

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 921**

51 Int. Cl.:

<b>A61M 5/142</b>	(2006.01)	<b>A61M 5/168</b>	(2006.01)
<b>A61M 31/00</b>	(2006.01)	<b>A61M 37/00</b>	(2006.01)
<b>A61F 9/00</b>	(2006.01)		
<b>F15C 5/00</b>	(2006.01)		
<b>B81B 3/00</b>	(2006.01)		
<b>B81C 1/00</b>	(2006.01)		
<b>F15C 3/04</b>	(2006.01)		
<b>F04B 43/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>F16K 99/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2007** **E 11153615 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014** **EP 2319558**

54 Título: **Dispositivo MEMS para la administración de agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

**14.03.2006 US 781969 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.09.2014**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA  
(100.0%)  
3740 McClintock Avenue, EEB 131  
Los Angeles, CA 90089-2561, US**

72 Inventor/es:

**MENG, ELLIS;  
AGRAWAL, RAJAT;  
HUMAYUN, MARK S.;  
TAI, YU-CHONG;  
LO, RONALEE;  
SHIH, JASON;  
RODGER, DAMIEN;  
KUWAHARA, KENRICK;  
LI, PO-YING y  
CHEN, PO-JUI**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 493 921 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

Dispositivo MEMS para la administración de agentes terapéuticos

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 5 **[0001]** Esta aplicación hace referencia en general a dispositivos para administrar agentes terapéuticos a un paciente y más específicamente a la administración de agentes terapéuticos a través de un dispositivo implantado.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 **[0002]** El tratamiento médico suele requerir la administración de un agente terapéutico (p.ej., un medicamento, fármacos) en una parte del cuerpo en particular. La inyección intravenosa ha sido durante mucho tiempo un pilar en la práctica médica para la administración de fármacos de manera sistemática. Sin embargo, algunas enfermedades requieren la administración de fármacos sobre regiones o partes anatómicas a las que resulta más difícil acceder.

- 15 **[0003]** Los ojos son el ejemplo principal de región anatómica con un acceso limitado. Las patologías oculares como por ejemplo la retinopatía diabética y la degeneración macular son las mejor tratadas mediante la administración de fármacos al humor vítreo, que no tiene una comunicación fluida con la vasculatura. Dicha administración no sólo administra un fármaco directamente a donde es necesario, sino que también minimiza de manera significativa la exposición del resto del cuerpo a un fármaco y por lo tanto a los inevitables efectos secundarios.

- 20 **[0004]** La inyección en el cuerpo del paciente (p.ej., en el humor vítreo del ojo), siempre que sea médicamente factible, administra un bolo de fármaco. Sin embargo, muchas veces la administración de un bolo de fármaco es indeseable. Por ejemplo, los fármacos suelen tener efectos secundarios que dependen de la concentración y limitan la máxima concentración administrada al cuerpo de manera óptima. Ciertos fármacos ejercen su acción terapéutica sólo cuando su concentración excede un valor límite durante un periodo dado. Para tales fármacos,  
25 el deterioro exponencial en la concentración con tiempo de una inyección de bolo necesitaría inyecciones repetidas para mantener la concentración de fármaco deseada en el cuerpo. Las inyecciones repetidas no sólo implican el gasto y la molestia de repetidas visitas al médico, sino también la incomodidad de las propias inyecciones intraoculares además, en cuanto a los tratamientos intraoculares, las inyecciones repetidas aumentan el riesgo de dañar el ojo mediante una infección, hemorragia o un desprendimiento de retina.

- 30 **[0005]** Estos problemas son particularmente graves en el caso de dolencias crónicas que requieren una administración a largo plazo de un fármaco para el tratamiento y/o para el mantenimiento profiláctico. Otras enfermedades crónicas, como la diabetes, se tratan ahora con dispositivos que administran de manera gradual los medicamentos terapéuticos a lo largo del tiempo, evitando o al menos reduciendo el modelo "diente de sierra" asociado a la administración repetida de bolos.

- 35 **[0006]** GB 1452104 describe un dispositivo para suministrar medicamentos. El dispositivo comprende un contenedor de almacenaje para almacenar el medicamento y un recipiente de volumen variable dispuesto para que el aumento de su volumen reduzca el espacio de almacenaje del contenedor provocando así que el medicamento salga por una salida del contenedor hacia un cuerpo humano o animal. Se utilizan medios eléctricos para impulsar un aumento en la cantidad de fluido en el recipiente.

- 40 **[0007]** EP 0209677A1 describe un dispensador de fármaco comprendiendo una reserva de fluido para almacenar el fármaco, una bomba electroquímica para bombear fármaco desde la reserva y una válvula de bomba receptiva a la presión de la bomba. Cuando la presión de la bomba alcanza un valor predeterminado, la válvula de bomba libera la presión ejercida sobre el fármaco.

## SUMARIO DE LA INVENCION

- 45 **[0008]** En ciertos modos de realización, un dispositivo implantable para administrar un agente terapéutico a un paciente se proporciona según se describe en la reivindicación 1.

**[0009]** El dispositivo comprende una reserva configurada para contener un líquido que comprende el agente terapéutico. El dispositivo también comprende una cánula en comunicación fluida con la reserva. La cánula tiene una salida configurada para estar en comunicación fluida con el paciente. El dispositivo también comprende un primer electrodo y un segundo electrodo, al menos uno de entre el primer y el segundo electrodo es planar. El dispositivo también comprende un material en comunicación eléctrica con el primer y el segundo electrodo.

**[0010]** Un voltaje aplicado entre el primer y el segundo electrodo produce gas a partir del material, el gas empuja al líquido para que fluya desde la reserva hacia la salida.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

##### **[0011]**

10 La figura 1 muestra una vista despiezada de las tres capas que forman un ejemplo de dispositivo para administrar fármaco compatible con ciertos modos de realización aquí descritos.

La figura 2 muestra un ejemplo ensamblado del dispositivo de administración de fármaco compatible con ciertos modos de realización aquí descritos.

15 La figura 3 ilustra una ubicación de ejemplo para el implante de un dispositivo de administración de fármaco de ejemplo en el ojo.

La figura 4 muestra imágenes de microscopio óptico de una vista transversal del polidimetilsiloxano después de introducirse utilizando una (a) aguja estándar de calibre 20, 8b) aguja hueca de calibre 30 y (c) una aguja normal de calibre 30.

La figura 5 muestra una vista transversal del dispositivo mostrado en la figura 2.

20 **[0012]** Las figuras 6A y 6B muestran vistas transversales de la operación de una válvula de ejemplo compatible con ciertos modos de realización aquí descritos.

**[0013]** La figura 7 es un fotomicrografía de un modo de realización de una válvula ensamblada compatible con ciertos modos de realización aquí descritos,

25 **[0014]** La figura 8 consiste en una serie de fotomicrografías que ilustran la operación de una válvula de ejemplo de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos.

**[0015]** La figura 9 muestra un ejemplo de un dispositivo de administración de fármaco intraocular ensamblado compatible con ciertos modos de realización aquí descritos.

**[0016]** La figura 10 ilustra de manera esquemática un dispositivo de ejemplo utilizando un bombeo electrolítico.

30 **[0017]** La figura 11 muestra la capa base de un dispositivo de ejemplo mostrando una cánula de administración de fármaco integrada y electrodos de electrólisis.

**[0018]** Las figuras 12A y 12B muestran un ejemplo de la capa base junto al tapón de la reserva y con una reserva ensamblada.

**[0019]** Las figuras 13A y 13B ilustran de manera esquemática un ejemplo de micro bomba de electrólisis compatible con ciertos modos de realización aquí descritos.

35 **[0020]** Las figuras 14A y 14B ilustran de manera esquemática las vistas superior y lateral recortadas de un ejemplo de micro bomba de electrólisis compatible con ciertos modos de realización aquí descritos.

**[0021]** Las figura 15A-15D muestran sucesivas vistas recortadas de una reserva de fármaco y una cámara de bomba compatible con ciertos modos de realización aquí descritos.

40 **[0022]** La figura 16 muestra un ejemplo de sistema de administración de fármaco con reserva de fármaco, cánula, válvula, bomba, puerto recargable y pestañas de sutura.

**[0023]** La figura 17 muestra la estructura interna de un tipo de puerto de inyección en la reserva compatible con ciertos modos de realización aquí descritos.

**[0024]** La figura 18 muestra un flujo de proceso de ejemplo para fabricar una máscara de silicio y elaborar una capa de polidimetilsiloxano moldeado.

5 **[0025]** La figura 19 muestra un flujo de proceso de ejemplo para fabricar la capa base de un dispositivo de administración de fármaco implantable que incluye electrodos para el bombeo electrolítico y una cánula integral de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos.

**[0026]** La figura 20 ilustra ensayos *ex vivo* del dispositivo en un ojo porcino mostrando la administración activada por electrólisis de agua desionizada teñida en la cámara anterior.

10 **[0027]** La figura 21 ilustra (a) un flujo de corriente controlado tras la compensación de evaporación (media±SE, n=4) con la velocidad de evaporación de agua calibrada en la micro pipeta de aproximadamente 30 nL/min; (b) una operación de baja velocidad de flujo del dispositivo; (c) una eficacia de bomba calculada a partir de los datos de administración de flujo; (d) una recombinación de gas típica observada en el dispositivo. Se aplicó una corriente de 50 microamperios durante 10 minutos y después se apagó.

15 **[0028]** La figura 22 ilustra una administración de bolo de dosis de 250 nL utilizando impulsos de corriente.

**[0029]** La figura 23 ilustra un rendimiento de flujo bajo contrapresión fisiológica (media±SE, n=4).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL MODO DE REALIZACIÓN PREFERIDO

20 **[0030]** A no ser que se especifique lo contrario, los términos técnicos se utilizan aquí por tener su significado más amplio para aquellos especialistas en la técnica incluyendo, sin carácter limitativo, los significados especificados en el diccionario McGraw-Hill de términos científicos y técnicos, 6ª edición.

25 **[0031]** Los implantes de liberación sostenida *in vivo* son una tecnología nueva y prometedora. La mayoría utilizan cirugía mínima para insertarse. Existe un equilibrio entre tamaño y uso repetido de estos implantes. Los dispositivos más pequeños proporcionan comodidad pero contienen una cantidad limitada de fármaco, requiriendo así su reemplazo. Los dispositivos más grandes no necesitan reemplazarse sino que pueden rellenarse. Ciertos tratamientos farmacéuticos de enfermedades oculares crónicas (p.ej., glaucoma) necesitan dosis repetidas para administrarlas al ojo. Dichos dispositivos también son pequeños de manera ventajosa debido a las restricciones de espacio en el ojo. Por lo tanto, en ciertos modos de realización aquí descritos, los sistemas de administración de fármaco para el ojo combinan de manera ventajosa un tamaño pequeño y una reserva que se puede rellenar.

30 **[0032]** Los dispositivos de administración de fármaco para el ojo tienen requisitos particularmente exigentes. Claramente, cualquiera de estos dispositivos se elabora de manera ventajosa lo más pequeño posible para minimizar la molestia de su presencia en el ojo. Por otra parte, el dispositivo contiene de manera ventajosa tanto fármaco como sea posible, para maximizar el tiempo antes de que el suministro de droga se acabe y el dispositivo deba reemplazarse o rellenarse. Estos requisitos mutuamente antitéticos complican mucho el desafío de diseñar dispositivos prácticos implantables para administrar fármacos en el ojo. Además, algunas aplicaciones, como el tratamiento de administración dentro del ojo, plantean problemas más serios. Las inyecciones repetidas pueden dañar fácilmente los tejidos oculares delicados y provocar una hemorragia, infección y cataratas. Además, algunas áreas del cuerpo simplemente no pueden alcanzarse con la inyección.

40 **[0033]** Existe por lo tanto la necesidad de un dispositivo para administrar fármaco al cuerpo de un paciente para el que ciertos modos de realización son pequeños pero puede administrar una cantidad suficiente de fármaco durante un periodo de tiempo extendido sin necesitar reemplazarse. Ciertos modos de realización aquí descritos responden a esta necesidad proporcionando un dispositivo de administración de fármaco que, a la vez que es pequeño, puede rellenarse y por lo tanto puede suministrar un fluido, como una solución de fármaco, durante periodos de tiempo extensos rellenándose *in situ* en lugar de reemplazándose. Ciertos modos de realización aquí descritos proporcionan un dispositivo con una reserva que tiene una capa superior que se sella sola y puede perforarse con una aguja para rellenarse y una capa inferior que resiste las perforaciones de aguja y por lo tanto protege al ojo ante una lesión accidental durante el proceso de relleno.

45 **[0034]** Ciertos modos de realización aquí descritos proporcionan un sistema de administración de fármaco intraocular implantable que incluye una reserva que puede rellenarse, una cánula y una válvula. La reserva que

puede rellenarse contiene el fluido a administrar, la cánula dirige el fluido al lugar objetivo y la válvula controla cuándo se administra el fluido y previene el reflujo. La cánula de ciertos modos de realización se estrecha para facilitar su inserción en el ojo. En general, el fluido contendrá uno o más fármacos. El término "fármaco" se utiliza aquí con su significado más amplio para las personas especialistas en la técnica, incluyendo sin carácter limitativo, la sustancia de fármaco per se, medicamentos, agentes terapéuticos y fluidos que contienen dichas sustancias.

**[0035]** La figura 1 y la figura 2 ilustran de manera esquemática una vista despiezada y una vista ensamblada, respectivamente, de un dispositivo de ejemplo 5 compatible con ciertos modos de realización aquí descritos. El dispositivo 5 comprende una reserva 100 configurada para contener un líquido que comprende un agente terapéutico. El dispositivo 5 también comprende una cánula 110 en comunicación fluida con la reserva 100. La cánula 110 tiene una salida 115 configurada para estar en comunicación fluida con el paciente. El dispositivo 5 también comprende una válvula 120 comprendiendo un elemento desplazable 122 que puede moverse entre una primera posición y una segunda posición. El elemento desplazable 122 comprende un orificio 40 que lo atraviesa. El líquido fluye a través del orificio 40 hacia la salida 115 cuando el elemento desplazable 122 está en la primera posición. El líquido no fluye a través del orificio 40 hacia la salida 115 cuando el elemento desplazable 122 está en la segunda posición.

