Microelectrónica, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Campus de la Universidad Autónoma, E-08193 Bellaterra (ES). **CORONEL, Rubén** [NL/NL]; University of Amsterdam, Academic Medical Center, Meibergdreef 9, NL-1105 Amsterdam (NL). **ARBUES, Raúl** [ES/ES];

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: SILICON-BASED MULTISENSOR MICROSYSTEM

(54) Título: MICRO SISTEMA MULTISENSOR BASADO EN SILICIO



A...HEAD OF THE SILICON NEEDLE  
B...PT ELECTRODE  
C...MICRONS  
D...BIOCHEMICAL SENSOR  
E...SILICON NEEDLE

(57) Abstract: The invention relates to a compact, millimeter-size silicon-based multisensor microsystem having the shape of a needle and comprising a series of sensors (to measure pH, analytes such as K<sup>+</sup>, sensors to measure impedance, temperature, etc.). Said microsystem also comprises pre-processing and signal amplification circuitry and telemetric circuitry of more than 3 megabits for short-distance data transmission. Said system is designed and optimized for applications in the field of medicine, more particularly, it can be used in tissue characterization and monitoring by inserting the system into a tissue, organ or body fluid.

[Continúa en la página siguiente]



WO 01/14866 A1



D+T Microelectrónica, A.I.E., CNM, Campus UAB - Bellaterra, E-08193 Cerdanyola del Vallés (ES). CINCA, Joan [ES/ES]; Hospital de Sant Pau, Avenida María Claret 167, E-08025 Barcelona (ES). MCADAMS, Eric [GB/GB]; Northern Ireland Bio Engineering Center, University of Ulster, Jordanstown Co. Ant. (GB). DARIO, Paolo [IT/IT]; Scuola Superiore Santa Anna, Mitech Lab., Via Carducci, 40, I-Pisa (IT).

(74) **Mandatario:** OJEDA GARCIA, Pedro; Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Calle Serrano, 113, E-28006 Madrid (ES).

(81) **Estados designados (nacional):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,

MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Estados designados (regional):** patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

— Con informe de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

---

(57) **Resumen:** Microsistema multisensor basado en silicio de reducidas dimensiones, del orden de milímetros, y forma de aguja, incorporando una serie de sensores, (para la medida del pH, para la medida de analitos, tales como la medida de K<sup>+</sup>, sensores para la medida de impedancia, para la medida de la temperatura, etc.) con una circuitería de pre-procesamiento y amplificación de señales y una circuitería de telemetría, a más de 3 megabit, para transmisión de datos a corta distancia. El sistema está diseñado y optimizado para aplicaciones en el campo médico. En concreto su utilidad es para la caracterización y monitorización tisular mediante la inserción del sistema en un tejido u órgano o fluido corporal.

### 1. Título.

Microsistema multisensor basado en silicio.

### 2. Sector de la Técnica.

- 5 Esta invención se encuadra en el sector de tecnología de semiconductores en lo que al proceso de fabricación se refiere y en el sector médico en cuanto a la aplicación.

### 3. Estado de la Técnica

10 En los últimos años se han desarrollado gran número de sensores basados en tecnologías microelectrónicas. De entre estos desarrollos es ampliamente conocido el sensor ISFET (ion sensitive field transistor). Dicho dispositivo es básicamente un transistor MOS (Metal-Oxido-Semiconductor) al que se le ha sustituido el metal de la puerta por una solución iónica que contiene el ion a analizar.

15 Patentes como US 4020830 utilizan uno de estos transductores (chemical sensitive field-effect transistor), para detectar y medir las propiedades químicas de las sustancias a las cuales el transductor está expuesto.

20 La patente US 5387328 (SENSOR TECHNOLOGY RESEARCH CENTER OF KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY - Bio-Sensor Using Ion Sensitive field effect transistor with platinum electrode) utiliza nuevamente el sensor ISFET, esta vez para la obtención de un biosensor capaz de medir glucosa y añadiendo un electrodo de Pt para aumentar la sensibilidad y reducir el tiempo de reacción del sensor.

25 Existen igualmente otras patentes que proponen el uso de un dispositivo multisensor, como la patente número US 4874500 (SRI International - Microelectrochemical sensor and sensor array) . En esta patente se usa una serie de electrodos amperométricos para la medida de CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup> . El método de medida utilizado en esta patente, difiere pues del propuesto en la presente patente en el método de medida, ya que usa un método amperométrico, electrodos amperométricos, en lugar de sensores conductimétricos basados en ISFETs. En la columna 1, líneas 27-50 de esta patente se explica el número de problemas que tienen los sensores ISFETs para la estabilidad, fabricación y  
30 obtención del electrodo de referencia. Dichos problemas están resueltos en nuestra invención. Otra diferencia encontrada es el tipo de aplicación , pues no es posible hacer

medidas dinámicas. En esta patente se sugiere que el sistema podría estar provisto de un circuito integrado para la amplificación o tratamiento de la señal, pero dicho circuito no figura descrito.

5 Otra de las patentes referidas por el informe sobre el estado de la técnica es la número US 5394883 (CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY-Multiple Thin Film Sensor System). Esta patente se refiere a un sensor de flujo de aire que utiliza termoresistencias. Determina el flujo por la diferencia de temperatura entre el aire inyectado y la del aire ambiente. Los sensores utilizados son termoresistencias y la  
10 aplicación pretende monitorizar el flujo de aire de la respiración de una persona. Utilizan diversos termoresistencias (a veces necesitan calentar el aire para proceder a la medida del flujo) pero para realizar una única clase de medida, la del flujo del aire, luego no es un sistema multisensor. Esta invención tiene pues aplicación, tecnología y sensores totalmente diferentes a lo propuesto en la presente patente.

15 La patente US 5393401 (Knoll, M.- Method of manufacturing miniaturized components of chemical and biological detection sensors that employ ion-selective membranes, and supports for such components) describe un método de fabricación de componentes miniaturizados de sensores de detección biológica y química y los soportes para dichos  
20 componentes.

La patente US 5846392 (Knoll, M.- Miniaturized circulatory measuring chamber with integrated chemo-and/or biosensors elements) describe un trabajo de microfluídica. La estructura presentada contrariamente a la que se pretende patentar no es superficial sino  
25 que es una cámara circulatoria con una serie de conductos. La aplicación, proceso de fabricación de estas dos invenciones son consecuentemente distintas.

Por último, la patente US 5385659 (SIEMENS - reference electrode) describe un electrodo de referencia plano para sensores químicos. Es ampliamente conocido que el  
30 sensor ISFET necesita un electrodo de referencia para polarizar la puerta del dispositivo y poder desempeñar su función de sensor. En esta patente proponen un electrodo de

referencia que puede ser un metal o un sensor, preferiblemente un sensor ISFET y recubierto por un polímero. Las diferencias observadas es que en la patente presente se pretende utilizar un electrodo de referencia ( ya que es necesario para la utilización del ISFET como sensor) metálico y utilizando pues procesos de fabricación distintos para  
5 integrarlo con el resto de los elementos del sistema. Además de no utilizar el sistema de difusión mediante capas de polímeros descrito en la patente US 5385659.

