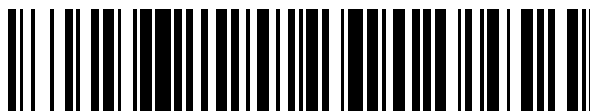


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 451**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00	(2006.01)
A61M 5/158	(2006.01)
A61B 17/20	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61K 38/19	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2011 PCT/IB2011/051864**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11135532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2011 E 11774520 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 2563452**

54 Título: **Matriz de microagujas composite que incluye nanoestructuras sobre la misma**

30 Prioridad:

25.01.2011 US 435939 P
08.11.2010 US 411071 P
28.04.2010 US 328723 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.10.2019

73 Titular/es:

SORRENTO THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
4955 Directors Place
San Diego, CA 92121 , US

72 Inventor/es:

ROSS, RUSSELL, FREDERICK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 726 451 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 composite que incluye nanoestructuras sobre la misma

5 Antecedentes

Los principales métodos de administración de fármacos incluyen la administración oral y las inyecciones, pero estos métodos presentan dificultades. Por ejemplo, las inyecciones son dolorosas y ambos métodos tienden a proporcionar descargas rápidas de agentes en lugar de una administración en estado estable preferida. Adicionalmente, el uso a largo plazo exitoso tanto de la administración oral como la administración mediante inyección requieren que el paciente satisfaga sistemáticamente los requisitos de tiempo para el método de administración.

Los materiales de administración transdérmica se han desarrollado en un intento de proporcionar una ruta sin dolor para la administración de agentes activos durante un período sostenido con muy poca o ninguna interrupción de la rutina diaria del paciente. Desafortunadamente, las características dérmicas naturales tales como los corneocitos solapantes del estrato córneo, la estrecha unión del estrato granuloso, y las células Langerhans del estrato espinoso que instituyen una respuesta inmunitaria y/o una respuesta a los cuerpos extraños presentan barreras a una administración transdérmica exitosa de un agente activo.

Los dispositivos que incluyen microagujas que pueden facilitar la administración transdérmica de los agentes activos ha mejorado la administración transdérmica. Un dispositivo transdérmico de microagujas incluye una matriz de agujas que pueden penetrar por lo menos en el estrato corneo de la piel y alcanzar la capa subyacente de la piel. En algunos dispositivos, las microagujas están diseñadas para penetrar a una profundidad que no estimula los extremos nerviosos y que instituye una respuesta de dolor. Los ejemplos de los dispositivos de microagujas se han descrito en la patente US-6.334.856 otorgada a Allen et al. y en la patente US-7.226.439 otorgada a Prausnitz et al.

Desafortunadamente, incluso con la inclusión de las microagujas sobre el dispositivo transdérmico, los dispositivos transdérmicos están actualmente limitados a la administración de agentes de peso molecular bajo que tienen una lipofilidad moderada y que no tienen carga. Incluso con la reticulación exitosa de los límites dérmicos naturales, existen aún problemas con respecto al mantenimiento del nivel de actividad de los agentes administrados y la evitación de la respuesta a cuerpos extraños y de la respuesta inmunitaria.

La nanotopografía de una superficie adyacente a una célula se ha visto que afecta las características adhesivas entre las dos además de afectar al comportamiento celular incluyendo la morfología, el movimiento, la arquitectura del citoesqueleto, la proliferación y la diferenciación (véase por ejemplo, Hart, et al., *European Cells and Materials*, Vol. 10, Suppl. 2, 2005; Lim, et al., *J R Soc Interface*, March 22, 2005, 2(2), 97-108; Yim, et al., *Biomaterials*, September, 2005, 26(26), 5405-5413). Como una extensión de esta investigación inicial, se ha examinado la nanotopografía de los estratos de soporte para usarse en la ingeniería de tejidos (véase por ejemplo, la publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 2008/0026464 de Borenstein et al., y la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º 2008/0311172 de Schapira et al.).

Lo que se requiere en la técnica son dispositivos de administración de fármacos mejorados. Por ejemplo, sería beneficioso tanto para el dispositivo de administración como para los agentes de administración los dispositivos que proporcionasen una administración eficiente de agentes activos y que disminuyesen el potencial inmunitario y la respuesta a cuerpos extraños.

Una matriz de microagujas composite y un método para formar una matriz de microagujas con las características del preámbulo de las reivindicaciones 1 y 10 se divulga en el documento US2008/097352. Otra matriz de microagujas y métodos de formación de este tipo se divulgan en el documento WO2008/024141.

Sumario

Desde un aspecto, la presente invención divulga una matriz de microagujas composite de acuerdo con la reivindicación 1.

Desde otro aspecto, la presente invención divulga un método para formar una matriz de microagujas composite de acuerdo con la reivindicación 10.

Breve descripción de los dibujos

Una divulgación completa y suficiente del tema, incluido el mejor modo del mismo, dirigida a un experto en la técnica, se expone más particularmente en el resto de la memoria descriptiva, que hace referencia a las figuras adjuntas en las que:

La Figura 1 ilustra esquemáticamente una realización de una matriz de microagujas.

La Figura 2 es una imagen de micrografía de barrido electrónico (SEM) de otra realización de una matriz de microagujas.

La Figura 3 y la Figura 4 son vistas en sección transversal parcial de matrices de microagujas que se pueden formar de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

5 La Figura 5A y la Figura 5B ilustran los lados opuestos de una película con nanopatrón como se pueden aplicar a una matriz de microagujas.

La Figura 6 ilustra una realización de un patrón complejo que se puede formar sobre una superficie de película.

La figura 7 ilustra un patrón que incluye repeticiones múltiples del patrón complejo de la Figura 6.

Las Figuras 8A-8D ilustran ejemplos de nanotopografías fractal y de tipo fractal complejas.

10 La Figura 9 ilustra otro patrón complejo que se puede formar sobre una superficie de película.

Las Figuras 10A-10C ilustran densidades de empaquetado ilustrativas que se pueden utilizar para las estructuras nanométricas como se describe en la presente memoria incluyendo un diseño de empaquetado cuadrado (Figura 10A), un diseño de empaquetado hexagonal (Figura 10B), y un diseño de empaquetado en círculo (Figura 10C).

La Figura 11 ilustra el patrón fractal conocido como el triángulo Sierpinski.

15 La Figura 12 ilustra esquemáticamente una realización de una microaguja que incluye una película en la superficie que define una nanotopografía que puede interactuar con un matriz extracelular (ECM).

La Figura 13 ilustra esquemáticamente un método para envolver una película con nanopatrón sobre una microaguja de una matriz para formar la matriz de microagujas composite.

20 La Figura 14A y la Figura 14B ilustran esquemáticamente una realización del dispositivo de administración de fármacos en una vista esquemática (Figura 14A) y ensamblada (Figura 14B).

La Figura 15 es una vista en perspectiva de una realización de un parche transdérmico antes de la administración de un compuesto farmacológico.

La Figura 16 es una vista frontal del parche de la Figura 15.

25 La Figura 17 es una vista en perspectiva del parche de la Figura 15 en el cual el miembro de liberación está parcialmente separado del parche.

La Figura 18 es una vista frontal del parche de la Figura 15.

La Figura 19 es una vista en perspectiva del parche transdérmico de la Figura 15 después de la separación del miembro de liberación y durante el uso.

La Figura 20 es una vista frontal del parche de la Figura 19.

30 La Figura 21 es una vista en perspectiva de otra realización de un parche transdérmico antes de la administración de un compuesto farmacológico.

La Figura 22 es una vista frontal del parche de la Figura 21.

La Figura 23 es una vista en perspectiva del parche de la Figura 21 en el cual el miembro de liberación está parcialmente desprendido hacia afuera del parche.

35 La Figura 24 es una vista frontal del parche de la Figura 23.

La Figura 25 es una vista en perspectiva del parche de la Figura 21 en el cual el miembro de liberación está completamente desprendido hacia afuera del parche.

La Figura 26 es una vista en perspectiva de un parche transdérmico de la Figura 21 después de la separación del miembro de liberación y durante el uso.

40 Las Figuras 27A-27E ilustran varios patrones de nanotopografía como se describe en la presente memoria.

La Figura 28 es una SEM que incluye una superficie con nanopatrón.

La Figura 29A y la Figura 29B son dos SEM de una película que incluye otra superficie con nanopatrón.

La Figura 30 es una SEM de una película que incluye otra superficie con nanopatrón.

45 La Figura 31 es una SEM de una película que incluye otra superficie con nanopatrón.

La Figura 32 es una SEM de una película que incluye otra superficie con nanopatrón.

La Figura 33 es una SEM de una película que incluye otra superficie con nanopatrón.

La Figura 34 es una SEM de una película que incluye otra superficie con nanopatrón.

La Figura 35 es una SEM de una película que incluye otra superficie con nanopatrón.

50 La Figura 36 es una SEM de una película que incluye otra superficie con nanopatrón.

La Figura 37 es una matriz de microagujas que incluye una película que envuelve las microagujas, definiendo la película un patrón de nanoestructuras sobre la misma.

La Figura 38 es una sola microaguja de la matriz de la Figura 37.

La Figura 39 ilustra gráficamente el perfil PK de un agente terapéutico proteico administrado con un dispositivo como el ilustrado en la Figura 37.

55 La Figura 40A y la Figura 40B son imágenes en sección transversal de la piel después de la administración transdérmica de un agente terapéutico proteico a través de la piel.

La Figura 40A es una sección transversal de la piel que ha estado en contacto con el dispositivo transdérmico definiendo una nanotopografía sobre el mismo, y la Figura 40B es una sección transversal de la piel que ha estado en contacto con un dispositivo transdérmico que no incluye un patrón de nanotopografía formado sobre el mismo.

60 La Figura 41 ilustra gráficamente la concentración en suero sanguíneo de un agente terapéutico proteico administrado con un dispositivo como se describe en la presente memoria.

Descripción detallada de realizaciones representativas

65

Se hará ahora referencia en detalle a varias realizaciones de la materia específica divulgada, uno o más ejemplos de la cual se exponen más adelante. Cada ejemplo se ofrece mediante explicación y no limitación. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una realización pueden usarse para otra realización para obtener incluso una realización adicional. Por tanto, se pretende que la presente divulgación cubra tales modificaciones y variaciones como entran dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

En general, en la presente memoria se divulga una matriz de microagujas. La matriz de microagujas es una estructura composite que incluye una matriz de microagujas y una película aplicada a la superficie del conjunto y en contacto con las microagujas. La película define una pluralidad de estructuras fabricadas sobre una superficie. Por lo menos una parte de las estructuras está fabricada a escala nanométrica. Como se utiliza en la presente memoria, el término "fabricada" se refiere generalmente a una estructura que se ha diseñado específicamente, se ha manipulado y/o se ha construido para que exista sobre una superficie y para que no sea equivalente a una característica de superficie que es meramente un producto incidental de un proceso de formación. Por tanto, habrá un patrón predeterminado de nanoestructuras sobre la superficie de las microagujas.

También se divulga un método para formar las matrices composite. Un proceso de formación puede incluir la envoltura o cobertura de la película sobre el conjunto de microagujas de manera que la película está por lo menos parcialmente adaptada a la forma de las microagujas y las estructuras nanométricas de la película están orientadas hacia afuera desde las microagujas, es decir, las estructuras están expuestas en la superficie de la matriz de microagujas composite. La película está en contacto con el conjunto de microagujas y se adhiere al conjunto de microagujas fuertemente en forma suficiente de manera que la película no se deslaminará del conjunto de microagujas durante el uso.

La matriz de microagujas incluyendo el conjunto de microagujas y una película aplicada al mismo que incluye una pluralidad de estructuras nanométricas, puede ser utilizada en una aplicación de administración de fármacos. Por ejemplo, una matriz de microagujas puede ser configurada para ser colocada en comunicación fluida con un conjunto de administración de fármaco. Un conjunto de administración de fármaco puede incluir un compuesto farmacológico en comunicación fluida con el conjunto de microagujas durante el uso. En una realización preferida, un conjunto de microagujas puede ser un componente de un parche transdérmico para la administración del fármaco. Deseablemente, las estructuras nanométricas localizadas en la superficie del conjunto de microagujas pueden proporcionar una administración eficiente de los agentes activos, incluyendo los agentes activos de peso molecular grande, a la vez que se reduce la respuesta inmunitaria y la respuesta a cuerpos extraños tanto del dispositivo de administración de fármacos como de los agentes administrados por el dispositivo.

Varios aspectos de la divulgación se describirán ahora en mayor detalle.

I. Conjunto de microagujas

El conjunto de microagujas contiene una pluralidad de microagujas que se extienden hacia afuera desde un soporte. En referencia a la Figura 1, por ejemplo, se muestra una realización particular de un conjunto de microagujas 10 que contiene una pluralidad de microagujas 12 que se extiende un soporte 20. El soporte 20 puede estar construido con una hoja de metal, cerámica, plástica rígida o flexible o de otro material. El soporte 20 puede variar en grosor para satisfacer las necesidades del dispositivo, tal como de aproximadamente 1.000 micrómetros o menos, en algunas realizaciones de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 500 micrómetros, y en algunas realizaciones, de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros.

La Figura 2 ilustra otra realización de un conjunto de microagujas 11, estando cada microaguja 14 en comunicación fluida con una abertura 28 que puede estar formada en el soporte 15. Las microagujas 14 se extienden desde la superficie del soporte 15.

Deberá entenderse que el número de microagujas mostrado en las figuras es para propósitos ilustrativos solamente. El número real de microagujas usado en un conjunto de microagujas puede, por ejemplo, variar de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000, en algunas realizaciones de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 8.000 y en algunas realizaciones de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 6.000.

El tamaño y la forma de las microagujas pueden variar como se desee. Por ejemplo, las microagujas 14 de la Figura 2 incluyen una parte cilíndrica sobre la cual está colocada una parte cónica que tiene una punta. En realizaciones alternativas, sin embargo, las microagujas 14 pueden tener una forma piramidal general o una forma cónica general. No obstante, la microaguja 14 generalmente incluye una base 320 y una punta 322. Como se mostró en la Figura 2, la base 320 es la parte de la microaguja 318 que está próxima a la superficie del soporte 15. La punta 322 de una microaguja 14 es el punto de la microaguja que está más alejado de la base 320. Aunque la punta 322 puede ser variada en cuanto a forma, ésta normalmente tiene un radio que es menor que o igual a aproximadamente un micrómetro. Las microagujas 14 tienen normalmente una longitud suficiente para penetrar el estrato corneo y penetrar en la epidermis, pero no penetran a través de la epidermis y hasta la dermis en aplicaciones en donde es deseable minimizar el dolor. En ciertas realizaciones, las microagujas tienen una longitud (desde su punta 322 hasta su base 320) de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 1 milímetro de longitud, por ejemplo de

aproximadamente 500 micrómetros o menos, o de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros, o de entre aproximadamente 30 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros.

El tamaño de las agujas individuales puede optimizarse dependiendo de la profundidad de objetivo deseada, de los requisitos de resistencia de la aguja para evitar la rotura en un tipo de tejido particular, etc. Por ejemplo, la dimensión de la sección transversal de una microaguja transdérmica puede ser de entre aproximadamente 10 nanómetros (nm) y 1 milímetro (mm), o de entre aproximadamente 1 micrómetro (μm) y aproximadamente 200 micrómetros, o de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros. El diámetro exterior puede ser de entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros y el diámetro interior de una aguja hueca puede ser de entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 80 micrómetros. La punta normalmente tiene un radio que es menor o igual a aproximadamente 1 micrómetro.

Las microagujas 14 pueden estar dispuestas sobre el sustrato en una variedad de patrones y tales patrones pueden estar diseñados para un uso particular. Por ejemplo, las microagujas 14 pueden estar espaciadas de manera uniforme, tal como en una forma rectangular o de rejilla cuadrada o en círculos concéntricos. La separación puede depender de numerosos factores, incluyendo la altura y la anchura de las microagujas 14, de las características de la película que será aplicada a la superficie de las microagujas 14, así como de la cantidad y el tipo de sustancia que se pretende mover a través de las microagujas 14. Aunque es útil una variedad de disposiciones de microagujas, una disposición particularmente útil de microagujas 14 es una separación de "punta a punta" entre las microagujas de aproximadamente 50 micrómetros o más, en algunas realizaciones de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros y en algunas realizaciones de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 600 micrómetros.

Las microagujas 14 pueden estar formadas por varias sustancias tales como, por ejemplo, polímeros, cerámica y metales. Aunque se pueden usar numerosos procesos para fabricar las microagujas, un sistema de producción adecuado es la tecnología y procesos de fabricación MEMS (Sistemas Micro-Electro-Mecánicos). Los sistemas micro-electro-mecánicos son capaces de formar sistemas micromecánicos y otros elementos tales como semiconductores sobre un sustrato solo de silicio usando procesos de microfabricación tal como el grabado, el micromaquinado u otros procesos. El soporte 15 puede ser fabricado con silicio, formándose esencialmente posteriormente las microagujas mediante un proceso de micrograbado. Las técnicas de micromoldeado también pueden ser usadas para formar las microagujas 14 y el soporte 15.

En una realización, las microagujas 14 pueden definir por lo menos un canal 16 que este en comunicación fluida con por lo menos una parte de una abertura 28 del soporte 15. Las dimensiones del canal 16, cuando están presentes, pueden ser seleccionadas específicamente para inducir el flujo capilar de un compuesto farmacológico. El flujo capilar generalmente ocurre cuando las fuerzas adhesivas de un fluido a las paredes de un canal son mayores que las fuerzas cohesivas entre las moléculas de líquido. Específicamente, la presión capilar es inversamente proporcional a la dimensión de la sección transversal del canal 16 y directamente proporcional a la tensión superficial del líquido, multiplicado por el coseno del ángulo de contacto del fluido en contacto con el material que forma el canal. Por tanto, para facilitar el flujo capilar en el parche, la dimensión de la sección transversal (por ejemplo el ancho, el diámetro, etc.) del canal 16 puede ser controlada selectivamente con dimensiones más pequeñas, dando como resultado generalmente una presión capilar más alta. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dimensión de la sección transversal del canal normalmente varía de aproximadamente un micrómetro a aproximadamente 100 micrómetros, en algunas realizaciones de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros, y en algunas realizaciones de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros. La dimensión puede ser constante o esta puede variar como una función de la longitud del canal 16. La longitud del canal puede también variar para acomodar diferentes volúmenes, tasas de flujo, y tiempos de permanencia del compuesto farmacológico. Por ejemplo, la longitud del canal puede ser de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 800 micrómetros, en algunas realizaciones de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, y en algunas realizaciones de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros. El área en sección transversal del canal también puede variar. Por ejemplo, el área en sección transversal puede ser de aproximadamente 50 micrómetros cuadrados a aproximadamente 1.000 micrómetros cuadrados, en algunas realizaciones de aproximadamente 100 micrómetros cuadrados a aproximadamente 500 micrómetros cuadrados, y en algunas realizaciones de aproximadamente 150 micrómetros cuadrados a aproximadamente 350 micrómetros cuadrados. Además, la relación de aspecto (dimensión de la sección transversal/longitudinal) del canal puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 50, en algunas realizaciones de aproximadamente 5 a aproximadamente 40, y en algunas realizaciones- de aproximadamente 10 a aproximadamente 20. En los casos en donde la dimensión de la sección transversal (por ejemplo, la anchura, el diámetro, etc.) y/o la longitud varían como una función de la longitud, la relación de aspecto puede ser determinada a partir de las dimensiones promedio.

En referencia a las figuras 3-4, las microagujas 318 ilustradas contienen por lo menos un canal 330. El canal puede estar localizado en una variedad de diferentes posiciones, tal como en el interior de la microaguja, sobre la superficie exterior, etc. En la realización ilustrada en las Figuras 3 y 4, por ejemplo, el canal 330 está localizado sobre una superficie exterior de la microaguja 318. La sección transversal de un canal puede ser de cualquier forma adecuada. Por ejemplo, el canal 16 mostrado en la Figura 2 es esencialmente en forma de U. El canal puede ser arqueado o

este puede tener cualquier configuración distinta adecuada para mover una sustancia a través del mismo, tal como por ejemplo, una forma de V, o una forma de C. No obstante, y en referencia de nuevo a las Figuras 3 y 4, se puede formar una trayectoria 326 por el canal 330 y la abertura 328, los cuales se encuentran en una unión 332 que estará generalmente localizada en el plano de la superficie 316. Cada microaguja 318 puede administrar o extraer compuestos farmacológicos a través de la piel por medio de la trayectoria 326, como se mostró en las Figuras 3 y 4. La trayectoria 326 permite al compuesto el fluir desde la primera superficie 314 a través de la abertura 328, la unión 332 y salir al canal 330. Al permitir al compuesto fluir a través del soporte y directamente en el canal 330, se puede proporcionar un control más preciso sobre la ubicación de la administración y la cantidad de sustancia administrada.

En ciertas realizaciones y como se mostró en la Figura 3, una abertura 328 está alineada con un solo canal 330 a través de la unión 332. Como alternativa y como se mostró en la Figura 4, una sola abertura 328 puede alimentar dos o más canales separados 330.

El canal 330 puede extenderse desde la unión 332 en la base 320 de la microaguja hasta la punta 322. En otras realizaciones, el canal 330 puede no extenderse en la longitud completa de la microaguja 318 hasta la punta 322, como se mostró en las Figuras 3 y 4. Cada microaguja 318 puede incluir más de un canal 330, como en la realización de la Figura 4. Las realizaciones alternativas pueden incluir más canales si se desea. El canal 330 puede ser colocado de diferente forma sobre la superficie exterior 324 formando una trayectoria esencialmente lineal desde la base 320 hasta la punta 322, o formando una trayectoria con curvas o en forma de circuito a lo largo de la superficie exterior 324. En las microagujas en donde están presentes dos o más canales, los canales 330 pueden estar espaciados de forma variada alrededor de la microaguja 318 en una manera simétrica o en una manera no simétrica.

