



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 337**

51 Int. Cl.:
C12N 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99928580 .2**
96 Fecha de presentación : **10.06.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1086214**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2001**

54 Título: **Dispositivos microaguja y métodos de su fabricación.**

30 Prioridad: **10.06.1998 US 95221**
21.05.1999 US 316229

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

73 Titular/es:
GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION
505 Tenth Street, Nw
Atlanta, Georgia 30332-0415, US

72 Inventor/es: **Prausnitz, Mark, R.;**
Henry, Sebastien;
Cros, Florent, Paul, Marcel;
Allen, Mark, G. y
McAllister, Devin, V.

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 356 337 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antecedentes de la Invención

5 Esta invención esta generalmente en el campo de los dispositivos para el transporte de moléculas terapéuticas o biológicas a través de barreras de tejidos, como para el suministro de medicamentos.

Numerosos medicamentos y agentes terapéuticos han sido desarrollados en la batalla contra enfermedades y trastornos. Sin embargo, una limitación frecuente de estos medicamentos es su suministro: cómo transportar medicamentos a través de barreras biológicas en el cuerpo (ej., la piel, la mucosa oral, barrera hematoencefálica), que normalmente no transportan medicamentos a tasas que sean terapéuticamente útiles u óptimas.

10 Los medicamentos son comúnmente administrados oralmente como pastillas o capsulas. Sin embargo, muchos medicamentos no pueden ser suministrados de forma efectiva de este modo, debido a la degradación en el tracto gastrointestinal y/o eliminación por el hígado. Además, algunos medicamentos no se pueden difundir de forma efectiva a través de la mucosa intestinal. El cumplimiento del paciente puede también ser un problema, por ejemplo, en terapias que requieren que las pastillas sean tomadas a intervalos particulares durante un tiempo prolongado.

15 Otra técnica común para el suministro de medicamentos a través de una barrera biológica es la utilización de una aguja, tal como las utilizadas en jeringas o catéteres estándar, para transportar medicamentos a través de la piel. Aunque eficaces para este propósito, las agujas generalmente causan dolor; lesiones locales en la piel en la zona de inserción; sangrado, lo cual incrementa el riesgo de transmisión de enfermedad; y una herida suficientemente grande para ser un sitio de infección. La retirada de los fluidos corporales, tales como para propósitos de diagnóstico, utilizando una aguja convencional tiene estas mismas desventajas. Las técnicas de aguja en general también requieren la administración por alguien capacitado en su utilización. La técnica de aguja es también indeseable para suministro controlado continuo de medicamentos a largo plazo.

20 De forma similar, los métodos actuales de toma de muestra de fluidos biológicos son invasivos y sufren de las mismas desventajas. Por ejemplo, las agujas no son preferidas para la utilización rutinaria frecuente, tal como la toma de muestras de glucosa en la sangre de un diabético o el suministro de insulina, debido a los daños vasculares causados por los frecuentes pinchazos. No hay metodologías alternativas actualmente en uso. Alternativas a la aguja propuestas requieren el uso láser o calor para crear un orificio en la piel, la cual es incomodo, costoso, o no deseable para uso repetido.

25 Una técnica alternativa de suministro es el parche transdérmico, que generalmente se basa en la difusión del medicamento a través de la piel. Sin embargo, este método no es útil para muchos medicamentos, debido a su escasa permeabilidad (i.e. propiedades de barrera eficaces) de la piel. La tasa de difusión depende en parte en el tamaño y hidrofiliidad de las moléculas de los medicamentos y el gradiente de concentración a través del estrato córneo. Pocos medicamentos tienen las propiedades fisicoquímicas necesarias para ser suministrados de forma efectiva a través de la piel por difusión pasiva. Iontoforesis, electroporación, ultrasonido, y calor (llamados sistemas activos) han sido utilizados en un intento de mejorar la tasa de suministro. Aunque proporcionando grados variables de mejora, estas técnicas no son adecuadas para todos los tipos de medicamentos, al no proporcionar el nivel de suministro deseado. En algunos casos, son también dolorosas y poco convenientes o poco practicas para el suministro continuo controlado del medicamento durante un periodo de horas o días. Se han hecho intentos de diseñar dispositivos alternativos para la transferencia activa de medicamentos, o analito a medir, a través de la piel.

30 US 5, 457, 041 describe una serie de micro-agujas que se extiende desde un sustrato de apoyo y que tiene partes en punta formadas y dimensionadas para (1) llevar una sustancia biológica y (2) perforar la superficie de un tejido objetivo y penetrar células objetivo dentro del tejido donde la sustancia biológica se transfiere desde la parte de la punta y se deposita dentro de las células objetivo.

35 Por ejemplo, U.S. Patent No. 5, 979, 326 a Godshall et al. y PCT WO 96/37256 por Silicon Microdevices, Inc. describen un aparato de suministro transdérmico de medicamento que incluye una porción de corte que tiene una pluralidad de microprotrusiones, las cuales tienen paredes laterales rectas, que se extienden desde un sustrato que esta en comunicación con un deposito de medicamento. En operación, las microprotrusiones penetran en la piel hasta que son limitadas por una región de tope del sustrato y luego son movidas paralelas a la piel para crear incisiones. Debido a que las microprotrusiones son arrastradas a través de la piel, el dispositivo crea una herida lo suficientemente grande como para ser un foco de la infección. Canales en el sustrato adyacente a las microprotrusiones permiten al medicamento desde el depósito fluir a la piel cerca del área afectada por las microprotrusiones. El simple hecho de crear una herida, en lugar de utilizar una aguja que transmite medicamento a través de un canal cerrado en el sitio de administración, también crea mas variabilidad en la dosis.

40 U.S. Patent No. 5, 250, 023 a Lee et al. describe un dispositivo de suministro transdérmico de medicamento, el cual incluye una pluralidad de agujas de piel que tienen un diámetro en el rango de 50 a 400 μ m. Las agujas de piel están soportadas en un sustrato de polímero hinchable con agua a través del cual una solución del medicamento penetra para contactar con la superficie de la piel. Una corriente eléctrica es aplicada al dispositivo para abrir las vías creadas por las agujas de piel, siguiendo su retirada de la piel al hincharse el sustrato de polímero.

PCT WO 93/17754 por Gross et al. describe otro dispositivo de suministro transdérmico de medicamento que incluye un alojamiento que tiene un depósito de medicamento líquido y una pluralidad de elementos tubulares para el transporte de medicamento líquido dentro de la piel. Los elementos tubulares pueden estar en forma de agujas huecas que tienen diámetros interiores de menos de 1mm y un diámetro exterior de 1.0 mm.

5 Mientras que cada una de estos dispositivos tiene un uso potencial, sigue habiendo una necesidad de mejores dispositivos de suministro de medicamento, que causen incisiones menores, suministren medicamento con mayor eficiencia (mayor suministro de medicamento por cantidad aplicada) y menos variabilidad de administración de medicamento, y/o sean más fáciles de utilizar.

10 Es por tanto un propósito de la presente invención proporcionar un dispositivo de microaguja para suministro transdérmico relativamente indoloro, controlado, seguro, conveniente de una variedad de medicamentos.

Es otro propósito de la presente invención proporcionar un dispositivo de microaguja para el muestreo controlado de fluidos biológicos de un modo mínimamente invasivo, indoloro, y de manera conveniente.

Es todavía otro propósito de la presente invención proporcionar una formación de microagujas huecas para su uso en el suministro o detección de medicamentos o fluidos biológicos o moléculas.

15 **Resumen de la Invención**

20 Se proporcionan dispositivos de microaguja para el transporte de moléculas, incluyendo medicamentos y moléculas biológicas, a través del tejido, y métodos de fabricación de los dispositivos. Los dispositivos de microaguja permiten el suministro o eliminación de fluidos del cuerpo a tasas clínicamente relevantes a través de la piel u otras barreras de tejido, con un mínimo o ningún daño, dolor, o irritación al tejido. Las microagujas pueden estar formadas de una variedad de materiales, incluyendo materiales poliméricos o metales biodegradables o no biodegradables. En una realización preferida, el dispositivo incluye un medio para asegurar temporalmente el dispositivo de microaguja a la barrera biológica para facilitar el transporte. El dispositivo preferentemente incluye además un medio para el control del fluido de material a través de las microagujas. Ejemplos representativos de estos medios incluyen el uso de membranas permeables, membranas impermeables fracturables, válvulas, y bombas, y medios eléctricos.

25 Son proporcionados métodos para la fabricación de microagujas porosas o de preferencia huecas. Un método preferido para la fabricación de una microaguja incluye la formación de un micromolde que tiene paredes laterales que definen la superficie exterior de la microaguja. El micromolde puede estar formado, por ejemplo, definiendo fotolitográficamente uno o más huecos en un sustrato, o por corte a base de láser (ya sea de forma serial o usando proyección litográfica) o utilizando un inserto de moldeo. En una realización preferida, el método incluye electrodeposición de las paredes laterales para formar la microaguja hueca, y luego retirada del micromolde de la microaguja.

30 El dispositivo de microaguja es útil para el suministro de material líquido dentro o a través de una barrera biológica como la piel, donde el material líquido es suministrado desde una o más cámaras en conexión fluida con al menos uno de las microagujas.

35 **Breve Descripción de los Dibujos**

FIG. 1 es una vista lateral en alzado de una realización preferida del dispositivo de microaguja insertado en la piel humana.

FIG. 2a-e son vistas laterales en sección de un método de fabricación de microagujas.

FIG. 3a-g son vistas laterales en sección de un método de fabricación de una microaguja hueca.

40 FIG. 4a-d son vistas laterales en sección ilustrando un método preferido para la fabricación de microagujas huecas.

FIG. 5a-d son vistas laterales en sección ilustrando un método preferido para la fabricación de microtubos de silicio huecos.

FIG. 6a-e son vistas laterales en sección ilustrando un método preferido para la fabricación de microtubos de metal huecos.

45 FIG. 7a-d son vistas laterales en sección ilustrando un método preferido para la fabricación de microagujas de metal afilado.

FIG. 8a-d son vistas laterales en sección ilustrando un método para la fabricación de microagujas afiladas utilizando moldes formados por láser.

Descripción Detallada de la Invención

50 **1. Barreras Biológicas**

Los dispositivos descritos aquí son útiles en el transporte de material dentro o través de barreras biológicas incluyendo la piel (o partes de la misma); la barrera hematoencefálica; tejido mucoso (ej., oral, nasal, ocular, vaginal, metral, gastrointestinal, respiratorio); vasos sanguíneos; vasos linfáticos; o membranas celulares (ej., para la introducción de material en el interior de una célula o células). Las barreras biológicas pueden estar en humanos u otro tipo de animales, así como en las plantas, insectos, u otros organismos, incluyendo bacterias, levaduras, hongos, y embriones.

Los dispositivos de microaguja pueden ser aplicados a los tejidos internamente con la ayuda de un catéter o un laparoscopio. Para ciertas aplicaciones, como para el suministro de medicamento a un tejido interno, los dispositivos pueden ser implantados quirúrgicamente.

El dispositivo de microaguja descrito en este documento es normalmente aplicado a la piel. El estrato corneo es la capa exterior, generalmente entre 10 y 50 células, entre 10 y 20 μm de espesor. A diferencia de otros tejidos en el cuerpo, el estrato corneo contiene "células" (llamadas queratinocitos) llenadas con paquetes de queratina y queratohialina entrecruzada rodeados por una matriz extracelular de lípidos. Es esta estructura la que se cree que da a la piel sus propiedades de barrera, la cual impide la administración transdérmica terapéutica de muchos medicamentos. Debajo de la capa córnea está la epidermis viable, la cual tiene entre 50 y 100 μm de espesor. La epidermis viable no contiene vasos sanguíneos, e intercambia metabolitos por difusión a y desde la dermis. Debajo de la epidermis viable esta la dermis, la cual tiene entre 1 y 3 mm de espesor y contiene vasos sanguíneos, linfáticos, y nervios.

2. El Dispositivo de Microaguja

Los dispositivos de microaguja descritos en este documento incluyen un sustrato; una pluralidad de microagujas según la reivindicación 1 y, opcionalmente, un depósito para el suministro de medicamentos o colección de analito, así como bomba(s), sensor(es), y/o microprocesador(es) para controlar las interacciones de los anteriores.

a. Sustrato

El sustrato del dispositivo puede ser construido de una variedad de materiales, incluyendo metales, cerámicos, semiconductores, orgánicos, polímeros, y compuestos. El sustrato incluye la base a la cual las microagujas se adjuntan o se forman integralmente. Un depósito debe también ser unido al sustrato.

b. Microaguja

Las microagujas del dispositivo pueden ser construidos de una variedad de materiales, incluyendo metales, cerámicos, semiconductores, orgánicos, polímeros, y compuestos. Materiales preferidos de construcción incluyen acero inoxidable de grado farmacéutico, oro, titanio, níquel, hierro, oro, estaño, cromo, cobre, aleaciones de los mismos o de otros metales, silicio, dióxido de silicio, y polímeros. Polímeros biodegradables representativos incluyen polímeros de ácidos hidroxi tales como ácido láctico y polilactida de ácido glicólico, poliglicolido, polilactida-co-glicolido, y copolímeros con PEG, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poliuretanos, poli(acido butírico), poli(acido valerico), y poli(lactida-co-caprolactona). Polímeros no biodegradables representativos incluyen policarbonato, ácido polimetacrílico, acetato de etileno, politetrafluoroetileno (TEFLONTM), y poliésteres.

Generalmente, las microagujas deben tener la resistencia mecánica para permanecer intactas durante el suministro de medicamentos, o para servir como conducto para la recogida de fluidos biológicos, mientras son insertadas en la piel, mientras permanecen en un lugar hasta por un número de días, y mientras se retiran. En realizaciones donde las microagujas son formadas de polímeros biodegradables, sin embargo, este requerimiento mecánico es menos riguroso, ya que las microagujas o puntas de las mismas puedan romperse, por ejemplo en la piel, y se biodegradan. No obstante, incluso una microaguja biodegradable aún necesita mantenerse intacta al menos el tiempo suficiente para que la microaguja sirva a su finalidad prevista (ej., su función de conducto). Por lo tanto, las microagujas biodegradables pueden proporcionar un mayor nivel de seguridad, comparado a los no biodegradables. Las microagujas deben ser esterilizadas utilizando métodos estándares.