**[0036]** La figura 3 ilustra de manera esquemática un dispositivo 5 de ejemplo implantado en el ojo de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos. El dispositivo 5 de la figura 3 se sitúa sobre la conjuntiva del ojo y la cánula 110 se inserta a través de la cámara posterior del ojo. Según se describe con más detalle abajo, la reserva 100 de ciertos modos de realización incluye una parte que puede perforarse con la aguja de una primera pared 10 que sirve como puerto de carga de la reserva 100. El dispositivo 5 administra el fluido a la cámara posterior a través de la cánula 110 y la válvula 120, que en este modo de realización se sitúa en o cerca del extremo 117 de la cánula 110 introducida en la cámara posterior. En ciertos modos de realización adicionales, el dispositivo 5 puede utilizarse para administrar fluido a la cámara anterior del ojo, que está separada de la cámara posterior mediante la lente. En ciertos modos de realización, el dispositivo 5 se implanta en otras partes del cuerpo (p.ej. en el espacio subaracnoideo del cerebro para suministrar quimioterapia o en un páncreas que no responde bien a la glucosa junto a las células beta para proporcionar materiales (p.ej., proteínas, vectores virales) que activarán la liberación de insulina. En ciertos modos de realización, el dispositivo 5 puede rellenarse de manera ventajosa. En ciertos modos de realización, la reserva 100 comprende una primera pared 10 que generalmente puede perforarse con una aguja (no mostrada), permitiendo así la recarga de la reserva 100 a través de la aguja. Al menos una parte de la primera pared 10 de ciertos modos de realización comprende un material plástico blando que puede perforarse con una aguja y que se vuelve a sellar por sí mismo al extraer la aguja, proporcionando así una parte que se sella sola de la primera pared 10. Este material que se sella solo proporciona de manera ventajosa un lugar de recarga de reserva que puede resistir varias punciones y es biocompatible. Los ejemplos de dichos materiales compatibles con ciertos modos de realización aquí descritos incluyen, sin carácter limitativo, polidimetilsiloxano (PDMS), policarbonatos, poliolefinas, poliuretanos, copolímeros de acrilonitrilo, copolímeros de cloruro de polivinilo, poliamidas, polisulfonas, poliestirenos, fluoruro de polivinilo, alcohol de polivinilo, éster de polivinilo, butirato de polivinilo, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, fluoruro de polivinilideno, poliamidas, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, poliésteres, politetrafluoroetileno, policloro éteres, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, acetato de polivinilo, nylon, celulosa, gelatina, gomas de silicona y gomas porosas.

**[0037]** La figura 4 es una serie de fotomicrografías que ilustran la estabilidad del polidimetilsiloxano (PDMS) como un material para la primera pared 10. Tres estilos de aguja diferentes se insertaron en una placa de PDMS: (i) una aguja hueca de calibre 20, (ii) una aguja hueca de calibre 30 y (iii) una aguja normal de calibre 30, y los lugares de punción se observaron utilizando una microscopía electrónica de barrido y una microscopía óptica. Una aguja estándar de calibre 20 con la punta afilada y una aguja hueca de calibre 30 permitieron que el PDMS sellara por sí mismo el orificio de punción tras extraer la aguja. Sin embargo, la aguja normal de calibre 30 dejó un canal en el PDMS tras extraerla. El mecanismo de punción en agujas de pequeño diámetro de estilo tanto estándar como hueca parece rasgar y desplazar el material PDMS en lugar de extraer material, permitiendo así al PDMS volver a sellar el orificio de punción. La integridad estructural del PDMS se observó tras múltiples punciones con una aguja de calibre 25. La tabla 1 muestra la relación entre el grosor de pared y el escape para los ensayos llevados a cabo bajo condiciones atmosféricas con el escape determinado a través de una inspección visual.

Tabla 1:

Grosor (milímetros)	Número de punciones hasta el fallo
0,3557	1
0,508	7
0,4826	10
0,4578	22
0,5334	21

5 **[0038]** La reserva recargable 100 de ciertos modos de realización puede utilizarse con una variedad de fluidos que contienen fármaco. En algunos casos, puede resultar deseable eliminar cualquier fluido restante de la reserva 100 antes de recargarlo, por ejemplo para purgar el dispositivo 5. En ciertos modos de realización de este tipo, el fluido puede cambiar al extraer cualquier fluido restante de la reserva insertando una aguja o jeringa a través de la parte que se sella por sí misma de la primera pared 10 y rellenando la reserva 100 con un nuevo fluido que contiene fármaco mediante una aguja o una jeringa insertada a través de la parte que se sella por sí misma de la pared 10. La purga, si se desea, puede realizarse en ciclos de inyección y eliminación de un fluido de purga.

15 **[0039]** En ciertos modos de realización, la recarga de la reserva 100 permite de manera ventajosa que el dispositivo 5 sea más pequeño de lo que sería de otra manera ya que la reserva 100 no tiene que ser lo suficientemente grande como para contener un suministro del fármaco a administrar que dure toda la vida. Además, cuanto más pequeño es el tamaño del dispositivo 5 más se reduce de manera ventajosa la invasión del dispositivo 5 tanto para el implante como para el uso diario.

20 **[0040]** En ciertos modos de realización, la recarga de la reserva 100 permite al médico adaptar de manera ventajosa el régimen terapéutico a las necesidades cambiantes del paciente o aprovechar los nuevos avances en medicina. En ciertos modos de realización, la reserva recargable 100 almacena de manera ventajosa al menos un suministro de un mes del fármaco (p.ej., un suministro de seis meses) para reducir el número de recargas requerido.

25 **[0041]** En ciertos modos de realización, la reserva recargable 100 comprende una estructura multicapa comprendiendo una primera pared 10 y una segunda pared 50 que es generalmente impenetrable por la aguja. Por ejemplo, la primera pared 10 de ciertos modos de realización comprende una capa de polímero flexible, impermeable al fármaco (p.ej., silicona) que no filtra tras ser perforada por una aguja y la segunda pared 50 comprende una capa que comprende un material menos flexible y más robusto mecánicamente (p.ej., un material más rígido como un polímero o un compuesto) o comprendiendo un grosor mayor del mismo material utilizado para fabricar la primera pared 10. En ciertos modos de realización en los que el dispositivo 5 se implanta en o sobre el ojo, la segunda pared 50 se sitúa adyacente a la esclerótica del ojo y la mayor dureza mecánica de la segunda pared 50 limita de manera ventajosa el golpe de la aguja utilizada para perforar la primera pared 10 con tal de rellenar la reserva 100, protegiendo así el ojo de perforaciones accidentales. En ciertos modos de realización, la reserva 100 se forma uniendo la primera pared 10 y la segunda pared 50 tanto entre ellas o a una o más capas intermedias, según se describe con más detalles abajo. En ciertos modos de realización, la reserva 100 incluye estructuras de soporte mecánico integral 60 que reducen la posible área de contacto entre la primera pared 10 y la segunda pared 50 y que previenen que la reserva 100 se colapse por completo. Por ejemplo, las estructuras de soporte mecánico 60 pueden comprender uno o más salientes (p.ej., postes) extendiéndose desde al menos una entre la primera pared 10 y la segunda pared 50. Otras estructuras de soporte mecánico también son compatibles con varios modos de realización aquí descritos.

30 **[0042]** En ciertos modos de realización, la cánula 110 comprende una primera parte alargada 70 y una pared 30 que define un lumen 72 a través de la cánula 110. En ciertos modos de realización, la cánula 110 incluye una o más estructuras de soporte mecánico integral 74 en el lumen 72 de la cánula 110 para evitar que la cánula 110 se colapse y bloquee el lumen 72. Por ejemplo, las estructuras de soporte mecánico 74 pueden comprender uno o más salientes (p.ej., postes) que se extienden desde una superficie interna de la primera parte 70 de la cánula 110 hacia la pared 30 de la cánula 110. Las estructuras de soporte mecánico 74 de ciertos modos de realización tienen una altura que se extiende desde la superficie interna de la primera parte 70 hasta la pared 30 y un ancho que se extiende menos que el ancho total del lumen 72. Otras estructuras de soporte mecánico también son compatibles con varios modos de realización aquí descritos.

45 **[0043]** En ciertos modos de realización, la cánula 110 comprende un extremo 117 que se configura para introducirse en el paciente y que comprende la salida 115. En ciertos modos de realización, el extremo 117 de la

cánula 110 se estrecha para facilitar la inserción en el ojo. En ciertos modos de realización, el extremo 117 tiene esquinas redondeadas que permiten una inserción más fácil en el ojo de manera ventajosa. El diámetro exterior de la cánula 110 de ciertos modos de realización es menor que o igual que el diámetro externo de una aguja de calibre 25. El diámetro externo de la cánula 110 de ciertos modos de realización es menor a 1 milímetro (p.ej., 0,5 milímetros). En ciertos modos de realización en los que el dispositivo 5 puede implantarse dentro o sobre el ojo, el diámetro externo de la cánula 110 es lo suficientemente pequeño para obviar la necesidad de suturas en el lugar de inserción y ayudar así a mantener la integridad del ojo.

**[0044]** En ciertos modos de realización, la cánula 110 comprende una o más estructuras reguladoras de flujo (p.ej. válvulas) que mantienen una velocidad de flujo constante de manera ventajosa para que la dosis administrada dependa de la duración que el fluido fluye a través de la cánula 110, en lugar de la magnitud de una presión aplicada que conduce el flujo de fluido a través de la cánula 110. Ciertos modos de realización proporcionan de manera ventajosa un control más preciso de la dosis administrada. En ciertos modos de realización, en lugar de, o además de, una o más estructuras reguladoras del flujo de la cánula 110, la reserva 100 incluye una o más de esas estructuras reguladoras de flujo.

**[0045]** En ciertos modos de realización, la cánula 110 incluye una o más estructuras de aislamiento del flujo de fluido (p.ej., válvulas) que aíslan de manera ventajosa la reserva 100 del cuerpo (p.ej., el ojo) durante varias operaciones que incluyen la reserva 100 (p.ej., purgar, lavar, rellenar). Ciertos de esos modos de realización evitan de manera ventajosa el intercambio de fluido (en cualquier dirección) entre la reserva 100 y el cuerpo del paciente. En ciertos modos de realización, en lugar de o además de, una o más estructuras de aislamiento del flujo de fluido de la cánula 110, la reserva 100 incluye una o más de esas estructuras de aislamiento de flujo de fluido.

**[0046]** En ciertos modos de realización, la válvula 120 se sitúa en o cerca del extremo 117 de la cánula 110 que es insertable en el paciente y comprende la salida 115. La válvula 120 en ciertos modos de realización previene de manera ventajosa una difusión no deseada del fármaco desde el dispositivo 5 hacia el cuerpo del paciente (p.ej., el ojo). En ciertos modos de realización, la válvula 120 en o cerca del extremo 117 de la cánula 110 evita de manera ventajosa el reflujo de material desde el cuerpo del paciente hacia la cánula 110.

**[0047]** La figura 5 ilustra de manera esquemática una vista transversal de una válvula de ejemplo 120 de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos. La vista transversal de la figura 5 está en el plano indicado por la línea discontinua de la figura 2. La figura 6A y la figura 6B ilustran de manera esquemática las vistas transversales de una válvula de ejemplo 120 en la primera y la segunda posición de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos. La válvula 120 comprende un asiento de válvula 80 y un elemento desplazable 122 con un orificio 40 que lo atraviesa. El elemento desplazable 122 de ciertos modos de realización comprende una parte flexible de una pared 30 de la cánula 110. La parte de la pared 30 es desplazable entre una primera posición (según se ilustra de manera esquemática en la figura 6B) en la que la parte de la pared 30 no está en contacto con el asiento de válvula 80 y una segunda posición (según se ilustra de manera esquemática en la figura 6A) en la que la parte de la pared contacta con el asiento de válvula 80 para que el orificio 40 se cierre. El líquido puede fluir a través del orificio 40 cuando la parte de la pared 30 está en la primera posición, pero no fluye a través del orificio 40 cuando la parte de la pared 30 está en la segunda posición.

**[0048]** El asiento de válvula 80 de ciertos modos de realización comprende un saliente (p.ej., un poste) que se extiende desde una superficie interna de la cánula 110 hacia el elemento desplazable 122 (p.ej., la parte flexible de la pared 30), según se muestra de manera esquemática mediante las figuras 5, 6A y 6B. En ciertos modos de realización, el saliente es sustancialmente idéntico a una o más estructuras de soporte mecánico integral en la cánula 110 arriba descrita.

**[0049]** En ciertos modos de realización, la parte de la pared 30 se desplaza desde la segunda posición a la primera posición en respuesta a la presión aplicada sobre la parte de la pared 30 por el fluido dentro de la cánula 110, según se ilustra de manera esquemática en las figuras 6A y 6B. Por ejemplo, la presión manual aplicada sobre una o más de las paredes de la reserva 100 puede empujar el fluido a través de la cánula 110 para que la presión del fluido abra la válvula 120. En ciertos modos de realización, la válvula 120 se abre sólo cuando la presión de fluido en la cánula 110 excede un valor límite predeterminado mayor a la presión del fluido fuera de la cánula 110. La válvula 120 de ciertos modos de realización se mantiene de manera ventajosa cerrada cuando la presión del fluido en la cánula 110 es igual o menor a la presión de fluido fuera de la cánula 110 para evitar que los fluidos biológicos fluyan hacia atrás hacia el dispositivo 5.