II. Película con nanopatrón

El conjunto de microagujas puede estar cubierto o con una capa de una película que define una pluralidad de estructuras sobre una superficie. Las Figuras 5A y 5B ilustran esquemáticamente los lados con patrón (Figura 5A) y sin patrón (Figura 5B) de una realización de una película 500 que define un primer lado 501 y un segundo lado 502. Una pluralidad de estructuras 505 está formada sobre el primer lado 501 de la película 500. La película 500 puede tener un grosor desde el primer lado 501 al segundo lado 502 de más de aproximadamente 2 micrómetros, en una realización. Por ejemplo la película 500 puede tener un grosor de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 1 milímetro. Una película 500 puede tener un grosor de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 200 micrómetros, o de entre aproximadamente 5 micrómetros y aproximadamente 100 micrómetros en una realización.

Una película 500 puede incluir una pluralidad de estructuras idénticas formadas sobre la primera superficie 501 o puede incluir estructuras formadas de varios tamaños, formas y combinaciones de la misma en un patrón al azar o no al azar. Un patrón predeterminado de estructuras puede incluir una mezcla de estructuras que tienen varias longitudes, diámetros, formas en sección transversal, y/o separaciones entre las estructuras. Por ejemplo, las estructuras pueden estar espaciadas y separadas en una manera uniforme, tal como en forma de rejilla rectangular o cuadrada o en círculos concéntricos.

Una nanotopografía compleja puede formarse sobre una película que puede definir una geometría fractal o de tipo fractal. Como se utiliza en la presente memoria, el término "fractal" se refiere generalmente a una estructura geométrica física o a un patrón que tiene una forma fragmentada en todas las escalas de medición entre una escala más grande y una escala más pequeña de manera que ciertas propiedades matemáticas o físicas de la estructura se comportan como si las dimensiones de la estructura fuesen más grandes que las dimensiones espaciales. Las propiedades matemáticas o físicas de interés pueden incluir, por ejemplo, el perímetro de una curva o la tasa de flujo en un medio poroso. La forma geométrica de un fractal puede dividirse en partes, cada una de las cuales definen una auto-similitud. Adicionalmente, un fractal tiene una definición repetitiva y tiene una estructura fina a escala arbitrariamente pequeñas.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión "de tipo fractal" se refiere generalmente a una estructura geométrica o física o patrón que tiene una característica o más, pero no todas las características de un fractal. Por ejemplo, una estructura de tipo fractal puede incluir una forma geométrica que incluye partes autosimilares, pero que no incluye una estructura fina a una escala arbitrariamente pequeña. En otro ejemplo, una forma geométrica de tipo fractal o una estructura física puede no disminuir (o aumentar) a escala de forma igual entre las repeticiones de la escala, como puede un fractal, aunque este aumentará o disminuirá entre repeticiones recursivas de una forma geométrica del patrón. Un patrón de tipo fractal puede ser más simple que un fractal. Por ejemplo, este puede ser regular y describirse de forma relativamente fácil en un lenguaje geométrico Euclidiano tradicional, mientras que un fractal no.

Una película 500 puede incluir estructuras de la misma forma general (por ejemplo, pilares) y los pilares pueden estar formados a diferentes escalas de medición (por ejemplo, los pilares a nanoescala, así como los pilares a microescala). Como alternativa, una película puede incluir estructuras de superficie que varían tanto en tamaño de escala como en forma o que pueden variar solo en la forma mientras aunque estén formadas a la misma escala

nanométrica. Las estructuras pueden variar con respecto al tamaño y/o la forma y pueden formar una nanotopografía compleja.

Por lo menos una parte de las estructuras pueden ser nanoestructuras formadas a escala nanométrica, por ejemplo definiendo una dimensión de la sección transversal de menos de aproximadamente 500 nanómetros, por ejemplo de menos de aproximadamente 400 nanómetros, de menos de aproximadamente 250 nanómetros, o menos de aproximadamente 100 nanómetros. La dimensión de la sección transversal puede generalmente ser mayor de aproximadamente 5 nanómetros, por ejemplo mayor de aproximadamente 10 nanómetros, o mayor de aproximadamente 20 nanómetros. Por ejemplo, las nanoestructuras pueden definir una dimensión de la sección transversal de entre aproximadamente 5 nanómetros y aproximadamente 500 nanómetros, de entre aproximadamente 20 nanómetros y aproximadamente 400 nanómetros, o de entre aproximadamente 100 nanómetros y aproximadamente 300 nanómetros. En los casos en donde la dimensión de la sección transversal de una nanoestructura varía como una función de la altura de la nanoestructura, la dimensión de la sección transversal puede ser determinada como un promedio desde la base hasta la punta de las nanoestructuras, o como la dimensión de la sección transversal máxima de la estructura, por ejemplo la dimensión de la sección transversal en la base de una nanoestructura con forma de cono.

La Figura 4 ilustra una realización de una nanotopografía compleja como la que se puede formar sobre una superficie. Este patrón particular incluye un pilar 100 grande central y los pilares circundantes 102 y 104 de dimensiones más pequeñas proporcionados en un patrón regular. Como puede verse, este patrón incluye una repetición de pilares, cada uno de los cuales tienen la misma forma general, pero varían con respecto a la dimensión horizontal. Este patrón complejo particular es un ejemplo de un patrón de tipo fractal que no incluye una alteración idéntica en escala entre las repeticiones recursivas sucesivas. Por ejemplo, aunque los pilares 102 son primero nanoestructuras que definen una dimensión horizontal que es de aproximadamente un tercio de la del pilar más grande 100, que es una microestructura, los pilares 104 son las segundas nanoestructuras que definen una dimensión horizontal que es aproximadamente una mitad de la de los pilares 102.

Un patrón que incluye las estructuras de tamaños diferentes puede incluir estructuras más grandes que tienen una dimensión de la sección transversal formada a una escala mayor, por ejemplo, las microestructuras que tienen una dimensión de la sección transversal mayor de aproximadamente 500 nanómetros en combinación con las nanoestructuras más pequeñas. En una realización, las microestructuras de una nanotopografía compleja pueden tener una dimensión de la sección transversal de entre aproximadamente 500 nanómetros y aproximadamente 10 micrómetros, de entre aproximadamente 600 nanómetros y aproximadamente 1,5 micrómetros, o de entre aproximadamente 650 nanómetros y aproximadamente 1,2 micrómetros. Por ejemplo, la nanotopografía compleja de la Figura 8 incluye los pilares 10 micrométricos que tienen una dimensión de la sección transversal de aproximadamente 1,2 micrómetros.

Cuando un patrón incluye una o más microestructuras más grandes, por ejemplo, que tienen una dimensión de la sección transversal mayor de aproximadamente 500 nanómetros, determinada ya sea como la dimensión de la sección transversal promedio de la estructura o como la dimensión de la sección transversal más grande de la estructura, la nanotopografía compleja también incluirá las nanoestructuras, por ejemplo las primeras nanoestructuras, las segundas nanoestructuras de un tamaño y/o forma diferentes, etc. Por ejemplo los pilares 102 de la nanotopografía compleja de la Figura 6 tienen una dimensión de la sección transversal de aproximadamente 400 nanómetros, y los pilares 104 tienen una dimensión de la sección transversal de aproximadamente 200 nanómetros.

Una nanotopografía puede estar formada por cualquier número de diferentes elementos. Por ejemplo, un patrón de elementos puede incluir dos elementos diferentes, tres elementos diferentes, un ejemplo de los cuales está ilustrado en la Figura 6, cuatro elementos diferentes, o más. Las proporciones relativas de la recurrencia de cada elemento diferente también pueden variar. En una realización, los elementos más pequeños de un patrón estarán presentes en números más grandes que los elementos más grandes. Por ejemplo en el patrón de la Figura 6, hay ocho pilares 104 para cada pilar 102, y hay ocho pilares 102 para el pilar 100 central más grande. Al aumentar los elementos de tamaño, puede haber generalmente menos recurrencias del elemento en la nanotopografía. A modo de ejemplo, un primer elemento que es de aproximadamente 0,5, por ejemplo de entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,7 en la dimensión de la sección transversal como un segundo elemento más grande puede estar presente en la topografía de aproximadamente cinco veces o más que el segundo elemento. Un primer elemento que es aproximadamente de 0,25, o de entre aproximadamente 0,15 y aproximadamente 0,3 en la dimensión de la sección transversal como un segundo elemento más grande puede estar presente en la topografía aproximadamente diez veces o más que el segundo elemento.

La separación de los elementos individuales también puede variar. Por ejemplo, la separación de centro a centro de las estructuras individuales puede ser de entre aproximadamente 50 nanómetros y de aproximadamente 1 micrómetro, por ejemplo de entre aproximadamente 100 nanómetros y aproximadamente 500 nanómetros. Por ejemplo, la separación de centro a centro entre las estructuras puede ser a una escala nanométrica. Por ejemplo, cuando se considera la separación de las estructuras nanométricas, la separación de centro a centro de las estructuras puede ser menor de aproximadamente 500 nanómetros. Sin embargo, este no es un requisito de una

topografía, y las estructuras individuales pueden estar separadas en forma adicional. La separación de centro a centro de las estructuras puede variar dependiendo del tamaño de las estructuras. Por ejemplo, la relación entre el promedio de las dimensiones de la sección transversal de dos estructuras adyacentes y la separación de centro a centro entre aquellas dos estructuras puede ser de entre aproximadamente 1:1 (por ejemplo cuando se tocan) y aproximadamente 1:4, de entre aproximadamente 1:1,5 y aproximadamente 1:3,5, o de entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:3. Por ejemplo, la separación de centro a centro puede ser aproximadamente el doble del promedio de las dimensiones de la sección transversal de dos estructuras adyacentes. En una realización, dos estructuras adyacentes que tienen cada una una dimensión de la sección transversal de aproximadamente 200 nanómetros pueden tener una separación de centro a centro de aproximadamente 400 nanómetros. Por tanto, la relación entre el promedio de los diámetros y la separación de centro a centro en este caso es de 1:2.

La separación de la estructura puede ser el mismo, es decir, equidistante o puede variar para las estructuras en un patrón. Por ejemplo, las estructuras más pequeñas de un patrón pueden estar espaciadas y separadas por una primera distancia y la separación entre estas estructuras más pequeñas y la estructura más grande del patrón o entre las dos estructuras más grandes del patrón puede ser el mismo o diferente que la primera distancia.

Por ejemplo, en el patrón de la figura 6, las estructuras más pequeñas 104 tienen una separación de centro a centro de aproximadamente 200 nanómetros. La distancia entre los pilares 102 más grandes y cada pilar circundante 104 es menos de aproximadamente 100 nanómetros. La distancia entre el pilar 100 más grande cada pilar 104 circundante también es menor que la separación de centro a centro entre los pilares 104 más pequeños, de aproximadamente 100 nanómetros. Evidentemente, esto no es un requisito, y todas las estructuras pueden estar equidistantes una de otra o en cualquier variación de distancias. En una realización, las diferentes estructuras pueden estar en contacto unas con otras, por ejemplo una encima de otra, como se discutió anteriormente abajo, o adyacentes una a otra y en contacto una con otra.

Las estructuras de una topografía pueden estar todas formadas a la misma altura, generalmente de entre aproximadamente 10 nanómetros y aproximadamente 1 micrómetro, pero esto no es un requisito, y las estructuras individuales de un patrón pueden variar en tamaño, en una, dos, o tres dimensiones. En una realización, algunas de las estructuras o todas las estructuras de una topografía pueden tener una altura de menos de aproximadamente 20 micrómetros, de menos de aproximadamente 10 micrómetros o de menos de aproximadamente 1 micrómetro, por ejemplo de menos de aproximadamente 750 nanómetros, o de menos de aproximadamente 680 nanómetros, o de menos de aproximadamente 500 nanómetros. Por ejemplo, las estructuras pueden tener una altura de entre aproximadamente 50 nanómetros y de aproximadamente 20 micrómetros o de entre aproximadamente 100 nanómetros y aproximadamente 700 nanómetros. Por ejemplo, las nanoestructuras o las microestructuras pueden tener una altura de entre aproximadamente 20 nanómetros y aproximadamente 500 nanómetros, de entre aproximadamente 30 nanómetros y aproximadamente 300 nanómetros, o de entre aproximadamente 100 nanómetros y aproximadamente 200 nanómetros, aunque deberá entenderse que las estructuras pueden ser nanométricas en una dimensión de la sección transversal y pueden tener una altura que puede ser medida en una escala micrométrica, por ejemplo mayor de aproximadamente 500 nanómetros. Las estructuras micrométricas pueden tener una altura que es la misma o diferente de las estructuras nanométricas del mismo patrón. Por ejemplo, las estructuras micrométricas pueden tener una altura de entre aproximadamente 500 nanómetros y aproximadamente 20 micrómetros, o de entre aproximadamente 1 micrómetro y aproximadamente 10 micrómetros, en otra realización. Las estructuras micrométricas también pueden tener una dimensión de la sección transversal en una escala micrométrica mayor de aproximadamente 500 nm, y pueden tener una altura que está en una escala nanométrica de menos de aproximadamente 500 nanómetros.

La relación de aspecto de las estructuras (la relación entre la altura de una estructura y la dimensión de la sección transversal de la estructura) puede ser de entre aproximadamente 0,15 y aproximadamente 30, de entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 5, de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,5, o de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2,5. Por ejemplo, las nanoestructuras pueden tener una relación de aspecto que entra dentro de cualquiera de estos intervalos.

Una estructura de película puede incluir un caso único de un patrón, como se muestra en la Figura 6, o puede incluir repeticiones múltiples de los mismos patrones o de diferentes patrones. Por ejemplo, la Figura 7 ilustra un patrón de superficie que incluye el patrón de la Figura 6 en múltiples repeticiones sobre una superficie.

Las Figuras 8A y 8B ilustran imágenes de amplificación creciente de otro ejemplo de una nanotopografía compleja. La nanotopografía de las Figuras 8A y 8B incluyen una matriz de pilares 70 de tipo fibroso localizados sobre un sustrato. En el extremo distal de cada pilar individual, el pilar se divide en múltiples fibras 60 más pequeñas. En el extremo distal de cada una de estas fibras 60 más pequeñas, cada fibra se divide de nuevo en múltiples filamentos (no visibles en las Figuras 8A y 8B). Las estructuras formadas sobre una superficie que tiene una relación de aspecto mayor de aproximadamente 1 pueden ser flexibles, como lo son las estructuras ilustradas en las Figuras 8A y 8B o estas pueden ser rígidas.

Las Figuras 8C y 8D ilustran otra realización de una nanotopografía compleja. En esta realización, una pluralidad de pilares 72 que incluye cada uno un hueco anular a través de los mismos 71 están formados sobre un sustrato. En el

extremo distal de cada pilar hueco, está formada una pluralidad de pilares 62 más pequeños. Como se puede ver, los pilares de las Figuras 8C y 8D mantienen su orientación vertical y su rigidez. Adicionalmente, y en comparación con los patrones previos, los pilares 62 más pequeños de esta realización difieren en la forma de los pilares 72 más grandes. Específicamente, los pilares 62 más pequeños no son huecos sino que están rellenos. Por tanto, la nanotopografía incluyendo las estructuras formadas a una escala diferente no tiene que tener todas las estructuras formadas con la misma forma, y las estructuras pueden variar tanto en tamaño como en forma respecto de las estructuras a diferentes escalas.

La figura 9 ilustra otro patrón que incluye estructuras nanométricas como las que se pueden formar sobre la superficie de la película. Como puede verse, en esta realización, las estructuras de patrón individuales pueden ser formadas al mismo tamaño general, pero con diferentes orientaciones y formas unas de otras.

El patrón de las estructuras individuales puede estar diseñado de modo que afecte la densidad de empaquetado. Por ejemplo, se puede utilizar el empaquetado cuadrado (Figura 10A), el empaquetado hexagonal (Figura 10B) o alguna variación de los mismos para formar el patrón de las estructuras sobre una película. Cuando se diseña un patrón en el cual estructuras de varios tamaños de áreas en sección transversal A, B y C están adyacentes unas a otras sobre un sustrato, se puede utilizar el empaquetado circular como se indica en la Figura 10C. Evidentemente, las variaciones en la densidad de empaquetado y la determinación de alteraciones asociadas en las características de una superficie están perfectamente dentro de las capacidades del experto en la materia.

La formación de la nanotopografía sobre una superficie de película puede aumentar el área superficial de la película sin un aumento de volumen correspondiente. En general, la relación entre área superficial y volumen de la película puede ser mayor de aproximadamente 10.000 cm⁻¹, mayor de aproximadamente 150.000 cm⁻¹, o mayor de aproximadamente 750.000 cm⁻¹. La determinación de la relación entre el área superficial y el volumen puede llevarse a cabo de acuerdo con cualquier metodología estándar como se conoce la técnica. Por ejemplo, el área superficial específica de una superficie se puede obtener mediante el método de adsorción física de gas (método B.E.T.) con nitrógeno como el gas de adsorción, como se conoce generalmente en la técnica y se describe por Brunauer, Emmet, y Teller (J. Amer. Chem. Soc., vol. 60, Feb., 1938, pp. 309-319). El área superficial BET puede ser de menos de aproximadamente 5 m²/g, en una realización, por ejemplo de entre aproximadamente 0,1 m²/g, y aproximadamente 4,5 m²/g, o de entre aproximadamente 0,5 m²/g y aproximadamente 3,5 m²/g. Los valores para el área superficial y volumen también pueden ser estimados a partir de la geometría de los moldes usados para formar una superficie, de acuerdo con los cálculos geométricos estándar. Por ejemplo, el volumen puede ser estimado de acuerdo con el volumen calculado para cada elemento de patrón y el número total de elementos de patrón en un área dada, por ejemplo, sobre la superficie de una sola microaguja.

La nanotopografía de una película se puede caracterizar mediante la determinación de la dimensión fractal del patrón de estructuras sobre la película. En una realización, la nanotopografía de una superficie del dispositivo puede exhibir una dimensión fractal de más de aproximadamente 1, por ejemplo de entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 5, de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3, o de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5.

La dimensión fractal es una cantidad estadística que proporciona una indicación de cómo parece llenar completamente un fractal el espacio a medida que las repeticiones iterativas continúan a una escala cada vez menor. La dimensión fractal de la estructura bidimensional se puede representar como:

$$D = \frac{\log N(e)}{\log(e)}$$

donde $N(e)$ es el número de estructuras autosimilares necesarias para cubrir el objeto completo cuando el objeto se reduce en $1/e$ en cada dirección espacial.

Por ejemplo, cuando se considera el fractal bidimensional conocido como el triángulo de Sierpinski ilustrado en la Figura 11, en el cual los puntos medios de los tres lados de un triángulo equilátero están conectados y se elimina el triángulo interior resultante, la dimensión fractal se calcula como sigue:

$$D = \frac{\log N(e)}{\log(e)}$$

$$D = \frac{\log 3}{\log 2}$$

$$D \approx 1,585$$

Por tanto, el fractal del triángulo de Sierpinski presenta un aumento en la longitud de las líneas sobre el triángulo equilátero bidimensional inicial. Adicionalmente, este aumento en la longitud de las líneas no está acompañado por el correspondiente aumento del área.

5 La dimensión fractal del patrón ilustrado en la Figura 6 es de aproximadamente 1,84. En una realización, la nanotopografía de una superficie del dispositivo puede exhibir una dimensión fractal de más de aproximadamente 1, por ejemplo de entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 5, de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3, o de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5.

10 Una superficie de una película puede caracterizarse mediante la medición de la rugosidad superficial. Los métodos para determinar la rugosidad superficial son generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, un proceso de microscopio de fuerza atómica en un modo de contacto o de no contacto puede ser utilizado de acuerdo a la práctica estándar para determinar la rugosidad superficial de un material. La rugosidad superficial que puede utilizarse para caracterizar una microaguja puede incluir la rugosidad superficial promedio (R_A), la rugosidad cuadrática media, la asimetría y/o la curtosis. En general, la rugosidad superficial promedio (es decir, la altura media aritmética de la superficie es un parámetro de rugosidad definido en la serie ISO 25178) de una superficie que define una nanotopografía fabricada sobre la misma puede ser inferior a aproximadamente 200 nanómetros, inferior a aproximadamente 190 nanómetros, menos de aproximadamente 100 nanómetros, o menos de aproximadamente 50 nanómetros. Por ejemplo, la rugosidad superficial promedio puede estar entre aproximadamente 10 nanómetros y aproximadamente 200 nanómetros, o entre aproximadamente 50 nanómetros y aproximadamente 190 nanómetros.