Las microagujas pueden ser formadas de un sólido poroso, con o sin un revestimiento o porción exterior sellado, o hueco. Como aquí se usa, el término "poroso" significa que tiene poros o huecos a lo largo de al menos una parte de la estructura de la microaguja, suficientemente grandes y suficientemente interconectados para permitir el paso de líquido y/o materiales sólidos a través de la microaguja. Como se utiliza aquí, el término "hueco" significa que tiene uno o más orificios sustancialmente anulares o canales a través del interior de la estructura de la microaguja, que tienen un diámetro lo suficientemente grande para permitir el paso de líquido y/o materiales sólidos a través de la microaguja. Los orificios anulares pueden extenderse en la totalidad o una parte de la aguja en la dirección de la punta a la base, extendiéndose paralelos a la dirección de la aguja o ramificándose o saliendo en un lado de la aguja, según sea apropiado. Una microaguja porosa puede ser hueca. Un experto en la materia puede seleccionar la porosidad apropiada y/o características de orificio requeridas para aplicaciones específicas. Por ejemplo, uno puede ajustar el tamaño de los poros o el diámetro del orificio para permitir el paso del material particular a ser transportado a través del dispositivo de microaguja.

Las microagujas pueden tener conductos rectos o apuntados. Una microaguja hueca que tiene un diámetro sustancialmente uniforme, tal aguja no reduciéndose hasta un punto, es descrita aquí como un "microtubo". Como se

utiliza aquí, el termino “microaguja” incluye microtubos y agujas de sección decreciente a menos que se indique lo contrario. En una realización preferida, el diámetro de la microaguja es mayor al final de la base de la microaguja y disminuye hasta un punto en el extremo distal de la base. La microaguja puede también ser fabricada para tener un conducto que incluye una parte recta (no afilada) y una parte afilada.

5 Las microagujas pueden ser formadas con ejes que tienen una sección transversal circular en la perpendicular, o la sección transversal puede no ser circular. Por ejemplo, la sección transversal de la microaguja puede ser poligonal (ej., forma de estrella, cuadrada, triangular), oblonga, o de otra forma. El conducto puede tener uno o mas orificios. Las dimensiones transversales normalmente están entre unos 10 nm y 1 mm, preferiblemente entre 1 micra y 200 micras, y más preferiblemente entre 10 y 100 μm . El diámetro exterior esta normalmente entre 10 μm y unas 100 μm , y el diámetro interior esta normalmente entre unas 3 μm y unas 8 μm .

10 La longitud de las microagujas normalmente esta entre un 1 μm y un 1 mm, preferiblemente entre 10 micras y 500 micras, y mas preferiblemente entre 30 y 200 μm . La longitud es seleccionada según la aplicación particular, considerando una parte insertada y no insertada. Un conjunto de microagujas puede incluir una mezcla de microagujas que tienen, por ejemplo, varias longitudes, diámetros exteriores, diámetros interiores, formas transversales, y espacios entre las microagujas.

15 Las microagujas pueden ser orientadas perpendicularmente o en un ángulo respecto al sustrato. Preferiblemente, las microagujas están orientadas perpendicularmente al sustrato de modo que se proporciona una gran densidad de microagujas por unidad de superficie de sustrato. Un conjunto de microagujas puede incluir una mezcla de orientaciones de microaguja, alturas, u otros parámetros.

20 En una realización preferida del dispositivo, el sustrato y/o microagujas, así como sus componentes, son formados de materiales flexibles para permitir al dispositivo ajustarse al contorno de la barrera biológica, como lo es la piel, paredes de los vasos, o el ojo, a los cuales el dispositivo es aplicado. Un dispositivo flexible facilita penetración más consistente durante su utilización, ya que la penetración puede estar limitada por desviaciones en la superficie de fijación. Por ejemplo, la superficie de la piel humana no es plana debido a dermatoglifos (i.e. arrugas minúsculas) y

25 cabello.

c. Deposito

30 El dispositivo de microaguja puede incluir un depósito en comunicación con las microagujas. El deposito puede se adherido al sustrato por cualquier medio adecuado. En una realización preferida, el deposito se une a la parte posterior del sustrato (opuesta a las microagujas) alrededor de la periferia, utilizando un agente adhesivo (ej., pegamento). Puede también usarse un casquillo para facilitar la formación de un sellado hermético.

35 En una realización preferida, el depósito contiene medicamento, para el suministro a través de las microagujas. El depósito puede ser un vaso hueco, una matriz porosa, o una forma sólida que incluye medicamento que es transportado desde ellos. El depósito puede estar formado de una variedad de materiales que son compatibles con el medicamento o fluido biológico contenido en el mismo. Materiales preferidos incluyen polímeros naturales y sintéticos, metales, cerámicas, semiconductores, orgánicos, y compuestos.

40 El dispositivo de microaguja puede incluir una o una pluralidad de cámaras para el almacenamiento de materiales a ser suministrados. En la realización que tiene múltiples cámaras, cada una puede estar en conexión fluida con todas o una parte de las microagujas del conjunto de dispositivo. En una realización, al menos dos cámaras son utilizadas para contener el medicamento por separado (ej., un medicamento liofilizado, como una vacuna) y un vehículo para la administración (ej., suero fisiológico) con el fin de evitar o minimizar la degradación durante el almacenaje. Inmediatamente antes de la utilización, los contenidos de las cámaras son mezclados. La mezcla puede ser activada por cualquier medio, incluyendo, por ejemplo, ruptura mecánica (i.e. perforación o rotura), cambiando la porosidad, o degradación electroquímica de las paredes o de las membranas que separan las cámaras. En otra realización, un dispositivo único es utilizado para suministrar diferentes medicamentos, los cuales son almacenados de forma separada

45 en cámaras diferentes. En esta realización, la tasa de suministro de cada medicamento puede ser controlado de forma independiente.

50 En una realización preferida, el deposito debe estar en contacto directo con las microagujas y tener agujeros a través de los que el medicamento pueda salir del deposito y fluir en el interior de las microagujas huecas o porosas. En otra realización preferida, el deposito tiene agujeros que permiten transportar al medicamento fuera del deposito y sobre la superficie de la piel. Desde allí, el medicamento es transportado adentro la piel, ya sea a través de microagujas huecas o porosas, a lo largo de los lados de las microagujas sólidas, o a través de vías creadas por microagujas en la piel.

d. Componentes de Control de Transporte

55 El dispositivo de microaguja también debe ser capaz de transportar material a través de la barrera a una tasa útil. Por ejemplo, el dispositivo de microaguja debe ser capaz de suministrar medicamento a través de la piel a una tasa suficiente que sea terapéuticamente útil. El dispositivo puede incluir un alojamiento con estructuras microelectrónicas y otras estructuras micromecanizadas para controlar la tasa de suministro ya sea según un registro preprogramado o a

5 través de interfaz activa con el paciente, un profesional sanitario, o un biosensor. La tasa puede ser controlada manipulando una variedad de factores, incluyendo las características de la formulación del medicamento a ser suministrado (ej., su viscosidad, carga eléctrica, y composición química); las dimensiones de cada microaguja (ej., su diámetro exterior y el área de aberturas porosas o huecas); el número de microagujas en el dispositivo; la aplicación de una fuerza impulsora (ej., un gradiente de concentración, un gradiente de voltaje, un gradiente de presión); y la utilización de una válvula.

10 La tasa también puede ser controlada interponiéndose entre el medicamento en el depósito y la(s) abertura(s) en el extremo base de la microaguja materiales poliméricos u otros seleccionados por sus características de difusión. Por ejemplo, la composición del material y el espesor de la capa pueden ser manipulados utilizando métodos conocidos en la técnica para variar la velocidad de difusión del medicamento de interés a través del material, de este modo controlando el ritmo al que el medicamento fluye desde el depósito a través de la microaguja y adentro del tejido.

15 El transporte de moléculas a través de las microagujas pueden ser controlado o supervisado utilizando, por ejemplo, varias combinaciones de válvulas, bombas, sensores, actuadores, y microprocesadores. Estos componentes pueden ser producidos utilizando técnicas estándares de fabricación o microfabricación. Los actuadores que pueden ser útiles con los dispositivos de microaguja descritos en este documento incluyen microbombas, microválvulas, y posicionadores. En una realización preferida, se programa un microprocesador para controlar una bomba o válvula, de este modo controlar la velocidad de suministro.

20 El flujo de moléculas a través de las microagujas puede ocurrir basado en la difusión, acción capilar, o puede ser inducido utilizando bombas mecánicas convencionales o fuerzas de impulso no mecánicas, como electroósmosis o electroforesis, o convección. Por ejemplo, en electroósmosis, se colocan electrodos en la superficie de la barrera biológica, uno o más microagujas, y/o el sustrato adyacente a las agujas, para crear un flujo convectivo que lleva especies iónicas de carga opuesta y/o moléculas neutras hacia o dentro de la barrera biológica. En una realización preferida, el dispositivo de microaguja es utilizado en combinación con otro mecanismo que mejora la permeabilidad de la barrera biológica, por ejemplo incrementando la captación celular o la ruptura de la membrana, utilizando campos eléctricos, ultrasonidos, potenciadores químicos, virus en vacío, pH, calor y/o luz.

25 El paso de las microagujas, o el medicamento a ser transportado vía las microagujas, pueden ser manipulados conformando la superficie de la microaguja, o por selección del material que forman la superficie de la microaguja (que puede ser un revestimiento en vez de una microaguja en sí). Por ejemplo, uno o más ranuras en la superficie exterior de las microagujas pueden usarse para dirigir el paso del medicamento, particularmente en un estado líquido. Alternativamente, las propiedades de la superficie física de la microaguja pueden ser manipuladas ya sea para promover o inhibir el transporte de material a lo largo de la superficie de la microaguja, por ejemplo, controlando de hidrofiliidad o hidrofobicidad.

30 El flujo de moléculas puede ser regulado utilizando una amplia gama de válvulas o puertas. Estas válvulas pueden ser del tipo que son abiertas y cerradas de forma selectiva y repetitiva, o pueden ser de tipos de un solo uso. Por ejemplo, en un dispositivo desechable de suministro de medicamento de un solo uso, una barrera fracturable o una puerta de una vía puede ser instalada en el dispositivo entre el depósito y a abertura de las microagujas. Cuando están listas para su utilización, la barrera puede romperse o la puerta abrirse para permitir el flujo a través de las microagujas. Otras válvulas o puertas usadas en los dispositivos de microaguja pueden ser activadas térmicamente, electroquímicamente, mecánicamente, o magnéticamente para de forma selectiva iniciar, modular, o detener el flujo de moléculas a través de las agujas. En una realización preferida, el flujo es controlado utilizando una membrana limitante de caudal como una "válvula".

Los dispositivos de microaguja pueden además incluir un caudalímetro u otros medios para controlar el flujo a través de las microagujas y coordinar el uso de las bombas y válvulas.

e. Sensores

45 Sensores útiles pueden incluir sensores de presión, temperatura, químicos, y/o campos electromagnéticos. Los biosensores pueden ser localizados en la superficie de la microaguja, dentro de una microaguja hueca o porosa, o dentro de un dispositivo en comunicación con el tejido del cuerpo a través de la microaguja (sólida, hueca, o porosa). Estos biosensores de microaguja pueden incluir cuatro clases de transductores principales: potenciométrico, amperométrico, óptica, y fisicoquímico. Un sensor amperométrico controla corrientes generadas cuando los electrones son intercambiados entre un sistema biológico y un electrodo. Los sensores de la glucosa en la sangre son frecuentemente de este tipo.

55 La microaguja puede funcionar como un conducto para fluidos, solutos, carga eléctrica, luz, u otros materiales. En una realización, las microagujas huecas pueden ser llenadas con una sustancia, como un gel, que tiene una funcionalidad de detección asociada a ella. En una aplicación para detección basada en la unión a un sustrato o reacción mediada por un enzima, el sustrato o enzima puede ser inmovilizado en el interior de la aguja, la cual será especialmente útil en una aguja porosa para crear una aguja/sensor integral.

Guías de onda pueden ser incorporadas dentro del dispositivo de microaguja para dirigir la luz a una ubicación específica, o para la detección, por ejemplo, utilizando medios tales como un colorante de pH para evaluación de color.

De forma similar, calor, electricidad, luz u otras formas eléctricas pueden ser transmitidas de forma precisa para directamente estimular, dañar, o curar un tejido o un intermediario específico (ej., eliminar tatuajes para las personas de piel oscura), o con fines de diagnostico, tales como la medida de la glucosa de la sangre basada en espectros de IR o por medios de cromatografía, la medición de un cambio de color en la presencia de la glucosa oxidada inmovilizada en combinación con un sustrato apropiado.

f. Características de Unión

Un collar o brida también puede ser proporcionado con el dispositivo, por ejemplo, alrededor de la periferia del sustrato o la base. Preferiblemente se acopla al dispositivo, pero alternativamente puede formarse como una parte integral del sustrato, por ejemplo formando microagujas solo cerca del centro de un sustrato "sobredimensionado". El collar puede también proceder de otras partes del dispositivo. El collar puede proporcionar una interfaz para acoplar el conjunto de microaguja al resto del dispositivo, y puede facilitar el manejo de dispositivos más pequeños.

En una realización preferida, el dispositivo de microaguja incluye un adhesivo para asegurar de forma temporal el dispositivo a la superficie de la barrera biológica. El adhesivo puede estar esencialmente en cualquier parte del dispositivo para facilitar el contacto con la barrera biológica. Por ejemplo, el adhesivo puede estar en la superficie del collar (mismo lado que las microagujas), en la superficie del sustrato entre las microagujas (cerca de la base de las microagujas), o una combinación de ambas.

g. Dispositivo de Transdérmico Microaguja

FIG. 1 es una vista en alzado lateral de un esquema de una realización preferida del dispositivo de microaguja insertado en la piel. El dispositivo 10 incluye una parte superior o sustrato 11 de la cual sobresale una pluralidad de microagujas 12. La altura de la parte superior 11 es entre unos 1 μm y 1 cm, y la anchura de la parte superior es entre unos 1 mm y 10 cm. La parte superior 11 del dispositivo puede ser maciza o hueca, y puede incluir múltiples compartimientos. En una realización preferida para el suministro de medicamento, la parte superior 11 contiene uno o mas medicamentos a ser suministrados. Es también preferido que la parte superior incluya uno o mas sensores y/o un aparato (ej., bomba o electrodo) para impulsar (proveer/dirigir la fuerza) el transporte del medicamento u otras moléculas.

La altura (o longitud) de las microagujas 12 generalmente es entre cerca de 10 μm y 1 mm. El diámetro y la longitud afectan tanto al dolor como las propiedades funcionales de las agujas. En aplicaciones transdérmicas, la "profundidad de inserción" de las microagujas 12 es preferiblemente menor que unos 100 μm y más preferiblemente unos 30 μm , de modo que la inserción de las microagujas 12 en la piel a través del estrato córneo 14 no penetra mas allá de la epidermis 16 en la dermis 18 (como se describe abajo), de este modo evitando entrar en contacto con los nervios y reduciendo el potencial de causar dolor. En tales aplicaciones, la longitud real de las microagujas puede ser mas larga, ya que la parte de las microagujas distal de la punta no puede ser insertada en la piel; la longitud no insertada depende del diseño y configuración del dispositivo en particular. La altura o longitud real (total) de las microagujas 12 debe ser igual a la profundidad de inserción mas la longitud no insertada.

