

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 831**

51 Int. Cl.:

**D01D 5/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2016 PCT/FI2016/050170**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016 WO16151191**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2016 E 16718721 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3274491**

54 Título: **Dispositivo y procedimiento de producción de nanofibras**

30 Prioridad:

**24.03.2015 FI 20150087**

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

**20.02.2020**

73 Titular/es:

**HELSINGIN YLIOPISTO (100.0%)  
Fabianinkatu 33  
00014 Helsingin Yliopisto, FI**

72 Inventor/es:

**LAIDMÄE, IVO;  
NIEMINEN, HEIKKI;  
SALMI, ARI;  
PAULIN, TOR;  
RAUHALA, TIMO;  
FALCK, KAI;  
YLIRUUSI, JOUKO;  
HEINÄMÄKI, JYRKI y  
HAEGGSTRÖM, EDWARD**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 743 831 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo y procedimiento de producción de nanofibras.

### Campo

5 La presente invención se refiere a dispositivos de electrohilatura y a procedimientos para producir fibras y construcciones de los mismos, en particular a dispositivos de electrohilatura sin boquilla en los que las nanofibras se generan mediante el uso de ultrasonidos pulsados y/o por ráfagas.

### Antecedentes

10 La electrohilatura utiliza una diferencia de potencial eléctrico para extraer fibras finas, típicamente a micro o nanoescala, de un líquido. El proceso no requiere química de coagulación o alta temperatura para producir hilos sólidos a partir de la solución. Esto hace que el proceso sea particularmente adecuado para la producción de fibras utilizando moléculas grandes y complejas. La electrohilatura se ha utilizado para producir nanoestructuras relevantes para muchas aplicaciones. Incluyen medios de filtro, materiales compuestos, ropa protectora, dispositivos micro- y optoelectrónicos, cristales fotónicos y fotocélulas flexibles. Las aplicaciones biomédicas de las nanofibras incluyen el uso en ingeniería de tejidos y la producción de armazones, vendajes para heridas y sistemas de liberación de fármacos.

15 Una configuración estándar de electrohilatura comprende una hilera, típicamente una aguja hipodérmica, conectada a una fuente de alimentación de corriente continua de alto voltaje (5 kV a 50 kV), una bomba de jeringa y un colector conectado a tierra. Se carga una solución de polímero, sol-gel, suspensión de partículas o masa fundida en la jeringa, y este líquido es extrudido de la punta de la aguja a una tasa constante mediante la bomba de jeringa.

20 La electrohilatura estándar tiene sus inconvenientes, especialmente la obstrucción de la aguja de la jeringa. También puede ser problemático el hilado de polímeros altamente viscosos a través de una aguja de diámetro pequeño. Además, para lograr una alta tasa de producción, se requiere el uso de muchas agujas.

25 Para superar estos problemas, se han desarrollado procedimientos y dispositivos de electrohilatura sin agujas. Yarin y Zussman (Polymer, 45, 2004, pp. 2977-2980) divulgaron un sistema de dos capas, donde la capa inferior era una suspensión ferromagnética, y la capa superior era una solución de polímero. Cuando el sistema era sometido a un fuerte campo magnético, sobresalieron picos verticales de la suspensión magnética de la interfase de la capa intermedia, así como de la superficie libre de la superficie más superior de la capa de polímero. Cuando se aplicó un campo eléctrico al sistema, las perturbaciones de la superficie libre se convirtieron en sitios de inyección dirigidos hacia arriba, y las nanofibras solidificadas podrían depositarse sobre un contraelectrodo superior como en un proceso de electrohilatura ordinario.

30 Aunque el proceso de Yarin y Zussman resuelve algunos de los problemas asociados con la técnica de electrohilatura estándar, todavía tiene algunos inconvenientes. Para estabilizar el proceso, se requirió un tipo especial de contraelectrodo. Además, la topología o el tamaño de la fibra solo se pueden modificar cambiando los parámetros de electrohilatura tradicionales, como la naturaleza de la solución de hilatura por modificación química, y cambiando el voltaje. Estos son procesos típicamente lentos.

Los documentos JP 2009052171A, JP 2010216049A, CN 203096243U y CN 1986913A describen un procedimiento para electrohilar fibras de la superficie del polímero mediante la aplicación de ultrasonido para generar ondas en la superficie de un medio cargado. Al aplicar un voltaje al polímero, las fibras fueron eyectadas de las crestas de las ondas generadas en la superficie.

40 Sin embargo, la electrohilatura de una superficie de polímero sin un enfoque o direccionamiento de haz adecuado es un proceso estadístico que no proporciona control espaciotemporal sobre la fibra eyectada. El documento JP 2010216049A sugiere diversas maneras de mejorar el enfoque del ultrasonido, incluido el uso de vasos de contención con forma de paralelogramo, el ajuste del número, la dirección principal, las frecuencias y las amplitudes de la fuente de ultrasonido, y la reflexión del ultrasonido hacia un punto focal. Sin embargo, especialmente la formación controlada de fibras individuales o la formación controlada de una pluralidad de fibras sigue siendo un desafío usando campos eléctricos relativamente bajos.

### Sumario

50 La presente invención se basa en la observación de que los problemas relacionados con la formación controlada de fibras de polímeros se pueden resolver o al menos atenuar cuando la electrohilatura se realiza mediante el uso de ultrasonidos pulsados y/o con ráfagas.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para producir fibras de polímero, incluyendo el dispositivo:

- una cámara abierta para un medio polimérico,

- medios generadores de voltaje que comprenden un electrodo colocado en la cámara abierta, configurados los medios generadores de voltaje para aplicar un voltaje al medio polimérico,
- medios configurados para generar un haz de ultrasonido, comprendiendo los medios un medio de generación de señal de ultrasonido configurados para generar una señal de conducción de haz de ultrasonido que comprende al menos uno de: un pulso, una ráfaga
- un transductor de ultrasonido,
- una membrana eléctricamente aislada pero acústicamente conductora entre la cámara abierta y el transductor de ultrasonido, y
- una cámara sellada entre la membrana y los medios de generación de ultrasonido, comprendiendo la cámara un material eléctricamente aislado pero acústicamente conductor.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir fibras de polímero usando un dispositivo de electrohilatura, comprendiendo el procedimiento:

- proporcionar un medio polimérico,
- someter el medio polimérico a un haz de ultrasonido, y
- aplicar un voltaje al medio polimérico.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, la sujeción se realiza mediante el uso de un haz de ultrasonido que comprende al menos uno de: un pulso, una ráfaga, y en el que la sujeción se realiza a través de una cámara sellada que comprende material eléctricamente aislado pero acústicamente conductor, y a través de una membrana eléctricamente aislante pero acústicamente conductora.

- Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir un haz de fibras de polímero usando un dispositivo de electrohilatura que comprende una placa colectora, comprendiendo el procedimiento
- proporcionar un medio polimérico,
  - someter el medio polimérico a una pluralidad de haces de ultrasonido que comprenden al menos uno de: un pulso, una ráfaga, en donde el sometimiento se realiza a través de una cámara sellada que comprende material eléctricamente aislante pero acústicamente conductor, y mediante membrana eléctricamente aislante pero acústicamente conductora,
  - aplicar un voltaje al medio polimérico,
  - guiar la pluralidad de fibras de polímero a una ubicación sustancialmente igual en la placa colectora, y
  - hacer girar la placa colectora.

Otros objetos de la presente invención se describen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

- Las formas de realización ejemplificadoras y no limitativas de la invención, tanto en lo que respecta a las construcciones como a los procedimientos de operación, junto con los objetos adicionales y sus ventajas, se entienden mejor a partir de la siguiente descripción de realizaciones ejemplificadoras específicas cuando se leen en relación con los dibujos adjuntos.

- Los verbos "comprender" e "incluir" se usan en este documento como limitaciones abiertas que ni excluyen ni requieren la existencia de características no citadas. Las características enumeradas en las reivindicaciones dependientes acompañadas se pueden combinar mutuamente de forma libre a menos que se indique explícitamente lo contrario. Además, debe entenderse que el uso de "un" o "una, uno", es decir, una forma singular, a lo largo de este documento no excluye una pluralidad.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra un dispositivo de ejemplo, no limitante, para producir fibras de polímero de acuerdo con la presente invención.

La Figura 1B muestra un bloque del dispositivo representado en la Figura 1A.