La película se puede caracterizar por el módulo elástico de la superficie con nanopatrón, por ejemplo, por el cambio en el módulo elástico tras la adición de una nanotopografía a una superficie. En general, la adición de una pluralidad de estructuras que forman la nanotopografía en una superficie puede disminuir el módulo elástico de un material, ya que la adición de estructuras de tamaño nanométrico en una superficie conducirá a una reducción en la continuidad de la superficie y un cambio relacionado en el área superficial. En comparación con una superficie similar formada de acuerdo con el mismo proceso y de los mismos materiales, pero para un patrón de nanotopografía en la superficie, la película que incluye la nanotopografía en la misma puede presentar una disminución en el módulo elástico de entre aproximadamente el 35 % y aproximadamente el 99 %, por ejemplo, entre aproximadamente el 50 % y aproximadamente el 99 %, o entre aproximadamente el 75 % y aproximadamente el 80 %. A modo de ejemplo, el módulo de compresión efectivo de una superficie con nanopatrón puede ser inferior a aproximadamente 50 MPa, o inferior a aproximadamente 20 MPa. En una realización, el módulo de compresión efectivo puede estar entre aproximadamente 0,2 MPa y aproximadamente 50 MPa, entre aproximadamente 5 MPa y aproximadamente 35 MPa, o entre aproximadamente 10 MPa y aproximadamente 20 MPa. El módulo de corte efectivo puede ser menos de aproximadamente 320 MPa, o menos de aproximadamente 220 MPa. Por ejemplo, el módulo de corte efectivo puede estar entre aproximadamente 4 MPa y aproximadamente 320 MPa, o entre aproximadamente 50 MPa y aproximadamente 250 MPa, en una realización.

La película que incluye nanotopografía sobre la misma también puede mostrar un aumento en la energía superficial en comparación con una película similar que no tiene una superficie que define un patrón de nanotopografía sobre la misma. Por ejemplo, una película que incluye una nanotopografía formada sobre la misma puede presentar un aumento en la energía superficial en comparación con una película similar de los mismos materiales y formada de acuerdo con los mismos métodos, pero para la inclusión de un patrón de nanotopografía en una superficie. Por ejemplo, el ángulo de contacto con el agua de una superficie que incluye una nanotopografía sobre la misma puede ser mayor que aproximadamente 80°, mayor que aproximadamente 90°, mayor que aproximadamente 100° o mayor que aproximadamente 110°. Por ejemplo, el ángulo de contacto con el agua de una superficie puede estar entre aproximadamente 80° y aproximadamente 150°, entre aproximadamente 90° y aproximadamente 130°, o entre aproximadamente 100° y aproximadamente 120°, en una realización.

50 La película que incluye una pluralidad de nanoestructuras sobre la misma puede formarse de acuerdo con cualquier método conocido. Una película nanoestructurada puede formarse en un proceso de una sola etapa o de varias etapas. Por ejemplo, primero se puede formar una película y luego se puede moldear o construir un patrón de nanoestructuras sobre una superficie de la película. En otra realización, se puede llevar a cabo un proceso de una sola etapa en el que se forma la película con las estructuras sobre la misma.

55 En una realización, se puede formar una matriz maestra que define una pluralidad de nanoestructuras en la misma y luego se puede moldear una película mediante moldeo a presión contra la matriz maestra. El patrón de las estructuras puede formarse sobre una matriz maestra de acuerdo con cualquier método de nanofabricación que incluya, sin limitación, nanoimpresión, litografía, moldeo en relieve, etc.

60 Las técnicas de litografía, incluida la fotolitografía, la litografía por haz de electrones, la litografía de rayos X, etc., pueden utilizarse para la definición del patrón primario y la formación de una matriz maestra. Las tecnologías de autoensamblaje que incluyen copolímeros de bloques separados por fase, desmezclado de polímeros y técnicas de litografía coloidal también pueden utilizarse para formar la nanotopografía en la superficie de la matriz maestra.

65

Se pueden usar combinaciones de métodos, como se sabe. Por ejemplo, los sustratos con patrones con coloides pueden exponerse al grabado iónico reactivo (RIE, también conocido como grabado seco) para refinar las características de una nanoestructura fabricada como el diámetro, perfil, altura, período, etc. de los nanopilares. El grabado en húmedo también se puede emplear para producir perfiles alternativos para nanoestructuras fabricadas inicialmente formadas de acuerdo con un proceso diferente, por ejemplo, técnicas de desmezclado de polímeros.

El diámetro, la forma y el período de la estructura pueden controlarse mediante la selección de los materiales y métodos apropiados. Por ejemplo, el grabado de metales inicialmente evaporados en sustratos de patrones coloidales seguido de un desprendimiento coloidal generalmente produce pilares en forma de prisma. A continuación se puede utilizar un proceso de grabado para completar las estructuras como se desee. Las nanoestructuras poliméricas no esféricas ordenadas también pueden fabricarse mediante técnicas de sinterización con temperatura controlada, que forman una variedad de características nanométricas trigonales ordenadas en intersticios coloidales después de la disolución selectiva de las nanopartículas poliméricas. Estos y otros procesos de formación adecuados son generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wood, J R Soc Interface, 2007 February 22; 4(12): 1-17).

Otros métodos que pueden utilizarse para formar una matriz maestra incluyen la utilización de técnicas de mecanizado por láser de precisión ultraalta, ejemplos de los cuales se han descritos por Hunt, et al. (Patente US-6.995.336) y Guo, et al. (Patente US-7.374.864).

Las estructuras también pueden formarse de acuerdo con procesos de adición química. Por ejemplo, la deposición de película, la pulverización catódica, la deposición química de vapor (CVD), la epitaxia (fase de vapor, fase líquida y haz molecular), galvanoplastia, etc., pueden utilizarse para construir nanoestructuras en un molde.

Los procesos de monocapa autoensamblada (SAM) como se conocen en la técnica pueden utilizarse para formar un patrón de nanoestructuras. Por ejemplo, la capacidad de los copolímeros de bloques para autoorganizarse puede usarse para formar un patrón de monocapa en una superficie. El patrón se puede usar como plantilla para el crecimiento de las estructuras deseadas, por ejemplo, coloides, de acuerdo con el patrón de la monocapa.

A modo de ejemplo, se puede producir una red de polímero reticulado bidimensional a partir de monómeros con dos o más sitios reactivos. Estas monocapas reticuladas se han fabricado utilizando técnicas SAM (por ejemplo, un sistema de oro/alquiltiol) o Langmuir-Blodgett (LB) (Ahmed et al., Thin Solid Films 187: 141-153 (1990)) como se conocen en la técnica. La monocapa puede estar reticulada, lo que puede conducir a la formación de una monocapa más robusta estructuralmente.

Los monómeros utilizados para formar una monocapa con patrón pueden incorporar todos los restos estructurales necesarios para afectar la técnica de polimerización deseada y/o la técnica de formación de monocapa, así como para influir en propiedades tales como la solubilidad general, los métodos de disociación y los métodos litográficos. Un monómero puede contener al menos uno y más a menudo al menos dos grupos funcionales reactivos.

Una molécula utilizada para formar una monocapa orgánica puede incluir cualquiera de los diversos grupos funcionales orgánicos intercalados con cadenas de grupos metileno. Por ejemplo, una molécula puede ser una estructura de carbono de cadena larga que contiene cadenas de metileno para facilitar el empaquetamiento. El empaquetamiento entre grupos metileno puede permitir que se produzca una débil unión de Van der Waals, mejorando la estabilidad de la monocapa producida y contrarrestando las penalizaciones entrópicas asociadas con la formación de una fase ordenada. Además, diferentes restos terminales, como los restos de enlaces de hidrógeno, pueden estar presentes en un extremo de las moléculas, para permitir el crecimiento de estructuras en la monocapa formada, en cuyo caso los restos químicos polimerizables se pueden colocar en el centro de la cadena o en el extremo opuesto. Se puede usar cualquier química de reconocimiento molecular adecuada para formar el ensamblaje. Por ejemplo, las estructuras pueden ensamblarse en una monocapa basada en la interacción electrostática, la interacción de Van der Waals, la quelación del metal, el enlace de coordinación (es decir, las interacciones ácido/base de Lewis), el enlace iónico, el enlace covalente o el enlace de hidrógeno.

Cuando se utiliza un sistema basado en SAM, se puede utilizar una molécula adicional para formar la plantilla. Esta molécula adicional puede tener la funcionalidad apropiada en uno de sus extremos para formar un SAM. Por ejemplo, en una superficie de oro, se puede incluir un tiol terminal. Existe una amplia variedad de moléculas orgánicas que pueden emplearse para efectuar la replicación. Como componentes de polimerización son particularmente deseables restos polimerizables topoquímicamente, tales como dienos y diacetilenos. Estos pueden intercalarse con longitudes variables de enlazadores de metileno.

Para una monocapa de LB, solo se necesita una molécula de monómero porque el resto de reconocimiento molecular también puede servir como grupo funcional polar para propósitos de formación de LB. La litografía se puede realizar en una monocapa LB transferida a un sustrato, o directamente en la cubeta. Por ejemplo, una monocapa LB de monómeros de diacetileno se puede conformar por exposición UV a través de una máscara o mediante formación de patrones mediante haz de electrones.

La formación de la monocapa puede facilitarse utilizando moléculas que experimentan una polimerización topoquímica en la fase de la monocapa. Al exponer la película de ensamblaje a un catalizador de polimerización, la película se puede hacer crecer in situ y cambiar de un ensamblaje molecular dinámico a un ensamblaje polimerizado más robusto para usar como matriz maestra.

Las técnicas útiles para la formación del patrón de la monocapa incluyen, entre otras, fotolitografía, técnicas de haz de electrones, técnicas de haz de iones focalizado y litografía suave. Se pueden usar varios sistemas de protección, como la fotoprotección, para un sistema basado en SAM. Del mismo modo, se pueden formar patrones de copolímeros de bloques sobre oro y grabarse de forma selectiva para formar patrones. Para un sistema de dos componentes, el patrón también se puede obtener con técnicas fácilmente disponibles.

Se pueden utilizar técnicas de litografía suave para conformar el patrón de la monocapa en la que se pueden usar la luz ultravioleta y una máscara para el conformado del patrón. Por ejemplo, se puede usar una monocapa de base sin patrón como plataforma para el montaje de una monocapa de monómero reactivo a UV/haz de partículas. La monocapa de monómero se puede conformar con patrón mediante fotolitografía UV, litografía de haz de electrones o litografía de haz de iones, incluso aunque la base SAM no tenga patrón.

El crecimiento de las estructuras en una monocapa con patrón se puede lograr mediante diversos mecanismos de crecimiento, como por ejemplo a través de la química de reducción apropiada de una sal metálica y el uso de semillas o nucleación mediada por plantilla. Usando los elementos de reconocimiento en la monocapa, el crecimiento inorgánico se puede catalizar en esta interfaz mediante una variedad de métodos. Por ejemplo, pueden formarse compuestos inorgánicos en forma de coloides que tienen la forma de la monocapa orgánica modelada. Por ejemplo, las estructuras de carbonato de calcio o sílice pueden templarse por diversas funcionalidades carbonilo, tales como ácidos carboxílicos y amidas. Al controlar las condiciones de crecimiento del cristal, es posible controlar el espesor y la morfología del cristal del crecimiento mineral. El dióxido de titanio también puede estar templado.

Se pueden usar técnicas de recubrimiento no electrolítico templado para sintetizar metales usando grupos funcionales orgánicos existentes. En particular, al quelatar los átomos de metal a los restos carbonilo del patrón orgánico, la deposición de metal no electrolítica se puede catalizar en el patrón, formando coloides metálicos con patrón. Por ejemplo, se pueden usar Cu, Au, Ni, Ag, Pd, Pt y muchos otros metales metalizables en condiciones de metalizado electrolítico para formar estructuras metálicas en la forma de la monocapa orgánica. Al controlar las condiciones de metalizado electrolítico, es posible controlar el grosor de las estructuras metálicas metalizadas.

Se pueden utilizar otros métodos de crecimiento de tipo "de abajo hacia arriba" como se conocen en la técnica para formar la matriz maestra, por ejemplo, un método como se describe en la patente US-7.189.435 concedida a Tuominen, et al. De acuerdo con este método, un sustrato conductor o semiconductor (por ejemplo, un metal, como el oro) se puede recubrir con una película de copolímero de bloques (por ejemplo, un copolímero de bloques de metacrilato de metilo y estireno), donde un componente del copolímero forma cilindros nanoscópicos en una matriz de otro componente del copolímero. A continuación se puede colocar una capa conductora sobre el copolímero para formar una estructura composite. Tras la orientación vertical de la estructura composite, algunos de los primeros componentes pueden eliminarse, por ejemplo, mediante exposición a radiación UV, un haz de electrones u ozono, degradación o similares para formar poros nanoscópicos en esa región del segundo componente.

En otra realización, descrita en la patente US-6.926.953 concedida a Nealey, et al., se pueden formar estructuras de copolímero al exponer un sustrato con una capa de formación de imágenes sobre el mismo, por ejemplo, un alquilsiloxano o una monocapa autoensamblada de octadeciltriclorosilano, a dos o más haces de longitudes de onda seleccionadas para formar patrones de interferencia en la capa de formación de imágenes para cambiar la humectabilidad de la capa de formación de imágenes de acuerdo con los patrones de interferencia. Una capa de un copolímero de bloques seleccionado, por ejemplo, un copolímero de poliestireno y poli(metacrilato de metilo) se puede depositar sobre la capa de formación de imágenes expuesta y recocer para separar los componentes del copolímero de acuerdo con el patrón de humectabilidad y replicar el patrón de la capa de formación de imágenes en la capa de copolímero. Se pueden formar por lo tanto tiras o regiones aisladas de los componentes separados con dimensiones periódicas en el rango de 100 nanómetros o menos.

Puede utilizarse una matriz maestra para formar las estructuras deseadas en una película flexible. La matriz maestra puede ser una matriz maestra positiva o una matriz maestra negativa, dependiendo del método de moldeo utilizado para formar la película a partir de la matriz maestra. Por ejemplo, la matriz maestra puede ser una matriz maestra de molde negativo, que define los negativos de las nanoestructuras que se formarán en una película, y la película se puede formar o moldear contra la matriz maestra negativa mediante la aplicación de calor y/o presión. En otra realización, se puede usar una matriz maestra positiva para formar una matriz maestra negativa, por ejemplo a través de un proceso de electroformación, y a continuación se puede usar la matriz maestra negativa en un proceso de formación de película. Un proceso de electroformado consiste en colocar la matriz maestra positiva del molde en un tanque de electroformado que deposita un metal con las características aproximadas de la matriz maestra. Este puede ser cualquier metal adecuado. El metal se deposita con un espesor deseado, momento en el cual la matriz maestra positiva del molde se separa del metal electroformado creando los componentes negativos del molde. Esta

forma de molde se llama normalmente electroforma. Después de la formación, se puede cortar una electroforma para moldear una superficie de película.

En una realización, un patrón de una matriz maestra puede transferirse a una película de acuerdo con un proceso y dispositivo como se describe en la patente US-7.754.131 concedida a Olsson, et al. Por ejemplo, la matriz maestra puede ubicarse junto con una película alineada, sin patrones. A continuación, la matriz maestra puede presionarse contra la película con suficiente calor y presión para transferir el patrón a la película. Las presiones y temperaturas preferidas pueden depender del material que forma la película. Por ejemplo, la película se puede calentar a una temperatura de hasta 500 °C antes de presionarla contra la matriz maestra. Se pueden utilizar alternativamente otros métodos y dispositivos para formar un patrón de nanoestructuras en una película como se conoce en la técnica, como los descritos en las patentes de los Estados Unidos números 6.923.930, 7.022.465, 7.041.228, 7.137.336, 7.195.734, 7.252.492, 7.670.127, 7.670.452, 7.687.007, 7.704.425, 7.717.693, 7.855.046 y 7.862.849.

La película puede ser generalmente una película polimérica biocompatible formada por un polímero termoplástico o termoestable moldeable. A modo de ejemplo, una película puede incluir homopolímeros y/o copolímeros de una poliolefina (por ejemplo, polipropileno, polietileno), un poliestireno, un policarbonato, un polimetacrilato (por ejemplo, polimetacrilato de metilo), etc. En una realización, una película puede incluir polímeros biodegradables como se conocen en la técnica, que incluyen, sin limitación, homopolímeros y copolímeros de polilactidas (por ejemplo, copolímeros de PLA-co-PGA), polihidroxialcanoatos y similares.

III. Formación de la matriz composite

La película formada con una pluralidad de estructuras nanométricas sobre por lo menos un lado puede ser aplicada al conjunto de microagujas para formar la matriz de microagujas composite. La Figura 12 ilustra esquemáticamente los extremos de dos microagujas 22 representativas que incluyen una película 26 que define una nanoestructura fabricada sobre la superficie de las microagujas 22. En esta realización particular, las microagujas 22 definen un orificio central 24 que puede ser usado para la administración de un agente a través de las microagujas 22. La superficie 25 de una microaguja 22 se dispone en capas con una película 26 que define un patrón de nanoestructuras sobre la misma. En esta realización particular, la nanotopografía de la película 26 define un patrón al azar sobre la superficie.

Las Figuras 13A-13C ilustran esquemáticamente un proceso de formación para una matriz de microagujas composite. El conjunto de microagujas 418 incluye una microaguja 414 formada sobre una superficie. En la Figura 13A, se puede ver tanto una vista lateral como una vista superior de una microaguja 414. La microaguja 414 incluye canales 412 y aberturas 410 alineadas con los canales 412. La figura 13B ilustra una película 420 que incluye una pluralidad de nanoestructuras 424 formadas sobre un primer lado de la película 420. Como se muestra en la Figura 13C, una matriz de microagujas composite 430 incluye la película 420 aplicada a la superficie de la microaguja 414.

La película 420 recubre y está en contacto con la microaguja 414 de manera que esta se adapta por lo menos a una parte de la forma de la microaguja. Esto se puede lograr en una realización a través de la aplicación de presión a la película 420, opcionalmente conjuntamente con calor para conformar la película a la forma de la microaguja así como para adherir la película a la superficie de la microaguja. Por ejemplo, la microaguja cubierta puede mantener sobre una caja de vacío calentada (por ejemplo, de aproximadamente 746,52 Pa de H₂O en vacío) a una temperatura elevada que esta abajo del punto de reblandecimiento del material polimérico que forma la película 420 (por ejemplo entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 130 °C) durante un período de tiempo (por ejemplo, de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente una hora) para por lo menos conformar parcialmente la película a la superficie de las microagujas mientras se mantiene la superficie con un nanopatrón de la película. Por tanto, en esta aplicación, la película 420 se estira abajo para hacer contacto con la superficie de la microaguja 414. La presión preferida y la temperatura para cualquier sistema específico pueden depender de los materiales específicos implicados, por ejemplo, el material polimérico de la película, así como el tamaño y los materiales de las microagujas del conjunto de microagujas.

En otra realización, una película 420 puede estar en contacto con la superficie de la microaguja 414 mediante la aplicación de presión a la parte superior de la película 420, opcionalmente con la aplicación de calor. Por ejemplo, la película 420 puede recubrir la superficie de un conjunto de microagujas y puede aplicarse fuerza a la superficie de la película para empujar dicha película 420 contra del conjunto y de esta manera poner en contacto y por lo menos adaptarse parcialmente la película 420 a la superficie de las microagujas del conjunto. En una realización, un negativo de la superficie del conjunto de microagujas puede prensarse contra la película 420, para poner en contacto la película 420 con el conjunto de microagujas 418. En una realización, un dispositivo de presión puede poner en contacto la película en ciertas ubicaciones de la película, por ejemplo en donde la película 420 se encuentra con la superficie 440 del conjunto de microagujas que está entre las microagujas individuales, y/o en donde la película 420 descansa sobre los canales 412, y puede evitar el contacto con la película 420 en donde la película 420 descansa sobre las microagujas 414, como para evitar el daño a las nanoestructuras 424 por el exceso de fuerza que se está aplicando sobre las nanoestructuras 424 durante el proceso de contacto.

En una realización, un dispositivo de prensado puede aplicar directamente presión a la película 420 en aquellas ubicaciones en donde la película 420 descansa sobre los canales 412. Esto puede servir para poner en contacto la película 420 con el conjunto de microagujas 418 y también puede formar una perforación en la película 420 en los canales 412, lo cual puede ayudar al flujo de un agente a través del dispositivo de microagujas composite.

5 En la realización de la Figura 13, la película 420 es continua sobre la punta 422 de la microaguja 414. Durante el uso, se puede aplicar presión al dispositivo, por ejemplo aplicando un parche transdérmico a la superficie de la piel de un usuario, y durante la aplicación se puede formar una perforación en la película 420 en la punta de la microaguja o cerca de dicha punta de microaguja 422. De acuerdo a otra realización, la presión puede ser aplicada a la punta de microaguja 422 antes del uso, por ejemplo durante el contacto de la película 420 con la matriz de
10 microaguja 418, o durante la formación de un dispositivo de administración de fármacos que incorpora la matriz de microagujas composite 430, y esto puede formar una perforación en la película 420 que está dispuesta en capas sobre el conjunto de microagujas 418. Una perforación de la película 420 en la punta de microaguja 422 y/o en los canales 412 proporciona una ruta para que un agente sea administrado desde el dispositivo de administración de fármacos a un sitio de administración. De acuerdo con otra realización, la película puede conformarse de forma que sea porosa al agente o agentes que van a ser administrados por la matriz composite, y los agentes pueden ser difundidos a través de la película por medio de la porosidad, por ejemplo por salida desde los canales de las microagujas.

20 La superficie de una matriz de microagujas composite puede estar funcionalizada para una interacción mejorada con los tejidos o las células individuales durante el uso. Por ejemplo, una o más biomoléculas tales como polinucleótidos, polipéptidos, proteínas completas, polisacáridos y similares, pueden ser unidos a una superficie estructurada antes del uso. En algunas realizaciones, una superficie que incluye estructuras nanométricas sobre la misma pueden contener ya la reactividad adecuada de manera que la funcionalidad deseada adicional pueda ser espontáneamente unida a la superficie sin que sea necesario un tratamiento previo de la superficie. Sin embargo, en otras
25 realizaciones, puede llevarse a cabo el tratamiento previo de la superficie estructurada antes de la unión del compuesto deseado. Por ejemplo, la reactividad de una superficie de estructura puede aumentarse mediante la adición o creación de amina, ácido carboxílico, hidroxilo, aldehído, tiol o grupos éster sobre la superficie. En una realización representativa, una superficie de microaguja que incluye un patrón de nanoestructuras formadas sobre la misma puede ser aminada mediante el contacto con un compuesto que contiene amina tal como 3-aminopropiltriethoxi silano con el fin de aumentar la funcionalidad amina de la superficie y unir una o más biomoléculas a la superficie a través de la funcionalidad amina añadida. La funcionalización de la superficie de la película puede llevarse a cabo antes de la formación de las estructuras sobre la superficie. Adicionalmente, la funcionalización de la superficie de la película puede tener lugar antes de la aplicación de la película a la superficie del conjunto de microagujas o después del proceso de aplicación como se desee.