El diámetro de cada microaguja 12 generalmente es entre unos 10 nm y 1 mm, y de preferencia deja un agujero residual (después de la inserción y retirada de la microaguja) de menos de unos 1 μm , para evitar hacer un hueco permitiría que las bacterias entren en la penetración de la herida. El diámetro real de la microaguja debería ser mas grande que 1 μm , ya que es probable que el agujero se contraiga tras la retirada de la microaguja. El diámetro de la microaguja 12 mas preferible es entre unos 1 μm y 100 μm . Las microagujas 12 pueden ser porosas, y pueden incluir uno o mas agujeros conectados a la parte superior 11.

3. Métodos de Fabricación de Dispositivos de Microaguja

Los dispositivos de microaguja están hechos por procesos de microfabricación, creando estructuras mecánicas pequeñas en silicio, metal, polímeros, y otros materiales. Estos procesos de microfabricación están basados en métodos bien establecidos utilizados para hacer circuitos integrados, paquetes electrónicos y otros dispositivos microelectronicos, aumentados por métodos adicionales utilizados en el campo de micromecanización. Los dispositivos de microaguja pueden tener dimensiones tan pequeñas como unos pocos nanómetros y pueden ser producido en masa a bajo costo por unidad.

a. Procesos de Microfabricación

Los procesos de microfabricacion que pueden ser usados en la fabricación de las microagujas descritas en este documento incluyen litografía; técnicas de grabado, como la química húmeda, seca, y la eliminación fotorresistente; oxidación térmica del silicio, galvanoplastia y recubrimiento no electrolítico; procesos de difusión, como difusión de boro, fósforo, arsénico, y antimonio; implantación de iones, deposición de película, como evaporación (incandescencia, haz de electrones, flash, y sombreado y cobertura escalonada), pulverización catódica, deposición química de vapor (CVD), epitaxia (fase vapor, fase líquida, y haz molecular), galvanoplastia, serigrafía, laminación, estereolitografía, mecanizado láser, y la ablación con láser (incluyendo la ablación de proyección). Véase en general Jaeger, Introducción a la Fabricación Microelectrónica (Addison-Wesley Publishing Co., Reading MA 1988); Runyan, et al., Tecnología de Procesamiento de Semiconductor de Circuito Integrado (Addison-Wesley Publishing Co., Reading MA 1990);

Procedentes de la Conferencia de Sistemas Mecánicos Micro Electrónicos IEEE 1987-1998; Rai-Choudhury, ed., Manual de Microlitografía, Micromaquinado y Microfabricación (SPIE Optical Engineering Press, Bellingham, WA 1997).

Los siguientes métodos son preferidos para la fabricación de las microagujas.

i. grabado electroquímico de silicio

5 En este método, se usa el grabado electroquímico de silicio sólido a silicio poroso para crear redes de silicio extremadamente finas (en el orden de $0.01 \mu\text{m}$) los cuales pueden ser utilizadas como estructuras de perforación. Este método utiliza anodización electrolítica de silicio en ácido fluorhídrico acuoso, potencialmente en combinación con luz, para grabar canales en el silicio. Variando la concentración de dopaje de la oblea de silicio a ser grabada, el potencial electrolítico durante la grabación, la intensidad de la luz incidente, y la concentración de electrolitos, el control sobre la estructura de poro final se puede lograr. El material no grabado (i.e. el silicio sobrante) forma las microagujas. Este método ha sido utilizado para producir estructuras irregulares de tipo de aguja midiendo decenas de nanómetros en anchura.

ii. grabado por plasma

15 Este proceso utiliza grabado profundo por plasma de silicio para crear microagujas con diámetros en el orden de $0.1 \mu\text{m}$ o más grandes. Las agujas son diseñadas de forma directa utilizando fotolitografía, en vez de en forma indirecta controlando el voltaje (como en el grabado electroquímico), así proporcionando mayor control sobre la geometría final de la microaguja.

20 0056 En este proceso, un material de enmascaramiento adecuado (ej., metal) es depositado sobre un sustrato de obleas de silicio y diseñado en puntos que tienen el diámetro de las microagujas deseadas. La oblea es sometida a un plasma cuidadosamente controlado basado en químicas de fluor/oxígeno para grabar zanjas muy profundas, de alta relación de aspecto en el silicio. Ver ej., Jansen, et al., "The Black Silicon Method IV: The Fabrication of Three-Dimensional Structures in Silicon with High Aspect Ratios for Scanning Probe Microscopy and Other Applications," IEEE Proceedings of Micro Electro Mechanical Systems Conference, pp. 88-93 (1995). Esas regiones protegidas por la máscara de metal permanecen y forman las agujas. Este método es adicionalmente descrito en el Ejemplo 1 a continuación.

iii deposición electrolítica

30 En este proceso, una capa de metal es primero evaporada sobre un sustrato plano. Una capa es luego depositada sobre el metal para formar un molde impreso lo que deja una región expuesta al metal en la forma de las agujas. Por galvanoplastia en las regiones expuestas de la capa de punto de metal, el molde encerrado por resina fotosensible puede ser llenado con material de galvanoplastia. Finalmente, el sustrato y el molde de resina fotosensible se eliminan, dejando el conjunto de microaguja terminado. Las microagujas producidas por este proceso generalmente tienen diámetros en el orden de $1 \mu\text{m}$ o más grandes. Ver ej., Frazier, et al., "Two dimensional metallic microelectrode arrays for extracellular stimulation and recording of neurons", IEEE Proceedings of the Micro Electro Mechanical Systems Conference, pp. 195-200 (1993).

35 *iv otros procesos*

40 Otro método para la formación de microagujas hechos de silicio u otros materiales es la utilización de técnicas de microfabricación tales como la fotolitografía, grabado por plasma, o ablación con láser para hacer una forma de molde (A), transfiriendo esa forma de molde a otros materiales usando técnicas estándar de transferencia de molde, tal como estampado o moldeo por inyección (B), y reproduciendo la forma del molde original (A) utilizando el molde de nueva creación (B) para producir las microagujas finales (C). Alternativamente, la creación de la forma de molde (A) puede ser omitida y el molde (B) podría ser microfabricado directamente, el cual podría ser luego utilizado para crear las microagujas finales (C).

0059 Otro método de formación de microagujas de silicio sólido es utilizando crecimiento epitaxial en sustratos de silicio, como es utilizado por Containerless Research, Inc. (Evanston, Illinois, USA) para sus productos.

45 **b. Microagujas Huecas o Porosas**

En una realización preferida, las microagujas son hechas con poros u otras vías por las cuales el material puede ser transportado. Las siguientes descripciones resumen métodos representativos para la fabricación de microagujas huecas o porosas.

i. microagujas porosas

50 En vez de tener un solo hueco bien definido a lo largo de la aguja, las agujas porosas son llenadas con una red de canales o poros los cuales permiten la conducción de fluido o de energía a través del conducto de la aguja. Se ha visto que por una adecuada oxidación electroquímica del silicio, pueden ser formadas matrices de poros con alta proporción de aspecto y un rango de diferentes regímenes de tamaño de poros; estos regímenes de poros son definidos como (1) régimen microporoso con un promedio de las dimensiones de los poros menor que 2 nm , (2) régimen

microporoso con promedio de tamaños de poros de entre 2 nm y 50 nm, y (3) régimen microporoso con poros mayores que 50 nm. Se esperan que los regímenes mesoporosos y macroporosos sean los más útiles en el suministro de medicamento. Dos enfoques de agujas porosas están generalmente disponibles, o bien (a) la oblea de silicio primero se hace porosa y luego se graba como se describe abajo para formar las agujas o (b) microagujas sólidas se graban y luego se hacen porosas, por ejemplo, por medios de oxidación electroquímica, tales como la anodización de un sustrato de silicio en un electrolito de ácido fluorhídrico. La distribución de tamaño de la estructura porosa grabada es altamente dependiente de varias variables, incluyendo tipo de dopaje y condiciones de iluminación, como se detalla en Lehman, "Porous Silicon-A New Material for MEMS", IEEE Proceedings of the Micro Electro Mechanical Systems Conference, pp. 1-6 (1996). Pueden formarse polímero poroso o microagujas metálicas, por ejemplo, micromoldeando un polímero que contiene un material volatilizable o lixiviable, como una sal volátil, dispersada en el polímero o metal, y luego volatilizando o lixiviando el material disperso, dejando un matriz de polímero poroso en forma de una microaguja.

ii. agujas huecas

Matrices tridimensionales de microagujas huecas pueden ser fabricadas, por ejemplo, usando combinaciones de procesos de grabado en seco (Laermer, et al., "Bosch Deep Silicon Etching: Improving Uniformity and Etch Rate for Advanced MEMS Applications," Micro Electro Mechanical Systems, Orlando, F1, USA, (Jan. 17-21, 1999); Despont et al., "High- Aspect-Ratio, Ultrathick, Negative-Tone Near-UV Photoresist for MEMS", Proc. of IEEE 10th Annual International Workshop on MEMS, Nagoya, Japan, pp. 518-522 (Jan. 26-30, 1997)); creación de micromolde en polímeros definidos litográficamente y/o por ablación láser y galvanoplastia de flanco selectivo; o técnicas de micromoldeado directas utilizando transferencias de molde de epoxi.

Uno o mas vías diferentes y continuas son creadas a través del interior de las microagujas. En una realización preferida, la microaguja tiene una sola vía anular a lo largo del eje central de la microaguja. Esta vía puede alcanzarse inicialmente grabando químicamente o físicamente los agujeros en el material y luego grabando las microagujas alrededor del agujero. Alternativamente, las microagujas y sus agujeros puede hacerse simultáneamente o los agujeros pueden grabarse en microagujas existentes. Como otra opción, se puede hacer una forma o molde de microaguja, luego se recubre, y luego se graba, dejando solo la cubierta exterior para formar una microaguja hueca. Pueden formarse revestimientos ya sea por deposición de una película o por oxidación de las microagujas de silicio a un espesor determinado, seguido por la eliminación del silicio interior. También, pueden ser creados agujeros desde la parte trasera de la oblea a la parte inferior de las agujas huecas utilizando un alineamiento infrarrojo de adelante a atrás seguido por el grabado de la parte posterior de la oblea.

30 a. microagujas de silicio

Un método para la fabricación de la aguja hueca es reemplazar la mascara maciza utilizada en la formación de agujas sólidas por una mascara que incluye una forma maciza con una o mas regiones interiores de la forma maciza eliminada. Un ejemplo es una mascara "en forma de donut". Utilizando este tipo de mascara, regiones interiores de la aguja son grabadas simultáneamente con sus paredes laterales. Debido al grabado lateral de las paredes laterales interiores de la aguja, esto puede no producir paredes lo suficientemente agudas. En tal caso, dos grabados por plasma pueden utilizarse, uno para formar las paredes exteriores de la microaguja (i.e. el grabado "estándar"), y uno para formar el núcleo hueco interior (que es un grabado extremadamente anisotrópico, como en el grabado "ICP" de plasma acoplado inductivamente). Por ejemplo, el grabado ICP puede ser utilizado para formar la región interior de la aguja seguido por un segundo paso de fotolitografía y un grabado estándar para formar las paredes exteriores de la microaguja. FIG. 2a representa una oblea de silicio 82 con una capa diseñada fotorresistente 84 en la parte superior de la oblea 82. La oblea 82 es grabada de forma anisotrópica (FIG. 2b) para formar una cavidad 86 en su espesor total (FIG. 2c). La oblea 82 es luego revestida con una capa de cromo 88 seguida por una segunda capa fotorresistente 90 diseñada de modo que cubra la cavidad 86 y forme una máscara circular por subsecuente grabado (FIG. 2d). La oblea 82 es luego grabada por un grabado estándar para formar las paredes exteriores afiladas 92 de la microaguja (FIG. 2e).

Alternativamente, esta estructura puede lograrse sustituyendo la mascara de cromo utilizada para las microagujas sólidas descritas en el Ejemplo 1 por una capa de nitruro de silicio 94 en el sustrato de silicio 95 cubierta con cromo 96, depositada como se muestra en la FIG. 3aa y diseñado como se muestra en la FIG. 3b. Las microagujas macizas son luego grabadas como se describe en el Ejemplo 1 como muestra la FIG. 3c, el cromo 96 es pelado (FIG. 3d), y el silicio 95 es oxidado para formar una capa delgada de dióxido de silicio 97 en todas las superficies de silicio expuestas (FIG. 3e). La capa de nitruro de silicio 94 evita la oxidación de la punta de la aguja. La capa de nitruro de silicio 94 se pela luego (FIG. 3f) dejando silicio expuesto en la punta de la aguja y silicio cubierto de óxido 97 por todas las partes restantes. La aguja es luego expuesta a un plasma ICP que selectivamente graba los flancos interiores del silicio 95 de un modo altamente anisotrópico para formar el agujero interior de la aguja (FIG. 3g).

Otro método utiliza las agujas macizas de silicio descritas previamente como "formas" alrededor de las cuales son depositadas las estructuras reales de la aguja. Después de la deposición, las formas son grabadas, obteniendo las estructuras huecas. Las agujas de sílice o las agujas de metal pueden formarse utilizando métodos diferentes. Las agujas de sílice pueden formarse creando estructuras de aguja similares a las agujas ICP descritas arriba antes de la oxidación descrita anteriormente. Las obleas son luego oxidadas a un espesor controlado, formando una capa en el conducto de la forma de aguja la cual eventualmente llega a ser la microaguja hueca. El nitruro de silicio es luego

pelado y el núcleo del silicio selectivamente grabado (ej., en una solución alcalina húmeda) para formar una microaguja hueca de sílice.

En una realización preferida, se hace una matriz de microtubos de silicio huecos utilizando grabado profundo de iones reactivos combinado con un proceso modificado de silicio negro en un grabador convencional de iones reactivos, como se describe en el Ejemplo 3 abajo. Primero, se diseñan formaciones de agujeros circulares mediante resina fotosensible en SiO₂, tal como una oblea de silicio. Luego el silicio puede ser grabado utilizando grabado profundo por iones reactivos (DRIE) en un reactor de plasma acoplado inductivamente (ICP) para grabar agujeros verticales profundos. La resina fotosensible fue luego eliminada. A continuación, un segundo paso de fotolitografía conforma la capa de SiO₂ restante en círculos concéntricos a los agujeros, dejando mascararas de oxido en forma de anillo rodeando los agujeros. La resina fotosensible es luego eliminada y la oblea de silicio otra vez grabada en profundidad por silicio, de modo que los agujeros son grabados completamente a través de la oblea (dentro del anillo de SiO₂) y simultáneamente el silicio es grabado alrededor del anillo de SiO₂ dejando un cilindro.