Se citan a continuación una serie de grupos que trabajan en el desarrollo de sistemas con cierta similitud a la invención del presente documento.

Autor	centro	características	Diferencias con microcard.
Kenneth S.Szajda, H.Frederick Bowman, Charles G. Sodini	Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology (HST)	Microchip con sensor de temperatura. Previstos añadir sensores de radiación y de oxígeno. Aplicación: tratamiento del cáncer por hipertermia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los sensores (microchips) son encapsulados dentro de una aguja y no comparten el mismo sustrato.</li> <li>• Transmisión de datos por cable.</li> </ul>
Khalil Najafi, kensall Wise	Dept. of electrical Engineering and Computer Science, University de Michigan	Silicon Multichannel Recording probes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo puntos de platino.</li> <li>• Registro de señales neurales o estimulación.</li> <li>• Sin telemetría.</li> </ul>
Andre Dittmar	Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). Facultad de Medicina. Lyon. Francia	Multimicrocapteur Biomedical: 30 parametros y variables para caracterizar (actividad metabólica) a los tejidos vivos: microcirculacion, temperatura, conductividad, glucosa, lactato, piruvato, po2, NO, etc.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No registra impedancia eléctrica.</li> <li>• Sensores químicos basados en CFME (carbon fibre micro-electrode) y no en ISFET.</li> <li>• No registra <math>K^+</math> ni pH.</li> <li>• No se ha propuesto telemetría (?).</li> </ul>
Richard Buck, Vasile Cosofret..Neuman	Dpto. Chemistry. Uni.North Carolina. + Uni. Budapest + Medical center Cleveland.	Potenciometric ion sensitive planar microelectrode arrays, and ampeometric enzyme-containing biosensors. Sustrato dePolymida. $H^+$ , $K^+$ , $Na^+$ , $Ca^{2+}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensores ISE (no ISFET)</li> <li>• No miden impedancia.</li> <li>• Sustrato de polymida.</li> <li>• Prototipo sin telemetría.</li> </ul>
Marcelo V.A. Fontes; Jorge Santiago Aviles; Rogério Furlan	LSI/University of Sao Paulo (Brazil) University of Pennsylvania (USA)	Array de electrodos en tecnología planar para realizar sensores amperométricos (sensores electroquímicos).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensores amperométricos (ISFET son potenciométricos).</li> <li>• No mide impedancia.</li> <li>• Sin telemetría.</li> </ul>

#### 4. Descripción de la invención.

##### 4.1. Breve descripción de la invención.

La novedad que se presenta es la realización de un microsistema multisensor basado en silicio de reducidas dimensiones del orden de milímetros (un ejemplo de realización podría ser de estas dimensiones aproximadas, 8 x 1.1 x 0.5 mm) de forma similar a una aguja y con un extremo o cabeza de mayor grosor. En la parte estrecha se disponen una serie de sensores. Una posible realización de incluir un sensor de  $K^+$ , un sensor de pH y un sensor de temperatura, y cuatro electrodos de platino. La forma facilita su inserción en tejidos u órganos así como el anclaje del dispositivo en el tejido.

10 En la parte proximal o más ancha se conectan circuitos de baja potencia/bajo ruido para tratamiento y condicionamiento de las señales así como la circuitería de telemetría para transmisión de estos datos.

El sistema también es aplicable para la medición de otros tipos de iones  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , etc.

15 Su utilidad es para efectuar una monitorización continua y simultánea de cambios en la impedancia, concentración de iones tales como el  $K^+$  extracelular, y también de pH y temperatura de tejidos, órganos o líquidos corporales

La innovación inventiva está en la compatibilización de tecnologías y desarrollo de procesos tecnológicos en silicio que permita la incorporación simultánea en el mismo microsistema de diferentes elementos captadores de señales, así como su adecuación para uso biomédico.

##### 4.2. Descripción detallada de la invención.

25 Tal como se muestra esquemáticamente en la figura 1, la lanceta está constituida por una fina aguja de silicio en la que se sitúan cuatro pares de electrodos de platino para la medida de impedancias junto con cuatro dispositivos ISFET sensibles a la concentración de iones hidrógeno ( $H^+$ ), puesto que el aislante de puerta es el material inorgánico nitruro de silicio ( $Si_3N_4$ ). Estos materiales depositados en forma de capas delgadas pueden servir, también, como sustratos para la deposición de membranas poliméricas sensibles a determinado tipo de iones. Los dispositivos obtenidos con la

30

incorporación de estas membranas se denominan MEMFETs (Membrane Field-Effect Transistor). Por tanto, se va depositar en uno de los ISFET una membrana selectiva al ion potasio y en otro una membrana insensible al pH y al pK con el objetivo de realizar medidas diferenciales de las concentraciones de H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>. Una o dos de estas lancetas, según el modelo, serán encapsuladas en silicona junto con la circuitería adecuada de preamplificación y acondicionamiento de señal, de multiplexación y de telemetría para la transmisión de las medidas efectuadas a un sistema receptor multicanal situado a una distancia entre 1 y 5 metros.

## 10 Tecnología de los biosensores

### Sensor de pH

Se utilizan transistores de efecto de campo selectivo a iones (ISFET), es decir sensores químicos de estado sólido sensibles al pH donde el potencial de la interfase óxido-electrolito ( $\Psi_0$ ) se utiliza, para modular una resistencia que junto con el potencial aplicado al drenador respecto a la fuente ( $V_{ds}$ ) determina el valor de la corriente  $I_{ds}$  que circula entre drenador y la fuente y por tanto  $I_{ds}$  variará con la concentración de la solución.

Se utiliza la tecnología NMOS compatible con la tecnología CMOS del Centro Nacional de Microelectrónica. Los niveles de máscara son 7.

Se parte de obleas de silicio <100>, tipo p dopados con impurezas de boro. En este sustrato se forman dos regiones de dopaje diferente a la propia del silicio, fuente y drenador. En primer lugar se realiza la oxidación del campo como capa protectora para la difusión selectiva de fuente y drenador. Implantación de fósforo para formar las regiones de fuente y drenador (n<sup>+</sup>). Fotolitografía y grabado del óxido, definiendo la puerta del ISFET (canal). Crecimiento del óxido delgado de puerta. Deposición de una capa de nitruro de silicio (membrana inorgánica sensible al pH, Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>), fotolitografía y grabado.

Deposición del platino (Lift-Off) par constituir el electrodo de referencia que polarizará el dispositivo.

Pasivación para protección del dispositivo y apertura de la puerta y contactos.



Definición de la lanceta empleando una capa de aluminio como máscara.

Decapado del aluminio.

5 Sensor de K<sup>+</sup>

Se utiliza un dispositivo MEMFET. El MEMFET resulta al modificar la estructura del ISFET. Esta modificación consiste en depositar una membrana polimérica en la región activa de la puerta del ISFET, a fin de obtener un dispositivo sensible a un ion determinado. En nuestro caso el dispositivo es sensible al K<sup>+</sup>.