30 Los materiales como pueden ser unidos deseablemente a la superficie de una matriz de microagujas composite pueden incluir las proteínas de la matriz extracelular tales como lamininas, tropoelastina y/o elastina, tropocolágeno y/o colágeno, fibronectina, y similares. Los fragmentos de polipéptido cortos pueden estar unidos a la superficie de un dispositivo con patrón tal como una secuencia RGD, la cual forma parte de la secuencia de reconocimiento de la unión de la integrina a muchas proteínas de la matriz extracelular. Por lo tanto, esta funcionalización de una superficie nanoestructurada con RGD puede fomentar la interacción del dispositivo con las proteínas de la matriz extracelular y además limitar la respuesta a los cuerpos extraños del dispositivo durante el uso.

45 IV. Métodos representativos de uso

La matriz de microagujas composite se puede utilizar para la interacción con el tejido, tal como en la administración de un agente bioactivo a una célula. Por ejemplo, la matriz de microagujas puede ser un componente de un parche transdérmico usado para administrar un agente al tejido o a uno o más tipos de células de un tejido, o se puede usar para el soporte estructural de un tejido, para la separación de una parte o componente del tejido, etc. La matriz de
50 microagujas se puede usar en una realización para el transporte de una sustancia a través de una o más capas de la piel.

Durante el uso, la nanotopografía de la matriz puede interactuar con los componentes biológicos circundantes y regular o modular (por ejemplo, cambiar) la transducción de la señal intracelular y/o intercelular asociada con las interacciones célula/célula, endocitosis, respuesta inflamatoria, etc. Por ejemplo, a través de la interacción entre la nanotopografía sobre una superficie de las microagujas y los materiales o estructuras biológicas circundantes, el dispositivo puede regular y/o modular el potencial de membrana, las proteínas de membrana y/o las uniones intercelulares (por ejemplo las uniones estrechas, las uniones de separación y/o los desmasomas). La matriz de microagujas puede utilizarse para la administración transdérmica de agentes o para la extracción de materiales a
60 través de las barreras biológicas tales como la piel, la barrera hematoencefálica, los tejidos mucosos, los vasos sanguíneos y linfáticos, etc. sin provocar una respuesta a cuerpos extraños o una respuesta inmunitaria.

Las estructuras de la nanotopografía pueden imitar y/o interactuar con una o más proteínas de la matriz extracelular tales como colágeno, laminina, fibronectina, etc. Las células en el área local que rodean a las microagujas pueden mantener un microambiente antiinflamatorio ya que las superficies de las microagujas pueden imitar mejor el ambiente local ya sea directamente o indirectamente, por ejemplo, debido a la adsorción de proteínas en la

superficie. Por tanto, los materiales pueden administrarse para el uso del dispositivo sin el desarrollo de una respuesta a cuerpos extraños o una respuesta inmunitaria.

En una realización, la nanotopografía de una matriz puede interactuar con uno o más componentes del tejido epitelial de contacto para aumentar la porosidad del tejido a través de los mecanismos de transporte paracelular y/o transcelular. Dado que el tejido epitelial puede hacerse más poroso por el uso de una matriz de microagujas composite, puede incluir tanto el epitelio simple como el epitelio estratificado, incluyendo ambos el epitelio queratinizado y el epitelio transicional. El tejido epitelial abarcado en la presente memoria puede incluir cualquier tipo de células de una capa epitelial incluyendo, sin limitación, queratinocitos, células escamosas, células columnares, células cuboides, y células pseudoestratificadas.

La interacción de la nanotopografía de un dispositivo con los componentes de una red o capa de células de la epidermis puede modular (por ejemplo, cambiar) la estructura de las uniones intercelulares existentes. Una unión intercelular puede ser por lo menos una unión seleccionada del grupo que consiste en uniones estrechas, uniones de separación y desmosomas. A modo de ejemplo, la interacción entre los componentes y las estructuras biológicas de la nanotopografía pueden modular proteínas de una red celular como para inducir la abertura de las uniones estrechas del estrato granuloso, proporcionando por tanto una administración mejorada de un agente activo a través de la epidermis, y en una realización particular, un agente activo de peso molecular alto. Las uniones estrechas se han encontrado en el estrato granuloso y la abertura de las uniones estrechas puede proporcionar una ruta paracelular para la administración mejorada de los agentes activos, particularmente los agentes activos de peso molecular grande y/o los agentes que exhiben una lipofilicidad baja que previamente se han bloqueado por la administración transdérmica.

Debido a la interacción mejorada con los componentes biológicos circundantes, los dispositivos pueden facilitar una mayor absorción de un agente administrado. Por ejemplo, el perfil farmacocinético (FC) (es decir, el perfil de adsorción a través de las membranas epiteliales) de un agente terapéutico proteico puede ser mejorado mediante la utilización de un dispositivo que incluye un patrón de nanotopografía. A modo de ejemplo, una proteína terapéutica que tiene un peso molecular de más de 100 kDa, por ejemplo de entre aproximadamente 100 kDa y aproximadamente 200 kDa, o aproximadamente 150 kDa, puede ser administrada transdérmicamente a través de un parche que incluye una matriz de microagujas composite. En una realización, se puede utilizar un parche para administrar una dosis única del agente terapéutico proteico, por ejemplo, de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 500 µl o aproximadamente 250 µl. Después de la unión del parche transdérmico a la piel, el receptor puede exhibir un perfil farmacocinético que refleja una elevación rápida de la concentración en suero sanguíneo de hasta entre aproximadamente 500 nanogramos y aproximadamente 1.000 nanogramos de agente terapéutico por mililitro por centímetro cuadrado de área de parche, por ejemplo entre aproximadamente 750 y 850 nanogramos de agente terapéutico por mililitro por centímetro cuadrado de área de parche, aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas después de la administración. Esta elevación rápida inicial en el nivel de suero sanguíneo, el cual refleja una absorción rápida del agente terapéutico a través de la barrera dérmica, puede ser seguida por un declive menos rápido de la concentración en suero sanguíneo entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 horas, por ejemplo sobre aproximadamente 24 horas, disminuyendo hasta una concentración en suero sanguíneo insignificante del agente terapéutico. Además, la rápida absorción del agente terapéutico administrado puede ir acompañada por muy poca o ninguna inflamación. Específicamente, además de promover la administración mejorada de un agente a través de la barrera transdérmica, los dispositivos también pueden limitar la respuesta a cuerpos extraños y otras reacciones indeseables, tales como la inflamación. El uso de los dispositivos previamente conocidos, tales como los parches transdérmicos sin una nanotopografía definida en la superficie que hace contacto con la piel, frecuentemente conducen a áreas locales de inflamación o de irritación.

V. Dispositivos

Los dispositivos pueden estar asociados con un agente para la administración a través de la matriz de microagujas. Por ejemplo, puede utilizarse un parche de microagujas transdérmico para la administración de los materiales por debajo del estrato córneo al estrato espinoso o al estrato germinativo, o incluso a un nivel más profundo en la dermis. En general, un agente se puede transportar a través del estrato córneo conjuntamente con la microagujas, por ejemplo, dentro de la microaguja, en la superficie de la microaguja, o en la superficie de la película que cubre la microaguja.

El dispositivo puede incluir un depósito, por ejemplo, un recipiente, una matriz porosa, etc., que pueda almacenar un agente y proporcionar el agente para la administración. El dispositivo puede incluir un depósito dentro del propio dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir un hueco o múltiples poros que pueden llevar uno o más agentes para la administración. El agente puede ser liberado desde el dispositivo mediante la degradación de una parte del dispositivo o la totalidad del dispositivo o a través de la difusión del agente desde el dispositivo.

Las Figuras 14A y 14B son vistas en perspectiva de un dispositivo que incluye un depósito. El dispositivo 110 incluye un depósito 112 definido por una capa de soporte impermeable 114 y una matriz de microagujas 116. La capa de soporte y la matriz de microagujas 116 están unidas entre sí aproximadamente en la periferia exterior del dispositivo, como se indica en 118. La capa de soporte impermeable 114 puede estar unida por un adhesivo, termosellado o

similar. El dispositivo 110 también incluye una pluralidad de microagujas 120. Antes del uso del dispositivo se puede retirar una capa extraíble 120 para exponer las microagujas 120.

Una formulación que incluye un agente o más agentes puede ser retenida dentro del depósito 112. Los materiales adecuados para su uso como capa de soporte impermeable 114 pueden incluir materiales tales como poliésteres, polietileno, polipropileno y otros polímeros sintéticos. El material es generalmente termosellable o de otra manera sellable a la capa de soporte para proporcionar una barrera al flujo transversal de los contenidos del depósito.

El depósito 112, definido por el espacio o separación entre la capa de soporte impermeable 114 y la base de la matriz de microagujas 116, proporciona una estructura de almacenamiento en la cual retener la suspensión de los agentes que van a ser administrados. El depósito puede estar formado por una variedad de materiales que son compatibles con un agente para ser contenido en el mismo. A modo de ejemplo, el depósito puede estar formado por polímeros naturales y sintéticos, metales, materiales cerámicos, materiales semiconductores, y composites de los mismos.

En una realización, el depósito puede unirse a la base sobre la cual están localizadas las microagujas. De acuerdo con otra realización, el depósito puede estar separado y conectado de forma separable al conjunto de microagujas o en comunicación fluida con la matriz de microagujas, por ejemplo, a través de un tubo apropiado, conector Luer, etc.

El dispositivo puede incluir un depósito o una pluralidad de depósitos para almacenar los agentes que van a ser administrados. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir un depósito único que almacena una formulación de agente único o una formulación de agentes múltiples, o el dispositivo puede incluir múltiples depósitos, cada uno de los cuales almacena uno o más agentes para la administración a toda o a una parte de la matriz de microagujas. Los depósitos múltiples pueden almacenar cada uno un material diferente que puede ser combinado para la administración. Por ejemplo, un primer depósito puede contener un agente, por ejemplo un fármaco y un segundo depósito puede contener un vehículo, por ejemplo solución salina. Los diferentes agentes pueden mezclarse antes de la administración. La mezcla puede ser activada por cualquier medio, incluyendo, por ejemplo, la interrupción mecánica (por ejemplo la perforación, la degradación o la rotura), cambiando la porosidad, o la degradación electroquímica de las paredes o membranas que separan las cámaras. Los depósitos múltiples pueden contener diferentes agentes activos para la administración que pueden ser administrados conjuntamente unos con otros o de forma secuencial.

El depósito puede estar en comunicación fluida con una o más microagujas del dispositivo transdérmico, y las microagujas pueden definir una estructura (por ejemplo, un orificio central o lateral) para permitir el transporte de los agentes administrados por debajo de la capa de barrera.

En realizaciones alternativas, un dispositivo puede incluir un conjunto de microagujas y un conjunto de depósito con prevención de flujo entre los dos antes del uso. Por ejemplo, un dispositivo puede incluir un miembro de liberación colocado adyacentes tanto al depósito como a la matriz de microagujas. El miembro de liberación puede ser separado del dispositivo antes del uso de manera que durante el uso el depósito y la matriz de microagujas están en comunicación fluida entre sí. La separación puede lograrse mediante el desprendimiento parcial o completo del miembro de liberación. Por ejemplo, en referencia a las Figuras 15-20, se muestra una realización de un miembro de liberación que está configurado como desprendido de un parche transdérmico para iniciar el flujo de un compuesto farmacológico. Más particularmente, las figuras 15-16 muestran un parche transdérmico 300 que contiene un conjunto de administración de fármaco 370 y un conjunto de microagujas 380. El conjunto de administración de fármaco 370 incluye un depósito 306 colocado adyacente a una membrana de control de la velocidad 308.

La membrana de control de la velocidad puede ayudar a desacelerar el caudal del fármaco mientras se produce la liberación. Específicamente, los compuestos farmacológicos fluidos que pasan desde el depósito de fármaco al conjunto de microagujas a través de los canales de microfluído pueden experimentar una caída en la presión que da como resultado una reducción del caudal. Si esta diferencia es muy grande, se puede crear cierta presión de retorno, que podría impedir el flujo del compuesto y potencialmente superar la presión capilar del fluido a través de los canales de microfluído. Por tanto, el uso de la membrana de control de la velocidad puede mejorar esta diferencia en la presión y permitir que el compuesto farmacológico sea introducido dentro de la microaguja con un caudal más controlado. Los materiales particulares, grosor, etc., de la membrana de control de la velocidad pueden ser variados basándose en múltiples factores, tales como la viscosidad del compuesto farmacológico, el tiempo de administración deseado, etc.

La membrana de control de la velocidad puede fabricarse con materiales permeables, semipermeables o microporosos que son conocidos en la técnica por controlar la velocidad de los compuestos farmacológicos y porque tienen una permeabilidad al potenciador de la permeación más baja que la del depósito de fármaco. Por ejemplo, el material usado para formar la membrana de control de la velocidad puede tener un tamaño de poro promedio de aproximadamente 50 nanómetros a aproximadamente 5 micrómetros, en algunas realizaciones de aproximadamente 100 nanómetros a aproximadamente 2 micrómetros, y en algunas realizaciones, de aproximadamente 300 nanómetros a aproximadamente 1 micrómetro (por ejemplo, aproximadamente 600 nanómetros). Los materiales de membrana adecuados incluyen, por ejemplo, los tejidos fibrosos (por ejemplo tejidos o no tejidos), las películas

perforadas, las espumas, las esponjas, etc., las cuales están formadas por polímeros tales como polietileno, polipropileno, poli(acetato de vinilo), etileno acetato de N-butilo y los copolímeros de etileno vinil acetato. Tales materiales de membrana también están descritos en mayor detalle en las patentes de los Estados Unidos números 3.797.494, 4.031.894, 4.201.211, 4.379.454, 4.436.741, 4.588.580, 4.615.699, 4.661.105, 4.681.584, 4.698.062, 4.725.272, 4.832.953, 4.908.027, 5.004.610, 5.310.559, 5.342.623, 5.344.656, 5.364.630 y 6.375.978. Un material de membrana particularmente adecuado está disponible en Lohmann Therapie-Systeme.

En referencia a las figuras 15-16, aunque opcional, el conjunto 370 también contiene una capa de adhesivo 304 que está colocada adyacente al depósito 306. El conjunto de microagujas 380 en forma similar incluye un soporte 312 desde el cual se extiende una pluralidad de microagujas 330 que tienen los canales 331, tal como se describió anteriormente. Las capas del conjunto de administración de fármaco 370 y/o del conjunto de microagujas 380 pueden estar unidas entre ellas si se desea usando cualquier técnica de unión conocida, tal como a través de la unión adhesiva, la unión térmica, la unión ultrasónica, etc.

Independientemente de la configuración particular empleada, el parche 300 también contiene un miembro de liberación 310 que está colocado entre el conjunto de administración de fármaco 370 y el conjunto de microagujas 380. Aunque el miembro de liberación 310 puede opcionalmente estar unido al soporte adyacente 312 y/o a la membrana de control de la velocidad 308, normalmente se desea que este solo esté ligeramente unido, dado el caso, de manera que el miembro de liberación 310 pueda ser fácilmente retirado del parche 300. Sí se desea, el miembro de liberación 310 también puede contener una parte de la pestaña 371 (Figuras 15-16) que se extiende por lo menos parcialmente más allá del perímetro del parche 300 para facilitar la capacidad de un usuario para agarrar sobre el miembro y tirar en la dirección deseada. En su configuración "inactiva" como se mostró en las Figuras 15 y 16, el conjunto de administración de fármaco 370 del parche 300 retiene en forma segura un fármaco 307 de manera que este no fluye de manera significativa hacia el interior de las microagujas 330. El parche puede ser "activado" aplicando simplemente una fuerza al miembro de liberación de manera que este sea desprendido del parche.

En referencia a las Figuras 17 y 18, se muestra una realización para activar el parche 300 en la cual el miembro de liberación 310 se estira en una dirección longitudinal. El miembro de liberación completo 310 puede ser extraído como se muestra en las Figuras 19 y 20, o este puede ser simplemente parcialmente desprendido como se muestra en las Figuras 17 y 18. En cualquier caso, sin embargo, el sello previamente formado entre el miembro de liberación 310 y la abertura (no mostrada) del soporte 312 se rompe. De esta manera, un compuesto farmacológico 107 puede comenzar a fluir desde el conjunto de administración de fármaco 170 y dentro de los canales 131 de las microagujas 130 a través del soporte 112. Un ejemplo ilustrativo de cómo el compuesto farmacológico 307 fluye desde el depósito 306 hacia los canales 331 se muestra en las Figuras 19 y 20. Notablemente, el flujo del compuesto farmacológico 307 es iniciado pasivamente y no requiere ningún mecanismo de desplazamiento activo (por ejemplo, bombas).

En las realizaciones mostradas en las Figuras 15-20, el desprendimiento del miembro de liberación inmediatamente inicia el flujo del fármaco a las microagujas debido a que el conjunto de administración de fármaco ya está dispuesto en comunicación fluida con el conjunto de microagujas. En ciertas realizaciones, sin embargo, se puede desear el proporcionar al usuario un grado mayor de control sobre el tiempo de la liberación del compuesto farmacológico. Esto puede ser logrado mediante la utilización de una configuración de parche en la cual el conjunto de microagujas no está inicialmente en comunicación fluida con el conjunto de administración de fármacos. Si se desea usar el parche, el usuario puede manipular físicamente los dos conjuntos separados en comunicación fluida. El miembro de liberación puede ser separado antes o después de que ocurra tal manipulación física.

En referencia a las Figuras 21-26, por ejemplo, se muestra una realización particular de un parche 200. Las Figuras 21-22 ilustran el parche 200 antes del uso, y muestran una primera sección 250 formada por un conjunto de microagujas 280 y una segunda sección 260 formada por un conjunto de administración de fármacos 270. El conjunto de administración de fármacos 270 incluye un depósito 206 colocado adyacente a una membrana de control de la velocidad 208 como se describió anteriormente. Aunque opcional el conjunto 270 también contiene una capa adhesiva 204 que está colocada adyacente al depósito 206. De forma similar, el conjunto de microondas 280 incluye un soporte 212 desde el cual se extiende una pluralidad de microagujas 230 que tienen canales 231, tal como se describió anteriormente.

En esta realización, el soporte 212 y la membrana de control de la velocidad 208 están inicialmente colocadas adyacentes entre sí, y el miembro de liberación 210 se extiende sobre el soporte 212 y sobre el miembro de control de la velocidad 208. En esta realización particular, se desea generalmente que el miembro de liberación 210 este sujetado en forma liberable al soporte 212 y a la membrana de control de la velocidad 208 con un adhesivo (por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión). En su configuración "inactiva" como se muestra en las Figuras 21 y 22, el conjunto de administración de fármaco 270 del parche 200 retiene de forma segura un compuesto farmacológico 207 de manera que este no fluye de manera significativa dentro de las microagujas 230. Cuando se desea "activar" el parche, el miembro de liberación 210 puede ser estirado hacia afuera y extraído, tal como se ilustra en las Figuras 23 y 24, para romper el sello previamente formado entre el miembro de liberación 210 y la abertura (no mostrada) del soporte 212. Después, la segunda sección 260 puede ser doblada aproximadamente en línea de doblez "F" como se muestra con la flecha direccional de la Figura 25 de manera que el miembro de control de la velocidad 208

esté colocado verticalmente adyacente al soporte 212 y en comunicación fluida con el mismo. Como alternativa, la primera sección 250 puede doblarse. No obstante, el doblado de las secciones 250 y/o 260 inicia el flujo de un compuesto farmacológico 207 desde el conjunto de administración de fármaco 270 y dentro de los canales 231 de las microagujas 230 a través del soporte 212 (véase la figura 26).

5 El dispositivo puede administrar un agente a una velocidad como para ser terapéuticamente útil. De acuerdo con este objetivo, un dispositivo transdérmico puede incluir un alojamiento de microelectrónica y otras estructuras micromaquinadas para controlar la velocidad de administración ya sea de acuerdo a un programa preestablecido o a través de una interfase activa con el paciente, un profesional del cuidado de la salud, o un biosensor. El dispositivo puede incluir un material en una superficie que tiene una tasa de degradación predeterminada, para controlar la liberación de un agente contenido dentro del dispositivo. Una tasa de administración puede ser controlada mediante la manipulación de una variedad de factores, incluyendo las características de la formulación que va ser administrada (por ejemplo, la viscosidad, la carga eléctrica, y/o la composición química); las dimensiones de cada dispositivo (por ejemplo, el diámetro exterior y el volumen de cualquier abertura), el número de microagujas en un parche transdérmico; el número de dispositivos individuales en la matriz soporte; la aplicación de una fuerza de impulsión (por ejemplo un gradiente de concentración, un gradiente, de voltaje, un gradiente de presión); el uso de una válvula; etc.