**[0050]** La figura 7 muestra una fotomicrografía de un ejemplo de modo de realización de la válvula 120 de un dispositivo montado 5 situado en o cerca del extremo 117 de la cánula 110. La figura 8 es una serie de micrografías que muestran la administración de líquido de tinte a partir de un dispositivo 5 compatible con ciertos

modos de realización aquí descritos. La figura 9 es un micrográfico que muestra un dispositivo 5 con una o más pestañas de sutura para fijar el dispositivo 5 al lugar de implantación (p.ej., el ojo).

5 [0051] La figura 10 ilustra de manera esquemática otro dispositivo de ejemplo 200. El dispositivo comprende una reserva 300 configurada para contener un líquido que comprende un agente terapéutico. El dispositivo 200 también comprende una cánula 310 en comunicación fluida con la reserva 300. La cánula 310 tiene una salida 315 configurada para estar en comunicación fluida con el paciente. El dispositivo 200 también comprende un primer electrodo 320 y un segundo electrodo 330. Al menos uno entre el primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 es planar. El dispositivo 200 también comprende un material 340 en comunicación eléctrica con el primer y el segundo electrodo 320, 330. Un voltaje aplicado entre el primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 produce gas a partir del material 340. El gas empuja al líquido para que fluya desde la reserva 300 hacia la salida 315. El primer y segundo electrodo 320, 330 sirven como bomba electrolítica para dirigir el líquido desde la reserva 300 a través de la cánula 315 hacia la salida 315.

15 [0052] Las bombas electrolíticas utilizan gases generados de manera electroquímica para generar una presión que reparte fluido (p.ej., líquido que contiene fármaco) desde una ubicación a otra. Por ejemplo, la aplicación de un voltaje adecuado a través de dos electrodos (típicamente de oro, paladio o platino) sumergidos en un electrolito acuoso produce gases de oxígeno y de hidrógeno que pueden utilizarse para aplicar presión sobre un pistón, membrana u otro transductor. La electrolisis de agua ocurre de manera rápida e irreversible en la presencia de un catalizador como el platino, que en la ausencia de un voltaje aplicado cataliza la recombinación del hidrógeno y el oxígeno para reformar el agua. En ciertos modos de realización aquí descritos, el dispositivo 20 utiliza gas generado de manera electrolítica para bombear el fármaco desde la reserva a través de la cánula al paciente. En ciertos modos de realización, el uso de bombeo electrolítico facilita de manera ventajosa el control electrónico sobre la administración de fármaco.

25 [0053] Las bombas electrolíticas ofrecen varias ventajas para administrar fármaco. Su baja temperatura, bajo voltaje y baja potencia de operación encaja con ellas para una operación a largo plazo *in vivo*. Para las aplicaciones oculares, las bombas electrolíticas producen de manera ventajosa un calor insignificante y también pueden conseguir relaciones de alta tensión-presión. Además, se prestan fácilmente a su uso con microelectrónica para controlar el voltaje aplicado a la bomba (y por lo tanto al modelo temporal de generación de presión), que permite la operación de dispositivo en el modo de bolo y/o en el modo de dosis continua. La transmisión/recepción de radiofrecuencia también puede utilizarse para proporcionar una potencia sin cables y 30 un control de los circuitos microelectrónicos para hacer funcionar la bomba.

[0054] La electrolisis en una cámara en comunicación fluida con su exterior genera gases que empujan al fluido en funcionamiento fuera de la cámara. Invertir la polaridad del voltaje aplicado puede invertir el proceso, devolviendo así a la cámara su estado original. Desde que una pequeña carga de mantenimiento puede evitar este proceso de inversión, este dispositivo puede mantenerse en el lugar con poca potencia (es decir, el dispositivo se puede sujetar). 35

[0055] La figura 11 es una vista de una primera parte 350 de un dispositivo de ejemplo 200. La primera parte 350 incluye la cánula 310, el primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 de un dispositivo de ejemplo 200. Para el dispositivo 200 de la figura 11, el material 340 también comprende el fármaco a administrar al paciente. En ciertos modos de realización, la cánula 310 comprende parileno y está en comunicación fluida con la reserva 300 a través de una salida de bomba 317. El primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 de la figura 11 están interdigitados entre ellos. Dicha configuración puede asegurarse de manera ventajosa de que el material 340 está en comunicación eléctrica tanto con el primer electrodo 320 como con el segundo electrodo 330. 40

[0056] Las figuras 12A y 12B son fotografías de la primera parte 250 del dispositivo 200 y una segunda parte 260 del dispositivo 200. La segunda parte 260 puede montarse sobre la primera parte 250, formando así una reserva 300 entre ellas, con el primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 dentro de la reserva 300. La segunda parte 260 de ciertos modos de realización comprende un material impermeable al líquido y al gas (p.ej., silicona) que se sella por sí mismo tras repetidos pinchazos, como se ha descrito arriba. 45

[0057] Las figuras 13A y 13B ilustran de manera esquemática una vista transversal superior y lateral, respectivamente, de una primera parte 250 de otro dispositivo de ejemplo 200 que utiliza el bombeo electrolítico de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos. La primera parte 250 comprende una capa de soporte 305, un primer electrodo 320 y un segundo electrodo 330. El primer y segundo electrodo 320, 330 se encuentran sobre la capa de soporte 305 y al menos uno de entre el primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 es planar. 50

**[0058]** La capa de soporte 305 de ciertos modos de realización es impermeable al gas y al líquido y en ciertos modos de realización también es aislante para que, en ausencia de cualquier material conductor sobre la capa de soporte 305, el primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 estén aislados de manera eléctrica el uno del otro. El primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 están configurados para estar en comunicación eléctrica con una fuente de voltaje (no mostrada) que aplica una diferencia de voltaje a lo largo del primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330.

**[0059]** Según se ilustra de manera esquemática en las figuras 13A y 13B, en ciertos modos de realización, tanto el primer electrodo como el segundo electrodo 320, 330 son planares y son co-planares entre ellos. En ciertos modos de realización, al menos uno entre el primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 están modelados para tener extensiones o pestañas dentro del plano definido por el electrodo. Por ejemplo, según se ilustra de manera esquemática en la figura 13A, el primer electrodo 320 es alargado y se extiende a lo largo de un perímetro circular generalmente con extensiones radiales 322 que se extienden hacia el centro del perímetro generalmente circular del primer electrodo 320. El segundo electrodo 330 de ciertos modos de realización tiene una parte alargada central 332 con extensiones generalmente perpendiculares 334 que se extienden desde el mismo. En ciertos modos de realización, las extensiones 334 definen un perímetro generalmente circular dentro del perímetro generalmente circular del primer electrodo 320, según se ilustra de manera esquemática en la figura 13A. Otras formas y configuraciones del primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330 también son compatibles con ciertos modos de realización aquí descritos.

**[0060]** La primera parte 250 de ciertos modos de realización también comprende una pared exterior 360 que es impermeable al líquido y al gas. Según se describe más adelante por completo, la pared externa 360 está configurada para unirse a la pared correspondiente de la segunda parte 260 del dispositivo 200.

**[0061]** La primera parte 250 de ciertos modos de realización también comprende una primera estructura 370 entre el primer electrodo 320 y el segundo electrodo 330. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 13A, en ciertos modos de realización, la primera estructura 370 comprende una pared generalmente circular que se extiende generalmente perpendicular a la capa de soporte 305. La primera estructura 370 de ciertos modos de realización tiene uno o más pasos fluidos 372 a través de los que un líquido puede fluir entre una primera región 380 por encima del primer electrodo 320 y una segunda región 385 por encima del segundo electrodo 330, según se describe con más detalle abajo. En ciertos modos de realización, la primera estructura 370 comprende una barrera permeable al líquido pero impermeable al gas entre la primera y la segunda región 380, 385.

**[0062]** En ciertos modos de realización, la primera parte 250 también comprende una segunda estructura 374 por encima del primer electrodo 320 y una tercera estructura 376 por encima del segundo electrodo 330. En ciertos modos de realización, la segunda estructura 374 está mecánicamente unida a la primera estructura 370 y a la pared exterior 360, según se ilustra de manera esquemática en la figura 13B, para que la capa de soporte 305, la pared exterior 360, la primera estructura 370 y la segunda estructura 374 definan una primera región 380 que contiene el primer electrodo 320. En ciertos modos de realización, la tercera estructura 376 está mecánicamente unida a la primera estructura 370, según se ilustra de manera esquemática en la figura 13B, para que la capa de soporte 305, la primera estructura 370 y la tercera estructura 376 definan una segunda región 385 que contiene el segundo electrodo 330.

**[0063]** En ciertos modos de realización, al menos una de entre la segunda estructura 374 y la tercera estructura 376 es flexible y es impermeable al líquido y al gas. Por ejemplo, al menos una de entre la segunda estructura 374 y la tercera estructura 376 comprende una membrana flexible (p.ej., una película de parileno corrugado). Al menos una de entre la segunda estructura 374 y la tercera estructura 376 se configura para expandirse y contraerse con aumentos y disminuciones en la presión en la correspondiente primera región 380 y/o segunda región 385. En ciertos modos de realización, tanto la segunda estructura 372 como la tercera estructura 374 comprenden partes de la misma membrana flexible, según se ilustra de manera esquemática en la figura 13B.

**[0064]** En ciertos modos de realización, un par de electrodos interdigitados se fabrican sobre el mismo sustrato como una cánula de parileno para dirigir los fármacos. La reacción de electrólisis puede ocurrir en la misma cámara que contiene el fármaco a administrar o en una cámara de electrólisis separada adyacente a la reserva de fármaco. En el último caso, el fluido en funcionamiento, o electrolito, se sella dentro de la cámara de electrólisis.

**[0065]** Las figuras 14A y 14B ilustran de manera esquemática una vista superior y una vista transversal lateral de un dispositivo de ejemplo 200 que comprende la primera parte 350 y una segunda parte 260 de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos. La segunda parte 260 de ciertos modos de realización comprende una pared impermeable al líquido que está configurada para estar unida a las partes correspondientes de la

primera parte 250 del dispositivo 200. Según se ilustra de manera esquemática por las figuras 14A y 14B, la segunda parte 260 de ciertos modos de realización se une a la pared exterior 360 de la primera parte 250 para que la segunda parte 260, la segunda estructura 374 y la tercera estructura 376 definan una reserva 390 configurada para contener un fármaco.

5 **[0066]** El dispositivo 200 de ciertos modos de realización adicionales comprende una cánula 110 con una o más salidas 115. La cánula 110 se configura para situarse de manera que la una o más salidas 115 estén en comunicación fluida con el cuerpo del paciente (p.ej., el ojo). En ciertos modos de realización, la cánula 110 comprende parileno y tiene una forma generalmente alargada con un lumen que la atraviesa en comunicación fluida con la reserva 390 y la una o más salidas 115, según se ilustra de manera esquemática en la figura 14B.

10 **[0067]** En ciertos modos de realización, la primera región 380 y la segunda región 385 contienen un material 390 que emite gas cuando un voltaje suficiente se aplica al material 390. Por ejemplo, en ciertos modos de realización, el material 390 comprende agua que está separada de manera electrolítica por un voltaje aplicado al gas hidrógeno y al gas oxígeno. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 14B, en ciertos modos de realización, tanto la segunda estructura 374 como la tercera estructura 376 comprenden membranas flexibles  
15 impermeables al líquido y al gas; el gas generado en el primer electrodo 320 aumenta la presión en la primera región 380, flexionando así la segunda estructura 374 hacia la reserva 390. Además, el gas generado en el segundo electrodo 330 aumenta la presión en la segunda región 385, flexionando así la tercera estructura 376 hacia la reserva 390. La flexión de al menos una de entre la segunda estructura 374 y la tercera estructura 376 empuja al líquido (p.ej., que contiene un agente terapéutico) para que fluya desde la reserva 390, a través de la  
20 cánula 110, hacia la una o más salidas 115.

**[0068]** En ciertos modos de realización, el dispositivo 200 evita de manera ventajosa que el gas producido en el primer electrodo 320 se mezcle con el gas producido en el segundo electrodo 330. Por ejemplo, según se ilustra de manera esquemática en la figura 14B, cuando el material 390 comprende agua, el gas hidrógeno producido en un electrodo (p.ej., el primer electrodo 320) está generalmente restringido a la primera región 380 y el gas  
25 producido en el otro electrodo (p.ej., el segundo electrodo 330) está generalmente restringido a la segunda región 385. El gas generado en cualquiera o en los dos electrodos primero 320 y segundo 330 aumenta el volumen de cualquiera o de las dos cámaras primera 300 o segunda 330, expandiendo la membrana de cámara electrolítica 360 y empujando así al líquido para que fluya desde la reserva 300 a través de la cánula 110.

**[0069]** Las figuras 15A-15D ilustran de manera esquemática varias vistas del dispositivo de ejemplo 200 de las  
30 figuras 14A y 14B. La figura 15A ilustra de manera esquemática una vista superior del dispositivo 200 con el primer electrodo 320, el segundo electrodo 330, la segunda parte 260 y la cánula 110. La figura 15B ilustra de manera esquemática una vista parcial superior en sección que muestra el primer electrodo 320, el segundo electrodo 330, la segunda parte 260, la cánula 110 y la segunda estructura 374 y la tercera estructura 376. Según se muestra en la figura 15B, la segunda estructura 374 y la tercera estructura 376 son partes de una  
35 membrana que se extiende por la primera parte 250 del dispositivo 200. La figura 15C ilustra de manera esquemática otra vista superior parcial en sección que muestra una parte de la primera región 380, el primer electrodo 320 en la primera región 380, la segunda región 385, el segundo electrodo 330 dentro de la segunda región 385, la primera estructura 370 y la pared exterior 360, así como la segunda parte 260 y la cánula 110. La figura 15D ilustra de manera esquemática una vista transversal lateral del dispositivo 200 que no contiene ni el  
40 material 390 ni el fármaco y que corresponde al dispositivo relleno 200 ilustrado de manera esquemática por la figura 14B.