- La Figura 2 muestra fotografías con cámara de alta velocidad (imágenes adquiridas a 238 k FPS) de la formación de fibra inducida por ráfaga de ultrasonido a partir de una protuberancia de polímero generada por ultrasonidos obtenida utilizando un dispositivo de ejemplo de acuerdo con la presente invención. (A) = protuberancia ultrasónica generada antes de la formación de la fibra. (B) = punta de protuberancia en el momento en que una ráfaga de ultrasonido (duración de ráfaga de 46  $\mu$ s) golpea la punta de la protuberancia. (C) = formación del cono de Taylor (carga de polímero -20 kV) a partir de la punta de protuberancia y (D) = fibra formada a partir del cono de Taylor.

La Figura 3 muestra ejemplos de nanofibras producidas de acuerdo con la presente invención usando diversas configuraciones (A-F), y nanofibras producidas de acuerdo con la técnica anterior (G) (imágenes SEM de nanofibras hiladas de solución acuosa de PEO al 3 % usando ultrasonido enfocado de alta

5 intensidad con tres intensidades de campo acústico diferentes). Las fibras se modificaron espacialmente cambiando la amplitud del campo de ultrasonido. Amp baja - 260 mV (+ amplificación por amplificador de potencia), Amp media - 500 mV, Amp alta - 650 mV. Distancia desde la superficie del polímero al colector 150 mm, voltaje de CC 11,3 kV. La columna de ultrasonido se generó aplicando ráfagas de sonido de 250 ciclos a una frecuencia portadora de 2,2 MHz y una frecuencia de repetición de pulsos de 150 Hz.

10 La Figura 4 muestra el grosor de nanofibras de ejemplo preparadas de acuerdo con la presente invención usando diferentes configuraciones de ultrasonido, y el grosor de las nanofibras producidas de acuerdo con la técnica anterior (diámetros promedio de nanofibras (nm,  $\pm$  SD) medidos en muestras preparadas con una aguja tradicional ES (Referencia) y ecografía modificada en amplitud ES a partir de una solución acuosa de PEO al 3 % con tres intensidades de campo acústico diferentes. Baja 1 + 2 - 260 mV (+ amplificación por amplificador de potencia), Prueba 1 + Prueba 2; Media 1+2 - 500 mV, Prueba 1 + Prueba 2; Alta 1+2 - 650 mV, Prueba 1 + Prueba 2. Distancia desde la superficie del polímero al colector 150 mm, voltaje CC 11,3 kV. La columna de ultrasonido se generó aplicando ráfagas de sonido de 250 ciclos a una frecuencia portadora de 2,2 MHz y frecuencia de repetición de pulsos de 150 Hz.

15 La Figura 5 demuestra los perfiles de liberación de fármaco a partir de las fibras poliméricas preparadas de acuerdo con la presente invención (Disolución de piroxicam a partir de nanocapas de óxido de polietileno/quitosano en agua. Las muestras se prepararon por medio de ultrasonidos de amplitud modificada ES a partir de una solución de quitosano/ óxido de polietileno /piroxicam con dos campos acústicos diferentes. USES Muestra 1 160 mV (+ amplificación por amplificador de potencia), USES Muestra 2 250 mV. Distancia desde la superficie del polímero al colector 340 mm, voltaje CC 21 kV. La columna de ultrasonido se generó aplicando ráfagas de sonido a 2,2 MHz).

20

La Figura 6 muestra imágenes de la solución de polímero sin campo eléctrico o agitación acústica (A), con agitación acústica (B) y con campo eléctrico y agitación acústica (C).

La Figura 7 muestra una fibra de ejemplo y construcciones de fibra obtenibles con la técnica presentada.

25 La Figura 8 muestra un sistema de ejemplo para preparar un apósito para heridas utilizando el procedimiento y el dispositivo de la presente invención.

### Descripción

Como se define en la presente memoria, el *cono de Taylor* es una protuberancia cónica simétrica o asimétrica, por ejemplo a partir de un baño de polímero inducido por ultrasonido y un campo eléctrico.

30 Como se define en la presente memoria, *una nanofibra* es una estructura similar a la fibra que emerge del cono de Taylor con un diámetro inferior a 1000 nm.

Como se define en la presente memoria, la *pulverización* produce segmentos cortos de nanofibras utilizando ultrasonido.

35 Como se define en la presente memoria, el *material de aislamiento eléctrico* es un material que previene un cortocircuito eléctrico entre el transductor ultrasónico y el electrodo del electrohilador. El material eléctricamente conductor tiene una conductividad preferiblemente inferior a  $10^{-8}$  S/m.

Como se define en la presente memoria, el *material conductor acústico* es un material que permite el paso de ultrasonido empleado sin una atenuación significativa. El material de conducción acústica tiene una atenuación preferiblemente inferior a 10 dB/cm.

40 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un dispositivo de electrohilatura . Un dispositivo de acuerdo con una realización de ejemplo no limitante se muestra en las figuras 1A y 1B. El dispositivo de electrohilatura de ejemplo incluye

45 

- una cámara (101) abierta para un medio (110) polimérico, incluyendo la cámara abierta una pared (101a) lateral, y preferiblemente medios (104) para suministrar y/o hacer circular el medio polimérico a la cámara abierta a través de un canal (105) de entrada y un canal (107) de salida,

- medios configurados para generar un haz (129) de ultrasonido, los medios que incluyen un medio (113) de generación de señal de ultrasonido y un medio de transducción de ultrasonido, tal como un transductor (114) de ultrasonido,

50 

- medios generadores de voltaje que incluyen un electrodo (108) colocado en la cámara abierta, los medios generadores de voltaje configurados para aplicar un voltaje al medio polimérico, y

- una membrana eléctricamente aislada pero acústicamente conductora entre la cámara abierta y el transductor de ultrasonido.

El traductor de ultrasonido se ubica de manera que el haz de ultrasonido somete el medio polimérico a través de la membrana eléctricamente aislante.

De acuerdo con la invención, los medios de generación de señal de ultrasonido del dispositivo están configurados para producir un haz de ultrasonido que comprende al menos un pulso o una ráfaga. No se excluye la presencia de ondas continuas. Cuando el dispositivo está en funcionamiento, el haz de ultrasonido que somete al medio polimérico puede incluir una o más ráfagas, uno o más pulsos y una ventana de tiempo que incluye ondas de ultrasonido continuas.

El haz de ultrasonido está configurado para generar una protuberancia (125) del polímero desde la superficie del polímero (106).

Los medios de generación de voltaje configurados para aplicar un voltaje a la protuberancia (125) de modo que se forma un cono (118) de Taylor a partir de la protuberancia, y la fibra (119) de polímero se expulsa de la punta del cono de Taylor.

La Figura 2 muestra la formación de fibra inducida por ráfaga de ultrasonido a partir de una protuberancia de polímero generada por ultrasonidos de un medio polimérico generado por un dispositivo de ejemplo de acuerdo con la presente invención (fotografías de cámara de alta velocidad; imágenes adquiridas a 238 k FPS). En la figura, la leyenda de la figura (A) indica una protuberancia ultrasónica generada antes de la formación de la fibra específica (es decir, la protuberancia que se muestra en ella es el resultado de la exposición al ultrasonido enfocado anterior), la leyenda de la figura (B) indica la punta de la protuberancia en el momento en que una ráfaga de ultrasonido (duración de la ráfaga 46  $\mu$ s) impacta la punta de la protuberancia, la leyenda de la figura (C) indica la formación del cono de Taylor (carga de polímero 20 kV) desde la punta de la protuberancia, y la leyenda de la figura (D) indica la fibra formada a partir del cono de Taylor. Por el contrario, al utilizar únicamente ultrasonido continuo, la carga utilizada en el experimento que se muestra en la figura 2 no puede iniciar la formación de fibra con el voltaje relativamente bajo de 20 kV y una distancia similar desde el colector a la protuberancia inducida por ultrasonido. El uso de una carga más alta a su vez, limita el control de la formación de fibras al generar violentas salpicaduras de polímeros que degradan la matriz de fibras producidas.

La función principal de la membrana (103) es separar el medio polimérico y el transductor de ultrasonido. La membrana debe ser sustancialmente aislada eléctricamente para evitar averías eléctricas, por ejemplo cortocircuitos. Un ejemplo de membrana es una membrana de Mylar, es decir, una película de tereftalato de polietileno (PET).