10

Electrodo de platino

El electrodo de Pt para medir la impedancia y el electrodo de Pt que actúa como electrodo de referencia se realizan en el mismo proceso tal como indicado en el caso del sensor de pH.

15

Circuito integrado para la adquisición de datos y telemetría

El circuito integrado se encarga de generar las señales necesarias para la excitación de los electrodos y biosensores, registrar las medidas adquiridas y acondicionar las respuestas de los electrodos y biosensores.

20

Para la realización de medidas de impedancia se aplica una corriente alterna a través de los electrodos externos y se determina los componentes de fase y de cuadratura de la caída de tensión de los electrodos internos. Un ejemplo de realización de este circuito se detalla en las figuras 16-22, entendiéndose que la topología del circuito puede variar y no tiene que ser la expuesta en este ejemplo.

25

De una forma muy similar, señales específicas son aplicadas al ISFET a fin de obtener lecturas de concentración de pH, K<sup>+</sup> u otra especie que se quiera medir.

30

Las señales de salida serán digitalizadas por un conversor A/D y enviadas a la instrumentación externa. Cuando la aplicación lo permita, se podrá evitar el uso del sistema de telemetría, y en su lugar se utilizará una conexión física entre el microsistema y la instrumentación externa.

### 5. Descripción detallada de los dibujos.

La figura 1 muestra la aguja con los sensores.

Las figuras 2-15 ilustran las principales etapas del proceso de fabricación de los sensores químicos en las lancetas.

- 5 La figura 16 muestra un esquema de una posible realización del circuito de medida de impedancia incluyendo excitación y medida. La figura 17 es una realización del circuito de excitación sinusoidal. La figura 18 muestra el detalle del generador AC de la figura 17. La figura 19 muestra el detalle del BPF y del Output-Buffer de la figura 17. La figura 20 es un ejemplo de realización del circuito de medida. La figura 21 es el detalle de la
- 10 medida de módulo y fase de la figura 20. La figura 22 es el detalle de la figura 20 de conversor AD.

### 6. Ejemplo de realización de la invención.

- El sistema esta diseñado y optimizado para aplicaciones en el campo médico. En
- 15 concreto su utilidad es para la caracterización y monitorización tisular mediante la inserción del sistema en un tejido u órgano o fluido corporal. Los parámetros físico-químicos a registrar pueden variar dependiendo de la aplicación en concreto. Parámetros iniciales, que se consideran standard, son temperatura; pH, K e impedancia tisular.

- 20 Uno de los usos de esta invención es la implantación de la lanceta para la medida de la impedancia del tejido del miocardio así como la medida de la concentración de iones H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> para su aplicación durante operaciones quirúrgica a corazón abierto durante las cuales el electrocardiograma no puede proporcionar información alguna sobre el estado del tejido ni de su evolución

25

#### Otras Aplicaciones concretas identificadas:

- Monitorización tisular cardiaca durante la isquemia cardiaca provocada experimentalmente
- Monitorización tisular cardiaca -on line- durante la cirugía extracorporea
- 30 - Monitorización tisular de cualquier órgano durante la cirugía convencional
- Monitorización tisular de cualquier órgano durante la cirugía mínimamente invasiva.

- Monitorización y caracterización del metabolismo muscular esquelético
- Monitorización on line durante el transporte de órganos para trasplante
- Monitorización on line de la evolución del rechazo de órganos transplantados.
- Monitorización y caracterización tisular on line de otros tejidos: cerebro, hígado.
- 5 - Monitorización y caracterización on line de tejidos tumorales.
- Monitorización y caracterización on line de fluidos corporales.
- Monitorización y caracterización del estado de conservación de alimentos.
- Monitorización y caracterización del medio ambiente.

## 7. Reivindicaciones.

1.- Microsistema caracterizado por integrar en un sustrato de silicio uno o más sensores, teniendo unas reducidas dimensiones, del orden de milímetros, y forma de  
5 aguja, incluyéndose además una circuitería de pre-procesamiento y amplificación de señales y una circuitería de telemetría para transmisión de datos a corta distancia.

2.- Microsistema según la reivindicación 1 en el que uno o más de los sensores son de  
10 tipo ISFET para la medida de analitos.

3.- Microsistema según la reivindicación 1 en el que uno o más de los sensores son  
conjuntos de electrodos para la medida de impedancias a cuatro hilos.

4.- Microsistema según la reivindicación 1 en el que uno o más de los sensores son  
15 resistencias metálicas para la medida de temperatura.

5.- Microsistema según la reivindicación 1 caracterizado por tener una forma de aguja  
adecuada para facilitar su inserción y extracción de tejidos biológicos u otros materiales.  
Los sensores están localizados en el área que va a ser insertada en el tejido o material a  
20 analizar.

6.- Microsistema según la reivindicación 1 caracterizado por estar realizado con  
materiales biocompatibles o sistemas de revestimiento biocompatibles para ciertos  
componentes.

