



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 372 082**

② Número de solicitud: 201030307

⑤ Int. Cl.:
A61B 5/053 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **02.03.2010**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2012**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
13.01.2012

① Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** (Titular al 50 %)
c/ Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad de Valladolid (Titular al 50%)

⑦ Inventor/es: **Quimera Brunet, Antón;**
Villa Sanz, Rosa;
Gabriel Buguña, Gemma y
Maldonado López, Miguel José

⑦ Agente: **Arias Sanz, Juan**

⑤ Título: **Sensor no invasivo para determinar características funcionales de la córnea y dispositivo que incluye dicho sensor.**

⑦ Resumen:

Sensor no invasivo para determinar características funcionales de la córnea y dispositivo que incluye dicho sensor. Comprende unos microelectrodos de contacto (I+, V+, I-, V-) dispuestos sobre un sustrato (2), siendo el tamaño y disposición de dichos microelectrodos de contacto (I+, V+, I-, V-) adecuados para hacer contacto con una córnea humana. Permite medir la bioimpedancia de la córnea de un modo no invasivo en el rango de frecuencias desde 10 Hz hasta 1 MHz; y obtener, en función de la bioimpedancia medida y de la frecuencia a la que se realiza la medida, datos útiles para el diagnóstico del estado de la córnea.

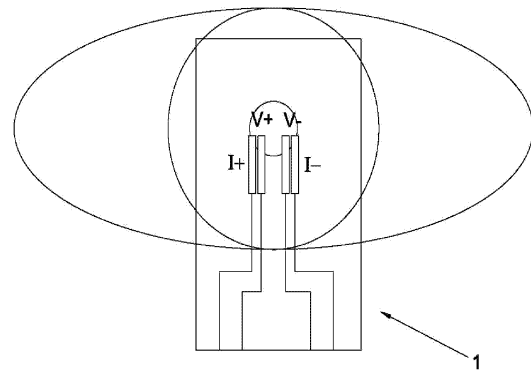


FIG. 5

DESCRIPCIÓN

Sensor no invasivo para determinar características funcionales de la córnea y dispositivo que incluye dicho sensor.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención se refiere a un sensor y a un dispositivo que incorpora dicho sensor para la obtención, “*in vivo*” y de forma no invasiva, de datos útiles para el diagnóstico del estado de la córnea de un paciente.

Más concretamente se trata de un dispositivo que permite medir la bioimpedancia de la córnea a diferentes frecuencias para establecer una correlación entre la bioimpedancia y la permeabilidad del endotelio y del epitelio y el nivel de hidratación del estroma, para de esta forma determinar las características funcionales de la córnea.

Estado de la técnica

La córnea es la estructura hemisférica transparente localizada al frente del órgano ocular, que permite el paso de la luz y que protege al iris y cristalino. Tiene forma de casquete esférico con un diámetro medio en el humano de 11,5 mm y posee propiedades ópticas de refracción significativas, aportando aproximadamente un 70% de la capacidad total de enfoque del ojo.

La córnea consta de tres capas; la más externa es el epitelio corneal, compuesto por epitelio pluriestratificado no queratinizado con gran potencial regenerativo; la media es el estroma, la capa más ancha de las tres; y la más interna es el endotelio monoestratificado que consta de una sola capa de células. Se distinguen dos membranas que separan el estroma de las otras dos capas corneales: la membrana de Descemet, que separa el estroma del endotelio, y la membrana de Bowman, que separa el estroma del epitelio.

El epitelio representa el 10% del grosor total de la córnea (550 μm aproximadamente en el humano) y está formado por varias capas celulares que actúan de barrera protectora a agentes externos. El transporte de iones a través de las células de la capa epitelial es uno de los responsables de regular la funcionalidad corneal.

El estroma está formado en humanos por unas 200-250 láminas de fibras de colágeno dispuestas de forma paralela a la superficie corneal. El estroma es el responsable final de las propiedades biomecánicas de la córnea, así como de su curvatura y de su transparencia. Para mantener su transparencia no dispone de capilares para nutrirlo, de modo que los nutrientes se suministran a través del epitelio y del endotelio. Por otro lado, el grado de hidratación del estroma está directamente relacionado con la transparencia de la córnea, permaneciendo en un continuo estado de deshidratación.

El endotelio consta de una monocapa de células cuboideas que forman un mosaico hexagonal y mantiene la transparencia del tejido controlando la hidratación del estroma. Por un lado, existe un flujo por difusión entre las células del endotelio controlado por las uniones entre éstas (tight junctions). Por otro lado, las células del endotelio están especializadas en bombear agua del estroma al humor acuoso, creando un flujo activo mediante la bomba fluídica y asegurando la homeostasis de la córnea. Una característica del endotelio corneal, a diferencia del epitelio, es su incapacidad para la renovación celular. Esto origina una pérdida de población celular con la edad, así co-

mo una disminución de su grosor al estar obligadas las células a cubrir toda la superficie corneal posterior, produciéndose como consecuencia una pérdida de su capacidad para controlar el nivel de hidratación del estroma. Este envejecimiento puede darse de forma exagerada en distrofias y como consecuencia de patología, cirugía ocular o uso de fármacos oftalmológicos.