20 El transporte de los agentes a través del dispositivo puede ser controlado o seguido usando, por ejemplo, varias combinaciones de válvulas, bombas, sensores, accionadores y microprocesadores. Estos componentes pueden fabricarse usando técnicas de fabricación estándar o técnicas de microfabricación estándar. Los accionadores que pueden ser útiles con el dispositivo pueden incluir las microbombas, las microválvulas y los posicionadores. Por ejemplo, un microprocesador puede ser programado para controlar una bomba o una válvula, controlando por tanto la velocidad de administración.

25 El flujo de un agente a través del dispositivo puede producirse basándose en la difusión o acción capilar, o puede ser inducido usando bombas mecánicas convencionales o fuerzas de impulsión no mecánicas, tal como la electroósmosis, o la electroforesis, o la convección. Por ejemplo, en la electroósmosis, los electrodos están colocados sobre una superficie biológica (por ejemplo la superficie de la piel), una microaguja y/o un sustrato adyacente a una microaguja, para crear un flujo de convección que lleva las especies iónicas con carga opuesta y/o las moléculas neutras hacia o al interior del sitio de administración.

30 El flujo de un agente puede ser manipulado mediante la selección del material que forma la superficie de las microagujas. Por ejemplo, se puede usar una o más ranuras grandes adyacentes a la superficie de las microagujas del dispositivo para dirigir el paso del fármaco, particularmente en estado líquido. Como alternativa, las propiedades de la superficie física del dispositivo pueden ser manipuladas para promover o inhibir el transporte de material a lo largo de la superficie, tal como mediante el control de la hidrofiliidad o hidrofobicidad.

35 El flujo de un agente puede ser regulado usando válvulas o compuertas como se conoce la técnica. Las válvulas pueden ser repetidamente abiertas y cerradas, o estas pueden ser válvulas de uso único. Por ejemplo, puede instalarse una barrera que puede romperse o una compuerta de una vía en el dispositivo entre un depósito y la superficie con patrón. Cuando está lista para usarse, se puede romper la barrera o se puede abrir la compuerta para permitir el flujo a través hasta la superficie de las microagujas. Otras válvulas o compuertas usadas en el dispositivo pueden ser activadas térmicamente, electroquímicamente, mecánicamente o magnéticamente para iniciar, modular o detener selectivamente el flujo de moléculas a través del dispositivo. En una realización, el flujo se controla utilizando una membrana limitadora de la velocidad como una "válvula".

40 En general, cualquier sistema de control de administración del agente, incluyendo los depósitos, los sistemas de control de flujo, los sistemas sensores, etc. son muy conocidos en la técnica y pueden ser incorporados con los dispositivos. A modo de ejemplo, las patentes de los Estados Unidos de América números 7.250.037, 7.315.758, 7.429.258, 7.582.069, y 7.611.481, describen un depósito y sistemas de control como pueden ser incorporados en los dispositivos.

45 Los agentes como son administrados por el dispositivo pueden estar destinados al área local cerca del dispositivo o pueden estar destinados a una distribución más amplia. Por ejemplo, en una realización, el dispositivo puede administrar agentes para el manejo del dolor o el manejo de la inflamación a un área local que rodea una unión, por ejemplo en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide.

50 La nanotopografía del dispositivo puede mejorar la administración de los agentes a la vez que minimiza la respuesta a los cuerpos extraños y la respuesta inmunitaria. Esto se demuestra que puede ser particularmente beneficioso cuando se considera la administración de oligonucleótidos y otros agentes terapéuticos a la cubierta nuclear. En el pasado, la administración de materiales (por ejemplo, plásmidos, ARNip, ARNi, etc.) a la cubierta nuclear ha demostrado ser problemática debido que aun cuando se logra la endocitosis, la administración endosomal adecuada a la cubierta nuclear ha demostrado ser difícil, lo más probablemente debido a la respuesta a los cuerpos extraños y a la respuesta inmunitaria. Una vez en el citoplasma, el material administrado es frecuentemente reciclado a través de los endosomas tardíos o degradado en los lisosomas. Mediante el uso de los dispositivos divulgados, la

interacción de una microaguja con la matriz extracelular puede evitar la respuesta a los cuerpos extraños dentro de una célula después de la endocitosis y promover la administración de los materiales al núcleo.

De forma similar, la administración de agentes terapéuticos proteicos ha demostrado ser problemática en el pasado. Por ejemplo, la administración de agentes de peso molecular alto tal como los agentes terapéuticos proteicos ha demostrado ser difícil para las rutas de administración transdérmica debido a las barreras naturales de la piel. La presencia de la nanotopografía sobre una microaguja puede afectar beneficiosamente a la termodinámica de la matriz extracelular y mejorar la eficiencia de la administración y de la absorción de los agentes terapéuticos proteicos. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “agentes terapéuticos proteicos” se refiere generalmente a un compuesto proteínico biológicamente activo que incluye, sin limitación, compuestos naturales, sintéticos y recombinantes, proteínas de fusión, quimeras etc., así como compuestos incluyendo los 20 aminoácidos estándar y/o los aminoácidos sintéticos. Por ejemplo, la presencia del dispositivo en o cerca del estrato granuloso puede abrir las uniones estrechas y permitir el transporte paracelular de los agentes de peso molecular alto. En una realización, el dispositivo puede ser utilizado en la administración transdérmica de los agentes de peso molecular alto (por ejemplo los agentes que definen un peso molecular mayor de aproximadamente 400 Da, mayor de aproximadamente 10 kDa, mayor de aproximadamente 20 kDa o mayor de aproximadamente 100 kDa, por ejemplo, aproximadamente 150 kDa). Adicionalmente, se puede utilizar la variación de la relación entre área superficial y volumen del dispositivo para alterar la adsorción de proteína en la superficie del dispositivo, lo cual puede a su vez alterar la administración y la absorción celular de materiales. Por tanto, la administración de un material particular puede ser optimizada a través de la optimización de la relación área superficial/volumen del dispositivo.

Aunque se considera la administración de agentes de peso molecular pequeño, el dispositivo puede proporcionar una mayor eficiencia y una absorción mejorada debido a la interacción del dispositivo con los componentes del tejido conectivo dérmico y la consiguiente disminución en la respuesta a cuerpos extraños y mejora en el potencial químico localizado del área.

Evidentemente, los dispositivos no están limitados a la administración dirigida de agentes. La administración sistémica de agentes también esta abarcada en la presente memoria ya que es la extracción de un agente de sujeto a través del dispositivo.

No hay una limitación particular en cuanto a los agentes que pueden ser administrados mediante el uso del dispositivo. Los agentes pueden incluir agentes proteínicos tales como insulina, inmunoglobulinas (por ejemplo, IgG, IgM, IgA, IgE), TNF- α , medicamentos antivirales etc., agentes polinucleótido incluyendo plásmidos, ARNi, fármacos contra el cáncer de tipo nucleósido, vacunas etc., y agentes de molécula pequeña tales como alcaloides, glicósidos, fenoles etc. Los agentes también pueden incluir agentes antiinfecciosos, hormonas, fármacos que regulan la acción cardíaca o el flujo sanguíneo, fármacos que controlan el dolor etc. Otras sustancias que pueden ser administradas de acuerdo con la presente divulgación son agentes útiles en la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o cura de una enfermedad. Una lista no limitante de agentes incluye agentes anti-angiogénesis, antidepresivos, antidiabéticos, antihistamínicos, antiinflamatorios, butorfanol, calcitonina y análogos, inhibidores de la COX-II, agentes dermatológicos, agonistas y antagonistas de dopamina, encefalinas y otros péptidos opioides, factores de crecimiento epidérmico, eritropoyetina y análogos, hormona estimulante del folículo, glucagón, hormona del crecimiento y análogos (incluyendo la hormona liberadora de la hormona del crecimiento), antagonistas de la hormona de crecimiento, heparina, hirudina y análogos de la hirudina tales como hirulog, supresores de la IgE y otros inhibidores de proteínas, inmunosupresores, insulina, insulínotropina y análogos, interferones, interleucinas, hormona luteinizante, hormona liberadora de la hormona luteinizante y análogos, anticuerpos monoclonales o policlonales, preparaciones contra la cinetosis, relajantes musculares, analgésicos narcóticos, nicotina, antiinflamatorios no esteroideos, oligosacáridos, hormona paratiroidea, y análogos, antagonistas de la hormona paratiroidea, antagonistas de prostaglandinas, prostaglandinas, escopolamina, sedantes, serotonina, agonistas y antagonistas, hipofunción sexual, activadores de plasminógeno tisular, tranquilizantes, vacunas con o sin vehículos/adyuvantes, vasodilatadores, compuestos de diagnóstico importantes como tuberculina y otros agentes de hipersensibilidad como se describen en la patente US-6.569.143 titulada “Método de inyección de sustancias por vía intradérmica”. Las formulaciones de vacuna pueden incluir un antígeno o una composición antigénica capaz de provocar una respuesta inmunitaria contra un patógeno humano u otros patógenos virales.

En una realización preferida, el dispositivo puede ser utilizado en el tratamiento de una afección crónica, tal como la artritis reumatoide, para administrar un flujo estable de un agente a un sujeto en necesidad del mismo. Los fármacos contra la AR que pueden ser administrados a través de los dispositivos divulgados pueden incluir compuestos de supresión de síntomas, tales como los analgésicos y los fármacos antiinflamatorios, incluidos los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (AINE), así como los antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

El dispositivo puede incluir y administrar compuestos para la supresión de síntomas, tales como analgésicos y fármacos antiinflamatorios, así como compuestos FAME, incluyendo FAME biológicos. Sin pretender estar unido a una teoría en particular, se entiende que las estructuras a escala nanométrica fabricadas sobre la superficie del dispositivo mejoran la administración de los compuestos a través de la barrera dérmica. Mediante la utilización del dispositivo, los fármacos contra la AR pueden ser administradas a una concentración estable durante un período sostenido. El dispositivo puede evitar el estallido inicial de la concentración que se produce cuando se utilizan los

métodos conocidos previamente para la administración de fármacos contra la AR, incluyendo la administración oral y la inyección.

La presente divulgación puede ser entendida adicionalmente con referencia a los ejemplos proporcionados abajo.

Ejemplo 1

Se prepararon varios moldes diferentes utilizando técnicas de fotolitografía similares a las utilizadas en el diseño y fabricación de circuitos eléctricos. Las etapas de proceso individuales, generalmente son conocidas en la técnica y se han descrito.

Inicialmente, se prepararon sustratos de silicio limpiando con acetona, metanol y alcohol isopropílico, y a continuación se recubrieron con una capa de dióxido de silicio de 258 nanómetros (nm) de acuerdo con un proceso de deposición química de vapor.

A continuación se formó un patrón sobre cada sustrato mediante procesos de formación de patrones por litografía de haz de electrones, como se conoce en la técnica, utilizando un sistema JEOL JBX-9300FS EBL. Las condiciones del proceso fueron las siguientes

- Corriente del haz = 11 nA
- Tensión de aceleración = 100 kV
- Paso del disparo = 14 nm
- Dosis = 260 $\mu\text{C}/\text{cm}^2$
- Resistencia = ZER520A, ~330 nm grosor
- Revelador = acetato de n-amilo
- Revelado = 2 minutos inmersión, seguido por 30 segundos de enjuague con alcohol isopropílico.

A continuación se llevó a cabo un grabado de dióxido de silicio con un sistema STS Advanced Oxide Etch (AOE). El tiempo de grabado fue de 50 segundos utilizando 55 centímetros cúbicos por minuto estándar (sccm) de He, 22 sccm de CF_4 , 20 sccm de C_4F_8 a 4 mTorr, una bobina de 400 W, 200 W RIE y una polarización de CC de 404 - 411 V.

Seguidamente se llevó a cabo un grabado de silicio con un sistema STS de grabado de óxido de silicio (SOE). El tiempo de grabado fue de 2 minutos utilizando 20 sccm de Cl_2 y 5 sccm de Ar a 5 mTorr, bobina de 600 W, 50 W RIE y una polarización de CC de 96 - 102 V. La profundidad del grabado de silicio fue de 500 nanómetros.

Se utilizó una solución de grabado de óxido tamponada (BOE) para la extracción del óxido remanente, que incluyó una inmersión en BOE de tres minutos seguida por enjuague en agua desionizada.

Se utilizó una nanoimpresora Obducat NIL-Eitre®6 para conformar nanopatrones sobre diversos sustratos de polímeros. Se utilizó agua externa como refrigerante. El módulo UV utilizó una sola lámpara pulsada a una longitud de onda de entre 200 y 1.000 nanómetros at 1,8 W/cm^2 . Se utilizó un filtro UV de 250 - 400 nanómetros. El área de exposición fue de 2,36 centímetros con una temperatura máxima de 200 °C y 80 Bar. La nanoimpresora incluía una unidad de separación semiautomática y de desmoldeado controlado automáticamente.

Para facilitar la liberación de las películas nanoimpresas de los moldes, los moldes se trataron con trideca-(1,1,2,2-tetrahidro)-octitriclorosilano (F_{13} -TCS). Para tratar un molde, el molde de silicio se limpió en primer lugar con un lavado de acetona, metanol y alcohol isopropílico, y se secó con nitrógeno gaseoso. Se situó una placa Petri sobre una placa caliente en atmósfera de nitrógeno y se añadió 1-5 ml de F_{13} -TCS a la placa Petri. Se colocó un molde de silicio en la placa Petri y se cubrió durante 10-15 minutos para permitir que el vapor de F_{13} -TCS humedeciera el molde de silicio antes de la retirada del molde.

Se utilizaron cinco polímeros diferentes, que se proporcionan a continuación en la Tabla 1, para formar varios diseños de nanotopografía.

Tabla 1

Polímero	Temperatura de transición vítrea T_g (K)	Módulo de tensión (Mpa)	Tensión superficial (mN/m) a 20 °C
Polietileno	140-170	100-300	30
Polipropileno	280	1,389	21
PMMA	322	3,100	41
Poliestireno	373	3,300	40
Policarboxilato	423	2,340	43

Se formaron varios patrones de nanotopografía diferentes, de los que se ilustran representaciones esquemáticas en las Figuras 27A-27E. El patrón de nanotopografía ilustrado en la figura 27E era una superficie de un sustrato plano adquirido en la firma NTT Advanced Technology de Tokio, Japón. Los patrones se designaron DN1 (Fig. 27A), DN2 (Fig. 27B), DN3 (Fig. 27C), DN4 (Fig. 27D) y NTTAT2 (Fig. 27E). Las imágenes SEM de los moldes se muestran en las figuras 27A, 27B y 27C y las imágenes de las películas se muestran en las figuras 27D y 27E. La figura 11 ilustra una película con nanopatrón formada mediante la utilización del molde de la Figura 27A (DN1). En esta película particular, las características del polímero se obtuvieron por variación de la temperatura, tal como se ha descrito anteriormente. Se observó que la rugosidad superficial del patrón de la figura 27E era de 34 nanómetros.

El patrón ilustrado en las Figuras 10C y 10D se conformó asimismo según este proceso de nanoimpresión. Este patrón incluía los pilares 72 y los pilares 62, tal como se muestra. Los pilares 72 más grandes se formaron con un diámetro de 3,5 micrómetros (μm) y alturas de 30 μm con una separación de centro a centro de 6,8 μm . Los pilares 62 tenían 500 nanómetros de altura y 200 nanómetros de diámetro y una separación de centro a centro de 250 nanómetros.

Las condiciones del proceso de nanoimpresión utilizadas con las películas de polipropileno se proporcionan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (s)	Temperatura (C)	Presión (Bar)
10	50	10
10	75	20
10	100	30
420	160	40
180	100	40
180	50	40
180	25	40

Ejemplo 2

Se fabricaron películas tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, incluyendo diferentes patrones, y se fabricaron de poliestireno (PS) o de polipropileno (PP). El sustrato subyacente varió en grosor. Los patrones utilizados fueron DN2, DN3, o DN4 utilizando procesos de conformación como los descritos en el Ejemplo 1. Se modificaron los moldes de los patrones en relación con la profundidad de los orificios y la separación de las características para conformar una variedad de características de diferentes tamaños que tienen los patrones indicados. La muestra número 8 (designada BB1) se conformó utilizando como molde un filtro de policarbonato Millipore de 0,6 μm . Se colocó una película de polipropileno de 25 μm sobre la parte superior del filtro y a continuación se calentó hasta la fusión, de tal modo que el polipropileno pudo fluir a los poros del filtro. A continuación se enfrió el molde, y el molde de policarbonato se disolvió mediante la utilización de un disolvente de cloruro de metileno.

Se muestran las SEM de las películas formadas en las Figuras 28-36, y las características de las películas formadas se resumen en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

N.º de muestra	Fig.	Patrón	Material	Grosor de la película [µm]	Característica del patrón ¹	Dimensión de la sección transversal ²	Altura de la característica ³	Relación de aspecto	Rugosidad superficial (nm)	Dimensión fractal	Ángulo de contacto con el agua
1	28	DN3	PS	75	A	1100 nm	520 nm	0,47	150	2,0	100°
					B	400 nm	560 nm	1,4			
					C	200 nm	680 nm	3,4			
2	29A, 29B	DN2	PP	5,0	n/a	200 nm	100 nm	0,5	16	2,15	91°
3	30	DN2	PS	75	n/a	200 nm	1,0 µm	5	64	2,2	110°
4	31	DN2	PP	25,4	n/a	200 nm	300 nm	1,5	38	1,94	118°
5	32	DN3	PS	75	A	1100 nm	570 nm	0,52	211,1	1,98	100°
					B	400 nm	635 nm	1,6			
					C	200 nm	-	-			
6	33	DN4	PS	75	n/a	200 nm	-	-	30,6	2,04	80°
7	34	DN4	PP	25,4	n/a	200 nm	-	-	21,4	2,07	112°
8	35	BB1	PP	25,4	n/a	600 nm	18µm	30	820	2,17	110°
					A	1100 nm	165 nm	0,15			
9	36	DN3	PP	5	B	400 nm	80 nm	0,2	50	2,13	-
					C	200 nm	34 nm	0,17			

¹Características de los patrones mostrados en las figuras.

²Los valores de la dimensión de la sección transversal se obtuvieron a partir del molde y se igualaron como una aproximación de la dimensión máxima de la estructura, aunque se debe entender que la dimensión real de cualquier estructura individual determinada puede variar ligeramente tal como puede verse en las figuras.

³ Las alturas de las características se proporcionan como el promedio de varias alturas características determinadas individualmente.

Para cada muestra se utilizó AFM para caracterizar la película. Las caracterizaciones incluyeron la formación de la micrografía electrónica de barrido (SEM), la determinación de la rugosidad superficial, la determinación de la máxima altura de característica medida y la determinación de la dimensión fractal.

5 La sonda de microscopía de fuerza atómica (AFM) utilizada fue una serie de 16 sondas de silicio y en voladizo disponible en la firma μ Masch. El voladizo tenía una frecuencia resonante de 170 kHz, una constante elástica de 40 N/m, una longitud de $230 \pm 5 \mu\text{m}$, una anchura de $40 \pm 3 \mu\text{m}$ y un grosor de $7,0 \pm 0,5 \mu\text{m}$. La punta de la sonda era una sonda de silicio dopado con fósforo de tipo n, con un radio típico de la punta de la sonda de 10 nanómetros, un ángulo total de cono de la punta de 40° , una altura total de la punta de 20-25 μm y una resistividad de masa de 0,01-0,05 ohm-cm.

El valor de la rugosidad superficial proporcionado en la Tabla 3 es la altura media aritmética del parámetro de rugosidad del área superficial según se define en la serie ISO 25178.

15 La dimensión fractal se calculó para diferentes ángulos analizando el espectro de amplitudes de Fourier; para diferentes ángulos, se extrajo el perfil de Fourier de la amplitud y se calculó el logaritmo de las coordenadas de frecuencia y de amplitud. La dimensión fractal, D, para cada dirección se calculó a continuación como

$$D = (6+s)/2,$$

20 donde s es la pendiente (negativa) de las curvas log - log. La dimensión fractal indicada es el promedio para todas las direcciones.

25 La dimensión fractal se puede evaluar asimismo a partir de espectros de Fourier en 2D mediante la aplicación de la función Log Log. Si la superficie es fractal, el gráfico Log Log debería ser muy lineal, con una pendiente negativa (véase, por ejemplo, Fractal Surfaces, John C Russ, Springer-Verlag New York, LLC, julio de 2008).

Ejemplo 3

30 Se formó una matriz de microagujas que incluye una película dispuesta que define una superficie con nanopatrón. Inicialmente, se formó una matriz de microagujas sobre una oblea de silicio mediante un proceso de fotolitografía. Cada aguja incluía dos canales laterales enfrentados, alineados con un orificio a través de la matriz en la base de la aguja.

35 Las microagujas se conformaron según un proceso típico de micromecanizado sobre una oblea a base de silicio. Las obleas se estratificaron con capas resistentes y/o de óxido, seguido por grabado selectivo (grabado de óxido, grabado DRIE, grabado iso), decapado resistente, decapado de óxido y técnicas de litografía (por ejemplo, litografía iso, litografía de orificios, litografía de hendiduras) según métodos estándar, para conformar la matriz de microagujas.

40 Después de la formación de la matriz de microagujas, se depositó sobre la matriz de microagujas una película de polipropileno de 5 μm que incluía un patrón DN2 formado sobre la misma tal como se describe en el Ejemplo 1, cuyas características se describen en la muestra 2 de la Tabla 3. La estructura de oblea/película se mantuvo en una caja caliente de vacío (746,52 Pa de H_2O en vacío) a temperatura elevada (130 $^\circ\text{C}$) durante un periodo de una hora para estirar suavemente de la película sobre la superficie de las microagujas manteniendo al mismo tiempo la superficie con nanopatrón de la película.