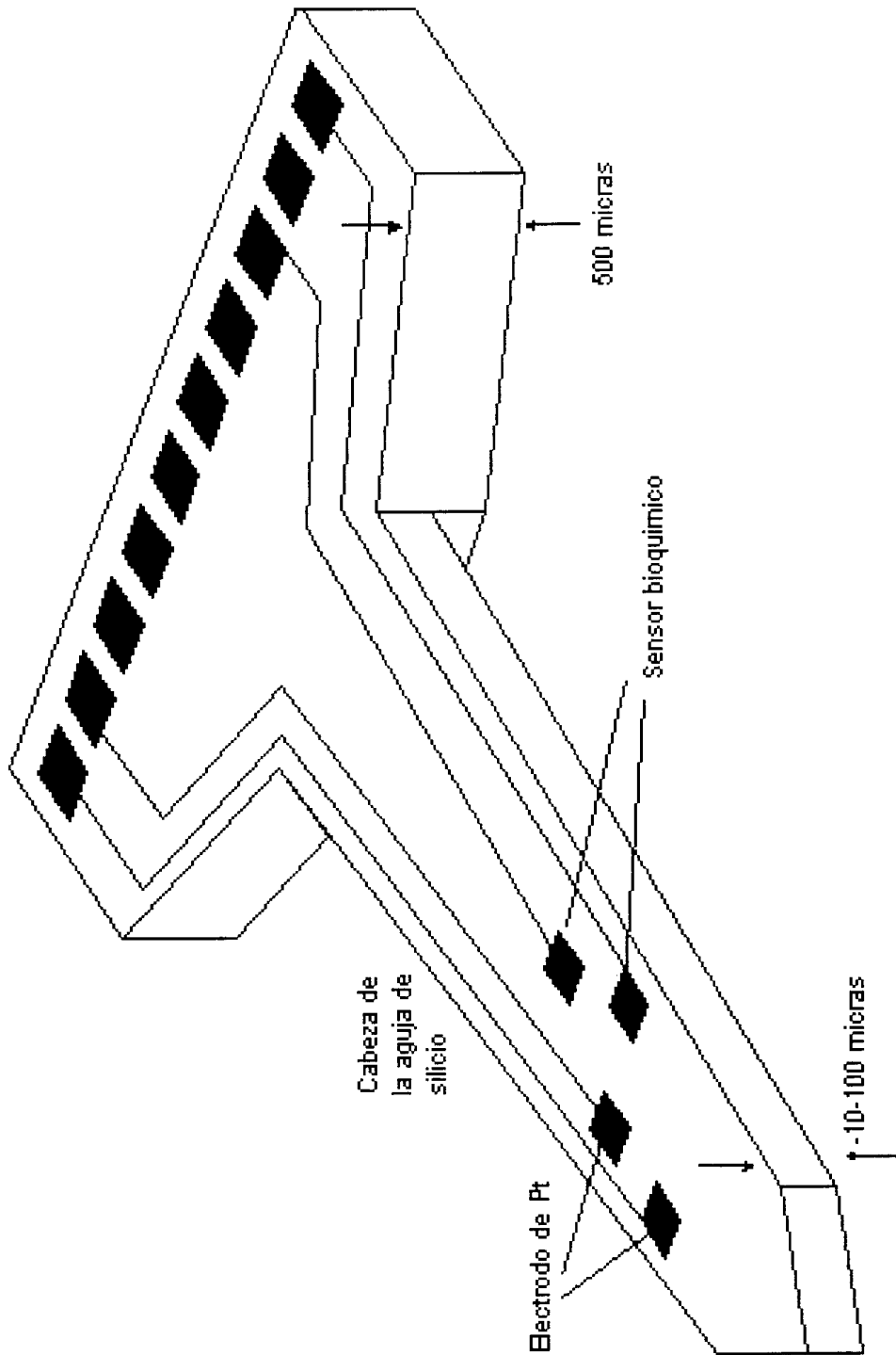


Figura 1: Aguja de silicio

Fig. 1



Fig. 2

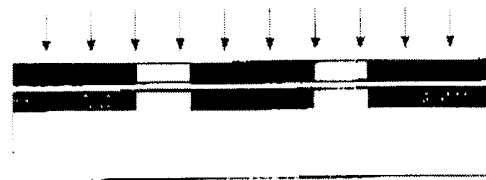


Fig. 3



Fig. 4

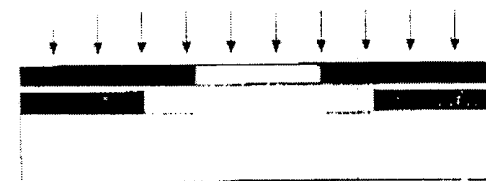


Fig 5

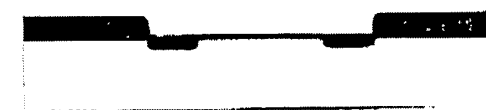


Fig 6



Fig. 7

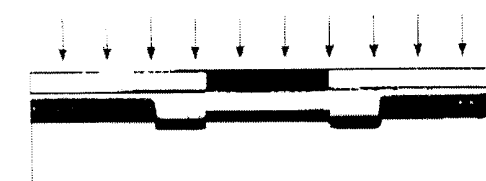


Fig.8