De acuerdo con una realización preferible, el dispositivo comprende una cámara (102) sellada llena de un material (109) eléctricamente aislante pero acústicamente conductor colocado entre la membrana y el transductor de ultrasonido. El material en la cámara (102) sellada debe estar sustancialmente aislado eléctricamente para evitar averías eléctricas, por ejemplo, cortocircuitos. Además, el material debe ser acústicamente conductor (baja absorción de ultrasonido y dispersión). Cuando la membrana que separa la cámara sellada y el polímero es plana y gruesa, la velocidad del sonido en el material eléctricamente aislado y acústicamente conductor debe ser cercana a la del medio polimérico, para evitar el desenfoque del haz de ultrasonido. Alternativamente, la membrana podría curvarse concéntricamente con un transductor de ultrasonido de enfoque. En este último caso, la velocidad del sonido en los materiales entre el polímero y el transductor no necesita ser similar a la del polímero. Un ejemplo de un material adecuado eléctricamente aislante y acústicamente conductor con una velocidad de sonido cercana a muchos polímeros acuosos es el aceite mineral. Otro ejemplo de un material adecuado es polímero epoxi sólido. El sellado, a su vez, evita que el material se mueva y evita que se formen burbujas de aire dentro del material.

Cuando la cámara sellada está presente, el haz de ultrasonido está configurado para someter el medio polimérico a través del material en la cámara sellada y la membrana.

De acuerdo con una realización, el dispositivo incluye medios (127) configurados para hacer circular y/o cambiar el material (109) en la cámara (102) sellada. Los medios de ejemplo incluyen dos o más tubos por bomba. La ventaja de esta realización es que cuando el material es líquido, se puede cambiar fácilmente si es necesario, por ejemplo. Cuando se cambian las propiedades del medio polimérico. Los medios (127) también pueden incluir medios para calentar y/ o enfriar el material.

Para el control de las propiedades de una sola fibra (diámetro, topología, longitud, porosidad y morfología controlados), se pueden aplicar enfoque geométrico ajustado y un haz de ultrasonido controlado espaciotemporalmente (estable o dinámico), (por ejemplo, frecuencia única, mezcla de frecuencias, generación superior/sub-armónica, generación de onda de choque, onda en ráfaga o continua). Se requiere que el haz alcance el medio polimérico y genere una protuberancia preferiblemente mediante al menos uno de fuerza de radiación acústica, transmisión acústica, cavitación o modificación fisicoquímica del polímero (por ejemplo, tensión superficial, estado del polímero en medio polimérico, viscosidad, estado reológico, temperatura, densidad y presión). Es preferible el enfoque estrecho del haz para generar una protuberancia estrecha (diámetro de la punta <1 mm) y alta (altura >2 mm), que es una necesidad para generar un cono de Taylor y una eyección de fibra bajo campos eléctricos bastante bajos, es decir,  $\delta$  k 1 kV/cm. Se prefieren haces de ultrasonido en ráfagas con baja frecuencia de repetición de 100-300 Hz para iniciar la expulsión de la fibra bajo campos eléctricos de  $\delta$  1 kV/cm.

Preferiblemente, el dispositivo incluye una placa (111) colectora conectada a tierra o cargada eléctricamente, y más preferiblemente también unos medios (115) de manipulación de la placa colectora configurados para mover la placa colectora en las direcciones ortogonales x, y, y z. Unos movimientos de ejemplo son la traslación y la rotación.

5 El colector puede ser cualquier colector a tierra o cargado. La forma del colector puede diferir de la de un disco o una placa, y puede ser, por ejemplo, cónica o en forma de cuña. También puede ser estacionario, de traslación, balanceante, tambaleante o girar a lo largo/alrededor de uno o muchos ejes mediante un medio (115) de manipulación de colector, como un actuador, por ejemplo husillo o bobina. El movimiento del colector puede sincronizarse con la excitación ultrasónica. La superficie del colector puede estar modulada por una onda acústica, por ejemplo ondas superficiales, ondas de membrana, resonancias.

10 Los medios de generación de ultrasonidos están configurados para provocar una protuberancia (125) en la superficie superior del medio polimérico y, por lo tanto, para formar, junto con el campo CC, un cono (118) de Taylor. Los medios de generación de ultrasonidos incluyen uno o más elementos (114) transductores activos y uno o más generadores (113) de señales, y opcionalmente también controladores de fase. De acuerdo con una realización preferible, los medios de generación de ultrasonido incluyen un generador (113) de señal configurado para producir  
15 señales codificadas preferiblemente independientes, es decir, señales cuya amplitud, fase y frecuencia instantáneas se alteran temporalmente de manera predeterminada, que son dirigidas al transductor (114). El mismo efecto técnico se puede obtener usando un multiplexor, de modo que solo se requiere un generador de señal. De acuerdo con otra realización, los medios de generación de ultrasonido incluyen un amplificador (116) de potencia configurado para amplificar la señal electrónica dirigida al transductor, preferiblemente a través de un circuito (117) de adaptación de impedancia que maximiza la transferencia de potencia al transductor, así como evita la distorsión de la señal de  
20 marcha. El amplificador (116) de potencia y el circuito (117) de adaptación de impedancia no se muestran en los dibujos.

De acuerdo con una realización particular, el dispositivo de acuerdo con la presente invención incluye una pluralidad de medios generadores de ultrasonidos configurados para sobresalir del medio polimérico y, por lo tanto, para  
25 formar una pluralidad de protuberancias en la superficie superior del medio polimérico, y medios generadores de voltaje que incluyen un electrodo colocado en la cámara abierta, estando configurados los medios generadores de voltaje para aplicar un voltaje a las puntas de las protuberancias del medio polimérico de manera que con la ayuda de los medios generadores de voltaje, se forman una pluralidad de conos de Taylor, y se expulsa una pluralidad de fibras de polímero desde la punta de los conos de Taylor. De acuerdo con esta realización, el dispositivo incluye además medios configurados para guiar la pluralidad de fibras de polímero a una ubicación sustancialmente igual en la placa colectora que puede girar.  
30

De acuerdo con una realización, los medios de generación de señal incluyen medios que están configurados para modificar el voltaje del transductor, para modificar la duración de la ráfaga/pulso del transductor, para modificar la frecuencia de repetición del pulso del transductor, para modificar el contenido de frecuencia del transductor, para  
35 modificar la linealidad/no linealidad acústica de la señal del transductor y/o modificar las características de la señal del transductor. Características de ejemplo de la señal son sinusoidal, diente de sierra, cuadrada, latigazo, señal codificada, ruido.

De acuerdo con una realización, la hilatura se realiza utilizando ráfagas de tono o señales continuas o señales codificadas con frecuencias de kHz a THz, preferiblemente de aproximadamente MHz y lo más preferiblemente de aproximadamente 2 MHz. Las amplitudes pueden variar desde unos pocos Pa a GPa, más preferiblemente de 100 kPa a pocos MPa. Preferiblemente, la modulación de amplitud es una ráfaga de tono sinusoidal de 10-500 ciclos con una frecuencia de repetición de pulso (PRF) de 0,01-100.000 Hz, más preferiblemente de 100-300 Hz. La PRF tiene un efecto en la facilidad con que se inicia el evento de hilatura. Se prefiere una PRF de 100-300 Hz y una altura de fuente de 1-5 mm para iniciar la hilatura. La onda continua se puede aplicar después de que se haya iniciado la  
40 hilatura.  
45

De acuerdo con una realización, el dispositivo incluye además medios para la excitación paramétrica acústica, es decir, la mezcla de frecuencia acústica, o por modulación de amplitud, como una manera de permitir la modulación de baja frecuencia de un punto cerca de la punta del cono de Taylor desde el interior.

De acuerdo con una realización, el dispositivo incluye además medios (120b) de generación de CA/CC configurados para guiar la fibra de polímero hacia la placa (111) colectora. Un medio de generación de CC de ejemplo es un electrodo de CA/CC tal como un conductor recto.  
50

De acuerdo con otra realización, el dispositivo de acuerdo con la presente invención incluye además medios magnéticos, de campo eléctrico, acústicos y/u ópticos configurados para modular externamente la punta del cono de Taylor, preferiblemente en la cima de la fuente (126) formada en el punto focal. El cono de Taylor puede ser  
55 simétrico o asimétrico.

De acuerdo con una realización preferible, todas las características funcionales del dispositivo, incluyendo la cámara (102) sellada, la cámara (101) abierta, la membrana (103), el colector (111) y los medios (115) opcionales de manipulación de la placa colectora, y los medios (120b) de generación de CA/CC, están ubicados dentro de una

cámara (112) climática. Esto simplifica el control y la regulación de las propiedades fisicoquímicas de la fibra de polímero preparada con el dispositivo.

De acuerdo con una realización, el dispositivo de acuerdo con la presente invención incluye medios (123) configurados para controlar la temperatura, HR, pH y atmósfera para regular las propiedades deseadas del medio polimérico, el material de la cámara sellada y la atmósfera por encima de la cámara abierta. De acuerdo con otra realización, el dispositivo incluye además medios configurados para eliminar burbujas de aire del medio polimérico y/o el material en la cámara sellada.