50 La Figura 37 ilustra la película sobre la parte superior de la matriz de microagujas, y la figura 38 es una vista más cercana de una sola aguja de la matriz, que incluye la película con nanopatrón recubriendo la parte superior de la aguja

Ejemplo 4

55 Se formaron parches transdérmicos que incluían matrices de microagujas, según se describe en el Ejemplo 3. Los parches se formaron con un patrón DN2 o un patrón DN3 sobre la matriz de microagujas.

Las películas que definen los patrones fueron aplicadas a las microagujas tal como se describe en la siguiente Tabla 4. La película 1 es equivalente a la muestra número 2 de la Tabla 3 y la Película 2 es equivalente a la muestra número 9 de la Tabla 3.

60

Tabla 4

Propiedad	Película 1	Película 2
Patrón	DN2	DN3
Material	polipropileno	polipropileno
Espesor de la película	5 micrómetros	5 micrómetros
Altura de las estructuras	100 nm	165 nm, 80 nm, 34 nm
Relación de aspecto de las estructuras.	0,5	0,18
Rugosidad superficial media R_A	16 nm	50 nm
Dimensión fractal	2,15	2,13

Se formaron asimismo parches de control que no tenían ningún patrón formado en la película y se aplicaron a continuación a la matriz de microagujas. Se prepararon formulaciones transdérmicas y subcutáneas de etanercept (Enbrel®), según las instrucciones del proveedor del fármaco. La formulación de dosis subcutánea (para el control positivo) se preparó para facilitar una dosis subcutánea del fármaco de 4 mg/kg. La concentración de Enbrel® para la administración transdérmica se ajustó de tal modo que se alcanzó una dosificación prevista de 200 mg/kg en un periodo de 24 horas.

En el estudio se utilizaron un total de 10 ratones BALB/C (a los que se asignó las designaciones N.º 1 – N.º 10), 8 recibieron administración por vía transdérmica con Enbrel® (grupo 1) y 2 recibieron administración por vía subcutánea con Enbrel® (grupo 2), tal como se describe en la siguiente tabla 5. Los parches transdérmicos se aplicaron a áreas afeitadas de la piel y se formaron orificios cerca de las puntas de las microagujas con la aplicación del parche a la piel.

Tabla 5

Grupo N.º	Artículo de prueba	Fármaco	Ruta de la dosis	Nivel de dosis	Volumen de dosis	Puntos de tiempo de recolección de sangre	Número de animal
1	Parche transdérmico	Enbrel®	Transdérmica	5 mg/ sujeto	0,2 ml	Pre-parche	N.º 1, N.º 5
						0,5 h	N.º 2, N.º 6
						2 h	N.º 3, N.º 7
						6 h	N.º 4, N.º 8
						24 h	N.º 2, N.º 6
						72 h	N.º 3, N.º 7
2	Administración subcutánea	Enbrel®	Subcutánea	4 mg/kg	0,1 ml	24 h	N.º 9, N.º 10

Los parches transdérmicos utilizados incluyeron tanto los que definen una nanotopografía sobre la superficie (patrones de DN2 y DN3, descritos anteriormente), como los parches sin ningún patrón de nanotopografía.

Se recogieron muestras de sangre entera en los puntos temporales indicados en la Tabla 5. Se recogieron aproximadamente de 100 a 200 µl de sangre por medio de sangrado mandibular y a continuación se centrifugaron aproximadamente a 1.300 rpm durante 10 minutos en una centrifugadora refrigerada (ajustado a 4 °C). El suero resultante fue aspirado y transferido en los 30 minutos posteriores a la recogida/centrifugado de la sangre a tubos adecuadamente etiquetados. Los tubos se congelaron y almacenaron en la oscuridad a ≤ 70 °C hasta que se analizaron los niveles de Enbrel® utilizando el kit Human sTNF-receptor ELISA (R&D Systems N.º cat. DRT200). El intervalo de tiempo entre dos muestras de sangre en el mismo sujeto fue de 24 horas, para evitar generar estrés innecesario en el sujeto.

La Figura 39 muestra gráficamente el perfil FC promedio de los parches transdérmicos con nanotopografía definida sobre los mismos. Se utilizó un promedio de los resultados para todos los parches que incluían nanotopografías, para representar el efecto global de incorporar una nanotopografía junto con un parche transdérmico de microaguja. Como se puede ver, el nivel en suero sanguíneo aumentó rápidamente a más de 800 ng/ml/cm² del área del parche en las primeras dos horas de la unión. A continuación, el nivel en suero sanguíneo disminuyó gradualmente hasta ser despreciable, en las 24 horas posteriores a la unión. Los datos utilizados para desarrollar la Figura 39 se proporcionan a continuación en la Tabla 6.

Tabla 6

Tiempo (h)	Concentración en suero sanguíneo (ng/ml)
0	0
0,5	192,1
2	249,25
6	24,4
24	7,2
65	4,0875

La Figura 40A y 40B ilustran vistas en sección transversal de microscopía electrónica de la piel que se mantuvo en contacto con los parches. Las imágenes fueron tomadas después de que los parches fueran retirados (72 horas después de la unión). La muestra de la Figura 40A estuvo en contacto con un parche que incluía una nanotopografía sobre la superficie. Específicamente, se formó un patrón DN2, como se ha descrito anteriormente, sobre la superficie del parche. La muestra de la Figura 40B fue mantenida en contacto con el parche transdérmico que no tenía definido un patrón de nanotopografía sobre la superficie. Como puede verse, la muestra de la Figura 40B muestra signos de inflamación y una alta densidad de presencia de macrófagos.

Ejemplo 5

Se formaron parches transdérmicos que incluían matrices de microagujas, según se describe en el Ejemplo 3. Los 5 parches se formaron con un patrón DN2 o un patrón DN3 en la matriz de microagujas, según se describe en la Tabla 4 del ejemplo T. Se formaron asimismo parches de control que no tenían ningún patrón formado en la película y se aplicaron a continuación a la matriz de microagujas. Se prepararon formulaciones transdérmicas y subcutáneas de etanercept (Enbrel®), según las instrucciones del proveedor del medicamento.

Los sujetos de prueba (conejos) recibieron administración por vía transdérmica con Enbrel® o recibieron administración por vía subcutánea (SubQ) con Enbrel®. Los resultados se muestran gráficamente en la Figura 41, que proporciona la concentración en suero sanguíneo en pg/ml en función del tiempo. Los datos utilizados para desarrollar la Figura 41 se proporcionan a continuación en la siguiente Tabla 7.

Tabla 7

Hora	Sin estructura de microagujas	Subcutánea	DN2	Subcutánea	DN3
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	157,49	0,00	1611,21	0,00
2	0,00	3029,07	0,00	3504,92	497,17
6	0,00	3545,14	338,23	3699,24	796,64
12	0,00	3577,13	731,22	3571,80	1080,60
24	116,78	3778,71	785,49	3464,70	1924,24
48	134,23	3416,73	638,18	3885,31	1006,95
72	88,68	3356,64	572,77	3803,42	1172,67

REIVINDICACIONES

1. Una matriz de microagujas composite (430; 116) que comprende un conjunto de microagujas (418; 380; 280) que incluye una pluralidad de microagujas (22; 414; 120; 330; 230); caracterizada por una película (26; 420) que cubre las microagujas (22; 414; 120; 330; 230) del conjunto de microagujas (418; 380; 280), teniendo la película (26; 420) una primera superficie y una segunda superficie, ajustándose la película (26; 420) al menos parcialmente a las microagujas (418; 380; 280), en el que la primera superficie de la película (26; 420) está adherida al conjunto de microagujas (418; 380; 280), la segunda superficie de la película (26; 420) comprende una pluralidad de nanoestructuras (424; 104) y microestructuras (100) formadas sobre la misma, teniendo las nanoestructuras (424; 104) una dimensión de la sección transversal menor que las microestructuras (100), en la que la pluralidad de las nanoestructuras (424; 104) y las microestructuras (100) son estructuras individuales separadas en un patrón predeterminado.
2. La matriz de microagujas composite de acuerdo con la reivindicación 1, en la que al menos una de las microagujas (22; 414; 120; 330; 230) contiene un canal (412; 16; 330; 231) a lo largo de la longitud de la microaguja (22; 414; 120; 330; 230).
3. La matriz de microagujas composite de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en la que al menos una porción de las nanoestructuras (424; 104) tiene una dimensión de la sección transversal de menos de 500 nanómetros y más de 5 nanómetros.
4. La matriz de microagujas composite de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el patrón comprende además segundas nanoestructuras (102) que tienen una dimensión de la sección transversal menor que la dimensión de la sección transversal de las microestructuras (100) y mayor que la dimensión de la sección transversal de las primeras nanoestructuras (104).
5. La matriz de microagujas composite de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que al menos una porción de las nanoestructuras (424; 104; 102) tiene una altura de 10 nanómetros a 20 micrómetros, y/o en la que al menos una porción de las nanoestructuras (424; 104; 102) tienen una relación de aspecto de 0,15 a 30.
6. Un parche transdérmico que comprende la matriz de microagujas composite de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. El parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además un depósito (112; 306; 206) para contener un compuesto farmacológico (307; 207), en el que el compuesto farmacológico (307; 207) tiene preferiblemente un peso molecular mayor que aproximadamente 100 kDa.
8. El parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además una membrana de control de la velocidad (308; 208) en comunicación fluida con el depósito (112; 306; 206).
9. El parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además un miembro de liberación (310; 210) que generalmente es impermeable al fármaco (307; 207) y que está colocado adyacente a la membrana de control de la velocidad (308; 208).
10. Un método para formar una matriz de microagujas composite (430; 116) caracterizado por:
 - colocar una película (26; 420) sobre un conjunto de microagujas (418; 380; 280), incluyendo el conjunto de microagujas (22; 414; 120; 330; 230) una pluralidad de microagujas (22; 414; 120; 330; 230), teniendo la película (26; 420) una primera superficie y una segunda superficie, ajustándose la película (26; 420) al menos parcialmente a las microagujas (22; 414; 120; 330; 230), en la que la primera superficie de la película (26; 420) está en contacto con el conjunto de microagujas (418; 380; 280), comprendiendo la segunda superficie de la película (26; 420) una pluralidad de nanoestructuras (424; 104) y microestructuras (100) formadas sobre la misma, teniendo las nanoestructuras (424; 104) una dimensión de la sección transversal más pequeña que las microestructuras (100), en la que la pluralidad de nanoestructuras (424; 104) y microestructuras (100) son estructuras individuales separadas en un patrón predeterminado; y
 - acoplar la película (26; 420) con el conjunto de microagujas (418; 380; 280) de modo que la película (26; 420) se ajuste al menos parcialmente a la matriz de microagujas (430; 116) y se adhiera al conjunto de microagujas (418; 380; 280).
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además formar las estructuras (424; 104) sobre la película (26; 420), en el que la película (26; 420) y las nanoestructuras (424; 104) se fabrican preferiblemente de manera simultánea, y en el que las estructuras (424; 104) se fabrican opcionalmente en la película (26; 420) de acuerdo con un proceso de litografía por nanoimpresión.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que la etapa de acoplar la película (26; 420) con el conjunto de microagujas (418; 380; 280) comprende la aplicación de al menos uno de calor y presión a la película (26; 420).
- 5 13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la presión es una presión de vacío.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la presión se aplica a la segunda superficie de la película (26; 420).
- 10 15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, que comprende además perforar la película (26; 420) en o cerca de las puntas de las microagujas.

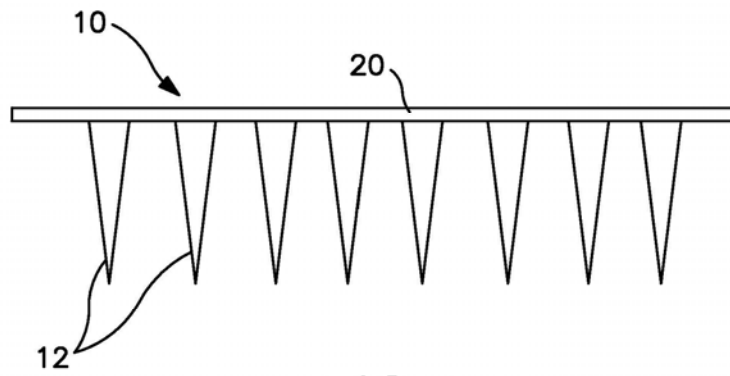


FIG. 1

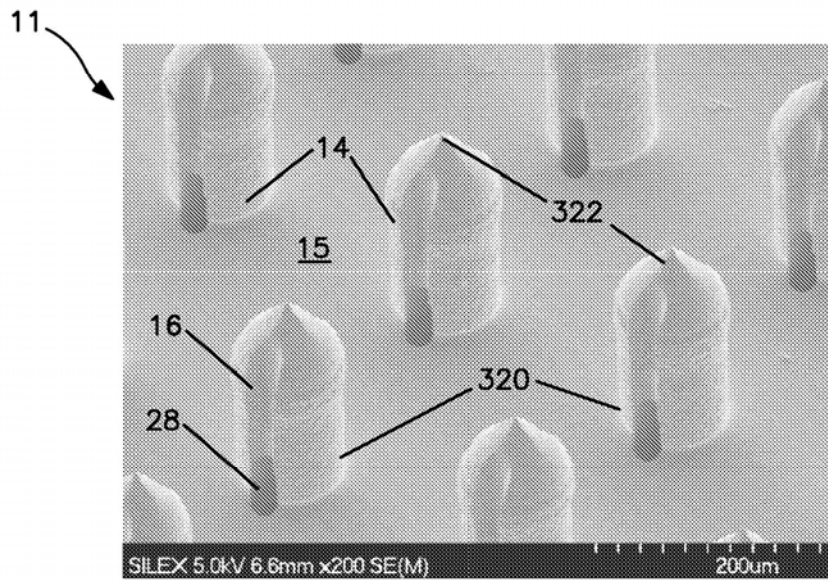


FIG. 2

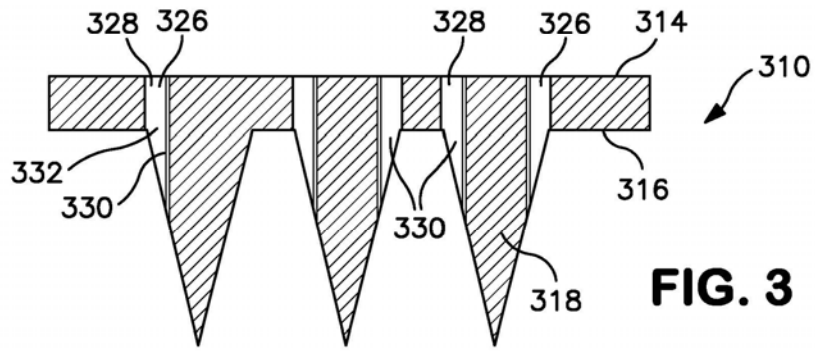


FIG. 3

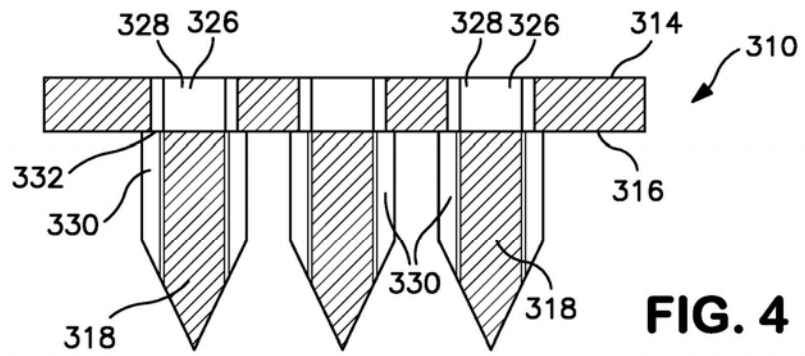


FIG. 4

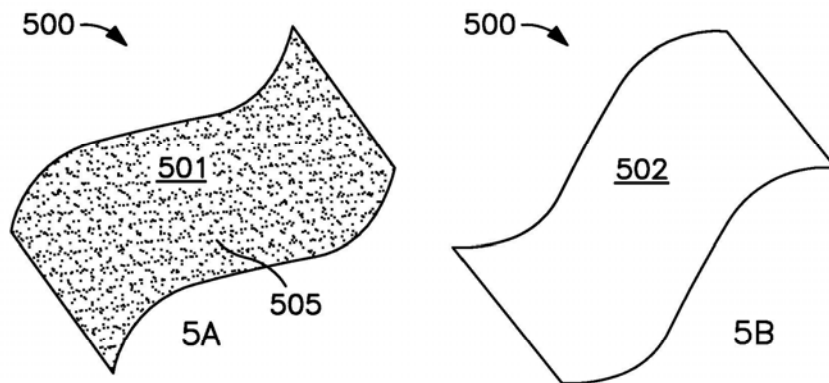


FIG. 5

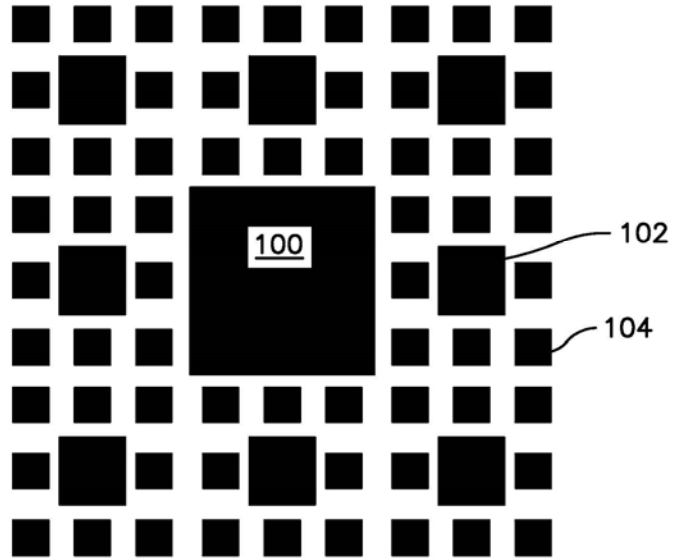


FIG. 6

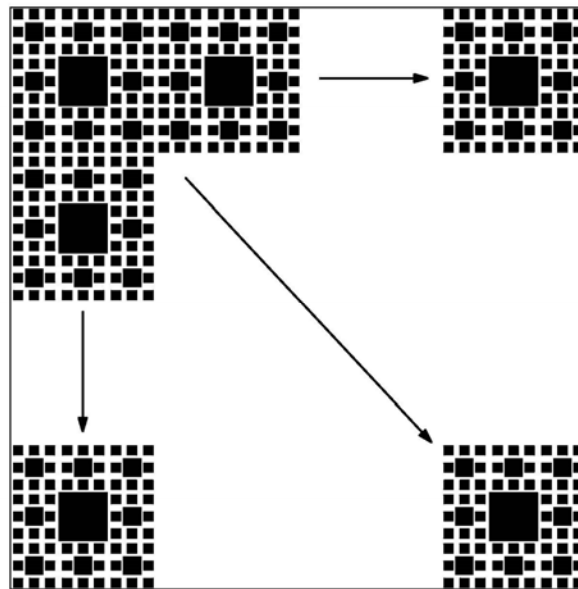


FIG. 7

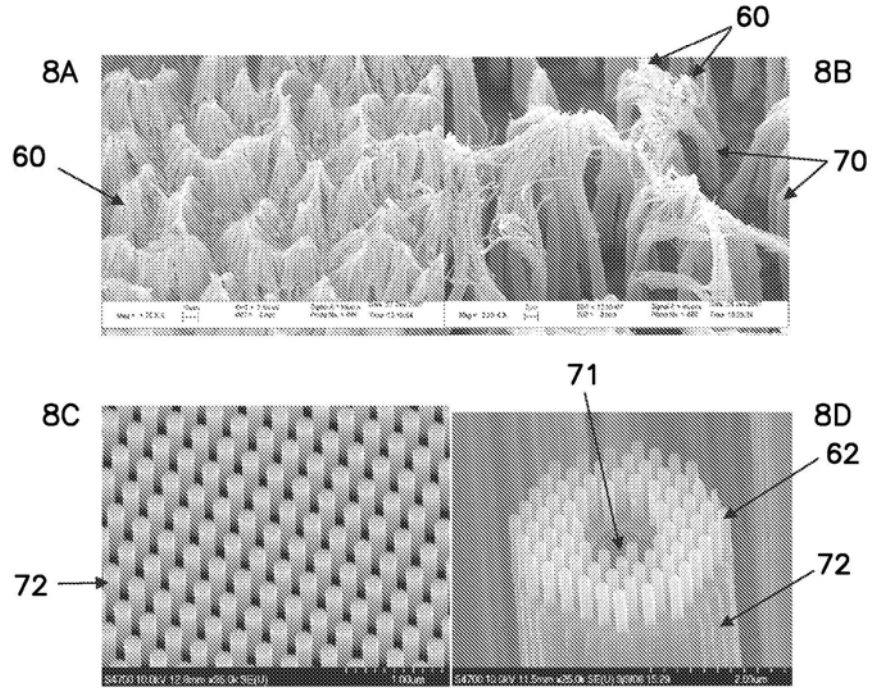


FIG. 8

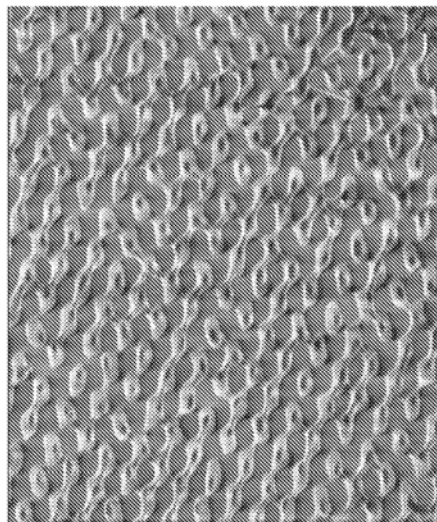
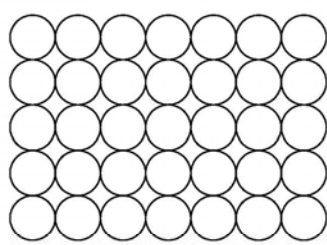
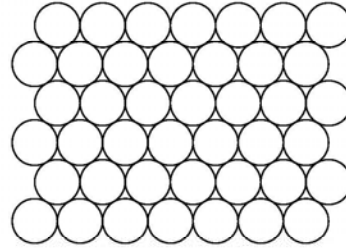