3/10

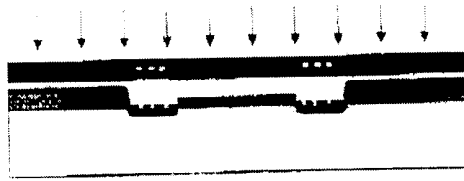


Fig. 9

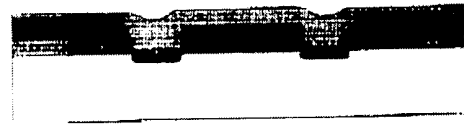


Fig. 10

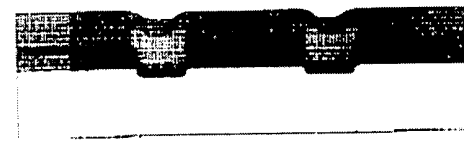


Fig. 11

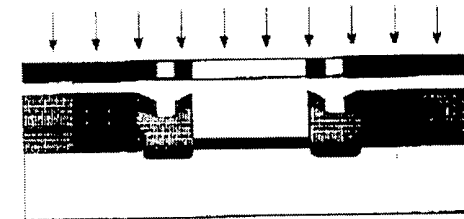


Fig. 12

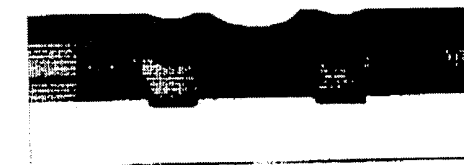


Fig. 13

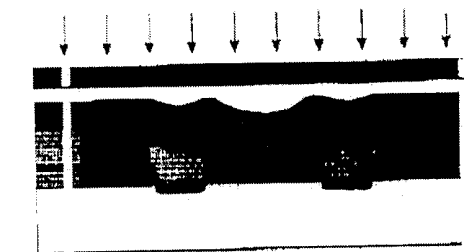