La Figura 1 muestra las diferentes capas que componen la córnea, así como los mecanismos principales de control del nivel de hidratación del estroma: difusión a través del epitelio, difusión y bombeo a través del endotelio. Aunque el estudio de la permeabilidad de estas capas es de gran interés clínico, hasta ahora sólo se han realizado estudios basados en medidas *in-vitro*, generalmente con tejidos extirpados y colocados en un dispositivo sensor específico. También existen algunos estudios que toman medidas “*in vivo*” en animales, pero utilizando métodos muy invasivos, lo que generalmente comporta la inutilización del tejido para estudios posteriores y imposibilidad de hacerlo en una clínica con pacientes. En la práctica clínica se suele usar la medida del grosor de la córnea (paquimetría) como medida indirecta de la disfunción corneal.

El estudio de las propiedades eléctricas pasivas de las diferentes capas de la córnea, se utiliza habitualmente en estudios *in-vitro* para evaluar la permeabilidad de éstas. Pero los métodos utilizados en estos estudios no son aplicables a las medidas *in-vivo*. Los medios celulares y acelulares presentan un comportamiento diferente frente a la corriente eléctrica. En general, los tejidos están compuestos por células embebidas en un medio extracelular. A bajas frecuencias, la corriente se distribuye por el medio extracelular (fundamentalmente una solución iónica con comportamiento resistivo), mientras que a frecuencias más altas la corriente es capaz de atravesar las paredes celulares y el medio intracelular (el comportamiento de las membranas es capacitivo y el medio intracelular es resistivo). La Fig. 2 representa gráficamente esta diferencia de comportamiento en función de la frecuencia. En base a este comportamiento de los tejidos biológicos se puede analizar el estado de las diferentes capas de la córnea utilizando medidas basadas en las propiedades eléctricas pasivas de esta, como es el caso de las medidas de bioimpedancia.

Descripción de la invención

La presente invención describe un dispositivo no invasivo de medida “*in vivo*” de la bioimpedancia de la córnea de un paciente que comprende un sensor y un equipo de medida de impedancias multifrecuencia conectado a dicho sensor, en el que el que el sensor está formado por unos microelectrodos de contacto y un sustrato en el que están dispuestos dichos electrodos, siendo el tamaño y disposición de los microelectrodos de contacto adecuados para que hagan simultáneamente contacto eléctrico con una córnea humana.

El término “microelectrodos de contacto” hace referencia a microelectrodos que únicamente requieren el contacto con la superficie de la córnea del paciente para efectuar la medida de impedancia “*in vivo*”. Por otro lado, la expresión “tamaño y configuración adecuados para que hagan simultáneamente contacto eléctrico con una córnea humana” se refiere a que, para poder realizar correctamente la medida de la bioimpedancia, todos los microelectrodos utilizados deben hacer contacto eléctrico con la córnea de un paciente,

lo cual implica limitaciones de tamaño y disposición relativa de los microelectrodos.

Para realizar una medida, se conecta el sensor de la invención al equipo de medida de impedancias. Estos equipos funcionan inyectando una corriente eléctrica en el medio cuya impedancia se desea medir a través de los electrodos, obteniéndose simultáneamente el potencial eléctrico resultante a través de otros electrodos. A partir de estos datos, se calcula la bioimpedancia del medio.

Se ha probado que aumentos de permeabilidad de las capas endotelial y epitelial, que son celulares, se deben normalmente al aumento de los espacios intercelulares o a la disminución del número de células, lo cual provoca una disminución de la bioimpedancia. Este aumento de la permeabilidad de las capas endotelial y epitelial provoca a su vez un aumento de la hidratación del estroma, lo que también tiene como consecuencia una disminución de la bioimpedancia debido a un aumento de la concentración iónica.

El equipo incorpora medios para inyectar una corriente eléctrica de frecuencia variable en la córnea y medios para la lectura simultánea del potencial resultante, obteniendo así datos de la impedancia del medio para una medida multifrecuencial en el rango de 10 Hz a 1 MHz.

Las medidas efectuadas en distintos rangos de frecuencias y con los electrodos adecuados dan lugar a unos valores de impedancias que permiten obtener conclusiones acerca del estado de las distintas capas de la córnea.

Se ha observado que en el caso de frecuencia < 1 KHz la conductividad medida depende básicamente de la conductividad de la capa epitelial. Debido a su baja conductividad a bajas frecuencias, la cantidad de corriente eléctrica que puede atravesarla es prácticamente nula, de forma que la caída de tensión registrada depende de la conductividad del epitelio corneal.