FIG. 9



empaquetado cuadrado

FIG. 10A



empaquetado hexagonal

FIG. 10B

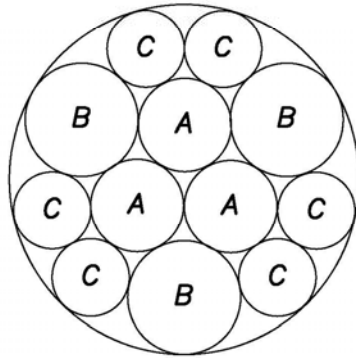


FIG. 10C

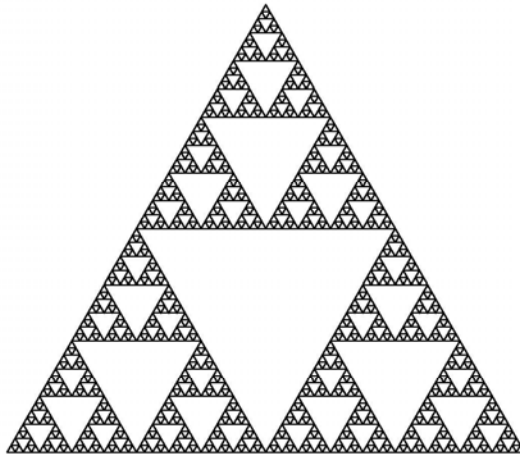


FIG. 11

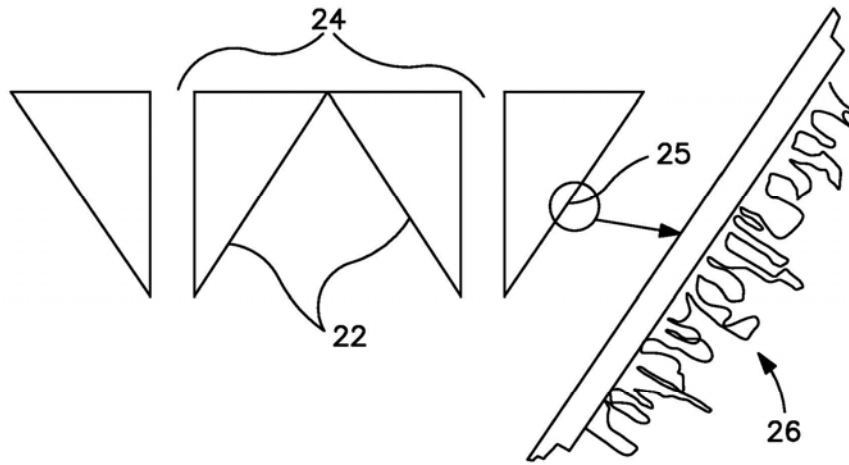


FIG. 12

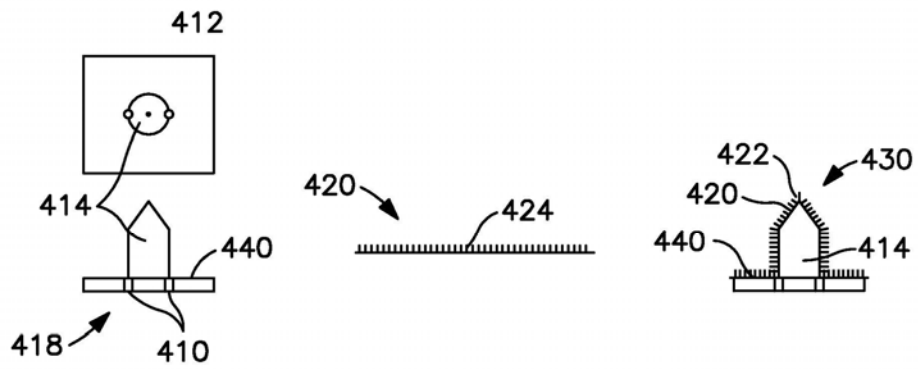


FIG. 13A

FIG. 13B

FIG. 13C

FIG. 13

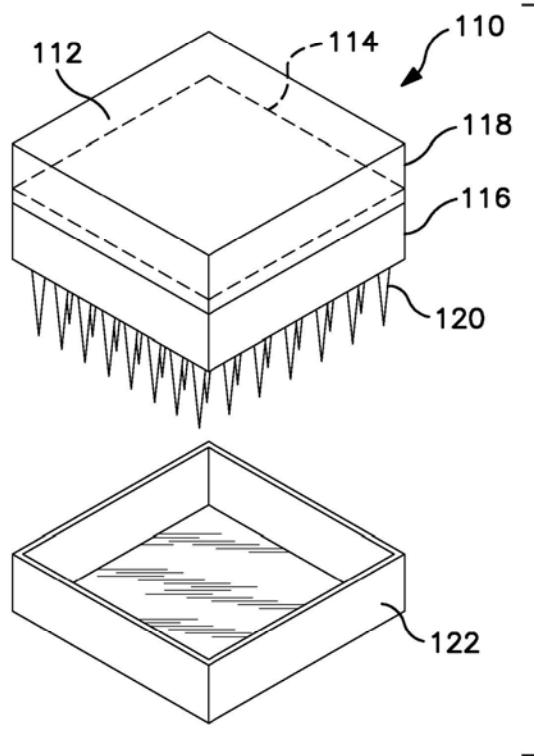


FIG. 14A

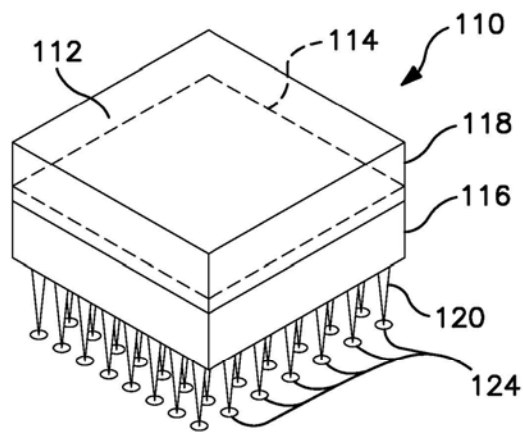


FIG. 14B

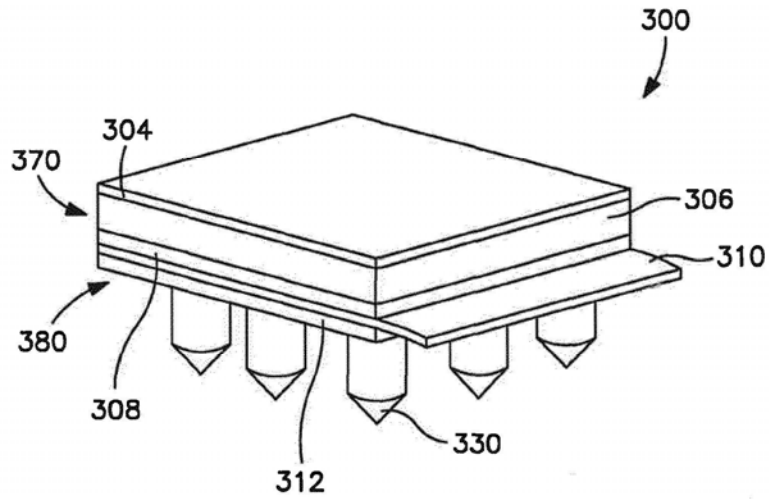


FIG. 15

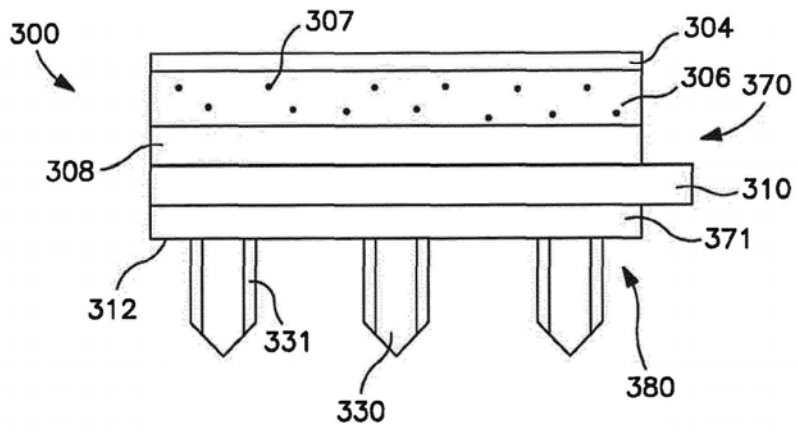


FIG. 16

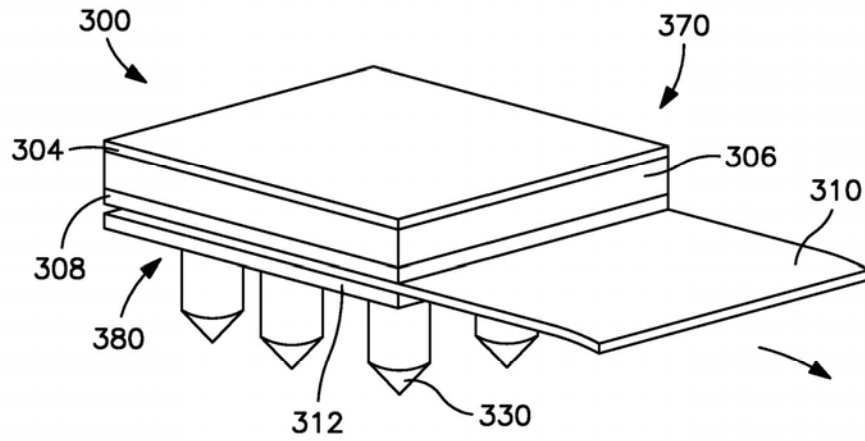


FIG. 17

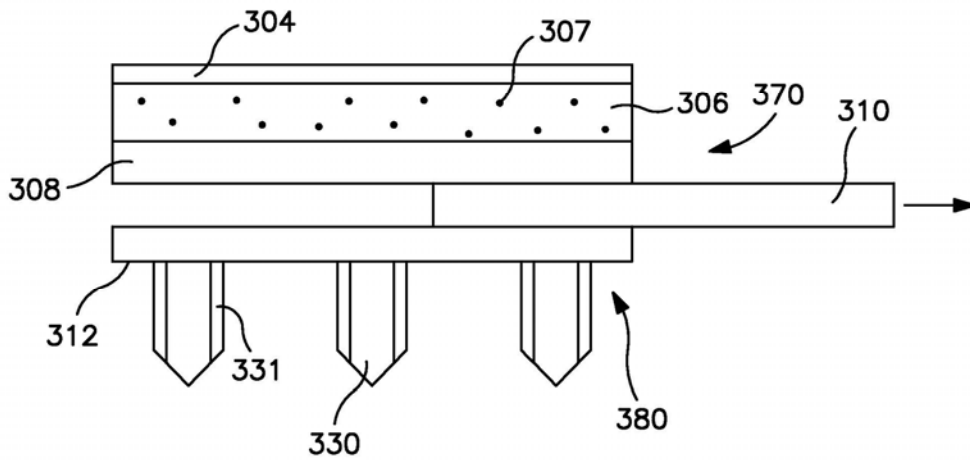


FIG. 18

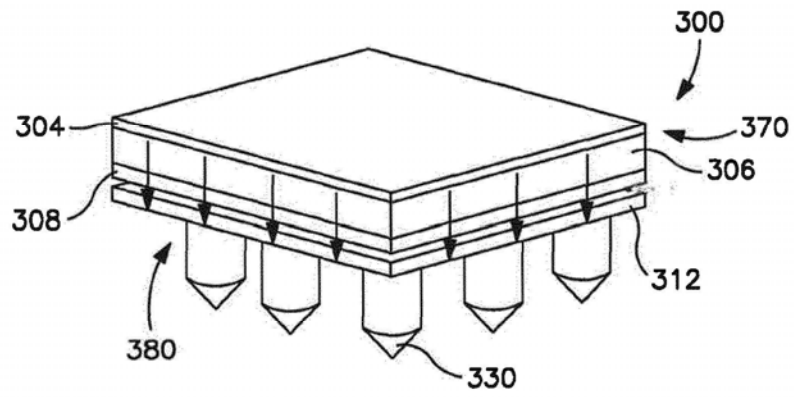


FIG. 19

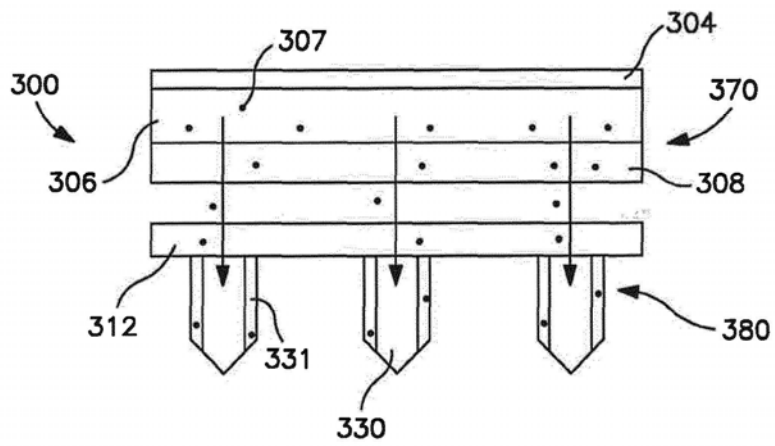


FIG. 20

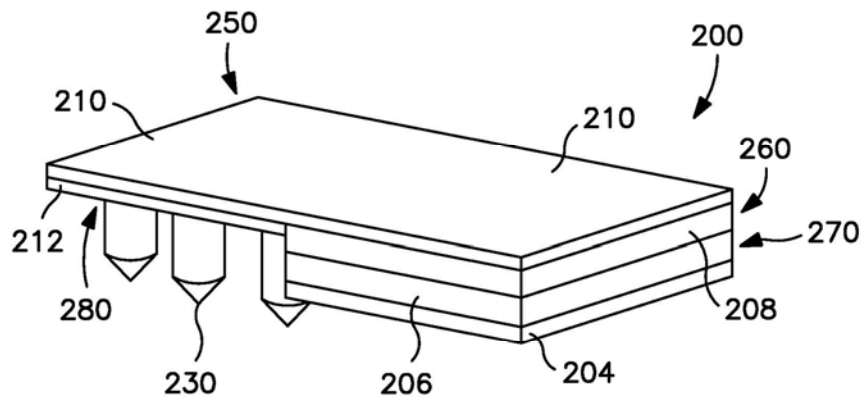


FIG. 21

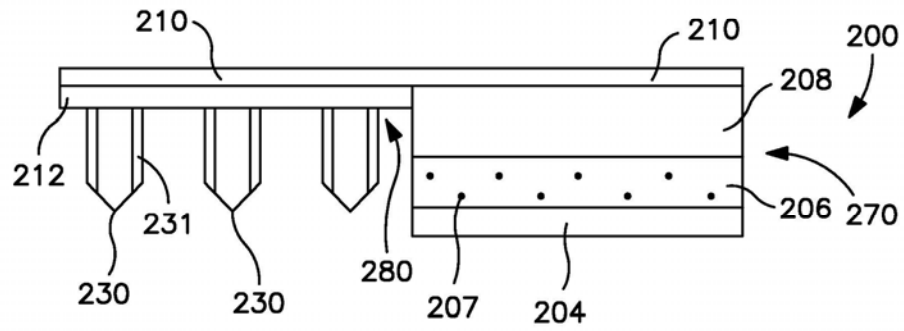


FIG. 22

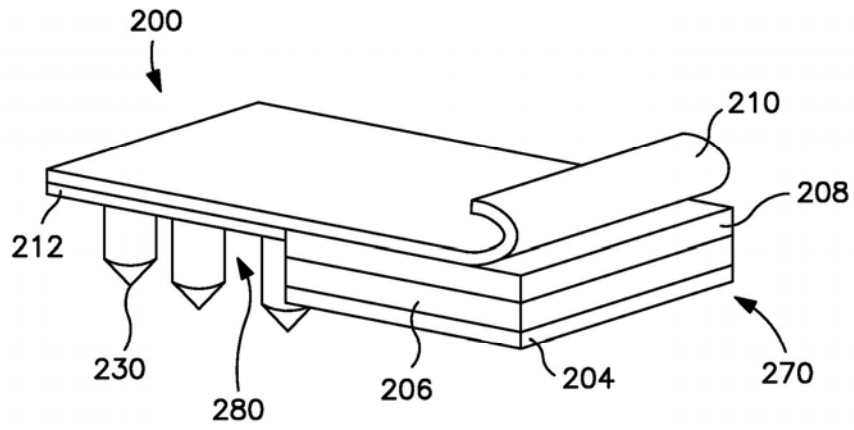


FIG. 23

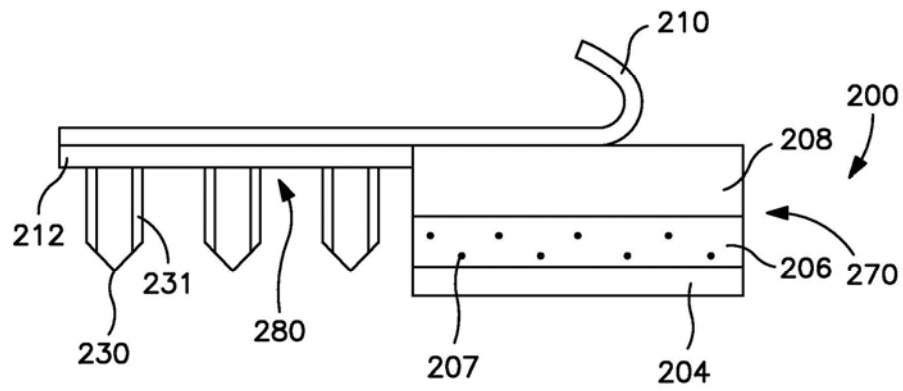


FIG. 24

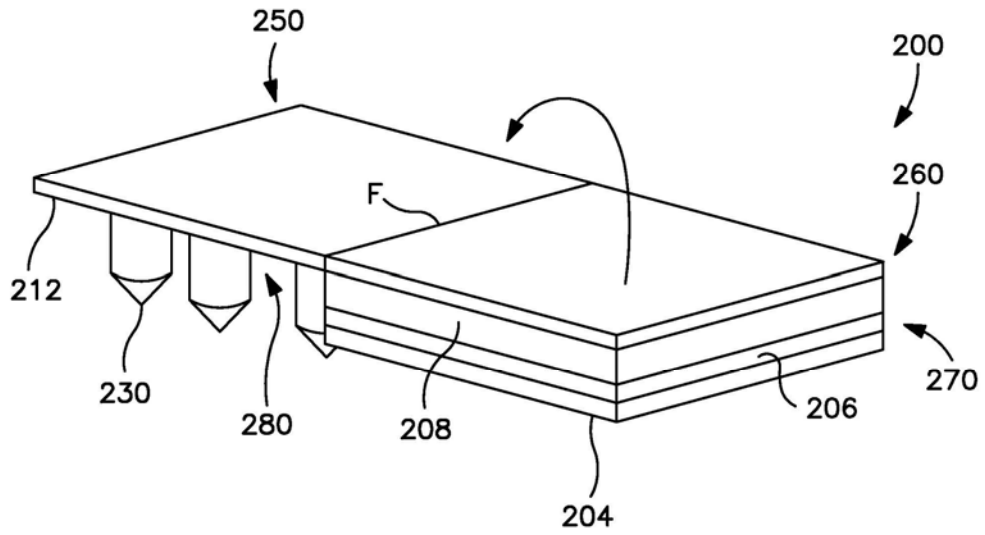


FIG. 25

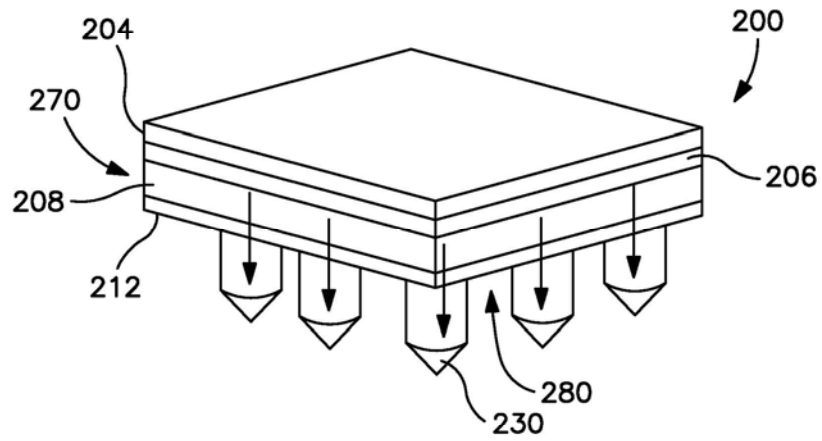
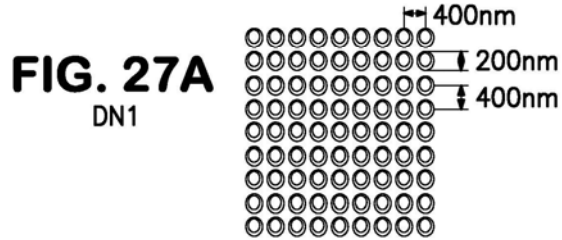
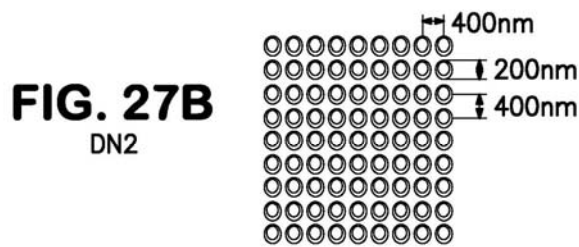
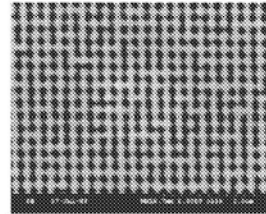


