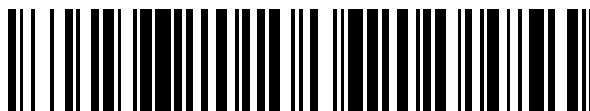


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 722**

51 Int. Cl.:

B81C 99/00 (2010.01)

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2009** **E 09719983 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2262722**

54 Título: **Matriz de microagujas integrada y su método de fabricación**

30 Prioridad:

11.03.2008 EP 08152571

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2015

73 Titular/es:

**STICHTING VOOR DE TECHNISCHE
WETENSCHAPPEN (50.0%)
Van Vollenhovenlaan 661
3527 JP Utrecht, NL y
UNIVERSITEIT TWENTE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LÜTTGE, REGINA;
BYSTROVA, SVETLANA NIKOLAJEVNA;
VAN BENNEKOM, JOOST GERARDUS;
DOMANSKI, MACIEJ;
LOETERS, PATRICK WILHELMUS HENDRIKUS;
LAMMERTINK, ROB GERHARDUS HENDRIKUS y
WINNUBST, ALOYSIUS JOHANNES ANTONIUS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 552 722 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

Matriz de microagujas integrada y su método de fabricación

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un método de fabricación de una matriz de microagujas. La invención se refiere además a una matriz de microagujas y a una composición que comprende la matriz de microagujas. La invención se refiere aún además a un sistema para el transporte de sustancias a través de una barrera de material. La invención se refiere aún además a un sistema para medir una señal eléctrica utilizando un electrodo.

Antecedentes de la invención

10 Una realización de la matriz de microagujas se conoce por el documento WO 02/064193. La matriz de microagujas conocida comprende un conjunto de microagujas con una geometría adecuada que se proyecta como una estructura fuera de plano desde un soporte de base. La matriz de microagujas conocida se puede producir usando métodos convencionales utilizados para fabricar circuitos integrados, paquetes electrónicos y otros dispositivos microelectrónicos, a los que se pueden añadir otros métodos utilizados en el campo del micromecanizado y el micromoldeo. Las matrices de microagujas tridimensionales conocidas pueden fabricarse usando combinaciones de procesos de grabado en seco; de creación de micromoldes en polímeros definidos litográficamente y de galvanoplastia de pared lateral selectiva o técnicas de micromoldeo directo utilizando transferencias de molde epoxi. La matriz de microagujas conocida se forma a partir de un material de polímero adecuado y se puede producir (i) grabando la microaguja de polímero directamente, (ii) grabando un molde y después llenando el molde para formar el producto de microaguja de polímero, o (iii) grabando un maestro de microaguja, usando el maestro para hacer un molde y luego llenando el molde para formar la réplica de microaguja de polímero del maestro.

15 En los últimos años se han hecho cada vez más populares las microagujas para atravesar la barrera cutánea y de ese modo introducir medios para crear una vía microfluídica a través de la piel, ya sea para la administración de fármacos o para el análisis de los fluidos extraídos. Las microagujas, según se conocen en la técnica, pueden utilizarse en parches cutáneos, en particular en parches cutáneos para administrar un fármaco a través de una barrera, por ejemplo la piel. Los llamados parches inteligentes, que comprenden medios para administrar un fármaco que tiene moléculas relativamente grandes, se describen en el documento "micromoldeo a base de partículas de polímero para fabricar nuevas microestructuras" de J.-H. Park *et al*, Biomed Microdevices (2007) 9: 223-234. Sin embargo, la comercialización de tales parches cutáneos inteligentes que tienen porosidad como una característica funcional real, ha sido difícil debido a la falta de método de producción a bajo coste, así como a la falta de materiales de producción adecuados para la producción de parches con las propiedades requeridas.

25 El método de producción de microagujas conocido de acuerdo con el documento WO 02/064193 tiene la desventaja de que el método de producción de matrices de microagujas es relativamente caro. El método de producción de microagujas de acuerdo con J.-H. Park *et al* tiene la desventaja de que las microagujas porosas resultantes son relativamente frágiles.

35 Resumen de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar una matriz de microagujas barata y sólida que tenga propiedades mejoradas, en el que se puedan optimizar fácilmente parámetros de la matriz de microagujas a demanda. Por ejemplo, tales parámetros pueden referirse a una forma de la punta o a disposiciones de una variedad de formas de punta dentro de una matriz, al diámetro de las microagujas, a su longitud, así como a su densidad en la matriz. Además, tales parámetros pueden estar relacionados con las propiedades físicas o químicas de un material del que están compuestas las microagujas.

Con este fin, el método de acuerdo con la invención comprende las etapas de:

45 - seleccionar un molde de producción blando que comprende una serie de incisiones microscópicas que definen la geometría de las microagujas, pudiendo dicho molde de producción blando proporcionar la matriz de microagujas integrada en una placa de base;

- usar un material de relleno para llenar de manera abundante las incisiones microscópicas del molde de producción blando produciendo de este modo la matriz de microagujas con la geometría predefinida integrada en la placa de base;

en el que

50 - como material de relleno, se selecciona una suspensión de polímero - cerámica o de cerámica a base de agua o alcohol.

La medida técnica de la invención se basa en la idea de que usando un molde de producción blando adecuado, se facilita la fabricación de una matriz de microagujas, mediante la cual las microagujas se integran inherentemente en la placa de base. Las microagujas resultantes son porosas debido a la elección de material particular para el relleno. Se ha encontrado que la porosidad intrínseca de la matriz de microagujas fabricada de acuerdo con la invención puede permitir un ajuste adecuado de funcionalidad de las microagujas, ya que los poros pueden ser utilizados como portadores de elementos químicos adecuados. Por tanto, materiales porosos con una resistencia suficiente adecuada para hacer frente a una barrera de material, tal como la piel, pueden añadir de manera ventajosa características funcionales a sistemas que comprenden matrices de microagujas. En este sentido, las microagujas de acuerdo con la invención resuelven otro problema de la técnica, un nivel limitado de funcionalidad de microagujas sólidas conocidas.

El molde de producción blando puede ser producido con anterioridad, de conformidad con los requisitos específicos que debe cumplir la matriz de microagujas. El molde de producción blando define de este modo la geometría solicitada y puede ser relativamente fácil de producir con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el molde de producción blando puede producirse utilizando métodos litográficos conocidos *per se*. El molde de producción blando se fabrica preferiblemente a partir de un molde duro predefinido utilizando un molde intermedio. Preferiblemente, el molde intermedio es blando.

Además, el molde de producción blando puede formarse para permitir la generación de características opcionales de tamaño micrométrico, por ejemplo canales, en microagujas mediante procesos litográficos multinivel. En el caso de canales, éstos pueden guiar un transporte adecuado de sustancias grandes a lo largo de la placa de base, por ejemplo, se pueden conseguir caudales de al menos 60 $\mu\text{l/h}$.

Tal réplica blanda es una copia exacta de las características producidas en el molde duro con poco o incluso ningún cambio medible de dimensión si se emplea polidimetilsiloxano (PDMS) como material de litografía blando. Por la técnica anterior se sabe que mediante la extracción de una réplica a partir de una forma tridimensional compleja similar a la extraída del molde duro para microagujas introducidas aquí, la reproducción de litografía blanda del molde intermediado es más fiable (sin fallos) y más fácil de realizar que la extracción de una réplica dura de un molde duro. Esto se puede explicar debido a la relajación de fuerzas en el cuerpo flexible de la réplica durante la extracción. Básicamente, de esta manera se desprende una réplica blanda del molde duro usando fuerzas de cizallamiento en lugar de utilizar únicamente una fuerza de tracción unidireccional como en el caso del procesamiento de réplicas duras. Aunque tal réplica blanda puede deformarse durante la extracción, permanece inalterada en su definición geométrica después de recuperarla del molde, especialmente cuando el material de la réplica blanda es elástico. El mismo razonamiento se aplica para el proceso de copia del molde intermedio al molde de producción, así como del molde de producción al estado en verde de las réplicas finales que ofrecen, una vez completado un proceso de secado, la estructura de matriz de microagujas integrada final. Se apreciará que la réplica realizada suministrando una suspensión de cerámica en el molde de producción dará lugar a la extracción de una réplica en el estado en verde de cerámica, denominada cinta verde.

En el caso en el que se requiere modificar cualquiera de los parámetros geométricos de la matriz de microagujas, tal como la forma de la punta, el diámetro y/o la longitud de microagujas individuales, el diámetro y la configuración de un canal en una microaguja individual, la posición de una abertura distal del canal con respecto a la punta, la densidad de las microagujas en la matriz, etc., el molde de producción blando puede ser modificado y puede comenzar el proceso de replicación. De esta manera, basta con cambiar sólo la configuración del molde de producción blando, manteniendo el proceso de replicación sin alteraciones.

Un ejemplo de un proceso de replicación directo de matrices de microagujas a partir de un molde duro adecuado utilizando una capa de extracción sacrificial en lugar de moldes de producción flexibles se describe en "Moldeo litográfico integrado para dispositivo a base de microagujas", de R. Lüttge *et al*, Journal of Microelectromechanical systems, Vol. 16, nº 4, 2007. Aunque la fabricación de moldes duros de silicio en combinación con litografía SU-8 directa como se describe en la publicación antes mencionada proporciona también matrices de microagujas como resultado de la replicación, la invención que se incluye aquí reduce la complejidad del proceso del molde duro, ofreciendo una mayor fiabilidad en la fabricación del molde duro al tiempo que aumenta la flexibilidad para cambios de diseño a medida. Además, la invención aquí permite una fácil extracción del molde de producción, es decir, no se requiere una etapa de grabado sacrificial inconvenientemente larga y no se requieren funciones auxiliares adicionales para permitir tal grabado de capa sacrificial. Además, el proceso de replicación del molde de producción tal como se describe en esta invención es completamente independiente de una etapa litográfica, por tanto la etapa de replicación también se simplifica de manera significativa y es adecuada para una producción de gran volumen (producción en serie de dispositivos). En conjunto, las ventajas de la presente invención aumentan significativamente el rendimiento de la producción para usar el molde de producción en particular en la replicación de matrices de microagujas integradas de cerámica. Ya que el área de proceso por molde de producción está limitada por el tamaño utilizado originalmente en el proceso de silicio, por ejemplo, si se utiliza una oblea de silicio con un diámetro de 4 pulgadas, la capacidad de producción se puede aumentar mediante el ensamblaje de una pluralidad de copias del molde de producción en una matriz de replicación tal como se conoce en la técnica de fabricación de grandes volúmenes (por ejemplo, procesos de rollo a rollo).