En el rango de 1 KHz < frecuencia < 10 KHz, el análisis de la medida de la impedancia resulta más complejo, ya que intervienen varios factores. La conductividad de las capas celulares (epitelio y endotelio) es dos órdenes de magnitud mayor que la del resto de capas, permitiendo el paso de una cantidad de corriente significativa a las capas acelulares (estroma y humor acuoso). Por otro lado, la conductividad del humor acuoso es más elevada que la del estroma, por lo que la corriente eléctrica tenderá a circular por esta capa. La cantidad de corriente que puede atravesar el endotelio y circular con el humor acuoso se relaciona directamente con la conductividad del endotelio, y a su vez con su permeabilidad. En consecuencia, si aumenta la corriente que circula por el humor acuoso, la impedancia registrada baja, lo cual indica un aumento de la permeabilidad del endotelio.

En el rango de frecuencia > 10 KHz la corriente eléctrica es capaz de atravesar células, de modo que la medida de la impedancia depende de la conductividad del estroma y del humor acuoso, por ser las capas de mayor tamaño. La conductividad del humor acuoso se puede considerar constante, de modo que las variaciones en la impedancia medida se relacionan con las variaciones de la conductividad del estroma, y éstas a su vez con su grado de hidratación.

De acuerdo con una realización preferida se ha previsto que el sensor del dispositivo de la invención incorpore cuatro microelectrodos de contacto, prefe-

rentemente de un material biocompatible como el oro o el platino. Estos electrodos pueden ser modificados mediante procesos que mejoran sus prestaciones. Así por ejemplo, se pueden depositar nanotubos de carbono o electro-depositar platino negro o oro para mejorar el contacto con el tejido y se pueden depositar hidrogeles como el PHEMA para estabilizar los procesos anteriores. Según otra realización preferida de la invención, dichos electrodos de contacto tienen forma alargada y están dispuestos en paralelo según su lado más largo, estando configurados los electrodos externos para recibir una corriente eléctrica y los electrodos internos para medir el potencial resultante. Aún más preferentemente, los microelectrodos de contacto de la invención tienen una longitud de 2 mm. y un grosor de 0,1 mm.

Por otra parte el sustrato del sensor se fabrica preferentemente a partir un material transparente biocompatible, más preferentemente de vidrio, lo cual permite a la persona que realiza la medida observar si los electrodos están haciendo contacto con la superficie de la córnea. Por otra parte se contempla que el sustrato pueda ser rígido o flexible, siendo preferentemente rígido.

Asimismo se ha probado que los valores de la impedancia medidos dependen de la geometría de los electrodos utilizados. De la misma forma la contribución de las propiedades eléctricas de cada sub-volumen de la córnea a la impedancia total medida es diferente. Se puede decir que los sub-volúmenes más cercanos a los electrodos tienen una sensibilidad mayor, de forma que una variación en sus propiedades eléctricas provocará una variación mayor en la impedancia total. De esta forma, la profundidad de la medida realizada depende de la separación de los electrodos.

A continuación se indican los valores máximos y mínimos de los parámetros que definen la geometría de los electrodos y se facilitan los valores óptimos para que el sensor detecte las alteraciones en las tres capas principales de la córnea. En este caso los electrodos son de igual longitud y anchura y se encuentran dispuestos paralelos con 2 electrodos externos (I+, I-) y 2 electrodos internos (V+, V-), en el que:

We es la anchura de cada electrodo y está comprendida entre 0,03 mm y 1 mm, siendo preferentemente 0,2 mm,

Le es la longitud del electrodo, y está comprendida entre 0,03 mm y 11 mm, siendo preferentemente 2 mm,

Ws es la anchura del sensor o distancia entre las líneas medias de los electrodos externos (I+, I-), y está comprendida entre 0,2 mm y 11 mm, siendo preferentemente 5 mm,

Nre es la relación de la separación entre electrodos donde $Nre = Sei + 2 * Se$, en el que **Sei** es la distancia entre las líneas medias de los electrodos internos (V+, V-) y **Se** es la distancia entre las líneas medias de un electrodo interno y el electrodo externo más próximo, y está comprendida entre 20 y 0,1, siendo preferentemente 3.

Por otra parte se ha comprobado que variando la anchura del sensor **Ws** varía la sensibilidad del sensor a una determinada capa, ya que este parámetro determina la profundidad de la medida. Al variar la anchura del sensor los rangos de frecuencia detallados con anterioridad se alteran ligeramente, desplazándose a frecuencias más altas al reducir la anchura del sensor.

Para sensores de anchura $W_s > 4$ mm se pueden detectar variaciones en las tres capas de la córnea.

Para sensores de anchura $2 \text{ mm} < W_s < 4$ mm se pueden detectar variaciones en el estroma y el epitelio, siendo el rango óptimo para detectar alteraciones en la conductividad del estroma.

Para sensores de anchura $W_s < 2$ mm sólo se pueden detectar variaciones en la capa epitelial.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra esquemáticamente las diferentes capas que forman la córnea y los principales mecanismos de control del nivel de hidratación del estroma.

La Figura 2 muestra esquemáticamente el comportamiento de la corriente eléctrica a diferentes frecuencias al atravesar capas celulares.