**[0070]** La figura 16 ilustra de manera esquemática varias vistas de un dispositivo de ejemplo 200 comprendiendo un puerto de inyección 410 configurado para recibir una inyección de aguja 420. El puerto de inyección 410 de  
45 ciertos modos de realización es parte de la primera parte 250 del dispositivo 200, mientras que en ciertos modos de realización, el puerto de inyección 410 es parte de la segunda parte 260 del dispositivo 250. El puerto de inyección 410 está en comunicación fluida con la reserva del dispositivo 200 para facilitar la recarga del dispositivo 200 mientras el dispositivo 200 se implanta. Además, el dispositivo 200 ilustrado de manera esquemática por la figura 16 incluye pestañas de sutura 400 para ajustar el dispositivo 200 al cuerpo del paciente (p.ej., la superficie del ojo).

50 **[0071]** La figura 17 ilustra de manera esquemática la estructura interna de un puerto de inyección de ejemplo 410 compatible con ciertos modos de realización aquí descritos. La aguja de inyección 420 perfora la superficie del puerto de inyección 500 a través de la guía de inyección de la aguja 510 y así consigue acceder al vestíbulo de inyección 520. La inyección de fluido en el vestíbulo 520 empuja el líquido a través de la válvula del puerto de inyección 530 y hacia la reserva 540.

**[0072]** En ciertos modos de realización, el dispositivo 200 se alimenta mediante una fuente externa (no mostrada). En ciertos modos de realización, se utilizan tanto una batería como una fuente externa. Por ejemplo, pese a que la energía puede recargarse sin cables, puede utilizarse una batería más pequeña para almacenar la potencia durante una semana, manteniendo así de manera ventajosa el dispositivo pequeño y mínimamente invasivo.

**[0073]** La fuente externa puede estar unida de manera eléctrica al dispositivo 200 utilizando cables o mediante un medio sin cables (p.ej., un transmisor/emisor de radiofrecuencia). Utilizando una fuente externa y evitando el uso de una batería interna, el dispositivo 200 puede hacerse más pequeño de manera ventajosa y por lo tanto, menos invasivo. Además, al controlar la operación del dispositivo 200 sin cables (p.ej., encenderlo y apagarlo), puede programarse un transmisor portátil para enviar una señal que se comunice con el dispositivo para activar el dispositivo cuando sea necesario. Por ejemplo, en los momentos en los que se necesita menos fármaco, se transmite menos potencia y se bombea menos fármaco. Habrá un límite en el aplicador de potencia externo que por ejemplo limite el implante para que no bombee demasiado fármaco. La potencia sin cable se proporciona a través del uso de bobinas construidas en el implante y el transmisor externo a través del proceso de potencia inductiva.

**[0074]** En ciertos modos de realización, el dispositivo 200 incluye un circuito integrado para controlar la operación del dispositivo 200. Los ejemplos de circuitos integrados compatibles con ciertos modos de realización incluyen, sin carácter limitativo, circuitos integrados para aplicaciones específicas (ASIC) y productos estándar para una aplicación específica (ASSP) que se han vuelto más comunes para las aplicaciones médicas implantables. Algunos de esos circuitos integrados consumen de manera ventajosa la mínima potencia posible, p.ej., para extender la vida de la batería y así alargar el tiempo entre las invasivas operaciones de reemplazo. El ASIC será el chip predominante para este implante que ayudará a añadir características adicionales a su modo de realización actual de baja potencia. En ciertos modos de realización, el dispositivo puede incluir microelectrónica para controlar la dosis y liberación, los sensores para el control de feedback, las estructuras de anclaje para sostener el dispositivo en su lugar, sujeciones para evitar que la reserva se colapse cuando se vacía, las estructuras de filtrado, válvulas adicionales para un control de flujo más preciso, un regulador de flujo para eliminar los efectos adversos de la presión sobre la administración de fármaco y una interfaz de telemetría programable.

**[0075]** En ciertos modos de realización, el dispositivo comprende una pluralidad de capas estructurales que se unen para formar una reserva configurada para contener un líquido y una cánula en comunicación fluida con la reserva. La cánula tiene una salida configurada para estar en comunicación fluida con el paciente. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender tres capas individuales de un polímero biocompatible, como el polidimetilsiloxano, que están fabricadas de manera separada y después unidas, según se ilustra de manera esquemática en las figuras 1 y 2. En esta estructura de ejemplo, la capa inferior forma la base del dispositivo perfilando la reserva, la cánula y la válvula. Esta capa inferior contiene postes que sujetan de manera mecánica la cánula y la reserva para evitar que se colapse y proporciona el asiento de válvula para la válvula, según se describe con más detalle arriba. La capa intermedia forma la cánula y la parte desplazable de la válvula. La capa superior forma la mitad superior de la reserva.

**[0076]** En ciertos modos de realización, al menos una de las capas estructurales se forma utilizando un proceso litográfico (p.ej. litografía suave). Las figuras 18A-18K ilustran de manera esquemática un ejemplo de proceso litográfico de acuerdo con ciertos modos de realización aquí escritos. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 18A, se proporciona un sustrato (p.ej., una oblea de silicio). Según se ilustra de manera esquemática en la figura 18B, una capa fotoresistente se forma sobre el sustrato (p.ej., revestiendo por rotación el sustrato con un líquido sensible a la luz). Los fotoresistentes adecuados son conocidos por aquellos especialistas en la técnica e incluyen, sin carácter limitativo, diazonaftoquinona, resina fenólica de formaldehído y varios polímeros basados en epoxi, como el polímero conocido como SU-8. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 18C, la capa fotoresistente está modelada para cubrir una primera parte del sustrato y no cubrir una segunda parte del sustrato. Por ejemplo, la luz ultravioleta puede brillar a través de una máscara sobre la oblea de capa fotoresistente, transfiriendo así el diseño de máscara a la capa fotoresistente. El tratamiento de la oblea mediante técnicas de desarrollo fotoresistente reconocidas puede utilizarse para eliminar las partes de la capa fotoresistente que se expusieron a la luz ultravioleta. Aquellos especialistas en las técnicas litográficas son capaces de seleccionar materiales apropiados y procesar los pasos para formar la capa fotoresistente diseñada de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos.

**[0077]** Según se ilustra de manera esquemática en la figura 18D, la parte del sustrato que no está cubierta por la capa fotoresistente diseñada está grabada (p.ej., mediante un grabado profundo de iones reactivos), dejando así sin tocar las partes de la oblea de silicio protegida por la capa fotoresistente. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 18E, la capa fotoresistente diseñada se elimina. Por ejemplo, después de lavarla con un

- solvente, como la acetona, la capa fotoresistente se elimina y toda la oblea puede limpiarse mediante el uso de un plasma de oxígeno para eliminar cualquier resto fotoresistente. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 18F, una capa de liberación de molde (p.ej., parileno, un polímero muy usado de p-xileno) se forma sobre el sustrato para facilitar la eliminación de la capa PDMS de la oblea de silicio. Pueden utilizarse otros materiales como la capa de liberación de molde en otros modos de realización. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 18G, la capa estructural (p.ej., silicona de PDMS) se forma sobre la capa de liberación de molde. Por ejemplo, PDMS puede verse sobre la oblea de silicio y dejarse curar ya sea manteniéndola a temperatura ambiente o acelerando el proceso mediante calor (p.ej., a 75°C durante 45 minutos). Según se ilustra de manera esquemática en la figura 18H, la capa estructural se elimina del sustrato, proporcionando así la capa estructural ilustrada de manera esquemática en la figura 18I. En ciertos modos de realización, la capa moldeada de PDMS contiene múltiples copias de la capa estructural y cada copia de la capa estructural se separa de las demás. El material excesivo puede eliminarse de la capa estructural, según se ilustra de manera esquemática en la figura 18J, proporcionando así la capa estructural de manera esquemática ilustrada en la figura 18K, lista para ensamblarse con las demás capas estructurales.
- 15 **[0078]** Las capas de estructura individuales pueden ensamblarse y unirse en ciertos modos de realización tratando la superficie de una o más capas de estructura con plasma de oxígeno durante aproximadamente un minuto, pese a que el tiempo no es crítico. El plasma de oxígeno cambia la superficie del polidimetilsiloxano de hidrofóbica a hidrofílica.
- 20 **[0079]** En ciertos modos de realización, la capa inferior y la capa media se sitúan en una cámara de plasma con los lados que se unen frente al plasma. Una vez que las superficies han sido tratadas, las dos piezas pueden alinearse con la ayuda de cualquier líquido polar (p.ej., etanol, agua). El líquido conserva la superficie hidrofílica reactiva proporcionando más tiempo para alinear las dos capas. También hace que las piezas sean más fáciles de manipular para su alineación ya que lubrica las superficies, que de otra manera serían pegajosas. El ensamblaje de dos capas puede situarse de nuevo entonces en la cámara junto con la capa superior y el proceso de tratamiento y alineación se repite. Todo el ensamblaje puede entonces hornearse (a 100°C durante 45 minutos) para reforzar las uniones. La silicona unida aparece homogénea con un SEM y observación óptica. Los ensayos con N<sub>2</sub> presurizado mostraron que el ensamblaje de silicona unida resistió presiones de al menos 25 psi.
- 25 **[0080]** En ciertos modos de realización, el orificio 40 está hecho mediante, por ejemplo, la inserción de una aguja normal de pequeño diámetro en una lámina de goma de silicona que después forma la superficie superior de la cánula. También pueden utilizarse otros métodos para generar esta característica. La aguja normal elimina material para crear el orificio. El asiento de válvula 80 de ciertos modos de realización es un poste que sobresale del fondo de la cánula 110 y extiende la altura del canal para alcanzar la parte superior de la cánula. Durante el ensamblaje, el orificio 40 se centra sobre el asiento de válvula 80 y descansa sobre él para formar la válvula. En esta configuración, se dice que la válvula está “cerrada normalmente” y el fluido no pasará a través de ella. La presión de fluido en la cánula 110 que excede cierto valor (presión de fisura) abre la válvula y permite que el fluido salga del dispositivo a través de un espacio entre el asiento de válvula 80 y un elemento desplazable 122, según se ilustra de manera esquemática en las figuras 6A y 6B.
- 30 **[0081]** Las figuras 19A-19M ilustran de manera esquemática un proceso de ejemplo para formar un dispositivo que incluye un bombeo electrolítico. Mientras que las figuras 19A-19M ilustran de manera esquemática procesos de ejemplo para formar un dispositivo que utiliza bombeo electrolítico, pueden utilizarse otros métodos de acuerdo con ciertos modos de realización aquí descritos.
- 35 **[0082]** Según se ilustra de manera esquemática en la figura 19A, se proporciona un sustrato sólo de silicio y, según se ilustra de manera esquemática en la figura 19B, se sitúa una capa dieléctrica (p.ej., una capa de dióxido de silicio térmico de aproximadamente 4000 Å de grosor) sobre el sustrato de silicio. Esta capa de óxido de silicio aísla de manera eléctrica el sustrato y los electrodos de electrólisis.
- 40 **[0083]** Los electrodos de electrólisis (p.ej., hecho de Ti/Pt, 200 Å /2000 Å de grosor, respectivamente) se forman sobre la capa dieléctrica (p.ej., depositado y diseñado de manera litográfica), según se ilustra de manera esquemática en la figura 19C. La capa dieléctrica se diseña y se graba brevemente con XeF<sub>2</sub> para eliminar una parte de la capa dieléctrica, exponiendo así una parte del sustrato. Este proceso también puede endurecer la superficie de silicio expuesta, según se ilustra de manera esquemática mediante la figura 19D. Una primera capa de sacrificio fotoresistente (p.ej. de 5 µm de grosor) puede centrifugarse y modelarse sobre el sustrato, según se ilustra de manera esquemática en la figura 19E. La primera capa de sacrificio fotoresistente facilita la liberación de la cánula a partir del sustrato de silicio de soporte al final del proceso de fabricación. Una primera capa estructural (p.ej., una capa de parileno de 7,5 µm de grosor) puede depositarse y modelarse sobre la primera capa de sacrificio, según se ilustra de manera esquemática en la figura 19F, que se transformará en la pared
- 45
- 50
- 55

inferior de la cánula de administración de fármaco. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 19G, una segunda capa de sacrificio (p.ej., una capa fotoresistente de 25  $\mu\text{m}$  de grosor, centrifugada y moldeada) puede formarse sobre la primera capa estructural. Según se ilustra de manera esquemática en la figura 19H, una segunda capa estructural (p.ej. parileno de 7,5  $\mu\text{m}$  de grosor) puede depositarse sobre la segunda capa de sacrificio y se transformará en las paredes superior y lateral de la cánula. La primera y segunda capas de estructura pueden diseñarse entonces, según se ilustra de manera esquemática en las figuras 19I y 19J. Por ejemplo, una capa de máscara grabada Cr/Au para eliminar el parileno no deseado (200 Å/2000 Å de grosor, respectivamente) puede depositarse y moldearse sobre el sustrato, según se ilustra de manera esquemática en la figura 19I. El parileno puede moldearse en un plasma de oxígeno mediante el uso de la capa de máscara Cr/Au, según se ilustra de manera esquemática en la figura 19J. Una tercera capa de estructura (p.ej., una capa fotoresistente SU-8 de 70  $\mu\text{m}$  de grosor) puede centrifugarse y moldearse sobre el sustrato, según se ilustra de manera esquemática en la figura 19K. La capa SU-8 soporta la cánula y evita que se colapse cuando una reserva de fármaco se une a la capa base. Las capas de sacrificio fotoresistente se eliminan entonces al disolverlas en acetona, según se ilustra de manera esquemática en la figura 19L. La cánula puede pelarse desde la superficie del sustrato de silicio endurecido y romper el sustrato de silicio directamente debajo de la cánula para formar una cánula autónoma, según se ilustra de manera esquemática en la figura 19M.