De acuerdo con la invención, la replicación se lleva a cabo preferiblemente usando el molde de producción blando, ya que se encontró que el material cerámico o material compuesto cerámico, en el estado en verde, es más frágil que un material de polímero no poroso común utilizado en la replicación. Un molde blando garantiza además de forma segura (alto rendimiento libre de fallos) la extracción de una cinta verde de cerámica o de material compuesto de cerámica para la fabricación de una matriz de microagujas integrada en la placa de base del molde de producción.

Se apreciará que el término "integrado" utilizado en el contexto de la descripción significa que las estructuras de microagujas están inherentemente integradas en la placa de base, es decir, se forman durante la misma etapa tecnológica. Como resultado de ello, se evita la etapa de montaje de las microagujas fabricadas individualmente con una placa de base fabricada por separado, como se conoce del documento US 2005/251088. Como resultado de ello, se reduce la cantidad de etapas de producción pertinentes de la matriz de microagujas así producida y por tanto es más fácil, así como menos costosa de aplicar en la fabricación, mientras que la conexión intrínseca entre microaguja y placa de base permite, además, una característica de transporte continuo a lo largo de toda la matriz de microagujas. Estas características de transporte pueden ser descritas y tienen la misma gran capacidad de adaptación que se encuentra en las membranas tortuosas (porosas) conocidas en la técnica de la tecnología de membranas.

De manera preferible, con el fin de simplificar aún más la retirada de la matriz de microagujas fabricada a partir del molde de producción blando, el método según la invención comprende la etapa de recubrir una superficie de las incisiones microscópicas del molde de producción blando con una capa antiadherente. Por ejemplo, Teflón o materiales similares se pueden usar para este propósito.

Se ha encontrado que cuando se selecciona como material de relleno una suspensión de polímero - cerámica o de cerámica a base de agua o alcohol, se produce una matriz de microagujas de polímero - cerámica o de cerámica porosa. Tal matriz de microagujas puede tener propiedades físicas superiores en comparación con un polímero conocido o matriz de polímero porosa. En particular, la matriz de microagujas porosa prevista según el método de acuerdo con la invención es más sólida, lo que deriva en una mayor gama de dimensiones de las agujas individuales que se pueden obtener en comparación con la matriz de microagujas conocida y proporciona una resistencia adecuada para atravesar una barrera de material tal como, por ejemplo, la piel. Además, la matriz de microagujas prevista por el método de la invención, debido a su mayor rigidez en comparación con los materiales de polímero porosos, puede ser retirada del molde de producción sin pérdida de definición geométrica, ya que se observa a menudo, por ejemplo, en procesos de separación de fases que utilizan únicamente materiales de replicación poliméricos. El uso de un material compuesto cerámico en la replicación, en lugar de únicamente material de polímero, proporciona por tanto una mayor resistencia a la réplica y de ese modo una proporción reducida de defectos de producción. Se aprecia que uno observa que la réplica realizada al introducir la suspensión de cerámica en el molde de producción dará lugar a la extracción de una réplica en el estado en verde de cerámica, denominada cinta verde. Una cinta verde tiene que someterse a un procedimiento de secado particular para adquirir la resistencia del material completo que se necesita para atravesar una barrera de material tal como, por ejemplo, la piel. Cuando la cinta verde se recupera del molde de producción blando, las matrices de microagujas se pueden personalizar en lo que se refiere al dimensionamiento de la extensión de su placa de base, por ejemplo, cortando secciones de la cinta verde con las dimensiones aéreas deseadas del parche de acuerdo con los requisitos de una aplicación particular.

En una realización del método de acuerdo con la invención, el método comprende la etapa de proporcionar uno o más canales micrométricos en las microagujas de la matriz de microagujas para permitir el transporte de una sustancia a través de los uno o más canales a la placa de base o viceversa. Tales canales pueden tener dimensiones en el orden de entre 10 y 200 micrómetros a través de al menos uno de sus diámetros, mientras que su forma geométrica puede ser definida a voluntad, por ejemplo, rectangular, triangular, redonda, elíptica, etc.

Por ejemplo, se pueden proporcionar uno o más salientes en las incisiones microscópicas del molde de producción blando para formar un canal de flujo en una o más microagujas de la matriz para conducir un fluido a su través.

En el caso en el que la matriz de microagujas esté concebida para ser utilizada para administrar un fármaco o para extraer un fluido corporal o similar, puede resultar ventajoso que la matriz de microagujas esté provista de un conducto de fluido adicional cerca de la porosidad intrínseca del material. Aunque el uso de la porosidad sólo podrá evitar ciertos inconvenientes concebidos de flujos a contrapresión con microagujas que contienen tal canal de flujo micrométrico. Sin embargo, las configuraciones dependerán del uso específico de tales matrices de microagujas integradas. Tal conducto se puede formar dentro de la matriz de microagujas, sustancialmente en cualquier lugar. Sin embargo, cuando se forma tal canal dentro de al menos una de las microagujas, se prefiere una colocación del canal relativamente central. Además, se puede proporcionar una pluralidad de salientes en las incisiones microscópicas para formar canales correspondientes en las microagujas. Se apreciará que está contemplado, o bien un solo canal por microaguja o bien una pluralidad de canales por microaguja. De esta manera, las microagujas se pueden usar para administrar un fármaco adecuado o para extraer un fluido corporal logrando caudales mayores (por ejemplo, debido a un mecanismo de bombeo adecuado al aplicar vacío o presión) de lo que es posible debido a la porosidad resultante del material en sí. Además, con respecto a las aplicaciones, tales canales de flujo pueden

proporcionar otra funcionalidad tal como, por ejemplo, elución selectiva de una sustancia capturada en superficie. Por ejemplo, los procesos de elución se pueden utilizar en aplicaciones analíticas que transfieren la sustancia capturada a un dispositivo analítico, por ejemplo un espectrómetro de masas. Los canales también pueden seleccionarse únicamente en zonas de la placa de base. Tales aberturas en la placa de base pueden añadirse a la funcionalidad del sistema, por ejemplo cuando tales sistemas necesitan ser fijados a la piel.

En otra realización del método de acuerdo con la invención, el método comprende la etapa de formar partes extremas correspondientes de las incisiones microscópicas sobre una superficie oblicua para formar la matriz de microagujas con puntas oblicuas.

Se ha encontrado que es ventajoso para formar de manera adecuada el molde de producción blando, de manera que se puedan proporcionar las microagujas con puntas oblicuas. Tales microagujas pueden atravesar la barrera de material, tal como la piel, con mayor facilidad. Tal conformación se puede permitir usando planos cristalográficos específicos de un maestro de molde duro, como se describe con más detalle con referencia a las figuras.

En otra realización del método de acuerdo con la invención, el método comprende además la etapa de modificar de forma adaptativa propiedades del material de relleno añadiendo un aditivo al material de relleno.

Como resultado de ello, es posible adaptar propiedades de la matriz de microagujas cambiando características del material de relleno. Mediante el uso de un aditivo para modificar propiedades de las microagujas de cerámica o de material compuesto cerámico, a la matriz de microagujas producida de acuerdo con el método de la invención se le puede aplicar una mesoporosidad y una macroporosidad adaptables, específicas de la característica de absorción y de un transporte interfacial ajustable. En la fabricación incluida aquí, se presenta el ejemplo de la adición de caolín. Se puede pensar que una amplia variedad de tales aditivos suministra materiales híbridos definidos a nanoescala, que incorporan nanotubos de carbono, puntos cuánticos, partículas nanoshell ya sea con o sin un núcleo de naturaleza orgánica o inorgánica. Por ejemplo, se pueden añadir partículas nanométricas de naturaleza metálica o inorgánica a la suspensión. Además, tal adaptación puede llevarse a cabo en una etapa posterior de replicación, modificando el estado en verde mediante la dispensación de sustancias sobre la matriz. Estas modificaciones pueden cambiar las características generales del material de matriz, aunque también se pueden ver como una oportunidad para introducir diferentes modificadores en el material mediante la dispensación localizada de tal aditivo adecuado. En la técnica se conocen técnicas adecuadas de dispensación de líquido de precisión. Por ejemplo, tales propiedades de aplicación adaptables se pueden adaptar para llevar a cabo la administración de un fármaco o para fines de diagnóstico. Por lo tanto, el método de acuerdo con la invención proporciona una solución relativamente económica para la producción en serie de matrices de microagujas para una amplia pluralidad de aplicaciones. Las matrices de microagujas así producidas se pueden utilizar no sólo para la administración de fármacos o para la extracción de una parte de un fluido corporal, sino que también pueden formar parte de un electrodo, que se utiliza por ejemplo para mioestimulación, detección y/o control de una señal eléctrica reflectante de un signo vital, como EEG, miometría, actividad cardíaca.

En una realización del método de acuerdo con la invención, para la suspensión de cerámica se puede seleccionar alúmina, zirconia o hidroxiapatita.

Se ha encontrado que resulta ventajoso utilizar estas suspensiones debido a que pueden llenar el molde con bastante precisión y las formas de las microagujas conformadas se pueden recuperar fácilmente del molde. Se ha encontrado, además, que las propiedades físicas de la matriz de microagujas de cerámica, tales como la porosidad se pueden ajustar fácilmente cuando se añade una cantidad adecuada de un aditivo, tal como caolín, a la suspensión inicial. Se ha encontrado que una cantidad de traza de un mineral adecuado que comprende Si, tal como caolín, se puede añadir a la suspensión inicial. Debido al hecho de que el caolín comprende principalmente sílice, la suspensión prevista, por ejemplo suspensión nanocompuesta de sílice - alúmina, crea una interfaz que da como resultado un material mecánicamente más fuerte, ya que se crean límites subcristalinos dentro de la mayor parte del material, aunque también modifica favorablemente las propiedades de la cinta verde, lo que permite recuperar de forma segura la cinta verde del molde de producción. Se ha encontrado que cuando se añade caolín, la cerámica sinterizada demuestra un comportamiento de gran fractura transcristalina, lo que significa que tiene un límite de grano más fuerte que la alúmina pura lo que da como resultado una cerámica más fuerte.