La Figura 3 muestra el dispositivo objeto de la invención en la que se aprecian los electrodos aproximándose a una córnea.

La Figura 4 muestra el sensor formado por cuatro microelectrodos de contacto situados sobre un sustrato.

La Figura 5 muestra el sensor aplicado sobre la córnea de un paciente.

La Figura 6 muestra una gráfica de la relación entre la bioimpedancia medida a 4 kHz y el incremento de la permeabilidad del endotelio.

La Figura 7 muestra una gráfica de la relación entre la bioimpedancia corregida y el incremento de la permeabilidad del endotelio.

La figura 8 muestra una representación de los 4 electrodos donde se indican los parámetros geométricos.

Descripción de una realización preferente

Se describe a continuación una realización preferente del dispositivo objeto de la invención haciendo referencia a las figuras adjuntas.

La Figura 3 muestra el dispositivo de acuerdo con la invención que comprende un equipo de medida de impedancias (3) y un sensor (1) conectado a este equipo, que incorpora un sustrato (2) y unos microelectrodos de contacto (I+, V+, I-, V-), tal y como se aprecia

en la figura 4. Se puede observar la disposición en paralelo de los cuatro microelectrodos de contacto (I+, V+, I-, V-), que en este ejemplo son de oro depositado sobre un sustrato (2) de vidrio.

En la Figura 5 se aprecia como se coloca el sensor (1) con los microelectrodos de contacto (I+, V+, I-, V-) sobre la córnea del paciente presionando hasta que hacen contacto con la superficie. Esta operación se facilita gracias a que el sustrato (2) es de vidrio transparente, lo que permite comprobar si todos los microelectrodos de contacto (I+, V+, I-, V-) hacen contacto eléctrico con la córnea.

A continuación de acuerdo con un posible ejemplo, el equipo (3) inyecta una corriente alterna de $10 \mu\text{A}$ y 4 kHz, entre los dos microelectrodos externos (I+, I-) y mide la caída de potencial entre los dos microelectrodos internos (V+, V-), obteniéndose una medida de la bioimpedancia de la córnea del paciente a 4 kHz.

Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, la bioimpedancia de la córnea medida a frecuencias entre 1 kHz y 1 MHz proporciona información acerca de la permeabilidad del endotelio. En consecuencia, se puede obtener dicha permeabilidad empleando la gráfica de la Figura 6, que representa la correlación existente entre la bioimpedancia medida a 4 kHz y el incremento de la permeabilidad del endotelio, siendo Z la bioimpedancia en ohmios y P el incremento de la permeabilidad del endotelio en % respecto su valor normal.

Por último, es posible realizar correcciones de las medidas de bioimpedancia restando la bioimpedancia medida a 1 MHz correspondiente al estroma de la impedancia medida a una frecuencia correspondiente al endotelio o del epitelio. Esta operación permite descartar efectos debidos a cambios de conductividad del estroma. Aplicando esta corrección a este ejemplo, se realiza una segunda medida de bioimpedancia a 1 MHz y se resta el resultado a la bioimpedancia obtenida a 4 kHz. Se puede utilizar ahora la gráfica de la Figura 7 para obtener el incremento de la permeabilidad del endotelio de un modo más preciso.

REIVINDICACIONES

1. Sensor no invasivo (1) para determinar características funcionales de la córnea **caracterizado** porque comprende unos microelectrodos de contacto (I+, V+, I-, V-) y un sustrato (2) en el que se encuentran dichos microelectrodos, siendo el tamaño y disposición de los microelectrodos de contacto adecuados para que hagan simultáneamente contacto eléctrico con una córnea humana.

2. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende cuatro microelectrodos de contacto (I+, V+, I-, V-) de igual longitud y anchura.

3. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** porque los microelectrodos (I+, V+, I-, V-) tienen una forma alargada y están dispuestos en paralelo según su lado más largo, donde los microelectrodos más externos (I+, I-) están configurados para recibir una corriente eléctrica y los microelectrodos internos (V+, V-) están configurados para medir el potencial resultante.

4. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado** porque:

la anchura de cada microelectrodo W_e está comprendida entre 0,03 mm y 1 mm,

la longitud del microelectrodo L_e está comprendida entre 0,03 mm y 11 mm,

la anchura del sensor o distancia entre las líneas medias de los microelectrodos externos (I+, I-) está comprendida entre 0,2 mm y 11 mm,

la relación de la separación entre electrodos $N_{re} = S_{ei} + 2 * S_e$, en el que S_{ei} es la distancia entre las líneas medias de los microelectrodos internos (V+,

V-) y S_e es la distancia entre las líneas medias de un microelectrodo interno y el microelectrodo externo más próximo, está comprendida entre 20 y 0,1.

5. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque la longitud del microelectrodo L_e es de 2 mm.

6. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque la anchura del sensor W_s es de 5 mm.

7. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque la relación de la separación entre microelectrodo N_{re} es 3.

8. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque los electrodos son de un material biocompatible.

9. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque el material biocompatible es oro o platino.

10. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sustrato (2) es transparente.

11. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado** porque el sustrato (2) es de vidrio.

12. Sensor no invasivo (1) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sustrato (2) es rígido.

13. Dispositivo para determinar características funcionales de la córnea **caracterizado** porque comprende el sensor no invasivo descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un equipo de medida de impedancias multifrecuencial (3) conectado al sensor no invasivo.

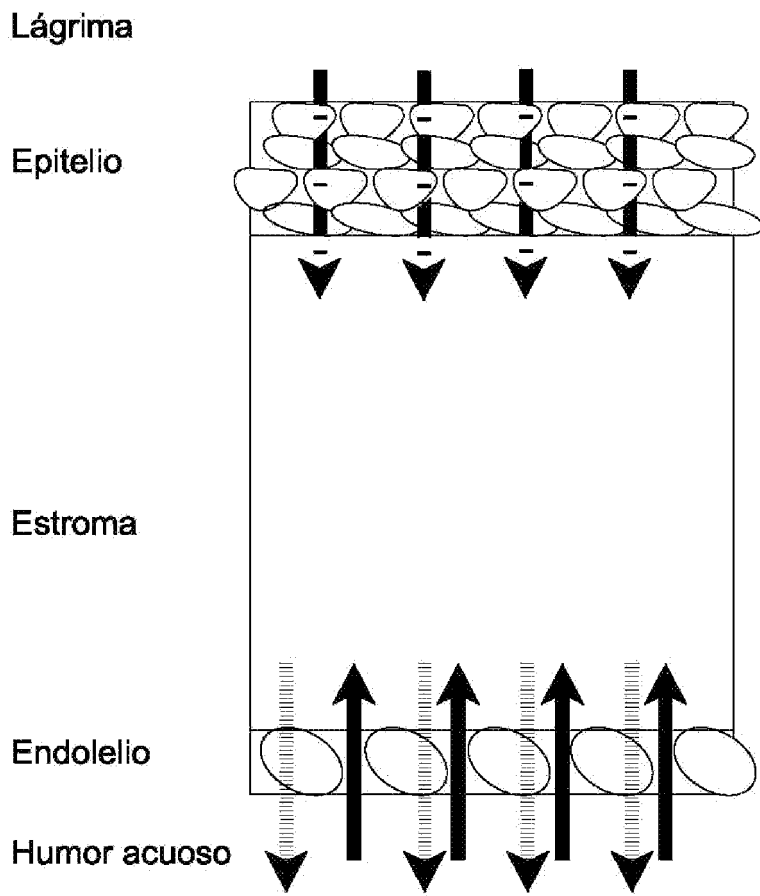


FIG. 1

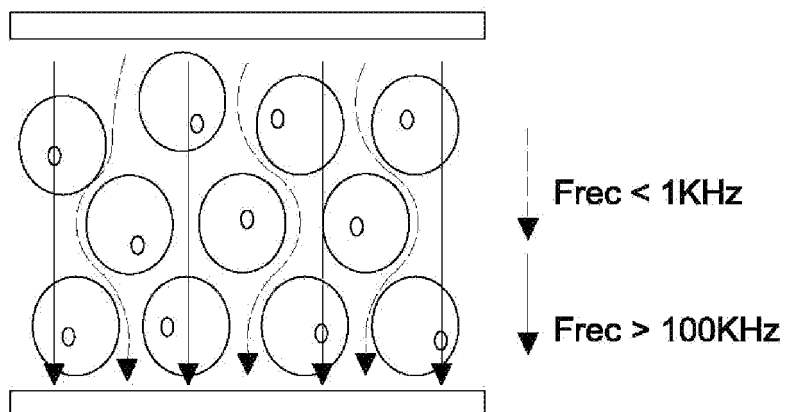


FIG. 2

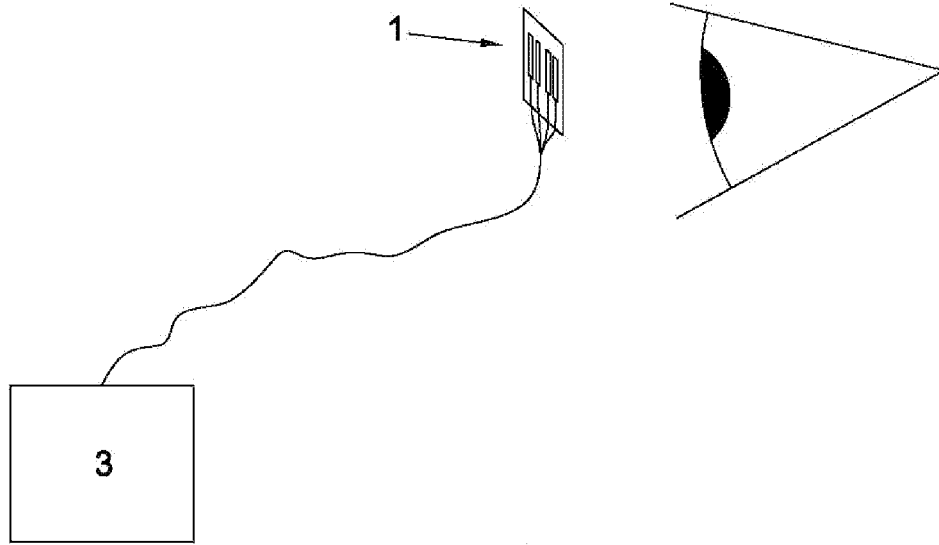


FIG. 3

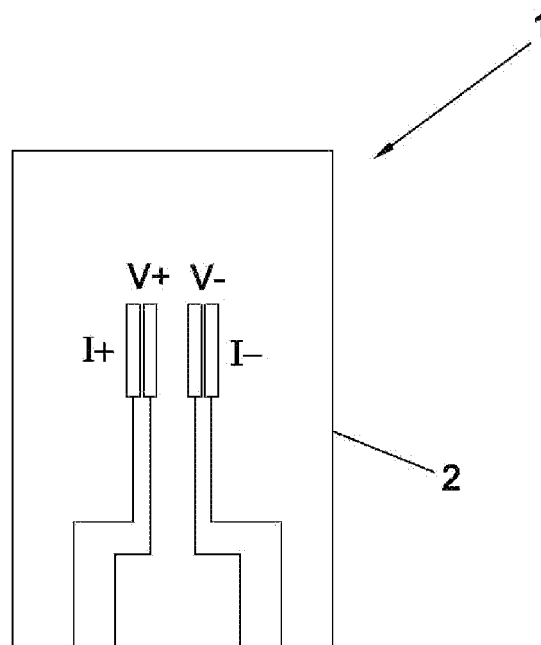


FIG. 4

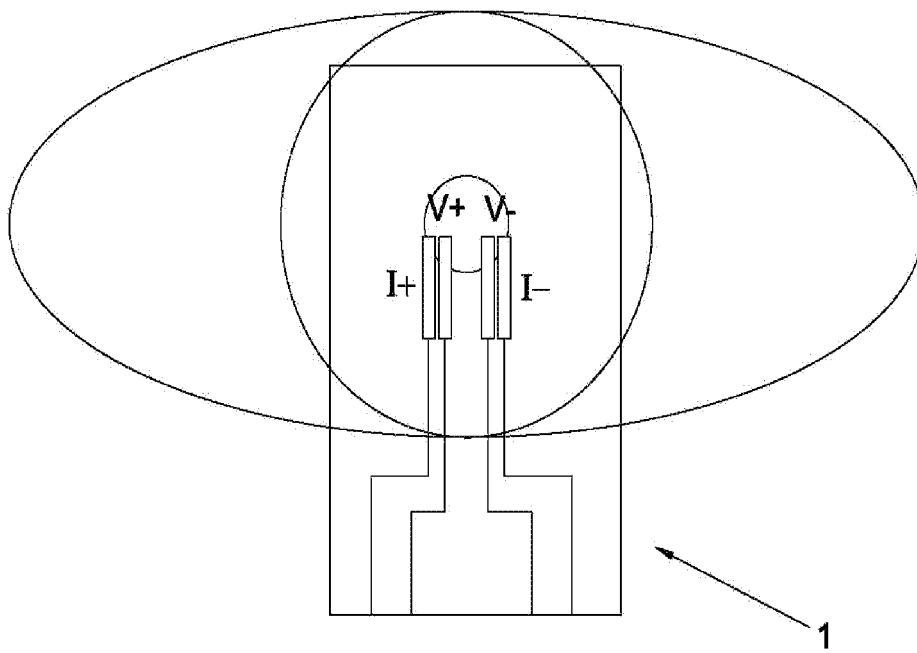


FIG. 5

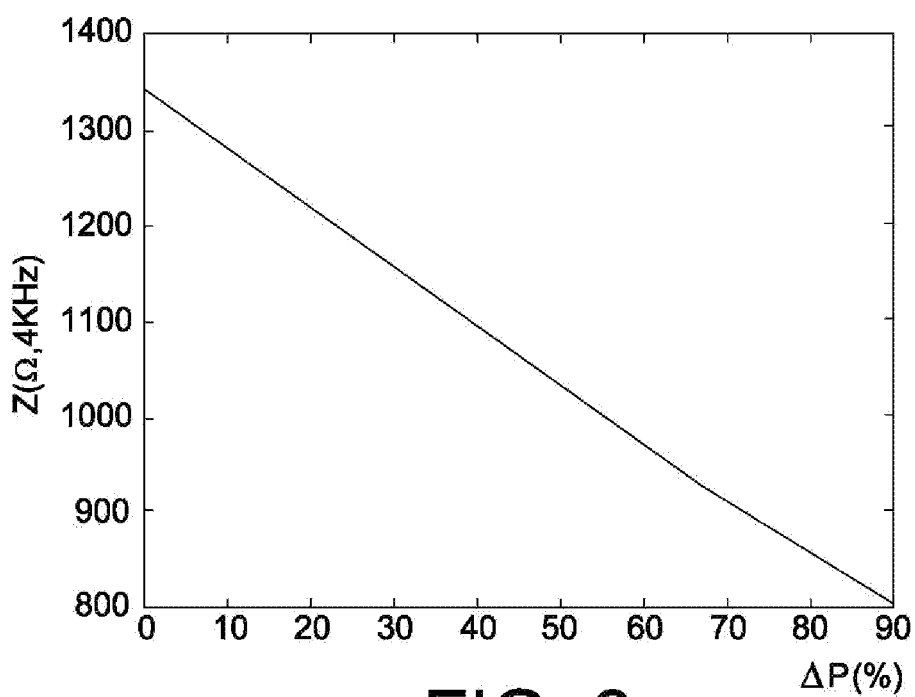


FIG. 6

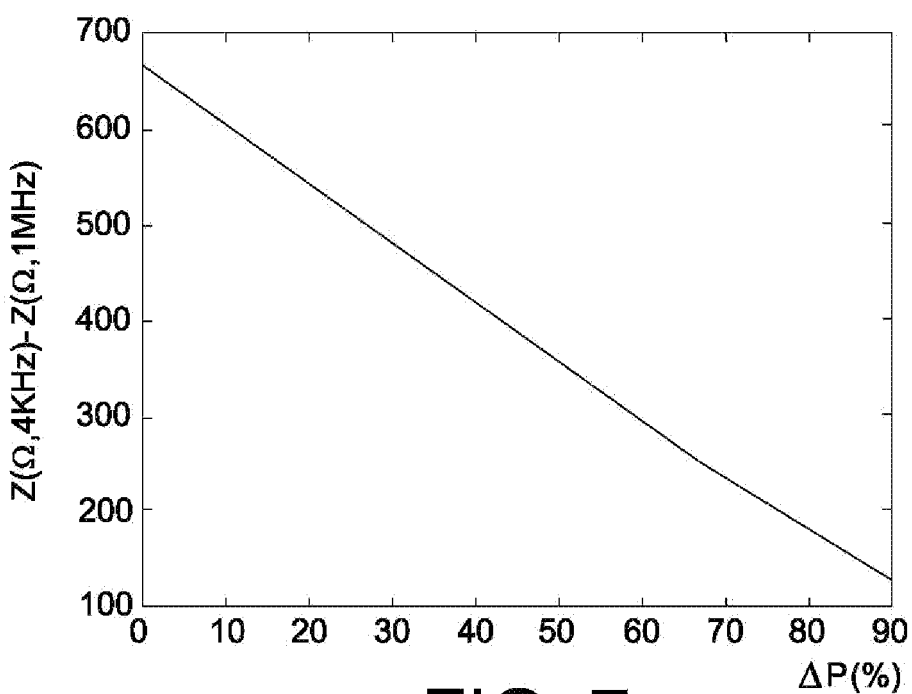


FIG. 7

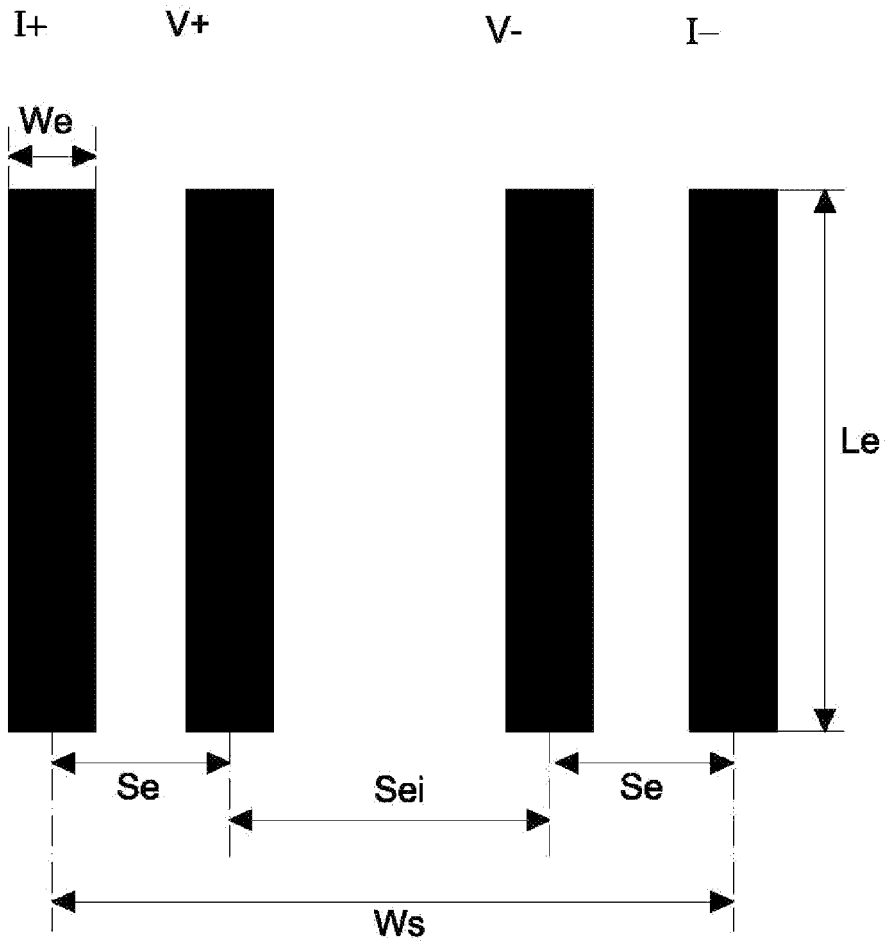


FIG. 8



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201030307

②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.03.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61B5/053** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	IVORRA A. et al. "Minimally invasive silicon probe for electrical impedance measurements in small animals", Biosensors & Bioelectronics, 15.12.2003, Elsevier, UK, vol. 19, nº 4, páginas 391-399.	1,2,8-12
A		3-7,13