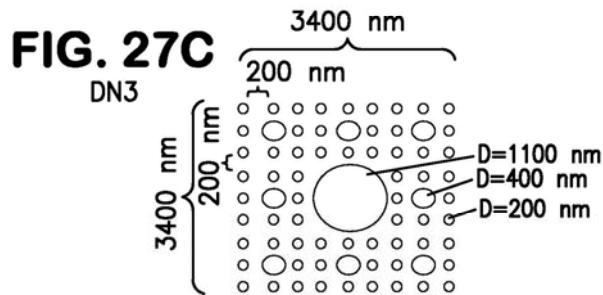
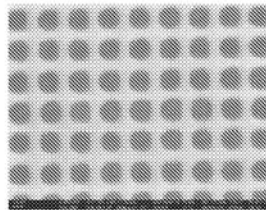
FIG. 26



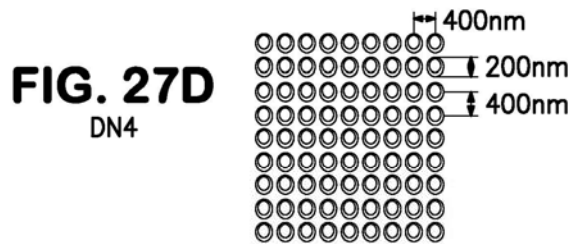
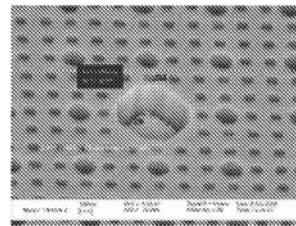
Profundidad del orificio = 500nm



Profundidad del orificio = 500nm



Profundidad del orificio = 500nm



Profundidad del orificio = 400–500nm
(Variación aleatoria)

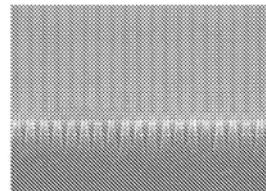


FIG. 27E
NTTAT2

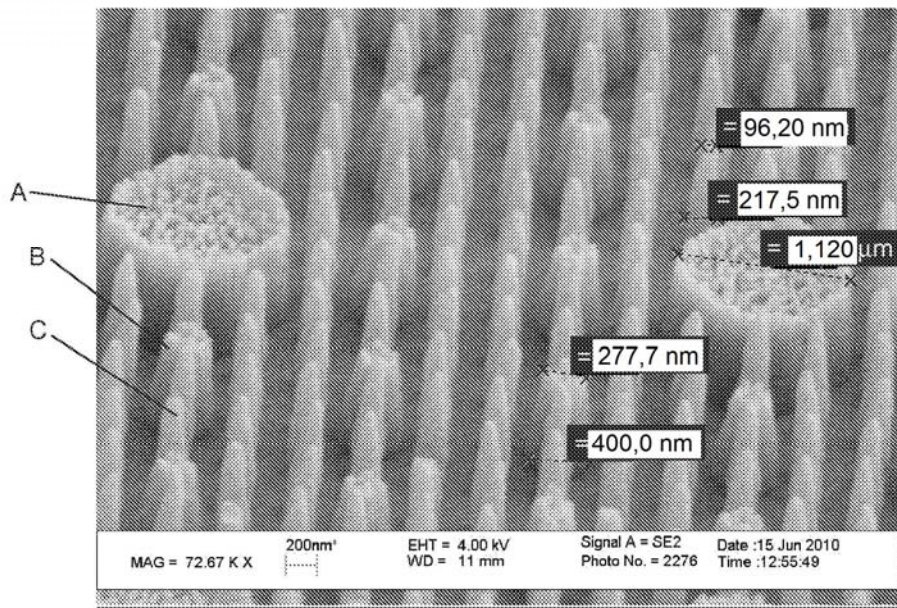
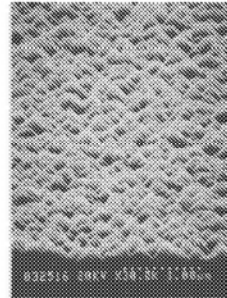


FIG. 28

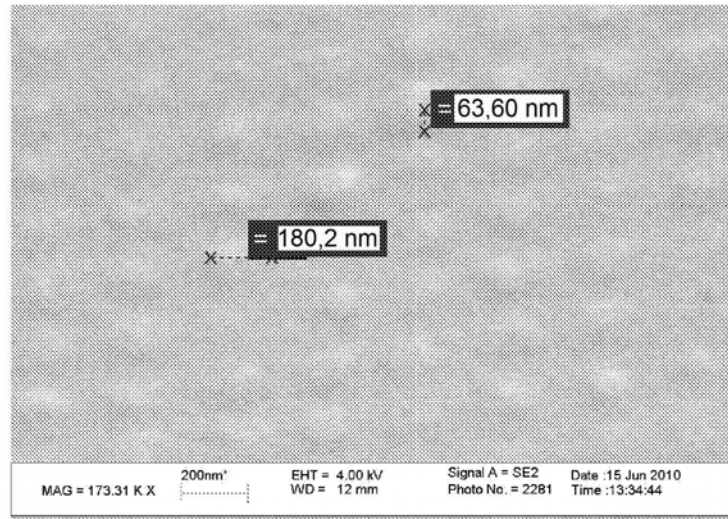


FIG. 29A

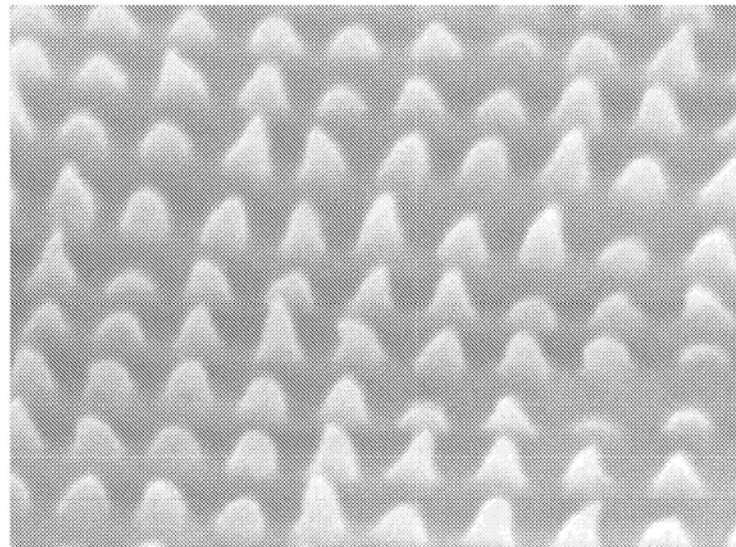


FIG. 29B

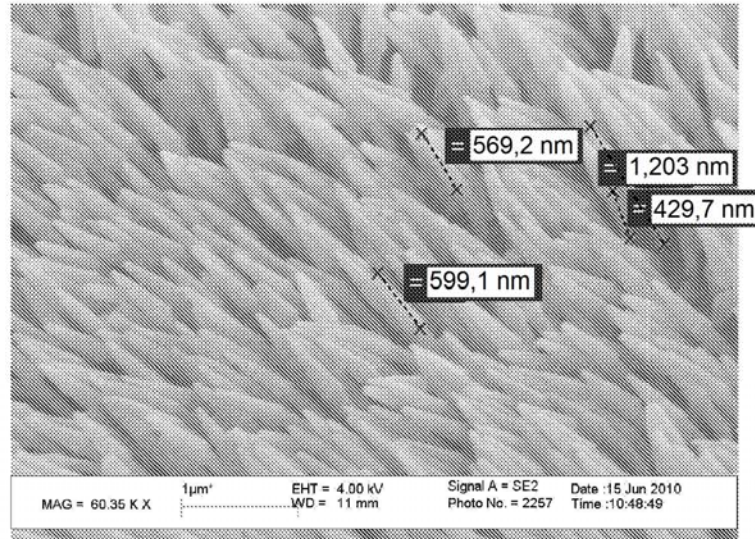


FIG. 30

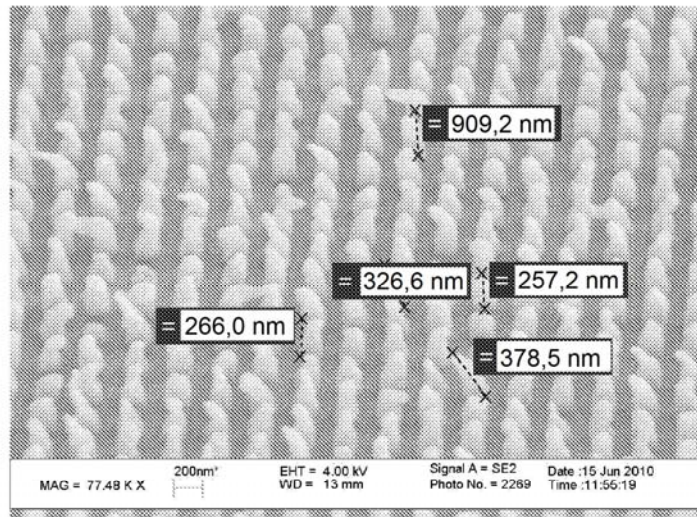


FIG. 31

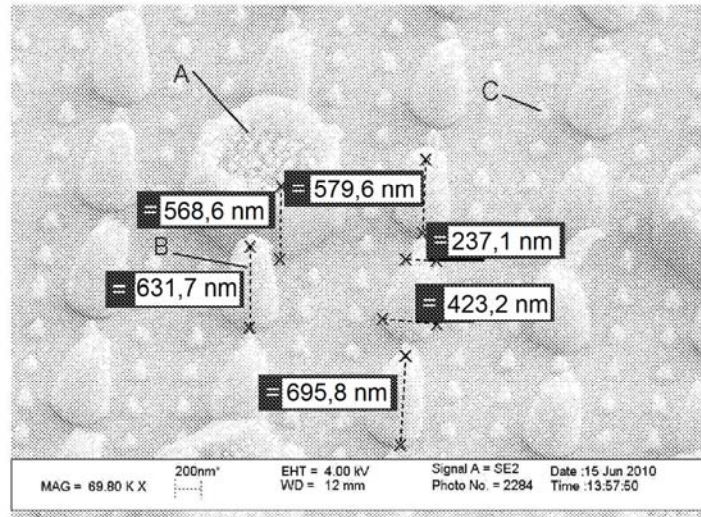


FIG. 32

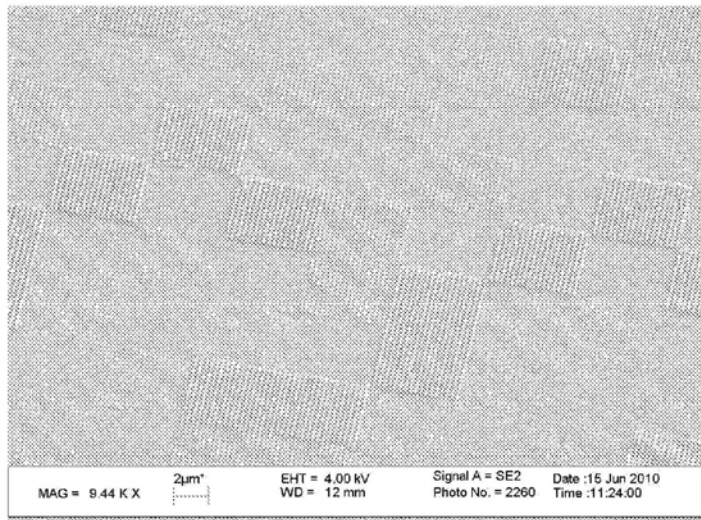


FIG. 33

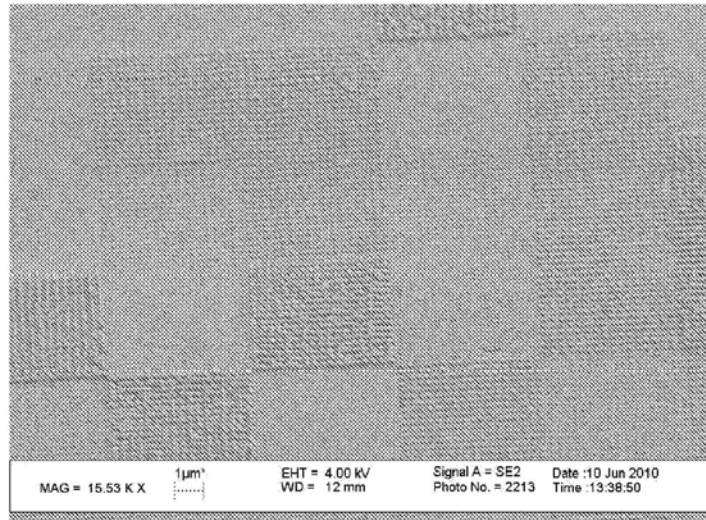


FIG. 34

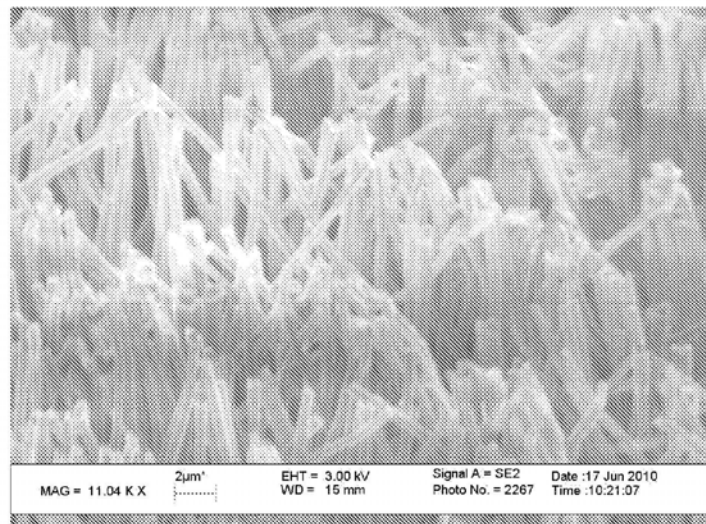


FIG. 35

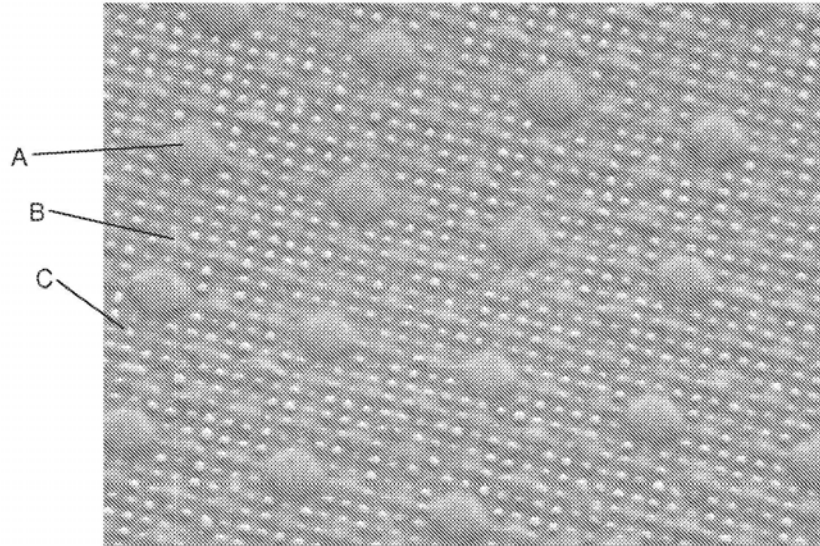


FIG. 36

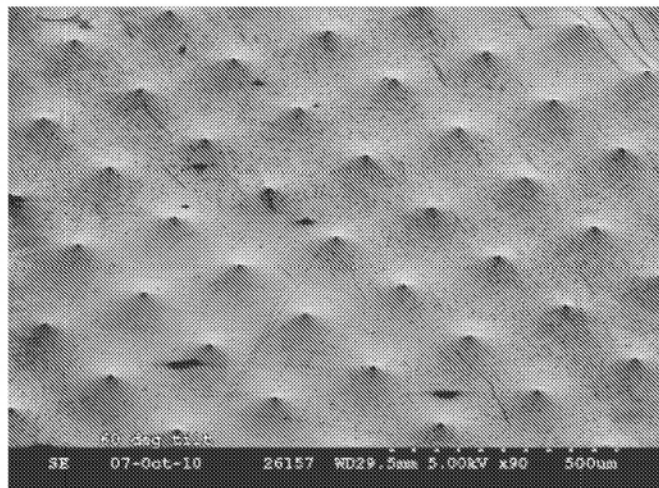


FIG. 37

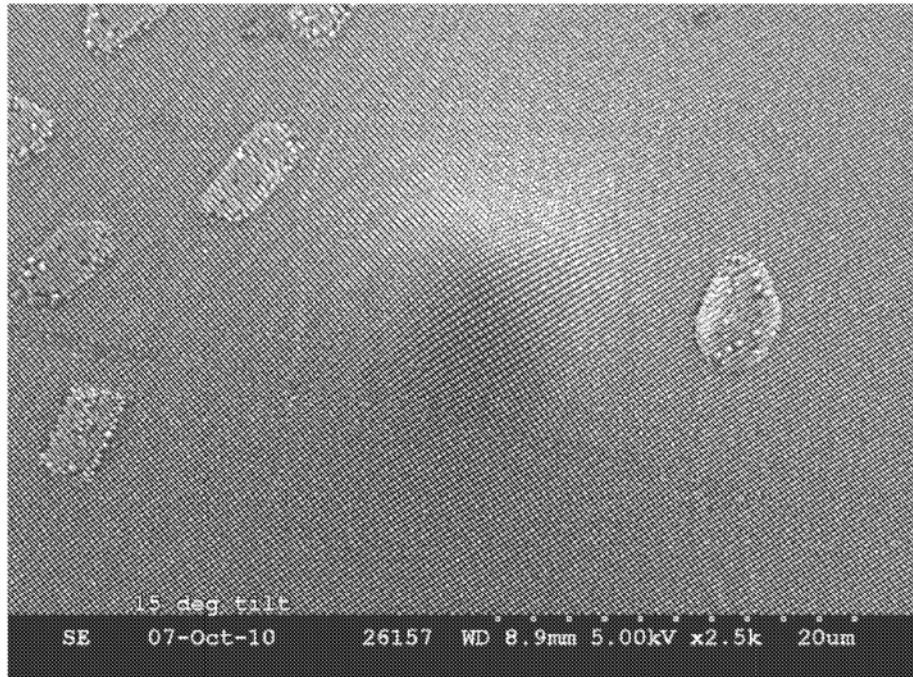


FIG. 38

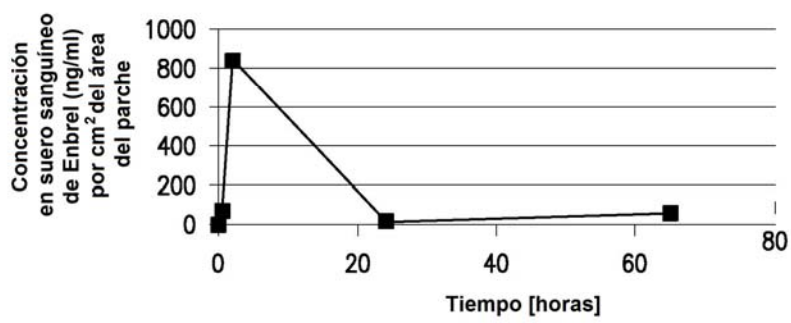


FIG. 39

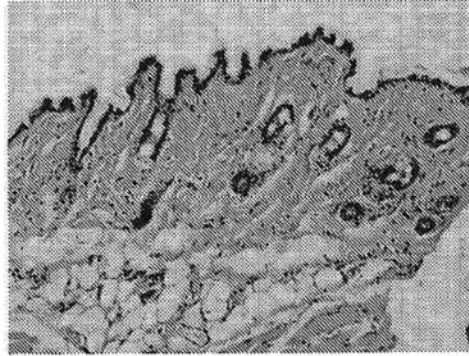


FIG. 40A

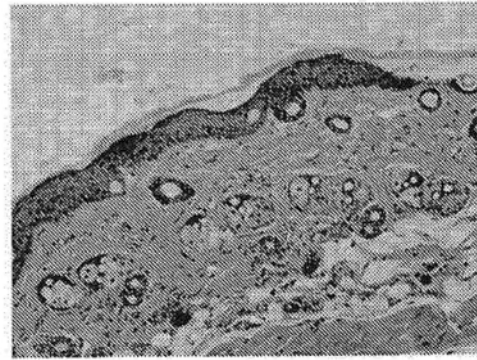


FIG. 40B