En otra realización del método de acuerdo con la invención, el molde de producción blando se fabrica utilizando una doble replicación de un maestro de molde duro a través de un molde blando intermedio.

El uso de tal proceso de doble replicación tiene la ventaja de que para los propósitos de adaptación de la geometría de la matriz de microagujas, el maestro de molde se puede cambiar dando lugar a un molde de replicación blando modificado, en el que el proceso de replicación del molde de replicación blando a la matriz de microagujas se mantiene sin cambios. De ese modo, una vez que la tecnología de fabricación, es decir de replicación, se optimiza, se puede mantener óptima independientemente de las exigencias geométricas específicas de la matriz de microagujas.

En consecuencia, es posible que el maestro de molde duro sea primero replicado en una pluralidad de moldes de producción blandos adecuados que pueden eliminarse después de su uso. Esto tiene la ventaja de que la geometría de la matriz de microagujas definida en el maestro de molde se puede replicar fácilmente en un gran número de productos finales sin distorsionar la geometría inicial del maestro de molde debido a su uso repetitivo. De manera preferible, el material del molde de replicación blando es elástico. Esto resulta ventajoso, ya que el material elástico induce menos tensión en la matriz de microagujas cuando se retira del molde, reduciendo así las pérdidas de producción y mejorando la calidad de la matriz de microagujas de cerámica o de material compuesto cerámico producida de esta manera.

Aún en otra realización del método de acuerdo con la invención, el método comprende además la etapa de fabricar el maestro de molde duro mediante las etapas de:

- disponer una primera capa de un material sensible a la radiación sobre una superficie de trabajo de una oblea de Si recubierta con una capa de máscara;

- procesar la primera capa mediante litografía para formar unas primeras aberturas en la capa de máscara que cooperen con planos cristalográficos predeterminados en la oblea de Si, teniendo dichas aberturas un paso y una anchura;

- grabar la capa de máscara para formar unas segundas aberturas que cooperen con las primeras aberturas;

- formar un conjunto de cavidades en la oblea de Si que cooperen con las segundas aberturas;

- llenar el conjunto de cavidades en la oblea de Si con una capa de fotoresina;

- generar un conjunto de microagujas invertidas en la capa de fotoresina.

Se apreciará que las aberturas en la oblea de Si pueden generarse usando una máscara litográfica adecuada. Como resultado de ello, se proporciona una nueva secuencia de etapas tecnológicas que facilitan medios simples para cambiar sistemáticamente la forma de la punta, el diámetro, la longitud de una sola aguja, así como la densidad de matriz mediante la modificación del diseño de máscara plana en las etapas fotolitográficas durante la fabricación de los moldes blandos - duros (es decir, el molde intermedio y el molde de producción) y el proceso de replicación del molde de producción a la matriz de microagujas integrada de cerámica permanece inalterado. Se apreciará que la etapa de generar microagujas invertidas puede llevarse a cabo utilizando litografía que comprende las etapas de superponer sobre las aberturas una máscara adecuada que corresponda a una forma deseada de las microagujas, exponiendo y desarrollando la fotoresina presente en las cavidades, produciendo de ese modo las microagujas invertidas que tienen un paso y una anchura relacionadas con el paso y la anchura de las aberturas. Se apreciará que cuando se utilizan todas las cavidades para formar subconjuntos similares de microagujas, el paso de los subconjuntos de microagujas puede ser igual al paso de las aberturas utilizadas para crear las cavidades. Sin embargo, también es posible que no todas las cavidades se utilicen para formar las microagujas, en este caso el paso de los subconjuntos de las microagujas puede estar relacionado adecuadamente con el paso de las aberturas. Por lo general, se puede preferir seleccionar el paso de los subconjuntos de las microagujas para seguir el paso de las cavidades, sin embargo, por ejemplo, cuando se generan subconjuntos de cuatro microagujas por cavidad (véase la figura 7), el paso entre las microagujas individuales en el subconjunto es diferente del paso de las aberturas.

De manera opcional, un proceso multinivel puede ser realizado aplicando una capa de fotoresina adicional sobre la primera capa expuesta antes del desarrollo, produciendo, por ejemplo, salientes adicionales en el molde duro después del desarrollo. Tal etapa puede ser utilizada, por ejemplo, para formar un canal micrométrico en la matriz de microagujas.

De manera preferible, para la capa de máscara utilizada para proteger la oblea de silicio durante el grabado anisotrópico, se utiliza una capa de nitrato de silicio. En el método de acuerdo con la invención para el grabado de la capa de máscara, se puede utilizar grabado por iones reactivos. Además, el conjunto de cavidades en el silicio (también denominadas ranuras, fosas piramidales) se pueden formar usando grabado en húmedo anisotrópico del silicio usando KOH. Al igual que en el ejemplo descrito en este documento, se procesa la superficie de trabajo de silicio (100), en la que el grabado rápido de 100 planos se graba de manera selectiva contra 111 planos. Como se sabe en la técnica, 111 planos definirán la forma de la cavidad grabada anisotrópicamente, aquí, en una fosa piramidal. En el método de la invención, se selecciona un espesor de la capa de fotoresina que llena dichas estructuras (aquí fosas piramidales a modo de ejemplo, que generan una superficie de trabajo premodelada para los procesos de litografía posteriores) para determinar una longitud de las microagujas resultantes. Además, el método de la invención puede comprender la etapa de modificar la superficie de trabajo premodelada en silicio usando una capa antirreflejante antes de aplicar la capa gruesa de fotoresina. Debido a esta característica, se pueden eliminar los efectos fantasma en las etapas posteriores de litografía resultantes de los múltiples reflejos desde las superficies oblicuas en las fosas. Comúnmente, las capas poliméricas se conocen como capas antirreflejantes que se corresponden con la litografía SU-8. Sin embargo, tal capa polimérica, por ejemplo, aplicada mediante pulverización

o centrifugado, dará lugar a la modificación de la precisión geométrica de las fosas. Por tanto, se prefiere una modificación de tipo película delgada de la superficie de trabajo, cuando se lleve a cabo la litografía posterior sobre una superficie de trabajo anterior remodelada. Un modificador de película delgada adecuado de dichas propiedades de reflexión puede referirse a una capa de siliciuro de titanio de película delgada, que puede ser procesada a aproximadamente 700 °C en flujo de nitrógeno.

El uso de técnicas litográficas es preferible, ya que tal método es relativamente barato y permite producir superficies microscópicas con características bien definidas, tal como la pendiente de pared, bien dimensionadas y similares. Preferiblemente, la primera capa de material sensible a la radiación que forma parte del molde duro se procesa mediante irradiación selectiva modelando de ese modo adecuadamente la primera capa. También es posible disponer una segunda capa sensible a la radiación complementaria a la primera capa. En este caso, el método puede comprender además las etapas de procesar la segunda capa del material para formar al menos un canal en las microagujas. Tal procesamiento se lleva a cabo preferiblemente mediante litografía UV en fotoresina SU-8. Con respecto a métodos litográficos, se contempla una variedad de fuentes de radiación adecuadas. Por ejemplo, es posible utilizar una fuente electromagnética, por ejemplo, una fuente generadora de luz visible, luz ultravioleta (de profundidad) o incluso luz de rayos x, mientras que la química de fotoresina tiene que ser elegida en consecuencia.

Es posible irradiar de manera selectiva la primera capa de material, para disponer una segunda capa de un material sobre la primera capa de material irradiada de manera selectiva y procesar la segunda capa del material junto con áreas de irradiación selectiva de la primera capa para formar al menos un canal en la matriz de microagujas. De esta manera, se puede formar una característica adecuada en un área no irradiada de la primera capa, en la etapa de irradiación selectiva de la segunda capa, donde después de la segunda etapa de irradiación, las características en la primera capa se desarrollarán junto con las características en la segunda capa formando así juntas partes del molde duro. Esto resulta ventajoso, ya que se necesitan menos etapas de proceso y se puede aplicar fácilmente ahorrando así tiempo de procesamiento.

Se apreciará que un método se describe con referencia a una resina negativa. En caso de que para el material sensible a la radiación se seleccione resina positiva, las áreas correspondientes se invertirán de manera que las partes que se procesen definirán características adecuadas de la matriz de microagujas. Debido a la terminología, la resina negativa se refiere a un material sensible a la radiación cuya solubilidad en un agente de grabado adecuado disminuye después de la iluminación. Una resina positiva se refiere a un material sensible a la radiación cuya solubilidad aumenta después de la iluminación.

En una realización particular del método de acuerdo con la invención, la fuente de luz utilizada para la litografía puede estar dispuesta de tal manera a través de una máscara afín (por ejemplo, una máscara de fotolitografía de cromo sobre cuarzo en la litografía UV) que procese la primera y/o la segunda capa para formar el molde duro que contiene la forma invertida de una matriz de microagujas prevista plana o con puntas oblicuas. La realización de la matriz de microagujas que consiste en puntas oblicuas es particularmente adecuada para mejorar una penetración de las microagujas a través de un material de barrera, por ejemplo a través de una barrera cutánea. Debido al hecho de que las puntas son oblicuas con respecto a la superficie de la barrera, se cortan a una escala microscópica. Esto resulta ventajoso con respecto a una penetración con tensión de una matriz de microagujas de punta plana ya que se induce daño en la anterior piel reducida.

Se apreciará que, aunque se citan ejemplos de procesos tecnológicos específicos, tales ejemplos no deben interpretarse como una limitación, ya que se puede aplicar una pluralidad de métodos de procesamiento de material equivalentes o sustancialmente equivalentes. Alternativamente, en caso de usar rayos x, se puede aplicar PMMA (polimetil-metacrilato) como una capa sensible a la radiación.

La matriz de microagujas de acuerdo con la invención comprende una placa de base y un conjunto de microagujas integrado en la placa de base, en el que las microagujas comprenden un material cerámico poroso o un material compuesto cerámico poroso, por ejemplo un material compuesto de polímero - cerámica o de metal -cerámica.