Y	BIERMANN H et al. "Messung der elektrischen Impedanz an normalen und pathologischen Hornhäuten", Fortschritte der Ophthalmologie: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 1991, vol. 88, nº 1, páginas 17-20.	1,2,8-12
A	BENVENUTO A. et al. "Impedance microprobes for myocardial ischemia monitoring", 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings, octubre 2000, páginas 234-238.	1,2,8-12
A	ES 2324189 A1 (CSIC) 31.07.2009, todo el documento.	1
A	Base de datos BIOSIS/BIOSIS, AN PREV199396046087, WATANABE MAKIO et al. "Dielectric measurements on the rabbit cornea using a surface electrode", resumen, 1993.	1

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
12.12.2011

Examinador
A. Cárdenas Villar

Página
1/4

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

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, WPI, NPL, INSPEC, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 12.12.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1 - 12	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 3 - 7, 13	SI
	Reivindicaciones 1,2,8 - 12	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 se publica.

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	IVORRA A. et al. "Minimally invasive silicon probe for electrical impedance measurements in small animals", Biosensors & Bioelectronics, 15.12.2003, Elsevier, UK, vol. 19, nº 4, páginas 391-399.	
D02	BIERMANN H et al. "Messung der elektrischen Impedanz an normalen und pathologischen Hornhäuten", Fortschritte der Ophthalmologie: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, 1991, vol. 88, nº 1, páginas 17-20.	
D03	BENVENUTO A. et al. "Impedance microprobes for myocardial ischemia monitoring", 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings, octubre 2000, páginas 234-238.	
D04	ES 2324189 A1 (CSIC)	31.07.2009
D05	Base de datos BIOSIS/BIOSIS, AN PREV199396046087, WATANABE MAKIO et al. "Dielectric measurements on the rabbit cornea using a surface electrode", resumen, 1993.	

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

La solicitud de patente en estudio tiene una reivindicación independiente, la nº 1, que se refiere a un dispositivo sensor para determinar características funcionales de la córnea, que comprende un conjunto de microelectrodos dispuestos sobre un sustrato y cuya especial configuración permite el contacto simultáneo de dichos microelectrodos con la córnea y efectuar las medidas de la impedancia en grupos de cuatro (2 microelectrodos externos y dos internos).

Las reivindicaciones dependientes 2 - 12 se refieren a las características técnicas de la configuración del sensor y, especialmente, a las dimensiones de sus componentes.

La reivindicación 13 se refiere al dispositivo que incluye dicho sensor y un equipo de medida de impedancias multifrecuencial conectado a dicho sensor.