**[0084]** En ciertos modos de realización, el dispositivo se implanta adhiriendo el cuerpo principal del dispositivo a la parte superior del ojo e insertando la cánula dentro del segmento anterior o posterior del ojo. El dispositivo está fijado al ojo mediante el uso de técnicas oftalmológicas actuales como las suturas o los puntos oculares. En ciertos modos de realización, un método para usar el dispositivo comprende aplicar un primer voltaje entre el primer electrodo y el segundo electrodo para producir gas a partir del material en comunicación eléctrica con el primer y el segundo electrodo. El gas empuja al líquido desde la reserva para que fluya desde la reserva hacia la salida del dispositivo. En ciertos modos de realización, el método también comprende aplicar un segundo voltaje entre el primer y el segundo electrodo para producir el material a partir del gas. De esta manera, el dispositivo se utiliza de una manera reversible en la que el material puede regenerarse a partir de los gases, evitando así tener que rellenar el dispositivo con el material. En ciertos modos de realización, el material comprende agua y el gas comprende gas hidrógeno y gas oxígeno. En ciertos modos de realización, el primer voltaje y el segundo voltaje son opuestos en signo.

Ejemplo:

**[0085]** Un dispositivo con una cánula que atraviesa la esclerótica de parileno flexible que permite la administración dirigida a los tejidos tanto en los segmentos anterior como posterior del ojo según se describe abajo. Se demostró que el dispositivo de administración del fármaco activado de manera electroquímica proporcionaba una velocidad de flujo adecuada para la terapia de fármaco ocular (pL/min a  $\mu\text{L}/\text{min}$ ). Tanto el modo de administración de fármaco continuo como el de bolo se llevaron a cabo para conseguir una administración precisa de un volumen deseado de 250 nL. Se desarrolló una técnica de encapsulación para estudios quirúrgicos precisos y se llevaron a cabo experimentos de administración de fármaco *ex vivo* en ojos porcinos.

**[0086]** Los productos farmacéuticos para el tratamiento ocular penetran de manera ventajosa las barreras fisiológicas protectoras del ojo como la córnea, la esclerótica y la barrera hemato-retiniana y alcanzan los tejidos intraoculares difíciles de alcanzar como el cuerpo ciliar, la retina y el ángulo.

**[0087]** Con los dispositivos MEMS miniaturizados, la administración precisa tanto en modo de bolo como en el continuo resulta posible. Las ventajas de fabricación MEMS para producir sistemas de administración de fármaco miniaturizados y eficientes son capaces de dirigir la administración hacia los tejidos interiores, recargables para un uso a largo plazo y automatizables para alcanzar la aceptación del paciente.

**[0088]** La electrolisis de agua da como resultado la fase de transformación de líquido a gas y proporciona la actuación usada para activar la administración de fármaco en este dispositivo de ejemplo. El resultado neto de la electrolisis es la producción de gas de oxígeno e hidrógeno que contribuye a una expansión de volumen de aproximadamente mil veces más que la del agua usada en la reacción. Este proceso de evolución del gas avanza incluso en un entorno presurizado (p.ej., 200 Mpa). Para activar la generación de gas y así el bombeo, el control de corriente resulta útil por su correlación directa con la velocidad de bombeo y el volumen. Si la corriente se utiliza para activar la reacción, la velocidad de bombeo teórica ( $q_{\text{teórica}}$  en  $\text{m}^3/\text{s}$ ) con una presión atmosférica es dada por:  $q_{\text{teórica}}=0,75 (I/F)V_m$ , donde  $I$  es corriente en amperios,  $F$  es la constante Faraday y  $V_m$  es la masa molar del gas a 25 grados Celsius y a presión atmosférica. El volumen de gas dosificado o generado teóricamente ( $V_{\text{teórico}}$  en  $\text{m}^3$ ) puede determinarse mediante:  $V_{\text{teórico}}=q_{\text{teórico}}t$ , donde  $t$  es la duración (en seg) de la aplicación de corriente. La eficacia ( $\eta$ ) de un accionador de electrolisis como bomba puede definirse como:  $\eta=V_{\text{experimental}}/V_{\text{teórico}}$ , donde  $V_{\text{experimental}}$  es el volumen real de los gases de hidrógeno y oxígeno generados. La eficacia en sistemas

electroquímicos está afectada por un número de parámetros que incluyen el electrodo (condiciones de superficie, material, área de superficie y geometría), la transferencia de masa (modo de transporte, concentración de superficie, adsorción), los externos (temperatura, presión y tiempo), la solución (concentración de volumen de las especies electroactivas, concentración de otras especies, solvente) y los eléctricos (potencial, corriente, cantidad de electricidad).

**[0089]** La bomba de electrolisis consiste en dos electrodos de platino interdigitados sumergidos en un electrolito. Esta geometría de electrodo mejora la eficacia de bombeo al reducir el camino de corriente a través de la solución que sirve para disminuir la generación de calor. Los gases generados resultan en un aumento de presión interna en la reserva sellada que provoca la administración de fármaco a través de la cánula hacia el ojo. La electrólisis es un proceso reversible y cesa cuando la señal aplicada se apaga, permitiendo así la recombinación gradual de hidrógeno y oxígeno en agua.

**[0090]** Utilizando el dispositivo ilustrado en las figuras 11, 1A y 12B, el fármaco bombeado entraba en un cánula flexible que atraviesa la esclerótica a través de un pequeño puerto conectado a la bomba mientras los gases generados se mantienen atrapados dentro de la reserva. El parileno se seleccionó como el material de cánula por su dureza mecánica, biocompatibilidad y fácil integración. Es un material de clase VI adecuado para la construcción de implantes y está bien establecido como material MEMS. La parte de bomba/cánula se fabricó utilizando microfabricación de silicio y la parte de reserva mediante la fundición de goma de silicona en un molde maestro.

**[0091]** El proceso de fabricación de la bomba y el chip de cánula comenzó con un sustrato de silicio oxidado de manera térmica (5000 Angstroms). LOR 3B (MicroChem Corp., Newton, MA) se centrifugó a 3krpm seguido por AZ 1518 (AZ Electronic Materials, Branchburg, NJ) a 3krpm. Ti-pt (200/2000 Angstroms se evaporaron mediante un haz de electrón y se moldeó mediante impulso en un decapante fotorresistente ST-22 (ATMI, Danbury, CT) para definir los electrodos interdigitados. Un segundo paso de litografía se llevó a cabo (AZ 1518 a 3krpm) para definir la huella de cánula. La capa de óxido se grabó utilizando ácido HF regulado para exponer el Si abajo. El fotorresistente se limpió entonces el Si expuesto se endureció con dos ciclos de grabado XeF<sub>2</sub>. La primera capa de sacrificio fotorresistente (AZ 4620 centrifugado a 2,75 krpm y horneado para producir una capa de 5 micrones de grosor) se aplicó para facilitar la liberación de la cánula del sustrato. La primera capa de parileno C (7,5 micrones) que forman la parte inferior de la cánula se depositó seguido por la evaporación térmica de una máscara de grabado Cr de 2000 angstroms de grosor. Siguiendo la litografía (AZ 4620 a 500 rpm) el CR se graba en CR-7 (Cyantec, Fremont, CA) y el fotorresistente se limpia. La capa de parileno se modela entonces en un plasma de oxígeno y la máscara de grabado Cr se elimina utilizando Cr-7. Una segunda capa de sacrificio fotorresistente se depositó (AZ 4620 centrifugado a 450 rpm y horneado para producir una capa de 25 micrones de grosor) para definir la altura de canal. Una segunda capa de parileno de 7,5 micrones se depositó para completar la cánula. Para definir la cánula del sandwich parileno/fotorresistente/parileno, Ti/Au (200/2000 angstroms) se depositaron en una máscara de grabado. La máscara de grabado se moldeó (AZ 4620 centrifugado a 425 rpm) y se grabó primero con Au grabando TFA (Transene Company, Inc., Danvers, MA) y después un 10% HF. Finalmente, el sandwich se grabó en plasma de oxígeno y la capa de máscara se limpió (Au grabando TFA y 10% HF). Siguiendo al grabado, toda la oblea se limpió en un baño de 5% HF y mediante la exposición al plasma de oxígeno. SU-8 2200 (MicroChem Corp., Newton, MA) se centrifugó a 2200rpm resultando en una capa de 70 micrones de grosor después del horneado. El fotorresistente de sacrificio se eliminó disolviendo en una solución de acetona a 40 grados Celsius durante un día. Las cánulas individuales se liberaron de forma manual levantándolas con suavidad del sustrato. Finalmente, los tintes individuales se separaron y el silicio restante debajo de cada cánula se eliminó trazando y rompiéndolo.

**[0092]** El chip de bomba que contiene el accionador de electrolisis y la cánula se combinaron con la reserva de fármaco y el cableado eléctrico. El producto final después del ensamblaje se muestra en las figuras 12A y 12B. Los cables eléctricos se unieron a las pestañas de contacto del electrodo utilizando epoxi conductor Ohmex-AG (Transene Company, Inc., Danvers, MA). El epoxi se curó a 150 grados Celsius durante 15 horas bajo secadora. El chip de bomba y la reserva se ensamblaron entonces utilizando una técnica de encapsulación basada en la litografía suave de silicona según se describe arriba.

**[0093]** Para formar el paquete y que encaje cómodamente en el contorno curvado del globo ocular, un espaciador de silicona (Sylgard 184, Dow Corning, Midland, MI) se moldeó con una esfera de acero inoxidable de 17,5 mm de diámetro. Esta capa de silicona parcialmente curada (10:1 relación de base a agente de curación, se curó a 65 grados Celsius durante 20 minutos. La esfera se eliminó y el cráter resultante se llenó con cera. Una reserva de silicona se preparó moldeando con un molde acrílico hecho a máquina de manera convencional, parcialmente curado a 65 grados Celsius durante 20 minutos. El molde produce una reserva con dimensiones internas de 6mm x 6mm x 1,5 mm. La reserva de silicona se alineó con el chip y el espaciador y la cánula de parileno se sumergió entonces en agua desionizada que sirve como máscara para evitar el revestimiento de la goma de silicona durante el paso de encapsulación, explotando así la cualidad hidrófoba de la goma de silicona.

La pila se sumergió en un prepolímero de silicona y se curó a una temperatura ambiente durante 24 horas. El material de silicona externo se eliminó del dispositivo para completar el proceso de ensamblaje.

5 **[0094]** Para investigar el funcionamiento de la bomba de electrólisis, se condujeron experimentos para examinar la administración continua, la administración de bolo, la eficacia de bomba, la recombinación de gas y la contrapresión. Para estas pruebas, un aparato de ensayos personalizado se moldeó con láser (Mini/Helix 8000, Epilog, Golden, CO) en acrílico. La instalación experimental consistía en una cámara CCD controlada con el ordenador (PL-A662, PixeLINK, Ottawa, Canada) para recoger datos sobre el flujo a partir de una micropipeta calibrada (Accu-Fill 90, Becton, Dickinson and Company) unida al puerto de salida de la instalación de prueba. Los ensayos se llevaron a cabo utilizando agua desionizada como electrolito. La electrólisis se inició bajo 10 condiciones de corriente constante (50  $\mu$ A a 1.25 mA) para la operación de administración continua. Se estudió la relación entre eficacia y recombinación de hidrógeno y oxígeno en agua.

15 **[0095]** La administración de bolo también se examinó. Un impulso de corriente constante (0,5, 1,0 y 1,5 mA) se aplicó durante 1, 2 y 3 segundos. Se realizaron repetidos ensayos (n=4) para obtener un volumen de dosis medio. La presión intraocular normal (IOP) oscila entre 5-22 mmHg (15,5 $\pm$ 2,6 mmHg (media  $\pm$  SD)). Los valores fuera de este intervalo corresponden con una presión intraocular anormal que es una característica del glaucoma (>22 mmHg). Por lo tanto, resulta útil caracterizar el rendimiento de la bomba bajo estas condiciones relevantes fisiológicamente. La instalación experimental se modificó para incluir una columna de agua unida a la salida de la micropipeta. La contrapresión se aplicó al dispositivo de administración de fármaco ajustando la altura de la columna de agua. Los datos se recogieron para las contrapresiones que corresponden a un IOP normal (20 20 mmHg) y un IOP anormal (0 y 70 mmHg).

25 **[0096]** Los dispositivos de administración de fármaco prototípicos se implantaron en ojos porcinos enucleados. El modelado quirúrgico *ex vivo* preliminar en ojos porcinos enucleados es útil para preparar la demostración del dispositivo *in vivo*. La operación de cada dispositivo quirúrgico se probó antes del experimento quirúrgico para comprobar las obstrucciones y la integridad de las conexiones eléctricas. La reserva de fármaco se recargó con agua desionizada tintada y después las reservas se redujeron de manera manual, lo que genera suficiente presión para expulsar el fluido de la reserva. Una segunda prueba se llevó a cabo para verificar la operación de la bomba de electrólisis al conectarla a una fuente de energía externa y dirigiendo el fluido desde la reserva mediante bombeo de electrólisis. Un ojo porcino enucleado se preparó para el estudio quirúrgico y se realizó una incisión limbal (entre la córnea y la esclerótica). La cánula se implantó a través de la incisión en la cámara anterior (figura 20). El ojo de porcino enucleado se presurizó a 15 mmHg utilizando una línea de infusión. Se aplicó una corriente constante (0,5 mA) durante 1 minuto. El dispositivo se extrajo de manera quirúrgica tras el experimento. 30

35 **[0097]** La bomba de electrólisis se operó con velocidades de flujo en el intervalo de pL/min a  $\mu$ L/min utilizando corrientes de activación de 5  $\mu$ A a 1,25 mA (figuras 21A y 21B). La velocidad más alta fue 7  $\mu$ L/min para 1,25 mA y la más baja 428 pL/min a 5  $\mu$ A. Ambos conjuntos de datos se corrigieron para compensar la evaporación del fluido durante los ensayos. Las velocidades de flujo por debajo de aproximadamente 2  $\mu$ L/min son preferibles para la administración de fármaco ocular. Esto es consistente con las velocidades de flujo que ocurren de manera natural en el ojo; el cuerpo ciliar del ojo produce un humor vítreo a 2,4 $\pm$ 0,6  $\mu$ L/min en adultos. A medida que la corriente disminuye, se observó que la eficacia de bombeo, que oscilaba entre 24-49%, también disminuyó (figura 21C). La eficacia de bombeo activada por electrólisis se ve afectada por la recombinación competitiva de los gases de hidrógeno y oxígeno en agua. Este efecto se aumenta más adelante mediante la exposición a electrodos de electrólisis de platino que sirven para catalizar la reacción de recombinación. En la figura 21D, una típica curva de volumen acumulado se muestra para ilustrar el efecto de la recombinación después de que la corriente aplicada se apague. La velocidad de recombinación medida fue de 62 nL/min. 40

45 **[0098]** El modo de administración de bolo también se evaluó (Figura 22). Si el régimen de dosis deseado es 250 nL por dosis, este volumen puede obtenerse activando la bomba durante un periodo corto que se determina mediante la magnitud de la corriente aplicada. Por ejemplo, una corriente de activación de 1,0 mA dosificará 250 nL en 2,36 segundos y, para una corriente de 1,5 mA, el tiempo de impulso puede establecerse en 1,75 segundos. En una operación normal en el ojo, la administración de fármaco experimentará una contrapresión equivalente a la IOP del ojo. Los experimentos avanzados indicaron que la bomba era capaz de administrar suficiente flujo de fármaco en el intervalo de contrapresiones de IOP normal y anormal equivalentes (figura 23). 50 Las velocidades de flujo variaban un 30% en comparación con un IOP normal sobre la velocidad de contrapresión probada.