Este último proceso puede variar para producir microagujas afiladas huecas. Después de que se fabrica una matriz de agujeros como se describe arriba, la resina fotosensible y las capas de SiO₂ son reemplazadas con anillos de cromo pulverizados conformales DC. El segundo grabado ICP es reemplazado con un grabado por plasma SF₆/O₂ en un grabador de iones reactivos (RIE), lo cual da como resultado flancos exteriores pendientes positivamente. Henry, et al., "Micromachined Needles for the Transdermal Delivery of Drugs," Micro Electro Mechanical Systems, Heidelberg, Germany, pp. 494-498 (Jan. 26-29, 1998).

b. microagujas de metal

Agujas de metal pueden formarse por deposición en fase de vapor de capas de metal apropiado en formas de agujas sólidas, que pueden estar hechas de silicio utilizando las técnicas descritas arriba, o que puede formarse utilizando otras técnicas de moldeo estándares como estampado o moldeo por inyección. Los metales son eliminados selectivamente de las puntas de las agujas utilizando técnicas de pulido electrolítico, en las cuales un potencial anódico aplicado en una solución electrolítica causará la disolución de metales mas rápidamente en puntos afilados, debido a la concentración de líneas de campo eléctrico en los puntos afilados. Una vez que las formas de agujas de silicio subyacente han sido expuestas en las puntas, el silicio es selectivamente grabado para formar estructuras de agujas huecas metálicas. Este proceso podría también ser utilizado para hacer agujas huecas hechas de otros materiales depositando un material distinto del metal en las formas de aguja y siguiendo el procedimiento descrito arriba.

Un método preferido para la fabricación de microagujas de metal huecas utiliza técnicas de técnicas de recubrimiento de micromoldes, los cuales son descritos como sigue y en los Ejemplos 4 y 5. En un método para la fabricación de microtubos de metal, que no requiere grabado de silicio en seco, un molde foto-definido se produce en primer lugar, por ejemplo, por moldeo rotativo de una capa gruesa, normalmente 150 μ m, de un epoxi (ej., SU-8) sobre un sustrato que ha sido recubierto con una delgada capa de protección, normalmente unos 10 a 50 nm. Matrices de agujeros cilíndricos son luego definidas de forma fotolitografica a través de la capa epoxi, la cual normalmente es de unos 150 μ m de espesor. (Despont, et al., "High-Aspect-Ratio, Ultrathick, Negative-Tone Near-UV Photoresist for MEMS," Proc. of IEEE 10th Annual International Workshop on MEMS, Nagoya, Japan, pp. 518-522 (Jan. 26-30, 1997)). El diámetro de estos agujeros cilíndricos define el diámetro exterior de los tubos. La superficie superior del sustrato, la capa de protección, es luego eliminada parcialmente en la parte inferior de los agujeros en la resina fotosensible. El método exacto elegido depende de la elección del sustrato. Por ejemplo, el proceso se ha realizado de forma exitosa en sustratos de silicio y de vidrio (en los que la superficie superior es grabada utilizando técnicas de grabado isotropico húmeda o en seco) y sustratos con placa de circuito impreso revestida de cobre. En el último caso, el cobre laminado es eliminado de forma selectiva utilizando grabado húmedo. Luego una capa de puntos, como Ti/Cu/Ti (ej., 30 nm/200 nm/30 nm), es depositada por pulverización catódica DC conformemente sobre la superficie superior del molde de epoxi y sobre los flancos de los agujeros cilíndricos. La capa de puntos debe aislada eléctricamente del sustrato. Subsecuentemente, uno o mas metales o aleaciones electrodepositables, como Ni, NiFe, Au, Cu, o Ti, son electrodepositados sobre la capa de puntos. El epoxi que rodea es luego eliminado, dejando microtubos en las cuales cada uno tiene un agujero anular interior que se extiende a través del metal base que soporta los tubos. La proporción y duración de la galvanoplastia es controlada con el fin de definir el espesor de la pared y el diámetro interior de los microtubos. En una realización, este método fue utilizado para producir microtubos que tienen una altura de entre unos 150 y 250 μ m, un diámetro exterior de entre unos 40 y 120 μ m, y un diámetro interior de entre unos 30 y 110 μ m (i.e. con un espesor de pared de 10 μ m). En una matriz típica, los microtubos tienen una separación entre centros de tubos de unos 150 μ m, pero puede variar dependiendo en la densidad deseada de la aguja.

Una variación de este método es preferida para la formación de microagujas afiladas. Como se describe arriba, la fotolitografía deja agujeros en el epoxi que tienen flancos verticales, de modo que los conductos resultantes de las microagujas son rectos, y no afilados. Esta limitación de flanco vertical puede ser superada moldeando una estructura 3D preexistente, i.e., un inserto de moldeo. La eliminación subsiguiente del inserto de moldeo deja un molde que puede ser de superficie metalizada similar a los agujeros producidos por fotolitografía descritos arriba.

Alternativamente, flancos no verticales pueden ser producidos directamente en el molde polimérico en el que la galvanoplastia se llevará a cabo. Por ejemplo, resinas fotosensibles convencionales conocidos en la materia pueden ser expuestas y desarrolladas de tal forma como para tener la superficie inmediatamente adyacente a la mascara mas

ancha que la otra superficie. Resinas fotosensibles especializadas en escalas de grises en combinación con mascarar en escala de grises pueden lograr el mismo efecto. Moldes de ablación por láser pueden también ser fabricados con flancos afilados, ej., por ajuste óptico del haz (en el caso de fabricación del agujero en serie) o del retículo o molde durante la ablación (en el caso de la ablación por proyección).

5 Para formar microagujas huecas afiladas, el inserto de moldeo es una matriz de microagujas de silicio sólidas, formadas como se describe en Henry, et al., "Micromachined Needles for the Transdermal Delivery of Drugs," Micro Electro Mechanical Systems, Heidelberg, Germany, Jan. 26-29, pp. 494-498 (1998). Primero, una capa de un material, como un epoxi (ej., SU-8 o un polidimetilsiloxano ("PDMS")), se moldea por rotación sobre la matriz de las microagujas de silicio para cubrir completamente toda la matriz. El epoxi se instala durante el precalentado para crear una superficie plana por encima de las puntas de las agujas de silicio; el material es luego precalentado totalmente, reticulado fotolitográficamente, y postcalentado.

10 La superficie superior del epoxi es luego grabada, por ejemplo con un plasma O_2/CHF_3 , hasta que las puntas de las agujas son expuestas, preferiblemente dejando entre unos 1 a 5 μm de punta sobresaliendo del epoxi. El silicio es luego eliminado selectivamente, por ejemplo utilizando un plasma SF_6 o una solución HNO_3/HF . El micromolde de epoxi sobrante es el negativo de las microagujas y tiene un agujero de diámetro pequeño donde la punta de la microaguja antes sobresalía.

15 Luego de la eliminación del silicio, una capa de puntos, como Ti-Cu-Ti, es depositada por pulverización catódica sobre el micromolde de epoxi. Siguiendo el mismo proceso de secuencia descrito para los microtubos de metal huecos, uno o mas metales o aleaciones electrodepositables, como Ni, NiFe, Au, o Cu, son electrodepositados sobre la capa de puntos. Finalmente, el epoxi es eliminado, por ejemplo utilizando un plasma O_2/CHF_3 , dejando una matriz de microagujas de metal huecas. Una ventaja de utilizar PDMS en esta aplicación es que el micromolde puede ser físicamente eliminado del inserto de moldeo de silicio por medios mecánicos, como la exfoliación, sin dañar el inserto de moldeo de silicio, así permitiendo que el inserto de moldeo de silicio sea reutilizado. Además, las microagujas electrodepositadas pueden ser eliminadas del molde PDMS por medios mecánicos, por ejemplo por exfoliación, de este modo permitiendo también al PDMS ser reutilizado. En una realización preferida, este método es utilizado para producir microagujas que tienen una altura de entre unos 150 y 250 μm , un diámetro exterior de entre unos 40 y 120 μm , y un diámetro interior de entre unos 50 y 100 μm . En una matriz típica, los microtubos tienen un espesor de separación entre centros de tubos de unos 150 μm , pero puede variar dependiendo de la densidad deseada de la aguja. Las microagujas son de 20 150 μm de altura con un diámetro de base de 80 μm , un diámetro de punta de 10 μm , y una separación entre agujas de 150 μm .

c. microagujas de dióxido de silicio

Las microagujas huecas formadas de dióxido de silicio se pueden hacer oxidando la superficie de las formas de las microagujas de silicio (como se describe arriba), en vez de depositar un metal y luego grabar las formas de agujas sólidas para dejar las estructuras huecas de dióxido de silicio. Este método es ilustrado en la FIG. 4a-4d. FIG. 4 a muestra una matriz 24 de formas de agujas 26 con máscaras 28 en sus puntas. En la FIG. 4b, las formas de las agujas 26 han sido cubiertas con una capa 30 de metal, dióxido de silicio u otro material. FIG. 4c muestra las formas de las agujas cubiertas 26 con las mascarar 28 eliminadas. Finalmente, en la FIG. 4d, las formas de las agujas 26 han sido grabadas ,dejando agujas huecas 30 hechas de metal, dióxido de silicio, u otros materiales.

40 En una realización, se proporcionan microagujas huecas o porosas con ranuras longitudinales u otras modificaciones a la superficie exterior de las microagujas. Las ranuras, por ejemplo, deberían ser útiles para dirigir el flujo de las moléculas a lo largo de la parte exterior de las microagujas.

d. microagujas de polímero

En un método preferido, las microagujas poliméricas se hacen utilizando moldes microfabricados. Por ejemplo, los moldes de epoxi se pueden hacer como se describe arriba y pueden ser aplicadas técnicas de moldeo por inyección para formar las microagujas en los moldes (Webwe, et al., "Micromoldeado – una poderosa herramienta para la producción a gran escala de microestructuras de precisión", Proc. SPIE – International Soc. Optical Engineer. 2879,156-167 (1996); Schiff, et al., "Fabricación de elementos de inserto replicados en alta precisión para estructuras de plataformas micro ópticas" Proc. SPIE - International Soc. Optical Engineer. 3513, 122-134 (1998). Estas técnicas de micromoldeado son preferidas a otras técnicas descritas en este documento, ya que puedan proporcionar replicas relativamente menos costosas, i.e. menor costo de producción en masa. En una realización preferida, el polímero es biodegradable.

4. Aplicaciones del Dispositivo de Microaguja

El dispositivo podrá ser utilizado para uso único o múltiple para un transporte rápido a través de una barrera biológica o puede dejarse en un sitio durante más tiempo (ej., horas o días) para transporte de moléculas de larga duración. Dependiendo de las dimensiones del dispositivo, el lugar de aplicación, y la ruta en la que el dispositivo es introducido dentro (o sobre) la barrera biológica, el dispositivo puede ser utilizado para introducir o eliminar moléculas en ubicaciones específicas.

Como se menciona arriba, FIG. 1 muestra una vista lateral en alzado de un esquema de una realización preferida del dispositivo de microaguja 10 en una aplicación transdérmica. El dispositivo 10 es aplicado a la piel de modo que las microagujas 12 penetran a través del estrato corneo y entran en la epidermis viable de modo que la punta de la microaguja al menos penetre dentro de la epidermis viable. En una realización preferida, las moléculas del medicamento en un depósito dentro de la parte superior 11 fluyen a través o alrededor de las microagujas y dentro de la epidermis viable, donde las moléculas del medicamento se difunden en la dermis para el tratamiento local o para el transporte a través del cuerpo.

Para controlar el transporte de material fuera o dentro del dispositivo a través de las microagujas, una variedad de fuerzas o mecanismos pueden ser empleadas. Estos incluyen gradientes de presión, gradientes de concentración, electricidad, ultrasonido, unión al receptor, calor, químicos, y reacciones químicas. Entradas de inyección mecánica u otras en conjunción con las fuerzas y mecanismos descritos arriba pueden ser utilizadas para controlar selectivamente el transporte del material.

En realizaciones particulares, el dispositivo debe ser "de uso fácil". Por ejemplo, en algunas aplicaciones transdérmicas, la fijación del dispositivo a la piel debe ser relativamente simple, y no requerir habilidades especiales. Esta realización de una microaguja puede incluir una matriz de microagujas unidas a un alojamiento que contiene medicamento en un depósito interno, donde el alojamiento tiene un recubrimiento bioadhesivo alrededor de las microagujas. El paciente puede eliminar un protector despegable para exponer un recubrimiento adhesivo, y luego presionar el dispositivo sobre una parte limpia de la piel, dejándole administrar el medicamento en el transcurso de, por ejemplo, varios días.

a. Suministro de Medicamento

Esencialmente cualquier medicamento u otros agentes bioactivos pueden ser suministrados utilizando estos dispositivos. Los medicamentos pueden ser proteínas, enzimas, polisacáridos, moléculas de polinucleótidos, y compuestos sintéticos orgánicos e inorgánicos. Agentes representativos incluyen antiinfecciosos, hormonas, como la insulina, reguladores de crecimiento, medicamentos que regulen la acción cardíaca o fluido de sangre, y medicamentos para el control del dolor. El medicamento puede ser para el tratamiento local o para terapia regional o sistémica. Las siguientes son ejemplos representativos, y los trastornos para cuyo tratamiento se usan:

La calcitonina, osteoporosis; Enoxaprin, anticoagulante; Etanercept, la artritis reumatoide; Eritropoyetina, anemia; Fentanilo, dolor postoperatorio y crónico; Filgrastin, disminución de glóbulos blancos de la quimioterapia; Heparina, anticoagulante; Insulina, diabetes humana; Interferon Beta 1a, esclerosis múltiple; Lidocaína, anestesia local; Somatropina, hormona de crecimiento; y Sumatriptán, migrañas.

De este modo, muchos medicamentos pueden ser suministrados en una variedad de proporciones terapéuticas. La proporción puede ser controlada variando un número de factores de diseño, incluyendo el diámetro exterior de la microaguja, el número y tamaño de los poros o canales en cada microaguja, el número de microagujas en una matriz, la magnitud y frecuencia de aplicación de la fuerza transportando el medicamento a través de la microaguja y/o los agujeros creados por las microagujas. Por ejemplo, los dispositivos diseñados para suministrar medicamento a tasas diferentes pueden tener más microagujas para un suministro más rápido y pocas microagujas para un suministro menos rápido. Como otro ejemplo, un dispositivo diseñado para suministrar medicamento a una proporción variable puede variar el gradiente de potencial (ej., gradiente de presión controlado por una bomba) para el transporte según un plan el cual fue pre programado o controlado por, por ejemplo, el usuario o su médico. Los dispositivos pueden ser fijados a la piel u otro tejido para suministrar medicamentos continuamente o intermitentemente, por periodos que van de unos pocos segundos a varias horas o días.