Fig. 14

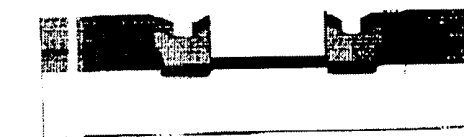


Fig. 15

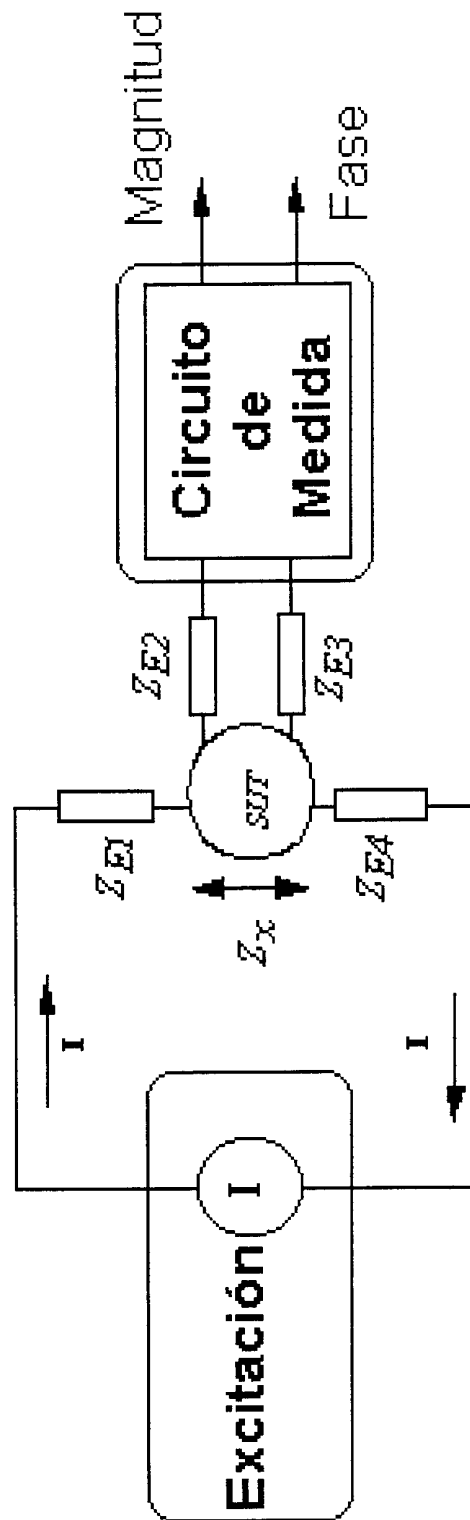


Fig. 16



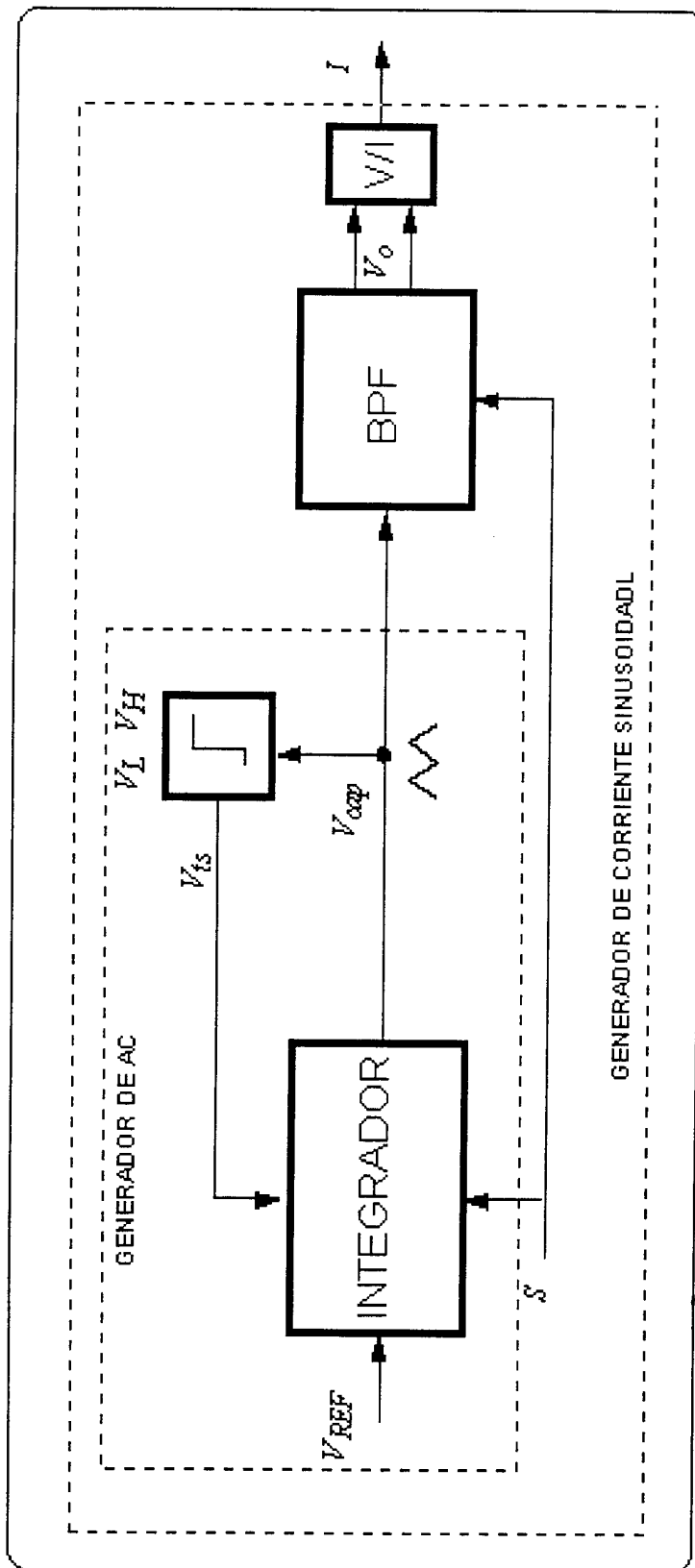


Fig. 17

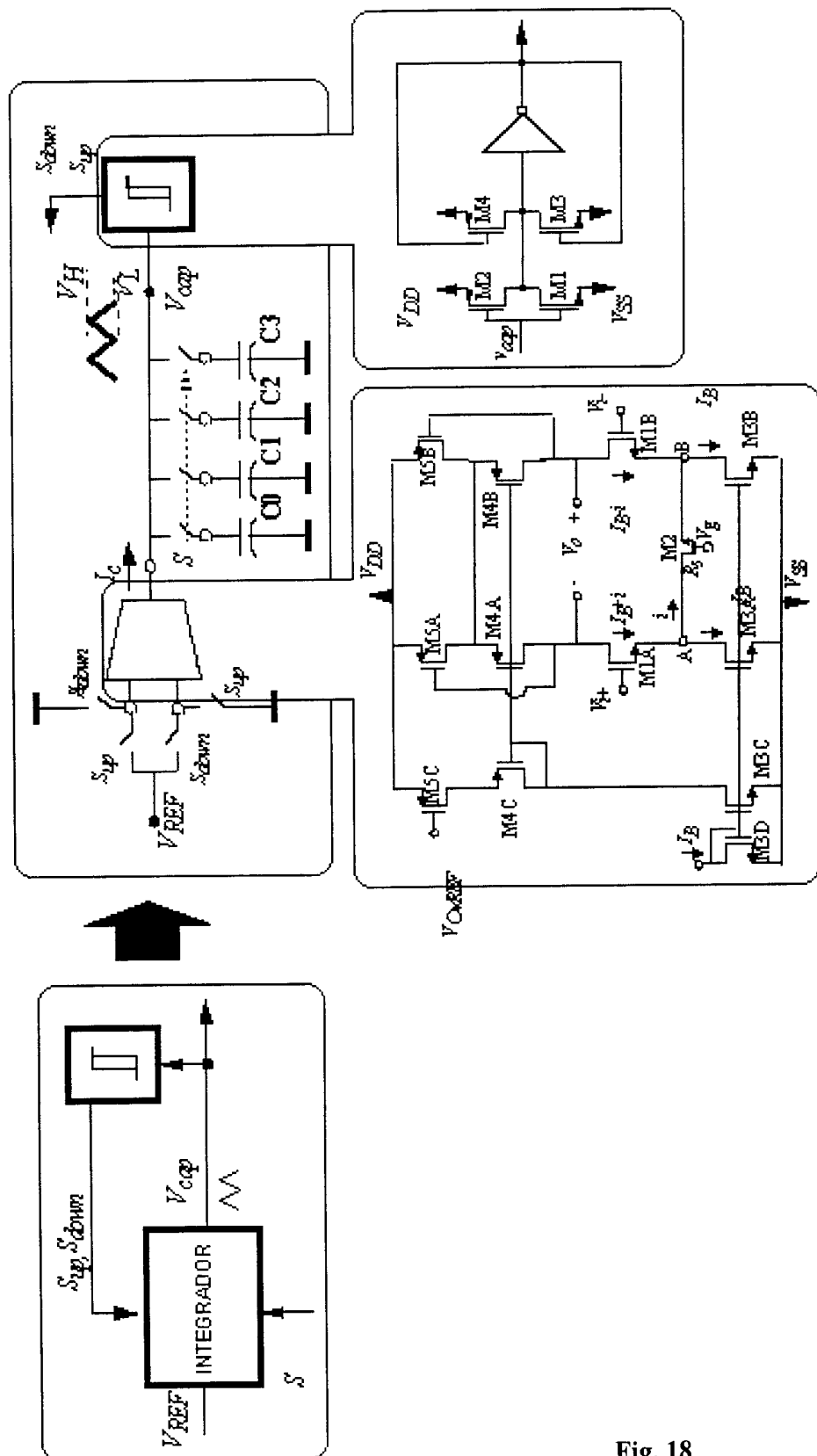


Fig. 18

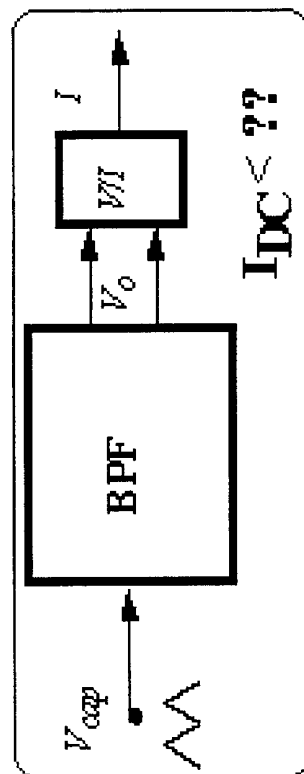
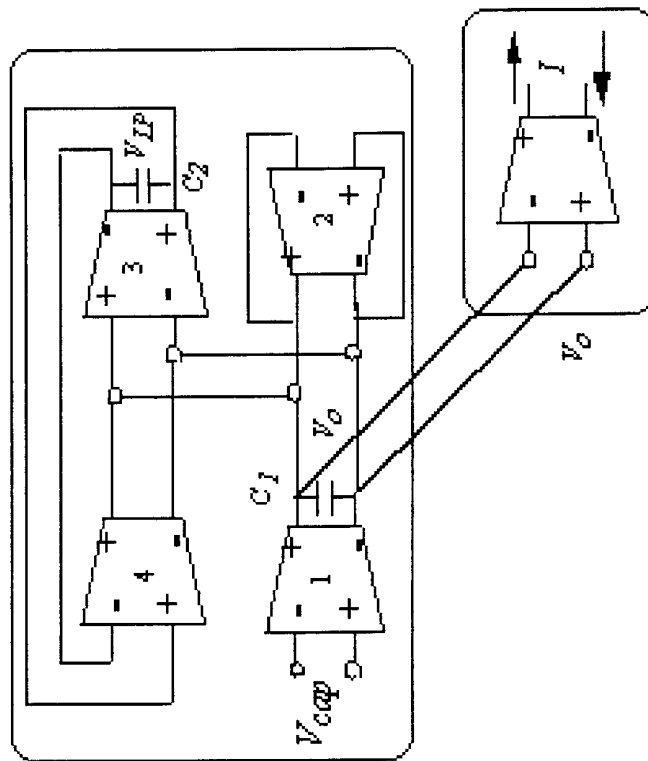