De acuerdo con otra realización, el dispositivo de acuerdo con la presente invención incluye medios (120) de generación de imágenes con una trayectoria (124) óptica/acústica hacia la muestra de la cual se van a generar imágenes, configurada para generar imágenes del cono (118) de Taylor y/o la fibra (119) de polímero.

De acuerdo con una realización preferible, los medios de generación de imágenes están configurados para tomar imágenes individuales o una secuencia de ellas del cono de Taylor y de al menos parte de la fibra eyectada. De acuerdo con otra realización, el dispositivo incluye una pluralidad de medios de generación de imágenes con diferentes puntos de vista para permitir la producción de una imagen 3D del cono de Taylor y la fibra eyectada, por ejemplo mediante el uso de espejos o prismas y un sensor de imágenes. Esto permite un mejor control de los modos vibratorios asimétricos y microvórtices en el cono de Taylor. De acuerdo con una realización, se obtiene una vista de múltiples ángulos utilizando un medio de generación de imágenes que incluye superficies reflectantes y divisores de haz. De acuerdo con otra realización, los medios de generación de imágenes incluyen un polarizador configurado para afinar las imágenes y para determinar los campos de tensión internos en la fibra de polímero.

La generación de imágenes (imagen individual y secuencia de imágenes) puede llevarse a cabo mediante cualquier técnica adecuada capaz de obtener información sobre el cono de Taylor. Ejemplos incluyen, entre otros, microscopía óptica, microscopía de fluorescencia, imágenes UV, espectroscopía Raman, interferometría, difracción y dispersión dinámica de la luz. Las técnicas de generación de imágenes son conocidas, y los dispositivos de generación de imágenes adecuados están disponibles comercialmente o se pueden personalizar de forma relativamente sencilla para satisfacer las necesidades presentes. De manera similar, existe un software de captura y análisis de imágenes que se puede personalizar para las necesidades presentes. La generación de imágenes puede basarse en iluminación directa, retroiluminación o autoiluminación. Las imágenes obtenidas del dispositivo de generación de imágenes se almacenan en una unidad de análisis, *por ejemplo*, un ordenador, donde se analizan utilizando el software y los algoritmos adecuados para determinar la forma del cono de Taylor y las propiedades de la fibra en eyección. El análisis depende de la técnica de generación de imágenes ya que el origen de la radiación registrada puede ser diferente. En el caso de la microscopía óptica, cada una de las imágenes comprende una micrografía o un conjunto de micrografías del cono de Taylor o la fibra de expulsión en diferentes etapas del proceso de fabricación. En una realización, el procesamiento de imágenes comprende determinar el tamaño de la proyección del cono de Taylor y la nanofibra, trenzas de nanofibras. El procesamiento se basa, por ejemplo en áreas de superficie de sección transversal a partir de imágenes sucesivas. El procesamiento también permite determinar la presencia de salpicaduras en función de la proyección de imágenes sucesivas, y determinar la presencia de ondas superficiales en el cono de Taylor en función de las imágenes sucesivas.

De acuerdo con una realización, el cálculo de las propiedades deseadas del cono de Taylor y la fibra eyectada se lleva a cabo en tiempo real a medida que la generación de imágenes avanza con base en los datos obtenidos hasta ese momento. El resultado puede ser una aproximación burda al principio y hacerse más preciso a medida que haya más datos disponibles (por ejemplo, filtración bayesiana). El análisis de datos también puede ser iterativo y se puede realizar una reconstrucción 3D con información topológica y morfológica a partir de los datos de la imagen. De acuerdo con otra realización, el cálculo de las propiedades del cono y la fibra de Taylor se realiza solo después de que el proceso de fabricación haya alcanzado un punto predefinido, después de lo cual el proceso finaliza o continúa. De acuerdo con otra realización, el cálculo de las propiedades de cono o fibra de Taylor deseadas se realiza de manera pronosticada, pronosticando el estado futuro del cono y la fibra para permitir el control anticipativo del proceso (por ejemplo, el control estocástico para hacer fibras o trenzas de fibra de calidad más uniforme o construcciones de fibra de calidad más uniforme. El enfoque también se puede utilizar para hacer construcciones de fibra con especificaciones más estrictas.

Para el control de retroalimentación de la fibra polimérica producida, el dispositivo incluye además un medio óptico, como una cámara estroboscópica o de alta tasa de fotogramas. De acuerdo con otra realización, el dispositivo incluye además software y firmware configurados para controlar uno o más de los siguientes: nivel de superficie de polímero libre, forma del cono de Taylor, vector de eyección, estabilidad del apuntamiento del vector de expulsión, presencia de salpicaduras de polímero, grosor de la fibra y gradientes de material en la fibra o trenzas de fibra, y ausencia de hilado. El control de retroalimentación puede o no usar bases de datos de imágenes para la recuperación de imágenes con base en contenido y comparaciones de similitud.

De acuerdo con una realización, los medios de generación de imágenes están configurados para tomar una sola imagen o una secuencia de imágenes del cono de Taylor y al menos de parte de la fibra eyectada. De acuerdo con otra realización, el dispositivo incluye una pluralidad de medios de generación de imágenes con diferentes puntos de vista para permitir la producción de una imagen 3D del cono de Taylor y la fibra eyectada o la trenza de fibra. Esto

5 permite un mejor control de los modos vibratorios asimétricos y microvórtices en el cono de Taylor. De acuerdo con una realización, se obtiene una vista de múltiples ángulos utilizando un medio de generación de imágenes que incluye superficies reflectantes y divisores de haz. De acuerdo con otra realización, los medios de generación de imágenes incluyen un polarizador configurado para afinar las imágenes y para determinar los campos de tensión internos en la fibra de polímero.

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir fibras de polímero usando un dispositivo de electrohilatura. Un dispositivo de ejemplo adecuado para el procedimiento incluye

- una cámara (101) abierta que incluye una pared (101a) lateral,
- un medio de generación de haz de ultrasonido,

10 - medios generadores de voltaje que incluyen un electrodo colocado en la cámara abierta, y

- una membrana (103) eléctricamente aislante, pero acústicamente conductora entre la cámara abierta y la cámara sellada,

El procedimiento incluye pasos de:

- proporcionar un medio polimérico a la cámara (101) abierta,

15 - someter el medio polimérico a través de la membrana de aislamiento eléctrico a un haz de ultrasonido, y

- aplicar un voltaje al medio polimérico.

De acuerdo con una realización preferible, el procedimiento incluye también recoger la fibra de polímero.

De acuerdo con el procedimiento, el haz de ultrasonido incluye al menos uno de: un pico, una ráfaga.

20 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, la ráfaga o pulso de ultrasonido genera una protuberancia en la superficie superior del medio polimérico ubicado en la cámara abierta. Es preferible que la ráfaga o el pulso de ultrasonido sea tan fuerte que la punta de la protuberancia esté por encima del borde superior de las paredes de la cámara abierta. Esto asegura un campo eléctrico estable entre la punta de la protuberancia y el objetivo al disminuir los efectos de las paredes en el campo eléctrico de CC-.

25 De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se aplica un voltaje al medio polimérico utilizando un electrodo ubicado en la cámara abierta y dentro del medio polimérico. El voltaje está preferiblemente entre 5 kV y 50 kV. Esto forma un cono de Taylor y, por lo tanto, la expulsión de una fibra de polímero desde la punta del cono de Taylor. De acuerdo con el procedimiento, la fibra de polímero eyectada se recoge en un colector conectado a tierra o cargado que es plano, cónico o de cualquier otra forma geométrica. Los colectores son conocidos en la técnica.

30 El uso del ultrasonido permite alternar entre los modos de no hilar, hilar y pulverizar de manera intermitente y rápida. En una implementación, se caracteriza por emplear un transductor piezocerámico enfocado en el cual varios sectores, preferiblemente 16, han sido grabados para permitir ultrasonido enfocado de fase controlada. Usando la construcción de matriz de fase anular, el ángulo de la punta y la simetría del cono de Taylor se pueden ajustar dinámicamente y se puede introducir vorticidad en el cono para hacer que la fibra extrudida sea helicoidal.

35 De acuerdo con una realización preferible, el cono de Taylor, especialmente la punta del cono de Taylor y/o la parte laminar de la superficie superior del medio polimérico, están modulados por un modulador externo, de modo que la conformación y/o la forma de la fibra de polímero en eyección se controla y sintoniza de acuerdo con las necesidades. Modulaciones de ejemplo son la modulación magnética, de campo eléctrico, acústica, térmica y óptica.