Se apreciará que el término "material compuesto" puede referirse a una composición que comprende al menos dos elementos, con lo cual uno de los mencionados al menos dos elementos puede estar presente como un elemento de traza. En particular, un material cerámico provisto de aditivos adecuados para adaptar sus propiedades es considerado como un material cerámico compuesto, independientemente de la fracción en peso de dichos aditivos. De manera similar al ejemplo que usa caolín, se pueden utilizar otros materiales orgánicos o inorgánicos para alterar las propiedades del estado en verde, así como el material final de la matriz de microagujas integrada. Uno puede prever la adición de partículas de plata o de hierro, o de óxido de hierro a las propiedades de adaptación a la suspensión de conductividad de las capacidades de magnetización dentro del dispositivo final.

De manera preferible, la matriz de microagujas se fabrica mediante el método que se ha explicado anteriormente. La matriz de microagujas de acuerdo con la invención comprende microagujas porosas que aún son sólidas mejorando sus propiedades útiles. Por ejemplo, el tamaño de poro puede ser seleccionado en el intervalo de subnanómetros a varios nanómetros para una microaguja que tiene una longitud de varias decenas de micrómetros, preferiblemente en el intervalo de entre 100 y 550 micrómetros. Además, las microagujas de cerámica o de material compuesto

cerámico porosas pueden tener una porosidad en el intervalo de entre 10% y 45%. El diámetro de poro de entre 20 y 200 nm se puede lograr con facilidad, de modo que se pueden hacer materiales meso y macroporosos (cuando se usan polvos nanocristalinos, por ejemplo, zirconia, son posibles diámetros de poro de 10 nm).

5 Tales microagujas pueden ser utilizadas para producir parches cutáneos adecuados con una mejor calidad. Se encontró que el uso de aditivos en la microaguja de cerámica, produciendo una microaguja de material compuesto cerámico que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de nanómetros, mejora las calidades de superficie de las microagujas debido a que las propiedades de superficie de tales microagujas, cuyos poros están al menos parcialmente llenos de material nanométrico, son mejoradas sustancialmente simplificando el resalte de la matriz de microagujas a través de una barrera cutánea. Tales microagujas son preferibles para satisfacer las demandas de diagnóstico o de terapia.

10 En una realización particular de la matriz de microagujas de acuerdo con la invención, dicho conjunto de microagujas comprende microagujas de diferentes longitudes. Esto puede resultar ventajoso cuando diferentes microagujas tienen que penetrar a una profundidad diferente, o, cuando se utilizan las microagujas más largas para preestirar la piel antes de la penetración de microagujas más cortas. Las microagujas más cortas pueden portar fármacos o ser pasivas para la extracción de un fluido corporal o para proporcionar un contacto eléctrico con el cuerpo. En este último caso, es preferible que las microagujas comprendan o estén recubiertas con un material eléctricamente conductor, por ejemplo Ag.

15 Se ha encontrado que es ventajoso cuando dicha pluralidad de microagujas comprende al menos una primera microaguja y una segunda microaguja que están dispuestas sustancialmente opuestas entre sí en una periferia de dicho conjunto, en el que dichas al menos la primera microaguja y la segunda microaguja han aumentado de longitud con respecto a las microagujas en su totalidad de dicho conjunto.

20 Tal configuración se utiliza para preestirar la piel antes de que las microagujas más cortas atraviesen la barrera cutánea. Además, es posible que las microagujas más largas situadas en la periferia tengan una sección transversal diferente, por ejemplo mayor, a la de las microagujas más cortas. Esto puede mejorar el preestiramiento de la piel. Preferiblemente, la matriz de microagujas de acuerdo con la invención comprende microagujas con una relación de aspecto en el intervalo de entre 3 y 6, por lo que la longitud de dicha al menos la primera microaguja y la segunda microaguja es al menos entre 1% y 10% mayor que la longitud de las microagujas en su totalidad del conjunto. Naturalmente, también se pueden alcanzar diferencias más grandes, por ejemplo cuando las puntas planas que se producen sobre el área plana de la superficie de trabajo de silicio se combinan con las puntas oblicuas resultantes de la superposición sobre las fosas en la superficie de trabajo de silicio. De manera adicional o alternativa, las microagujas están formadas con superficies extremas oblicuas concebidas para interactuar con una barrera de material. Con esta geometría, se mejora aún más la penetración a través de una barrera de material, por ejemplo la piel. Se apreciará que las superficies oblicuas de tales microagujas alargadas pueden estar orientadas una hacia otra, u opuestas entre sí.

25 Un sistema para transportar sustancias a través de una barrera de material de acuerdo con la invención comprende una matriz de microagujas de acuerdo con lo anterior.

Un sistema para extraer o para inyectar un fluido de acuerdo con la invención comprende una matriz de microagujas de acuerdo con lo anterior.

30 Un sistema para medir una señal eléctrica utilizando un electrodo de acuerdo con la invención comprende un electrodo formado al menos parcialmente a partir de una matriz de microagujas, como se ha explicado anteriormente. Tal sistema puede ser utilizado para registrar una señal eléctrica representativa de un parámetro fisiológico. Por ejemplo, tal sistema puede ser utilizado para registrar o supervisar a largo plazo una señal de un EEG, una señal relacionada con la actividad cardíaca, una señal miográfica, o similar. El registro de un EEG usando métodos conocidos en la técnica lleva mucho tiempo, en particular en lo que se refiere al montaje de los electrodos y a la preparación de la piel. Un electrodo que comprende una matriz de microagujas, como se describe con referencia a lo anterior, reduce sustancialmente el tiempo de montaje y evita la necesidad de preparar la piel, en particular, la eliminación de parte de la epidermis mediante frotado.

35 Se ha demostrado que la relación entre señal y ruido de los electrodos a base de microagujas utilizados para recibir una señal eléctrica relacionada con un signo vital es sustancialmente la misma que la relación entre señal y ruido de los electrodos macroscópicos utilizados convencionalmente. Por lo tanto, no hay sustancialmente descompensación entre la reducción del tiempo de montaje y preparación y la calidad resultante de la señal recogida, haciendo que tal sistema sea ventajoso para investigar y/o supervisar un signo vital de adultos y recién nacidos. El sistema puede proporcionar en otra realización el uso de tal matriz de microagujas que comprende electrodos para la supervisión de un paciente en su domicilio.

40 Estos y otros aspectos de la invención se explicarán además con referencia a los dibujos. Se apreciará que los dibujos se presentan solo con fines ilustrativos y no pueden ser utilizados para limitar el ámbito de aplicación de las reivindicaciones que se acompañan.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista isométrica esquemática de un parche cutáneo embebido de nanomaterial de acuerdo con una realización preferida de la presente invención;

La figura 1a presenta una micrografía por barrido electrónico de una configuración de matriz de microagujas;

- 5 La figura 1b presenta una micrografía por barrido electrónico que representa la porosidad de una matriz de microagujas de cerámica proporcionada con el método de la invención;

La figura 1c presenta una realización de un corte resultante en un sistema de modelo de piel obtenible con la matriz de microagujas de la figura 1a;

- 10 La figura 2 es una vista esquemática en sección transversal de una oblea recubierta con una capa delgada de nitruro de silicio que se puede usar en la elaboración del parche cutáneo de la figura 1;

La figura 3 es una vista esquemática en sección transversal de la oblea de la figura 2 con una capa de material sensible a la radiación cubriendo la capa de nitruro de silicio;

La figura 4 es una vista esquemática en sección transversal de la oblea de la figura 3 con un material sensible a la radiación modelado;

- 15 La figura 5 es una vista esquemática en sección transversal de la oblea de la figura 4 después del grabado, en la que se crea una serie de aberturas en la capa de nitruro de silicio;

La figura 6 es una vista esquemática en sección transversal de la oblea de la figura 5 después del grabado en húmedo para la creación de ranuras o fosas en la misma de acuerdo con las aberturas dispuestas en la capa de nitruro de silicio;

- 20 La figura 7 es una vista isométrica esquemática de la oblea de la figura 6 que representa un detalle A – A;

La figura 8 es otra vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 7;

La figura 9 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 8 que tiene una capa gruesa de fotoresina recubierta por centrifugado;

- 25 La figura 10 es una vista isométrica esquemática de la oblea de la figura 9 que muestra una realización de una configuración de la matriz de microagujas con referencia al detalle A - A;

La figura 11 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 10 después de la irradiación selectiva y el desarrollo de la capa gruesa de fotoresina, definiendo una forma de estructuras de microagujas invertidas;

- 30 La figura 11a es una es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 10 después de aplicar, superponer y exponer una segunda capa de material de fotoresina;

La figura 11b es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 10 procesada de acuerdo con la figura 11a, produciendo un molde duro con salientes adicionales, para formar un canal de flujo a través de una microaguja que se extiende en la placa de base.

La figura 11c es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 10 llena de PDMS.

- 35 La figura 12 es una vista en sección transversal esquemática de una oblea que tiene una estructura de microagujas invertidas dispuesta sobre la misma.

La figura 13 es una vista en sección transversal esquemática del molde blando replicado que define la forma de las microagujas.

La figura 14 es una vista en sección transversal esquemática de otra realización de una oblea;

- 40 La figura 15 es una vista en sección transversal esquemática de aún otra realización de una oblea;

La figura 16 es una sección transversal esquemática de un molde de producción extraído.

La figura 17 es una sección transversal esquemática de un molde de producción cubierto con una capa antiadhesiva.

La figura 18 es una sección transversal esquemática de un molde de producción lleno de un material de relleno.

La figura 19 es una sección transversal esquemática de una matriz de microagujas.

La figura 20 es una vista esquemática de una etapa de funcionalización.

Descripción detallada de los dibujos

5 La figura 1 es una vista isométrica esquemática de un parche cutáneo que utiliza una matriz de microagujas de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. El parche cutáneo 1 comprende una plataforma para colocar y, preferiblemente, fijar el parche cutáneo 1 a la piel. La plataforma 18 está fabricada preferiblemente de un material biocompatible, que puede estar dispuesto para ser transpirable a fin de garantizar una aplicación duradera del parche cutáneo en la piel. Esto puede resultar ventajoso en el caso en el que el parche cutáneo 1 está concebido para ser utilizado como electrodo para realizar EEG, miografía o cualquier otro tipo de interacción eléctrica adecuada con la piel.