Fig. 19

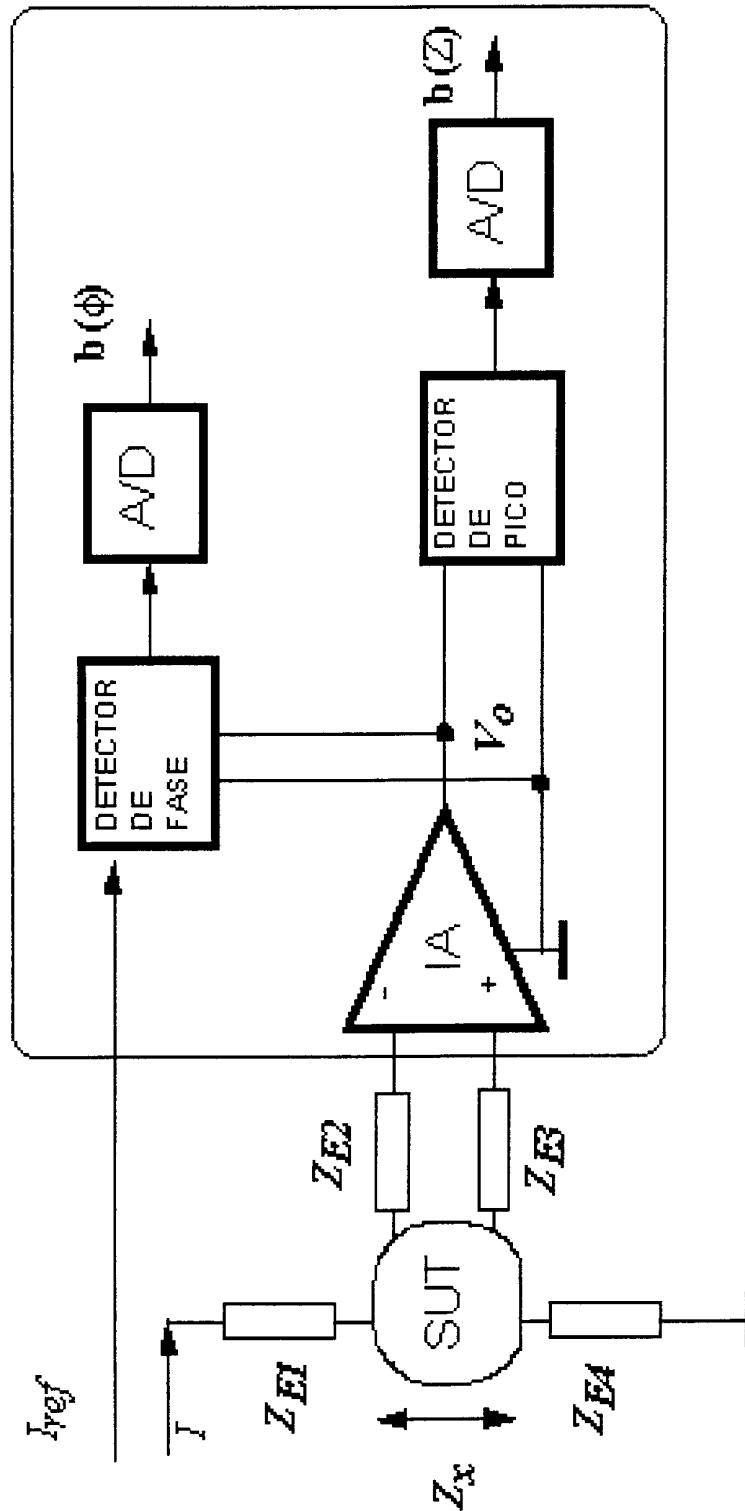


Fig. 20

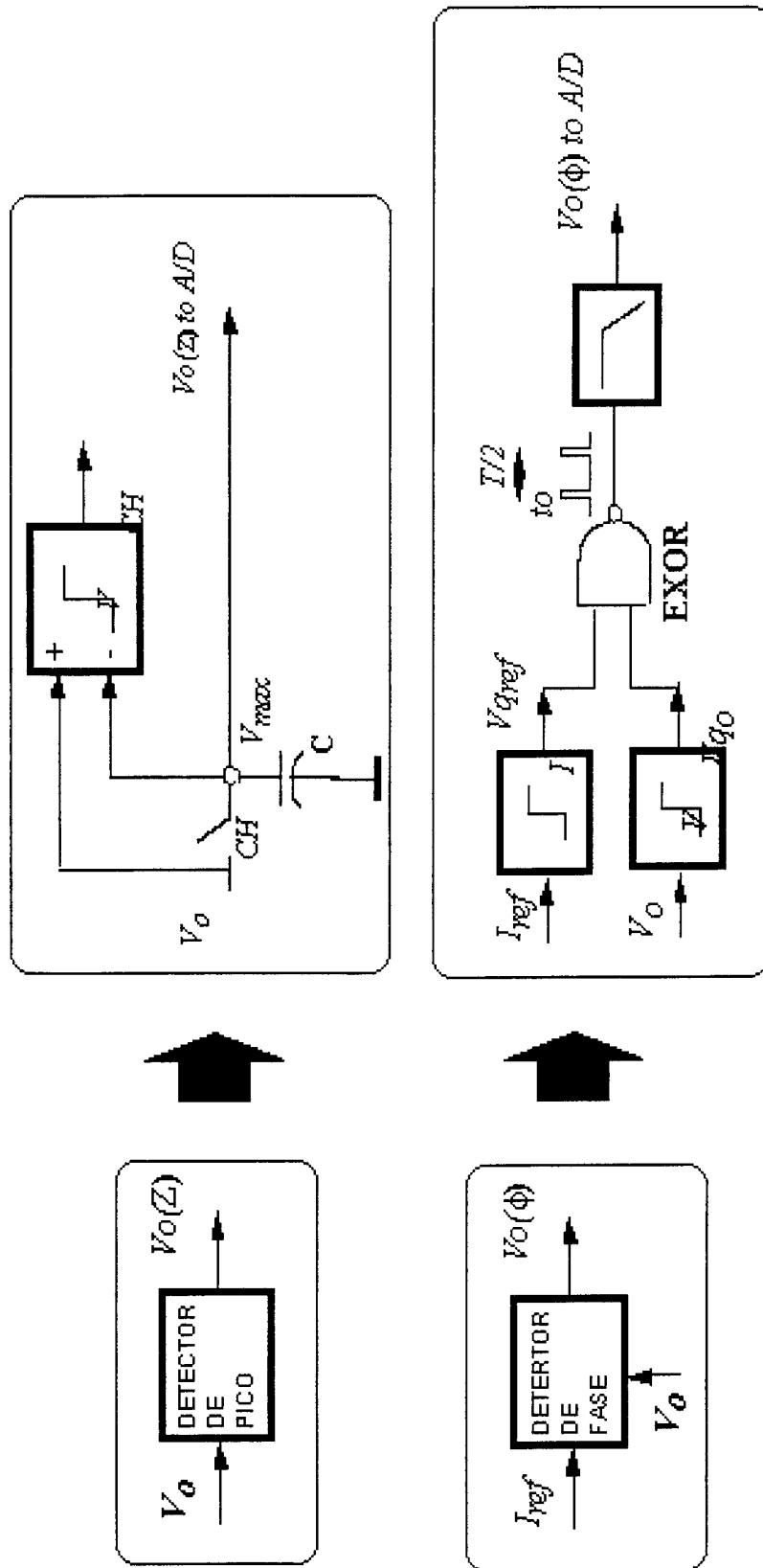


Fig. 21

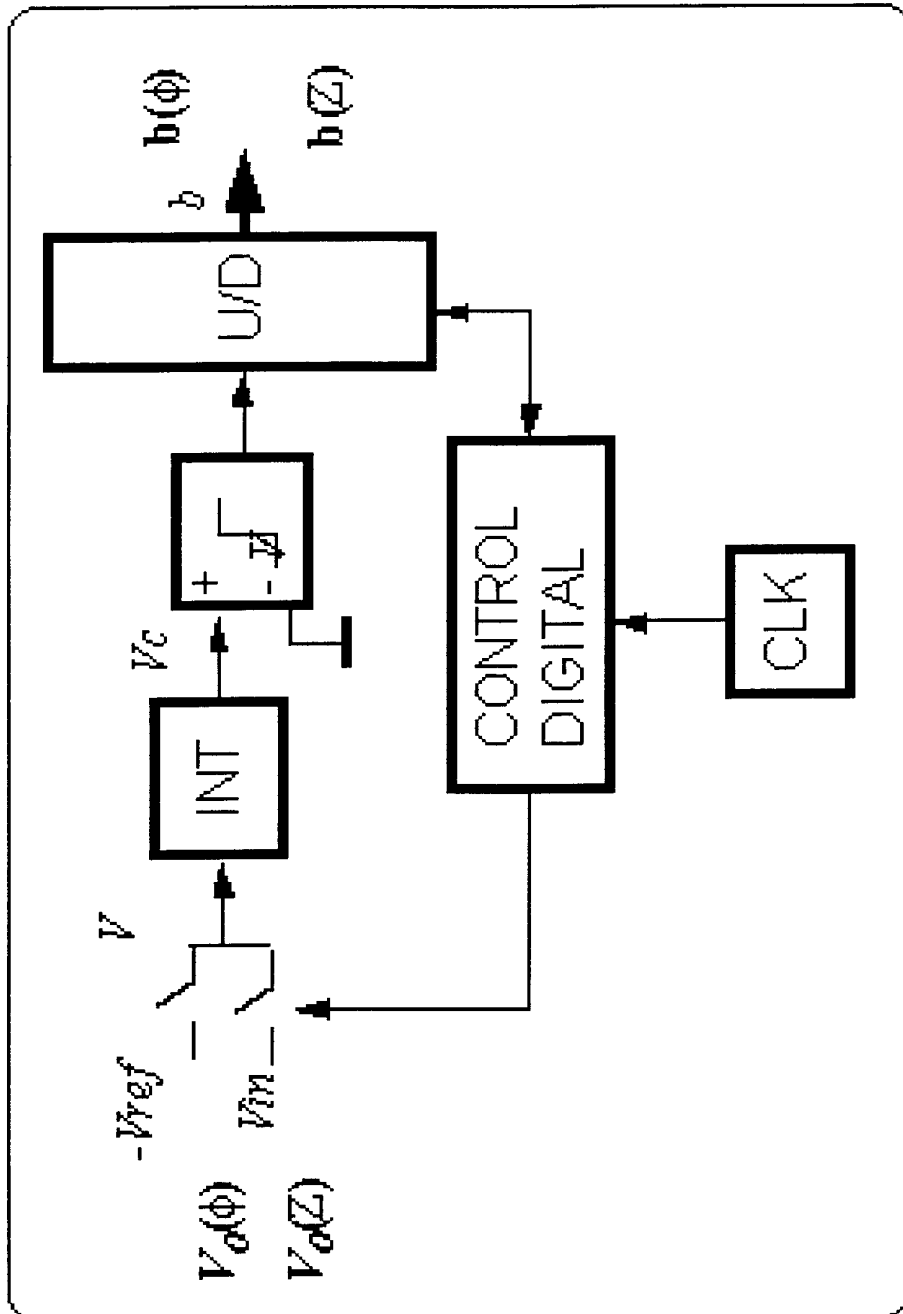


Fig. 22

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ES/00/00328

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT

IPC7 G01N 27/327, 24/414

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)