55 **[0099]** Los resultados quirúrgicos iniciales muestran resultados prometedores en ojos porcinos enucleados. Siguiendo la extracción del dispositivo después del experimento quirúrgico, el examen post quirúrgico de la córnea reveló un pequeño punto azul sobre el iris cerca de la posición de la punta de la cánula indicando que el tinte se administró en el ojo.

**[0100]** La descripción anterior se utiliza como modo de ilustración solo y no pretende limitar de ninguna manera. Mientras que la descripción anteriormente detallada ha descrito características de la invención según se aplica a varios modos de realización, el alcance de la invención se indica mediante las reivindicaciones adjuntas más que en la descripción precedente.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo implantable (200) moldeado para encajar en el contorno curvo de un globo ocular y comprendiendo una bomba electrolítica, la bomba comprendiendo:
  - 5 una cámara de fármaco (390) para contener un líquido a administrar;
  - un puerto de inyección (410) configurado para recibir una aguja de inyección (420), el puerto de inyección (410) estando en comunicación fluida con la cámara de fármaco para facilitar la recarga del dispositivo mientras el dispositivo está implantado.
  - 10 una cánula (110) en comunicación fluida con la cámara, un extremo de la cánula estando formado para facilitar la inserción del mismo en el globo ocular;
  - un primer y segundo electrodo (320, 330); y
  - una membrana flexible (374, 376) dispuesta sobre los electrodos (320, 330), la membrana estando configurada para expandirse y contraerse al aumentar y disminuir la presión, la activación de los electrodos provocando una creación de gas dentro de la cámara para expandir así la membrana para que empujar el líquido desde la cámara hacia la cánula
  - 15 donde el segundo electrodo (330) incluye al menos una parte alargada central (332) y una pluralidad de extensiones (334) que se extienden desde al menos una parte alargada central y que definen un perímetro dentro del perímetro del primer electrodo (320) y
  - donde el dispositivo comprende una estructura impermeable al gas (370) entre el primer y el segundo electrodo.
  - 20
2. El dispositivo de la reivindicación 1 donde los electrodos y la membrana se contienen dentro de la cámara.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, que también comprende una cámara de electrólisis separada, adyacente a la cámara de fármaco, para contener un fluido en movimiento sellado en su interior, estando dispuestos los electrodos en la cámara de electrólisis.
- 25
4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la membrana es parileno corrugado.
- 30
5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el primer electrodo y el segundo electrodo son ambos planares.
6. El dispositivo de la reivindicación 5 donde al menos uno del primer electrodo y el segundo electrodo está diseñado con extensiones o pestañas dentro de un plano definido por el electrodo.
- 35
7. El dispositivo de la reivindicación 5 o la reivindicación 6 donde el primer electrodo y el segundo electrodo son co-planares.
- 40
8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el extremo de la cánula se estrecha.
9. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 donde el extremo de la cánula tiene esquinas redondas.
- 45
10. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la cánula comprende un regulador de flujo.
11. El dispositivo de la reivindicación 10 donde el regulador de flujo comprende una válvula.
- 50
12. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la estructura (370) es una barrera permeable al líquido.
13. El dispositivo de la reivindicación 12 donde la barrera de líquido permeable comprende una pared con al menos un pasaje de fluido que la atraviesa.
- 55

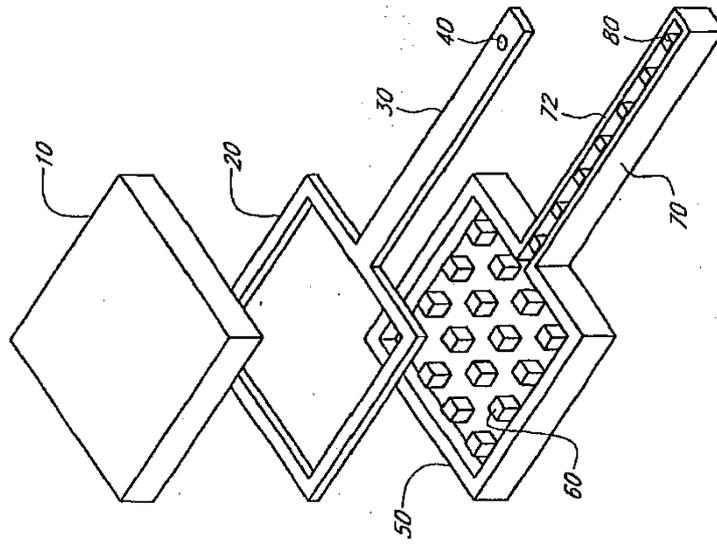


FIG. 1

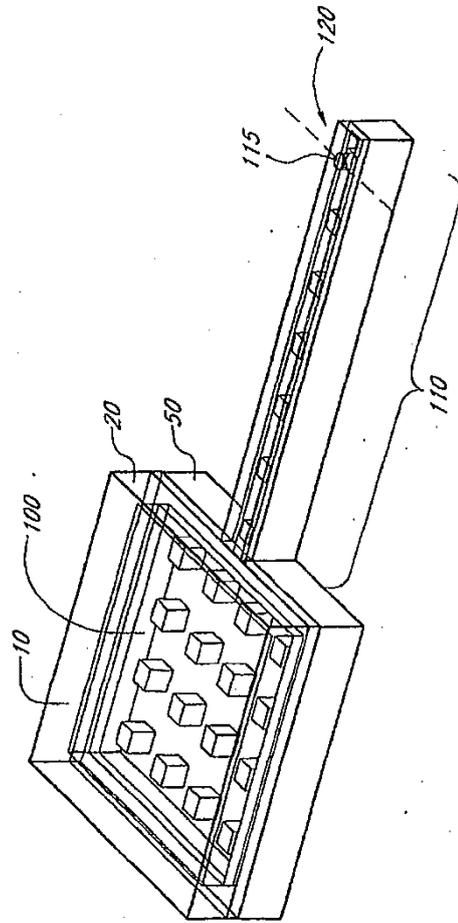


FIG. 2

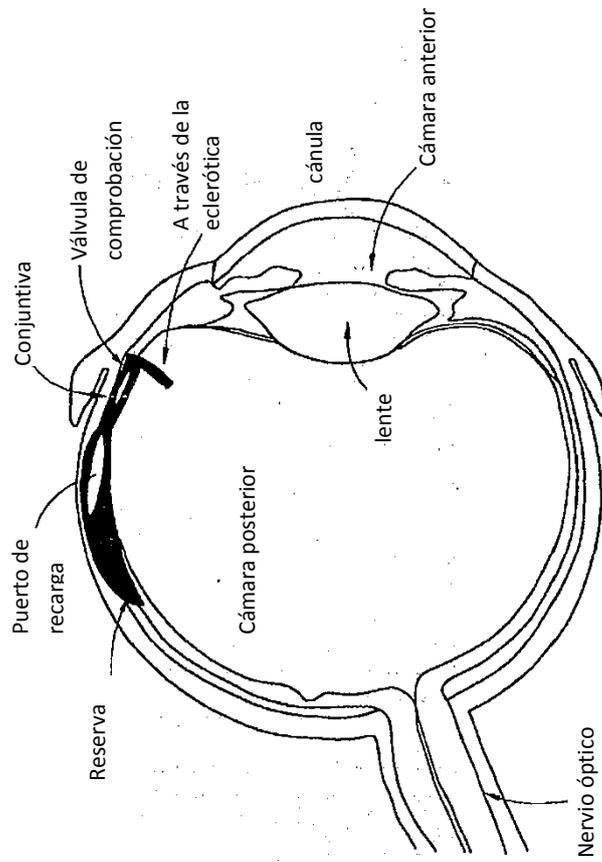


FIG. 3



*FIG. 4*

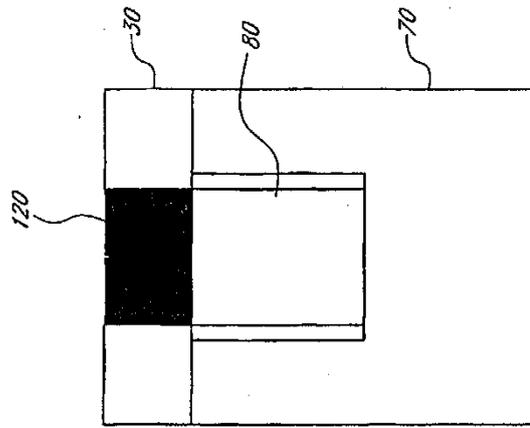


FIG. 5

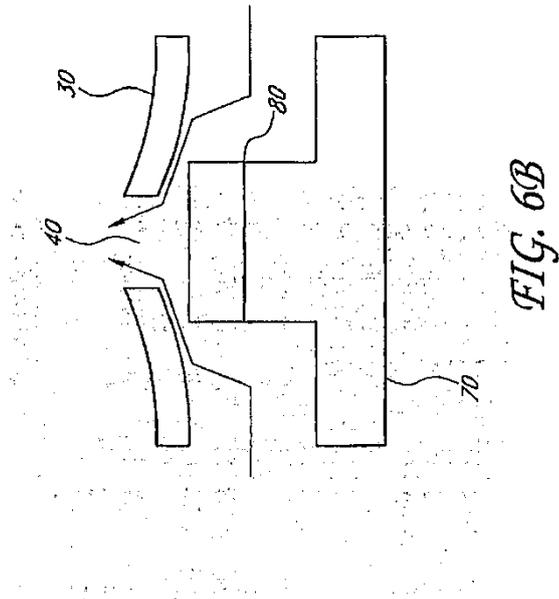


FIG. 6A

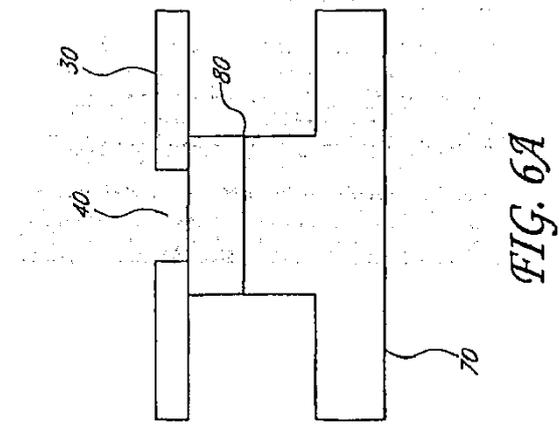
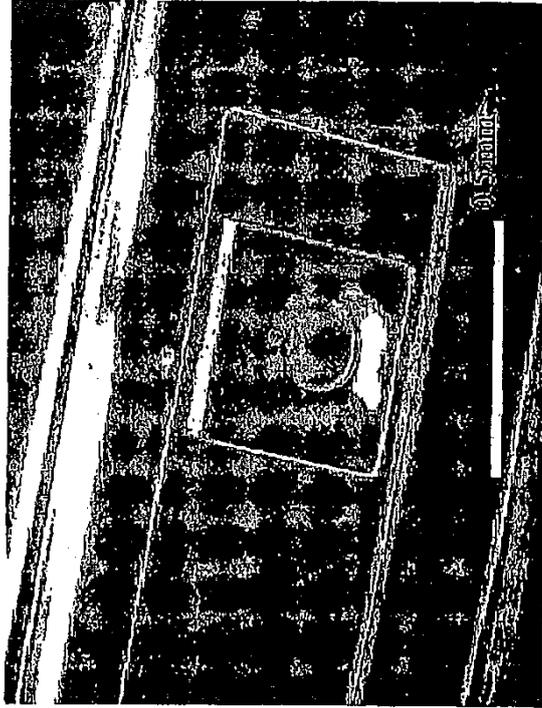