40 De acuerdo con otra realización, el procedimiento de acuerdo con la presente invención incluye además guiar la fibra de polímero eyectada de la punta del cono de Taylor mediante un campo eléctrico externo CC y recoger la fibra en un colector conectado a tierra o cargado.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación se refiere a un procedimiento para producir fibras de polímero usando un dispositivo de electrohilatura. Un dispositivo de ejemplo adecuado para el procedimiento incluye

- una cámara (101) abierta,
- un medio de generación de haz de ultrasonido,

45 - medios generadores de voltaje que incluyen un electrodo colocado en la cámara abierta, y

- una membrana (103) eléctricamente aislante, pero acústicamente conductora entre la cámara abierta y la cámara sellada, y

- una placa (111) colectora,



El procedimiento incluye pasos de:

- proporcionar un medio polimérico a la cámara abierta,
- someter el medio polimérico a una pluralidad de haces de ultrasonido que comprenden al menos uno de: un impulso, ráfaga, a fin de que se forme una pluralidad de protuberancias en una superficie del medio polimérico,
- 5 - aplicar un voltaje al medio polimérico para que se forme una pluralidad de conos de Taylor en las protuberancias, y se expulsen fibras de polímero desde la punta de los conos de Taylor,
- guiar la pluralidad de fibras de polímero a una ubicación sustancialmente idéntica en la placa colectora, y
- rotar la placa recolectora de manera que se forme una trenza que comprende la pluralidad de fibras de polímero.

10 De acuerdo con una realización preferible, el medio polimérico es líquido. De acuerdo con otra realización preferible, el medio polimérico incluye dos o más polímeros, uno o más disolventes y/o uno o más sustratos, tales como entidades químicas o biológicas. El solvente hace que el medio polimérico sea menos viscoso y ayuda a incorporar uno o más sustratos en la construcción recolectada del polímero. Sustratos de ejemplo son moléculas de fármacos, moléculas de profármacos, moléculas candidatas de fármacos, nanopartículas, partículas de oro, tales como nanopartículas de oro, células, virus, bifosfonatos, esteroides, proteoglicanos, colágeno y factores de crecimiento.

15 De acuerdo con otra realización, el sustrato se selecciona de moléculas de fármaco, partículas de oro, virus y células.

Los materiales biológicamente activos que pueden ser de interés para la tecnología incluyen analgésicos, antagonistas, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiangina, agentes antiaritmicos, antibióticos (incluidas las penicilinas), anticolinesteroles, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, antigonadotropinas, antihistamínicos, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, agentes antipsicóticos, agentes inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivíricos, agentes antifúngicos, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, beta-adrenérgicos, agentes y productos agentes contra el cáncer, agentes cardiocoinotrópicos, medios de contraste, corticosteroides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), diuréticos, dopaminérgicos

20 (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunosupresores e inactivo, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpaticomiméticos, calcitonina tiroidea y bifosfonatos, prostaglandinas, radiofármacos, hormonas sexuales (incluidos los esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vasodilatadores, agentes bloqueadores de neuronas, agentes anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, vitaminas y xantinas.

30 Medicamentos de ejemplo adecuados para la presente tecnología son entacapona, esomeprazol, atorvastatina, rabeprazol, piroxicam y olanzapina. Un medicamento de ejemplo es piroxicam (4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida 1,1-dióxido).

Las fibras producidas de acuerdo con el presente procedimiento tienen típicamente un diámetro de 5 a 1.000 nm, preferiblemente de aproximadamente 100 nm. Las trenzas de nanofibras son más grandes. Fibras de ejemplo obtenibles mediante el procedimiento de la presente invención se muestran en la figura 7. La fibra producida puede incluir nanopartículas, iguales o diferentes, como sustratos.

35

Las fibras de polímero producidas de acuerdo con el procedimiento de la presente divulgación pueden ser sólidas o contener inclusiones. La fibra puede ser homogénea o puede contener gradientes y/o estructuras fractales. Si se incorporan materiales biológicos, como células vivas, a la fibra polimérica, el polímero se selecciona de modo que las células puedan sobrevivir en la fibra de polímero. De acuerdo con otra realización, la fibra polimérica se selecciona de manera que la fibra cambie las propiedades de las células según se requiera. El polímero también puede seleccionarse de manera que sea biológicamente reabsorbible.

40

De acuerdo con otra realización, el procedimiento incluye además tomar una o más imágenes del cono de Taylor y/o la fibra o trenza de fibra eyectada, y almacenar y/o analizar las imágenes. El almacenamiento de las imágenes es útil, especialmente en aplicaciones farmacéuticas donde se requiere control de calidad y verificabilidad postproducción. Además, el análisis permite detectar posibles defectos estructurales en la construcción recolectada y ajustar en línea los parámetros de fabricación durante la formación de fibra de polímero.

45

La Figura 3 muestra ejemplos de nanofibras (A-F) producidas utilizando una solución acuosa de óxido de polietileno (PEO) al 3 % como polímero medio y alto (650 mV, generado por el generador (113) de señal y luego amplificado por el amplificador (116) de potencia, amplitud de ultrasonido media (500 mV), y baja (260 mV) según el procedimiento y el dispositivo de la presente divulgación. La fibra (G) se produce utilizando un instrumento de hilado con aguja de acuerdo con la técnica anterior.

50

Como es evidente en la figura 3A-F, la forma de la fibra se puede sintonizar en función de la amplitud del ultrasonido. Las columnas representan dos experimentos paralelos que demuestran la repetibilidad del procedimiento. Esto es una ventaja, especialmente cuando se preparan fibras para aplicaciones médicas y

55

farmacéuticas. El grosor medio de las fibras se muestra en la Figura 3. Los resultados demuestran que la topología de las fibras se modificó al cambiar la amplitud del campo de ultrasonido.

5 Como se muestra en los resultados de la Figura 3, al modificar la altura de la columna (125) ultrasónica por medio del voltaje de activación, se pueden modificar las propiedades, por ejemplo, el grosor medio o la variación de grosor, de la fibra producida. El voltaje a través del transductor (114) se puede controlar (122) en función del tiempo con gran precisión ( $\mu$ s a ms). Por lo tanto, las propiedades de la fibra se pueden modificar a lo largo de la fibra con alta resolución. Combinando esto con la manipulación (115, 120b) externa, se puede controlar la construcción de fibra (128) producida en tiempo y espacio, equivalente a la impresión 3D, pero a escala micro. Además, el tamaño de la "boquilla" sin masa se puede controlar en el tiempo, lo que no es posible con los enfoques de impresión 3D basados en boquillas.

10 La Figura 4 muestra el grosor de las nanofibras de ejemplo preparadas de acuerdo con la presente invención usando diferentes ajustes de ultrasonido y el grosor de una nanofibras producidas de acuerdo con la técnica anterior. Los valores medios representan el espesor promedio de las muestras de fibra presentadas en la Figura 3 y SD representa la distribución respectiva. El resultado muestra que el valor del grosor medio se puede modificar con diferentes intensidades de campo acústico que demuestran una modificación no química de la topología de la fibra. Las distribuciones de grosor reflejan la heterogeneidad topológica de las fibras que se observa en la Figura 3.

15 En la Figura 6A-C se muestra una imagen de ejemplo de la superficie superior del medio polimérico. La Figura 6A muestra la situación en la que el medio polimérico no es sometido a ultrasonido ni a campo eléctrico. La Figura 6B muestra la situación cuando el medio polimérico se somete a ultrasonido y, por lo tanto, se forma una protuberancia. 20 En la Figura 6C, el medio polimérico se somete a ultrasonido y un campo eléctrico. Como se ve, se forma un cono de Taylor y se expulsa fibra de polímero desde la punta del cono de Taylor (fuente acústica).

De acuerdo con una realización preferible, un sustrato tal como una molécula de fármaco se incorpora a la fibra polimérica. Esto se realiza utilizando un medio polimérico que incluye el sustrato, como una molécula de fármaco, en el procedimiento de la presente divulgación.

25 De acuerdo con una realización, se prepararon fibras de quitosano/PEO que incluyen piroxicam usando el procedimiento y el dispositivo de acuerdo con la presente divulgación. La disolución de piroxicam en medios de agua de las fibras de quitosano/PEO de varios diámetros se muestra en la figura 5.

30 El perfil de liberación de sustancias de las fibras se puede alterar, por ejemplo incrustando nanoburbujas o nanopartículas absorbentes de luz (por ejemplo, oro o moléculas orgánicas controladas por luz) en las fibras y aplicando agitación externa, por ejemplo aplicando sonido o luz. Esta versión podría ser activada por el entorno, por ejemplo pH, enzimas y temperatura para la liberación controlada en un sitio deseado.