Un experto en la materia puede medir la proporción de suministro de medicamento para dispositivos de microaguja particulares utilizando métodos *in vitro* e *in vivo* conocidos en la materia. Por ejemplo, la medida de proporción de suministro de medicamento transdérmico, se puede usar piel de cadáver humano montada en cámaras de difusión estándar para predecir tasas reales. Ver Hadgraft & Guy, eds., *Transdermal Drug Delivery: Developmental Issues and Research Initiatives* (Marcel Dekker, New York 1989); Bronaugh & Maibach, *Percutaneous Absorption, Mechanisms--Methodology--Drug Delivery* (Marcel Dekker, New York 1989). Después de llenar el compartimento en el lado de la dermis de la cámara de difusión con suero fisiológico, una matriz de microaguja se inserta dentro del estrato corneo; una solución de medicamento es colocada en el depósito del dispositivo de microaguja; y muestras de la solución suero fisiológico son tomadas a lo largo del tiempo y analizadas para determinar las tasas de transporte de medicamento.

En una realización alternativa, microagujas biodegradables y no biodegradables pueden utilizarse como el dispositivo completo de suministro de medicamento, donde las microagujas biodegradables son una realización preferida. Por ejemplo, las microagujas pueden formarse de un polímero biodegradable que contiene una dispersión de un agente activo para suministro local o sistémico. El agente puede ser liberado a lo largo del tiempo, según un perfil determinado por la composición y geometría de las microagujas, la concentración del medicamento y otros factores. De este modo, el depósito de medicamento está dentro de la matriz de uno o más de las microagujas.

En otra realización alternativa, estas microagujas pueden ser cortadas a propósito del sustrato después de penetrar la barrera biológica. De esta manera, una parte de las microagujas quedaran dentro o en el otro lado de la barrera biológica y una parte de las microagujas y su sustrato serán eliminadas de la barrera biológica. En el caso de la piel, esto podría implicar la inserción de una matriz en la piel, manualmente o de otro modo rompiendo las puntas de las microagujas y luego eliminar la base de las microagujas. La parte de las microagujas que queda en la piel o dentro o a lo largo de otra barrera biológica puede luego liberar medicamento con el tiempo según un perfil determinado por la composición y geometría de las microagujas, la concentración del medicamento y otros factores. En una realización preferida, las microagujas son hechas de un polímero biodegradable. La liberación de medicamento de las puntas de las microagujas biodegradables puede ser controlada por la tasa de degradación de polímero. Las puntas de las microagujas pueden liberar medicamentos para efectos locales o sistémicos, u otros agentes, como el perfume, repelente de insecto y bloqueador solar.

La forma y contenido de la microaguja pueden ser diseñados para controlar la rotura de las microagujas. Por ejemplo, una entalla puede ser introducida en las microagujas ya sea en el tiempo de fabricación o como un paso subsecuente. De este modo, las microagujas se romperían preferentemente en el sitio de la entalla. Además, el tamaño y forma de la parte de las microagujas que se rompen pueden controlarse no solo por patrones específicos de liberación de medicamento, sino también para interacciones específicas con células en el cuerpo. Por ejemplo, se sabe que objetos de unas pocas micras de tamaño son captados por macrófagos. Pueden ser controladas las partes de las microagujas que se rompen para que sean más grandes o pequeñas que eso para evitar la captación por los macrófagos o puede ser de ese tamaño para promover la captación por macrófagos, la cual puede ser deseada para el suministro de las vacunas.

b. Diagnostico de Detección de Fluidos Corporales (Biosensores)

Una realización de los dispositivos descritos en este documento puede usarse para eliminar material del cuerpo a lo largo de una barrera biológica, i.e. para diagnostico de detección mínimamente invasivo. Por ejemplo, los fluidos pueden ser transportados a partir del líquido intersticial en un tejido en un depósito en la parte superior del dispositivo. El fluido puede luego ser analizado mientras está en el depósito o el fluido puede ser eliminado del depósito para ser analizado, con fines de diagnostico o de otro tipo. Por ejemplo, los líquidos intersticiales pueden ser eliminados de la epidermis a lo largo del estrato corneo para analizar concentración de glucosa, lo que debe ser útil en la ayuda a los diabéticos para determinar la dosis de insulina requerida. Otras sustancias o propiedades que serian deseables de detectar incluyen lactato (importante para los atletas), oxígeno, pH, alcohol, metabolitos de tabaco, y medicamentos ilegales (importante tanto para el diagnostico medico como la aplicación de la ley).

El dispositivo de detección puede estar dentro o unido a una o mas microagujas, o en un alojamiento adaptado al sustrato: Información de detección o señales pueden ser transferidos de forma óptica (ej., índice de refracción) o de forma eléctrica (ej., midiendo los cambios en impedancia eléctrica, resistencia, corriente, voltaje, o combinación de las mismas). Por ejemplo, puede ser útil medir un cambio como una función de cambio en la resistencia del tejido a una corriente eléctrica o voltaje, o un cambio en respuesta a enlace de canal u otro criterio (tal como un cambio óptico) donde diferentes resistencias son calibradas para indicar que se necesita mas o menos flujo de medicamento, o que el suministro ha sido completado.

En una realización, uno o mas dispositivos de microaguja pueden utilizarse para (1) la extracción el líquido intersticial, (2) análisis del fluido, y/o (3) suministro de la cantidad apropiada de un agente terapéutico basado en los resultados del análisis, ya sea de forma automática o con la intervención humana. Por ejemplo, un sistema sensor de suministro puede combinarse para formar, por ejemplo, un sistema que retira fluidos corporales, mide su contenido de glucosa, y suministra una cantidad apropiada de insulina. La detección o el paso de suministro también pueden ser realizados utilizando técnicas convencionales, que se integrarían en la utilización del dispositivo de microaguja. Por ejemplo, el dispositivo de microaguja puede utilizarse para retirar un análisis de glucosa, y una jeringa y una aguja convencional utilizada para administrar la insulina, o viceversa.

En una realización alternativa, las microagujas pueden ser cortadas a propósito del sustrato después de penetrar la barrera biológica, como se describe arriba. La parte de las microagujas que queda dentro o al otro lado de la barrera biológica podría contener uno o mas biosensores. Por ejemplo, el sensor podría cambiar de color como su salida. Para las microagujas cortadas por encima de la piel, este cambio de color puede observarse a través de la piel por inspección visual o con la ayuda de un aparato óptico.

Aparte del transporte de medicamentos y de moléculas biológicas, las microagujas pueden utilizarse para transmitir o transferir otros materiales y formas de energía, como la luz, electricidad, calor, o presión. Las microagujas por ejemplo, podrían utilizarse para dirigir la luz a ubicaciones específicas dentro del cuerpo, con el fin de que la luz puede actuar directamente en un tejido o en un intermediario, tales como las moléculas sensibles a la luz en una terapia fotodinámica. Las microagujas pueden también ser utilizadas para la aerosolización o suministro por ejemplo directamente a una superficie mucosa en las regiones nasales o bucales o al sistema pulmonar.

Los dispositivos de microaguja descritos en este documento también deberían ser útiles para el control de transporte a lo largo de tejidos distintos de la piel. Por ejemplo, las microagujas pueden insertarse en el ojo a través de, por ejemplo, conjuntiva, esclerótica, y/o cornea, para facilitar el suministro de medicamentos en el ojo. De forma similar,

las microagujas insertadas en el ojo pueden facilitar el transporte de fluido fuera del ojo, lo cual puede ser un beneficio para el tratamiento del glaucoma. Las microagujas pueden también ser insertadas en la mucosa bucal (oral), nasal, vaginal, u otras accesibles para facilitar el transporte dentro, fuera de, o a través de aquellos tejidos. Por ejemplo, un medicamento puede ser suministrado a través de la mucosa bucal para el tratamiento local en la boca o para la absorción y suministro sistémico. Como otro ejemplo, los dispositivos de microaguja pueden ser utilizados internamente dentro del cuerpo en, por ejemplo, el revestimiento del tracto gastrointestinal para facilitar la absorción de medicamentos ingeridos oralmente o el revestimiento de los vasos sanguíneos para facilitar la penetración de medicamentos en la pared del vaso. Por ejemplo, aplicaciones cardiovasculares incluyen la utilización de dispositivos de microaguja para facilitar la distensión o inmovilización del vaso, de manera similar a un stent, donde las microagujas/sustratos pueden funcionar como un dispositivo "tipo grapa" para penetrar en diferentes segmentos del tejido y mantener sus posiciones relativas por un periodo de tiempo para permitir la regeneración del tejido. Esta aplicación podría ser particularmente útil con dispositivos biodegradables. Estos usos pueden implicar procedimientos invasivos para introducir los dispositivos de microaguja en el cuerpo o podría implicar la deglución, inhalación, inyección o de otro modo la introducción de los dispositivos de un manera no invasiva o mínimamente invasiva.

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo Comparativo 1: Fabricación de Microagujas Macizas de Silicio

Un material de enmascaramiento de cromo se depositó sobre obleas de silicio y formado en puntos que con un diámetro aproximadamente igual al de la base de las microagujas deseadas. Las obleas fueron cargadas luego en un grabador de iones reactivos y sometidas a un plasma cuidadosamente controlado basado en química de flúor/oxígeno para grabar valles muy profundos, de alta relación de aspecto el silicio. Aquellas regiones protegidas por la máscara de metal quedan y forman las microagujas.

<100> Obleas de silicio orientado, primera clase, 450-550 μm de espesor, 10-15 Ω -cm (Nova Electronic Materials Inc., Richardson, TX) se utilizaron como material de partida. Se limpiaron las obleas en una solución de 5 partes por volumen de agua desionizada, 1 parte de 30% de peróxido de hidrógeno, 1 parte de 30% de hidróxido de amonio (J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) a aproximadamente 80°C durante 15 minutos, y luego secado en un horno (Blue M Electric, Watertown, WI) a 150°C durante 10 minutos. Aproximadamente 1000 A de cromo (Mat-Vac Technology, Flagler Beach, FL) se depositó sobre las obleas utilizando un DC-sputterer (601 Sputtering System, CVC Products, Rochester, NY). La capa de cromo fue formada en disposición 20 por 20 de puntos de 80 μm de diámetro con 150 μm de separación entre centros utilizando el proceso de litografía descrito abajo.

Una capa de material fotosensible (1827 photoresist, Shipley, Marlborough, MA) se depositó sobre la capa de cromo cubriendo las obleas de silicio. Una máscara litográfica estándar (Telic, Santa Monica, CA) con las formaciones adecuadas de disposición de puntos se posicionó en la parte superior de la capa fotosensible. La oblea y la resina fotosensible fueron expuestas luego a la luz ultravioleta (UV) a través de la máscara por medio de un alineador de máscara óptica (Hybralign Series 500, Optical Associates, Inc., Milpitas, CA). La fotoprotección expuesta fue eliminada por inmersión de las obleas en un líquido revelador (354 developer, Shipley, Marlborough, MA) dejando la matriz de punto de photoresist deseada en la capa de cromo. Subsecuentemente, las obleas fueron sumergidas en un grabador de cromo (CR-75; Cyantec Fremont, CA), que grabó el cromo que había sido expuesto durante el paso de fotolitografía, dejando matrices de punto de cromo (cubierto con photoresist, resina fotosensible) en la superficie de la oblea de silicio. La photoresist todavía presente en los puntos de cromo formó las máscaras necesarias para la fabricación de las microagujas, descritas abajo.

Las microagujas se fabricaron utilizando técnicas de grabado de iones reactivos basadas en el Método de Silicio Negro desarrollado en la Universidad de Twente. Las obleas diseñadas fueron grabadas en un grabador de iones reactivos (700 series wafer/ batch Plasma Processing System, Plasma Therm, St. Petersburg, FL) con medios para asegurar un buen contacto térmico entre las obleas y la platina subyacente (Apiezon N, K.J. Lesker, Clairton, PA). Las obleas se grabaron utilizando los siguientes gases y condiciones: SF₆ (20 centímetros cúbicos estándar por minuto) y O₂ (15 centímetros cúbicos estándar por minuto) a una presión de 150 mTorr y una potencia de 150 W por un tiempo de ejecución de aproximadamente 250 minutos. Estas condiciones causaron un grabado vertical profundo y un sobregabado lateral ligero. Mediante el control de la proporción de las tasas de flujo de los gases SF₆ y O₂ utilizados para formar el plasma, la proporción de aspecto de las microagujas podría ajustarse. Las regiones protegidas por las máscaras de cromo permanecieron y formaron las microagujas. Se permitió continuar el grabado hasta que las máscaras se desprendieron debido a infragrabado, resultando en una matriz de silicio afilado.

Ejemplo Comparativo 2: Transporte Transdérmico Utilizando Microagujas Sólidas

Para determinar si las microagujas microfabricadas podrían ser usadas para mejorar el suministro de medicamento transdérmico, se hicieron series de microagujas utilizando una técnica de grabado profundo de plasma. Se probó su capacidad de penetrar la piel humana sin romperse y los cambios resultantes en el transporte transdérmico se midieron.

Series de microagujas se fabricaron con puntas extremadamente afiladas (radio de curvatura inferior a 1 μm) y son, aproximadamente 150 μm de largo. Debido a que la superficie de la piel no es plana debido a los dermatoglifos y el

cabello, la longitud total de estas microagujas no penetrarán la piel. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente ($23\pm 2^\circ\text{C}$).

La capacidad de las microagujas de perforar la piel sin romperse fue luego ensayada. La inserción de las formaciones en la piel requiere solo de un empuje suave. Las inspecciones por luz y microscopia electrónica mostraron que más del 95% de microagujas dentro de una matriz perforaron a través del estrato corneo de las muestras de epidermis. Además, esencialmente todas las microagujas que penetraron la epidermis quedaron intactas. En aquellas muy pocas que se rompieron, solo los 5-10 μm superiores se dañaron. Series de microagujas podrían también ser eliminadas sin dificultad o daño adicional, así como re-insertarse en la piel varias veces.

Para evaluar de forma cuantitativa la capacidad de las microagujas de incrementar el transporte transdérmico, se midió la permeabilidad a la calceína de la epidermis humana con o sin formaciones de microagujas insertadas. La calceína atraviesa la piel muy mal bajo circunstancias normales y por tanto representa un compuesto especialmente difícil de suministrar. Como se esperaba, la permeabilidad pasiva a la calceína a través de la piel natural fue muy baja, indicando que las muestras de epidermis estaban intactas.

La inserción de las microagujas en la piel fue capaz de aumentar drásticamente la permeabilidad a la calceína. Cuando las microagujas fueron insertadas y se dejaron incrustadas en la piel, la permeabilidad a la calceína se incrementó en más de 1000 veces. La inserción de las microagujas durante 10 s, seguido de su eliminación, originó un incremento de casi 10,000 veces. Finalmente, la inserción de una matriz de microaguja durante 1 h, seguido de su eliminación, incrementó la permeabilidad de la piel en alrededor de 25,000 veces. Las permeabilidades de la piel con las microagujas insertadas y luego eliminadas son mayores que para la piel con microagujas incrustadas que permanecen embebidas probablemente debido a que las microagujas o las placas de silicio que soportan la matriz pueden bloquear el acceso a los agujeros microscópicos creados en la piel. La microscopia de luz mostró que los agujeros que quedaron en la piel después que las microagujas fueron eliminadas eran aproximadamente 1 μm en tamaño.