10 El parche cutáneo 1 comprende, además, un conjunto de microagujas 16 dispuesto de preferencia fuera de plano intrínsecamente integrado en la placa de base. De acuerdo con la invención, las microagujas 16 comprenden material cerámico poroso o material compuesto cerámico poroso, por ejemplo material de polímero - cerámica. Las microagujas 16 pueden estar provistas de una sustancia concebida para ser transportada a través de una barrera cutánea o de una sustancia que tiene una unión específica con otra sustancia concebida para ser extraída a través de la barrera cutánea. Tal sustancia puede ser una proteína u otra molécula, o un complejo molecular, incluyendo arquitecturas basadas en química de liposomas o de polielectrolitos adecuadas para tratamiento terapéutico y localización. Por otro lado, dicho compuesto puede interactuar con compuestos del fluido corporal, por ejemplo para la unión selectiva de una proteína específica que se ha identificado como un biomarcador.

15 Es posible que la matriz de microagujas 16 comprenda subzonas con diferente funcionalidad. Por ejemplo, la subzona 10 puede estar eventualmente provista de porosidad aumentada o disminuida con respecto a las microagujas en su totalidad de la matriz 16. Dicha modulación de porosidad se puede realizar durante una etapa de procesamiento posterior, por ejemplo durante la funcionalización, como se describe con referencia a la figura 20. De preferencia, la matriz de microagujas 16 comprende una pluralidad adecuada de microagujas alargadas 12 para simplificar la penetración en la piel, ya que se ha encontrado que al proporcionarse tales microagujas alargadas, la piel es preestirada antes de ser al menos parcialmente perforada por las microagujas en su totalidad.

20 Se apreciará que de acuerdo con la invención la matriz de microagujas puede ser limitada a un conjunto 12, formado en una cavidad de una oblea de Si. Además, de acuerdo con la invención, una amplia gama de disposiciones específicas de las puntas de microagujas es factible. Por ejemplo, las microagujas, que forman un conjunto 12, pueden tener puntas orientadas hacia arriba. En segundo lugar, se pueden formar las puntas oblicuamente unas hacia otras u orientadas hacia el exterior desde puntas de microagujas adyacentes que forman el conjunto 12. Por lo general, el conjunto 12 comprende 4 microagujas. Tal agrupación se conoce como un subconjunto. Como se ha explicado anteriormente, un paso entre los subgrupos 12 de la matriz de microagujas puede corresponder al paso de las aberturas en una máscara utilizada para formar cavidades correspondientes en la oblea de Si. El paso entre las microagujas del subconjunto es una fracción del paso entre los subconjuntos. De manera preferible, las microagujas que forman el subconjunto están dispuestas para ser distribuidas sustancialmente de manera simétrica sobre la cavidad de la oblea de Si. Más detalles sobre las posibles disposiciones de las microagujas se describirán con referencia a las figuras 1a - 1c.

30 Preferiblemente, un subconjunto de microagujas alargadas están dispuestas en la periferia de la matriz 16, en especial diametralmente desplazadas unas de otras. Además, la matriz 16 puede comprender una o más microagujas 14 de geometría extraordinaria, es decir de una geometría que puede ser sustancialmente diferente de la geometría de las microagujas en su totalidad de la matriz 16. Esto puede resultar ventajoso en casos en los que tales una o más microagujas 14 tengan un propósito diferente al de las microagujas en su totalidad. Por ejemplo, la administración de diferentes vacunas o toma de muestras a diferentes intervalos de tiempo.

35 La figura 1a presenta una micrografía por barrido electrónico de una configuración de matriz de microagujas. En esta realización particular, una de las posibles configuraciones de matriz de microagujas se muestra representando grupos de microagujas 12 que tienen superficies extremas oblicuas apuntando hacia el interior. Se apreciará que el diseño de molde duro puede ser alterado de manera adecuada para proporcionar microagujas con puntas oblicuas apuntando hacia el exterior. Sin embargo, también es posible diseñar una máscara para proporcionar una matriz de microagujas en la que microagujas individuales comprenden formas de punta de configuración diferente. En general, tal disposición es ventajosa para matrices de microagujas en las que microagujas individuales tienen diferente propósito. Por ejemplo, cuando se utilizan algunas microagujas para cortar la piel y las demás microagujas son utilizadas para transportar una sustancia a través de la piel, estando contemplada en ambos tipos tanto la inyección como la extracción.

Se apreciará que aunque la escala de la figura 1a es de 500 micrómetros en 1,4 cm del dibujo, no puede deducirse ninguna limitación particular en el dimensionamiento de microaguja. La figura 1b muestra, además, un detalle de la porosidad intrínseca del relleno de alúmina después del secado, de la recuperación desde el molde de producción blando y de la sinterización a alta temperatura. En esta realización particular, que se presenta con una ampliación considerablemente mayor que la de la figura 1a, se han añadido trazas de caolín a la suspensión de cerámica. La figura 1c presenta una realización de un corte resultante en un sistema modelo de piel obtenible con la matriz de microagujas de la figura 1a. La figura 1c representa, con un aumento considerablemente mayor, como se muestra en la figura 1a, las marcas de penetración P1, P2 después de la inserción de microagujas en un sistema modelo de piel, en el que la configuración de matriz de microagujas se refiere a un conjunto de 4 microagujas, representado con el número 12 en la figura 1a. En este ejemplo, se ha utilizado un elastómero (PDMS) para imitar la reacción de la piel. Las marcas P1, P2 son a microescala y se refieren a las marcas de penetración similares a las pequeñas heridas de inserción que se generarían cuando se utiliza la matriz de microagujas para atravesar la piel humana. Se ha visto que estas marcas son más pequeñas y más lisas que las marcas de corte que se pueden obtener con puntas planas convencionales. Tal configuración de punta, en la que las puntas de las microagujas son oblicuas y varias microagujas trabajan juntas en un pequeño grupo 12 durante la inserción, es preferible para perforar la piel en aplicaciones médicas. En este sentido, la orientación hacia dentro o hacia fuera es preferible a la orientación arbitraria o de un solo lado.

La figura 2 es una vista en sección transversal esquemática de una oblea de Si 20 recubierta con una capa de nitruro de silicio 22 que puede ser utilizada en la fabricación de un molde duro para proporcionar un molde de producción blando para producir el parche cutáneo de la figura 1.

De acuerdo con el método de la invención, se selecciona una oblea de silicio 20 para proporcionar una superficie de trabajo para formar un maestro de molde duro. La oblea de silicio 20 se recubre con un revestimiento de nitruro de silicio de película delgada, que puede ser utilizado como una capa de máscara. La figura 3 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 2 con una capa de material sensible a la radiación 24 que recubre la capa de nitruro de silicio. La capa sensible a la radiación 24 es preferiblemente adecuada para realizar litografía ultravioleta.

La figura 4 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de Si 20 de la figura 3 con un material sensible a la radiación modelado 24 después de que se haya realizado una etapa litográfica adecuada. Se ve que las aberturas 26 se forman en la capa sensible a la radiación 24 para retirar de manera selectiva la capa de nitruro de silicio 22. La figura 5 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de Si 20 de la figura 4 después del grabado, en la que se crea una serie de aberturas en la capa de nitruro de silicio 26. Preferiblemente para este propósito, se utiliza grabado por iones reactivos. Se apreciará que las aberturas se proporcionan en lugares espacialmente coincidentes (alineados) con orientación específica de planos cristalográficos de la oblea de Si, tal como (100). A partir de la cristalografía, se deduce que tales aberturas producirán estructuras específicas (por ejemplo, fosas piramidales determinadas por el grabado selectivo de los 100 y los 111 planos en el silicio) que tienen un paso y una anchura predefinidas, que pueden definir la geometría resultante de la matriz de microagujas. Se apreciará que la tecnología de alineación de la máscara con las estructuras internas se conoce *per se*, por ejemplo tal alineación puede llevarse a cabo usando alineación de máscara aumentada con microscopio entre una oblea de silicio normalizada y un diseño de máscara de cromo.

La figura 6 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea 20 de la figura 5 después de grabado en húmedo para crear ranuras 30 o fosas en la misma de acuerdo con las aberturas 26 dispuestas en la capa de nitruro de silicio 28, mostrado en la figura 5. De manera preferible, se utiliza un grabado en húmedo anisotrópico usando hidróxido de potasio KOH.

La figura 7 es una vista isométrica esquemática de la oblea de la figura 6 representando un detalle A - A desplazándose a través de una imagen de dos dimensiones de la oblea 32. Se ve que las ranuras 30 que tienen una dimensión (x, y) están espaciadas en la oblea que tiene pasos correspondientes en la dirección x P_x y en la dirección y P_y , que pueden corresponder al paso de las estructuras internas de la oblea de Si. Las propiedades de superficie ranurada formada de este modo (superficie de trabajo de silicio premodelada) pueden ser modificadas mediante el uso de una capa antirreflectante 34 (véase la figura 8). La capa antirreflectante 34 sirve para mitigar características fantasma que se producen durante la litografía, que mejoran ventajosamente propiedades geométricas de la matriz de microagujas. Preferiblemente para la capa antirreflectante, se utiliza siliciuro de titanio.

La figura 9 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 8 que tiene una capa de fotoresina 36 recubierta por centrifugado sobre la misma. Preferiblemente, la capa de fotoresina tiene un espesor en el intervalo de entre 50 y 360 micrómetros medido desde un plano más plano de la superficie de trabajo, por lo que para la resina, se utiliza material SU-8 100 convencional. El espesor de la fotoresina 36 determina la longitud de la matriz de microagujas resultante.

La figura 10 es una vista isométrica esquemática de la oblea de la figura 9 que muestra una realización de una configuración de la matriz de microagujas con referencia al detalle A - A. La resina expuesta 38 muestra una imagen latente de las microagujas invertidas dispuestas en una geometría predeterminada que tiene parámetros de fosa R_x ,

R_y y parámetros de anchura W_x , W_y , que corresponden al paso y a la anchura de estructuras internas de la oblea de Si utilizada para la fabricación del maestro de molde duro.