FIG. 6B



*FIG. 7*

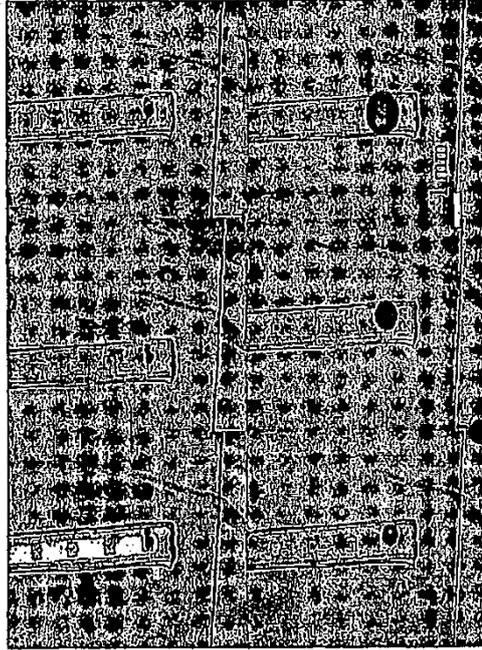


FIG. 8

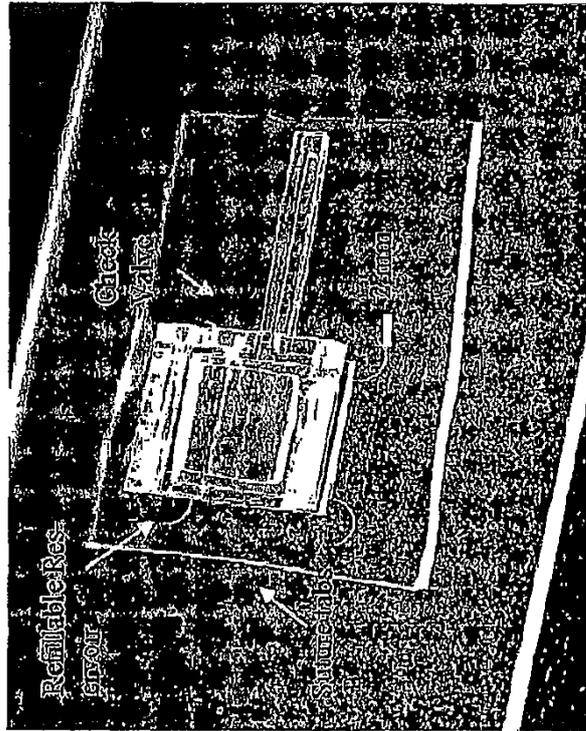


FIG. 9

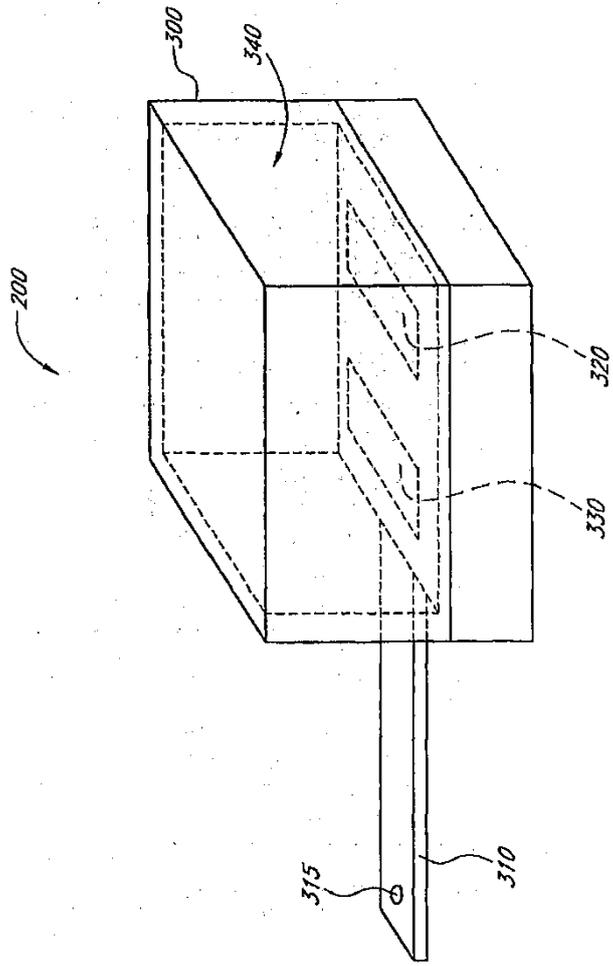
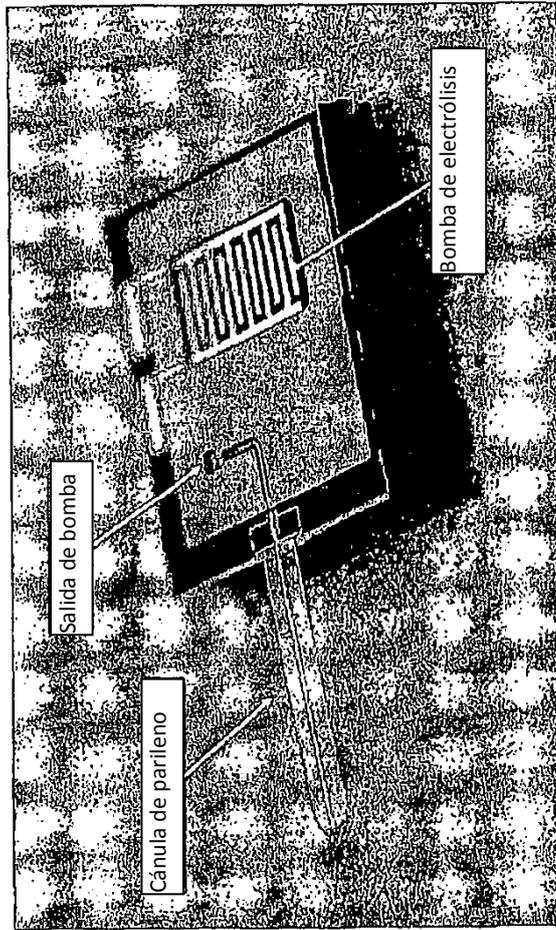


FIG. 10



*FIG. 11*

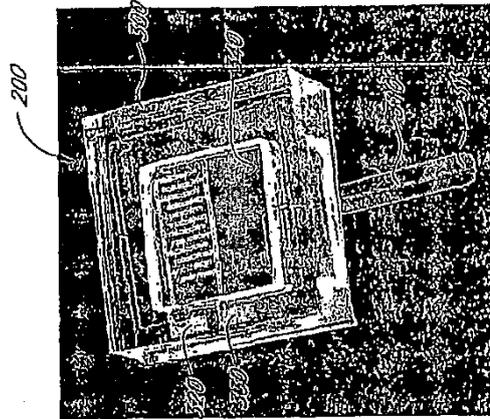


FIG. 12B

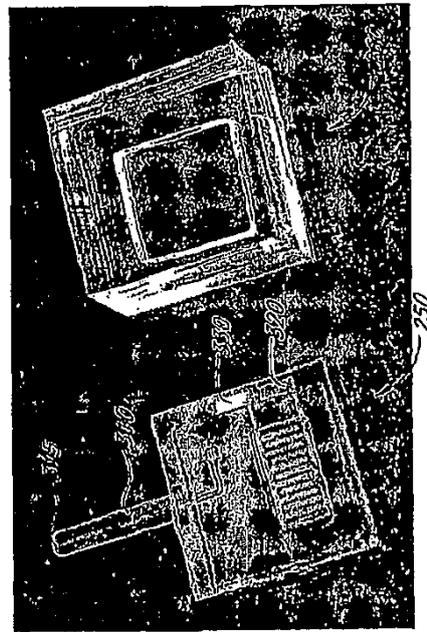


FIG. 12A

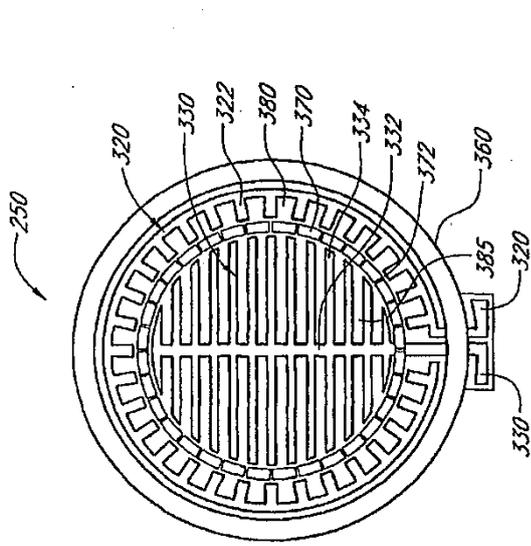


FIG. 13A

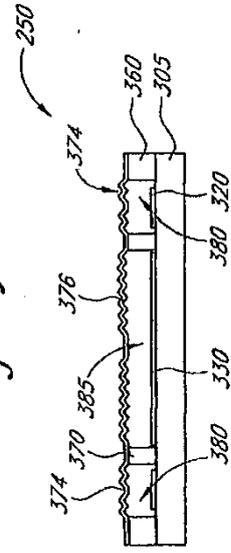


FIG. 13B

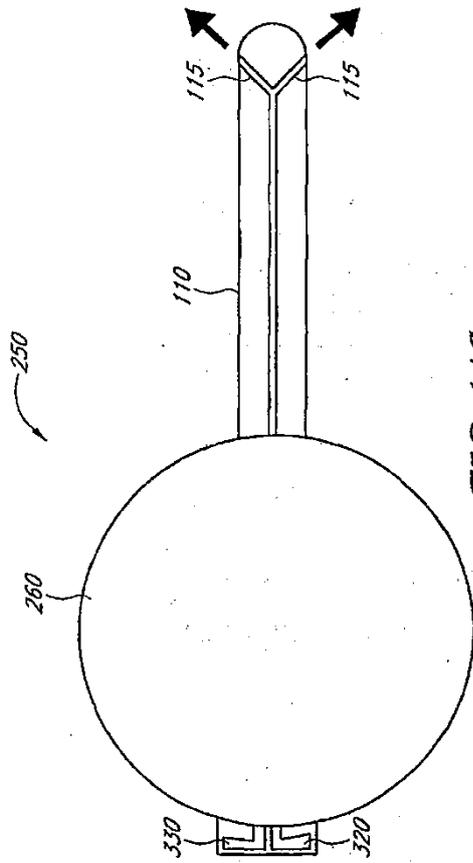


FIG. 14A

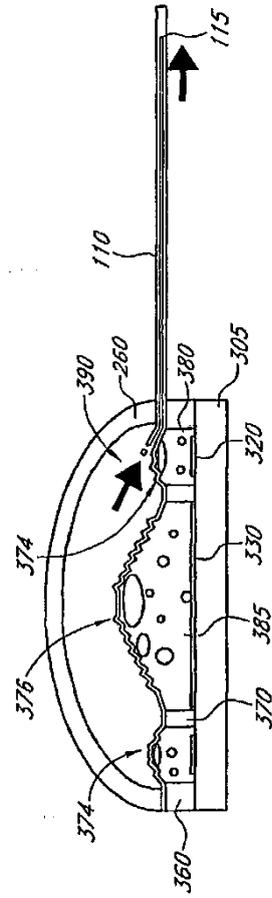
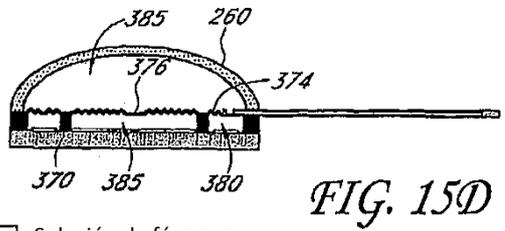
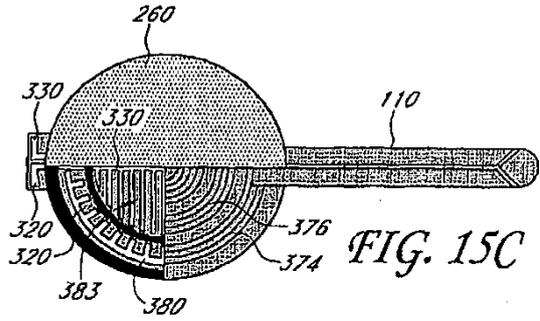
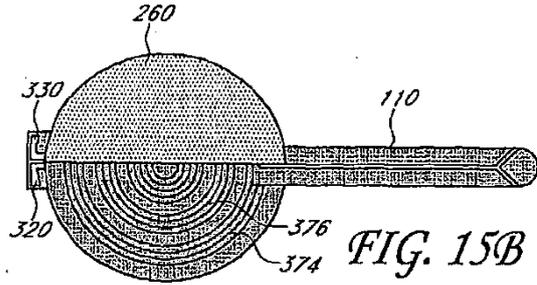
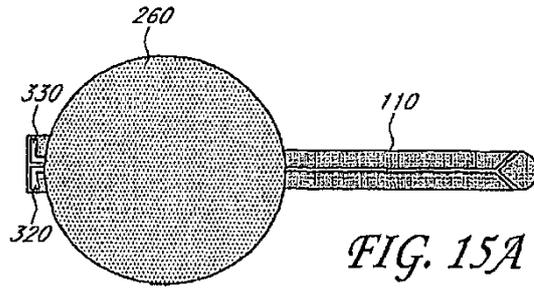


FIG. 14B



- |  |   |
|--|---|
|  PDMS     |  Solución de fármaco |
|  Parileno |  SU-8                |
|  Platino  |  Polipropileno       |