Para confirmar los experimentos *in vitro* los cuales mostraron que la permeabilidad de la piel puede ser significativamente incrementada por las microagujas, fueron realizados estudios con voluntarios humanos. Estos indicaron que las microagujas podrían ser fácilmente insertadas en la piel del antebrazo o la mano. Además, nunca se informó que la inserción de las series de microagujas fuera dolorosa, pero algunas veces provocó una sensación de "molestia" leve descrita como una presión débil o la sensación de un pedazo de cinta adhesiva colocada en la piel. Aunque los experimentos de transporte no se realizaron *in vivo*, la resistencia eléctrica de la piel fue medida antes y después de la inserción de la microaguja. Las microagujas causaron una caída de 50 veces en la resistencia de la piel, una caída similar a la causada por la inserción de "macroaguja" de calibre 30. La inspección inmediata del sitio después de la inserción de la microaguja no mostró agujeros visibles por microscopia de luz. No fue observado eritema, edema, u otra reacción a las microagujas durante los días y horas que siguieron. Esto indica que las series de microagujas pueden permeabilizar la piel en humanos en una manera segura y no dolorosa.

Ejemplo 3: Fabricación de Microtubos de Silicio

Formaciones tridimensionales de microtubos se fabricaron de silicio, utilizando grabado profundo de iones reactivos combinado con un proceso modificado de silicio negro en un grabador de iones reactivos convencional. El proceso de fabricación es ilustrado en las Figuras 5a-d. Primero, series de agujeros circulares de 40 μm de diámetro 32 fueron diseñadas a través de resina fotosensible 34 en una capa SiO_2 de 1 μm de espesor 36 en una oblea de silicio de dos pulgadas 38 (FIG. 5a). La oblea 38 fue luego grabada utilizando grabado de iones reactivos profundo (DRIE) (Laermer, et al., "Bosch Deep Silicon Etching: Improving Uniformity and Etch Rate for Advanced MEMS Applications," Micro Electro Mechanical Systems, Orlando, Florida, USA (Jan. 17-21, 1999)) en un reactor de plasma de acoplamiento inductivo (ICP) para grabar agujeros verticales profundos 40. El grabado de silicio profundo se paralizó después que los agujeros 40 eran de aproximadamente 200 μm de profundidad en el sustrato de silicio 38 (FIG. 5b) y la resina fotosensible 34 fue eliminada. Un segundo paso de fotolitografía formó la capa SiO_2 restante 36 en círculos concéntricos a los agujeros, dejando así mascarar de óxido en forma de anillo 34 alrededor de los agujeros (FIG. 5c). La resina fotosensible 34 fue luego eliminada y la oblea 38 fue grabada en silicio profundo otra vez, mientras que de forma simultánea los agujeros 40 fueron grabados completamente a través de la oblea 38 (dentro del anillo SiO_2) y el silicio fue grabado alrededor del anillo SiO_2 38 dejando un cilindro 42 (FIG. 5d). Los tubos resultantes eran de 150 μm de altura, con un diámetro exterior de 80 μm , un diámetro interior de 40 μm , y un tubo con separación entre centros de 300 μm .

Ejemplo 4: Micromolde de Fabricación de Microtubos de Metal

Microtubos de metal huecos fueron preparados sin grabado de silicio en seco, utilizando un molde grueso de epoxi foto definido. Las secuencias son ilustradas en las Figuras 6a-e. Primero, una capa gruesa de epoxi SU-8 44 moldeada por rotación en un sustrato de silicio o vidrio 46 que había sido revestido con 30 nm de titanio 48, de capa de protección. Series de agujeros cilíndricos 49 fueron luego foto definidas de forma fotolitográfica a través de una capa de epoxi 44, normalmente de 150 μm de grosor (FIG. 6a). La capa de protección fue luego eliminada parcialmente utilizando una solución de grabado húmedo que contiene ácido fluorhídrico y agua en la parte inferior de los agujeros cilíndricos en la fotoprotección SU-8 46 (FIG. 6b). Una capa de puntos de Ti/Cu/Ti (30 nm/200 nm/30 nm) 39 fue luego DC depositada por pulverización conformemente en la superficie superior del molde epoxi y en los flancos de los agujeros cilíndricos 49 (FIG. 6c). Como se muestra en la FIG. 6c, la capa de puntos 39 fue aislada eléctricamente del

sustrato. Subsecuentemente, NiFe fue galvanizado en la capa de puntos 39 (FIG. 6d), el epoxi 44 fue eliminado del sustrato, y el epoxi circundante 44 fue eliminado (FIG. 6e). Los microtubos resultantes son de 200 μm de altura con un diámetro exterior de 80 μm , y un diámetro interior de 60 μm , y un tubo con separación entre centros de 150 μm . Los agujeros en el interior de los microtubos sobresalen a través del metal base que soporta los tubos.

5 Ejemplo 5: Micromolde de Fabricación de Microagujas Afiladas

Un micromolde que tiene paredes afiladas fue fabricado moldeando una matriz 3D preexistente de microagujas, i.e. el inserto de moldeo, y de forma subsecuente eliminando el inserto de moldeo. El micromolde fue entonces metalizado superficialmente de una forma similar a la de los microtubos descritos en el Ejemplo 4. La secuencia de fabricación es ilustrada en las Figuras 7a-7d.

10 Primero, una matriz de microagujas de silicio sólido 50 fue preparada como se describe en Henry, et al., "Micromachined Needles for the Transdermal Delivery of Drugs," Micro Electro Mechanical Systems, Heidelberg, Alemania, Jan. 26-29, pp. 494-498 (1998). Luego, una capa de epoxi 52 (SU-8) fue moldeada por rotación sobre la matriz de microaguja para cubrir completamente la matriz (FIG. 7a). El epoxi 52 se afirmó durante el pre-calentado para crear una superficie plana por encima de las puntas de las microagujas 50. El epoxi 52 fue entonces pre-calentado
15 totalmente, reticulado de forma fotolitográfica, y post-calentado.

Luego, fue grabada la superficie superior del epoxi 52 utilizando un plasma O_2/CHF_3 aproximadamente hasta que 1 a 2 μm de las puntas de las agujas 54 quedaron expuestas, sobresaliendo del epoxi 52 (FIG. 7b). El silicio fue luego eliminado de forma selectiva utilizando un plasma SF_6 (FIG. 7c). El molde de epoxi sobrante 52 proporcionó un negativo de las microagujas con un agujero de diámetro pequeño donde la punta de la aguja de silicio sobresalía.
20 Después de la eliminación del silicio, una capa de puntos de Ti-Cu-Ti 54 fue depositada por pulverización en la parte superior y flancos del micromolde de epoxi 52. Siguiendo la misma secuencia de proceso como se describió en el Ejemplo 4, se electrodepositó NiFe sobre la capa de puntos 54 (FIG. 7c). Finalmente, el epoxi fue eliminado utilizando un plasma O_2/CHF_3 , dejando una matriz de 20 x 20 de microagujas de metal huecas NiFe 54 (FIG. 7d). Las microagujas 54 eran de 150 μm de altura con un diámetro base de 80 μm , un diámetro de punta de 10 μm , y una separación entre centros de 150 μm .
25

Las microagujas basadas en micromoldes han sido también fabricadas con éxito utilizando un proceso en la cual el material de molde epoxi fue reemplazado con PDMS. En este caso, fue posible eliminar el molde del inserto de moldeo, así como las microagujas del molde, utilizando solo técnicas físicas como la exfoliación. Este enfoque no requiere ventajosamente grabado en seco y permite reutilizar tanto el molde como el inserto de moldeo.

30 Ejemplo 6: Micromolde de Fabricación de Microagujas Afiladas Utilizando Moldes Formados por Láser

Un micromolde que tiene paredes afiladas se fabrico mediante técnicas de ablación por láser, como se muestra en las Figuras 8a-d. Una hoja de polímero tratable por ablación láser 60 como poliamida KAPTONTM de aproximadamente 150 micras de espesor fue laminada opcionalmente a una delgada (10-30 micrón) hoja de metal 62 como titanio (FIG. 8a). Un agujero afilado 64 se formo en el metal/polímero laminado 60/62 utilizando una técnica láser como la ablación láser excimer (FIG. 8b). El agujero de entrada del punto láser estaba en el lado del metal 62, y un agujero pasante se hizo a través tanto de la hoja de metal como de la película de polímero. El agujero pasante 64 fue afilado en combinación con o bien desenfoque o con movimiento de sustrato adecuado para crear un cono de modo que el extremo ancho del agujero 64 (normalmente de 40-50 micras) estaba en el lado del metal 62 y el extremo angosto del agujero 64 (normalmente de 10-20 micras) estaba en el lado del polímero 60. Una capa delgada de metal 66, ej., titanio, de 0.1 micras de grosor se deposito, ej., utilizando una técnica de deposición catódica, de tal forma que el metal 66 fue depositado en el lado de la película de metal y recubierto con el polímero de las paredes laterales, pero no cubrió el lado de la lámina de polímero 60 (FIG. 8c). La electrodeposición de los metales 68, ej., oro, a un espesor de 1 a 5 micras fue luego realizada sobre la superficie de metal del titanio recubierto 66, y la sección curvada de paredes de polímero de 60 próximo a 64. Finalmente, el polímero 60 fue eliminado, utilizando ej., un plasma de oxígeno, para formar las microagujas completas (FIG. 8d).
45

Métodos alternativos de eliminación de polímeros, como el térmico, disolvente, acuoso, o fotodegradación seguido por eliminación de disolvente o acuoso, son también posibles si el material de polímero es elegido apropiadamente (ej., una resina fotosensible).

Ejemplo 7: Formación de Microagujas por Estampado

50 La formación de microaguja por estampado es mostrada en las Figuras 9a-9f. Una capa polimérica 70 (FIG. 9a) es estampada por una microaguja maciza o matriz de microaguja 72 (FIG. 9b). La matriz 72 es eliminada (FIG. 9c), y la capa 70 es grabada del lado no estampado 74 hasta que la cavidad estampada 76 es expuesta (FIG. 9d). Una capa metálica 78 es luego depositada en el lado estampado y las paredes, pero no en el lado no estampado 74 (FIG. 9e). Esta capa 78 es opcionalmente engrosada por electrodeposición de una capa de metal adicional 80 en la parte superior de la misma (FIG. 9e). La capa de polímero 70 es luego eliminada para formar las microagujas 78/80 (FIG. 9f).
55

Ejemplo 8: Aplicación Transdérmica de Microagujas Huecas

El agujero de las microagujas huecas debe proporcionar flujo de fluido con una mínima obstrucción con el fin de ser adecuado para transportar material, como en el suministro transdérmico de medicamento. Por tanto, las microagujas y microtubos fueron evaluados para determinar su conveniencia para estas funciones.

5 Microagujas de metal huecas y de silicio, producidas como se describe en los Ejemplos 3-5, fueron insertadas a través de la epidermis de la piel humana sin obstrucción aparente de los agujeros de la aguja. Microscopia electrónica de barrido de una microaguja de metal hueca (NiFe) penetrando a través de la parte inferior de la epidermis humana mostró que la microaguja permanece intacta, con la punta libre de desechos. De forma similar, las microagujas de silicio, microagujas de metal, y microtubos de metal fueron insertados exitosamente a través de la piel humana. También, se demostró que las microagujas huecas permitían el flujo de agua a través de sus agujeros.

Ejemplo 9 Transporte de Medicamento a través de Microagujas Insertadas en la Piel

15 Fueron realizados estudios con microagujas sólidas y huecas para demostrar el transporte de moléculas y líquidos. Como se muestra en la Tabla 1, el transporte de un número de diferentes compuestos a lo largo de la piel es posible utilizando microagujas. Estos estudios fueron realizados utilizando microagujas de silicio macizas o utilizando microagujas de silicio huecas hechas por métodos descritos en esta patente. El transporte se midió a lo largo de la epidermis de un cadáver humano *in vitro* utilizando cámaras de difusión Franz a 37°C utilizando métodos descritos en S. Henry, D. McAllister, M.G. Allen, and M.R. Prausnitz, "Microfabricated microneedles: Un método nuevo para incrementar el suministro de medicamento transdérmico" J. Pharm. Sci. 87: 922-25 (1998).

20 El suministro transdérmico de la calceína, insulina, albumina de suero bovino y nanopartículas fue medido. Suministro se refiere a la capacidad de transportar estos compuestos del lado del estrato corneo de la epidermis al lado de la epidermis viable. Esta es la dirección de transporte asociada con el suministro de medicamentos en el cuerpo. La eliminación de la calceína fue también medida. Eliminación se refiere a la capacidad de transportar la calceína del lado de la epidermis viable de la epidermis al lado del estrato corneo. Esta es la dirección de transporte asociada con la eliminación del cuerpo de compuestos encontrados en el cuerpo, como la glucosa.

25 En todos los casos mostrados en la Tabla 1, el transporte de estos compuestos a través de la piel ocurre a niveles por debajo de nuestro límite de detección cuando no hay agujas insertadas en la piel. La piel intacta proporciona una excelente barrera para el transporte de estos compuestos. En todos los casos examinados, cuando las microagujas sólidas fueron insertadas en la piel y dejadas en su lugar, se midieron permeabilidades grandes de la piel, indicando que las microagujas han creado vías para el transporte a través de la piel. Además, todos los casos, cuando microagujas huecas fueron insertadas en la piel y luego eliminadas, incluso resultó una mayor permeabilidad de la piel. Finalmente, cuando fueron insertadas microagujas huecas en la piel y se dejaron en su lugar, todavía resultó una mayor permeabilidad de la piel para aquellos compuestos probados. Estos estudios muestran que las microagujas pueden incrementar de forma importante la permeabilidad de la piel y pueden de este modo incrementar el transporte de un número de diferentes compuestos a través de la piel. Esto también muestra que cuando las microagujas sólidas son utilizadas, una realización preferida consiste en la inserción y luego la eliminación de las microagujas, en vez de dejarlos en su lugar. También muestra que utilizar microagujas huecas es una realización preferida frente al uso de microagujas macizas.

40 En la Tabla 2, la tasa de flujo del agua a través de microagujas de silicio huecas es mostrada como una función de la presión aplicada. Estos datos demuestran que las tasas de flujo significativo de agua a través de microagujas pueden lograrse a presiones moderadas.