35 El dispositivo y el procedimiento de la presente invención son adecuados para la preparación de apósitos para heridas y tiritas. De acuerdo con una realización preferible, el apósito para heridas (o la tiritita) incluye preferiblemente un medicamento que mejora la cicatrización de la herida. En la figura 8 se muestra un sistema de ejemplo. Por consiguiente, se proporciona un medio polimérico que incluye una molécula (701) de fármaco deseada en la cámara abierta del dispositivo de acuerdo con la presente invención. Luego se permite que el haz (705) de ultrasonido genere una protuberancia en la superficie del medio polimérico, y al aplicar un voltaje al medio polimérico, se forma un cono (706) de Taylor a partir de la protuberancia, y se forma una construcción (702) de fibra polimérica es eyectada de la punta del cono de Taylor. La construcción es guiada hacia la herida (703) para formar un apósito (704) para heridas.

El dispositivo puede ser de mano y puede ser usado en hospitales en la cama del paciente o por el paciente en casa o en el campo, por ejemplo vendas para heridas hechas en casa, tiritas, o escayolaPARRR75, todos con o sin fármacos.

45 De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a un producto de programa informático que incluye instrucciones ejecutables por ordenador para controlar un procesador programable para examinar el cono de Taylor y/o una fibra eyectada en la que el programa está adaptado para evaluar los datos obtenibles mediante un procedimiento de acuerdo con la presente invención. El producto de programa de ordenador puede implementarse con uno o más circuitos, cada uno de los cuales puede ser un circuito de procesador programable provisto con el software apropiado, un procesador de hardware dedicado, por ejemplo un circuito integrado "ASIC" específico de la aplicación, o un procesador de hardware configurable, por ejemplo una matriz de puerto de campo programable "FPGA".

De acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a una fibra de polímero, que comprende un sustrato, obtenible mediante un procedimiento que usa un dispositivo de electrohilatura de la presente invención, comprendiendo el procedimiento

- 55
- proporcionar un medio polimérico que comprende un sustrato.
  - someter un haz de ultrasonido que comprende al menos un pulso o una ráfaga al medio polimérico, y

- aplicar una tensión al medio polimérico,

El sustrato se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en moléculas de fármaco, partículas inorgánicas, virus, células y moléculas biológicamente activas. A modo de ejemplo, las partículas inorgánicas son partículas de oro.

- 5 De acuerdo con otra realización, los sustratos se seleccionan de moléculas de fármaco, moléculas de profármacos, moléculas candidatas de fármaco, nanopartículas, partículas de oro, tales como nanopartículas de oro, células, virus, bifosfonatos, esteroides, proteoglicanos, colágeno y factores de crecimiento.

- 10 De acuerdo con una realización particular, las moléculas biológicamente activas se seleccionan de un grupo que consiste en proteínas, péptidos, ácidos nucleicos, oligosacáridos, polisacáridos, lípidos, hormonas, factores de crecimiento, anticuerpos.

De acuerdo con una realización particular, el péptido comprende de 2 a y 300 aminoácidos, en donde los aminoácidos son aminoácidos de origen natural y/o aminoácidos no naturales.

De acuerdo con una realización particular, los anticuerpos son anticuerpos quiméricos, humanizados o completamente humanos, y/o un fragmento de unión a antígeno de los mismos.

- 15 De acuerdo con otra realización más, la presente invención se refiere a un andamio que comprende una fibra polimérica que comprende un sustrato, que puede obtenerse mediante el procedimiento de la presente invención.

Los ejemplos específicos no limitativos proporcionados en la descripción dada anteriormente no deben interpretarse como limitantes del alcance y/o la aplicabilidad de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de producción de fibra (119) polimérica, comprendiendo el dispositivo,
  - una cámara (101) abierta para un medio (110) polimérico,
- 5       - medios generadores de voltaje que comprenden un electrodo (108) colocado en la cámara abierta, configurados los medios generadores de voltaje para aplicar un voltaje al medio polimérico,
  - medios de generación de haz de ultrasonido que comprenden un medio (113) para generación de señal configurado para generar una señal de activación de haz de ultrasonido, comprendiendo la señal al menos uno de: un pulso, una ráfaga
- 10       - un transductor (114) de ultrasonido,
  - una membrana (103) eléctricamente aislada pero acústicamente conductora entre la cámara abierta y el transductor de ultrasonido, **caracterizado porque** el dispositivo comprende una cámara (102) sellada entre la membrana (103) y el transductor (114) de ultrasonido, comprendiendo la cámara un material (109) eléctricamente aislante pero acústicamente conductor.
- 15   2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los medios (113) de generación de señal comprenden además medios (116,117) configurados para modificar uno o más de entre: voltaje del transductor, duración del impulso/ráfaga del transductor, frecuencia de repetición del impulso del transductor, contenido de frecuencia del transductor, linealidad/no linealidad de la señal acústica del transductor y características de la señal del transductor.
- 20   3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el dispositivo comprende medios (127) configurados para hacer circular y/o cambiar el material (109) en la cámara (102) sellada.
4. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el material (109) se selecciona entre aceite, en particular aceite mineral, y polímero epoxi sólido.
5. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la membrana (103) comprende tereftalato de polietileno.
- 25   6. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo además el dispositivo
  - una placa (111) colectora conectada a tierra o cargada eléctricamente configurada para recoger la fibra de polímero, y preferiblemente unos medios (115) de manipulación de la placa colectora configurados para mover la placa colectora a lo largo de las direcciones ortogonales x, y, y z.
7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, comprendiendo además el dispositivo:
  - medios (120b) configurados para generar un campo de CA/CC y para guiar la fibra de polímero hacia la placa colectora.
- 30   8. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo además el dispositivo medios (120) configurados para tomar una o más imágenes de un cono de Taylor y/o una fibra (119) de polímero eyectada.
- 35   9. Un procedimiento de producción de fibra de polímero, utilizando un dispositivo de electrohilatura, comprendiendo el procedimiento:
  - proporcionar un medio polimérico,
  - someter el medio polimérico a un haz de ultrasonido en el que el haz de ultrasonido comprende al menos uno de entre: un pulso, una ráfaga, y
- 40       - aplicar un voltaje al medio polimérico,
 

**caracterizado porque**

  - el sometimiento se realiza a través de una cámara sellada que comprende un material eléctricamente aislante pero acústicamente conductor, y a través de una membrana eléctricamente aislante pero acústicamente conductora.
- 45   10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, comprendiendo además el procedimiento recoger la fibra de polímero sobre una placa colectora eléctricamente conectada a tierra o cargada.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, comprendiendo además el procedimiento enfocar un haz de ultrasonido a un cono de Taylor, y variar la amplitud, frecuencia, y/o frecuencia de repetición de pulso del haz de ultrasonido.
- 5 12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, comprendiendo además el procedimiento guiar la fibra de polímero por un campo externo de CA/CC.
13. Un procedimiento de producción de un haz de fibras de polímero que utiliza un dispositivo de electrohilatura que comprende una placa colectora, comprendiendo el procedimiento
- proporcionar un medio polimérico,
  - someter el medio polimérico a una pluralidad de haces de ultrasonido que comprenden al menos uno de: un pulso, una ráfaga,
  - 10 - aplicar un voltaje al medio polimérico,
  - guiar la pluralidad de fibras de polímero a una ubicación sustancialmente igual en la placa colectora,
- y
- hacer girar la placa colectora, **caracterizado porque** el sometimiento se realiza a través de una cámara sellada que comprende un material eléctricamente aislado pero acústicamente conductor, y a través de una membrana eléctricamente aislante pero acústicamente conductora.
- 15
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, comprendiendo el medio polimérico además un disolvente y/o un sustrato.
- 20 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el sustrato se selecciona de entre moléculas de fármaco, moléculas profármaco, moléculas candidatas de fármaco, nanopartículas, partículas de oro, virus y células.