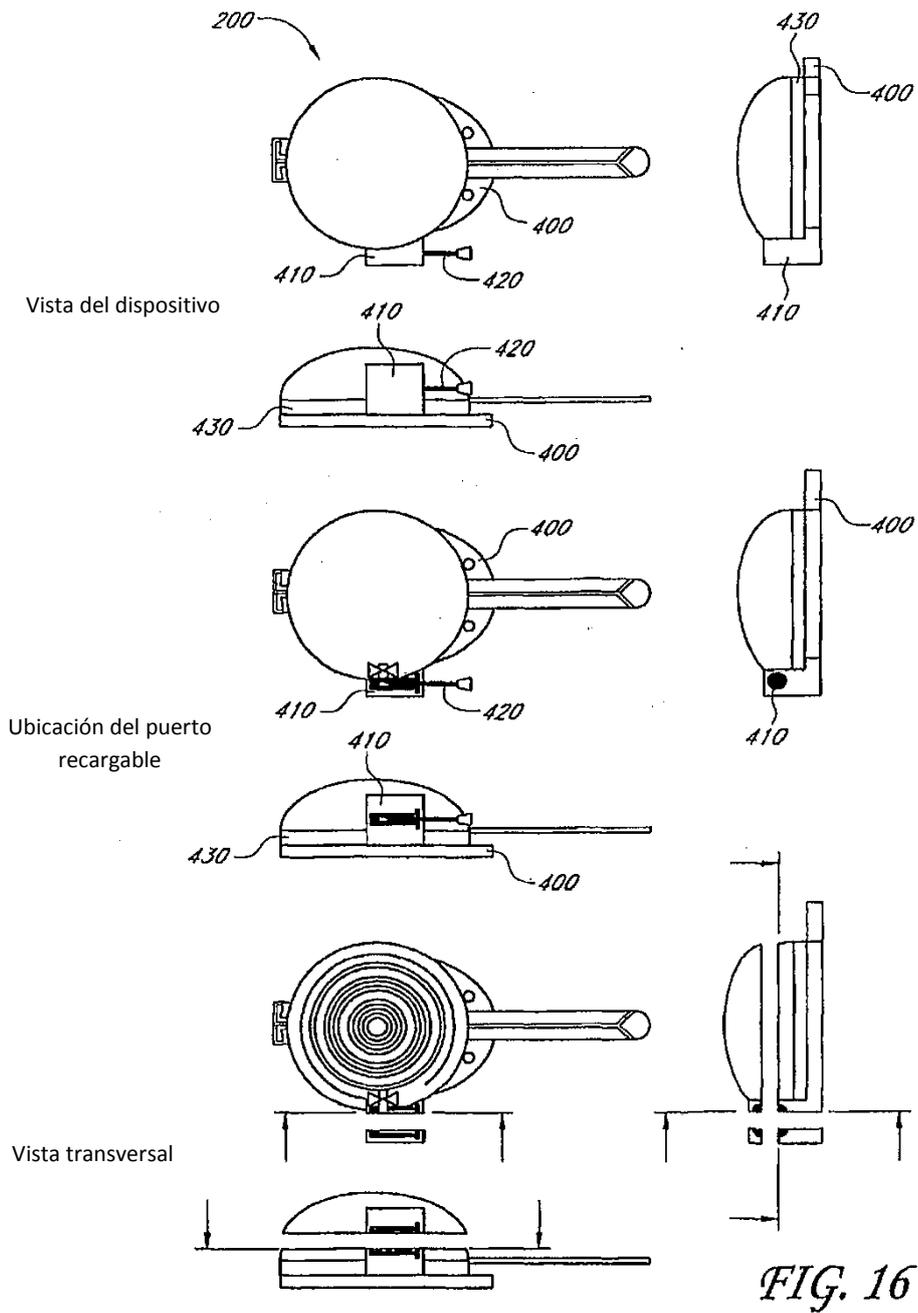
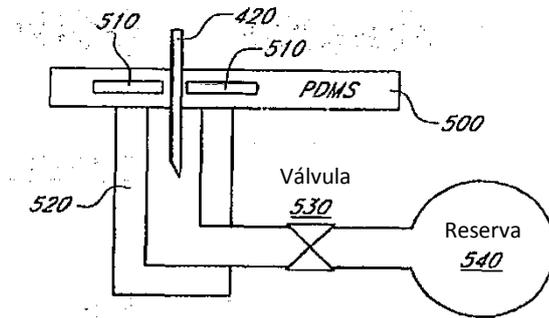


FIG. 16



*FIG. 17*

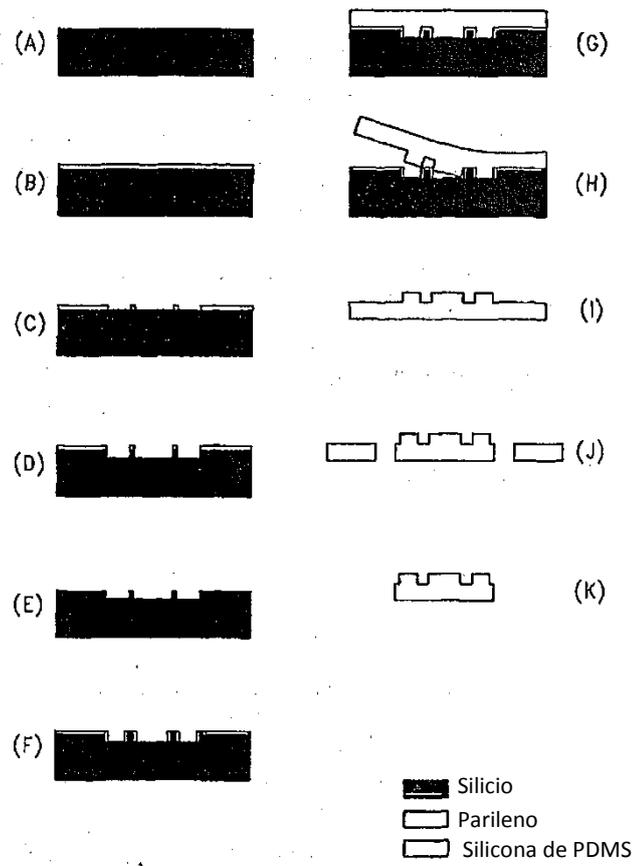
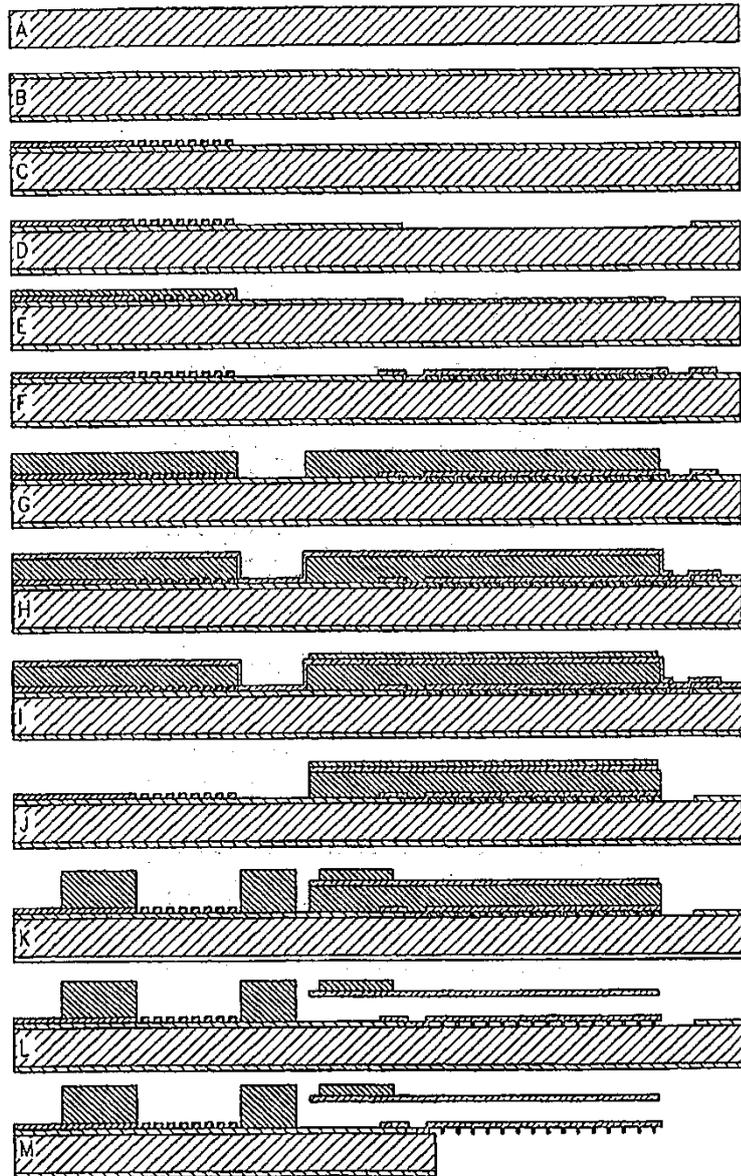
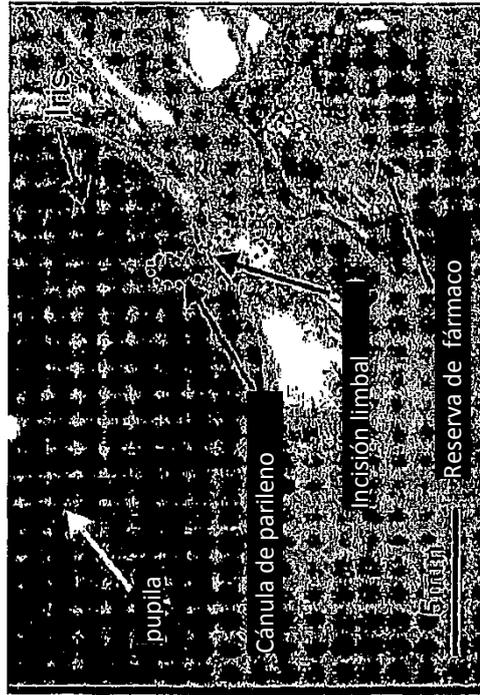


FIG. 18



- |                    |                 |                    |       |
|--------------------|-----------------|--------------------|-------|
| Silicio            | Pt/Ti           | Silicio endurecido | Cr/Au |
| Dióxido de Silicio | Fotorresistente | Parileno           | SU-8  |

*FIG. 19*



*FIG. 20*

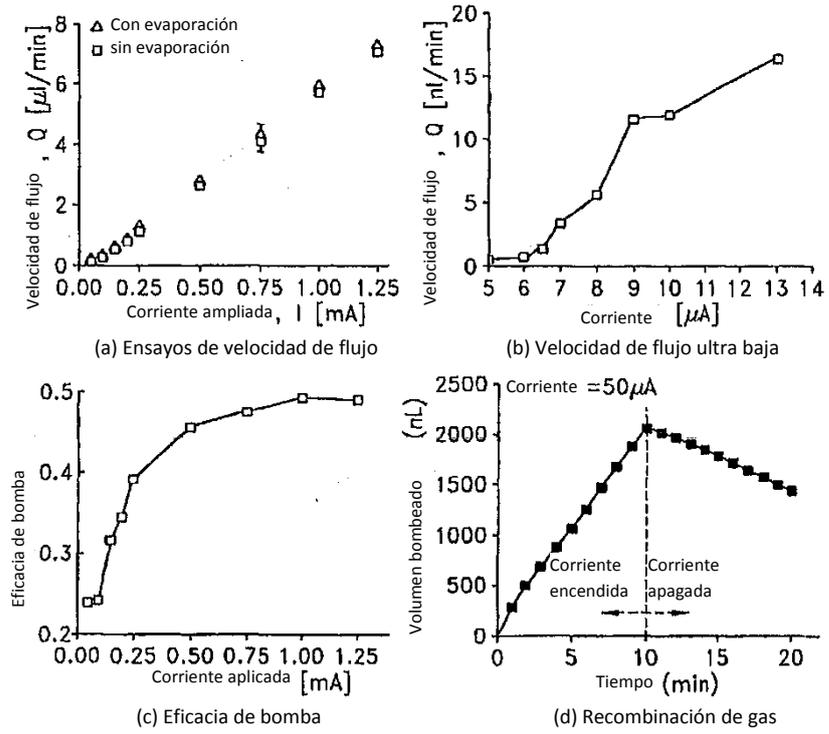


FIG. 21

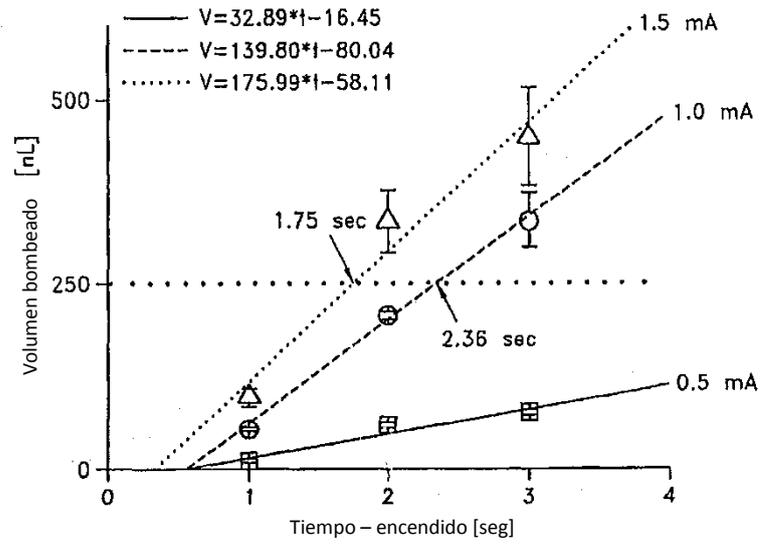


FIG. 22

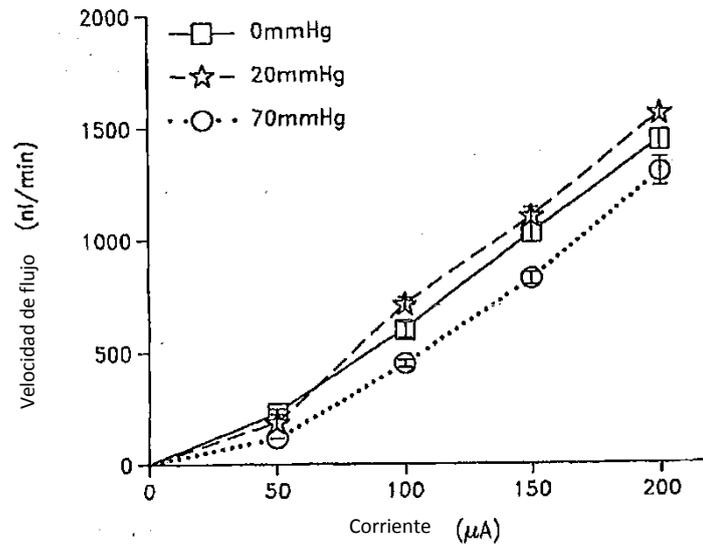


FIG. 23