Tabla 1: Transporte de Medicamentos a través de Microagujas Insertadas en la Piel

Compuesto	Sin agujas	Agujas macizas insertadas	Agujas macizas insertadas y eliminadas	Agujas huecas insertadas
Suministro calceína	**	4×10^{-3}	1×10^{-2}	1×10^{-1}
Remoción calceína	**	2×10^{-3}	1×10^{-2}	n.a.
Suministro insulina	**	1×10^{-4}	1×10^{-2}	n.a.
Suministro albumina de suero bovino	**	9×10^{-4}	8×10^{-3}	9×10^{-2}
Suministro nanopartícula	**	n.a.	3×10^{-5}	n.a.
<p>** significa que el transporte estuvo por debajo del límite de detección. n.a. significa que los datos no están disponibles. Nanopartículas fueron hechos de látex con un diámetro de aproximadamente 100 nm.</p>				

Tabla 2: Tasa de Flujo del Agua a través de Microagujas de Silicio Huecas como Función de Presión Aplicada

Presión (psi)	Tasa de Flujo (ml/min)
1.0	16
1.5	24
2.0	31
2.5	38
3.0	45

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo (10) para el transporte de moléculas o energía a través de barreras biológicas que comprende una pluralidad de microagujas huecas o porosas (12) que tienen una longitud entre 10 μm y 1 mm, donde al menos una parte del conducto de las microagujas (12) tiene una anchura entre unos 1 μm y 200 μm , y
- 5 un sustrato (11) al que las microagujas están (12) unidas o formadas integralmente, donde las microagujas (12) se extienden en un ángulo de una superficie del sustrato.
2. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde el ángulo es de unos 90°.
3. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 que está formado utilizando un molde microfabricado.
4. El dispositivo (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde las microagujas (12) son huecas.
- 10 5. El dispositivo (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde las microagujas (12) se forman por un método que comprende los pasos:
- (a) formar un micromolde que tiene paredes laterales que definen una superficie de las microagujas (12)
- (b) depositar material en las paredes laterales para formar las microagujas huecas (12); y
- (c) retirar el micromolde de las microagujas (12).
- 15 6. El dispositivo (10) de la reivindicación 5 que comprende además la formación del molde utilizando un láser para eliminar selectivamente material.
7. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde las microagujas (12) son fabricadas utilizando una técnica de micromecanizado seleccionada del grupo que consiste de litografía, grabado de plasma, grabado químico húmedo, grabado en seco, oxidación térmica del silicio, galvanoplastia, recubrimiento electrolítico, difusión de boro, difusión de fósforo, difusión de arsénico, difusión de antimonio, implantación de iones, deposición de película, pulverizado, deposición química de vapor, epitaxia, anodización química, anodización electroquímica, micromoldeado, ablación por
- 20 láser, y combinaciones de las mismas.
8. El dispositivo (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde la longitud de las microagujas es entre unos 30 μm y 200 μm .
- 25 9. El dispositivo (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde las microagujas (12) tienen un diámetro exterior entre unos 10 μm y unos 100 μm .
10. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 o 4 donde las microagujas huecas (12) tienen un diámetro interior entre unos 3 μm y unos 100 μm .
- 30 11. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde las microagujas (12) son huecas y cada una comprende un extremo de base que se estrecha a un extremo de punta afilada, y donde la longitud de las microagujas (12) es entre unos 30 μm y 200 μm .
12. El dispositivo (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 donde las microagujas (12) están formadas de un material seleccionado del grupo consistente de silicio, dióxido de silicio, metales, cerámicas, polímeros, y combinaciones de los mismos.
- 35 13. El dispositivo (10) de la reivindicación 12 donde las microagujas (12) están formados de un metal.
14. El dispositivo (10) de la reivindicación 12 donde el metal es seleccionado del grupo consistente de níquel, hierro, oro, titanio, estaño, cobre, acero inoxidable, platino, paladio y aleaciones de los mismos.
15. El dispositivo (10) de la reivindicación 12 donde el material es un polímero biodegradable seleccionado del grupo consistente de poli(acido hidrox)is, polianhidridos, poli (orto) ésteres, poliuretanos, poli (ácido butírico)s, poli (ácido butírico)s, y poli (lactida-co-caprolactona)s.
- 40 16. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde las microagujas (12) son microtubos.
17. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde cada una de las microagujas (12) comprende un conducto que tiene un área transversal circular o no circular perpendicular al eje de la microaguja.
- 45 18. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde las microagujas (12) cada una tiene una superficie exterior configurada o acanalada.

19. El dispositivo (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 donde las moléculas o energía se suministran desde una o mas cámaras o depósitos en conexión con al menos una de las microagujas (12).
20. El dispositivo (10) de la reivindicación 19 que comprende además un medio para el control de flujo de moléculas o energía a través de las microagujas (12).
- 5 21. El dispositivo (10) de la reivindicación 20 donde el medio es seleccionado del grupo consistente de membranas permeables, membranas permeables fracturables, compuertas, válvulas, y bombas.
22. El dispositivo (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 que comprende además un medio para fijar temporalmente el dispositivo de microaguja (10) a la barrera biológica.
- 10 23. El dispositivo (10) de la reivindicación 22 donde el medio de fijación es seleccionado del grupo consistente de collares, lengüetas, agentes adhesivos, y combinaciones de los mismos.
24. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde el dispositivo es eletroquímicamente, térmicamente, mecánicamente o magnéticamente activo.
- 15 25. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde la superficie de las microagujas (12) es formada o comprende un material para facilitar (i) el paso de las microagujas (12) a través de la barrera biológica o (ii) el paso de las moléculas a través de la barrera biológica por medio de las microagujas (12).
26. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 donde las microagujas (12) constituyen un apoyo mecánico cuando se insertan en un tejido.
27. El dispositivo (10) de la reivindicación 26 donde el apoyo mecánico constituye un stent vascular o uretral.
28. El dispositivo (10) de la reivindicación 1 que comprende además un soporte flexible.
- 20 29. El dispositivo (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-28 que comprende además moléculas para ser liberadas o suministradas.
30. El dispositivo (10) de la reivindicación 29 donde las moléculas son incorporadas y son liberadas de las microagujas (12) después que las microagujas (12) son administradas.
- 25 31. El dispositivo (10) de la reivindicación 30 las microagujas (12) están constituidas de un material biodegradable y cortadas en un lugar de administración.
32. Un método para fabricar el dispositivo de microaguja (10) de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, el método comprendiendo:
- 30 la formación de una microaguja (12) utilizando una técnica de micromecanizado seleccionada del grupo consistente de litografía, grabado de plasma, grabado químico húmedo, grabado en seco, oxidación térmica del silicio, galvanoplastia, recubrimiento electrolito, difusión de boro, difusión de fósforo, difusión de arsénico, difusión de antimonio, implantación de iones, deposición de película, pulverizado, deposición química de vapor, epitaxia, anodización química, anodización electroquímica, micromoldeado, ablación por láser, y combinaciones de las mismas.
- 35 33. Un método para la fabricación de un dispositivo (10) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 que tiene una pluralidad de microagujas huecas (12), y un sustrato al cual las microagujas (12) están unidas o constituidas integralmente, donde las microagujas (12) se extienden en un ángulo desde una superficie del sustrato, el método comprende
- la formación de microagujas (12) utilizando un micromolde que tiene flancos que definen una superficie de la microaguja.
- 40 34. El método de la reivindicación 33 donde uno o mas agujeros están definidos de forma fotolitográfica en un segundo sustrato, formando por ello el micromolde.
35. El método de la reivindicación 33 que comprende además aplicar de un metal, u otro material que tiene diferentes propiedades que el material que forma el molde, a los flancos para formar las microagujas huecas (12) y luego retirar el micromolde de la microaguja (12).
- 45 36. El método de la reivindicación 33 que comprende además llenar el micromolde con un material liquido que es endurecido en el molde para formar la microaguja.
37. El método de la reivindicación 36 la cual utiliza moldeado por inyección o moldeado por inyección de reacción.
38. El método de la reivindicación 36 donde el micromolde es fabricado formando un molde de un inserto de moldeo.

39. El método de la reivindicación 38 donde el molde o el inserto de moldeo es formado de un epoxi o un polidimetilsiloxano.
40. El método de la reivindicación 38 o 39 donde el inserto de moldeo es una matriz de microagujas (12).
41. El método de la reivindicación 40 para la formación de microagujas huecas (12), que comprende los pasos de
- 5 (a) recubrir un material retirable sobre la matriz para cubrir las microagujas (12) del inserto de moldeo,
- (b) retirar una parte de la capa del material retirable para exponer las puntas de las microagujas (12) del inserto de moldeo, y
- (c) retirar el inserto de moldeo para producir un micromolde.
42. El método de la reivindicación 41 que comprende además
- 10 (d) aplicar un metal, u otro material que tiene propiedades distintas del material que constituye el molde, sobre el micromolde para formar las microagujas, y
- (e) retirar el micromolde de las microagujas (12).
43. El método de la reivindicación 33 donde el micromolde es formado por estampado.
44. El método de la reivindicación 33 donde el micromolde es formado utilizando un láser para eliminar de forma
- 15 selectiva el material.
45. Un método para la fabricación de microagujas huecas o microtubos (12) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 que comprende
- (a) formar una mascara en un sustrato,
- (b) retirar selectivamente el sustrato para formar la forma de la microaguja (12) o microtubo, y
- 20 (c) hacer un agujero hueco en la forma de la microaguja o microtubo.
46. El método de la reivindicación 45 donde el agujero se hace antes de la formación de las paredes exteriores de la microaguja o microtubo (12).
47. El método de la reivindicación 45 donde el agujero se hace después de la formación de la forma de la microaguja o microtubo (12).
- 25 48. El método de la reivindicación 45 para la formación de microagujas donde la forma de la microaguja es formada por paredes exteriores afiladas del sustrato.
49. El método de la reivindicación 44 donde son formados agujeros afilados moviendo el láser respecto al micromolde.

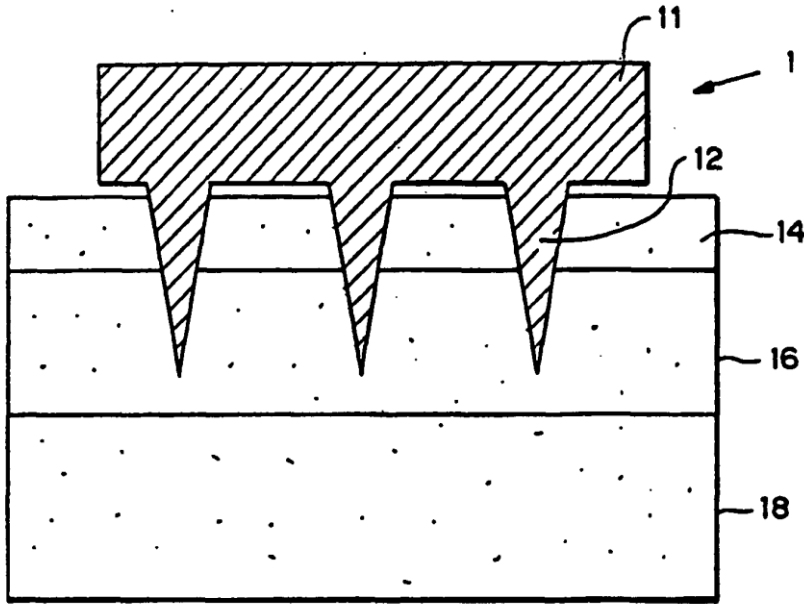


FIG. 1

FIG. 2A

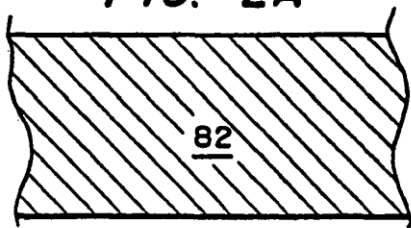


FIG. 2D

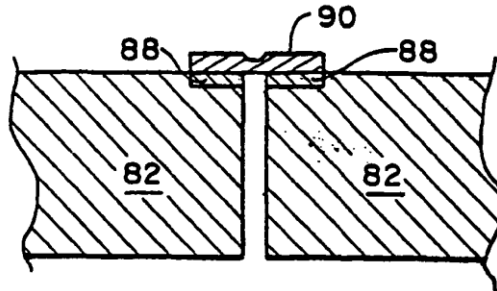


FIG. 2B

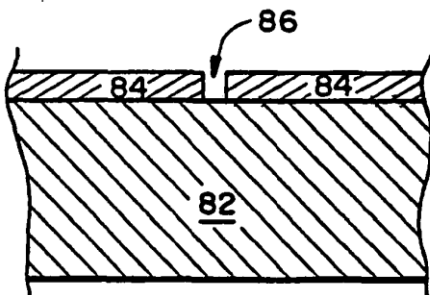


FIG. 2E

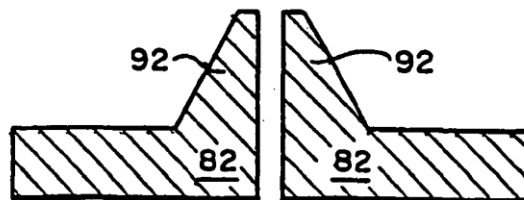
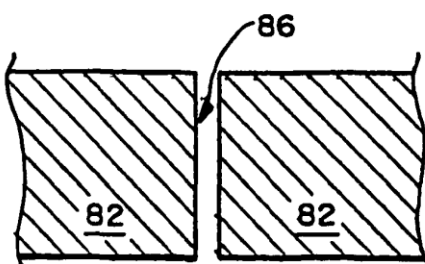