5 La figura 11 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 10 después de la irradiación selectiva y del desarrollo de la capa de fotoresina 36 que produce la resina expuesta 38, definiendo una forma de estructuras de microagujas invertidas como aberturas 40 en la resina expuesta 38. En el contexto de la presente solicitud esta estructura se conoce como maestro de molde duro.

De acuerdo con otra realización del método de acuerdo con la invención, el maestro de molde duro representado en la figura 11, se replica dos veces para obtener un molde de producción blando que se utiliza para la fabricación de microagujas de cerámica o de material compuesto cerámico inherentemente integradas en una placa de base.

10 La figura 11a es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 10 después de aplicar, superponer y exponer una segunda capa de fotoresina 70 a través de una máscara 69. La fotoresina 70 se puede desarrollar posteriormente junto con la primera capa 38 que había sido expuesta previamente de forma selectiva. La figura 11b es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 10 procesada de acuerdo con la figura 11a, después del desarrollo, produciendo un molde duro con salientes adicionales 71 que forman canales de flujo correspondientes a través de una microaguja que se extiende en la placa de base. La figura 11c es una vista en sección transversal esquemática de la oblea de la figura 10 procesada de acuerdo con las figuras 11a y 11b, llenada posteriormente con PDMS para generar el molde intermedio blando 72. Para una mayor claridad, solamente se dibuja una parte del relleno. El detalle Y representa además la copia del molde intermedio 72 y la recuperación del molde de producción blando 73 que contiene un saliente dentro de la forma invertida de una microaguja. 15 20 Posteriormente, el relleno de cerámica se suministra al molde de producción 73 y la cinta verde de cerámica 74, que muestra el canal de flujo continuo en la microaguja y la placa de base, se recupera del molde de producción 73. Para una mayor claridad, sólo se dibujan partes de la matriz de microagujas en las figuras 11a - 11c.

25 La figura 12 es una vista en sección transversal esquemática de la oblea 32 y la resina expuesta 38, cuyas aberturas están llenas de un material de relleno adecuado 42 para producir un molde blando intermedio que es una réplica de la geometría del maestro de molde duro. Preferiblemente, para el material de relleno se selecciona PDMS a fin de proporcionar un molde intermedio flexible.

La figura 13 es una vista en sección transversal esquemática del molde blando intermedio 42 que tiene la forma exacta de las microagujas correspondiente a la geometría del maestro de molde mostrado en la figura 11. Se apreciará que el proceso de replicación es conocido *per se* en la técnica y no se explica aquí en detalle.

30 La figura 14 es una vista en sección transversal esquemática de otra realización del molde intermedio provisto de una capa antiadherente 44. Se ha encontrado que esto resulta ventajoso para simplificar la extracción del molde de producción que se forma usando el molde intermedio.

35 La figura 15 es una vista en sección transversal esquemática de una vista que representa el molde de producción blando que se proporciona usando un material de relleno 46 dispuesto sobre el molde intermedio. Preferiblemente, también para el material de relleno que forma el molde de producción, se selecciona PDMS a fin de producir un molde de producción flexible, preferiblemente elástico.

40 La figura 16 es una sección transversal esquemática de un molde de producción extraído 46, que puede estar recubierto con una capa antiadhesiva 48, como se representa en la figura 17. El uso de la capa antiadhesiva puede favorecer una retirada fácil de la matriz de microagujas de cerámica o de material compuesto cerámico del molde de producción blando.

45 La figura 18 es una sección transversal esquemática del molde de producción blando 46a lleno de un material de relleno 50. El material de relleno 50 se proporciona en abundancia permitiendo de ese modo la formación de la matriz de microagujas inherentemente integrada en una placa de base en una sola etapa de fabricación. De acuerdo con la invención, para el material de relleno 50, se selecciona una suspensión de cerámica o de polímero – cerámica a base de agua o alcohol. Es posible utilizar alúmina, zirconia o hidroxiapatita para la obtención de material de relleno nanocompuesto o nanohíbrido. La suspensión puede contener partículas metálicas u otros aditivos para impartir funcionalidad adicional.

50 A modo de ejemplo, una suspensión para ser utilizada como el material de relleno puede proporcionarse como sigue. Se prepara una solución de precursor de polímero a base de alcohol con aditivos. Por ello, un aglutinante polimérico, por ejemplo butiral de polivinilo, se utiliza en cantidades deseadas y con un peso molecular apto para adaptar la estructura porosa del material final. Posteriormente, se añade polvo de cerámica con, por ejemplo, aproximadamente de 300 a 500 nm de tamaño de grano en el caso de alúmina, a la solución aglutinante. Con el uso de otros sistemas de materiales, por ejemplo zirconia, la gama de tamaños de grano puede ser de alrededor de 50 nm o incluso más pequeña. Se puede introducir una gama de entre 0,5% y 7% de aditivos, por ejemplo, aceites que se encuentran de manera natural, que mejoran las propiedades de la cinta verde y la operación de extracción y las partículas de minerales, que tienen preferiblemente un diámetro de entre 5% y 30% más pequeño que el compuesto 55

de cerámica principal utilizado. El mineral adicional estimula las propiedades de difusión en los límites de grano de cerámica durante la sinterización.

5 En lo que se refiere a aditivos minerales, se ha encontrado que mediante la adición de al menos 0,1% en peso de Si a la suspensión original, se mejora la solidez de la matriz de microagujas final conservando aún su porosidad. Con una suspensión que tiene aproximadamente 1% en peso de Si en el interior del material después de la sinterización, se consigue un resultado todavía mejor. Se ha encontrado de manera ventajosa que, el aditivo a base de Si debe ser de aproximadamente entre 0,1% y 10% en peso de la suspensión, preferiblemente alrededor de varios porcentajes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1% en peso. Por tanto, este ajuste de las propiedades físicas del material cerámico ofrece funcionalización de la matriz de microagujas en el sentido de que sus propiedades pueden adaptarse fácilmente para una aplicación específica prevista. Del mismo modo, los metales pueden ser utilizados como aditivos.

15 La figura 19 es una sección transversal esquemática de una matriz de microagujas resultante 50 integrada en una placa de base y que tiene estructura porosa, como se representa en el detalle X. Preferiblemente, el material de relleno se complementa con uno o más aditivos para adaptar adecuadamente las propiedades de las microagujas como se ha explicado anteriormente. Preferiblemente para el aditivo, se selecciona un mineral a base de sílice, a modo de ejemplo, caolín. Por tanto, una matriz de microagujas integrada de este tipo en su estado en verde se somete posteriormente a un proceso de secado afín, que puede incluir la aplicación por etapas de un perfil de temperatura de hasta temperaturas muy altas conocidas en la técnica de sinterización de cerámica, dando al material sus propiedades finales.

20 La figura 20 es una vista esquemática de una etapa de funcionalización. Las propiedades físicas o químicas de una matriz de microagujas 50 que comprende un material cerámico o un material compuesto cerámico pueden ser ajustadas de manera ventajosa a demanda mediante una etapa de funcionalización utilizando un aditivo. Para este propósito, una superficie de las microagujas puede recubrirse con un revestimiento adecuado 54, 56 suministrado desde una fuente adecuada 52. El revestimiento adecuado puede ser depositado como una monocapa o, 25 alternativamente, puede ser depositado como una capa delgada que tiene un espesor en el intervalo de unos pocos nanómetros. Secciones de la matriz, por ejemplo microagujas individuales de la matriz, pueden ser modificadas de forma selectiva. Además, por ejemplo, el revestimiento 54, 56 puede comprender moléculas específicas, tales como pireno para permitir características de unión específicas. Alternativamente, o adicionalmente las moléculas de revestimiento pueden referirse a moléculas inmovilizadas en superficie. Se apreciará que la funcionalización se puede conseguir no sólo mediante revestimiento, sino también proporcionando una sustancia concebida para llenar al menos parcialmente los poros de las microagujas. Tal sustancia puede referirse a un fármaco, o a otra materia, por ejemplo, para cambiar las propiedades de superficie hidrófilas o hidrófobas de la matriz de microagujas al cambiar la carga de superficie de la alúmina hidrófila, por ejemplo aplicando óxido de titanio formado, por ejemplo, a partir de un sol-gel. Otro ejemplo puede ser la modificación de las propiedades de superficie mediante química de liposomas o de polielectrolitos capaz de incorporar moléculas selectivas adecuadas para una localización específica o aumentar la biodisponibilidad. Los polielectrolitos pueden incorporar moléculas mediante química clic.

40 Se apreciará además que el método de acuerdo con la invención también se puede aplicar a la fabricación de matrices de microagujas de polímero, en el que en lugar de una suspensión de cerámica a base de alcohol o de polímero – cerámica, se selecciona un material de polímero. Como resultado de ello, se proporciona una nueva secuencia tecnológica para la producción en serie de matrices de microagujas de polímero en el que dicha secuencia de producción es relativamente barata y proporciona microagujas con propiedades ajustables. Por ejemplo, al menos las siguientes propiedades pueden ser alteradas a demanda: forma de la punta o disposiciones de una variedad de formas de punta dentro de una matriz, diámetro de las microagujas, su longitud, densidad en la matriz, orientación de las puntas oblicuas unas con respecto a otras.