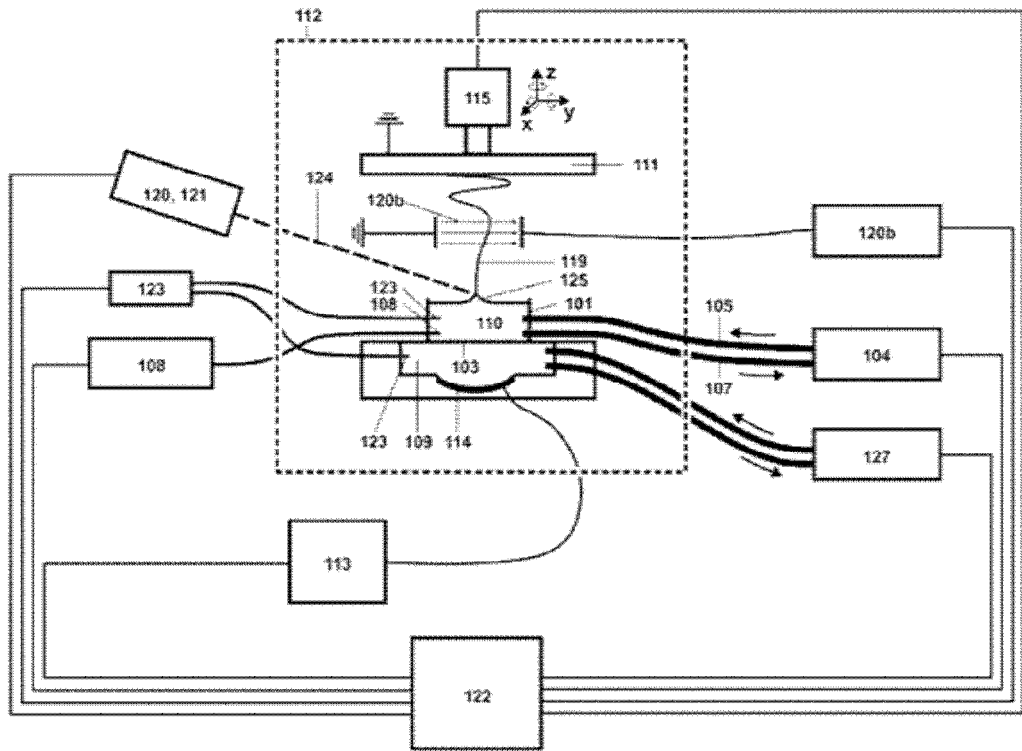


Figura 1 A

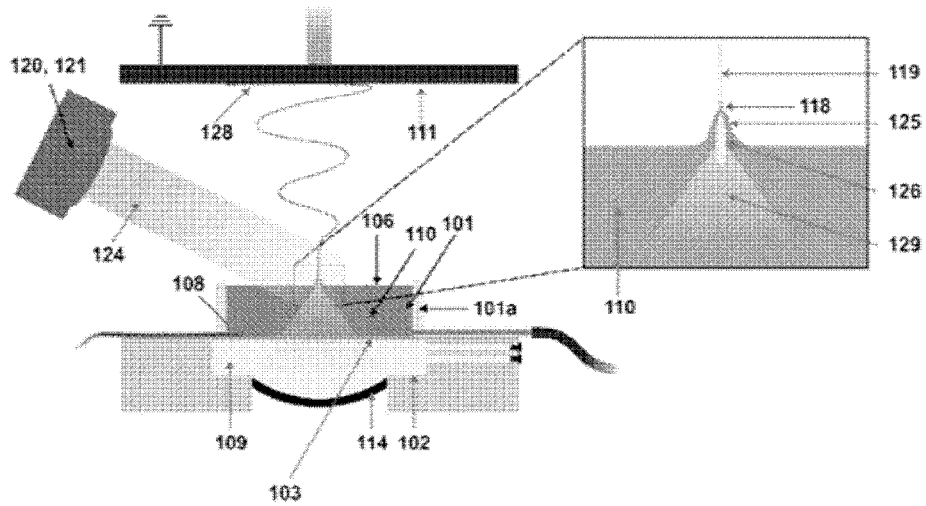


Figura 1 B

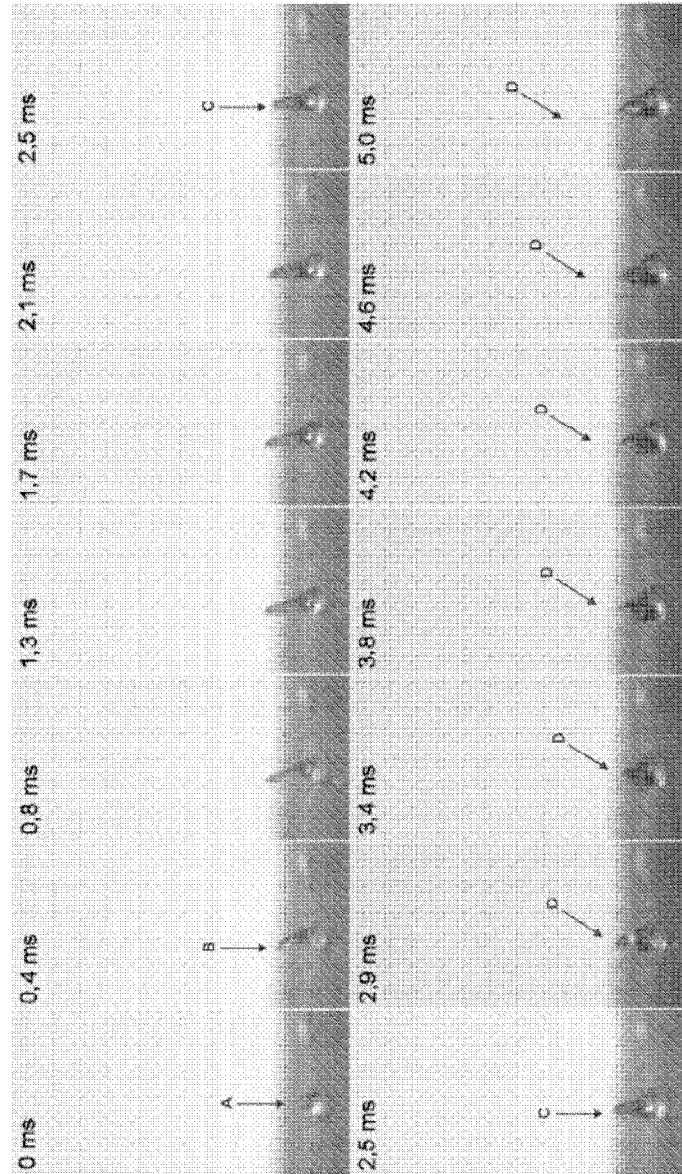


Figura 2

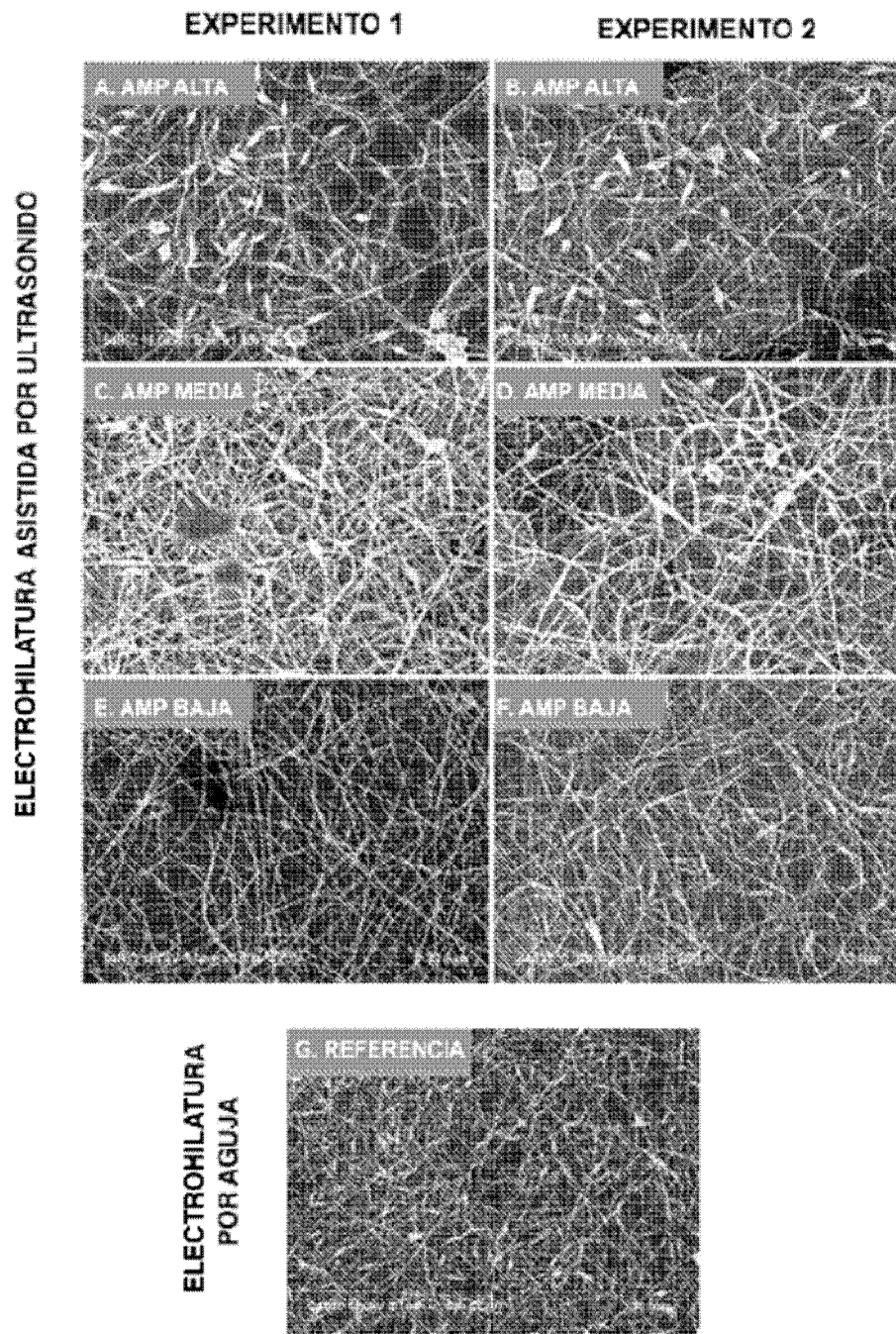


Figura 3A-G