Tal y como aparecen redactadas actualmente las reivindicaciones la solicitud en estudio presenta novedad pero algunas de sus reivindicaciones (1, 2, 8, 9) ven afectada su actividad inventiva si consideramos la combinación de los documentos citados D02 y D01.

Así, en el documento D02 encontramos la descripción de un procedimiento especialmente diseñado para medir la impedancia en córneas normales y en córneas que presentan algún tipo de patología y que incluye un dispositivo específico de medida de la bioimpedancia de la córnea para establecer la correlación entre la impedancia y el grado de daño celular. Dicho dispositivo consiste en una cabeza sensora que dispone de dos electrodos integrados.

Por otra parte, el documento D01 describe un dispositivo para la medida mínimamente invasiva de la impedancia en tejidos vivos; dicho dispositivo consiste, específicamente, en cuatro microelectrodos de material metálico, concretamente platino, dispuestos sobre un sustrato de silicio.

Por tanto, a la luz de la información contenida en estos dos documentos analizados conjuntamente, se considera que para las reivindicaciones arriba mencionadas la solicitud tiene novedad pero carece de actividad inventiva según lo especificado en los artículos 6 y 8 de la Ley de Patentes.

Por otra parte, no se considera que las reivindicaciones dependientes 10 - 12 tengan actividad inventiva al tratarse, fundamentalmente, de una opción de diseño.

Los documentos D03 - D05 describen diferentes aspectos del estado de la técnica.