45 Aunque las realizaciones de la invención descritas en el presente documento se consideran actualmente como preferidas, se pueden hacer varios cambios y modificaciones sin apartarse del ámbito de aplicación de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que las figuras muestran un número limitado de microagujas en una matriz. Sin embargo, se puede usar un número elevado de microagujas por matriz dispuestas en diferentes configuraciones espaciales. El ámbito de aplicación de la invención está indicado por las reivindicaciones que se acompañan, y todos los cambios que se produzcan dentro de un intervalo y un significado equivalente se entenderá que están incluidos en dichas reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Método de fabricación de una matriz de microagujas que comprende las etapas de:
- seleccionar un molde de producción blando que comprende una serie de incisiones microscópicas que definen la geometría de las microagujas, pudiendo dicho molde de producción blando proporcionar la matriz de microagujas integrada en una placa de base; y
 - usar un material de relleno para llenar de manera abundante las incisiones microscópicas del molde de producción blando produciendo de este modo la matriz de microagujas con la geometría predefinida perfectamente integrada en la placa de base;
- en el que
- como material de relleno, se selecciona una suspensión de cerámica o de polímero - cerámica a base de agua o alcohol.
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de recubrir una superficie de las incisiones microscópicas con una capa antiadherente para facilitar la retirada de la matriz de microagujas del molde de producción blando.
3. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además la etapa de proporcionar uno o más canales en las microagujas de la matriz de microagujas para permitir el transporte de una sustancia a través de los uno o más canales.
4. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de formar partes extremas respectivas de las incisiones microscópicas sobre una superficie oblicua para formar la matriz de microagujas con puntas oblicuas.
5. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de modificar de manera adaptativa propiedades del material de relleno añadiendo un aditivo al material de relleno.
6. Método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que un mineral a base de sílice, de preferencia caolín, se selecciona como aditivo.
7. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el molde de producción blando se fabrica utilizando una doble replicación de un maestro de molde duro a través de un molde blando intermedio.
8. Método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el maestro de molde duro se fabrica utilizando las etapas de:
- disponer una primera capa de un material sensible a la radiación sobre una superficie de trabajo de una oblea de Si recubierta con una capa de máscara;
 - procesar la primera capa mediante litografía para formar unas primeras aberturas en la capa de máscara que cooperan con planos cristalográficos predeterminados en la oblea de Si, teniendo dichas aberturas un paso y una anchura;
 - grabar la capa de máscara para formar unas segundas aberturas que cooperan con las primeras aberturas;
 - formar un conjunto de cavidades en la oblea de Si que cooperan con las segundas aberturas;
 - llenar las cavidades con una capa de fotoresina;
 - generar un conjunto de microagujas invertidas en la capa de fotoresina.
9. Método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el conjunto de cavidades se forma utilizando grabado en húmedo anisotrópico utilizando KOH, en el que, de manera preferible, el método comprende además la etapa de modificar la superficie de las cavidades utilizando una capa antirreflectante de siliciuro.
10. Método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que se selecciona un espesor de la capa de fotoresina para llenar las cavidades a fin de determinar una longitud de las microagujas resultantes.
11. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 8 a 10, que comprende además las etapas de:
- irradiar de manera selectiva la primera capa de material;

- disponer una segunda capa de un material sobre la primera capa de material irradiada de manera selectiva;
- procesar la segunda capa del material junto con áreas de irradiación selectiva de la primera capa para formar al menos un canal en la matriz de microagujas.

- 5 12. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 8 a 11, en el que las microagujas invertidas son generadas mediante litografía usando una máscara.
13. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que una configuración de la máscara es adaptable para generar microagujas invertidas que tienen puntas oblicuas.
- 10 14. Método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dichas microagujas comprenden uno o más subconjuntos que comprenden una pluralidad de microagujas, en el que la máscara se modifica para formar al menos un subconjunto que comprende microagujas que tienen puntas oblicuas orientadas hacia dentro o hacia fuera.
- 15 15. Matriz de microagujas que comprende una placa de base y un conjunto de microagujas perfectamente integradas en la placa de base, caracterizada por que las microagujas comprenden un material cerámico poroso o un material compuesto cerámico poroso.
16. Matriz de microagujas de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho conjunto de microagujas comprende microagujas de diferentes longitudes.
17. Matriz de microagujas de acuerdo con la reivindicación 16, en la que dicho conjunto de microagujas comprende al menos una primera microaguja y una segunda microaguja que están dispuestas sustancialmente opuestas entre sí en una periferia de dicho conjunto, en la que dichas al menos la primera microaguja y la segunda microaguja han aumento de longitud con respecto a la totalidad de microagujas de dicho conjunto.
- 20 18. Matriz de microagujas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 15 a 17, en la que al menos una microaguja comprende un canal para conducir un fluido a su través.
- 25 19. Composición que comprende una matriz de microagujas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 15 a 18, provista de una sustancia concebida para ser transportada a través de una barrera de material o concebida para tener una unión específica a otra sustancia a extraer a través de la barrera de material utilizando dichas microagujas.
20. Composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que las microagujas comprenden subconjuntos de microagujas que tienen diferente funcionalidad y/o diferente geometría.
- 30 21. Sistema para medir una señal eléctrica utilizando un electrodo, en el que el electrodo comprende al menos una de las microagujas de la matriz de microagujas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 15 a 18.