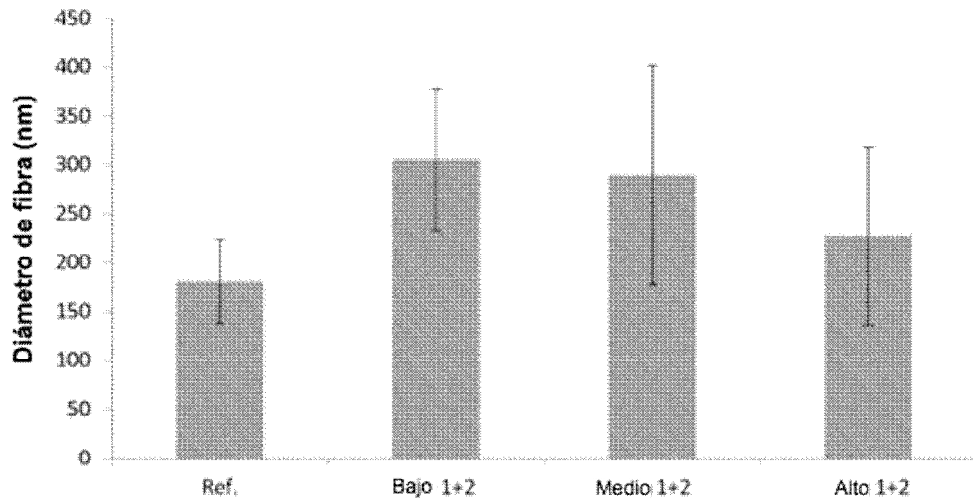


Figura 4

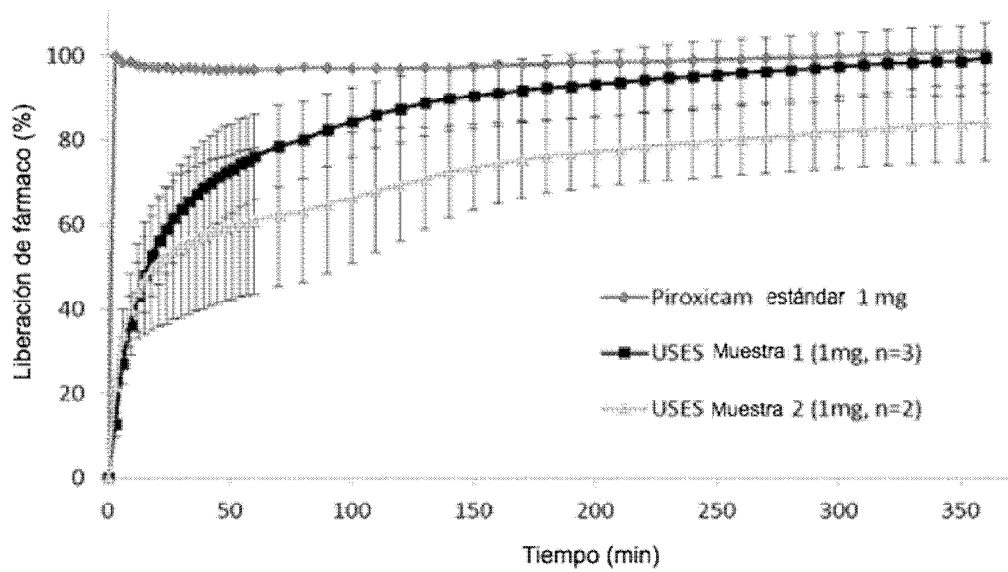


Figura 5

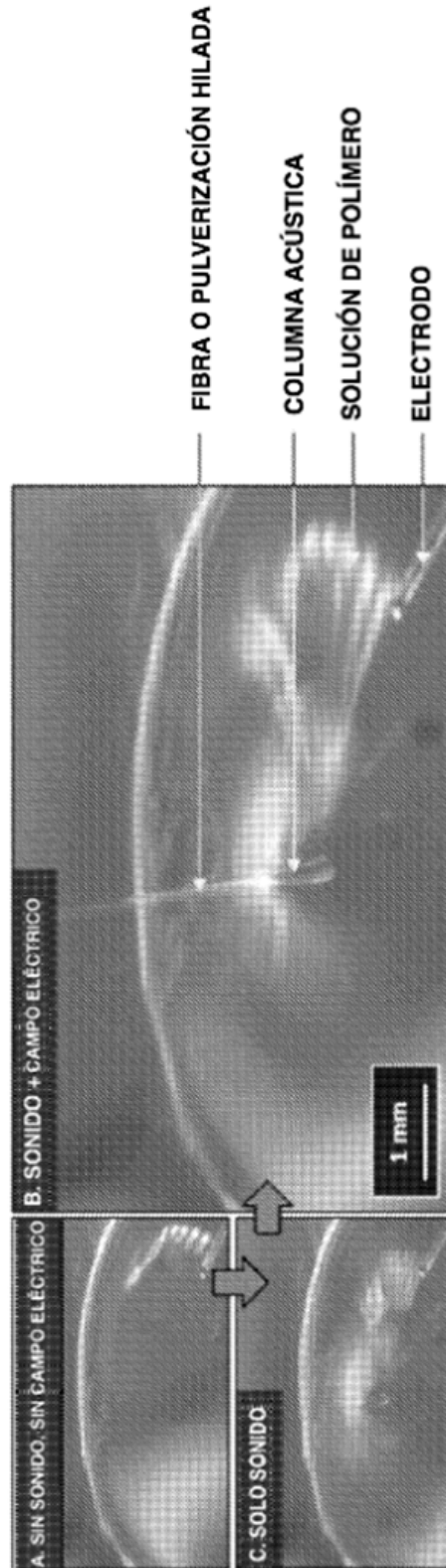


Figura 6



Figura 7

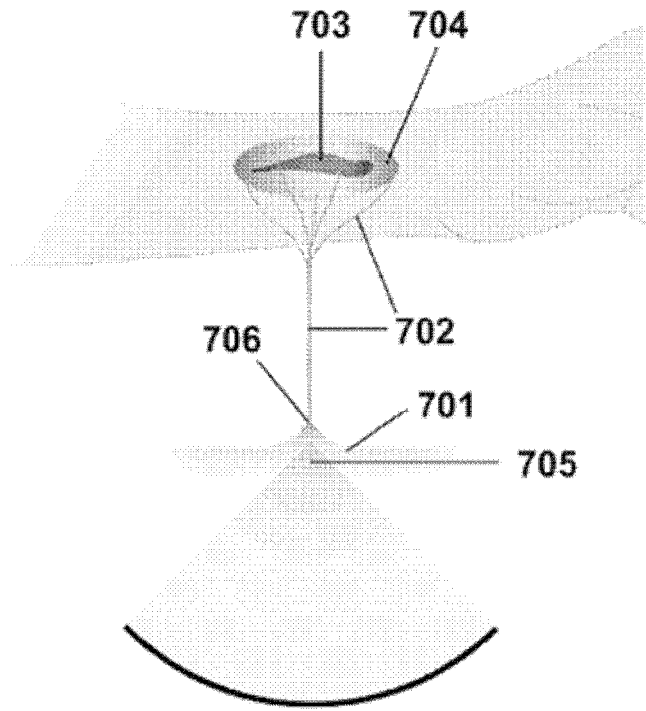


Figura 8