IPC7 G01N

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

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

EPODOC, WPI, PAJ, CIBEPAT

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 4874500 A (MADOU et al.) 17 October 1989 (17.10.89), the whole document	1 3-5
A	EP 0129852 A2 (KURARAY CO. LTD.) 02 January 1985 (02.01.85), the whole document	1-6
X Y	US 5068205 A (BAXTER et al.) 26 November 1991 (26.11.91), the whole document	1 2
Y	US 4505799 A (BAXTER) 19 March 1985 (19.03.85), the whole document.	2
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, CD-ROM Vol. 52, JP 02-099853 A (HITACHI LTD.) 11 April 1990 (11.04.90), abstract; figures 1,2	3
Y	US 5394883 A (NEUMAN) 07 March 1995 (07.03.95), the whole document	4
Y	US 4407294 A (VILKOMERSON) 04 October 1983 (04.10.83), the whole document	5
X	US 5846392 A (KNOLL) 08 December 1998 (08.12.98), the whole document	1,6

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

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 November 2000 (22.11.00)

Date of mailing of the international search report  
24 November 2000 (24.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
S.P.T.O  
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No  
**PCT/ES/00/00328**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4874500 A	17.10.1989	EP0299778 A	18.01.1989
		JP1112149 A	28.04.1989
		US4874500 A	17.10.1989
		CA1298873 A	14.04.1992
EP 0129852 A2	02.01.1985	EP0129852 AB	02.01.1985
		JP60004851 A	11.01.1985
		JP4022220B B	16.04.1992
		JP1732593C C	17.02.1993
		JP60225056 A	09.11.1985
		JP4064426B B	14.10.1992
		JP1770894C C	30.06.1993
		US4641249 A	03.02.1987
		DE3485624D D	07.05.1992
		DE3485624 A	07.05.1992
US 5068205 A	26.11.1991	NONE	
US 4505799 A	19.03.1985	US4505799 A	19.03.1985
		EP0149330 AB	24.07.1985
		BR8406314 A	08.10.1985
		JP60200154 A	09.10.1985
		JP7065985B B	19.07.1995
		JP2029984C C	19.03.1996
		CA1210067 A	19.08.1986
		DE3477977D D	01.06.1989
		IE56190 B	08.05.1991
JP 02-099853 A	11.04.1990	NONE	
US 5394883 A	07.03.1995	US5251636 A	12.10.1993
		US5394883 A	07.03.1995
US 4407294 A	04.10.1983	AU1008983 A	14.07.1983
		EP0083973 A	20.07.1983
		BR8300050 A	20.09.1983
		US4407294 A	04.10.1983
		AR230002 A	29.02.1984
		CA1186401 A	30.04.1985
		NZ202965 A	09.05.1986
		DE4408352 AC	14.09.1995
US 5846392 A	08.12.1998	WO9525275 A	21.09.1995
		EP0750744 AB	02.01.1997
		JP9510541T T	21.10.1997
		US5846392 A	08.12.1998
		DE59506039D D	01.07.1999
		DK750744T T	08.11.1999



# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES/00/00328

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> 601N 27/327, 24/414

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

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup> 601N

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

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

EPODOC, WPI, PAJ, CIBEPAT

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones
X Y	US 4874500 A (MADOU et al.) 17.10.1989, todo el documento.	1 3-5
A	EP 0129852 A2 (KURARAY CO. LTD.) 02.01.1985, todo el documento.	1-6
X Y	US 5068205 A (BAXTER et al.) 26.11.1991, todo el documento.	1 2
Y	US 4505799 A (BAXTER) 19.03.1985, todo el documento.	2
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, CD-ROM Vol. 52, JP 02-099853 A (HITACHI LTD.) 11.04.1990, resumen; figuras 1, 2.	3
Y	US 5394883 A (NEUMAN) 07.03.1995, todo el documento.	4
Y X	US 4407294 A (VILKOMERSON) 04.10.1983, todo el documento. US 5846392 A (KNOLL) 08.12.1998, todo el documento.	5 1,6

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

* Categorías especiales de documentos citados:	"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.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"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.
"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).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional: 22 de noviembre de 2000

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

24 NOV 2000

24. 11. 00

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

Funcionario autorizado: Manuel Fluvà Rodríguez

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.  
nº de fax +34 91 3495304

nº de teléfono + 34 91 3495386

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
 Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº  
**PCT/ES/00/00328**

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US 4874500 A	17.10.1989	EP0299778 A	18.01.1989
		JP1112149 A	28.04.1989
		US4874500 A	17.10.1989
		CA1298873 A	14.04.1992
EP 0129852 A2	02.01.1985	EP0129852 AB	02.01.1985
		JP60004851 A	11.01.1985
		JP4022220B B	16.04.1992
		JP1732593C C	17.02.1993
		JP60225056 A	09.11.1985
		JP4064426B B	14.10.1992
		JP1770894C C	30.06.1993
		US4641249 A	03.02.1987
		DE3485624D D	07.05.1992
		DE3485624 A	07.05.1992
US 5068205 A	26.11.1991	NINGUNO	
US 4505799 A	19.03.1985	US4505799 A	19.03.1985
		EP0149330 AB	24.07.1985
		BR8406314 A	08.10.1985
		JP60200154 A	09.10.1985
		JP7065985B B	19.07.1995
		JP2029984C C	19.03.1996
		CA1210067 A	19.08.1986
		DE3477977D D	01.06.1989
		IE56190 B	08.05.1991
JP 02-099853 A	11.04.1990	NINGUNO	
US 5394883 A	07.03.1995	US5251636 A	12.10.1993
		US5394883 A	07.03.1995
US 4407294 A	04.10.1983	AU1008983 A	14.07.1983
		EP0083973 A	20.07.1983
		BR8300050 A	20.09.1983
		US4407294 A	04.10.1983
		AR230002 A	29.02.1984
		CA1186401 A	30.04.1985
US 5846392 A	08.12.1998	NZ202965 A	09.05.1986
		DE4408352 AC	14.09.1995
		WO9525275 A	21.09.1995
		EP0750744 AB	02.01.1997
		JP9510541T T	21.10.1997
		US5846392 A	08.12.1998
		DE59506039D D	01.07.1999
DK750744T T	08.11.1999		