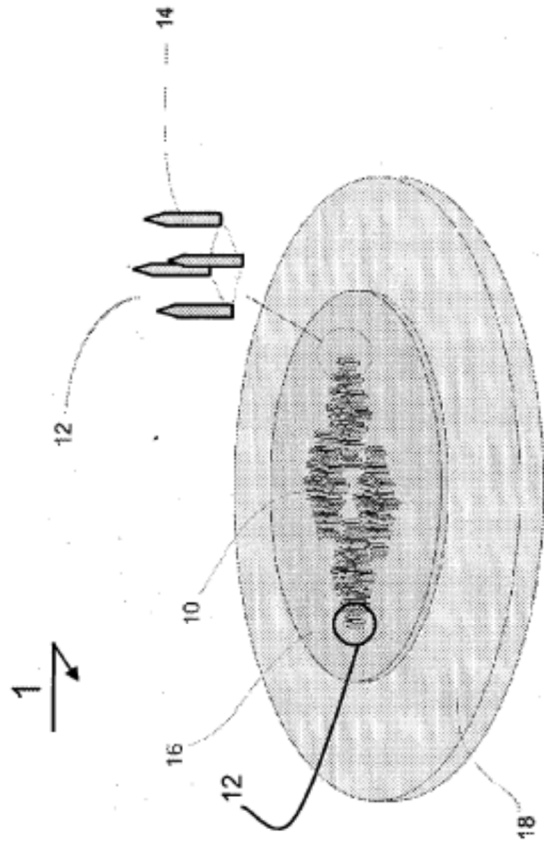


Fig. 1

Fig. 1A

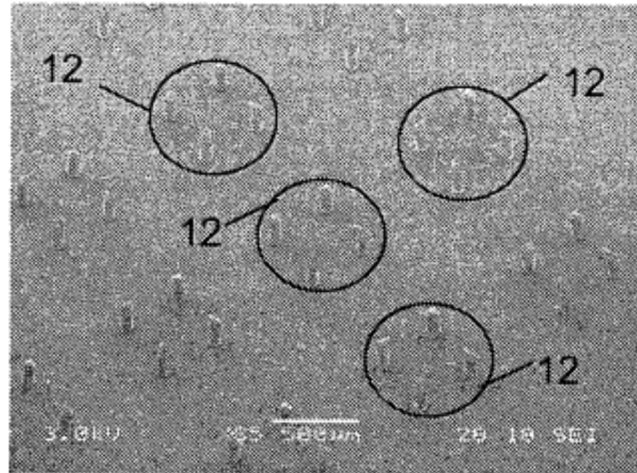


Fig. 1B

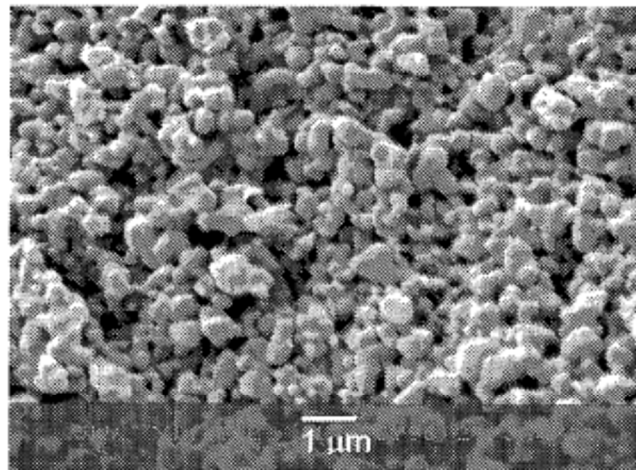
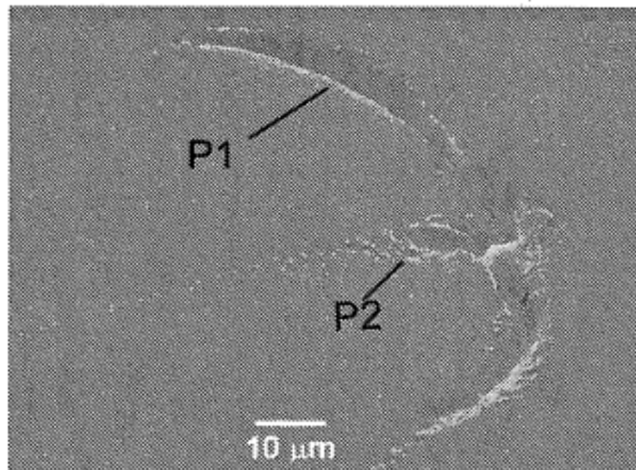
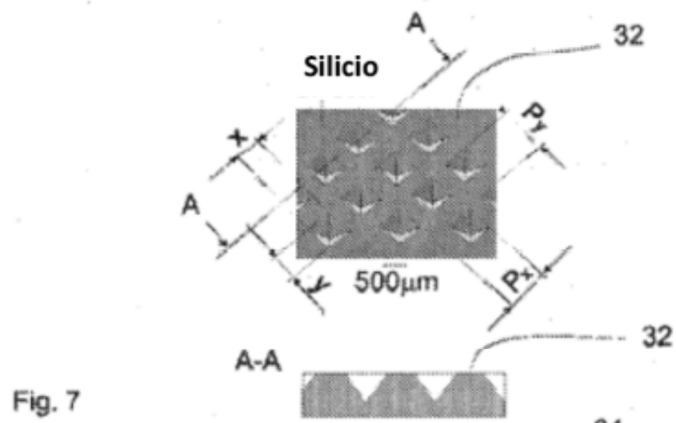
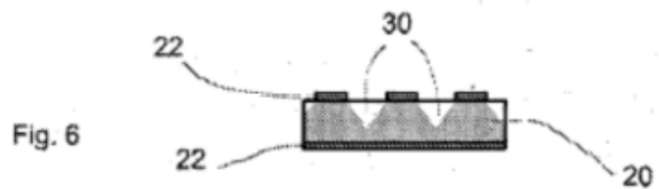
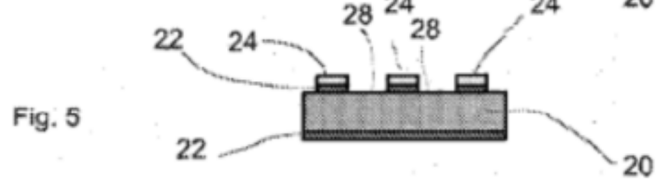
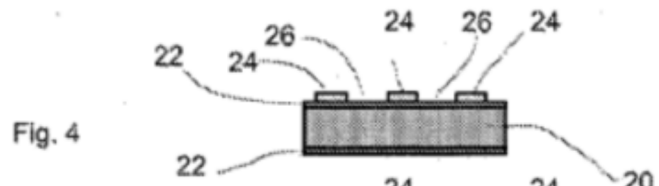
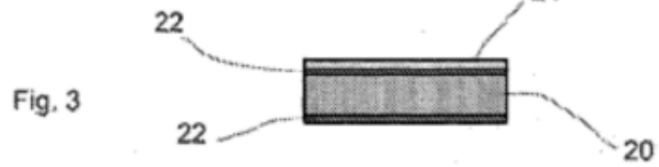
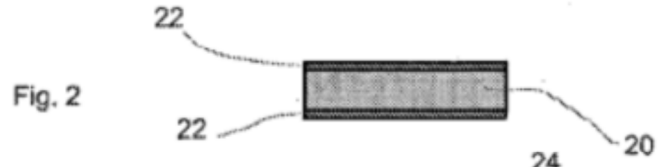
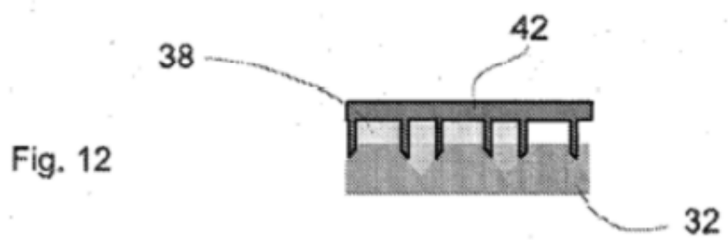
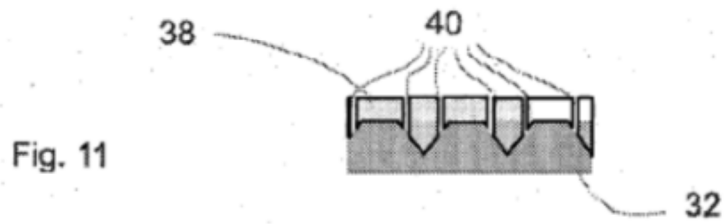
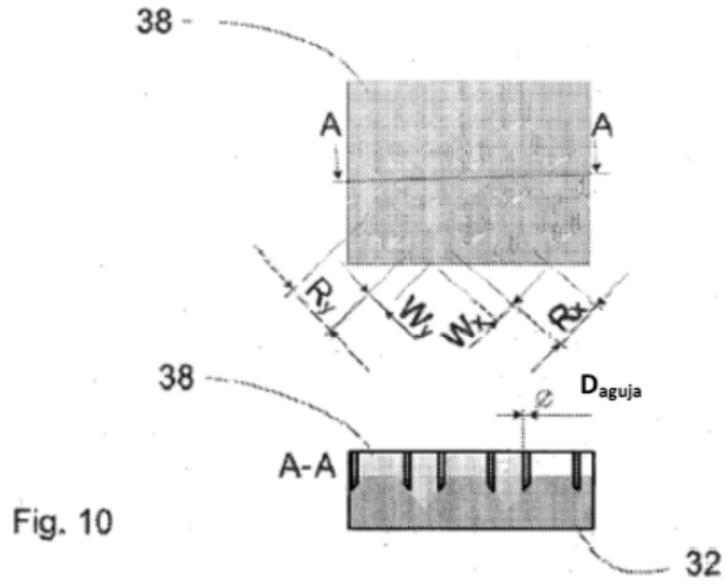
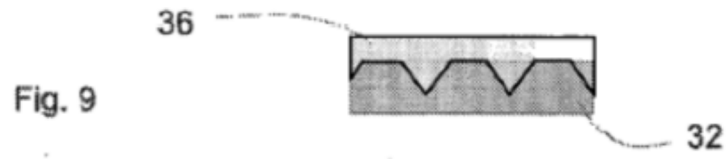
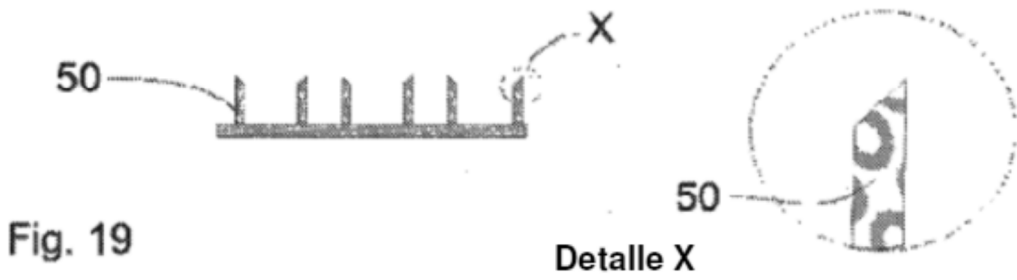
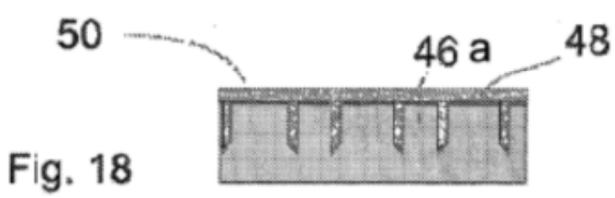
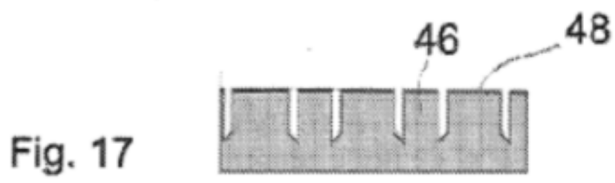
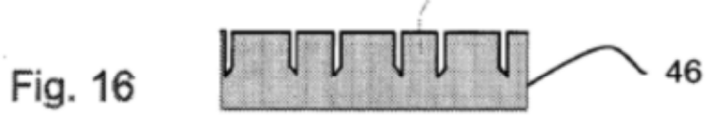
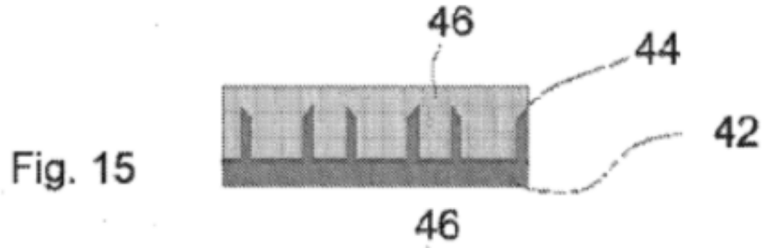
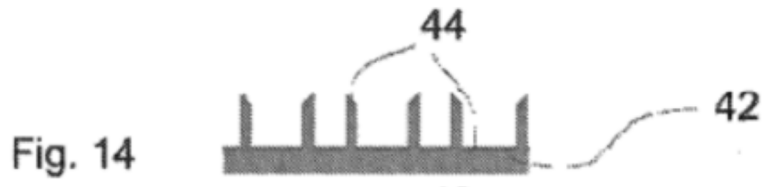


Fig. 1C









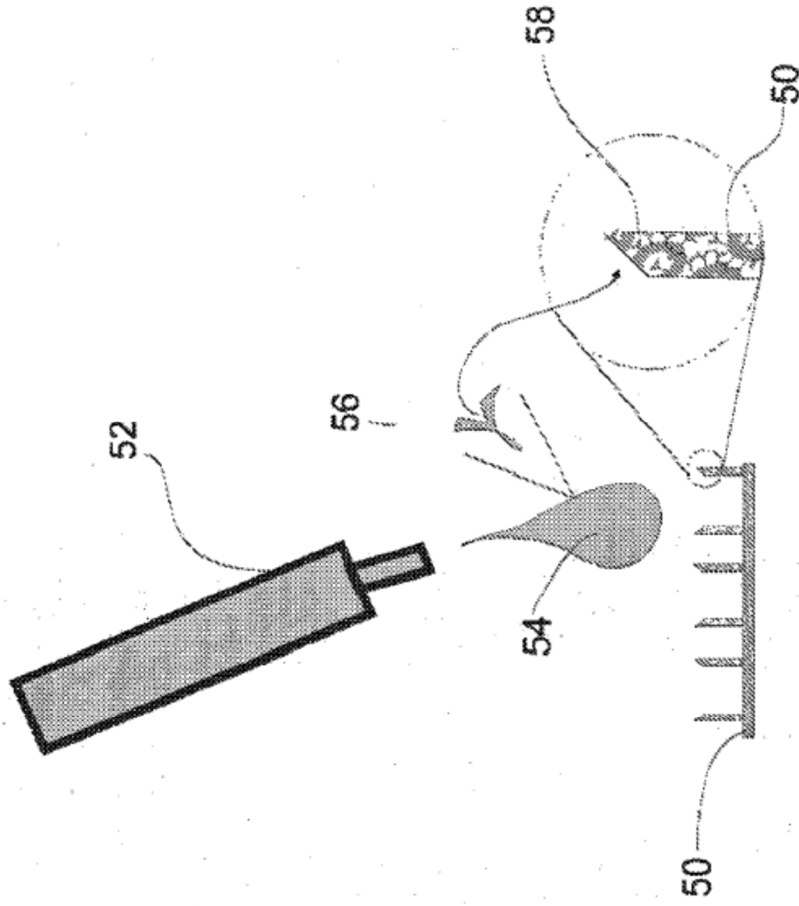


Fig. 20