FIG. 2C



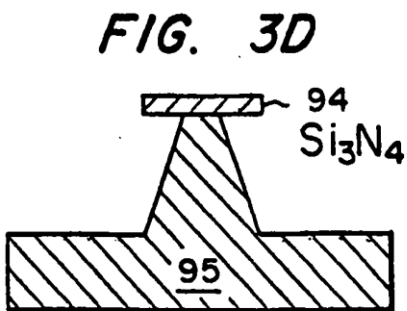
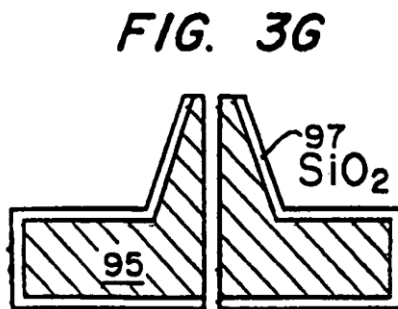
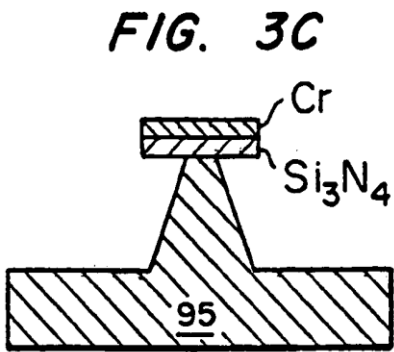
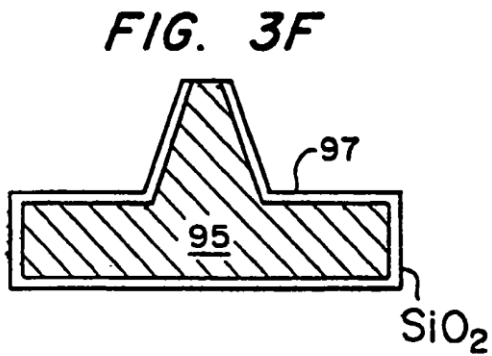
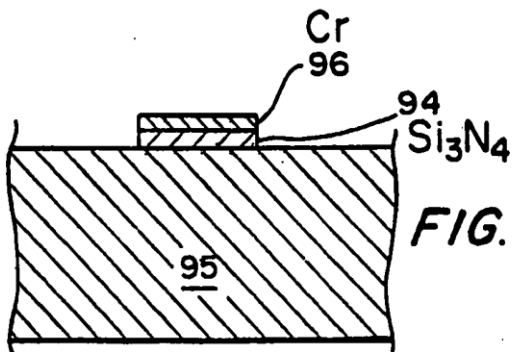
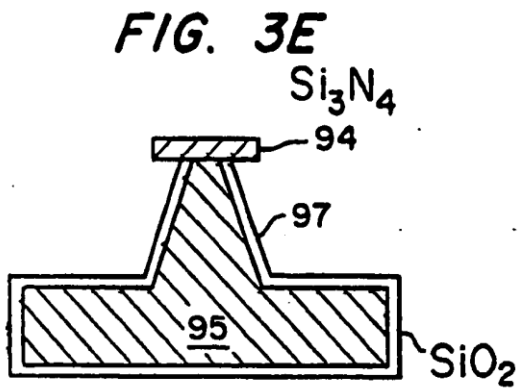
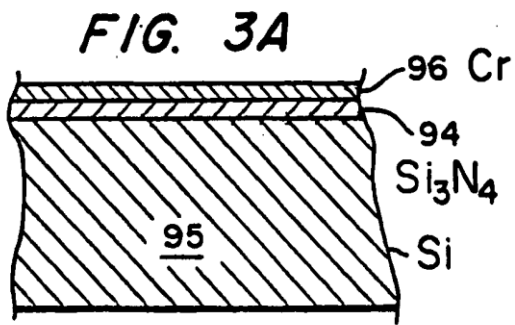


FIG. 4A

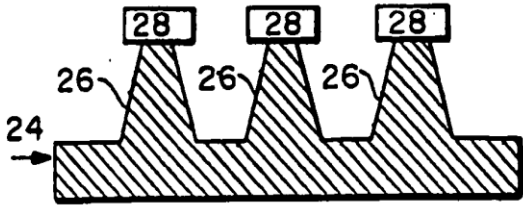


FIG. 4B

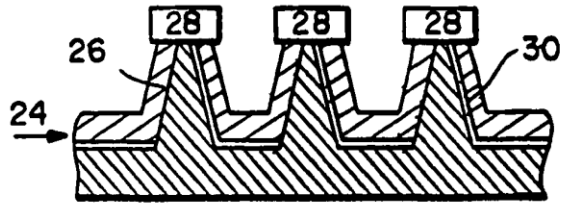


FIG. 4C

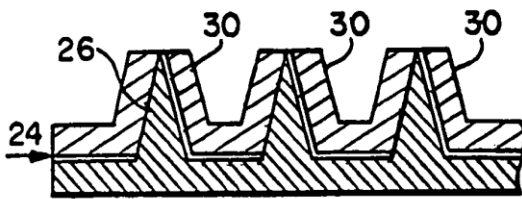


FIG. 4D

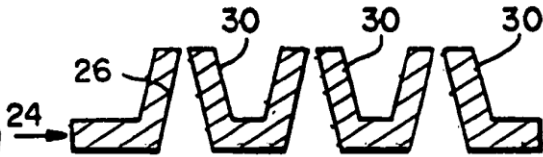


FIG. 5A

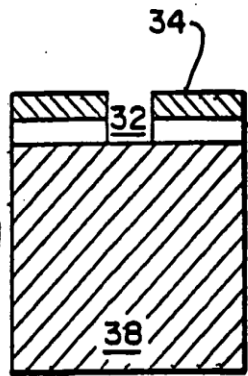


FIG. 5C

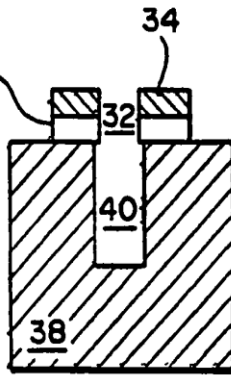


FIG. 5B

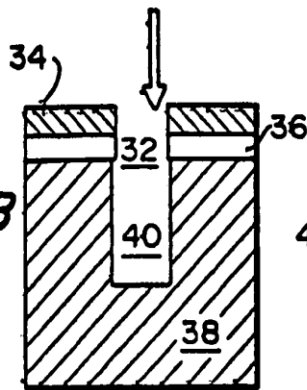


FIG. 5D

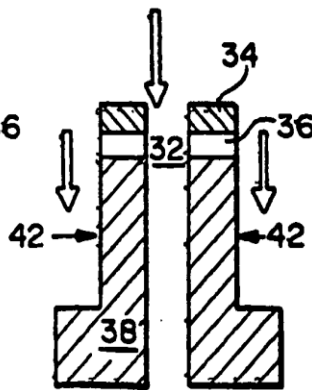


FIG. 6A

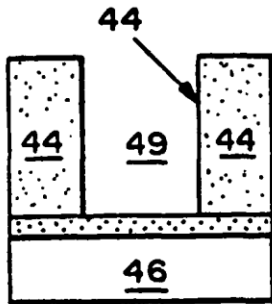


FIG. 6C

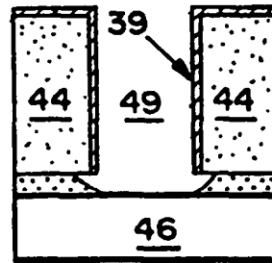


FIG. 6B

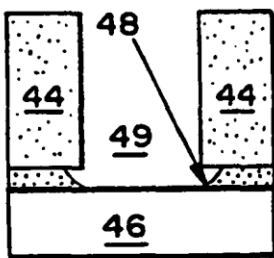
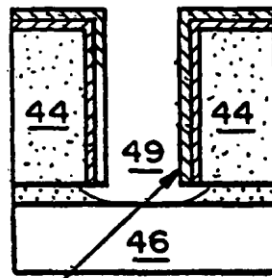


FIG. 6D



ESTRUCTURA GALVANIZADA

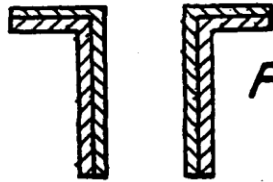


FIG. 6E

FIG. 7A

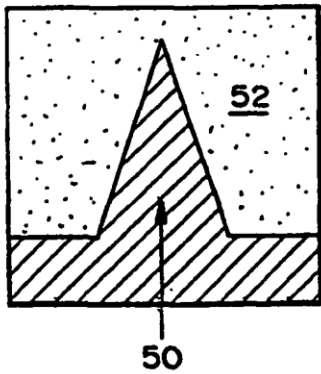


FIG. 7C

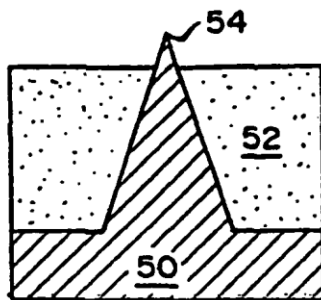
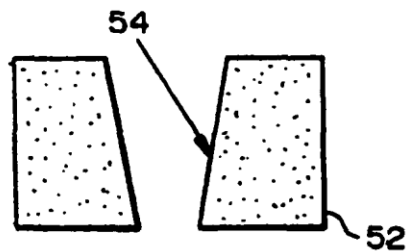


FIG. 7B

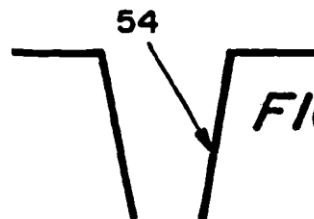


FIG. 7D

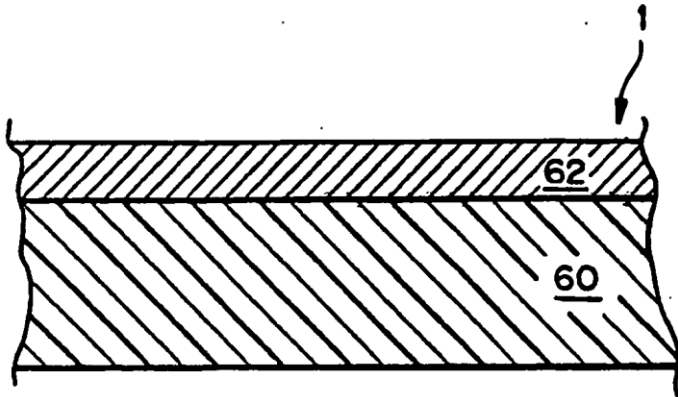


FIG. 8A

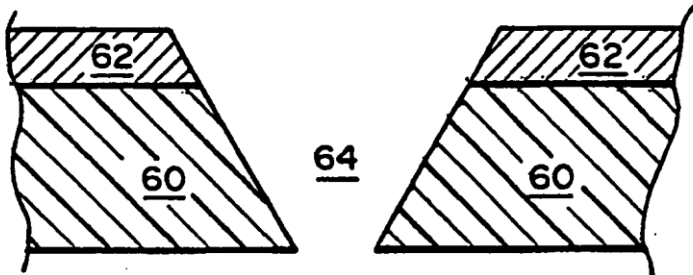


FIG. 8B

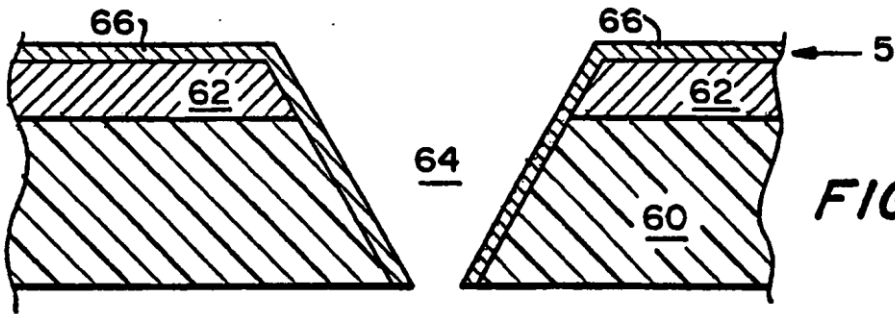


FIG. 8C

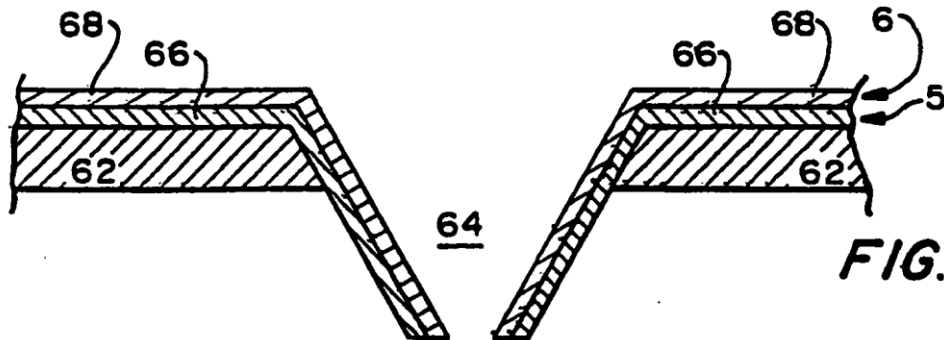


FIG. 8D

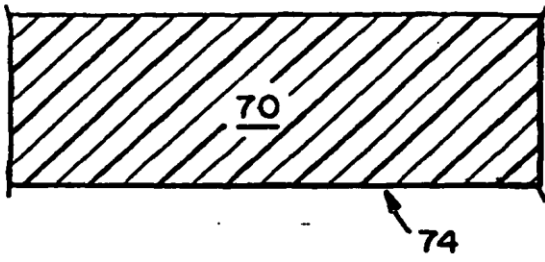


FIG. 9A

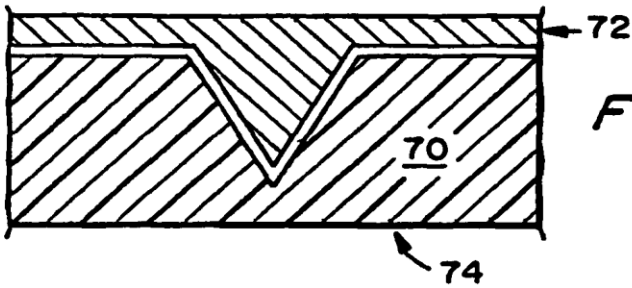


FIG. 9B

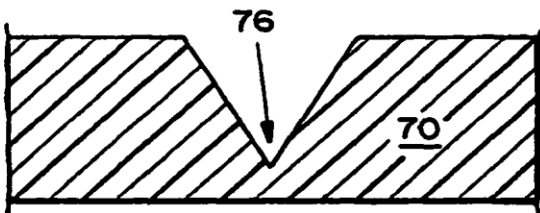


FIG. 9C

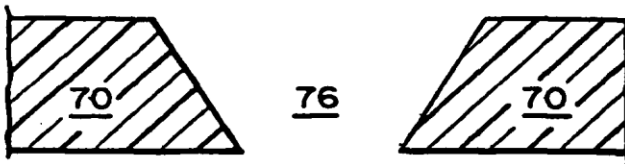


FIG. 9D

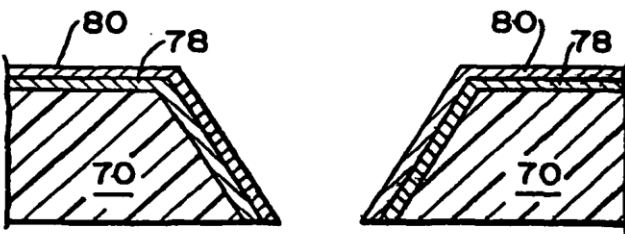


FIG. 9E

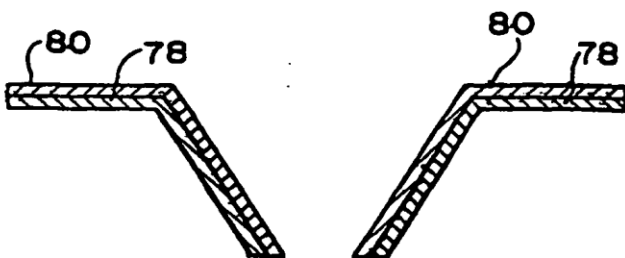


FIG. 9F